(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0069370
(43) 공개일자 2014년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/46 (2006.01) *C07D 451/14* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7013418(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년08월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2013-7024964
원출원일자(국제) 2006년08월18일
심사청구일자 2013년10월23일
(85) 번역문제출일자 2014년05월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/032481
(87) 국제공개번호 WO 2007/022459
국제공개일자 2007년02월22일
(30) 우선권주장
60/709,964 2005년08월19일 미국(US)
60/810,042 2006년06월01일 미국(US)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
타노우리, 제랄드, 제이.
미국 01749 매사추세츠주 허드슨 오차드 드라이브 1
첸, 민장
미국 01720 매사추세츠주 액톤 스퀴럴 힐 로드 35
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **방법 및 중간체**

(57) 요 약

본 발명은 프로테아제 억제제, 특히 세린 프로테아제 억제제의 제조에 유용한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 프로테아제 억제제는 HCV 감염의 치료에 유용하다.

<색인어>

프로테아제 억제제, HCV 감염, 비시클릭 피롤리딘 유도체

(72) 발명자

코크란, 존, 이.

미국 02050 매사추세츠주 마쉬필드 필립스 팜 로드 4

주르카우스카스, 발다스

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 펄 스트리트 프론트 163

특허청구의 범위

청구항 1

3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난인 화합물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] <상호 참조>

[0002] 본 출원은 2005년 8월 19일자로 출원된 미국 출원 일련 번호 제60/709,964호 및 2006년 6월 1일자로 출원된 제60/810,042호를 35 U.S.C. 119(e)하에 우선권으로 주장하며, 상기 문헌 각각은 그의 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 본 발명은 프로테아제 억제제, 특히 세린 프로테아제 억제제의 제조를 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 간염 C 바이러스 ("HCV")에 의한 감염은 압도적인 인간 의학 문제이다. HCV는 전체적으로 3%의 추정된 인간 혈청-유병률을 갖는, 대부분의 비-A형, 비-B형 간염의 경우에 대한 병원체로서 인식된다 (문헌 [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)] 참조). 미국에서만 거의 4백만명이 감염될 수 있다 (문헌 [M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States," Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994)], [M.J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31 (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)] 참조).

[0005] HCV에 처음 노출되면, 감염된 개체의 약 20%만이 급성 임상 간염을 발병하는 반면, 나머지는 감염을 자발적으로 치유하는 것으로 나타난다. 그러나, 거의 70%의 경우에서 바이러스는 수십년간 지속될 수 있는 만성 감염을 일으킨다 (문헌 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994)], [D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)] 참조). 장기화된 만성 감염은 간 염증의 재발 및 점진적 악화를 유발할 수 있으며, 이는 종종 보다 심각한 질환 상태, 예컨대 경화증 및 간세포 암종을 유발한다 (M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994)], [I. Saito et. al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)] 참조). 불행히도, 만성 HCV의 쇠약화 진행을 위한 광범위하게 유효한 치료법은 없다.

[0006] HCV 감염의 치료에 유용한, 프로테아제 억제제 및 특히 세린 프로테아제 억제제로서 기재된 화합물은 WO 02/18369에 개시되어 있다. 또한, 상기 공보 내에 개시된 것은 이러한 화합물의 제조를 위한 방법 및 중간체이며, 이는 특정 입체 탄소 중심의 라세미화를 유발한다 (예를 들어, 페이지 223-22 참조). 그러나, 이러한 화합물의 제조를 위한 경제적인 방법에 대한 요구가 여전히 남아있다.

발명의 내용

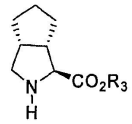
해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 프로테아제 억제제, 특히 세린 프로테아제 억제제의 제조에 유용한 화합물 및 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 1의 비시클릭 피롤리딘 유도체를 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공하며, 이는 프로테아제 억제제의 제조에 유용하다.

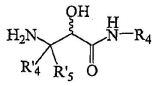
[0009] <화학식 1>

[0010] 

[0011] 화학식 1에서, R_3은 산성, 염기성 또는 수소화 조건 하에 제거할 수 있는 산 보호기이다. 산성 조건 하에서 R_3은 예를 들어 t-부틸이고; 염기성 조건 하에서 R_3은 예를 들어 메틸 또는 에틸이고; 수소화 조건 하에서 R_3은 예를 들어 벤질이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면에는 하기 화학식 2의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체가 포함되며, 이는 또한 프로테아제 억제제의 제조에 유용하다.

[0013] <화학식 2>

[0014] 

[0015] 화학식 2에서,

[0016] R_4는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

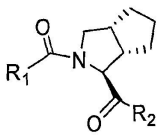
[0017] R'_4는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0018] R'_5는 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나; 또는

[0019] R'_4 및 R'_5는 이들이 부착된 원자와 함께 3원 내지 7원의 임의로 치환된 지환족 고리를 형성할 수 있다.

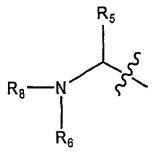
[0020] 또한, 본원에 기재된 방법 및 중간체는 하기 나타낸 화학식 3의 프로테아제 억제 화합물을 제조하기 위한 방법에 유용하다.

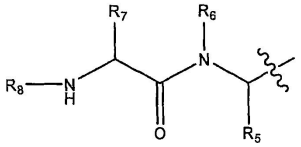
[0021] <화학식 3>

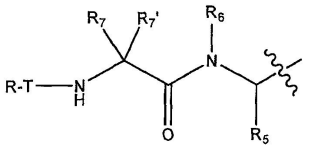
[0022] 

[0023] 화학식 3에 대하여,

[0024] R_1은 RW-, P_2-, P_3-L_2-P_2- 또는 P_4-L_3-P_3-L_2-P_2-이고;

[0025] P_2-는  이고;

[0026] P_3-L_2-P_2는  이고;

[0027] P_4-L_3-P_3-L_2-P_2는  이고;

[0028] W는 결합, -CO-, -O-CO-, $-NR^x-$, $-NR^x$-CO-, -O- 또는 -S-이고;

[0029] T는 -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- 또는 $-SO_2$-이고;

[0030] R은 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 헤테로지환족, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0031] R_5는 H, 지방족, 지환족, 헤테로지환족, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; 이들 각각은 H를 제외하고는 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 군 J에는 할로, 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실, 니트로, 시아노, 아미도, 아미노, 술포닐, 술피닐, 술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소, 카르복시, 카르바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시 및 히드록시가 포함되고;

[0032] R_6은 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 페닐이거나; 또는 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 원자와 함께 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로사이클 고리는 -O-, -S- 또는 $-NR^X$-로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고;

[0033] 각각의 R_7 및 R_7'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 페닐이거나; 또는 R_7 및 R_7'는 이들이 부착된 원자와 함께 3원 내지 7원 지환족 또는 헤테로지환족 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0034] R_7 및 R_6은 이들이 부착된 원자와 함께 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 아릴, 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클, 또는 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 아릴을 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로사이클 또는 아릴 고리는 -O-, -S- 또는 $-NR^X$-로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하거나; 또는

[0035] R_5 및 R_6이 이들이 부착된 원자와 함께 고리를 형성하는 경우, R_7, 및 R_5 및 R_6에 의해 형성된 고리계는 8원 내지 14원의 임의로 치환된 비시클릭 융합된 고리계를 형성할 수 있으며, 여기서 비시클릭 융합된 고리계는 임의로 치환된 페닐과 추가로 융합하여, 임의로 치환된 10원 내지 16원 트리시클릭 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

[0036] R_8은 H 또는 보호기이고;

[0037] R^x는 H, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 헤테로아릴, 카르복시, 술파닐, 술피닐, 술포닐, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐, ((지환족)지방족)카르보닐, 아릴카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐, (헤테로아릴)카르보닐 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐이고;

[0038] R_2는 $-(NH-CR_4'R_5'-C(O)-C(O))-NHR_4$ 또는 $-(NH-CR_4'R_5'-CH(OH)-C(O))-NHR_4$이고;

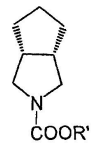
[0039] R_4는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 헤테로지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0040] 각각의 R_4' 및 R_5'는 독립적으로 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 헤테로지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나; 또는 R_4' 및 R_5'는 이들이 부착된 원자와 함께 3원 내지 7원의 임의로 치환된 지환족 고리를 형성할

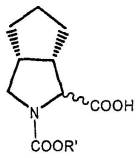
수 있다.

[0041] 몇몇 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 하기 화학식 6의 아자비시클로옥탄을 카르복실화하여, 하기 화학식 7의 시스- 및 트랜스-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산의 라세미 혼합물을 얻는 단계를 포함한다.

[0042] <화학식 6>

[0043] 

[0044] <화학식 7>

[0045] 

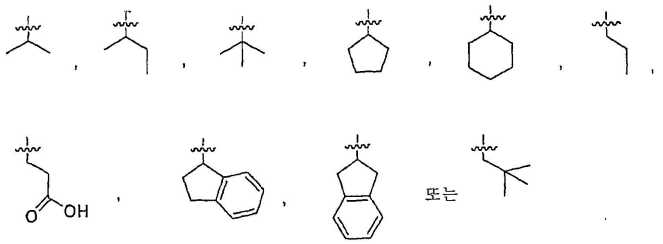
[0046] 식 중, R'는 C_{1-5} 알킬이다.

[0047] 몇몇 실시양태에서, 각각의 P_2, P_3 및 P_4는 독립적으로 결합, H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알킬술파닐, 임의로 치환된 아르알콕시, 임의로 치환된 아르알킬술파닐, 임의로 치환된 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, 임의로 치환된 모노아릴아미노 또는 디아릴아미노, 또는 임의로 치환된 모노헤테로아릴아미노 또는 디헤테로아릴아미노이다.

[0048] 몇몇 실시양태에서, 각각의 L_2 및 L_3은 독립적으로 결합, -C(O)- 또는 $-SO_2-$이다.

[0049] 몇몇 실시양태에서, R_5는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알킬-C_{1-12} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 헤테로시클릴, C_{6-10} 헤테로시클릴-C_{1-6} 알킬, C_{5-10} 헤테로아릴 또는 C_{5-10} 헤테로아릴-C_{1-6} 알킬이며, 이들 각각은 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 3개 치환체로 임의로 치환되고; R_5 내의 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 독립적으로 화학적으로 안정한 배열 내에서 O, NH, S, SO 또는 SO_2로부터 선택된 헤테로원자 또는 기에 의해 대체될 수 있다.

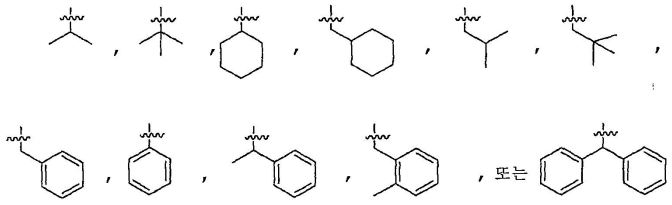
[0050] 몇몇 추가 실시양태에서, R_5는

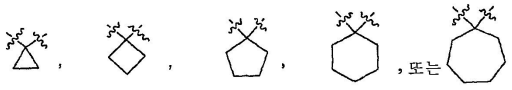
[0051] 

이다.

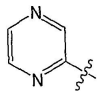
[0052] 몇몇 실시양태에서, R_7'는 H이고; R_7은 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알킬-C_{1-12} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 헤테로시클릴, C_{6-10} 헤테로시클릴-C_{1-6} 알킬, C_{5-10} 헤테로아릴 또는 C_{5-10} 헤테로아릴-C_{1-6} 알킬이고; R_1은 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 3개 치환체로 임의로 치환되고; R_1 내의 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 화학적으로 안정한 배열 내에서 O, NH, S, SO 또는 SO_2로부터 선택된 헤테로원자 또는 기에 의해 대체될 수 있다.

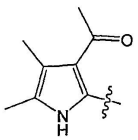
[0053] 몇몇 추가 실시양태에서, R_7은

[0054]  이다.

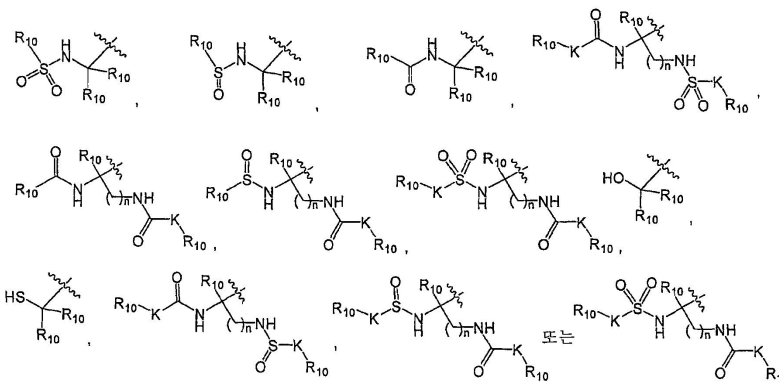
[0055] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R_7 및 R_7'는 이들이 부착된 원자와 함께  을 형성한다.

[0056] 몇몇 실시양태에서, R은 C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{3-10} 시클로알킬-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 시클로알케닐-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 헤테로시클릴, C_{3-10} 헤테로시클릴-C_{1-12} 지방족, C_{5-10} 헤테로아릴 또는 C_{5-10} 헤테로아릴-C_{1-12} 지방족이며; 이들 각각은 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 3개 치환체로 임의로 치환된다.

[0057] 몇몇 추가 실시양태에서, R은  이다.

[0058] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R은  이다.

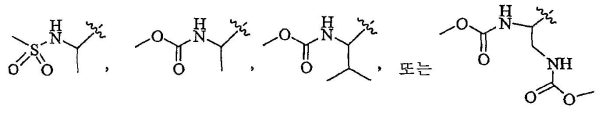
[0059] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R은



[0060] 이고,

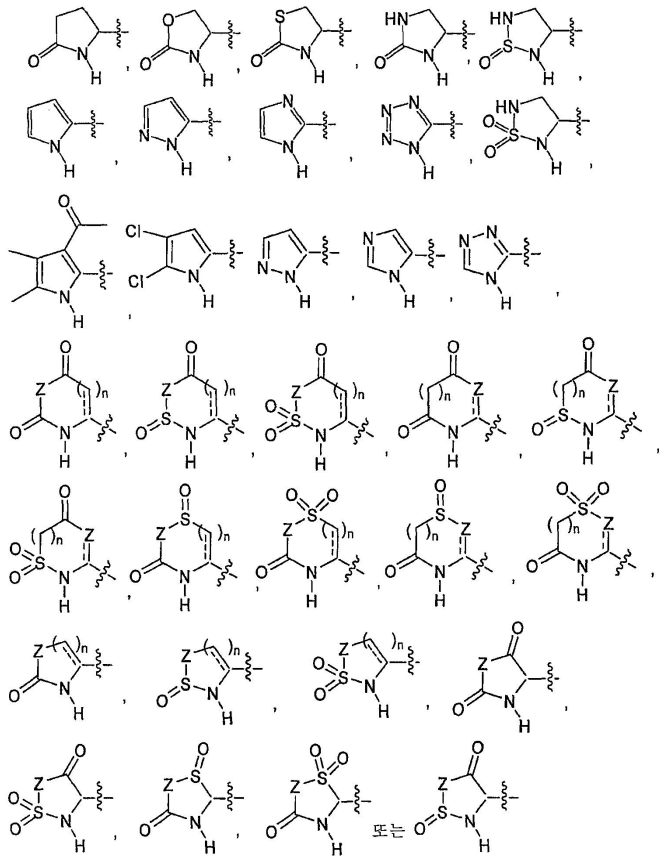
[0061] R_{10}은 H, C_{1-12} 지방족, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 시클로알킬, C_{3-10} 시클로알케닐, C_{3-10} 시클로알킬-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 시클로알케닐-C_{1-12} 지방족, C_{3-10} 헤테로시클릴, C_{3-10} 헤테로시클릴-C_{1-12} 지방족, C_{5-10} 헤테로아릴 또는 C_{5-10} 헤테로아릴-C_{1-12} 지방족이다.

[0062] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R은



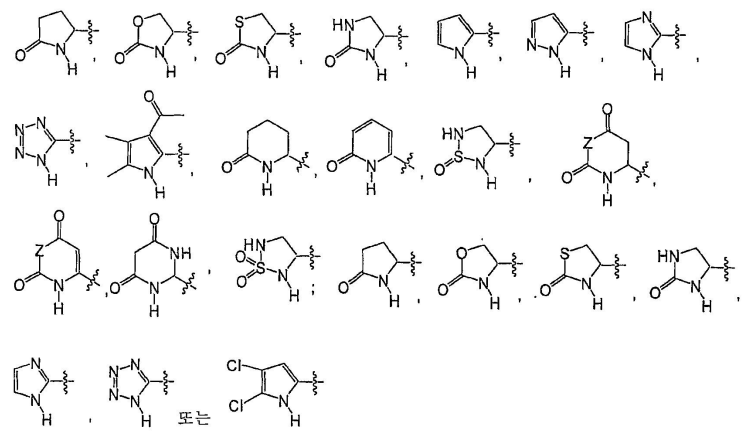
[0063] 이다.

[0064] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R은



[0065] 이다.

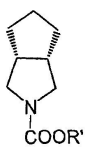
[0066] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, R은



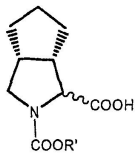
[0067] 이다.

[0068] 몇몇 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법에서의 카르복실화 단계는 착화제의 존재 하에 하기 화학식 6의 화합물의 2-음이온을 형성시키는 단계, 이후 2-음이온을 이산화탄소로 처리하여 하기 화학식 7의 트랜스/시스-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산의 라세미 혼합물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0069] <화학식 6>

[0070] 

[0071] <화학식 7>



[0072]

[0073] 몇몇 추가 실시양태에서, 착화제 및 비양성자성 용매의 존재 하에 화학식 6의 화합물을 강한 리튬 염기로 처리하여 화학식 6의 화합물의 2-음이온을 제조한다.

[0074] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 2-음이온 제조에 사용되는 염기는 sec-부틸 리튬이다.

[0075] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 2-음이온 제조에 사용되는 착화제는 테트라메틸에틸렌디아민, 테트라에틸에틸렌디아민, 테트라메틸-1,2-시클로헥실디아민, 스파르테인 또는 3,7-디(C_{1-6} 알킬)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난, 예컨대 3,7-디(n-프로필)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난이다.

[0076] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 착화제는 테트라메틸에틸렌디아민, 테트라에틸에틸렌디아민, 테트라메틸-1,2-시클로헥실디아민 또는 3,7-디(C_{1-6} 알킬)-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난이다.

[0077] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 착화제는 D-스파르테인이다.

[0078] 몇몇 실시양태에서, 화학식 7의 화합물의 라세미 혼합물에서의 트랜스-/시스- 비는 1 대 2이다.

[0079] 몇몇 실시양태에서, 화학식 7의 화합물의 라세미 혼합물에서의 트랜스-/시스- 비는 40 대 60이다.

[0080] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 화학식 7의 화합물의 라세미 혼합물에서의 트랜스-/시스- 비는 1 대 1이다.

[0081] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-/시스- 비는 60 대 40이다.

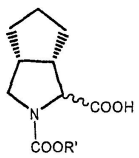
[0082] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-/시스- 비는 80 대 20이다.

[0083] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-/시스- 비는 90 대 10이다.

[0084] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-/시스- 비는 98 대 2 초과이다.

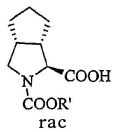
[0085] 몇몇 다른 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법은 적합한 염기의 존재 하에 하기 화학식 7의 화합물의 트랜스-/시스- 혼합물을 평형화시켜, 하기 화학식 8의 트랜스 우세한 트랜스-시스 라세미산을 제조하는 단계를 더 포함한다.

[0086] <화학식 7>



[0087]

[0088] <화학식 8>



[0089]

[0090] 식 중, 트랜스-/시스- 비는 80 대 20 초과이다.

[0091] 몇몇 다른 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 적합한 염기의 존재 하에 화학식 7의 화합물의 트랜스-/시스- 혼합물을 평형화시켜, 화학식 8의 트랜스 우세한 트랜스-시스 라세미산을 제조하는 단계를 더 포함하며, 여기서 트랜스-/시스- 비는 90 대 10 초과이다.

[0092] 몇몇 다른 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 적합한 염기의 존재 하에 화학식 7의 트랜스-/시스- 혼합물을 평형화시켜, 화학식 8의 트랜스 우세한 트랜스-시스 라세미산을 제조하는 단계가 더 포함되

며, 여기서 트랜스-/시스- 비는 98 대 2 초과이다.

[0093] 몇몇 추가 실시양태에서, 화학식 7의 트랜스-/시스- 혼합물의 평형화에 사용되는 염기는 리튬 헥사메틸디실라지드, 리튬 디-이소프로필아미드 또는 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리디드이다.

[0094] 몇몇 추가 실시양태에서, 염기는 리튬 헥사메틸디실라지드이다.

[0095] 몇몇 추가 실시양태에서, 화학식 7의 라세미 트랜스-/시스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산의 혼합물을 얻기 위한 염기는 sec-부틸 리튬이고, 착화제는 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난이며, 여기서 트랜스-/시스- 비는 90 대 10 초과이다.

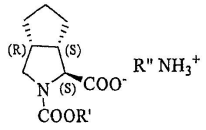
[0096] 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산은 트랜스-N-t-부톡시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산이다.

[0097] 몇몇 추가 실시양태에서, 트랜스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산은 트랜스-N-t-부톡시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산이다.

[0098] 몇몇 다른 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 라세미 트랜스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산을 분리하여, (1S,2S,3R) 트랜스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산을 제조하는 단계를 더 포함한다.

[0099] 몇몇 추가 실시양태에서, 화합물의 라세미 혼합물의 분리는 i) 광학 활성 염기를 갖는 염을 형성하는 단계, 및 ii) 단계 i)에 의해 형성된 염을 결정화하여, 하기 화학식 9의 광학 활성 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[0100] <화학식 9>

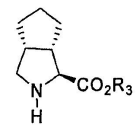
[0101] 

[0102] 몇몇 추가 실시양태에서, 화합물의 라세미 혼합물의 분리에 사용되는 광학 활성 염기는 (R) α-아미노에틸벤젠이다.

[0103] 몇몇 추가 실시양태에서, 광학 활성 염기는 (S) 1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민이다.

[0104] 몇몇 추가 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 화학식 9의 카르복실산을 R_3기를 함유하는 화합물로 에스테르화하는 단계, 및 -COOR' 보호기를 제거하여 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함한다.

[0105] <화학식 1>

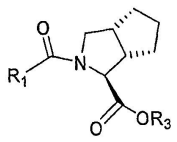
[0106] 

[0107] 식 중, R_3은 임의로 치환된 알킬 또는 아르알킬이다.

[0108] 또 다른 추가 실시양태에서, R_3은 t-부틸이다.

[0109] 몇몇 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 커플링 시약의 존재 하에 화학식 1의 아미노-에스테르를 R_1COOH와 반응시켜, 하기 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함한다.

[0110] <화학식 1a>

[0111] 

[0112] 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 아미노-에스테르와 R_1COOH 사이의 반응은 커플링 시약 이외에 히스타민, 글리신 또는 리신의 존재 하에 추가로 수행될 수 있다.

[0113] 몇몇 추가 실시양태에서, R_1은 P_2-이다.

[0114] 몇몇 추가 실시양태에서, R_1은 P_3-L_2-P_2-이다.

[0115] 몇몇 추가 실시양태에서, R_1은 P_4-L_3-P_3-L_2-P_2-이다.

[0116] 몇몇 추가 실시양태에서, R_1은 RW-이다.

[0117] 몇몇 실시양태에서, 화학식 3의 화합물을 제조하기 위한 방법은 화학식 1a의 화합물의 에스테르를 가수분해하여 카르복실산을 제공하는 단계, 및 이후 커플링 시약의 존재 하에 얻어진 카르복실산을 R_2기를 함유하는 화합물 (여기서 R_2는 -(NH-$CR_4'R_5'$-CH(OH)C(O))-NHR_4임)과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함한다.

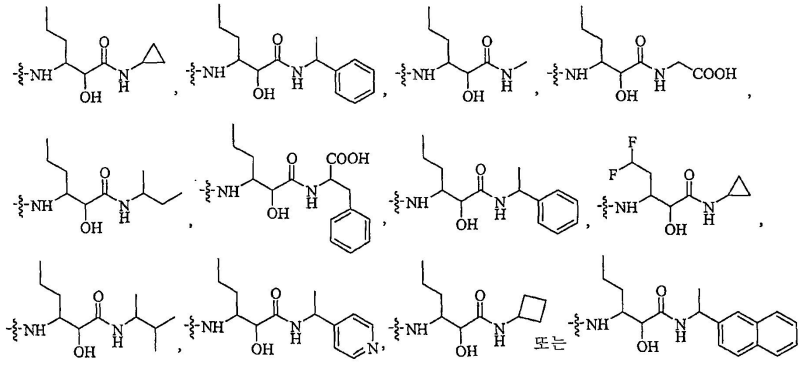
[0118] 몇몇 추가 실시양태에서, R_4는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0119] R_4'는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0120] R_5'는 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 지환족, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이거나; 또는

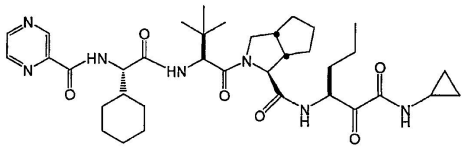
[0121] R_4' 및 R_5'는 이들이 부착된 원자와 함께 3원 내지 7원의 임의로 치환된 지환족 고리를 형성한다.

[0122] 몇몇 추가 실시양태에서, R_2는

[0123]  이다.

[0124] 추가적으로, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0125] <화학식 4>



[0126]

[0127] 몇몇 실시양태에서, 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 방법은

[0128] i) N-알콕시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄을 제공하는 단계;

[0129] ii) 킬레이팅제의 존재 하에 N-알콕시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄의 2-음이온을 형성하는 단계;

[0130] iii) 단계 ii)의 음이온을 이산화탄소로 처리하여 N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산의 시스-/트랜스- 혼합물을 제조하는 단계;

[0131] iv) 단계 iii)의 혼합물을 강염기로 처리하여 본질적으로 순수한 트랜스-N-알콕시카르보닐-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산을 제조하는 단계;

[0132] v) 광학 활성 아민으로 카르복실산의 염을 형성하는 단계;

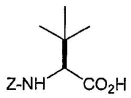
[0133] vi) 염을 결정화하는 단계;

[0134] vii) 단계 vi)에서 제공된 염을 에스테르화하는 단계;

[0135] viii) N-알콕시카르보닐기를 제거하여 (1S,3aR,6aS)-t-부틸-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트, t-부틸 에스테르를 제조하는 단계;

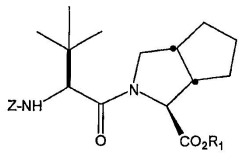
[0136] ix) 커플링 시약의 존재 하에 단계 viii)의 비시클릭을 하기 화학식 26의 보호된 아미노산과 반응시켜 하기 화학식 27의 아미드-에스테르를 제조하는 단계;

[0137] <화학식 26>



[0138]

[0139] <화학식 27>

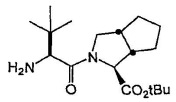


[0140]

[0141] (식 중, Z는 아민 보호기임)

[0142] x) 단계 ix)의 아미드-에스테르로부터 보호기 Z를 제거하여 하기 화학식 28의 아미노 화합물을 제조하는 단계;

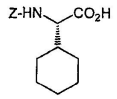
[0143] <화학식 28>



[0144]

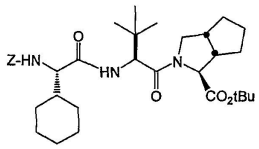
[0145] xi) 커플링 시약의 존재 하에 상기 화학식 28의 아미노 화합물과 하기 화학식 29의 보호된 아미노산을 반응시켜 하기 화학식 30의 트리펩티드를 제조하는 단계;

[0146] <화학식 29>



[0147]

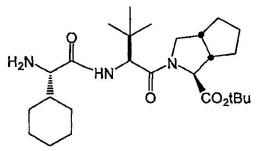
[0148] <화학식 30>



[0149]

[0150] xii) 상기 화학식 30의 트리펩티드에서 보호기 Z를 제거하여 하기 화학식 31의 유리 아미노-트리펩티드를 제조하는 단계;

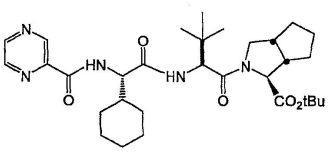
[0151] <화학식 31>



[0152]

[0153] xiii) 커플링 시약의 존재 하에 상기 화학식 31의 아미노-트리펩티드를 피라진-2-카르복실산과 반응시켜 하기 화학식 33의 아미드-트리펩티드 에스테르를 제조하는 단계;

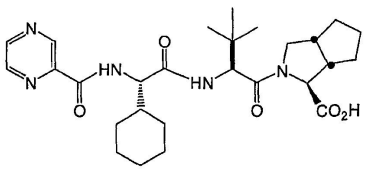
[0154] <화학식 33>



[0155]

[0156] xiv) 상기 화학식 33의 아미드-트리펩티드의 에스테르를 가수분해하여 하기 화학식 34의 아미드-트리펩티드산을 제조하는 단계;

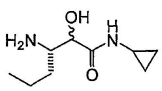
[0157] <화학식 34>



[0158]

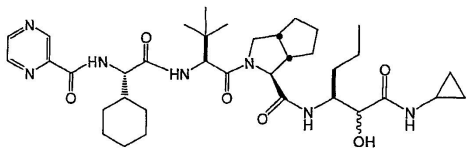
[0159] xv) 커플링 시약의 존재 하에 상기 화학식 34의 아미드-트리펩티드산을 하기 화학식 18의 아미노히드록시-아미드와 반응시켜 하기 화학식 35의 히드록시-테트라펩티드를 제조하는 단계; 및

[0160] <화학식 18>



[0161]

[0162] <화학식 35>

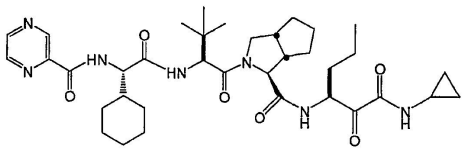


[0163]

[0164] xvi) 상기 화학식 35의 히드록시기를 산화시켜 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계

[0165] 를 포함한다.

[0166] <화학식 4>



[0167]

[0168] 몇몇 실시양태에서, 상기 기재된 단계 xvi)에서 사용되는 산화 시약은 차아염소산나트륨이며, 산화는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐옥시 유리 라디칼 (TEMPO)의 존재 하에 수행된다.

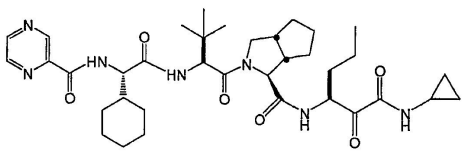
[0169] 몇몇 다른 실시양태에서, 상기 기재된 단계 xvi)에서 사용되는 산화 시약은 1,1-디히드로-1,1,1-트리아세톡시-1,2-벤조요오도옥솔-3(1H)-온이다.

[0170] 몇몇 추가 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 4의 화합물을 유기 용매에 용해시켜 그의 용액을 얻는 단계, 및 이후 산을 용액에 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 적합한 유기 용매는 화학식 4의 화합물을 용해시키는 임의의 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드일 수 있다. 상기 산은 임의의 무기산 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산 또는 프로피온산일 수 있다.

[0171] 또 다른 몇몇 추가 실시양태에서, 상기 방법은 화학식 4의 화합물의 용액을 농축시켜, 고체 형태로 화합물을 얻는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 농축 방법은 예를 들어 용매의 자연 증발에 의한 감압 (예를 들어, 진공) 하의 용매의 증류일 수 있다. 얻어지는 화학식 4의 화합물의 고체 형태는 예를 들어 결정질 또는 미세결정질일 수 있으며, 유기 용매에 용해시키고, 이후 산성 조건 하에 농축시키기 이전의 것보다 고순도일 수 있다.

[0172] 따라서, 본 발명은 또한 하기 화학식 4의 화합물을 정제하는 방법에 관한 것이다.

[0173] <화학식 4>

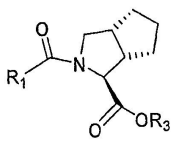


[0174]

[0175] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 먼저 화학식 4의 화합물을 유기 용매에 용해시켜 그의 용액을 얻는 단계, 산을 화학식 4의 화합물의 용액에 첨가하는 단계, 및 이후 화학식 4의 화합물의 용액을 농축시켜 고체 형태로 화합물을 얻는 단계를 포함한다. 적합한 유기 용매, 산 및 고체 형태의 예는 상기 제공되어 있다.

[0176] 추가적으로, 본 발명은 하기 화학식 1a의 화합물을 특징으로 한다.

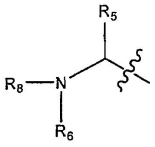
[0177] <화학식 1a>



[0178]

[0179] 식 중,

[0180] R_1은 P_2-이고;

[0181] P_2-는  이고;

[0182] R_5는 H, 지방족, 지환족, 헤테로지환족, 아릴 또는 헤테로아릴이며; H를 제외한 이들 각각은 할로, 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실, 니트로, 시아노, 아미도, 아미노, 술포닐, 술피닐, 술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소, 카르복시, 카르바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시 및 히드록시로 이루어진 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

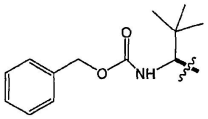
[0183] R_6은 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 페닐이거나; 또는 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 원자와 함께 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로사이클 고리는 -O-, -S- 또는 $-NR^X$-로부터 선택된 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고;

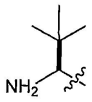
[0184] R^X는 H, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 헤테로아릴, 카르복시, 술파닐, 술피닐, 술포닐, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐, ((지환족)지방족)카르보닐, 아릴카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐, (헤테로아릴)카르보닐 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐이고;

[0185] R_8은 H 또는 보호기이고;

[0186] R_3은 임의로 치환된 알킬이다.

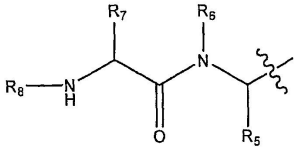
[0187] 몇몇 실시양태에서, R_3은 t-부틸이다.

[0188] 몇몇 다른 실시양태에서, P_2-는  이다.

[0189] 몇몇 추가 실시양태에서, P_2-는  이다.

[0190] 추가적으로, 본 발명은 상기 나타낸 화학식 1a의 화합물에 관한 것이며, 식 중,

[0191] R_1은 P_3-L_2-P_2-이고;

[0192] P_3-L_2-P_2-는  이고;

[0193] R_5는 H, 지방족, 지환족, 헤테로지환족, 아릴 또는 헤테로아릴이며; H를 제외한 이들 각각은 할로, 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실, 니트로, 시아노, 아미도, 아미노, 술포닐, 술피닐, 술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소, 카르복시, 카르바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시 및 히드

록시로 이루어진 군 J로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0194] R_6은 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 페닐이거나; 또는 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 원자와 함께 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클을 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로사이클 고리는 -O-, -S- 또는 $-NR^X-$로부터 선택된 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고;

[0195] R_7은 H, 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 헤테로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 페닐이거나; 또는

[0196] R_7 및 R_6은 이들이 부착된 원자와 함께 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로사이클, 5원 내지 7원의 임의로 치환된 모노시클릭 아릴, 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 헤테로사이클, 또는 6원 내지 12원의 임의로 치환된 비시클릭 아릴을 형성할 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로사이클 또는 아릴 고리는 -O-, -S- 또는 $-NR^X-$로부터 선택된 추가 헤테로원자를 임의로 함유하거나; 또는

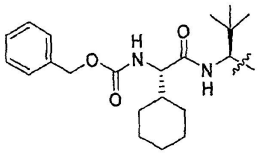
[0197] R_5 및 R_6이 이들이 부착된 원자와 함께 고리를 형성하는 경우, R_7, 및 R_5 및 R_6에 의해 형성된 고리계는 8원 내지 14원의 임의로 치환된 비시클릭 융합된 고리계를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 비시클릭 융합된 고리계는 임의로 치환된 페닐과 추가로 융합하여, 임의로 치환된 10원 내지 16원 트리시클릭 융합된 고리계를 형성할 수 있고;

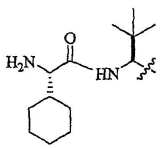
[0198] R^X는 H, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 헤테로아릴, 카르복시, 술파닐, 술피닐, 술포닐, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐, ((지환족)지방족)카르보닐, 아릴카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐, (헤테로아릴)카르보닐 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐이고;

[0199] R_8은 H 또는 보호기이고;

[0200] R_3은 임의로 치환된 알킬이다.

[0201] 몇몇 실시양태에서, R_3은 t-부틸이다.

[0202] 몇몇 실시양태에서, P_3-L_2-P_2-는  이다.

[0203] 몇몇 실시양태에서, P_3-L_2-P_2-는  이다.

[0204] 또한, 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 및 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난-9-온의 화합물이 본 발명의 범주 내에 있다.

발명의 효과

[0205] 본 발명에 따르면, HCV 감염의 치료에 유용한 프로테아제 억제제, 특히 세린 프로테아제 억제제의 제조에 유용한 화합물 및 방법을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0206] **I. 정의**

[0207] 본 발명의 목적상, 화학 원소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry

and Physics, 75th Ed]에 따라 식별된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Thomas Sorrell in Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito (1999)] 및 [M.B. Smith and J. March in Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley & Sons, New York (2001)]에 의해 기재되어 있다.

[0208] 본원에 기재되는 것과 같이, 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 설명되는 것, 또는 본 발명의 특정 유형, 하위 유형 및 종에 의해 예시되는 것과 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0209] 본원에서 사용되는 용어 "지방족"은 용어 알킬, 알케닐 및 알키닐을 포함하며, 이들 각각은 하기 설명된 것과 같이 임의로 치환된다.

[0210] 본원에서 사용되는 "알킬"기는 1개 내지 8개 (예를 들어, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 4개) 탄소 원자를 함유하는 포화 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알킬기의 예에는 할로, 지환족 (예를 들어, 시클로알킬 또는 시클로알케닐), 헤테로지환족 (예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실 (예를 들어, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐 또는 (헤테로지환족)카르보닐), 니트로, 시아노, 아미도 (예를 들어, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 아미노 (예를 들어, 지방족아미노, 지환족아미노 또는 헤테로지환족아미노), 술포닐 (예를 들어, 지방족-SO_2-), 술피닐, 술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소, 카르복시, 카르바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시 및 히드록시로 이루어진 군 J로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 (즉, 임의로 치환된) 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 치환된 알킬의 몇몇 예에는 카르복시알킬 (예컨대, HOOC-알킬, 알콕시카르보닐알킬 및 알킬카르보닐옥시알킬), 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아실알킬, 아르알킬, (알콕시아릴)알킬, (술포닐아미노)알킬 (예컨대, (알킬-SO_2-아미노)알킬), 아미노알킬, 아미도알킬, (지환족)알킬 또는 할로알킬이 비제한적으로 포함된다.

[0211] 본원에서 사용되는 "알케닐"기는 2개 내지 8개 (예를 들어, 2개 내지 6개, 또는 2개 내지 4개) 탄소 원자, 및 하나 이상의 2중 결합을 함유하는 지방족 탄소기를 의미한다. 알킬기와 유사하게, 알케닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알케닐기의 예에는 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐 및 2-헥세닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 알케닐 기는 군 J, 예컨대 할로, 지환족 (예를 들어, 시클로알킬 또는 시클로알케닐), 헤테로지환족 (예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실 (예를 들어, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐 또는 (헤테로지환족)카르보닐), 니트로, 시아노, 아미도 (예를 들어, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 아미노 (예를 들어, 지방족아미노, 지환족아미노, 헤테로지환족아미노 또는 지방족술포닐아미노), 술포닐 (예를 들어, 알킬-SO_2-, 지환족-SO_2- 또는 아릴-SO_2-), 술피닐, 술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소, 카르복시, 카르바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 치환된 알케닐의 몇몇 예에는 시아노알케닐, 알콕시알케닐, 아실알케닐, 히드록시알케닐, 아르알케닐, (알콕시아릴)알케닐, (술포닐아미노)알케닐 (예컨대, (알킬-SO_2-아미노)알케닐), 아미노알케닐, 아미도알케닐, (지환족)알케닐 또는 할로알케닐이 비제한적으로 포함된다.

[0212] 본원에서 사용되는 "알키닐"기는 2개 내지 8개 (예를 들어, 2개 내지 6개, 또는 2개 내지 4개) 탄소 원자, 및 하나 이상의 3중 결합을 함유하는 지방족 탄소기를 의미한다. 알케닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알키닐기의 예에는 프로파르길 및 부티닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 알키닐기는 군 J, 예컨대 아로일, 헤테로아로일, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 니트로, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록시, 술포, 메르캅토, 술파닐 (예를 들어, 지방족술파닐 또는 지환족술파닐), 술피닐 (예를 들어, 지방족술피닐 또는 지환족술피닐), 술포닐 (예를 들어, 지방족-SO_2-, 지방족아미노-SO_2- 또는 지환족-SO_2-), 아미도 (예를 들어, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로

알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 시클로알킬카르보닐아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 지환족, 헤테로지환족, 아릴, 헤테로아릴, 아실(예를 들어, (지환족)카르보닐 또는 (헤테로지환족)카르보닐), 아미노 (예를 들어, 지방족아미노), 술폭시, 옥소, 카르복시, 카르바모일, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시 또는 (헤테로아릴)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0213] 본원에서 사용되는 "아미도"는 "아미노카르보닐" 및 "카르보닐아미노" 둘 모두를 포함한다. 단독으로 또는 또 다른 기와 연계하여 사용하는 경우, 이러한 용어는 말단으로 사용하는 경우 아미도기, 예컨대 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 또는 $-C(O)-N(R^X)_2$를 의미하며, 내부에서 사용되는 경우 아미드기, 예컨대 $-C(O)-N(R^X)-$ 또는 $-N(R^X)-C(O)-$를 의미하고, 여기서 R^X 및 R^Y는 하기 정의되어 있다. 아미도기의 예에는 알킬아미도 (예컨대, 알킬카르보닐아미노 또는 알킬아미노카르보닐), (헤테로지환족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로시클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (시클로알킬)알킬아미도 또는 시클로알킬아미도가 포함된다.

[0214] 본원에서 사용되는 "아미노"기는 $-NR^XR^Y$를 의미하며, 여기서 각각의 R^X 및 R^Y는 독립적으로 수소, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 헤테로아릴, 카르복시, 술파닐, 술피닐, 술포닐, (지방족)카르보닐, (지환족)카르보닐, ((지환족)지방족)카르보닐, 아릴카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐, (헤테로아릴)카르보닐 또는 (헤테로지방족)카르보닐이고, 이들 각각은 본원에 정의되어 있으며, 임의로 치환된다. 아미노기의 예에는 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 아릴아미노가 포함된다. 용어 "아미노"가 말단기 (예를 들어, 알킬카르보닐아미노)가 아닌 경우, 이는 $-NR^X-$로 표시된다. R^X는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0215] 본원에서 사용되는 것과 같이, 단독으로, 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용되는 "아릴"기는 모노시클릭 (예를 들어, 페닐); 비시클릭 (예를 들어, 인데닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프틸, 테트라히드로인데닐); 및 트리시클릭 (예를 들어, 플루오레닐, 테트라히드로플루오레닐 또는 테트라히드로안트라세닐, 안트라세닐) 고리계를 의미하며, 여기서 상기 모노시클릭 고리계는 방향족이거나, 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계에서의 고리 중 하나 이상은 방향족이다. 비시클릭 및 트리시클릭기에는 벤조융합된 2원 내지 3원 카르보시클릭 고리가 포함된다. 예를 들어, 벤조융합된 기에는 2개 이상의 C_{4-8} 카르보시클릭 잔기와 융합된 페닐이 포함된다. 아릴은 지방족 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐); 지환족; (지환족)지방족; 헤테로지환족; (헤테로지환족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소 (벤조융합된 비시클릭 또는 트리시클릭 아릴의 비-방향족 카르보시클릭 고리에 있음); 니트로; 카르복시; 아미도; 아실 (예를 들어, 지방족카르보닐; (지환족)카르보닐; ((지환족)지방족)카르보닐; (아르지방족)카르보닐; (헤테로지환족)카르보닐; ((헤테로지환족)지방족)카르보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐); 술포닐 (예를 들어, 지방족-SO_2- 또는 아미노-SO_2-); 술피닐 (예를 들어, 지방족-S(O)- 또는 지환족-S(O)-); 술파닐 (예를 들어, 지방족-S-); 시아노; 할로; 히드록시; 메르캅토; 술폭시; 우레아; 티오우레아; 술파모일; 술파미드; 또는 카르바모일과 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 별법으로, 아릴은 비치환될 수 있다.

[0216] 치환된 아릴의 비제한적인 예에는 할로아릴 (예를 들어, 모노-, 디- (예컨대, p,m-디할로아릴) 또는 (트리할로)아릴); (카르복시)아릴 (예를 들어, (알콕시카르보닐)아릴, ((아르알킬)카르보닐옥시)아릴 또는 (알콕시카르보닐)아릴); (아미도)아릴 (예를 들어, (아미노카르보닐)아릴, (((알킬아미노)알킬)아미노카르보닐)아릴, (알킬카르보닐)아미노아릴, (아릴아미노카르보닐)아릴 또는 (((헤테로아릴)아미노)카르보닐)아릴); 아미노아릴 (예를 들어, ((알킬술포닐)아미노)아릴 또는 ((디알킬)아미노)아릴); (시아노알킬)아릴; (알콕시)아릴; (술파모일)아릴; (아미노술포닐)아릴); (알킬술포닐)아릴; (시아노)아릴; (히드록시알킬)아릴; ((알콕시)알킬)아릴; (히드록시)아릴, ((카르복시)알킬)아릴; (((디알킬)아미노)알킬)아릴; (니트로알킬)아릴; (((알킬술포닐)아미노)알킬)아릴; ((헤테로지환족)카르보닐)아릴; ((알킬술포닐)알킬)아릴; (시아노알킬)아릴; (히드록시알킬)아릴; (알킬카르보닐)아릴; 알킬아릴; (트리할로알킬)아릴; p-아미노-m-알콕시카르보닐아릴; p-아미노-m-시아노아릴; p-할로-m-아미노아릴; 또는 (m-(헤테로지환족)-o-(알킬))아릴이 포함된다.

[0217] 본원에서 사용되는 "아르지방족"기, 예컨대 "아르알킬"은 아릴기로 치환된 지방족기 (예를 들어, C_{1-4} 알킬기)를 의미한다. "지방족", "알킬" 및 "아릴"은 본원에 정의되어 있다. 아르지방족, 예컨대 아르알킬기의 예는 벤질이다.

[0218] 본원에서 사용되는 "아르알킬"기는 아릴기로 치환된 알킬기 (예를 들어, C_{1-4} 알킬기)를 의미한다. "알킬" 및 "아릴" 모두 상기 정의되어 있다. 아르알킬기의 예는 벤질이다. 아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예컨대 지방족 (예를 들어, 카르복시알킬, 히드록시알킬 또는 할로알킬, 예컨대 트리플루오로메틸을 비롯한 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐), 지환족 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 시클로알케닐), (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미도 (예를 들어, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 또는 헤테로아르알킬카르보닐아미노), 시아노, 할로, 히드록시, 아실, 메르캅토, 알킬술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소 또는 카르바모일로 임의로 치환된다.

[0219] 본원에서 사용되는 "비시클릭 고리계"에는 2개 고리를 형성하는 8원 내지 12원 (예를 들어, 9원, 10원 또는 11원) 구조가 포함되며, 여기서 2개 고리는 공동으로 하나 이상의 원자 (예를 들어, 공동으로 2개 원자)를 갖는다. 비시클릭 고리계에는 비지환족 (예를 들어, 비시클로알킬 또는 비시클로알케닐), 비시클로헤테로지방족, 비시클릭 아릴 및 비시클릭 헤테로아릴이 포함된다.

[0220] 본원에서 사용되는 "지환족"기는 "시클로알킬"기 및 "시클로알케닐"기를 포함하며, 이들 각각은 하기 설명되는 것과 같이 임의로 치환된다.

[0221] 본원에서 사용되는 "시클로알킬"기는 3개 내지 10개 (예를 들어, 5개 내지 10개) 탄소 원자의 포화 카르보시클릭 모노시클릭 또는 비시클릭 (융합된 또는 가교된) 고리를 의미한다. 시클로알킬기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 쿠빌, 옥타히드로-인데닐, 데카히드로-나프틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.3.1]노닐, 비시클로[3.3.2.]데실, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 아자시클로알킬 또는 ((아미노카르보닐)시클로알킬)시클로알킬이 포함된다. 본원에서 사용되는 "시클로알케닐"기는 하나 이상의 2중 결합을 갖는 3개 내지 10개 (예를 들어, 4개 내지 8개) 탄소 원자의 비-방향족 카르보시클릭 고리를 의미한다. 시클로알케닐기의 예에는 시클로펜테닐, 1,4-시클로헥사-디-에닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 헥사히드로-인데닐, 옥타히드로-나프틸, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 비시클로[2.2.2]옥테닐 또는 비시클로[3.3.1]노네닐이 포함된다. 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 군 J, 예컨대 지방족 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐), 지환족, (지환족)지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도 (예를 들어, (지방족)카르보닐아미노, (지환족)카르보닐아미노, ((지환족)지방족)카르보닐아미노, (아릴)카르보닐아미노, (아르지방족)카르보닐아미노, (헤테로지환족)카르보닐아미노, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐아미노, (헤테로아릴)카르보닐아미노 또는 ((헤테로아르지방족)카르보닐아미노), 니트로, 카르복시 (예를 들어, HOOC-, 알콕시카르보닐 또는 알킬카르보닐옥시), 아실 ((예를 들어, (지환족)카르보닐, (지환족)지방족)카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐), 시아노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 술포닐 (예를 들어, 알킬-SO_2- 및 아릴-SO_2-), 술피닐 ((예를 들어, 알킬-S(O)-), 술파닐 (예를 들어, 알킬-S-), 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소 또는 카르바모일로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0222] 본원에서 사용되는 "시클릭 잔기"에는 지환족, 헤테로지환족, 아릴 또는 헤테로아릴이 포함되며, 이들 각각은 앞서 정의하였다.

[0223] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로지환족"은 헤테로시클로알킬기 및 헤테로시클로알케닐기를 포함하며, 이들 각각은 하기 설명되는 것과 같이 임의로 치환된다.

[0224] 본원에서 사용되는 "헤테로시클로알킬"기는 3원 내지 10원의 모노시클릭 또는 비시클릭 (융합 또는 가교된) (예를 들어, 5원 내지 10원의 모노시클릭 또는 비시클릭) 포화 고리 구조를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자 (예를 들어, N, O, S, 또는 이들의 조합)이다. 헤테로시클로알킬기의 예에는 피페리딜, 피페

라질, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸릴, 1,4-디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸리딜, 이속사졸리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴릴, 옥타히드로벤조푸릴, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로티오크로메닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로피리디닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로벤조[b]티오페닐, 2-옥사-비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비시클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비시클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리시클로[3.3.1.$0^{3,7}$]노닐이 포함된다. 모노시클릭 헤테로시클로알킬기는 페닐 잔기, 예컨대 테트라히드로이소퀴놀린과 융합될 수 있다. 본원에서 사용되는 것과 같은, "헤테로시클로알케닐"기는 하나 이상의 2중 결합을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 (예를 들어, 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 비시클릭) 비-방향족 고리 구조를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자 (예를 들어, N, O 또는 S)이다. 모노시클릭 및 비시클로헤테로지방족은 표준 화학 명명법에 따라 번호 매겨진다.

[0225] 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐기는 군 J, 예컨대 지방족 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐), 지환족, (지환족)지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도 (예를 들어, (지방족)카르보닐아미노, (지환족)카르보닐아미노, ((지환족)지방족)카르보닐아미노, (아릴)카르보닐아미노, (아르지방족)카르보닐아미노, (헤테로지환족)카르보닐아미노, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐아미노, (헤테로아릴)카르보닐아미노 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐아미노), 니트로, 카르복시 (예를 들어, HOOC-, 알콕시카르보닐 또는 알킬카르보닐옥시), 아실 ((예를 들어, (지환족)카르보닐, ((지환족)지방족)카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로지환족)카르보닐, ((헤테로지환족)지방족)카르보닐 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐), 니트로, 시아노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 술포닐 (예를 들어, 알킬술포닐 또는 아릴술포닐), 술피닐 (예를 들어, 알킬술피닐), 술파닐 (예를 들어, 알킬술파닐), 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소 또는 카르바모일))로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0226] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 4개 내지 15개 고리 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자 (예를 들어, N, O, S, 또는 이들의 조합)이고, 상기 모노시클릭 고리계는 방향족이거나, 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계에서의 하나 이상의 고리는 방향족이다. 헤테로아릴기에는 2개 내지 3개 고리를 갖는 벤조융합된 고리계가 포함된다. 예를 들어, 벤조융합된 기에는 1개 또는 2개의 4원 내지 8원 헤테로지환족 잔기 (예를 들어, 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐)와 융합된 벤조가 포함된다. 헤테로아릴의 몇몇 예는 아제티디닐, 피리딜, 1H-인다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈티아졸릴, 크산텐, 티오크산텐, 페노티아진, 디히드로인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨릴, 신놀릴, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀릴, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴 또는 1,8-나프티리딜)과 융합된 벤조가 포함된다.

[0227] 모노시클릭 헤테로아릴에는 푸릴, 티오페닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 2H-피라닐, 4-H-프라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라졸릴, 피라질 또는 1,3,5-트리아질이 비제한적으로 포함된다. 모노시클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호 매겨진다.

[0228] 비시클릭 헤테로아릴에는 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌리질, 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다질, 벤즈티아졸릴, 퓨릴, 4H-퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 1,8-나프티리딜 또는 프테리딜이 비제한적으로 포함된다. 비시클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호 매겨진다.

[0229] 헤테로아릴은 하나 이상의 치환체, 예컨대 지방족 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐); 지환족; (지환족)지방족; 헤테로지환족; (헤테로지환족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소 (비시클릭 또는 트리시클릭 헤테로아릴의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 있음); 카르복시; 아미도; 아실 (예를 들어, 지방족카르보닐; (지환족)카르보닐; ((지환족)지방족)카르보닐; (아르지방족)카르보닐; (헤테로지환족)카르보닐; ((헤테로지환족)지방족)카르보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐); 술포닐 (예를 들어, 지방족술포닐 또는 아미노술포닐); 술피닐 (예를 들어, 지방족술피닐); 술파닐 (예를 들어,

지방족술파닐); 니트로; 시아노; 할로; 히드록시; 메르캅토; 술폭시; 우레아; 티오우레아; 술파모일; 술파미드; 또는 카르바모일로 임의로 치환된다. 별법으로, 헤테로아릴은 비치환될 수 있다.

[0230] 치환된 헤테로아릴의 비제한적인 예에는 (할로)헤테로아릴 (예를 들어, 모노- 및 디-(할로)헤테로아릴); (카르복시)헤테로아릴 (예를 들어, (알콕시카르보닐)헤테로아릴); 시아노헤테로아릴; 아미노헤테로아릴 (예를 들어, ((알킬술포닐)아미노)헤테로아릴 및 ((디알킬)아미노)헤테로아릴); (아미도)헤테로아릴 (예를 들어, 아미노카르보닐헤테로아릴, ((알킬카르보닐)아미노)헤테로아릴, ((((알킬)아미노)알킬)아미노카르보닐)헤테로아릴, (((헤테로아릴)아미노)카르보닐)헤테로아릴, ((헤테로지환족)카르보닐)헤테로아릴 또는 ((알킬카르보닐)아미노)헤테로아릴); (시아노알킬)헤테로아릴; (알콕시)헤테로아릴; (술파모일)헤테로아릴 (예를 들어, (아미노술포닐)헤테로아릴; (술포닐)헤테로아릴 ((예를 들어, (알킬술포닐)헤테로아릴); (히드록시알킬)헤테로아릴; (알콕시알킬)헤테로아릴; (히드록시)헤테로아릴; ((카르복시)알킬)헤테로아릴; (((디알킬)아미노)알킬)헤테로아릴; (헤테로지환족)헤테로아릴; (지환족)헤테로아릴; (니트로알킬)헤테로아릴; (((알킬술포닐)아미노)알킬)헤테로아릴; ((알킬술포닐)알킬)헤테로아릴; (시아노알킬)헤테로아릴; (아실)헤테로아릴 (예를 들어, (알킬카르보닐)헤테로아릴); (알킬)헤테로아릴; 및 (할로알킬)헤테로아릴 (예를 들어, 트리할로알킬헤테로아릴)이 포함된다.

[0231] 본원에서 사용되는 "헤테로아르지방족" (예컨대, 헤테로아르알킬기)은 헤테로아릴기로 치환된 지방족기 (예를 들어, C_{1-4} 알킬기)를 의미한다. "지방족", "알킬" 및 "헤테로아릴"은 상기 정의되어 있다.

[0232] 본원에서 사용되는 "헤테로아르알킬"기는 헤테로아릴기로 치환된 알킬기 (예를 들어, C_{1-4} 알킬기)를 의미한다. "알킬" 및 "헤테로아릴" 모두 상기 정의되어 있다. 헤테로아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예컨대 알킬 (카르복시알킬, 히드록시알킬 및 할로알킬, 예컨대 트리플루오로메틸을 포함함), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 시아노, 할로, 히드록시, 아실, 메르캅토, 알킬술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소 또는 카르바모일로 임의로 치환된다.

[0233] 본원에서 사용되는 "아실"기는 포르밀기 또는 R^X-C(O)- (예컨대, 알킬-C(O)-, "알킬카르보닐"로도 지칭됨)를 의미하며, 여기서 R^X 및 "알킬"은 이미 정의되어 있다. 아세틸 및 피발로일이 아실기의 예이다.

[0234] 본원에서 사용되는 "아로일" 또는 "헤테로아로일"은 아릴-C(O)- 또는 헤테로아릴-C(O)-를 의미한다. 아로일 또는 헤테로아로일의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 앞서 정의된 것과 같이 임의로 치환된다.

[0235] 본원에서 사용되는 "알콕시"기는 알킬-O-기를 의미하며, 여기서 "알킬"은 앞서 정의되어 있다.

[0236] 본원에서 사용되는 "카르바모일"기는 구조 -O-CO-NR^XR^Y 또는 -NR^X-CO-O-R^Z를 갖는 기를 의미하며, 여기서 R^X 및 R^Y는 상기 정의되어 있고, R^Z는 지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, 헤테로아릴 또는 헤테로아르지방족일 수 있다.

[0237] 본원에서 사용되는 "카르복시"기는 말단기로서 사용되는 경우 -COOH, -$COOR^X$, -OC(O)H, -$OC(O)R^X$를 의미하거나, 또는 내부기로서 사용되는 경우 -OC(O)- 또는 -C(O)O-를 의미한다.

[0238] 본원에서 사용되는 "할로지방족"기는 1개 내지 3개 할로겐으로 치환된 지방족기를 의미한다. 예를 들어, 용어 할로알킬에는 기 $-CF_3$이 포함된다.

[0239] 본원에서 사용되는 "메르캅토"기는 -SH를 의미한다.

[0240] 본원에서 사용되는 "술포"기는 말단에 사용되는 경우에는 $-SO_3H$ 또는 -SO_3R^X를 의미하거나, 또는 내부에 사용되는 경우에는 $-S(O)_3-$을 의미한다.

[0241] 본원에서 사용되는 "술파미드"기는 말단에 사용되는 경우에는 구조 $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$를 의미하고, 여기서 R^X, R^Y 및 R^Z는 상기 정의되어 있다.

[0242] 본원에서 사용되는 "술폰아미드"기는 말단에 사용되는 경우에는 구조 $-S(O)_2-NR^XR^Y$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-R^Z$를 의미하거나, 또는 내부에 사용되는 경우에는 $-S(O)_2-NR^X-$ 또는 $-NR^X-S(O)_2-$를 의미하며, 여기서 R^X, R^Y 및 R^Z는 상기 정의되어 있다.

[0243] 본원에서 사용되는 "술파닐"기는 말단에 사용되는 경우에는 -S-RX를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 -S-를 의미하고, 여기서 R^X는 상기 정의되어 있다. 술파닐의 예에는 지방족-S-, 지환족-S- 또는 아릴-S- 등이 포함된다.

[0244] 본원에서 사용되는 "술피닐"기는 말단에 사용되는 경우에는 $-S(O)-R^X$를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 -S(O)-를 의미하고, 여기서 R^X는 상기 정의되어 있다. 술피닐기의 예에는 지방족-S(O)-, 아릴-S(O)-, (지환족(지방족))-S(O)-, 시클로알킬-S(O)-, 헤테로지환족-S(O)- 또는 헤테로아릴-S(O)- 등이 포함된다.

[0245] 본원에서 사용되는 "술포닐"기는 말단에 사용되는 경우에는 $-S(O)_2-R^X$를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 $-S(O)_2-$를 의미하고, 여기서 R^X는 상기 정의되어 있다. 술포닐기의 예에는 지방족-$S(O)_2$-, 아릴-$S(O)_2$-, ((지환족(지방족))-$S(O)_2$-, 지환족-$S(O)_2$-, 헤테로지환족-$S(O)_2$-, 헤테로아릴-$S(O)_2$- 또는 (지환족(아미도(지방족)))-$S(O)_2$- 등이 포함된다.

[0246] 본원에서 사용되는 "술폭시"기는 말단에 사용되는 경우에는 $-O-SO-R^X$ 또는 $-SO-O-R^X$를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 -O-S(O)- 또는 -S(O)-O-를 의미하고, 여기서 R^X는 상기 정의되어 있다.

[0247] 본원에서 사용되는 "할로겐" 또는 "할로"기는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0248] 본원에서 사용되는, "카르복시"에 의해 포함되며 단독으로 또는 또 다른 기와 함께 사용되는 "알콕시카르보닐"기는 알킬-O-C(O)-와 같은 기를 의미한다.

[0249] 본원에서 사용되는 "알콕시알킬"기는 알킬-O-알킬-과 같은 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬은 상기 정의되어 있다.

[0250] 본원에서 사용되는 "카르보닐"기는 -C(O)-를 의미한다.

[0251] 본원에서 사용되는 "옥소"기는 =O를 의미한다.

[0252] 본원에서 사용되는 "아미노알킬"기는 구조 $(R^X)_2N$-알킬-을 의미한다.

[0253] 본원에서 사용되는 "시아노알킬"기는 구조 (NC)-알킬-을 의미한다.

[0254] 본원에서 사용되는 "우레아"기는 구조 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$를 의미하고, "티오우레아"기는 말단에 사용되는 경우에는 구조 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$를 의미하며, 내부에 사용되는 경우에는 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 또는 $-NR^X-CS-NR^Y-$를 의미하고, 여기서 R^X, R^Y 및 R^Z는 상기 정의되어 있다.

[0255] 본원에서 사용되는 것과 같은 "구아니딘"기는 구조 $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ 또는 $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$를 의미하며, 여기서 R^X 및 R^Y는 상기 정의되어 있다.

[0256] 본원에서 사용되는 것과 같은 "아미디노"기는 구조 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$를 의미하며, 여기서 R^X 및 R^Y는 상기 정의되어 있다.

[0257] 일반적으로, 용어 "이웃자리 (vicinal)"은 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 기에서의 치환체의 배치를 의미하며, 여기서 치환체는 인접 탄소 원자에 부착된다.

[0258] 일반적으로, 용어 "같은자리 (geminal)"은 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 기에서의 치환체의 배치를 의미하며, 여기서 치환체는 동일한 탄소 원자에 부착된다.

[0259] 용어 "말단" 및 "내부"는 치환체 내의 기의 위치를 의미한다. 화학 구조의 나머지에 더 결합되지 않는 치환체의 끝에 기가 존재하는 경우에는 기는 말단에 있다. 카르복시알킬, 즉 $R^{X}O(O)C$-알킬이 말단에 사용되는 카르복시기의 예이다. 화학 구조의 나머지에 결합되는 치환체의 끝에 대하여 치환체의 중간에 기가 존재하는 경우 기는 내부에 있다. 알킬카르복시 (예를 들어, 알킬-C(O)-O- 또는 알킬-O-C(O)-) 및 알킬카르복시아릴 (예를 들어, 알킬-C(O)-O-아릴- 또는 알킬-O-C(O)-아릴-)이 내부에 사용되는 카르복시기의 예이다.

[0260] 본원에서 사용되는 "시클릭"기에는 모노시클릭, 비시클릭 및 트리시클릭 고리계, 예컨대 지환족, 헤테로지환족, 아릴 또는 헤테로아릴이 포함되며, 이들 각각은 상기 정의되어 있다.

[0261] 본원에서 사용되는 "가교된 비시클릭 고리계"는 비시클릭 헤테로시클릭지방족 고리계 또는 비시클릭 지환족 고리계를 의미하며, 여기서 고리는 가교된다. 가교된 비시클릭 고리계의 예에는 아다만타닐, 노르보르나닐, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.3.1]노닐, 비시클로[3.2.3]노닐, 2-옥사비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 3-아자비시클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리시클로[3.3.1.$0^{3,7}$]노닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 가교된 비시클릭 고리계는 하나 이상의 치환체, 예컨대 알킬 (카르복시알킬, 히드록시알킬 및 할로알킬, 예컨대 트리플루오로메틸을 포함함), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 시아노, 할로, 히드록시, 아실, 메르캅토, 알킬술파닐, 술폭시, 우레아, 티오우레아, 술파모일, 술파미드, 옥소 또는 카르바모일로 임의로 치환될 수 있다.

[0262] 본원에서 사용되는 "지방족 쇄"는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 기 (예를 들어, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기)를 의미한다. 직쇄 지방족은 구조 $-(CH_2)_V-$를 가지며, 여기서 v는 1 내지 6이다. 분지쇄 지방족은 하나 이상의 지방족기로 치환된 직쇄 지방족이다. 분지쇄 지방족은 구조 $-(CHQ)_V-$를 가지며, 여기서 Q는 수소 또는 지방족기이되, Q는 적어도 한 경우에서 지방족기어야 한다. 용어 지방족 쇄에는 알킬 쇄, 알케닐 쇄 및 알키닐 쇄가 포함되며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 상기 정의되어 있다.

[0263] 어구 "임의로 치환된"은 어구 "치환 또는 비치환된"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 기재된 것과 같은, 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 예시된 것과 같은 하나 이상의 치환체, 또는 본 발명의 특정 유형, 하위유형 및 종에 의해 예시되는 것과 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 본원에서 기재되는 변수 R_1, R_2 및 R_3, 및 또한 기타 변수는 특정 기, 예컨대 알킬 및 아릴을 포함한다. 달리 언급하지 않는다면, 변수 R_1, R_2 및 R_3, 및 본원에 포함된 기타 변수에 대한 각각의 특정 기는 하나 이상의 본원에 기재된 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 추가적으로, 특정 기의 각각의 치환체는 1개 내지 3개의 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 히드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 지환족, 헤테로지환족, 헤테로아릴, 할로알킬 및 알킬로 임의로 치환된다. 예를 들어, 알킬기는 알킬술파닐로 치환될 수 있으며, 알킬술파닐은 1개 내지 3개의 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 히드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬 및 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, (시클로알킬)카르보닐아미노의 시클로알킬 부분은 1개 내지 3개의 할로, 시아노, 알콕시, 히드록시, 니트로, 할로알킬 및 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 2개의 알콕시기가 동일 원자 또는 인접 원자에 결합되는 경우, 2개 알콕시기는 이들이 결합된 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0264] 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"에 선행하는 지의 여부와 관계없이 주어진 구조에서의 수소 라디칼을 특정 치환체의 라디칼로 대체하는 것을 의미한다. 특정 치환체는 상기 정의, 및 하기 화합물 및 그의 실시예의 설명에서 기재되어 있다. 달리 명시하지 않는다면, 임의로 치환된 기는 상기 기의 각 치환가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서의 하나 초과의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 고리 치환체, 예컨

대 헤테로시클로알킬은 또 다른 고리, 예컨대 시클로알킬에 결합하여 스피로-비시클릭 고리계를 형성할 수 있으며, 예를 들어 고리 둘 모두는 하나의 공통 원자를 공유한다. 본 발명에 의해 구상된 치환체의 조합은 안정하거나 또는 화학적으로 가능한 화합물의 형성을 유발하는 조합이다.

[0265] 본원에서 사용되는 어구 "안정하거나 또는 화학적으로 가능한"은 그의 제조, 검출, 및 바람직하게는 그의 회수, 정제를 가능하도록 하며 본원에서 개시된 하나 이상의 목적에 대해 사용하기 위한 조건을 가했을 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 가능한 화합물은 적어도 1주일 동안 습기 또는 기타 화학적 반응성 조건의 부재 하에 40℃ 이하의 온도에서 유지시킨 경우 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

[0266] 본원에서 사용되는 것과 같은, 유효량은 치료되는 환자에게 치료 효과를 주기 위해 필요한 양으로 정의되며, 전형적으로 환자의 연령, 표면적, 체중 및 상태에 따라 결정된다. 동물 및 인간에 대한 투여량 (신체 표면의 1 제곱 미터 당 밀리그램을 기준으로 함)의 상관관계는 문헌 [Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)]에 기재되어 있다. 신체 표면적은 환자의 키 및 체중으로부터 대략적으로 측정할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)]을 참조한다. 본원에서 사용되는 "환자"는 인간을 비롯한 포유동물을 의미한다.

[0267] 달리 명시하지 않는다면, 본원에서 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태, 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대하여 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 2중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 이에 따라, 단일 입체화학 이성질체, 및 또한 본 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물이 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 명시하지 않는다면, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 추가적으로, 달리 명시하지 않는다면, 본원에서 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부한 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나, 또는 탄소를 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소로 대체한 것을 제외하고 본 구조를 갖는 화합물이 상기 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 생물학적 분석에서의 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

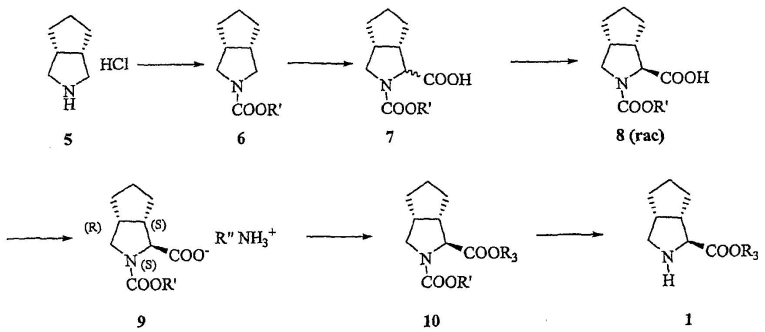
[0268] 본원에서 사용되는 EDC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드이고, HOBt는 1-히드록시벤조트리아졸이며, HOSue는 N-히드록시숙신이미드이고, THF는 테트라히드로푸란이며, TFA는 트리플루오로아세트산이고, DCM은 디클로로메탄이며, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, DIPEA는 디이소프로필에틸아민이며, DMF는 디메틸포름아미드이고, TFA는 트리플루오로아세트산이며, CBZ는 벤질옥시카르보닐이고, TEMPO는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐옥시이다.

[0269] 본원에서 사용되는 ^{1}H NMR은 양성자 핵 자기 공명을 나타내고, TLC는 박층 크로마토그래피를 나타낸다.

[0270] **II. 방법 및 중간체**

[0271] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 반응식 I에서 개략되는 것과 같이 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0272] [반응식 I]



[0273]

[0274] 반응식 I에 관하여, 화학식 (5)의 3-아자비시클로[3.3.0]옥탄 (문헌 [R. Griot, Helv. Chim. Acta., 42, 67, (1959)] 참조)을 알려진 방법을 사용하여 화학식 6의 적합한 알킬 카르바메이트 (여기서, R'는 예를 들어 t-부

틸 또는 이소부틸임)로 변환시킨다. 예를 들어, 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc. (1999)]을 참조한다.

[0275] 화학식 6의 N-알콕시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄의 카르복실화는 먼저 유사한 음이온 형성을 위한 킬레이팅제의 존재 하에 화학식 6의 2-음이온을 형성하여 달성된다. 예를 들어, 문헌 [Daniel. J. Pippel, et. al., J. Org. Chem., 1998, 63, 2], [Donald J. Gallagher et al., J. Org. Chem., 1995, 60(22), 7092-7093], [Shawn T. Kerrick et al., J. Am. Chem. Soc, 1991, 113(25), 9708-9710], [Donald J. Gallagher et al., J. Org. Chem., 1995, 60(25), 8148-8154] 및 [Peter Beak et al., J. Am. Chem. Soc, 1994, 116(8), 3231-3239]을 참조한다. 화학식 6의 알킬 카르바메이트의 2-음이온 (반응식 I에 도시되지 않음)은 적합한 비양성자성 용매 중 착화제 (예를 들어, 테트라메틸에틸렌디아민, 테트라에틸에틸렌디아민, 테트라메틸-1,2-시클로헥실디아민 또는 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난)의 존재 하에 화학식 6의 화합물을 강한 리튬 염기 (예를 들어, t-부틸 리튬 또는 sec-부틸 리튬)로 처리하여 제조한다. 적합한 비양성자성 용매에는 예를 들어 t-부틸메틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디메톡시에탄이 포함된다. 후속적으로, 화학식 6의 2-음이온을 이산화탄소로 처리하여, 화학식 7의 트랜스-/시스-2-카르복실산의 라세미 혼합물을 얻을 수 있으며, 여기서 트랜스-/시스- 비는 30 대 70, 40 대 60, 50 대 50, 60 대 40, 80 대 20, 90 대 10, 95 대 5, 또는 98 대 2 초과이다.

[0276] 몇몇 실시양태에서, 착화제는 광학 활성, 예를 들어 스파르테인의 광학 이성질체일 수 있다. 광학 활성 착화제는 비대칭 카르복실화를 유도하여, 약 10% 내지 약 95%의 거울상이성질체 과잉률 (e.e.)을 갖는 생성물을 얻을 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Beak et.al., J. Org. Chem., 1995, 60, 8148-8154] 참조). 트랜스-/시스- 혼합물을 평형화하여, 적합한 염기의 존재 하에 화학식 8의 트랜스 우세한 산을 얻으며, 여기서 트랜스-/시스- 비는 80 대 20, 90 대 10, 95 대 5, 또는 98 대 2 초과이다. 적합한 염기에는 예를 들어 리튬 헥사메틸디실라지드, 리튬 디-이소프로필아미드 또는 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘이 포함된다.

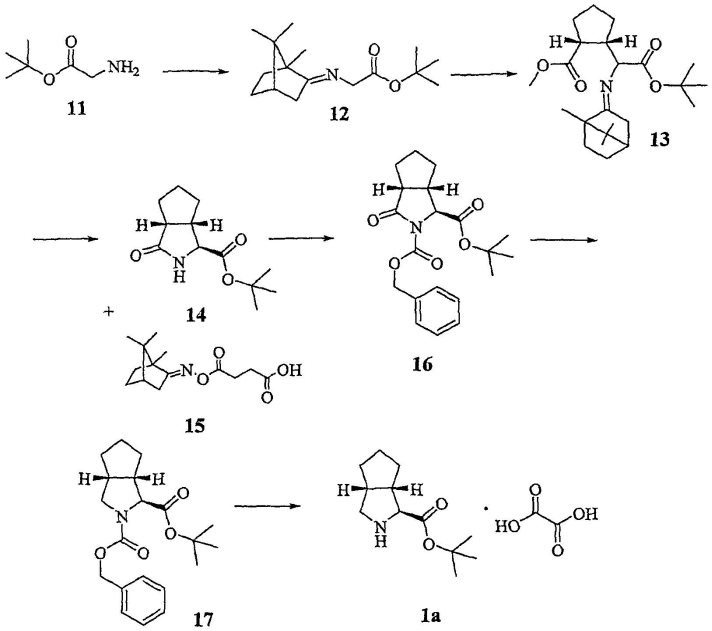
[0277] 또 다른 실시양태에서, 디아민을 착화하는 것으로서 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난을 사용하여 90 대 10, 95 대 5, 또는 98 대 2 초과의 트랜스-/시스- 이성질체 비를 갖는 화학식 8의 카르복실산을 직접 제공하며, 평형화 단계를 제거한다.

[0278] 화학식 8의 화합물의 라세미 혼합물을 분리하여, 화학식 9의 단일 거울상이성질체를 제공할 수 있다. 알려진 라세미 아미노산 분리 방법을 사용할 수 있으며, 광학 활성 아민 염을 결정화하고, 광학 활성 알콜로 2-카르복실레이트 에스테르를 제조하고, 이어서 결정화 또는 크로마토그래피 분리하고, 광학 활성 N-알콕시카르보닐 유도체를 제조하고, 이어서 결정화 또는 크로마토그래피하는 것이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 화학식 8의 화합물의 (R)α-아미노에틸벤젠 또는 (S)1-아미노-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 염을 결정화하여, 화학식 9의 아민 염을 제조한다.

[0279] 예를 들어 중황산나트륨 수용액을 추출하여 얻어진 화학식 9의 염의 유리 산을 예를 들어 디-t-부틸-디카르보네이트 (BoC_2O)로 에스테르화하여, 화학식 (10)의 에스테르를 얻는다. 알려진 조건, 예를 들어 유기 용매, 예컨대 t-부틸메틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중 메탄술폰산 하에 -COOR' 보호기를 제거하여, 화학식 1의 화합물을 제공한다.

[0280] 또 다른 실시양태에서, 화학식 3의 비시클릭 피롤리디닐 화합물 (하기 도시된 화합물 (17)에 의해 예시되는 것과 같음)은 하기 반응식 II에서 개략되는 것과 같이 제조할 수 있다.

[0281] [반응식 II]

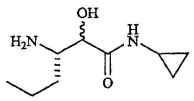


[0282]

[0283] 반응식 II에 관하여, 화학식 (12)의 캄포 이민은 루이스산, 예를 들어 삼불화붕소 에테레이트의 존재 하에 화학식 (11)의 글리신 t-부틸 에스테르와 (1S)-(-)캄포의 반응에 의해 제조된다. 화학식 (12)의 아민의 메틸 시클로펜텐카르복실레이트에의 마이클 첨가로 화학식 (13)의 첨가생성물을 얻는다. 도시된 화합물 (13)의 단일 이성질체는 이소프로판올 및 물의 혼합물로부터 조 생성물을 재결정화하여 얻는다. 나트륨 아세테이트의 존재 하에 캄포 이민을 히드록실아민으로 제거하고, 후속적으로 결정화하여, 화학식 (14)의 락탐 에스테르를 수득한다. 임의로, 반응 혼합물을 숙신산 무수물로 처리하여, 화학식 (14)의 목적 생성물 및 화학식 (15)의 캄포 유도체의 회수를 용이하게 할 수 있다. 염기, 예를 들어 수소화나트륨, 이어서 벤질클로로포르메이트로 처리하여 화학식 (14)의 락탐을 화학식 (16)의 그의 벤질옥시카르보닐 유도체로 전환시킨다. 화학식 (16)의 락탐을 수소화 환원제, 예를 들어 보란-디메틸술파이드-피페리딘으로 환원시켜, 화학식 (17)의 카르바메이트 에스테르를 제공한다. 환원 조건, 예를 들어 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐 히드록시드의 존재 하의 수소 하에 벤질옥시카르보닐 보호기의 제거를 달성하여, 화학식 (17)의 목적 비시클릭 피롤리딘 에스테르를 얻을 수 있다. 임의로, 화학식 (17)의 에스테르의 단리는 염, 예를 들어 화학식 1a의 옥살레이트 염의 형성을 통해 달성된다.

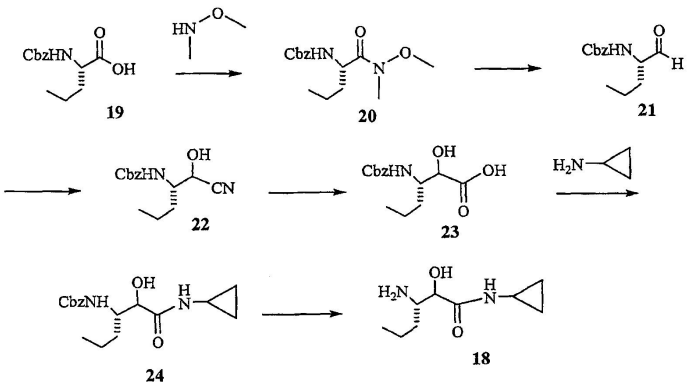
[0284] 추가적으로, 본 발명은 화학식 2의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 화학식 2의 화합물의 한 특정 예 (식 중, R'_4는 H이고, R'_5는 n-프로필이며, R_4는 시클로프로필임)를 하기 화학식 18에 나타낸다.

[0285] <화학식 18>

[0286] 

[0287] 한 측면에서, 화합물 18은 하기 반응식 III에서 개략되는 것과 같이 제조할 수 있다.

[0288] [반응식 III]

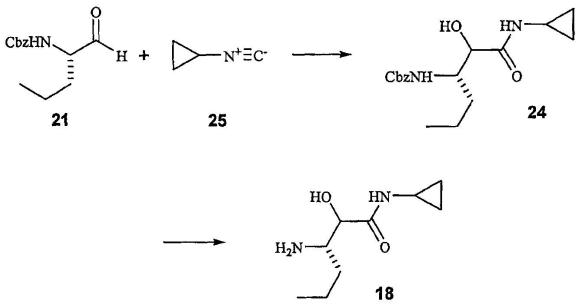


[0289]

[0290] 반응식 III에서, 화학식 (20)의 Cbz-노르발린의 메톡시메틸아미드는 커플링 시약, 예를 들어 EDC의 존재 하에 화학식 (19)의 Cbz-노르발린을 메톡시메틸아민과 반응시켜 제조할 수 있다. -20℃ 내지 10℃ 사이의 온도에서 화학식 (20)의 화합물을 수소화 시약, 예컨대 수소화알루미늄리튬 또는 수소화디이소부틸알루미늄으로 환원시켜, 화학식 (21)의 노르발린 화합물을 제공한다. 알칼리 금속 티오술파이트, 예를 들어 나트륨 티오술파이트의 존재 하에 화학식 (21)의 화합물을 알칼리 금속 시아니드, 예를 들어 시안화칼륨과 반응시켜 화학식 (22)의 상응하는 시아노히드린의 제조를 달성한다. 적합한 용매, 예를 들어 디옥산 중 HCl의 존재 하에, 및 약 50℃ 내지 110℃의 승온에서의 화학식 (22)의 화합물의 가수분해는 상응하는 3-아미노-2-히드록시헥산산 (도시하지 않음)을 유발하며, 이를 Cbz-히드록시숙신이미드와 반응시켜 화학식 (23)의 Cbz 유도체로 전환시킨다. 커플링 시약, 예를 들어 EDC의 존재 하에 시클로프로필아민과의 반응에 의해 화학식 (24)의 시클로프로필 아미드를 화합물 (23)으로부터 제조한다. Cbz기를 제거하여 화학식 18의 화합물을 얻는 것은 알려진 환원 조건, 예를 들어 팔라듐 촉매의 존재 하의 수소 하에 달성된다.

[0291] 또 다른 실시양태에서, 하기 반응식 IV에서 예시된 것과 같이, 화학식 18의 시클로프로필아미드는 파세리니 (Passerini) 반응을 사용하여 제조한다 (예를 들어, 문헌 [A. Doemling et al., Angew. Chem., 2000, 112, 3300-3344] 참조).

[0292] [반응식 IV]



[0293]

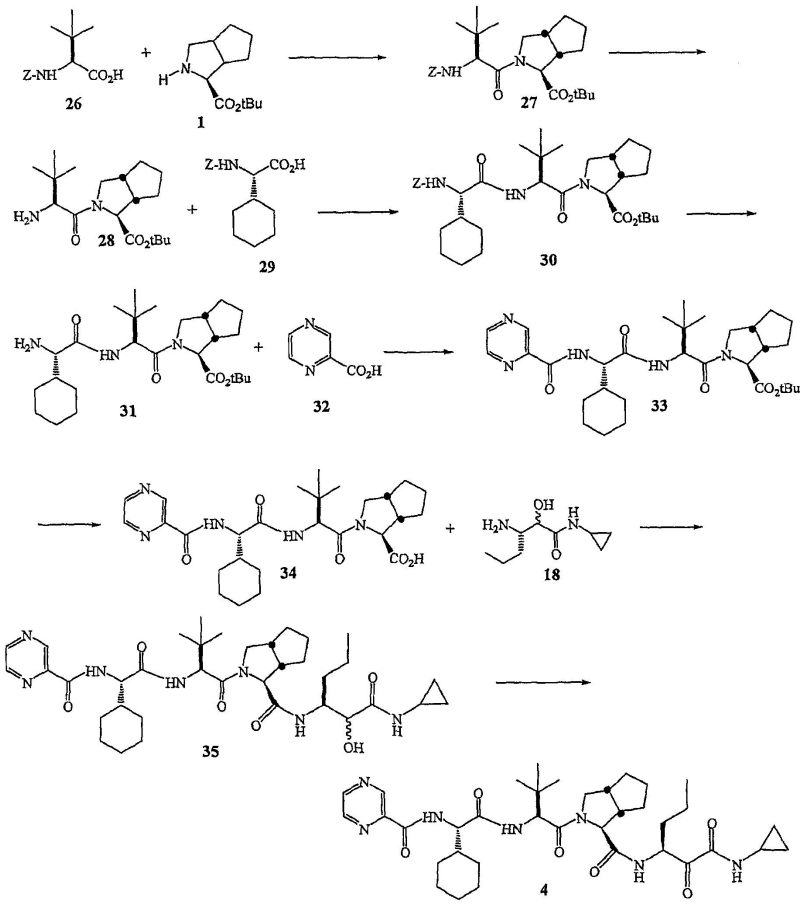
[0294] 반응식 IV에 관하여, 트리플루오로아세트산과 임의로 비대칭 촉매의 존재 하에 Cbz-발린 화합물 (21)과 화학식 (25)의 시클로프로필 이소시아니드 (오크우드 프로덕츠, 인크. (Oakwood Products, Inc.; 미국 29172 사우스 캐롤라이나주 웨스트 콜롬비아 (West Columbia, SC 29172, USA) 소재)에서 시판됨)의 반응은 화학식 (24)의 시클로프로필아미드를 제공한다. 예를 들어, 문헌 [Schreiber, et.al., Org. Lett., 2004, 6, 4231]을 참조한다. 트리플루오로아세테이트 중간체 (도시되지 않음)를 단리 동안 가수분해하여, 화합물 (24)를 바로 수득한다. Cbz 보호기를 제거하여 화학식 18의 화합물을 얻는 것은 앞서 기재된 것과 같은 환원 조건 하에 달성된다.

[0295] 또 다른 실시양태에서, 화학식 23의 히드록시-산 화합물은 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,020,518호; 동 제6,087,530호 및 동 제6,639,094호에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0296] 비록 상기 반응식 III 및 IV에 도시된 방법은 (화학식 18의) 특정 화합물의 합성을 예시하지만, 반응식 III 및 IV의 방법을 사용하여 화학식 2의 다른 화합물 제조할 수 있다.

[0297] 또 다른 실시양태에서, 하기 반응식 V에 예시된 것과 같이, 본 발명은 화학식 4의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 추가로 제공한다.

[0298] [반응식 V]



[0299]

[0300] 반응식 V에 관하여, 커플링 시약의 존재 하에 화학식 1의 비시클릭 아미노에스테르 (여기서, R_3은 t-부틸임)를 화학식 26의 보호된 아미노산 (여기서, Z는 아민 보호기이며, R_3 보호기 제거에 사용되는 것과 상이한 산성, 염기성, 또는 수소화 조건 하에 제거할 수 있음)과 반응시켜, 화학식 27의 아미드-에스테르를 얻는다. 보호기 Z를 화학식 27의 아미드-에스테르로부터 제거하여, 화학식 28의 아민-에스테르 화합물을 얻는다.

[0301] 커플링 시약의 존재 하에 화학식 28의 아미노-함유 화합물을 보호된 아미노산 29와 반응시켜, 화학식 30의 트리펩티드를 얻는다.

[0302] 화학식 30의 트리펩티드에서 보호기를 제거하여, 화학식 31의 유리 아미노-트리펩티드를 제공한다.

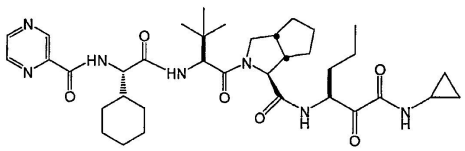
[0303] 커플링 시약의 존재 하에 화학식 31의 아미노-트리펩티드를 화학식 (32)의 피라진-2-카르복실산과 반응시켜, 화학식 33의 아미드-트리펩티드 에스테르를 수득한다.

[0304] 화학식 33의 아미드-트리펩티드 에스테르의 에스테르를 가수분해하여, 화학식 34의 아미도-트리펩티드산을 제공한다.

[0305] 커플링 시약의 존재 하에 화학식 34의 아미도-트리펩티드산을 화학식 18의 아미노-히드록시 아미드와 반응시켜, 화학식 35의 히드록시-펩티드를 얻는다.

[0306] 최종 단계에서, 화학식 35의 화합물의 히드록시기를 산화시켜, 하기 화학식 4의 화합물을 제공한다.

[0307] <화학식 4>

[0308] 

[0309] 화합물 35의 산화는 여러 알려진 산화 시약, 예를 들어 아세톤 중의 크롬산; 데스-마르탱 시약 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane; 1,1-디히드로-1,1,1-트리아세톡시-1,2-벤조요오도옥솔-3(1H)-온); TEMPO의 존재 하의 차아염소산나트륨, 및 임의로 알칼리 금속 할라이드, 예컨대 브롬화나트륨으로 달성할 수 있다.

[0310] 몇몇 실시양태에서, 화합물 35의 히드록시기의 배위는 약 90 대 10 내지 약 10 대 90, 전형적으로는 약 60 대 40 내지 약 40 대 60의 비의 R 및 S 이성질체의 혼합물이다.

[0311] 또 다른 실시양태에서, 화합물 35의 히드록시기는 약 90% ee의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 R 배위를 갖는다.

[0312] 추가의 실시양태에서, 화합물 35의 히드록시기는 약 90% ee의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 S 배위를 갖는다.

[0313] 본원에서 기재된 것과 같이 얻어진 임의의 중간체는 반응 혼합물로부터 단리하거나 또는 하지 않고 사용할 수 있다. 목적 프로테아제 억제제는 적절한 RW-, P_2-, P_3-L_2-P_2 또는 P_4-L_3-P_3-L_2-P_2- 잔기의 부착에 의해 유래될 수 있다. 아민과 이러한 잔기와의 커플링은 표준 아미드 결합-형성 또는 커플링 조건 하에 상응하는 카르복실산, 또는 그의 반응성 등가물을 사용하여 수행할 수 있다. 전형적인 커플링 반응물은 적합한 용매, 약 0.01 내지 10 M, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 4.0 M 범위의 농도의 아민, 필요한 카르복실산, 염기 및 펩티드 커플링 시약을 포함한다.

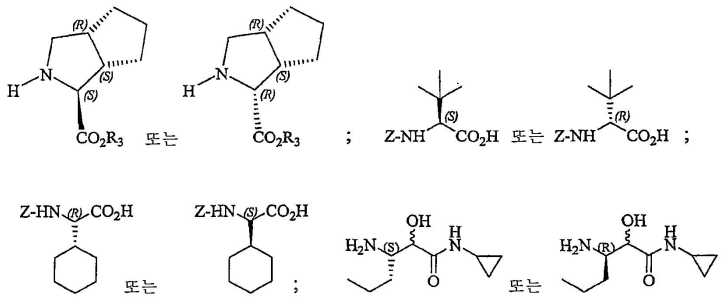
[0314] 아민을 단리 없이 사용하는 경우, 상기 커플링은 아민의 제조에서 사용되는 반응 혼합물의 용매 중, 또는 상이한 용매 중 동일계내 수행할 수 있다. 이러한 반응 혼합물에, 필요한 카르복실산을 첨가하고, 반응을 약 0℃ 내지 100℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 40℃ 범위의 온도에서 유지시킨다. 이후, 염기 및 펩티드 커플링 시약을 혼합물에 첨가할 수 있으며, 이를 약 0℃ 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 40℃ 범위의 온도에서 유지시킨다. 전형적으로, 염기는 3급 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디-이소-프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, DBU, DBN, N-메틸이미다졸, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이다. 사용되는 염기의 양은 일반적으로 아민 1 당량 당 약 20 당량, 바람직하게는 약 3 당량 이상의 염기이다. 펩티드 커플링 시약의 예에는 DCC (디시클로헥실카르보디이미드), DIC (디시클로프로필카르보디이미드), 디-p-톨루오일카르보디이미드, BDP (1-벤조트리아졸 디에틸포스페이트-1-시클로헥실-3-(2-모르폴리닐에틸)카르보디이미드), EDC (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드), 불화시아누르, 염화시아누르, TFFH (테트라메틸 플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DPPA (디페닐포스포르아지데이트), BOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), TBTU (O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TSTU (O-(N-숙신이미딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), HATU (N-[(디메틸아미노)-1-H-1,2,3-트리아졸로[4,5,6]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), BOP-Cl (비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드), PyBOP ((1-H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 테트라플루오로포스페이트), BrOP (브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), DEPBT (3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온) 또는 PyBrOP (브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)가 포함된다. EDC, HOAT, BOP-Cl 및 PyBrOP가 바람직한 펩티드 커플링 시약이다. 펩티드 커플링 시약의 양은 약 1.0 내지 약 10.0 당량 범위 내에 있다. 아미드 결합-형성 반응에서 사용될 수 있는 임의의 시약에는 약 1.0 내지 약 10.0 당량 범위 양의 DMAP (4-디메틸아미노피리딘) 또는 활성 에스테르 시약, 예컨대 HOBT (1-히드록시벤조트리아졸), HOAT (히드록시아자벤조트리아졸), HOSu (히드록시숙신이미드), HONB (엔도-N-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복스아미드)가 포함된다.

[0315] 별법으로, 아민을 R_1 카르복실산의 반응성 등가물, 예컨대 RW-C(=O))X^1, P_2-C(=O)X^1, P_3-L_2-P_2-C(=O)X^1 또는 P_4-L_3-P_3-L_2-P_2-C(=O)X^1로 처리할 수 있으며, 여기서 C(=O)X^1은 커플링 반응에서 COOH보다 더 반응성인 기이다. -C(=O)X^1기의 예에는 X^1이 Cl, F, OC(=O)R (R은 예를 들어 지방족 또는 아릴임), -SH, -SR, -SAr 또는 -SeAr인

기가 포함된다.

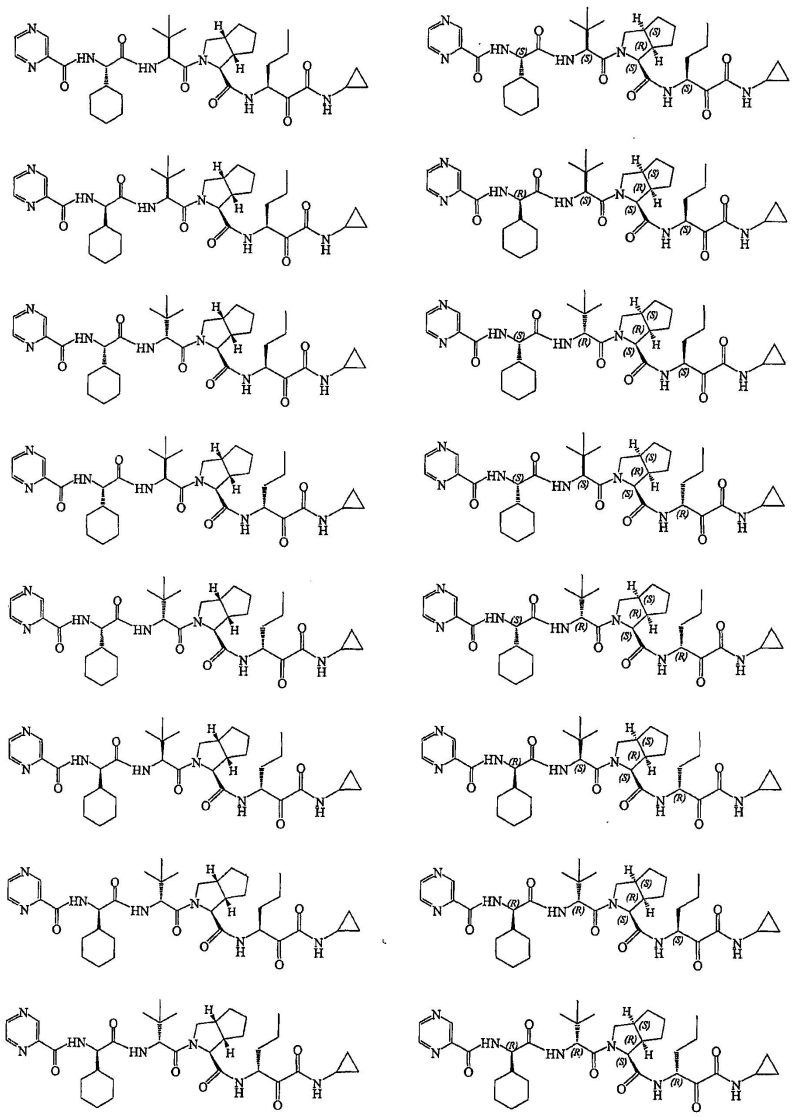
[0316] 본원에서 사용되는 것과 같은 산 및 아민 보호기는 당업계에 알려져 있다 (예를 들어, 문헌 [T. W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)] 및 상기 문헌의 보다 이전 판 참조). 산에 대한 적합한 보호기의 예에는 t-부톡시, 벤질옥시, 알릴옥시 및 메톡시메톡시가 포함된다. 아민에 대한 적합한 보호기의 예에는 9-플루오레닐메틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트, 트리플루오로아세트아미드 및 p-톨루엔술폰아미드가 포함된다. 여러 화학 기는 프로테아제 억제제의 RW-, P_2-, P_3-L_2-P_2 또는 P_4-L_3-P_3-L_2-P_2- 부분으로서 사용될 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 기의 예는 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 하기 공보에 보고되어 있다. WO 97/43310, US 20020016294, WO 01/81325, WO 02/08198, WO 01/77113, WO 02/08187, WO 02/08256, WO 02/08244, WO 03/006490, WO 01/74768, WO 99/50230, WO 98/17679, WO 02/48157, US 20020177725, WO 02/060926, US 20030008828, WO 02/48116, WO 01/64678, WO 01/07407, WO 98/46630, WO 00/59929, WO 99/07733, WO 00/09588, US 20020016442, WO 00/09543, WO 99/07734, US 6,018,020, US 6,265,380, US 6,608,027, US 20020032175, US 20050080017, WO 98/22496, US 5,866,684, WO 02/079234, WO 00/31129, WO 99/38888, WO 99/64442, WO 2004072243 및 WO 02/18369.

[0317] 비록 반응식 V에서 화학식 4의 화합물에 대해 단일 입체이성질체만을 예시하였지만, 본 발명은 하기 표 I에서 도시되는 화학식 4의 모든 입체이성질체를 포함하려고 한다. 이러한 모든 입체이성질체는 상이한 입체 배치의 탄소 원자를 함유하는 시약, 예를 들어 하기 화합물:

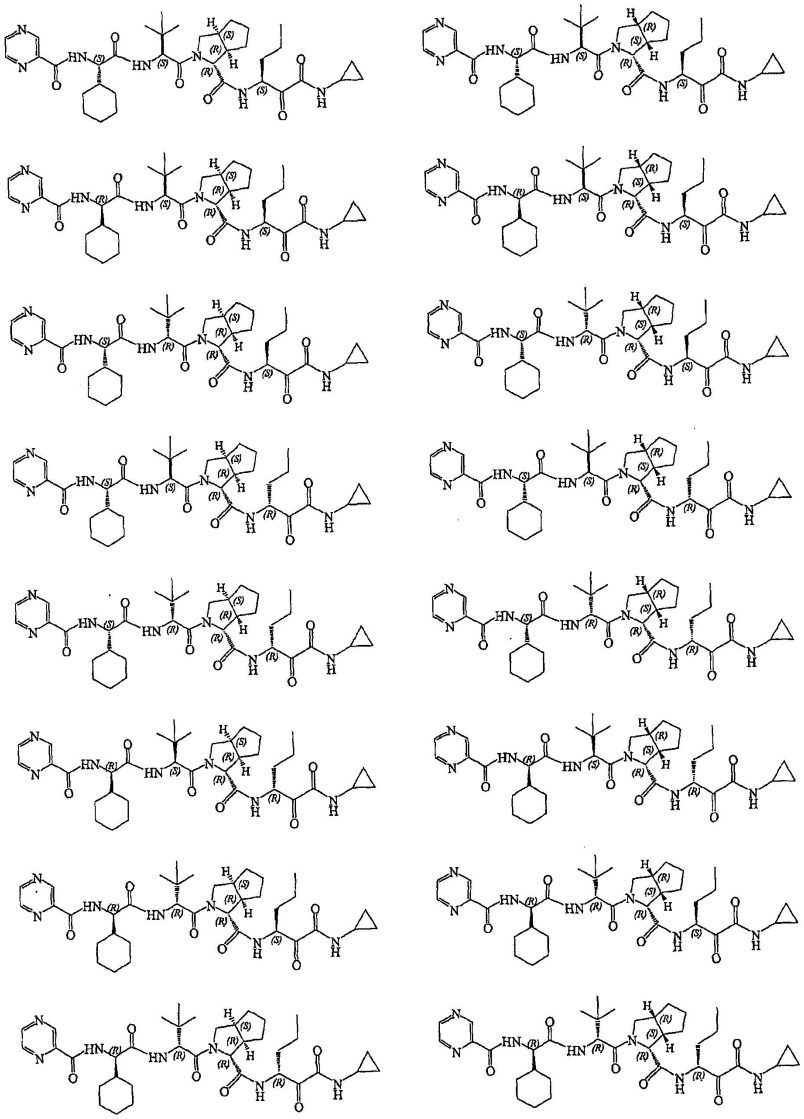
[0318] 

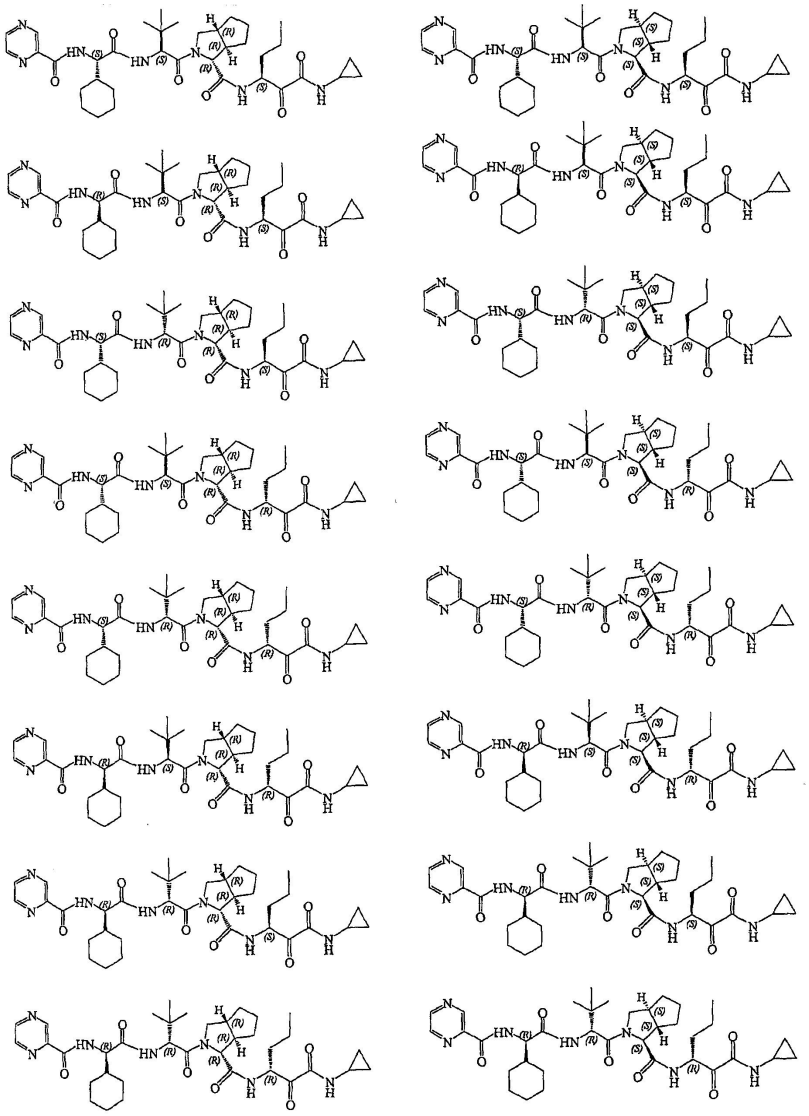
[0319] 을 사용하여 동일한 방법으로 제조할 수 있다.

[0320] <표 I>

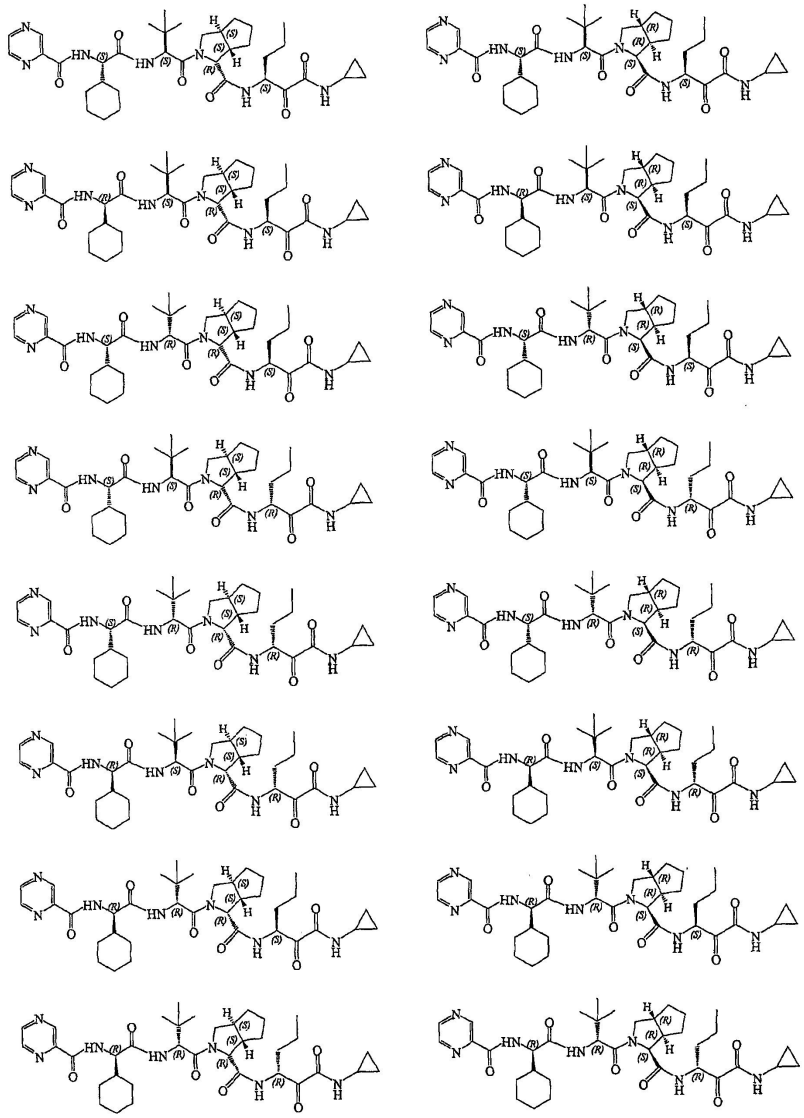


[0321]

[0322] 



[0323]

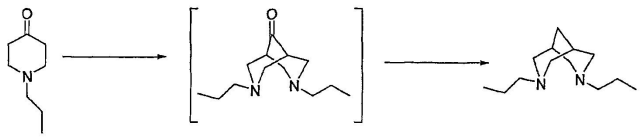


[0324]

[0325] III. 실시예

[0326] 하기 제조 실시예는 본 발명을 보다 완전하게 이해하기 위한 설명이다. 이러한 실시예는 오직 예시를 목적으로 하며, 임의의 방식으로 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0327] **제조예 1: 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난**



[0328]

[0329] **방법 1**

[0330] 질소 분위기 하의, 기계적 교반기, 열전쌍, 응축기 및 적하 깔때기가 장착된 3구 5 L 플라스크에 1-프로필-4-피페리돈 (100 g, 0.71 mol), 파라포름알데히드 (50 g, 1.67 mol) 및 에틸 알콜 (2.0 L)을 교반하면서 충전시켰다. 아세트산 (90 mL, 1.56 mol)을 충전시키고, 혼합물을 40℃로 가온시켰다. 별도의 플라스크에서, 에틸 알콜 (500 mL)에 프로필아민 (64 mL, 0.78 mol)을 용해시켰다. 상기 용액을 상기 혼합물에 7 내지 8시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 추가로 1.5시간 동안 교반하고, 이후 상온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였으며, 셀라이트®를 에틸 알콜로 세정하였다 (2회, 각각 100 mL). 용액을 진공 하에 농축시키고, 디에틸렌글리콜 (1.0 L)을 첨가하였다. 별도의 플라스크에서, 수산화칼륨 (160 g)을 물 (190 mL)에 용해시켰다. 용액을 디에틸렌글리콜 혼합물에 교반하면서 첨가하고, 이후 혼합물을 85℃로 가온시켰다. 히드라진 모노히드레이트 (96 mL)를 2시간에 걸쳐 첨가하였으며, 얻어진 혼합물을 85℃에서 또 다른 1시간 동안

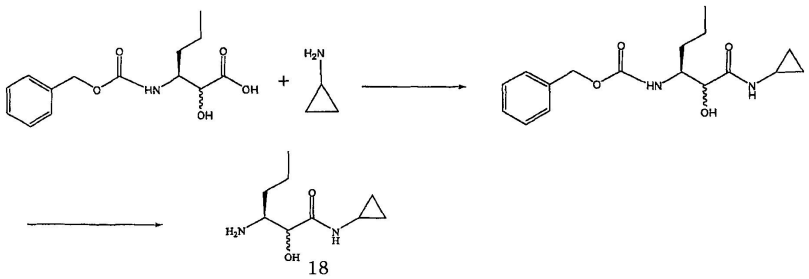
교반하였다. 질소 스파징하면서, 혼합물을 160℃ 조 온도로 가온시켰으며, 이때 증류물을 딘-스탁 트랩 (Dean-Stark trap)으로 수집하였다. 상부 생성물 상을 수집하면서 하부 수성 상을 반응 플라스크로 다시 옮겼다. 상기 과정을 생성물이 물과의 공비혼합물로서 더 이상 증류되지 않을 때까지 반복하였다. 용기 온도는 상기 과정 동안 135℃에서 160℃로 변하였다. 수집된 상부-상 분획물을 합치고, 헵탄 (160 mL)에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 (2회, 각각 120 mL), 합쳐진 수성 상을 헵탄으로 추출하였다 (2회, 각각 100 mL). 합쳐진 유기 상을 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다 (85.3 g, 57% 수율).

[0331] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 2.60 (dd, J = 10.88, 2.04 Hz, 4H), 2.23 (dd, J = 10.88, 4.58 Hz, 4H), 2.12 (t, J = 7.74 Hz, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.44 –1.35 (m, 6H), 0.85 (t, J = 7.25 Hz, 6H)

[0332] **방법 2**

[0333] 질소 분위기 하에, 아세트산 (260 mL, 4.67 mol)을 기계적 교반기, 열전쌍 및 응축기가 장착된 4구 12 L 플라스크 내의 1-프로필-4-피페리돈 (300 g, 2.12 mol), 파라포름알데히드 (150 g, 5.00 mol) 및 에틸 알콜 (6.00 L)의 혼합물에 첨가하였다. 균질한 혼합물을 40℃로 가온시키고, 에틸 알콜 (1.50 L) 중 프로필아민 (192 mL, 2.34 mol)의 용액을 7.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 이후, 혼합물을 40℃에서 1.5시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 22 내지 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 수집된 고체를 에틸 알콜로 세척하고 (2회, 각각 200 mL), 합쳐진 여액을 진공 증류 (90 mmHg, 50 내지 55℃) 하에 약 1.0 L로 농축시켰다. 디에틸렌글리콜 (2.60 L), 이어서 물 (570 mL) 중 수산화칼륨 (477 g)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고, 히드라진 모노히드레이트 (279 mL)를 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 이후 85℃에서 1시간 동안 계속 가열하고, 이후 2개 층으로 형성된 증류물을 수집하면서 혼합물을 155℃로 가열하였다. 하부 층을 주기적으로 반응 혼합물로 다시 옮겼다. 상부 층의 증류가 중지될 때까지 155 내지 165℃에서 계속 가열하였다. 상부 생성물 층을 헵탄 (480 mL)으로 희석시키고, 물로 세척하였다 (2회, 각각 240 mL). 합쳐진 수성 상을 헵탄 (2회, 각각 300 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 헵탄 추출물을 농축시켜, 담황색 액체로서 표제 화합물을 제공하였다 (233 g, 52% 수율).

[0334] **제조예 2: (S)-3-아미노-N-시클로프로필-2-히드록시헥산아미드 (18)**



[0335]

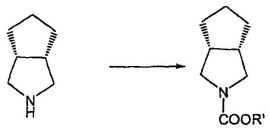
[0336] 오버헤드 (overhead) 교반기, 적하 깔때기, 열전쌍 및 질소/수소 주입구가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 수분 동안 질소로 퍼징하였다. 보호된 아미노-히드록시산 (10.0 g, 0.035 mol) 및 N-히드록시숙신이미드 (9.0 g, 0.078 mol, 2.2 몰 당량), 이어서 DMF 105 mL를 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 20±5℃에서 투명한 용액을 얻을 때까지 진탕시켰다 (대략 15분). 플라스크를 -9.8℃로 냉각시켰다 (얼음/아세톤 조). EDC·HCl (13.6 g, 0.071 mol, 2.0 몰 당량)을 플라스크에 한번에 첨가하였다. 플라스크의 내용물을 -5±5℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 플라스크의 내용물을 -10±3℃로 냉각시키고, 온도 범위를 5±3℃로 유지시키면서 시클로프로필 아민 (4.89 g, 0.085 mol, 2.4 몰 당량)을 적하 깔때기를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 5±5℃에서 60분 동안 교반하고, 이후 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 보다 큰 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 실온에서 물 (270 mL)을 첨가하면서 켄칭시켰다. DMF/물 층을 35 내지 40℃에서 EtOAc (150 mL)로 3회 추출하고, 합쳐진 EtOAc 추출물을 물 (2회, 각각 300 mL), 이어서 10% $NaHCO_3$ 용액 (300 mL) 및 마지막으로 물 (300 mL)로 세척하였다. EtOAc 층을 대기압에서 농축시키고, 헵탄 (100 mL)을 첨가하였다. 80±5℃에서의 증류를 계속하고, 추가의 헵탄 (50 mL)을 첨가하여, 용액으로부터 생성물을 결정화시켰다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 유지시키고, 실온으로 서서히 냉각시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 생성물을 진공 여과하고, 30℃에서 밤새 25 mmHg에서 건조시켜, 조 생성물을 얻었다 (12.86 g). 조 생성물 중 11.44 g을 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 두고, MTBE 50 mL를 첨가하였으며, 진한 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 케이크를 MTBE (50 mL)로 세척하였다. 건조된 생성물 (6.4 g)을 중량% 분석 (92.2 중량%) 및

HPLC A% (100 A%)를 위해 샘플링하였다.

[0337] 오버헤드 교반기, 밸러스트 탱크, 열전쌍 및 질소/수소 주입구가 장착된 1.0 L 부치 (Buchi) 수소화 용기를 수분 동안 질소로 퍼징하였다. 보호된 아미노-히드록시 아미드 (49.9 g, 0.156 mol, 상기 기재된 것과 같이 제조됨) 및 탄소상 20% $Pd(OH)_2$ (2.85 g, 0.002 mol, 50 중량% 물), 이어서 MeOH 700 mL를 용기에 충전시켰다. 출발 물질이 용해될 때까지 혼합물을 40℃에서 진탕시켰다 (대략 15분). 용기 및 밸러스트 탱크를 질소로 2회 40 psig로 퍼징하고, 질소를 사용하여 대기압으로 배기시키고, 수소로 2회 40 psig로 가압하고, 각 횟수에 대기로 배기시켰다. 최종적으로, 밸러스트 탱크를 4000 psig로 가압시키고, 용기를 밸러스트 탱크를 통해 30 psig로 가압시켰다. 수소화 용기를 40℃ 및 30 psig 수소 (벨리스트 탱크를 통한 조절)에서 2시간 동안 유지시켰다. 용기를 질소를 사용하여 배기압으로 배기시키고, 슬러리를 잔류 출발 물질에 대한 HPLC 분석을 위해 샘플링하였다 (1.8%; 한계 = 0.5% 부분입체이성질체 모두). 용기를 재퍼징하고, 수소로 30 psig로 재가압시키고, 40℃에서 추가 30분 동안 유지시켰다. 용기를 질소로 대기압으로 배기시키고, 슬러리 샘플을 잔류 아미노-아미드를 위한 HPLC 분석하였다 (1.1%; 한계 = 0.5% 부분입체이성질체 모두). 용기를 재퍼징하고, 수소로 재가압시키고, 40℃에서 추가 40분 동안 유지시켰다. 용기를 대기압으로 배기시키고, 질소 분위기 하에 밤새 고정시켰다.

[0338] 샘플을 잔류 보호된 아미노-히드록시 아미드를 위한 HPLC 분석하였다 (검출되지 않음; 한계 ≤ 0.5% 부분입체이성질체 모두). 밤새 교반하는 동안 생성물의 일부가 용액 외부로 결정화되었으며, 추가의 MeOH 300 mL를 첨가하여 생성물을 용해시켰다. 슬러리를 45℃로 가온시켜 용해를 보장하였으며, 이후 45℃에서 셀라이트® 층에서 여과하였다. 습윤 여과 케이크를 MeOH (250 mL)로 세정하고, 여액을 대기압에서 대략 150 mL 부피로 증류시켰다. 에틸 아세테이트 (300 mL)를 첨가하고, 증류를 대기압에서 다시 150 mL 부피까지 계속하였다. 상기 절차를 2회 이상 반복시켰다. 헵탄 (150 mL)을 75℃에서 플라스크에 첨가하고, 내용물을 실온으로 냉각시키고, 빙수조에서 최종 5℃까지 냉각시켰다. 결정화된 생성물을 수집하고, 습윤 케이크를 헵탄 (75 mL)으로 세척하고, 감압 하에 밤새 40℃에서 건조시켰다. 회백색 고체로서 98.5 A%의 HPLC 순도 및 94.2 중량%의 중량/중량 분석값을 갖는 유리 아미노-아미드를 단리시켰다 (21.2 g, 0.114 mol, 73.1% 수율).

[0339] **실시예 1: N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄 (6)**



5 6

[0340]

[0341] **방법 1**

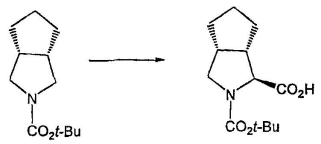
[0342] 기계적 교반기, 500 mL 적하 깔때기 및 온도계가 설치된 질소 하의 2 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-아자비시클로[3.3.0]노난 히드로클로라이드 (100 g, 0.677 mol), 탄산칼륨 (187 g, 1.35 mol), t-부틸 메틸 에테르 (220 mL) 및 물 (160 mL)을 교반하면서 충전시켰다. 혼합물을 14 내지 16℃로 냉각시켰다. 별도의 500 mL 에를렌마이어 (erylenmeyer) 플라스크에서 Boc_2O (디-t-부틸 디카르보네이트; 145 g, 0.644 mol) 및 t-부틸 메틸 에테르 (190 mL)를 충전시켰다. 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 용액을 적하 깔때기에 붓고, 반응 온도를 25℃ 미만으로 유지시키면서 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 물 (290 mL)을 첨가하여 고체를 용해시키고, 혼합물을 10 내지 15분 동안 교반하였다. 하부 수성 상을 분리한 이후, 유기 상을 5% 수성 $NaHSO_4$ (2회, 각각 145 mL), 이후 물 (145 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 메틸 t-부틸 에테르 (1.3 L)를 첨가하여, t-부틸 메틸 에테르 중 표제 화합물의 용액을 얻었다. 예를 들어, 문헌 [R.Griot, Helv. Chim. Acta., 42, 67 (1959)]을 참조한다.

[0343] **방법 2**

[0344] 물 (160 mL) 중 탄산칼륨 (187 g, 1.35 mol)의 용액을 3-아자비시클로[3.3.0]옥탄 히드로클로라이드 (100 g, 0.677 mol) 및 t-부틸 메틸 에테르 (220 mL)의 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 14 내지 16℃로 냉각시켰다. 온도를 35℃ 미만으로 유지시키면서 t-부틸 메틸 에테르 (190 mL) 중 Boc_2O (145 g, 0.644 mol)의 용액을 첨가하였다. 첨가 이후, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후 여과하였다. 고체를 MTBE (50 mL)로 세척하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 5% 수성 $NaHSO_4$ (2회, 각각 145 mL) 및 물 (145 mL)로 세척하고, 진공

하에 300 mL로 농축시켰다. MTBE (300 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켜, 물을 50 ppm 미만으로 제거하였다. 농축물을 MTBE (400 mL)로 희석시켜, MTBE 중 표제 화합물의 용액을 제공하였다.

[0345] **실시예 2: rac-2-(t-부톡시카르보닐)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복**실산 (7)



[0346] 6 7

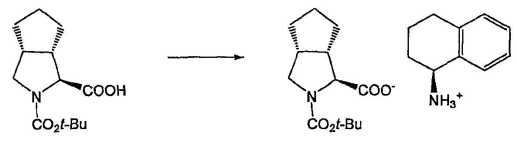
[0347] **방법 1**

[0348] 실시예 1 방법 1로부터의 용액을 기계적 교반기, 적하 깔때기, 리액트아이알 (ReactIR) 프로브 및 온도계가 부착된 5 L 4구 플라스크에 충전시켰다. 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 (183 g, 0.88 mol)을 플라스크에 충전시켰다. 데이터 수집을 리액트아이알 기기에서 시작하였으며, 용액을 -72 내지 -75℃로 냉각시켰다. sec-부틸리튬 (600 mL, 시클로헥산 중 1.6 M)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하고, 반응 온도를 -69℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가를 리액트아이알 기기로 모니터링하였으며, 3회 연속 스캔 (2분 간격)에 대하여 1698 cm^{-1}에서의 흡광도가 사라지고, 1654 cm^{-1}에서의 흡광도의 증가가 중지된 이후 첨가를 중지시켰다. 용액을 -75 내지 -72℃에서 3시간 동안 진탕시켰다. 질소 중 CO_2의 10% 혼합물을 반응 혼합물에 조심스럽게 스파징하고, 반응 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. CO_2에 대한 흡광도가 리액트아이알 스펙트럼에서 나타난 이후 (2350 cm^{-1}) 스파징을 중지시켰다. 혼합물을 0 내지 5℃로 가온시키고, 30 중량% $NaHSO_4$ 용액 (1.4 L)을 첨가하였다. 혼합물을 22 내지 25℃로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리시키고, 유기 상을 물 (700 mL)로 세척하였다. 수성 상을 경사분리시키고, 유기 상을 농축시켜, 표제 화합물을 제공하였다.

[0349] **방법 2**

[0350] MTBE (300 mL) 중 3,7-디프로필-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난 (183 g, 0.87 mol)의 용액을 기계적 교반기, 적하 깔때기, 리액트아이알 프로브 및 온도계가 부착된 플라스크에서 실시예 1 방법 2로부터의 N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄의 용액에 첨가하고, 혼합물을 -75℃ 내지 -72℃로 냉각시켰다. 반응 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서, 1698 cm^{-1}에서의 흡광도가 사라지고 1654 cm^{-1}에서의 흡광도의 증가가 중지될 때까지 sec-부틸리튬 용액 (510 mL, 1.6 M)을 첨가하였다. 용액을 -75 내지 -72℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서 반응 혼합물을 N_2 중 10% CO_2로 스파징하였다. CO_2에 대한 흡광도가 리액트아이알 스펙트럼에서 나타날 때 (2339 cm^{-1}) 스파징을 중지시켰다. 혼합물을 0 내지 5℃로 가온시키고, 30 중량% $NaHSO_4$ 용액 (1.4 L)을 첨가하고, 혼합물을 22 내지 25℃로 가온시키고, 이후 30분 교반하였다. 상을 분리시키고, 수성 상을 조사하여 pH가 3 미만인지 확인하였다. 유기 상을 물 (700 mL)로 세척하고, 이후 300 mL로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (1.7 L)를 첨가하고, 혼합물을 300 mL로 2회 농축시켜, 에틸 아세테이트 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0351] **실시예 3: (S)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-아미늄 (1S,3aR,6aS)-2-(t-** 부톡시카르보닐)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (9a)



[0352] 8 9a

[0353] **방법 1**

[0354] 에틸 아세테이트 (2.3 L)를 실시예 2 방법 1의 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민 (56.7 g, 0.385 mol)을 첨가하고, 용액을 22 내지 25℃에서 3 내지 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세정하였다. 고체를 4시

간 동안 진공 하에 20 내지 30℃에서 건조시켜, 생성물 99.02 g을 얻었다 (73% 수율, 키랄 HPLC에 의해 90% ee).

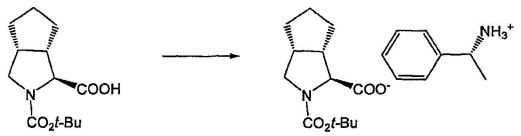
[0355] 온도 조절기, 기계적 교반기, 환류 응축기 및 질소 버블러 (bubbler)가 부착된 3구 RBF에 (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸암모늄 염 (88.98 g, 0.22 mol), 에틸 아세테이트 (712 mL) 및 2-프로판올 (666 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 교반하면서 70 내지 75℃로 가온시켰다. 혼합물을 15 내지 30분 동안 교반하고, 이후 1시간에 걸쳐 -5 내지 -10℃로 냉각시켰다. 얻어진 슬러리를 여과하고, 고체를 냉 에틸 아세테이트 (180 mL)로 세정하였다. 고체를 35 내지 40℃에서 진공 하에 건조시켜, 백색 고체 7.37 g을 얻었다 (83% 수율, 98% ee).

[0356] **방법 2**

[0357] 실시예 2 방법 2로부터의 라세미 N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄-2-카르복실산의 에틸 아세테이트 용액을 에틸 아세테이트 (300 mL) 중 (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸아민 (56.7 g, 0.385 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 22 내지 25℃에서 3 내지 4시간 동안 교반하고, 이후 여과하였으며, 고체를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 생성물을 4시간 동안 진공 하에 20 내지 30℃에서 건조시켜, 95 대 5 부분입체이성질체 비를 갖는 표제 화합물을 얻었다 (99.02 g, 36% 수율).

[0358] 상기 제조된 것과 같은 염 (89.0 g), 에틸 아세테이트 및 2-프로판올의 혼합물을 용해가 완료될 때까지 70 내지 75℃로 가온시켰다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 -5 내지 -10℃로 냉각시키고, 3 내지 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성물을 35 내지 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (73.7g, 83% 수율, > 99.5% ee).

[0359] **실시예 4: (R)-1-페닐에탄아미늄 (1S,3aR,6aS)-2-(t-부톡시카르보닐)옥타히**드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (9b)

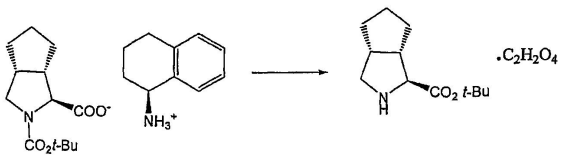


8 9b

[0360]

[0361] 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 라세미 N-t-부틸옥시카르보닐-3-아자비시클로[3.3.0]옥탄-2-카르복실산 (4.66 g)의 용액에 (R)-α-메틸벤질아민 (56.7 g)을 첨가하였으며, 용액을 22 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 고체를 4시간 동안 진공 하에 20 내지 30℃에서 건조시켜, 생성물 1.47 g을 얻었다 (43%, 82% ee, 92:8 엑소:엔도 부분입체이성질체 비).

[0362] **실시예 5: (1S,3aR,6aS)-t-부틸 옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레**이트, t-부틸에스테르, 옥살레이트



9a 1

[0363]

[0364] **방법 1**

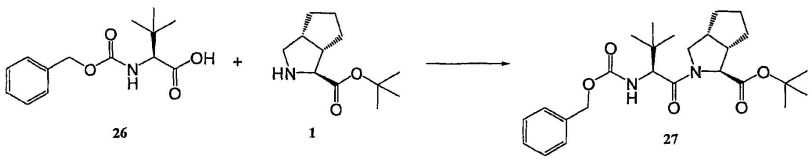
[0365] 실시예 3 방법 1에서와 같이 제조된 (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸암모늄 염 (81.7 g, 0.203 mol), t-부틸 메틸 에테르 (400 mL) 및 5% $NaHSO_4$-H_2O (867 mL, 0.304 mol)의 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 30분 동안 교반하였다. 유기 상을 물 (334 mL)로 세척하고, 이후 259 mL로 농축시켰다. t-부틸 메틸 에테르 (334 mL)를 첨가하고, 용액을 259 mL로 다시 농축시켰다. 첨가-농축 과정을 2회 이상 반복하였다. 최종 농축 이후, t-BuOH (158 mL) 및 디메틸아미노피리딘 (5.04 g, 41.3 mmol)을 첨가하였다. t-부틸메틸 에테르 (52.0 mL) 중 BoC_2O (67.6 g, 0.31 mol)의 용액을 첨가하였다. 상온에서 5시간 동안 교반한 이후, t-부틸 메틸 에테르 (158 mL) 및 5% 수성 $NaHSO_4$-H_2O (260 mL)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 교반하였다. 유기 상을 5% 수성 NaCl로 세척하였다 (2회, 각각 260 mL). 유기 상을 320 mL로 농축시키고, 테트라히드로푸란 (320 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 320 mL로 다시 농축시키고, 테트라히드로푸란 (320 mL)을 첨가하였다. 1회 더 320 mL로 농축시킨 이후, 메탄 술폰산 (80.1 g, 0.62 mol)을 첨가하고, 용액을 상온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

30% K_2CO_3 수용액 (571 mL)에 첨가하고, 교반하였다. 수성 상을 이소프로필 아세테이트 (320 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 320 mL로 농축시키고, 이소프로필 아세테이트 (320 mL)를 첨가하였다. 유기 용액을 320 mL로 다시 농축시켰다. 유기 상을 물 (320 mL)로 세척하였다. 이소프로필 아세테이트 (320 mL)를 유기 상에 첨가하고, 용액을 192 mL로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (320 mL)를 2회 첨가하고, 유기 용액을 192 mL로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (448 mL) 중 옥살산 (24.1 g, 267 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 유기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2 내지 4시간 동안 교반하고, 슬러리를 여과하였다. 백색 고체를 이소프로필 아세테이트 (100 mL)로 세정하고, 진공 하에 35 내지 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물 52.6 g을 수득하였다 (85% 수율).

[0366] **방법 2**

[0367] 실시예 3 방법 2의 방법에 의해 제조된 것과 같은 (S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프틸암모늄 염 (148 g, 0.609 mol), t-부틸 메틸 에테르 (726 mL) 및 5% $NaHSO_4$-H_2O (1.58 L, 0.913 mol)의 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 물 (726 mL)로 세척하였다. 유기 상을 약 400 mL로 농축시켰다. t-부틸 메틸 에테르 (726 mL)를 첨가하고, 혼합물을 590 mL로 농축시켰다. t-부틸 메틸 에테르의 첨가 및 농축을 반복하여, 350 mL의 최종 부피를 얻었다. 디메틸아미노피리딘 (8.42 g, 68.9 mmol) 및 t-부틸 알콜 (260 mL)을 첨가하고, 이어서 MTBE (88 mL) 중 BoC_2O (112 g, 0.52 mol)의 용액을 0.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 22 내지 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물 중 5% 중황산나트륨의 용액을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 상을 5% 염화나트륨 (2회, 각각 440 mL)으로 세척하고, 270 mL로 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (540 mL)을 첨가하고, 혼합물을 270 mL로 농축시켰으며, 이러한 절차를 2회 이상 반복하여, 270 mL의 최종 부피를 얻었다. 온도를 30℃ 미만으로 유지시키면서 메탄 술폰산 (67 mL)을 0.5시간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 22 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 온도를 22 내지 25℃로 유지시키면서 혼합물을 30% 탄산칼륨 수용액 (478 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 상을 분리시키고, 수성 상을 이소프로필 아세테이트로 추출하였다 (2회, 각각 540 mL). 유기 상을 270 mL로 농축시키고, 이후 이소프로필 아세테이트 (540 ml)와 함께 2회 증발시켜, 540 mL의 최종 부피를 얻었다. 유기 상을 물로 세척하고 (2회, 540 mL), 이후 이소프로필 아세테이트 (320 mL)와 함께 2회 증발시켜, 320 mL의 최종 부피를 얻었다. 추가의 이소프로필 아세테이트 (429 mL)를 첨가하고, 이어서 온도를 22 내지 25℃에서 유지시키면서 t-부틸메틸 에테르 (321 mL) 중 옥살산 (40.4 g, 0.448 mol)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 22 내지 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이후 여과하였다. 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트 (100 mL)로 세척하였으며, 생성물을 35 내지 40℃에서 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (88.4 g, 81%).

[0368] **실시예 6: (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3,3-디**메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (27)



[0369]

[0370] **방법 1**

[0371] 오버헤드 교반기, 응축기, 열전쌍 및 질소 배출구가 장착된 3 L 3구 둥근 바닥 플라스크를 수분 동안 질소로 퍼징하였다. 별도의 플라스크에서, 황산 (46.2 mL, 0.867 mol)을 물 442 mL로 희석시켰다. 용액을 약간 냉각시켰다. Cbz-L-tert-류신 디시클로헥실아민 염 (330.0 g, 0.739 mol)을 반응 플라스크에 충전시켰다. t-부틸 메틸 에테르 (1620 mL)를 반응기에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 염을 현탁시켰다. 온도를 20±5℃에서 유지시키면서 상기 제조된 산 용액을 약 10분에 걸쳐 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 대략 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이후 물 (455 mL)로 서서히 희석시켰다. 진탕을 정지시키고, 층이 침강되도록 하였다. 하부 (수성) 상을 회수하여, pH 1의 무색 용액 1100 mL를 제공하였다. 플라스크에 남아있는 유기 상에 추가의 물 (200 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 실온에서 대략 1시간 동안 교반하였다. 진탕을 중지시키고, 층이 침강되도록 하였다. 하부 (수성) 상을 회수하여, pH 2의 무색 용액 500 mL를 제공하였다. 유기 상을 약 35℃로 가열하고, DMF (300 mL)로 희석시키고, 약 500 mL의 농축물이 남겨지도록 증류가 상당히 느려지는 지점까지 감압 하에 농축시켰다. 농축물을 세정 없이 1 L 쇼트 (Schott) 병으로 옮겼다. 투명 무색 용액인 농축물의 중량은 511.6 g이었다. 용

액 분석 및 용액 중량을 기초로, 용액은 Cbz-L-tert-류신 187.2 g (0.706 mol)을 함유하였다.

[0372] 오버헤드 교반기, 열전쌍, 적하 깔때기 및 질소 주입구가 장착된 5 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 HOBT·H_2O (103.73 g, 0.678 mol, 1.20 몰 당량), EDC-HCl (129.48 g, 0.675 mol, 1.20 몰 당량) 및 DMF (480 mL)를 충전시켰다. 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 DMF (491.3 g, 0.745 mol, 1.32 몰 당량) 중 Cbz-L-tert-류신의 산의 36.6 중량% 용액을 47분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 27분 동안 교반하였다. 반응 온도를 0 내지 5.1℃에서 유지시키면서 이소프로필 아세테이트 (28.8 중량%, 414.3 g, 0.564 mol) 중 3-아자비시클로(3.3.0)옥탄-2-카르복실산 t-부틸 에스테르의 용액을 53분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 20±5℃로 가온시켰다. 4-메틸모르폴린 (34.29 g, 0.339 mol, 0.60 몰 당량)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 진탕시키고, 이후 이소프로필 아세테이트 (980 mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 물 (53.02 g) 중 히스타민·2HCl (41.58 g, 0.226 mol, 0.40 몰 당량)의 용액을 4분 내에, 이어서 4-메틸모르폴린 (45.69 g, 0.45 mol, 0.80 몰 당량)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 3.5시간 이후 반응 혼합물을 샘플링하였다. 물 (758 mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 20분 동안 교반하고, 이후 11분 동안 침강시켰다. 상을 분리시켰다. 수성 상을 이소프로필 아세테이트 (716 mL)로 추출하고, 유기 상을 합쳤다. 37 중량% 염산 (128.3 mL)을 물 (1435 ml)에 첨가하여 1 N 수성 HCl을 제조하였다. 유기 상을 1 N 염산으로 약 20분 동안 세척하였다. 물 (1540 mL)에 K_2CO_3 (171 g, 1.23 mol, 2.19 몰 당량)을 용해시켜 10 중량% K_2CO_3 수용액을 제조하였다. 유기 상을 약 20분 동안 10 중량% K_2CO_3 수용액으로 세척하였다. 중량이 1862.1 g인 최종 투명한 매우 연한 황색인 유기 용액을 샘플링하고, 용액 분석하였다. 용액 분석 및 용액의 중량을 기준으로, 상기 용액은 표제 화합물의 생성물 238.3 g (0.520 mol)을 함유하였다.

[0373] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.37 ppm (5 H, s), 7.25-7.33 ppm (1 H, m), 5.03 ppm (2 H, s), 4.17 ppm (1 H, d), 3.98 ppm (1 H, d), 3.67-3.75 ppm (2 H, m), 2.62-2.74 ppm (1 H, m), 2.48-2.56 ppm (1 H, m), 1.72-1.89 ppm (2 H, m), 1.60-1.69 ppm (1 H, m), 1.45-1.58 ppm (2 H, m), 1.38 ppm (9 H, s), 1.36-1.42 ppm (1 H, m), 0.97 ppm (9 H, s).

[0374] **방법 2**

[0375] 온도를 약 20℃로 유지시키면서 물 (220 mL) 중 탄산칼륨 (73.3 g)의 용액을 이소프로필 아세테이트 (400 mL) 중 (1S,2S,5R) 3-아자비시클로[3.3.0]옥탄-2-카르복실산, t-부틸에스테르, 옥살레이트 (80.0 g)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 상을 분리시키고, 유기 상을 25% w/w 수성 탄산칼륨 (80 mL)으로 세척하여, 유리 염기의 용액을 얻었다. 별도의 플라스크에서, 20℃의 온도를 유지시키면서 수성 황산 (400 mL, 0.863 M)을 t-부틸메틸 에테르 (640 mL) 중 Cbz-t-류신 디시클로헥실아민 염 (118.4 g)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 상을 분리시키고, 유기 상을 물 (200 mL)로 세척하였다. 상을 분리시키고, N-메틸모르폴린 (80 mL)을 유기 상에 첨가하였으며, 이를 40℃에서 감압 하에 80 mL로 농축시켜, N-메틸 모르폴린 중의 용액으로서 유리 산을 얻었다. 상기 용액을 0 내지 10℃에서 N-메틸모르폴린 (280 mL) 중 EDC·HCl (50.8 g) 및 HOBt 히드레이트 (40.6 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 약 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기로부터의 3-아자비시클로[3.3.0]옥탄-2-카르복실산, t-부틸에스테르의 용액, 이어서 N-메틸모르폴린 (32 mL)을 0 내지 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 이후 이소프로필 아세테이트 (600 mL), 이어서 1 N HCl (400 mL)로 희석시켰다. 0.5시간 교반한 이후, 상을 분리시키고, 유기 상을 25% w/w 수성 탄산칼륨 (400 mL) 및 물 (80 mL)로 세척하였다. 혼합물을 약 1시간 동안 교반하고, 상을 분리시켜, 이소프로필 아세테이트 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0376] **방법 3**

[0377] (1S,2S,5R) 3-아자비시클로[3.3.0]옥탄-2-카르복실산, t-부틸에스테르, 옥살레이트 (1.0 eq.)를 이소프로필 아세테이트 (6 vol.)에 현탁시키고, 물 (3.5 vol.) 중 탄산칼륨 (3.0 eq.)의 용액을 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이후 상을 분리시켰다. 유기 상을 물 (2 vol.)로 세척하였다.

[0378] Cbz-류신 디시클로헥실아민 염 (1.05 eq.)을 이소프로필 아세테이트 (6 vol.)에 현탁시키고, 물 (5 vol.) 중 황산 (1.3 eq.)을 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 상을 분리시키고, 유기 상을 물로 2회 세척하였다 (각각 2.5 vol.).

[0379] 상기로부터의 2가지 용액을 합치고, 이후 0 내지 5℃로 냉각시켰다. HOBt 히드레이트 (1.1 eq.) 및 EDC (1.1 eq.)를 혼합물에 현탁시키고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고 (5 vol.), 얻어진 유

기 상을 20 내지 25℃에서 L-리신 (1 eq.) 및 N-메틸모르폴린 (NMM) (2 eq.)으로 처리하여, 잉여 활성 에스테르를 소실시켰다. 이후, 혼합물을 5% 탄산칼륨 (5 vol.), 1 N 염산 (5 vol.), 5% 탄산칼륨 (5 vol.) 및 물로 2회 (각각 5 vol.) 세척하여, 이소프로필 아세테이트 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0380] **실시예 7: (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-옥타**히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (28)

[0381] 

[0382] **방법 1**

[0383] 1 L 부치 수소화기를 질소로 3회 퍼징하였다. 이소프로필 아세테이트 (39.39 g, 0.086 mol) 중 (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (실시예 6 방법 1의 방법에 의해 제조됨)의 12.8 중량% 용액의 307.8 g 부분을 반응기에 충전시켰다. 이소프로필 아세테이트 (100 mL)를 반응기에 첨가하였다. 이소프로필 아세테이트 (168 mL) 중 50% 물 및 습윤 20% $Pd(OH)_2$/탄소 (3.97 g)의 슬러리를 제조하고, 반응기에 충전시키고, 진탕을 시작하였다. 반응기를 질소 기체를 사용하여 30 psig로 가압하고, 대기압으로 배기하였다. 이를 2회 반복하였다. 반응기를 수소를 사용하여 30 psig로 가압시키고, 대기압으로 배기시켰다. 이를 2회 반복하였다. 반응기를 수소를 사용하여 30 psig로 가압시키고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 와트만 (Whatman) #1 여과지로 부흐너 깔때기를 사용하여 혼합물을 여과하여, 촉매를 제거하였다. 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트 (80 mL)로 세척하였다. 상기 절차를 출발 Cbz 화합물의 12.8 중량% 용액 617 g 및 290.6 g을 사용하여 2회 이상 반복하였다. 3회 수소화로부터의 물질을 합치고, 감압 (28" Hg) 하에 증류시켰다. 얻어진 용액 (468.68 g)을 표제 화합물에 대해 분석하였다 (23.2%, 98.9% 순도).

[0384] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 3.96 ppm (1 H, d), 3.67 ppm (1 H, dd), 3.53 ppm (1 H, dd), 3.19 ppm (1 H, s), 2.66-2.75 ppm (1 H, m), 2.49-2.53 ppm (1 H, m), 1.75-1.92 ppm (2 H, m), 1.66-1.74 ppm (1 H, m), 1.48-1.60 ppm (4 H, m), 1.38 ppm (9 H, s), 1.36-1.42 ppm (1 H, m), 0.91 ppm (9 H, s)

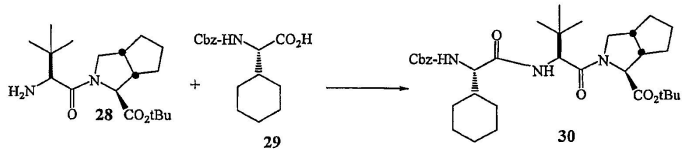
[0385] **방법 2**

[0386] 실시예 6 방법 2로부터의 Cbz 유도체 27의 용액을 수소화 장치에서 $Pd(OH)_2$/물 (50%, 12.2 g)에 첨가하였다. 장치를 수소를 사용하여 30 psig로 가압시키고, 이후 약 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하고, 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트 (160 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 40℃에서 약 4 부피의 헵탄과 함께 2 내지 3회 증발시켜, 이소프로필 아세테이트를 제거하였다. 얻어진 슬러리를 0℃로 냉각시키고, 여과하였으며, 생성물을 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (78.8 g, 98.3% 순도).

[0387] **방법 3**

[0388] 실시예 6 방법 3으로부터의 이소프로필 아세테이트 중 (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트의 용액을 20% $Pd(OH)_2$ (2 중량% 로딩, 50% 습윤)에 첨가하고, 혼합물을 2 bar 및 20 내지 25℃에서 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 이소프로필 아세테이트로 세척하였다 (2 vol.). 여액을 감압 하에 40℃에서 10 vol.로 농축시켜, 이소프로필 아세테이트 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0389] **실시예 8: (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-((S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-**2-시클로헥실아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (30)

[0390] 

[0391] **방법 1**

[0392] 오버헤드 교반기, 열전쌍, 적하 깔때기, 질소 배출구 및 빙수조가 장착된 3 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 HOBt · H_2O (51.74 g; 0.338 mol, 1.05 몰 당량), EDC · HCl (64.8 g; 0.338 mol, 1.05 몰 당량), 이어서 DMF (197.1 g, 208.8 mL)를 충전시키고, 진탕을 시작하였다. 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 이후 DMF (172.4 g; 182.9 mL) 중 산 29 (98.45 g; 0.338 mol, 1.05 몰 당량)의 용액을 제조하고, 적하 깔때기에 충전시켰다. 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 이를 약 30분에 걸쳐 배치에 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 이소프로필 아세테이트 중 아민 28의 용액 (450 g 용액; 산 29 104.4 g 함유, 0.322 mol)을 적하 깔때기에 충전시키고, 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 샘플 분석은 반응이 완료되지 않았음을 나타내며, 추가의 EDC 히드로클로라이드 (3.89 g)를 첨가하였다. 3시간 이후, 샘플의 분석은 1.8% 아민 28이 남았음을 나타낸다. HOBT · H_2O (2.59 g; 0.0169 mol) 및 EDC · HCl (3.24 g; 0.0169 mol)의 슬러리를 DMF (10.44 mL) 중에서 제조하고, 0 내지 5℃로 냉각시켰다. DMF (10.44 mL) 중 산 29 (4.92 g; 0.169 mol)의 용액을 제조하고, 반응 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 30분에 걸쳐 DMF 중 EDC · HCl 및 HOBT의 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 0 내지 5℃를 유지시키면서 기존의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 물 (8.9 mL) 중 히스타민 · 2HCl (11.84 g; 0.064 mol)의 용액을 제조하고, 5 내지 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 배치 온도를 20±5℃에서 유지시키면서 4-메틸모르폴린 (13.01 g; 0.129 mol)의 충전물을 약 10분에 걸쳐 배치에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트 (443 mL), 이어서 물 (585 mL)로 희석시켰다. 물 (585 mL) 중 탄산칼륨 (57.8 g)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트 (2회, 각각 235 mL)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 물 중 18% 수성 HCl (585 mL), 이후 물 (585 mL) 중 $NaHCO_3$ (43.25 g)로 세척하였다. 층을 분리시켜, 이소프로필 아세테이트 중 16.0 w/w%의 30을 함유하는 중량이 1159.3 g (1275 mL)인 이소프로필 아세테이트 중 생성물 30의 밝은 황색 용액을 얻었다.

[0393] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.74 (1H, d), 7.36 (5H, m), 7.34-7.26 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.51 (1H, d), 4.02 (1H, t), 3.96 (1H, d), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.68 (1H, m), 2.53 (1H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.70-1.30 (10H, m), 1.39 (9H, s), 1.15-0.85 (5H, m), 0.96 (9H, s).

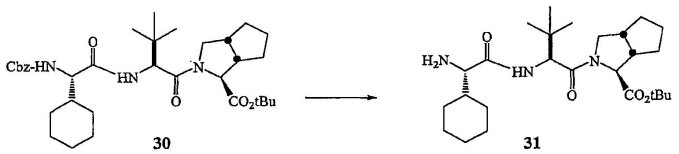
[0394] **방법 2**

[0395] 온도를 약 0℃로 유지시키면서, N-메틸피롤리돈 (126 mL) 중 Cbz 산 29 (59.62 g)의 용액을 N-메틸피롤리돈 (221 mL) 중 EDC.HCL (39.23 g) HOBt 히드레이트 (31.34 g)의 현탁액에 첨가하였다. 첨가 이후, 혼합물을 약 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 온도를 약 0℃로 유지시키면서 이소프로필 아세테이트 (632 mL) 중 아민 28 (63.24 g, 실시예 7 방법 2에서 제조된 것과 같음)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 첨가 이후, 혼합물을 실온으로 가온시켰으며, 5시간 동안 교반하였다. 온도를 약 20℃로 유지시키면서 물 (316 mL) 중 탄산칼륨 (20.17 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 격렬히 교반하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 물 (316 mL) 중 탄산칼륨 (105.3 g)과 함께 격렬히 교반하였다. 유기 상을 분리시키고, 1 N HCl (316 mL), 이후 물 (158 mL)로 세척하여, 이소프로필 아세테이트 중 표제 화합물 30의 12.7% w/w 용액을 얻었다.

[0396] **방법 3**

[0397] 이소프로필 아세테이트 (10 vol.) 중 (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (1 eq.)의 용액에 NMP (5 vol.), 이어서 EDC (1.15 eq.), HOBT 히드레이트 (1.0 eq.) 및 (S)-2- (벤질옥시카르보닐아미노)-2-시클로헥실아세트산 (29, 1.05 eq.)을 첨가하고, 현탁액을 20 내지 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5% 탄산칼륨 (5 vol.)으로 세척하였다. 글리신 (1 eq.), NMM (2 eq.) 및 물 (1 vol.)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 5% 탄산칼륨 (5 vol.), 1 N 염산 (5 vol.), 5% 탄산칼륨 (5 vol.) 및 물로 2회 (각각 5 vol.) 세척하여, 이소프로필 아세테이트 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0398] **실시예 9: (1S,3aR,6aS)-tert-부틸 2-((S)-2-((S)-2-아미노-2-시클로헥실아**세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (31)

[0399] 

30 31

[0400] **방법 1**

[0401] 60 갤런의 하스텔로이 (hasteloy) 수소화 반응기를 이소프로필 아세테이트 (109 kg) 중 Cbz 펩티드 30 (15.1 kg)의 용액으로 충전시켰다. 상기 용액을 50℃에서 진공 하에 68 L로 줄였다. 이후, 혼합물을 25±5℃로 냉각시키고, MeOH (15.4 kg)를 첨가하였다. 혼합물을 용기로 배출시키고, 반응기를 건조시켰다. 건조된 반응기에 $Pd(OH)_2/C$ (20%, 1.51 kg)를 충전시켰다. Cbz 펩티드 30을 함유하는 용액을 반응기에 첨가하고, 수소 (30 psi)로 블랭킷하였다. 반응물을 20±5℃ 및 150 내지 220 rpm에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 이후, 이소프로필 아세테이트 (6.8 kg) 중 활성 탄소 (0.97 kg)의 슬러리를 배치에 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 스파클러 (Sparkler) 필터 및 0.1 um 카트리지 필터를 통해 셀라이트® (2.0 kg)에서 여과하였다. 반응기를 이소프로필 아세테이트 (33.0 kg)로 세정하고, 세정액을 반응 혼합물과 합쳤다. 추가적으로, 상기 시스템을 이소프로필 아세테이트 (25.6 kg) 및 MeOH (5.73 kg)의 혼합물로 세정하였다. 합쳐진 유기물을 65℃에서 진공 하에 30 L로 감소시켰다. 용액을 20 내지 30℃로 냉각시키고, 헵탄 (30.8 kg)을 첨가하였다. 증류를 다시 실시하였으며, 혼합물은 30 L로 감소되었다. 상기 절차를 총 4회 헵탄 첨가 (상기와 같음) 및 용매 감소 (상기와 같음)로 반복하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰으며, 생성물을 여과하고, 헵탄 (12.6 kg)으로 세척하였다. 습윤 고체 (14.0 kg)를 15 내지 20℃에서 진공 하에 일정 중량으로 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (10.17 kg).

[0402] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.97 (1H, d), 4.49 (1H, d), 3.96 (1H, d), 3.76 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.05 (1H, d), 2.70 (1H, m), 2.53 (1H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.7-1.3 (10H, m), 1.39 (9H, s), 1.2-0.85 (5H, m), 0.96 (9H, s).

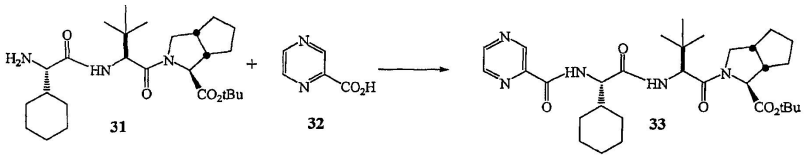
[0403] **방법 2**

[0404] 실시예 8 방법 1로부터의 화합물 30의 용액을 가압 반응기에서 50% 습윤 20 중량% 탄소상 $Pd(OH)_2$ (3.16 g)에 첨가하였다. 반응기를 수소를 사용하여 30 psi에서 가압하고, 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 필터를 이소프로필 아세테이트로 세척하고, 합쳐진 유기물을 약 65 mL로 증류시켰다. 분석이 0.5% 미만의 이소프로필 아세테이트를 나타낼 때까지 혼합물을 헵탄 (316 mL)과 함께 수회 증발시켰다. 얻어진 슬러리를 약 320 mL로 희석시키고, 이후 환류 가온시켰다. 용액을 약 5℃로 서서히 냉각시키고, 현탁액을 1시간 동안 교반하고, 이후 여과하였다. 여과 케이크를 약 65 mL의 헵탄으로 세척하고, 생성물을 30℃에서 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (80.16 g).

[0405] **방법 3**

[0406] 실시예 9 방법 3으로부터의 이소프로필 아세테이트 중 (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-((S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-시클로헥실아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트의 용액을 20% $Pd(OH)_2$ (2 중량% 로딩, 50% 습윤)에 첨가하고, 혼합물을 2 bar 및 20 내지 25℃에서 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 이소프로필 아세테이트 (1 vol.)로 세척하였다. 용매를 환류 하에 헵탄 (8.6 vol.)과 함께 2회 증류시켜 교환하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 78℃로 냉각시키고, 이후 2시간에 걸쳐 22℃로 냉각시켰다. 22℃에서 1시간 이후, 현탁액을 여과하고, 케이크를 헵탄 (3.2 vol.)으로 세척하고, 생성물을 질소 퍼징과 함께 진공 하에 30℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다.

[0407] **실시예 10: (1S,3aR,6aS)-t-부틸 2-((S)-2-((S)-2-시클로헥실-2-(피라진-2-** 카르복스아미도)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실레이트 (33)

[0408] 

31 32 33

[0409] **방법 1**

[0410] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 피라진-2-카르복실산 (32) (1.6070 g, 12.95 mmol) 및 DMF (4 mL)를 첨가하였다. 슬러리를 20 내지 25℃에서 교반하였다. 동시에, CDI (2.1012 g, 12.96 mmol, 1 몰 당량) 및 DMF (8.80 g, 9.3 mL)를 25 mL 플라스크에서 합쳐 CDI 용액을 제조하였다. 부드럽게 가열 (30℃)하여 용해를 촉진시켰다. CDI 용액을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 피라진-2-카르복실산의 슬러리에 첨가하였다. 1.5시간 동안 계속 교반하여 산을 완전히 활성화시켰으며, 이산화탄소가 부산물로서 생성되었다. 동시에, 아민 31 (5.0002 g, 10.78 mmol)을 30℃로 부드럽게 가온시키면서 DMF (14.15 g, 15 mL)에 용해시켜 물질의 용해를 촉진시켰다. 상기 용액을 20 내지 25℃로 냉각시켰다. 또한, 활성 피라진 용액을 약 15℃로 냉각시켰다. 온도를 약 1시간 동안 30℃에서 유지시키면서 화합물 31의 용액을 활성 피라진 카르복실산에 첨가하였다. 용액을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 이후 0℃에서 물 (100 mL) 중 탄산칼륨 (0.25 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 물 (4회, 각각 50 mL)로 세척하였다. 여과 케이크를 20 내지 25℃에서 시작하여 진공 하에 건조시키고, 케이크가 일정 중량이 될 때까지 24시간 이후 30℃로 가온시켜, 표제 화합물을 얻었다 (5.99 g).

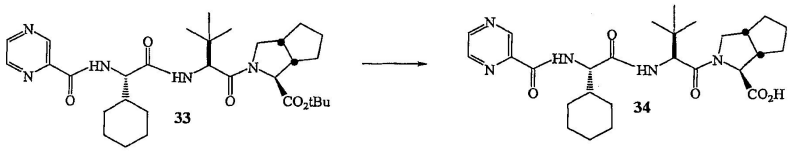
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.19 ppm (1 H, d, J =1.3 Hz), 8.90 ppm (1 H, d, J = 2.5 Hz), 8.76 ppm (1 H, dd, J = 2.4 Hz, 1.5 Hz), 8.50 ppm (1 H, d, J = 9.2 Hz), 8.22 ppm (1 H, d, J = 9.0 Hz), 4.68 ppm (1 H, dd, J = 9.1 Hz, 6.6 Hz), 4.53 ppm (1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.96 ppm (1 H, d, J = 4.2 Hz), 3.73 ppm (1 H, dd, J = 10.5 Hz, 7.5 Hz), 3.68 ppm (1 H, dd, J = 10.6 ppm, 3.4 ppm), 2.68-2.74 ppm (1 H, m), 2.52-2.58 ppm (1 H, m), 1.70-1.88 ppm (3 H, m), 1.51-1.69 ppm (7 H, m), 1.31-1.44 ppm (2 H, m), 1.39 ppm (9 H, s), 1.00-1.19 ppm (4 H, m), 0.97 ppm (9 H, s), 0.91-0.97 ppm (1 H, m).

[0411]

[0412] **방법 2**

[0413] 옥살릴 클로라이드 (11.29 mL)를 약 30℃에서 메틸렌 클로라이드 (150 mL) 중 피라진-2-카르복실산 (32) 및 N-메틸모르폴린 (59.28 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이후 메틸렌 클로라이드 (150 mL) 중 아민 31 (50.0 g)의 용액을 약 30℃에서 첨가하였다. 0.5시간 이후, 혼합물을 물 (250 mL)로 세척하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)로 추출하여, 메틸렌 클로라이드 중 표제 화합물의 용액을 얻었으며, 이를 다음 단계 (실시예 11 방법 2)에서 직접 사용하였다.

[0414] **실시예 11: (1S)-2-((S)-2-((S)-2-시클로헥실-2-(피라진-2-카르복스아미도)**아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복실산 (34)



[0415]

[0416] **방법 1**

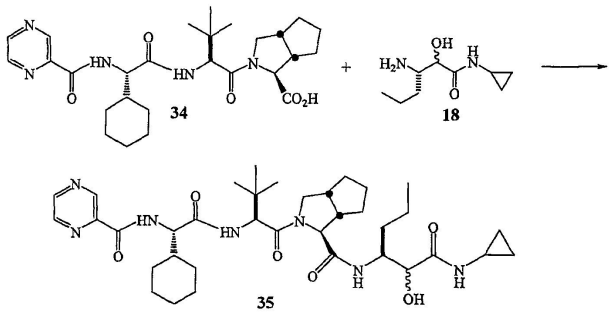
[0417] 진한 HCl (150 g, 0.015 mol, 1.2 몰 당량)을 0℃에서 포름산 (100.0 g) 중 피라지닐 펩티드 33 (50.0 g)의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 3.3시간 이후, 반응 혼합물을 빙수 166.5 g으로 희석시켰다. 메틸렌 클로라이드 (100 mL)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하여, 생성물을 용해시켰다. 상을 분리시키고, 수성 층을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 물 (75 mL)로 세척하고, 이후 50℃, 1 atm에서 약 1/3 부피로 농축시켰다. 톨루엔 (100 mL)을 실온에서 첨가하고, 균질한 용액을 56℃ 이하에서 진공 하에 약 1/3 부피로 증발시켰다. 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각시켰으며, 침전물이 형성되었다. 헵탄 (75 mL)을 서서히 첨가하고, 슬러리를 10 내지 15분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 헵탄 (50 mL)으로 세척하였다. 고체를 20 내지 25℃에서 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다 (15.19 g).

[0418] **방법 2**

[0419] 실시예 10 방법 2로부터의 출발 화합물 33의 메틸렌 클로라이드 용액을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 이후 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 진한 HCl (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이후 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 물 (200 mL)로 희석시켰다. 상을 분리시키고, 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (100

mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 물 (100 mL)로 세척하고, 수성 세척 상을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 역 딘-스탁 트랩 하에 환류시켜 물을 공비제거하였다. 혼합물을 증류에 의해 최소 부피로 농축시키고, 이후 톨루엔 (500 mL)으로 희석시켰으며, 이후 대기압에서 증류에 의해 250 mL로 농축시켰다. 혼합물을 약 6시간에 걸쳐 20℃로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 톨루엔 (100 mL)으로 세척하고, 이후 진공 오븐에서 약 454℃에서 건조시켜, 약 17% 톨루엔을 함유하는 담황색 분말로서 표제 화합물을 제공하였다 (64.7 g).

[0420] **실시예 12: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-시클로헥실-2-(피라진-2-카르복스**아미도)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((3S)-1-(시클로프로필아미노)-2-히드록시-1-옥소헥산-3-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복스아미드 (35)



[0421]

[0422] **방법 1**

[0423] 오버헤드 교반기, 응축기, 열전쌍 및 질소 배출구가 장착된 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 수분 동안 질소로 퍼징하였다. 펩티드-산 34 (25.0 g, 0.049 mol), EDC-HCl (10.35 g, 0.054 mol, 1.1 몰 당량) 및 HOBt-H_2O (8.27 g, 0.054 mol, 1.1 몰 당량), 이어서 메틸렌 클로라이드 175 mL를 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 20분에 걸쳐 메틸렌 클로라이드 (75 mL) 중 히드록시아미드-아민 18 (11.1 g, 0.054 mol, 1.1 몰 당량)의 현탁액에 첨가하였다. 첨가 완료시, N-메틸모르폴린 (5.94 mL, 0.054 mol, 1.1 몰 당량)을 2회 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 200 mL 중 $NaHCO_3$ (8.0 g)을 첨가하면서 켄칭하였다. 상을 분리시키고, 유기 층을 물 (175 mL), 0.5 N aq. HCl (200 mL), 물 (3회, 각각 200 mL) 및 포화 NaCl (200 mL)로 세척하여, 100 A% 순도의 표제 화합물 35의 16 중량% 메틸렌 클로라이드 용액을 얻었다 (몰 수율 100%).

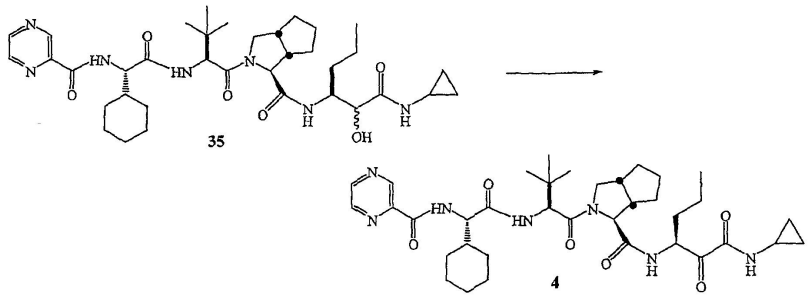
[0424] **방법 2**

[0425] 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 N-메틸모르폴린 (38.19 mL, 347.3 mmol)을 메틸렌 클로라이드 중 펩티드-산 34 (100.0 g, 89.2 중량%, 173.7 mmol), HOBt 히드레이트 (26.79 g, 87.6 중량%, 173.7 mmol), EDCI (36.62 g, 191.04 mmol) 및 히드록시아미드-아민 18의 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 이후, 혼합물을 20℃로 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고, 약 0.5시간 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 1 N HCl (500 mL), 5 중량% 수성 중탄산나트륨 (500 mL)으로 세척하여, 98.5% AUC 순도, 95% 용액 수율인, 메틸렌 클로라이드 중 표제 화합물의 용액을 얻었다.

[0426] **방법 3**

[0427] 펩티드산 34 (1.00 eq.), EDCI (1.10 eq.), HOBt 히드레이트 (1.00 eq.) 및 히드록시아민 18·HCl (1.05 eq.)을 CH_2Cl_2 (5 vol.)에 현탁시키고, 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 반응 온도를 5℃ 미만으로 유지시키면서 NMM (2.0 eq.)을 30 내지 60분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 20 내지 25℃로 가온시키고, 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 vol.), 1 N HCl (5 vol.) 및 5 중량% 수성 $NaHCO_3$ (5 vol.)로 세척하여, CH_2Cl_2 중 표제 화합물의 용액을 제공하였다.

[0428] **실시예 13: (1S,3aR,6aS)-2-((S)-2-((S)-2-시클로헥실-2-(피라진-2-카르복스**아미도)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(시클로프로필아미노)-1,2-디옥소헥산-3-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-1-카르복스아미드 (4)



[0429]

[0430] **방법 1**

[0431] 오버헤드 교반기, 응축기, 열전쌍 및 질소 배출구가 장착된 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 수분 동안 질소로 퍼징하였다. 메틸렌 클로라이드 중 히드록시아미드 펩티드 아미드 35 (128.64 g, 16 내지 17 중량%, 20.6 g 및 30 mmol의 35)의 메틸렌 클로라이드 용액을 반응 플라스크에 첨가하고, 이어서 15% w/w aq. NaBr (13 mL) 및 7.5% w/w aq. $NaHCO_3$ (52 mL)을 첨가하였다. 용액을 빙조에서 5±3℃로 냉각시켰다. TEMPO (0.7 g)를 메틸렌 클로라이드 (3 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물에 첨가하였다. 별도의 에를렌마이어 플라스크에서, 10 내지 13% NaOCl 용액 (23.25 mL, 역가 = 108 mg/mL, 2.51 g, 33.7 mmol, 1.12 몰 당량)을 물 (70 mL)에 희석시켰다. NaOCl 용액을 온도를 8℃ 미만으로 유지시키는 속도로 적하 깔때기를 통해 반응 혼합물로 충전시켰다. 반응 혼합물을 1시간 동안 5±3℃에서 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기 층을 10% (w/w) aq. Na_2SO_3 (100 mL)로 켄칭하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 감압에서 건조시켜 유기 상을 감소시키고, 고체를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 연화처리하고, 부흐너 깔때기에서 여과하였다. 고체를 A% 분석하였다 (> 99 A%). 단리된 습윤 케이크의 중량은 16.6 g이었으며, 몰 수율은 80% (습윤)이었다. 습윤 케이크는 사용-시험 목적에 필요한 것으로 간주되지 않기 때문에 건조시키지 않았다.

[0432] **방법 2**

[0433] TEMPO (1.09 g, 6.95 mmol)를 실시예 12 방법 2로부터의 화합물 35의 메틸렌 클로라이드 용액, 이어서 물 (400 mL) 중 중탄산나트륨 (21.89 g, 260.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 온도를 0 내지 5℃로 유지시키면서 차아염소산나트륨 (122.17 g, 11.64 중량%, 191.04 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 상을 분리시켰다. 유기 상을 물 (500 mL), 1 중량% 수성 중아황산나트륨 (500 mL) 및 물 (500 mL)로 세척하고, 이후 연마 여과하였다. 혼합물을 38 내지 42℃, 710 mmHg에서 약 320 mL의 부피로 증류시켰다. 에틸 아세테이트 (44 mL), 이어서 즉시 화합물 4의 시드 결정 1.5 g을 첨가하고, 혼합물을 38 내지 42℃에서 15분 동안 교반하였다. 온도를 38 내지 42℃에서 유지시키면서 에틸 아세테이트 (800 mL)를 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 혼합물을 38 내지 42℃, 200 내지 250 mmHg에서 약 400 mL의 부피로 증류시켰다. 추가의 에틸 아세테이트 (200 mL)를 0.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 동일한 온도에서 추가 시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트 (2회, 각각 300 mL)로 세척하고, 45 내지 55℃에서 질소 블리드 (bleed)와 함께 진공 하에 건조시켜, 히드록시아미드 펩티드 아미드 35로부터 백색 고체로서 표제 화합물 4를 얻었다 (102.4 g, 99.7% AUC 순도, 85% 수율).

[0434] **방법 3**

[0435] TEMPO (0.06 eq.)를 실시예 12 방법 3으로부터 화합물 35의 CH_2Cl_2 용액에 첨가하고, 용액을 모든 TEMPO가 용해될 때까지 20 내지 25℃에서 교반하였다. 상기 용액에 물 (4 vol.) 중 $NaHCO_3$ (1.5 eq.)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 2상 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 반응물 온도를 0 내지 5℃로 유지시키면서, 10 내지 13 중량% NaOCl 용액 (1.10 eq.)을 2 내지 3시간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 유기 층을 0 내지 5℃에서 H_2O (5 vol.), 1 중량% Na_2SO_3 (5 vol.) 및 H_2O (5 vol.)로 세척하였다. 빙초산 (0.12 eq.)을 CH_2Cl_2 중 화합물 4의 용액에 첨가하여, 화합물 4를 안정화시켰다.

[0436] **실시예 14: 화학식 4의 화합물의 재결정화**

[0437] 실시예 13 방법 3으로부터의 화합물 4의 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액 용액을 20℃ 미만에서 진공 증류에 의해 3.1 내지 3.3 부피로 감소시켰다. 증류 이후, 용액이 38 내지 42℃가 되도록 하였으며, 이후 EtOAc

(0.80 vol.)를 첨가하고, 이어서 화합물 4 시드 (화합물 34에 대하여 1.5 중량%, 실시예 12)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 38 내지 42℃에서 15분 동안 교반하였다. 온도를 38 내지 42도에서 유지시키면서 EtOAc (8 vol.)를 3시간에 걸쳐 상기 혼합물에 첨가하였다. 이후, 슬러리의 총 부피를 38 내지 42℃에서 진공 증류에 의해 3.9 내지 4.1 부피로 감소시켰다. 배치 온도를 38 내지 42℃에서 유지시키면서 상기 혼합물에 EtOAc (2 vol.)를 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 얻어진 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 추가 1시간 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc (2회, 각각 3 vol.)로 세척하고, 6시간 동안 45 내지 55℃에서 질소 블리드와 함께 진공 하에 건조시켰다.

[0438] 건조된 여과 케이크에 2.2 내지 2.4 부피의 CH_2Cl_2를 3.1 내지 3.3 부피의 총 부피로 첨가하였다. 혼합물이 38 내지 42℃가 되도록 하여 균질한 용액을 얻었다. EtOAc (0.80 vol.)를 첨가하고, 이어서 화합물 4 시드 (화합물 34에 대하여 1.5 중량%, 실시예 12)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 38 내지 42℃에서 15분 동안 교반하였다. 온도를 38 내지 42℃에서 유지시키면서 EtOAc (8 vol.)를 3시간에 걸쳐 상기 혼합물에 첨가하였다. 이후 슬러리의 총 부피를 38 내지 42℃에서 진공 증류에 의해 3.9 내지 4.1 부피로 감소시켰다. 배치 온도를 38 내지 42℃에서 유지시키면서 EtOAc (2 vol.)를 상기 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 얻어진 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 추가로 1시간 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc (2회, 각각 3 vol.)로 세척하고, 45 내지 55℃에서 12시간 동안 질소 블리드와 함께 진공 하에 건조시켜, 정제된 화합물 4를 얻었다.