(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055903
(43) 공개일자 2024년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/083 (2006.01) *A61K 31/5517* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 303/28* (2006.01)
C07C 309/64 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/0804 (2013.01)
A61K 31/5517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7012991(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년07월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7005041
원출원일자(국제) 2016년07월21일
심사청구일자 2021년07월16일
(85) 번역문제출일자 2024년04월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/043406
(87) 국제공개번호 WO 2017/015496
국제공개일자 2017년01월26일
(30) 우선권주장
62/195,023 2015년07월21일 미국(US)
62/327,973 2016년04월26일 미국(US)

(71) 출원인
이뮤노젠 아이엔씨
미국 02451-1477 메사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830
(72) 발명자
제라드, 보두앵
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 다트머스 스트리트 69
시즈카, 마나미
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 페이슨 로드 253
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

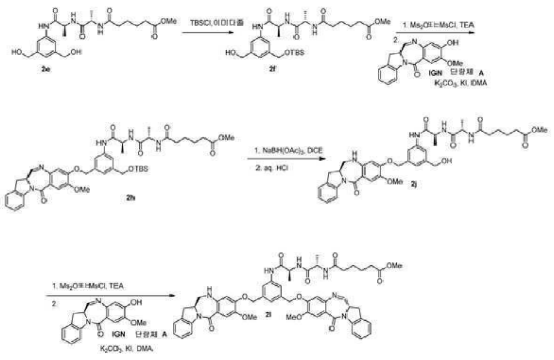
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **세포독성 벤조다이아제핀 유도체의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 인돌리노벤조다이아제핀 이량체 화합물 및 이의 합성 전구물질의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



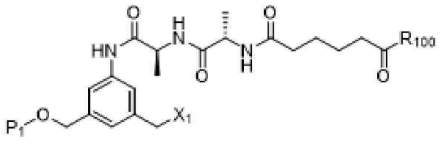
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 303/28 (2013.01)
C07C 309/64 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07F 7/188 (2013.01)
(72) 발명자
밀러, 마이클, 루이스
미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 메이몬트 드라이브 4
실바, 리차드, 에이.
미국 02492 매사추세츠주 니덤 그린데일 애비뉴 587

명 세 서

청구범위

청구항 1

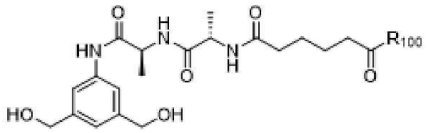
화학식 (3d)의 화합물:



(3d)

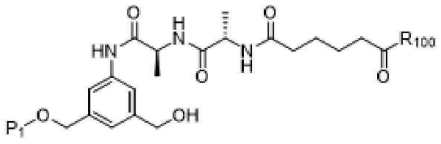
또는 이의 염의 제조 방법이며, 상기 방법은

(i) 화학식 (1d)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시킴으로써 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

화학식 (2d)의 화합물:



(2d)

또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

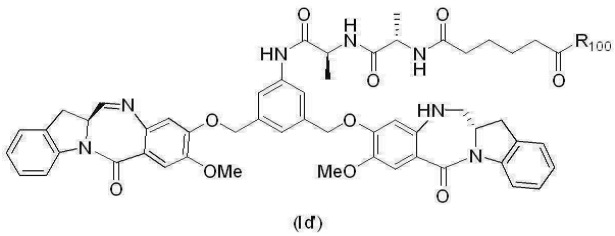
(ii) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고,

여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시인 방법.

청구항 2

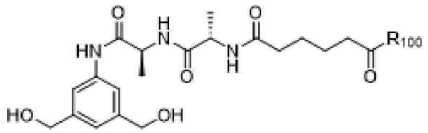
화학식 (Id')의 화합물:



(Id')

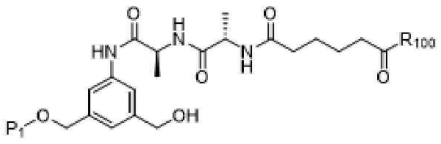
또는 이의 염의 제조 방법이며, 상기 방법은

(i) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

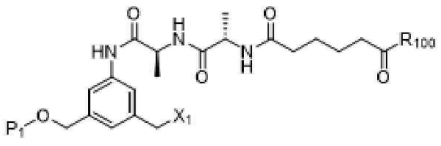
화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



(2d)

;

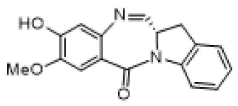
(ii) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



(3d)

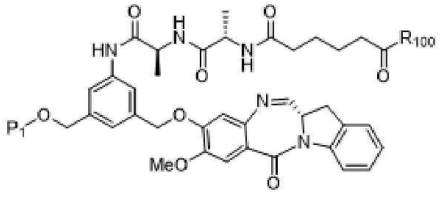
;

(iii) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

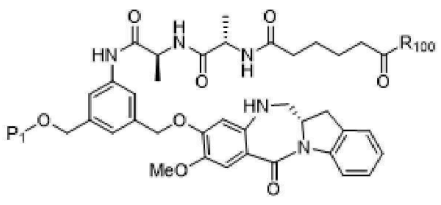
화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



(4d)

;

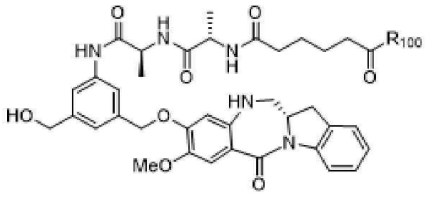
(iv) 화학식 (4d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜, 화학식 (5d)의 화합물을 형성하는 단계,



(5d)

;

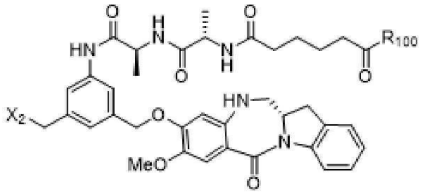
(v) 화학식 (5d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (6d)의 화합물을 형성하는 단계,



(6d)

;

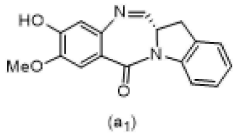
(vi) 화학식 (6d)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (7d)의 화합물을 형성하는 단계,



(7d)

; 그리고

(vii) 화학식 (7d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

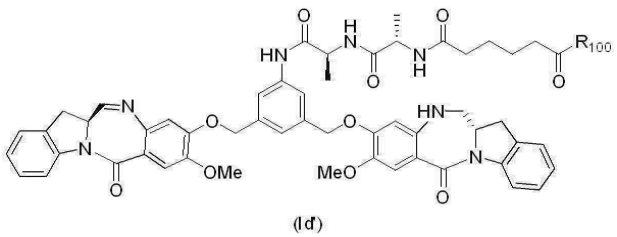
화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고,

여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시인 방법.

청구항 3

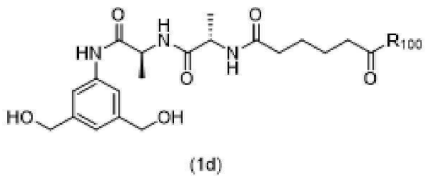
화학식 (Id')의 화합물:



(Id)

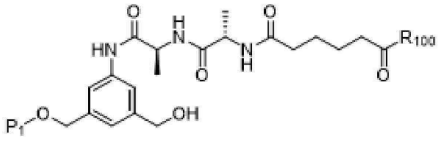
또는 이의 염의 제조 방법이며, 상기 방법은

(i) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

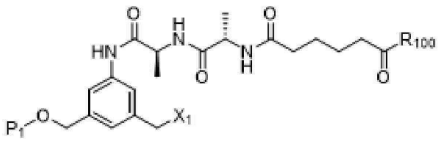
화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



(2d)

;

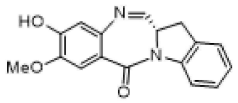
(ii) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



(3d)

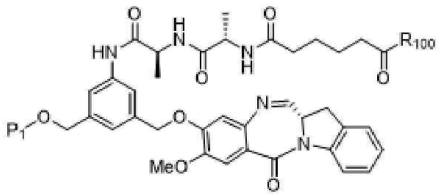
;

(iii) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

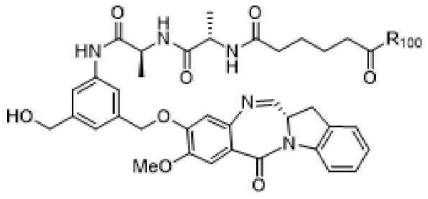
화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



(4d)

;

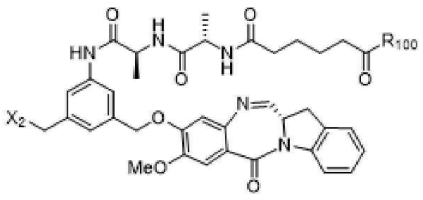
(iv) 화학식 (4d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (9d)의 화합물을 형성하는 단계,



(9d)

;

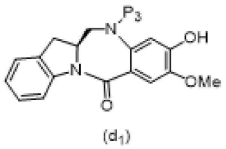
(v) 화학식 (9d)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (10d)의 화합물을 형성하는 단계,



(10d)

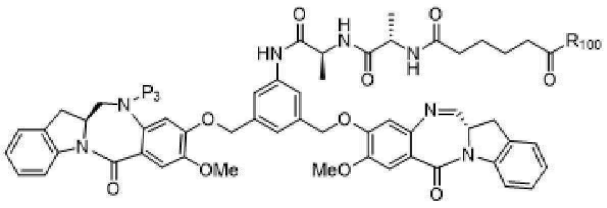
;

(vi) 화학식 (10d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,



(18d)

; 그리고

(vii) P_3가 -H 또는 P_2일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고,

여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); P_2는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시인 방법.

청구항 4

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, X_1으로 나타내어지는 설포네이트 에스터는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트인 방법.

청구항 5

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, X_1으로 나타내어지는 설포네이트 에스터는 메실레이트인 방법.

청구항 6

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (2d)의 화합물을 비-친핵성 염기의 존재하에 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 비-친핵성 염기는 트라이에틸아민, 이미다졸, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘인 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 비-친핵성 염기는 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민인 방법.

청구항 9

청구항 6에 있어서, 설폰화 시약은 메테인설포닉 무수물 또는 메테인설폰일 클로라이드 (MsCl)인 방법.

청구항 10

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, 할로겐화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하며, 할로겐화 시약은 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 포타슘 브로마이

드, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드인 방법.

청구항 11

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹인 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 실릴 보호 그룹은 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸인 방법.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 단계 (i)에서의 반응은 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP), 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU)으로부터 선택된 촉매의 존재하에 실시되는 것인 방법.

청구항 14

청구항 3에 있어서, P_3은 H이고, 화학식 (10d)의 화합물은 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응되어, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 것인 방법.

청구항 15

청구항 2 또는 3에 있어서, X_1은 메실레이트 또는 -Cl이고, P_1은 *tert*-뷰틸다이메틸실릴이고, X_2는 메실레이트인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. §119(e)하에, 2016년 4월 26일 출원된 미국 가특허출원 제 62/327,973호, 및 2015년 7월 21일 출원된 미국 가특허출원 제 62/195,023호의 출원일의 이익을 주장한다. 상기 참고 출원 각각의 모든 내용들은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 세포독성 인돌리노벤조다이아제핀 유도체의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

[0006] 하나의 이민 작용기 및 하나의 아민 작용기를 가지는 인돌리노벤조다이아제핀 이량체의 세포-결합제 접합체는 두 개의 이민 작용기를 가지는 선행 벤조다이아제핀 유도체에 비해 훨씬 더 높은 *생체내* 치료 지수 (최소 유효량에 대한 최대 내량의 비율)를 보임이 밝혀진 바 있다. 예를 들어, WO2012/128868를 참고하라. 하나의 이민 작용기 및 하나의 아민 작용기를 보유한 인돌리노벤조다이아제핀 이량체를 제조하는 선행 기술의 방법은 두 개의 이민 작용기를 가지는 인돌리노벤조다이아제핀 이량체의 부분 환원을 수반한다. 부분 환원 단계는 일반적으로 완전히 환원된 부산물 및 미반응 출발 재료를 형성시키고, 이는 번잡한 정제 단계를 필요로 하며 수율을 저하시킨다.

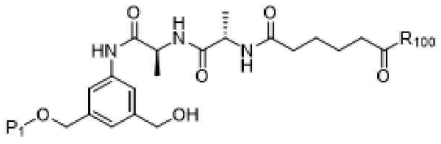
[0007] 그러므로, 대규모 제작 공정에 보다 효과적이고 적절한 인돌리노벤조다이아제핀 이량체의 개선된 제조 방법의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] **발명의 요약**

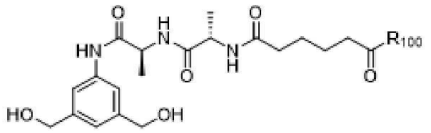
[0009] 본 발명은 인돌리노벤조다이아제핀 이량체 화합물 및 이의 합성 전구물질의 다양한 제조 방법을 제공한다. 선행 기술의 방법에 비해, 본 발명의 방법들은 번잡한 정제 단계를 필요로하지 않으면서 보다 높은 수율로 원하는 이량체 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 방법들은 대규모 제작 공정에 보다 적절하다.

[0010] 제 1 구체예에서, 본 발명은 화학식 (2d)의 화합물,



[0011] (2d)

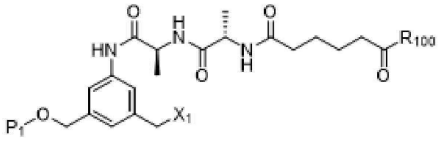
[0012] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (1d)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시킴으로써, 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입시키는 단계를 포함하고,



[0013] (1d)

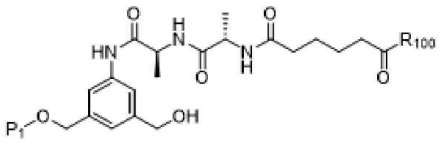
[0014] 여기서 P1은 알코올 보호 그룹이고; R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0015] 제 2 구체예에서, 본 발명은 화학식 (3d)의 화합물,



[0016] (3d)

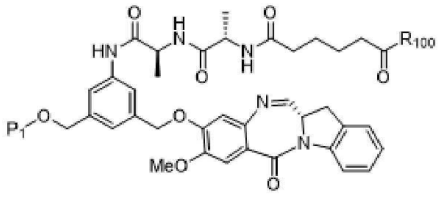
[0017] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0018] (2d)

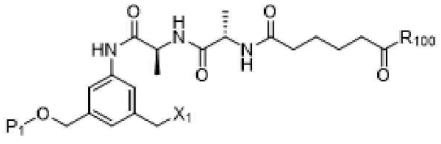
[0019] 여기서 P1은 알코올 보호 그룹이고; X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0020] 제 3 구체예에서, 본 발명은 화학식 (4d)의 화합물,



[0021] (4d)

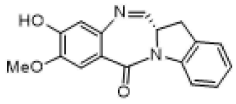
[0022] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (3d)의 화합물을



(3d)

[0023]

[0024] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

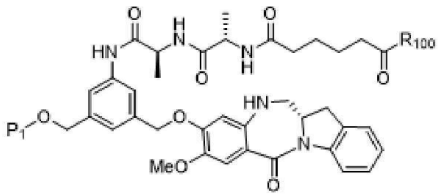


(a_1)

[0025]

[0026] 여기서 P1은 알코올 보호 그룹이고; X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

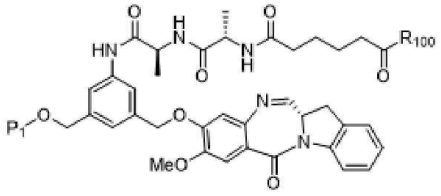
[0027] 제 4 구체예에서, 본 발명은 화학식 (5d)의 화합물,



(5d)

[0028]

[0029] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4d)의 화합물을

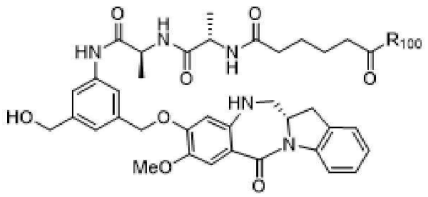


(4d)

[0030]

[0031] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

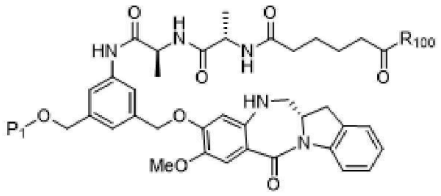
[0032] 제 5 구체예에서, 본 발명은 화학식 (6d)의 화합물,



(6d)

[0033]

[0034] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5d)의 화합물을

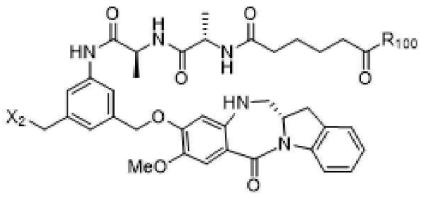


(5d)

[0035]

[0036] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

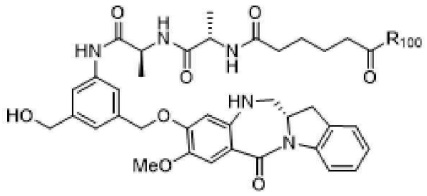
[0037] 제 6 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d)의 화합물,



(7d)

[0038]

[0039] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (6d)의 일차 알코올 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

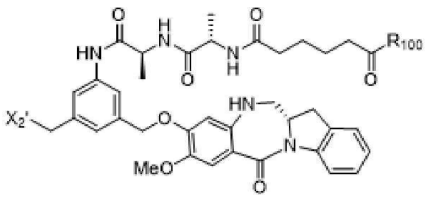


(6d)

[0040]

[0041] 여기서 X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

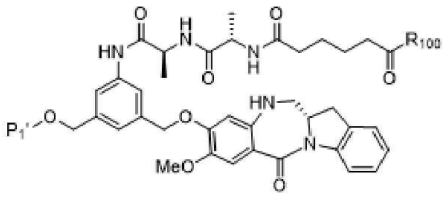
[0042] 제 7 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d")의 화합물,



(7d")

[0043]

[0044] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5d")의 화합물을



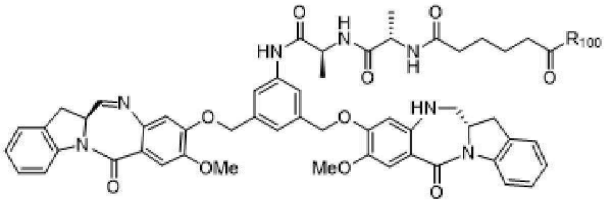
(5d")

[0045]

[0046] 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1' 은 산 분해성 알코올 보호 그

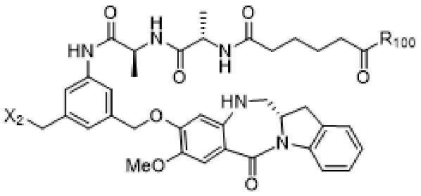
룹이고; X_2' 은 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0047] 제 8 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



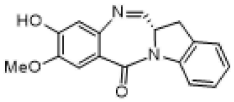
[0048] (Id')

[0049] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (7d)의 화합물을



[0050] (7d)

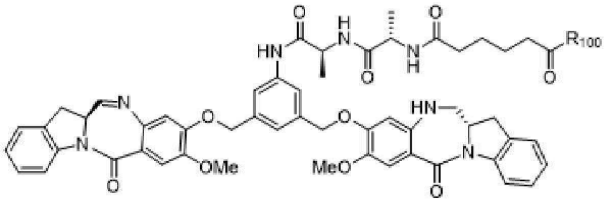
[0051] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0052] (a_1)

[0053] 여기서 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이고; 그리고, X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임).

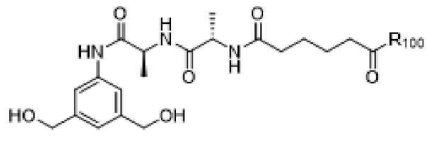
[0054] 제 9 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



[0055] (Id')

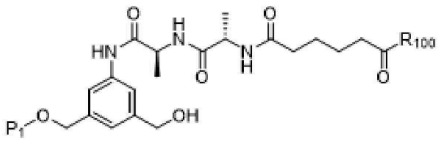
[0056] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 형성 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함하는 방법:

[0057] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



[0058] (1d)

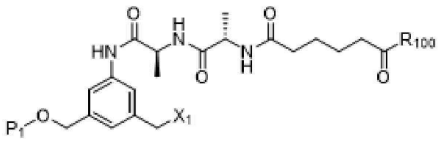
[0059] 화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



(2d)

[0060] ;

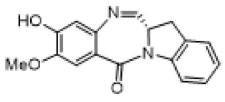
[0061] (2) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



(3d)

[0062] ;

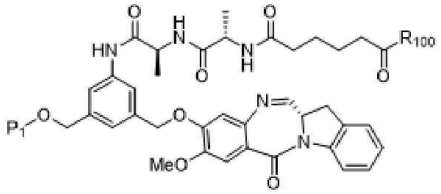
[0063] (3) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0064]

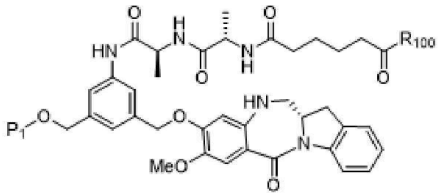
[0065] 화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



(4d)

[0066] ;

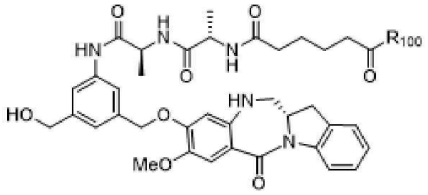
[0067] (4) 화학식 (4d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5d)의 화합물을 형성하는 단계,



(5d)

[0068] ;

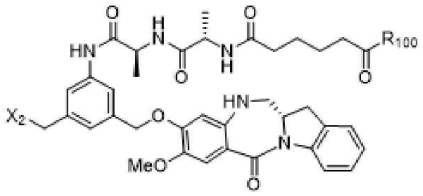
[0069] (5) 화학식 (5d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (6d)의 화합물을 형성하는 단계,



(6d)

[0070] ;

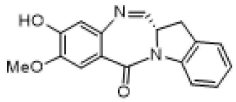
[0071] (6) 화학식 (6d)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (7d)의 화합물을 형성하는 단계;



(7d)

[0072] ; 및

[0073] (7) 화학식 (7d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

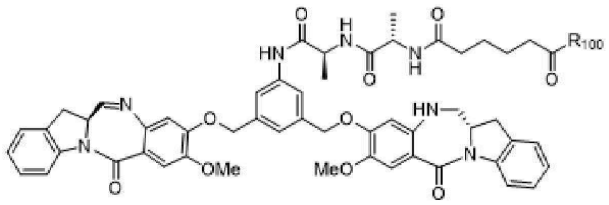


(a_1)

[0074]

[0075] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0076] 제 10 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

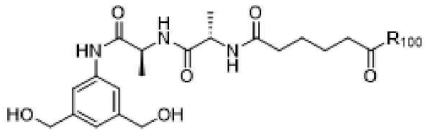


(Id')

[0077]

[0078] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

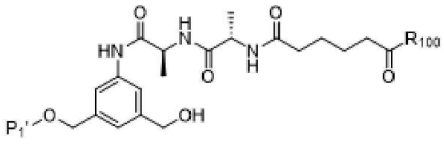
[0079] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

[0080]

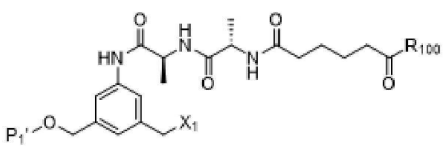
[0081] 화학식 (2d")의 화합물을 형성하는 단계,



(2d")

[0082] ;

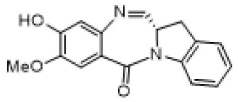
[0083] (2) 화학식 (2d")의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d")의 화합물을 형성하는 단계,



(3d")

[0084] ;

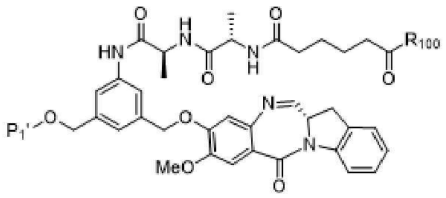
[0085] (3) 화학식 (3d")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0086]

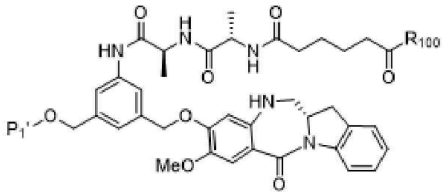
[0087] 화학식 (4d")의 화합물을 형성하는 단계,



(4d")

[0088] ;

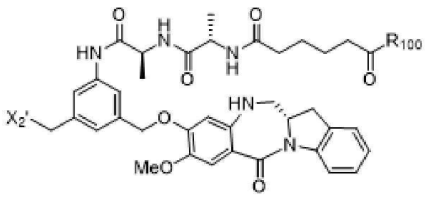
[0089] (4) 화학식 (4d")의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5d")의 화합물을 형성하는 단계,



(5d")

[0090] ;

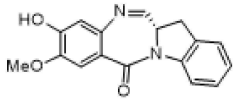
[0091] (5) 화학식 (5d")의 화합물을 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시켜 화학식 (7d")의 화합물을 형성하는 단계,



(7d")

[0092] ;

[0093] (6) 화학식 (7d")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

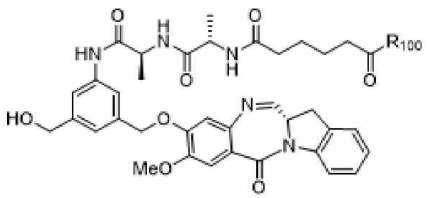


(a_1)

[0094]

[0095] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_2'은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 9 구체예에 기재된 바와 같다.

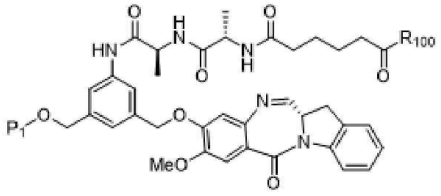
[0096] 제 11 구체예에서, 본 발명은 화학식 (9d)의 화합물,



(9d)

[0097]

[0098] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4d)의 화합물을

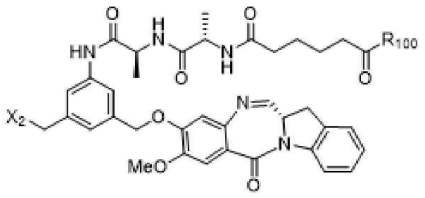


(4d)

[0099]

[0100] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

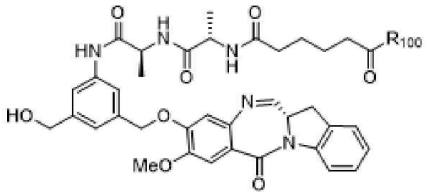
[0101] 제 12 구체예에서, 본 발명은 화학식 (10d)의 화합물,



(10d)

[0102]

[0103] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (9d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고,

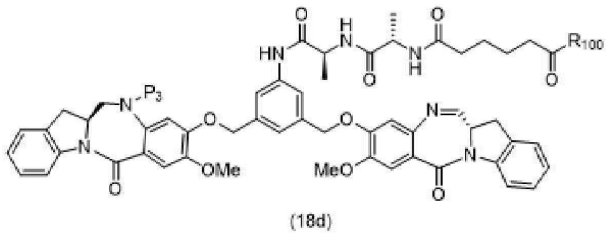


(9d)

[0104]

[0105] 여기서 X_2는 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임)이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

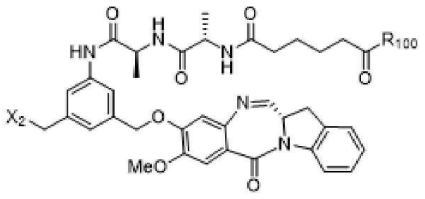
[0106] 제 13 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,



(18d)

[0107]

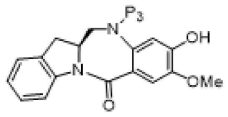
[0108] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10d)의 화합물을



(10d)

[0109]

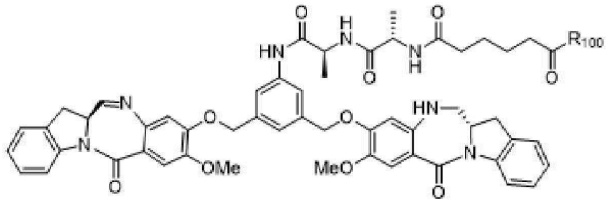
[0110] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0111] (d_1)

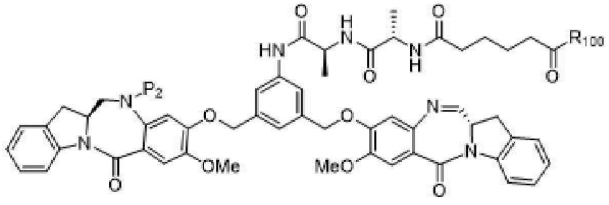
[0112] 여기서 X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이며: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); P_3는 H 또는 P_2이고; P_2는 아민 보호 그룹이며; R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0113] 제 14 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



[0114] (Id')

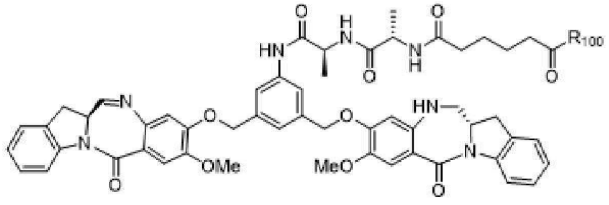
[0115] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (11d)의 화합물을



[0116] (11d)

[0117] 아민 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_2는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

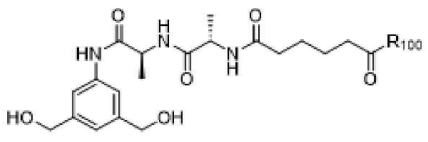
[0118] 제 15 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



[0119] (Id')

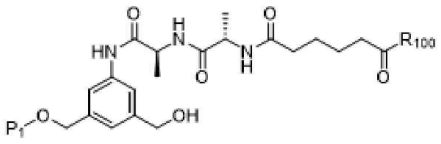
[0120] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0121] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



[0122] (1d)

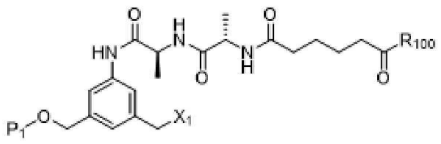
[0123] 화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



(2d)

[0124] ;

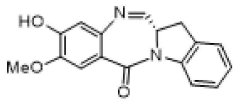
[0125] (2) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



(3d)

[0126] ;

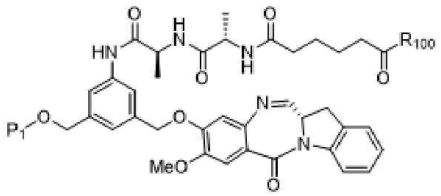
[0127] (3) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0128]

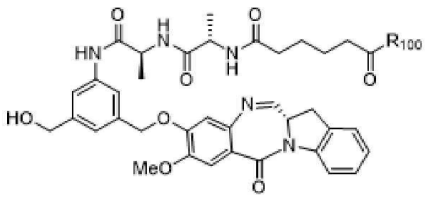
[0129] 화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



(4d)

[0130] ;

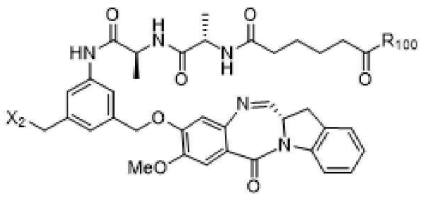
[0131] (4) 화학식 (4d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (9d)의 화합물을 형성하는 단계,



(9d)

[0132]

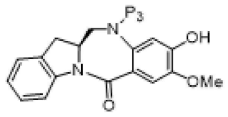
[0133] (5) 화학식 (9d)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (10d)의 화합물을 형성하는 단계,



(10d)

[0134] ;

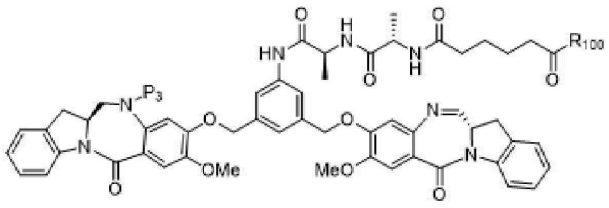
[0135] (6) 화학식 (10d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0136]

[0137] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

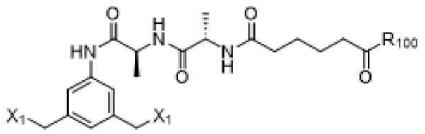


(18d)

[0138] ; 그리고

[0139] (7) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임); P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

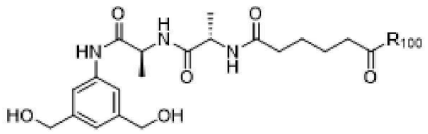
[0140] 제 16 구체예에서, 본 발명은 화학식 (12d)의 화합물,



(12d)

[0141] ,

[0142] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (1d)의 화합물을

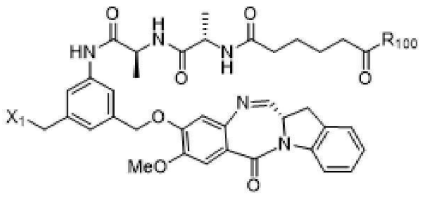


(1d)

[0143]

[0144] 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이고); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

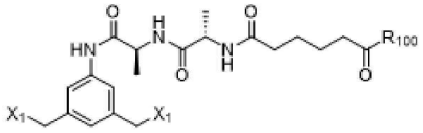
[0145] 제 17 구체예에서, 본 발명은 화학식 (10d')의 화합물,



(10d')

[0146]

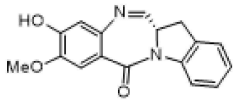
[0147] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (12d)의 화합물을



(12d)

[0148]

[0149] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

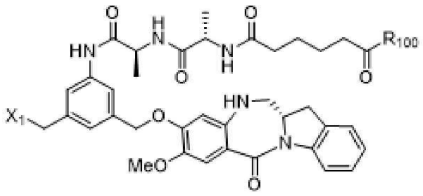


(a_1)

[0150]

[0151] 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임)이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

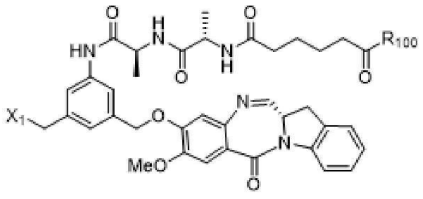
[0152] 제 18 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d')의 화합물,



(7d')

[0153] ,

[0154] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10d')의 화합물,

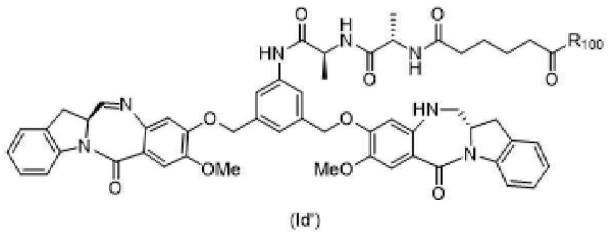


(10d')

[0155]

[0156] 또는 이의 염을 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임)이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0157] 제 19 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

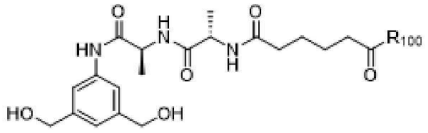


(Id')

[0158]

[0159] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

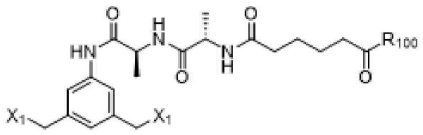
[0160] (1) 화학식 (1d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜,



(1d)

[0161]

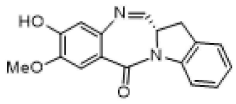
[0162] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



(12d)

[0163] ;

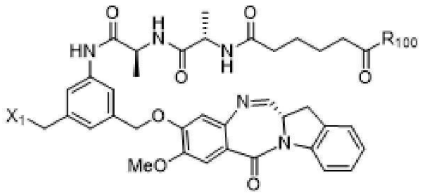
[0164] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0165]

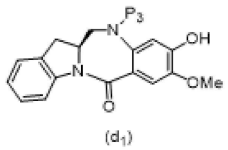
[0166] 화학식 (10d')의 화합물을 형성하는 단계,



(10d')

[0167] ;

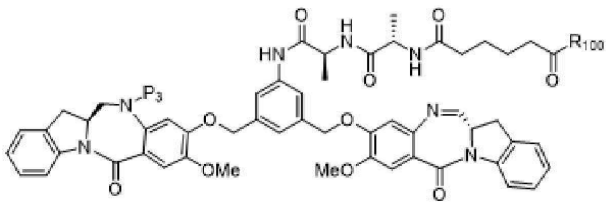
[0168] (3) 화학식 (10d')의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0169]

[0170] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

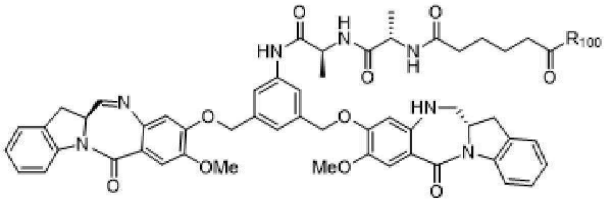


(18d)

[0171] ; 그리고

[0172] (4) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임)이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0173] 제 20 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id’)의 화합물,

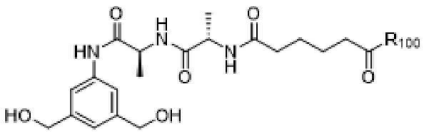


(Id')

[0174]

[0175] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

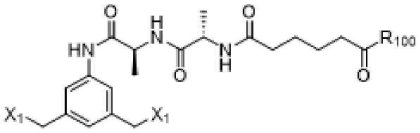
[0176] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (1d)의 화합물과 반응시켜,



(1d)

[0177]

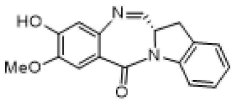
[0178] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



(12d)

[0179] ;

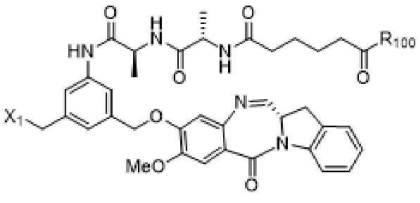
[0180] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0181]

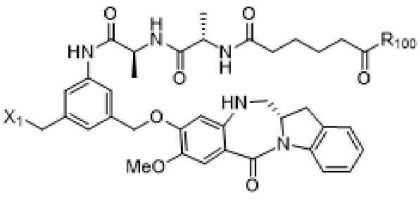
[0182] 화학식 (10d')의 화합물을 형성하는 단계,



(10d')

[0183] ;

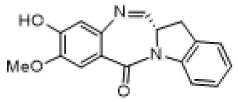
[0184] (3) 화합물 (10d’)을 이민 환원 시약과 반응시켜 화합물 (7d’)을 형성하는 단계,



(7d')

[0185] ,

[0186] (4) 화학식 (7d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

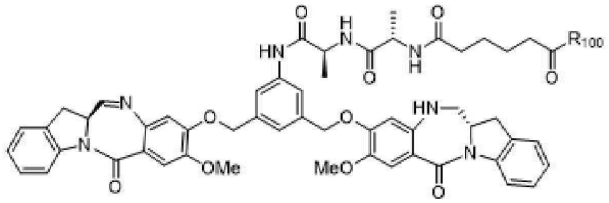


(a_1)

[0187]

[0188] 화학식 (Id')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이고); 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0189] 제 21 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

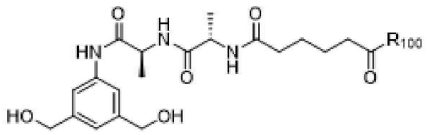


(Id')

[0190]

[0191] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

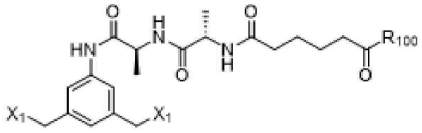
[0192] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (1d)의 화합물과 반응시켜,



(1d)

[0193]

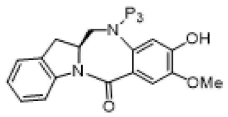
[0194] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



(12d)

[0195] ;

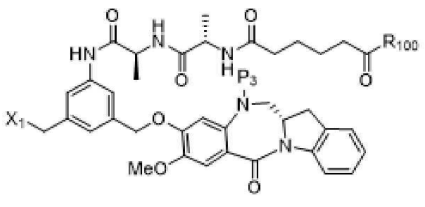
[0196] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0197]

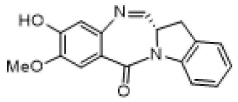
[0198] 화학식 (7d1')의 화합물을 형성하는 단계,



(7d1')

[0199] ;

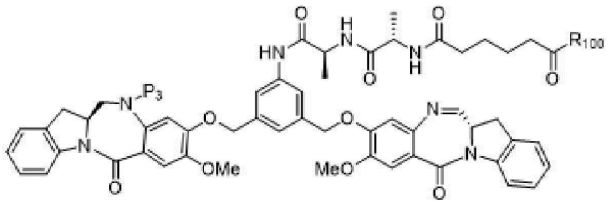
[0200] (3) 화학식 (7d1')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0201]

[0202] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

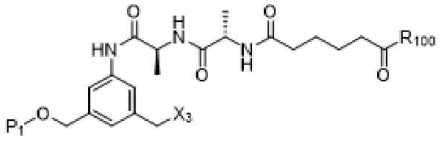


(18d)

[0203] ; 그리고

[0204] (4) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터 (바람직하게는, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터임)이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

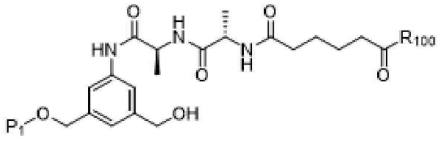
[0205] 제 22 구체예에서, 본 발명은 화학식 (13d)의 화합물,



(13d)

[0206]

[0207] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 염소화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

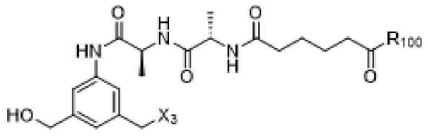


(2d)

[0208]

[0209] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

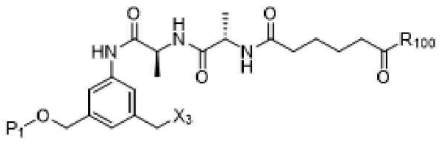
[0210] 제 23 구체예에서, 본 발명은 화학식 (14d)의 화합물,



(14d)

[0211]

[0212] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (13d)의 화합물을



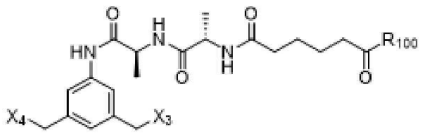
(13d)

[0213]

[0214] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_3는 -Cl이고; 그리고

R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

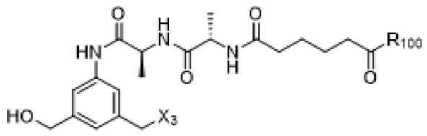
[0215] 제 24 구체예에서, 본 발명은 화학식 (15d)의 화합물:



(15d)

[0216]

[0217] 또는 이의 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

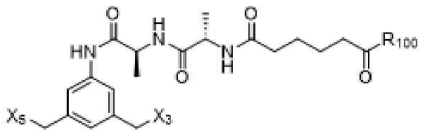


(14d)

[0218] ,

[0219] X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터 (바람직하게는, X_4는 설포네이트 에스터)이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

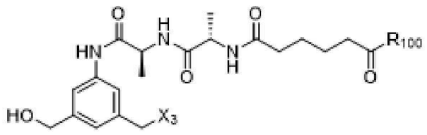
[0220] 제 25 구체예에서, 본 발명은 화학식 (20d)의 화합물,



(20d)

[0221]

[0222] 또는 이의 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 브롬화 시약 또는 아이오다이드화 시약을 화학식 (14d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

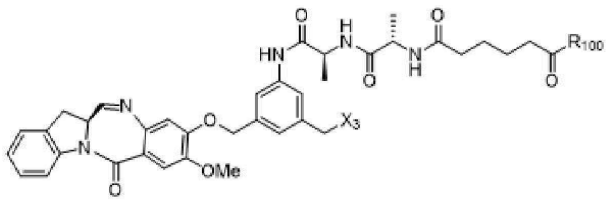


(14d)

[0223]

[0224] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

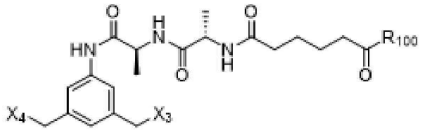
[0225] 제 26 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물:



(16d)

[0226] ,

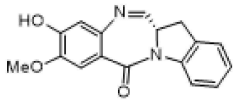
[0227] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (15d)의 화합물을



(15d)

[0228]

[0229] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

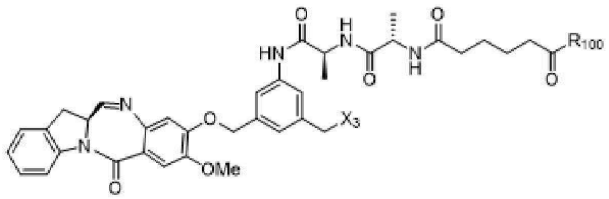


(a_1)

[0230] ,

[0231] X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터 (바람직하게는, X_4는 설포네이트 에스터)이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

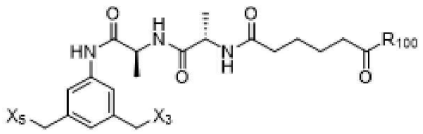
[0232] 제 27 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물,



(16d)

[0233] ,

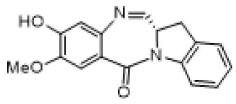
[0234] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20d)의 화합물을



(20d)

[0235]

[0236] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

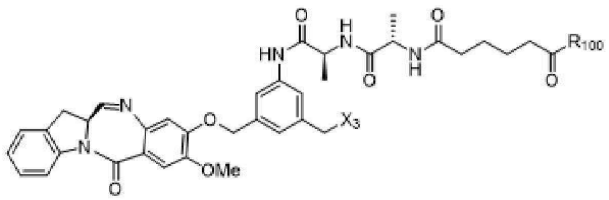


(a_1)

[0237] ,

[0238] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

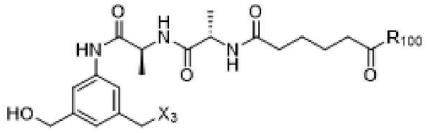
[0239] 제 28 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물,



(16d)

[0240] ,

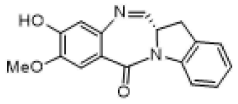
[0241] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (14d)의 화합물을



(14d)

[0242]

[0243] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

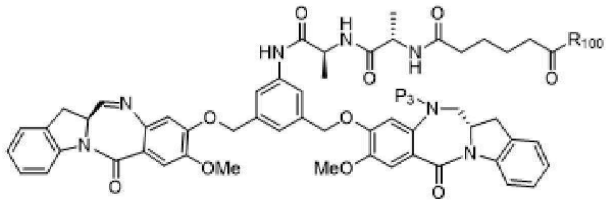


(a_1)

[0244] ,

[0245] 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

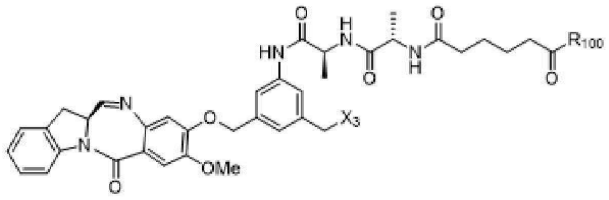
[0246] 제 29 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물:



(18d)

[0247] ,

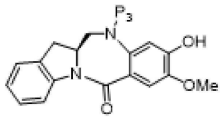
[0248] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (16d)의 화합물을:



(16d)

[0249]

[0250] 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:

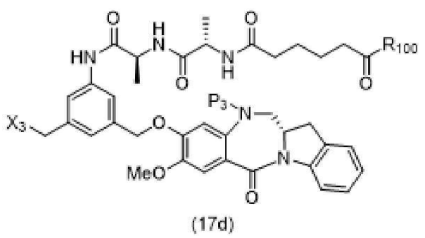


(d_1)

[0251] ,

[0252] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

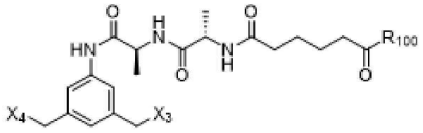
[0253] 제 30 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물:



(17d)

[0254]

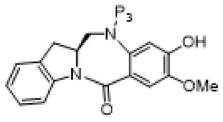
[0255] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (15d)의 화합물을



(15d)

[0256]

[0257] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

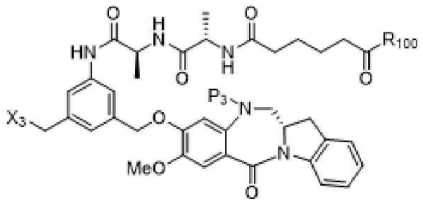


(d_1)

[0258] ,

[0259] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터 (바람직하게는, X_4는 설포네이트 에스터)이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

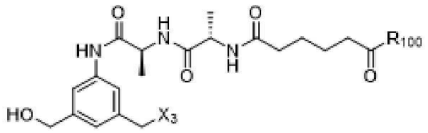
[0260] 제 31 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물,



(17d)

[0261]

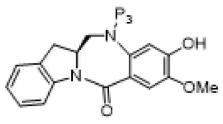
[0262] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (14d)의 화합물을



(14d)

[0263]

[0264] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

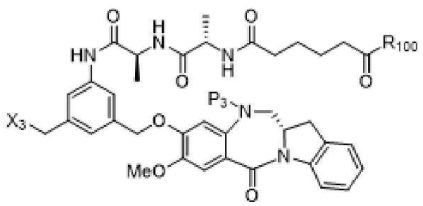


(d_1)

[0265]

[0266] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

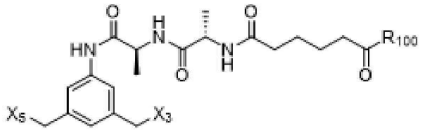
[0267] 제 32 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물:



(17d)

[0268]

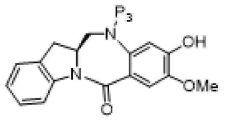
[0269] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20d)의 화합물을



(20d)

[0270]

[0271] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

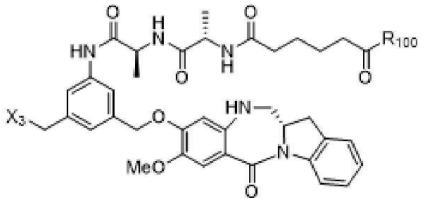


(d_1)

[0272] ,

[0273] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

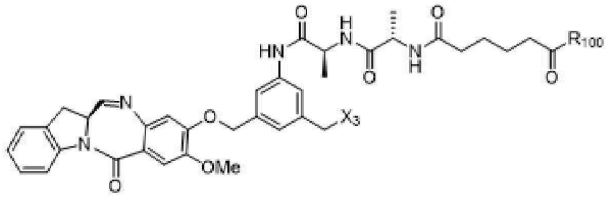
[0274] 제 33 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d')의 화합물:



(17d')

[0275] ,

[0276] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (16d)의 화합물을

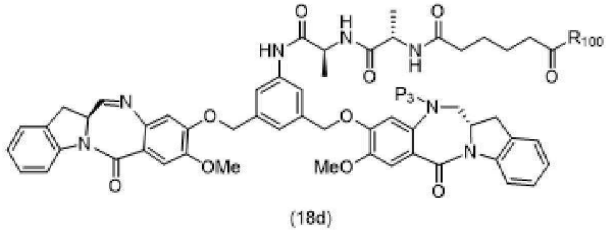


(16d)

[0277]

[0278] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

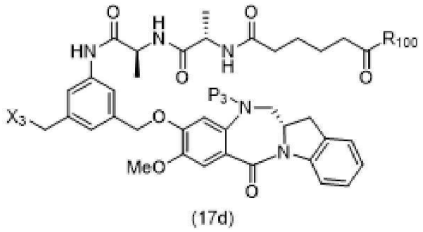
[0279] 제 34 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,



(18d)

[0280]

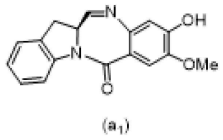
[0281] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (17d)의 화합물을:



(17d)

[0282]

[0283] 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:

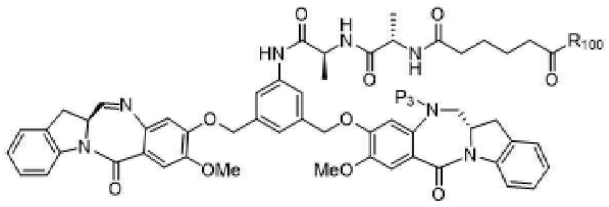


(a_1)

[0284]

[0285] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0286] 제 35 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

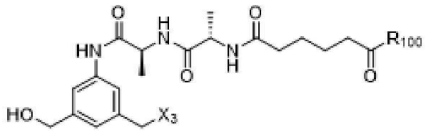


(18d)

[0287]

[0288] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

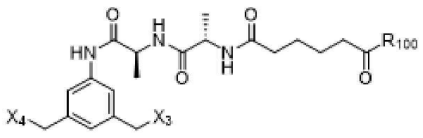
[0289] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0290] ,

[0291] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (15d)의 화합물:

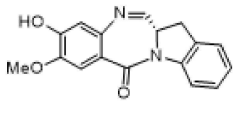


(15d)

[0292] ,

[0293] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

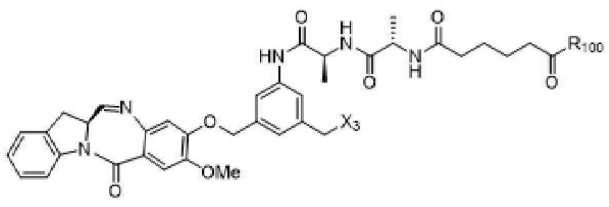
[0294] (2) 화학식 (15a)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0295] ,

[0296] 화학식 (16d)의 화합물:

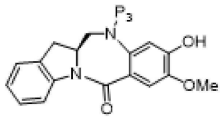


(16d)

[0297] ,

[0298] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0299] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

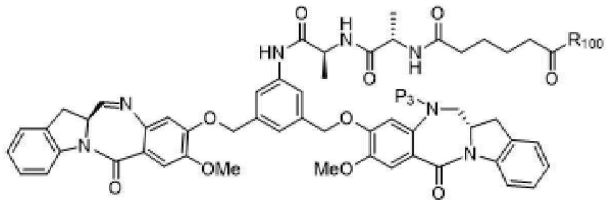


(d_1)

[0300]

[0301] 화학식 (18d)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터(바람직하게는, 설포네이트 에스터)이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0302] 제 36 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

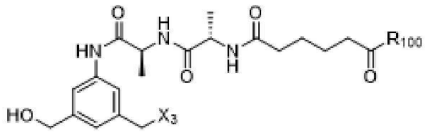


(18d)

[0303]

[0304] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

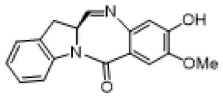
[0305] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0306] ,

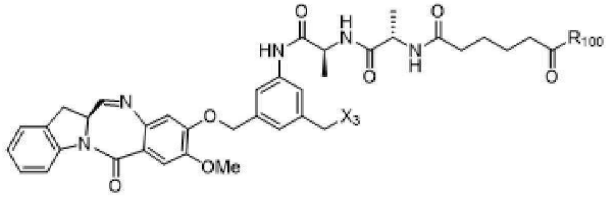
[0307] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0308] ,

[0309] 화학식 (16d)의 화합물:

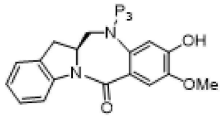


(16d)

[0310] ,

[0311] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0312] (2) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

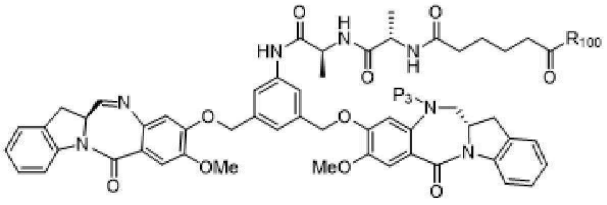


(d_1)

[0313]

[0314] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

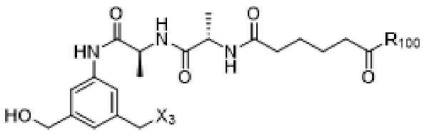
[0315] 제 37 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,



[0316] (18d)

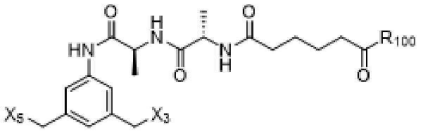
[0317] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0318] (1) 할로겐화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



[0319] (14d) ,

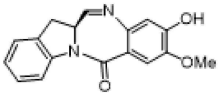
[0320] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 (20d)의 화합물:



[0321] (20d) ,

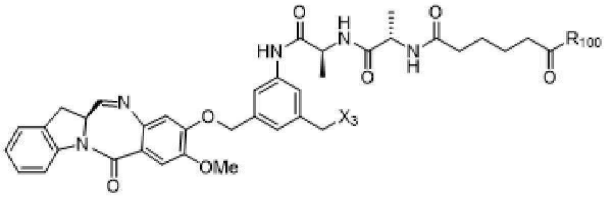
[0322] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[0323] (2) 화학식 (20d)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



[0324] (a_1) ,

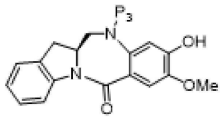
[0325] 화학식 (16d)의 화합물:



[0326] (16d) ,

[0327] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0328] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

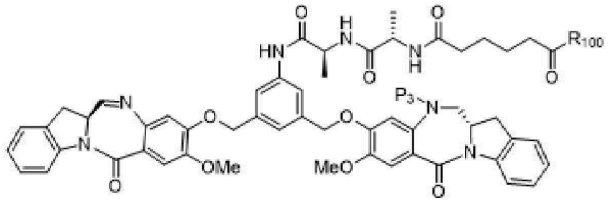


(d1)

[0329]

[0330] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0331] 제 38 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

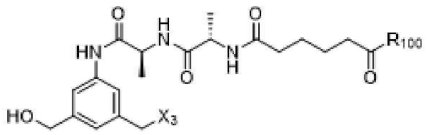


(18d)

[0332]

[0333] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

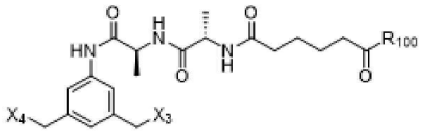
[0334] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0335] ,

[0336] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 (15d)의 화합물:

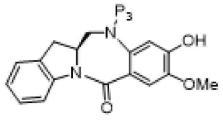


(15d)

[0337] ,

[0338] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

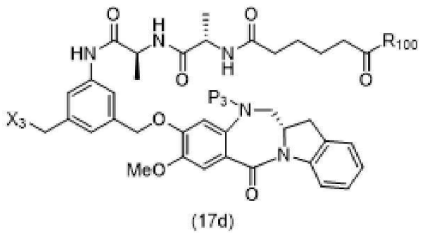
[0339] (2) 화학식 (15d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d1)

[0340] ,

[0341] 화학식 (17d)의 화합물:

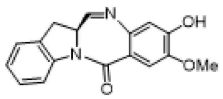


(17d)

[0342] ,

[0343] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0344] (3) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

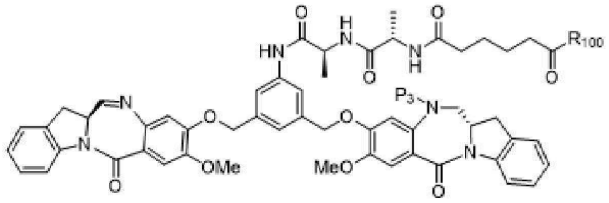


(a_1)

[0345]

[0346] 화학식 (18d)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터(바람직하게는, 설포네이트 에스터)이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0347] 제 39 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

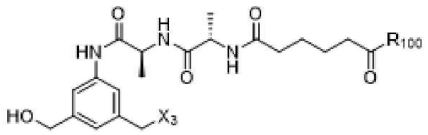


(18d)

[0348]

[0349] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

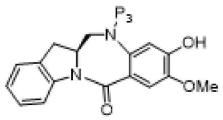
[0350] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0351] ,

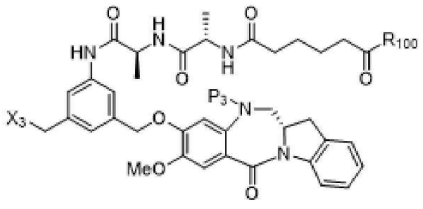
[0352] 또는 이의 염을, 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0353] ,

[0354] 화학식 (17d)의 화합물:

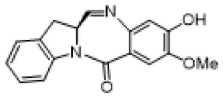


(17d)

[0355] ,

[0356] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0357] (2) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

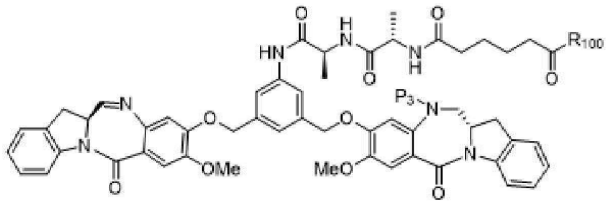


(a_1)

[0358]

[0359] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0360] 제 40 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

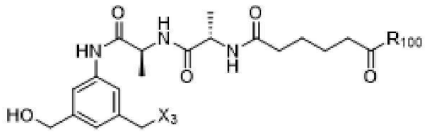


(18d)

[0361]

[0362] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

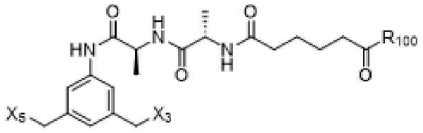
[0363] (1) 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0364] ,

[0365] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

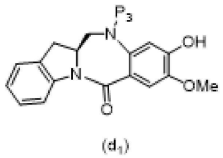


(20d)

[0366] ,

[0367] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

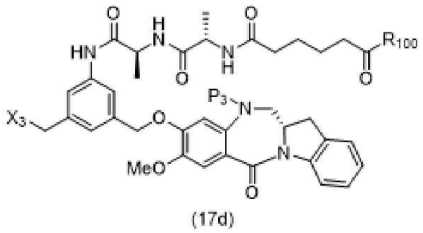
[0368] (2) 화학식 (20d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0369] ,

[0370] 화학식 (17d)의 화합물:

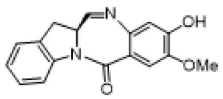


(17d)

[0371] ,

[0372] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0373] (3) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

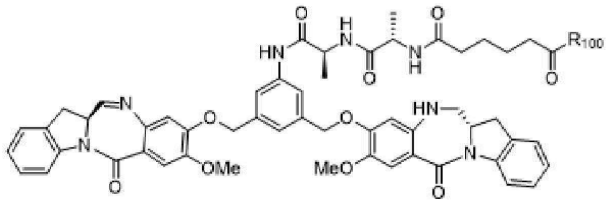


(a_1)

[0374]

[0375] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0376] 제 41 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

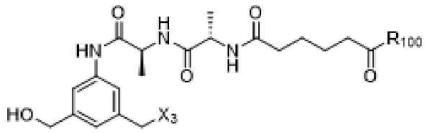


(Id')

[0377]

[0378] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

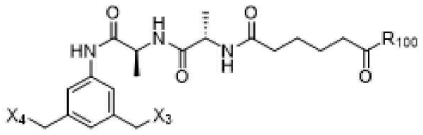
[0379] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0380] ,

[0381] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 (15d)의 화합물:

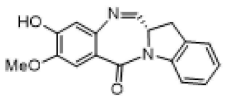


(15d)

[0382] ,

[0383] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

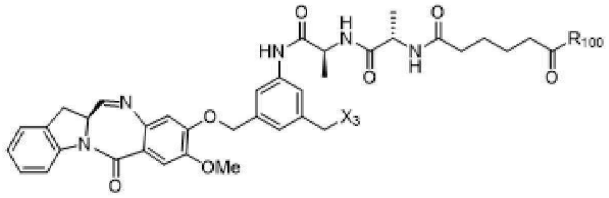
[0384] (2) 화학식 (15d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0385] ,

[0386] 화학식 (16d)의 화합물:

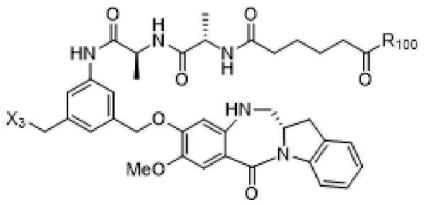


(16d)

[0387] ,

[0388] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[0389] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물;

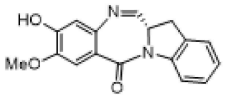


(17d')

[0390] ,

[0391] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0392] (4) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

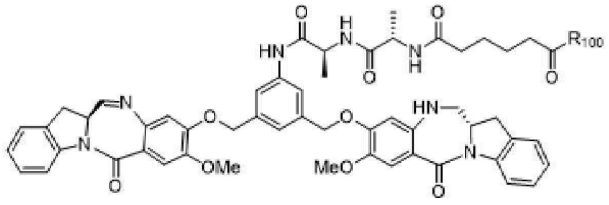


(a_1)

[0393] ,

[0394] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고 (바람직하게는, 설포네이트 에스터); P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_2는 아민 보호 그룹임이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0395] 제 42 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

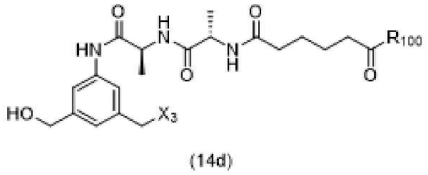


(Id')

[0396]

[0397] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

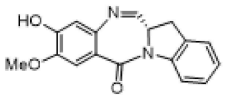
[0398] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[0399] ,

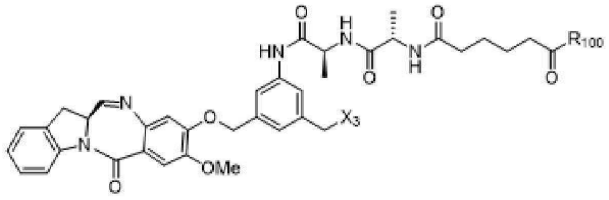
[0400] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a1)

[0401] ,

[0402] 화학식 (16d)의 화합물:

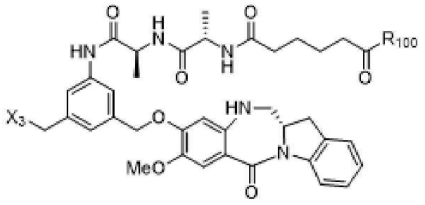


(16d)

[0403] ,

[0404] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[0405] (2) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물:

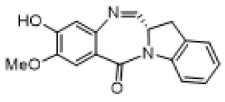


(17d')

[0406] ,

[0407] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0408] (3) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

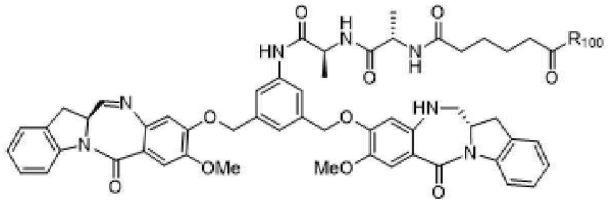


(a1)

[0409] ,

[0410] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0411] 제 43 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

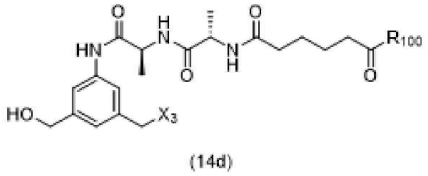


(Id')

[0412]

[0413] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

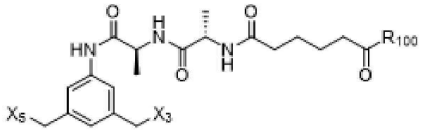
[0414] (1) 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14d)

[0415] ,

[0416] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

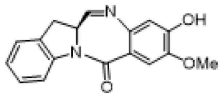


(20d)

[0417] ,

[0418] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

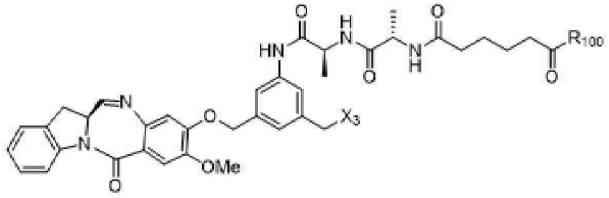
[0419] (2) 화학식 (20d)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0420] ,

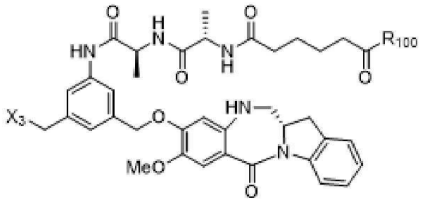
[0421] 화학식 (16d)의 화합물을 형성하는 단계:



(16d)

[0422] ,

[0423] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물:

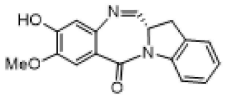


(17d')

[0424] ,

[0425] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[0426] (4) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



(a_1)

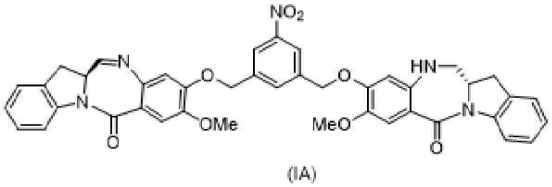
[0427] ,

[0428] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0429] 제 34 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

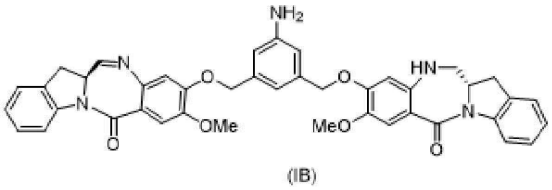
[0430] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0431] (1) 화학식 (IA)의 화합물을:

[0432] 

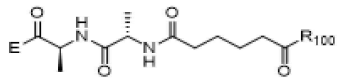
(IA)
,

[0433] 환원제와 반응시켜, 화학식 (IB)의 화합물을 형성하는 단계:

[0434] 

(IB)
; 그리고

[0435] (2) 화학식 (IB)의 화합물을 화학식 (L1)의 화합물과 반응시켜,

[0436] 

,

[0437] 화학식 (Id)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 E는 -OH, 할라이드 또는 또는 -C(=O)E이고 이는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0438] 본 발명의 방법에 기재된 화합물들 또한 본 발명에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0439] **도면의 간단한 설명**

도 1-13은 본 발명의 방법들에 관한 예시 반응식들을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0440] **발명의 상세한 설명**

[0441] 이제 본 발명의 특정 구체예들을 참고하여 상세히 설명할 것이며, 이러한 예들은 수반하는 구조 및 화학식으로 설명된다. 본 발명을 수많은 구체예들과 관련하여 기재하게 되지만, 이러한 구체예들은 본 발명을 이들 구체예들에 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 할 것이다. 그와 반대로, 본 발명은 본 발명의 사상 및 범위에 속하는 모든 변형예, 균등예, 및 대안예들을 청구범위에 정의된 바와 같이 포괄하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 것들과 유사하거나 균등한 많은 방법들 및 재료들을 알고 있을 것이며, 이들은 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다.

[0442] 본 명세서에 기재된 임의의 구체예들은 명확하게 배제하거나 부적절하지 않는 한, 본 발명의 하나 이상의 다른 구체예들과 조합될 수 있음을 이해하여야 한다. 구체예들의 조합은 복수의 종속항들을 통해 청구범위에 기재된 특정 조합들에 제한되지 않는다.

[0443] 정의

[0444] 본 명세서에서 사용 시 "**알킬**"은 1 내지 20개 탄소 원자들의 포화 선형 또는 분지형-사슬 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬의 예들에는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-뷰틸, 2-메틸-1-프로필, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-뷰틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, 2-펜틸 3-펜틸, 2-메틸-2-뷰틸, 3-메틸-2-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 2-메틸-1-뷰틸, 1-헥실), 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-뷰틸, 3,3-다이메틸-2-뷰틸, 1-헵틸, 1-옥틸, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자들을 가진다. 더욱 바람직하게, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자들을 가진다.

[0445] "**아릴**"은 모체의 방향족 고리 시스템의 하나의 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 6-18개 탄소 원자들의 일가의 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴 그룹은 "Ar"과 같은 예시 구조

들로 나타낸다. 아릴은 포화, 부분적 불포화 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 접합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼들을 포함한다. 전형적 아릴 그룹에는, 벤젠 (페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 인덴일, 인단일, 1,2-다이하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 등으로부터 유도된 라디칼들이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 아릴은 페닐 그룹이다.

[0446] 용어 "**할로**" 또는 "**할로겐**"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 한 구체예에서, 할로겐은 Br 또는 I이다.

[0447] 용어 "**화합물**" 또는 "**세포독성 화합물**," "**세포독성 이량체**" 및 "**세포독성 이량체 화합물**"은 호환적으로 사용된다. 이들은 본 발명에서 구조 또는 화학식 또는 그의 임의의 유도체가 개시된 화합물 또는 이의 구조 또는 화학식 또는 그의 유도체가 참고로 포함 된 화합물을 포함하고자 한다. 이 용어는 또한, 본 발명에 개시된 모든 구조식들의 화합물의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화합물, 대사산물, 염 (*예컨대,* 약제학적으로 허용가능한 염) 및 전구약물, 그리고 전구약물 염을 포함한다. 이 용어는 또한 전술한 것의 임의의 용매화합물, 수화물, 및 다형체를 포함한다. 본 출원에 기재된 발명의 특정 양태들에서 "입체이성질체," "기하 이성질체," "호변이성질체," "용매화합물," "대사산물," "염" "전구약물," "전구약물 염," "접합체," "접합체 염," "용매화합물," "수화물," 또는 "다형체"에 관한 구체적인 언급은 이러한 다른 형태들을 언급하지 않고 용어 "화합물"이 사용되는 발명의 다른 양태들에서 이러한 형태들의 생략을 의도하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0448] 주어진 그룹의 용어 "**전구물질**"은 임의의 탈보호, 화학적 변형, 또는 커플링 반응에 의해 그 그룹을 생성할 수 있는 임의의 그룹을 지칭한다.

[0449] 용어 "**키랄**"은 거울상 파트너의 비-중첩성을 가지는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "아키랄"은 거울상 파트너상에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0450] 용어 "**입체이성질체**"는 동일한 화학적 구성 및 연결성을 가지지만, 하나의 결합에 대한 회전에 의해 상호전환될 수 없는, 공간에서의 상이한 원자 배향을 가지는 화합물을 지칭한다.

[0451] "**부분입체이성질체**"는 둘 또는 그 이상의 카이랄성 중심을 가지며 그 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체들은 상이한 물리적 성질, *예컨대.* 녹는점, 끓는점, 분광 성질, 및 반응성을 가진다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 고 분해능 분석 절차들, 가령, 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피하에 분리될 수 있다.

[0452] "**광학이성질체**"는 서로 포개어질 수 없는 거울상인, 한 화합물의 두 개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0453] 본 출원에서 사용되는 입체화학적 정의들 및 규약들은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 본 발명의 화합물들은 비대칭 또는 카이랄 중심을 함유할 수 있으며, 그리하여 상이한 입체이성질체 형태들로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 광학이성질체 및 회전장애이성질체, 뿐만 아니라 이의 혼합물, 가령, 라세미 혼합물을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태들은, 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 한다. 많은 유기 화합물은 광학적 활성 형태들로 존재한다, 즉, 이들은 평면 편광 평면에 대해 회전하는 능력을 가진다. 광학적 활성 화합물을 설명함에 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는, 약 그 카이랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 구조를 표시하기 위해 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광 회전 기호를 지정하기 위해 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌회전성임을 의미한다. (+) 또는 d가 앞에 붙어있는 화합물은 우회전성이다. 주어진 화학적 구조에 있어서, 이들 입체이성질체는 서로 거울상인 것을 제외하고 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상 이성질체로 지칭될 수도 있으며, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 광학이성질체 혼합물로 불린다. 광학이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되며, 이는 화학적 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 전혀 없었던 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 두 개의 광학이성질체 화학종들의 등몰 혼합물을 지칭하며, 광학적 활성이 없다.

[0454] 용어 "**호변이성질체**" 또는 "**호변이성질체 형태**"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한, 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한 양성자성 호변이성질체로도 공지됨)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 가령, 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합하는 전자들 중 일부의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0455] 본 명세서에서 사용 시, 용어 **"이민 환원 시약"**은 이민 작용기를 아민 작용기로 환원시킬 수 있는 시약을 지

칭한다. 특정 구체예들에서, 이민 환원 시약은 하이드라이드 환원 시약이다. 이러한 이민 환원 시약의 예들에는, 보로하이드라이드 (*예컨대,* 소듐 보로하이드라이드, 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드, 소듐 사이아노 보로하이드라이드, 리튬 보로하이드라이드 ($LiBH_4$), 포타슘 보로하이드라이드 (KBH_4)), 수소 기체, 및 리튬 알루미늄 하이드라이드, 암모늄 포르메이트, 보란, 9-bora바이사이클로[3.3.1]노네인 (9-BBN), 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL), 및 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드 (Red-Al)가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 이민 환원 시약은 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드이다.

[0456] 용어 "**보호 그룹**" 또는 "**보호 모이어티**"는 그 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체 상의 다른 작용기와는 반응하지만 특정 작용기를 차단 또는 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "**아민 보호 그룹**" 또는 "**아미노-보호 모이어티**"는 화합물에서 아미노 작용기를 차단 또는 보호하는, 아미노 그룹에 부착되는 치환기이다. 이러한 그룹은 해당 분야에 널리 공지이며 (예를 들어 P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, J. Wiley & Sons, NJ 참고) 카바메이트, 가령, 메틸 및 에틸 카바메이트, FMOC, 치환된 에틸 카바메이트, 1,6-β-제거 (또한 "**자체 희생성**"의 용어로도 쓰임)에 의해 끊어지는 카바메이트, 요소, 아마이드, 퓸티드, 알킬 및 아릴 유도체가 그 예이다. 적절한 아미노-보호 그룹에는, 아세틸렌, 트라이플루오로아세틸, t-뷰톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc), 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 또는 2, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 보호 그룹 및 이의 사용에 관한 일반적인 설명에 관하여, P. G.M. Wuts & T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2007을 참고하라.

[0457] "**알코올 보호 그룹**" 또는 "**알코올-보호 모이어티**"는 화합물 내 알코올 작용기를 차단 또는 보호하는, 알코올 그룹에 부착되는 치환기이다. 이러한 그룹은 해당 분야에 널리 공지이다 (예를 들어 P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ 참고). 적절한 알코올 보호 그룹에는, 피발로일, 메톡심에틸, 2-메톡시에톡시메틸, *p*-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, 2,6-다이메톡시벤질, 다이페닐메틸, 벤질옥시메틸, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 벤질, 벤조일, *파라*-페닐벤조일, 2,4,6-트라이메틸벤조일, *파라*-브로모벤조일, *파라*-나이트로벤조일, 피콜리노일, 니코티노일, 5-다이벤조수베릴, 트리틸/트라이페닐메틸, 또는 트라이스(4-*tert*-뷰틸페닐)메틸 및 다양한 실릴 보호 그룹 (예를 들어, 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 알코올 보호 그룹은 입체장애(sterically hindered)이다. 특정 구체예들에서, 알코올 보호 그룹은 바람직하게 메톡심에틸, 테트라하이드로피란일, 2-메톡시에톡시메틸, p-메톡시벤질, 벤질옥시메틸, 또는 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다. 더욱 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다. 특정 구체예들에서, 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹, 바람직하게, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 더욱 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[0458] 본 명세서에서 사용 시 "**알코올 보호 시약**"은 알코올 그룹 상에 알코올 보호 그룹을 도입시키는 시약을 지칭한다.

[0459] "**산 분해성 알코올 보호 그룹**"은 산성 조건하에서 안정하지 않아 알코올 보호 그룹을 방출하여 유리 알코올을 형성하는 알코올 보호 그룹이다. 산 분해성 알코올 보호 그룹의 예들에는, 아세테이트, 알릴, 메톡심에틸, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 5-다이벤조수베릴, 1-에톡시에틸, 1-메틸-1메톡실에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, 트리틸/트라이페닐메틸, 트라이스(4-*tert*-뷰틸페닐)메틸, 및 다양한 실릴 보호 그룹 (예를 들어, 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹, 바람직하게, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 더욱 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[0460] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "**알코올 탈보호 시약**"은 알코올 보호 그룹을 끊어 유리 알코올을 형성할 수 있

는 시약을 지칭한다. 이러한 시약은 해당 분야에 널리 공지이다 (예를 들어 P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ 참고). 이러한 알코올 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 트라이스(다이메틸아미노)설포늄 다이플루오로트라이메틸실리케이트, 수소 플루오라이드 또는 이의 용매화합물, 수소 플루오라이드 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로실리식 애시드, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세틱 애시드, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, p-톨루엔설폰산 (p-TsOH), 포름산(formic acid), 과요오드산이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 알코올 탈보호 시약은 염산 또는 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)이다. 특정 구체예들에서, 알코올 탈보호제는 하이드로겐 플루오라이드-피리딘 (HF-피리딘)이다.

[0461] 본 명세서에서 사용 시, "**아민 탈보호 그룹**"은 아민 보호 그룹을 끊어 유리 아민을 형성할 수 있는 시약을 지칭한다. 이러한 시약은 해당 분야에 널리 공지이다 (예를 들어 P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, J. Wiley & Sons, NJ 참고). 이러한 아민 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0462] 본 명세서에서 사용 시, "**알코올 활성화제**"는 하이드록실 그룹의 반응성을 증가시킴으로써 하이드록실 그룹을 보다 우수한 이탈 그룹이 되게 하는 시약을 지칭한다. 이러한 알코올 활성화제들의 예들에는, p-톨루엔설포닐 클로라이드, 싸이오닐 클로라이드, 트라이플릭 무수물, 메실 클로라이드, 메실 무수물, 트라이페닐포스핀, 아실 클로라이드, 4-다이메틸아미노피리딘, 및 기타가 포함된다. 특정 구체예들에서, 알코올 활성화제는 싸이오닐 클로라이드이다. 특정 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이페닐포스핀이다.

[0463] 본 명세서에서 사용 시 어구 "**약제학적으로 허용가능한 염**"은, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염에는, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트(maleate), 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메테인설포네이트 "메실레이트," 에테인설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속 (*예컨대,* 소듐 및 포타슘) 염, 알칼리 토금속 (*예컨대,* 마그네슘) 염, 및 암모늄 염이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또 다른 분자, 가령, 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 혼입(inclusion)을 포함할 수 있다. 반대 이온은 모체 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 초과의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자들이 약제학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우들은 다수의 반대 이온들을 가질 수 있다. 그러므로, 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자들 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0464] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 해당 분야에서 이용가능한 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 무기 산, 가령, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메테인설폰산, 인산 등, 또는 유기 산, 가령, 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 퓨마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 가령, 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시 산, 가령, 시트르산 또는 타르타르산, 아미노 산, 가령, 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 가령, 벤조산 또는 신남산, 설폰산, 가령, p-톨루엔설폰산 또는 에테인설폰산, 등으로 유리 염기를 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0465] 본 발명의 화합물이 산인 경우, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 무기 또는 유기 염기, 가령, 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물, 등으로 유리 산을 처리함으로써 제조될 수 있다. 적절한 염의 구체적인 예들에는, 아미노산, 가령, 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 사이클릭 아민, 가령, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 및 소듐, 칼슘, 포타슘, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0466] 어구 "**약제학적으로 허용가능한**"은 그 물질 또는 조성물이 한 제형을 포함하는, 및/또는 함께 포유동물에 처리되는 다른 성분들과 화학적으로 및/또는 독물학상으로 상용가능하여야 함을 나타낸다.

[0467] 용어 "이탈 **그룹**"은 친핵성 치환 또는 변위 동안 떨어져나가는 하전된 또는 하전되지 않은 모이어티의 그룹을 지칭한다. 이러한 이탈 그룹은 해당 분야에 널리 공지되어 있으며, 할로겐, 에스터, 알콕시, 하이드록실, 토실

레이트, 트라이플레이트, 메실레이트, 나이트릴, 아자이드, 카바메이트, 다이설파이드, 싸이오에스터, 싸이오에터 및 다이아조늄 화합물을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0468] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "**할로겐화 시약**"은 알코올 그룹을 할라이드 그룹으로 전환시키는 시약을 지칭한다. "**브롬화 시약**"은 알코올 그룹을 브로마이드 그룹으로 전환시키는 시약이다. "**아이오드화 시약(iodinating reagent)**"은 알코올 그룹을 아이오다이드 그룹으로 전환시키는 시약이다. "**염소화 시약**"은 알코올 그룹을 클로라이드 그룹으로 전환시키는 시약이다. 예시적인 브롬화 시약에는, 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 및 포타슘 브로마이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 아이오드화 시약에는, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 염소화 시약에는, 카본 테트라클로라이드, 메테인설폰일 클로라이드, 설퓨릴 클로라이드, 싸이오닐 클로라이드, 사이아뉴릭 클로라이드, *N*-클로로숙신이미드, 포스포러스(V) 옥시클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 및 포스포러스 트라이클로라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예에서, 염소화 시약은 메테인설폰일 클로라이드이다.

[0469] 본 명세서에서 사용 시, "**설폰화 시약**"은 알코올 그룹을 설포네이트 에스터 그룹으로 전환시키는 시약을 지칭한다. 바람직하게, 설폰화 시약은 설포닉 무수물, 가령 메테인설포닉 무수물, 또는 설포닉 클로라이드, 가령 메테인설폰일 클로라이드 (MsCl)이다.

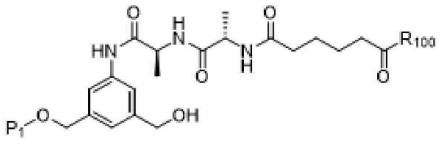
[0470] 본 명세서에서 사용 시, "**활성화 에스터**"는 하이드록실 또는 아민 그룹에 의해 용이하게 대체되는 에스터 그룹을 지칭한다. 예시적인 활성화 에스터에는, 나이트로페닐 (*예컨대,* 2 또는 4-나이트로페닐) 에스터, 다이나이트로페닐 (*예컨대,* 2,4-다이나이트로페닐) 에스터, 설포-테트라플루오로페닐 (*예컨대,* 4-설포-2,3,5,6-테트라플루오로페닐) 에스터, 펜타플루오로페닐 에스터, 나이트로피리딜 (*예컨대,* 4-나이트로피리딜) 에스터, 트라이플루오로아세테이트, 및 아세테이트가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0471] 본 명세서에서 사용 시, "**에스터화 시약**"은 알코올 그룹을 에스터 그룹으로 전환시키는 시약을 지칭한다. 예시적인 에스터화 시약은, 나이트로벤조이드 애시드 (*예컨대,* 2 또는 4-나이트로벤조익 애시드), 다이나이트로벤조이드 애시드 (*예컨대,* 2,4-다이나이트로벤조익 애시드), 설포-테트라플루오로벤조이드 애시드 (*예컨대,* 4-설포-2,3,5,6-테트라플루오로벤조익 애시드), 펜타플루오로벤조익 애시드, 나이트로피리딘 카복실릭 애시드 (*예컨대,* 4-나이트로-2-피리딘 카복실릭 애시드, 트라이플루오로아세틱 애시드, 및 아세트산, 또는 아실 클로라이드, 산 무수물 또는 그밖의 다른 이의 활성화 카복실릭 애시드 유도체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0472] 본 발명의 방법

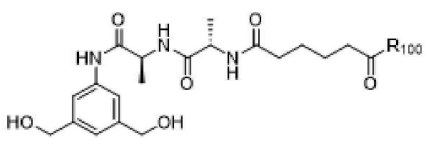
[0473] 본 발명은 하나의 이민 작용기 및 하나의 아민 작용기를 가지는 인돌리노벤조다이아제핀 이량체 화합물의 신규한 제조 방법을 제공한다. 해당 분야에 공지된 방법들에 비해, 본 발명의 방법은 원하는 이량체 화합물을 보다 높은 수율로 그리고 HPLC 정제를 사용하지 않고 제조할 수 있다.

[0474] 제 1 구체예에서, 본 발명은 화학식 (2d)의 화합물,



[0475] (2d)

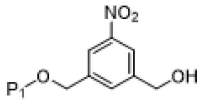
[0476] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (1d)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시킴으로써, 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입시키는 단계를 포함하고,



[0477] (1d)

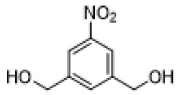
[0478] 여기서 P1은 알코올 보호 그룹이고; R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0479] 또한 제 1 구체예에서 화학식 (2A)의 화합물,



[0480] (2A)

[0481] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 화학식 (1A)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시킴으로써, 화학식 (1A)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입시키는 단계를 포함하고,



[0482] (1A)

[0483] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이다.

[0484] 상기 기재된 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물의 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 알코올 보호 그룹은 입체 장애이다.

[0485] 또 다른 특정 구체예에서, 알코올 보호 그룹은 피발로일, 메톡심에틸, 2-메톡시에톡시메틸, *p*-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, 2,6-다이메톡시벤질, 다이페닐메틸, 벤질옥시메틸, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 벤질, 벤조일, 파라-페닐벤조일, 2,4,6-트라이메틸벤조일, 파라-브로모벤조일, 파라-나이트로벤조일, 피콜리노일, 니코티노일, 5-다이벤조수베릴, 트리틸/트라이페닐메틸, 또는 트라이스(4-*tert*-뷰틸페닐)메틸이다. 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 메톡심에틸, 테트라하이드로피란일, 2-메톡시에톡시메틸, p-메톡시벤질, 벤질옥시메틸, 또는 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다. 보다 더욱 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다.

[0486] 또 다른 특정 구체예에서, 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹이다. 예를 들어, 실릴 보호 그룹은 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이다. 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 더욱 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[0487] 실릴 보호 그룹은 염기의 존재하에 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물을 R^3-Cl, R^3-Br, R^3-I 또는 R^3-OSO_2CF_3 (집합적으로 알코올 보호 시약)와 반응시킴으로써 도입될 수 있는데, 여기서 R^3는 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이다. 특정 구체예들에서, 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물에 대한 알코올 보호 시약의 몰비는 0.8-1.2, 1 내지 5, 1 내지 2, 1 내지 1.5, 1 내지 1.4, 1 내지 1.3, 1 내지 1.2, 또는 1 내지 1.1이다. 특정 구체예에서, 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물에 대해 2 몰 당량 미만의 알코올 보호 시약이 사용된다. 바람직하게, 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물에 대해 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1 또는 1.0 몰 당량의 알코올 보호 시약이 사용된다.

[0488] 한 구체예에서, 염기는 비-친핵성 염기일 수 있다. 비-친핵성 염기의 예들에는, 이미다졸, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 1,8-다이아자바이사이클로운덱-7-엔, 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 비-친핵성 염기는 이미다졸이다. 몰 과량의 염기가 사용될 수 있다. 특정 구체예들에서, 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물에 대해 2 몰 당량 초과의 염기 (예컨대, 비-친핵성 염기)가 사용된다.

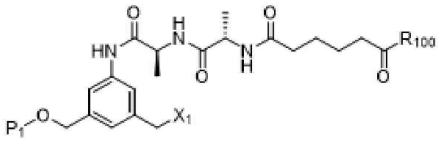
[0489] 또 다른 구체예에서, 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물과 R^3-Cl, R^3-Br, R^3-I 또는 R^3-OSO_2CF_3간의 반응이 실릴 보호 그룹의 도입을 용이하게 하는 촉매의 존재하에 실시된다. 해당 분야에 공지된 임의의 적절한 촉매들 (예를 들어, P. Wuts 및 T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 2, J. Wiley &

Sons, NJ 참고)이 이 반응에서 사용될 수 있다. 예시적인 촉매들은, 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP), 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0490] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 1 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 예시적인 용매들에는, DMF, CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포하되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, DMF가 용매로 사용된다.

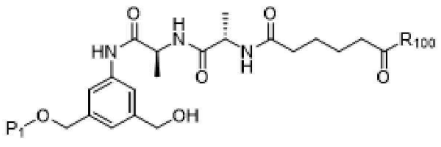
[0491] 또다른 특정 구체예에서, 비-친핵성 염기의 존재하에 (1d) 또는 (1A)의 화합물을 TBSCl과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물 제조 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 염기는 이미다졸 또는 DIPEA이다. 한 특정 구체예에서, 염기는 이미다졸이다. 또다른 특정 구체예에서, 염기는 DIPEA이다.

[0492] 제 2 구체예에서, 본 발명은 화학식 (3d)의 화합물,



[0493] (3d)

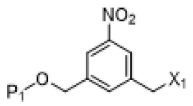
[0494] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0495] (2d)

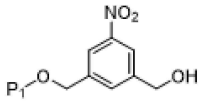
[0496] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0497] 또한 제 2 구체예에서 화학식 (3A)의 화합물,



[0498] (3A)

[0499] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 화학식 (2A)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0500] (2A)

[0501] 여기서 P_1 및 R_{100}은 제 1 구체예에 정의된 바와 같고, 그리고 X_1은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터.

[0502] 상기 화학식 (3d) 또는 (3A)의 화합물 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I 또는 설포네이트 에스터이다.

[0503] 상기 화학식 (3d) 또는 (3A)의 화합물 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_1은 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 바람직하게, X_1은 메실레이트이다.

[0504] 또 다른 특정 구체예에서, 제 2 구체예의 방법은 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물을 할로겐화 시약과 반응시키

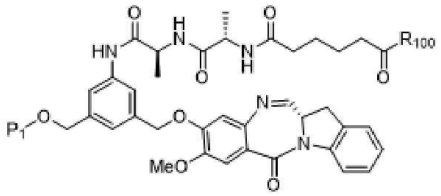
는 단계를 포함한다. 예시적인 할로겐화 시약에는, 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 포타슘 브로마이드, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0505] 또한 또 다른 특정 구체예에서, 제 2 구체예의 방법은 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물을 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 설폰화 시약은 설포닉 무수물, 가령 메테인설포닉 무수물, 또는 설포닉 클로라이드, 가령 메테인설폰일 클로라이드 (MsCl)이다.

[0506] 특정 구체예에서, 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물과 설폰화 시약 간의 반응은 염기의 존재하에 실시될 수 있다. 한 구체예에서, 염기는 비-친핵성 염기이다. 예시적인 비-친핵성 염기에는, 트라이에틸아민, 이미다졸, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 염기는 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민이다.

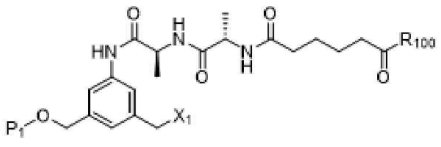
[0507] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 2 구체예의 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 다이클로로메테인이다.

[0508] 제 3 구체예에서, 본 발명은 화학식 (4d)의 화합물,



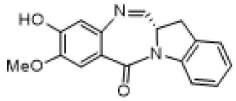
[0509] (4d)

[0510] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (3d)의 화합물을



[0511] (3d)

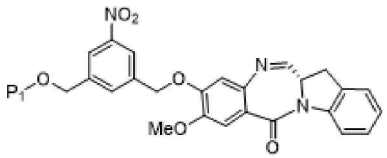
[0512] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0513] (a_1)

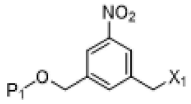
[0514] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0515] 또한 제 3 구체예에서 화학식 (4A)의 화합물,



[0516] (4A)

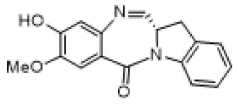
[0517] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (3A)의 화합물을



(3A)

[0518]

[0519] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(a_1)

[0520] ,

[0521] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 X_1은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터.

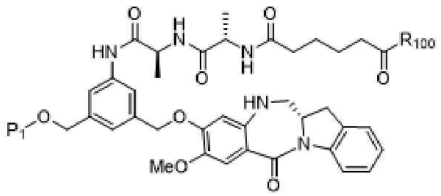
[0522] 제 3 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

[0523] 화학식 (4d) 또는 (4A)의 화합물의 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (3d) 또는 (3A)의 화합물은 염기의 존재하에서 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 임의의 적절한 염기가 사용될 수 있다. 예시적인 염기들에는, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[0524] 임의의 적절한 용매들이 제 3 구체예의 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 다이메틸아세트아마이드 (DMA)이다.

[0525] 한 특정 구체예에서, 상기 기재된 화학식 (4d) 또는 (4A)의 화합물의 제조 방법은 DMA에서의 포타슘 카보네이트의 존재하에서 화학식 (3d) 또는 (3A)의 화합물을 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 반응은 포타슘 아이오다이드의 존재하에서 수행된다.

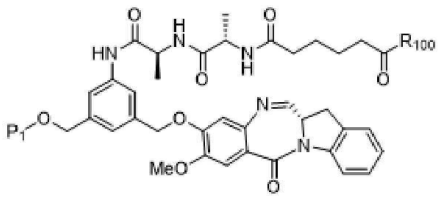
[0526] 제 4 구체예에서, 본 발명은 화학식 (5d)의 화합물,



(5d)

[0527]

[0528] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4d)의 화합물을

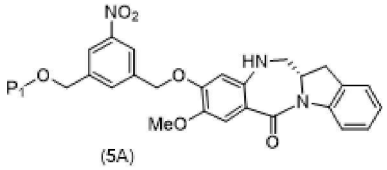


(4d)

[0529]

[0530] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

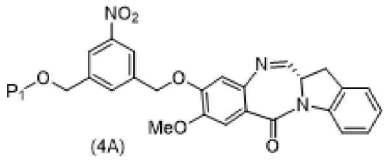
[0531] 또한 제 4 구체예에서 화학식 (5A)의 화합물,



(5A)

[0532]

[0533] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4A)의 화합물을,



(4A)

[0534]

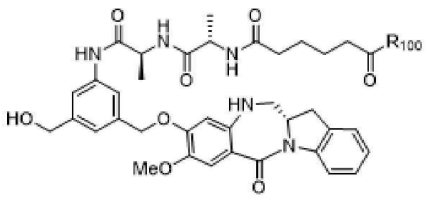
[0535] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 변수들은 상기 제 3 구체예에 기재된 바와 같다.

[0536] 상기 기재된 화학식 (5d) 또는 (5A)의 화합물의 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 이민 환원 시약은 하이드라이드 환원 시약이다.

[0537] 또 다른 특정 구체예에서, 이민 환원 시약은 소듐 보로하이드라이드, 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드, 소듐 사이아노보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 수소 기체, 암모늄 포르메이트, 보란, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노네인 (9-BBN), 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL), 리튬 보로하이드라이드 ($LiBH_4$), 포타슘 보로하이드라이드 (KBH_4), 또는 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드 (Red-Al)이다. 바람직하게, 이민 환원 시약은 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드 ($NaBH(OAc)_3$)이다.

[0538] 임의의 적절한 용매들이 제 4 구체예의 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 다이클로로에테인이다.

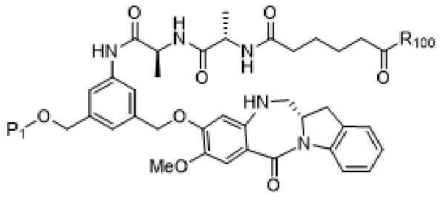
[0539] 제 5 구체예에서, 본 발명은 화학식 (6d)의 화합물,



(6d)

[0540]

[0541] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5d)의 화합물을

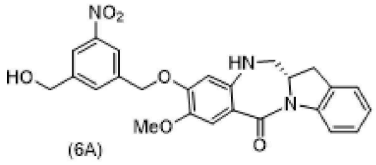


(5d)

[0542]

[0543] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

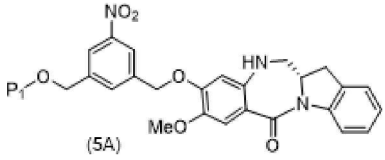
[0544] 또한 제 5 구체예에서 화학식 (6A)의 화합물,



(6A)

[0545]

[0546] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5A)의 화합물을,



(5A)

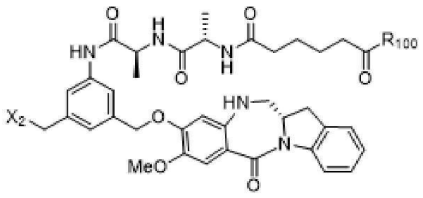
[0547]

[0548] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 변수들은 상기 제 4 구체예에 기재된 바와 같다.

[0549] 상기 기재된 화학식 (6d) 또는 (6A)의 화합물의 제조 방법에 관한 특정 구체예에서, 알코올 탈보호 시약은 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 트라이스(다이메틸아미노)설포늄 다이플루오로트라이메틸실리케이트, 하이드로겐 플루오라이드 또는 이의 용매화합물, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로실리식 애시드, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세틱 애시드, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, p-톨루엔설폰산 (p-TsOH), 포름산, 또는 과요오드산이다. 바람직하게, 알코올 탈보호 시약은 염산 또는 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드이다. 보다 특정한 구체예에서, 알코올 탈보호 시약은 수성 염화수소산이다.

[0550] 임의의 적절한 용매들이 상기 탈보호 반응에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 THF이다.

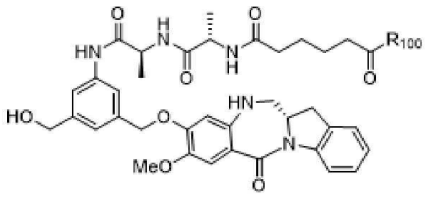
[0551] 제 6 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d)의 화합물,



(7d)

[0552]

[0553] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (6d)의 일차 알코올 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

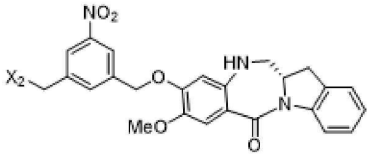


(6d)

[0554]

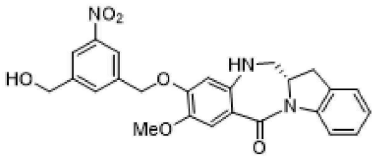
[0555] 여기서 X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0556] 또한 제 6 구체예에서 화학식 (7A)의 화합물,



[0557] (7A)

[0558] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (6A)의 일차 알코올 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[0559] (6A)

[0560] 여기서 X_2는 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 5 구체예에 기재된 바와 같다.

[0561] 상기 화학식 (7d) 또는 (7A)의 화합물 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_2는 -Br, -I 또는 설포네이트 에스터이다.

[0562] 상기 화학식 (7d) 또는 (7A)의 화합물 제조 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_2는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 바람직하게, X_2는 메실레이트이다.

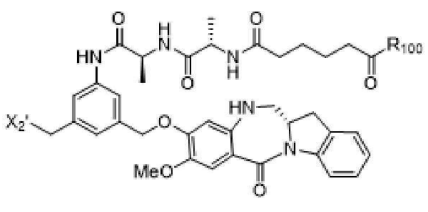
[0563] 또 다른 특정 구체예에서, 제 6 구체예의 방법은 화학식 (6d) 또는 (6A)의 화합물을 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다. 예시적인 할로겐화 시약에는, 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 포타슘 브로마이드, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0564] 또한 또 다른 특정 구체예에서, 제 6 구체예의 방법은 화학식 (6d) 또는 (6A)의 화합물을 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 설폰화 시약은 설포닉 무수물, 가령, 메테인설포닉 무수물, 또는 설포닉 클로라이드, 가령, 메테인설폰일 클로라이드 (MsCl)이다.

[0565] 한 구체예에서, 화학식 (6d) 또는 (6A)의 화합물과 설폰화 시약 간의 반응은 염기의 존재하에 실시된다. 한 구체예에서, 염기는 비-친핵성 염기이다. 예시적인 비-친핵성 염기에는, 트라이에틸아민, 이미다졸, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 염기는 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민이다.

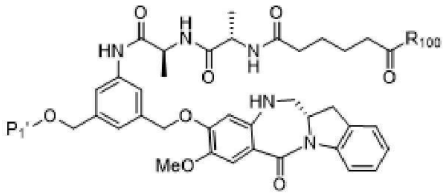
[0566] 임의의 적절한 용매들이 상기 제 6 구체예에 기재된 반응들에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 다이클로로메테인이다. 또 다른 구체예에서, 용매는 DMF이다. 또한 또 다른 구체예에서, 용매는 다이클로로메테인과 DMF의 혼합물이다.

[0567] 제 7 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d")의 화합물,



[0568] (7d")

[0569] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5d")의 화합물을

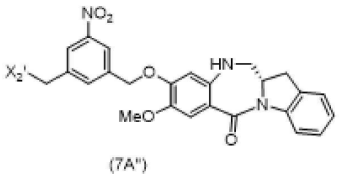


(5d")

[0570]

[0571] 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1' 은 산 분해성 알코올 보호 그룹이고; X_2' 은 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

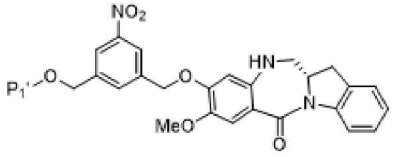
[0572] 또한 제 7 구체예에서 화학식 (7A")의 화합물,



(7A")

[0573] ,

[0574] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (5A")의 화합물을,



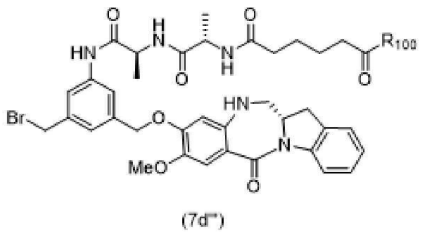
(5A")

[0575]

[0576] 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1' 은 산 분해성 알코올 보호 그룹이고; X_2' 은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 제 6 구체예에 상기 기재한 것과 같다.

[0577] 제 7 구체예의 방법은 제 5 구체예에 기재된 알코올 탈보호 단계와 제 6 구체예에 기재된 생성 알코올의 할로겐화 반응을 하나의 단계로 조합한다.

[0578] 제 7 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (7d")의 화합물은 다음 화학식으로 나타내어지며:

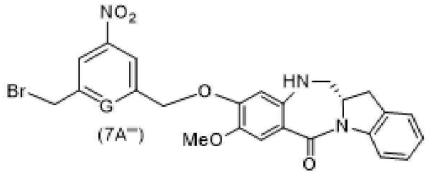


(7d")

[0579] ,

[0580] 이 방법은 화학식 (5d")의 화합물을 알코올 탈보호 시약 및 브롬화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다.

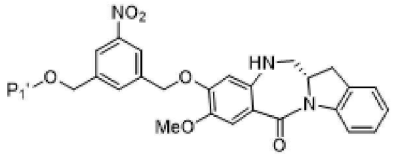
[0581] 제 7 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (7A' ")의 화합물은 다음 화학식으로 나타내어지며:



(7A'")

[0582] ,

[0583] 이 방법은 화학식 (5A")의 화합물을,



(5A")

[0584] ,

[0585] 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0586] 제 7 구체예에 기재된 방법에 관한 한 구체예에서, 산 분해성 알코올 보호 그룹은 아세테이트, 알릴, 메톡심에틸, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 5-다이벤조수베릴, 1-에톡시에틸, 1-메틸-1메톡실에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, 트리틸/트라이페닐메틸, 또는 트라이스(4-tert-뷰틸페닐)메틸이다.

[0587] 또 다른 구체예에서, 산 분해성 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹이다. 예시적인 실릴 보호 그룹에는, 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 더욱 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

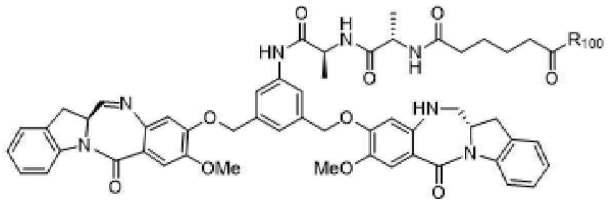
[0588] 한 구체예에서, 알코올 탈보호 시약은 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 트라이스(다이메틸아미노)설포늄 다이플루오로트라이메틸실리케이트, 하이드로겐 플루오라이드 또는 이의 용매화합물, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로실리식 애시드, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, 포름산, 과요오드산, 트라이플루오로아세틱 애시드, 또는 .p-톨루엔설폰산 (p-TsOH)이다. 바람직하게, 알코올 탈보호 시약은 아세트산이다.

[0589] 또한 또 다른 구체예에서, 브롬화 시약은 HBr이다.

[0590] 한 특정 구체예에서, 제 7 구체예의 방법은 화학식 (5d")의 화합물을 아세트산과 HBr의 혼합물과 반응시켜 화학식 (7d")의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0591] 또 다른 특정 구체예에서, 제 7 구체예의 방법은 화학식 (5A")의 화합물을 아세트산과 HBr의 혼합물과 반응시켜 화학식 (7A")의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

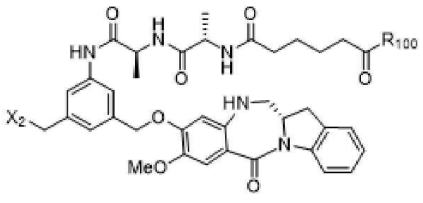
[0592] 제 8 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



(Id')

[0593]

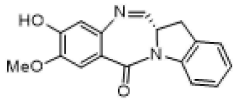
[0594] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (7d)의 화합물을



(7d)

[0595]

[0596] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

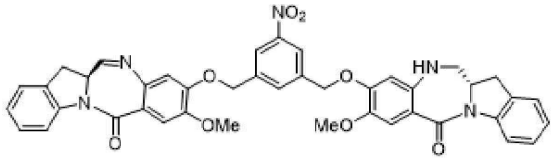


(a_1)

[0597]

[0598] 여기서 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이고; 그리고, X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터.

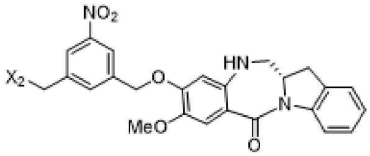
[0599] 또한 제 8 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물,



(IA)

[0600]

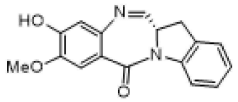
[0601] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (7A)의 화합물을



(7A)

[0602]

[0603] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(a_1)

[0604]

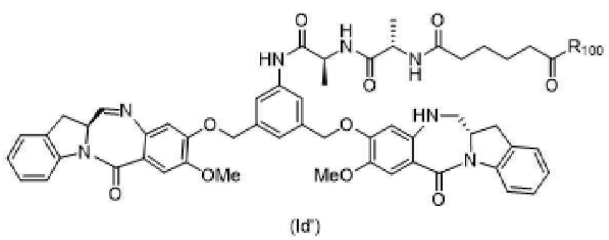
[0605] 여기서 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이고; 그리고, X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터.

[0606] 제 8 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

[0607] 제 8 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 화학식 (7d) 또는 (7A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 염기의 예들에는, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[0608] 임의의 적절한 용매들이 상기 제 8 구체예의 방법들에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 DMF이다. 또 다른 구체예에서, 용매는 DMA이다.

[0609] 제 9 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

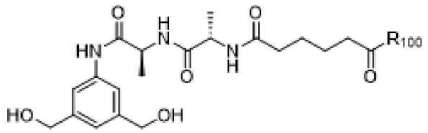


(Id')

[0610]

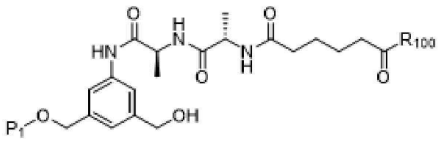
[0611] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0612] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



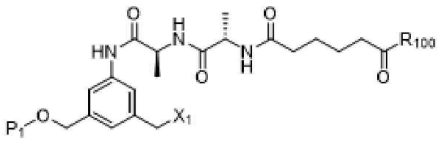
[0613] (1d)

[0614] 화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



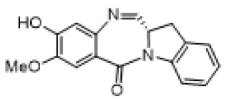
[0615] (2d) ;

[0616] (2) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



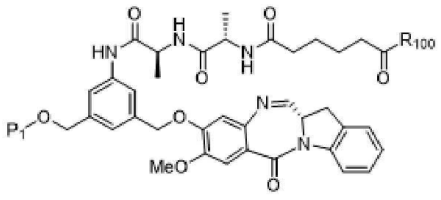
[0617] (3d) ;

[0618] (3) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



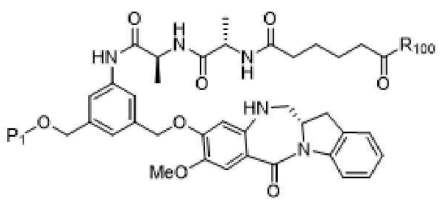
[0619] (a_1)

[0620] 화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



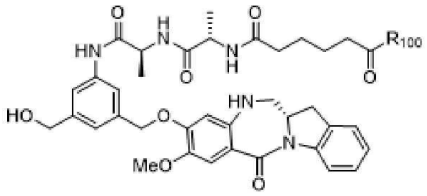
[0621] (4d) ;

[0622] (4) 화학식 (4d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5d)의 화합물을 형성하는 단계,



[0623] (5d) ;

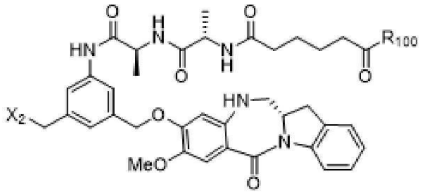
[0624] (5) 화학식 (5d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (6d)의 화합물을 형성하는 단계,



(6d)

[0625] ;

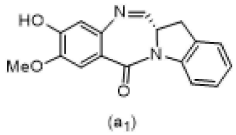
[0626] (6) 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약을 화학식 (6d)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (7d)의 화합물을 형성하는 단계,



(7d)

[0627] ; 그리고

[0628] (7) 화학식 (7d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

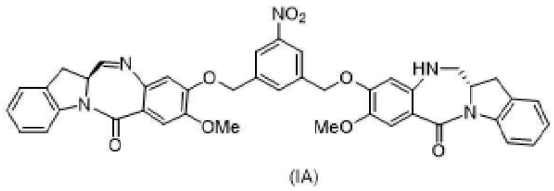


(a_1)

[0629]

[0630] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0631] 또한 제 9 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물:

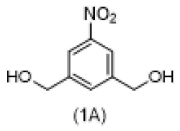


(IA)

[0632]

[0633] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

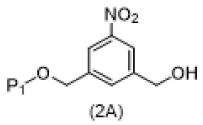
[0634] (1) 화학식 (1A)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1A)

[0635]

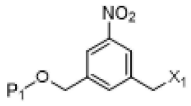
[0636] 화학식 (2A)의 화합물을 형성하는 단계,



(2A)

[0637] ;

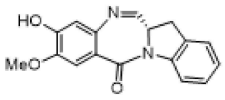
[0638] (2) 화학식 (2A)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3A)의 화합물을 형성하는 단계,



(3A)

[0639] ;

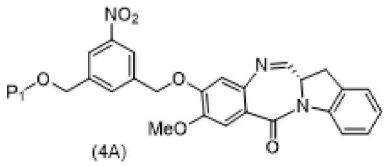
[0640] (3) 화학식 (3A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0641]

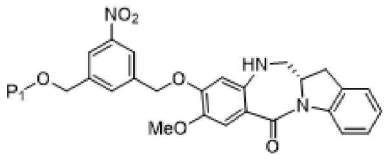
[0642] 화학식 (4A)의 화합물을 형성하는 단계,



(4A)

[0643] ;

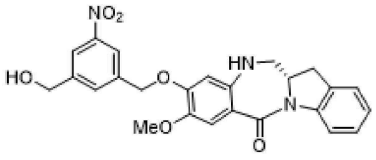
[0644] (4) 화학식 (4A)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5A)의 화합물을 형성하는 단계,



(5A)

[0645] ;

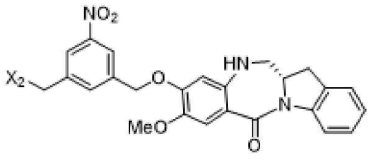
[0646] (5) 화학식 (5A)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (6A)의 화합물을 형성하는 단계,



(6A)

[0647] ;

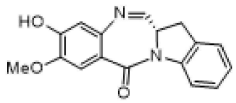
[0648] (6) 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (6A)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (7A)의 화합물을 형성하는 단계,



(7A)

[0649] ; 그리고

[0650] (7) 화학식 (7A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

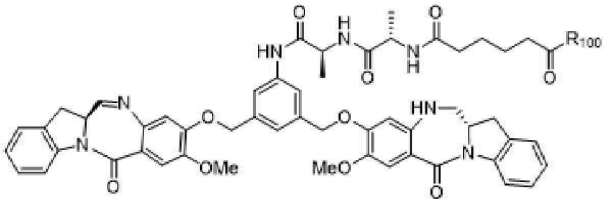
[0651]

[0652] 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이다: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터.

[0653] 제 9 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 -Br, -Cl 또는 설포네이트 에스터이다.

[0654] 제 9 구체예의 방법에서 각 단계에 대한 반응 조건 및 시약은 제 1, 제 2, 제 3, 제 4, 제 5, 제 6 및/또는 제 8 구체예 또는 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[0655] 제 10 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

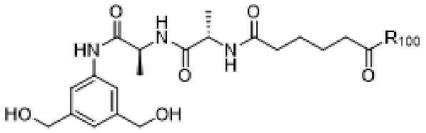


(Id')

[0656]

[0657] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

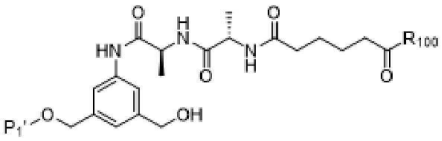
[0658] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

[0659]

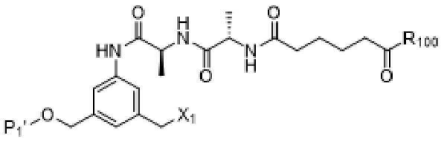
[0660] 화학식 (2d")의 화합물을 형성하는 단계,



(2d")

[0661] ;

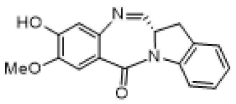
[0662] (2) 화학식 (2d")의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d")의 화합물을 형성하는 단계,



(3d")

[0663] ;

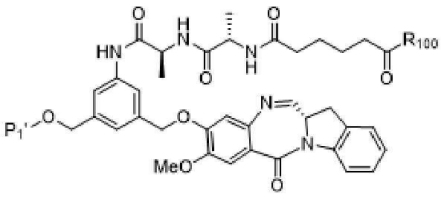
[0664] (3) 화학식 (3d")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0665]

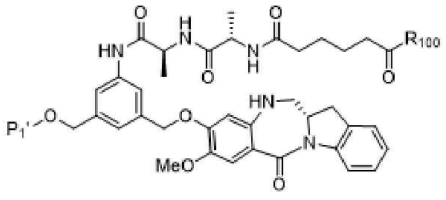
[0666] 화학식 (4d")의 화합물을 형성하는 단계,



(4d")

[0667] ;

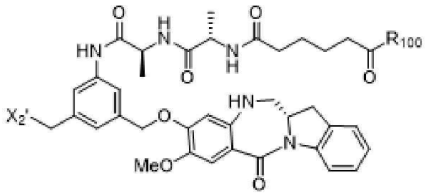
[0668] (4) 화학식 (4d")의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5d")의 화합물을 형성하는 단계,



(5d")

[0669] ;

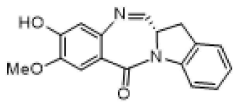
[0670] (5) 화학식 (5d")의 화합물을 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시켜 화학식 (7d")의 화합물을 형성하는 단계,



(7d")

[0671] ;

[0672] (6) 화학식 (7d")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

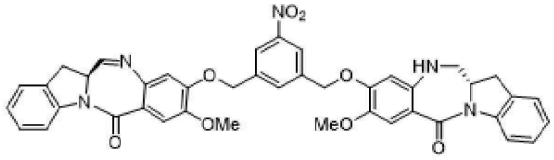


(a_1)

[0673]

[0674] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_2'은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 9 구체예에 기재된 바와 같다.

[0675] 또한 제 10 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물:

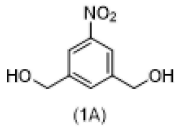


(IA)

[0676]

[0677] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

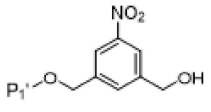
[0678] (1) 화학식 (1A)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1A)

[0679]

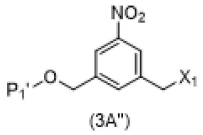
[0680] 화학식 (2A")의 화합물을 형성하는 단계,



(2A")

[0681] ;

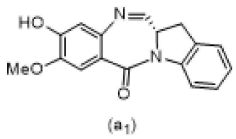
[0682] (2) 화학식 (2A")의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3A")의 화합물을 형성하는 단계,



(3A")

[0683] ;

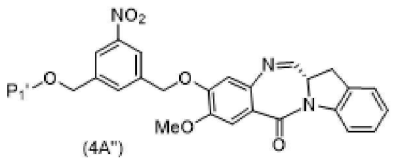
[0684] (3) 화학식 (3A")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0685]

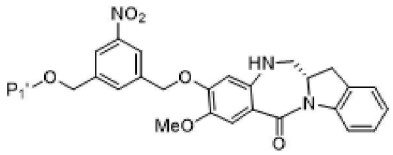
[0686] 화학식 (4A")의 화합물을 형성하는 단계,



(4A")

[0687] ;

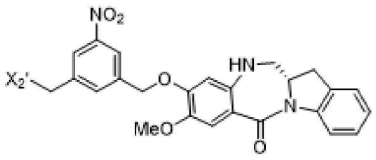
[0688] (4) 화학식 (4A")의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (5A")의 화합물을 형성하는 단계,



(5A")

[0689] ;

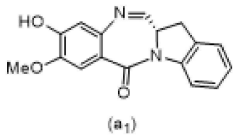
[0690] (5) 화학식 (5A")의 화합물을 알코올 탈보호 시약 및 할로겐화 시약과 반응시켜 화학식 (7A")의 화합물을 형성하는 단계,



(7A")

[0691] ;

[0692] (6) 화학식 (7A")의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



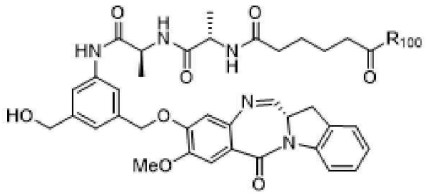
(a_1)

[0693]

[0694] 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_2' 은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 9 구체예에 기재된 바와 같다.

[0695] 제 10 구체예의 방법들에 관한 조건 및 시약은 상기 제 1, 제 2, 제 3, 제 4, 제 7 및/또는 제 8 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

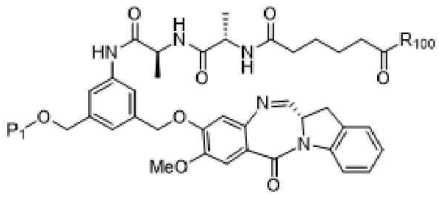
[0696] 제 11 구체예에서, 본 발명은 화학식 (9d)의 화합물,



(9d)

[0697]

[0698] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4d)의 화합물을

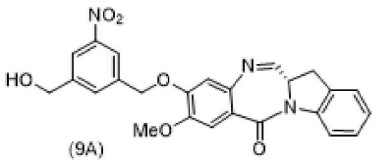


(4d)

[0699]

[0700] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

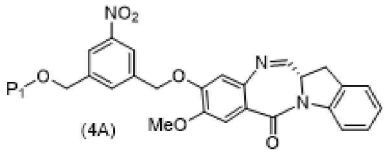
[0701] 또한 제 11 구체예에서 (9A)의 화합물:



(9A)

[0702]

[0703] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (4A)의 화합물을,



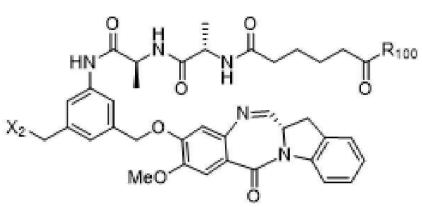
(4A)

[0704]

[0705] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0706] 제 11 구체예의 방법들에 관한 한 특정 구체예에서, 알코올 탈보호 시약은 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 트라이스(다이메틸아미노)설포늄 다이플루오로트라이메틸실리케이트, 하이드로겐 플루오라이드 또는 이의 용매화합물, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로실리식 애시드, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, 포름산, 과요오드산, 트라이플루오로아세틱 애시드, 또는 p-톨루엔설폰산 (p-TsOH)이다. 보다 구체적으로, 알코올 탈보호 시약은 염산 또는 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드이다.

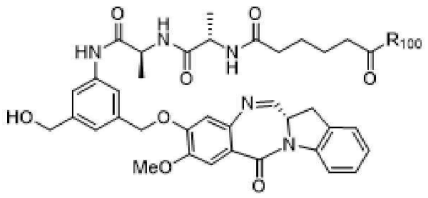
[0707] 제 12 구체예에서, 본 발명은 화학식 (10d)의 화합물,



(10d)

[0708]

[0709] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (9d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고,

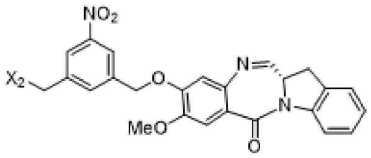


(9d)

[0710]

[0711] 여기서 X_2는 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

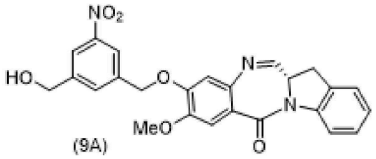
[0712] 또한 제 12 구체예에서 화학식 (10A)의 화합물:



(10A)

[0713]

[0714] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (9A)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고,



(9A)

[0715]

[0716] 여기서 X_2는 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

[0717] 제 12 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

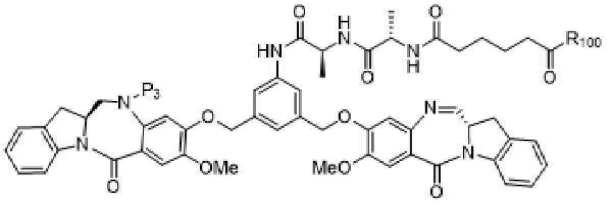
[0718] 제 12 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_2는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 바람직하게, X_2는 메실레이트이다.

[0719] 또 다른 특정 구체예에서, 제 12 구체예에 기재된 방법은 화학식 (9d) 또는 (9A)의 화합물을 할로겐화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다. 예시적인 할로겐화 시약에는, 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 포타슘 브로마이드, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0720] 또한 또 다른 특정 구체예에서, 제 12 구체예의 방법은 화학식 (9d) 또는 (9A)의 화합물을 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 설폰화 시약은 설포닉 무수물, 가령, 메테인설포닉 무수물, 또는 설포닉 클로라이드, 가령, 메테인설폰일 클로라이드 (MsCl)이다.

[0721] 한 구체예에서, 화학식 (9d) 또는 (9A)의 화합물과 설폰화 시약 간의 반응은 염기의 존재하에 실시된다. 한 구체예에서, 염기는 비-친핵성 염기이다. 예시적인 비-친핵성 염기에는, 트라이에틸아민, 이미다졸, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 염기는 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민이다.

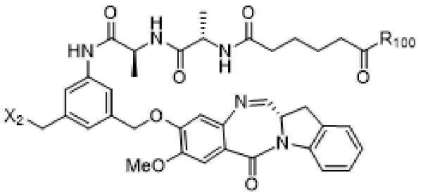
[0722] 제 13 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,



(18d)

[0723]

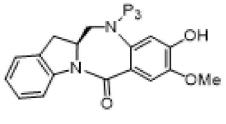
[0724] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10d)의 화합물을



(10d)

[0725]

[0726] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

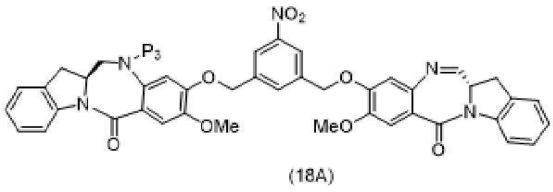


(c_1)

[0727]

[0728] 여기서 X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이며: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; P_3는 H 또는 P_2이고; P_2는 아민 보호 그룹이며; R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다. 한 구체예에서, X_2는 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

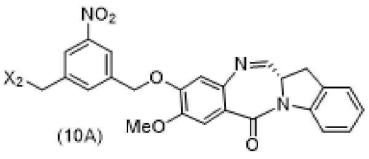
[0729] 또한 제 13 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물:



(18A)

[0730]

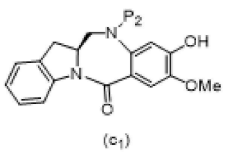
[0731] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10A)의 화합물을



(10A)

[0732]

[0733] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



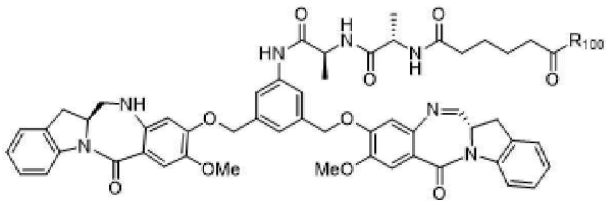
(c_1)

[0734]

[0735] 여기서 X_2는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이며: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터; 그리고 P_3는 H 또는 P_2이고; 그리고 P_2는 아민 보호 그룹이다. 한 구체예에서, X_2는 -Br, -I, 또는 설포

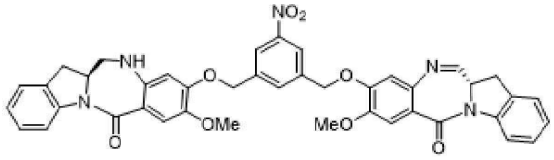
네이트 에스터이다.

[0736] 제 13 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, P_3는 H이고 (10d) 또는 (10A)의 화합물은 (d_1)의 단량체 화합물과 반응하여 각각 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다:



(Id')

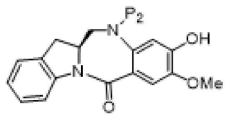
[0737] ;



(IA)

[0738] .

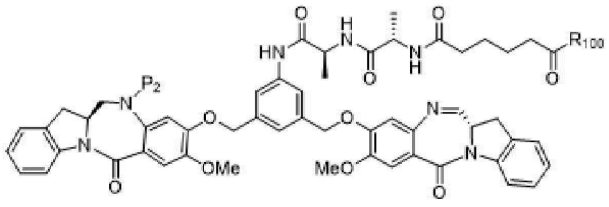
[0739] 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 P_2로 나타내어지는 아민 보호 그룹이고; 단량체 화합물은 화학식 (c_1)으로 나타내어지며:



(c_1)

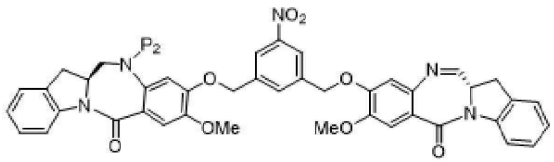
[0740] ;

[0741] 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물은 각각 화학식 (11d) 또는 (11A)로 나타내어진다,



(11d)

[0742] ;



(11A)

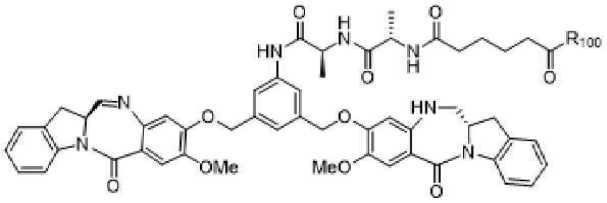
[0743] .

[0744] 임의의 적절한 아민 보호 그룹이 상기 제 13 구체예의 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 아민 보호 그룹은 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 또는 2, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다.

[0745] 한 특정 구체예에서, 화학식 (10d) 또는 (10A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (d_1) 또는 (c_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 염기의 예들에는, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0746] 임의의 적절한 용매들이 상기 반응에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 DMF이다.

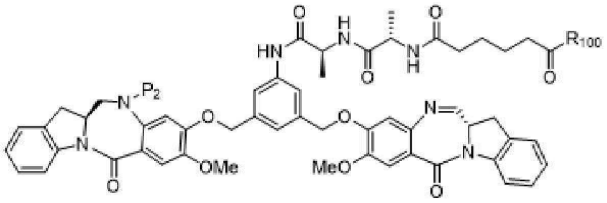
[0747] 제 14 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



(Id')

[0748]

[0749] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (11d)의 화합물을

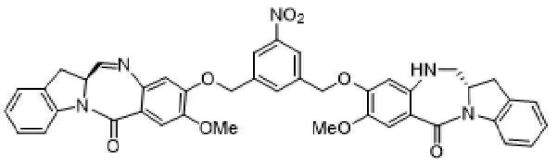


(11d)

[0750]

[0751] 아민 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_2는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

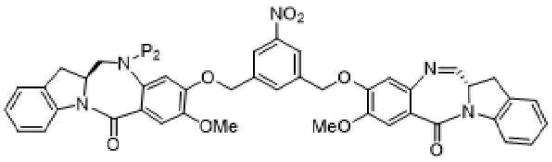
[0752] 또한 제 14 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물:



(IA)

[0753]

[0754] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (11d)의 화합물을



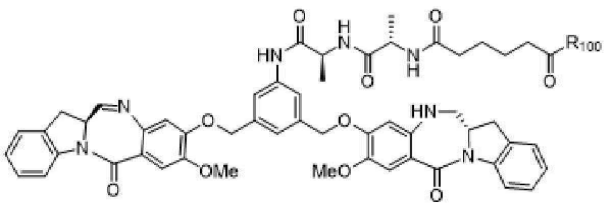
(11A)

[0755]

[0756] 아민 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_2는 아민 보호 그룹이다.

[0757] 임의의 적절한 아민 탈보호 시약이 상기 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 아민 탈보호 시약은 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드이다.

[0758] 제 15 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

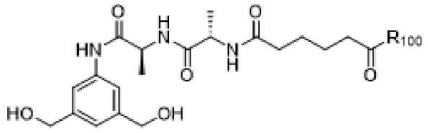


(Id')

[0759]

[0760] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

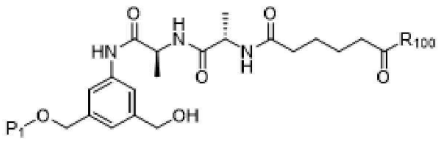
[0761] (1) 화학식 (1d)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1d)

[0762]

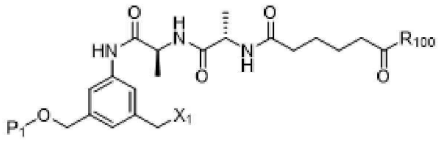
[0763] 화학식 (2d)의 화합물을 형성하는 단계,



(2d)

[0764] ;

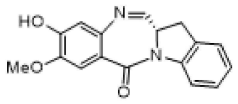
[0765] (2) 화학식 (2d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3d)의 화합물을 형성하는 단계,



(3d)

[0766] ;

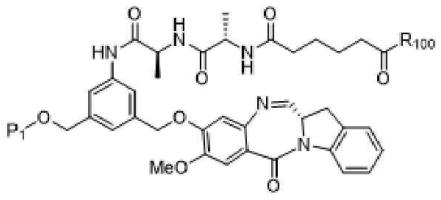
[0767] (3) 화학식 (3d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0768]

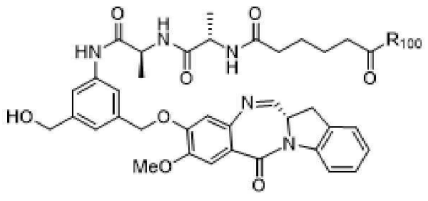
[0769] 화학식 (4d)의 화합물을 형성하는 단계,



(4d)

[0770] ;

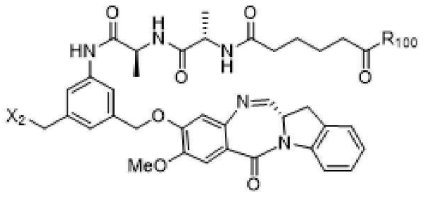
[0771] (4) 화학식 (4d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (9d)의 화합물을 형성하는 단계,



(9d)

[0772]

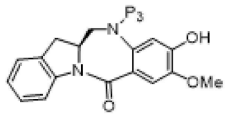
[0773] (5) 화학식 (9d)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (10d)의 화합물을 형성하는 단계,



(10d)

[0774] ;

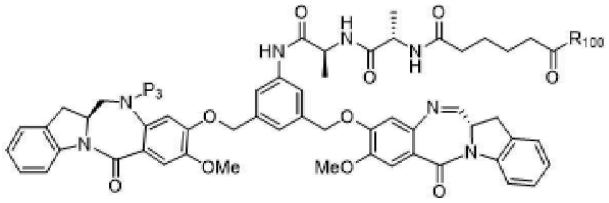
[0775] (6) 화학식 (10d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0776]

[0777] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

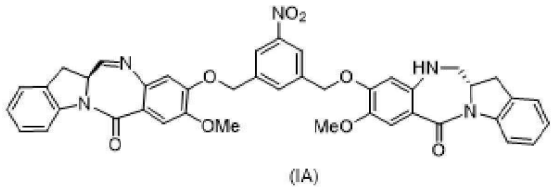


(18d)

[0778] ; 그리고

[0779] (7) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0780] 또한 제 15 구체예에 화학식 (IA)의 화합물:

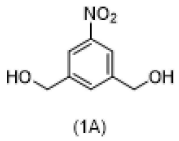


(IA)

[0781]

[0782] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

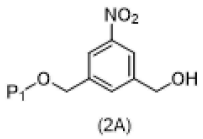
[0783] (1) 화학식 (1A)의 화합물의 일차 알코올 중 하나에 알코올 보호 그룹을 도입하여,



(1A)

[0784]

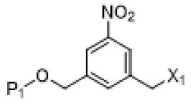
[0785] 화학식 (2A)의 화합물을 형성하는 단계,



(2A)

[0786] ;

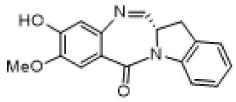
[0787] (2) 화학식 (2A)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (3A)의 화합물을 형성하는 단계,



(3A)

[0788] ;

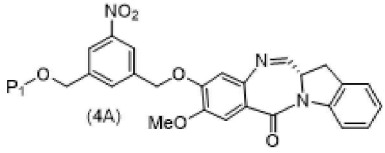
[0789] (3) 화학식 (3A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0790]

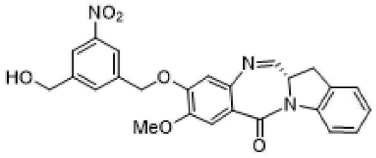
[0791] 화학식 (4A)의 화합물을 형성하는 단계,



(4A)

[0792] ;

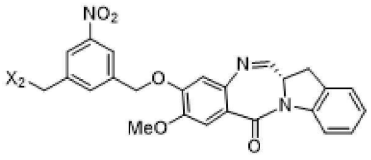
[0793] (4) 화학식 (4A)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜 화학식 (9A)의 화합물을 형성하는 단계;



(9A)

[0794]

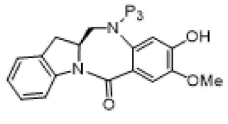
[0795] (5) 화학식 (9A)의 화합물을 제 2 할로겐화 시약, 제 2 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약과 반응시켜, 화학식 (10A)의 화합물을 형성하는 단계,



(10A)

[0796] ;

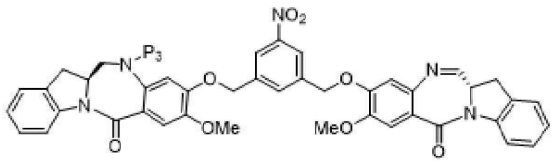
[0797] (6) 화학식 (10A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0798]

[0799] 화학식 (18A)의 화합물을 형성하는 단계,



(18A)

[0800] ; 그리고

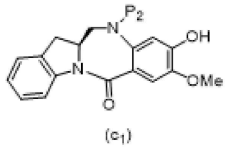
[0801] (7) 화학식 (18A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 이탈 그룹이고: -Br,

-I, -Cl, 설포네이트 에스터, 및 활성화 에스터; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[0802] 제 15 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 -Br, -I 또는 설포네이트 에스터이다.

[0803] 제 15 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, P_3는 H이고 (10d) 또는 (10A)의 화합물은 (d_1)의 단량체 화합물과 반응하여 각각 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

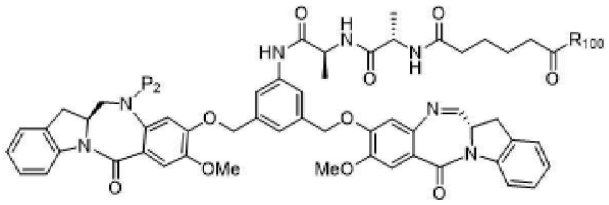
[0804] 제 15 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 P_2이고; 단량체 화합물은 화학식 (c_1)로 나타내어지며:



(c_1)

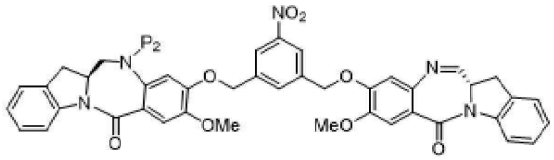
[0805] ;

[0806] 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물은 각각 화학식 (11d) 또는 (11A)로 나타내어진다:



(11d)

[0807] ;



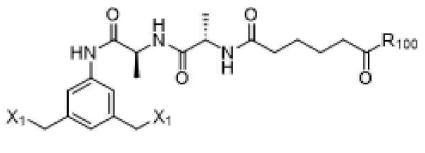
(11A)

[0808]

[0809] 여기서 P_2는 아민 보호 그룹이다.

[0810] 제 15 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 1, 제 2, 제 3, 제 11, 제 12, 제 13, 및/또는 제 14 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

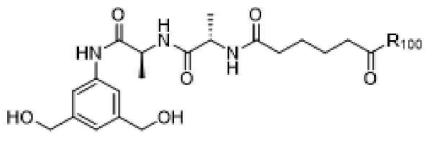
[0811] 제 16 구체예에서, 본 발명은 화학식 (12d)의 화합물,



(12d)

[0812] ,

[0813] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (1d)의 화합물을

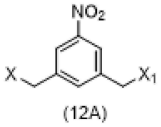


(1d)

[0814]

[0815] 할로겐화 시약 또는 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

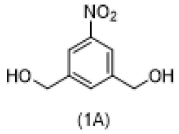
[0816] 또한 제 16 구체예에서 화학식 (12A)의 화합물:



(12A)

[0817] ,

[0818] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (1A)의 화합물을,



(1A)

[0819]

[0820] 할로겐화 시약 또는 설폰화 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

[0821] 제 16 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다. 특정 구체예에서, X_1은 -Br 또는 -I이다. 또 다른 특정 구체예에서, X_1은 설포네이트 에스터, 바람직하게는 메실레이트이다. 또다른 특정 구체예에서, X_1은 -Cl이다.

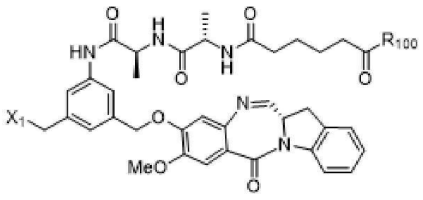
[0822] 또 다른 특정 구체예에서, 할로겐화 시약은 알코올 활성화제의 존재하에 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물의 일차 알코올과 반응한다. 한 구체예에서, 알코올 활성화제는 싸이오닐 클로라이드이다.

[0823] 또 다른 특정 구체예에서, 할로겐화 시약은 리튬 브로마이드, 소듐 브로마이드, 포타슘 브로마이드, 포타슘 아이오다이드, 또는 소듐 아이오다이드이다. 또 다른 특정 구체예에서, 할로겐화 시약은 카본 테트라클로라이드/트라이페닐포스핀, 메테인설폰일 (메실) 클로라이드/리튬 클로라이드, 또는 메테인설폰일 (메실) 클로라이드/피리딘이다.

[0824] 또한 또 다른 특정 구체예에서, 제 16 구체예의 방법들은 싸이오닐 클로라이드의 존재하에 화학식 (1d) 또는 (1A)의 화합물을 LiBr과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0825] 임의의 적절한 용매들이 상기 제 16 구체예의 방법들에서 사용될 수 있다. 예시적인 용매들에는, DMF, CH_2Cl_2, THF, 다이클로로에테인 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

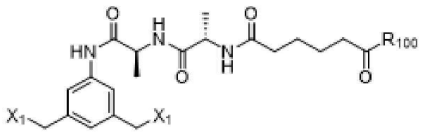
[0826] 제 17 구체예에서, 본 발명은 화학식 (10d')의 화합물,



(10d')

[0827]

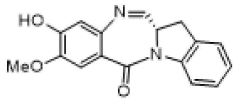
[0828] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (12d)의 화합물을



(12d)

[0829]

[0830] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

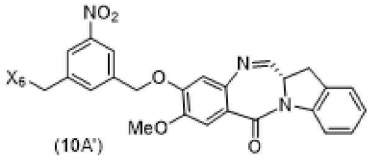


(a_1)

[0831]

[0832] 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

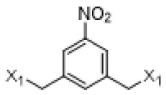
[0833] 또한 제 17 구체예에서 화학식 (10A')의 화합물,



(10A')

[0834]

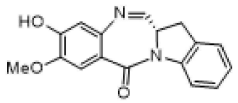
[0835] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (12A)의 화합물을,



(12A)

[0836]

[0837] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

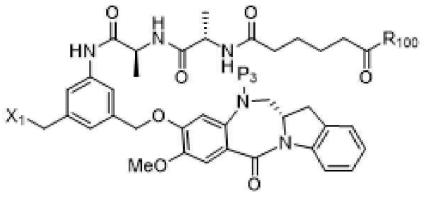


(a_1)

[0838]

[0839] 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

[0840] 또한 제 17 구체예에서 화학식 (7d1')의 화합물,

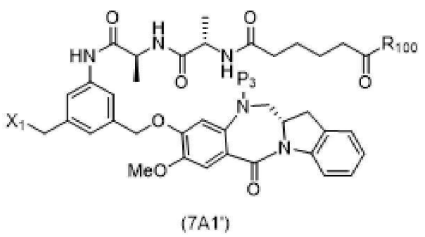


(7d1')

[0841]

[0842] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0843] 또한 제 17 구체예에서 화학식 (7A1')의 화합물,



(7A1')

[0844]

[0845] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (12A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과

반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[0846] 화학식 (7d1') 또는 (7A1')에 관한 특정 구체예에서, P_3는 H이다. 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 본 명세서에 기재된 아민 보호 그룹이다.

[0847] 제 17 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다. 또다른 특정 구체예에서, X1은 설포네이트 에스터이다. 더욱 특정한 구체예에서, X1은 메실레이트이다.

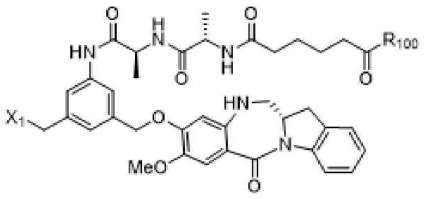
[0848] 한 특정 구체예에서, 화학식 (12d) 또는 (12A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 적절한 염기의 예들에는, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[0849] 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (12d) 또는 (12A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 적절한 염기의 예들에는, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[0850] 제 17 구체예의 방법을 위해, 임의의 적절한 용매들이 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 DMF이다.

[0851] 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (a1) 또는 (d1)의 단량체 화합물에 대한 과량의 몰 당량의 화학식 (12d) 또는 (12A)의 화합물이 반응에서 사용된다.

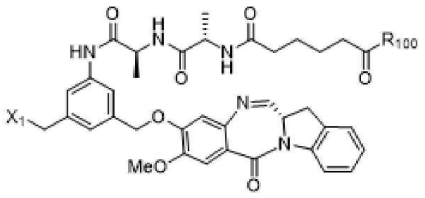
[0852] 제 18 구체예에서, 본 발명은 화학식 (7d')의 화합물,



(7d')

[0853] ,

[0854] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10d')의 화합물

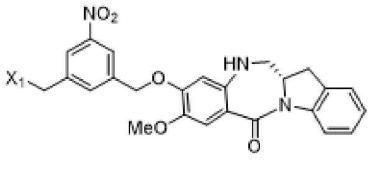


(10d')

[0855]

[0856] 또는 이의 염을, 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

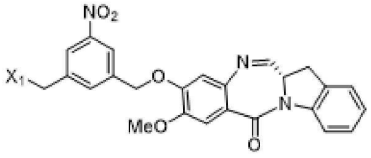
[0857] 또한 제 18 구체예에서 화학식 (7A')의 화합물,



(7A')

[0858] ,

[0859] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (10A')의 화합물,



[0860] (10A')

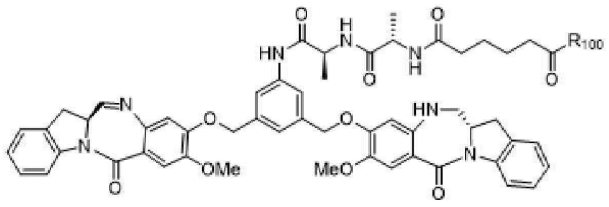
[0861] 또는 이의 염을, 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

[0862] 제 18 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다. 또다른 특정 구체예에서, X_1은 설포네이트 에스터이다. 바람직하게, X_1은 메실레이트이다.

[0863] 제 18 구체예의 방법에 관한 또다른 특정 구체예에서, 이민 환원 시약은 하이드라이드 환원 시약이다. 더욱 특정한 구체예에서, 이민 환원 시약은 소듐 보로하이드라이드, 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드, 소듐 사이아노보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 수소 기체, 암모늄 포르메이트, 보란, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노네인 (9-BBN), 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL), 리튬 보로하이드라이드 ($LiBH_4$), 포타슘 보로하이드라이드 (KBH_4), 또는 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드 (Red-Al)이다. 더더욱 구체적으로, 이민 환원 시약은 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드 ($NaBH(OAc)_3$)이다.

[0864] 임의의 적절한 용매들이 제 18 구체예의 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 다이클로로에테인이다.

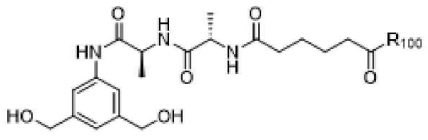
[0865] 제 19 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,



[0866] (Id')

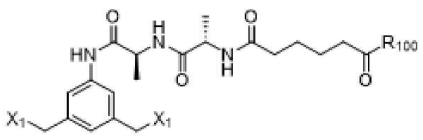
[0867] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0868] (1) 화학식 (1d)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜,



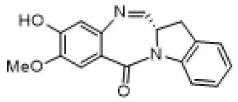
[0869] (1d)

[0870] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



[0871] (12d) ;

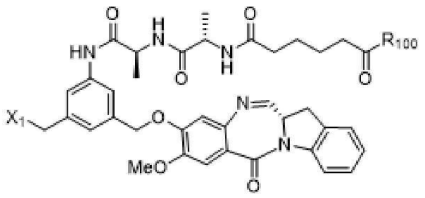
[0872] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0873]

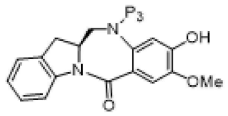
[0874] 화학식 (10d')의 화합물을 형성하는 단계,



(10d')

[0875] ;

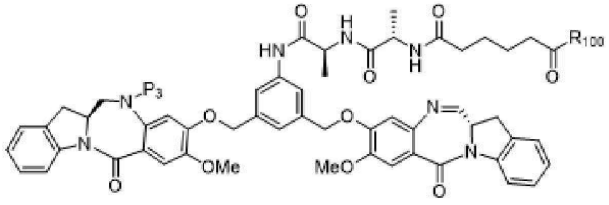
[0876] (3) 화학식 (10d')의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0877]

[0878] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

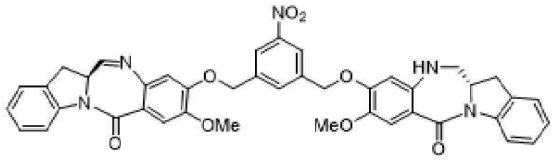


(18d)

[0879] ; 그리고

[0880] (4) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0881] 또한 제 19 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물,

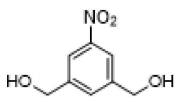


(IA)

[0882]

[0883] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

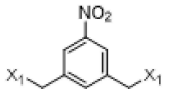
[0884] (1) 화학식 (1A)의 화합물을 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약과 반응시켜,



(1A)

[0885]

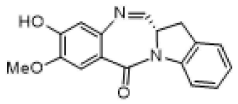
[0886] 화학식 (12A)의 화합물을 형성하는 단계,



(12A)

[0887] ;

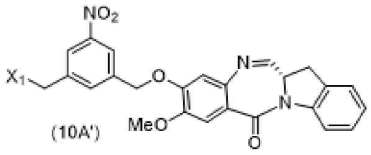
[0888] (2) 화학식 (12A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0889]

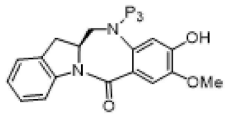
[0890] 화학식 (10A')의 화합물을 형성하는 단계,



(10A')

[0891] ;

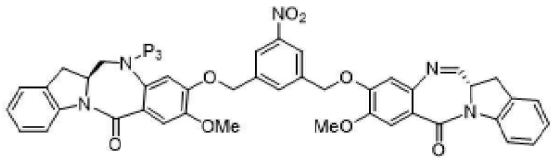
[0892] (3) 화학식 (10A')의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0893]

[0894] 화학식 (18A)의 화합물을 형성하는 단계,



(18A)

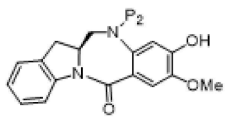
[0895] ; 그리고

[0896] (4) 화학식 (11A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[0897] 제 19 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

[0898] 제 19 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, P_3는 H이고 (10d) 또는 (10A)의 화합물은 (d_1)의 단량체 화합물과 반응하여 각각 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

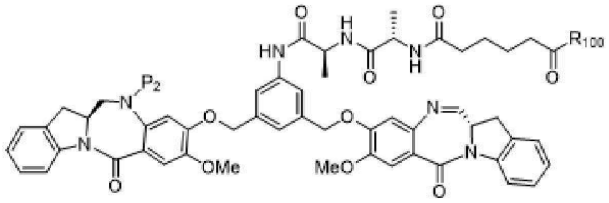
[0899] 제 19 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 P_2이고; 단량체 화합물은 화학식 (c_1)로 나타내어지며:



(c_1)

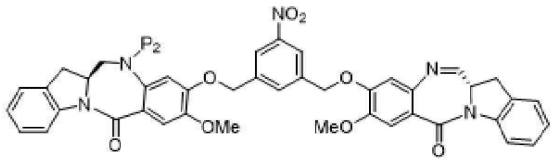
[0900] ;

[0901] 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물은 각각 화학식 (11d) 또는 (11A)로 나타내어진다:



(11d)

[0902] ;



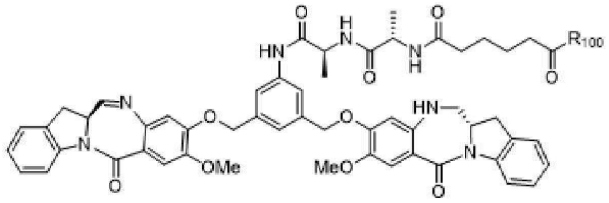
(11A)

[0903]

[0904] 여기서 P_2는 아민 보호 그룹이다.

[0905] 제 19 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 16, 제 17, 제 13, 및/또는 제 14 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[0906] 제 20 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

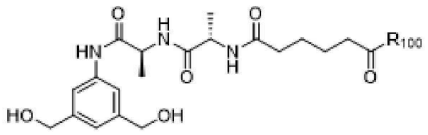


(Id')

[0907]

[0908] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

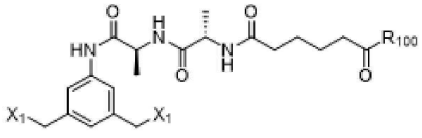
[0909] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (1d)의 화합물과 반응시켜,



(1d)

[0910]

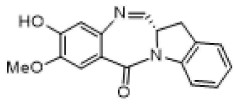
[0911] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



(12d)

[0912] ;

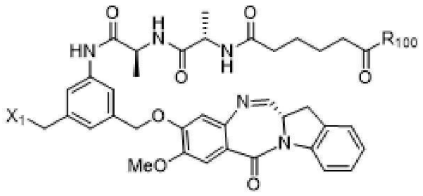
[0913] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0914]

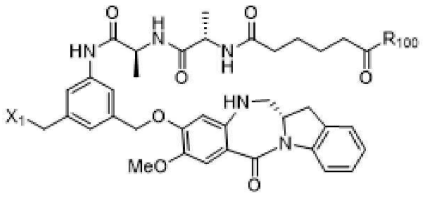
[0915] 화학식 (10d')의 화합물을 형성하는 단계,



(10d')

[0916] ;

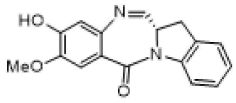
[0917] (3) 화합물 (10d')을 이민 환원 시약과 반응시켜 화합물 (7d')을 형성하는 단계,



(7d')

[0918] ,

[0919] (4) 화학식 (7d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,

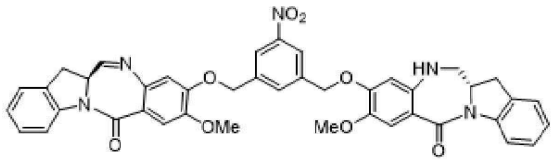


(a_1)

[0920]

[0921] 화학식 (Id')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0922] 또한 제 20 구체예에서 (IA)의 화합물,

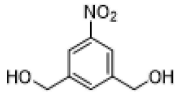


(IA)

[0923]

[0924] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

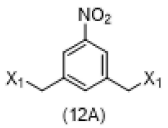
[0925] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 제 2 에스터화 시약을 화학식 (1A)의 화합물과 반응시켜,



(1A)

[0926]

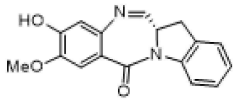
[0927] 화학식 (12A)의 화합물을 형성하는 단계,



(12A)

[0928] ;

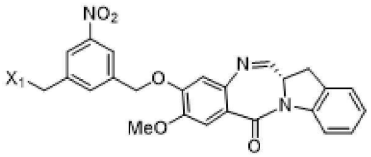
[0929] (2) 화학식 (12A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0930]

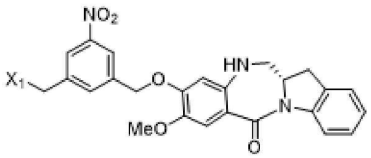
[0931] 화학식 (10A')의 화합물을 형성하는 단계,



(10A')

[0932] ;

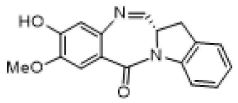
[0933] (3) 화합물 (10A')을 이민 환원 시약과 반응시켜 화합물 (7A')을 형성하는 단계,



(7A')

[0934] ,

[0935] (4) 화학식 (7A')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

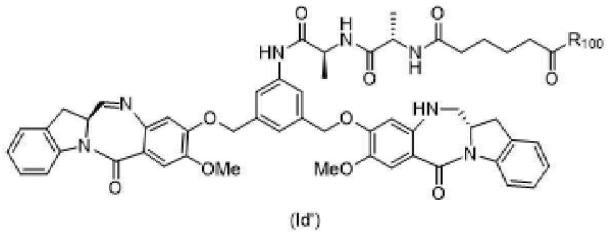
[0936]

[0937] 화학식 (IA')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이다.

[0938] 제 20 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_1은 -Br, -I, 또는 설포네이트 에스터이다.

[0939] 제 20 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 16, 제 17, 제 18, 및/또는 제 8 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[0940] 제 21 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

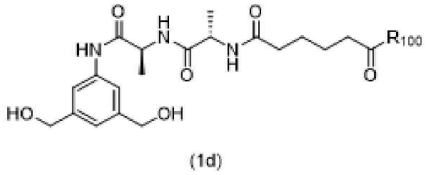


(Id')

[0941]

[0942] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

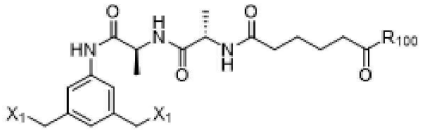
[0943] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (1d)의 화합물과 반응시켜,



(1d)

[0944]

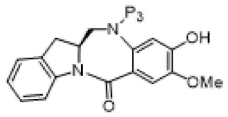
[0945] 화학식 (12d)의 화합물을 형성하는 단계,



(12d)

[0946] ;

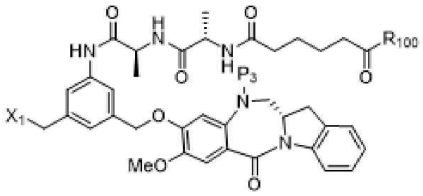
[0947] (2) 화학식 (12d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0948]

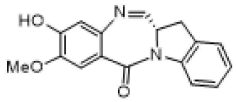
[0949] 화학식 (7d1')의 화합물을 형성하는 단계,



(7d1')

[0950] ;

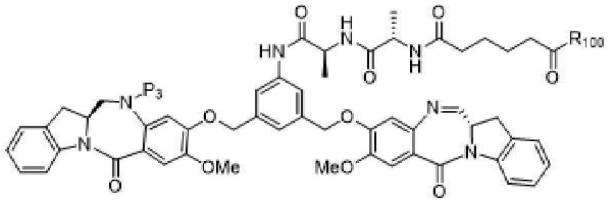
[0951] (3) 화학식 (7d1')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0952]

[0953] 화학식 (18d)의 화합물을 형성하는 단계,

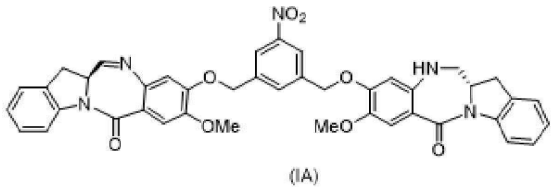


(18d)

[0954] ; 그리고

[0955] (4) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[0956] 또한 제 21 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물,

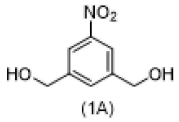


(IA)

[0957]

[0958] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

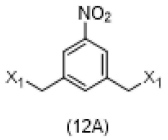
[0959] (1) 할로겐화 시약, 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (1A)의 화합물과 반응시켜,



(1A)

[0960]

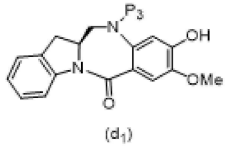
[0961] 화학식 (12A)의 화합물을 형성하는 단계,



(12A)

[0962] ;

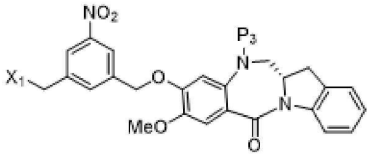
[0963] (2) 화학식 (12A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[0964]

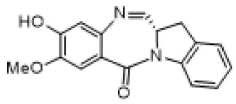
[0965] 화학식 (7A1')의 화합물을 형성하는 단계,



(7A1')

[0966] ;

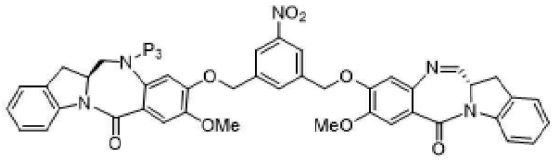
[0967] (3) 화학식 (7A1’)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[0968]

[0969] 화학식 (18A)의 화합물을 형성하는 단계,



(18A)

[0970] ; 그리고

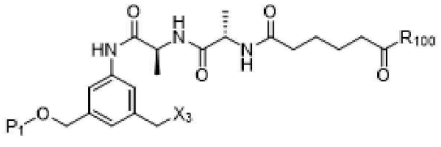
[0971] (4) P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 X_1은 -Br, -I, -Cl, 설포네이트 에스터, 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[0972] 제 21 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, P_3는 H이다.

[0973] 제 21 구체예의 방법에 관한 또 다른 구체예에서, X_1은 -Br, -Cl, 또는 설포네이트 에스터이다.

[0974] 제 21 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 16, 제 17, 제 18, 제 8 및/또는 제 14 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

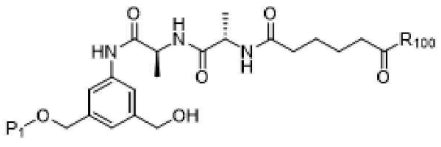
[0975] 제 22 구체예에서, 본 발명은 화학식 (13d)의 화합물,



(13d)

[0976]

[0977] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 염소화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

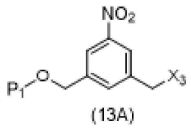


(2d)

[0978]

[0979] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

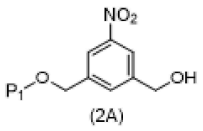
[0980] 또한 제 22 구체예에서 화학식 (13A)의 화합물,



(13A)

[0981]

[0982] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 염소화 시약을 화학식 (2A)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(2A)

[0983]

[0984] 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 X_3는 -Cl이다.

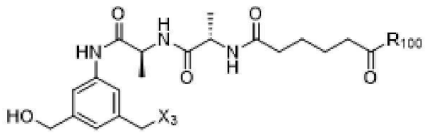
[0985] 제 22 구체예의 방법들에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 알코올 보호 그룹은 피발로일, 메톡심에틸, 2-메톡시에톡시메틸, *p*-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, 2,6-다이메톡시벤질, 다이페닐메틸, 벤질옥시메틸, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 벤질, 벤조일, 파라-페닐벤조일, 2,4,6-트라이메틸벤조일, 파라-브로모벤조일, 파라-나이트로벤조일, 피콜리노일, 니코티노일, 5-다이벤조수베릴, 트리틸/트라이페닐메틸, 또는 트라이스(4-*tert*-뷰틸페닐)메틸이다. 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 메톡심에틸, 테트라하이드로피란일, 2-메톡시에톡시메틸, p-메톡시벤질, 벤질옥시메틸, 또는 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다. 보다 더욱 바람직하게, 알코올 보호 그룹은 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다.

[0986] 또 다른 특정 구체예에서, 알코올 보호 그룹은 실릴 보호 그룹이다. 예를 들어, 실릴 보호 그룹은 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이메틸실릴, *tert*-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이다. 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 더욱 바람직하게, 실릴 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[0987] 한 구체예에서, 염기가 사용된다. 염기는 비-친핵성 염기일 수 있다. 비-친핵성 염기의 예들에는, 트라이에틸아민, 이미다졸, 다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA), 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 비-친핵성 염기는 피리딘이다.

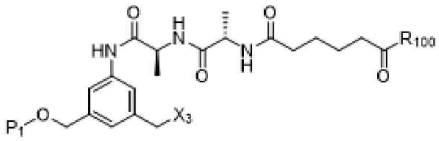
[0988] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 22 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 예시적인 용매들에는, DMF, CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, DMF가 용매로 사용된다.

[0989] 제 23 구체예에서, 본 발명은 화학식 (14d)의 화합물,



[0990] (14d)

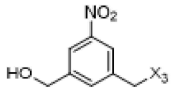
[0991] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (13d)의 화합물을



[0992] (13d)

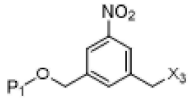
[0993] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[0994] 또한 제 23 구체예에서 화학식 (14A)의 화합물,



[0995] (14A)

[0996] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (13A)의 화합물을

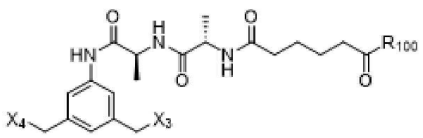


[0997] (13A)

[0998] 알코올 탈보호 시약과 반응시키는 단계를 포함하고; 여기서 P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 X_3는 -Cl이다.

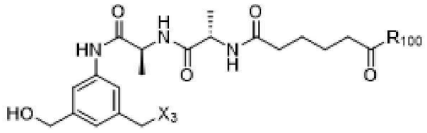
[0999] 제 23 구체예의 방법들에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 알코올 탈보호 시약은 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 트라이스(다이메틸아미노)설포늄 다이플루오로트라이메틸실리케이트, 하이드로겐 플루오라이드 또는 이의 용매화합물, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로실리식 애시드, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세틱 애시드, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, p-톨루엔설폰산 (p-TsOH), 포름산, 또는 과요오드산이다. 바람직하게, 알코올 탈보호 시약은 하이드로겐 플루오라이드 피리딘이다.

[1000] 제 24 구체예에서, 본 발명은 화학식 (15d)의 화합물:



[1001] (15d)

[1002] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

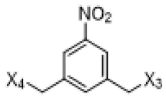


(14d)

[1003] ,

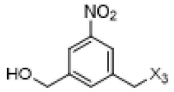
[1004] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1005] 또한 제 24 구체예에서 화학식 (15A)의 화합물,



[1006] (15A)

[1007] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 설폰화 시약을 화학식 (14A)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[1008] (14A) ,

[1009] 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

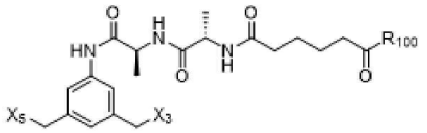
[1010] 제 24 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1011] 제 24 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 설폰화 시약은 메테인설폰일 무수물, 메테인설폰일 클로라이드, p-톨루엔설포닐 클로라이드, 4-브로모벤젠설폰일 클로라이드, 또는 트라이플루오로메테인설폰일 무수물이다.

[1012] 제 24 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 설포네이트 에스터는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 바람직하게, 설포네이트 에스터는 메실레이트이다.

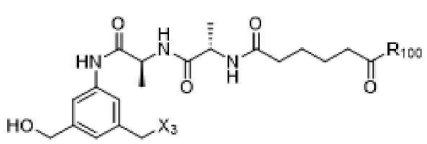
[1013] 제 24 구체예의 방법에 관한 또 다른 구체예에서, 염기가 사용된다. 염기는 비-친핵성 염기일 수 있다. 비-친핵성 염기의 예들에는, 트라이에틸아민, 이미다졸, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 다이메틸포름아마이드, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 비-친핵성 염기는 다이아이소프로필에틸아민이다.

[1014] 제 25 구체예에서, 본 발명은 화학식 (20d)의 화합물:



[1015] (20d)

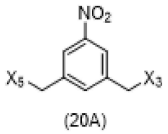
[1016] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14d)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[1017] (14d)

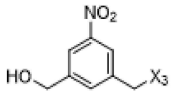
[1018] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1019] 또한 제 25 구체예에서 화학식 (20A)의 화합물:



[1020] (20A)

[1021] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14A)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

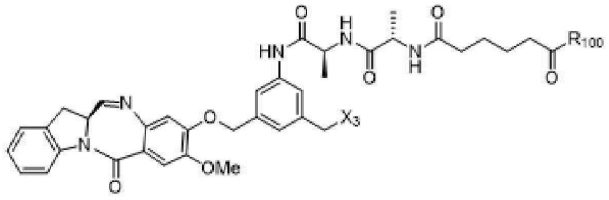


[1022] (14A)

[1023] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

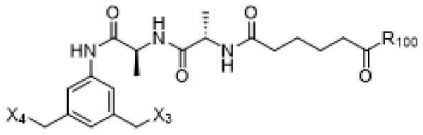
[1024] 제 25 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 브롬화 또는 아이오드화 시약은 브롬, 브롬화수소산, 카본 테트라브로마이드, 포스포러스 트라이브로마이드, 포타슘 브로마이드, 아이오드화수소산, 아이오딘, 카본 테트라아이오다이드, 포스포러스 트라이아이오다이드, 소듐 아이오다이드, 또는 포타슘 아이오다이드이다.

[1025] 제 26 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물:



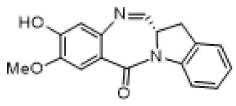
[1026] (16d) ,

[1027] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (15d)의 화합물을



[1028] (15d)

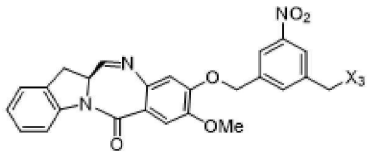
[1029] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



[1030] (a_1) ,

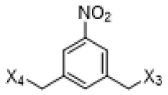
[1031] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1032] 또한 제 26 구체예에서 화학식 (16A)의 화합물,



[1033] (16A) ,

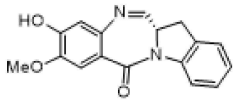
[1034] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (15A)의 화합물을



(15A)

[1035]

[1036] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(a_1)

[1037] ,

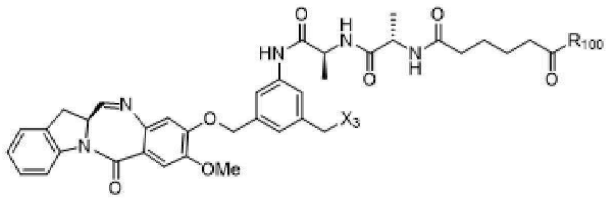
[1038] 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이다.

[1039] 제 26 구체예의 방법에 관한 특정 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1040] 제 26 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 염기가 사용된다. 특정 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드이다. 바람직하게, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[1041] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 26 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 예시적인 용매들에는, DMF, CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 다이메틸아세트아마이드가 용매로 사용된다.

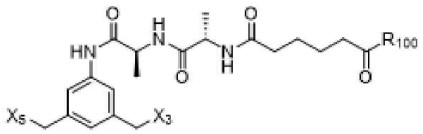
[1042] 제 27 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물,



(16d)

[1043] ,

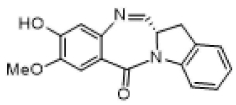
[1044] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20d)의 화합물을



(20d)

[1045]

[1046] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

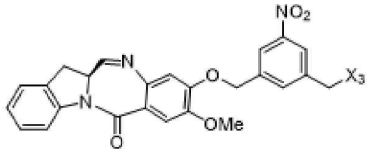


(a_1)

[1047] ,

[1048] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

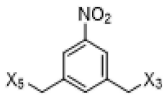
[1049] 또한 제 27 구체예에서 화학식 (16A)의 화합물,



(16A)

[1050] ,

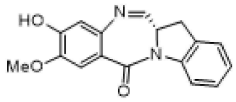
[1051] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20A)의 화합물을



(20A)

[1052]

[1053] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(a_1)

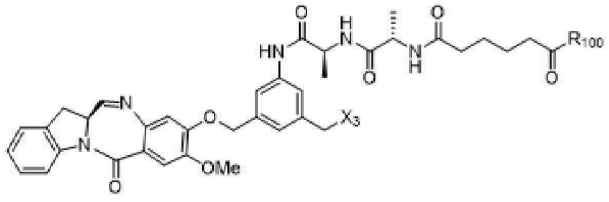
[1054] ,

[1055] 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 X_5는 -Br 또는 -I이다.

[1056] 제 27 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (20d) 또는(20A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 임의의 적절한 염기가 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드이다. 더욱 구체적으로, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[1057] 제 27 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 화학식 (20d) 또는 (20A)의 화합물의 반응들을 위해 임의의 적합한 용매가 사용될 수 있다. 한 특정 구체예에서, 반응은 극성 비양자성 용매에서 수행된다. 더욱 구체적으로, 이러한 비양자성 용매는 다이메틸아세트아마이드이다.

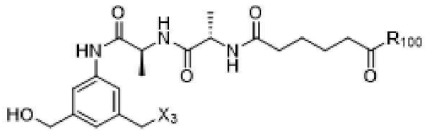
[1058] 제 28 구체예에서, 본 발명은 화학식 (16d)의 화합물,



(16d)

[1059] ,

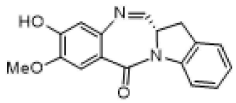
[1060] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (14d)의 화합물을



(14d)

[1061]

[1062] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

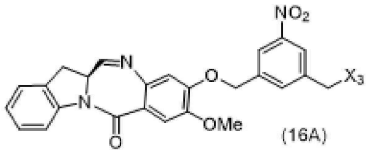


(a_1)

[1063] ,

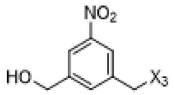
[1064] 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1065] 또한 제 28 구체예에 화학식 (16A)의 화합물,

[1066] 

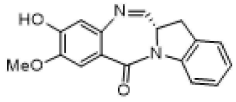
(16A),

[1067] 또는 이의 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 화학식 (14A)의 화합물을

[1068] 

(14A)

[1069] 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

[1070] 

(a_1),

[1071] 여기서 X_3는 -Cl이다.

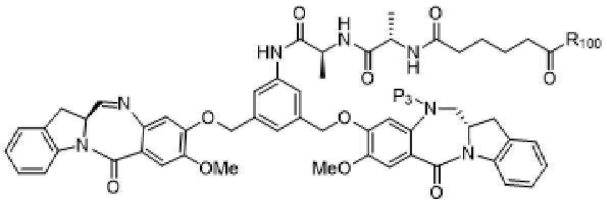
[1072] 제 28 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 알코올 활성화제의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체와 반응된다. 한 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이알킬포스핀, 트라이아릴포스핀, 또는 트라이헤테로아릴포스핀이다. 특정 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이메틸포스핀, 트라이뷰틸포스핀, 트라이(o-톨릴)포스핀, 트라이(m-톨릴)포스핀, 트라이(p-톨릴)포스핀, 트라이(2-피리딜)포스핀, 트라이(3-피리딜)포스핀, 트라이(4-피리딜)포스핀, 또는 [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-헵타데카플루오로데실)페닐] 다이페닐포스핀이다. 또 다른 구체예에서, 알코올 활성화제는 포스핀-유사 시약, 가령, (트라이뷰틸포스포란일리덴)아세토나이트릴, (사이아노메틸렌)트라이뷰틸포스포란 (CMBP), 또는 (사이아노메틸렌)트라이메틸포스포란 (CMMP) 일 수 있다. 보다 특정한 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이페닐포스핀이다. 한 구체예에서, 알코올 활성화제는 중합체-결합된 또는 중합체-담지된, 가령 중합체-결합된 또는 중합체-담지된 트라이알킬 포스핀, 트라이아릴포스핀 (예컨대, 트라이페닐포스핀), 또는 트라이헤테로아릴포스핀일 수 있다.

[1073] 제 28 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 아조다이카르복실레이트의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체와 반응된다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 다이에틸 아조다이카르복실레이트 (DEAD), 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘 (ADDP), 다이tert뷰틸 아조다이카르복실레이트 (DTAD), 1,6-다이메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-다이온 (DHTD) , 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트 (DCAD), 아조다이카르복실릭 다이모르폴라이드, N,N,N',N'- 테트라메틸아조다이카르복스아마이드 (TMAD), N,N,N',N'- 테트라아이소프로필아조다이카르복스아마이드 (TIPA), 4,4′-아조피리딘, 비스 (2,2,2-트라이클로로에틸) 아조다이카르복실레이트, o-(tert-뷰틸다이메틸실릴)-N-토실하이드록실아민, 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트, 사이클릭 1,6-다이메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-다이온 (DHTD), 다이메틸 아세틸렌다이카르복실레이트 (DMAD), 다이--메톡시에틸 아조다이카르복실레이트, 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트 및 비스(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-트라이데카플루오로노닐) 아조다이카르복실레이트. 보다 구체적으로, 아조다이카르복실레이트는 DIAD이다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 중합체-결합된 또는 중합체 담지된, 가령, 중합체-담지된 알킬아조다이카르복실레이트 (*예컨대,* 중합체-결합된 DEAD, DIAD, DTAD 또는 ADDP)이다.

[1074] 또한 제 28 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 트라이페닐포스핀 및 아조다이카르복실레이트의 존재하에 화학식 (a_1)의 단량체와 반응된다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 다이에틸 아조다이카르복실레이트 (DEAD), 다이아이소프로

필 아조다이카르복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘 (ADDP), 및 다이tert뷰틸 아조다이카르복실레이트 (DTAD). 보다 구체적으로, 아조다이카르복실레이트는 DIAD이다.

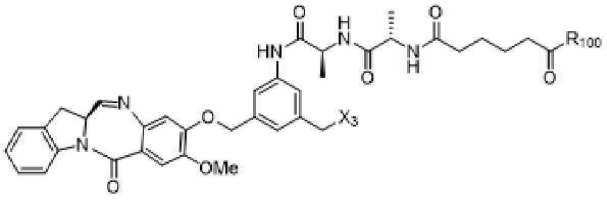
[1075] 제 29 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물:



(18d)

[1076] ,

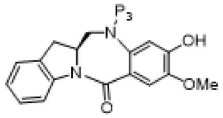
[1077] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (16d)의 화합물을:



(16d)

[1078]

[1079] 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:

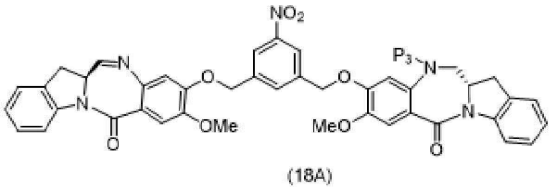


(d_1)

[1080] ,

[1081] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

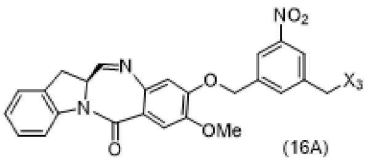
[1082] 또한 제 29 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,



(18A)

[1083] ,

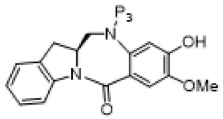
[1084] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (16A)의 화합물을:



(16A)

[1085]

[1086] 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:



(d_1)

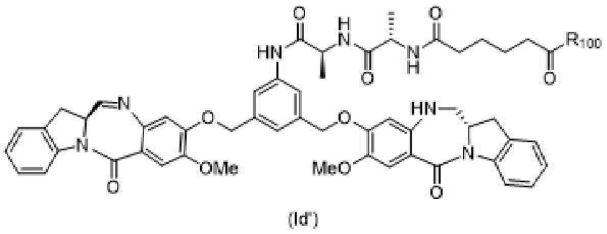
[1087] ,

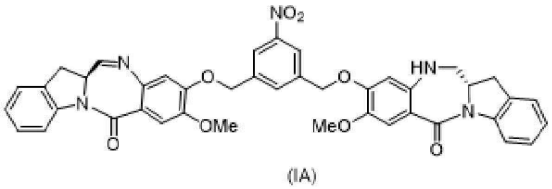
[1088] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1089] 제 29 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 화학식 (16d) 또는 (16A)의 화합물과 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 간의 반응은 염기의 존재하에 실시된다. 특정 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드이다. 바람직하게, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[1090] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 29 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 극성 비양자성 용매이다. 예시적인 용매들에는, 다이메틸포름아마이드 (DMF), CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 다이메틸포름아마이드 또는 다이메틸아세트아마이드가 용매로 사용된다.

[1091] 제 29 구체예의 특정 구체예에서, 화학식 (16d) 또는 (16A)의 화합물은 P_3가 H인 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다:

[1092] 
(Id') ;

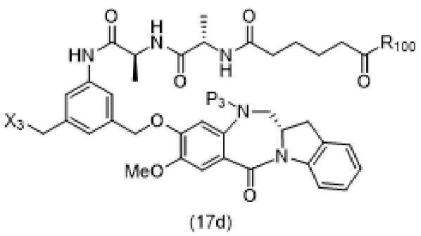
[1093] 
(IA) .

[1094] 제 29 구체예의 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이다. 임의의 적절한 아민 보호 그룹이 상기 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 아민 보호 그룹은 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 또는 2, 2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다.

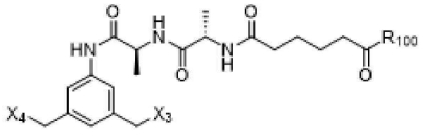
[1095] P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물은 아민 탈보호 시약과 추가로 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

[1096] 적절한 아민 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드로 구성된 그룹으로부터 선택된 아민 탈보호 시약이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[1097] 제 30 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물:

[1098] 
(17d)

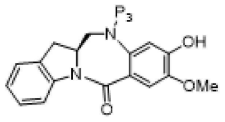
[1099] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (15d)의 화합물을



(15d)

[1100]

[1101] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

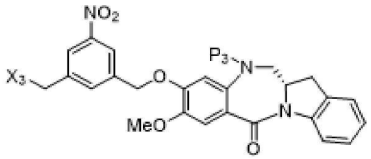


(d_1)

[1102] ,

[1103] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다. 한 구체예에서, X_4는 활성화 에스터이다.

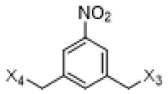
[1104] 또한 제 30 구체예에 화학식 (17A)의 화합물,



(17A)

[1105]

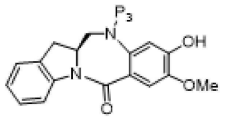
[1106] 또는 이의 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 화학식 (15A)의 화합물을



(15A)

[1107]

[1108] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(d_1)

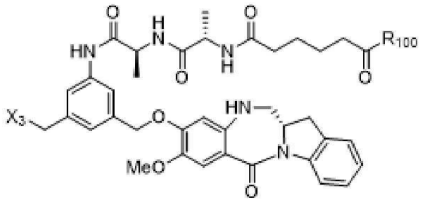
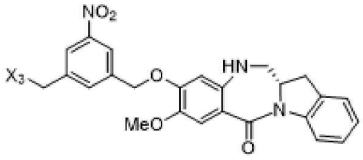
[1109] ,

[1110] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다. 한 구체예에서, X_4는 활성화 에스터이다.

[1111] 제 30 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 염기가 사용된다. 특정 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드이다. 바람직하게, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[1112] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 30 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 예시적인 용매들에는, DMF, CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 다이메틸아세트아마이드가 용매로 사용된다.

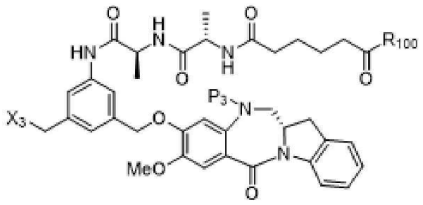
[1113] 제 30 구체예의 특정 구체예에서, P_3는 H이고 화학식 (15d) 또는 (15A)의 화합물은 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응되어, 각각 화학식 (17d') 또는(17A')의 화합물을 형성한다.

[1114] 
(17d') ; 
(17A') .

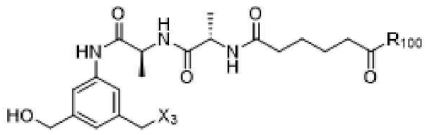
[1115] 제 30 구체예의 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이고 상기 방법은 화학식 (17d) 또는 (17A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜 각각 화학식 (17d') 또는 (17A')의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[1116] 적절한 아민 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드로 구성된 그룹으로부터 선택된 아민 탈보호 시약이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

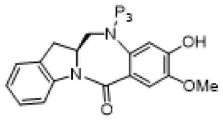
[1117] 제 31 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물,

[1118] 
(17d)

[1119] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (14d)의 화합물을

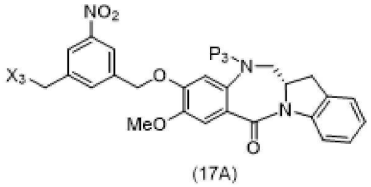
[1120] 
(14d)

[1121] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

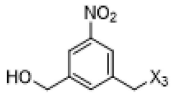
[1122] 
(d_1)

[1123] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1124] 또한 제 31 구체예에 화학식 (17A)의 화합물,

[1125] 
(17A)

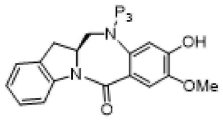
[1126] 또는 이의 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 화학식 (14A)의 화합물을



(14A)

[1127]

[1128] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(d_1)

[1129]

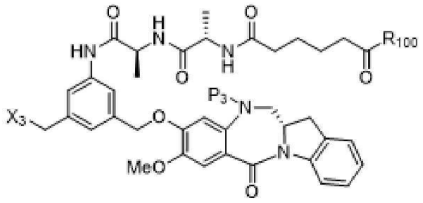
[1130] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1131] 제 31 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 알코올 활성화제의 존재하에 화학식 (d_1)의 단량체와 반응된다. 특정 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이메틸포스핀, 트라이뷰틸포스핀, 트라이(o-톨릴)포스핀, 트라이(m-톨릴)포스핀, 트라이(p-톨릴)포스핀, 트라이(2-피리딜)포스핀, 트라이(3-피리딜)포스핀, 트라이(4-피리딜)포스핀, 또는 [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-헵타데카플루오로데실)페닐] 다이페닐포스핀이다. 또 다른 구체예에서, 알코올 활성화제는 포스핀-유사 시약, 가령, (트라이뷰틸포스포란일리덴)아세토나이트릴, (사이아노메틸렌)트라이뷰틸포스포란 (CMBP), 또는 (사이아노메틸렌)트라이메틸포스포란 (CMMP) 일 수 있다. 보다 특정한 구체예에서, 알코올 활성화제는 트라이페닐포스핀이다. 한 구체예에서, 알코올 활성화제는 중합체-결합된 또는 중합체-담지된, 가령 중합체-결합된 또는 중합체-담지된 트라이알킬 포스핀, 트라이아릴포스핀 (예컨대, 트라이페닐포스핀), 또는 트라이헤테로아릴포스핀일 수 있다.

[1132] 제 31 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 아조다이카르복실레이트의 존재하에 화학식 (d_1)의 단량체와 반응된다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 다이에틸 아조다이카르복실레이트 (DEAD), 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘 (ADDP), 다이tert뷰틸 아조다이카르복실레이트 (DTAD), 1,6-다이메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-다이온 (DHTD) , 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트 (DCAD), 아조다이카르복실릭 다이모르폴라이드, N,N,N',N'- 테트라메틸아조다이카르복스아마이드 (TMAD), N,N,N',N'- 테트라아이소프로필아조다이카르복스아마이드 (TIPA), 4,4′-아조피리딘, 비스 (2,2,2-트라이클로로에틸) 아조다이카르복실레이트, o-(tert-뷰틸다이메틸실릴)-N-토실하이드록실아민, 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트, 사이클릭 1,6-다이메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-다이온 (DHTD), 다이메틸 아세틸렌다이카르복실레이트 (DMAD), 다이-(4-메톡시에틸 아조다이카르복실레이트, 다이-(4-클로로벤질)아조다이카르복실레이트 및 비스(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-트라이데카플루오로노닐) 아조다이카르복실레이트. 보다 구체적으로, 아조다이카르복실레이트는 DIAD이다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 중합체-결합된 또는 중합체 담지된, 가령, 중합체-담지된 알킬아조다이카르복실레이트 (*예컨대,* 중합체-결합된 DEAD, DIAD, DTAD 또는 ADDP)이다.

[1133] 또한 제 31 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물은 트라이페닐포스핀 및 아조다이카르복실레이트의 존재하에 화학식 (d_1)의 단량체와 반응된다. 한 구체예에서, 아조다이카르복실레이트는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 다이에틸 아조다이카르복실레이트 (DEAD), 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘 (ADDP), 및 다이tert뷰틸 아조다이카르복실레이트 (DTAD). 보다 구체적으로, 아조다이카르복실레이트는 DIAD이다.

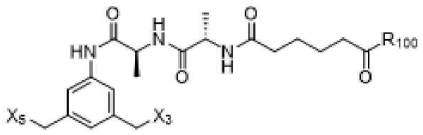
[1134] 제 32 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d)의 화합물:



(17d)

[1135]

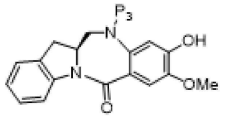
[1136] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20d)의 화합물을



(20d)

[1137]

[1138] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,

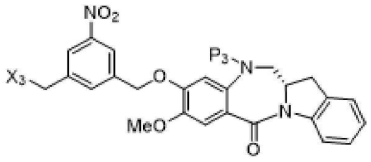


(d_1)

[1139] ,

[1140] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

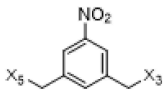
[1141] 또한 제 32 구체예에서 화학식 (17A)의 화합물:



(17A)

[1142]

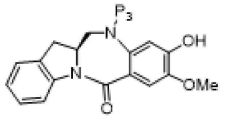
[1143] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (20A)의 화합물을



(20A)

[1144]

[1145] 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계를 포함하고,



(d_1)

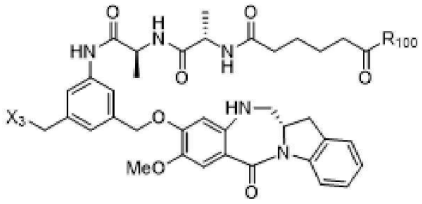
[1146] ,

[1147] 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1148] 제 32 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 화학식 (20d) 또는 (20A)의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응된다. 임의의 적절한 염기가 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘 하이드라이드이다. 더욱 구체적으로, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

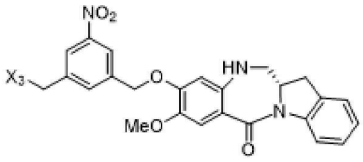
[1149] 제 32 구체예의 방법에 관한 또 다른 구체예에서, 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 화학식 (20d) 또는 (20A)의 화합물의 반응들을 위해 임의의 적합한 용매가 사용될 수 있다. 한 특정 구체예에서, 반응은 극성 비양자성 용매에서 수행된다. 더욱 구체적으로, 이러한 비양자성 용매는 다이메틸아세트아마이드이다.

[1150] 제 32 구체예의 특정 구체예에서, P_3는 H이고 화학식 (20d) 또는 (20A)의 화합물은 화학식 (d_1)의 단량체 화합물과 반응되어, 각각 화학식 (17d') 또는(17A')의 화합물을 형성한다.



(17d')

[1151] ;

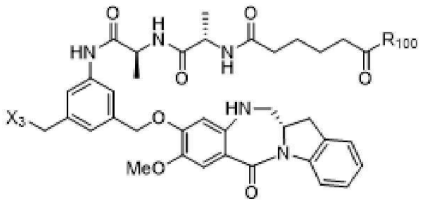


(17A') .

[1152] 제 32 구체예의 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이고, 그리고 상기 방법은 화학식 (17d) 또는 (17A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜 각각 화학식 (17d') 또는 (17A')의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[1153] 적절한 아민 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드로 구성된 그룹으로부터 선택된 아민 탈보호 시약이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

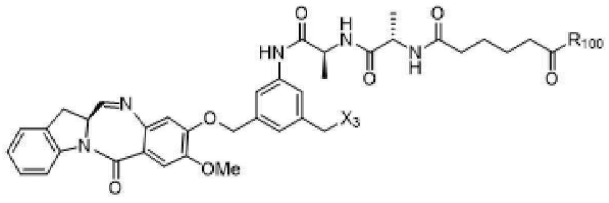
[1154] 제 33 구체예에서, 본 발명은 화학식 (17d')의 화합물:



(17d')

[1155] ,

[1156] 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (16d)의 화합물을

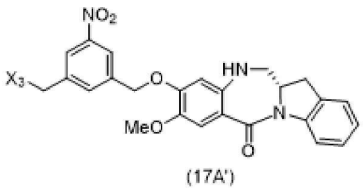


(16d)

[1157]

[1158] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

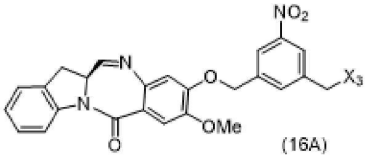
[1159] 또한 제 33 구체예에 화학식 (17A')의 화합물:



(17A')

[1160] ,

[1161] 또는 이의 염의 제조 방법이 포함되고, 상기 방법은 화학식 (16A)의 화합물을

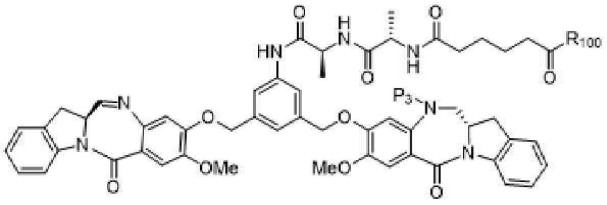


[1162] (16A)

[1163] 이민 환원제와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 X_3는 -Cl이다.

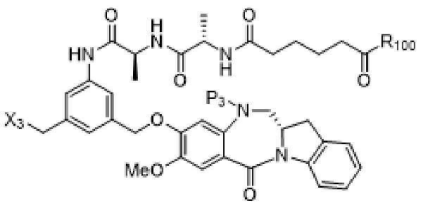
[1164] 제 33 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, 이민 환원제는 하이드라이드 환원제이다. 적절한 하이드라이드 환원제들의 예들에는, 소듐 보로하이드라이드, 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드, 소듐 사이아노보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 수소 기체, 암모늄 포르메이트, 보란, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노네인 (9-BBN), 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL), 리튬 보로하이드라이드 ($LiBH_4$), 포타슘 보로하이드라이드 (KBH_4), 또는 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드 (Red-Al)가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 특정 구체예에서, 하이드라이드 환원제는 소듐 트라이아세톡시 보로하이드라이드 ($NaBH(OAc)_3$)이다.

[1165] 제 34 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,



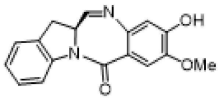
[1166] (18d)

[1167] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (17d)의 화합물을:



[1168] (17d)

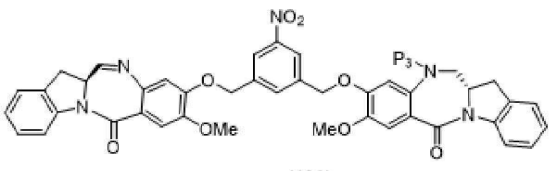
[1169] 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:



[1170] (a_1)

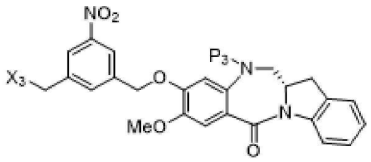
[1171] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1172] 또한 제 34 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,



[1173] (18A)

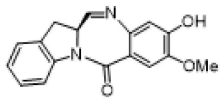
[1174] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (17A)의 화합물을:



(17A)

[1175]

[1176] 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시키는 단계를 포함하고:



(a_1)

[1177]

[1178] 여기서 X_3는 -Cl이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1179] 제 34 구체예의 방법에 관한 한 구체예에서, 화학식 (17d) 또는 (17A)의 화합물과 화학식 (a_1)의 단량체 간의 반응은 염기의 존재하에 실시된다. 특정 구체예에서, 염기는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 하이드라이드, 또는 포타슘하이드라이드이다. 바람직하게, 염기는 포타슘 카보네이트이다.

[1180] 임의의 적절한 유기 용매들이 제 34 구체예의 방법들을 위해 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 극성 비양자성 용매이다. 예시적인 용매들에는, 다이메틸포름아마이드 (DMF), CH_2Cl_2, 다이클로로에테인, THF, 다이메틸아세트아마이드, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 다이메틸포름아마이드 또는 다이메틸아세트아마이드가 용매로 사용된다.

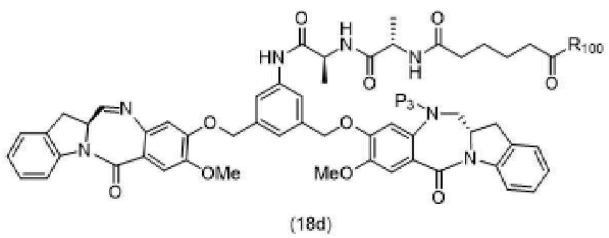
[1181] 제 34 구체예의 특정 구체예에서, 화학식 (17d) 또는 (17A)의 화합물은 P_3가 H인 화학식 (a_1)의 단량체와 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

[1182] 제 34 구체예의 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이다. 임의의 적절한 아민 보호 그룹이 상기 방법에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 아민 보호 그룹은 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 또는 2, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐이다.

[1183] P_3가 아민 보호 그룹일 때, 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물은 아민 탈보호 시약과 추가로 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

[1184] 적절한 아민 탈보호 시약의 예들에는, 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드, 아세트산, 하이드로겐 플루오라이드 피리딘, 세슘 플루오라이드, 피페리딘, 모르폴린, 또는 트라이플루오로아세틱 애시드로 구성된 그룹으로부터 선택된 아민 탈보호 시약이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[1185] 제 35 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

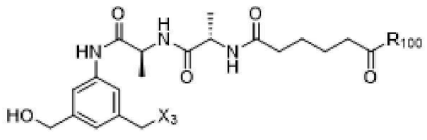


(18d)

[1186]

[1187] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

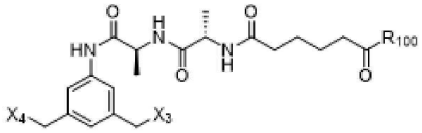
[1188] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1189] ,

[1190] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (15d)의 화합물:

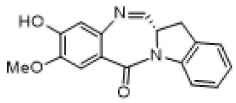


(15d)

[1191] ,

[1192] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

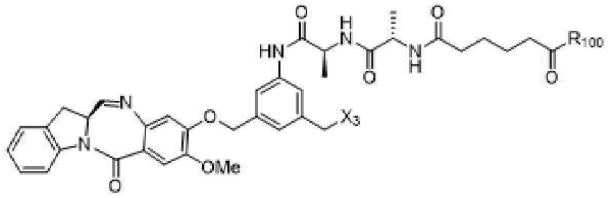
[1193] (2) 화학식 (15a)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1194] ,

[1195] 화학식 (16d)의 화합물:

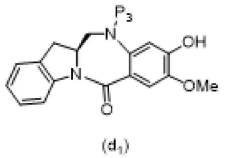


(16d)

[1196] ,

[1197] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1198] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

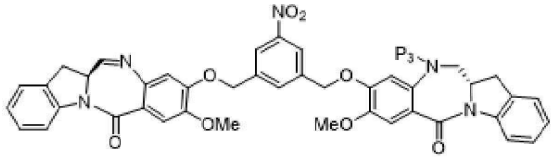


(d_1)

[1199]

[1200] 화학식 (18d)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1201] 또한 제 35 구체예에 화학식 (18A)의 화합물,

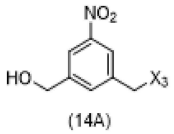


(18A)

[1202]

[1203] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

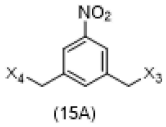
[1204] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1205] ,

[1206] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (15A)의 화합물:

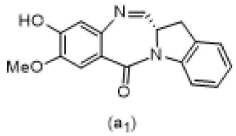


(15A)

[1207] ,

[1208] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

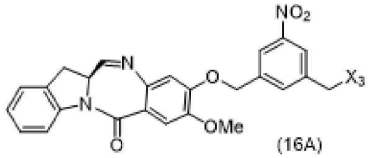
[1209] (2) 화학식 (15A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1210] ,

[1211] 화학식 (16A)의 화합물:

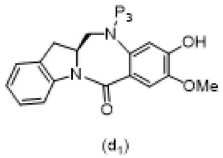


(16A)

[1212] ,

[1213] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1214] (3) 화학식 (16A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:



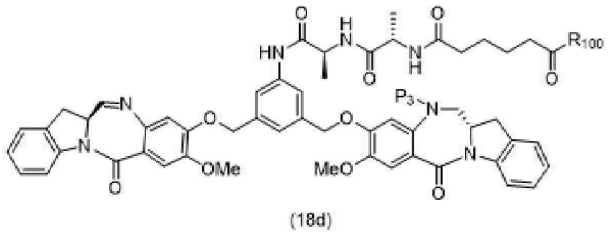
(d_1)

[1215]

[1216] 화학식 (18A)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1217] 제 35 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 24, 제 26, 및/또는 제 29 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1218] 제 36 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

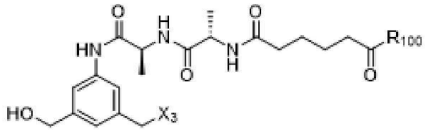


(18d)

[1219]

[1220] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

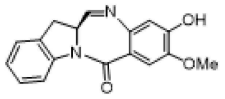
[1221] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1222] ,

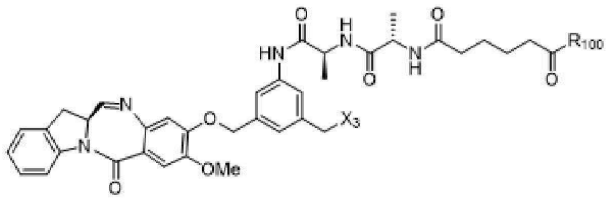
[1223] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1224] ,

[1225] 화학식 (16d)의 화합물:

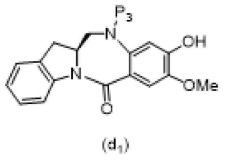


(16d)

[1226] ,

[1227] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1228] (2) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

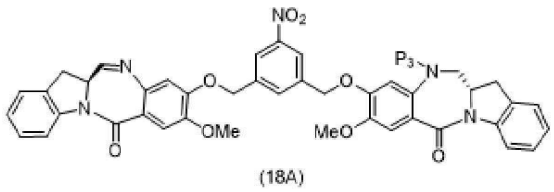


(d_1)

[1229]

[1230] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1231] 또한 제 36 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,

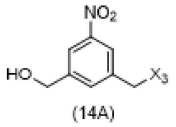


(18A)

[1232]

[1233] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

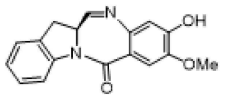
[1234] (1) 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1235] ,

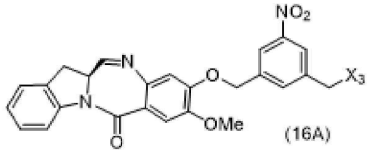
[1236] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a1)

[1237] ,

[1238] 화학식 (16A)의 화합물:

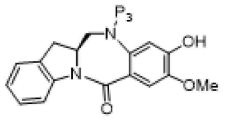


(16A)

[1239] ,

[1240] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1241] (2) 화학식 (16A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:



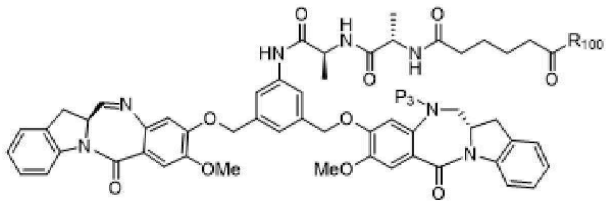
(d1)

[1242]

[1243] 화학식 (18A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1244] 제 36 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 28, 및/또는 제 29 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1245] 제 37 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

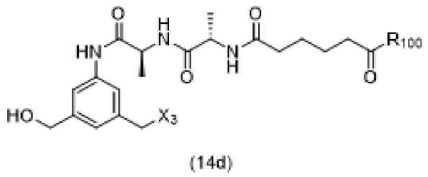


(18d)

[1246]

[1247] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

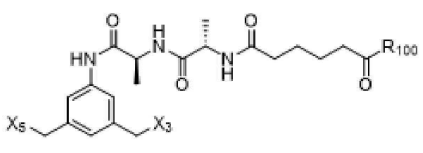
[1248] (1) 할로겐화 시약을 화학식 (14d)의 화합물과 반응시켜:



(14d)

[1249] ,

[1250] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

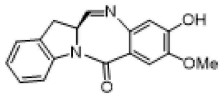


(20d)

[1251] ,

[1252] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

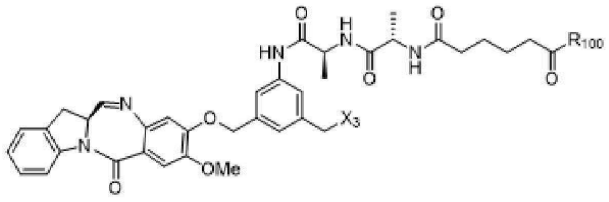
[1253] (2) 화학식 (20d)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a1)

[1254] ,

[1255] 화학식 (16d)의 화합물:

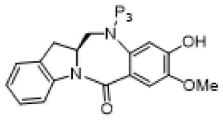


(16d)

[1256] ,

[1257] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1258] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:

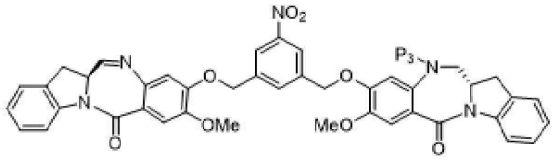


(d1)

[1259]

[1260] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1261] 또한 제 37 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,

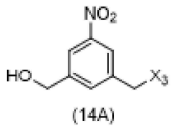


(18A)

[1262]

[1263] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 포함되며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

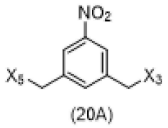
[1264] (1) 할로겐화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1265] ,

[1266] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20A)의 화합물:

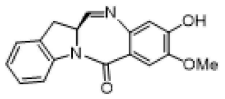


(20A)

[1267] ,

[1268] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

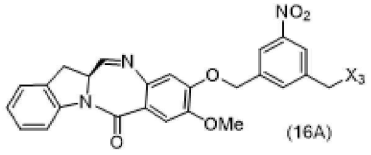
[1269] (2) 화학식 (20A)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a1)

[1270] ,

[1271] 화학식 (16A)의 화합물:

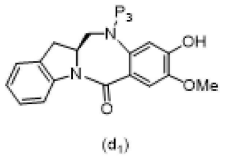


(16A)

[1272] ,

[1273] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1274] (3) 화학식 (16A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응시켜:



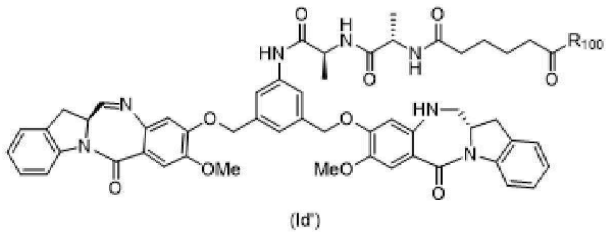
(d_1)

[1275]

[1276] 화학식 (18A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

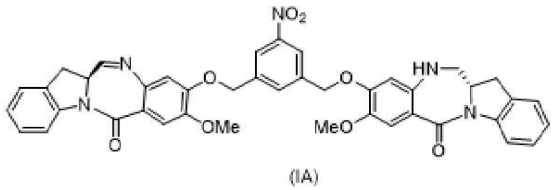
[1277] 제 37 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 25, 제 27, 및/또는 제 29 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1278] 제 35, 36, 및 37 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, P_3는 H이고 화학식 (16d) 또는 (16A)의 화합물은 화학식 (d_1)의 환원된 단량체와 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다:



(Id')

[1279] ;

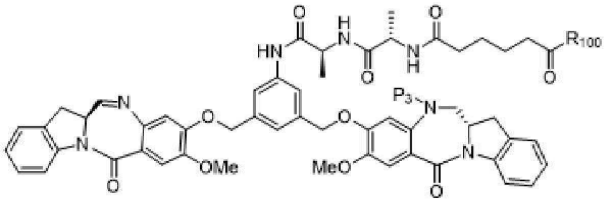


(IA)

[1280] .

[1281] 제 35, 36 및 37 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이고 상기 방법은 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[1282] 제 38 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

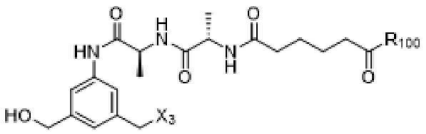


(18d)

[1283]

[1284] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

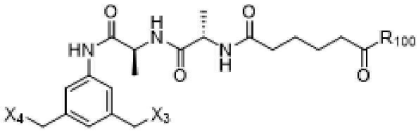
[1285] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1286] ,

[1287] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 (15d)의 화합물:

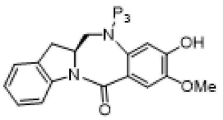


(15d)

[1288] ,

[1289] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

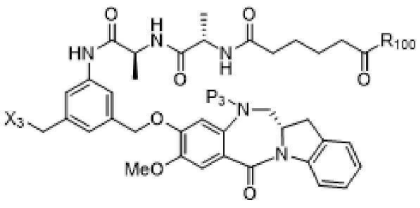
[1290] (2) 화학식 (15d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1291] ,

[1292] 화학식 (17d)의 화합물:

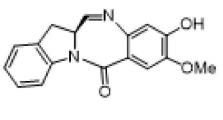


(17d)

[1293] ,

[1294] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1295] (3) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



(a_1)

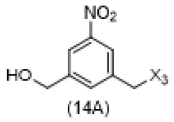
[1296]

[1297] 화학식 (18d)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고

R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1298] 또한 제 38 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물의 제조 방법이 제공되며,

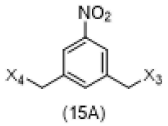
[1299] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1300] ,

[1301] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (15A)의 화합물:

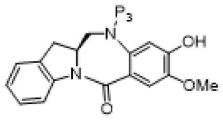


(15A)

[1302] ,

[1303] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

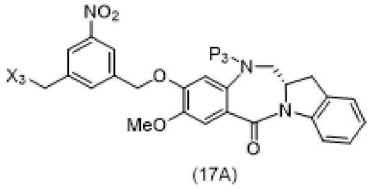
[1304] (2) 화학식 (15A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1305] ,

[1306] 화학식 (17A)의 화합물:

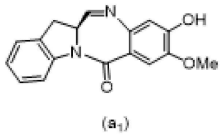


(17A)

[1307] ,

[1308] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1309] (3) 화학식 (17A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



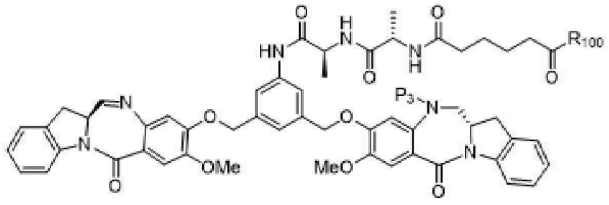
(a_1)

[1310]

[1311] 화학식 (18A)의 화합물,또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1312] 제 38 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 25, 제 30, 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1313] 제 39 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

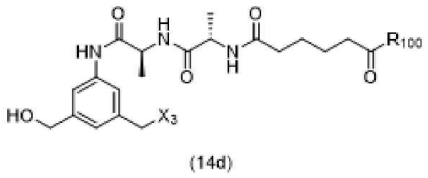


(18d)

[1314]

[1315] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

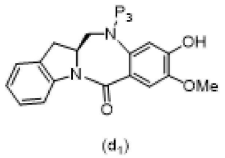
[1316] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1317] ,

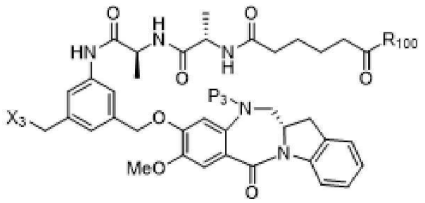
[1318] 또는 이의 염을, 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1319] ,

[1320] 화학식 (17d)의 화합물:

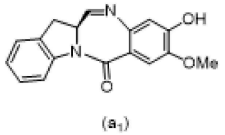


(17d)

[1321] ,

[1322] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1323] (2) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

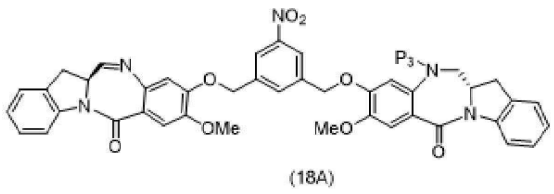


(a_1)

[1324]

[1325] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1326] 또한 제 39 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,

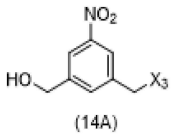


(18A)

[1327]

[1328] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

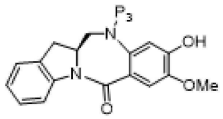
[1329] (1) 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1330] ,

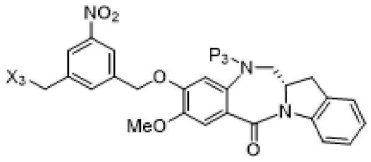
[1331] 또는 이의 염을, 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1332] ,

[1333] 화학식 (17A)의 화합물:

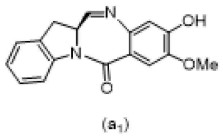


(17A)

[1334] ,

[1335] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1336] (2) 화학식 (17A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



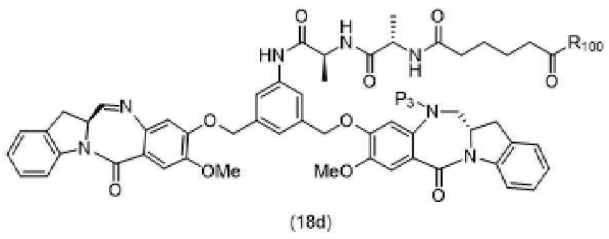
(a_1)

[1337]

[1338] 화학식 (18A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1339] 제 39 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 31, 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1340] 제 40 구체예에서, 본 발명은 화학식 (18d)의 화합물,

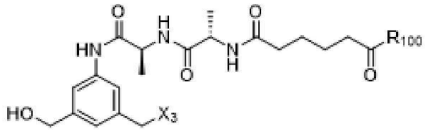


(18d)

[1341]

[1342] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

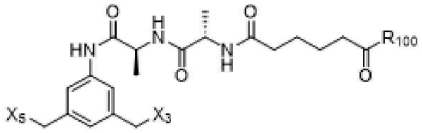
[1343] (1) 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1344] ,

[1345] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

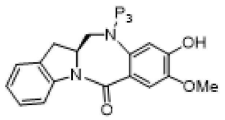


(20d)

[1346] ,

[1347] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

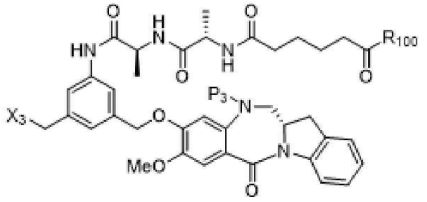
[1348] (2) 화학식 (20d)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1349] ,

[1350] 화학식 (17d)의 화합물:

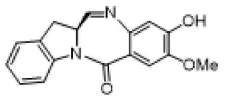


(17d)

[1351] ,

[1352] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1353] (3) 화학식 (17d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

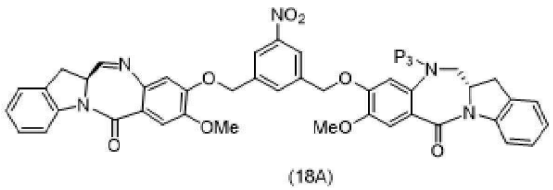


(a_1)

[1354]

[1355] 화학식 (18d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1356] 또한 제 40 구체예에서 화학식 (18A)의 화합물,

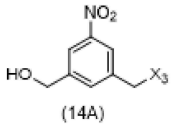


(18A)

[1357]

[1358] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

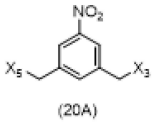
[1359] (1) 브롬화 또는 아이오드화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1360] ,

[1361] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20A)의 화합물:

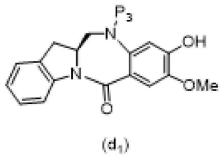


(20A)

[1362] ,

[1363] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

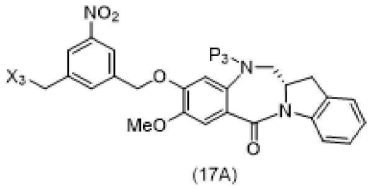
[1364] (2) 화학식 (20A)의 화합물을 화학식 (d_1)의 환원된 단량체 화합물과 반응시켜,



(d_1)

[1365] ,

[1366] 화학식 (17A)의 화합물:

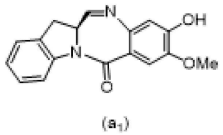


(17A)

[1367] ,

[1368] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1369] (3) 화학식 (17A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



(a_1)

[1370]

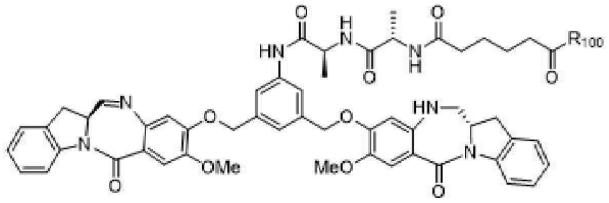
[1371] 화학식 (18A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_3는 H 또는 아민 보호 그룹이다.

[1372] 제 40 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 25, 제 32, 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1373] 제 38, 39 및 40 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, P_3는 H이고 화학식 (17d) 또는 (17A)의 화합물은 화학식 (a_1)의 단량체와 반응되어 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성한다.

[1374] 제 38, 39 및 40 구체예의 방법에 관한 또 다른 특정 구체예에서, P_3는 아민 보호 그룹이고 그리고 상기 방법은 화학식 (18d) 또는 (18A)의 화합물을 아민 탈보호 시약과 반응시켜 각각 화학식 (Id') 또는 (IA)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[1375] 제 41 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

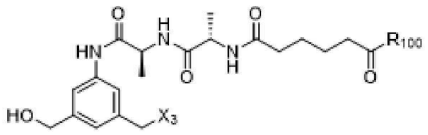


(Id')

[1376]

[1377] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

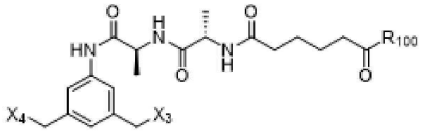
[1378] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1379] ,

[1380] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 (15d)의 화합물:

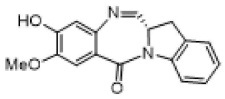


(15d)

[1381] ,

[1382] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

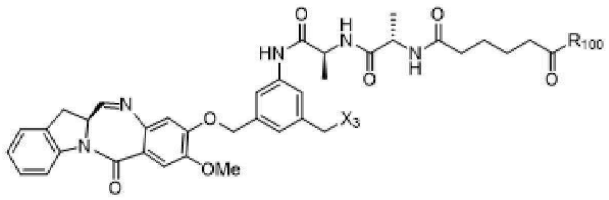
[1383] (2) 화학식 (15d)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1384] ,

[1385] 화학식 (16d)의 화합물:

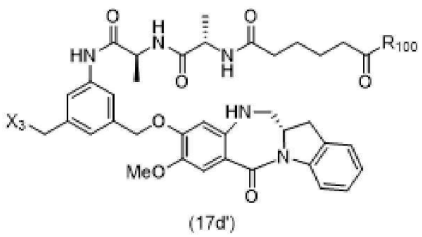


(16d)

[1386] ,

[1387] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1388] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물:

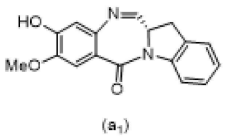


(17d')

[1389] ,

[1390] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

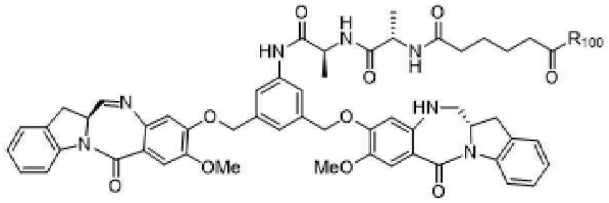
[1391] (4) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



[1392] (a_1),

[1393] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; P_2는 아민 보호 그룹임이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

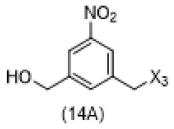
[1394] 또한 제 41 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물,



[1395] (Id')

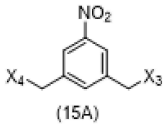
[1396] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[1397] (1) 설폰화 시약 또는 에스터화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



[1398] (14A),

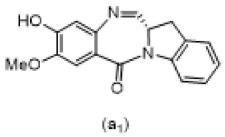
[1399] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (15A)의 화합물:



[1400] (15A),

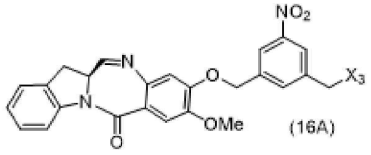
[1401] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1402] (2) 화학식 (15A)의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



[1403] (a_1),

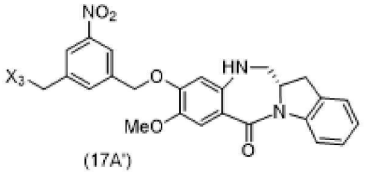
[1404] 화학식 (16d)의 화합물:



[1405] (16A),

[1406] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1407] (3) 화학식 (16A)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17A')의 화합물:

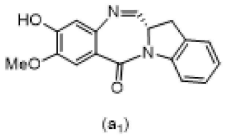


(17A')

[1408] ,

[1409] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1410] (4) 화학식 (17A')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



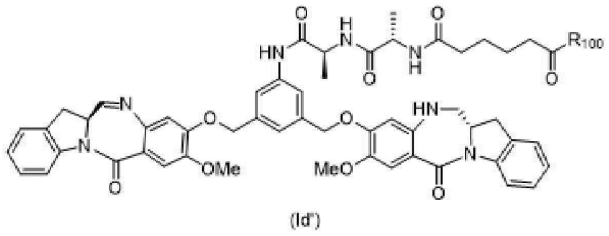
(a_1)

[1411] ,

[1412] 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; X_4는 설포네이트 에스터 또는 활성화 에스터이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 P_2는 아민 보호 그룹이다. 한 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이다.

[1413] 제 41 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 24, 제 26, 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1414] 제 42 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

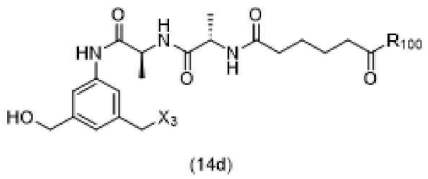


(Id')

[1415]

[1416] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

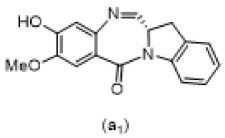
[1417] (1) 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1418] ,

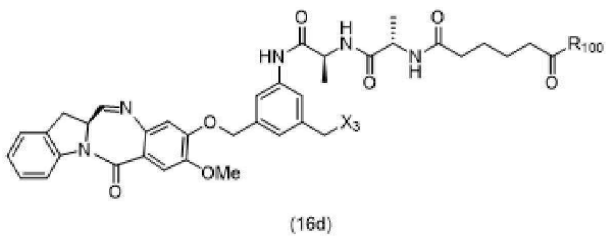
[1419] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1420] ,

[1421] 화학식 (16d)의 화합물:

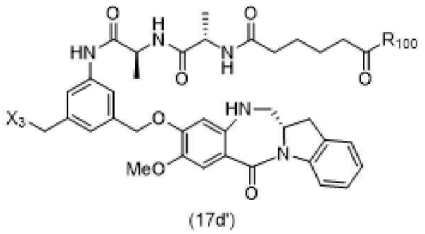


(16d)

[1422] ,

[1423] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1424] (2) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물:

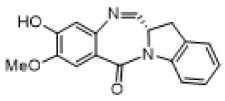


(17d')

[1425] ,

[1426] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1427] (3) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

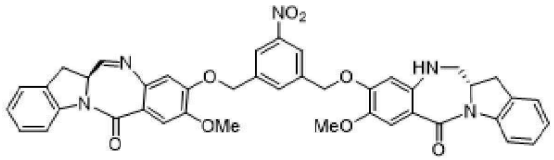


(a_1)

[1428] ,

[1429] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; P_1은 알코올 보호 그룹이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1430] 또한 제 42 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물:

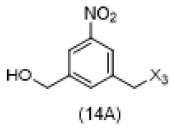


(IA)

[1431]

[1432] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

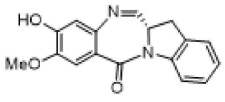
[1433] (1) 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1434] ,

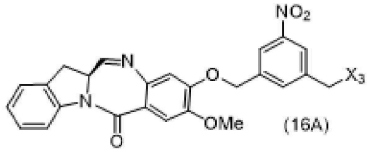
[1435] 또는 이의 염을, 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1436] ,

[1437] 화학식 (16A)의 화합물:

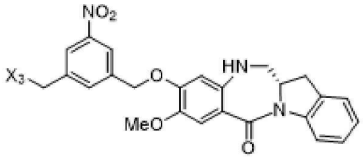


(16A)

[1438] ,

[1439] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1440] (2) 화학식 (16A)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17A')의 화합물:

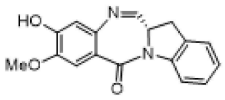


(17A')

[1441] ,

[1442] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1443] (3) 화학식 (17A')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



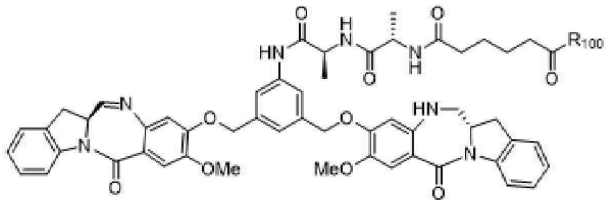
(a_1)

[1444] ,

[1445] 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 P_1은 알코올 보호 그룹이다.

[1446] 제 42 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 28, 제 33, 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1447] 제 43 구체예에서, 본 발명은 화학식 (Id')의 화합물,

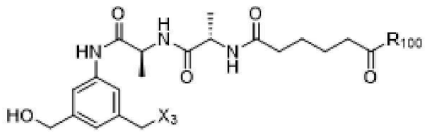


(Id')

[1448]

[1449] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

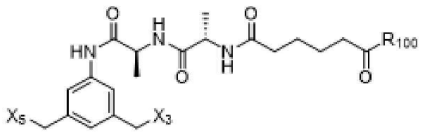
[1450] (1) 할로겐화 시약을 화학식 (14d)의 화합물:



(14d)

[1451] ,

[1452] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

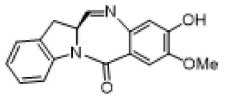


(20d)

[1453] ,

[1454] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

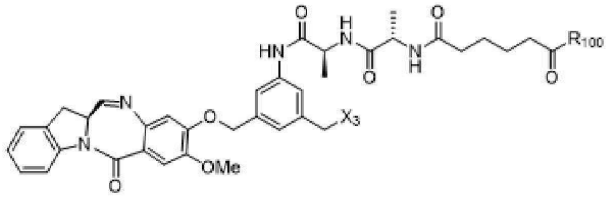
[1455] (2) 화학식 (20d)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a_1)

[1456] ,

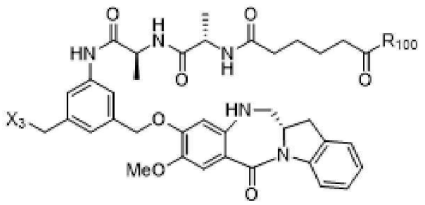
[1457] 화학식 (16d)의 화합물을 형성하는 단계:



(16d)

[1458] ,

[1459] (3) 화학식 (16d)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17d')의 화합물:

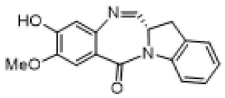


(17d')

[1460] ,

[1461] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1462] (4) 화학식 (17d')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:

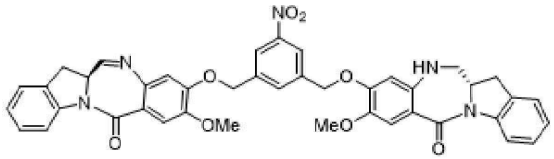


(a_1)

[1463] ,

[1464] 화학식 (Id')의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이고; X_5는 -Br 또는 -I이고, 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1465] 또한 제 43 구체예에서 화학식 (IA)의 화합물:

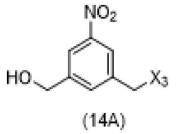


(IA)

[1466]

[1467] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

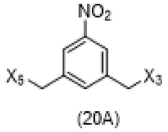
[1468] (1) 할로겐화 시약을 화학식 (14A)의 화합물:



(14A)

[1469] ,

[1470] 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (20d)의 화합물:

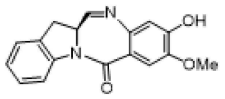


(20A)

[1471] ,

[1472] 또는 이의 염을 형성하는 단계;

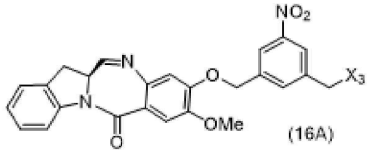
[1473] (2) 화학식 (20A)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (a_1)의 단량체 화합물과 반응시켜,



(a1)

[1474] ,

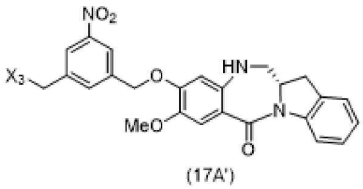
[1475] 화학식 (16A)의 화합물을 형성하는 단계:



(16A)

[1476] ,

[1477] (3) 화학식 (16A)의 화합물을 이민 환원제와 반응시켜 화학식 (17A')의 화합물:

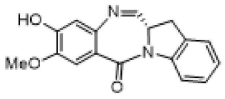


(17A')

[1478] ,

[1479] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1480] (4) 화학식 (17A')의 화합물을 화학식 (a_1)의 단량체와 반응시켜:



(a1)

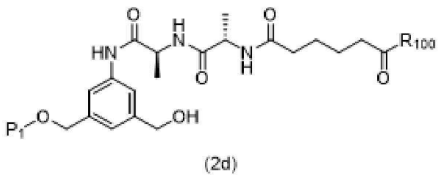
[1481] ,

[1482] 화학식 (IA)의 화합물을 형성하는 단계; 여기서 X_3는 -Cl이다.

[1483] 제 43 구체예의 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 25, 제 27, 제 33 및/또는 제 34 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1484] 상기 제 35, 제 36, 제 37, 제 38, 제 39, 제 40, 제 41, 제 42 및 제 43 구체예들의 방법에 관한 한 구체예에서, 화합물 (14d) 또는 이의 염은 다음 단계들을 포함하는 방법으로 제조된다:

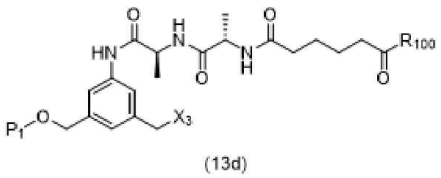
[1485] (1) 염소화 시약을 화학식 (2d)의 화합물과 반응시켜:



(2d)

[1486]

[1487] 화학식 (13d)의 화합물,



(13d)

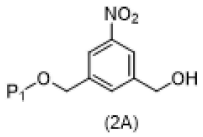
[1488] ,

[1489] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1490] (2) 화학식 (13d)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (14d)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계, 여기서 X_3는 -Cl이고; 그리고 P_1는 알코올 보호 그룹이다.

[1491] 상기 제 35, 제 36, 제 37, 제 38, 제 39, 제 40, 제 41, 제 42 및 제 43 구체예들의 방법에 관한 또 다른 구체예에서, 화합물 (14A) 또는 이의 염은 다음 단계들을 포함하는 방법으로 제조된다:

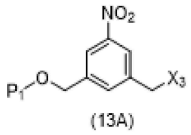
[1492] (1) 염소화 시약을 화학식 (2A)의 화합물과 반응시켜:



(2A)

[1493]

[1494] 화학식 (13A)의 화합물,



(13A)

[1495] ,

[1496] 또는 이의 염을 형성하는 단계; 그리고

[1497] (2) 화학식 (13A)의 화합물을 알코올 탈보호 시약과 반응시켜, 화학식 (14A)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

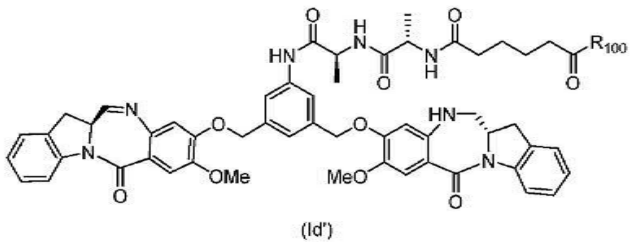
[1498] 상기 화학식 (14d) 또는 (14A)의 화합물의 제조 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 22 및/또는 제 23 구체예(들) 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1499] 상기 방법에 관한 또 다른 구체예에서, 화학식 (2d)의 화합물은 화학식 (1d)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시켜 제조된다.

[1500] 상기 방법에 관한 또 다른 구체예에서, 화학식 (2A)의 화합물은 화학식 (1A)의 화합물을 알코올 보호 시약과 반응시켜 제조된다.

[1501] 상기 화학식 (2d) 또는 (2A)의 화합물의 제조 방법에 관한 조건 및 시약은 상기 제 1 구체예 및 본 출원에 기재된 임의의 특정 구체예들에 기재된 바와 같다.

[1502] 제 44 구체예에서, 본 발명은

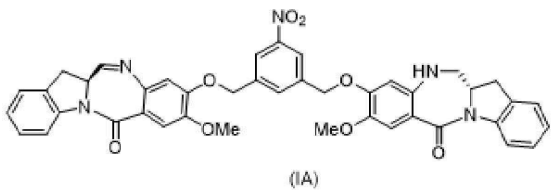


(Id')

[1503]

[1504] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

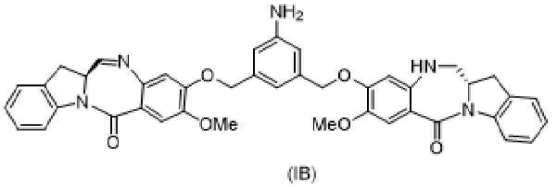
[1505] (1) 화학식 (IA)의 화합물을:



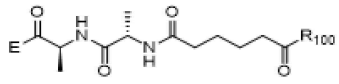
(IA)

[1506] ,

[1507] 환원제와 반응시켜, 화학식 (IB)의 화합물을 형성하는 단계:

[1508] 
(IB)
; 그리고

[1509] (2) 화학식 (IB)의 화합물을 화학식 (L1)의 화합물과 반응시켜,

[1510] 
(L1),

[1511] 화학식 (Id)의 화합물을 형성하는 단계, 여기서 E는 -OH, 할라이드 또는 또는 -C(=O)E이고 이는 활성화 에스터이고; 그리고 R_{100}은 (C_1-C_3)알콕시이다.

[1512] 나이트로 (-NO_2) 그룹을 아민 (-NH_2) 그룹으로 전환시킬 수 있는 임의의 환원 시약이 단계 (1)에서 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 환원 시약은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 수소 기체, 소듐 하이드로설파이트, 소듐 설파이드, 염화 주석(stanneous chloride), 티타늄 (II) 클로라이드, 아연, 철 및 사마륨 아이오다이드. 특정 구체예에서, 환원 시약은 Fe/NH_4Cl 또는 Zn/NH_4Cl이다.

[1513] 제 44 구체예의 방법에 관한 한 특정 구체예에서, E는 -OH이고 화학식 (IB)의 화합물과 화학식 (L1)의 화합물의 반응은 활성화제의 존재하에 실시된다.

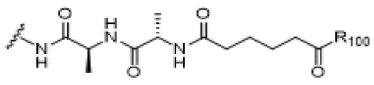
[1514] 한 구체예에서, 활성화제는 카르보다이이미드, 우라늄(uronium), 활성 에스터, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카르보닐-1,2-다이하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카르보닐-1,2-다이하이드로퀴놀린, 또는 알킬클로로포르메이트이다. 특정 구체예에서, 활성화제는 카르보다이이미드이다. 더욱 특정한 구체예에서, 활성화제는 다이사이클로헥실카르보다이이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 (EDC), 또는 다이아이소프로필카르보다이이미드 (DIC)이다. 또 다른 특정 구체예에서, 활성화제는 *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-다이하이드로퀴놀린이다.

[1515] 상기 기재된 방법들에 관한 한 구체예에서, R_{100}은 메톡시이다.

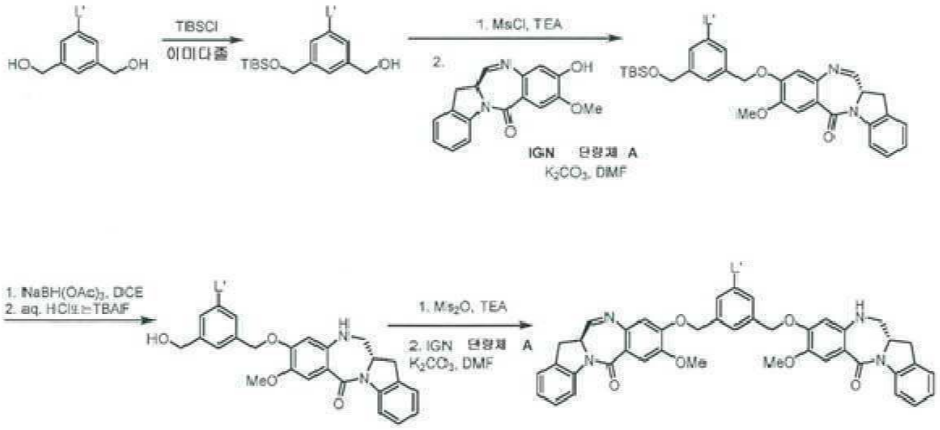
[1516] 본 발명의 방법은 또한 상기 기재된 방법들 (*예컨대,* 제 1, 제 2, 제 3, 제 4, 제 5, 제 6, 제 7, 제 8, 제 9, 제 10, 제 11, 제 12, 제 13, 제 14, 제 15, 제 16, 제 17, 제 18, 제 19, 제 20, 제 21, 제 22, 제 23, 제 24, 제 25, 제 26, 제 27, 제 28, 제 29, 제 30, 제 31, 제 32, 제 33, 제 34, 제 35, 제 36, 제 37, 제 38, 제 39, 제 40, 제 41, 제 42, 및 제 44 구체예의 방법들)의 임의의 조합일 수 있다. 예를 들어, 제 1 및 제 2 구체예들의 방법들의 조합, 제 1, 제 2, 및 제 3 구체예들의 방법들의 조합, 제 4 및 제 5 구체예들의 방법들의 조합, 제 4, 제 5 및 제 6 구체예들의 방법들의 조합, 제 6 및 제 8 구체예들의 방법들의 조합, 제 13 및 제 14 구체예들의 방법들의 조합, 제 13, 제 14 및 제 15 구체예들의 방법들의 조합, 및 제 17 및 제 18 구체예들의 방법들의 조합 또한 본 발명에 포함된다. 하기 임의의 특정 구체예들에 기재된 변수 정의들은 상기 방법들의 임의의 조합에도 또한 적용된다.

[1517] 본 발명의 방법들에서 본 명세서에 기재된 반응들은 임의의 적절한 용매(들)에서 실시될 수 있다. 한 구체예에서, 용매는 유기 용매이다. 예시적인 유기 용매들에는, 다이클로로메테인, 다이클로로에테인, DMF, DMA, 아세톤, 아세토나이트릴, THF, DMSO, 에틸 아세테이트 등, 또는 이의 조합이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[1518] 본 발명의 방법들에서 본 명세서에 기재된 반응들은 임의의 적절한 온도에서 실시될 수 있다. 한 구체예에서, 반응은 실온에서 실시될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 반응은 저온, 가령, 0℃에서 실시될 수 있다. 또한 또 다른 구체예에서, 반응은 상승된 온도, 가령, 약 40℃, 약 50 ℃ 등에서 실시될 수 있다.

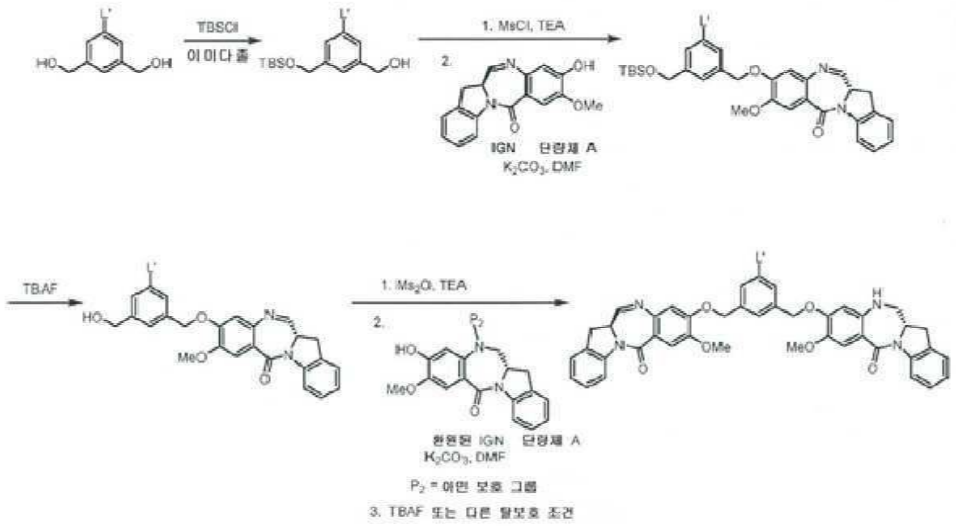
[1519] 특정 구체예에서, 화학식 (Id') 및 (IA)의 인돌리노벤조다이아제핀 이량체 화합물은 하기 도시된 반응식 1-10에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 L'은 화학식 (Id')에서는 
이고; 그리

고 화학식 (IA)에서는 $-NO_2$이다. 한 구체예에서, R_{100}은 -OMe이다.



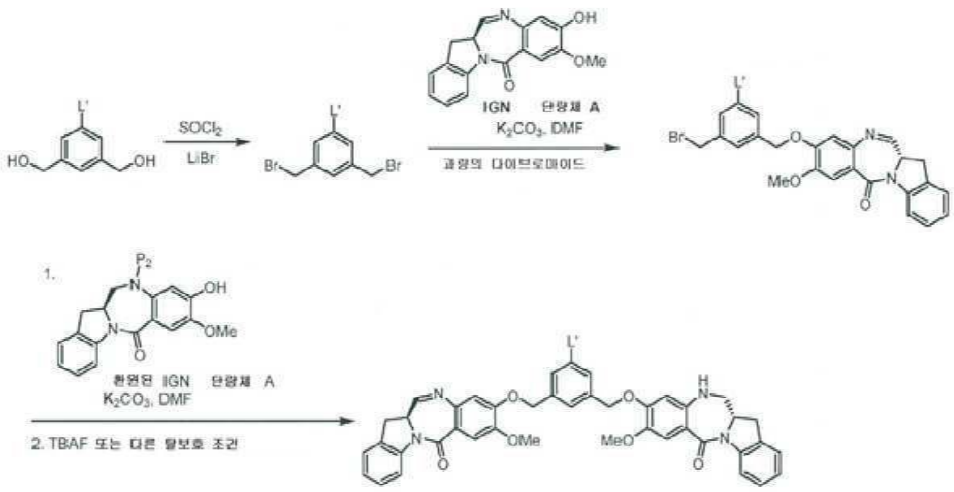
반응식 1

[1520]

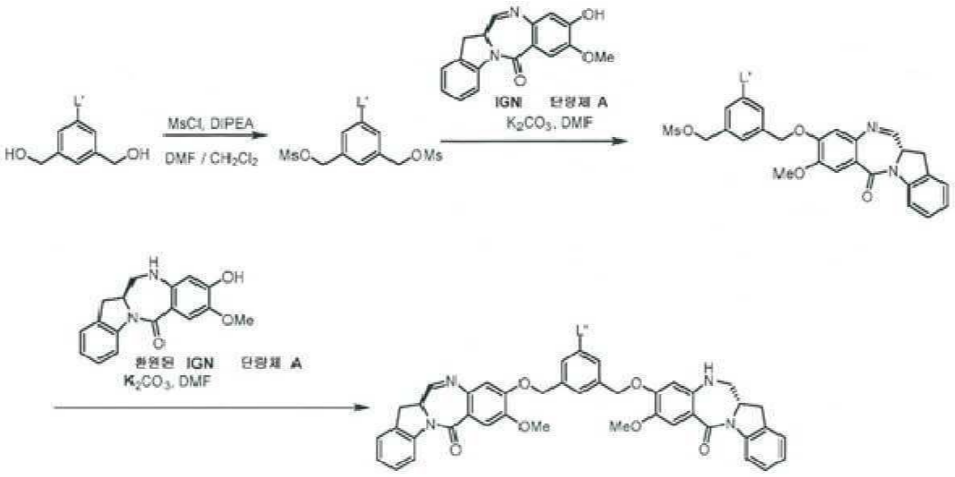


반응식 2

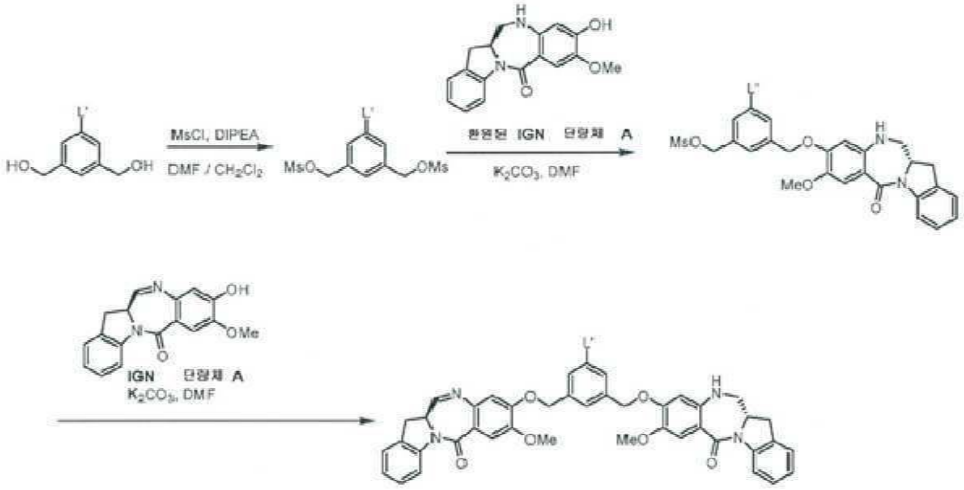
[1521]



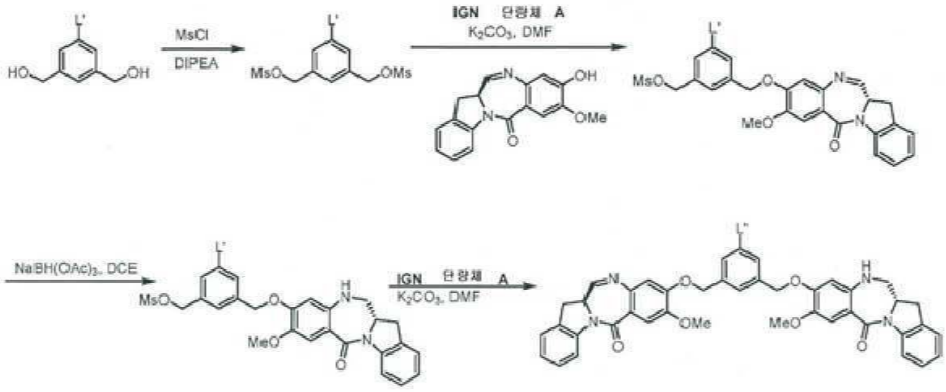
반응식 3



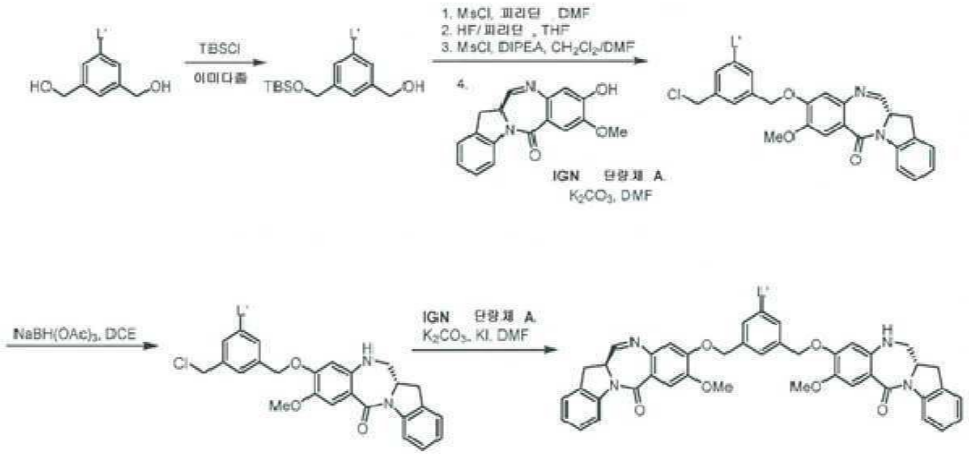
반응식 4



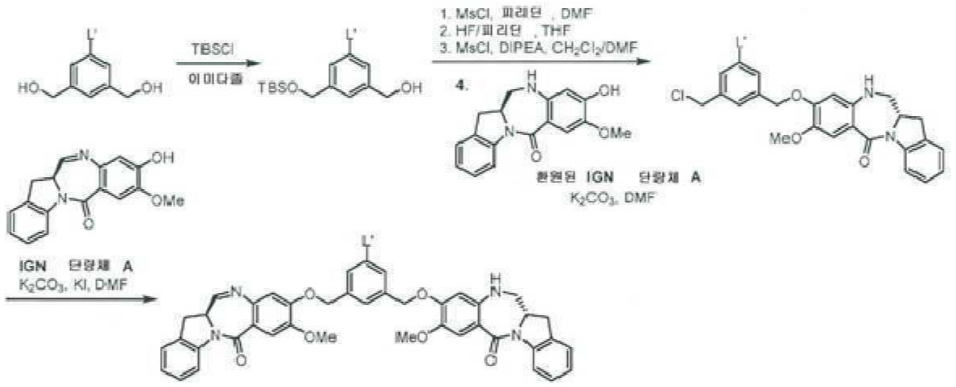
반응식 5



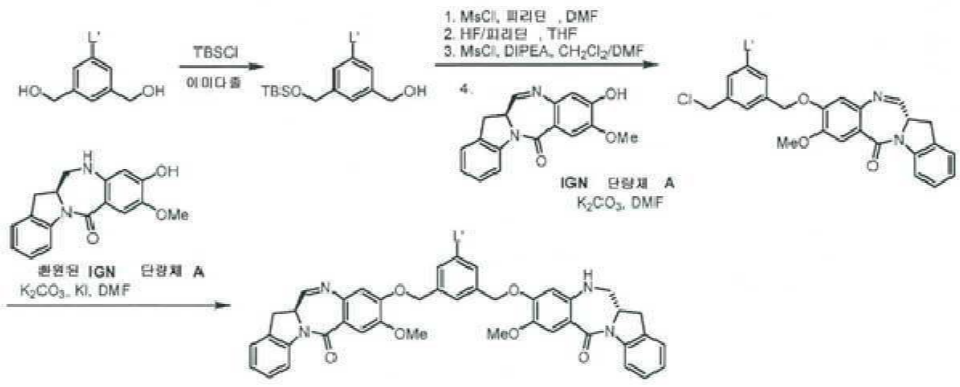
반응식 6



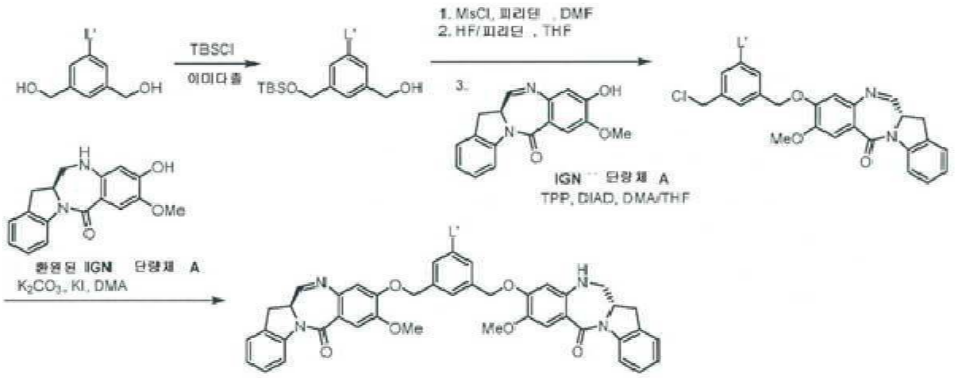
반응식 7



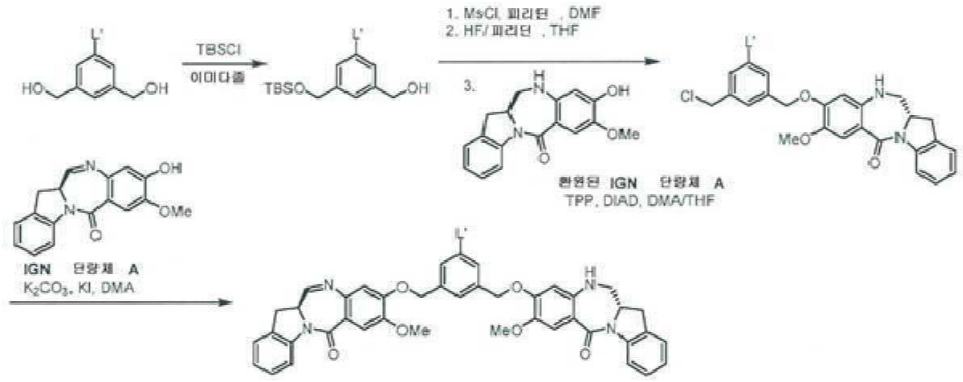
반응식 8



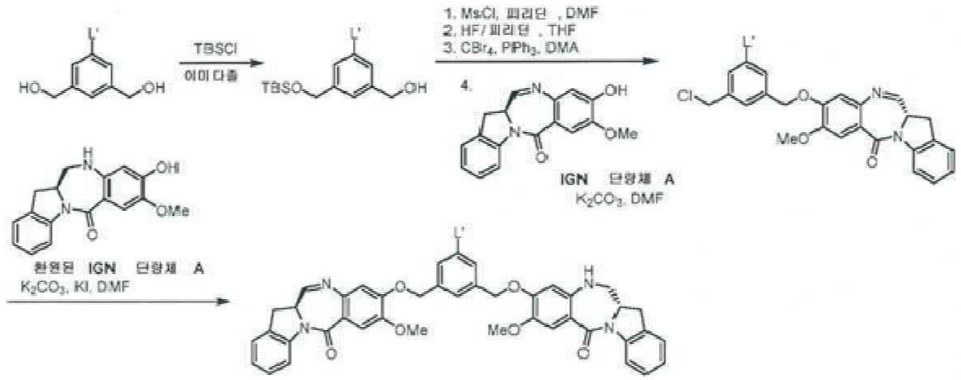
반응식 9



반응식 10



반응식 11



반응식 12

[1522] 본 발명의 화합물

[1523] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 신규한 화합물들을 제공한다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 (1d), (1A), (2d), (2A), (2d”), (2A”), (3d), (3A), (3d”), (3A”), (4d), (4A), (4d”), (4A”), (5d), (5A), (5d”), (5A”), (6d), (6A), (7d), (7A), (7d’), (7A’), (7d1’), (7A1’), (7d”), (7A”), (7d”’), (7A”’), (9d), (9A), (10d), (10A), (10d’), (10A’), (11d), (11A), (12d), (12A), (13d), (13A), (14d), (14A), (15d), (15A), (16d), (16A), (17d), (17A), (17d’), (17A’), (18d), (18A), (20d), (20A), (c_1), (d_1), (Id’), (IA), 및 (IB)의 화합물들이며, 여기서 변수들은 상기 기재된 바와 같다.

[1524] 화학식 (1d), (2d), (2d”), (3d), (3d”), (4d), (4d”), (5d), (5d”), (6d), (7d), (7d’), (7d1’), (7d”), (7d”’), (9d), (10d), (10d’), (11d), (12d), (13d), (14d), (15d), (16d), (17d), (17d’), (18d), (20d), 또는 (Id’)의 화합물에 관한 제 1 특정 구체예에서, R_{100}은 -OMe이다.

[1525] 화학식 (2d), (3d), (4d), (5d), (13d), (2A), (3A), (4A), (5A), (13A)의 화합물에 관한 제 2 특정 구체예에

서, P_1은 실릴 보호 그룹이고; 그리고 나머지 변수들은 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 상기 제 1 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 실릴 보호 그룹은 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, tert-뷰틸다이메틸실릴, tert-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이다. 보다 더욱 구체적으로, 실릴 보호 그룹은 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 또 다른 보다 더욱 특정한 구체예에서, 실릴 보호 그룹은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[1526] 화학식 (3d), (3d"), (7d'), (7d1'), (12d), (10d'),(3A), (3A"), (7A'), (7A1'),(12A), 또는 (10A') 의 화합물에 관한 제 3 특정 구체예에서, X_1은 설포네이트 에스터이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 또는 제 2 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 보다 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트이다.

[1527] 화학식 (3d), (3d"), (7d'), (7d1'), (12d), (10d'),(3A), (3A"), (7A'), (7A1'),(12A), 또는 (10A') 의 화합물에 관한 제 4 특정 구체예에서, X_1은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 또는 제 2 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 구체적으로, X_1은 -Br이다.

[1528] 화학식 (7d), (10d), (7A), 또는 (10A)의 화합물에 관한 제 5 특정 구체예에서, X_2는 설포네이트 에스터이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 보다 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트이다.

[1529] 화학식 (7d") 또는 (7A")의 화합물에 관한 제 6 특정 구체예에서, X_2'은 -Br 또는 -I이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 특정 구체예에 기재된 바와 같다.

[1530] 화학식 (2d"), (3d"), (4d"), (5d"), (2A"), (3A"), (4A"), 또는 (5A")의 화합물에 관한 제 7 특정 구체예에서, P_1' 은 아세테이트, 알릴, 메톡시메틸, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 5-다이벤조수베릴, 1-에톡시에틸, 1-메틸-1-메톡실에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, 트라이틸/트라이페닐메틸, 또는 트라이스(4-*tert*-부틸페닐)메틸이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예 또는 제 1, 제 3, 또는 제 4 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 또 다른 특정 구체예에서, P_1' 은 실릴 보호 그룹이고; 나머지 변수들은ㄹ 상기 제 1 내지 제 44 구체예 또는 제 1, 제 3, 또는 제 4 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 특정한 구체예에서, P_1' 은 실릴 보호 그룹은 다이메틸아이소프로필실릴, 다이에틸아이소프로필실릴, 다이메틸헥실실릴, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 트라이벤질실릴, 트라이페닐실릴, 2-노르보닐다이메틸실릴, tert-뷰틸다이메틸실릴, tert-뷰틸다이페닐실릴, 2-트라이메티에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸이다. 보다 더욱 구체적으로, P_1' 은 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, 또는 tert-뷰틸다이메틸실릴이다. 또 다른 더욱 특정한 구체예에서, P_1' 은 tert-뷰틸다이메틸실릴이다.

[1531] 화학식 (13d), (14d), (15d), (16d), (17d), (17d'), (20d), (13A), (14A), (15A), (16A), (17A), (17A'), 또는 (20A)의 화합물에 관한 제 8 특정 구체예에서, X_3는 염소이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 또는 제 2 특정 구체예에 기재된 바와 같다.

[1532] 화학식 (15d) 또는 (15A)의 화합물에 관한 제 9 특정 구체예에서, X_4는 설포네이트 에스터이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 또는 제 8 특정 구체예에 기재된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 보다 더욱 구체적으로, 설포네이트 에스터는 메실레이트이다.

[1533] 화학식 (c_1), (11d) 또는 (11A)의 화합물에 관한 제 10 특정 구체예에서, P_2는 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, , 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 및 2, 2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐에서 선택된 아민 보호 그룹이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예 및 제 1 특정 구체예에 기재된

바와 같다.

[1534] 화학식 (d_1), (7d1'), (17d), (18d), (7A1'), (17A) 또는 (18A)의 화합물에 관한 제 11 특정 구체예에서, P_3는 H 또는 2-트라이메틸실릴에틸,(2-페닐-2-트라이메틸실릴)에틸, 트라이아이소프로필실록시, 2-(트라이메틸실릴)에톡심에틸, 알릴옥시카르보닐, , 9-플루오렌일메톡시카르보닐, 2-(트라이메틸실릴)에톡시카르보닐, 또는 2,2,2,2-트라이클로로에톡시카르보닐에서 선택된 아민 보호 그룹이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예 및 제 1 또는 제 8 특정 구체예에 기재된 바와 같다.

[1535] 화학식 (20d) 또는 (20A)의 화합물에 관한 제 12 특정 구체예에서, X_5는 -Br이고; 그리고 나머지 변수들은 상기 제 1 내지 제 44 구체예들 또는 제 1 또는 제 8 특정 구체예에 기재된 바와 같다.

[1536] 본 출원 및 이에 수반되는 실시예에서 언급된 모든 참고문헌들은 전체가 모두 참고로 명확하게 포함된다.

[1537] **실시예**

[1538] 본 발명을 이제 비-제한적 실시예들을 참고하여 설명할 것이다. 달리 언급이 없는 한, 모든 백분율, 비율, 부분 등은 중량 기준이다. 모든 시약들을 뉴저지의 Aldrich Chemical Co.사 또는 다른 시판 공급업체로부터 구입하였다. Bruker 400 MHz 기구에서 핵 자기 공명 (^{1}H NMR) 스펙트럼을 얻었다. Bruker Daltonics Esquire 3000 기구에서 질량 스펙트럼을 얻었으며, 전기분사 이온화법을 사용하는 Agilent 6120 싱글 쿼드로폴 MS와 함께 Agilent 1260 Infinity LC로 LCMS를 얻었으며 UPLC는 싱글 쿼드로폴 MS Zspray™ 를 구비한 Waters, Acquity 시스템에서 얻었다 (컬럼: Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm, 방법: 2.5 분, 유속 0.8 mL/분, 용매 A: 물, 용매 B: MeCN, 2.0 분간 5 내지 95%의 MeCN 및 0.5분간 95% MeCN).

[1539] 다음과 같은 용매들, 시약, 보호 그룹, 모이어티 및 기타 명칭들이 괄호에 표기된 약어들로 지칭될 수 있다:

[1540] Me =메틸; Et =에틸; Pr =프로필; *i*-Pr =아이소프로필; Bu =뷰틸; *t*-Bu =tert-뷰틸; Ph =페닐, 및 Ac =아세틸렌

[1541] AcOH 또는 HOAc = 아세트산

[1542] ACN 또는 CH_3CN = 아세토나이트릴

[1543] Ala = 알라닌

[1544] Ar = 아르곤

[1545] aq = 수성

[1546] Bn =벤질

[1547] Boc 또는 BOC = tert-뷰톡시카르보닐

[1548] CBr_4 = 카본테트라브로마이드

[1549] Cbz 또는 Z = 벤질옥시카르보닐

[1550] DCM 또는 CH_2Cl_2 = 다이클로로메테인

[1551] DCE = 1,2-다이클로로에테인

[1552] DMAP = 4-다이메틸아미노피리딘

[1553] DI 수 = 탈이온수

[1554] DIBAL = 다이아이소뷰틸알루미늄 하이드라이드

[1555] DIEA 또는 DIPEA = N,N-다이아이소프로필에틸아민

[1556] DMA = N,N-다이메틸아세트아마이드

[1557] DMF = N,N-다이메틸포름아마이드

[1558] DMSO = 다이메틸 설폭사이드

[1559] DTT = 다이싸이오쓰레이톨

[1560] EDC = 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드

[1561] EEDQ = N-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-다이하이드로퀴놀린

[1562] ESI 또는 ES = 전기분사 이온화법

[1563] EtOAc = 에틸아세테이트

[1564] Gly = 글리신

[1565] g = 그램

[1566] h = 시간

[1567] HATU = N,N,N’ N’ -테트라메틸-O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)우로늄 헥사포스페이트

[1568] HPLC = 고-성능 액체 크로마토그래피

[1569] HOBt 또는 HOBT = 1-하이드록시벤조트라이아졸

[1570] LAH = 리튬 알루미늄 하이드라이드

[1571] LC =액체크로마토그래피

[1572] LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법

[1573] min = 분

[1574] mg = 밀리그램

[1575] mL = 밀리리터

[1576] mmol = 밀리몰

[1577] μg = 마이크로그램

[1578] μL = 마이크로리터

[1579] μmol = 마이크로몰

[1580] Et = 에틸

[1581] MeOH = 메탄올

[1582] MeI = 메틸아이오다이드

[1583] MS = 질량 분광분석법

[1584] MsCl = 메테인설폰일 클로라이드 (메실 클로라이드)

[1585] Ms_2O = 메테인설포닉 무수물

[1586] MTBE = 메틸 *tert*-뷰틸 에터

[1587] $NaBH(OAc)_3$ = 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드

[1588] NHS = N-하이드록시석신아마이드

[1589] NMR = 핵 자기 공명 분광법

[1590] PPh_3 = 트라이페닐포스핀

[1591] PTLC = 분취 얇은 막 크로마토그래피

[1592] *rac* = 라세미 혼합물

[1593] R_f = 머무름 지수

[1594] RPHPLC 또는 RP-HPLC = 역상 고-성능 액체 크로마토그래피

[1595] RT 또는 rt = 실온 (주위, 약 25 ºC)

[1596] sat 또는 sat'd = 포화

[1597] STAB = 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 ($NaBH(OAc)_3$)

[1598] TBSCl 또는 TBDMSCl = *tert*-뷰틸다이메틸실릴 클로라이드

[1599] TBS = *tert*-뷰틸다이메틸실릴

[1600] TCEP·HCl = *트라이스*(2-카르복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드 염

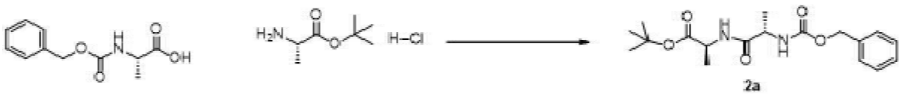
[1601] TEA = 트라이에틸아민 (Et_3N)

[1602] TFA = 트라이플루오로아세틱 애시드

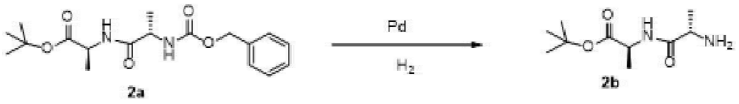
[1603] THF = 테트라하이드로퓨란

[1604] TLC = 얇은 막 크로마토그래피

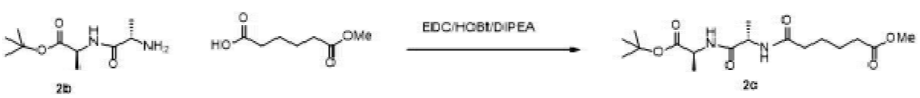
[1605] **실시예 1.**

[1606] 

[1607] (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로파노익 애시드 (5 g, 22.40 mmol) 및 (*S*)-*tert*-뷰틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (4.48 g, 24.64 mmol)를 무수 DMF (44.8 mL)에 용해시켰다. EDC·HCl (4.72 g, 24.64 mmol), HOBt (3.43 g, 22.40 mmol), 및 DIPEA (9.75 mL, 56.0 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤동안 아르곤 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석한 다음, 포화 암모늄 클로라이드, 포화 소듐 바이카보네이트, 물, 및 염수로 헹구었다. 유기층을 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켰다. 미정제 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **2a**를 수득하였다 (6.7 g, 85% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.31 (m, 5H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.38 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz).

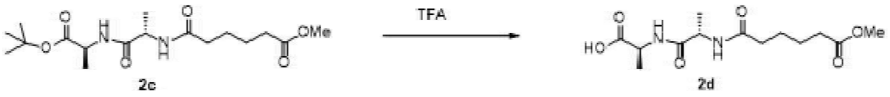
[1608] 

[1609] 화합물 **2a** (6.7 g, 19.12 mmol)를 메탄올 (60.7 mL)과 물 (3.03 mL)에 용해시켰다. 용액을 아르곤으로 5분간 퍼지시켰다. 탄소 담지 팔라듐 (습윤, 10%) (1.017 g, 0.956 mmol)을 서서히 추가하였다. 반응을 수소 분위기하에 하룻밤동안 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고, 메탄올로 헹군 다음 농축시켰다. 이를 메탄올 및 아세토나이트릴과 공비혼합하였으며 생성된 오일을 곧바로 고진공하에 두어, 화합물 **2b**를 제공하였으며 (4.02 g, 97% 수율), 이를 다음 단계에서 곧바로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78-7.63 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.36 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

[1610] 

[1611] 화합물 **2b** (4.02 g, 18.59 mmol) 및 모노 메틸아디페이트 (3.03 mL, 20.45 mmol)를 무수 DMF (62.0 mL)에 용해시켰다. EDC·HCl (3.92 g, 20.45 mmol), HOBt (2.85 g, 18.59 mmol) 및 DIPEA (6.49 mL, 37.2 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 반응을 다이클로로메테인/메탄올 (150 mL, 5:1)로 희석하고 포화 암모늄 클로라이드, 포화 소듐 바이카보네이트, 및 염수로 헹구었다. 이를 소듐 설페이트를 통해 건조시키

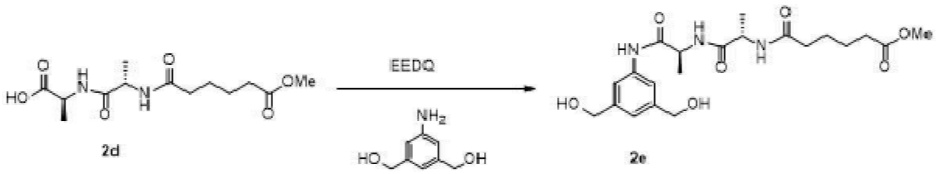
고, 여과시키고 농축시켰다. 이 화합물을 아세토나이트릴 (5x)과 공비혼합한 다음, 고 진공의 35 ° C에서 펌핑하여 화합물 **2c**가 제공되었다 (6.66 g, 100% 수율). 이러한 미정제 재료를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.75 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.44 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, 6H, *J* = 6.0 Hz).



2c 2d

[1612]

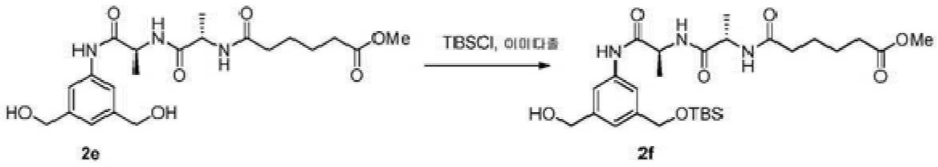
[1613] 화합물 **2c** (5.91 g, 16.5 mmol)를 실온의 TFA (28.6 mL, 372 mmol) 및 탈이온수 (1.5 mL)에서 세 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세토나이트릴로 농축시키고 고 진공에 두어, 미정제 화합물 **2d가** 점착성 고체 (5.88 g, 100% 수율)로 제공되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 3H), 1.42-1.37 (m, 3H).



2d 2e

[1614]

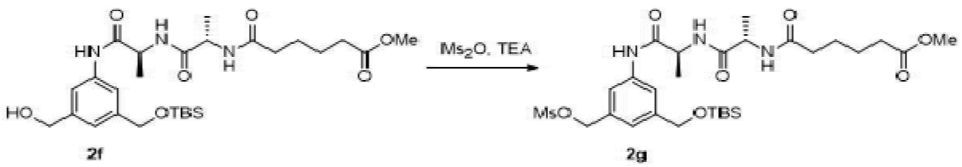
[1615] 화합물 **2d** (5.6 g, 18.52 mmol)를 무수 다이클로로메테인 (118 mL) 및 무수 메탄올 (58.8 mL)에 용해시켰다. (5-아미노-1,3-페닐렌)다이메탄올 (2.70 g, 17.64 mmol) 및 EEDQ (8.72 g, 35.3 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 농축시키고 에틸 아세테이트를 추가하였다. 생성된 슬러리를 여과시키고, 에틸 아세테이트로 헹구고 진공/N_2하에 건조시켜, 화합물 **2e**가 제공되었다 (2.79 g, 36% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.82 (s, 1H), 8.05, (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.46 (s, 2H), 6.95 (3, 1H), 5.21-5.12 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 4H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.30 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.22 (d, 3H, *J* = 4.4 Hz).



2e 2f

[1616]

[1617] 다이올 **2e** (1.0 g, 2.286 mmol)를 무수 DMF (7.6 mL)에 용해시켰다. TBSCl (0.482 g, 3.20 mmol) 및 이미다졸 (0.467 g, 6.86 mmol)을 추가하고 반응을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다.반응을 포화 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고, 물과 EtOAc로 희석시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기층들을 물과 염수로 헹구고, 소듐 설페이트를 통해 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물 **2f**를 수득하였다 (360 mg, 28% 수율). LCMS (8 분 방법, 40-98%) = 2.35 분. 측정된 질량 (ESI$^+$): 574.4 $(M+Na)^+$.

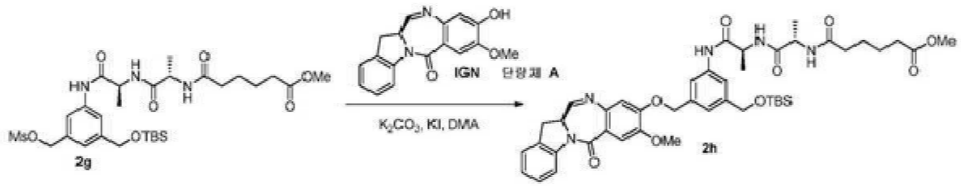


2f 2g

[1618]

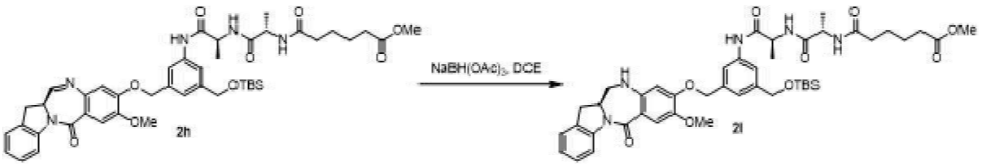
[1619] 화합물 **2f** (360 mg, 0.652 mmol)를 무수 다이클로로메테인 (6.52 mL)에 용해시키고 아세톤/얼음조에서 냉각시켰다. 트라이에틸아민 (227 µL, 1.631 mmol) 및 메테인설포닉 무수물 (146 mg, 0.816 mmol)을 추가하였다. 반

응을 -10 ° C의 아세톤/얼음조에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응을 저온 EtOAc로 희석시키고 얼음물로 퀀칭하였다. 유기층을 얼음물로 헹군 다음, 소듐 설페이트 및 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜, 미정제 화합물 **2g**가 솜털같은 고체로 제공되었다 (390 mg, 95% 수율). LCMS (8 분 방법, 40-98%) = 2.81 분; 5.86 분 (8 분 방법, 5-98%). 측정된 질량 (ESI^-): 628.0 $(M-H)^-$.



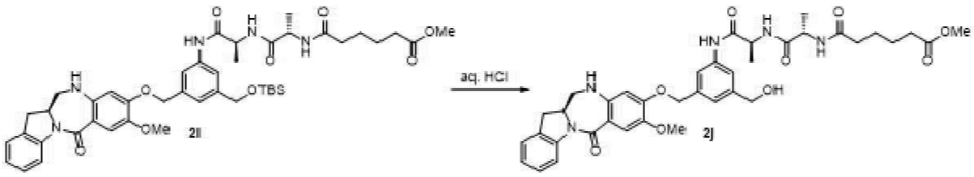
[1620]

[1621] 메실레이트 **2g** (390 mg, 0.619 mmol) 및 **IGN 단량체 A** (264 mg, 0.897 mmol)를 무수 DMA (7.47 mL)에 용해시켰다. 포타슘 카보네이트 (207 mg, 1.495 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (51.4 mg, 0.310 mmol)를 추가하고 반응을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응을 물로 침전시키고 여과시키고 여과찌꺼기를 물로 헹구었다. 고체를 DCM에 재용해시키고, 물로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켜, 미정제 화합물 **2h**가 제공되었다 (568 mg, 111% 수율). 생성물을 추가 정제 없이 계속 사용하였다. LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 6.23 분. 측정된 질량 (ESI^+): 827.8 $(M+H)^+$.



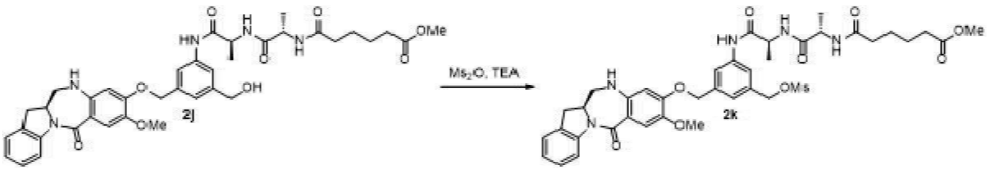
[1622]

[1623] 화합물 **2 h** (0.513 g, 0.619 mmol)에 DCE (7.74 mL)에 용해시켰다. $NaBH(OAc)_3$ (0.276 g, 1.239 mmol)를 추가하고 혼합물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응을 DCM으로 희석시키고, 포화 암모늄 클로라이드로 퀀칭하고 염수로 헹구었다. 유기층을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 화합물 **2i**가 제공되었다. LCMS (15 분 방법) = 9.93 분.



[1624]

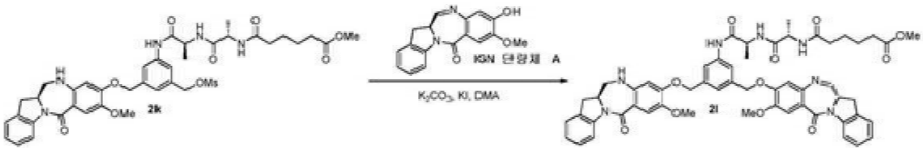
[1625] 화합물 **2i** (514 mg, 0.619 mmol)를 THF (3.44 mL)에 용해시켰다. 5 M 수성 HCl (1.24 mL, 6.19 mmol)을 실온에서 추가하고 반응을 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM/MeOH (20:1)로 희석시키고 유기층을 포화 소듐 바이카보네이트, 염수로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물 **2j**가 제공되었다 (210 mg, 47% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 4.56 분. 측정된 질량 (ESI^+): 715.8 $(M+H)^+$.



[1626]

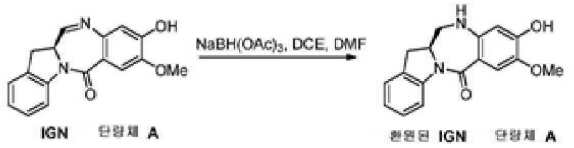
[1627] 화합물 **2j** (210 mg, 0.293 mmol)를 DCM (3.95 mL) 및 DMF (500 μL)에 용해시키고 -10 ° C로 냉각시켰다 (얼음-아세톤조). TEA (57.2 μL, 0.411 mmol) 및 메테인설포닉 무수물 (46.6 mg, 0.260 mmol)을 추가하고 반응을 Ar 하에 3h 동안 교반하였다. 반응을 -5 ° C에서 저온수로 퀀칭하고 EtOAc로 희석시켰다. 수성층을 저온 EtOAc (2×)로 추출하고 조합된 유기층을 저온수 (2×)로 헹구었다. 유기층을 무수 소듐/마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물 **2k**를 고 진공에서 펌핑하고 정제없이 다음 단계에서 사용하였

다. LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.06 분. 측정된 질량 (ESI^-): 791.8 $(M-H)^-$.

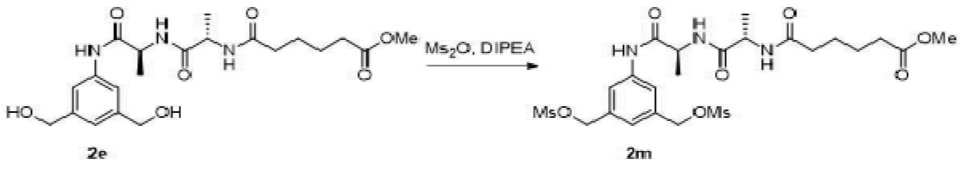
[1628] 

[1629] 화합물 **2k** (233 mg, 0.293 mmol)를 DMA (1.95 mL)에 용해시켰다. **IGN 단량체 A** (103 mg, 0.352 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (60.7 mg, 0.440 mmol)를 실온에서 추가하고 반응을 하룻밤 교반하였다. DI수를 반응 혼합물에 추가하고 생성된 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 고체를 DCM/MeOH (20:1)에 재용해시키고, 물로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **21**가 제공되었다 (44 mg, 15% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

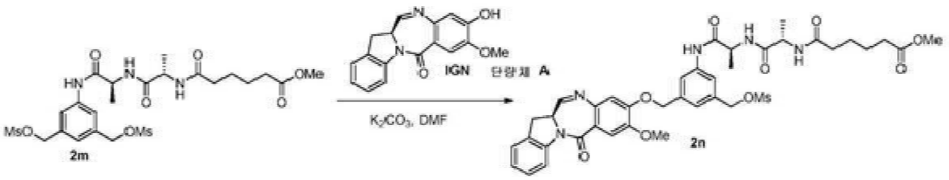
[1630] **실시예 2.**

[1631] 

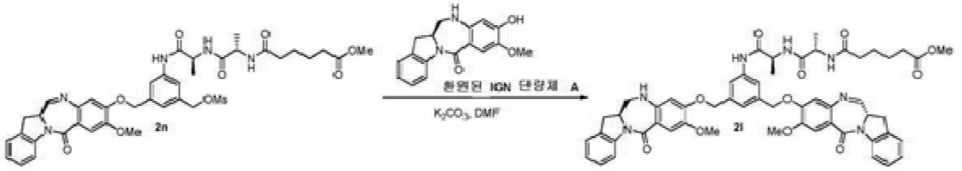
[1632] DCE (10 mL) 및 DMF (4 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (1.0 g, 3.4 mmol)의 용액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (1.1 g, 5.1 mmol, 1.5 당량)를 추가하고 반응을 출발 재료가 완성될 때까지 교반하였다. 실온에서 2 h 후 출발 재료 완성시, 반응을 sat. 암모늄 클로라이드 (10 mL)로 퀀칭한 다음, 층들이 분리되었다. 수성층을 다이클로로메테인 (10 mL)으로 한 번 추출하고 조합된 유기층들을 물 (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 헹구었다. 유기층을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하여 백색/갈색 분말이 제공되었다. 분말을 EtOAc (2 x 10 mL)로 헹구고 진공하에 건조시켜, **환원된 IGN 단량체 A**가 백색 고체로 제공되었으며 (0.87 g, 2.9 mmol, 87% 수율) 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.34 분. 측정된 질량 (ESI^+): 297.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.01 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.37 (tdd, J = 10.1, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 16.9, 4.4 Hz, 1H).

[1633] 

[1634] DCM (81 mL) 및 DMF (64.9 mL)에서의 **2e** (5.53 g, 12.6 mmol)의 용액을 0 °C까지 냉각시킨 다음 DIPEA (6.13 mL, 37.9 mmol, 3.0 당량)를 추가한 후, DCM (15 mL) / DMF (1 mL)에서의 메테인설포닉 무수물 (5.06 g, 29.1 mmol, 2.3 당량) 용액을 적가하였다. 반응을 1 h 동안 교반한 후, 저온수로 퀀칭하였다. 물과 염수로 헹군 후, 용액을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오렌지색 오일이 제공되었으며, 이를 다이에틸 에터에서 배산(triturate)시켜, 비스 메실레이트 **2 m**이 제공되었다 (6.4 g, 10.8 mmol, 85% 수율). LCMS (8 분 방법) = 4.019 분. 측정된 질량 (ESI^+): 594.8 $(M+H)^+$. 이러한 미정제 재료를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.



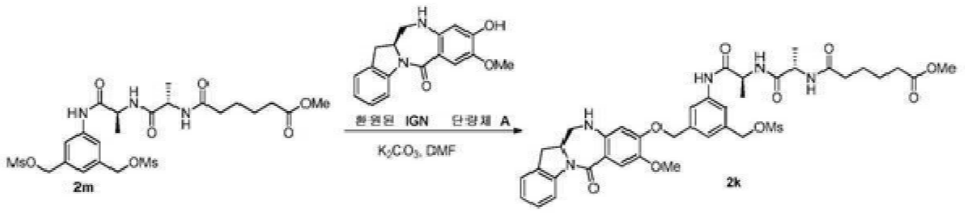
[1635] DMF (7 mL)에서의 **2 m** (0.52 g, 0.88 mmol) 및 **IGN 단량체 A** (0.18 g, 0.61 mmol, 0.7 당량)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.24 g, 1.75 mmol, 2.0 당량)를 추가하였으며 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (30 mL)로 퀀칭시키고 DCM (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층들이 조합되고, 물 (3 x 60 mL), 염수 (60 mL)로 이를 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하여 미정제 황색 오일이 제공되었다. 이 재료를 실리카 겔 크로마토그래피 (100/0 내지 65/35의 DCM/(MeCN/MeOH (4/1))로 정제하여, 원하는 생성물 **2n**이 제공되었다 (0.09 g, 0.12 mmol, 13% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.46 분. 측정된 질량 (ESI^+): 792.6 $(M+H)^+$.



[1636]

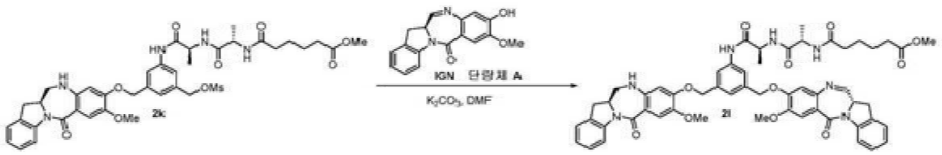
[1637] DMF (0.48 mL, 6.2 mmol)에서의 **2n** (0.05 g, 0.06 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.02 g, 0.12 mmol, 2.0 당량), 그 후 **환원된 IGN 단량체 A** (0.02 g, 0.07 mmol, 1.1 당량)를 추가하였다. 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하고 생성된 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 고체를 DCM/MeOH (20:1)에 재용해시키고, 물로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다(0.03 g, 0.04 mmol, 55% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 물 부가물의 혼합물로서 기록됨): δ 10.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.13 (m, 7H), 7.16 - 6.98 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (d, J = 13.1 Hz, 0.4H), 6.16 (d, J = 6.2 Hz, 0.4H), 5.80 (s, 0.4H), 5.67 (s, 0.4H), 5.57 (d, J = 5.6 Hz, 0.4H), 5.35 - 5.09 (m, 2H), 5.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 0.4H), 4.60 (dt, J = 9.7, 5.0 Hz, 0.2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.17 (td, J = 9.7, 2.9 Hz, 0.4H), 3.93 (s, 0.4H), 3.83 - 3.74 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.75 - 3.44 (m, 2H), 3.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 17.1, 4.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.56 (m, J = 3.9 Hz, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 3H), 1.30 - 1.14 (m, 3H).

[1638] **실시예 3.**



[1639]

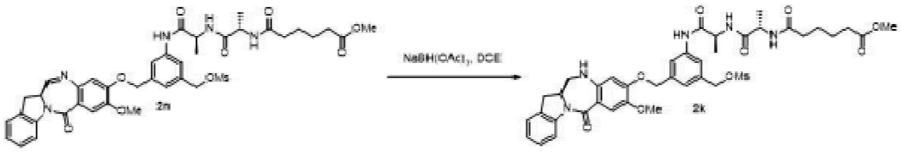
[1640] DMF (11 mL)에서의 **2 m** (0.88 g, 1.47 mmol)의 용액에 **환원된 IGN 단량체 A** (0.26 g, 0.88 mmol, 0.6 당량), 그 후 포타슘 카보네이트 (0.41 mg, 2.95 mmol, 2.0 당량)를 추가하였다. 반응을 12 h 동안 교반한 후, 반응을 물 (50 mL)과 EtOAc (30 mL)로 희석시켰다. 수성층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층들을 염수 (20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 제거하고 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 원하는 생성물 **2k**가 제공되었다(0.11 g, 0.14 mmol, 10% 수율). LCMS (8 분 방법) = 5.013 분. 측정된 질량 (ESI^+): 794.3 $(M+H)^+$.



[1641]

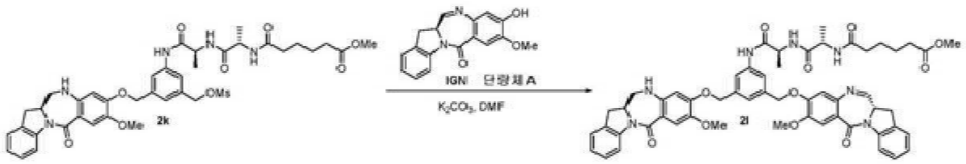
[1642] DMF (2 mL)에서의 **2k** (0.11 g, 0.14 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.04 g, 0.29 mmol, 2.0 당량)를 추가하였다. **IGN 단량체 A** (0.04 g, 0.14 mmol, 1.0 당량)를 추가하고, 반응을 rt에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (10 mL)로 퀀칭시키고 생성된 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 고체를 DCM/MeOH (20:1)에 재용해시키고, 물(10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다 (0.08 g, 0.09 mmol, 59% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1643] **실시예 4.**



[1644]

[1645] DCE (2 mL)에서의 **2n** (0.1 g, 0.13 mmol)의 용액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (0.03g , 0.13 mmol, 1.0 당량)를 추가하고 반응을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 반응을 포화 암모늄 클로라이드 (2 mL)로 퀀칭하고 층들이 분리되었다. 수성층을 DCM (5 mL)으로 추출하고 조합된 유기층들을 물, 염수로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 미정제 황색 고체를 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH (95/5))를 사용하여 정제하여, 원하는 환원 생성물 **2k**가 수득되었다 (0.035 g, 0.044 mmol, 35% 수율). LCMS (8 분 방법) = 5.021 분. 측정된 질량 (ESI^+): 794.3 $(M+H)^+$.



[1646]

[1647] DMF (1.0 mL)에서의 **2k** (0.035 g, 0.044 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.013 g, 0.09 mmol, 2.0 당량)를 추가하였다. **IGN 단량체 A** (0.013 g, 0.04 mmol, 1.0 당량)를 추가하고 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (10 mL)로 퀀칭하고 생성된 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 20 mL)에 재용해시키고, 물(20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다 (0.017 g, 0.01 mmol, 38% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분). 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1648] **실시예 5.**



[1649]

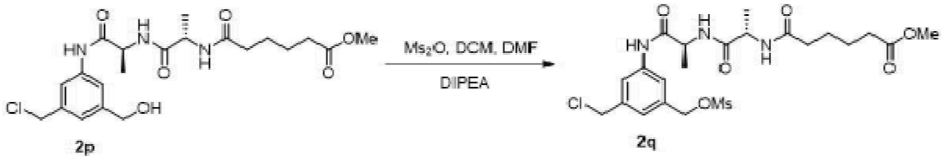
[1650] DMF (100 mL)에서의 **2f** (8.8 g, 16.0 mmol)의 용액에 피리딘 (4.51 g, 55.8 mmol, 3.5 당량)를 추가하였다. 반응을 0 °C로 냉각시킨 다음 메테인설폰일 클로라이드 (2.5 mL, 31.9 mmol, 2.0 당량)를 적가하고 반응을 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. 소듐 바이카보네이트 (30 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc를 추가하고 층들이 분리되었다. 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고 조합된 유기층들을 물, 염수로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해

건조시키고 여과시켰다. 용매를 제거하고 미정제 백색 고체 **2o**를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (6.2 g, 10.9 mmol, 68%). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.96 분. 측정된 질량 (ESI^+): 570.7 $(M+H)^+$.



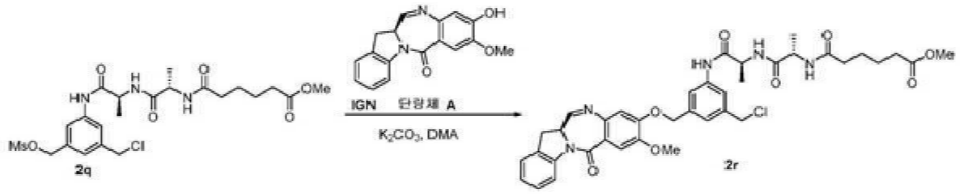
[1651]

[1652] THF (36.6 mL)에서의 **2o** (1.7 g, 2.98 mmol)의 용액에 DIPEA (2.1 mL, 11.9 mmol, 4.0 당량), 그 후, HF-피리딘 (0.84 mL, 6.0 mmol, 2.0 당량)을 추가하였다. 반응을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 소듐 바이카보네이트 (20 mL)로 퀀칭한 다음, 층들이 분리되었다. 수성층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층들을 염수 (30 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하여, 미정제 백색 오일이 제공되었으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 원하는 생성물 **2p**가 백색 고체로 제공되었다 (0.75 g, 1.6 mmol, 55% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.23 분. 측정된 질량 (ESI^+): 456.4 $(M+H)^+$.



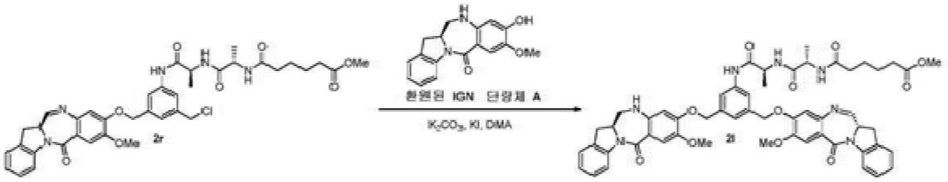
[1653]

[1654] DCM (10 mL) 및 DMF (2 mL)에서의 **2p** (0.65 g, 1.43 mmol)의 용액에 DIPEA (0.51 mL, 2.85 mmol, 2.0 당량)를 추가하고 반응을 0 °C로 냉각시켰다. DCM (2 mL)에서의 메테인설포닉 무수물 (0.3 g, 1.71 mmol)의 용액을 서서히 추가하였다. 반응이 30분 후 완료되고, 물 (20 mL)로 퀀칭되고, 층들이 추출되고, 수성층을 DCM (2 x 10 mL)로 헹구었다. 유기층들이 조합되고, 이를 물 (20 mL), 염수 (10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하여, 원하는 생성물 **2q** (0.76 g, 1.42 mmol, 100% 수율)가 제공되었으며, 이는 미정제상태로 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.37 분. 측정된 질량 (ESI^+): 534.4 $(M+H)^+$.



[1655]

[1656] DMA (13 mL)에서의 **2q** (0.76 g, 1.42 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.59 g, 4.27 mmol), 그 후, DMA (1 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.5 g, 1.71 mmol) 용액을 추가하였다. 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (30 mL)로 퀀칭시키고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 고체를 여과시킨 다음, DCM/MeOH (9/1, 20 mL)에 용해시키고 염수 (10 mL)로 헹구었다. 유기층이 분리되었으며 이를 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜, 미정제 황색 고체 **2r**이 제공되었으며 (0.76 g, 1.04 mmol, 73% 수율), 이는 다음 단계에서 미정제 상태로 추가 정제 없이 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.55 분. 측정된 질량 (ESI^+): 732.9 $(M+H)^+$.

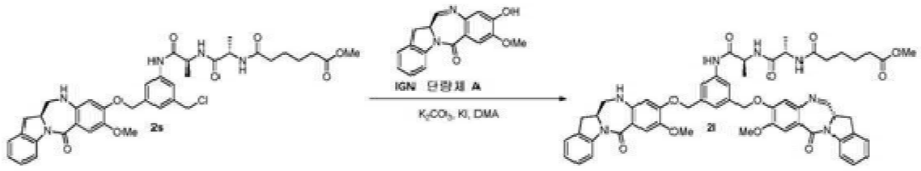
[1657] 

[1658] DMA (10 mL)에서의 **2r** (0.26 g, 0.36 mmol)의 용액에 포타슘 아이오다이드 (0.06 g, 0.355 mmol, 1.0 당량), **환원된 IGN 단량체 A** (0.1 g, 0.37 mmol, 1.05 당량) 및 포타슘 카보네이트 (0.15 g, 1.06 mmol, 3.0 당량)를 추가하였다. 반응을 40 °C까지 가온시키고, 4 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (20 mL)로 퀀칭시키고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 20 mL)에 재용해시키고, 물(20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다(0.097 g, 0.097 mmol, 28% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1659] **실시예 6.**

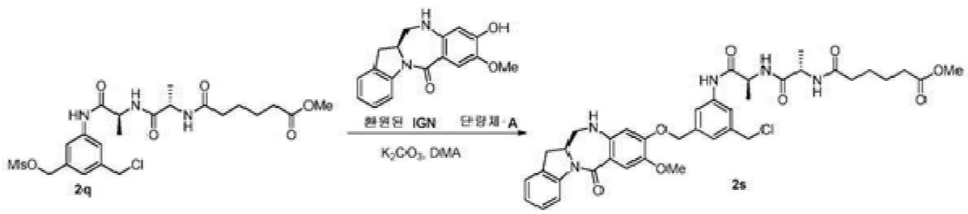
[1660] 

[1661] DCE (10 mL)에서의 **2r** (0.76 g, 1.04 mmol)의 용액에 DMF (3.0 mL)를 추가한 후, 0 °C에서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (0.33 g, 1.56 mmol)를 추가하였다. 반응을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 암모늄 클로라이드 (20 mL)로 퀀칭하고 층들이 분리되었다. 수성층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고 조합된 유기층들을 물 (10 mL), 염수 (10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시키고 용매를 진공에서 제거하여, 원하는 미정제 재료 **2s**가 오일로 제공되었으며 (0.65 g, 0.88 mmol, 85% 수율), 이는 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.80 분. 측정된 질량 (ESI^+): 735.3 $(M+H)^+$.

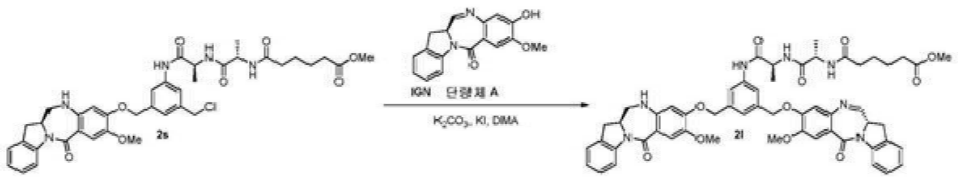
[1662] 

[1663] DMA (15 mL)에서의 **2s** (0.65 g, 0.88 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.25 g, 1.78 mmol, 2.0 당량), 그 후 포타슘 아이오다이드 (0.073 g, 0.44 mmol, 0.5 당량)를 추가하였으며, DMA (2 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.29 g, 0.974 mmol, 1.1 당량)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 추가하였다. 반응을 40 °C에서 5 h 동안 가열하였다. 반응을 물 (30 mL)로 퀀칭시킨 다음, 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 30 mL)에 재용해시키고, 물(20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부 (0.78 g)를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여, **2l**가 제공되었다 (0.43 g, 0.43 mmol, 49% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1664] **실시예 7.**

[1665] 

[1666] DMA (3 mL)에서의 **2q** (0.14 g, 0.27 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.11 g, 0.81 mmol), 그 후 DMA (1 mL)에서의 **환원된 IGN 단량체 A** (0.084 g, 0.28 mmol)의 용액을 추가하였다. 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (20 mL)로 퀀칭시키고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 고체를 여과시킨 다음, DCM/MeOH (9/1, 20 mL)에 용해시키고 염수 (10 mL)로 헹구었다. 유기층이 분리되었으며, 이를 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 재료를 DCM (MeOH/EtOAc, 1/4)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 **2s**가 제공되었다 (0.08 g, 0.11 mmol, 40% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.63 분. 측정된 질량 (ESI^+): 735.2 $(M+H)^+$.



[1667]

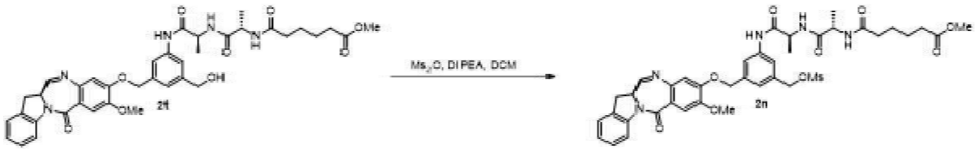
[1668] DMA (2 mL)에서의 **2s** (0.06 g, 0.09 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.025 g, 0.18 mmol), 그 후 포타슘 아이오다이드 (0.007 g, 0.044 mmol)를 추가하였다. DMA (1 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.03 g, 0.097 mmol) 용액을 실온에서 반응 혼합물에 추가하였다. 반응을 40 °C에서 5 h 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 물 (20 mL)로 퀀칭시키고, 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 20 mL)에 재용해시키고, 물(10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부 (0.07 g)를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여, **2l**가 제공되었다 (0.035 g, 0.035 mmol, 51% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1669] **실시예 8.**



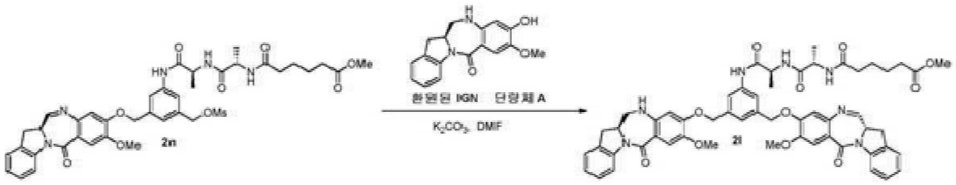
[1670]

[1671] THF (9 mL)에서의 **2 h** (0.85 g, 1.027 mmol)의 용액에 DIPEA (0.54 mL, 3.1 mmol, 3.0 당량), 그 후, HF-피리딘 (0.3 mL, 2.053 mmol, 2.0 당량)을 실온에서 추가하였다. 반응을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 소듐 바이카보네이트 (10 mL)로 퀀칭하고, 층들이 분리되었으며 수성층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 염수 (10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물이 고체로 제공되었으며, 이를 EtOAc로 헹구어 원하는 생성물 **2t**가 제공되었다 (0.64 g, 0.89 mmol, 87% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.36 분. 측정된 질량 (ESI^+): 714.6 $(M+H)^+$.



[1672]

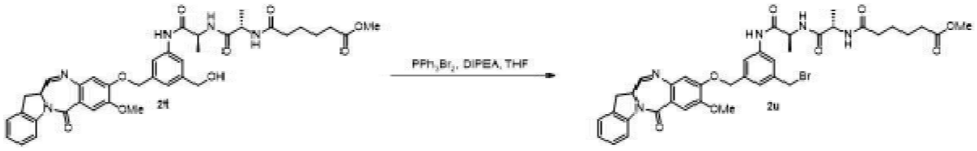
[1673] 다이클로로메테인 (3 mL)에서의 **2t** (0.23 g, 0.322 mmol)의 용액에 DIPEA (0.11 ml, 0.644 mmol, 2.0 당량)를, 그 후 메테인설포닉 무수물 (0.084 g, 0.48 mmol, 1.5 당량)을 0 °C DCM (1 mL)에서의 용액으로서 추가하였다. 반응을 1 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (3 mL)로 퀀칭하고, DCM (3 mL)으로 희석시켰다. 층들이 분리되고 유기층을 염수 (3 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 재료 **2n** (0.25 g, 0.31 mmol, 98% 수율)을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.45 분. 측정된 질량 (ESI^+): 792.5 $(M+H)^+$.



[1674]

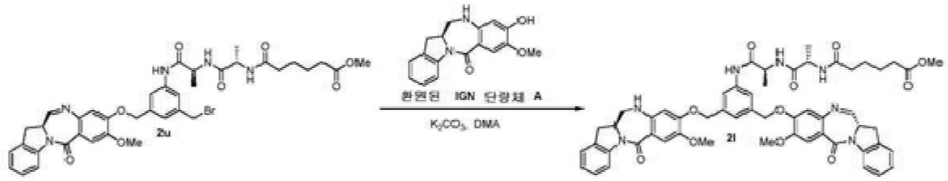
[1675] DMF (0.2 ml)에서의 **2n** (0.02 g, 0.027 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.007g, 0.053 mmol, 2.0 당량), 그 후 **환원된 IGN 단량체 A** (0.009g, 0.029 mmol, 1.1 당량)를 추가하고 반응을 실온에서 18 h 동안 교반하였다.물 (3 mL)을 반응 혼합물에 추가하고 생성된 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 5 mL)에 재용해시키고, 물(5 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다 (0.005 g, 0.005 mmol, 19% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1676] **실시예 9.**



[1677]

[1678] THF (2 mL)에서의 **2t** (0.02 g, 0.031 mmol)의 용액에 DIPEA (0.016 mL, 0.092 mmol, 3.0 당량), 그 후, THF (0.5 mL)에서의 다이브로모트라이페닐포스포란 (0.03 g, 0.062 mmol, 2.0 당량)을 추가하였다. 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응을 용매를 증발시켜 반응을 중단시킨 다음, 미정제 재료를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 **2u**가 제공되었다 (0.006 g, 0.007 mmol, 25% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.56 분. 측정된 질량 (ESI^+): 778.2 $(M+H)^+$.



[1679]

[1680] DMA (1 mL)에서의 **2u** (0.006 g, 7.73 μmol)의 용액에 **환원된 IGN 단량체 A** (0.003 g, 9.27 μmol), 그 후 포타슘 카보네이트 (0.002 g, 0.015 mmol)를 추가하고, 반응을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 물(3 mL)을 반응 혼합물에 추가하고 생성된 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 고체를 DCM/MeOH (20:1, 5 mL)에 재용해시키고, 물(5 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여 **2l**가 제공되었다 (0.001 g, 0.001 mmol, 13% 수율). LCMS (8 분 방법, 5-98%) = 5.4 분. 측정된 질량 (ESI^+): 991.7 $(M+H)^+$.

[1681] **실시예 10.**



[1682]

[1683] DCM (40 mL) 및 DMF (5 mL)에서의 (5-나이트로-1,3-페닐렌)다이메탄올 **3a** (4.0 g, 21.84 mmol)의 용액에 DIPEA (3.86 mL, 21.84 mmol, 1.0 당량), 그 후 TBSCl (3.29 g, 21.84 mmol, 1.0 당량)을 DMF (5 mL)에서의 용액으로 추가하였다. 반응을 0 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 암모늄 클로라이드 (20 mL)로 퀀칭하고 층들이 분리되었다. 수성층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고 조합된 유기층들이 조합되고, 물 (2 x 50 mL), 염수로 이를 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하여 미정제 황색 오일이 제공되었다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 원하는 생성물 **3b**가 제공되었다

(3.69 g, 12.41 mmol, 57% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.96 분. 측정된 질량 (ESI^+): 298.5 $(M+H)^+$.



3b 3c

[1684]

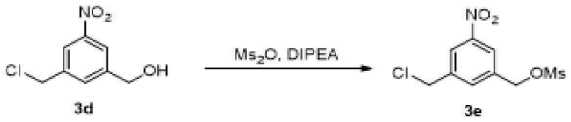
[1685] DMF (50 mL)에서의 **3b** (2.0 g, 6.72 mmol)의 용액에 피리딘 (1.6 ml, 20.17 mmol, 3.0 당량), 그 후 메테인설폰일 클로라이드 (1.1 mL, 13.45 mmol, 2.0 당량)를 0 °C에서 추가하였다. 반응을 rt으로 가온하였으며 3 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 소듐 바이카보네이트 (20 mL)로 퀀칭하고 층들이 분리되었다. 수성층을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층들을 물 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 재료 **3c** (2.0g, 6.7 mmol, 94% 수율)를 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 2.22 분. 측정된 질량 (ESI^+): 316.7 $(M+H)^+$.



3c 3d

[1686]

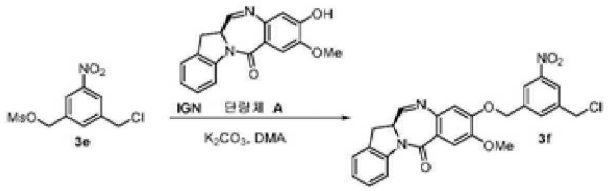
[1687] THF (38.9 mL)에서의 **3c** (2.0 g, 6.33 mmol)의 용액에 DIPEA (5.5 mL, 31.6 mmol, 5.0 당량), 그 후 HF-피리딘 (2.7 mL, 19.0 mmol, 3.0 당량)을 추가하였으며 반응을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후 반응을 sat. 소듐 바이카보네이트 (100 mL)로 퀀칭하였다. 층들이 분리되었으며 그 후 수성층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 그 후 조합된 유기층들을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 과량의 용매를 진공에서 제거하여 원하는 생성물 **3d**가 제공되었다 (1.1g, 5.46 mmol, 86% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.31 분. 측정된 질량 (ESI^+): 202.4 $(M+H)^+$.



3d 3e

[1688]

[1689] DCM (10 mL)에서의 **3d** (1.0 g, 4.96 mmol)의 용액에 0 °C에서 DIPEA (2.6 mL, 14.9 mmol, 3.0 당량)를 추가한 다음, DCM에서의 메테인설포닉 무수물 (1.1 g, 6.45 mmol, 1.3 당량)의 용액을 반응 혼합물에 추가하였다. 반응을 1 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (10 mL)로 퀀칭시키고 층들이 분리되었으며 수성층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 sat. 소듐 바이카보네이트 (10 mL), 염수 (20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 재료 **3e** (1.3 g, 4.65 mmol, 94% 수율)를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.51 분. 측정된 질량 (ESI^+): 280.6 $(M+H)^+$.

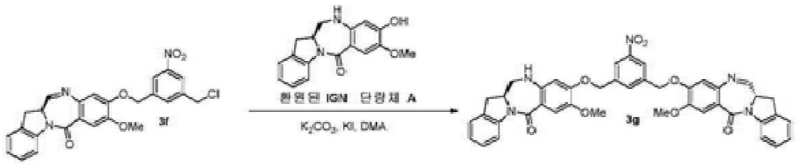


3e 3f

[1690]

[1691] DMA (13.4 mL)에서의 **3e** (0.4 g, 1.43 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (0.6 g, 4.29 mmol, 3.0 당량)의 용액에 DMA (2 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.46 g, 1.57 mmol, 1.1 당량)의 용액을 실온에서 추가하였으며 반응을 5 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (30 mL)로 퀀칭시키고 층들이 분리되었으며 수성층을 EtOAc (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 그 후 조합된 유기층들을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 오일을 DCM / MeOH를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여, 화합물 **3f**가 제공되었다 (0.37g, 0.77 mmol, 54% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.69 분. 측정된

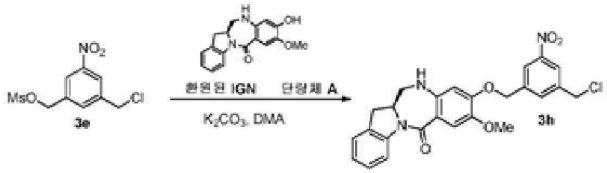
질량 (ESI$^+$): 478.3 (M+H)$^+$.



[1692]

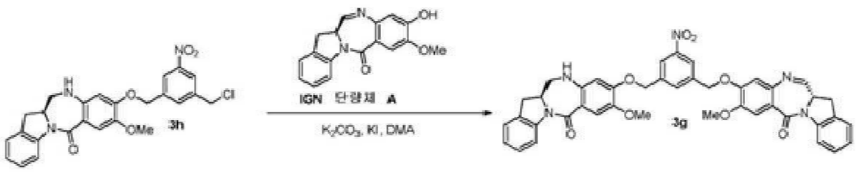
[1693] DMA (3.0 mL)에서의 **3f** (0.11 g, 0.23 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.095 g, 0.69 mmol, 3.0 당량), 그 후 포타슘 아이오다이드 (0.02 g, 0.11 mmol, 0.5 당량)를 추가하였다. DMA (1 mL)에서의 **환원된 IGN 단량체 A** (0.07 g, 0.25 mmol, 1.1 당량)의 용액을 추가하였다. 그 후 반응을 35 ℃에서 5 h 동안 부드럽게 가열하였다. 반응을 물로 퀀칭하고 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (20:1)에 재용해시키고, 물로 헹구고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부 (0.13 g)를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여, **3g**가 제공되었다 (0.063 g, 0.085 mmol, 36% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.79 분. 측정된 질량 (ESI$^+$): 738.3 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 물 부가물의 혼합물로서 기록됨) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.43 - 8.36 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 6H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 6.79 (s, 0.5H), 6.56 (s, 0.5H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 5.69 (s, 0.5H), 5.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 0.5H), 5.47 - 5.27 (m, 4H), 5.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.5H), 4.77 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 0.5H), 4.61 (dt, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 0.15H), 4.50 - 4.39 (m, 0.5H), 4.27 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 0.5H), 4.16 (td, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 0.5H), 3.89 - 3.76 (m, 6H), 3.76 - 3.44 (m, 4H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 17.0, 4.4 Hz, 1H).

[1694] **실시예 11.**



[1695]

[1696] DMA (15.1 mL)에서의 **3e** (0.45 g, 1.61 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.67 g, 4.83 mmol, 3.0 당량), 그 후 DMA (2 mL)에서의 **환원된 IGN 단량체 A** (0.5 g, 1.69 mmol, 1.1 당량)의 용액을 추가하였다. 반응을 실온에서 5 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (30 mL)로 퀀칭시키고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 고체를 여과시킨 다음, DCM/MeOH (9/1, 30 mL)에 용해시키고 염수 (20 mL)로 헹구었다. 유기층이 분리되었으며, 이를 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 재료를 헥세인/EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **3 h** (0.28 g, 0.58 mmol, 36% 수율)가 무색 오일로 제공되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.82 분. 측정된 질량 (ESI$^+$): 480.3 (M+H)$^+$.



[1697]

[1698] DMA (10 mL)에서의 **3 h** (0.27 g, 0.56 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.16 g, 1.12 mmol, 2.0 당량), 그 후 포타슘 아이오다이드 (0.05 g, 0.28 mmol, 0.05 당량)를 추가하였다. DMA (2 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.18 g, 0.62 mmol, 1.1 당량) 용액을 실온에서 반응 혼합물에 추가하였다. 반응을 그 후 40 °C에서 3 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (20 mL)로 퀀칭하고 고체를 여과시키고 물로 헹구었다. 미정제 황색 고체를 DCM/MeOH (9/1, 30 mL)에 용해시킨 다음, 물 (10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 황색 고체가 제공되었다. 미정제 생성물을 DCM/MeOH (0% 내지 5% MeOH/DCM)를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 **3g**가 황색 분말로 제공되었다 (0.35 g, 0.48 mmol, 86% 수율).

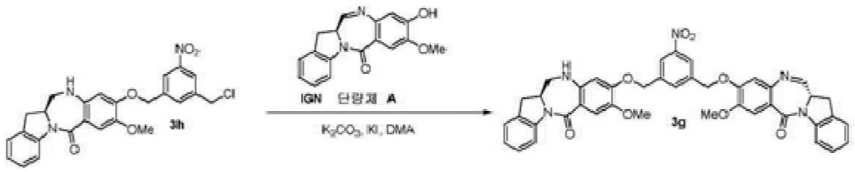
UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.79 분 (2.5 분 방법). 측정된 질량 (ESI^+): 738.4 $(M+H)^+$.

[1699] **실시예 12.**



[1700]

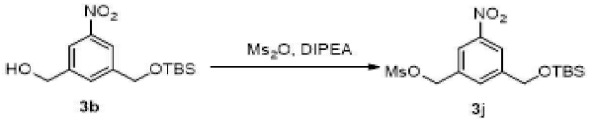
[1701] DCE (2 mL)에서의 **3f** (0.15 g, 0.31 mmol)의 용액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (0.067 g, 0.31 mmol, 1.0 당량)를 추가하고 반응을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 암모늄 클로라이드 (1 mL)로 퀀칭한 다음 층들이 분리되었다. 수성층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하고 조합된 유기층들이 조합되고, 염수 (20 mL)로 이를 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 **3 h**가 제공되었다 (0.08 g, 0.16 mmol, 52% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.80 분. 측정된 질량 (ESI^+): 480.5 $(M+H)^+$.



[1702]

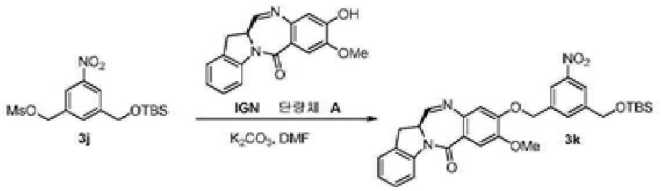
[1703] DMA (2 mL)에서의 **3 h** (0.07g, 0.16 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.07 g, 0.47 mmol, 3.0 당량), 그 후 포타슘 아이오다이드 (0.013 g, 0.08 mmol, 0.05 당량)를 추가한 다음, DMA (0.5 mL)에서의 **IGN 단량체 A** (0.05 g, 0.17 mmol, 1.1 당량)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 추가하였다. 반응을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 혼합물에 추가하고 혼합물을 10 분간 교반하였으며 그 시점에서 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM (10 mL)에 용해시킨 다음, 염수 (10 mL)로 헹구었다. 유기층을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 제거하여, 황색 오일을 수득하였다 (0.09 g, 0.12 mmol, 80% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.79 분 (2.5 분 방법). 측정된 질량 (ESI^+): 738.5 $(M+H)^+$.

[1704] **실시예 13.**



[1705]

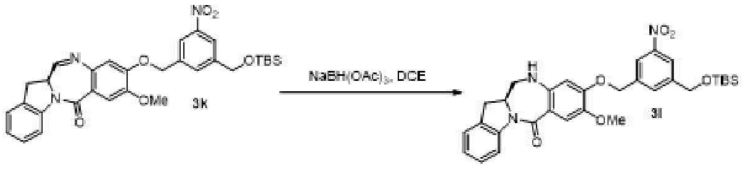
[1706] DCM (33 mL)에서의 **3b** (1.00 g, 3.4 mmol)의 용액에 DIPEA (1.781 ml, 10.09 mmol, 3.0 당량), 그 후 0 °C에서의 메테인설포닉 무수물 (0.703 g, 4.03 mmol, 1.2 당량) 용액을 추가하였다. 반응을 1 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜, 미정제 생성물 **3j** (1.2 g, 3.2 mmol, 95% 수율)가 제공되었으며, 이는 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 2.04 분. 측정된 질량 (ESI^+): 376.5 $(M+H)^+$.



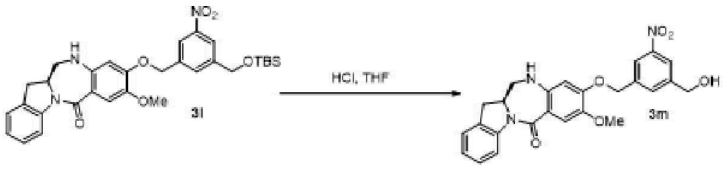
[1707]

[1708] DMF (26 mL)에서의 **3j** (1.24 g, 3.30 mmol)의 용액에 실온에서 12h 동안 포타슘 카보네이트 (0.91 g, 6.60 mmol, 2.0 당량), 그 후 **IGN 단량체 A** (0.97 g, 3.30 mmol, 1.0 당량)를 추가하였다. 반응을 물 (60 mL)로 퀀칭하였으며 고체를 여과시킨 다음 DCM/MeOH (20/1, 20 mL)에 용해시켰다. 유기층을 염수로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에거 제거하고 미정제 재료를 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물 **3k**가 제공되었다 (1.3 g, 2.27 mmol, 69% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 2.12

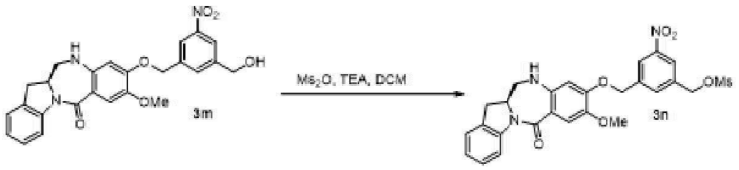
분 (2.5 분 방법). 측정된 질량 (ESI^+): 574.4 $(M+H)^+$.

[1709] 

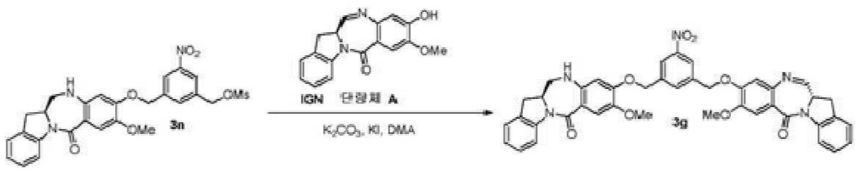
[1710] **3k** (0.63 g, 1.1 mmol)를 무수 DCE (11 mL)에 용해시켰다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (0.70 g, 3.3 mmol, 3.0 당량)를 추가하였으며 반응 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 sat. 암모늄 클로라이드 (10 mL)로 퀀칭하였다. 층들이 분리되었으며 수성층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 염수 (20 mL)로 헹구고, 무수 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **3l**가 수득되었다 (0.58 g, 1.0 mmol, 92% 수율). UPLCMS (8.0 분 방법) = 7.797 분 (8.0 분 방법). 측정된 질량 (ESI^+): 576.3 $(M+H)^+$.

[1711] 

[1712] **3l** (0.58 g, 1.0 mmol)의 용액을 무수 THF (5 mL)에 용해시키고 5 M 수성 염산 용액 (2.01 mL, 10.07 mmol)을 추가하였다. 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응을 sat. 소듐 바이카보네이트 (5 mL)로 퀀칭시키고 층들이 분리되었으며 수성층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 염수 (20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고 농축시켜, 밝은 오렌지색 고체가 제공되었다. 생성된 고체를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 화합물 **3 m** 이 제공되었다 (0.33 g, 0.71 mmol, 71% 수율). UPLCMS (8.0 분 방법) = 5.166 분. 측정된 질량 (ESI^+): 462.1 $(M+H)^+$.

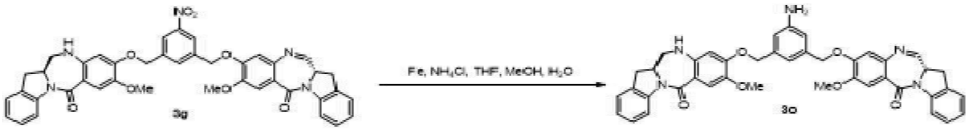
[1713] 

[1714] **3 m** (0.1 g, 0.22 mmol)를 무수 DCM (1.5 mL)과 물 (0.7 mL)에 용해시켰다. 반응을 0 °C로 냉각시키고 트라이에틸아민 (0.12 mL, 0.88 mmol) 및 메테인설포닉 무수물 (0.08 g, 0.44 mmol)을 추가하였다. 반응을 0 °C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석시키고, 물 (2 x 20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 화합물을 먼저 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)로 정제한 후, RPPHPLC (MeCN/물)로 추가 정제하여, 원하는 생성물 **3n** (0.041 g, 0.076 mmol, 34% 수율)이 제공되었다. 측정된 질량 (ESI^+): 540.3 $(M+H)^+$.

[1715] 

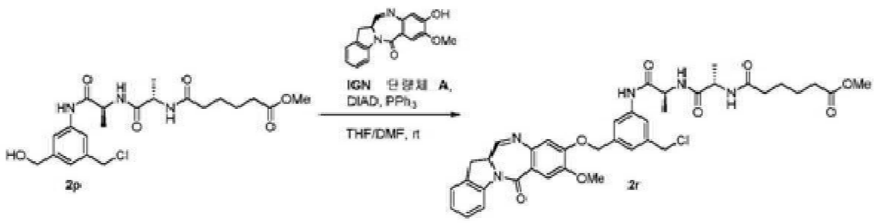
[1716] 화합물 **3n** (0.041 g, 0.076 mmol) 및 **IGN 단량체 A** (0.027 g, 0.091 mmol)를 무수 DMA (0.5 mL)에 용해시켰다. 포타슘 카보네이트 (0.012 g, 0.091 mmol) 및 포타슘 아이오다이드 (0.006 g, 0.038 mmol)를 추가하였으며 혼합물을 12 h 동안 교반하였다. 물 (5 mL)를 반응 혼합물에 추가하였다. 고체를 여과시킨 다음, DCM (20 mL)에 재용해시키고 물 (10 mL)로 헹구었다. 마그네슘 설페이트를 통해 건조, 여과 및 농축시킨 후, 고체를 RPHPLC (ACN/H_2O)로 정제하여, **3g**가 제공되었다 (0.012 g, 0.016 mmol, 21% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.79 분.

측정된 질량 (ESI^+): 738.5 $(M+H)^+$.

[1717] 

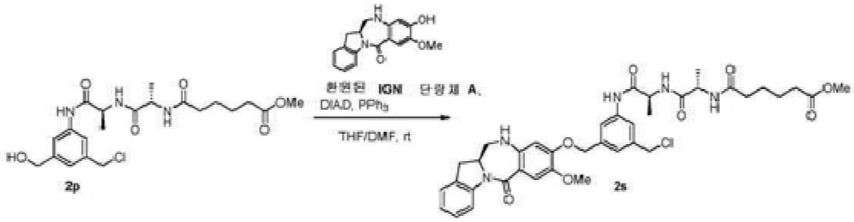
[1718] 화합물 **3g** (0.017 g, 0.023 mmol)를 무수 THF (1 mL), 무수 MeOH (0.5 mL) 및 물 (0.1 mL)에 용해시켰다. 암모늄 클로라이드 (0.012 g, 0.23 mmol, 10.0 당량) 및 철 (0.006 g, 0.115 mmol, 5.0 당량)을 추가하였다. 혼합물을 60 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과시키고 20% MeOH/DCM (10 mL)로 헹구었다. 여과액을 농축시키고 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 화합물 **3o**가 백색 고체로 제공되었다 (0.012 g, 0.018 mmol, 76% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.84 분. 측정된 질량 (ESI^+): 708.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, 물 부가물의 혼합물로 기록됨, T = 330 K): δ 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.36 - 7.08 (m, 4H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.76 - 6.64 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 4.58 (dt, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H). 3.71 - 3.46 (m, 4H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.8, 4.7 Hz, 1H).

[1719] **실시예 14.**

[1720] 

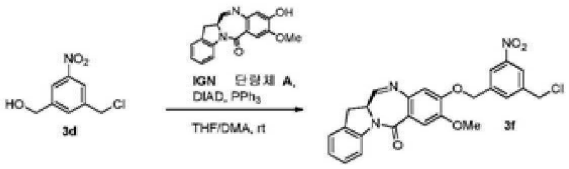
[1721] 화합물 **2p** (0.03 g, 0.066 mmol, 1.0 당량) 및 **IGN 단량체 A** (0.021 g, 0.072 mmol, 1.1 당량)를 THF (0.65 mL) 및 DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀을 추가하고 (0.021 g, 0.079 mmol, 1.2 당량), 그, 후 DIAD (0.015 mL, 0.079 mmol, 1.2 당량)를 서서히 추가하였다. 반응을 rt에서 아르곤하에 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 물 (~2 mL)을 추가하여 생성물을 배산시켰다. 침전물을 여과시키고 잔부 고체를 물로 세척하였다. 미정제 잔부를 RPHPLC (C18 컬럼, MeCN/물, 농도구배, 40% 내지 60%)로 정제하여, 화합물 **2r**이 백색의 솜털같은(fluffy) 고체로 제공되었다 (0.015 g, 0.02 mmol, 31% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.62 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 732.9 $(M+H)^+$.

[1722] **실시예 15.**

[1723] 

[1724] 화합물 **2p** (0.03g, 0.066 mmol, 1.0 당량) 및 **환원된 IGN 단량체 A** (0.02g, 0.072 mmol, 1.1 당량)를 THF (0.66 mL) 및 DMF (0.1 mL)에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀 (0.021 g, 0.079 mmol, 1.2 당량)을 추가하고, 그, 후 DIAD (0.015 mL, 0.079 mmol, 1.2 당량)를 서서히 추가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 아르곤하에 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물 (2x)로 헹구었다. 유기층을 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 잔부를 RPHPLC (C18 컬럼, MeCN/물, 농도구배, 40% 내지 65%)로 정제하여 **2s**가 백색의 솜털같은 고체로 산출되었다 (0.017 g, 0.02 mmol, 35% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.71 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 735.4 $(M+H)^+$.

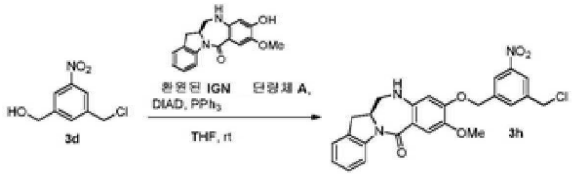
[1725] **실시예 16.**



[1726]

[1727] 화합물 **3d** (0.03 g, 0.149 mmol, 1.0 당량) 및 **IGN 단량체 A** (0.046 g, 0.156 mmol, 1.05 당량)를 THF (1.5 mL) 및 DMF (0.3 mL)에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀을 추가하고 (0.047 g, 0.179 mmol, 1.2 당량), 그, 후 DIAD (0.032 mL, 0.164 mmol, 1.1 당량)를 서서히 추가하였다. 반응을 rt에서 아르곤하에 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 물 (~2 mL)을 추가하여 생성물을 배산시켰다. 침전물을 여과시키고 잔부 고체를 물로 헹구었다. 미정제 잔부를 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인/EtOAc)로 정제하여 화합물 **3f**가 백색 황색 고체로 제공되었다 (0.013 g, 0.027 mmol, 18% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.80 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 478.4 $(M+H)^+$.

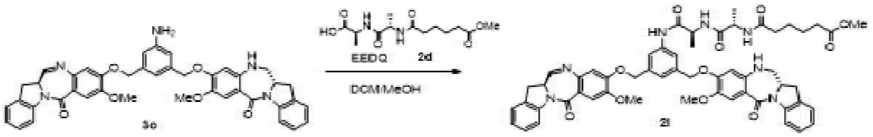
[1728] **실시예 17.**



[1729]

[1730] 화합물 **3d** (0.03 g, 0.149 mmol, 1.0 당량) 및 **환원된 IGN 단량체 A** (0.046 g, 0.156 mmol, 1.05 당량)를 다이 THF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀을 추가하고 (0.047 g, 0.179 mmol, 1.2 당량), 그, 후 DIAD (0.032 mL, 0.164 mmol, 1.1 당량)를 서서히 추가하였다. 반응을 rt에서 아르곤하에 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (2 x)과 함께 공증발시켰다. 미정제 잔부를 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인/EtOAc)로 정제하여 화합물 **3h**가 오렌지 황색 고체로 제공되었다 (0.055 g, 0.115 mmol, 77% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.90 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 480.5 $(M+H)^+$.

[1731] **실시예 18.**



[1732]

[1733] DCM (1 mL)에서의 **2d** (0.024 g, 0.078 mmol, 1.1 당량)의 용액에 EEDQ (0.019 g, 0.078 mmol, 1.1 당량)를 추가하였다. 반응을 5 분간 교반하고 MeOH (0.1 mL), 그 후 DCM (1 mL)에서의 **3o** (0.05 g, 0.071 mmol)의 용액을 추가하였다. 반응을 rt에서 2 h 동안 또는 출발 재료가 완성될 때까지 교반하였다. 반응을 농축시켜 백색 침전물이 형성되었으며, 여기에 MTBE (5 mL)를 추가하고 생성된 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 고체를 여과시켜, 화합물 **2l**가 제공되었으며, 그 후 이를 RPHPLC (C18 컬럼, MeCN/물)로 정제하여, **2l**가 제공되었다 (0.023 g, 0.023 mmol, 33% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.75 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 993.2 $(M+H)^+$.

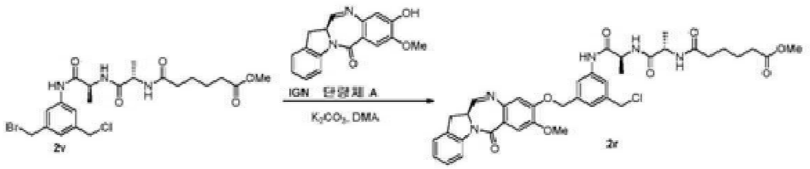
[1734] **실시예 19.**



[1735]

[1736] DMA (1 mL)에서의 **2p** (0.05 g, 0.110 mmol, 1.0 당량)의 용액에, 카본 테트라브로마이드 (0.044 g, 0.132 mmol, 1.2 당량), 그 후 트라이페닐포스핀 (0.043 g, 0.164 mmol, 1.5 당량)을 추가하고, 반응을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 백색 고체가 제공되었으며, 이를 MTBE로 배산시키고 고체를 여과시켜, 화합

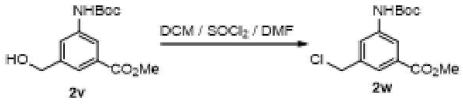
물 **2v** (0.03 g, 0.058 mmol, 57 % yield, 52% purity)가 제공되었으며, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.59 분. 측정된 질량 (ESI^+) = 518.2 $(M+H)^+$.



[1737]

[1738] DMA (0.5 mL)에서의 **2v** (0.03 g, 0.043 mmol, 1.0 당량)의 용액에 포타슘 카보네이트 (0.012 g, 0.087 mmol, 2.0 당량), 그 후 **IGN 단량체 A** (0.013 g, 0.046 mmol, 1.05 당량)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고 고체를 여과시켰다. 고체를 DCM/MeOH (9/1, 2 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물 (10 mL), 염수 (10 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시켰다. 여과 및 용매 제거 후, 미정제 생성물을 RPHPLC (C18 컬럼, MeCN/물)로 정제하여 **2r**가 제공되었다 (0.011 g, 0.015 mmol, 35% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.62 분. 측정된 질량 (ESI+) = 733.2 $(M+H)^+$.

[1739] **실시예 20.**



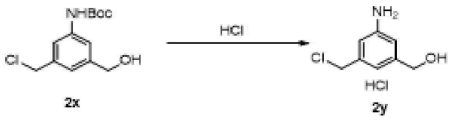
[1740]

[1741] DCM (100 mL) 및 DMF (1 ml)에서의 화합물 **2v** (14.7 g, 0.052 mol, 1.0 당량, 문헌에 기재된 바와 같이 제조, 참고: *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 535-543)의 슬러리에, $SOCl_2$ (12.6 g, 0.104 mol, 2.0 당량)를 한 부분으로 채웠다. 생성된 용액을 35 °C에서 하룻밤 교반하여, 걸쭉한 황갈색(thick tan) 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 여과시키고 고체를 건조시켜, 7.5 g이 회백색 고체로 제공되었다. NMR은 Boc 보호 그룹의 절단을 나타냈다. 짙은 여과액을 고체 소듐 카보네이트 (10.6 g, 0.1 mol)로 채운 후, 소듐 바이카보네이트를 추가 첨가하여 pH ~6-7로 완충시켰다. 생성된 용액에 Boc_2O (12.7 g,0.058 mol, 1.1 당량)를 추가하고 0.5 h 동안 교반하였다. 여과된 고체 (7.5 g)를 반응 혼합물에 추가한 후, Boc_2O (6.5 g, 0.030 mol, 1.7 당량) (pH~ 6)를 추가하고, rt에서 하룻밤 동안 계속하여 교반하였다. 그 후 sat. 소듐 바이카보네이트 (10 mL)를 추가하여 pH 6~7이 되게 하였다. 추가 Boc_2O (9.3 g, 42.6 mmol), 및 DMAP (0.2 g, 1.63 mmol)를 추가하고 계속하여 하룻밤 동안 교반하였다. 짙은 반응을 여과시켜, 일부 침전물을 제거하였다. DCM층을 1 N HCl로 헹구어 운-Boc(un-Boc) 생성물을 제거하였으며, 이를 염기화시키고 DCM으로 추출하여 3.0 g의 무색 크리스피(crispy) 고체 (운-Boc 생성물)를 회수하였다. DCM층을 염수로 헹구고 짙은 슬러리로 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥세인)로 정제하여 **2w**가 옅은 갈색 고체로 제공되었다 (9.5 g, 0.031 mmol, 62% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H, NH), 4.58 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).



[1742]

[1743] LAH/THF (0.6M, 60 mL, 1.15 당량)의 용액을 rt에서 30분간 교반한 다음 아세톤-건식 얼음조를 이용하여 -65 °C로 냉각시켰다. 화합물 **2w** (9.3 g, 0.031 mol, 1.0 당량)를 서서히 부분부분 추가하여 (Ti ~ - 60°C), 황갈색 슬러리가 생성되었으며, 이를 4 h 동안 교반하였다. 반응을 물 (1.3 mL), 15% NaOH (1.3 mL), 및 물 (4 mL)로 퀀칭하고 20 분간 (Ti ~5°C) 교반하였다. 반응을 여과시키고 에틸 아세테이트 (~90 mL)로 헹구었다. 여과액을 염수로 헹구고, 농축시켜, **2x** (8.0 g, 0.029 mol, 93% 수율)가 갈색 오일로 산출되었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H, NH), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).



[1744]

[1745] 화합물 **2x** (8.0 g, 0.029 mol, 1.0 당량)를 DCM (20 mL)에 용해시키고 얼음-수조에서 냉각시켰다. 4 N HCl/다이옥세인 (15 mL, 1.5 당량)을 추가하고 생성된 혼합물을 50 °C에서 1 h 동안 가열한 다음, rt로 냉각시켰다. 슬러리를 농축시키고 용매를 헵테인으로 바꾸었다. 슬러리를 여과시키고 헥세인으로 헹구고, 오븐 (60 °C)에서 건조시켜, **2y** (5.4 g, 0.026 mol, 88% 수율)가 밝은 갈색 고체로 제공되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.52 (s, 2H).

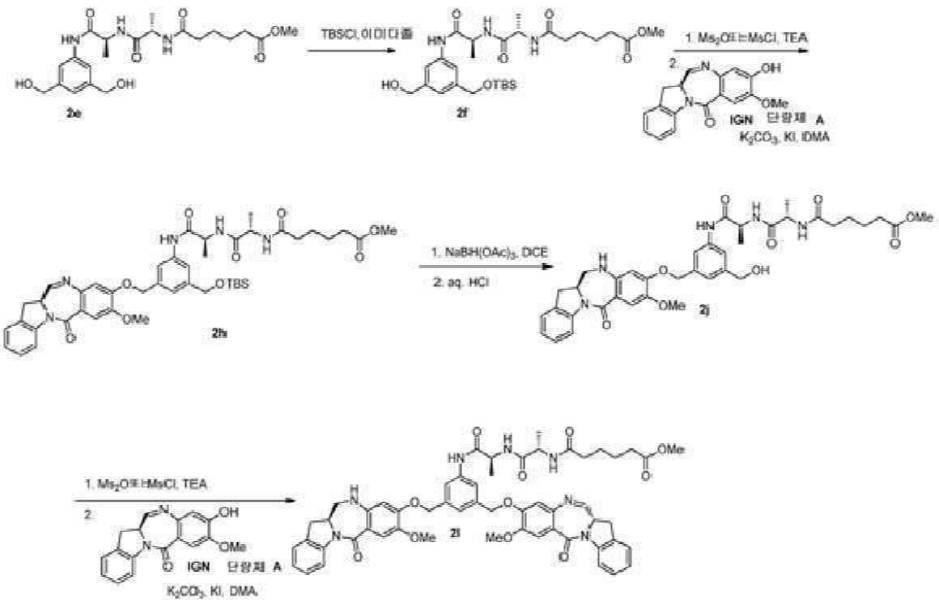


[1746]

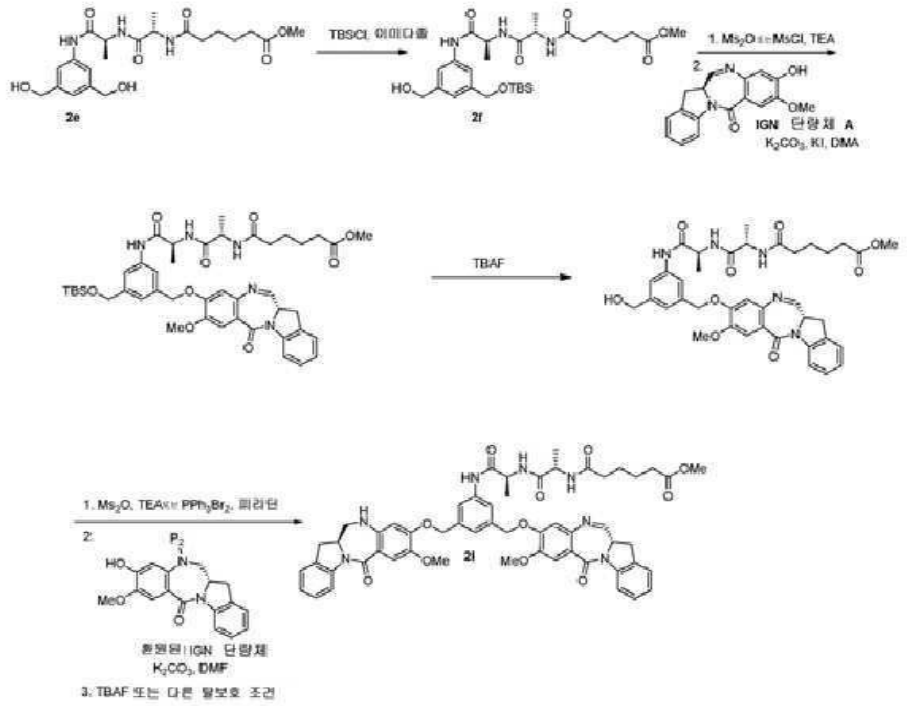
[1747] DCM (25 mL)에서의 **2d** (0.969 g, 3.20 mmol, 1.1 당량)의 용액에 실온에서 EEDQ (0.79 g, 3.2 mmol, 1.1 당량)를 추가하였다. 8분 후, MeOH (5 mL)에서의 **2y** (0.5 g, 2.91 mmol, 1.0 당량), DIPEA (0.51 mL, 2.91 mmol, 1.0 당량)의 용액을 1분에 걸쳐 적가하였다. 반응을 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 퀀칭시키고, 층들이 분리되었으며 수성층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 sat. 소듐 바이카보네이트 (20 mL), 염수 (20 mL)로 헹구고, 마그네슘 설페이트를 통해 건조시키고, 여과시키고 최소량의 용매가 남도록 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 MBTE로 희석시키고 여과시켜, 원하는 생성물 **2p**가 백색 고체로 제공되었다 (0.64 g, 1.40 mmol, 48% 수율). UPLCMS (2.5 분 방법) = 1.30 분. 측정된 질량 (ESI$^+$) = 456.3 $(M+H)^+$.

도면

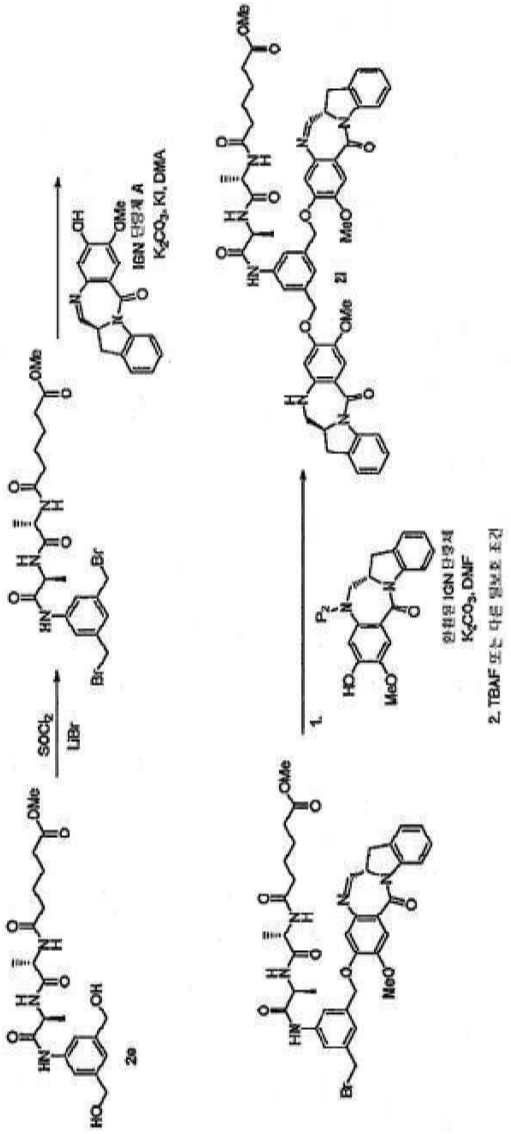
도면1



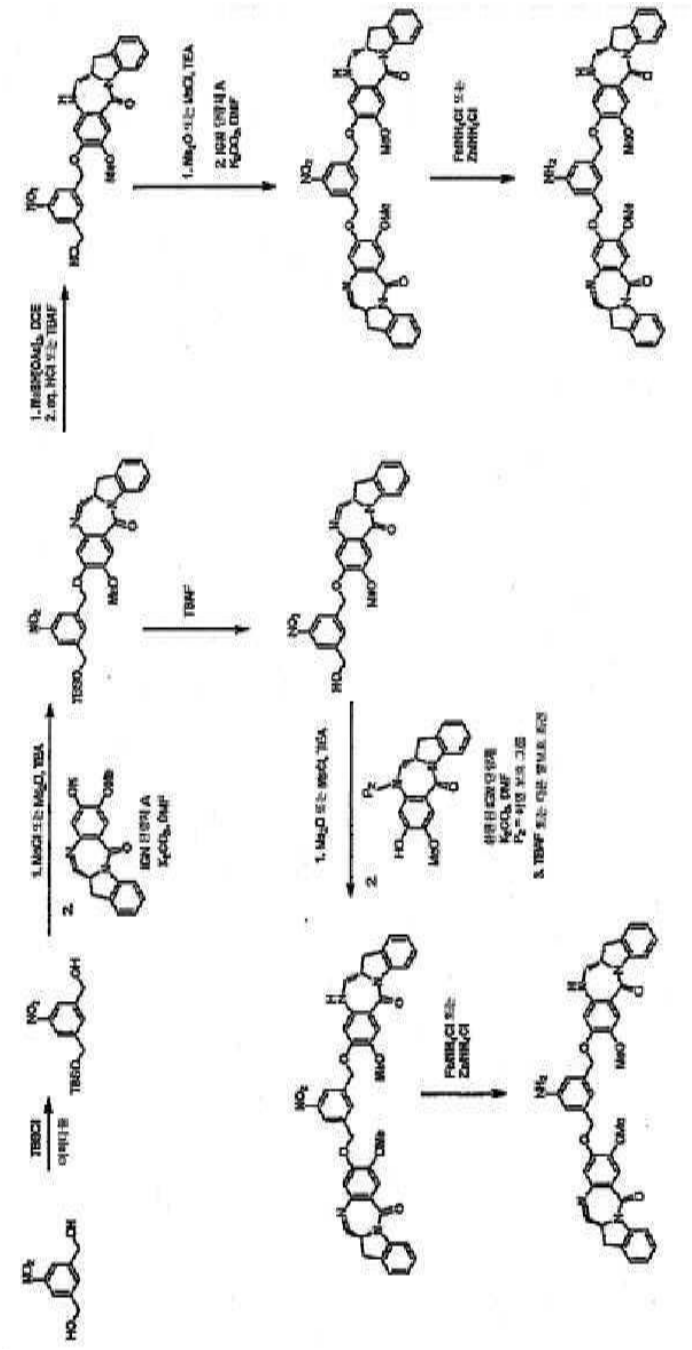
도면2


TBSCl, 이미다졸
1. Ms2O 또는 MsCl, TEA
2.
IGN 단량체 A
K2CO3, KI, DMA
TBAF
1. Ms2O, TEA 또는 PPh3Br2, 피리딘
2.
IGN 단량체
K2CO3, DMF
3. TBAF 또는 다른 탈보호 조건

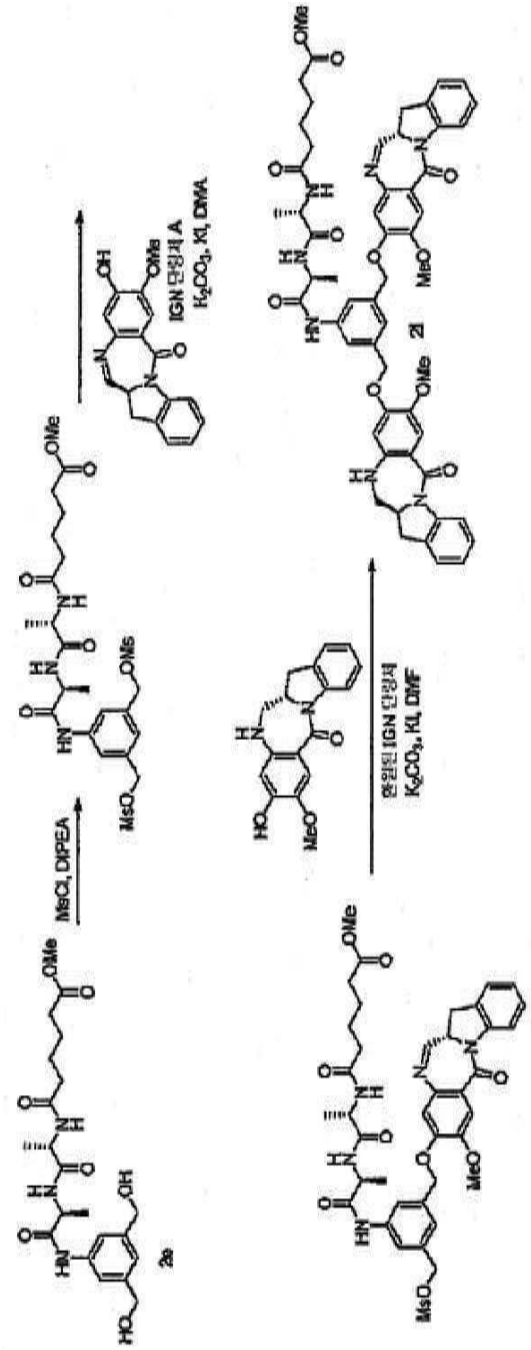
도면3



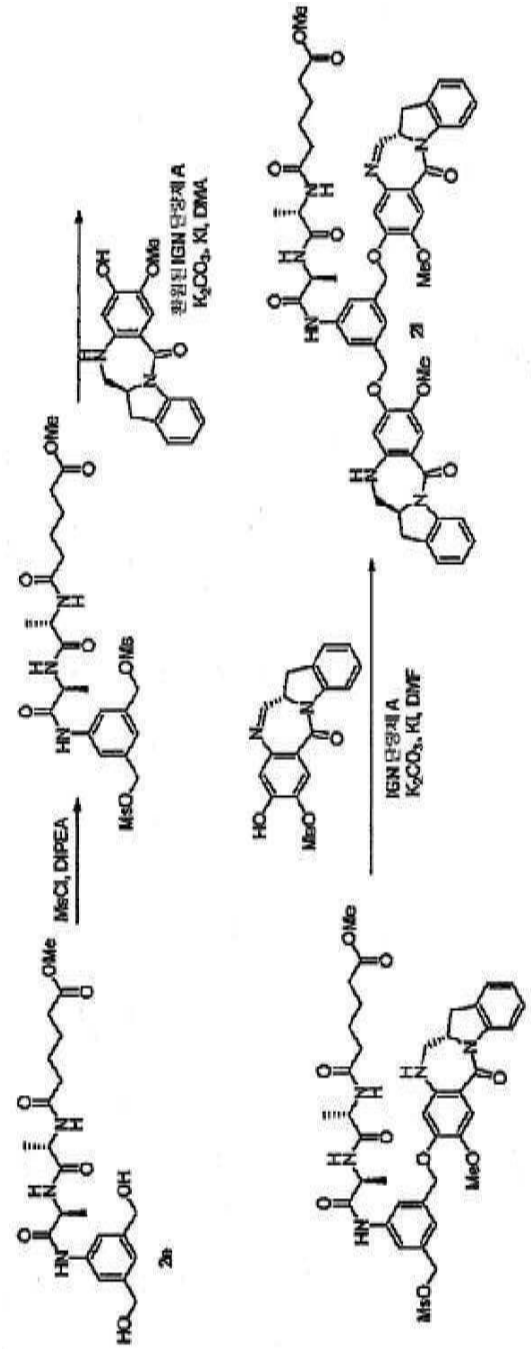
도면4



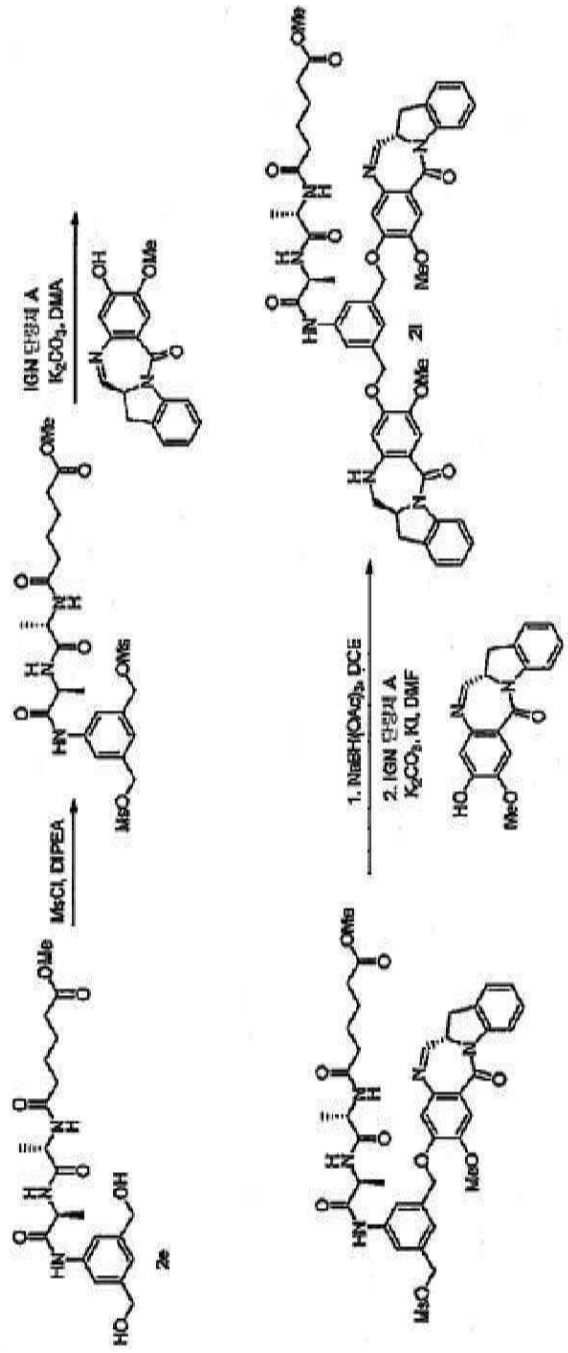
도면5



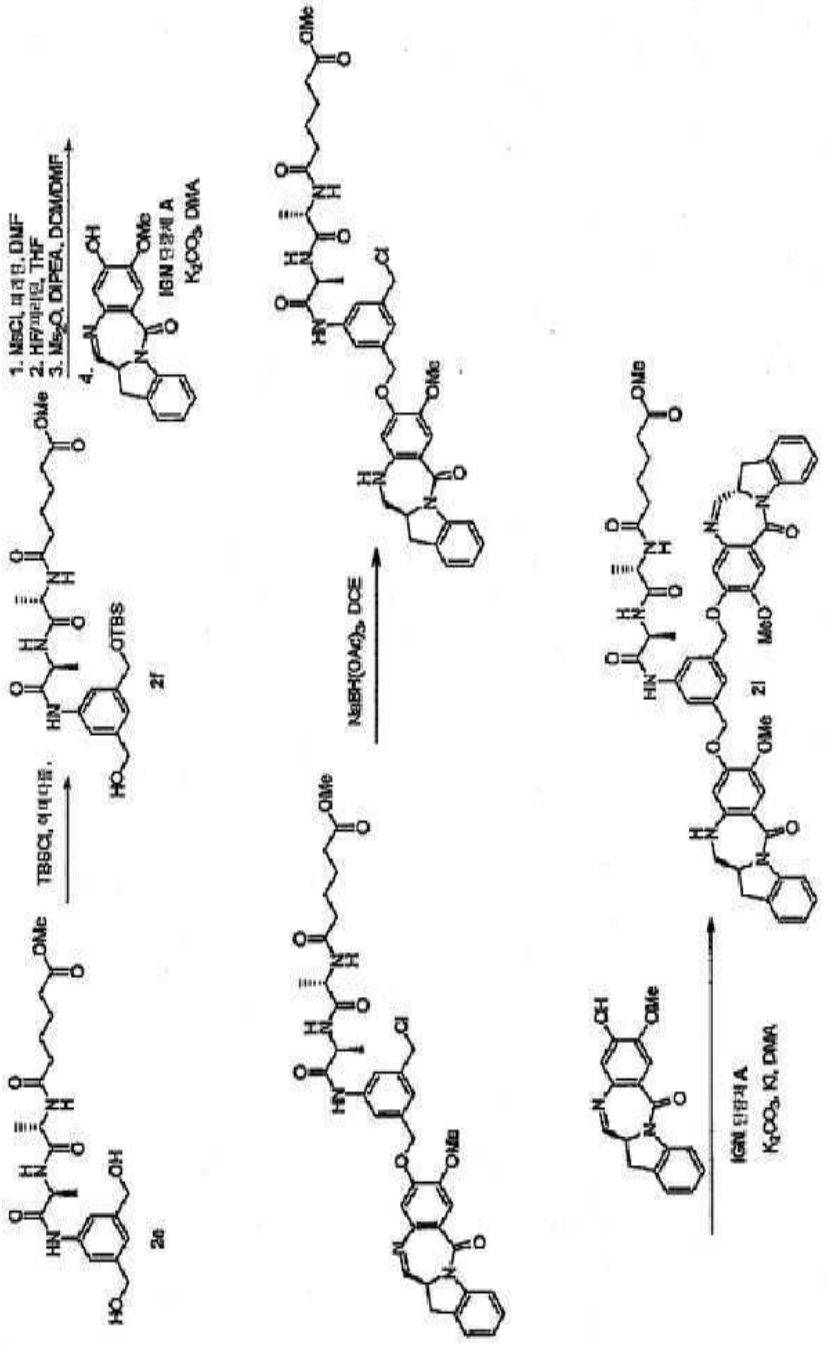
도면6



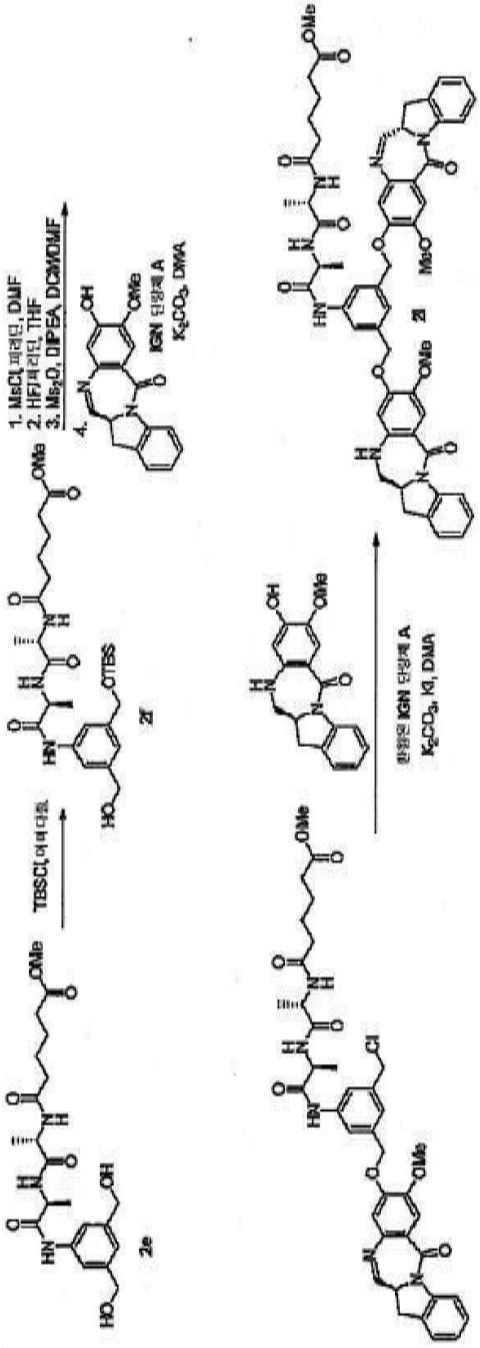
도면7


IGN 단량체 A
K_2CO_3, DMA
MsCl, DIPEA
1. $NaBH(OAc)_3$, DCE
2. IGN 단량체 A
K_2CO_3, KI, DMF
2e
21

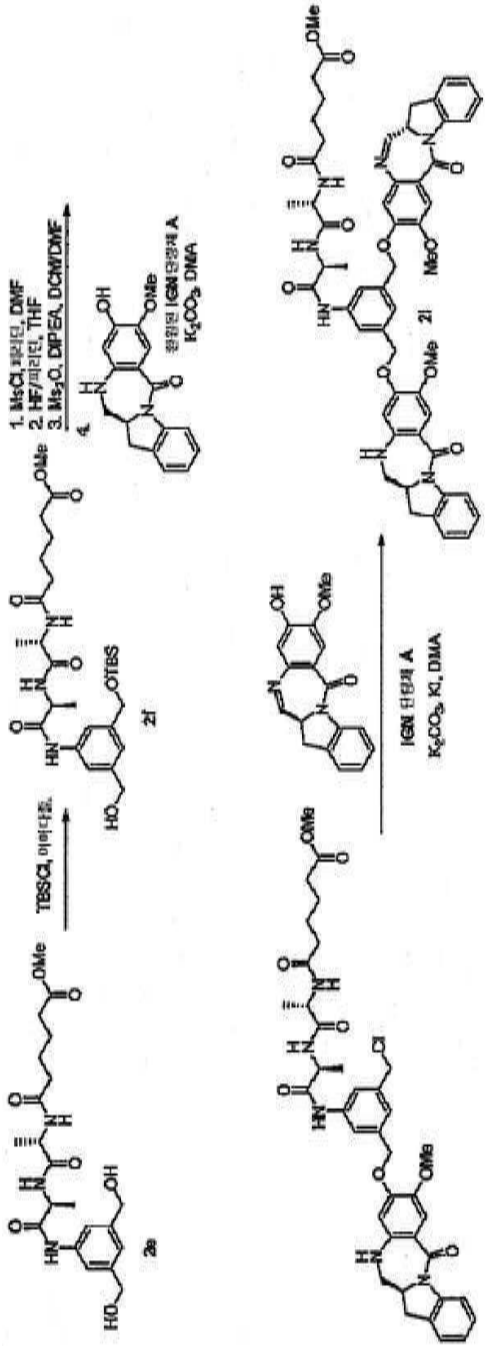
도면8



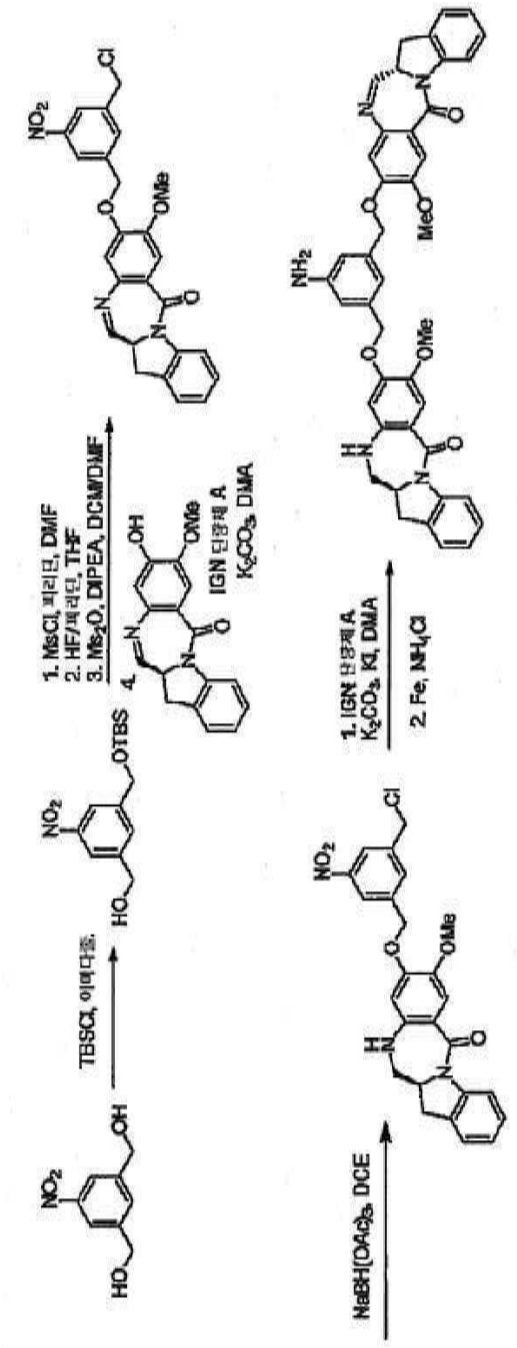
도면9



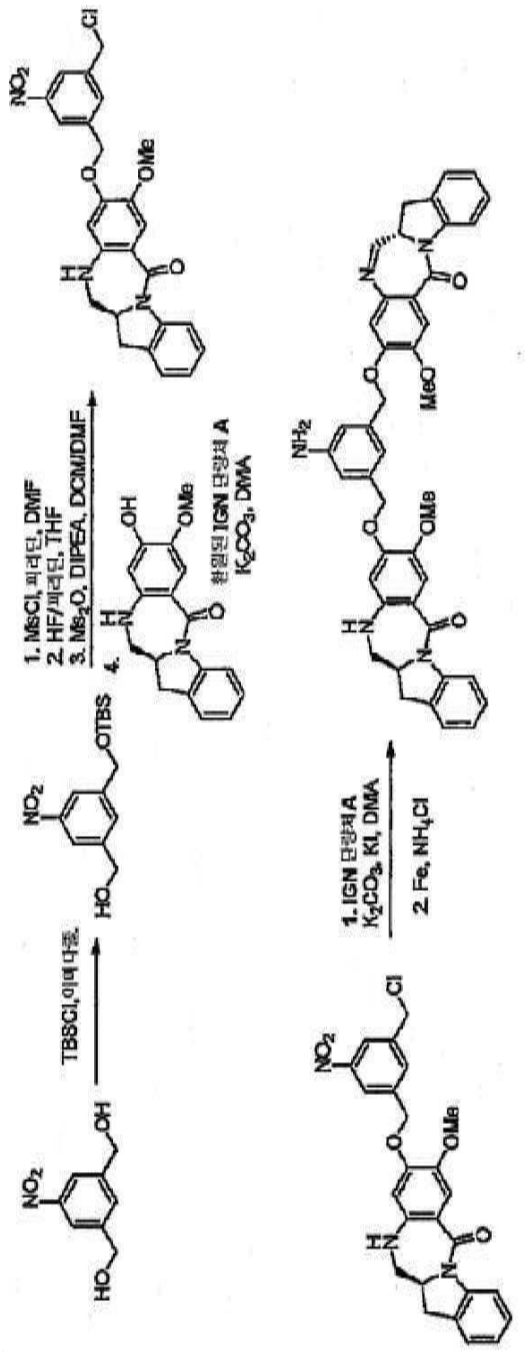
도면10



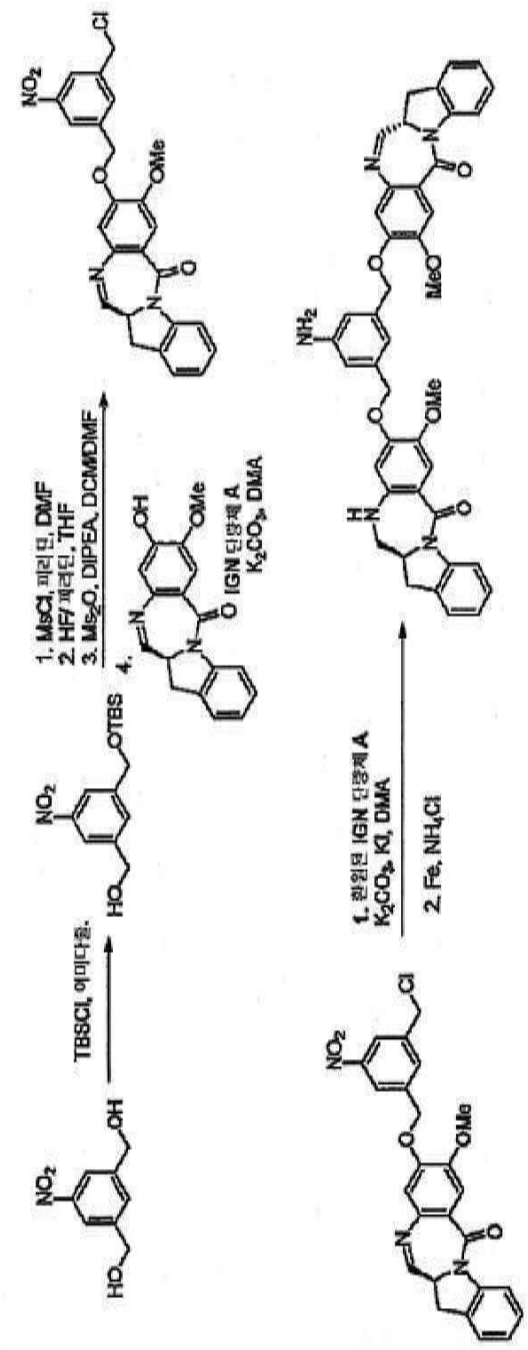
도면11


1. MsCl, 피리딘, DMF
2. HF/피리딘, THF
3. Ms2O, DIPEA, DCM/DMF
4. IGN 단량체 A, K2CO3, DMA
TBSCl, 이미다졸
1. IGN 단량체 A, K2CO3, KI, DMA
2. Fe, NH4Cl
NaBH(OAc)3, DCE

도면12


TBSCl, 이미다졸
1. MsCl, 피리딘, DMF
2. HF/피리딘, THF
3. Ms_2O, DIPEA, DCM/DMF
4. 환원된 IGN 단량체 A
K_2CO_3, DMA
1. IGN 단량체 A
K_2CO_3, KI, DMA
2. Fe, NH_4Cl

도면13


TBSCl, 이미다졸,
1. MsCl, 피리딘, DMF
2. HF/ 피리딘, THF
3. Me2O, DIPEA, DCM/DMF
4. IGN 단량체 A
K2CO3, DMA
1. 환원된 IGN 단량체 A
K2CO3, KI, DMA
2. Fe, NH4Cl