



등록특허 10-2582624



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월22일
(11) 등록번호 10-2582624
(24) 등록일자 2023년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/26 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01) *C07D 211/74* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07F 5/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 211/26 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7034673
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월24일
심사청구일자 2021년04월23일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월25일
- (65) 공개번호 10-2020-0021456
- (43) 공개일자 2020년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/029131
- (87) 국제공개번호 WO 2018/200517
국제공개일자 2018년11월01일
- (30) 우선권주장
62/489,387 2017년04월24일 미국(US)
62/489,415 2017년04월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020090097191 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 27 항

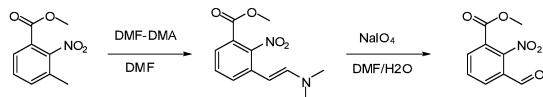
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 니라파립의 제조 방법

(57) 요 약

니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법 및 공정, 및 니라파립의 합성에 유용한 중간체 및 그의 염이 본원에 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 211/70 (2013.01)

C07D 211/74 (2013.01)

C07D 401/10 (2013.01)

C07F 5/02 (2013.01)

C07F 5/025 (2013.01)

(72) 발명자

챈, 프랭크 청

미국 08536 뉴저지주 플레이스보로 브래드포드 레

인 12

우, 조지

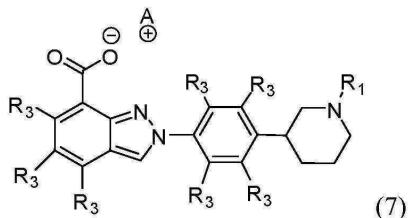
미국 02451 매사추세츠주 월섬 원터 스트리트 노스
1000 #3300 테사로, 인코포레이티드 내

명세서

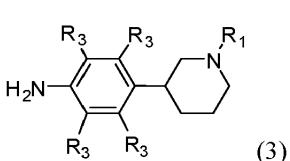
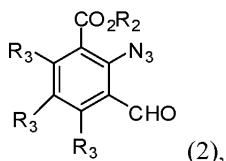
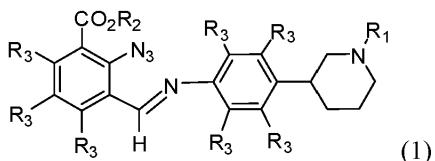
청구범위

청구항 1

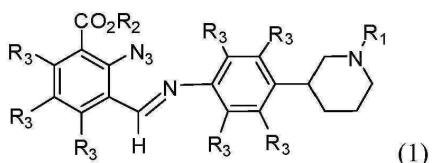
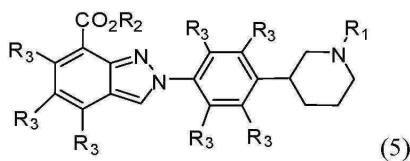
하기 단계를 포함하는, 화학식 (7)의 염을 제조하는 방법.



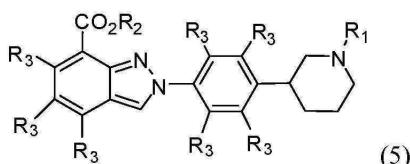
(a) 화학식 (2)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (3)의 화합물 또는 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계,



(b) 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염을 촉매와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계, 및



(c) 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을 금속 수산화물과 접촉시키는 단계



여기서

R₁은 H 또는 아민 보호기이고;

R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고;

각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고;

A는 양이온이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (a)에서 접촉이 트리플루오로아세트산 (TFA)의 존재 하에 이루어지는 것인 방법.

청구항 3

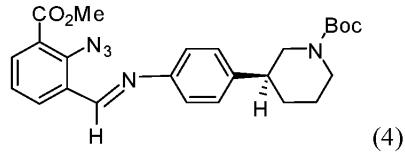
제1항 또는 제2항에 있어서, R₁은 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프틸메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁은 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc)인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이 화학식 (4)의 구조를 갖는 것인 방법.



청구항 6

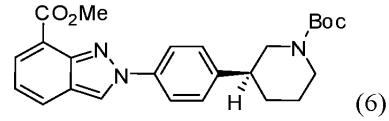
제1항에 있어서, 단계 (b)에서 촉매가 구리(II) 트리플루오로메탄술포네이트 (Cu(OTf)₂)인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 단계 (b)에서 접촉이 테트라하이드로푸란 (THF)의 존재 하에 이루어지는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 단계 (b)의 화학식 (5)의 화합물이 화학식 (6)의 구조를 갖는 것인 방법.



청구항 9

제1항에 있어서, 단계 (c)에서 양이온이 금속 양이온인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 단계 (c)에서 금속 양이온이 알칼리 금속 양이온인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 알칼리 금속 양이온이 리튬 양이온인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, R₁은 아민 보호기인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 아민 보호기가 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 아민 보호기가 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc)인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬인 방법.

청구항 16

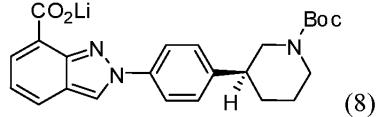
제15항에 있어서, R₂는 메틸인 방법.

청구항 17

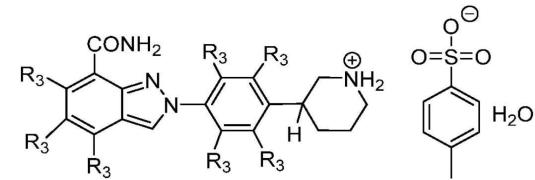
제1항에 있어서, 각각의 R₃은 H인 방법.

청구항 18

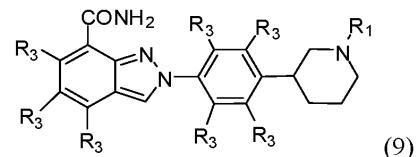
제17항에 있어서, 화학식 (7)의 염이 화학식 (8)의 구조를 갖는 것인 방법.

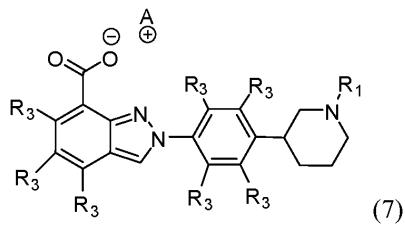
**청구항 19**

제1항에 있어서, 하기 단계를 포함하는, 하기 구조를 갖는 수화물 염을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

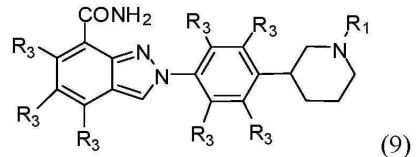


(a) 화학식 (7)의 염을 커플링 시약 및 수산화암모늄과 산의 존재 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계, 및





(b) 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염을 파라-톨루엔 술폰산 1수화물 ($\text{pTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$)과 접촉시키는 단계



여기서

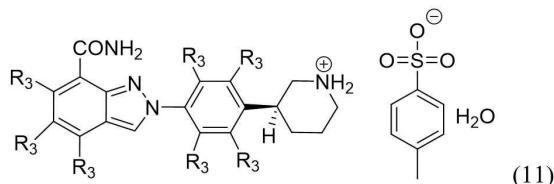
R_1 은 H 또는 아민 보호기이고;

각각의 R_3 은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이고;

A는 양이온이다.

청구항 20

제19항에 있어서, 수화물 염이 화학식 (11)의 구조를 갖는 것인 방법.

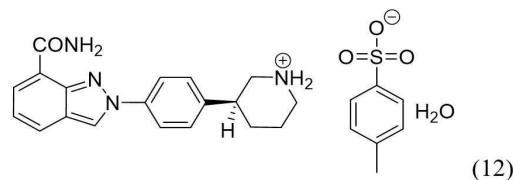


청구항 21

제20항에 있어서, 각각의 R_3 은 H인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 화학식 (11)의 염이 화학식 (12)의 구조를 갖는 것인 방법.



청구항 23

제22항에 있어서, 하기 단계를 포함하는, 화학식 (12)의 거울상이성질체적으로 풍부화된(enriched) (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

(a) (R)-니라파립 토실레이트 1수화물 및 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 혼합물을 물 및 제1 유기 용매와 접촉시키는 단계;

(b) 여과에 의해 혼합물로부터 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 분리하여 거울상이성질체적으로 풍부화된

(S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 단계; 및

(c) 거울상이성질체적으로 풍부화된 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제2 유기 용매, 물, 또는 그의 임의의 조합과 접촉시켜 거울상이성질체적으로 풍부화된 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 형성하는 단계

청구항 24

제23항에 있어서, 거울상이성질체적으로 풍부화된 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 습식 밀링 하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 제1 유기 용매는 아세토니트릴이고, 200:1 내지 1:200 또는 5:1 내지 1:5의 물 대 제1 유기 용매 비 (v/v)가 접촉에 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 제2 유기 용매는 디메틸 솔풀시드(DMSO)이고, 200:1 내지 1:200 또는 5:1 대 1:5의 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)가 접촉에 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 제2 유기 용매는 디메틸 솔풀시드(DMSO)이고, 200:1 내지 1:200 또는 5:1 대 1:5의 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)가 접촉에 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

발명의 내용

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/489,387 및 2017년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/489,415의 이익을 주장하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 개요

[0004]

니라파립은 경구 활성인 강력한 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 또는 PARP 억제제이다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염은 국제 공개 번호 WO2007/113596 및 유럽 특허 번호 EP2007733B1; 국제 공개 번호 WO2008/084261 및 미국 특허 번호 8,071,623; 및 국제 공개 번호 WO2009/087381 및 미국 특허 번호 8,436,185에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은 국제 공개 번호 WO2014/088983 및 WO2014/088984에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 암을 치료하는 방법은 미국 특허 가출원 번호 62/356,461, 62/402,427 및 62/470,141에 개시되어 있다. 각각의 상기 참고문헌의 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0005]

PARP는 DNA 복구, 유전자 발현, 세포 주기 제어, 세포내 트래픽킹 및 에너지 대사를 포함하여, 세포에서 많은 기능에 수반되는 단백질의 패밀리이다. PARP 단백질은 염기 절제 복구 경로를 통한 단일 가닥 절단 복구에서 주요 역할을 수행한다. PARP 억제제는 BRCA1 및 BRCA2와 같은 기존의 DNA 복구 결함을 갖는 종양에 대하여 단독요법으로서, 및 DNA 손상을 유도하는 항암제와 함께 투여될 때 조합 요법으로서 활성을 나타내었다.

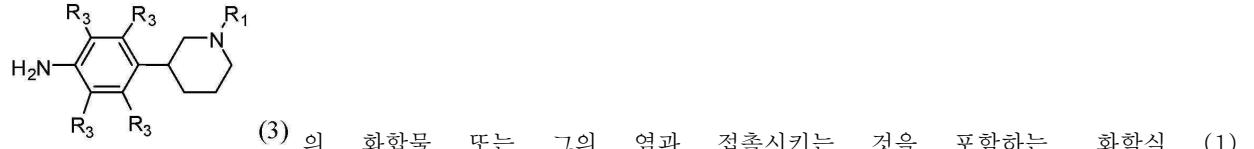
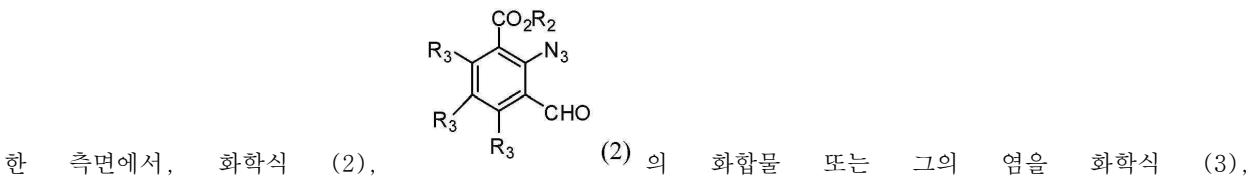
[0006]

난소암의 치료에 있어서의 여러 발전에도 불구하고, 대부분의 환자는 결국 재발되고, 추가의 치료에 대한 후속 반응은 종종 지속 기간이 제한적이다. 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 여성은 고등급 장액성 난소암(HGSOC) 발병 위험이 증가되고, 그의 종양은 PARP 억제제를 사용한 치료에 특히 감수성이 것으로 보인다. 또한, 공개된 과학 문헌은 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖지 않는 백금 감수성 HGSOC 환자가 또한 PARP 억제제로의 치료로부터 임상 이익을 경험할 수 있음을 나타낸다.

[0007]

니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법 및 공정, 및 니라파립의 합성에 유용한 중간체 및 그의 염이 본원에 개시된다.

[0008]



(1) 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 R1은 H 또는 아민 보호기이고; R2는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; 각각의 R3은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 접촉은 물 분자의 형성을 가져온다.

[0009]

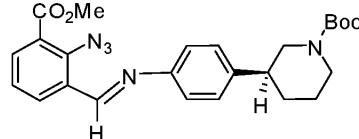
일부 실시양태에서, 접촉은 산의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 옥살산, 락트산, 말산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 요산, 타우린, p-톨루엔솔폰산, 트리플루오로메탄솔폰산, 아미노메틸포스폰산, 트리플루오로아세트산 (TFA), 포스폰산, 황산, 질산, 인산, 염산, 에탄 술폰산 (ESA), 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 산은 TFA이다.

[0010]

일부 실시양태에서, R1은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤

조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프틸메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸 옥시카르보닐 기 (Boc)이다.

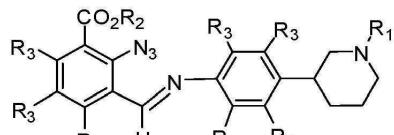
[0011] 일부 실시양태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R₂는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.



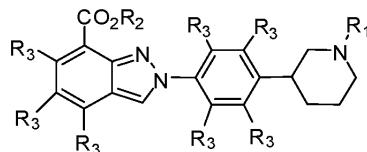
(4) 의

[0012] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (4):

구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물은 화학식 (4)의 구조를 갖는다.



[0013] 또 다른 측면에서, 화학식 (1),



(1) 의 화합물 또는 그의 염을 촉매와 접촉

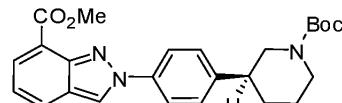
시키는 것을 포함하는, 화학식 (5),
방법이 본원에 개시되고, 여기서 R₁은 H 또는 아민 보호기이고; R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 촉매는 루이스 산 또는 그의 용매화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 MX_n의 화학식을 갖고, 여기서 M은 Cu, Zn, B, Ti, Fe, Ni, Co, Al 또는 Ag이고, X는 할라이드, 트리플레이트, 포스페이트, 플루오로포스페이트 또는 아세테이트이고, n은 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시양태에서, M은 Cu이다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 구리 염이다. 일부 실시양태에서, 구리 염은 구리(II) 트리플루오로메탄술포네이트 (Cu(OTf)₂)이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, R₁은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 가 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프틸메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸 옥시카르보닐 기 (Boc)이다.

[0017] 일부 실시양태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R₂는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.



(6) 의 구

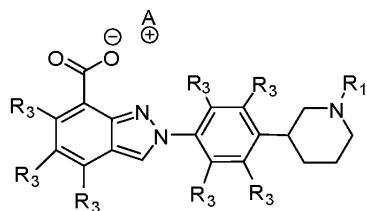
[0018] 일부 실시양태에서, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (6):

구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (5)의 화합물은 화학식 (6)의 구조를 갖는다.



[0019] 또 다른 측면에서, 화학식 (5),

(5) 의 화합물 또는 그의 염을 금속 수산화물



과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (7),

(7) 의 염을 제조하는 방법이 본원

에 개시되고, 여기서 R₁은 H 또는 아민 보호기이고; R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; A는 양이온이다.

[0020]

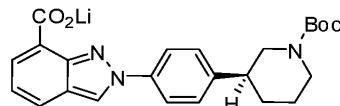
일부 실시양태에서, 양이온은 무기 또는 유기 양이온이다. 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온, 나트륨 양이온, 칼륨 양이온, 류비듐 양이온, 세슘 양이온 또는 프란슘 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다.

[0021]

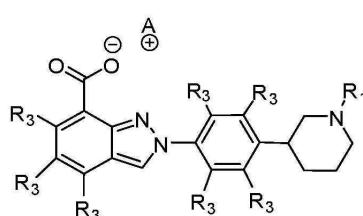
일부 실시양태에서, R₁은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸 옥시카르보닐 기 (Boc)이다.

[0022]

일부 실시양태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R₂는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.

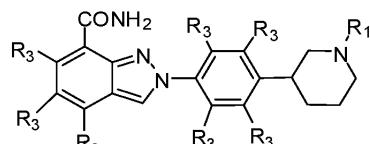


[0023] 일부 실시양태에서, 화학식 (7)의 염은 화학식 (8):



또 다른 측면에서, 화학식 (7),

(7) 의 화합물, 또는 그의 염을 커플링 시약



및 수산화암모늄과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (9),

(9) 의 화합물 또

는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 R₁은 H 또는 아민 보호기이고; R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; A는 양이온이다.

[0025]

일부 실시양태에서, 양이온은 무기 또는 유기 양이온이다. 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온, 나트륨 양이온, 칼륨 양이온, 류비듐 양이온, 세슘 양이온 또는 프란슘 양이온이다. 일부 실시양태에서,

알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다.

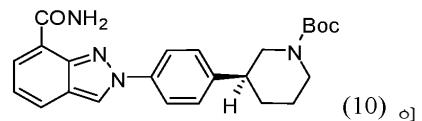
[0026] 일부 실시양태에서, 커플링 시약은 카르보닐디이미다졸 (CDI), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT), N,N'-디이소프로필카르보디이미드, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt), 히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyAOP), 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리페롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)이다. 일부 실시양태에서, 커플링 시약은 CDI이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 DMF를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 접촉은 산의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 옥살산, 락트산, 말산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 요산, 타우린, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 아미노메틸포스폰산, 트리플루오로아세트산 (TFA), 포스폰산, 황산, 질산, 인산, 염산, 에탄 술폰산 (ESA), 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 산은 트리플루오로아세트산 (TFA)이다.

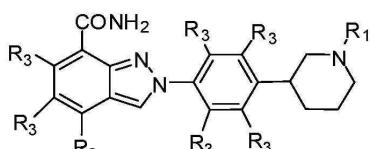
[0029] 일부 실시양태에서, R₁은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc)이다.

[0030] 일부 실시양태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R₂는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.



[0031] 일부 실시양태에서, 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (10):

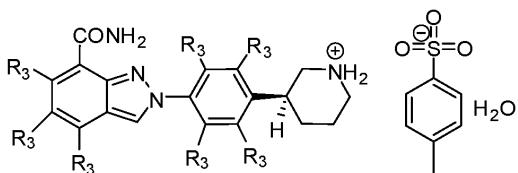
구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (9)의 화합물은 화학식 (10)의 구조를 갖는다.



[0032] 또 다른 측면에서, 화학식 (9),

술폰산 1수화물 (pTSA · H₂O)와

접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (11),



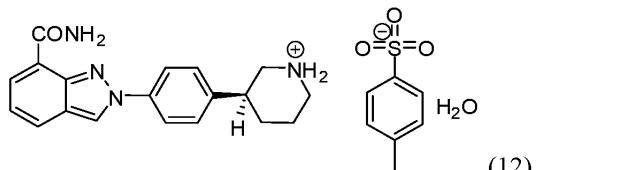
[0033] 일부 실시양태에서, 접촉은 산의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 옥살산, 락트산, 말산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 요산, 타우린, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 아미노메틸포스폰산, 트리플루오로아세트산 (TFA), 포스폰산, 황산, 질산, 인산, 염산, 에탄 술폰산 (ESA), 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 산은 트리플루오로아세트산

(TFA)이다.

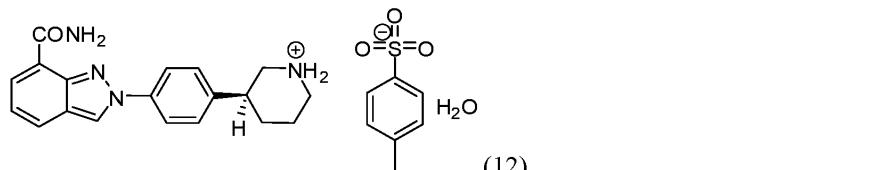
[0034] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다.

[0035] 일부 실시양태에서, R₁은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프틸메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc)이다.

[0036] 일부 실시양태에서, R₂는 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R₂는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.



[0037] 일부 실시양태에서, 화학식 (11)의 염은 화학식 (12):
를 갖는다.



[0038] 또 다른 측면에서, 화학식 (12),

한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이는 (R)-니라파립 토실레이트 1수화물 및 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 혼합물을 물 및 제1 유기 용매와 접촉시키는 것; 여과에 의해 혼합물로부터 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 분리하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 것; 및 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제2 유기 용매, 물, 또는 그의 임의의 조합과 접촉시켜 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 형성하는 것을 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 습식 밀링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 1개 이상의 온도 사이클을 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 어닐링하는 것을 추가로 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 제1 유기 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 200:1 내지 약 1:200의 물 대 제1 유기 용매 비 (v/v)가 접촉에 사용된다. 일부 실시양태에서, 물 대 제1 유기 용매 비 (v/v)는 약 200:1 내지 약 1:200, 예를 들어, 약 200:1 내지 약 100:1, 약 200:1 내지 약 10:1, 약 200:1 내지 약 5:1, 약 200:1 내지 약 2:1, 약 200:1 내지 약 1:1, 약 200:1 내지 약 1:2, 약 200:1 내지 약 1:5, 약 200:1 내지 약 1:10, 약 200:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 10:1, 약 100:1 내지 약 5:1, 약 100:1 내지 약 2:1, 약 100:1 내지 약 1:1, 약 100:1 내지 약 1:2, 약 100:1 내지 약 1:5, 약 100:1 내지 약 1:10, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 1:200, 약 10:1 내지 약 5:1, 약 10:1 내지 약 2:1, 약 10:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 1:2, 약 10:1 내지 약 1:5, 약 10:1 내지 약 1:10, 약 10:1 내지 약 1:100, 약 10:1 내지 약 1:200, 약 5:1 내지 약 2:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 5:1 내지 약 1:10, 약 5:1 내지 약 1:100, 약 5:1 내지 약 1:200, 약 2:1 내지 약 1:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 2:1 내지 약 1:5, 약 2:1 내지 약 1:10, 약 2:1 내지 약 1:100, 약 2:1 내지 약 1:200, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:100, 약 1:1 내지 약 1:200, 약 1:2 내지 약 1:5, 약 1:2 내지 약 1:10, 약 1:2 내지 약 1:100, 약 1:2 내지 약 1:200, 약 1:5 내지 약 1:10, 약 1:5 내지 약 1:100, 약 1:5 내지 약 1:200, 약 1:10 내지 약 1:100, 약 1:10 내지 약 1:200, 또는 약 1:100 내지 약 1:200이다. 일부 실시

양태에서, 물 대 제1 유기 용매 비 (v/v)는 약 5:1 내지 약 1:5이다.

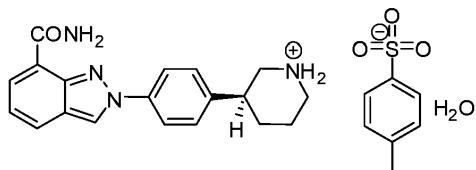
[0041] 일부 실시양태에서, 물 대 제1 유기 용매 비 (v/v)는 약 1:0.005, 약 1:0.01, 약 1:0.02, 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.4, 약 1:0.5, 약 1:0.6, 약 1:0.7, 약 1:0.8, 약 1:0.9, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:5.5, 약 1:6, 약 1:6.5, 약 1:7, 약 1:7.5, 약 1:8, 약 1:8.5, 약 1:9, 약 1:9.5, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:150, 또는 약 1:200이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물이 여과 후 여과물 부분 (예를 들어, 필터를 통과함) 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 1%의 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물은 여과 후 여과물 부분 내에 존재한다. 예를 들어, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물이 여과후 여과물 부분 내에 존재한다.

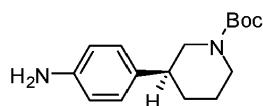
[0043] 일부 실시양태에서, 제2 유기 용매는 DMSO를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 디메틸 솔록시드 (DMSO) 및 물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 200:1 내지 약 1:200의 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)가 접촉에 사용된다. 일부 실시양태에서, 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)는 약 200:1 내지 약 1:200, 예를 들어, 약 200:1 내지 약 100:1, 약 200:1 내지 약 10:1, 약 200:1 내지 약 5:1, 약 200:1 내지 약 2:1, 약 200:1 내지 약 1:1, 약 200:1 내지 약 1:2, 약 200:1 내지 약 1:5, 약 200:1 내지 약 1:10, 약 200:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 10:1, 약 100:1 내지 약 5:1, 약 100:1 내지 약 2:1, 약 100:1 내지 약 1:1, 약 100:1 내지 약 1:2, 약 100:1 내지 약 1:5, 약 100:1 내지 약 1:10, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 1:200, 약 10:1 내지 약 5:1, 약 10:1 내지 약 2:1, 약 10:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 1:2, 약 10:1 내지 약 1:5, 약 10:1 내지 약 1:10, 약 10:1 내지 약 1:100, 약 10:1 내지 약 1:200, 약 5:1 내지 약 2:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 5:1 내지 약 1:10, 약 5:1 내지 약 1:100, 약 5:1 내지 약 1:200, 약 2:1 내지 약 1:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 2:1 내지 약 1:5, 약 2:1 내지 약 1:10, 약 2:1 내지 약 1:100, 약 2:1 내지 약 1:200, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:100, 약 1:1 내지 약 1:200, 약 1:2 내지 약 1:5, 약 1:2 내지 약 1:10, 약 1:2 내지 약 1:100, 약 1:2 내지 약 1:200, 약 1:5 내지 약 1:10, 약 1:5 내지 약 1:100, 약 1:5 내지 약 1:200, 약 1:10 내지 약 1:200, 약 1:10 내지 약 1:200, 또는 약 1:100 내지 약 1:200이다. 일부 실시양태에서, 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)는 약 5:1 내지 약 1:5이다.

[0044] 일부 실시양태에서, 물 대 제2 유기 용매 비 (v/v)는 약 1:0.005, 약 1:0.01, 약 1:0.02, 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.4, 약 1:0.5, 약 1:0.6, 약 1:0.7, 약 1:0.8, 약 1:0.9, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:5.5, 약 1:6, 약 1:6.5, 약 1:7, 약 1:7.5, 약 1:8, 약 1:8.5, 약 1:9, 약 1:9.5, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:150, 또는 약 1:200이다.

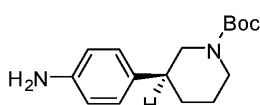
[0045] 일부 실시양태에서, (S)-니라파립 토실레이트 1수화물 및 (R)-니라파립 토실레이트 1수화물은 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.



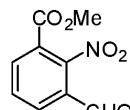
[0046] 또 다른 측면에서, 화학식 (12), 한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이는 화학식 (13),



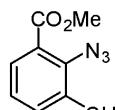
· EtSO₃H (13) 의 염을 수산화나트륨 및 톨루엔과 접촉시켜 화학식 (14),



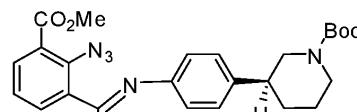
(14) 의 화합물을 형성하는 것; 화학식 (15),



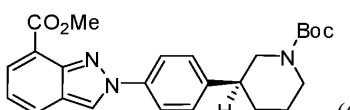
(15) 의 화합물을 아지드화나



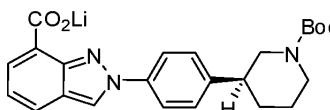
트륨, 에틸 아세테이트 및 DMSO와 접촉시켜 화학식 (16),



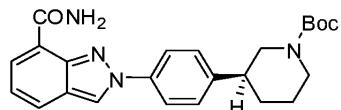
(14)의 화합물을 화학식 (16)의 화합물 및 TFA와 접촉시켜 화학식 (4),
화합물을 형성하는 것; 화학식 (4)의 화합물을 구리(II) 트리플루오로메탄су포네이트 (Cu(OTf)₂), THF 및 톨루



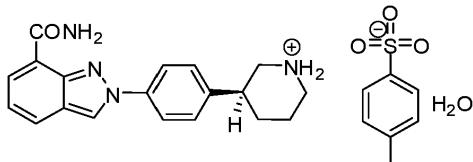
엔과 접촉시켜 화학식 (6), (6) 의 화합물을 형성하는 것; 화학식 (6)의 화합물을



수산화리튬 및 에탄올과 접촉시켜 화학식 (8),
(8)의 염을 CDI, TFA, N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 및 수산화암모늄과 접촉시켜 화학식 (10),

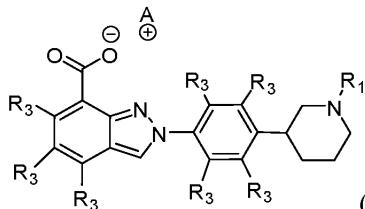


(10) 의 화합물을 형성하는 것; 화학식 (10)의 화합물을 p-톨루엔술폰산 1수화물



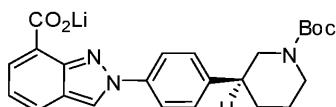
(pTsOH · H₂O) 및 THF와 접촉시켜 화학식 (12), (12) 의 (S)-니라파립

토실레이트 1수화물을 형성하는 것; 화학식 (12)의 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 아세토니트릴 및 물과 접촉시켜 혼합물을 형성하는 것; 여과에 의해 혼합물로부터 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 분리하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 것; 및 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 DMSO 및 물과 접촉시켜 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 습식 밀링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1개 이상의 온도 사이클을 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 어닐링하는 것을 추가로 포함한다.

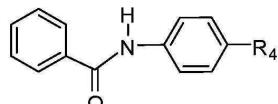


[0047] 또 다른 측면에서, 화학식 (7), 의 염이 본원에 개시되고, 여기서 R₁은 H

또는 아민 보호기이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; A는 양이온이다. 일부 실시양태에서, 양이온은 무기 또는 유기 양이온이다. 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다. 일부 실시양태에서, R₁은 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다. 일부 실시양태

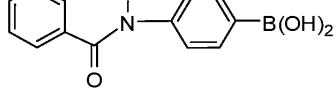


에서, 화학식 (7)의 염은 화학식 (8):

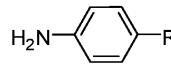


[0048] 또 다른 측면에서, R₄는 이탈기인 화학식 (18), (18)의 화합물, 또는 그의 염을 n-부

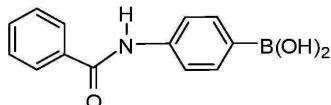
틸 리튬 및 트리이소프로필 보레이트 (B(O*i*-Pr)₃)와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (17),



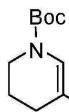
(17)의 화합물, 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 가수분해 반응을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, R₄는 이탈기인 화학식 (19),



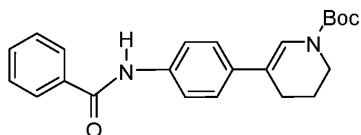
(19)의 화합물, 또는 그의 염을 벤조일 클로라이드 및 유기 화합물과 접촉시켜 화학식 (18)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기 화합물은 트리메틸아민 (TEA) 또는 트리메틸아민 (TMA)이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는, 예를 들어, 이질소, 디알킬 에테르, 퍼플루오로알킬술 포네이트 (예를 들어, 트리플레이트), 토실레이트, 메실레이트, 아이오다이드, 브로마이드, 물, 알콜, 클로라이드, 니트레이트, 포스페이트, 에스테르, 티오에테르, 아민, 암모니아, 플루오라이드, 카르복실레이트, 페녹시드, 히드록시드, 알콕시드, 또는 아미드이다. 일부 실시양태에서, R₄는 Br이다. 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다.



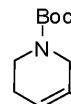
[0049] 또 다른 측면에서, 촉매의 존재 하에 화학식 (17), (17)의 화합물, 또는 그의



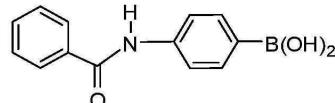
염을 화학식 (21), (21)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (20),



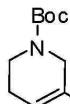
(20) 의 화합물, 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실



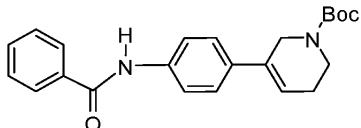
시양태에서, 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 화학식 (22),



접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 또한, 촉매의 존재 하에 화학식 (17),



화합물, 또는 그의 염을 화학식 (22),



(26) 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.

[0050]

일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 200:1 내지 약 1:200, 예를 들어, 약 200:1 내지 약 100:1, 약 200:1 내지 약 10:1, 약 200:1 내지 약 5:1, 약 200:1 내지 약 2:1, 약 200:1 내지 약 1:1, 약 200:1 내지 약 1:2, 약 200:1 내지 약 1:5, 약 200:1 내지 약 1:10, 약 200:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 10:1, 약 100:1 내지 약 5:1, 약 100:1 내지 약 2:1, 약 100:1 내지 약 1:1, 약 100:1 내지 약 1:2, 약 100:1 내지 약 1:5, 약 100:1 내지 약 1:10, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 1:200, 약 5:1 내지 약 2:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 5:1 내지 약 1:10, 약 5:1 내지 약 1:200, 약 2:1 내지 약 1:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 2:1 내지 약 1:5, 약 2:1 내지 약 1:10, 약 2:1 내지 약 1:100, 약 2:1 내지 약 1:200, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:100, 약 1:1 내지 약 1:200, 약 1:2 내지 약 1:5, 약 1:2 내지 약 1:10, 약 1:2 내지 약 1:100, 약 1:2 내지 약 1:200, 약 1:5 내지 약 1:10, 약 1:5 내지 약 1:100, 약 1:5 내지 약 1:200, 약 1:10 내지 약 1:200, 또는 약 1:100 내지 약 1:200의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 10:1 내지 약 1:1의 비 (w/w)를 갖는다.

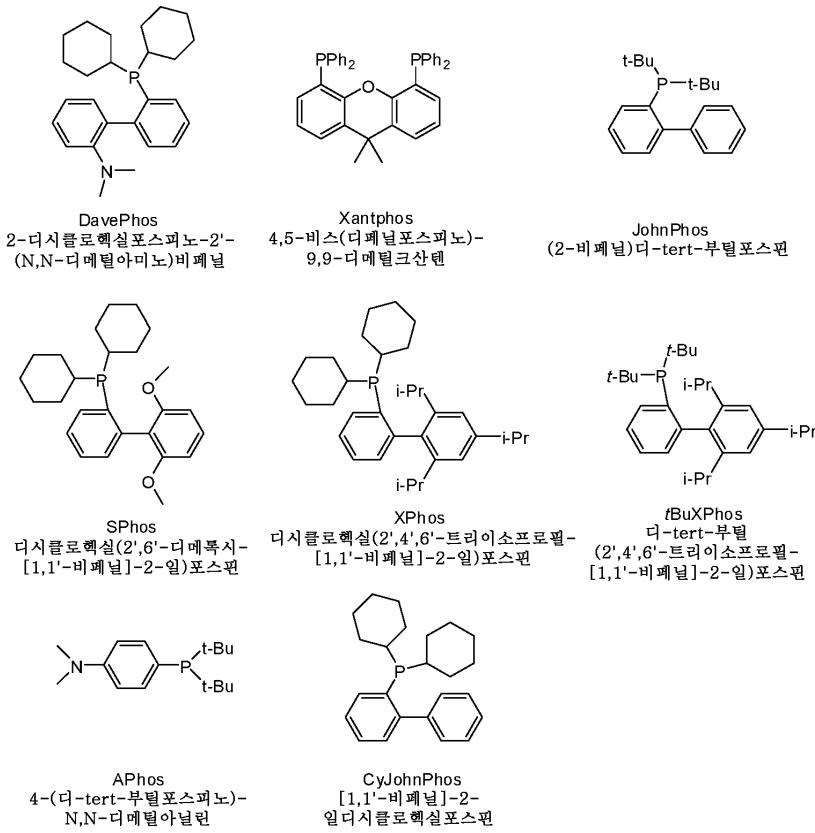
[0051]

일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 1:0.005, 약 1:0.01, 약 1:0.02, 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.4, 약 1:0.5, 약 1:0.6, 약 1:0.7, 약 1:0.8, 약 1:0.9, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:5.5, 약 1:6, 약 1:6.5, 약 1:7, 약 1:7.5, 약 1:8, 약 1:8.5, 약 1:9, 약 1:9.5, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:150, 또는 약 1:200의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 7:1의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 9:1의 비 (w/w)를 갖는다.

[0052]

일부 실시양태에서, 접촉은 리간드의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 리간드는 포스핀 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 XPhos를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 광학적으로 풍부화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 본원에 개시된 방법 및 공정에서 사용되기 전에 광학적으로 풍부화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드 (예를 들어, 광학적으로 풍부한 포스핀 리간드)는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%,

적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.



[0053]

[0054] 일부 실시양태에서, 촉매는 금속 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 전이 금속 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크로뮴, 망가니즈, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브데늄, 테크네튬, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈럼, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 수은, 러더포듐, 두브늄, 시보륨, 보륨, 하슘, 마이트너륨, 우눈닐륨, 우누누늄, 또는 우눈븀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 아세트산팔라듐(II)을 포함한다.

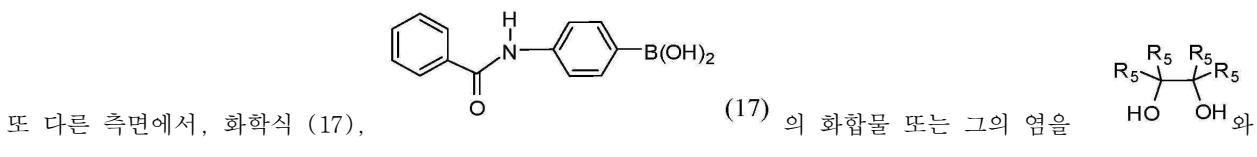
[0055]

[0055] 일부 실시양태에서, 접촉은 염기의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알칼리 염은 Cs_2CO_3 , $\text{CsHCO}_3\text{K}_3\text{PO}_4$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0056]

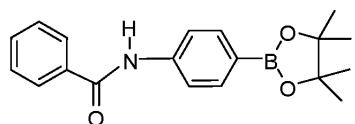
[0056] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드(DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄(DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸테트라하이드로푸란(ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식(20)의 화합물 또는 그의 염을 아세토니트릴과 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.

[0057]



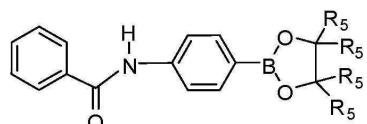
접촉시키는 것을 포함하는, 화학식(23), 하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 각각의 R_5 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각

의 R_5 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R_5 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 화학식

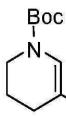


(23)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (24), (24) 의 구조를 갖는다.

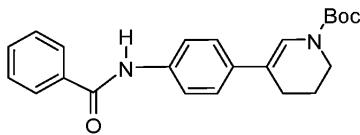
[0058] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N -디메틸포름아미드 (DMF), t -부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다.



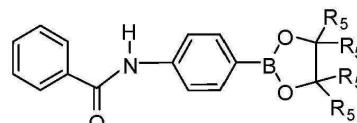
[0059] 또 다른 측면에서, 촉매의 존재 하에 화학식 (23), (23)의 화합물 또는 그의



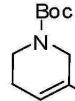
염을 화학식 (21), (21)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (20),



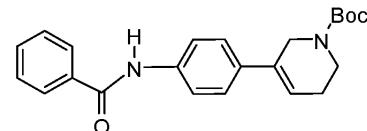
(20)의 화합물, 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, 화



학식 (23), (23)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (22),



접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (26), (26)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



(26)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 200:1 내지 약 1:200, 예를 들어, 약 200:1 내지 약 100:1, 약 200:1 내지 약 10:1, 약 200:1 내지 약 5:1, 약 200:1 내지 약 2:1, 약 200:1 내지 약 1:1, 약 200:1 내지 약 1:2, 약 200:1 내지 약 1:5, 약 200:1 내지 약 1:10, 약 200:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 10:1, 약 100:1 내지 약 5:1, 약 100:1 내지 약 2:1, 약 100:1 내지 약 1:1, 약 100:1 내지 약 1:2, 약 100:1 내지 약 1:5, 약 100:1 내지 약 1:10, 약 100:1 내지 약 1:100, 약 100:1 내지 약 1:200, 약 10:1 내지 약 5:1, 약 10:1 내지 약 2:1, 약 10:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 1:2, 약 10:1 내지 약 1:5, 약 10:1 내지 약 1:10, 약 10:1 내지 약 1:100, 약 10:1 내지 약 1:200, 약 5:1 내지 약 2:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 5:1 내지 약 1:10, 약 5:1 내지 약 1:100, 약 5:1 내지 약 1:200, 약 2:1 내지 약 1:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 2:1 내지 약 1:5, 약 2:1 내지 약 1:10, 약 2:1 내지 약 1:100, 약 2:1 내지 약 1:200, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:100, 약 1:1 내지 약 1:200, 약 1:5 내지 약 1:10, 약 1:5 내지 약 1:100, 약 1:5 내지 약 1:200, 약 1:10 내지 약 1:100, 약 1:10 내지 약 1:200, 또는 약 1:100 내지 약 1:200의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 10:1 내지 약 1:1의 비 (w/w)를 갖는다.

[0061] 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 1:0.005, 약 1:0.01, 약 1:0.02, 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.1, 약 1:0.2, 약 1:0.3, 약 1:0.4, 약 1:0.5, 약 1:0.6, 약 1:0.7, 약 1:0.8,

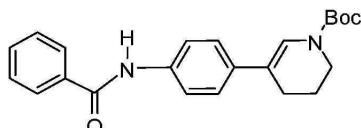
약 1:0.9, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:5.5, 약 1:6, 약 1:6.5, 약 1:7, 약 1:7.5, 약 1:8, 약 1:8.5, 약 1:9, 약 1:9.5, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:150, 또는 약 1:200의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 7:1의 비 (w/w)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (21)의 염 및 화학식 (22)의 염은 약 9:1의 비 (w/w)를 갖는다.

[0062] 일부 실시양태에서, 접촉은 리간드의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 리간드는 포스핀 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스핀 리간드는 XPhos를 포함한다.

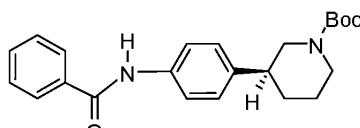
[0063] 일부 실시양태에서, 촉매는 금속 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 전이 금속 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크로뮴, 망가니즈, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브데늄, 테크네튬, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈럼, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 수은, 러더포듐, 두브늄, 시보븀, 보륨, 하슘, 마이트너륨, 우눈닐륨, 우누누늄, 또는 우눈븀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 촉매는 아세트산팔라듐(II)을 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 접촉은 염기의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알칼리 염은 Cs₂CO₃, CsHCO₃K₃PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, K₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Na₂CO₃, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

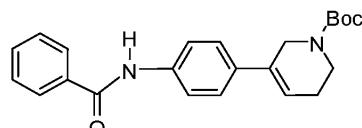
[0065] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화합물 또는 그의 염을 아세토니트릴과 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.



(20) 의 화합물 또는 그의 염을 리간드와 접촉



(25) 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는



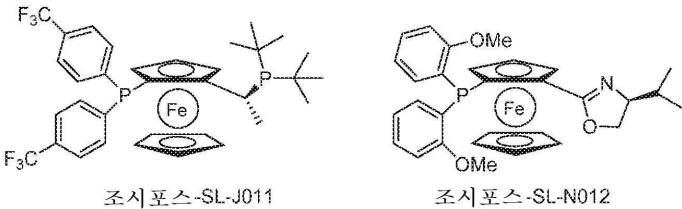
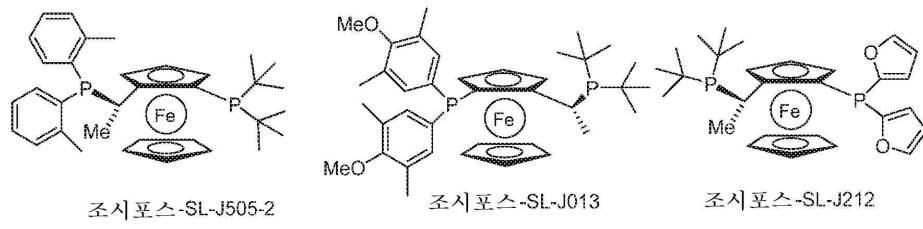
(26) 의

방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (26), 화합물 또는 그의 염을 리간드와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 리간드는 키랄 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키랄 리간드는 조시포스 (Josiphos) 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조시포스 리간드는 조시포스 SL-J505-2, 조시포스 SL-J013, 조시포스 SL-J212, 조시포스 SL-J011, 조시포스 SL-N012, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 금속 염의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 금속 염은 로듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 염은 로듐(I)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 금속 염은 비스(노르보르나디엔)로듐(I) 테트라플루오로보레이트 (Rh(nbd)₂BF₄)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드는 광학적으로 풍부화될 수 있다.

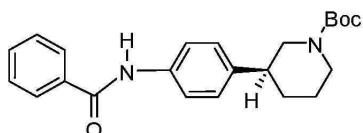
일부 실시양태에서, 리간드는 본원에 개시된 방법 및 공정에 사용되기 전에 광학적으로 풍부화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 리간드 (예를 들어, 광학적으로 풍부한 리간드)는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도

99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.



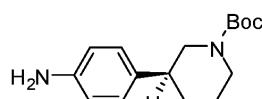
[0068]

[0069] 일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM을 포함한다.



[0070] 또 다른 측면에서, 화학식 (25),

(25) 의 화합물 또는 그의 염을 염기와 접촉



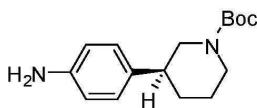
시키는 것을 포함하는, 화학식 (14),

(14) 의 화합물, 또는 그의 염을 제조하는 방법

이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 수산화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알칼리 수산화물은 수산화리튬 (LiOH), 수산화나트륨 (NaOH), 수산화칼륨 (KOH), 수산화루비듐 (RbOH), 또는 수산화세슘이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 수산화물은 수산화나트륨을 포함한다.

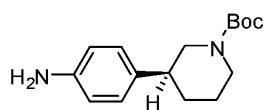
[0071]

일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 에탄올을 포함한다.



[0072] 또 다른 측면에서, 화학식 (14),

(14) 의 화합물 또는 그의 염을 산과 접촉시키는 것을



· Et₂SO₃H (13)

포함하는, 화학식 (13), (13) 의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양

태에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 옥살산, 락트산, 말산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 요산, 타우린, p-톨루엔су阜산, 트리플루오로메탄су阜산, 아미노메틸포스阜산, 트리플루오로아세트산 (TFA), 포스阜산, 황산, 질산, 인산, 염산, 에탄 술阜산 (ESA), 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 산은 ESA이다.

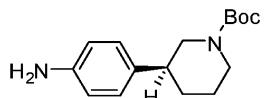
[0073]

일부 실시양태에서, 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테

트라히드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, DCM, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴 및 메탄올을 포함한다.

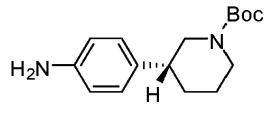
[0074] 일부 실시양태에서, 용매는 약 0.1% 내지 99% (v/v)의 메탄올 대 아세토니트릴 비를 갖는다. 예를 들어, 메탄올 대 아세토니트릴 비 (v/v)는 약 0.1%-1%, 약 0.1%-5%, 약 0.1%-10%, 약 0.1%-20%, 약 0.5%-1%, 약 0.5%-5%, 약 0.5%-10%, 약 0.5%-20%, 약 1%-5%, 약 1%-10%, 약 1%-20%, 약 5%-10%, 약 5%-20%, 약 10%-20%, 약 10%-30%, 약 20%-30%, 약 20%-40%, 약 30%-40%, 약 30%-50%, 약 40%-50%, 약 40%-60%, 약 50%-60%, 약 50%-70%, 약 60%-70%, 약 60%-80%, 약 70%-80%, 약 70%-90%, 약 80%-90%, 약 80%-95%, 약 90%-95%, 약 90%-99%, 또는 약 95%-99%이다. 일부 실시양태에서, 메탄올 대 아세토니트릴 비 (v/v)는 약 1%-50%이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴 및 DCM을 포함한다. 예를 들어, DCM 대 아세토니트릴 비 (v/v)는 약 0.1%-1%, 약 0.1%-5%, 약 0.1%-10%, 약 0.1%-20%, 약 0.5%-1%, 약 0.5%-5%, 약 0.5%-10%, 약 0.5%-20%, 약 1%-5%, 약 1%-10%, 약 1%-20%, 약 5%-10%, 약 10%-20%, 약 10%-30%, 약 20%-30%, 약 20%-40%, 약 30%-40%, 약 30%-50%, 약 40%-50%, 약 40%-60%, 약 50%-60%, 약 50%-70%, 약 60%-70%, 약 60%-80%, 약 70%-80%, 약 70%-90%, 약 80%-90%, 약 80%-95%, 약 90%-95%, 약 90%-99%, 또는 약 95%-99%이다. 일부 실시양태에서, DCM 대 아세토니트릴 비 (v/v)는 약 1%-50%이다.

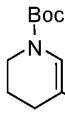


(14) 의 화합물 또는 그의 염, 및 화학식 (27)의 화합

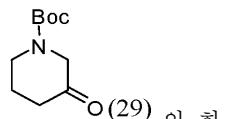
[0076] 일부 실시양태에서, 화학식 (14),



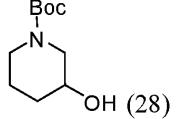
물, (27), 또는 그의 염은 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.



[0077] 또 다른 측면에서, 화학식 (21),

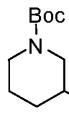


며, 이는 화학식 (28), (28)의 화합물 또는 그의 염을 산화시켜 화학식 (29),

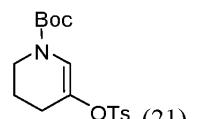


합물 또는 그의 염을 형성하는 것; 및 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 p-톨루엔суلف산 무수물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산화는 산화제의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 산화는 2,2,6,6-테트라메틸페리딘-1-옥실 (TEMPO)의 존재 하에 이루어진다.

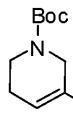
[0078] 일부 실시양태에서, 산화 또는 접촉은 용매의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), t-부탄올, 디메톡시에탄 (DME), 아세토니트릴, 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (ME-THF), 이소프로필 알콜, 메탄올, 에탄올, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM을 포함한다.



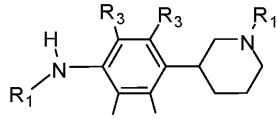
[0079] 일부 실시양태에서, 화학식 (28), (28)의 화합물 또는 그의 염을 산화시키는 것은 중탄산나트륨, 브로민화칼륨, 아황산나트륨, 또는 그의 임의의 조합의 존재 하에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 트리메틸아민 (TEA), 물, 이소프로필 알콜, 아지드화나트륨, 또는 그의 임의의 조합의 존재 하에 이루어진다.



[0080] 일부 실시양태에서, 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 화학식 (21),

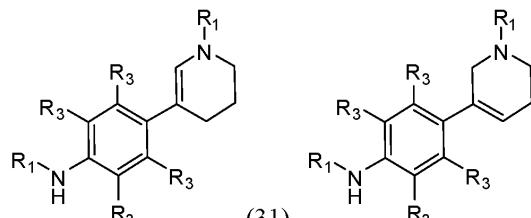


화합물, 및 화학식 (22), (22)의 화합물의 혼합물의 형성을 가져온다.



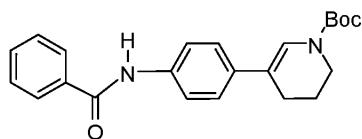
[0081] 또 다른 측면에서, 화학식 (30), (30)의 조성물, 또는 그의 염이 본원에 개시되고, 여기서 각각의 R₁은 독립적으로 H 또는 아민 보호기이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 각각의 R₁은 독립적으로 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc) 또는 벤조일 (Bz)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.

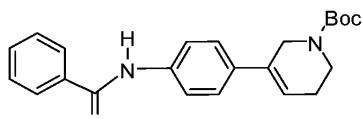


[0083] 또 다른 측면에서, 화학식 (31) 또는 (32), (31), (32)의 조성물 또는 그의 염이 본원에 개시되고, 여기서 각각의 R₁은 독립적으로 H 또는 아민 보호기이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 각각의 R₁은 독립적으로 아민 보호기이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 카르복시벤질 기 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 2-나프탈메틸 에테르 (Nap), 토실 (Ts), 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (Troc)이다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 tert-부틸옥시카르보닐 기 (Boc) 또는 벤조일 (Bz)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R₃은 H이다.



[0085] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염은 화학식 (20):



(26): (26)의 구조를 갖는다.

[0086] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염은 화학식 (20)의 구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그

의 염은 화학식 (20)의 구조를 갖는다.

[0087] 참조에 의한 포함

[0088] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특히 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0089] 본 발명의 신규 특징은 첨부된 청구범위에 특정하게 제시되어 있다. 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조함으로써 본 발명의 특징 및 이점을 더 잘 이해할 수 있을 것이다.

도 1은 화합물 메틸 3-포르밀-2-니트로벤조에이트 (알데히드 A)의 합성을 나타낸다.

도 2는 화합물 (S)-4-(1-(tert-부톡시카르보닐)페페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄솔포네이트 (아닐린 ESA 염)의 합성을 나타낸다.

도 3은 화합물 니라파립 토실레이트 1수화물의 합성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한 복수지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 작용체를 포함하고, "염"에 대한 언급은 1종 이상의 염 (또는 복수의 염) 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물 등에 대한 언급을 포함한다. 물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 본원에서 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합, 및 그의 구체적인 실시양태가 포함되도록 의도된다. 수 또는 수치 범위에 대해 언급하는 경우에 용어 "약"은 언급된 수 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내의 (또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치임을 의미하고, 따라서 수 또는 수치 범위는 언급된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 달라질 수 있다. 또한, 용어 "포함하는" (및 관련 용어 예컨대 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "갖는" 또는 "포함한")은 다른 특정 실시양태, 예를 들어 본원에 기재된, 물질의 임의의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 실시양태에서, 기재된 특색 "으로 이루어질" 또는 "으로 본질적으로 이루어질" 수 있다는 것을 배제하는 것으로 의도되지 않는다.

[0091] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 제시된 의미를 갖는다.

[0092] 본원에 개시된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 개시내용에 의해 고려되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용은 E 및 Z 기하 이성질체 (예를 들어, 시스 또는 트랜스) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 E 또는 Z 기하 이성질체 (예를 들어, 시스 또는 트랜스)를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 중앙 고리 주위의 구조 이성질체, 예컨대 벤젠 고리 주위의 오르토-, 메타-, 및 파라- 이성질체를 지칭한다.

[0093] "거울상이성질체 과잉률 (ee)"은 샘플이 1종의 거울상이성질체를 다른 것보다 더 많은 양으로 함유하는 정도를 지칭한다. 예를 들어, 라세미 혼합물은 0%의 ee를 갖는 반면, 단일 완전히 순수한 거울상이성질체는 100%의 ee를 갖는다. 또 다른 예에서, 70%의 1종의 거울상이성질체 및 30%의 다른 거울상이성질체를 갖는 샘플은 40% (70%-30%)의 ee를 갖는다. 예를 들어, 2종의 거울상이성질체가 존재하고 그의 몰 또는 중량 백분율이 R 및 S인 경우, ee는 하기와 같이 계산될 수 있다: $ee = [(R-S)/(R+S)] * 100\%$. 예를 들어, 라세미 혼합물 (R = S = 50%)은 0%의 ee를 갖는 반면, 단일 완전히 순수한 거울상이성질체는 100%의 ee를 갖는다. 또 다른 예에서, 70%의 1종의 거울상이성질체 및 30%의 다른 거울상이성질체를 갖는 샘플은 40% (70%-30%)의 ee를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 거울상이성질체는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다.

[0094]

"아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0095]

"알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 불포화를 함유하지 않고 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼 (예를 들어, C_{1-15} 알킬)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-13} 알킬)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-10} 알킬)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-8} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-5} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-4} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-3} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-2} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{5-15} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{5-8} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{2-5} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 3개 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{3-5} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 1-프로필 (n -프로필), 1-메틸에틸 (이소-프로필), 1-부틸 (n -부틸), 1-메틸프로필 (sec-부틸), 2-메틸프로필 (이소-부틸), 1,1-디메틸에틸 (tert-부틸), 1-펜틸 (n -펜틸)으로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카르보시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤�테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0096]

"아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계는 단지 수소 및 5 내지 18개의 탄소 원자인 탄소를 함유하고, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 완전 불포화이고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따른 시클릭 비편재화 ($4n+2$) π -전자 시스템을 함유한다. 아릴 기가 유래되는 고리계는 예컨대 벤젠, 플루오렌, 인단, 인렌, 테트랄린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-" (예컨대 "아르알킬"에서)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤�테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로

임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤�테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이며, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 비치환된다.

[0097]

"알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어, 에테닐 (즉, 비닐), 프로프-1-에닐 (즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤�테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0098]

"알키닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알키닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카르보시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤�테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

[0099]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 쇄"는 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하고 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄를 지칭하며, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이다. 알킬렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일

결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇄의 부착 지점은 알킬렌 쇄 중 1개의 탄소를 통하거나 또는 쇄 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-8} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-5} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-4} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{1-3} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{5-8} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{2-5} 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 3개 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_{3-5} 알킬렌)를 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 쇄는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카르보시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤�테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다.

"아르알킬"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇄 부분은 알킬렌 쇄에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

"아르알케닐"은 화학식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^d 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 쇄이다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐렌 쇄 부분은 알케닐렌 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

"아르알키닐"은 화학식 $-R^e$ -아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^e 는 상기 정의된 바와 같은 알ки닐렌 쇄이다. 아르알키닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 아르알키닐 라디칼의 알ки닐렌 쇄 부분은 알ки닐렌 쇄에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

"카르보시클릴"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 카르보시클릴은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 카르보시클릴은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함한다. 카르보시클릴은 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된다. 카르보시클릴은 포화 (즉, 단일 C-C 결합만을 함유함) 또는 불포화 (즉, 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유함)일 수 있다. 완전 포화 카르보시클릴 라디칼은 또한 "시클로알킬"로 지칭된다. 모노시클릭 시클로알킬의 예는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 불포화 카르보시클릴은 또한 "시클로알케닐"로 지칭된다. 모노시클릭 시클로알케닐의 예는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 폴리시클릭 카르보시클릴 라디칼은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐 (즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "카르보시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴 알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르케닐, 임의로 치환된 헤테로아르케닐알킬, 임의로 치환된 헤테로아르케닐알케닐, 및 임의로 치환된 헤테로아르케닐알키닐을 포함한다.

된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임)으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 카르보시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이며, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 비치환된다.

"플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하고, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

"할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도 치환기를 지칭한다.

"헤테로시클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3- 내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이다. 헤테로시클릴 라디칼 내 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 1개 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우에, 임의로 4급화된다. 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 헤테로시클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-$
 $OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-$
 $C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)R^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴

(할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇄이고, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇄이며, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 비치환된다.

[0107] "헤테로시클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로시클릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇄이다. 헤�테로시클릴이 질소-함유 헤�테로시클릴인 경우, 헤�테로시클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤�테로시클릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇄는 알킬렌 쇄에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤�테로시클릴알킬 라디칼의 헤�테로시클릴 부분은 헤�테로시클릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

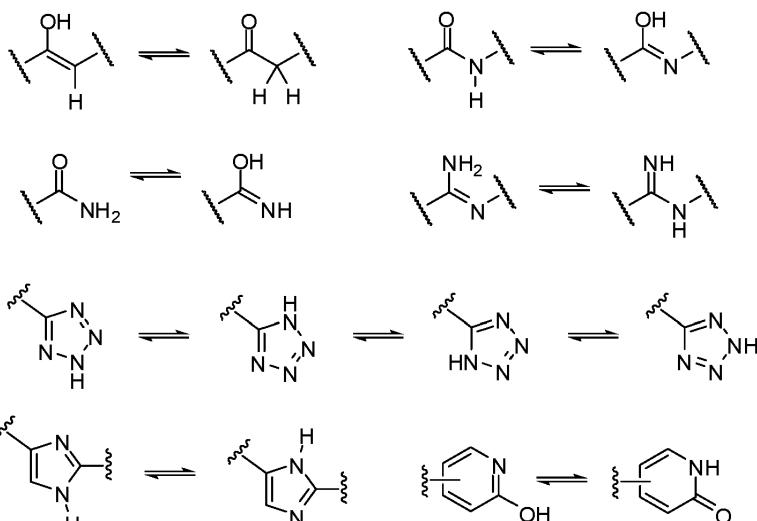
[0108] "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 18-원 방향족 고리 라디칼로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 완전 불포화이고, 즉, 이는 시클릭, 비편재화 ($4n+2$) π -전자 시스템을 휘켈 이론에 따라 함유한다. 헤�테로아릴은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함한다. 헤�테로아릴 라디칼 내의 헤�테로원자(들)는 임의로 산화된다. 1개 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우에, 임의로 4급화된다. 헤�테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤�테로아릴의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조페라닐, 벤조파라노닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]페리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]페리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 시클로펜타[d]페리미디닐, 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 5,6-디히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디히드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디히드로-5H-벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]페리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]페리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하드로시클로옥타[d]페리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하드로시클로옥타[d]페리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-페롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]페리미디닐, 페리디닐, 페리도[3,2-d]페리미디닐, 페리도[3,4-d]페리미디닐, 페라지닐, 페리미디닐, 페리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 6,7,8,9-테트라하드로-5H-시클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]페리미디닐, 5,6,7,8-테트라하드로페리도[4,5-c]페리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]페리미디닐, 티에노[3,2-d]페리미디닐, 티에노[2,3-c]페리디닐, 및 티오페닐 (즉 티에닐)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤�테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴알킬, $-R^b$ -OR^a, $-R^b$ -OC(O)-R^a, $-R^b$ -OC(O)-OR^a, $-R^b$ -OC(O)-N(R^a)₂, $-R^b$ -N(R^a)₂, $-R^b$ -C(O)R^a, $-R^b$ -C(O)OR^a, $-R^b$ -C(O)N(R^a)₂, $-R^b$ -O-R^c-C(O)N(R^a)₂, $-R^b$ -N(R^a)C(O)OR^a, $-R^b$ -N(R^a)C(O)R^a, $-R^b$ -N(R^a)S(O)_tR^a (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b$ -S(O)_tR^a (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b$ -S(O)_tOR^a (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b$ -S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기

로 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤�테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테

로시클릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (할로겐, 히드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^b는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고, R^c는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 비치환된다.

[0109]

"호변이성질체"는 양성자가 분자의 1개의 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로 이동하는 것이 가능한 분자를 지칭한다. 본원에 제시된 화합물은, 특정 실시양태에서, 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체 평형의 일부 예는 다음을 포함한다:



[0110]

"임의적" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있음을 의미하며, 기재는 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있음을 의미하며, 기재는 치환된 아릴 라디칼, 및 치환기를 갖지 않는 아릴 라디칼 둘 다를 포함한다.

[0112]

"제약상 허용되는 염"은 산 부가염 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. 본원에 기재된 치환된 헤테로시클릭 유도체 화합물 중 임의의 1개의 제약상 허용되는 염은 임의의 모든 제약상 적합한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산 부가염 및 제약상 허용되는 염기 부가염이다.

[0113]

"제약상 허용되는 산 부가염"은 생물학적이 아니거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 그의 염을 지칭하며, 이는 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산, 아인산 등에 의해 형성된다. 또한, 유기산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸디오산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 솔फ산 등에 의해 형성되고, 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄솔폰산, 에탄솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 살리실산 등을 포함하는 염이 포함된다. 따라서, 예시적인 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 수시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠솔포네이트, 톨루엔솔포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄솔포네이트 등을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트가 고려된다 (예를 들어, 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical

Science, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 친숙한 방법 및 기술에 따라 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조될 수 있다.

[0114] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가하여 제조된다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민으로 형성될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예를 들어, 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 문헌 [Berge et al.]을 참조한다.

[0115] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 1종 이상의 동위원소 농축 원자가 존재하는 것만이 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 대체를 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0116] 본 개시내용의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에서 비친연 비율의 원자 동위원소를 임의로 함유한다. 예를 들어, 화합물은 동위원소, 예컨대 예를 들어, 중수소 (^2H), 삼중수소 (^3H), 아이오딘-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 표지될 수 있다. ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I 에 의한 동위원소 치환이 모두 고려된다. 방사성이든 아니든, 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0117] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 ^1H 원자의 일부 또는 모두가 ^2H 원자로 대체된다. 중수소-함유 치환된 헤테로시클릭 유도체 화합물을 위한 합성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 단지 비제한적 예로서 하기 합성 방법을 포함한다.

[0118] "이탈기"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 용어로서 정의되는데; 즉, 반응시 신규 결합이 형성되고 신규 결합의 형성시 탄소가 기를 잃는 탄소 상의 기이다. 적합한 이탈기를 사용하는 전형적인 예는 예를 들어, sp^3 혼성화 탄소 ($\text{S}_{\text{N}}2$ 또는 $\text{S}_{\text{N}}1$) 상에서의 친핵성 치환 반응이고, 예를 들어, 이탈기가 할라이드, 예컨대 브로마이드인 경우, 반응물은 벤질 브로마이드일 수 있다. 이러한 반응의 또 다른 전형적인 예는 친핵성 방향족 치환 반응 (SNAr)이다. 또 다른 예는 이탈기를 보유한 방향족 반응 파트너 사이의 결합으로의 삽입 반응 (예를 들어, 전이 금속에 의함)에 이은 환원성 커플링이다. "이탈기"는 이러한 기계론적 제약으로 제한되지 않는다. 적합한 이탈기의 예는 할로겐 (플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘), 임의로 치환된 아릴 또는 알킬 술포네이트, 포스포네이트, 아지드 및 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}$ 을 포함하며, 여기서 R은, 예를 들어, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 유기 합성 분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상이한 반응 조건 하에서 목적하는 반응을 수행하기 위해 적합한 이탈기를 용이하게 확인할 것이다. 이탈기의 비제한적인 특징 및 예는 예를 들어 문헌 [Organic Chemistry, 2nd ed., Francis Carey (1992), pages 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser 및 Clayton Heathcock (1981), pages 169-171; 및 Organic Chemistry, 5th Ed., John McMurry, Brooks/Cole Publishing (2000), pages 398 and 408]에서 확인할 수 있고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0119] "보호기"는 분자 내 반응성 관능기에 부착될 때 관능기의 반응성을 차폐, 감소 또는 방지하는 원자단을 지칭한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정 동안에 원하는 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌 [Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," 4th Ed., Wiley Interscience (2006), 및 Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾아볼 수 있다. 보호기를 가질 수 있는 관능기는 히드록시, 아미노 및 카르복시 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 아민 보호기는 포르밀, 아세틸 (Ac), 트리플루오로아세틸, 벤질 (Bn), 벤조일 (Bz), 카르바메이트, 벤질옥시카르보닐 ("CBZ"), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz 또는 MeOZ), tert-부톡시카르보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴 ("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 ("SES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알

릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 ("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 ("NVOC"), p-메톡시벤질 (PMB), 토실 (Ts) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0120] "용매화물"은 화합물의 활성 및/또는 특성 중 1개 이상을 보유하고 바람직하지 않은 것이 아닌 용매화물을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 용매화물의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 또는 그의 조합과 조합된 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0121] "염"은 유리 산 및 염기의 활성 및 특성 중 1개 이상을 보유하고 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 염의 예시적인 예는 슬레이트, 피로슬레이트, 비슬레이트, 술파이트, 비슬파이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, y-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 및 만델레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0122] "용매"는 비-극성, 극성 비양성자성 및 극성 양성자성 용매를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비-극성 용매의 예시적인 예는 펜탄, 시클로펜탄, 헥산, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 1,4-디옥산, 클로로포름, 디에틸 에테르, 및 디클로로메탄 (DCM)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 극성 비양성자 용매의 예시적인 예는 테트라하이드로푸란 (THF), 에틸 아세테이트, 아세톤, 디메틸포름아미드 (DMF), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술포시드 (DMSO), 니트로메탄, 및 프로필렌 카르보네이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 극성 양성자성 용매의 예시적인 예는 포름산, n-부탄올, 이소프로판올 (IPA), n-프로판올, 에탄올, 메탄올, 아세트산 및 물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0123] "전이 금속"은 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크로뮴, 망가니즈, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브데늄, 테크네튬, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈럼, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 수은, 러더포듐, 두브늄, 시보륨, 보륨, 하슘, 마이트너륨, 우눈널륨, 우누누늄, 및 우눈븀을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0124] "산"은 히드론 (양성자 또는 수소 이온 H⁺)을 공여할 수 있거나, 또는 대안적으로 전자 쌍 (예를 들어, 루이스산)과의 공유 결합을 형성할 수 있는 분자 또는 이온을 지칭한다. 산은 무기산, 술폰산, 카르복실산, 할로겐화 카르복실산, 비닐족체 카르복실산 및 핵산을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 무기산의 예시적인 예는 할로겐화수소 및 그의 용액: 플루오린화수소산 (HF), 염산 (HCl), 브로민화수소산 (HBr), 아이오딘화수소산 (HI); 할로겐 옥소산: 차아염소산 (HC1O), 아염소산 (HC1O₂), 염소산 (HC1O₃), 과염소산 (HC1O₄), 및 브로민 및 아이오딘에 대한 상응하는 유사체, 및 하이포플루오르산 (HFO); 황산 (H₂SO₄); 플루오로황산 (HSO₃F); 질산 (HNO₃); 인산 (H₃PO₄); 플루오로안티몬산 (HSbF₆); 플루오로붕산 (HBF₄); 헥사플루오로인산 (HPF₆); 크로뮴산 (H₂CrO₄); 및 봉산 (H₃BO₃)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 술폰산의 예시적인 예는 메탄술폰산 (또는 메실산, CH₃SO₃H), 에탄술폰산 (또는 에실산, CH₃CH₂SO₃H), 벤젠술폰산 (또는 베실산, C₆H₅SO₃H), p-톨루엔술폰산 (또는 토실산, CH₃C₆H₄SO₃H), 트리플루오로메탄술폰산 (또는 트리플산, CF₃SO₃H), 및 폴리스티렌 술폰산 (술폰화 폴리스티렌, [CH₂CH(C₆H₄)SO₃H]_n)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 카르복실산의 예시적인 예는 아세트산 (CH₃COOH), 시트르산 (C₆H₈O₇), 포름산 (HCOOH), 글루콘산 (HOCH₂-(CHOH)₄-COOH), 락트산 (CH₃-CHOH-COOH), 옥살산 (HOOC-COOH), 및 타르타르산 (HOOC-CHOH-CHOH-COOH)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 할로겐화 카르복실산의 예시적인 예는 플루오로아세트산, 트리플루오로아세트산, 클로로아세트산, 디클로로아세트산, 및 트리클로로아세트산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비닐족체 카르복실산의 예시적인 예는 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 핵산의 예시적인 예는 데옥시리보핵산 (DNA) 및 리보핵산 (RNA)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0125] "염기"는 양성자 공여체로부터 양성자를 수용하고/거나 히드록시드 이온 (OH⁻)을 생성할 수 있는 분자 또는 이온을 지칭한다. 염기의 예시적인 예는 수산화알루미늄 (Al(OH)₃), 수산화암모늄 (NH₄OH), 수산화비소 (As(OH)₃),

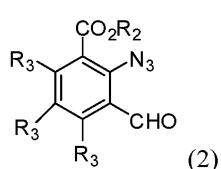
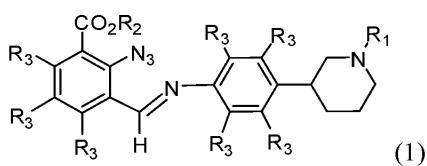
수산화바륨 (Ba(OH)_2), 수산화베릴륨 (Be(OH)_2), 수산화비스무트(III) (Bi(OH)_3), 수산화붕소 (B(OH)_3), 수산화카드뮴 (Cd(OH)_2), 수산화칼슘 (Ca(OH)_2), 수산화세륨(III) (Ce(OH)_3), 수산화세슘 (CsOH), 수산화크로뮴(II) (Cr(OH)_2), 수산화크로뮴(III) (Cr(OH)_3), 수산화크로뮴(V) (Cr(OH)_5), 수산화크로뮴(VI) (Cr(OH)_6), 수산화코발트(II) (Co(OH)_2), 수산화코발트(III) (Co(OH)_3), 수산화구리(I) (CuOH), 수산화구리(II) (Cu(OH)_2), 수산화갈륨(II) (Ga(OH)_2), 수산화갈륨(III) (Ga(OH)_3), 수산화금(I) (AuOH), 수산화금(III) (Au(OH)_3), 수산화인듐(I) (InOH), 수산화인듐(II) (In(OH)_2), 수산화인듐(III) (In(OH)_3), 수산화이리듐(III) (Ir(OH)_3), 수산화철(II) (Fe(OH)_2), 수산화철(III) (Fe(OH)_3), 수산화란타넘 (La(OH)), 수산화납(II) (Pb(OH)_2), 수산화납(IV) (Pb(OH)_4), 수산화리튬 (LiOH), 수산화마그네슘 (Mg(OH)_2), 수산화망가니즈(II) (Mn(OH)_2), 수산화망가니즈(III) (Mn(OH)_3), 수산화망가니즈(IV) (Mn(OH)_4), 수산화망가니즈(VII) (Mn(OH)_7), 수산화수은(I) ($\text{Hg}_2(\text{OH})_2$), 수산화수은(II) (Hg(OH)_2), 수산화몰리브데넘 (Mo(OH)_3), 수산화네오디뮴 (Nd(OH)_3), 니켈 옥소-히드록시드 (NiOOH), 수산화니켈(II) (Ni(OH)_2), 수산화니켈(III) (Ni(OH)_3), 수산화니오븀 (Nb(OH)_3), 수산화오스뮴(IV) (Os(OH)_4), 수산화팔라듐(II) (Pd(OH)_2), 수산화팔라듐(IV) (Pd(OH)_4), 수산화백금(II) (Pt(OH)_2), 수산화백금(IV) (Pt(OH)_4), 수산화플루토늄(IV) (Pu(OH)_4), 수산화칼륨 (KOH), 수산화라듐 (Ra(OH)_2), 수산화루비듐 (RbOH), 수산화루테늄(III) (Ru(OH)_3), 수산화스칸듐 (Sc(OH)_3), 수산화규소 (Si(OH)_4), 수산화은 (AgOH), 수산화나트륨 (NaOH), 수산화스트론튬 (Sr(OH)_2), 수산화탄탈륨(V) (Ta(OH)_5), 수산화테크네튬(II) (Tc(OH)_2), 테트라메틸암모늄 히드록시드 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NOH}$), 수산화탈륨(I) (TlOH), 수산화탈륨(III) (Tl(OH)_3), 수산화토륨 (Th(OH)_4), 수산화주석(II) (Sn(OH)_2), 수산화주석(IV) (Sn(OH)_4), 수산화티타늄(II) (Ti(OH)_2), 수산화티타늄(III) (Ti(OH)_3), 수산화티타늄(IV) (Ti(OH)_4), 수산화텅스텐(II) (W(OH)_2), 수산화우라닐 ($(\text{UO}_2)_2(\text{OH})_4$), 수산화바나듐(II) (V(OH)_2), 수산화바나듐(III) (V(OH)_3), 수산화바나듐(V) (V(OH)_5), 수산화이테르븀 (Yb(OH)_3), 수산화이트륨 (Y(OH)_3), 수산화아연 (Zn(OH)_2), 및 수산화지르코늄 (Zr(OH)_4)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0126] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 동시에, 본원에 기재된 순차적 순서로, 또는 그의 임의의 가능한 순서로 수행될 수 있다.

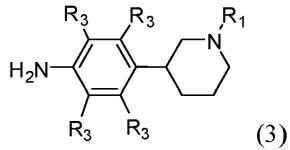
[0127] 방법의 특정 실시양태에서, 개시된 반응의 온도는 효율적인 합성을 위한 반응의 활성을 유지하면서 더 높은 온도에서 반응 속도를 최대화하도록 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 반응은 약 5-150°C, 예를 들어, 약 5-150°C, 약 5-130°C, 약 5-110°C, 약 5-90°C, 약 5-70°C, 약 5-50°C, 약 5-30°C, 약 5-10°C, 약 10-150°C, 약 10-130°C, 약 10-110°C, 약 10-90°C, 약 10-70°C, 약 10-50°C, 약 10-30°C, 약 30-150°C, 약 30-130°C, 약 30-110°C, 약 30-90°C, 약 30-70°C, 약 30-50°C, 약 50-150°C, 약 50-130°C, 약 50-110°C, 약 50-90°C, 약 50-70°C, 약 70-150°C, 약 70-130°C, 약 70-110°C, 약 70-90°C, 약 90-150°C, 약 90-130°C, 약 90-110°C, 약 110-150°C, 약 110-130°C, 또는 약 130-150°C의 온도에서 수행된다.

[0128] 화학식 (1) 및 (4)의 화합물의 제조 방법

[0129] 화학식 (2)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (3)의 화합물 또는 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0130]



[0132]

여기서

[0133]

 R_1 은 H 또는 아민 보호기이고;

[0134]

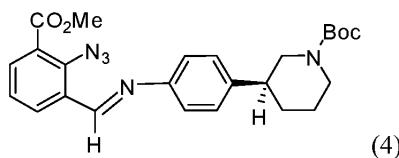
 R_2 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이고;

[0135]

각각의 R_3 은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이다.

[0136]

일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (4)의 구조를 갖는다.

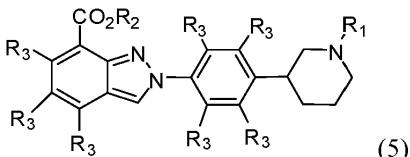


[0137]

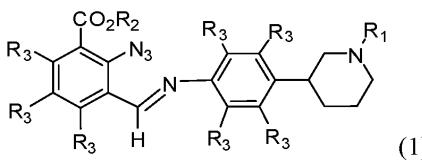
화학식 (5) 및 (6)의 화합물의 제조 방법

[0138]

화학식 (1)의 화합물 또는 그의 염을 촉매와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0139]



[0140]

여기서

[0141]

 R_1 은 H 또는 아민 보호기이고;

[0142]

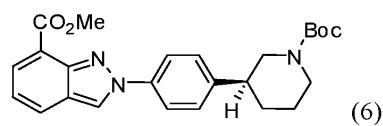
 R_2 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이고;

[0143]

각각의 R_3 은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이다.

[0144]

일부 실시양태에서, 화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (6)의 구조를 갖는다.

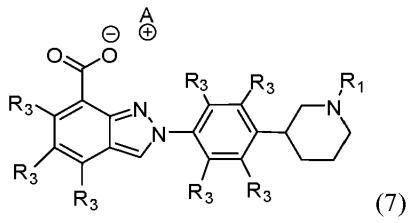


[0145]

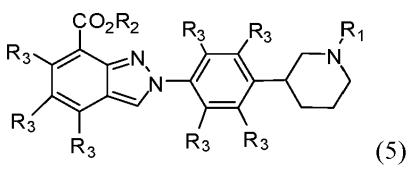
화학식 (7) 및 (8)의 화합물의 제조 방법

[0146]

화학식 (5)의 화합물 또는 그의 염을 금속 수산화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (7)의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



(7)



(5)

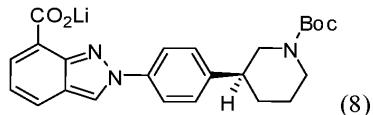
여기서

R₁은 H 또는 아민 보호기이고;R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고;각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고;

A는 양이온이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 양이온은 무기 양이온 또는 유기 양이온이다. 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다.

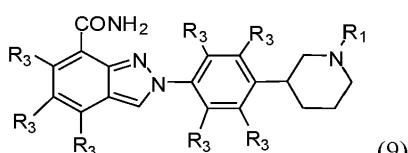
일부 실시양태에서, 화학식 (7)의 염은 화학식 (8)의 구조를 갖는다.



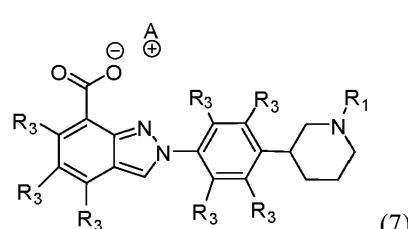
(8)

화학식 (9) 및 (10)의 화합물의 제조 방법

[0162] 화학식 (7)의 화합물 또는 그의 염을 커플링 시약 및 수산화암모늄과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



(9)



(7)

여기서

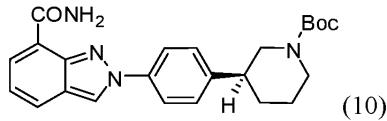
R₁은 H 또는 아민 보호기이고;R₂는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고; 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬

또는 아릴이고;

[0168] A는 양이온이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다. 일부 실시양태에서, 커플링 시약은 CDI이다.

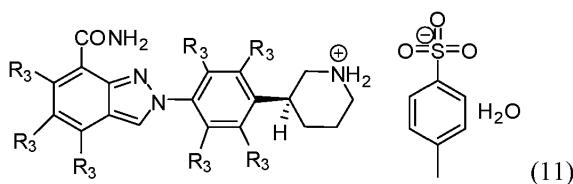
[0170] 일부 실시양태에서, 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (10)의 구조를 갖는다.



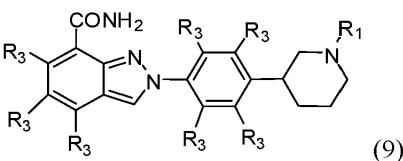
[0171]

[0172] 화학식 (11) 및 (12)의 화합물의 제조 방법

[0173] 화학식 (9)의 화합물 또는 그의 염을 파라-톨루엔 술폰산 1수화물 ($p\text{TSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$)과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (11)의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0174]



[0175]

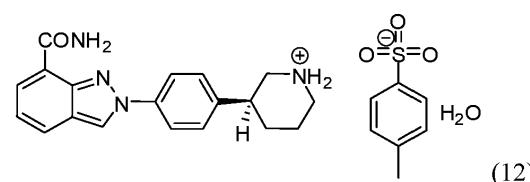
[0176] 여기서

[0177] R_1 은 H 또는 아민 보호기이고;

[0178] R_2 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이고;

[0179] 각각의 R_3 은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬 또는 아릴이다.

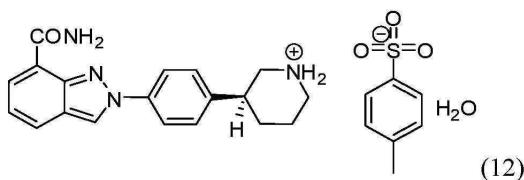
[0180] 일부 실시양태에서, 화학식 (11)의 염은 화학식 (12)의 구조를 갖는다.



[0181]

[0182] 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 제조 방법

[0183] 화학식 (12)의 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이는



[0184]

[0185] a) (R)-니라파립 토실레이트 1수화물 및 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 혼합물을 물 및 제1 유기

용매와 접촉시키는 것;

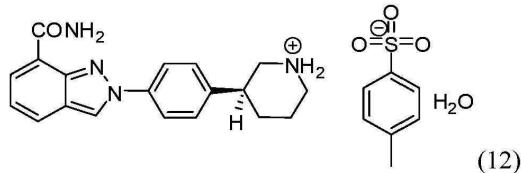
[0186] b) 어과에 의해 혼합물로부터 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 분리하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 것; 및

[0187] c) 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제2 유기 용매, 물, 또는 그의 임의의 조합과 접촉시켜 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 형성하는 것

[0188] 을 포함한다.

[0189] 일부 실시양태에서, 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 습식 밀링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 1개 이상의 온도 사이클을 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 어닐링하는 것을 추가로 포함한다.

[0190] 또한, 화학식 (12)의 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이는

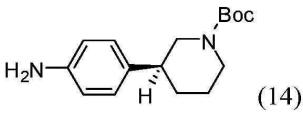


[0191]

[0192] a) 화학식 (13)의 염을 수산화나트륨 및 톨루엔과 접촉시켜 화학식 (14)의 화합물을 형성하는 것,

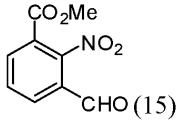


[0193]

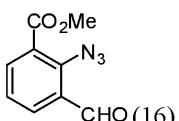


[0194]

[0195] b) 화학식 (15)의 화합물을 아지드화나트륨, 에틸 아세테이트 및 DMSO와 접촉시켜 화학식 (16)의 화합물을 형성하는 것,

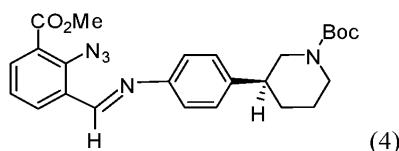


[0196]



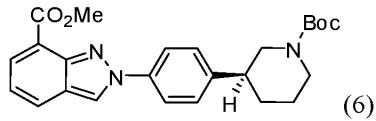
[0197]

[0198] c) 화학식 (14)의 화합물을 화학식 (16)의 화합물 및 TFA와 접촉시켜 화학식 (4)의 화합물을 형성하는 것,

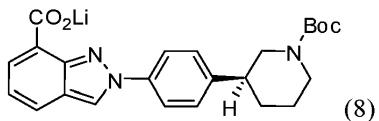


[0199]

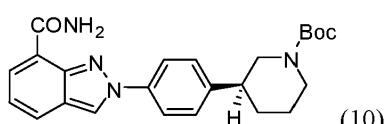
[0200] d) 화학식 (4)의 화합물을 구리(II) 트리플루오로메탄술포네이트 ($Cu(O Tf)_2$), THF 및 톨루엔과 접촉시켜 화학식 (6)의 화합물을 형성하는 것,



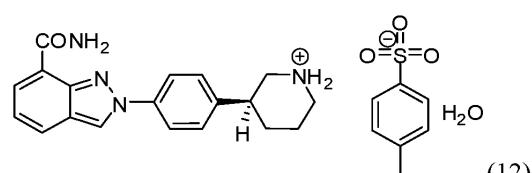
[0202] e) 화학식 (6)의 화합물을 수산화리튬 및 에탄올과 접촉시켜 화학식 (8)의 염을 형성하는 것,



[0204] f) 화학식 (8)의 염을 CDI, TFA, N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 및 수산화암모늄과 접촉시켜 화학식 (10)의 화합물을 형성하는 것,



[0206] g) 화학식 (10)의 화합물을 p-톨루엔솔폰산 1수화물 ($p\text{TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 및 THF와 접촉시켜 화학식 (12)의 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 것,



[0208] h) 화학식 (12)의 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 아세토니트릴 및 물과 접촉시켜 혼합물을 형성하는 것;

[0209] i) 여과에 의해 혼합물로부터 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 분리하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 형성하는 것; 및

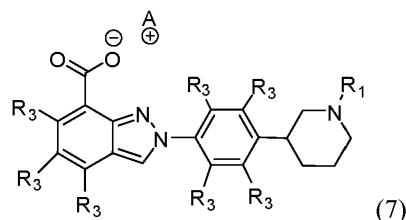
[0210] j) 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 DMSO 및 물과 접촉시켜 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 형성하는 것

[0211] 을 포함한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태를 습식 밀링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1개 이상의 온도 사이클을 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 (S)-니라파립 토실레이트 1수화물을 어닐링하는 것을 추가로 포함한다.

[0213] 화학식 (7) 및 (8)의 염

[0214] 화학식 (7)의 염이 본원에 개시된다.



[0216] 여기서

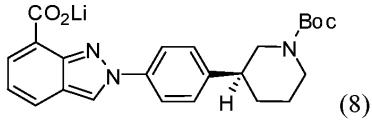
[0217] R1은 H 또는 아민 보호기이고;

[0218] 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이고;

[0219] A는 양이온이다.

[0220] 일부 실시양태에서, 양이온은 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 금속 양이온은 알칼리 금속 양이온이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 양이온은 리튬 양이온이다.

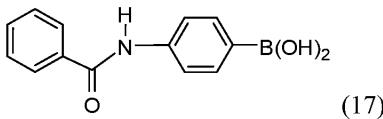
[0221] 일부 실시양태에서, 화학식 (7)의 염은 화학식 (8)의 구조를 갖는다.



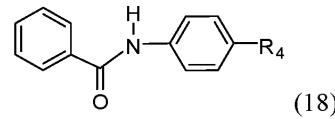
[0222]

화학식 (17)의 화합물의 제조 방법

[0224] R₄는 이탈기인 화학식 (18)의 화합물 또는 그의 염을 n-부틸 리튬 및 트리이소프로필 보레이트 (B(O*i*-Pr)₃)와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 가수분해 반응을 추가로 포함한다.

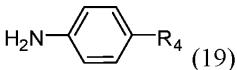


[0225]



[0226]

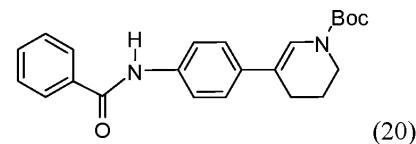
[0227] 일부 실시양태에서, 방법은, R₄는 이탈기인 화학식 (19)의 화합물 또는 그의 염을 벤조일 클로라이드 및 유기화합물과 접촉시켜 화학식 (18)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 것을 포함한다.



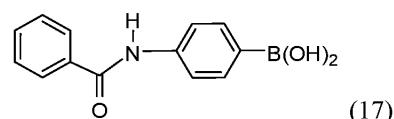
[0228]

화학식 (20) 및 (26)의 화합물의 제조 방법

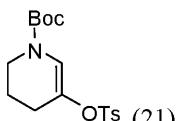
[0230] 촉매의 존재 하에 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (21)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (20)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0231]

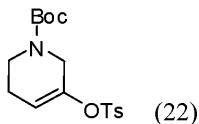


[0232]

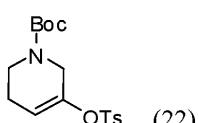
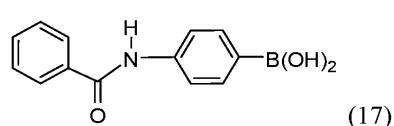
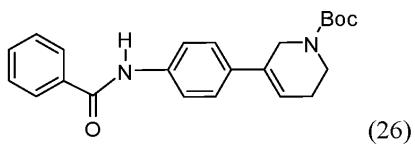


[0233]

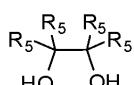
[0234] 일부 실시양태에서, 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 화학식 (22)의 염을 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.



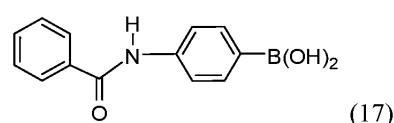
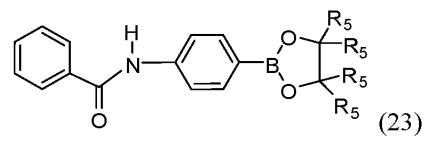
[0236] 또한, 촉매의 존재 하에 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (22)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (26)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0240] 화학식 (23) 및 (24)의 화합물의 제조 방법

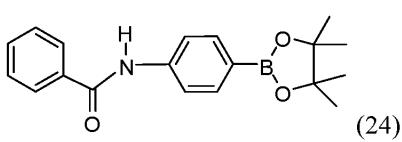


[0241] 화학식 (17)의 화합물 또는 그의 염을 $\text{R}_5\text{-B}(\text{OH})_3\text{-O-R}_5$ 와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (23)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



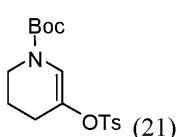
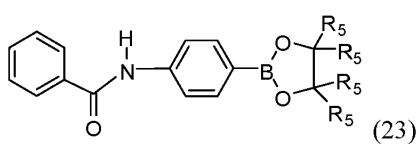
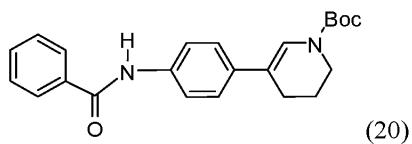
[0244] 여기서 각각의 R_5 는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 화학식 (23)의 화합물 또는 그의 염은 화학식 (24)의 구조를 갖는다.

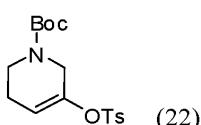


[0247] 화학식 (20) 및 (26)의 화합물의 제조 방법

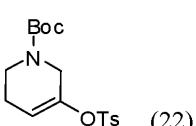
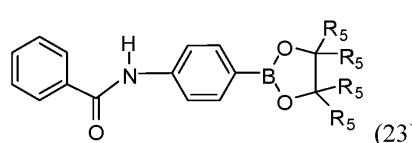
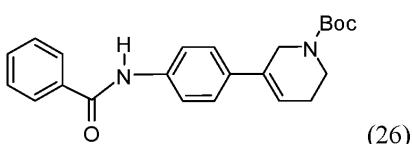
[0248] 촉매의 존재 하에 화학식 (23)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (21)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (20)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



[0252] 일부 실시양태에서, 화학식 (23)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 화학식 (22)의 염을 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.

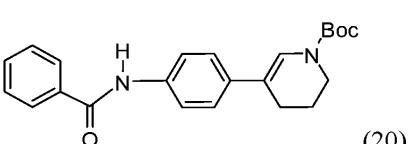
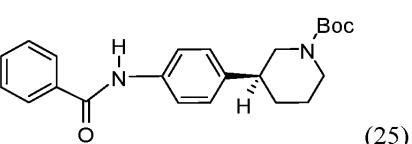


[0254] 또한, 촉매의 존재 하에 화학식 (23)의 화합물 또는 그의 염을 화학식 (22)의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (26)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.

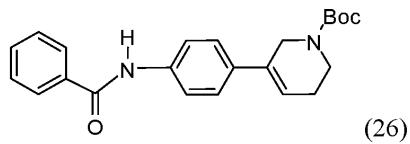


[0258] 화학식 (25)의 화합물의 제조 방법

[0259] 화학식 (20)의 화합물 또는 그의 염을 리간드와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (25)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



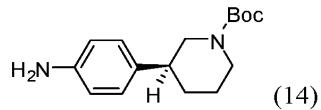
[0262] 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (26)의 화합물 또는 그의 염을 리간드와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.



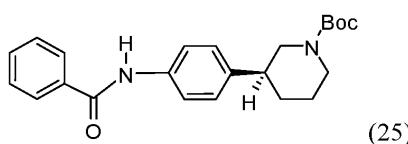
[0263]

[0264] 화학식 (14)의 화합물의 제조 방법

[0265] 화학식 (25)의 화합물 또는 그의 염을 염기와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (14)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



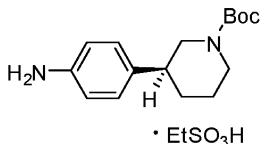
[0266]



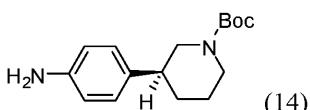
[0267]

[0268] 화학식 (13)의 염의 제조 방법

[0269] 화학식 (14)의 화합물 또는 그의 염을 산과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (13)의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시된다.



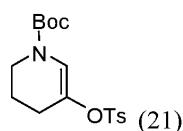
[0270]



[0271]

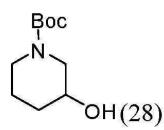
[0272] 화학식 (21) 및 (22)의 화합물의 제조 방법

[0273] 화학식 (21)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본원에 개시되며, 이는

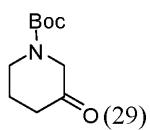


[0274]

[0275] 화학식 (28)의 화합물 또는 그의 염을 산화제로 산화시켜 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 것, 및

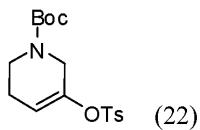


[0276]

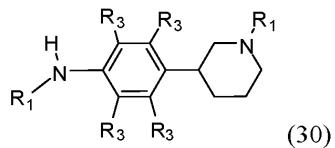


[0277]

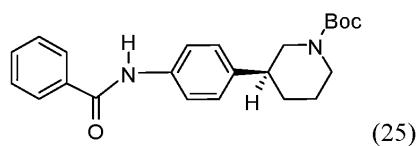
- [0278] 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 p-톨루엔솔폰산 무수물과 접촉시키는 것
 [0279] 을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산화제는 2,2,6,6-테트라메틸페리딘-1-옥실 (TEMPO)이다.
 [0280] 일부 실시양태에서, 화학식 (29)의 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것은 화학식 (21)의 화합물 및 화학식 (22)의 화합물의 혼합물의 형성을 가져온다.



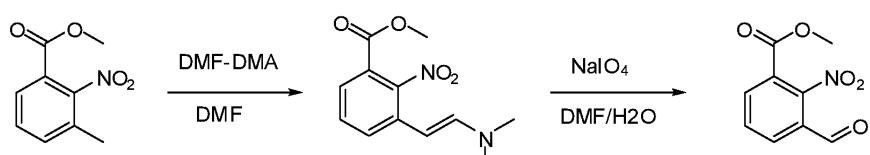
- [0281] [0282] 화학식 (30) 및 (25)의 화합물의 제조 방법
 [0283] 화학식 (30)의 조성물 또는 그의 염이 본원에 개시된다.



- [0284] [0285] 여기서
 [0286] 각각의 R₁은 독립적으로 H 또는 아민 보호기이고;
 [0287] 각각의 R₃은 독립적으로 H, 할로겐, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬 또는 아릴이다.
 [0288] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 염은 화학식 (25)의 구조를 갖는다.

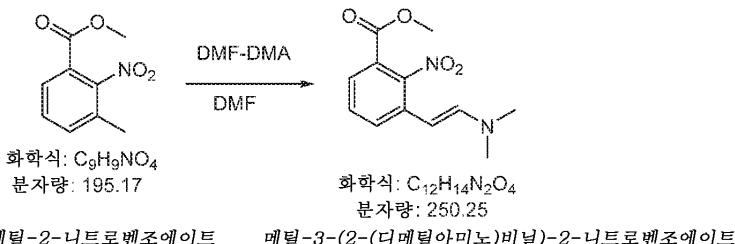


- [0289] [0290] 실시예
 [0291] 하기 실시예는 본 발명의 일부 실시양태 및 측면을 예시한다. 본 발명의 사상 또는 범위를 변경하지 않으면서 다양한 변형, 첨가, 치환 등이 수행될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 청구범상기 정의되는 본 발명에 포함된다는 점은 관련 기술분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 본원에 개시된 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이러한 실시예는 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
 [0292] 실시예 1 - 메틸 3-포르밀-2-니트로벤조에이트 (알데히드 A)의 합성
 [0293] 실시예 1은 화합물 메틸 3-포르밀-2-니트로벤조에이트 (알데히드 A)의 합성을 기재한다 (또한 도 1 참조):



- [0294] [0295] 2-단계 반응을 화합물 메틸 3-포르밀-2-니트로벤조에이트의 합성에 대해 수행하였다.

[0296] 반응 1.1: 메틸-3-(2-(디메틸아미노)비닐)-2-나트로벤조에이트의 합성



[0297]

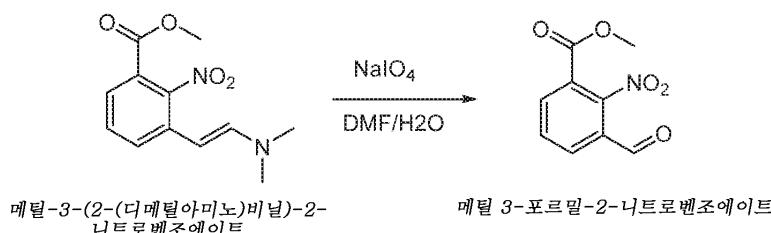
[0298] 깨끗한 반응기에 디메틸 포름아미드 (DMF, 530 g) 및 메틸-3-메틸-2-나트로벤조에이트 (100.0 g, 1.0 당량)를 채웠다. 혼합물을 교반하고, 질소 보호 하에 130°C로 가열하였다. N,N 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (DMF-DMA, 130 g, 당량)을 적가하고, 온도를 130°C에서 유지하였다. 혼합물을 130°C에서 16시간 동안 교반하고, 반응 완료를 위해 샘플링하였다. 완료시, 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리시키고, 물 (5 x 130 mL)로 세척하였다. 습윤 케이크 (83.3 g, 65%)을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0299]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.88 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J=13.4 Hz, 1H) 3.891 (s, 3H), 2.875 (s, 6H).

[0300]

반응 1.2: 메틸 3-포르밀-2-나트로벤조에이트의 합성



[0301]

[0302] 깨끗한 건조 반응기에 DMF (525 g) 및 이전 단계에서 수득된 중간체화 조 물질 (83.3 g, 330 mmol, 1.0 당량)을 채웠다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 33°C에서 교반하였다. 투명한 용액을 제거하고 병에 담았다. 탈이온수 (640 g)를 반응기에 채우고, 온도를 30°C로 조정하였다. 고체 과아이오딘산나트륨 (NaIO₄, 149.9 g, 2.1 당량)을 첨가하고, 온도를 45°C로 조정하였다. DMF 중 엔아민 중간체의 용액을 오버헤드 적하 깔때기에 채우고, 천천히 적가하여 수성 과아이오딘산나트륨을 교반하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 45°C에서 4시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (933 g)를 첨가하고, 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. 3상 혼합물을 여과하였다. 여과물을 깨끗한 반응기로 옮겼다. 여과된 고체를 에틸 아세테이트와 슬리리화하고, 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트 여과물을 초기 여과물과 합하였다. 합한 여과물을 35°C에서 30분 동안 교반하였다. 교반을 멈추고, 혼합물을 30분 동안 침강되도록 하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (225 g)와 혼합하고, 5°C로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 층을 분리하고, 과정을 반복하였다. 생성된 유기 용액을 수성 염화나트륨 용액 (350 kg 1.5% NaCl)으로 2회 세척하였다. 최종 유기 용액을 아이오딘화 녹말지 시험에서 음성반응을 나타냈다. 유기 용액을 활성탄 (20 g)과 혼합하고, 75°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 45°C로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 에틸 아세테이트 여과물을 감압 (< 40°C) 하에 최종 부피 125 mL 내지 167 mL로 농축시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 6시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리시키고, 진공 하에 25°C에서 건조시켜 알데히드 A를 깨끗한 담황색 고체 (56.6 g, 80%)로서 수득하였다.

[0303]

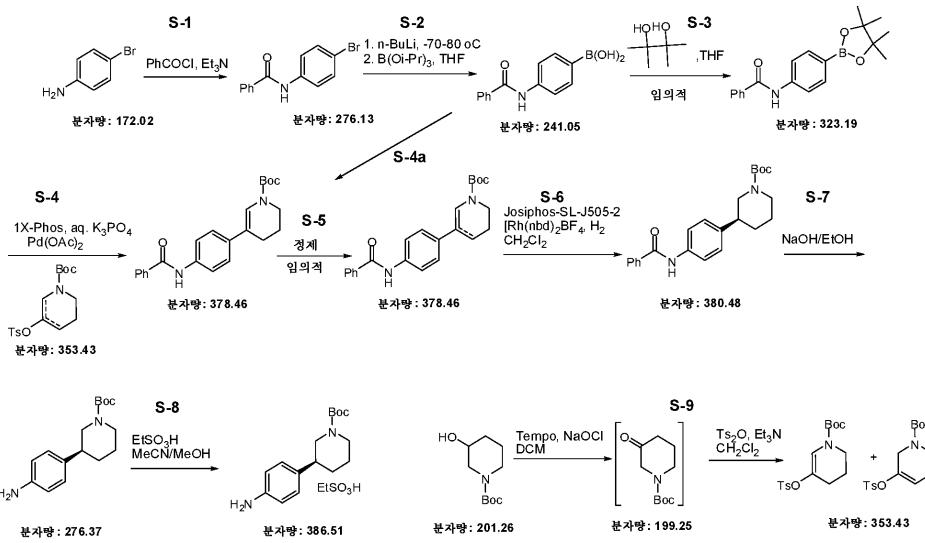
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.95 (s, 1H), 8.27 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0304]

실시예 2 - (S)-4-(1-(tert-부톡시카르보닐)페페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄솔포네이트 (아닐린 ESA 염)의 합성

[0305]

실시예 2는 화합물 (S)-4-(1-(tert-부ток시카르보닐)페페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄솔포네이트 (아닐린 ESA 염) (또한 도 2 참조)의 합성을 기재한다:

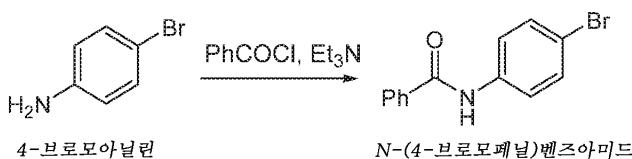


[0306]

[0307] 단단계 반응을 화합물 (S)-4-(1-(tert-부톡시카르보닐)파페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄술포네이트 (아닐린 ESA 염)의 합성에 대해 수행하였다.

[0308]

반응 S-1: N-(4-브로모페닐)벤즈아미드의 합성



[0309]

[0310] 4-브로모아닐린 (100 g, 581 mmol, 1.0 당량)을 깨끗한 반응기에 채웠다. 테트라하이드로포란 (THF, 410 mL)을 첨가하고, 혼합물을 투명한 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 트리에틸아민 (TEA, 60 g, 593 mmol, 1.02 당량)을 첨가하고, 혼합물을 약 -5°C로 냉각시켰다. 벤조일 클로라이드 (80 g, 569 mmol, 0.98 당량)를 적가하고, 온도를 약 0°C에서 유지하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (1000g)을 실온에서 천천히 적가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 조고체 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 물 (2 x 200 mL)로 세척하였다. 습윤 케이크를 단리시키고, 진공 하에 NMT 50°C에서 40시간 동안 건조시켜 N-(4-브로모페닐)벤즈아미드 156 g (97%)을 수득하였다.

[0311]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.383 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5, 2H), 7.79 (d, J = 8.5, 2H), 7.61-7.52 (m, 5H));

[0312]

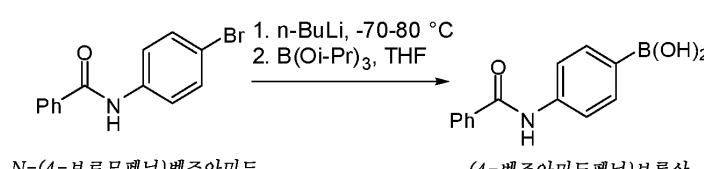
¹³C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 166.136, 139.063, 135.191, 132.173, 131.896, 128.884, 128.155, 122.687, 115.797;

[0313]

HRMS m/z: [M + H]⁺ 계산치 C₁₃H₁₁BrNO 276.0019; 실측치 276.0025.

[0314]

반응 S-2: (4-벤즈아미도페닐)보론산의 합성



[0315]

[0316] 반응기에 N-(4-브로모페닐)벤즈아미드 (100 g, 362 mmol, 1.0 당량) 및 THF (2090 mL)를 채웠다. 혼합물을 고체가 용해될 때까지 약 25°C에서 교반한 다음, 약 -85 내지 -70 °C로 냉각시켰다. 개별 반응기에 헥산 중 2.5 n-부틸 리튬 (104 g, 375 mmol, 1.0 당량)을 채우고, 이를 THF 중 브로모 아닐린의 용액에 천천히 첨가하고,

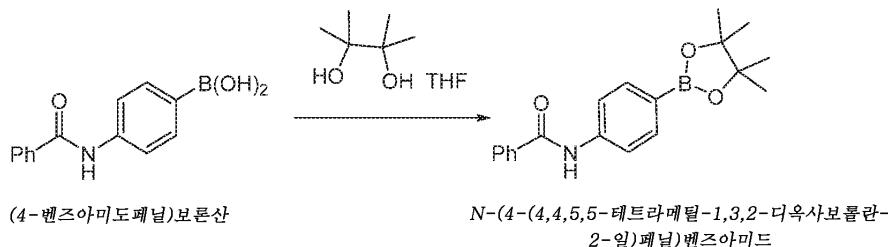
-85 내지 -70°C의 내부 온도에서 유지하였다. 생성된 혼합물을 -85°C 및 -70°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 헥산 중 2.5n-n-부틸 리튬의 제2 부분 (149 g, 538 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 내부 온도 -85 내지 -70°C에서 유지하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 약 -85 내지 -70°C에서 약 30분 동안 교반하고, 트리이소프로필 보레이트 (270 g, 1.4 mol, 4.0 당량)를 천천히 첨가하고, 온도를 -85 내지 -70°C에서 유지하였다. 다음에, 혼합물을 반응이 완료될 때까지 -85 내지 -70°C에서 교반하였다. 아세트산 (200 g, 3.3 mol, 9.1 당량)을 첨가하고, 온도를 -10 내지 10°C에서 유지하였다. 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하고 (약 pH 5) 및 감압 (약 45°C에서) 하에 (550 mL, 5.5 V)로 농축시켰다. 혼합물의 온도를 20°C로 조정하고, 물 (1050 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하고, 생성된 조 고체 생성물을 여과에 의해 단리시켰다. 조 생성물 (약 146 g)을 물 (650g) 및 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE, 450 g)과 함께 반응기에 채웠다. 슬러리를 20°C에서 약 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 물 및 MTBE로 연속적으로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 약 55°C에서 48시간 동안 건조시켜 목적 보론산 80 g (92%)을 수득하였다.

[0317] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.251 (s 1H), 7.94 (d, J=7.2, 4H), 7.74 (d, J=3.2, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H);

[0318] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 166.085, 141.309, 135.461, 135.184, 132.042, 128.855, 128.141, 119.508;

[0319] HRMS m/z: [M + H]⁺ 계산치 C₁₃H₁₃BNO₃ 241.1019; 실측치 241.1015.

[0320] 반응 S-3 (임의적인 단계): N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤즈아미드의 합성



[0321]

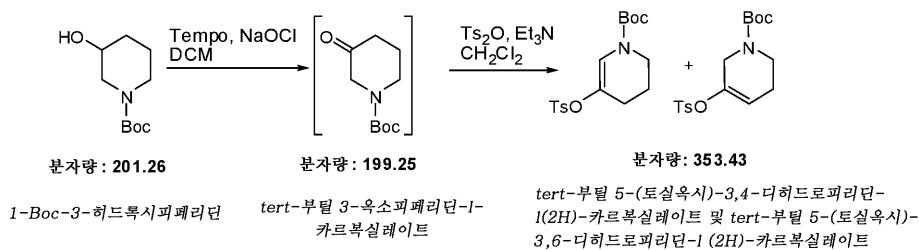
[0322] 반응기에 THF (720 g)에 이어서 보론산 중간체 ((4-페닐아미노페닐)보론산) (100 g, 1.0 당량), 및 피나콜 (60 g, 1.2 당량)을 채웠다. 혼합물을 교반하고, 65°C로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 75°C로 가열하고, 대기 압 하에 농축시켜 4.0 부피 (V)을 수득하였다. 혼합물을 50°C로 냉각시키고, 감압 하에 약 50°C에서 농축시켜 2.0 V를 수득하였다. n-헵탄 (1030 mL)을 천천히 첨가하고, 온도를 50°C에서 유지하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하고, 2시간에 걸쳐 5°C로 냉각시키고, 5°C에서 6시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리시키고, n-헵탄으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 45°C에서 건조시켜 목적 생성물을 회백색 고체 (139 g, 100%)로서 수득하였다.

[0323] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (d, J=7Hz, 3H), 7.85 (d, J=8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8Hz, 2H), 7.57 (d, J=7Hz, 2H), 7.28 (dd, J=7Hz, J=8Hz, 2H), 1.374 (s, 12H);

[0324] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz); 166.201, 142.541, 135.607, 135.301, 132.144, 128.863, 128.192, 119.741, 83.948, 25.173;

[0325] HRMS m/z: [M + H]⁺ 계산치 C₁₉H₂₂BNO₃ 323.1802; 실측치 323.1798.

[0326] 반응 S-9: tert-부틸 5-(토실옥시)-3,4-디히드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(토실옥시)-3,6-디히드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성



[0327]

[0328]

깨끗한 반응기에 DCM (800 g) 및 1-Boc-3-히드록시피페리딘 (100 g, 1.0 당량)을 채웠다. 혼합물을 교반하고, 0 °C로 냉각시켰다. 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가 (500 g)하고, 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 고체 브로민화칼륨 (2 g, 0.03 당량)을 첨가하고, 온도를 약 5°C에서 유지하였다. 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 (TEMPO, 100 mg, 0.001 당량)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 정착하였다. 수성 차아염소산나트륨 (10%, 450 g, 1.2 당량)을 0°C에서 5시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 수성 아황산나트륨 (20% 490 g, 1.6 당량)을 0°C에서 1시간 동안 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 40분에 걸쳐 교반하고, 침강시키고, 층을 분할하였다. 수성 상을 DCM (500 g)으로 0°C에서 2회 추출하고, 합한 유기 상을 물 (500 g)로 0°C에서 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 약 25°C에서 진공 증류에 의해 450 mL로 농축시킨 다음, DCM (670 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 냉각시키고, 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0329]

상기 제조된 혼합물을 냉각시키고, DCM (670 g)을 첨가하였다. 0°C에서 p-톨루엔 숀폰산 무수물 (180 g, 1.1 당량)을 천천히 첨가한 다음, 트리메틸아민 (TEA 95 g, 1.9 당량)을 또한 0°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 25°C로 가온한 후, 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 물 (530 g)을 5°C에서 1시간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 물 (300 g)로 2회 세척하였다. 유기 상을 DCM (40 g) 중에서 활성탄 (10 g)으로 처리하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실리카 겔 (5 g)의 층을 통해 여과하였다. 여과물을 물 (310 g)로 2회 세척하고, 약 50°C에서 진공 증류에 의해 250 mL로 농축시켰다. 이소프로필 알콜 (430 g)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 약 50°C에서 250 mL로 농축시켰다. 온도를 50°C로 조정하고, 혼합물을 투명한 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 물 (290 g)을 50°C에서 3시간에 걸쳐 천천히 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 90분 동안 교반한 다음, 15°C로 6시간에 걸쳐 냉각시키고, 거기서 추가로 6시간 동안 유지하였다. 조 생성물을 여과로 단리하고, 필터 케이크를 IPA/물 (1:2 w/w, 10 g)의 혼합물로 세척하였다. 습윤 케이크를 반응기로 복귀시키고, IPA/물 (1:2 w/w)의 혼합물 220 mL로 15°C에서 30분 동안 세척하였다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리하고, IPA/물 (1:2 w/w, 10 g)로 세척하고, 진공 하에 45°C에서 건조시켜 목적 생성물 (134.8 g, 77%)을 수득하였다.

[0330]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.75 (s, 0.3H) 6.48 (s, 0.7H), 3.42 (t, J= 5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (t, J=5.6, 2H), 1.40 (s, 9H);

[0331]

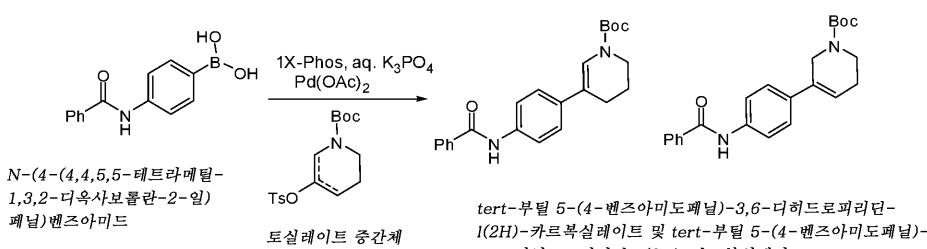
¹³C NMR (CDCl₃, 100.61 MHz); 151.560, 145.086, 133.004, 132.362, 129.847, 129.723, 128.534, 128.359, 121.199, 120.654, 81.243, 41.761, 40.580, 28.352, 28.134, 25.290, 21.710, 21.134, 20.828;

[0332]

HRMS m/z: [M + NH₄]⁺ 계산치 C₁₇H₂₇N₂O₅S 371.1635; 실측치 371.1632.

[0333]

반응 S-4: tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성



[0334]

[0335] 반응기에 토실레이트 중간체 (tert-부틸 5-(토실옥시)-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(토실옥시)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트, 112 g, 317 mmol, 1.00 당량) 및 THF (884 mL)를 채웠다. 혼합물을 온도를 20°C로 조정하고, 보론산 유도체 (80.0 g, 332 mmol, 1.05 당량)를 첨가하고, 이어서 인산칼륨의 수용액 (30%, 571 g)을 첨가하였다. XPhos (680 mg, 0.005 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5회의 진공/질소 퍼징 사이클로 탈산소시켰다. 아세트산팔라듐 (224 mg, 0.004 당량)을 첨가한 다음, 추가의 진공/질소 퍼징 사이클이 이어졌다. 혼합물을 소결하고, 65°C에서 10시간 동안 교반하였다. 온도를 25°C로 조정한 후, 상을 분리하고, 유기 상을 진공 하에 약 250 mL로 농축시킨 다음, DCM (1050 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 필터 보조제, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 물로 2회 세척하였다. 유기 상을 활성탄 (18 g)으로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 규조토를 통해 여과하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 감압 (내부 온도 < 50°C) 하에 약 300 mL로 농축시켰다. 2-MeTHF (440 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압 ((내부 온도 < 50°C) 하에 농축시켰다. n-헵탄 (1450 mL)을 첨가하고, 혼합물을 45°C에 이어서 약 15°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 2-MeTHF/n-헵탄 (1:3 v/v)에 이어서 n-헵탄의 혼합물로 세척하였다. 습윤 생성물을 진공 하에 40 내지 60°C에서 건조시켜 92 g (86.2%)을 수득하였다.

[0336] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.20 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.33 (mm, 8H), 6.19 (br s, 0.13H), 4.23 (br s, 0.27H), 3.58 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.55 (s, 9H);

[0337] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.61 MHz); 165.822, 165.742, 155.024, 152.960, 152.443, 136.081, 135.0.46, 131.735, 128.717, 127.076, 125.560, 124.867, 124.0634, 122.847, 122.505, 120.383, 120.281, 115.818, 81.054, 80.893, 42.293, 41.265, 28.527, 28.367, 24.174, 23.788, 21.710;

[0338] HRMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 379.2016; 실패치 379.2016.

[0339] 또한 약간의 상이한 염기, 용매 및 리간드 (예를 들어, 포스핀 리간드)를 시험하고, 결과는 하기에 제시되었다:

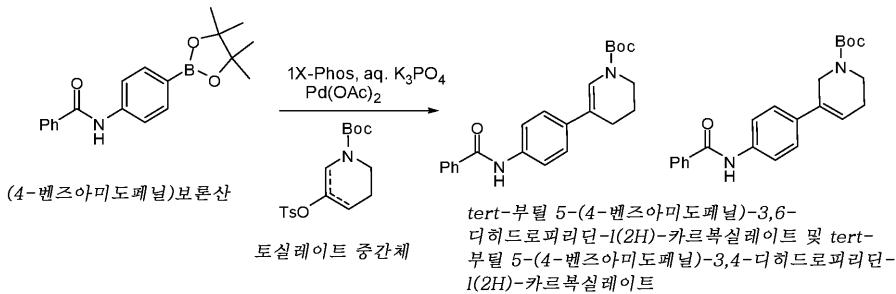
prod%	염기	용매	리간드
88.4	Cs_2CO_3	N,N-디메틸포름아미드 (DMF)	X-Phos
87.2	K_3PO_4	DMF	X-Phos
86.9	Cs_2CO_3	t-부탄올	X-Phos
86.2	Cs_2CO_3	DMF	xantphos
85.9	K_3PO_4	DMF	Davephos
85.9	K_3PO_4	t-부탄올	Davephos
84.9	K_3PO_4	디메톡시에탄 (DME)	Davephos
83.5	K_3PO_4	t-부탄올	X-Phos
82.1	K_3PO_4	DME	X-Phos
81.2	K_3PO_4	DME	JohnPhos
81.2	Cs_2CO_3	DME	Davephos
80.2	Cs_2CO_3	아세토니트릴	xantphos

주:

- 1) 생성물% = 100 * 생성물 / (LC 트레이스 중 모든 주요 피크), LC 면적 퍼센트
- 2) 5 mg 토실레이트, 보론산 대 토실레이트 1.3:1, 4 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 리간드/Pd = xantphos의 경우 1.25, X-Phos의 경우 2.0, 보론산의 경우 2.0 당량의 염기, 200 uL 용매, 90 °C 18 h.
- 3) 용매는 25% 물을 함유함

[0340]

[0341] 반응 S-4a: tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성



[0342]

[0343] 반응기에 THF (639 mL) 및 토실레이트 중간체 (tert-부틸 5-(토실옥시)-3,4-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(토실옥시)-3,6-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트) (100 g, 284 mmol, 1.00 당량) 및 피나콜 보란 중간체 (96 g, 297 mmol, 1.05 당량)를 채웠다. 혼합물을 교반하고, 온도를 20°C로 조정하였다. 물 (360 mL) 중 인산칼륨 (192 g)의 용액을 새로이 제조하고, 적가하였다. XPhos (640 mg, 0.005 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 진공/질소 퍼징 사이클로 탈산소시켰다. 아세트산팔라듐 (250 mg, 0.004 당량)을 첨가한 다음, 진공/질소 퍼징 사이클을 추가로 수행하였다. 혼합물을 65°C로 가열하고, 이 온도에서 10시간 동안 유지하였다. 온도를 25°C로 조정하고, 상을 분할하였다. 유기 상을 진공 하에 놓축시키고, 이어서 DCM (1011 mL)을 약 300 mL로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반한 다음, 필터 보조제를 통해 여과하였다 (규조토). 여과물을 물로 2회 세척하였다. 유기 상을 활성탄 (15 g)으로 25°C에서 2시간 동안 처리하고, 필터 보조제 규조토를 채웠다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 용액을 감압 하에 약 50°C에서 놓축시켰다. 2-Me-THF (550 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 약 50°C에서 350 mL로 놓축시켰다. n-헵탄 (850 mL)을 45°C에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하고, 15°C로 4-6시간에 걸쳐 냉각시켰다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 2-MeTHF/n-헵탄 (1:3 v/v, 200 g)에 이어서 n-헵탄의 혼합물 (300 g)로 세척하였다. 습윤 생성물을 진공 하에 40 내지 60°C에서 건조시켜 생성물 98.8 g (91%)을 수득하였다. 특징화에 대해서는 상기 데이터를 참조하였다.

[0344]

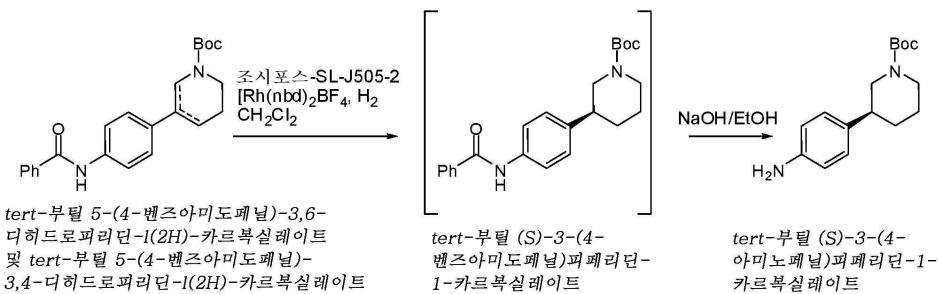
반응 S-5 (임의적): tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,6-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,4-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트의 정제

[0345]

조 물질을 불포화 아닐린 유도체 (tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,6-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,4-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트, 100 g)를 반응기 채운 다음, 아세토니트릴 (ACN, 316 g)을 채웠다. 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세토니트릴 (143 mL)을 첨가하였다. 물 (291 g)을 75°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 6시간에 걸쳐 4°C로 천천히 냉각시키고, 4°C에서 추가로 5시간 동안 유지하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 아세토니트릴:물 (2:1, 75 g)에 이어서 물 (100 g)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 45°C에서 48시간 동안 건조시켜 정제된 생성물 (96.0 g, 96%)을 수득하였다.

[0346]

반응 S-6 및 S-7: tert-부틸 (S)-3-(4-벤즈아미도페닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0347]

[0348] 수소화 반응기에 불포화 아닐린 (tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,6-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 5-(4-벤즈아미도페닐)-3,4-디하드로페리딘-1(2H)-카르복실레이트, 100 g), 조시포스-SL-J505-2 (770mg), Rh(nbd)2BF4 촉매 (500 mg) 및 DCM (320 g)을 채웠다. 혼합물을 연속 진공/질소 재충전 사이클로 탈기하였다. 혼합물을 1.55 MPa (224 psi) 사이클로의 연속 진공/수소 가압에 의해 수소 기체로 포화시켰다. 혼합물의 온도를 40°C로 가열하고, 혼합물을 수소 압력의 1.55 MPa (224 psi) 하에 19시간 동안 교반하였다. 혼

합물을 20°C로 냉각시키고, 5회의 연속 진공/질소 재충전 사이클로 탈기하였다. 반응이 완료되면, 또 다른 불완전한 수소화 사이클을 수행하였다. 반응이 완료된 후, DCM (231 g)을 첨가하고, 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 필터 케이크를 DCM (58 g)으로 헹구고, 여과물을 진공 하에 약 55°C에서 210 mL로 농축시켰다. 에탄올 (350 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 약 55°C에서 420 mL로 농축시키고, 추가의 2회 반복하였다. 에탄올 (115 mL)을 수성 수산화나트륨 (30%, 347 g)와 함께 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지 80°C에서 완료에서 가열하였다. 혼합물을 15°C로 냉각시키고, 물 (996 g)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 생성물을 여과에 의해 단리시켰다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 습윤 케이크를 진공 하에 50°C에서 건조시켜 생성물 (71 g, 96%)을 수득하였다.

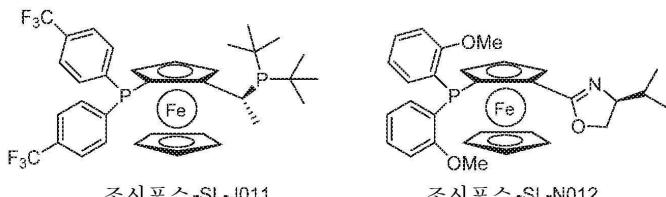
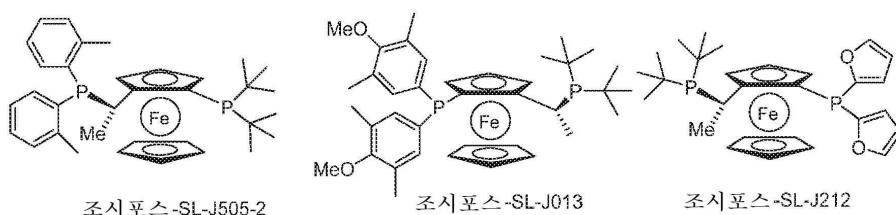
[0349] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 7.02 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=8$ Hz, 2H), 4.135 (br s, 2H), 3.601 (s, 2H), 2.69–2.557 (m, 3H), 1.74, (m, 1H), 1.611 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.529 (s, 9H);

[0350] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.61 MHz); 154.892, 144.947, 133.667, 127.893, 115.206, 51.017, 44.243, 43.861, 41.703, 31.947, 28.710, 28.520, 25.611;

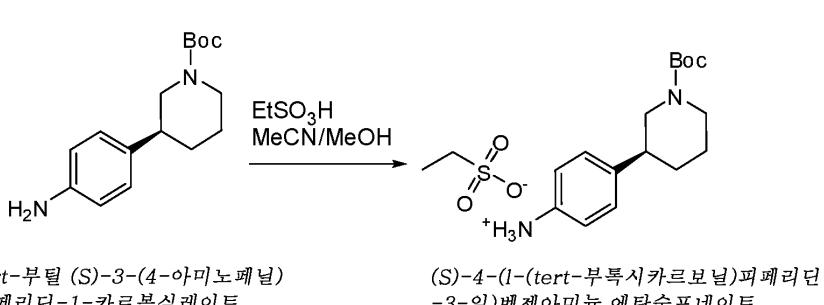
[0351] HRMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 계산치 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 221.1285; 실측치 221.1282.

[0352] 또한 약간의 추가의 키랄 리간드 및 용매를 시험하고, 결과는 하기에 제시되었다:

항목	리간드	용매	전환 (%)	EE (%)
1	조시포스-SL-J505-2	CH_2Cl_2	> 99	79
2	조시포스-SL-J013	Me-THF	12	73
3	조시포스-SL-J212	Me-THF	36	82
4	조시포스-SL-J011	Me-THF	< 5	검출되지 않음
5	조시포스-SL-N012	MeOH	90	60



[0354] 반응 S-8: (S)-4-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄술포네이트의 합성



tert-부틸 (S)-3-(4-아미노페닐)
피페리딘-1-카르복실레이트

(S)-4-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)벤젠아미늄 에탄술포네이트

[0355] 반응기에 tert-부틸 (S)-3-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 g, 362 mmol, 1.0 당량) 및 아세토니트릴 (959 g)을 채웠다. 온도를 25°C로 조정하고, 미세결정질 셀룰로스 (10 g)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (489g)로 헹구었다. 여과물을 0°C로 냉각시키

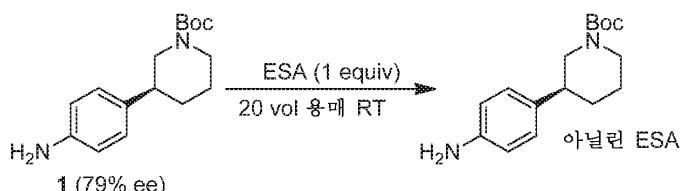
고, 메탄올 (126 g)을 첨가하였다. 아세토니트릴 (87 g) 중 에탄 술폰산 (42.6 g, 1.07 당량)의 용액을 제조하였다. 이 용액의 일부 (20%)를 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 아닐린 에탄술포네이트 (260 mg)의 시드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 20°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 에탄술포네이트 용액 (106.08 g)의 나머지를 0°C에서 13시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 8시간 동안 교반하고, 결정질 생성물을 여과에 의해 단리시켰다. 필터 케이크를 메탄올 및 아세토니트릴 (4%)에 이어서 아세토니트릴의 혼합물로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 20°C에서 20시간 동안 건조시켜 생성물을 회백색 고체 (108.5 g, 77.6%)로서 수득하였다.

[0358] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.90 (br s, 3H), 7.49 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8$ Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61–1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.106 (t, $J=7$ Hz, 3H);

[0359] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100.61 MHz): 154.324, 143.759, 131.021, 128.826, 123.452, 79.172, 45.654, 41.936, 31.670, 28.556, 25.450, 25.363, 10.299;

[0360] HRMS m/z: [M + H]⁺ 계산치 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 221.1285; 실측치 221.1282.

[0361] 또한, 4종의 상이한 용매계로부터의 ESA 염의 제조는 ee로부터 업그레이드되어 85–98% ee 범위가 되게 할 수 있었다. 결과는 하기에 제시되었다:



- 2: 용매 = MeCN (85% ee, 89% 수율)
- 3: 용매 = 7.5% MeOH/MeCN (95% ee, 70% 수율)
- 4: 용매 = 10% MeOH/MeCN (95% ee, 56% 수율)
- 5: 용매 = 40% DCM/MeCN (98% ee, 51% 수율)

[0362]

표 1 실온에서의 ee 업그레이드에 의한 ESA 염 형성

용매	시간 (h)	부피 (mL/g)	SM ee (%)	단리된 고체 ee (%)	단리된 회수 수율 (%)
MeCN	0.5 ^b	14.3 ^a	79	85	89
7.5% MeOH/MeCN	1 ^b	15.4 ^a	79	94.5	68
7.5% MeOH/MeCN	19 ^b	15.4 ^a	79	95.5	72
10% MeOH/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	95	56
40% DCM/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	98	51

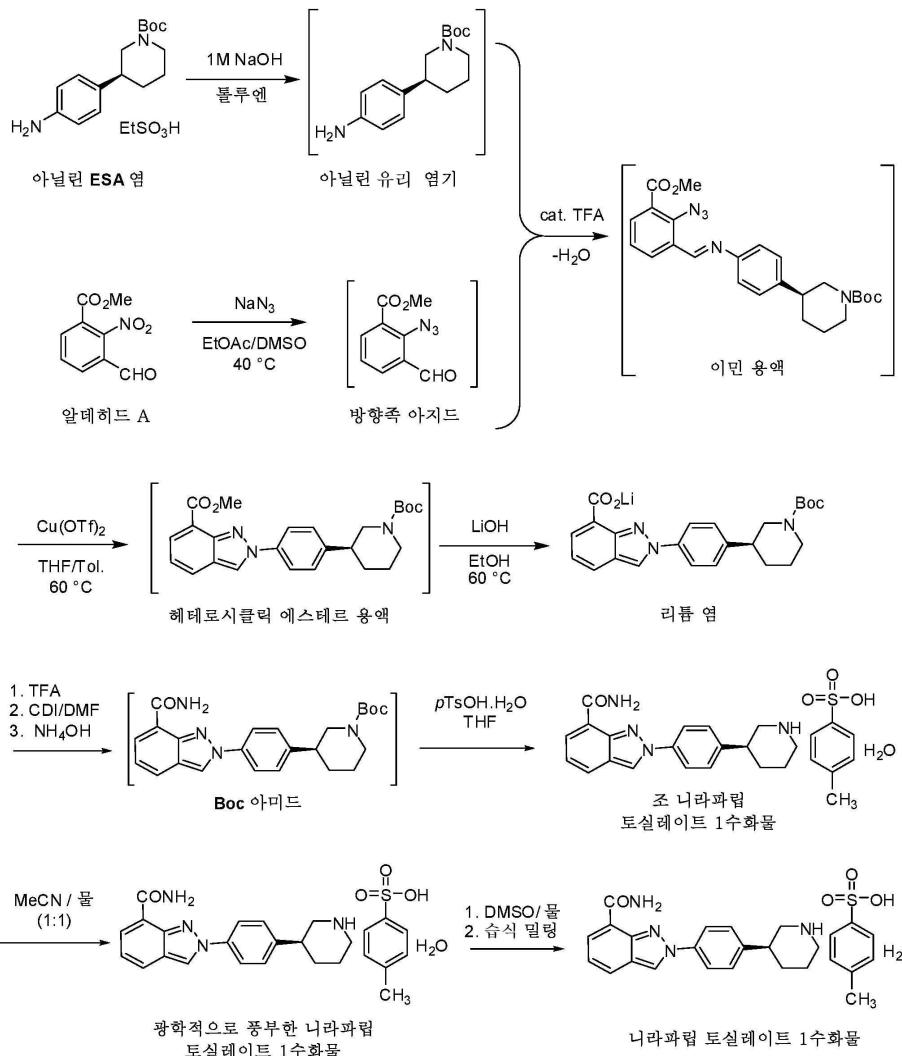
[0365] ^a염에 대한 부피 (유리 염기에 대한 20 부피)

[0366] ^b염 형성이 완료된 후 슬러리 시간을 나타냄

[0367] 실시예 3 – 니라파립 토실레이트 1수화물의 합성

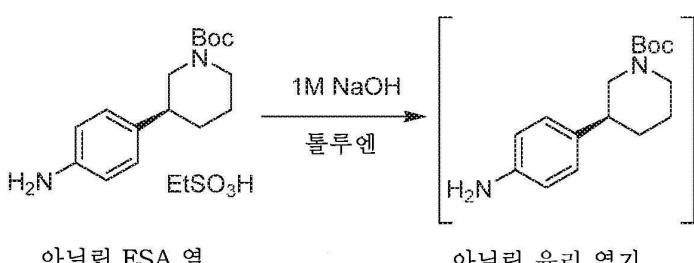
[0368]

실시예 3은 화합물 니라파립 토실레이트 1수화물의 합성을 기재한다 (또한 도 3 참조):



[0369]

[0370] tert-부틸 (S)-3-(4-아미노페닐)파페리딘-1-카르복실레이트 (아닐린 유리 염기)의 합성

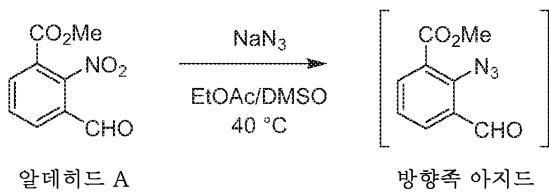


[0371]

[0372]

수성 수산화나트륨 (1N, 649 mL, 675 g, 1.2 당량, 3.13X)을 톨루엔 (2730 g) 중 아닐린 ESA 염 (210 g, 541 mmol)의 냉각 (15°C) 혼탁액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 총을 침강되도록 하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 23°C로 가온하고, 수성 상의 pH가 7 내지 8이 될 때까지 물 (730mL, 전형적으로 3 회)로 세척하였다. 담황색 용액을 수득하여 (약 2830 g) 거의 정량적 수율의 아닐린 유리 염기를 수득하였다.

[0373] 메틸 2-아지도-3-포르밀벤조에이트 (방향족 아지드)의 합성

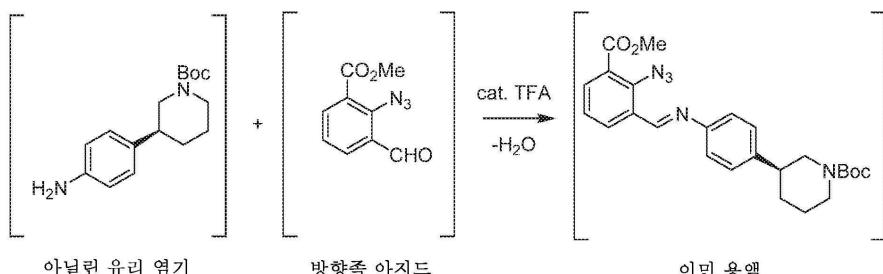


[0374]

[0375] DMSO (440g) 중 아지드화나트륨 (32.6g, 1.05 당량)의 혼합물을 약 25°C에서 20분 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 (450g) 및 메틸 3-포르밀-2-니트로벤조에이트 (알데히드 A, 100g, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 가열하고, 질소 퍼짐 하에 약 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 (450 g) 및 물 (500 g)을 35°C에서 교반 혼합물에 첨가하였다. 상을 분리하고, 저급 (수성 상)을 35°C에서 에틸 아세테이트 (450 g)로 추출하였다. 합한 유기 상을 20°C에서 물로 세척하여 생성물을 에틸 아세테이트의 용액으로서 수득하였다.

[0376]

tert-부틸 (S,E)-3-((2-아지도-3-(메톡시카르보닐)벤질리텐)아미노)페닐)페리딘-1-카르복실레이트 (이민)의 합성

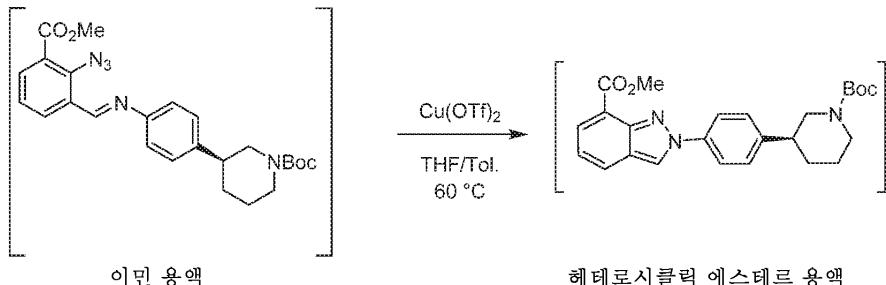


[0377]

[0378] 상기 제조된 에틸 아세테이트 중 방향족 아지드 용액에 이전 단계에서 제조된 아닐린 유리 염기 톨루엔 용액 98% (중량 기준으로 용액 97%)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 45°C에서 약 2 L로 농축시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 (55 mg, 0.001 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반한 후, 진공 하에 약 50°C에서 약 1L로 농축시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0379]

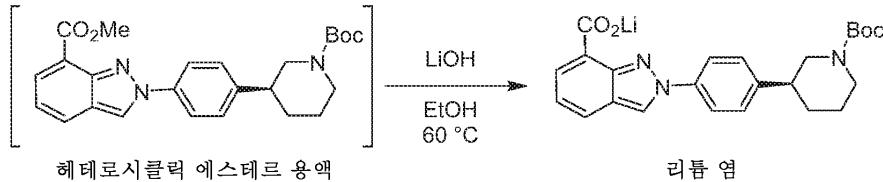
메틸 (S)-2-(4-(1-(tert-부톡시카르보닐)페리딘-3-일)페닐)-2H-인다졸-7-카르복실레이트 (헤테로시클릭 에스테르)의 합성



[0380]

[0381] 60°C에서 THF (1.78 L) 중 구리 (II) 트리플레이트 (900 mg, 0.005 당량)의 교반 혼탁액에 상기 제조된 이민의 용액을 4시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 60°C에서 약 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 에탄올로 상호교환하고, 에탄올 (1L)을 첨가하고, 진공 하에 50°C에서 약 0.8 L로 농축시켰다. 이를 3회 반복하여 헤테로시클릭 에스테르 용액의 에탄올성 용액을 수득하였다. 이 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0382] 리튬 (S)-2-(4-(1-(tert-부톡시카르보닐)페페리딘-3-일)페닐)-2H-인다졸-7-카르복실레이트 (리튬 염)의 합성



[0383]

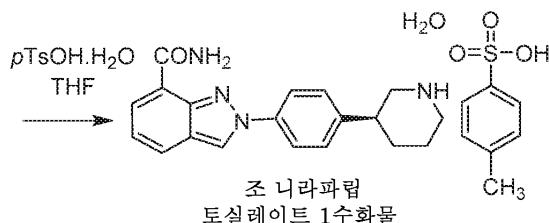
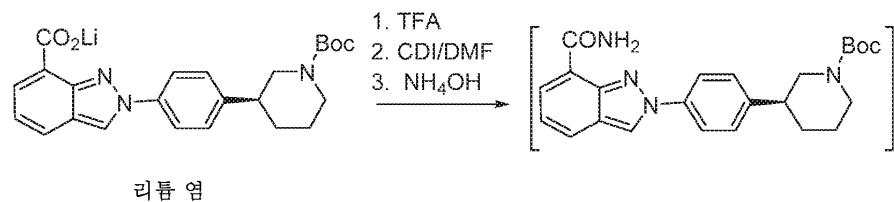
[0384] 에탄올 (560 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (22.4 g, 1.2 당량)의 교반 혼탁액을 60°C로 가열하였다. 에탄올 중 혼합물을 반응이 완료될 때까지 60°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 10°C로 냉각시키고, 진공 증류에 의해 약 50°C에서 1.2 L로 농축시켰다. 온도를 65°C로 조정하고, n-헵탄 (820 mL)을 교반 혼합물에 65°C에서 8시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 23°C로 냉각시킨 다음, 실온에서 약 8시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 에탄올/n-헵탄 (1:1 V:V)에 이어서 n-헵탄의 혼합물로 세척하였다. 습윤 생성물을 진공 하에 약 50°C에서 건조시켜 리튬 염 (86%) 176 g을 수득하였다.

[0385] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.79 (d, $J=8.0$, 1 H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.15 (dd, $J=8.0$, 7.2 Hz, 1 H), 3.97 (br d, $J=12$, 1 H), 2.78 (br s, 2H), 2.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);

[0386] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100.61 MHz): 167.85, 154.35, 148.51, 144.13, 138.48, 130.43, 128.45, 124.05, 122.77, 122.51, 122.32, 79.19, 41.98, 31.68, 28.59, 25.49;

[0387] HRMS m/z: [M +H]⁺ 계산치 C₂₄H₂₈N₃O₄ 422.2074; 실측치 422.2068.

[0388] (S)-3-(4-(7-카르바모일-2H-인다졸-2-일)페닐)페페리딘-1-유 4-메틸벤젠술포네이트 1수화물 (니라파립 토실레이트 1수화물)의 합성

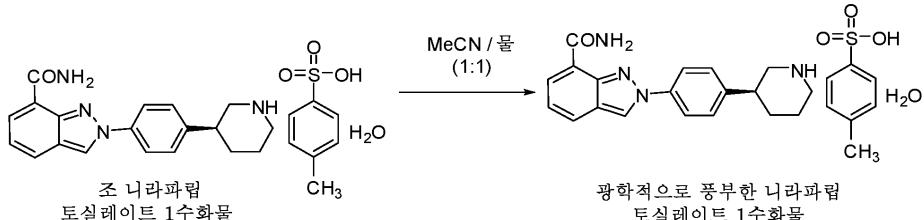


[0389]

[0390] 건조 DMF 중 리튬 염 (100g, 1.0 당량)의 혼탁액 (420 mL)에 트리플루오로아세트산 (28.4g, 1.06당량)을 0-10°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 카르보닐디이미다졸 (CDI, 52.8 g, 1.39 당량)을 0-10°C에서 조금씩 채웠다. 혼합물을 약 17-27°C로 가온하고, 약 3-4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 완료 후, 배치를 5-10°C로 냉각시키고, 수성 수산화암모늄 용액 (27.2 g, 약 29 wt%, 및 2.0 당량)을 천천히 첨가하고, 내부 온도를 5-20°C로 유지하였다. 혼합물을 15-23°C로 가온하고, 약 30분 동안 교반하였다. 물 (995 g)을 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트 (1332 g)를 첨가하였다. 혼합물을 15-25°C에서 적어도 30분 동안 교반하고, 침강되도록 하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 필요할 경우 수성 수산화암모늄 (140 mL, ~6%) 용액으로 세척하여 에틸 아세테이트 용액으로부터 임의의 잔류 Boc 혼합물을 제거하였다. 유기 층을 5% 염수 (3 x 340 mL)로 세척하였다. 단계별 유기부를 진공 증류에 의해 약 640 mL로 농축시켰다. THF (845 g)를 첨가하고, 진공 증류를 640 mL로 반복하였다. 용액의 온도를 15-25°C로 냉각시키고, 파라-톨루엔 숤폰산 1수화물

(pTsOH · H₂O) (99.5 g, 2.23 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반하고, 약 14시간 동안 환류하였다. 탈-Boc 반응의 완료 시, 혼합물을 17-27°C로 냉각시키고, 물 (89 g)을 첨가하였다. 혼합물을 약 17-27°C에서 3-4시간 동안 교반하고, 조 생성물을 여과에 의해 단리시켰다. 필터 케이크를 THF로 세척하고, 진공 하에 ≤ 35°C로 건조시켜 조 니라파립 토실레이트 1수화물 (108 g, 91%)을 수득하였다.

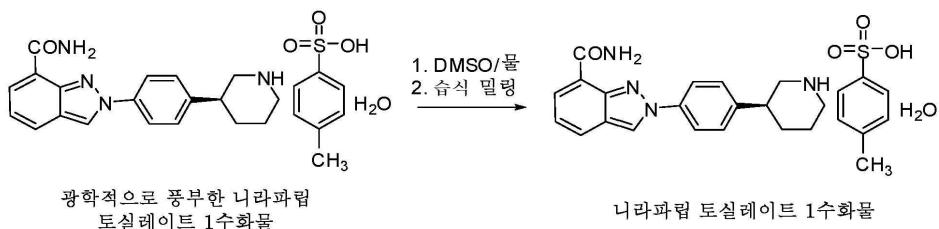
[0391] 광학 농축



[0392]

아세토니트릴 (1580 g) 및 물 (2000 g)의 혼합물에 조 니라파립 토실레이트 1수화물 (100 g 활성 거울상이성질체)을 첨가하였다. 혼합물을 18-26°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 활성탄을 함유하는 카트리지를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 증류에 의해 약 45°C에서 1.340 mL로 농축시켰다. 혼합물을 15-25°C로 냉각시키고, 1시간 동안 유지하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 약 45°C에서 건조시켜 광학적으로 풍부한 니라파립 토실레이트 1수화물 90 g (87%)을 수득하였다.

[0394] 물리적 형상/입자 크기 조정



[0395]

물 (8.0 L)을 반응기에 채우고, 온도를 20-30°C로 조정하였다. 광학적으로 풍부한 니라파립 토실레이트 1수화물 (1.00 kg)을 제2 반응기에 채운 다음, DMSO (4.39 kg)를 채웠다. 혼합물을 교반하고, 28-38°C로 가열하고, 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 이 용액을 제1 반응기에서 물로 여과하고, 결정기 반응기의 온도를 20-30°C에서 유지하였다. 혼합물을 1-2시간 동안 교반하였다. 임의로, 생성된 혼합물을 필요한 경우 습식 밀을 통해 또 다른 반응기로 옮겨 입자 크기를 감소시켰다. 혼합물을 교반하고, 가열한 다음, 천천히 냉각시켰다. 필요한 경우, 이 온도 사이클링 (어닐링)을 반복할 수 있다. 최종 생성물을 여과에 의해 단리하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 약 45°C에서 건조시켜 니라파립 토실레이트 1수화물 0.9 kg (90%)을 수득하였다.

[0397] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.97 (s, 1H), 8.15 (dd, J=0.9, 7.1, 2H), 8.04 (d, J=8.6, 2H), 8.01 (dd, J=0.9, 8.4, 2H), 7.72 (d, J = 8.1, 2H), 7.51 (d, J = 7.9, 2H), 7.27 (dd, J=7.1, 8.4, 2H), 7.22 (d, J=7.7, 4H), 3.49-3.44 (om, 2H), 3.19-3.06 (om, 2H), 3.11 (om, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.09 (om, 2H), 1.94-1.87 (om, 2H);

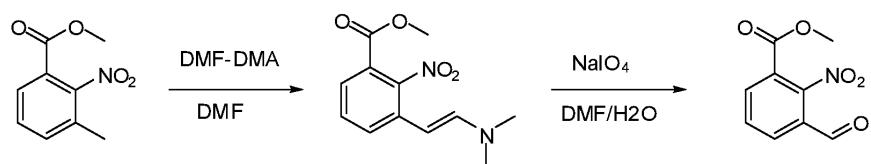
[0398] ¹³C NMR (100.6 MHz, CD₃OD), 169.6, 148.0, 143.6, 143.0, 141.8, 140.4, 131.7, 129.9, 129.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.1, 123.1, 122.3, 121.9, 50.1, 45.1, 41.0, 30.8, 23.9, 21.3;

[0399] HRMS 관찰치 m/z = 321.1717 (계산치 m/z 321.1710).

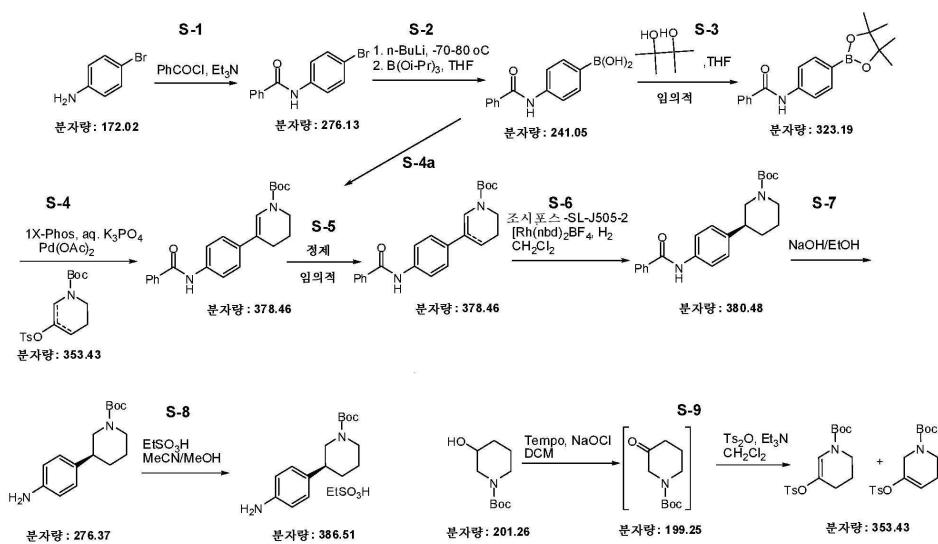
[0400] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변경, 변화 및 치환이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이제 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 한정하고, 이를 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 그의 등가물은 그에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

