



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0053640
(43) 공개일자 2023년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/20 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01) C07H 1/02 (2006.01)
C07H 13/04 (2006.01) C07H 13/08 (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/20 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008983
(22) 출원일자(국제) 2021년08월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/046778
(87) 국제공개번호 WO 2022/040473
국제공개일자 2022년02월24일
(30) 우선권주장
63/067,726 2020년08월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)

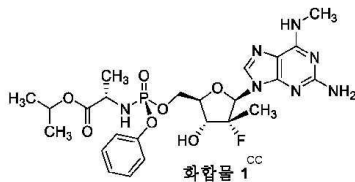
(71) 출원인
아테아 파마슈티컬즈, 인크.
미국 02110 메사추세츠 보스턴 프랭클린 스트리트
225 스위트 2100
(72) 발명자
무사, 아델
미국 02110 메사추세츠 보스턴 프랭클린 스트리트
225 스위트 2100 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내
차우두리, 나라얀
미국 02110 메사추세츠 보스턴 프랭클린 스트리트
225 스위트 2100 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 97 항

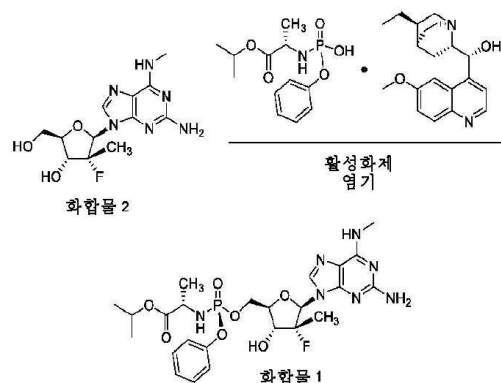
(54) 발명의 명칭 선택된 퓨린 포스포아미데이트의 입체선택적 제조

(57) 요약

본 발명은 포스포아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입체선택적 제조 방법을 제공한다.



대표도



도 7

(52) CPC특허분류

A61K 31/7076 (2013.01)
C07F 9/65616 (2013.01)
C07H 1/00 (2013.01)
C07H 1/02 (2013.01)
C07H 13/04 (2013.01)
C07H 13/08 (2013.01)
C07H 19/173 (2013.01)
Y02A 50/30 (2020.08)
Y02P 20/55 (2020.08)

(30) 우선권주장

63/074,302	2020년09월03일	미국(US)
63/094,759	2020년10월21일	미국(US)
63/129,306	2020년12월22일	미국(US)

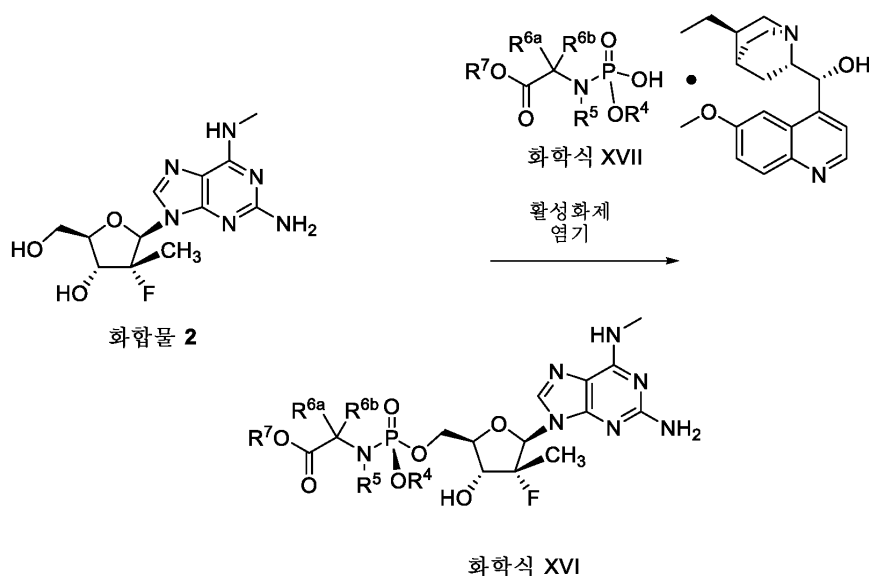
명세서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는, 화학식 XVI의 부분입체이성질체 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 여기서 화학식 XVI의 뉴클레오티드는 약 90% 초과로 순수한 것인 방법:

(a) 뉴클레오시드 화합물 2를 화학식 XVII의 화합물인 디히드로퀴닌 염, 및 활성화제 및 염기와 접촉시켜 화학식 XVI의 부분입체이성질체 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드를 수득하는 단계:



(b) 임의로 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드를 추가로 정제하여 순도를 증가시키는 단계;

여기서:

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, 또는 아릴이고;

R⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁷은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R⁴가 아릴인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁵가 수소인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 가 수소 및 메틸인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 HOBt ((1-히드록시벤조트리아졸), PyBOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (3-[비스(디메틸아미노)메틸리우밀]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트), HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트), 및 TBTU (O-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 NR_3 이고, R이 각 경우에 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 벤질 및 알릴로부터 선택될 수 있고, 여기서 적어도 1개의 R이 수소가 아닌 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민) 또는 NEt_3 (트리에틸아민)인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민)인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 퀴닌인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)가 극성 비양성자성 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 용매가 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 아세톤 및 N-메틸피롤리돈으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)가 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라

히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 아세톤 및 N-메틸피롤리돈으로부터 선택된 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 용매의 혼합물이 디클로로메탄 (DCM) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF)을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b) 전의 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 비가 약 60:40 초과인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b) 전의 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 비가 약 70:30 초과인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b) 전의 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 비가 약 80:20 초과인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b) 전의 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 비가 약 90:10 초과인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XVI의 뉴클레오티드가 약 98% 초과로 순수한 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XVI의 뉴클레오티드가 약 99% 초과로 순수한 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 정제가 선택적 결정화인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 결정화가 극성 유기 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 결정화가 알킬 에스테르 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화가 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 결정화가 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 29

제24항 또는 제28항에 있어서, 결정화가 극성 유기 용매 및 방향족 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 30

제24항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화가 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 31

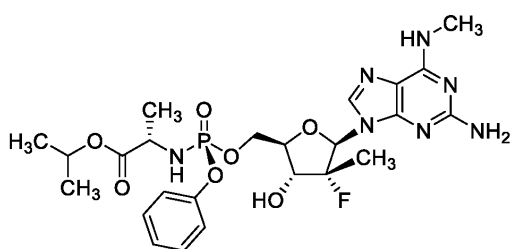
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XVI의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계 (c)를 추가로 포함하는 방법.

청구항 32

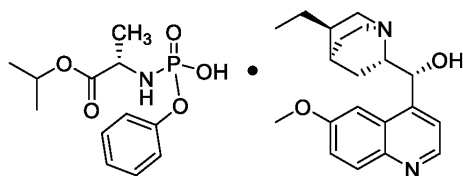
제31항에 있어서, 제약상 허용되는 염이 헤미-суль페이트 염인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XVI의 화합물이 하기 구조를 갖고,



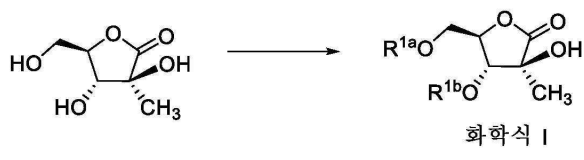
화학식 XVII의 화합물이 하기 구조를 갖는 것인 방법.



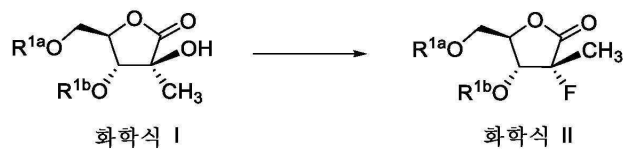
청구항 34

하기 단계를 포함하는, 화합물 2의 제조 방법:

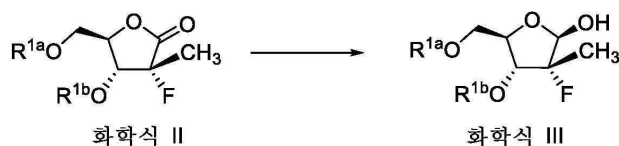
(a) 5' 및 3' 히드록실에서 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온을 보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계:



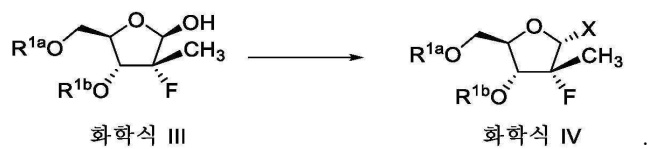
(b) 화학식 I의 화합물을 화학식 II의 화합물로 전환시키는 단계:



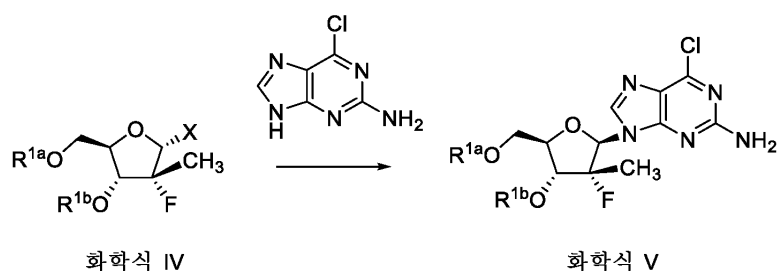
(c) 화학식 II의 화합물을 환원시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계:



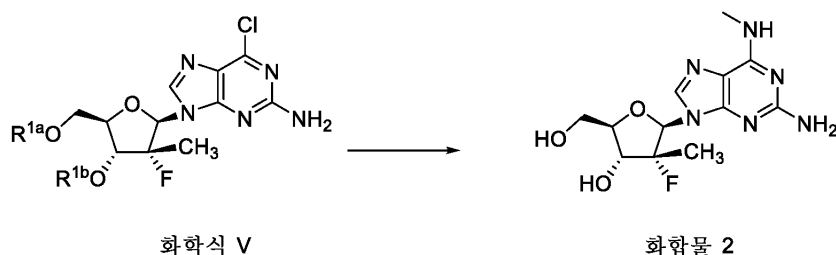
(d) 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 전환시키는 단계:



(e) 화학식 IV의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로의 친핵성 치환을 통해 화학식 V의 화합물로 전환시키는 단계:



(f) 화학식 V의 화합물을 화합물 2로 전환시키는 단계:



여기서:

R^{1a} 및 R^{1b} 는 산소 보호기이고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-CH_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 또는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

X는 Cl, Br 또는 OAc이다.

청구항 35

제34항에 있어서, X가 Br인 방법.

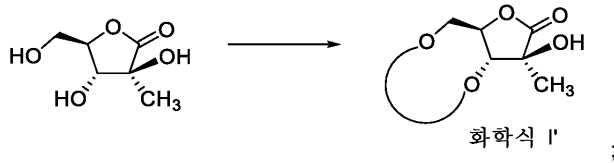
청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 $-C(O)OtBu$ 인 방법.

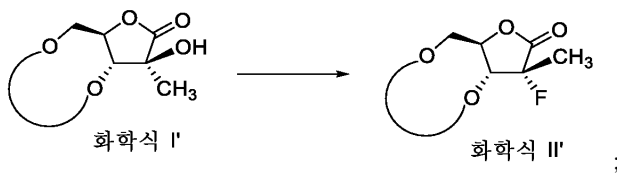
청구항 37

하기 단계를 포함하는, 화합물 2의 제조 방법:

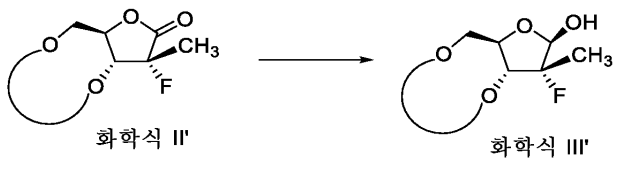
(a) 5' 및 3' 히드록실에서 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온을 보호하여 가교 구조를 형성하여 화학식 I'의 화합물을 수득하는 단계:



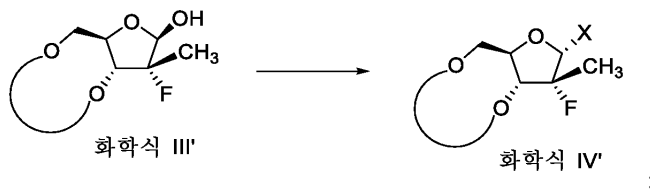
(b) 화학식 I'의 화합물을 화학식 II'의 화합물로 전환시키는 단계:



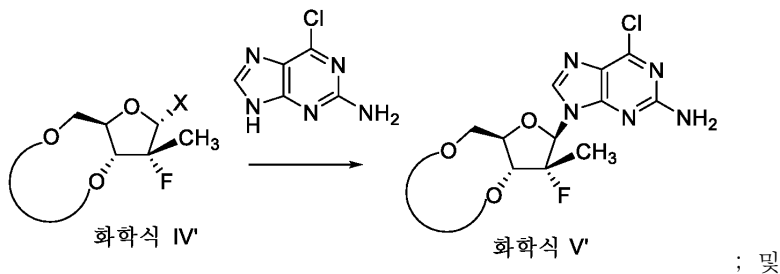
(c) 화학식 II'의 화합물을 환원시켜 화학식 III'의 화합물을 수득하는 단계:



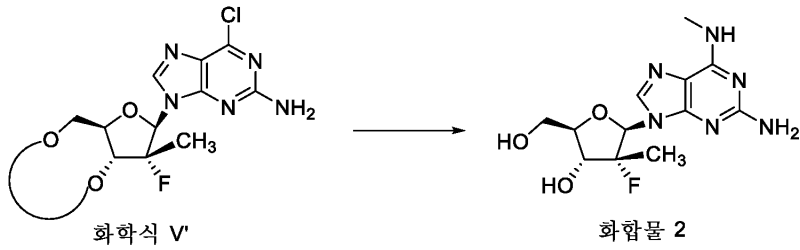
(d) 화학식 III'의 화합물을 화학식 IV'의 화합물로 전환시키는 단계:



(e) 화학식 IV'의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로 친핵성 치환을 통해 화학식 V'의 화합물로 전환시키는 단계:

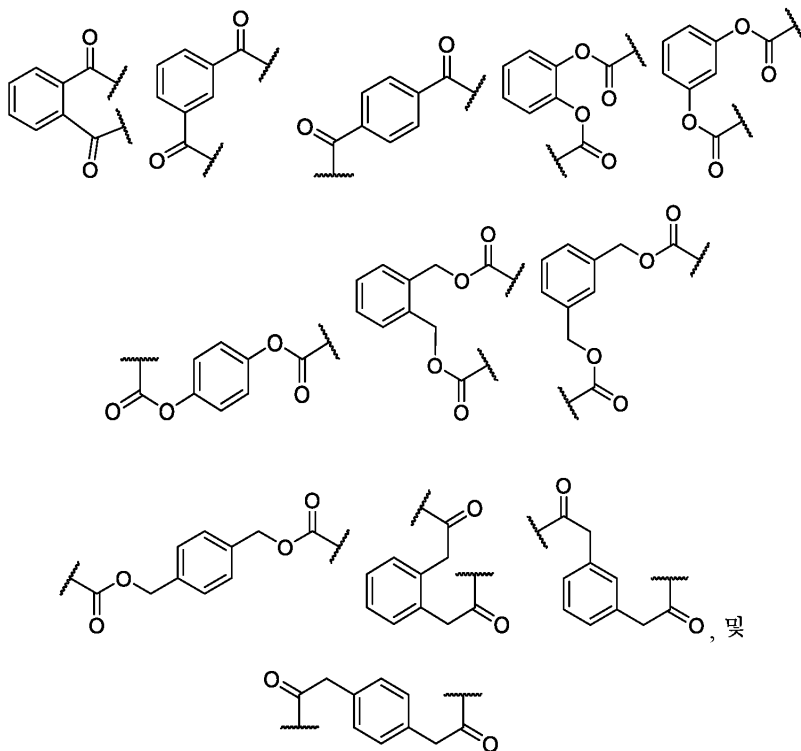


(f) 화학식 V'의 화합물을 화합물 2로 전환시키는 단계:



여기서:

가교 구조는 하기로부터 선택되고:



X는 Cl, Br 또는 OAc이다.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)가 술포닐 플루오라이드/TREAT·HF 혼합물 (SO_2F_2 , $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$), DAST (Et_2NSF_3), 및 모르폴리노환 트리플루오라이드 (Morph-DAST)로부터 선택된 플루오린화제로 수행되는 것인 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)가 DIBAL-H (디이소부틸알루미늄 히드라이드), NaBH_4 , Red-Al® (소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드) 및 LiAlH_4 (수소화알루미늄리튬)로부터 선택된 환원제를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (d)가 트리페닐포스핀 및 디브로모히단토인을 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (e)가 소듐 tert-부톡시드, 포타슘 tert-부톡시드, 소듐 tert-펜톡시드, 포타슘 tert-펜톡시드, 리튬 디이소프로필아미드 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로부터 선택된 비-친핵성 염기를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (f)가 하기 단계를 추가로 포함하는 것인 방법:

(f.1) 화학식 V 또는 V'의 화합물을 메틸아민 (NH_2Me)과 반응시켜 조 혼합물을 수득하는 단계; 및

(f.2) 단계 (f.1)의 조 혼합물을 탈보호 조건 하에 반응시켜 화합물 2를 수득하는 단계.

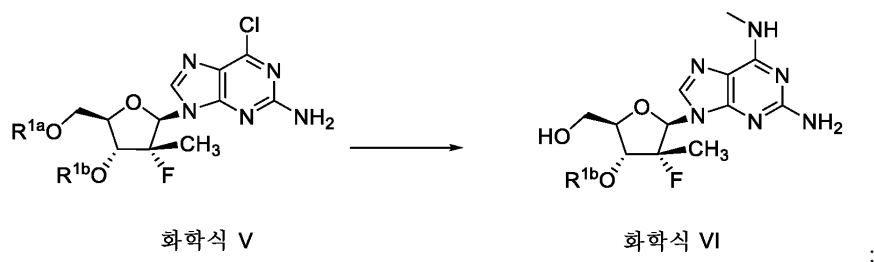
청구항 43

제42항에 있어서, 탈보호 조건이 DBU 및 메탄올인 방법.

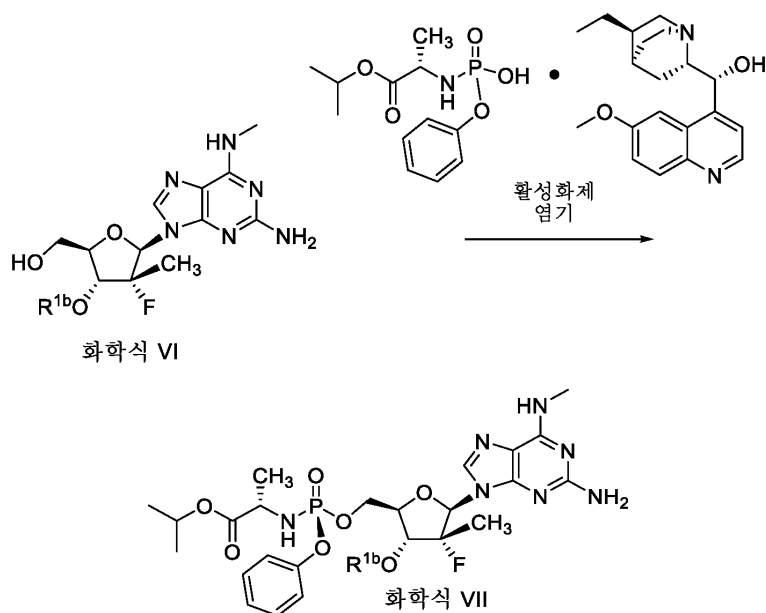
청구항 44

하기 단계를 포함하는, 화학식 VII의 화합물의 제조 방법:

(c) 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 전환시키는 단계:



(d) 화학식 VI의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 VII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 S_p -부분입체이성질체는 R_p -부분입체이성질체를 초과하는 것인 단계:



여기서:

R^{1a} 및 R^{1b} 는 산소 보호기이고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-CH_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 또는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

청구항 45

제44항에 있어서, 단계 (a)가 메틸아민을 사용한 단일 변환으로 수행되는 것인 방법.

청구항 46

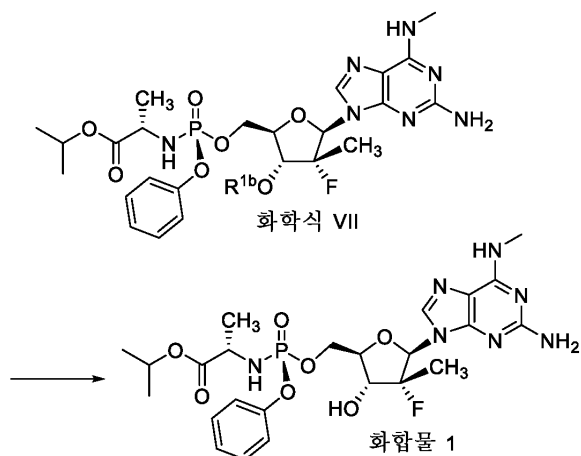
제44항 또는 제45항에 있어서, 단계 (b)에서의 활성화제가 HATU (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서의 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

청구항 48

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 단계 (c)를 추가로 포함하는 방법.

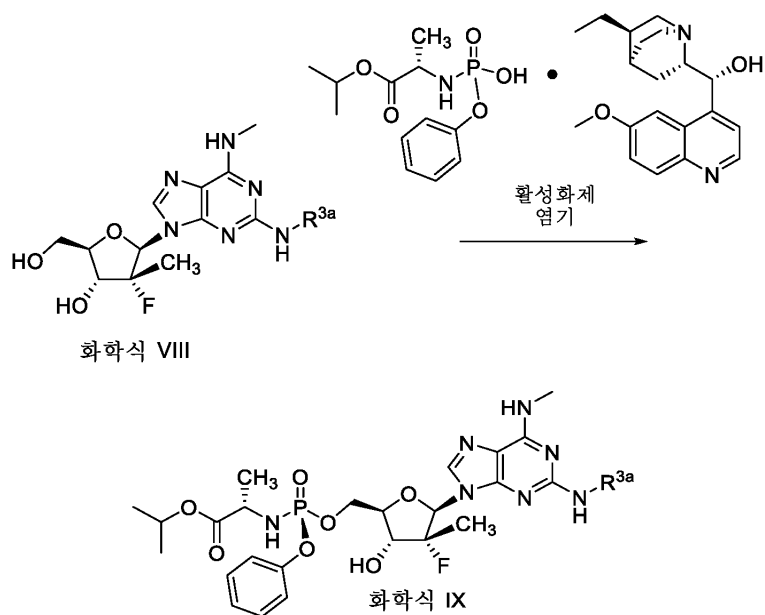


청구항 49

제48항에 있어서, 단계 (c)가 메탄올 중 DBU를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 50

화학식 VIII의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 IX의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득함으로써 화학식 IX의 화합물을 제조하는 방법으로서, 여기서 S_p -부분입체이성질체는 R_p -부분입체이성질체를 초과하는 것인 방법:



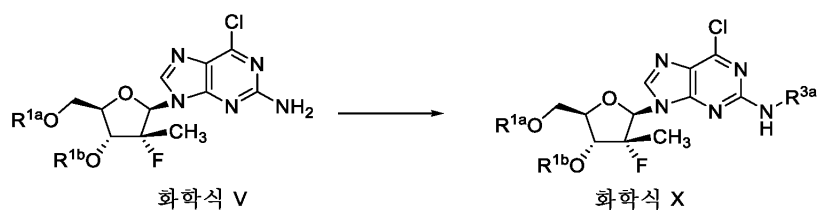
여기서:

R^{3a} 는 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.

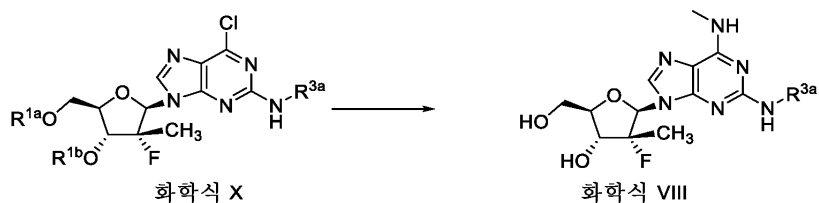
청구항 51

제50항에 있어서, 하기 단계로 이루어진 방법에 의해 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하는 방법:

(c) N^2 -위치에서 화학식 V의 화합물을 보호하여 화학식 X의 화합물을 수득하는 단계:



(d) 화학식 X의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 전환시키는 단계:

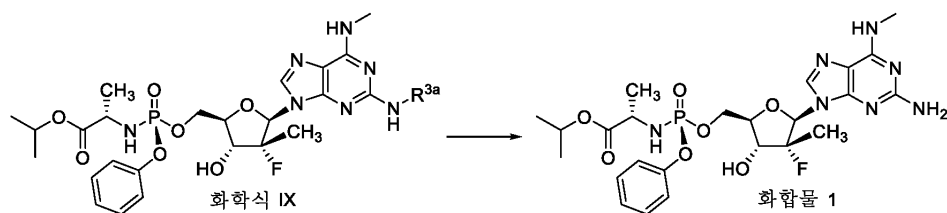


청구항 52

제51항에 있어서, 단계 (b)가 메틸아민 (NH_2Me)을 사용한 단일 변환으로 수행되는 것인 방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 Pd/C 및 수소와 반응시킴으로써 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 DCM 중 HCl과 반응시킴으로써 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 56

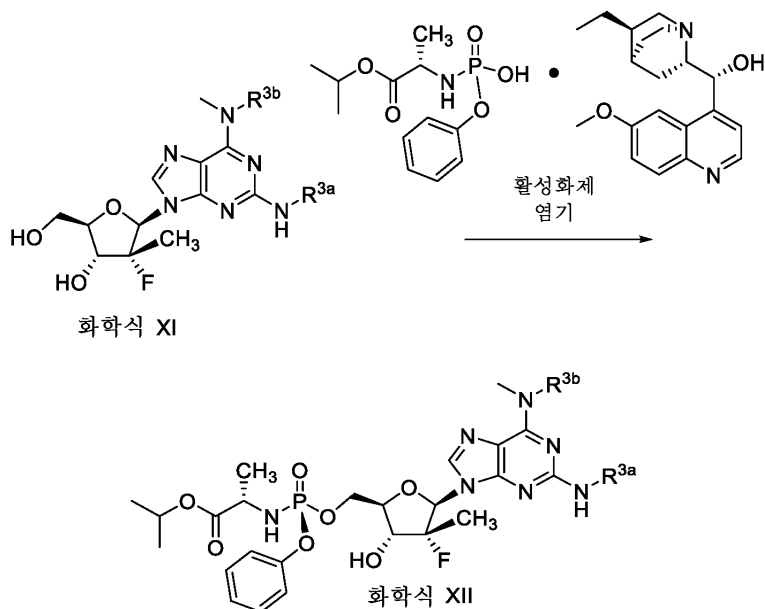
제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 57

제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

청구항 58

화학식 XI의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 XII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 획득함으로써 화학식 XII의 화합물을 제조하는 방법으로서, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과하는 것인 방법:

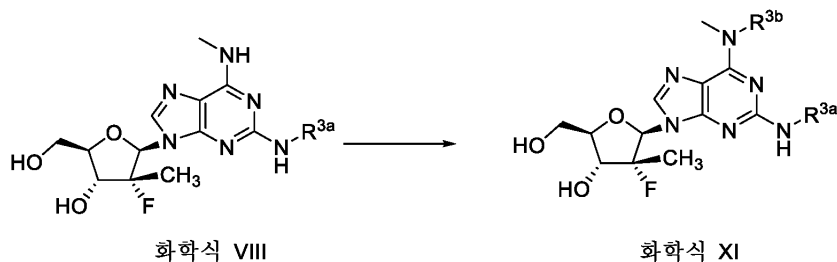


여기서:

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.

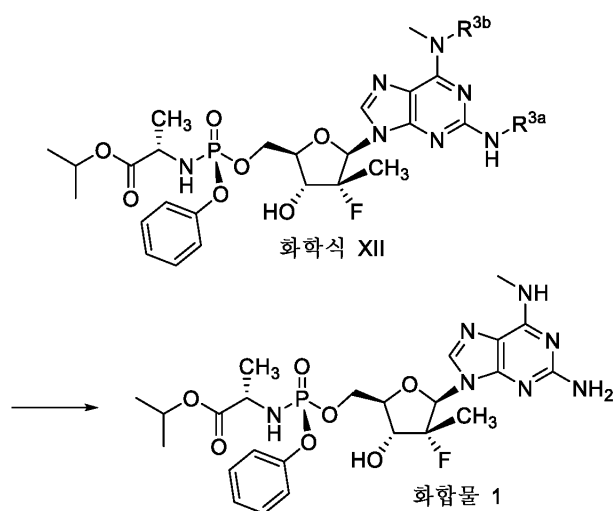
청구항 59

제58항에 있어서, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



청구항 61

제60항에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 DCM 중 HCl을 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 Pd/C 및 수소를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 DBU 및 MeOH를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 64

제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

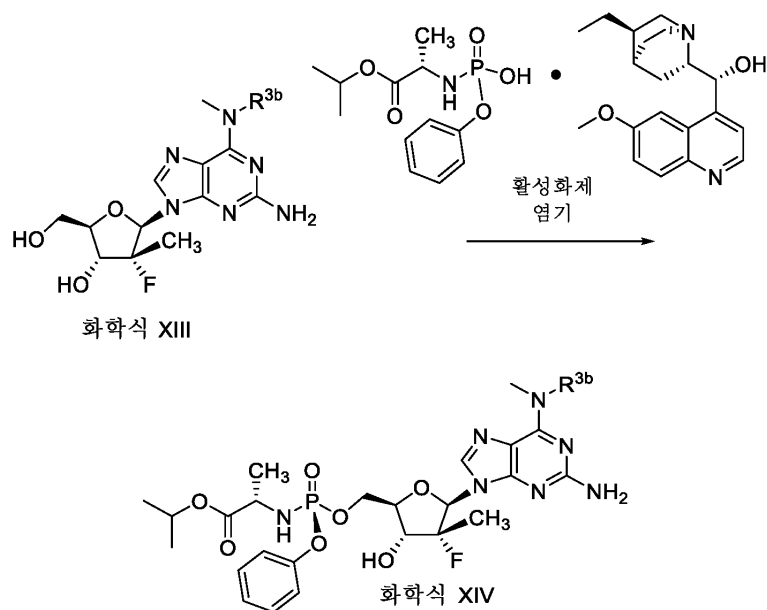
청구항 65

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

청구항 66

화학식 XIII의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트

의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 XIV의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 수득함으로써 화학식 XIV의 화합물을 제조하는 방법으로서, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과하는 것인 방법:

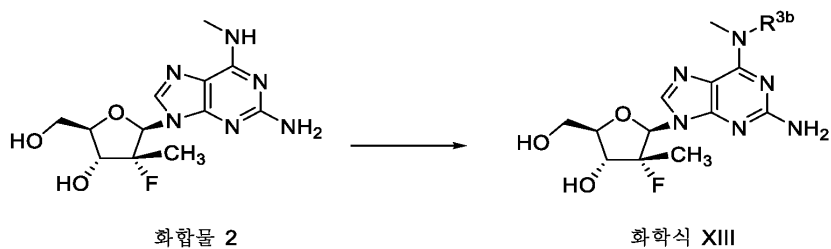


여기서:

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.

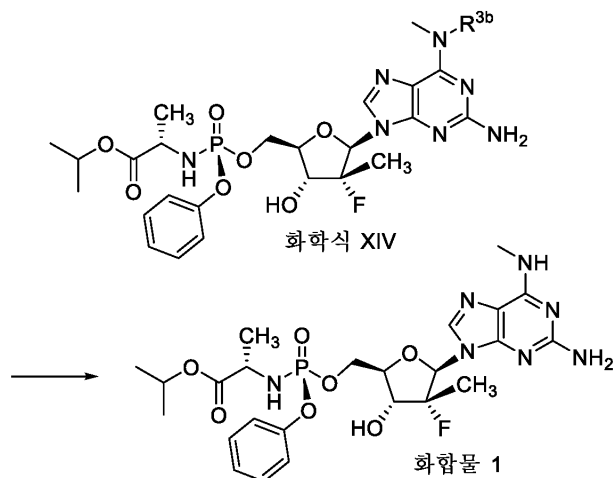
청구항 67

제66항에 있어서, 화합물 2를 화학식 XIII의 화합물로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



청구항 69

제68항에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 DCM 중 HCl을 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 Pd/C 및 수소를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 71

제68항에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 DBU 및 MeOH를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

청구항 72

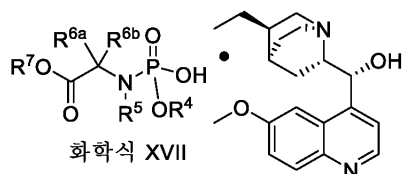
제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 73

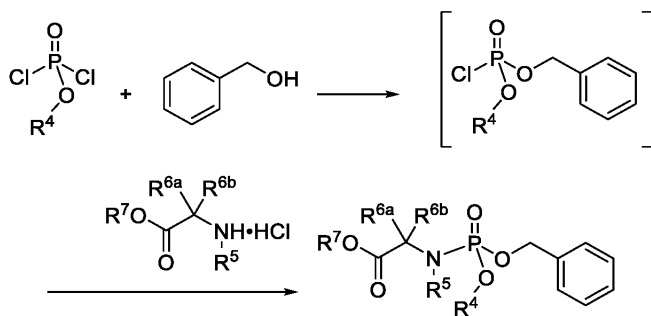
제66항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

청구항 74

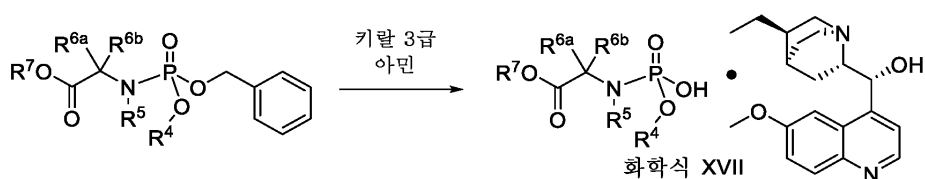
하기 단계를 포함하는, 화학식 XVII의 화합물의 제조 방법:



(a) 적절하게 치환된 디클로로포스페이트를 벤질 알콜과 커플링시켜 적절하게 치환된 벤질 포스포로클로리데이트를 단리 없이 생성하고, 후속적으로 치환된 벤질 포스포로클로리데이트를 적절하게 치환된 아미노산과 반응시켜 벤질포스포아미데이트를 수득하는 단계:



(b) 벤질 포스포르아미데이트를 퀴닌 및 디히드로퀴닌으로부터 선택된 키랄 3급 아민의 존재 하에 탈벤질화하여 화학식 XVII의 화합물을 수득하는 단계:



여기서:

R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

청구항 75

제74항에 있어서, R^4 가 아틸인 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, R^4 가 페닐인 방법.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 방법.

청구항 78

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 방법.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 가 수소 및 메틸인 방법.

청구항 80

제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 이소프로필인 방법.

청구항 82

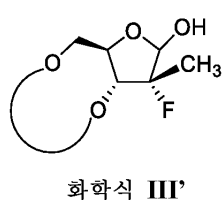
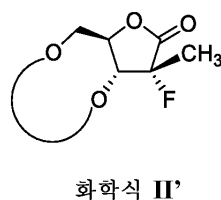
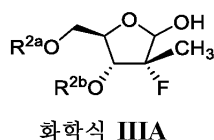
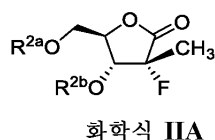
제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)가 Pd/C 및 수소를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 83

제74항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 디히드로퀴닌이 단계 (b)에서 사용되는 것인 방법.

청구항 84

하기 화학식 IIA, IIIA, II' 또는 III'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서:

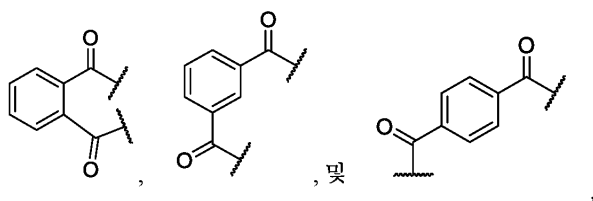
R^{2a} 및 R^{2b}는 산소 보호기이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₂₀알킬, -C(O)OC₂₋₂₀알케닐, 또는 -C(O)NR^{10a}R^{10b}이고;

R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 수소, C₁₋₂₀알킬, C₂₋₂₀알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고,

R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

가교 구조는 하기로부터 선택되고:



이는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 85

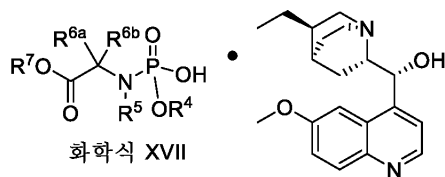
제84항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b}가 -C(O)OtBu인 화합물.

청구항 86

제84항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b}가 -C(O)OMe인 화합물.

청구항 87

하기 화학식 XVII의 화합물:



여기서:

R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

청구항 88

제87항에 있어서, R^4 가 아릴인 화합물.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, R^4 가 페닐인 화합물.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 화합물.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 가 수소 및 메틸인 화합물.

청구항 93

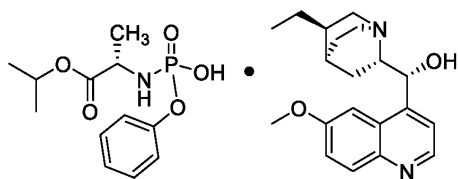
제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 94

제87항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 이소프로필인 화합물.

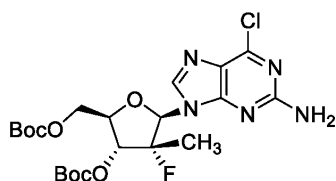
청구항 95

제87항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조의 화합물.



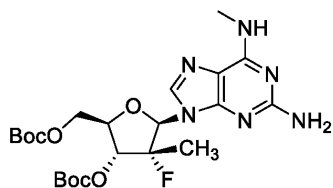
청구항 96

하기 구조의 화합물.



청구항 97

하기 구조의 화합물.



발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2020년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/067,726; 2020년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 63/074,302; 2020년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 63/094,759; 및 2020년 12월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/129,306을 우선권 주장한다. 이들 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 본 발명은 퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드의 입체선택적 제조 방법 및 그의 제조를 위한 중간체를 제공한다.

배경 기술

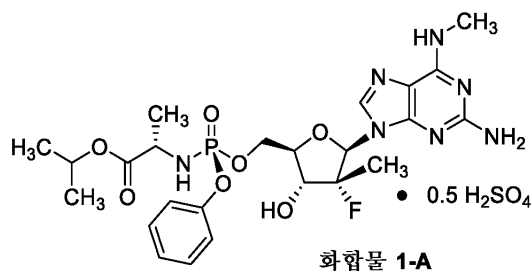
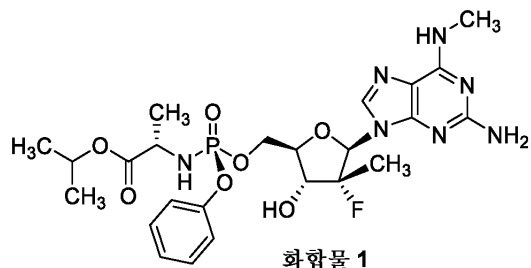
[0005] 뉴클레오시드 유사체는 암, C형 간염 (HCV), B형 간염 (HBV), HIV 및 인간 시토크갈로바이러스 (HCMV)를 비롯한 다수의 질환에 대한 효과적인 치료제로서 개발되었다. 뉴클레오시드 유사체는 또한 플라비비리다에 (Flaviviridae) 과의 바이러스 (덴기열, 황열, 지카 바이러스), 필로비리다에 (Filoviridae) 과의 바이러스 (에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스), 및 코로나비리다에 (Coronaviridae) 과의 바이러스 (SARS-Cov-1 (중증 급성 호흡기 증후군), SARS-CoV-2 (COVID19) 및 MERS (중동 호흡기 증후군 코로나바이러스))를 포함한 RNA 바이러스 감염에 대해 연구되었다.

[0006] 미국 특허 번호 9,828,410; 10,000,523; 10,005,811; 10,239,911; 10,519,186; 10,815,266; 10,870,672; 10,870,673; 10,875,885 및 PCT 출원 PCT/US16/21276 (WO2016/144918); PCT/US2017/50323 (WO 2018/048937);

PCT/US18/16301 (WO2018/144640); 및 PCT/US2019/26837 (WO 2019/200005)은 C형 간염을 치료하기 위한 화합물 1, 또는 화합물 1의 헤미-술페이트 염을 포함한 화합물 1의 제약상 허용되는 염, 화합물 1-A를 개시한다.

[0007]

미국 특허 번호 10,946,033 및 PCT 출원 PCT/US2017/050323 (WO2018/048937)은 멧기열, 웨스트 나일 열, 황열 및 지카 바이러스를 포함한 특정 플라비바이러스를 치료하기 위한 화합물 1 또는 화합물 1의 제약상 허용되는 염을 개시한다.



[0008]

[0009]

PCT/US21/19468 및 미국 특허 10,874,687에는 SARS-CoV-2 (COVID-19)를 치료하기 위한 화합물 1 및 화합물 1-A의 용도가 기재되어 있다.

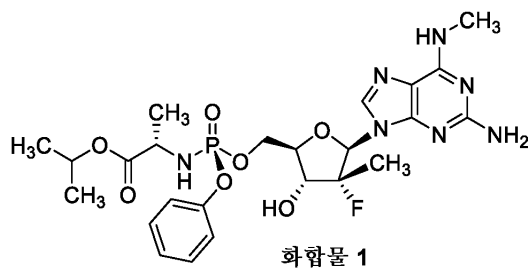
[0010]

플라비바이러스, C형 간염 또는 SARS-CoV-2와 같은 바이러스에 감염된 인간의 치유적 치료를 위한 화합물 1 및 화합물 1-A의 중요성을 고려하면, 확장가능한 유리한 제조 방법을 제공하는 것이 유용할 것이다.

발명의 내용

[0011]

본 발명은 S_p -부분입체이성질체 (즉, 키랄 인 원자에서의 S-입체배위)가 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 R_p -부분입체이성질체에 비해 실질적으로 과량인 퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1의 확장가능한 제조를 위한 유리하고 용이한 입체선택적 방법을 제공한다:



[0012]

[0013]

부분입체이성질체의 실질적으로 순수한 형태는 전형적으로 R_p -부분입체이성질체보다 약 90% 이상의 S_p -부분입체이성질체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 실질적으로 순수한 형태는 약 93% 이상 순수하거나, 약 95% 이상 순수하거나, 약 98% 이상 순수하거나, 약 99% 이상 순수하거나, 또는 심지어 100% 순수하다. 대안적 실시양태에서, 실질적으로 순수한 형태는 약 80% 이상, 약 85% 이상, 또는 약 88% 이상이다.

[0014]

인 S-입체화학은 뉴클레오시드와 본 발명에 따른 포스포르아미데이트의 반응 동안 설정된다. 본 발명에 따른 퓨린 화합물 1의 제조는 본원에 기재된 바와 같이 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 포스포르아미드산의 디히드로퀴린 염과 필수적인 퓨린 뉴클레오시드의 커플링 반응을 포함한다.

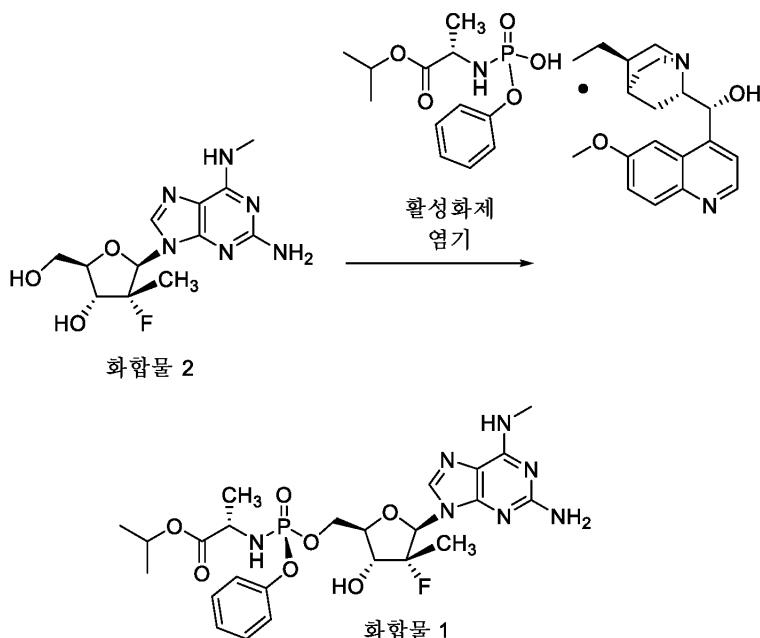
[0015]

본 발명의 비제한적 예시적 예에서, 화합물 1의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오

티드를 합성하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0016]

(a) 뉴클레오시드 화합물 2를 본원에 기재된 바와 같은 벤조트리아졸- 또는 우로늄-기재 활성화제 또는 기타, 예컨대 HATU 또는 COMU, 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 접촉시켜 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1을 수득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체에 비해 실질적으로 과량인 단계:



[0017]

; 및

[0018]

(b) 추가로 임의로, 예를 들어 선택적 결정화에 의해, 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1을 정제하여 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-화합물 1을 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90% 초과, 또는 심지어 약 95% 초과 또는 심지어 약 99% 초과인 단계.

[0019]

특정 실시양태에서, 염 또는 유리 염기로서의 퀴닌이 디히드로퀴닌의 제조를 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 퀴닌 헤미수페이트 1수화물이 디히드로퀴닌의 제조에 사용된다.

[0020]

한 실시양태에서, 활성화제는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)이다. 본 발명의 방법에서, COMU는 낮은 충격 감수성을 갖기 때문에 유리한 활성화제이다. 포스포르아미데이트 및 염기의 디히드로퀴닌 염과 조합된 활성화제로서의 COMU의 사용은 화합물 1을 높은 단리 수율로 제공하는 것으로 본 발명에서 밝혀졌다. 추가적으로, COMU 활성화제의 사용은 높은 부분입체선택성을 갖는 화합물 1의 제조를 유발할 수 있다. 활성화제로서의 COMU의 사용은 또한 반응이 효율적으로 및/또는 비교적 낮은 반응 온도에서 진행되도록 할 수 있다.

[0021]

대안적으로, 방법은 활성화제, 예컨대 HOBt ((1-히드록시벤조트리아졸), PyBOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리 (피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (3-[비스(디메틸아미노)메틸리우릴]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트), HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), 또는 TBTU (O-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벤조트리아졸-기재 활성화제를 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이다.

[0022]

하기 실시예 9, 10 및 12는 활성화제 HATU를 포함하는 화합물 1의 제조 방법의 비제한적 예시를 제공하며, 이는 표적 화합물 1을 고수율로 제공할 수 있다. HATU의 사용과 연관된 임의의 불순물 및 부산물은 화합물 1의 세척 및 선택적 결정화에 의해 제거될 수 있다. 본 발명에서 활성화제로서 HATU의 사용은 화합물 1을 고수율로 제공할 수 있다.

[0023]

실시예 13은 활성화제 COMU를 포함하는 화합물 1의 제조 방법을 예시하며, 이는 또한 목적 화합물 1을 고수율로 제공할 수 있다. 마찬가지로, COMU의 사용과 연관된 임의의 불순물 및 부산물은 화합물 1의 세척 및 선택적 결

정화에 의해 제거될 수 있다. HATU와 같이, 본 발명에서 활성화제로서의 COMU의 사용은 화합물 1을 높은 수율로 제공할 수 있다.

[0024] 한 실시양태에서, 커플링 반응에 사용되는 염기는 NR_3 으로부터 선택되고, 여기서 R은 각 경우에 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 벤질 및 알릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고, NR_3 은 전형적으로 적어도 1개, 종종 2개 또는 3개의 비-수소 R 기를 갖는다. 한 실시양태에서, 염기는 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민) 또는 NEt_3 (트리에틸아민)이다. 염기의 다른 비제한적 예는 일반적으로 알킬 치환된 아민, 또는 DABCO (1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄), DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔), N-메틸 모르폴린, 디에틸아민 또는 모노에틸아민이다. 대안적 실시양태에서, 염기는 퀴닌 또는 퀴니딘이다. 한 실시양태에서, 염기는 퀴닌이다.

[0025] 놀랍게도, 디히드로퀴닌 염이 커플링 반응 동안 화합물 1의 입체화학을 S_p -부분입체이성질체로 지시하는 것을 돕는다는 것을 발견하였다. 커플링 반응에서 3급 아민 염기는 일반적으로 결합-형성 사건에 대한 구경꾼으로 간주된다. 대신, 본 발명은 디히드로퀴닌 염기가 결합 형성 단계에 참여할 뿐만 아니라 이를 유도한다는 예상치 못한 결과를 입증한다. 이러한 발견은 화합물 1을 실질적으로 부분입체이성질체적으로 풍부한 형태로 전달하는 본 발명의 방법을 개발하는 데 사용되었다.

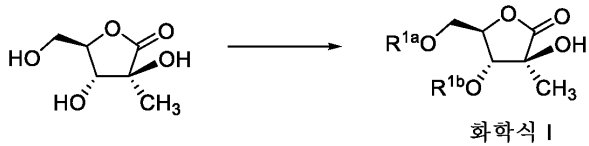
[0026] S_p -부분입체이성질체의 추가의 정제는, 예를 들어 (i) 하기에 보다 상세히 기재된 바와 같이 용매 또는 용매/역용매계에서의 선택적 결정화; (ii) 역용매의 화합물 1의 용매-기재 용액으로의 연화처리, 또는 (iii) 칼럼 크로마토그래피 등을 비롯한 이러한 정제를 유발하는 통상의 화학자에게 공지된 임의의 방법에 의해 수득될 수 있다. 결정화 절차의 예시적인 세부사항은 하기에 제공된다. 결정화 용매의 비제한적 예는 극성 유기 용매, 예컨대 알킬 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 아세토니트릴, DMSO, 메틸렌클로라이드, 아세톤 등이다. 적합한 역용매의 비제한적 예는 비극성 유기 액체, 예컨대 펜탄, 헥산, 헵탄 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 최종 생성물로부터 제거될 수 있는 탄화수소이다.

[0027] 중요하게는, 특정 실시양태에서, 이러한 제조 방법은 반응 동안 N^6 -메틸, N^2 -아미노-2,6-디아미노퓨린 염기를 보호하는 필요한 추가 단계 없이 달성될 수 있으며, 이는 전체 방법의 효율에 유리하다. 주요 실시양태에서, 디아미노퓨린 중 N^6 -메틸 또는 N^2 -아미노의 아민은 방법 동안 보호되거나 실질적으로 유도체화되지 않는다. 이러한 실시양태는 접선 보호 및/또는 탈보호 단계의 필요성을 최소화한다.

[0028] 한 실시양태에서, 단계 (a)는 극성 비양성자성 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 아세톤 또는 N-메틸피롤리돈 중에서 수행된다. 한 실시양태에서, 단계 (a)는 디클로로메탄 (DCM) 중에서 수행한다. 한 실시양태에서, 단계 (a)는 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF) 중에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 용매의 혼합물 중에서 수행된다. 한 실시양태에서, 단계 (a)는 디클로로메탄 (DCM) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF)의 혼합물 중에서 수행한다.

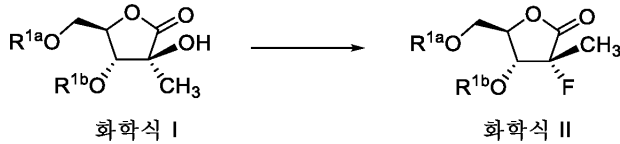
[0029] 본 발명의 한 측면에서, 화합물 2의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0030] (1.2.a) 뉴클레오시드 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온 상의 5' 히드록실 및 3' 히드록실을 보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 산소 보호기이고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 카르보네이트, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬 (예를 들어, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -벤질 또는 $-\text{CH}_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되거나, 또는 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-20}$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{2-20}$ 알케닐 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 이고, 여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 것인 단계:



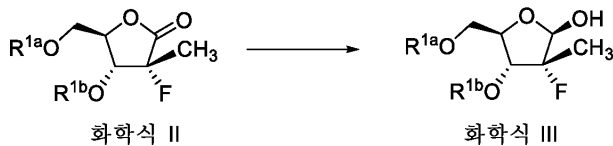
[0031]

[0032] (1.2.b) 입체화학의 반전과 함께 화학식 I의 알코올을 모노플루오라이드로를 전환시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계:



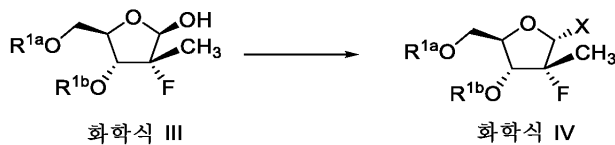
[0033]

[0034] (1.2.c) 화학식 II의 뉴클레오시드 화합물의 락톤을 환원시켜 화학식 III의 뉴클레오시드 화합물을 수득하는 단계:



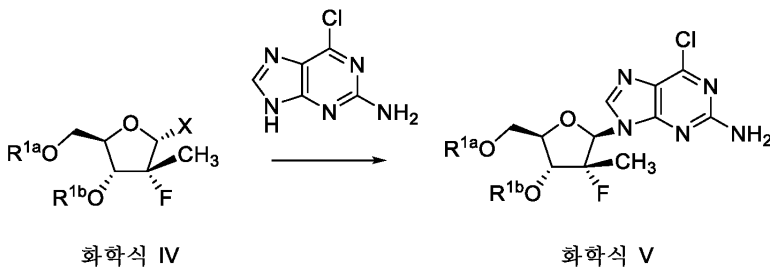
[0035]

[0036] (1.2.d) 화학식 III의 화합물을 X가 Cl, Br 또는 OAc인 화학식 IV의 화합물로 전환시키는 단계:



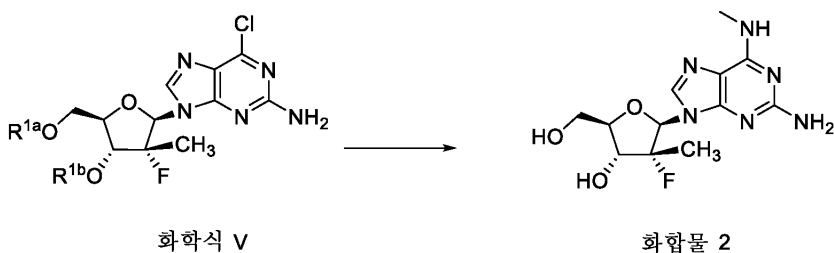
[0037]

[0038] (1.2.e) 화학식 IV의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로 친핵성 치환시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계:



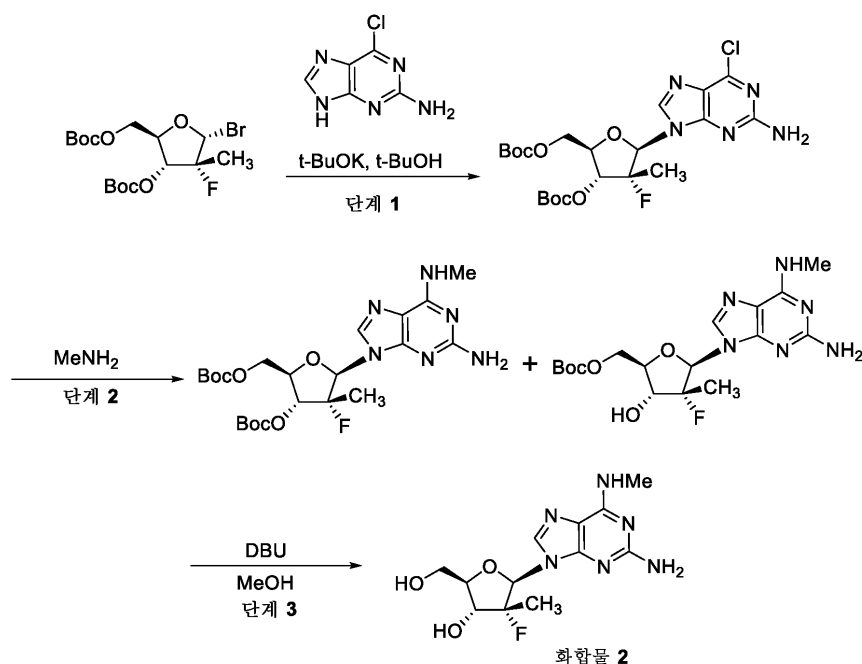
[0039]

[0040] (1.2.f) 2-아미노-6-클로로퓨린 염기를 2-아미노-N⁶-메틸 염기로 전환시키고, 3' 및 5'-위치를 탈보호하여 화합물 2를 수득하는 단계:



[0041]

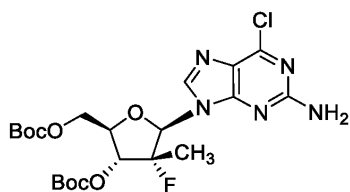
[0042] 한 실시양태에서, 화합물 2는 하기 방법을 통해 제조되고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 $-C(O)O-tBu$ 또는 "Boc" 기이다:



[0043]

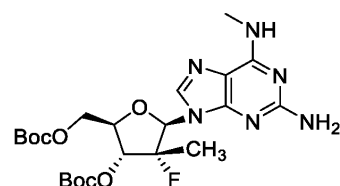
[0044] 상기 단계 1의 디카르보네이트 생성물을 정제 없이 후속 단계에 사용할 수 있다. 대안적으로, 실시예 13에서 입증된 본 발명의 한 측면에서, 단계 1의 생성물을 선택적 결정화에 의해 정제할 수 있다. DCM 및 n-헵탄의 혼합물 중 생성물의 결정화는 순수한 화합물을 제공하며, 이를 후속 단계에 사용하여 불순물의 수를 감소시킬 수 있다.

[0045] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 예시된 단계 1에서의 신규 디카르보네이트 중간체이며, 이는 결정질 형태로 임의로 사용될 수 있다. 결정질 형태의 순수한 화합물의 단리는 불순물을 제어하고 본 발명의 방법을 모니터링하는 추가의 기회를 제공한다.



[0046]

[0047] 추가로, 하기 디카르보네이트 중간체는 또한 신규 중간체 화합물이다:



[0048]

[0049] 단계 2의 생성물 혼합물을 또한 디카르보네이트 생성물의 선택적 결정화에 의해 정제하여 제어 및 모니터링을 위한 또 다른 기회를 제공할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 일부 측면에서, 단계 2로부터의 생성물의 혼합물은 단리 없이 단계 3에 도입된다. 그렇게 하는 것은 최종 화합물 2의 수율 또는 순도에 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0050] 본 발명의 추가의 측면은 염기성 조건 하에 Boc 기를 탈보호하여 화합물 2를 수득하는 것을 기재한다. 염기성 조건 하에 탈보호를 수행하는 것은 생성물이 정제를 위한 선택적 결정화 후에 포스포르아미데이트 전구약물에 커플링될 준비가 되도록 한다. Boc 기를 탈보호하는 데 보다 전형적으로 사용되는 산성 조건을 사용하면, 포스

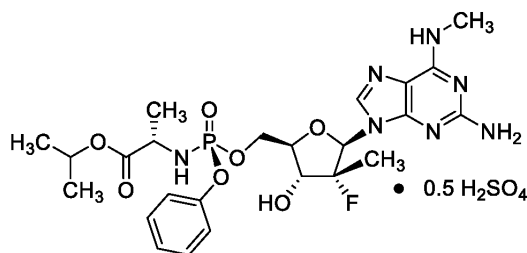
포스포라미데이트 전구약물의 도입을 위한 화합물 2를 제조하기 위해 염을 중화시키고 정제하는 추가의 단계를 가질 필요가 있을 수 있다.

[0051] 본 발명의 방법에 의해 제조된 부분입체이성질체적으로 풍부한 포스포라미데이트 화합물 1은 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있고, 여기서 S_p 부분입체이성질체는 R_p 부분입체이성질체를 초과한다. 한 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 풍부한 포스포라미데이트 화합물 1 내의 $S_p:R_p$ 부분입체이성질체의 비는 약 51:49 초과, 약 55:45 초과, 약 60:40 초과, 약 65:35 초과, 약 70:30 초과, 약 75:25 초과, 약 80:20 초과, 약 85:15 초과, 약 90:10 초과, 약 95:5 초과, 약 98:2 초과, 또는 약 99:1 초과이다.

[0052] 특정 실시양태에서, 방법은 화합물 1의 풍부한 혼합물의 정제 단계를 포함할 수 있다. 한 비제한적 예는 적절한 용매 중 풍부한 혼합물의 선택적 결정화이다. 비제한적 예는 알킬 아세테이트 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 염소화 용매, 예컨대 디클로로메탄, 케톤 용매, 예컨대 아세톤, 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 정제는 알킬 아세테이트 용매, 예를 들어 이소프로필 아세테이트에서의 선택적 결정화를 통해 수행된다. 한 실시양태에서, 정제는 용매, 예를 들어 알킬 아세테이트, 염소화 용매, 케톤 용매, 또는 그의 혼합물로부터 역용매, 예를 들어 아세토니트릴 또는 지방족 탄화수소를 사용한 선택적 결정화를 통해 수행된다. 한 실시양태에서, 정제는 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택적 결정화를 통해 수행된다.

[0053] 본 발명의 특정 측면에서, 화합물 1은, 예를 들어 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이 제약상 허용되는 산과의 반응에 의해 제약상 허용되는 염으로서 제조된다.

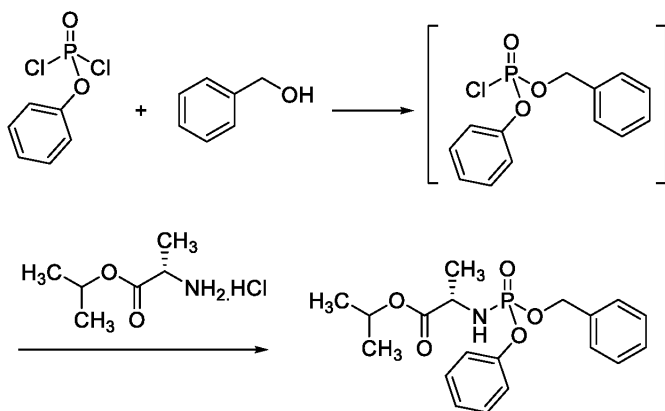
[0054] 한 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염 형태는 헤미솔페이트 염 형태인 화합물 1-A이다:



[0055]

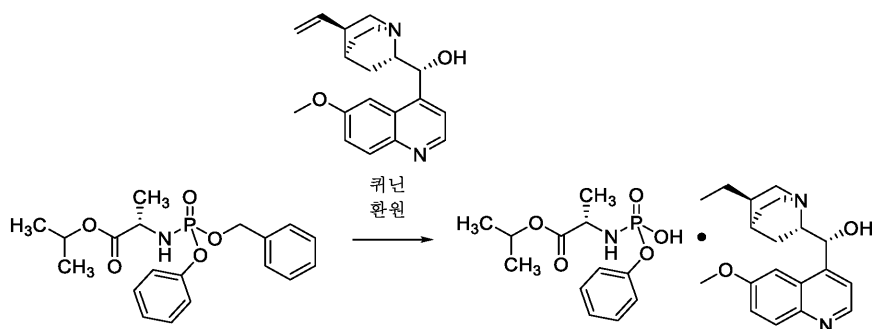
[0056] 본 발명의 한 측면에서, 이소프로필 ((히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트)의 디히드로퀴닌 염의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0057] (1.1.a) 페닐 디 클로로포스페이트와 벤질 알코올의 커플링에 의해 계내 벤질 페닐 포스포로클로리데이트를 생성하고, 이를 후속적으로 L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드와 반응시켜 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 수득하는 단계:



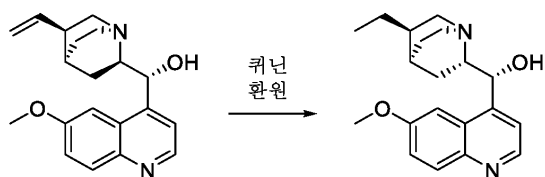
[0058] ; 및

[0059] (1.1.b) 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화 및 퀴닌의 계내 환원으로 이소프로필 ((히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트)의 디히드로퀴닌 염을 수득하는 단계:



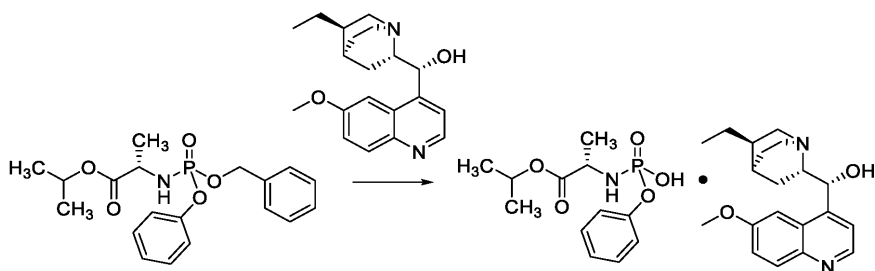
[0060]

[0061] (1.1.b)의 대안적 실시양태에서, 퀴닌은 개별 반응에서 디히드로퀴닌으로 환원된다.



[0062]

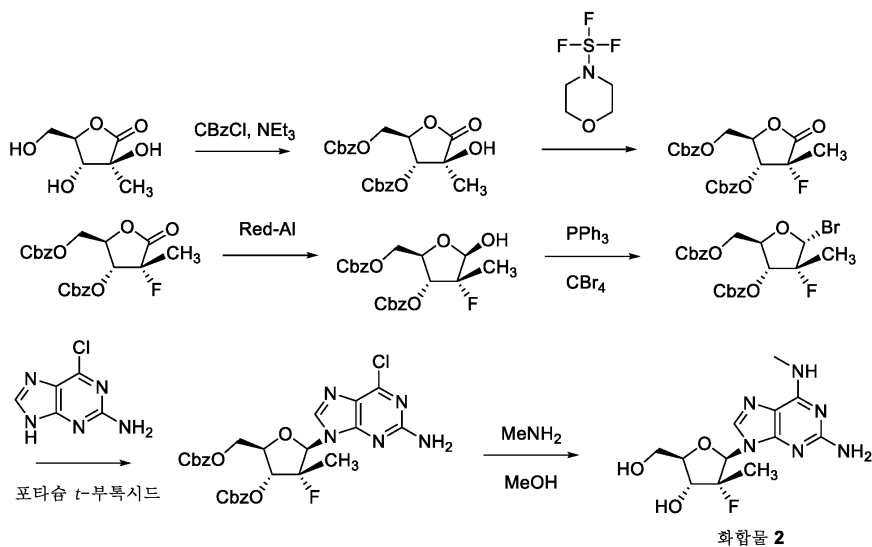
[0063] 특정 실시양태에서, 퀴닌 유리 염기가 디히드로퀴닌의 제조에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 퀴닌 헤미솔 페이트 1수화물이 디히드로퀴닌의 제조에 사용된다.



[0064]

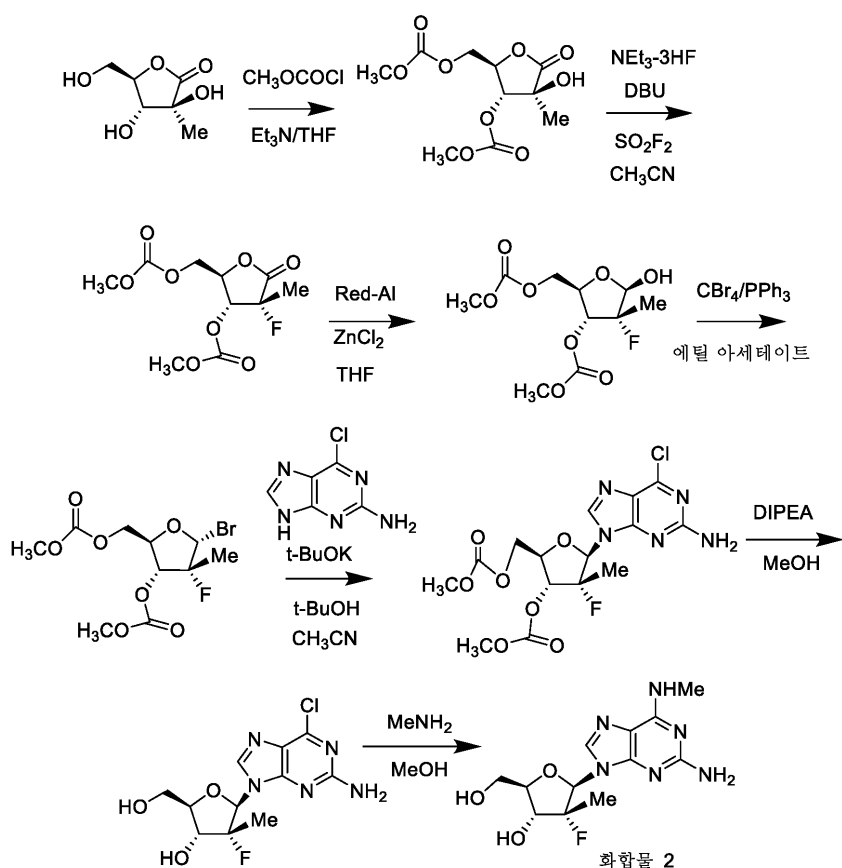
[0065] 이어서, 독립적으로 환원된 디히드로퀴닌을 임의로 정제 후에 탈벤질화 반응에 첨가할 수 있다. 추가의 단계를 부가하면서, 이 방법은 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 고수율 및 고순도로 생성하는 것으로 밝혀졌다.

[0066] 한 실시양태에서, 화합물 2는 하기 방법을 통해 제조되고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 $-C(O)O$ -벤질 또는 "카르복시벤질" (Cbz) 기이다:



[0067]

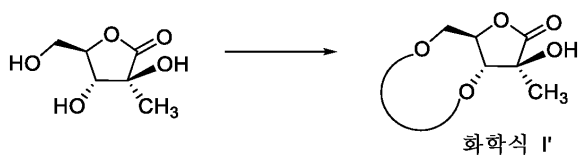
[0068] 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 하기 방법을 통해 제조되고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다:



[0069]

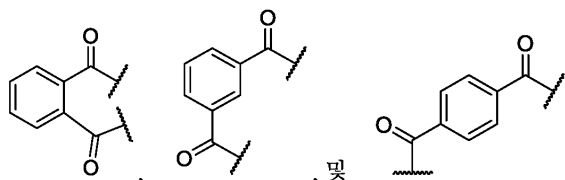
[0070] 추가의 대안적 실시양태에서, 화합물 2의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0071] (1.2.a) 3'- 및 5'-히드록실 기에서의 뉴클레오시드 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸 디히드로푸란-2(3H)-온을 보호하고, 여기서 보호기는 3'- 및 5'-히드록실 기를 함께 연결하여 가교 구조를 형성하고:



[0072]

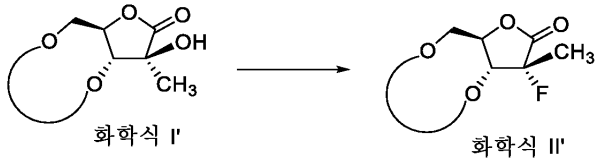
[0073] 가교 구조는 하기로부터 선택되며



[0074]

[0075] 여기서 가교된 구조의 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있는 것인 단계;

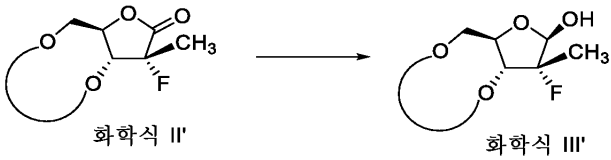
[0076] (1.2.b) 입체화학의 반전과 함께 화학식 I'의 알코올을 모노플루오라이드로 전환시켜 화학식 II'의 화합물을 수득하는 단계:



[0077]

[0078]

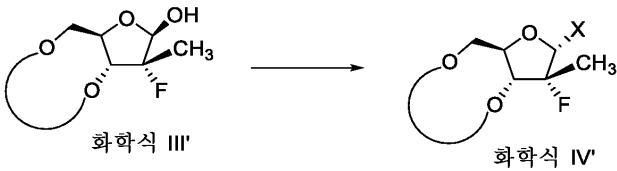
(1.2.c) 화학식 II'의 뉴클레오시드 화합물의 락톤을 환원시켜 화학식 III'의 뉴클레오시드 화합물을 획득하는 단계:



[0079]

[0080]

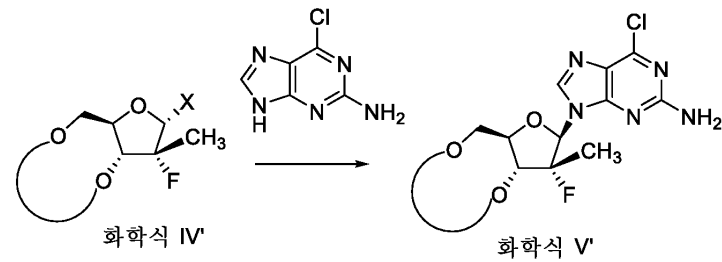
(1.2.d) 화학식 III'의 화합물을 X가 Cl, Br 또는 OAc인 화학식 IV'의 화합물로 전환시키는 단계:



[0081]

[0082]

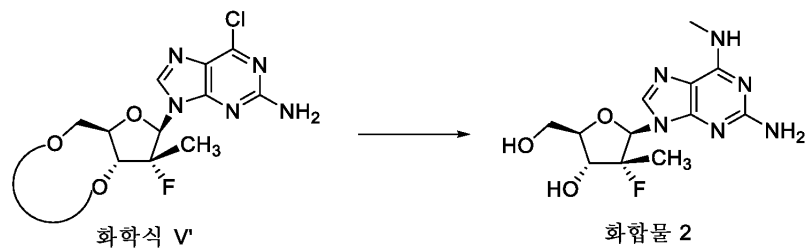
(1.2.e) 화학식 IV'의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로 친핵성 치환시켜 화학식 V'의 화합물을 획득하는 단계:



[0083]

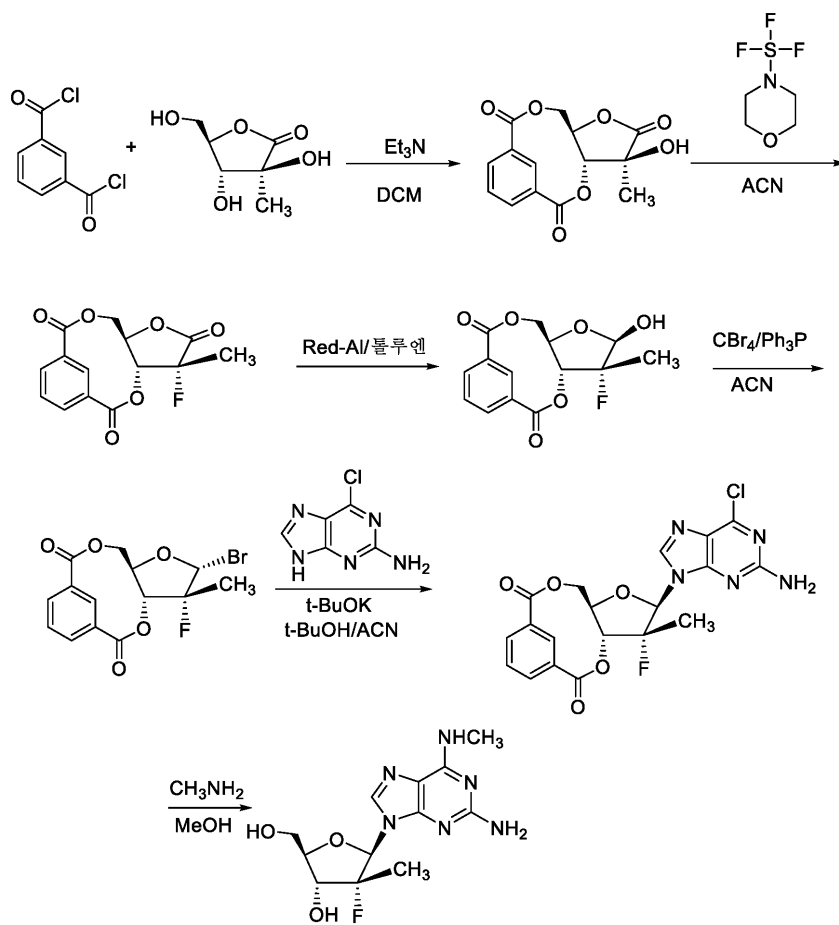
[0084]

(1.2.f) 2-아미노-6-클로로퓨린 염기를 2-아미노-N⁶-메틸 염기로 전환시키고, 3' 및 5'-위치를 탈보호하여 화합물 2를 획득하는 단계:



[0085]

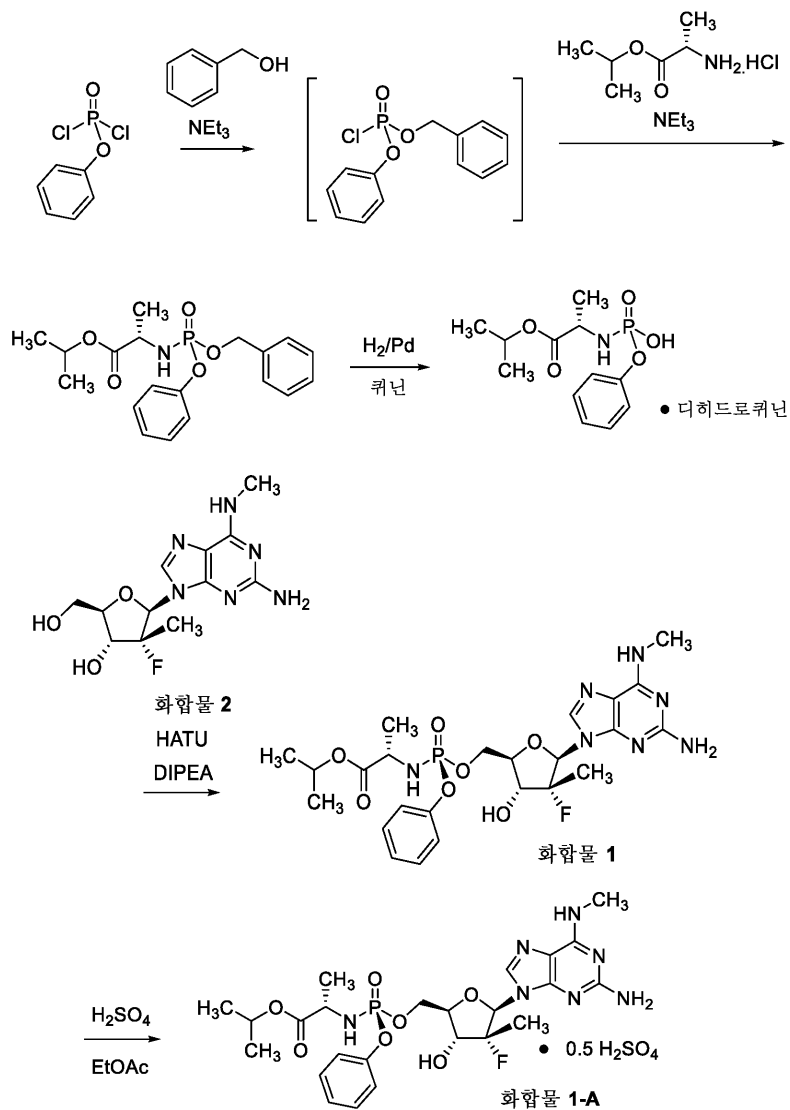
[0086] 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 하기 방법을 통해 제조될 수 있다:



[0087]

[0088]

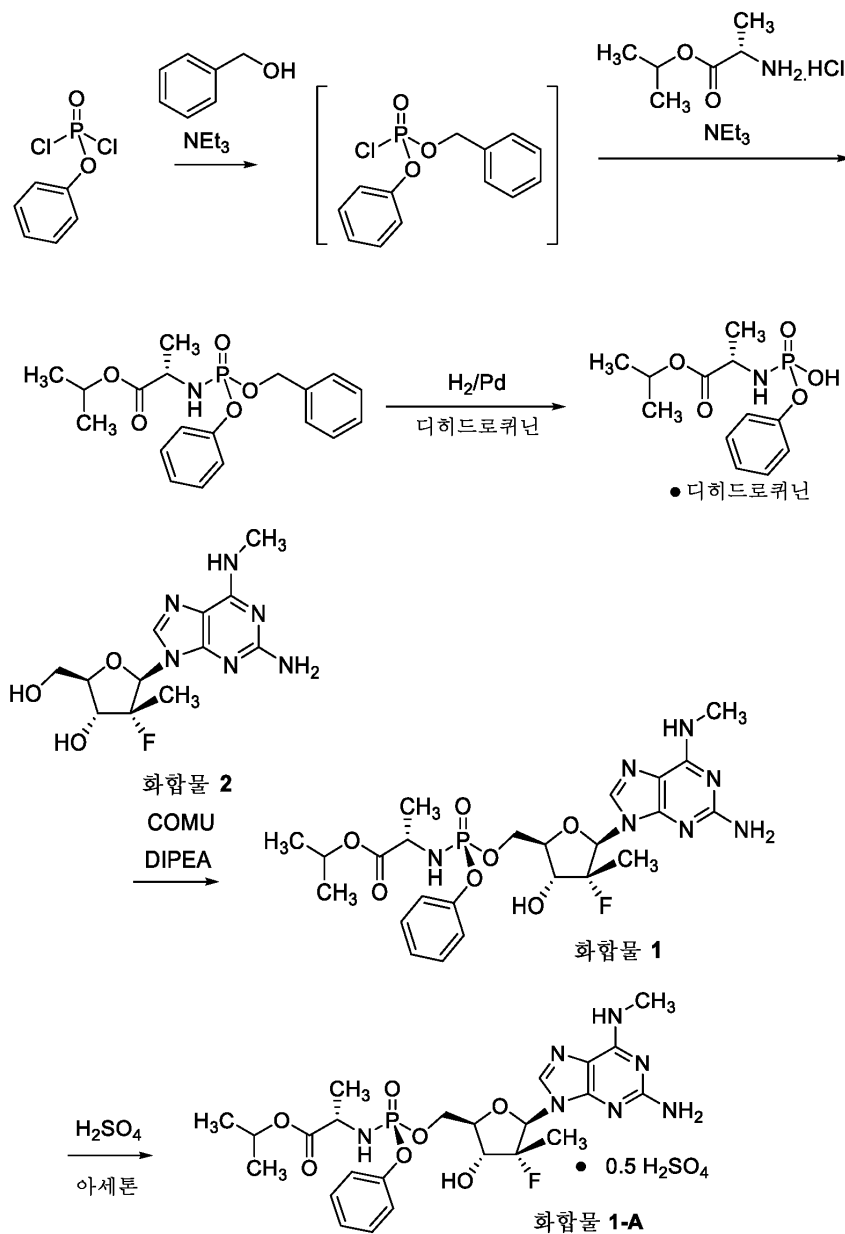
한 실시양태에서, 화합물 1, 및 화합물 1-A는 화합물 2를 사용하여 하기 방법을 통해 제조된다:



[0089]

[0090]

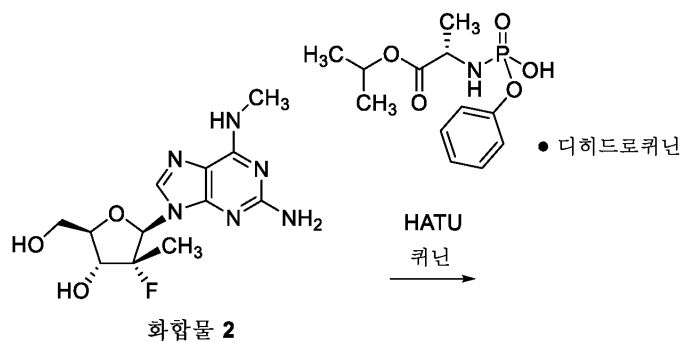
대안적 실시양태에서, 화합물 1, 및 화합물 1-A는 화합물 2를 사용하여 하기 방법을 통해 제조된다:



[0091]

[0092]

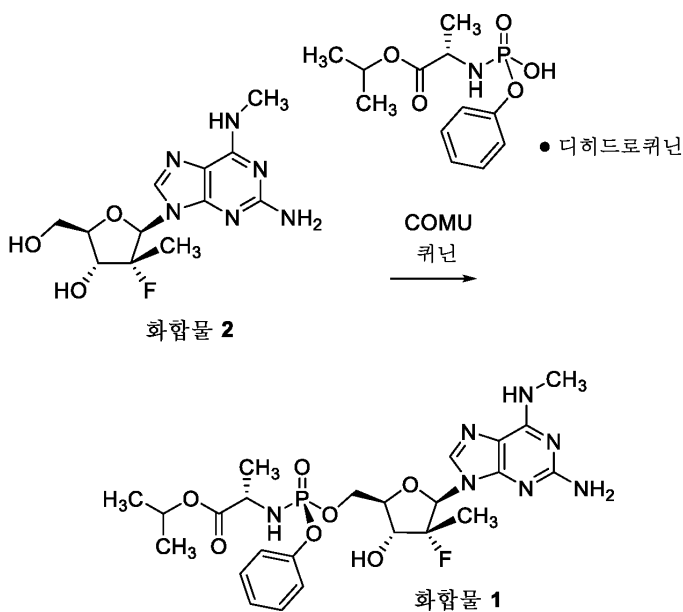
대안적 실시양태에서, 화합물 2와 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 커플링은 벤조트리아졸-기재 활성화제 HATU 및 염기 퀴닌의 존재 하에 수행된다:



[0093]

[0094]

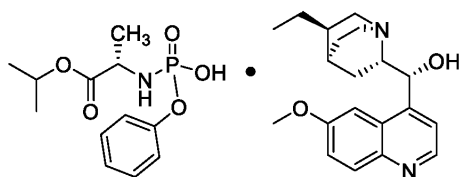
대안적 실시양태에서, 화합물 2와 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 커플링은 활성화제로서 COMU 및 염기 퀴닌의 존재 하에 수행된다:



[0095]

[0096]

또 다른 측면에서, 본 발명은 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 제공한다:



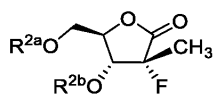
[0097]

[0098]

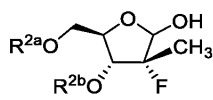
이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염은 활성화제 및 염기와 커플링 반응에 부분입체선택성을 제공한다. 전구약물 전구체에서 라세미 인 원자로 출발함에도 불구하고, 키랄 3급 아민의 사용은 실질적으로 S_p-풍부 생성물을 생성한다. 이러한 예상치 못한 효과는 이소프로필 (히드록시(페녹시)포

스포틸)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 화합물 1의 제조에 유리하게 만든다.

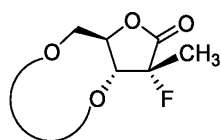
[0099] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 화학식 IIA 및 화학식 IIIA의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물 뿐만 아니라 화학식 II' 및 화학식 III'의 가교된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.



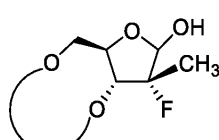
화학식 IIA



화학식 IIIA



화학식 II'



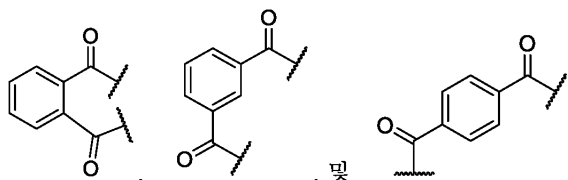
화학식 III'

[0100]

[0101] 여기서

[0102] R^{2a} 및 R^{2b} 는 산소 보호기이고, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬 (예를 들어, $-C(O)OtBu$ 또는 $-C(O)OCH_3$) 또는 $-C(O)O$ -벤질이거나, 또는 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 또는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, 여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도, 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0103] 여기서 화학식 II' 및 화학식 III'의 가교 구조는 하기로부터 선택되고:



[0104]

[0105] 여기서 가교 구조의 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

[0106] 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)OtBu$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)O$ -벤질이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-C(O)O$ -벤질이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-C(O)O$ -벤질이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 있는 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0107] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 -C(O)OCH₃이다. 한 실시양태에서, R^{2a}는 -C(O)OCH₃이고, R^{2b}는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b}는 -C(O)OCH₃이고, R^{2a}는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0108] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 -C(O)OC₁₋₂₀알킬, 예를 들어 -C(O)OC₁₋₆알킬, -C(O)OC₇₋₁₀알킬, -C(O)OC₁₁₋

$_{14}$ 알킬, $-C(O)OC_{15-17}$ 알킬, 또는 $-C(O)OC_{18-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0109] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 예를 들어 $-C(O)OC_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)OC_{6-10}$ 알케닐, $-C(O)OC_{10-14}$ 알케닐, $-C(O)OC_{14-18}$ 알케닐, 또는 $-C(O)OC_{18-20}$ 알케닐이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0110] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$, 예를 들어 $-C(O)NHPh$, $-C(O)NHBn$, $-C(O)N(Ph)_2$, $-C(O)N(Bn)_2$, $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬 ($-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHtBu$, 및 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 및 $-C(O)N(C_{1-20}알킬)_2$ ($-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(tBu)_2$, 및 $-C(O)N(C_{16}H_{33})_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않음)이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1은 실시예 13에서 실험 1로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 회절도이다. X-축은 도 단위로 측정되고, Y-축은 카운트 단위의 강도를 나타낸다. 세부사항은 실시예 14의 표 3에 제공된다.

도 2는 실시예 13에서 실험 2로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 회절도이다. X-축은 도 단위로 측정되고, Y-축은 카운트 단위의 강도를 나타낸다. 세부사항은 실시예 14의 표 4에 제공된다.

도 3은 실시예 13에서 실험 3으로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 회절도이다. X-축은 도 단위로 측정되고, Y-축은 카운트 단위의 강도를 나타낸다. 세부사항은 실시예 14의 표 5에 제공된다.

도 4는 실시예 13에서 실험 1로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 온도기록도이다. X-축은 섭씨 온도로 측정되고, Y-축은 밀리وات 단위의 열 유량을 나타낸다. 세부사항은 실시예 15에 제공된다.

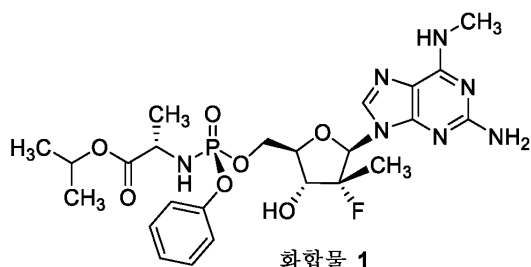
도 5는 실시예 13에서 실험 2로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 온도기록도이다. X-축은 섭씨 온도로 측정되고, Y-축은 밀리وات 단위의 열 유량을 나타낸다. 세부사항은 실시예 15에 제공된다.

도 6은 실시예 13에서 실험 3으로부터 수득된 화합물 1-A의 샘플에 대해 수집된 온도기록도이다. X-축은 섭씨 온도로 측정되고, Y-축은 밀리وات 단위의 열 유량을 나타낸다. 세부사항은 실시예 15에 제공된다.

도 7은 활성화제 및 염기의 존재 하에 화합물 2 및 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염으로부터 화합물 1을 형성하는 반응의 반응식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 본 발명은 퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1의 입체선택적 제조 방법을 제공하고, 여기서 S_p -부분 입체이성질체는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 R_p -부분입체이성질체에 비해 과량이다:



[0113]

[0114]

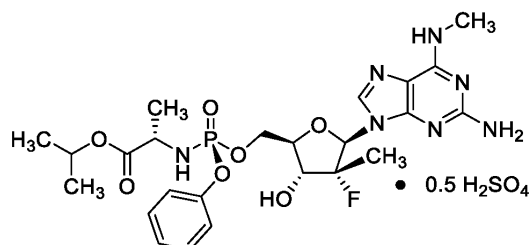
부분입체이성질체의 실질적으로 순수한 형태는 R_p -부분입체이성질체보다 약 90% 이상의 S_p -부분입체이성질체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 실질적으로 순수한 형태는 약 93% 이상 순수하거나, 약 95% 이상 순수하거나, 약 98% 이상 순수하거나, 약 99% 이상 순수하거나, 또는 심지어 100% 순수하다. 대안적 실시양태에서, 실질적으로 순수한 형태는 약 80% 이상, 약 83% 이상, 약 85% 이상, 또는 약 88% 이상이다.

[0115]

한 실시양태에서, 화합물 1은, 예를 들어 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이 제약상 허용되는 산과의 반응에 의해 제약상 허용되는 염으로서 제조된다.

[0116]

한 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염 형태는 헤미수페이트 염 형태인 화합물 1-A이다:



[0117]

[0118]

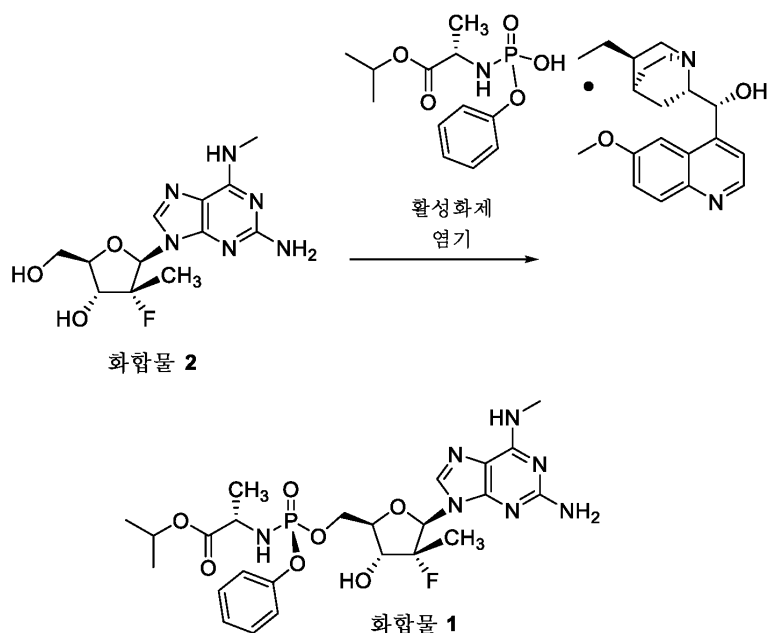
한 실시양태에서, 화합물 1-A는 EtOAc 또는 MeOH 중 진한 H₂SO₄의 적가 및 생성된 침전물의 여과에 의해 화합물 1로부터 제조된다. 대안적 실시양태에서, 화합물 1-A는 아세톤 중 진한 H₂SO₄의 적가에 의해 화합물 1로부터 제조된다.

[0119]

본 발명의 한 측면에서, 화합물 1의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 합성하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0120]

(a) 화합물 2의 뉴클레오시드 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 본원에 기재된 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 접촉시켜 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포라미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1을 수득하고, 여기서 S_p -부분입체이성질체는 R_p -부분입체이성질체에 비해 실질적으로 과량인 단계:



[0121]

; 및

[0122]

(b) 추가로 임의로, 예를 들어 선택적 결정화에 의해, 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1을 정제하여 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -화합물 1을 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90% 초과, 또는 심지어 약 95% 초과 또는 심지어 약 99% 초과인 단계.

[0123]

추가적 임의적인 단계는 하기를 포함한다:

[0124]

(c) 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1의 제약상 허용되는 염 형태를 제조하는 단계.

[0125]

한 실시양태에서, 활성화제는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)이다.

[0126]

한 실시양태에서, 활성화제는 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)이다.

[0127]

일부 실시양태에서, 대안적 활성화제, 전형적으로 HOBt ((1-히드록시벤조트리아졸), PyBOP (벤조트리아졸-1-일 옥시트리(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (3-[비스(디메틸아미노)메틸리우밀]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트), HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), 및 TBTU (O-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벤조트리아졸계 활성화제가 사용된다.

[0128]

한 실시양태에서, 염기는 NR_3 으로부터 선택되고, 여기서 R은 각 경우에 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 벤질 및 알릴로부터 선택될 수 있고, 이는 전형적으로 적어도 1개, 종종 2개 이상의 비-수소 R기를 갖는다. 한 실시양태에서, 염기는 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민)이다. 한 실시양태에서, 염기는 NEt_3 (트리에틸아민)이다. 대안적 실시양태에서, 염기는 DMAP, (S)- C_6H_5 -DMAP, (R)- C_6H_5 -DMAP, 쿼닌, 쿼린, TEA, DBU, TMEDA, 이미다졸 및 K_2CO_3 으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 염기는 쿼닌이다. 한 실시양태에서, 염기는 디히드로쿼닌이다.

[0129]

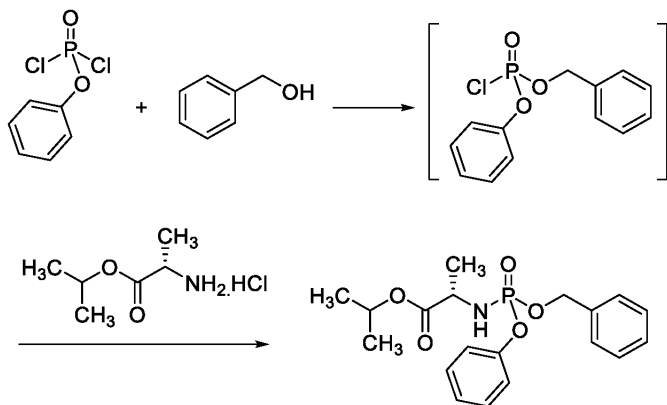
일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HBTU, HATU, COMU 및 TFFH로부터 선택된 우로늄-유형 활성화제이고, 염기는 DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 NEt_3 이다. 또 다른 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 DIPEA이다.

[0130]

일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HOBt, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HOBt, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 NEt_3 이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는

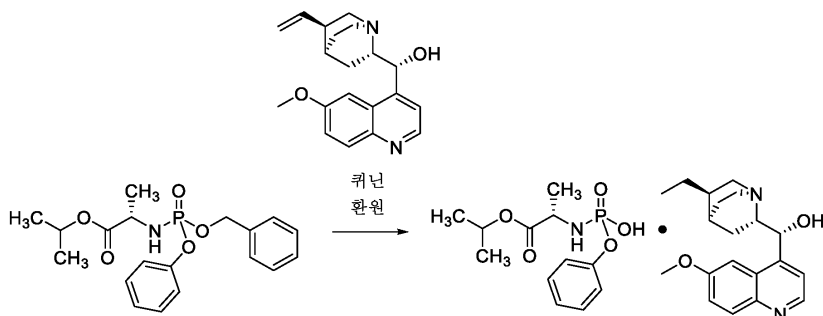
DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는 NEt_3 이다.

- [0131] 일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HBTU, HATU, COMU 및 TFFH로부터 선택된 우로늄-유형 활성화제이고, 염기는 퀴닌이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 퀴닌이다. 또 다른 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 디히드로퀴닌 또는 퀴닌이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HOBt, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 퀴닌 또는 그의 염 또는 염 수화물이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HOBt, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 퀴닌이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는 디히드로퀴닌이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는 퀴닌이다.
- [0133] 한 실시양태에서, 단계 (a)는 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 아세톤 및 N-메틸피롤리돈을 비롯한 극성 비양성자성 용매 중에서 수행된다. 한 실시양태에서, 단계 (a)의 용매는 DCM이다. 한 실시양태에서, 단계 (a)의 용매는 2-MeTHF이다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)의 용매는 용매의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 단계 (a)의 용매는 DCM 및 2-MeTHF의 혼합물이다.
- [0134] 각 단계의 반응 또는 정제를 위한 온도는 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 -20°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 0°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 10°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 10°C 내지 약 30°C 에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 30°C 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 50°C 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)는 약 70°C 이상에서 수행된다. 단계 (a)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0135] 단계 (a)는 S_p -부분입체이성질체가 R_p -부분입체이성질체를 초과하는 부분입체이성질체적으로 풍부한 포스포르아미데이트 화합물 1을 제공한다. 한 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 풍부한 화합물 1 중 S_p : R_p 부분입체이성질체의 비는 약 51:49 초과, 약 55:45 초과, 약 60:40 초과, 약 65:35 초과, 약 70:30 초과, 약 75:25 초과, 약 80:20 초과, 약 85:15 초과, 약 90:10 초과, 약 95:5 초과, 약 98:2 초과, 또는 약 99:1 초과이다.
- [0136] 한 실시양태에서, 단계 (b)에서의 정제는, 예를 들어 알킬 아세테이트 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 염소화 용매, 예컨대 디클로로메탄, 케톤 용매, 예컨대 아세톤, 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 또는 그의 혼합물 중 풍부한 혼합물의 선택적 결정화로 순수한 S_p -화합물 1을 제공한다. 한 실시양태에서, 정제는 알킬 아세테이트, 예컨대 이소프로필 아세테이트로부터 선택적 결정화를 통해 수행된다. 특정 실시양태에서, 정제는 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택적 결정화를 통해 수행된다.
- [0137] 한 실시양태에서, 단계 (b)에서의 정제는 풍부한 혼합물의 선택적 결정화이고, 여기서 풍부한 혼합물은 유기 용매 중에 용해되고, 이어서 역용매가 상기 용액 시스템에 적가되고, 여기서 유기 용매는 C_{1-8} 알콜, C_{2-8} 에테르, C_{3-7} 케톤, C_{3-7} 에스테르, C_{1-2} 클로로카본, 및 C_{2-7} 니트릴로부터 선택된 용매를 포함하고, 여기서 역용매는 C_{5-12} 포화 탄화수소, C_{6-12} 방향족 탄화수소, 및 석유 에테르로부터 선택된 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 에틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르, 이소프로판올 또는 테트라히드로푸란으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 역용매는 석유 에테르 또는 헥산으로부터 선택된다.
- [0138] 한 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물 1은 약 95% 초과로 순수하거나, 약 96% 초과로 순수하거나, 약 98% 초과로 순수하거나, 약 99% 초과로 순수하거나, 또는 100% 순수하다.
- [0139] 본 발명의 한 측면에서, 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 합성 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0140] (1.a) 페닐 디클로로포스페이트를 벤질 알콜과 커플링시켜 게내 벤질 페닐 포스포로클로리데이트를 생성하고, 이를 후속적으로 L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드와 반응시켜 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 수득하는 단계:



[0141] ; 및

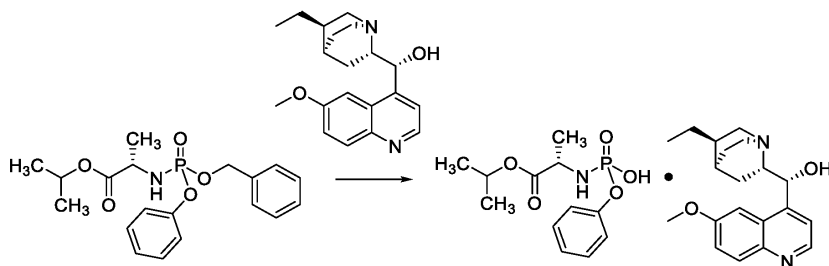
[0142] (1.b)이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화 및 퀴닌의 계내 환원으로 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 수득하는 단계:



[0143]

[0144] 한 실시양태에서, 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화 및 퀴닌의 계내 환원은 Pd/C 및 H₂의 존재 하에 수행된다. 대안적 실시양태에서, 탈벤질화 및 환원은 금속 촉매 및 H₂의 존재 하에 수행된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 탈벤질화 및 환원은 금속 촉매 및 환원제의 존재 하에 수행된다. 변환에 적합한 환원제는 포르메이트 염, 한츠쉬 에스테르 및 그의 유도체, 및 시클로헥사디엔 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0145] 대안적 실시양태에서, 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화를 디히드로퀴닌의 존재 하에 수행하여 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 수득한다:



[0146]

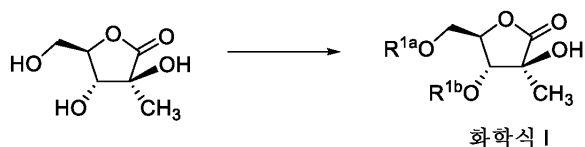
[0147] 특정 실시양태에서, 탈벤질화 반응에 첨가된 디히드로퀴닌은 퀴닌의 환원에 의해 개별적으로 제조된다.



[0148]

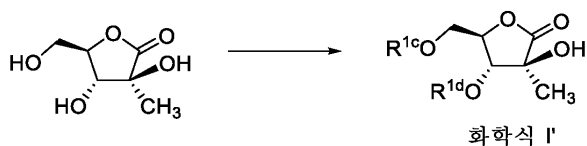
[0149] 특정 실시양태에서, 디히드로퀴닌으로 환원되는 퀴닌은 염이다. 특정 실시양태에서, 염은 헤미수페이트이다. 특정 실시양태에서, 퀴닌은 헤미수페이트 1수화물이다.

- [0150] 특정 실시양태에서, 단계 (1.b)에서 사용된 디히드로퀴닌의 개별 제조는 개선된 불순물 제어를 유발한다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 단계 (1.a)는 이소프로필 아세테이트 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.a)는 알킬 아세테이트 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.a)는 극성 비양성자성 유기 용매 중에서 수행된다. 단계 (1.a)에서 사용하기에 적합한 대안적 용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라클로로에탄, 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔, 트리플루오로톨루엔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 메틸 tert부틸 에테르, 디메톡시 에탄, 디메틸 아세트아미드 및 N-메틸-2-피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0152] 단계 (1.a)는 실온 미만에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 -70℃ 이하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 -50℃ 이하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 -30℃ 이하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 -10℃ 이하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 0℃ 이하에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.a)는 약 20℃ 이하에서 수행된다. 대안적으로, 단계 (1.a)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 실행될 수 있다.
- [0153] 일부 실시양태에서, (1.b)의 탈벤질화 단계는 이소프로필 알콜 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 탈벤질화는 알킬 알콜 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 벤질화는 극성 양성자성 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 벤질화는 극성 용매 중에서 수행된다. 단계 (1.b)에서 사용하기에 적합한 대안적 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로필 알콜, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 디메틸술폰, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메톡시에탄, 디메틸 카르보네이트, 아세토니트릴 및 N-메틸-2-피롤리돈을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0154] 단계 (1.b)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 -20℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 0℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 10℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 10℃ 내지 약 30℃에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 30℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 50℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.b)는 약 70℃ 이상에서 수행된다.
- [0155] 본 발명의 추가 측면에서, 화합물 2의 합성 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0156] 단계 1 (1.2.a): 뉴클레오사이드 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온의 5'-히드록실 및 3'-히드록실을 보호하여 화학식 I의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물을 수득하고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 산소 보호기이고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₆알킬, -C(O)O-벤질, 또는 -CH₂-페닐이고, 여기서 페닐 기는 치환되거나, 또는 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₂₀알킬, -C(O)OC₂₋₂₀알케닐, 또는 -C(O)NR^{10a}R^{10b}이고, 여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C₁₋₂₀알킬, C₂₋₂₀알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴 알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴 알킬은 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도, 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 것인 단계:



- [0157]
- [0158] 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 -CH₂-페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된다.
- [0159] 치환된 벤질 에테르 모이어티의 비제한적 예는 p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2-히드록시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,3,4-트리메톡시벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,5-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-브로모벤질, p-클로로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-페닐벤질, 2,6-디플루오로벤질, p-아지도벤질, 2-트리플루오로벤질 및 4-아지도-3-클로로벤질을 포함한다.

- [0160] 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)OtBu$, 또는 $-C(O)O$ -벤질이다. 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OCH_3$ 이다. 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)OCH_3$ 이다.
- [0161] 한 실시양태에서, R^{1a} 는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-CH_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 치환되고, R^{1b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{1b} 는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-CH_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 치환되고, R^{1a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.
- [0162] 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, 예컨대 $-C(O)OC_{1-18}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-16}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-14}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-12}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-10}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-8}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-2}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{4-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{6-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{8-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{10-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{12-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{14-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{16-20}$ 알킬, 및 $-C(O)OC_{18-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 이다.
- [0163] 대안적 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$, 예를 들어 $-C(O)NHPh$, $-C(O)NHBn$, $-C(O)N(Ph)_2$, $-C(O)N(Bn)_2$, $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬 ($-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHtBu$, 및 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 및 $-C(O)N(C_{1-20}알킬)_2$ ($-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(tBu)_2$, 및 $-C(O)N(C_{16}H_{33})_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않음)이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{1b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{1b} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.
- [0164] 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)NHC_{1-18}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-16}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-14}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-12}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-10}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-8}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-2}$ 알킬, $-C(O)NHC_{2-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{4-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{6-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{8-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{10-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{12-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{14-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{16-20}$ 알킬, 및 $-C(O)NHC_{18-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b} 는 둘 다 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$ 이다.
- [0165] 이 단계는 히드록실의 보호를 위해 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999)] (이는 참조로 포함됨)에 기재된 절차 중 하나에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, R^{1a} 및/또는 R^{1b} 가 페닐 기가 치환된 $-CH_2$ -페닐인 경우, 화학식 I의 화합물은 상기 문헌의 76-99면에 기재된 조건에 따라 제조될 수 있다. R^{1a} 및/또는 R^{1b} 가 $-C(O)OCH_3$ 인 경우, 화학식 I의 화합물은 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 $ClC(O)OCH_3$ 을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0166] 대안적 실시양태에서, 뉴클레오시드 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온 상의 5'- 및 3'-히드록실 기는 보호기 R^{1c} 및 R^{1d} 로 보호되고, 여기서 R^{1c} 및 R^{1d} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기로부터 독립적으로 선택되어 화학식 I'의 화합물을 제공한다:



[0167]

[0168]

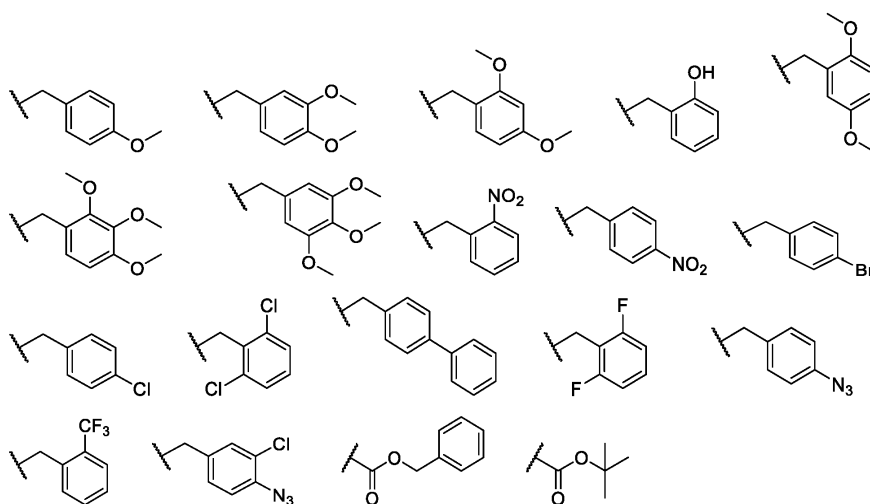
예를 들어, 산소에 부착된 경우에 보호기는 에스테르 모이어티, 예를 들어 벤조에이트 아세테이트일 수 있다. 한 실시양태에서, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기는 실릴 에테르 모이어티 (예를 들어, 트리메틸 실릴 (TMS), 트리이소프로필 실릴 (TIPS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDS 또는 TBS) 또는 tert-부틸디페닐실릴 (TBDS))이다. 한 실시양태에서, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기는 에테르 모이어티, 예를 들어 메틸 에테르, 메톡시메틸 에테르 또는 벤질 에테르이다. 이들 보호기는 히드록실의 보호를 위해 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999)] (이는 참조로 포함됨)에 기재된 절차 중 하나에 따라 도입될 수 있다. 예를 들어, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기가 에스테르 모이어티인 경우, 화학식 I의 화합물은 상기 문헌의 149-178면에 기재된 조건에 따라 제조될 수 있고, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기가 실릴 에테르 모이어티인 경우, 화학식 I의 화합물은 상기 문헌의 113-147면에 기재된 조건에 따라 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 보호기는 tert-부틸디메틸실릴 (TBS) 기이다. TBS 기는 상기 문헌의 128면 및 문헌 [Ogilvie et al. Can. J. Chem. 1979, 57, 2230]에 기재된 조건을 사용하여 2급 알콜에 비해 1급 알콜 상에 선택적으로 도입된다. 이들 조건은 25°C에서 DMF 중 TBSCl, DMAP 및 NEt₃의 사용을 포함한다.

[0169]

산소에 부착된 경우에 추가의 보호기의 비제한적 예는 또한 -브로모벤조에이트, p-메톡시벤질옥시메틸 에테르 (MPBM), o-니트로벤질옥시메틸 에테르 (NBOM), p-니트로벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸 에테르, 3-브로모테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로티오피라닐 에테르, 1-메톡시 시클로헥실 에테르, 1,4-디옥산-2-일 에테르, 테트라히드로푸라닐 에테르, 테트라히드로티오푸라닐 에테르, 치환된 페닐 에테르, 2-피콜릴 에테르, 4-피콜릴 에테르, 1,3-벤조디티올란-2-일 에테르, p-클로로페녹시 아세테이트 에스테르, 3-페닐프로피오네이트 에스테르, p-페닐벤조에이트 에스테르, 알킬 p-니트로페닐 카르보닐, 알킬 벤질 카르보닐, 알킬 p-메톡시벤질 카르보닐, 알킬 o-니트로벤질 카르보닐 및 알킬 p-니트로벤질 카르보닐을 포함한다.

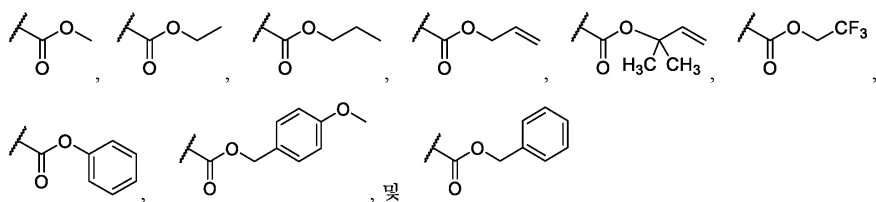
[0170]

R^{1a} 및 R^{1b}의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



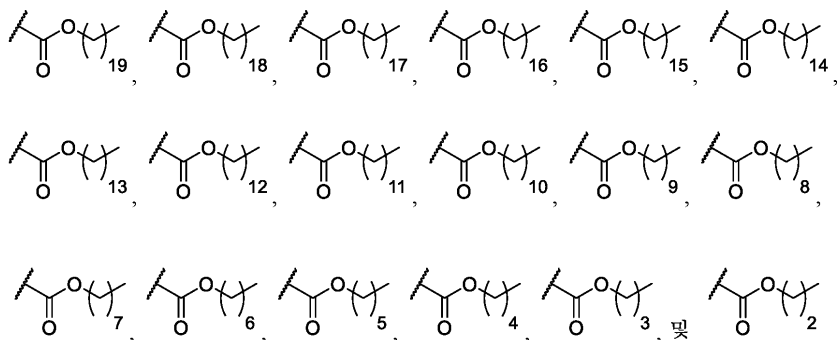
[0171]

[0172] R^{1a} 및 R^{1b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



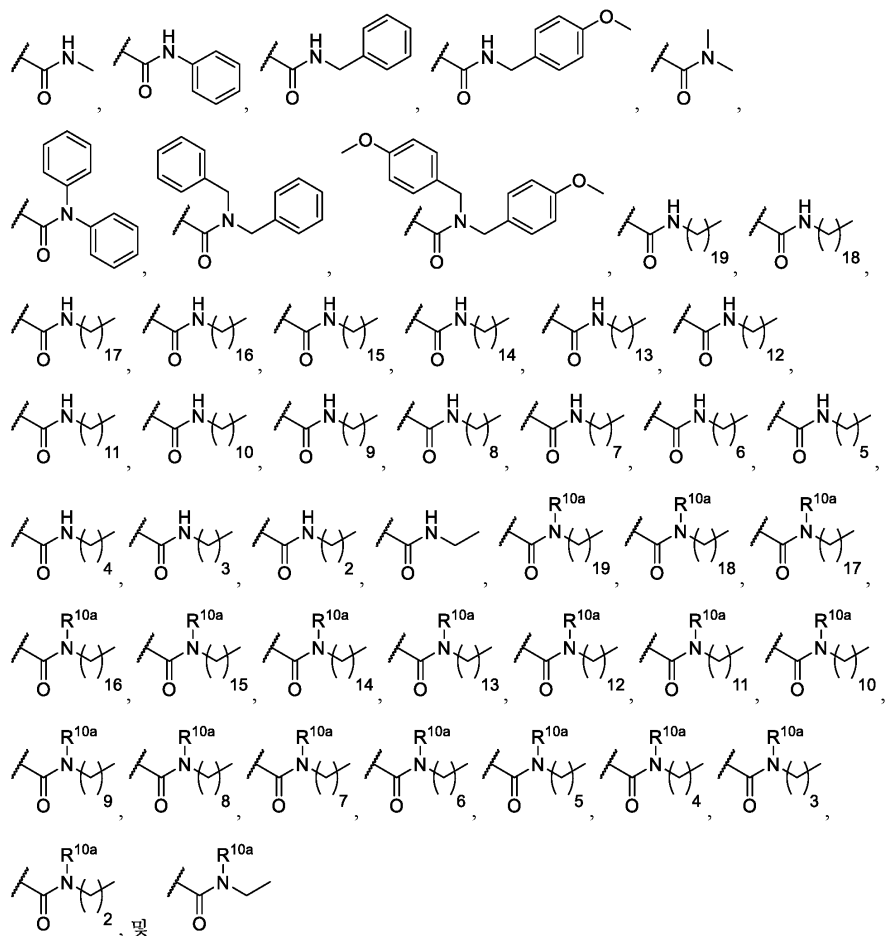
[0173]

[0174] R^{1a} 및 R^{1b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0175]

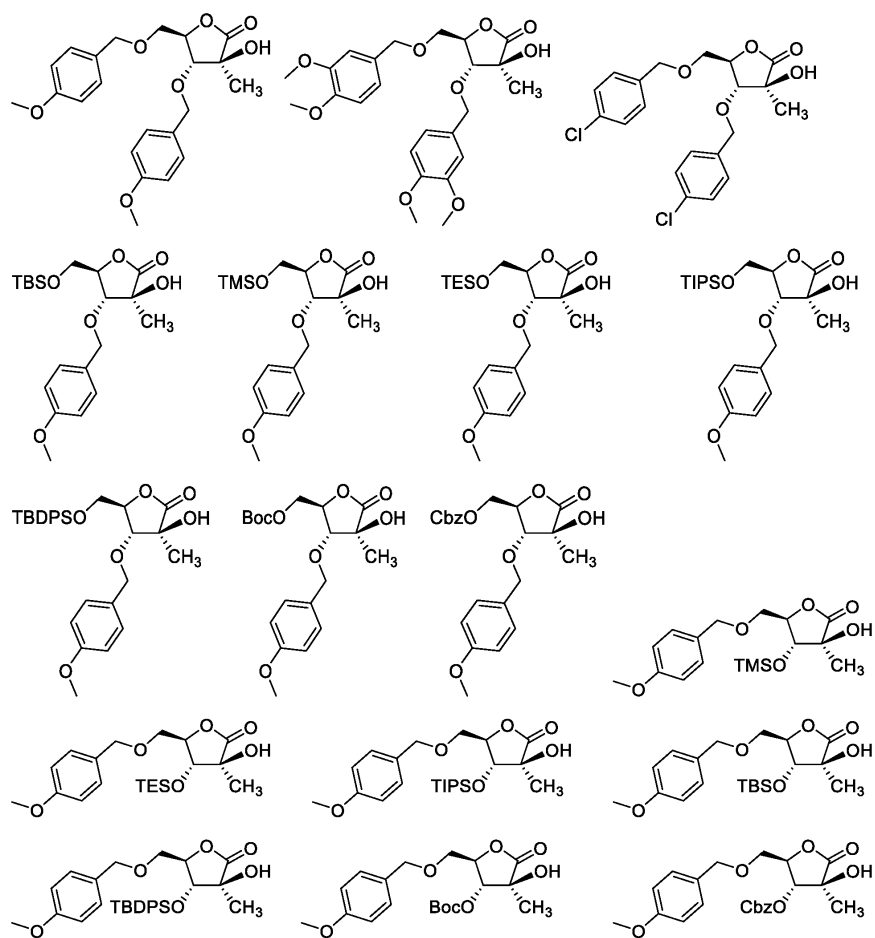
[0176] R^{1a} 및 R^{1b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



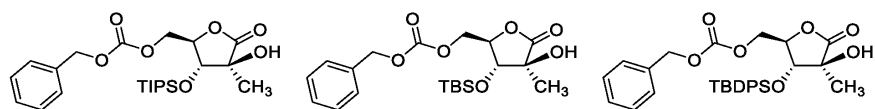
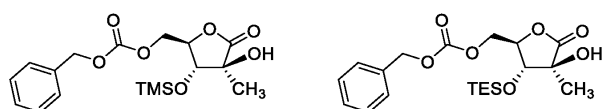
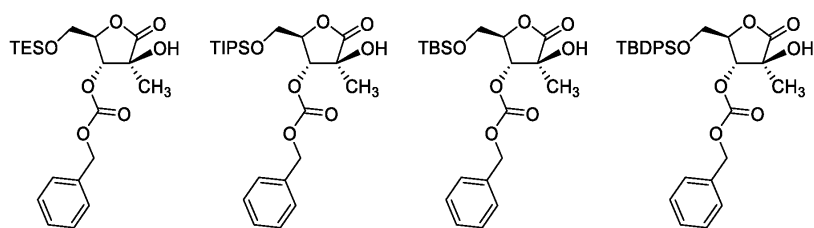
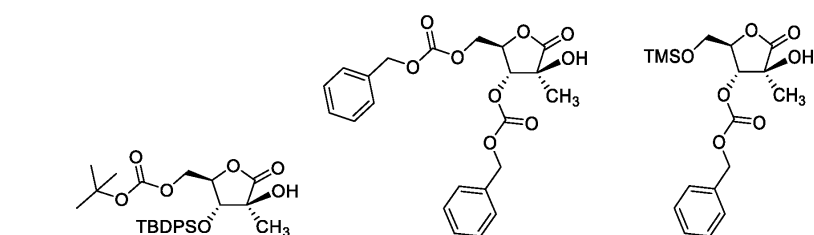
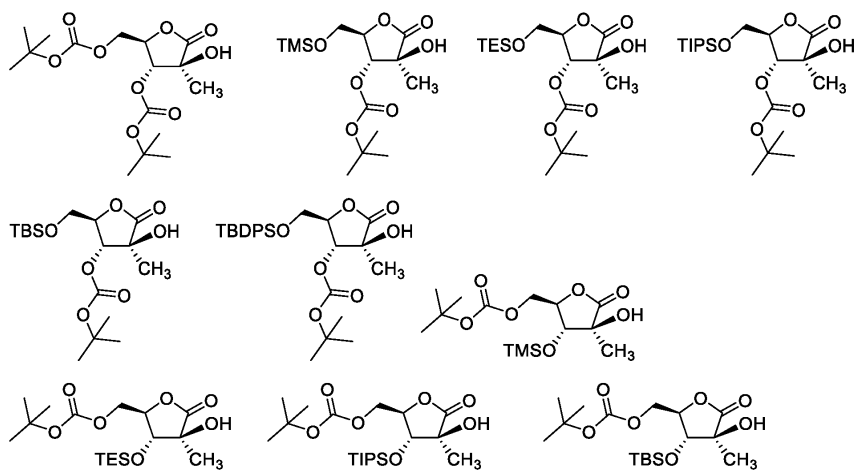
[0177]

[0178] 한 실시양태에서, R^{10a} 는 수소이다. 한 실시양태에서, R^{10a} 는 페닐이다.

[0179] 화학식 I의 카르보네이트 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



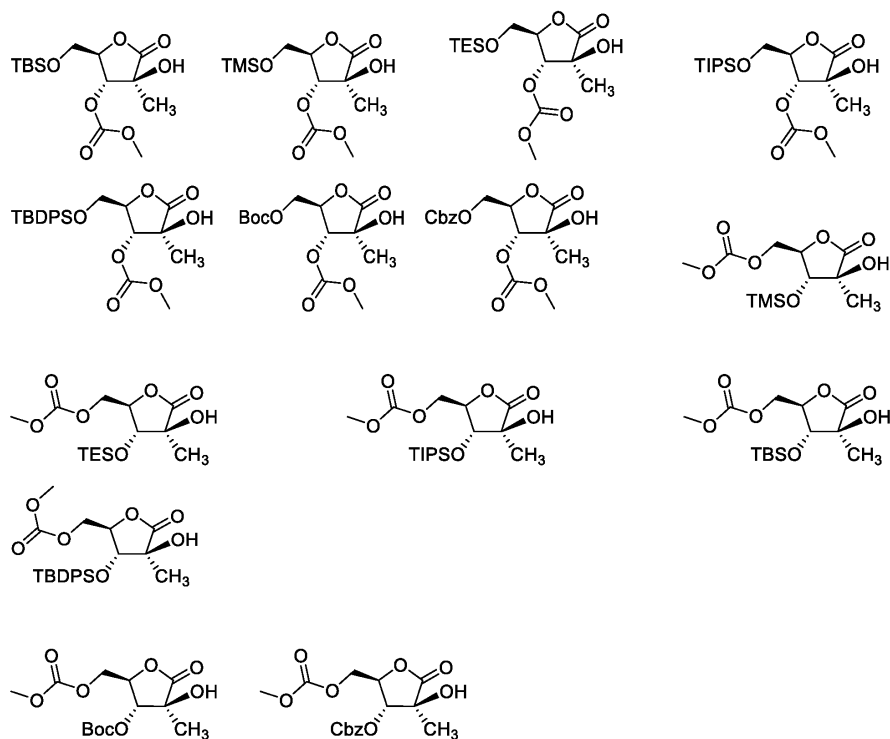
[0180]



[0181]

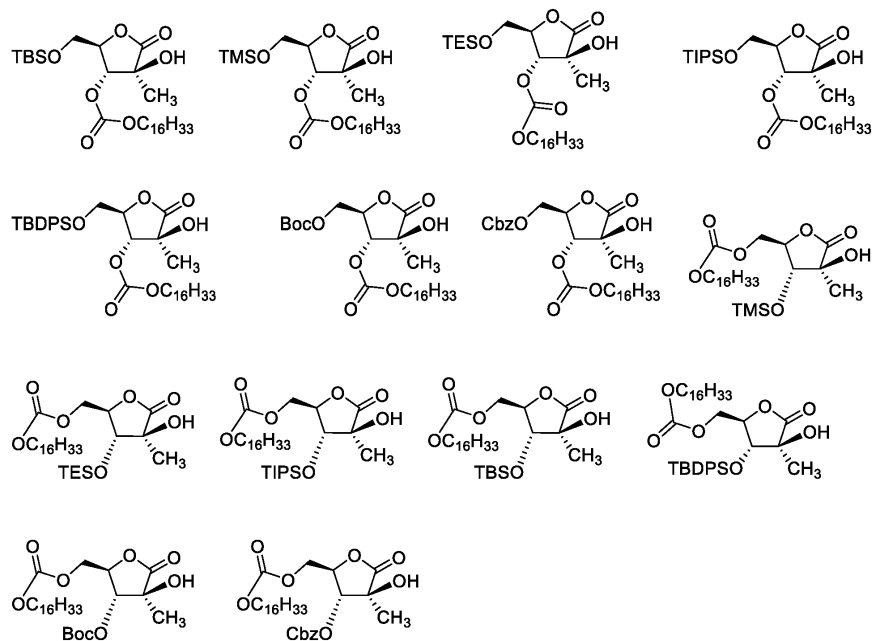
[0182]

[0183] 화학식 I의 카르보네이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



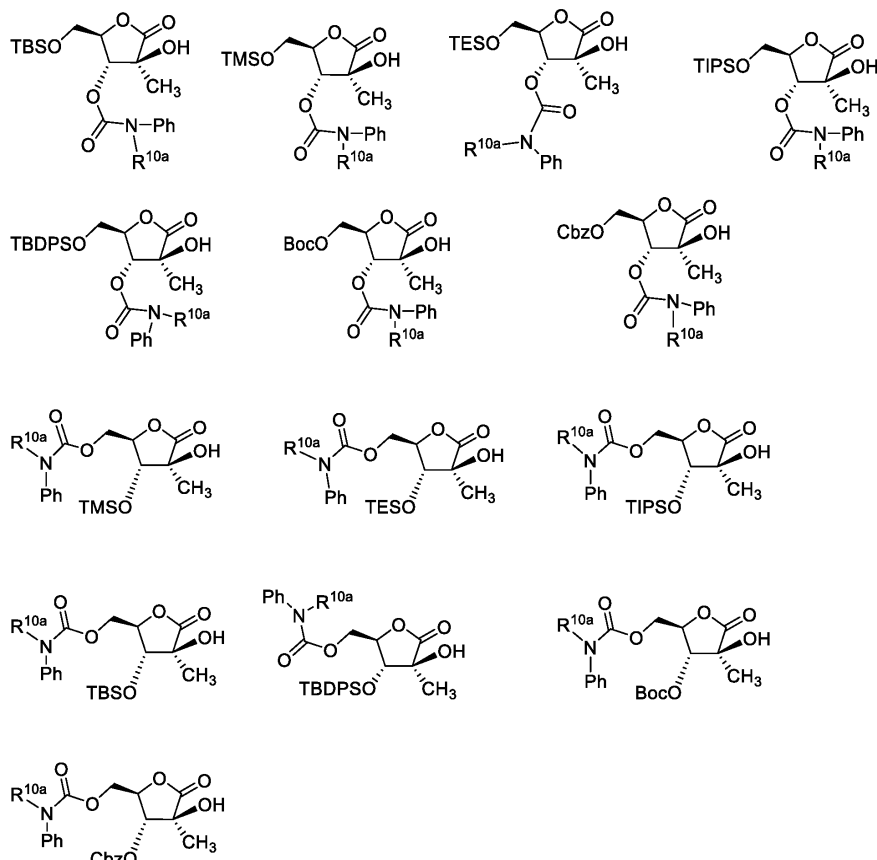
[0184]

[0185] 화학식 I의 카르보네이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0186]

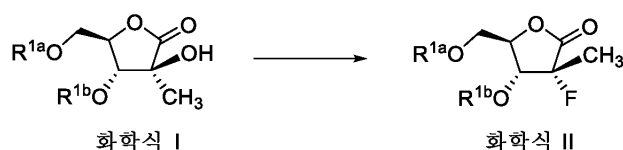
[0187] 화학식 I의 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0188]

[0189] 한 실시양태에서, R^{10a}는 수소이다. 한 실시양태에서, R^{10a}는 페닐이다.

[0190] 단계 (1.2.b): 적절한 플루오린화제, 예컨대 Morpho-DAST, DAST 또는 SO₂F₂를 사용하여 입체화학의 반전과 함께 화학식 I의 알코올을 상응하는 플루오로 유도체로 전환시켜 화학식 II의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물을 수득하는 단계:



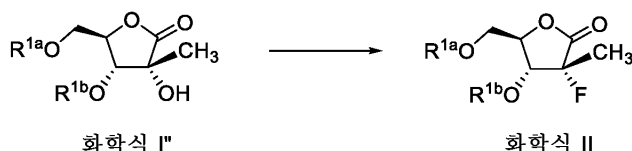
[0191]

[0192] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 술폰닐 플루오라이드/TREAT·HF 혼합물 (SO₂F₂, NEt₃·3HF)을 사용하여 수행된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 DAST (Et₂NSF₃)를 사용하여 수행된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 데옥소-플루오르(Deoxo-Fluor)®를 사용하여 수행된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 모르폴리노황 트리플루오라이드 (Morph-DAST)를 사용하여 수행된다. 대안적으로, 단계 (1.2.b)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 플루오린화 시약을 사용하여 수행될 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 -70℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 -50℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 -10℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 0℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 10℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 10℃ 내지 약 30℃에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 30℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.b)는 약 50℃ 이상에서 수행된다. 단계 (1.2.b)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0194] 대안적 실시양태에서, 플루오린화 반응은 주로 2'-위치에서 입체화학을 유지하면서 진행된다. 이러한 실시양태

에서, 화학식 I'의 화합물을 플루오린화 시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 수득한다:



[0195]

[0196]

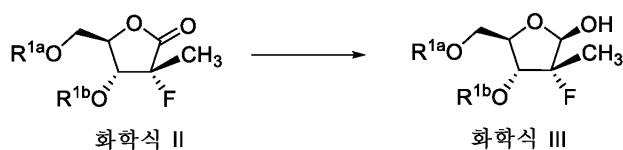
플루오린화 반응의 생성물이 "α-플루오로" 및 "β-플루오로" 락톤 유도체의 혼합물인 경우, 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되어 목적하는 입체화학 ("α-플루오로" 배위)을 분리할 수 있다.

[0197]

친핵성 플루오린화 시약의 추가의 비제한적 예는 피리디늄 폴리(플루오린화수소) (올라(Olah) 시약), 니트로소늄 테트라플루오로보레이트/피리디늄 폴리(플루오린화수소), 트리에틸아민 트리(플루오린화수소) (TREAT · HF), 피플루오로-1-부탄술포닐 플루오라이드 (PBSF), 야로벤코(Yarovenko) 시약, 이시카와(Ishikawa) 시약, TFEDMA, N,N'-디메틸-2,2,-디플루오로이미다졸리딘, 4-모르폴리노황 트리플루오라이드, 브로민 트리플루오라이드, 및 4-tert-부틸-2,6-디메틸페닐황 트리플루오라이드 (플루오리드(Fluolead)TM)를 포함한다. 플루오린화 반응은 문헌 [Pankiewicz, K., Journal of Fluorine Chemistry, 1993, 64, 15-36; Hudlicky, M. "Fluorination with Diethylaminosulfur Trifluoride and related Aminofluorosulfuranes" in Organic Reactions, Vol. 35, 1998, 513-637; Singh et al. Synthesis, 2002, 17, 2561-2578; and, Liang, Theresa, et al. Angewandte Chemie International Edition, 2013, 52, 8214-8264]에 기재된 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0198]

단계 (1.2.c): 적절한 환원제, 예를 들어 Red-Al, DIBAL, LiAlH₄ 또는 NaBH₄를 사용하여 화학식 II의 뉴클레오시드 화합물의 락톤을 환원시켜 화학식 III의 뉴클레오시드 화합물을 수득하는 단계;



[0199]

[0200]

본원에 기재된 바와 같은 락톤의 환원을 위한 비제한적 시약은 DIBAL-H (디이소부틸알루미늄 히드라이드), NaBH₄, Red-Al® 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드, 및 LiAlH₄ (수소화알루미늄리튬)를 포함한다. 대안적으로, 락톤의 환원은 아연, 마그네슘, 구리, 철, 나트륨, 칼륨 및 리튬을 포함하나 이에 제한되지는 않는 금속 환원제에 의해 달성될 수 있다. 목적하는 결과를 달성하는 임의의 환원제가 사용될 수 있다.

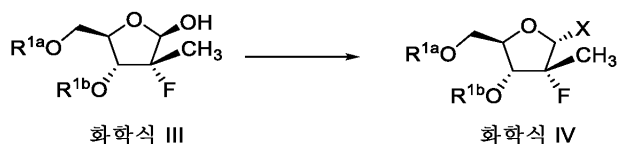
[0201]

일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 -70℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 -50℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 -10℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 0℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 10℃ 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 10℃ 내지 약 30℃에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 30℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.c)는 약 50℃ 이상에서 수행된다. 단계 (1.2.c)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0202]

환원의 생성물이 히드록실 기에서 R- 및 S-입체화학을 갖는 뉴클레오시드의 혼합물인 경우, 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되어 목적하는 입체화학을 분리할 수 있다. 대안적으로, 부분입체이성질체의 혼합물을 본원에 기재된 바와 같이 단계 (1.2.d)에서 후속 수행하여 화학식 IV의 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 생성할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물 (1'-위치에서의 부분입체이성질체의 혼합물로서)을 2-아미노-6-클로로퓨린과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득한다. 화학식 V 부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하여 목적 입체화학을 분리할 수 있다.

[0203] 단계 (1.2.d): 화학식 III의 화합물을 X가 Cl, Br, 또는 OAc인 화학식 IV의 화합물로 전환시키는 단계:



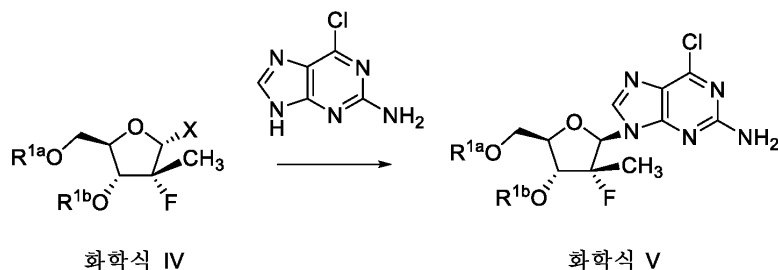
[0204]

[0205] 한 실시양태에서, PPh_3 및 CBr_4 를 사용하여 히드록실 기를 Br로 전환시킨다. 한 실시양태에서, PPh_3 및 디브로 모히단토인을 사용하여 히드록실 기를 Br로 전환시킨다. 한 실시양태에서, 히드록실 기는 PPh_3 및 CCl_4 를 사용하여 Cl로 전환시킨다. 한 실시양태에서, 히드록실 기는 ClC(O)CH_3 및 임의로 NEt_3 을 사용하여 OAc로 전환시킨다. 단계 (1.2.d)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 염소화, 브로민화 또는 아세틸화 시약에 의해 달성될 수 있다.

[0206] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 테트라히드로푸란 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 에테르 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 비극성 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 극성 양성자성 용매 중에서 수행된다. 단계 (1.2.d)에 사용하기에 적합한 용매는 디에틸 에테르, 메틸 tert부틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디메톡시 에탄, 메탄올, 에탄올, 트리플루오로에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 펜탄, 헥산, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 트리플루오로톨루엔 및 크실렌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0207] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 -70°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 -50°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 -10°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 0°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 10°C 이하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 10°C 내지 약 30°C 에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 30°C 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.d)는 약 50°C 이상에서 수행된다. 단계 (1.2.d)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0208] 단계 (1.2.e): 화학식 IV의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로 친핵성 치환시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계:



[0209]

[0210] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.e)에서의 친핵성 치환은 비-친핵성 염기로 수행된다. 단계 (1.2.e)를 위한 비-친핵성 염기의 비제한적 실시양태는 소듐 tert-펜톡시드, 포타슘 tert-펜톡시드, 소듐 tert-부톡시드, 포타슘 tert-부톡시드, 리튬 디이소프로필아미드 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.e)에서의 염기는 소듐 tert-부톡시드 또는 포타슘 tert-부톡시드이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.e)에서의 염기는 소듐 tert-펜톡시드 또는 포타슘 tert-펜톡시드이다. 목적하는 결과를 달성하는 임의의 염기가 단계 (1.2.e)에서 사용될 수 있다.

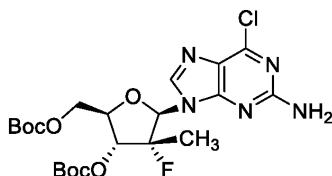
[0211] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)의 반응은 아세트니트릴 용매 중에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)의 용매는 아세트니트릴, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술포시드 및 디메톡시에탄으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)의 반응은 극성 비양성자성 용매 중에서 수행한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 선택적 결정화에 의해 조 반응 혼합물로부터 정제될 수 있다. 일부 실시양태에서, 선택적 결정화는 용매의 혼합물을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 사용된 용매의 혼합

물은 DCM 및 n-헵탄의 혼합물이다.

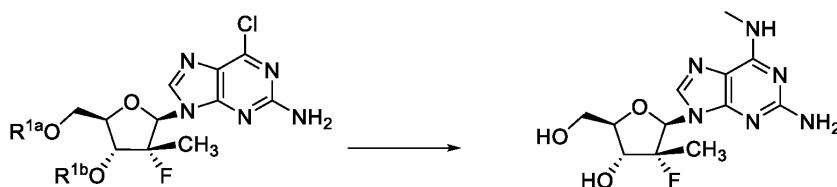
[0213] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)는 약 10℃ 내지 약 30℃에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)는 약 30℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)는 약 50℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)는 약 70℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.e)는 약 90℃ 이상에서 수행된다. 단계 (1.2.e)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0214] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조의 화학식 V의 결정질 화합물을 포함한다.



[0215]

[0216] 단계 (1.2.f): 2-아미노-6-클로로퓨린 염기를 2-아미노-N⁶-메틸 염기로 전환시키고, 3' 및 5'-위치를 탈보호하여 화합물 2를 수득하는 단계:



화학식 V

화합물 2

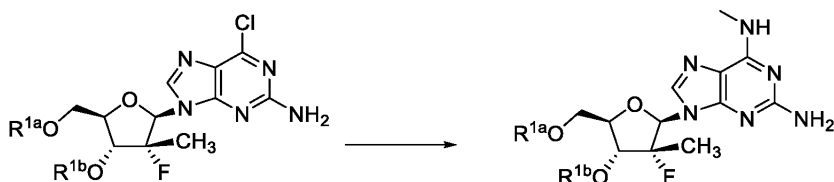
[0217]

[0218] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 메틸아민을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 사용되는 메틸아민은 메탄올 중 용액이다. 일부 실시양태에서, 사용되는 메틸아민은 물 중 용액이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)의 반응은 아세트니트릴 용매 중에서 수행한다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)의 용매는 아세트니트릴, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 디메톡시에탄, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올 및 헥산올로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)의 반응은 극성 비양성자성 용매 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)의 반응은 극성 양성자성 용매 중에서 수행한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 약 10℃ 내지 약 30℃에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 약 30℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 약 50℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 약 70℃ 이상에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 약 90℃ 이상에서 수행된다. 단계 (1.2.f)는 목적하는 결과를 달성하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 적어도 2개의 보다 작은 단계를 포함하며, 단계 사이에 생성물의 임의적인 정제를 갖는다. 특정 실시양태에서, 단계 (1.2.f)는 2 단계로 나누어질 수 있다. 단계 (1.2.f)의 일부 실시양태에서, 화학식 V의 화합물을 먼저 화학식 Va의 화합물로 전환시켜 알콜 보호기를 무손상 상태로 남긴다.

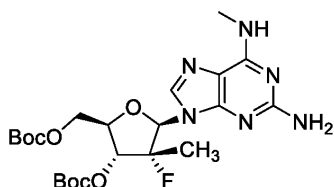


화학식 V

화학식 Va

[0222]

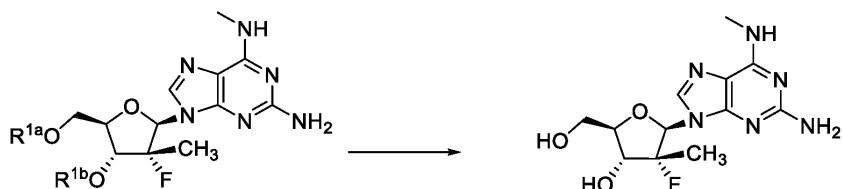
[0223] 화학식 Va의 화합물은 임의로 결정화에 의해 정제된다. 일부 실시양태에서, 화학식 Va의 조 화합물은 추가 정제 없이 후속 단계에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화학식 Va의 중간체 화합물을 정제하는 것이 유리하다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조의 화학식 Va의 결정질 화합물을 포함한다.



[0224]

[0225]

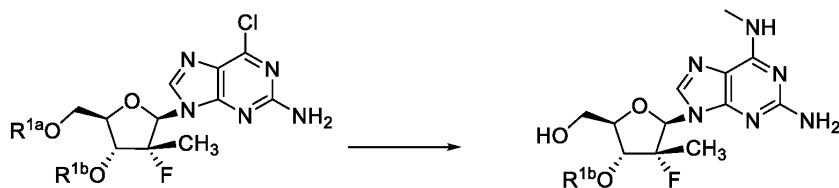
단계 (1.2.f)의 일부 실시양태에서, 화학식 Va의 화합물은 탈보호되어 화합물 2를 제공한다. 특정 실시양태에서, 탈보호는 산성 조건 하에 수행된다. 특정 실시양태에서, 탈보호는 염기성 조건 하에 수행된다. 염기성 조건이 탈보호에 사용되는 경우, 후속 반응 전에 염을 중화시키는 단계가 필요하지 않다.



[0226]

[0227]

대안적 실시양태에서, 단계 (1.2.f.1)에 제시된 바와 같이, 2-아미노-6-클로로퓨린 염기를 2-아미노-N⁶-메틸 염기로 전환시키고, 5'-히드록실 기를 선택적으로 탈보호시킨다:



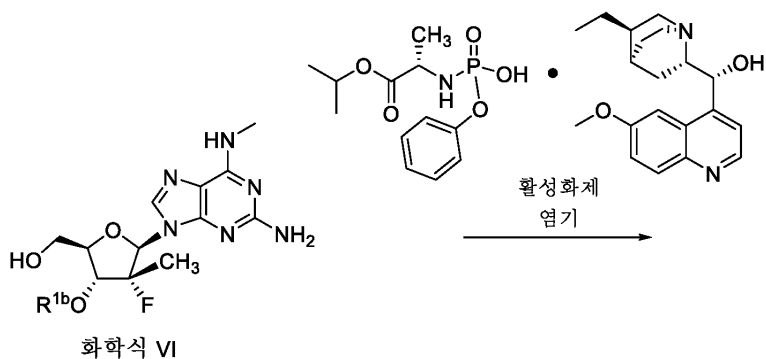
[0228]

[0229]

특정 실시양태에서, 단계 (1.2.f)로부터 수득된 생성물의 혼합물은 추가 정제 없이 후속 단계에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 생성물의 혼합물은 단계 (1.2.e)의 생성물이 정제되었을 때 추가 정제 없이 후속 단계에 사용된다.

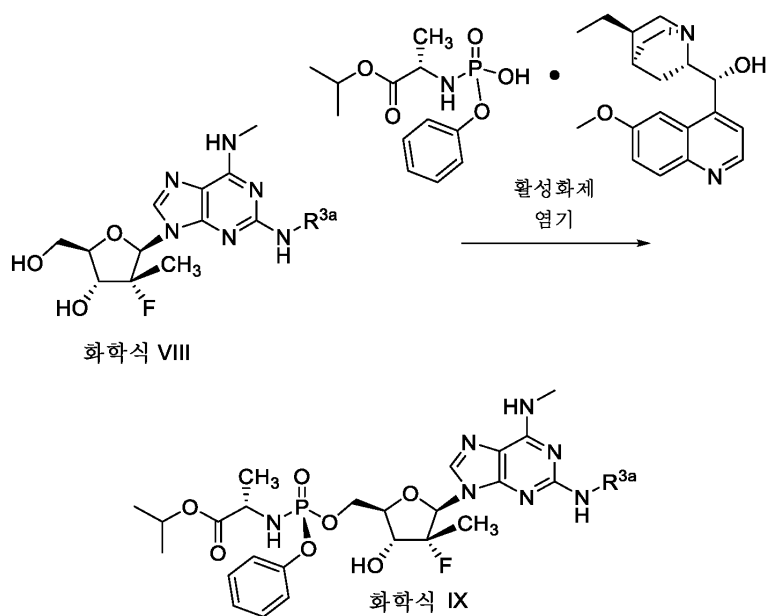
[0230]

상기 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응하여 화학식 VII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과한다:



[0231]

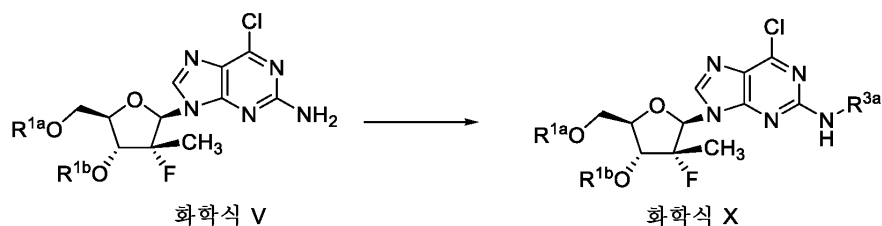
[0232] 대안적 실시양태에서, 뉴클레오시드의 N^2 -위치는 인산화 전에 보호된다. 이러한 실시양태에서, N^2 -아민이 보호된 화학식 VIII의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜, 화학식 IX의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 획득하고, 여기서 S_p -부분입체이성질체는 R_p -부분입체이성질체를 초과한다.



[0233]

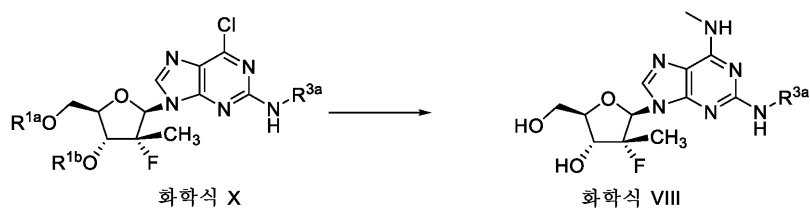
[0234] 한 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0235] (1.2.f.1) 화학식 V의 화합물에서 N^2 -위치를 보호기 R^{3a} 로 보호하여 화학식 X의 화합물을 획득하고, 여기서 R^{3a} 는 질소에 부착된 경우에 아민, 아마이드 또는 카르바메이트 모이어티인 질소 보호기인 단계:

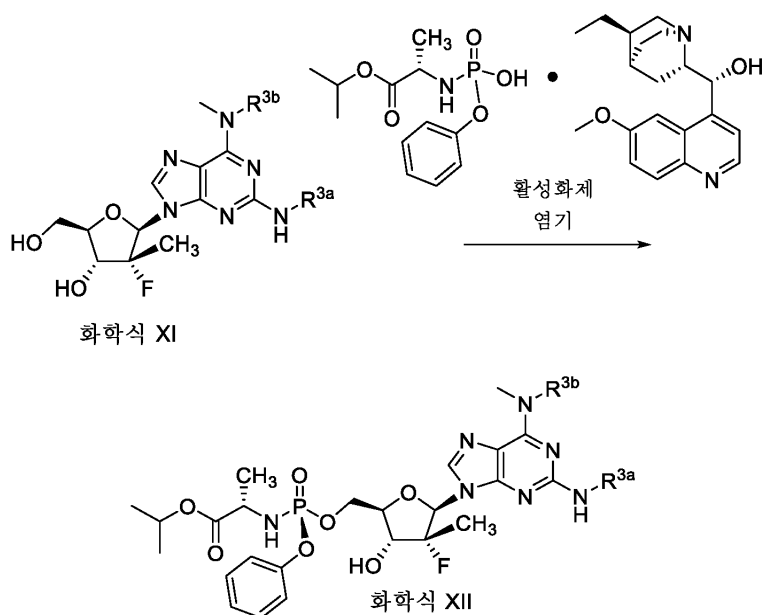


; 및

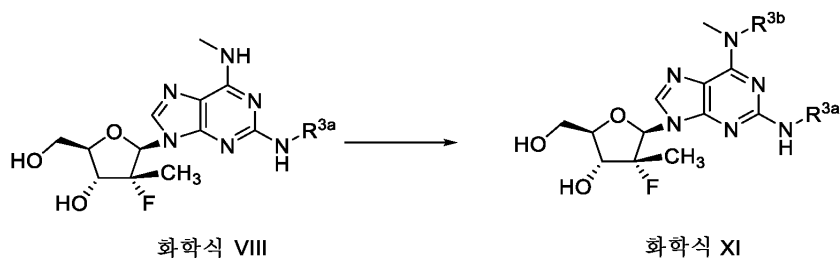
(1.2.g) 화학식 X의 화합물에서 6-클로로 위치를 N⁶-메틸아미노 기로 전환시키고, R^{1a} 및 R^{1b} 위치를 탈보호하여 화학식 VIII의 화합물을 수득하는 단계:



추가적 대안적 실시양태에서, 뉴클레오시드의 N²-아민 및 N⁶-메틸아민은 인산화 전에 보호된다. 이러한 실시양태에서, N²-아민 및 N⁶-메틸아민이 보호된 화학식 XI의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜, 화학식 XII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과한다.



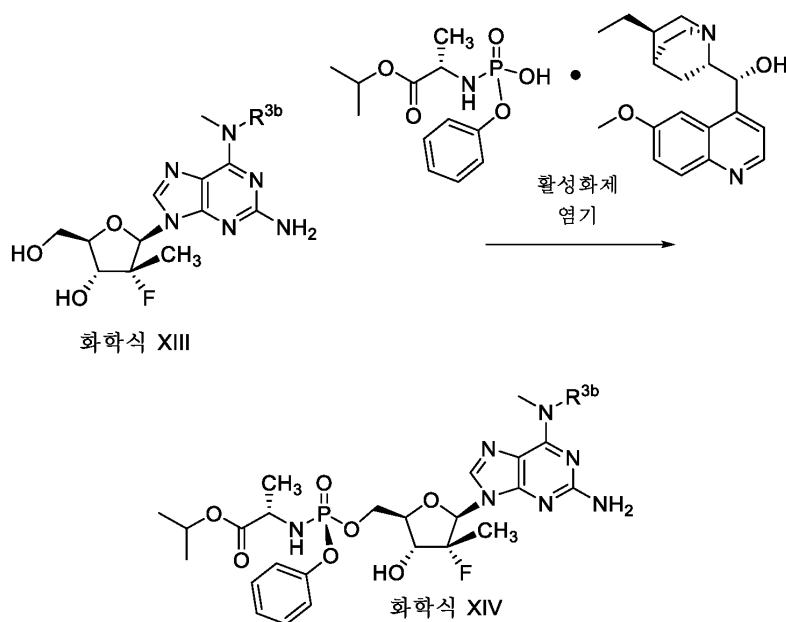
한 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물의 제조는 화학식 VIII의 화합물에서의 N⁶-메틸아민을 보호기 R^{3b}로 보호하여 화학식 XI의 화합물을 수득하고, 여기서 R^{3b}는 질소에 부착된 경우에 아민, 아마이드 또는 카르바메이트 모이어티인 질소 보호기인 것을 포함한다:



[0242]

[0243]

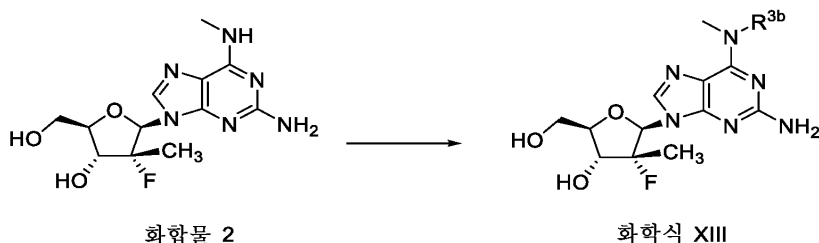
대안적 실시양태에서, 뉴클레오시드의 N⁶-메틸아민은 인산화 전에 보호된다. 이러한 실시양태에서, N⁶-메틸아민이 보호된 화학식 XIII의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜, 화학식 XIV의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과한다.



[0244]

[0245]

한 실시양태에서, 화학식 XIII의 화합물의 제조는 화합물 2에서의 N⁶-메틸 아민을 보호기 R^{3b}로 보호하여 화학식 XIII의 화합물을 수득함으로써 합성된다.



[0246]

[0247]

한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 질소에 부착된 경우에 카르바메이트 모이어티인 질소 보호기, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다. 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 질소에 부착된 경우에 아민 모이어티, 예를 들어 벤질 아민 또는 파라-메톡시벤질 아민인 질소 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 R¹과 유사한 보호기이고, 본원에 논의된 바와 유사한 방법에 의해 탈보호될 수 있다. 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 질소에 부착된 경우에 벤질 아민이다. 벤질 기는 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999) on pages 579-580]에 기

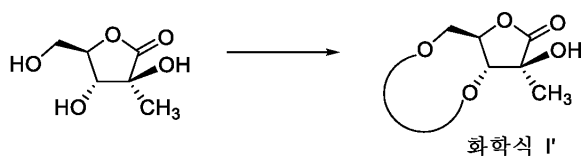
재된 바와 같이 형성 및 절단될 수 있다. 예를 들어, 벤질 기는 CH_3CN 중 BnBr 및 NEt_3 을 사용하여 도입될 수 있고, 벤질 기는 CH_3OH 중 Pd/C 및 HCOOH 를 사용하여 제거될 수 있다. 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 문헌 [Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999) on pages 518-525]에 기재된 바와 같이 형성되고 절단되는 tert-부톡시카르보닐 (Boc) 기이다. 예를 들어, tert-부톡시카르보닐 기는 MeCN 중 디-tert-부틸-디카르보네이트 및 DMAP를 사용하여 도입될 수 있고, MeOH 중 촉매 DBU를 사용하여 제거될 수 있다.

[0248] 이어서, 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XII 또는 화학식 XIV의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를, 예를 들어 선택적 결정화에 의해 추가로 임의로 정제하여 각각 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XII 또는 화학식 XIV의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90%, 약 95% 초과 또는 심지어 적어도 약 99%이고; 이어서 이를 탈보호하여 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -포스포르아미데이트 뉴클레오타이드 화합물 1을 수득한다.

[0249] 한 실시양태에서, 화합물 1은 이어서 추가로 정제되고/거나 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 1-A로 전환된다.

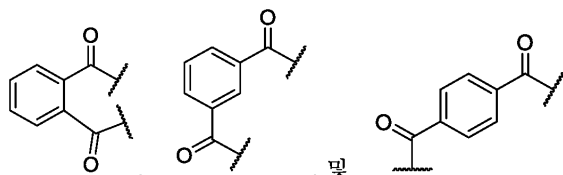
[0250] 대안적 실시양태에서, 화합물 2의 제조는 하기 단계 (1.2.a)-(1.2.d)를 포함한다:

[0251] (1.2.a) 3'- 및 5'-히드록실 기에서 뉴클레오시드 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로 푸란-2(3H)-온을 보호하고, 여기서 보호기는 3'- 및 5'-히드록실 기를 함께 연결하여 가교 구조를 형성하고:



[0252]

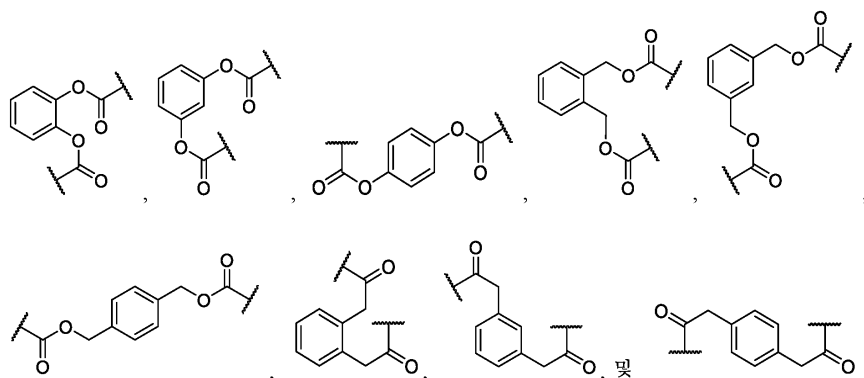
[0253] 가교 구조는 하기로부터 선택되며



[0254]

[0255] 여기서 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있는 것인 단계.

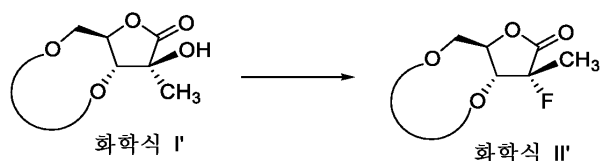
[0256] 대안적 실시양태에서, 가교 구조는 하기로부터 선택된다:



[0257]

[0258] 여기서 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

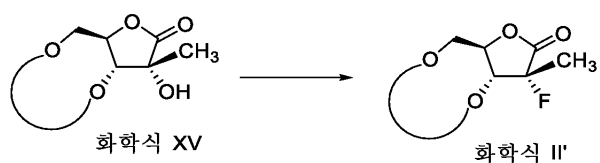
[0259] (1.2.b) 입체화학의 반전과 함께 화학식 I'의 알코올을 모노플루오라이드로 전환시켜 화학식 II'의 화합물을 수득하는 단계:



[0260]

[0261] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 술포닐 플루오라이드/TREAT·HF 혼합물 (SO_2F_2 , $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$)을 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 DAST (Et_2NSF_3)를 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 데옥소-플루오르®를 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단계 (1.2.b)는 모르폴리노황 트리플루오라이드 (Morph-DAST)를 사용하여 수행될 수 있다.

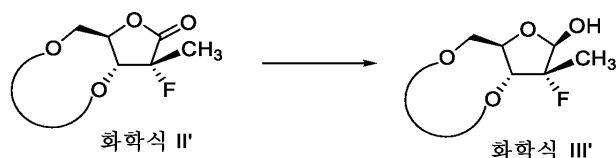
[0262] 대안적 실시양태에서, 플루오린화 반응은 주로 2'-위치에서 입체화학을 유지하면서 진행될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 화학식 XV의 화합물을 플루오린화 시약과 반응시켜 화학식 II'의 화합물을 수득할 수 있다:



[0263]

[0264] 플루오린화 반응의 생성물이 "α-플루오로" 및 "β-플루오로" 락톤 유도체의 혼합물인 경우, 화합물을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하여 목적하는 입체화학 ("α-플루오로" 배위)을 단리할 수 있다.

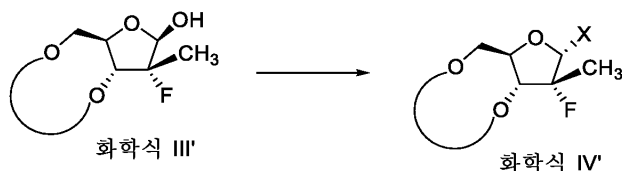
[0265] 단계 (1.2.c): 적절한 환원제, 예를 들어 Red-Al, DIBAL, LiAlH_4 또는 NaBH_4 를 사용하여 화학식 II'의 뉴클레오시드 화합물의 락톤을 환원시켜 화학식 III'의 뉴클레오시드 화합물을 수득하는 단계;



[0266]

[0267] 락톤의 환원을 위한 비제한적 시약은 DIBAL-H (다이소부틸알루미늄 히드라이드), NaBH_4 , Red-Al® 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드, 및 LiAlH_4 (수소화알루미늄리튬)를 포함한다. 환원의 생성물이 히드록실 기에서 R- 및 S-입체화학을 갖는 뉴클레오시드의 혼합물인 경우, 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되어 목적하는 입체화학을 단리할 수 있다. 대안적으로, 부분입체이성질체의 혼합물을 단계 (1.2.d)에서 후속 수행하여, 화학식 IV'의 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 생성할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 화학식 IV'의 화합물 (1'-위치에서의 부분입체이성질체의 혼합물로서)을 2-아미노-6-클로로퓨린과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득할 수 있다. 화학식 V' 부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되어 목적 입체화학을 단리할 수 있다.

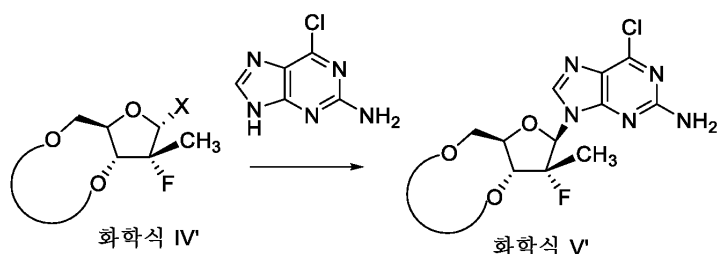
[0268] (1.2.d) 화학식 III'의 화합물을 X가 Cl, Br 또는 OAc인 화학식 IV'의 화합물로 전환시키는 단계:



[0269]

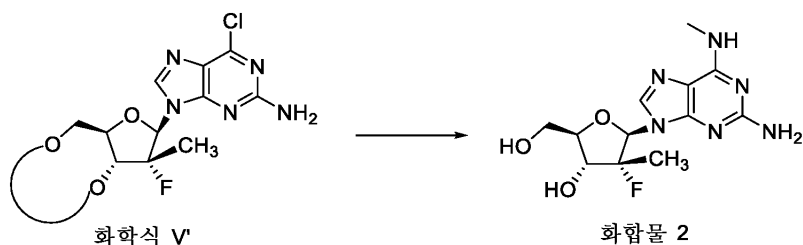
[0270] 한 실시양태에서, 히드록실 기는 PPh_3 및 CBr_4 를 사용하여 Br로 전환시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 히드록실 기는 PPh_3 및 CCl_4 를 사용하여 Cl로 전환시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 히드록실 기는 ClC(O)CH_3 및 임의로 NEt_3 을 사용하여 OAc로 전환시킬 수 있다.

[0271] (1.2.e) 화학식 IV'의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로 친핵성 치환시켜 화학식 V'의 화합물을 수득하는 단계:



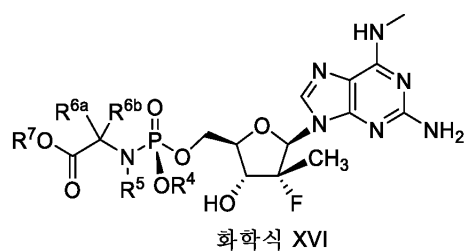
[0272]

[0273] (1.2.f) 2-아미노-6-클로로퓨린 염기를 2-아미노-N⁶-메틸 염기로 전환시키고, 3' 및 5'-위치를 탈보호하여 화합물 2를 수득하는 단계:



[0274]

[0275] 본 발명의 또 다른 측면에서, 화합물 예시에 기재된 특정 포스포라미데이트 이외의 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오시드의 제조 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, S_p-이성질체가 R_p-이성질체를 초과하는 화학식 XVI의 포스포라미데이트, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:



[0276]

[0277] 여기서:

[0278] R⁴는 수소, C₁₋₆알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함함), C₃₋₇시클로알킬 또는 아릴 (페닐 및 나프틸을 포함함)이고;

[0279] R⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함함)이고;

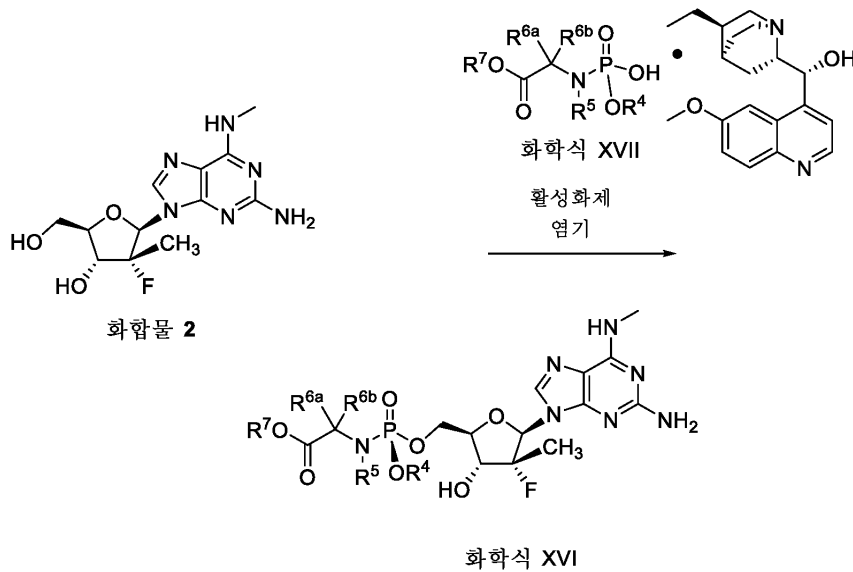
[0280] R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함함) 또는 C₃₋₇시클로알킬로부터 선택되고;

[0281] R⁷은 수소, C₁₋₆알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함함), C₁₋₆할로알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬이다.

[0282] 한 실시양태에서, 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드의 제조 방

법은 하기를 포함한다:

- [0283] (a) 화합물 2를 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 화학식 XVII의 디히드로퀴닌 염과 접촉시켜 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오티드를 수득하는 단계;



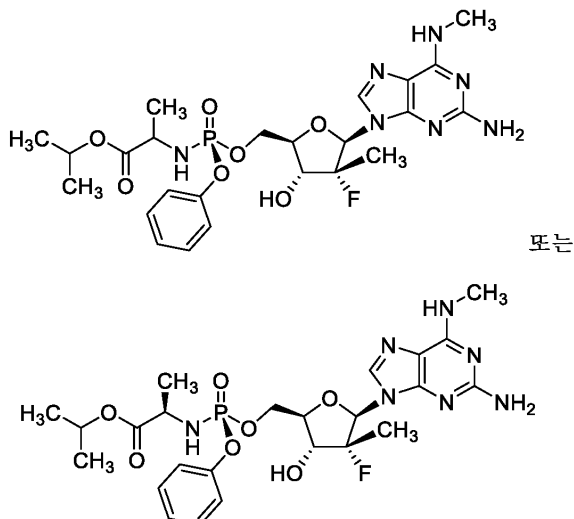
- [0284] ; 및

- [0285] (b) 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오티드를 추가로 정제하여 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-퓨린 포스포라미데이트 뉴클레오티드를 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90% 초과, 약 95% 초과, 또는 심지어 약 99% 또는 그 초과인 단계; 및

- [0286] (c) 임의로 화학식 XVI의 화합물을 화학식 XVI의 화합물의 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계;

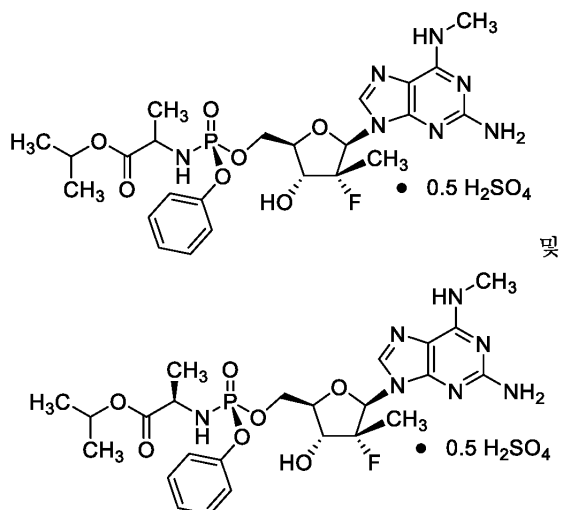
- [0287] 여기서 R², R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

- [0288] 한 실시양태에서, 대안적 아미노산 배위를 갖는 화합물이 상기 논의된 방법을 통해 합성된다:



- [0289]

- [0290] 유사하게, 본 발명은 또한 헤미-술페이트 염 화합물을 비롯한 대안적 아미노산 배위를 갖는 화합물의 제약상 허용되는 염에 대한 방법을 제공한다:



[0291]

[0292]

<정의>

[0293]

화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0294]

단수 용어 ("a" 및 "an")는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서의 역할을 하는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 모든 범위의 중점은 범위 내에 포함되고, 독립적으로 조합가능하다.

[0295]

본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않거나 또는 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 적합한 순서로 수행될 수 있다. 실시예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0296]

본 출원 전반에 걸쳐, 거울상이성질체의 명명법의 R/S 시스템을 따른다. 인 원자 P와 관련하여 키랄 중심은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 우선순위 규칙 (CIP)에 따라, 원자 P 상의 치환기에 각각 원자 번호에 기초한 우선순위가 할당된 시스템에 따라 R_p 또는 S_p로 표시된다. CIP 규칙에 관한 참조는 문헌 ["Advanced Organic Chemistry" by J. March published by John Wiley & Sons (2007) and IUPAC Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E, Stereochemistry (1974)]에 기재되어 있다. CIP 규칙은 최저 원자 번호를 갖는 키랄 중심 P 상의 직접 치환기에 대해 최저 우선순위를 할당한다. 포스포르아미데이트의 경우, 이 치환기는 N이다. 이어서, P 중심은 N 치환기가 관찰자로부터 멀어지도록 배향된다. 이어서, CIP 규칙에 따라, P에 직접 연결된 3개의 O 원자에 대한 원자 또는 그 다음으로 가장 가까운 원자 (존재하는 경우)가 고려된다. 이들 원자가 시계 방향으로 볼 때 원자 번호가 감소하는 경우, 거울상이성질체는 RP로 표시된다. 이들 원자가 반시계 방향으로 원자 번호가 감소하는 경우, 거울상이성질체는 SP로 표시된다.

[0297]

명세서 및 청구범위의 화학식 중 일부에 존재하는 기호 "⋈" (파선 결합)은 치환기가 시트의 평면 아래로 향함을 나타낸다. 명세서 및 청구범위의 화학식 중 일부에 존재하는 기호 "⊖" (썸머링 결합)은 치환기가 시트의 평면 위로 향함을 나타낸다.

[0298]

본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물은 1개 이상의 입체중심을 갖고, 부분입체이성질체적으로 순수한 형태 또는 부분입체이성질체 풍부 혼합물로서 존재하거나, 사용되거나 또는 단리될 수 있다. 본 발명의 방법은 부분입체이성질체적으로 순수한 형태 또는 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물을 생성할 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본 발명의 생성물은 부분입체이성질체적으로 순수한 형태 또는 부분입체이성질체 풍부 혼합물로서 단리될 수 있음을 이해해야 한다.

[0299]

부분입체이성질체 혼합물은 달리 나타내지 않는 한 2종의 부분입체이성질체를 임의의 상호 비로 함유할 수 있다.

[0300]

본 출원에 사용된 "부분입체이성질체적으로 풍부한"은 부분입체이성질체 중 1종이 다른 부분입체이성질체를 초

과하여 존재함을 의미한다.

- [0301] "부분입체이성질체적으로 순수한"은 부분입체이성질체 순도가 적어도 약 90%, 약 95%, 또는 심지어 약 99% 또는 그 초과이고, 100% 순수할 수 있는 화합물을 지칭한다.
- [0302] "알킬"은 분지쇄 또는 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기이다. 한 비제한적 실시양태에서, 알킬 기는 약 1 내지 약 6개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 1 내지 약 4개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 2,2-디메틸부탄 및 2,3-디메틸부탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0303] "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) 비-방향족 고리계에서 모든 탄소 고리 및 3 내지 6개의 탄소 원자 ("C₃-C₆시클로알킬") 및 0개의 헤테로원자를 함유하는 포화 기이다. "시클로알킬"의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0304] 본원에 기재된 방법에 사용되거나 또는 그에 의해 형성된 임의의 화합물은 적절한 경우에 사용 조건 하에 그의 무기 또는 유기 산 또는 염기 부가염을 제조하여 "제약상 허용되는 염"을 형성함으로써 변형될 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세트니트릴과 같은 비-수성 매질이 전형적이다. 본 발명의 화합물의 염은 임의로 용매화물의 형태로 제공될 수 있다.
- [0305] 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 과도하게 독성이 아닌 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 염 및 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상적인 산 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파도산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH₂)_n-COOH (여기서 n은 0-4임) 등으로부터 또는 동일한 반대이온을 생성하는 상이한 산을 사용하여 제조된 염을 포함한다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p.1418 (1985)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0306] C₁ 내지 C₈ 알콜은 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 직쇄형/분지형 및/또는 시클릭/비-시클릭 알콜을 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₁ 내지 C₈ 알콜은 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 이소부탄올, 헥산올 및 시클로헥산올을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0307] C₂ 내지 C₈ 에테르는 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 직쇄형/분지형 및/또는 시클릭/비-시클릭 에테르를 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₂ 내지 C₈ 에테르는 디메틸 에테르, 디에틸 에테르, 디-이소프로필 에테르, 디-n-부틸 에테르, 메틸-t-부틸 에테르 (MTBE), 테트라히드로푸란 및 디옥산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0308] C₃ 내지 C₇ 케톤은 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 직쇄형/분지형 및/또는 시클릭/비-시클릭 케톤을 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₃ 내지 C₇ 케톤은 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 프로판논, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 부틸 케톤 및 시클로헥사논을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0309] C₃ 내지 C₇ 에스테르는 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 직쇄형/분지형 및/또는 시클릭/비-시클릭 에스테르를 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₃ 내지 C₇ 에

스테르는 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0310] C₁ 내지 C₂ 클로로카본은 1 또는 2개의 탄소를 갖는 클로로카본을 지칭하며, 원하는 목적을 충족시키는 임의의 수의 클로로 원자를 갖는다. C₁ 내지 C₂ 클로로카본은 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (DCM), 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 및 테트라클로로에탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0311] C₂ 내지 C₇ 니트릴은 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 니트릴을 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₂ 내지 C₇ 니트릴은 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

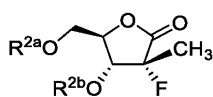
[0312] 기타 용매는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고 유기 화학에 사용되는 용매를 지칭하며, 이는 디에틸렌 글리콜, 디글림 (디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 1,2-디메톡시-에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드, 에틸렌 글리콜, 글리세린, 헥사메틸포스포르아미드, 헥사메틸인 트리암, N-메틸-2-피롤리디논, 니트로메탄, 피리딘, 트리에틸 아민, 및 아세트산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0313] 용어 C₅ 내지 C₁₂ 포화 탄화수소는 범위 내의 임의의 수의 탄소를 갖는 직쇄형/분지형 및/또는 시클릭/비-시클릭 탄화수소를 지칭하고, 범위는 구체적으로 범위 내의 각각의 화합물을 독립적으로 개시하는 것으로 의도된다. C₅ 내지 C₁₂ 포화 탄화수소는 펜탄 (n-펜탄을 포함함), 석유 에테르 (리그로인), 헥산 (n-헥산을 포함함), 헵탄 (n-헵탄을 포함함), 시클로헥산 및 시클로헵탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

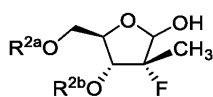
[0314] 용어 C₆ 내지 C₁₂ 방향족은 그의 백본에 페닐 기를 갖는 치환 및 비치환된 탄화수소를 지칭한다. 탄화수소의 예는 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 클로로벤젠, o-크실렌, m-크실렌, p-크실렌, 크실렌을 포함하며, 톨루엔이 특히 유용하다.

[0315] 화학식 IIA, 화학식 IIIA, 화학식 II' 및 화학식 III'의 화합물

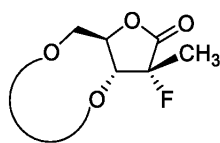
[0316] 본 발명은 또한 화학식 IIA, 화학식 IIIA, 화학식 II' 및 화학식 III'의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



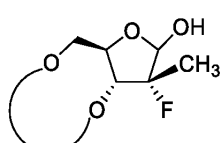
화학식 IIA



화학식 IIIA



화학식 II'



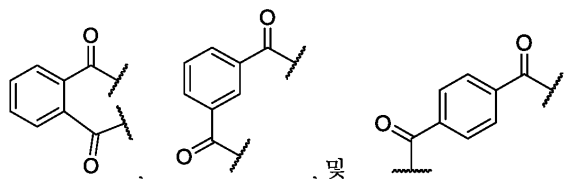
화학식 III'

[0317]

[0318] 여기서

[0319] R^{2a} 및 R^{2b}는 산소 보호기이고, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₆ 알킬 (예를 들어, -C(O)OtBu 또는 -C(O)OCH₃), 또는 -C(O)O-벤질이거나, 또는 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₂₀알킬, -C(O)OC₂₋₂₀알케닐, 또는 -C(O)NR^{10a}R^{10b}이고, 여기서 R^{10a} 및 R^{10b}는 수소, C₁₋₂₀알킬, C₂₋₂₀알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{2a} 및 R^{2b}는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도, 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있고;

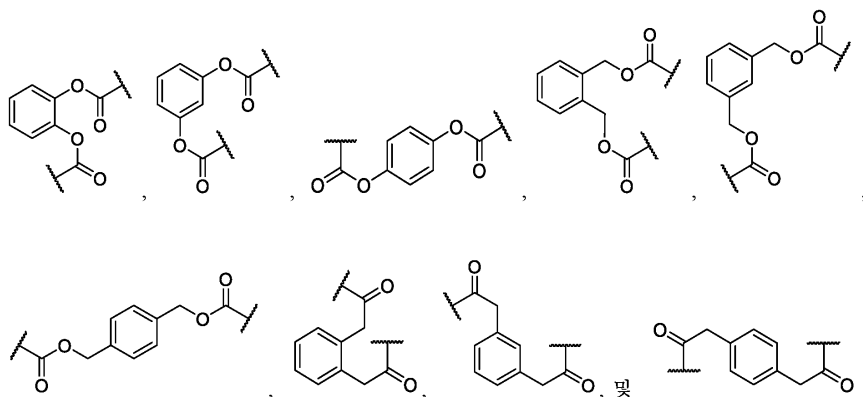
[0320] 여기서 화학식 II' 및 화학식 III'의 가교 구조는 하기로부터 선택되고,



[0321]

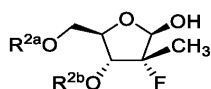
[0322] 여기서 가교 구조의 페닐 기는 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

[0323] 대안적 실시양태에서, 가교 구조는 하기로부터 선택된다:



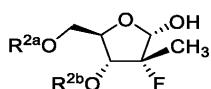
[0324]

[0325] 한 실시양태에서, 화학식 IIIA의 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



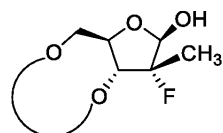
[0326]

[0327] 한 실시양태에서, 화학식 IIIA의 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



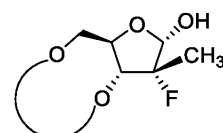
[0328]

[0329] 한 실시양태에서, 화학식 III'의 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0330]

[0331] 한 실시양태에서, 화학식 III'의 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0332]

[0333] 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)OtBu$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)O$ -벤질이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-C(O)O$ -벤질이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)OC_{1-}$

알킬 또는 $-C(O)O-$ 벤질이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 있는 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0334] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OCH_3$ 이다. 대안적 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)OCH_3$ 이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)OCH_3$ 이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

[0335] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, 예컨대 $-C(O)OC_{1-18}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-16}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-14}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-12}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-10}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-8}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-2}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{4-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{6-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{8-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{10-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{12-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{14-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{16-20}$ 알킬, 및 $-C(O)OC_{18-20}$ 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)OC_{16H_{33}}$ 이다.

[0336] 대안적 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$, 예를 들어 $-C(O)NHPh$, $-C(O)NHBn$, $-C(O)N(Ph)_2$, $-C(O)N(Bn)_2$, $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬 ($-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHTBu$, 및 $-C(O)NHC_{16H_{33}}$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 및 $-C(O)N(C_{1-20}알킬)_2$ ($-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(tBu)_2$, 및 $-C(O)N(C_{16H_{33}})_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않음)이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{2b} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다. 대안적 실시양태에서, R^{2b} 는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고, R^{2a} 는 산소에 부착된 경우에 에스테르, 에테르, 또는 실릴 에테르 모이어티인 산소 보호기이다.

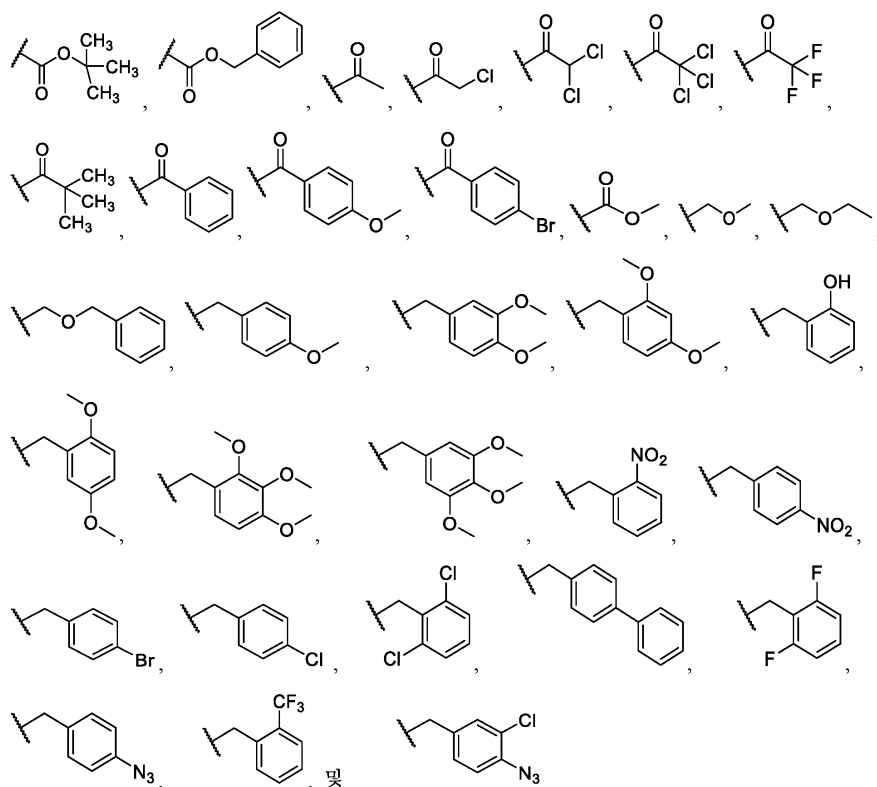
[0337] 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)NHC_{1-18}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-16}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-14}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-12}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-10}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-8}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)NHC_{1-2}$ 알킬, $-C(O)NHC_{2-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{4-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{6-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{8-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{10-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{12-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{14-20}$ 알킬, $-C(O)NHC_{16-20}$ 알킬, 및 $-C(O)NHC_{18-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NHC_{1-20}$ 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 둘 다 $-C(O)NHC_{16H_{33}}$ 이다.

[0338] 한 실시양태에서, 산소에 부착된 경우에 보호기는 에스테르 모이어티, 예를 들어 벤조에이트 아세테이트이다. 한 실시양태에서, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기는 실릴 에테르 모이어티 (예를 들어, 트리메틸 실릴 (TMS), 트리이소프로필 실릴 (TIPS), tert-부틸 디메틸 실릴 (TBDMS 또는 TBS) 또는 tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS))이다. 한 실시양태에서, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기는 에테르 모이어티, 예를 들어 메틸 에테르, 메톡시메틸 에테르 또는 벤질 에테르이다. 이들 보호기는 히드록실의 보호를 위해 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999)] (이는 참조로 포함됨)에 기재된 절차 중 하나에 따라 도입될 수 있다. 예를 들어, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기가 에스테르 모이어티인 경우, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 III, 화학식 IIIA, 화학식 II', 또는 화학식 III'의 화합물은 상기 문헌의 149-178면에 기재된 조건에 따라 제조될 수 있고, 산소에 부착된 경우에 산소 보호기가 실릴 에테르 모이어티인 경우, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 III, 화학식 IIIA, 화학식 II', 또는 화학식 III'의 화합물은 상기 문헌의 113-147면에 기재된 조건에 따라 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 보호기는 tert-부틸디메틸실릴 (TBS) 기이다. TBS 기는 상기 문헌의 128면 및 문헌 [Ogilvie et al. Can. J. Chem. 1979, 57, 2230]에 기재된 조건을 사용하여 2급 알콜에 비해 1급 알콜 상에 선택적으로 도입된다. 이들 조건은 25°C에서 DMF 중 TBSCl, DMAP 및 NEt_3 의 사용을 포함한다.

[0339] 산소에 부착된 경우에 추가의 보호기의 비제한적 예는 -브로모벤조에이트, p-메톡시벤질옥시메틸 에테르 (MPBM), o-니트로벤질옥시메틸 에테르 (NBOM), p-니트로벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 2,2,2-트리

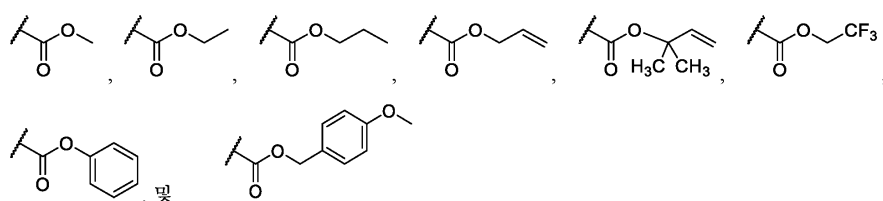
클로로에톡시메틸 에테르, 3-브로모테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로티오피라닐 에테르, 1-메톡시 시클로헥실 에테르, 1,4-디옥산-2-일 에테르, 테트라히드로푸라닐 에테르, 테트라히드로티오푸라닐 에테르, 치환된 페닐 에테르, 2-피콜릴 에테르, 4-피콜릴 에테르, 1,3-벤조디티올란-2-일 에테르, p-클로로페녹시아세테이트 에스테르, 3-페닐프로피오네이트 에스테르, p-페닐벤조에이트 에스테르, 알킬 p-니트로페닐 카르보닐, 알킬 벤질 카르보닐, 알킬 p-메톡시벤질 카르보닐, 알킬 o-니트로벤질 카르보닐 및 알킬 p-니트로벤질 카르보닐을 포함한다.

[0340] R^{2a} 및 R^{2b} 의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



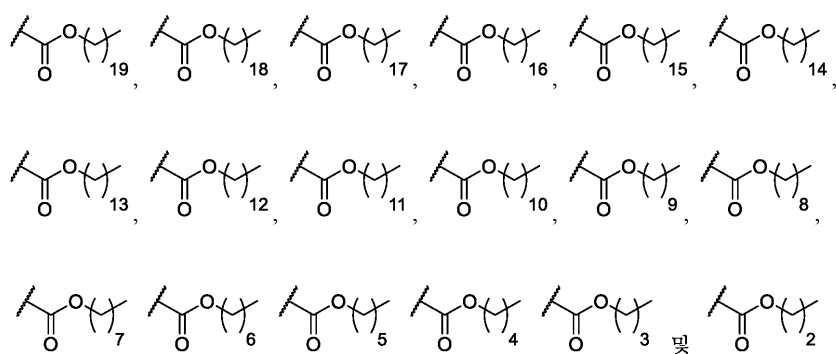
[0341]

[0342] R^{2a} 및 R^{2b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



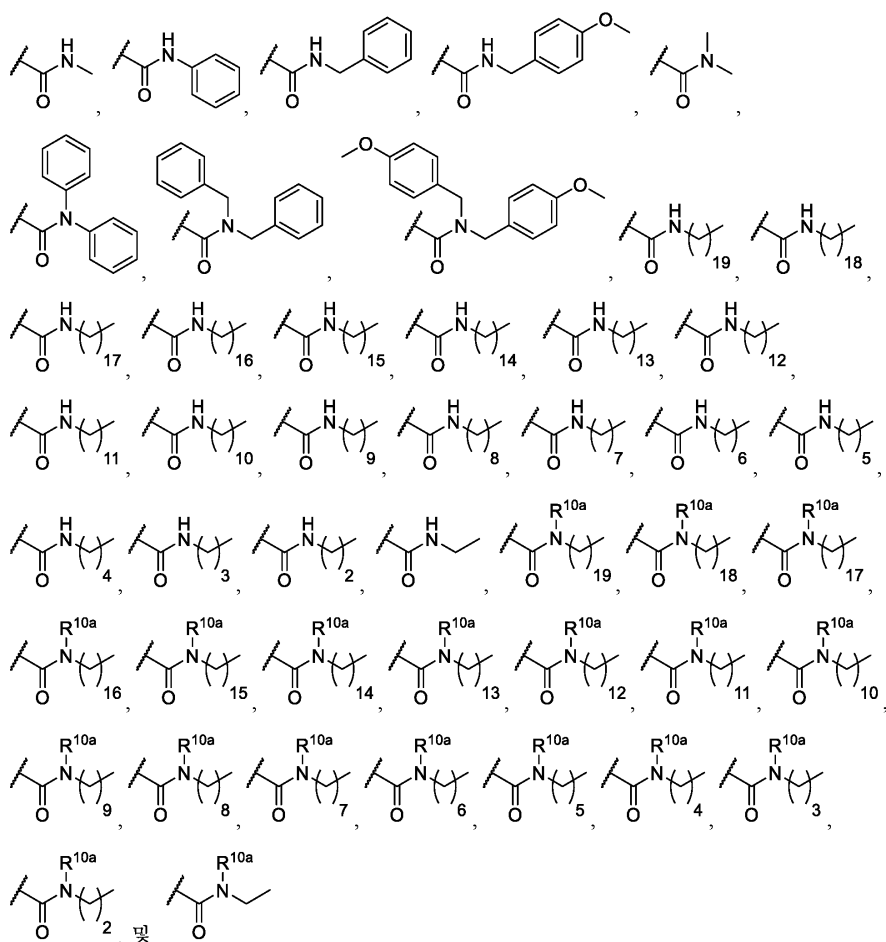
[0343]

[0344] R^{2a} 및 R^{2b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0345]

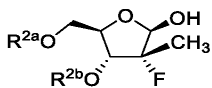
[0346] R^{2a} 및 R^{2b} 의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0347]

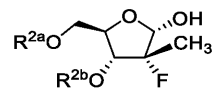
[0348] 한 실시양태에서, R^{10a}는 수소이다. 한 실시양태에서, R^{10a}는 페닐이다.

[0349] 한 실시양태에서, 화학식 IIIA의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물은 하기 화학식의 화합물이다.



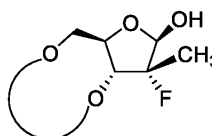
[0350]

[0351] 한 실시양태에서, 화학식 IIIA의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물은 하기 화학식의 화합물이다.



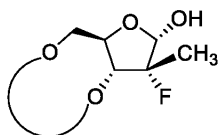
[0352]

[0353] 한 실시양태에서, 화학식 III'의 가교된 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



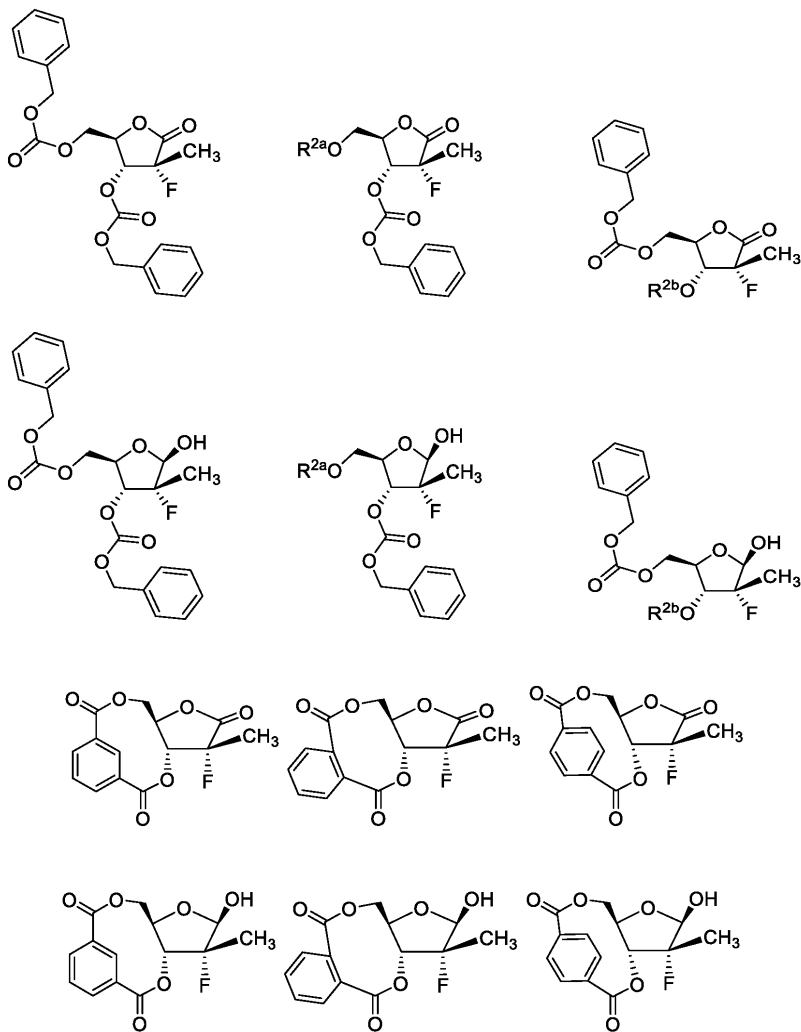
[0354]

[0355] 한 실시양태에서, 화학식 III'의 가교된 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



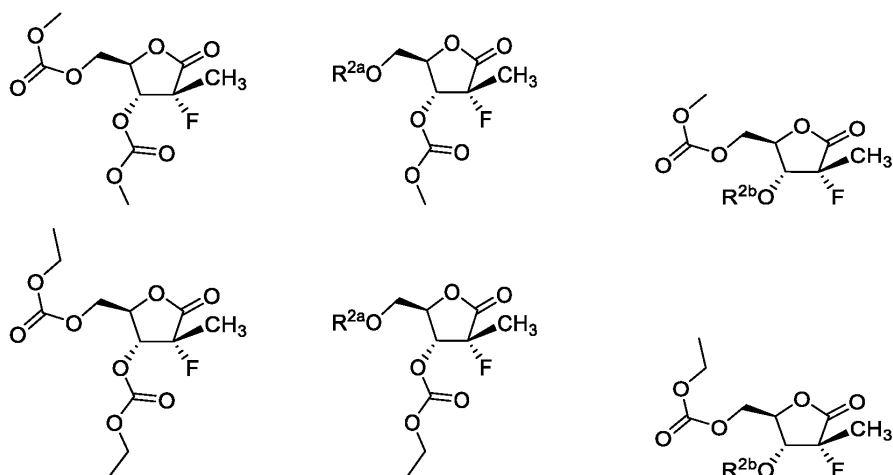
[0356]

[0357] 화학식 IIA 및 화학식 IIIA의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물 또는 화학식 II' 및 화학식 III'의 가교된 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



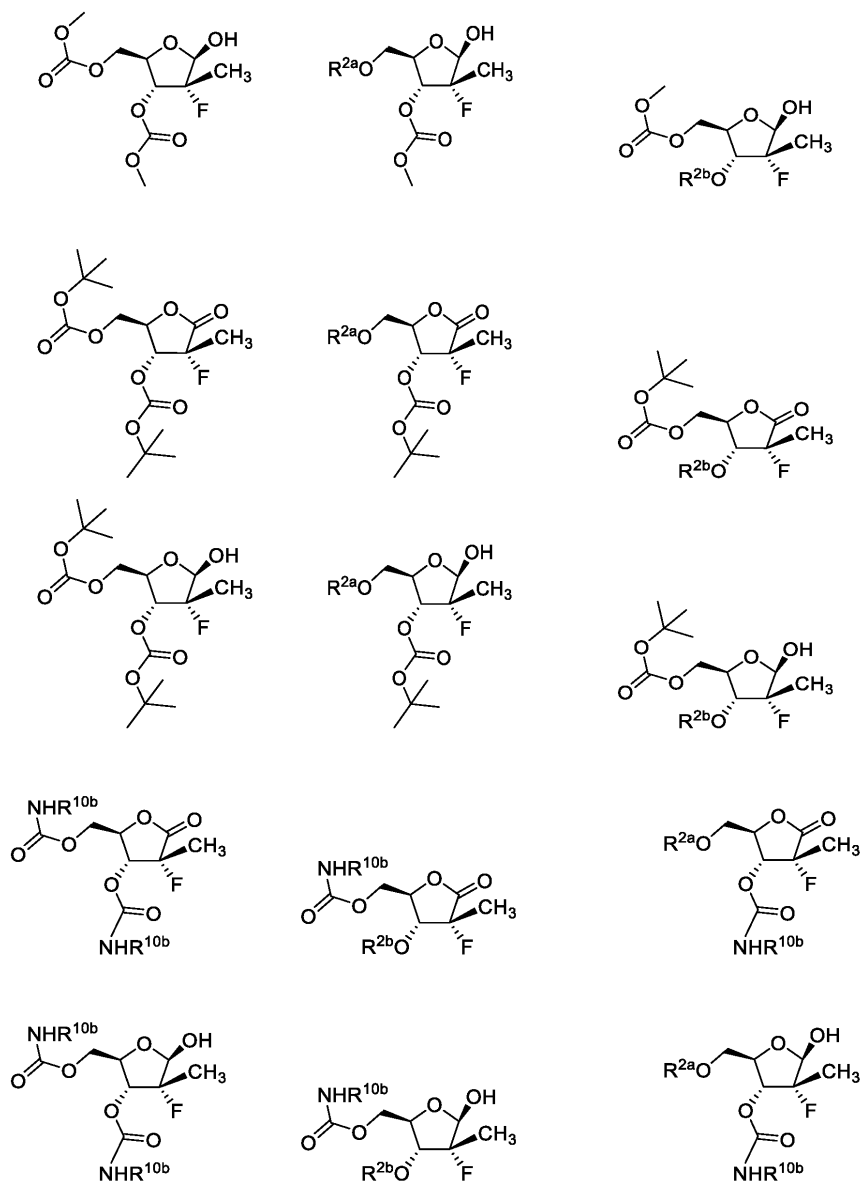
[0358]

[0359] 화학식 IIA의 카르보네이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

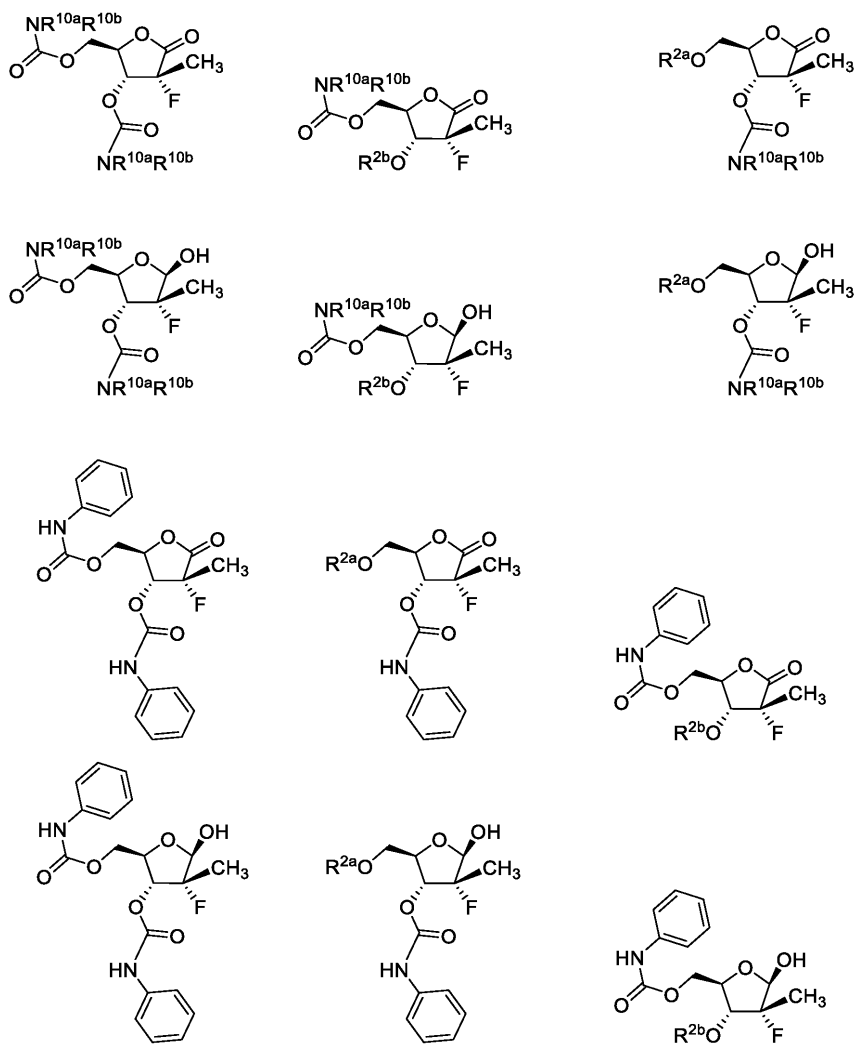


[0360]

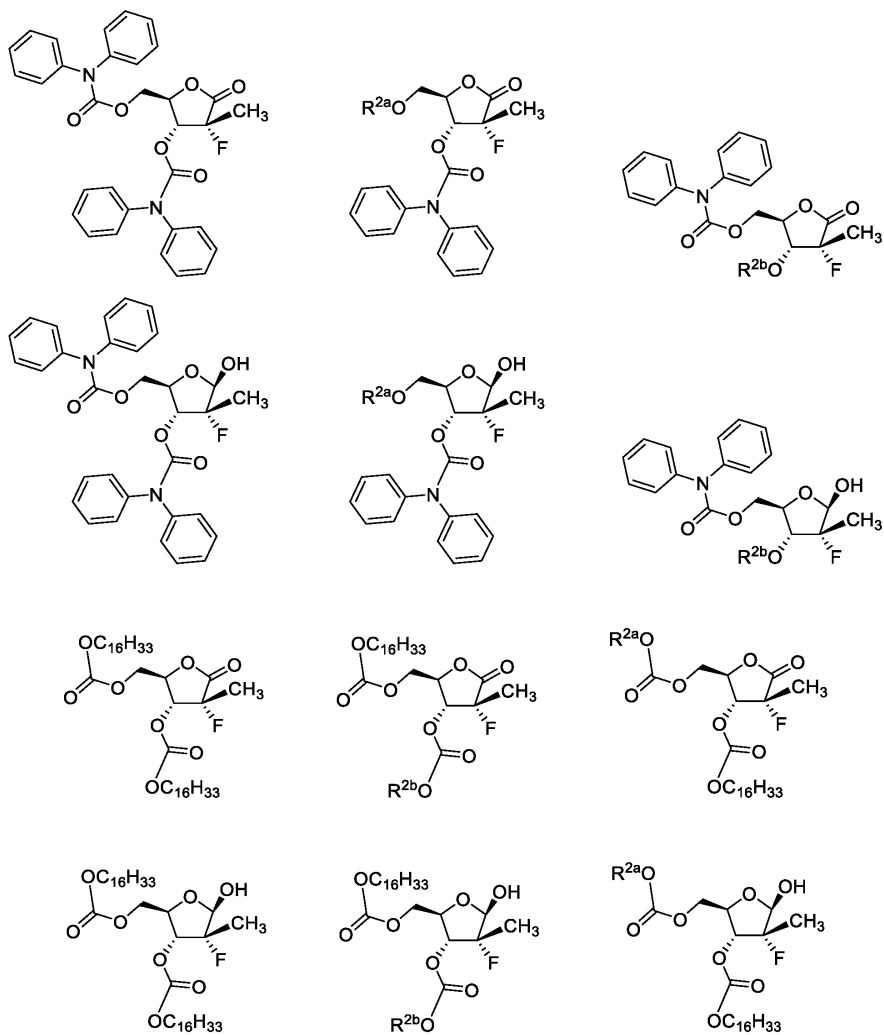
[0361] 화학식 IIA 및 화학식 IIIA의 카르보네이트 또는 카르바메이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0362]

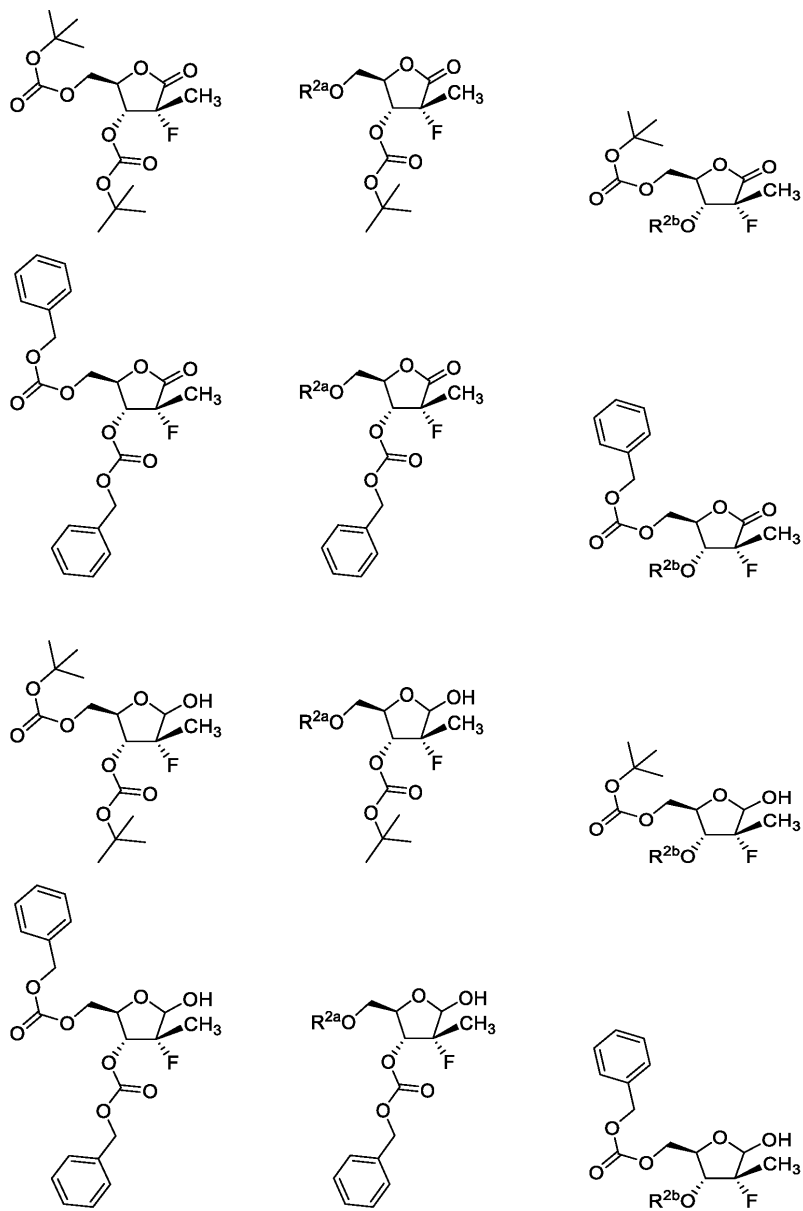


[0363]

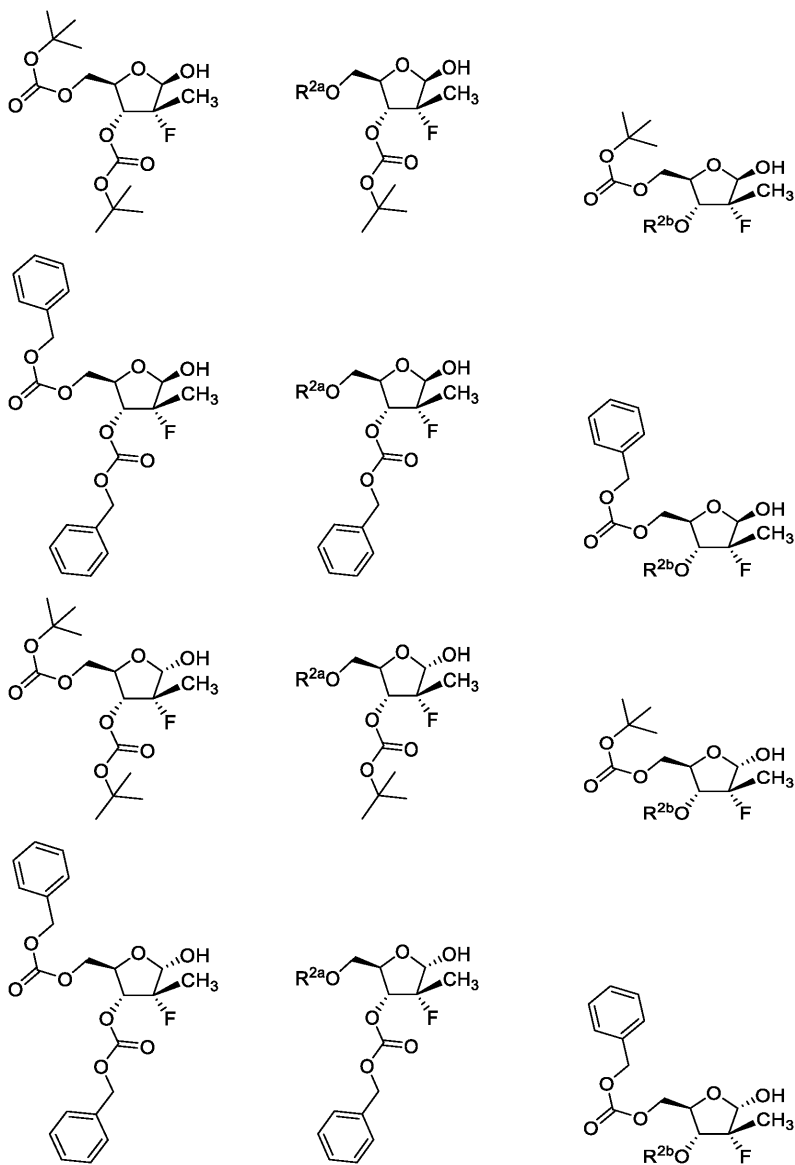


[0364]

[0365] 화학식 IIA 및 IIIA의 카르보네이트 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



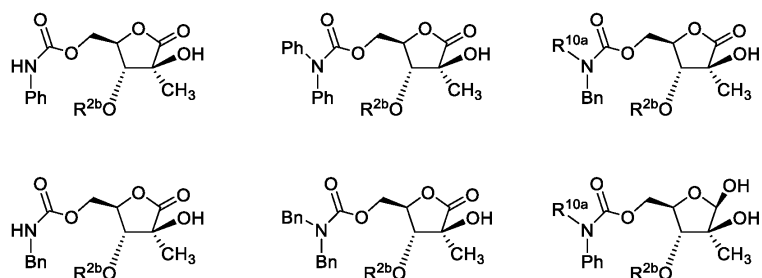
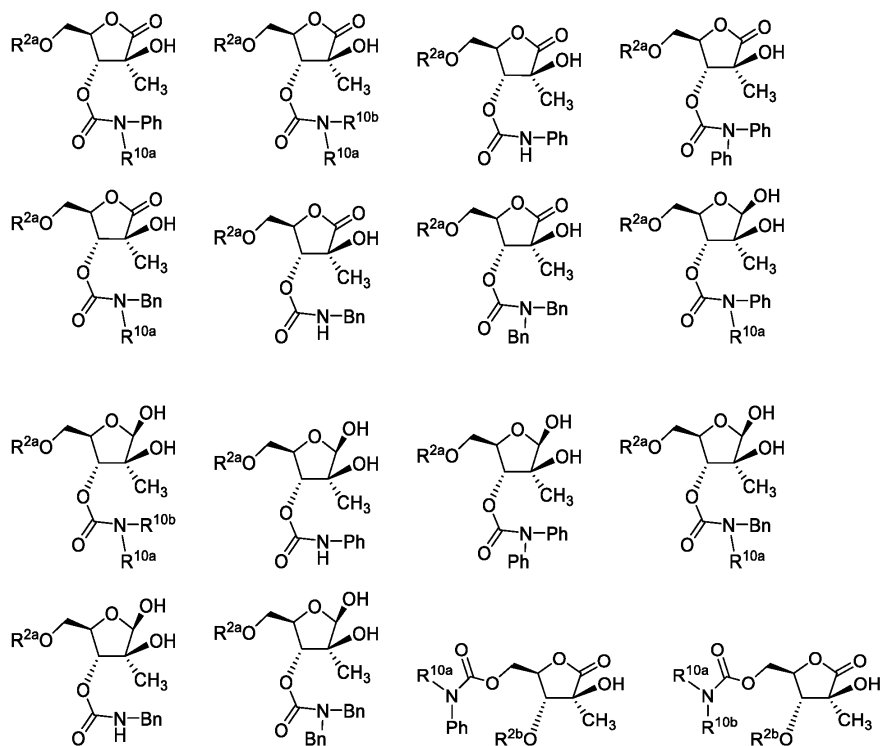
[0366]



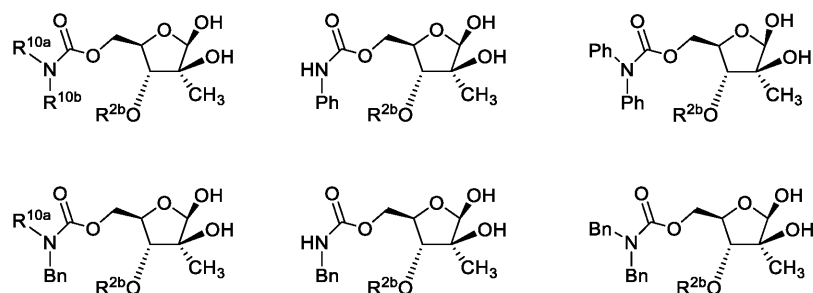
[0367]

[0368]

화학식 IIA 및 IIIA의 카르바메이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

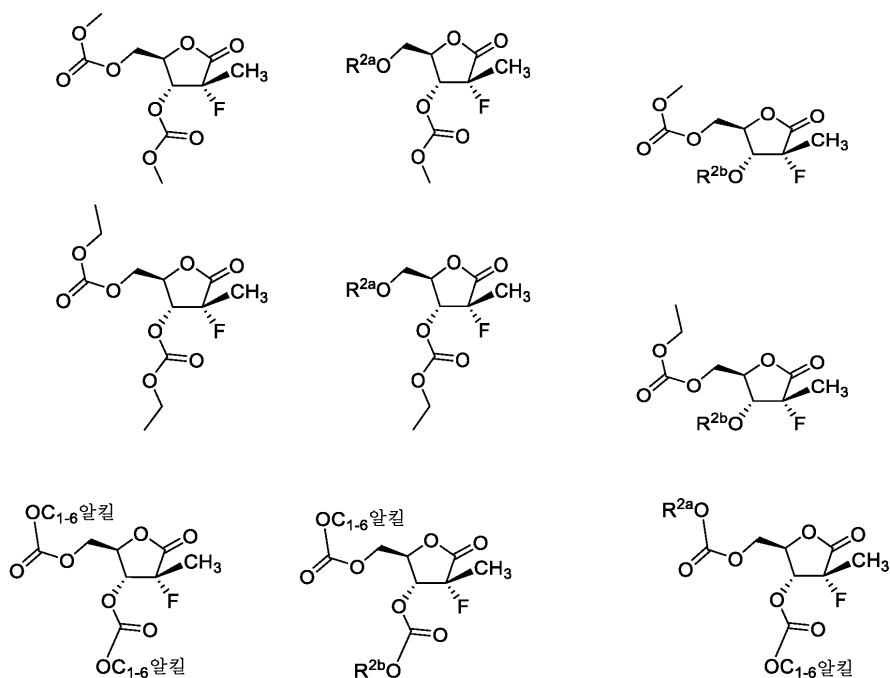


[0369]



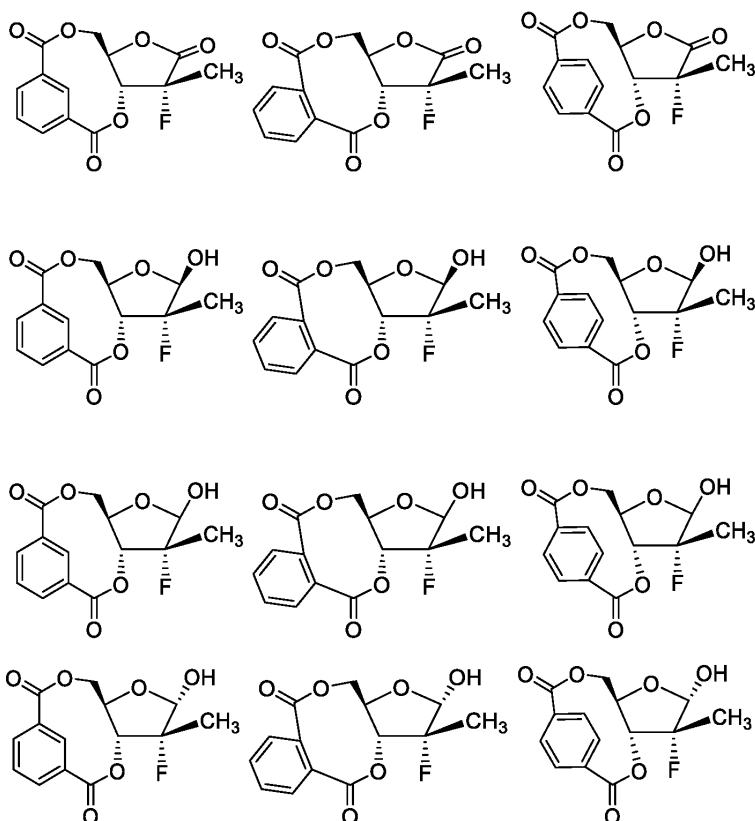
[0370]

[0371] 화학식 II' 및 III'의 카르보네이트 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0372]

[0373] 화학식 II' 및 III'의 가교된 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



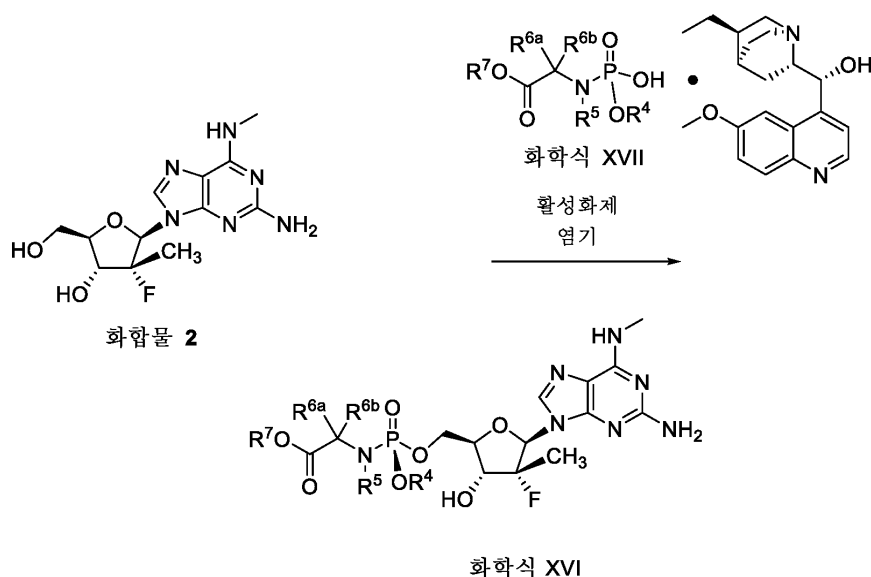
[0374]

[0375] <추가 실시양태>

[0376] 1. 특정 실시양태에서, 하기 단계를 포함하는, 화학식 XVI의 부분입체이성질체 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드의 제조 방법이 제공되고, 여기서 화학식 XVI의 뉴클레오타이드는 약 90% 초과로 순수하다:

[0377] (a) 뉴클레오시드 화합물 2를 화학식 XVII의 화합물인 디히드로퀴닌 염, 및 활성화제 및 염기와 접촉시켜 화학

식 XVI의 부분입체이성질체 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 획득하는 단계:



[0378]

;

[0379]

(b) 임의로 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 추가로 정제하여 순도를 증가시키는 단계;

[0380]

여기서:

[0381]

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, 또는 아릴이고;

[0382]

R⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0383]

R^{6a} 및 R^{6b}는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₇시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0384]

R⁷은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬이다.

[0385]

2. 실시양태 1에 있어서, R⁴가 아릴인 방법.

[0386]

3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, R⁵가 수소인 방법.

[0387]

4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 방법.

[0388]

5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}가 수소 및 메틸인 방법.

[0389]

6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, R⁷이 C₁₋₆알킬인 방법.

[0390]

7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 HOBt ((1-히드록시벤조트리아졸), PyBOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리 (피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (3-[비스(디메틸아미노)메틸리우밀]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트), HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트), 및 TBTU (O-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)로부터 선택되는 것인 방법.

[0391]

8. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

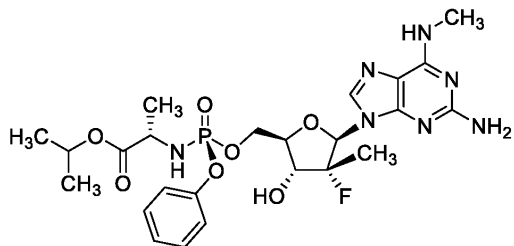
[0392]

9. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메

틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

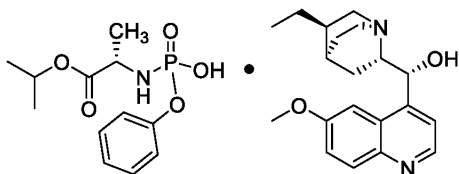
- [0393] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 염기가 NR_3 이고, R이 각 경우에 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 벤질 및 알릴로부터 선택될 수 있고, 여기서 적어도 1개의 R이 수소가 아닌 것인 방법.
- [0394] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, 염기가 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민) 또는 NEt_3 (트리에틸아민)인 방법.
- [0395] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, 염기가 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민)인 방법.
- [0396] 13. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 염기가 퀴닌인 방법.
- [0397] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 단계 (a)가 극성 비양성자성 용매 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0398] 15. 실시양태 13에 있어서, 용매가 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술피드 (DMSO), 아세톤 및 N-메틸피롤리돈으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0399] 16. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 단계 (a)가 디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 아세토니트릴 (MeCN), 디메틸 술피드 (DMSO), 아세톤 및 N-메틸피롤리돈으로부터 선택된 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0400] 17. 실시양태 16에 있어서, 용매의 혼합물이 디클로로메탄 (DCM) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (2-MeTHF)을 포함하는 것인 방법.
- [0401] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b) 전의 $\text{S}_\text{p}:\text{R}_\text{p}$ 부분입체이성질체의 비가 약 60:40 초과인 방법.
- [0402] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b) 전의 $\text{S}_\text{p}:\text{R}_\text{p}$ 부분입체이성질체의 비가 약 70:30 초과인 방법.
- [0403] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b) 전의 $\text{S}_\text{p}:\text{R}_\text{p}$ 부분입체이성질체의 비가 약 80:20 초과인 방법.
- [0404] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b) 전의 $\text{S}_\text{p}:\text{R}_\text{p}$ 부분입체이성질체의 비가 약 90:10 초과인 방법.
- [0405] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, 화학식 XVI의 뉴클레오티드가 약 98% 초과로 순수한 것인 방법.
- [0406] 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, 화학식 XVI의 뉴클레오티드가 약 99% 초과로 순수한 것인 방법.
- [0407] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b)의 정제가 선택적 결정화인 방법.
- [0408] 25. 실시양태 24에 있어서, 결정화가 극성 유기 용매 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0409] 26. 실시양태 24 또는 25에 있어서, 결정화가 알킬 에스테르 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0410] 27. 실시양태 24-26 중 어느 하나에 있어서, 결정화가 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0411] 28. 실시양태 24에 있어서, 결정화가 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0412] 29. 실시양태 24 또는 28에 있어서, 결정화가 극성 유기 용매 및 방향족 용매의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0413] 30. 실시양태 24, 28 및 29 중 어느 하나에 있어서, 결정화가 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물 중에서 수행되는 것인 방법.
- [0414] 31. 실시양태 1-30 중 어느 하나에 있어서, 화학식 XVI의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계 (c)를 추가로 포함하는 방법.
- [0415] 32. 실시양태 31에 있어서, 제약상 허용되는 염이 헤미살페이트 염인 방법.

[0416] 33. 실시양태 1-32 중 어느 하나에 있어서, 화학식 XVI의 화합물이 하기 구조를 갖고,



[0417]

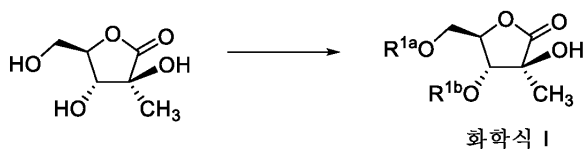
[0418] 화학식 XVII의 화합물이 하기 구조를 갖는 것인 방법.



[0419]

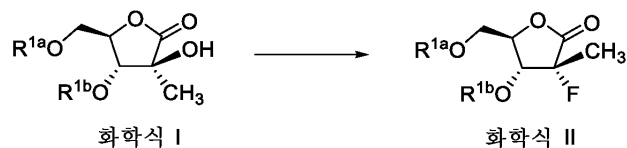
[0420] 34. 특정 실시양태에서, 하기 단계를 포함하는 화합물 2의 제조 방법이 제공된다:

[0421] (a) 5' 및 3' 히드록실에서 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온을 보호하여 화학식 I의 화합물을 획득하는 단계:



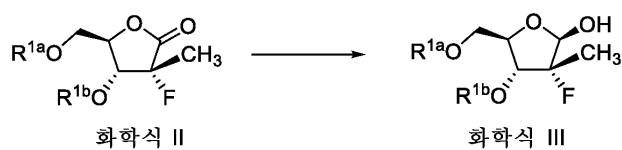
[0422]

[0423] (b) 화학식 I의 화합물을 화학식 II의 화합물로 전환시키는 단계:



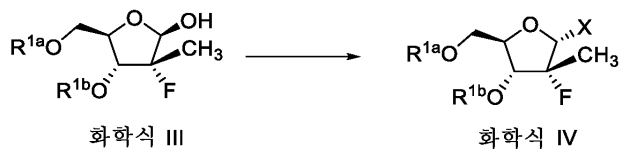
[0424]

[0425] (c) 화학식 II의 화합물을 환원시켜 화학식 III의 화합물을 획득하는 단계:



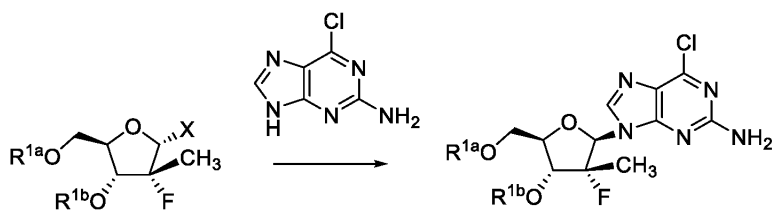
[0426]

[0427] (d) 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 전환시키는 단계:



[0428]

[0429] (e) 화학식 IV의 화합물을 2-아미노-6-클로로푸린으로의 친핵성 치환을 통해 화학식 V의 화합물로 전환시키는 단계:

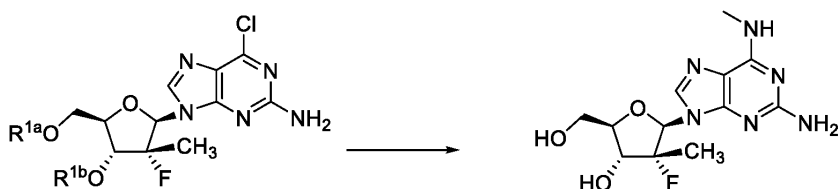


화학식 IV

화학식 V

; 및

(f) 화학식 V의 화합물을 화합물 2로 전환시키는 단계:



화학식 V

화합물 2

여기서:

R^{1a} 및 R^{1b} 는 산소 보호기이고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-CH_2$ -페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 또는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수 있고;

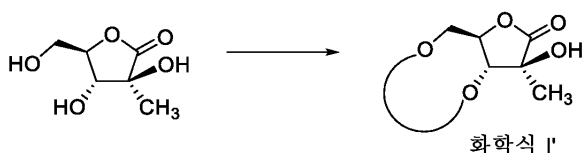
X는 Cl, Br 또는 OAc이다.

35. 실시양태 34에 있어서, X가 Br인 방법.

36. 실시양태 34 또는 35에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b} 가 $-C(O)OtBu$ 인 방법.

37. 특정 실시양태에서, 하기 단계를 포함하는 화합물 2의 제조 방법이 제공된다:

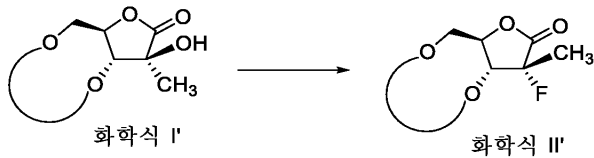
(a) 5' 및 3' 히드록실에서 (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온을 보호하여 가교 구조를 형성하여 화학식 I'의 화합물을 수득하는 단계:



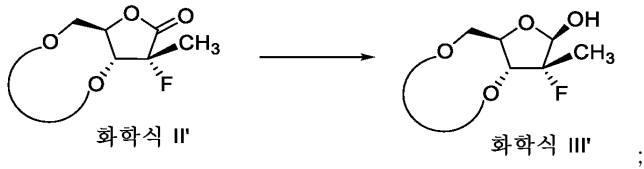
화학식 I'

;

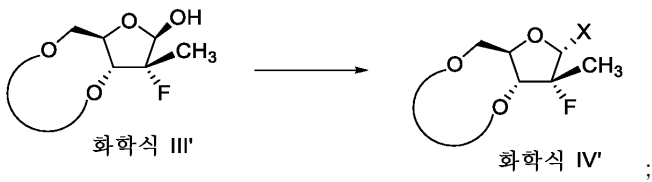
(b) 화학식 I'의 화합물을 화학식 II'의 화합물로 전환시키는 단계:



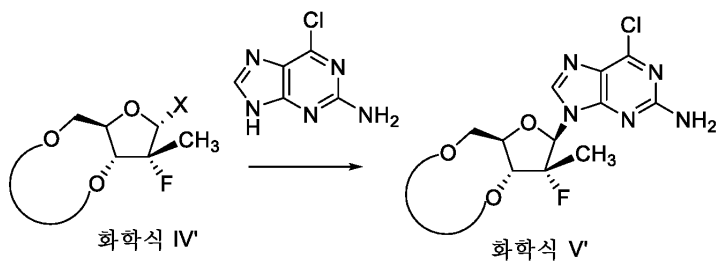
(c) 화학식 II'의 화합물을 환원시켜 화학식 III'의 화합물을 수득하는 단계:



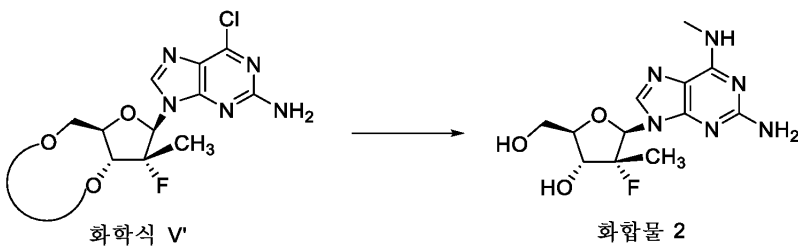
(d) 화학식 III'의 화합물을 화학식 IV'의 화합물로 전환시키는 단계:



(e) 화학식 IV'의 화합물을 2-아미노-6-클로로퓨린으로의 친핵성 치환을 통해 화학식 V'의 화합물로 전환시키는 단계:

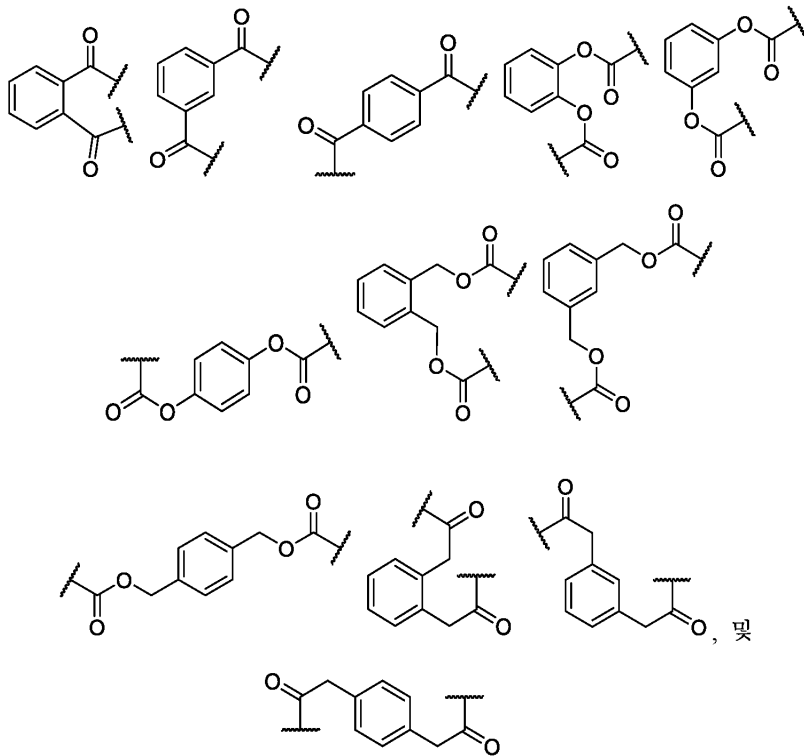


(f) 화학식 V'의 화합물을 화합물 2로 전환시키는 단계:



여기서:

가교 구조는 하기로부터 선택되고:



[0456]

;

[0457]

X는 Cl, Br 또는 OAc이다.

[0458]

38. 실시양태 34-37 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b)가 술폰일 플루오라이드/TREAT·HF 혼합물 (SO_2F_2 , $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$), DAST (Et_2NSF_3), 및 모르폴리노황 트리플루오라이드 (Morph-DAST)로부터 선택된 플루오린화제를 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0459]

39. 실시양태 34-38 중 어느 하나에 있어서, 단계 (c)가 DIBAL-H (디이소부틸알루미늄 히드라이드), NaBH_4 , Red-Al® (소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드) 및 LiAlH_4 (수소화알루미늄리튬)로부터 선택된 환원제를 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0460]

40. 실시양태 34-39 중 어느 하나에 있어서, 단계 (d)가 트리페닐포스핀 및 디브로모히단토인을 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0461]

41. 실시양태 34-40 중 어느 하나에 있어서, 단계 (e)가 소듐 tert-부톡시드, 포타슘 tert-부톡시드, 소듐 tert-펜톡시드, 포타슘 tert-펜톡시드, 리튬 디이소프로필아미드 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로부터 선택된 비-친핵성 염기를 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0462]

42. 실시양태 34-41 중 어느 하나에 있어서, 단계 (f)가 하기 단계를 추가로 포함하는 것인 방법:

[0463]

(f.1) 화학식 V 또는 V'의 화합물을 메틸아민 (NH_2Me)과 반응시켜 조 혼합물을 획득하는 단계; 및

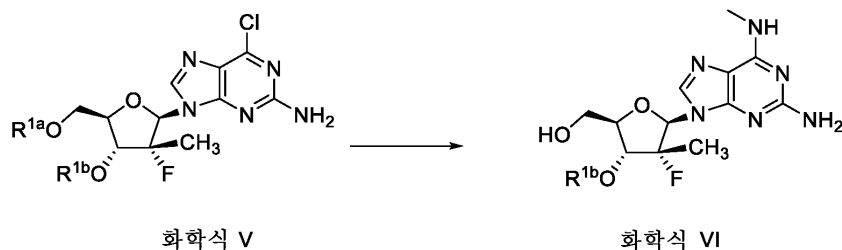
[0464]

(f.2) 단계 (f.1)의 조 혼합물을 탈보호 조건 하에 반응시켜 화합물 2를 획득하는 단계.

[0465]

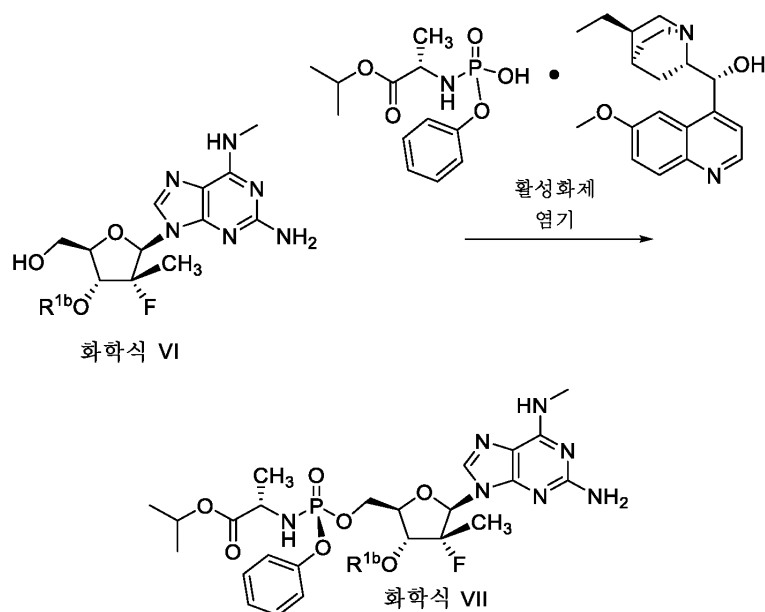
43. 실시양태 42에 있어서, 탈보호 조건이 DBU 및 메탄올인 방법. 44. 특정 실시양태에서, 하기 단계를 포함하는 화학식 VII의 화합물의 제조 방법이 제공된다:

[0466] (a) 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 전환시키는 단계



[0467]

[0468] (b) 화학식 VI의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 VII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 획득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과하는 것인 단계



[0469]

[0470] 여기서:

[0471] R^{1a} 및 R^{1b}는 산소 보호기이고;

[0472] R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₆알킬, -C(O)O-벤질 또는 -CH₂-페닐이고, 여기서 페닐 기는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0473] R^{1a} 및 R^{1b} 중 적어도 1개는 -C(O)OC₁₋₂₀알킬, -C(O)OC₂₋₂₀알케닐, 또는 -C(O)NR^{10a}R^{10b}이고;

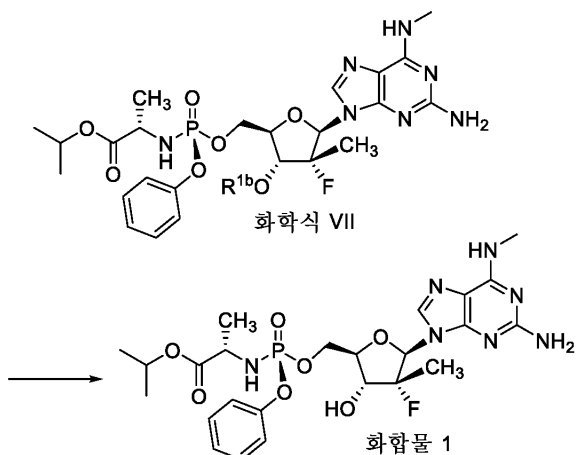
[0474] R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 수소, C₁₋₂₀알킬, C₂₋₂₀알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₂₀알킬, C₂₋₂₀알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0475] 45. 실시양태 44에 있어서, 단계 (a)가 메틸아민을 사용한 단일 변환으로 수행되는 것인 방법.

[0476] 46. 실시양태 44 또는 45에 있어서, 단계 (b)에서의 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

[0477] 47. 실시양태 44-46 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b)에서의 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

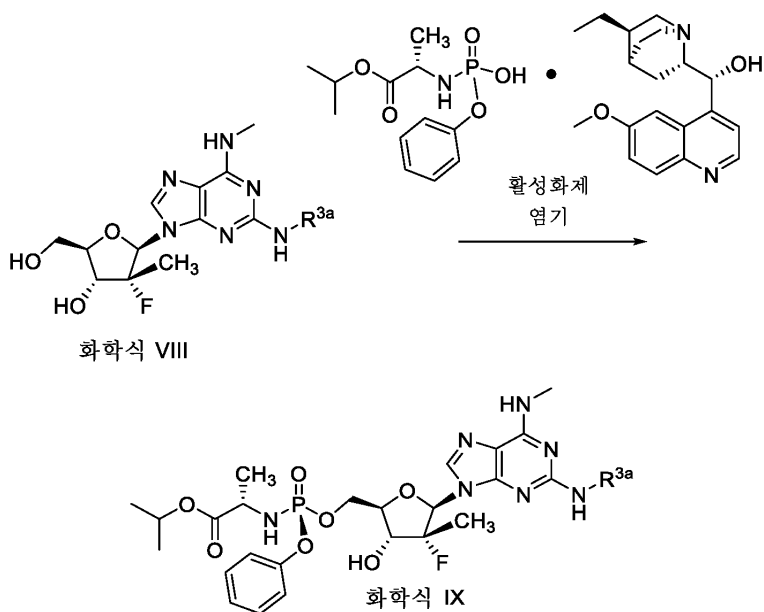
[0478] 48. 실시양태 44-47 중 어느 하나에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 단계 (c)를 추가로 포함하는 방법.



[0479]

[0480] 49. 실시양태 48에 있어서, 단계 (c)가 메탄올 중 DBU를 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0481] 50. 특정 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 IX의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 수득함으로써 화학식 IX의 화합물을 제조하는 방법이 제공되고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과한다:



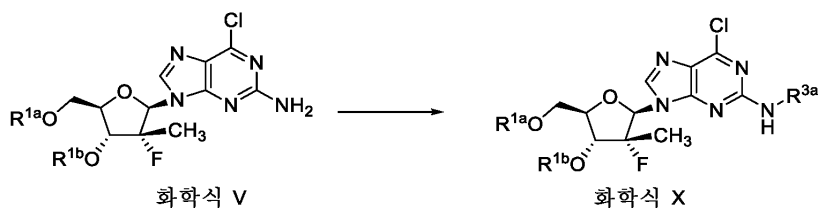
[0482]

[0483] 여기서:

[0484] R^{3a}는 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.

[0485] 51. 실시양태 50에 있어서, 하기 단계로 이루어진 방법에 의해 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하는 방법:

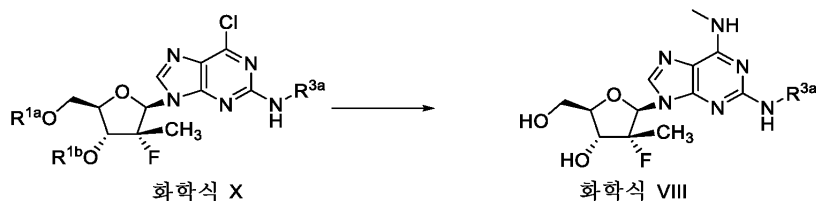
[0486] (a) 화학식 V의 화합물을 N²-위치에서 보호하여 화학식 X의 화합물을 수득하는 단계:



[0487]

[0488]

(b) 화학식 X의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 전환시키는 단계:



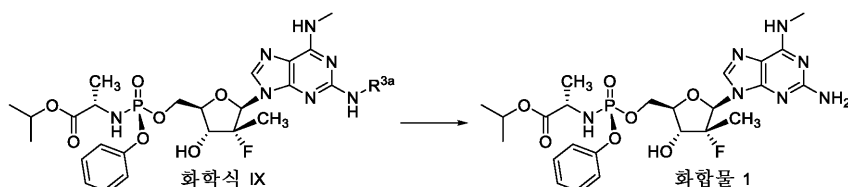
[0489]

[0490]

52. 실시양태 51에 있어서, 단계 (b)가 메틸아민 (NH_2Me)을 사용한 단일 변환으로 수행되는 것인 방법.

[0491]

53. 실시양태 50-52 중 어느 하나에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



[0492]

[0493]

54. 실시양태 53에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 Pd/C 및 수소와 반응시킴으로써 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

[0494]

55. 실시양태 53에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 DCM 중 HCl과 반응시킴으로써 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

[0495]

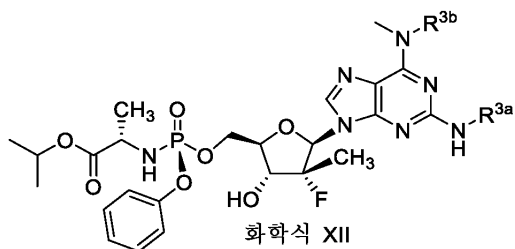
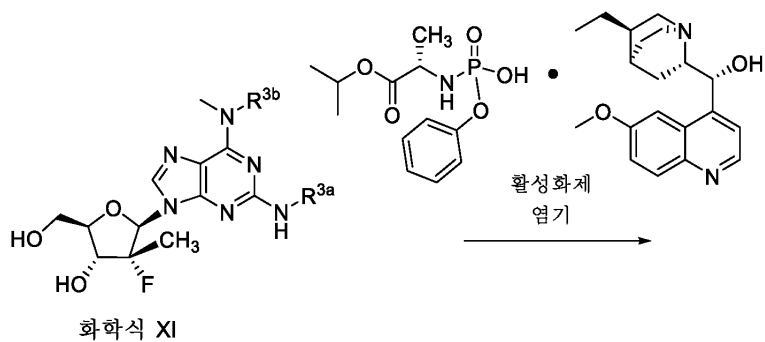
56. 실시양태 50-55 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

[0496]

57. 실시양태 50-56 중 어느 하나에 있어서, 염기가 DIPEA (다이소프로필에틸아민)인 방법.

[0497]

58. 특정 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 XII의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 수득함으로써 화학식 XII의 화합물을 제조하는 방법이 제공되고, 여기서 S_p -부분입체이성질체는 R_p -부분입체이성질체를 초과한다:



[0498]

[0499]

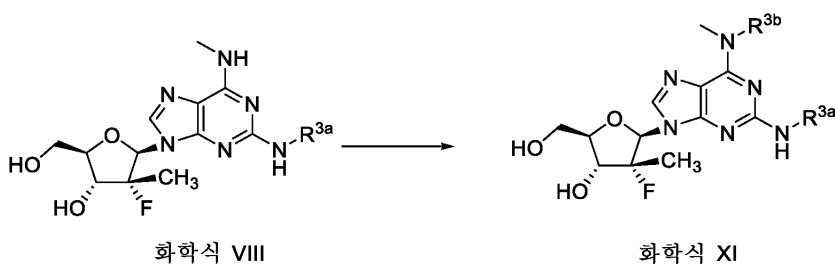
여기서:

[0500]

R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.

[0501]

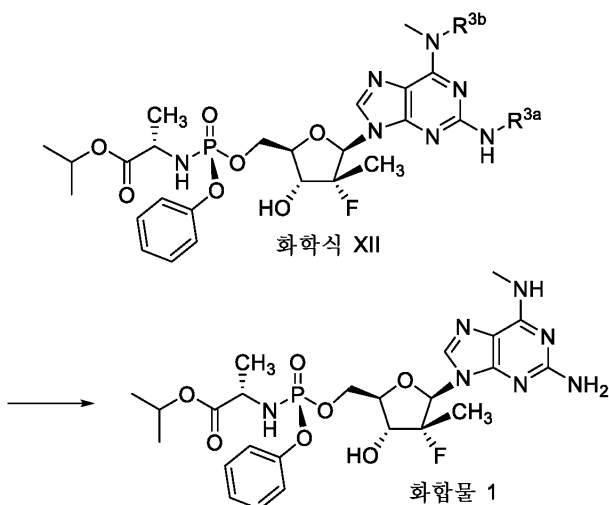
59. 실시양태 58에 있어서, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



[0502]

[0503]

60. 실시양태 58 또는 59에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법:



[0504]

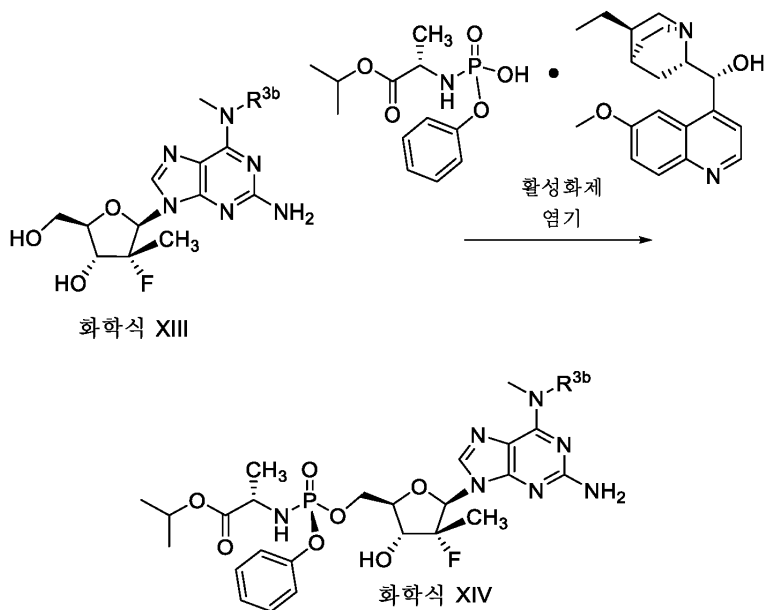
[0505]

61. 실시양태 60에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 DCM 중 HCl을 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

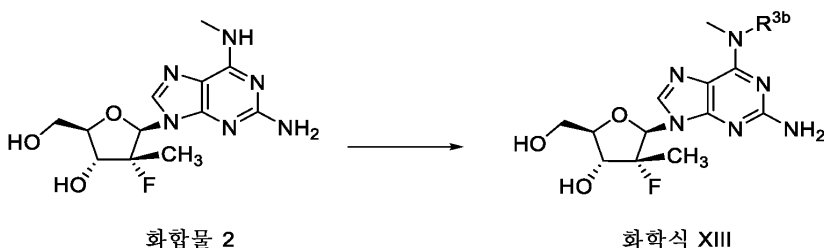
[0506]

62. 실시양태 60에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 Pd/C 및 수소를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

- [0507] 63. 실시양태 60에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 DBU 및 MeOH를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.
- [0508] 64. 실시양태 58-63 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베닐 헥사플루오로포스페이트)인 방법.
- [0509] 65. 실시양태 58-64 중 어느 하나에 있어서, 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.
- [0510] 66. 특정 실시양태에서, 화학식 XIII의 화합물을 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 반응시켜 화학식 XIV의 보호된 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포라미데이트 뉴클레오타이드를 수득함으로써 화학식 XIV의 화합물을 제조하는 방법이 제공되고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체를 초과한다:

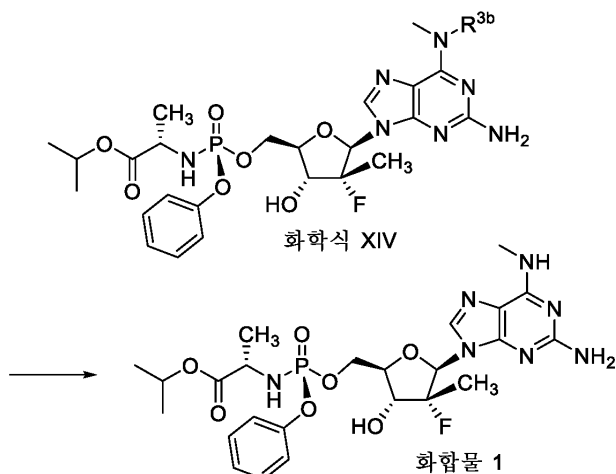


- [0511] 여기서:
- [0512] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 tert-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 벤질 및 p-메톡시벤질로부터 선택된다.
- [0514] 67. 실시양태 66에 있어서, 화합물 2를 화학식 XIII의 화합물로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.



[0515]

[0516] 68. 실시양태 66 또는 67에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 화합물 1로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법:



[0517]

[0518] 69. 실시양태 68에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 DCM 중 HCl을 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

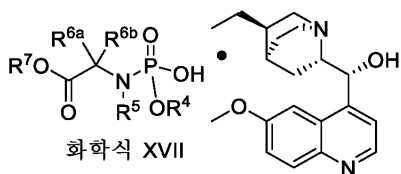
[0519] 70. 실시양태 68에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 Pd/C 및 수소를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

[0520] 71. 실시양태 68에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 DBU 및 MeOH를 사용하여 화합물 1로 전환시키는 것인 방법.

[0521] 72. 실시양태 66-71 중 어느 하나에 있어서, 활성화제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 또는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)인 방법.

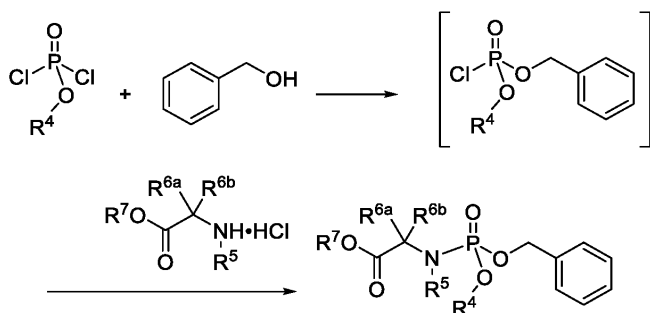
[0522] 73. 실시양태 66-72 중 어느 하나에 있어서, 염기가 DIPEA (디이소프로필에틸아민)인 방법.

[0523] 74. 특정 실시양태에서 하기 단계를 포함하는 화학식 XVII의 화합물의 제조 방법이 제공된다:



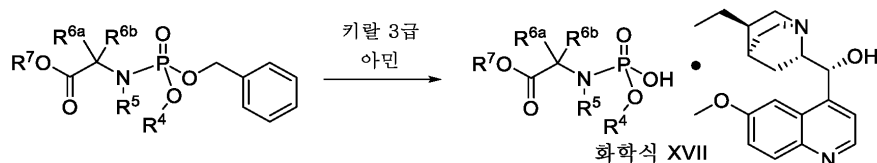
[0524]

[0525] (a) 적절하게 치환된 디클로로포스페이트를 벤질 알콜과 커플링시켜 적절하게 치환된 벤질 포스포로클로리데이트를 단리 없이 생성하고, 후속적으로 치환된 벤질 포스포로클로리데이트를 적절하게 치환된 아미노산과 반응시켜 벤질포스포아미데이트를 수득하는 단계:



[0526]

[0527] (b) 벤질 포스포아미데이트를 퀸 및 디히드로퀸으로부터 선택된 키랄 3급 아민의 존재 하에 탈벤질화하여 화학식 XVII의 화합물을 수득하는 단계:



[0528]

[0529] 여기서:

[0530] R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

[0531] R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0532] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0533] R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

[0534] 75. 실시양태 74에 있어서, R^4 가 아릴인 방법.

[0535] 76. 실시양태 74 또는 75에 있어서, R^4 가 페닐인 방법.

[0536] 77. 실시양태 74-76 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 수소인 방법.

[0537] 78. 실시양태 74-77 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 방법.

[0538] 79. 실시양태 74-78 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 가 수소 및 메틸인 방법.

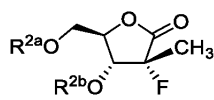
[0539] 80. 실시양태 74-79 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 방법.

[0540] 81. 실시양태 74-80 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 이소프로필인 방법.

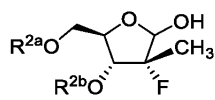
[0541] 82. 실시양태 74-81 중 어느 하나에 있어서, 단계 (b)가 Pd/C 및 수소를 사용하여 수행되는 것인 방법.

[0542] 83. 실시양태 74-82 중 어느 하나에 있어서, 디히드로퀴닌이 단계 (b)에서 사용되는 것인 방법.

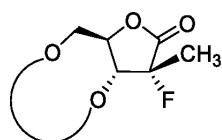
[0543] 84. 특정 실시양태에서, 화학식 IIA, IIIA, II' 또는 III'의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.



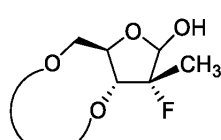
화학식 IIA



화학식 IIIA



화학식 II'



화학식 III'

[0544]

[0545] 여기서:

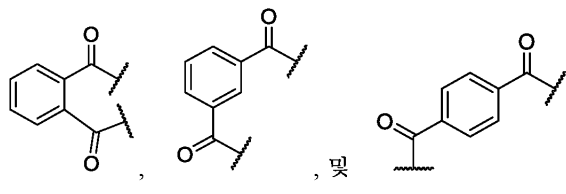
[0546] R^{2a} 및 R^{2b} 는 산소 보호기이고;

[0547] R^{2a} 및 R^{2b} 중 적어도 1개는 $-C(O)OC_{1-20}$ 알킬, $-C(O)OC_{2-20}$ 알케닐, 또는 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 이고;

[0548] R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 수소, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고,

[0549] R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0550] 가교 구조는 하기로부터 선택되고:



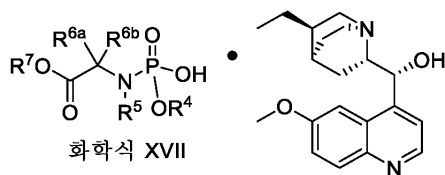
[0551] , 및 ,

[0552] 이는 알콕시, 히드록시, 니트로, 브로모, 클로로, 플루오로, 아지도 및 할로알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환된다.

[0553] 85. 실시양태 84에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 가 $-C(O)OtBu$ 인 화합물.

[0554] 86. 실시양태 84에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b} 가 $-C(O)OMe$ 인 화합물.

[0555] 87. 특정 실시양태에서, 화학식 XVII의 화합물이 제공된다:



[0556]

[0557] 여기서:

[0558] R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 또는 아릴이고;

[0559] R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0560] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0561] R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

[0562] 88. 실시양태 87에 있어서, R^4 가 아릴인 화합물.

[0563] 89. 실시양태 87 또는 88에 있어서, R^4 가 페닐인 화합물.

[0564] 90. 실시양태 87-89 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

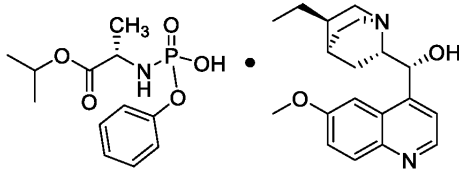
[0565] 91. 실시양태 87-90 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 중 적어도 1개가 수소인 화합물.

[0566] 92. 실시양태 87-91 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 가 수소 및 메틸인 화합물.

[0567] 93. 실시양태 87-92 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 화합물.

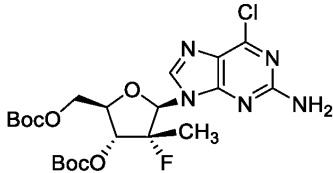
[0568] 94. 실시양태 87-93 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 이소프로필인 화합물.

[0569] 95. 실시양태 87-94 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조의 화합물:



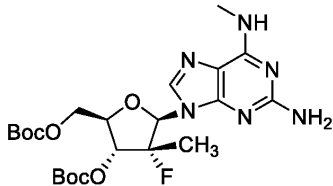
[0570]

[0571] 96. 특정 실시양태에서, 하기 구조의 화합물이 제공된다:



[0572]

[0573] 97. 특정 실시양태에서, 하기 구조의 화합물이 제공된다:

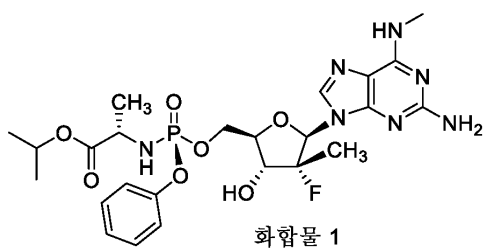
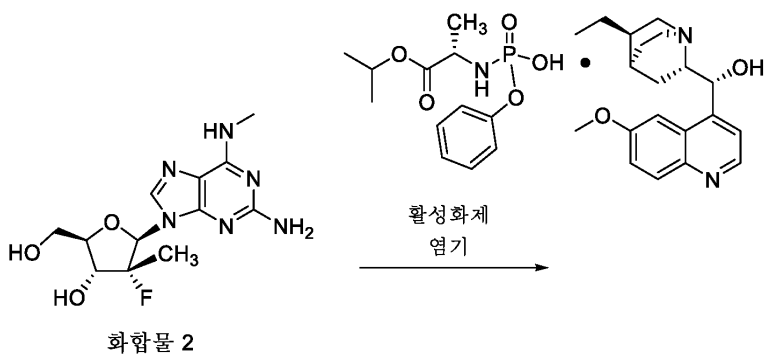


[0574]

[0575] 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 뉴클레오시드 화합물 2의 커플링:

[0576] 본 발명의 한 측면에서, 화합물 1의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드를 합성하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0577] (a) 뉴클레오시드 화합물 2를 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염과 접촉시켜 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드 화합물 1을 수득하고, 여기서 S_p-부분입체이성질체는 R_p-부분입체이성질체에 비해 실질적으로 과량인 단계:



[0578]

; 및

[0579] (b) 추가로 임의로, 예를 들어 선택적 결정화에 의해, 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴

클레오티드 화합물 1을 정제하여 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-화합물 1을 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90% 초과, 또는 심지어 약 95% 초과 또는 심지어 약 99% 또는 그 초과인 단계.

[0580] 한 실시양태에서, 활성화제는 COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트)이다.

[0581] 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)이다.

[0582] 일부 실시양태에서, 대안적 활성화제, 전형적으로 HOBt ((1-히드록시벤조트리아졸), PyBOP (벤조트리아졸-1-일 옥시트리(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU (3-[비스(디메틸아미노)메틸리우밀]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트), HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), 및 TBTU (0-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벤조트리아졸계 활성화제가 사용된다.

[0583] 대안적 활성화제의 추가의 비제한적 예는 AOMP (5-(7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)-3,4-디히드로-1-메틸 2H-피롤륨 헥사클로로안티모네이트), AOP ((7-아자벤조트리아졸-1-일)옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), BDDC (비스(4-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔릴)-메틸-카르보디이미드), BDMP (5-(1H-벤조트리아졸-1-일 옥시)-3,4-디히드로-1-메틸 2H-피롤륨 헥사클로로안티모네이트), BDP (벤조트리아졸-1-일 디에틸포스페이트), BEC (N-tert-부틸-N'-에틸카르보디이미드), BEMT (2-브로모-3-에틸-4-메틸티아졸륨 테트라플루오로보레이트), BEP (2-브로모-1-에틸 피리디늄 테트라플루오로보레이트), BEPH (2-브로모-1-에틸 피리디늄 헥사클로로안티모네이트), BMP-Cl (N,N'-비스모르폴리노포스핀산 클로라이드), Boc (t-부틸옥시카르보닐), BOMP (2-(벤조트리아졸-1-일옥시)-1,3-디메틸-2-피롤리딘-1-일-1,3,2-디아자포스포리디늄 헥사플루오로포스페이트), BOP (벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), BOP-Cl (N,N'-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드), BroP (브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), Bsmoc (1,1-디옥소벤조비티오젠-2-일메틸옥시카르보닐), Bspoc (2-(tert-부틸술포닐)-2-프로필옥시카르보닐), Bts-Fmoc (2,7-비스(트리메틸실릴)-9-플루오레닐메틸옥시카르보닐), BTFFH (비스(테트라메틸렌)플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), BPMP (1-(1H-벤조트리아졸-1-일옥시)페닐메틸렌 피롤리디늄 헥사클로로안티모네이트), BTC (트리포스젠), BTCFH (비스(테트라메틸렌)클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, (PyClU)), Bts-Cl (벤조티아졸-2-술포닐 클로라이드), Cbz, Z (벤질옥시카르보닐), CDMT (2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진), CC (시아누릭 클로라이드), CDPOP (펜타클로로페닐 디페닐포스페이트), CDPF (펜타클로로페닐 디페닐포스피네이트), CF (시아누릭 플루오라이드), CF₃-BOP ([6-(트리플루오로메틸)벤조트리아졸-1-일]-N옥시 트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), CF₃-HBTU (2-6-(트리플루오로메틸)-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), CF₃-NO₂-PyBOP (4-니트로-6-(트리플루오로메틸)벤조트리아졸-1-일)-옥시 트리스(피롤리디노)), 6-Cl-HOBI (6-클로로-N-히드록시-2-페닐벤즈이미다졸 포스포늄 헥사플루오로포스페이트), CF₃-PyBOP (6-(트리플루오로메틸)-벤조트리아졸-1-일)-N-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), 6-Cl-HOBt (6-클로로-1-히드록시벤조트리아졸), CIC (N-시클로헥실,N'-이소프로필 카르보디이미드), CIP (2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트), ClO₂P (클로로-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), CMBI (2-클로로-1,3-디메틸 1H-벤즈이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트), CMPI (2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드), COMU (1-(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노모르폴리노메틸렌)메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), Cpt-Cl (1-옥소-클로로포스폴란), CPC (N,N'-디시클로펜틸 카르보디이미드), CPP (2-클로로-1,3-디메틸피리미디늄헥사플루오로포스페이트), DCC (N,N'-디시클로헥실카르보디이미드), DCMT (2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진), DECP (디에틸시아노포스포네이트), DEPAT (3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-피리디노-트리아진-4-(3H)-온), DKP (2,5-디케토피페라진), DEBP (디에틸 2-(3-옥소-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소솔폰아졸릴)포스포네이트), DEPB (디에틸 포스포로브로미데이트), DEPBO (N-디에톡시포스포릴 벤족사졸론), DEPBT (3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온), DEPC (디페닐 포스포로클로리데이트), DEFFH (1,2-디에틸-3,3-테트라메틸렌 플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DFIIH (1,3-디메틸-2-플루오로-4,5-디히드로-1H-이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트), DIC (N,N'-디이소프로필카르보디이미드), DMCH (N-(클로로(모르폴리노)메틸렌)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), DMCT (2-클로로-4,6-디메틸-1,3,5-트리아진), DMFFH (1,2-디메틸-3,3-테트라메틸렌플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DMFH (N-(플루오로(모르폴리노)메틸렌)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), DMTHM (4-(4,6-디메톡시[1,3,5]트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드), DNAs (3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일 2,4-

디니트로벤젠술포네이트), DNBs (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일 2,4-디니트로벤젠술포네이트), DOMP (5-(30,40-디히드로-40-옥소-10,20,30-벤조트리아진-30-일옥시)-3,4-디히드로-1-메틸-2H-피롤륨 핵사클로로안티모네이트), DOPBO (N-(2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리나닐)-벤족사졸론), DOPBT (3-[O-(2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리나닐)-옥시]-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온), DOEPBI (인산 디에틸 에스테르 2-페닐벤즈이미다졸-1-일 에스테르), DOPPBI (인산 디페닐-2-페닐벤즈이미다졸-1-일 에스테르), DPPBI (디페닐포스핀산 2-페닐벤즈이미다졸-1-일 에스테르), DPPAT (3-(디페녹시포스포틸옥시)-1,2,3-피리디노-트리아진-4-(3H)-온), DPP-Cl (디페닐포스핀산 클로라이드), DPPA (디페닐포스포틸 아지드), Dtb-Fmoc (2,7-디-tert-부틸-9-플루오레닐메틸옥스카르보닐), EDC (1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드), FDMP (3,5-비스(트리플루오로메틸페닐)페닐 디페닐포스피네이트), FDPP (펜타플루오로페닐 디페닐 포스피네이트), FEP (2-플루오로-1-에틸 피리디늄 테트라플루오로보레이트), FEPH (2-플루오로-1-에틸 피리디늄 핵사클로로안티모네이트), FIP (2-플루오로-1,3-디메틸이미다졸리디늄핵사플루오로포스페이트), Fmoc (9-플루오레닐메틸옥스카르보닐), FOMP 2H-피롤륨(5-(펜타플루오로페닐옥시)-3,4-디히드로-1-메틸-핵사클로로안티모네이트), HAE2PipU (O-(1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일)-1,1-디에틸-3,3-펜타메틸렌우로늄), HAE2PyU (O-(1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일)-1,1-디에틸-3,3-테트라메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAM2PipU (O-(1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일)-1,1-디메틸-3,3-펜타메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAM2PyU (O-(1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일)-1,1-디메틸-3,3-테트라메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAMTU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,3-디메틸-1,3-트리메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAMDU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,3-디메틸-1,3-디메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAPipU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-비스(펜타메틸렌)우로늄 핵사플루오로포스페이트), HAPyU (1-(1-피롤리디닐-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌)피롤리디늄 핵사플루오로포스페이트 N-옥시드), HAPyTU (1-(1-피롤리디닐-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌)피롤리디늄 핵사플루오로포스페이트 N-술포이드), HAPTU (7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3-트리메틸-1-페닐우로늄 핵사플루오로포스페이트), HATTU (S-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HATU (O-(1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBE2PipU (O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1-디에틸-3,3-펜타메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBE2PyU (O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1-디에틸-3,3-테트라메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBM2PipU (O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1-디메틸-3,3-펜타메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBM2PyU (O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1-디메틸-3,3-테트라메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBMTU (O-(벤조트리아졸-1-일)-1,3-디메틸-1,3-트리메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBPTU ((7-벤조트리아졸-일)-1,1,3-트리메틸-1-페닐우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBTeU (O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBMDU (O-(벤조트리아졸-1-일)-1,3-디메틸-1,3-디메틸렌우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBPIpU (O-(벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-비스(펜타메틸렌)우로늄 핵사플루오로포스페이트), HBPyU (O-(벤조트리아졸-1-일)옥시비스(피롤리디노)-우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDATU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-5-아자벤조-1,2,3-트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDAPyU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-5-아자벤조-1,2,3-트리아진-3-일)-1,1,3,3-비스(테트라메틸렌)우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDTU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDATU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-5-아자벤조-1,2,3-트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDMA (1-((디메틸아미노)-(모르폴리노)메틸렌)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리디늄 핵사플루오로포스페이트-3-옥시드), 4-HDMA (3-((디메틸아미노)-(모르폴리노)메틸렌)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리디늄 핵사플루오로포스페이트-1-옥시드), HDMB (1-((디메틸아미노)-(모르폴리노)메틸렌)-1H-벤조트리아졸륨 핵사플루오로포스페이트-3-옥시드), HDMC (6-클로로-1-((디메틸아미노)-(모르폴리노)-메틸렌)-1H-벤조트리아졸륨 핵사플루오로포스페이트-3-옥시드), 6-6-HDMFB (6-트리플루오로메틸-1-((디메틸아미노)-(모르폴리노)메틸렌)-1H-벤조트리아졸륨 핵사플루오로포스페이트-3-옥시드), HDMODC (1-[(1-(디시아노메틸렌아미노옥시)-디메틸아미노모르폴리노메틸렌)]메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트), HDMODEC (1-[(1,3-디에티옥시-1,3-디옥스포판-2-일리덴아미노옥시)-디메틸아미노-모르폴리노메틸렌]]메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트), HDMOPC (N-[(시아노(피리딘-2-일)메틸렌아미노옥시)-(디메틸아미노)메틸렌]-N-모르폴리노메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트), HDMP (1-((디메틸아미노)-(모르폴리노))옥시피롤리딘-2,5-디온 메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트), HDMPf (1-((디메틸아미노)-(모르폴리노))옥시펜타플루오로페닐메텐이미늄 핵사플루오로포스페이트), HDmPyODC (1-[(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-디메틸아미노피롤리디노메틸렌)]메탄아미늄 핵사플루오로포스페이트), HDPyU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-1,1,3,3-비스(테트라메틸렌)우로늄 핵사플루오로포스페이트), HDTMA (1-((디메틸아미노)(티오모르폴리노)메틸렌)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리디늄 핵사플루오로포스페이트-

3-옥시드), HDTMB (1-((디메틸아미노)(티오모르폴리노)메틸렌)-1H-벤조트리아졸륨 헥사플루오로포스페이트-3-옥시드), HDmPyODeC (1-[(1,3-디에티옥시-1,3-디옥소프로판-2-일리덴아미노옥시)-(디메틸아미노) 피롤로디노메틸렌])메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), HDmPyOC (1-[(1-(시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)-(디메틸아미노)-피롤로디노메틸렌])메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), HMPyODC (1-((디시아노메틸렌아미노옥시)모르폴리노메틸렌)피롤리딘 헥사플루오로포스페이트), HMPyOC (1-((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)(모르폴리노)메틸렌)피롤리딘 헥사플루오로포스페이트), HOAt (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸), 4-HOAt (4-아자-1-히드록시벤조트리아졸), 5-HOAt (5-아자-1-히드록시벤조트리아졸), 6-HOAt (6-아자-1-히드록시벤조트리아졸), HOBI (N-히드록시-2-페닐벤즈이미다졸), HOCt (에틸-1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트), HODhbt (3,4-디히드로-3-히드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진), HODhad (3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-5-아자벤조-1,3-디아젠), HODhat (3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-5-아자벤조-1,2,3-트리아젠), HODT (S-(1-옥시도-2-피리디닐)-1,3-디메틸-1,3-트리아메틸렌티오우로늄 헥사플루오로포스페이트), HOSu (N-히드록시숙신이미드), HOI (N-히드록시인돌린-2-온), 6-NO₂-HOBt (1-히드록시-6-니트로벤조트리아졸), HONP (p-니트로페닐 활성 에스테르), HOPy (1-히드록시-2-피리딘), 6-CF₃-HOBt (6-트리플루오로메틸-1-히드록시 벤조트리아졸), PS-SO₂-HOBt (중합체-지지된 1-히드록시-6-디술포시드 벤조트리아졸), PS-HOSu (중합체-지지된 N-히드록시숙신이미드), PS-DCT (중합체-지지된 2,4-디클로로-1,3,5-트리아진), HONB (N-히드록시-5-노르보멘-엔도-2,3-디카복시이미드), HOTT (S-(1-옥시도-2-피리디닐)-1,1,3,3-테트라메틸티오우로늄 헥사플루오로포스페이트), HOTU (O-[시아노(에톡시카르보닐)메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPyOPfp (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-O-펜타플루오로페닐우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPFTU (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-O-펜타플루오로페닐우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPTU (2-(2-옥소-1(2H)-피리딘-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPyONP (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-O-2-니트로페닐우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPyOTCp (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-O-펜타플루오로페닐우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPySPfp (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-S-펜타플루오로티오페닐우로늄 헥사플루오로포스페이트), HSTU (2-숙신이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HTODC (O-[(디시아노메틸리덴)-아미노]-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HTODEc (O-[(디에톡시카르보닐메틸리덴)아미노]-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HTOPC (N-[(시아노(피리딘-2-일)메틸렌아미노옥시)-(디메틸아미노)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트), MPTA (메틸메탄아미늄 테트라플루오로), MPTO (3-디메틸포스포노티오일-2(3H)-옥사졸론), Mspoc (2-메틸술포닐-3-페닐-1-프로프-2-에닐옥시카르보닐), 무카야마 시약 (2-클로로-1-메틸피리딘아이오다이드), NAs (3-((나프탈렌-2-일술포닐)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘), 2-NAs (3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일 2-니트로벤젠술포네이트), 4-NAs (3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일 4-니트로벤젠술포네이트), NBs (1-((나프탈렌-2-일술포닐)메틸)-1H-벤조-[d][1,2,3]트리아졸), 2-NBs (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일 2-니트로벤젠술포네이트), 4-NBs (1H-벤조피드][1,2,3]트리아졸-1-일 4-니트로벤젠술포네이트), NDPP (노르보른-5-엔-2,3-디카복시이미도디페닐포스페이트), N-HATU (N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), N-CF₃-HBTU (N-[6-트리플루오로메틸(1H-벤조트리아졸-1-일)-(디메틸아미노)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), N-CF₃-TBTU (N-[6-트리플루오로메틸(1H-벤조트리아졸-1-일)-(디메틸아미노)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥시드), N-HAPyU (1-(1-피롤리딘-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌)피롤리딘 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), N-HATTU (N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-술포이드), N-HBPyU ((1H-벤조트리아졸-1-일)(1-피롤리딘메틸렌)피롤리딘 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), N-HBTU (N-[(1H-벤조트리아졸-1-일)(디메틸아미노)-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드), N-TATU (N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥시드), N-TBTU (N-[(1H-벤조트리아졸-1-일)(디메틸아미노)-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥시드), NDPP (노르보른-5-엔-2,3-디카복시이미도디페닐포스페이트), NMM (N-메틸모르폴린), NO₂-PyBOP (6-니트로벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), 옥시마 (에틸 2-시아노-2-(히드록시이미노)아세테이트), PIC (N-페닐,N-이소프로필카르보디이미드), PS (중합체 지지됨), PS-DCC (중합체 시클로헥실카르보니이미드), PS-EDC (중합체 1-에틸-3-(30-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드), PEC (N-에틸, N-페닐카르보디이미드), PS-TBTU (N-[(1H-벤조트리아졸-1-일)(디메틸아미노)-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥시드), PTF (벤질트리페닐포스포늄 디히드로젠 트리플루오라이드), PyAOP ((7-아자벤조트리아졸-1-일)옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥

사플루오로포스페이트), PyBroP (브로모트리(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyClO_P (클로로트리(피롤리디노)포스포늄헥사플루오로포스페이트), PyDOP ((3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyClO_K ((6-클로로-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyPOP ((펜타플루오로페닐옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyDAOP ((3,4-디히드로-4-옥소-5-아자벤조-1,2,3-트리아진-3-일)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyFOP ([6-(트리플루오로메틸)벤조트리아졸-1-일]옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyFNBOP ([4-니트로-6-(트리플루오로메틸)벤조트리아졸-1-일]-옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyNOP ([6-니트로벤조트리아졸-1-일]옥시)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyOxm (O-[(시아노(에톡시카르보닐)메틸렌)-아미노]-일옥시트리(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyTOP ((피리딘-2-티오)트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), SOMP (5-(숙신이미딜옥시)-3,4-디히드로-1-메틸-2H-피롤륨 헥사클로로안티모네이트), TATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TAs (3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일-4-메틸벤젠술포네이트), TBs (1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일-4-메틸벤젠술포네이트), TBCR1 (4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 테트라플루오로보레이트), TBCR2 (1-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-1-메틸피페리디늄 테트라플루오로보레이트), TBCR3 (1-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)퀴누클리디늄 테트라플루오로보레이트), TDBTU (2-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TCFH (테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), TCP (2,4,5-트리클로로페닐 황성 에스테르), TDATU (O-(3,4-디히드로-4-옥소-5-아자벤조-1,2,3-트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TDTU (2-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TEFFH (테트라에틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), TFMS-DEP (디페닐 (트리플루오로메틸술포닐)포스포르아미데이트), TFFH (테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), TNTU (2-(5-노르보르넨-2,3-디카르복시이미도)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TODT (S-(1-옥시도-2-피리딘)-1,3-디메틸-1,3-트리아제틸렌티오우로늄 테트라플루오로보레이트), TOTT (S-(1-옥시도-2-피리딘)-1,1,3,3-테트라메틸티오우로늄 테트라플루오로보레이트), TOTU (O-[(시아노(에톡시카르보닐)메틸렌아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TPTU (2-(2-옥소-1(2H)-피리딘-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TSTU (2-숙신이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트), TOPPiPU (2[2-옥소-1(2H)-피리딘]-1,1,3,3-비스(펜타메틸렌)우로늄 테트라플루오로보레이트), T3P (2-프로판포스폰산 무수물, PPA), TPFTU (N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)-O-펜타플루오로페닐우로늄 테트라플루오로보레이트), TPhTU (2-프탈이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), 및 TPP (트리페닐포스핀 사업화탄소)를 포함한다.

[0584] 한 실시양태에서, 염기는 NR₃으로부터 선택되고, 여기서 R은 각 경우에 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 벤질 및 알릴로부터 선택될 수 있고, 이는 전형적으로 적어도 1개, 종종 2개 이상의 비-수소 R기를 갖는다. 한 실시양태에서, 염기는 DIPEA (N,N-디이소프로필에틸아민)이다. 한 실시양태에서, 염기는 NEt₃ (트리에틸아민)이다. 대안적 실시양태에서, 염기는 DMAP, (S)-C₅Ph₅-DMAP, (R)-C₅Me₅-DMAP, 퀴닌, 퀴린, TEA, DBU, TMEDA, 이미다졸, 및 K₂CO₃으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 염기는 퀴닌이다. 한 실시양태에서, 염기는 디히드로퀴닌이다.

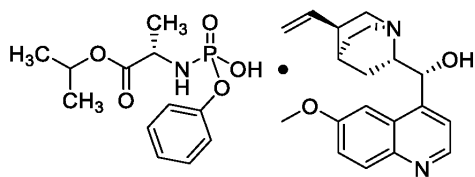
[0585] 한 실시양태에서, 염기는 DABCO, 1,5-디아조비스클로[4.3.0]논-5-엔, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔, DMAP, 2,6-루티딘, 피페리딘, 피롤, 3-피롤린, 2H-피롤 2-피롤린, 피롤리딘, 카르바졸, 아자인돌, 이소인돌, 인돌, 3-H 인돌, 인돌리진, 인돌린, 피리딘, 피페리딘, 퀴누클리딘 4-H 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 1,8-나프티리딘, 테트라히드로퀴놀린, 아크리딘, 옥사졸, 이속사졸, 베녹사졸, 벤조티아졸, 이소티아졸, 티아졸, 벤즈이미다졸, 이미다졸 2, 이미다졸, 이미다졸리딘, 테트라졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-테트라졸, 1,2,4-트리아졸, 벤조트리아졸, 이미다졸피리딘, 인다졸, 옥사디아졸, 페노디아젠, 티오모르폴린, 디티안, 페녹사진, 모르폴린, 피라졸, 2-피라졸린, 피라졸리딘, tert-퀴나졸린, 신놀린, 피리미딘, 프테리딘, 프탈라진, 1,2,4-트리아졸린, 1,3,5-트리아진, 피페라진, 퀴녹살린, 페나진, 1H-인다졸, 피리다진, 히단토인, 신놀린, 시클라진, 트리아졸피리딘, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, 2,8,9-트리아소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸, 2,8,9-트리아소프로필-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸, 2,8,9-트리아소-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸 및 그의 치환된 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 헤테로시클릭 염기이다.

[0586] 대안적 실시양태에서, 염기는 DMAP, (S)-C₅Ph₅-DMAP, (R)-C₅Me₅-DMAP, 퀴니딘, 퀴닌, TEA, DBU, TMEDA, 이미다졸 및 K₂CO₃으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 염기는 퀴닌이다.

[0587] 일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HBTU, HATU, COMU 및 TFFH로부터 선택된 우로늄-유형 활성화제이고, 염기는 DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 NEt₃이다. 또 다른 실시양태에서, 활성화제는 COMU이고, 염기는 DIPEA이다.

[0588] 일부 실시양태에서, 명시된 활성화제는 HOBT, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HOBT, PyBOP, HATU, HBTU, HCTU 및 TBTU로부터 선택된 벤조트리아졸계 활성화제이고, 염기는 NEt₃이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는 DIPEA이다. 한 실시양태에서, 활성화제는 HATU이고, 염기는 NEt₃이다.

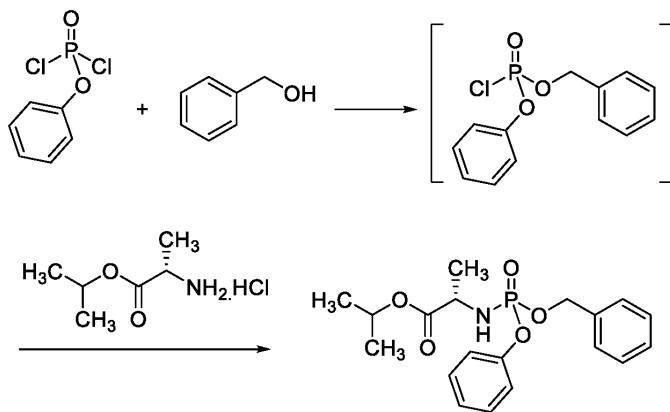
[0589] 대안적 실시양태에서, 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 퀴닌 염은 단계 (a)에서 화합물 2에 커플링된다:



[0590]

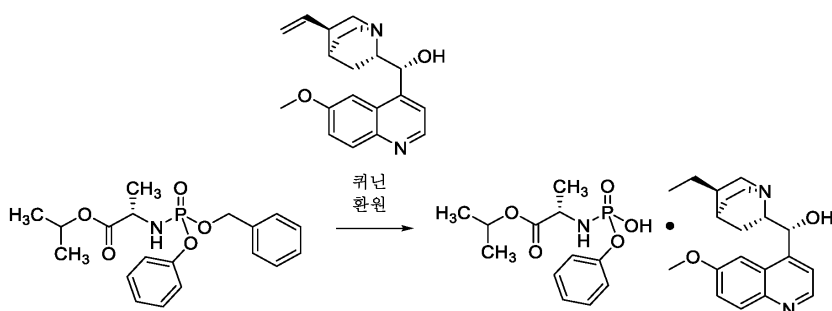
[0591] 본 발명의 한 측면에서, 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0592] (1.1.a) 페닐 디 클로로포스페이트와 벤질 알코올의 커플링에 의해 계내 벤질 페닐 포스포로클로리데이트를 생성하고, 이를 후속적으로 L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드록로라이드와 반응시켜 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 수득하는 단계:



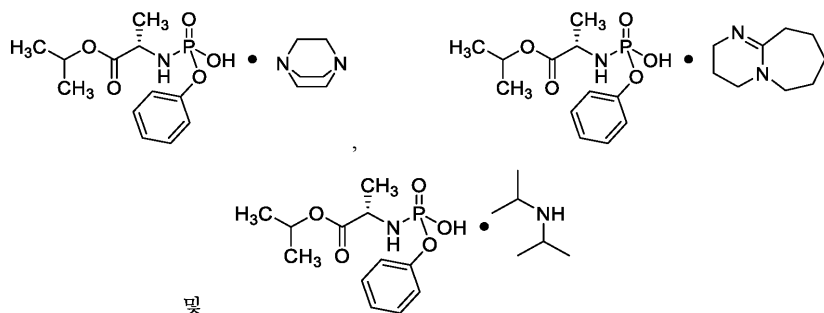
[0593] ; 및

[0594] (1.1.b) 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화 및 퀴닌의 계내 환원으로 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 수득하는 단계:



[0595]

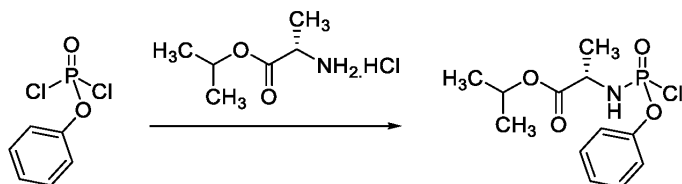
[0596] 대안적 실시양태에서, 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 단계 (1.b)에서 퀴닌 이외의 3급 아민의 존재 하에 탈벤질화하여 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 3급 아민 염을 수득한다. 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 3급 아민 염의 비제한적 예는 DBU, DABCO 및 디이소프로필에틸아민을 포함한다:



[0597]

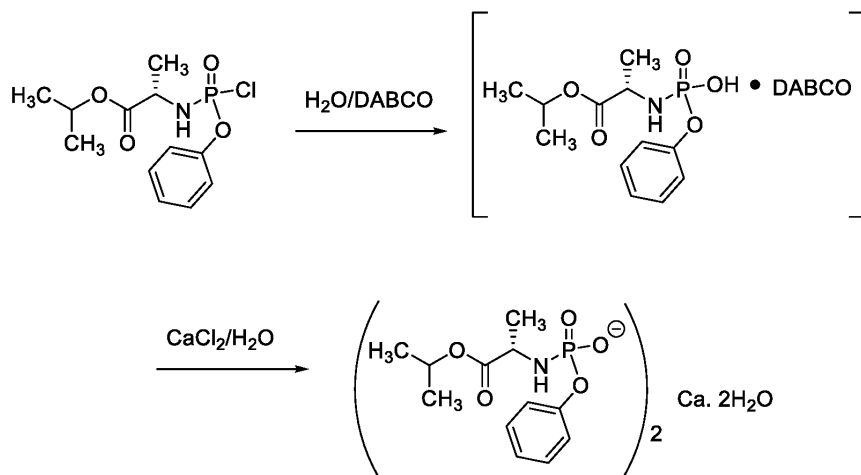
[0598] 본 발명의 대안적 측면에서, 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0599] (1.1.a) 페닐 디클로로포스페이트와 L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드록로라이드를 커플링시켜 이소프로필 (클로로(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 수득하는 단계:



[0600]

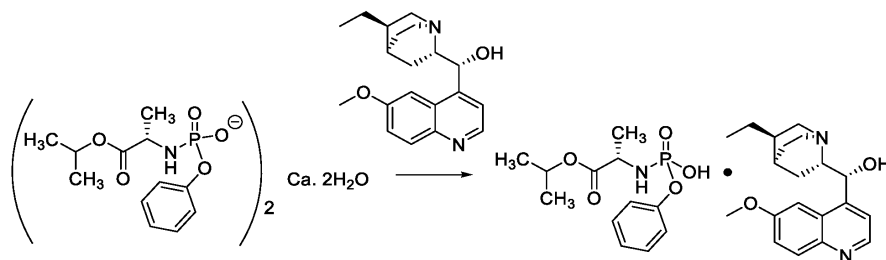
[0601] (1.1.b.1) DABCO 포스페이트 염을 형성하고, 수성 염화칼슘으로 후속 처리하여 칼슘 디포스포아미데이트 2수화물 염을 수득하는 단계:



[0602]

; 및

[0603] (1.1.c) 산성 조건 하에 디히드로퀴닌으로 처리하여 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 수득하는 단계:



[0604]

[0605]

한 실시양태에서, 칼슘 디포스포아미데이트 2수화물 염은 결정질이다. 한 실시양태에서, 단계 (1.1.b.1)에서의 포스페이트 염은 DBU, DMAP 및 디이소프로필에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는 대안적 3급 염기이다. 한 실시양태에서, 단계 (1.1.c)는 HCl의 존재 하에 수행된다.

[0606]

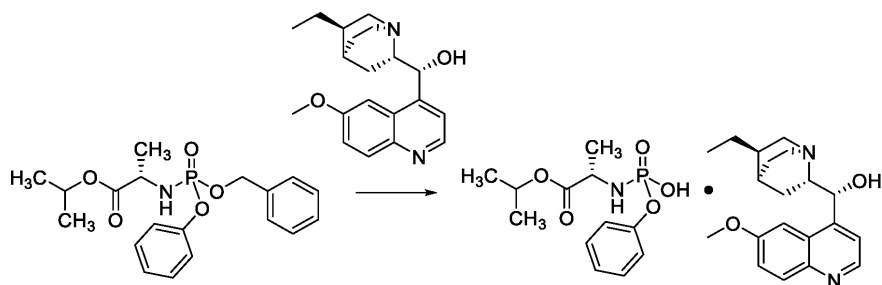
단계 (1.1.b) 또는 단계 (1.1.b.1)에서 사용될 수 있는 3급 아민의 추가의 예는 1,5-디아조비스클로[4.3.0]논-5-엔, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔, DMAP (4-디메틸아미노피리딘), 2,6-루티딘, 피페리딘, 피롤, 3-피롤린, 2H-피롤, 2-피롤린, 피롤리딘, 카르바졸, 아자인돌, 이소인돌, 인돌, 3-H 인돌, 인돌리진, 인돌린, 피리딘, 피페리딘, 퀴누클리딘, 4-H 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 1,8-나프티리딘, 테트라히드로퀴놀린, 아크리딘, 옥사졸, 이속사졸, 베녹사졸, 벤조티아졸, 이소티아졸, 티아졸, 벤즈이미다졸, 이미다졸, 이미다졸리딘, 테트라졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-테트라졸, 1,2,4-트리아졸, 벤조트리아졸, 이미다졸피리딘, 인다졸, 옥사디아졸, 페노디아젠, 티오모르폴린, 디티안, 페녹사진, 모르폴린, 피라졸, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 퀴나졸린, 신놀린, 피리미딘, 프테리딘, 프탈라진, 1,2,4-트리아졸린, 1,3,5-트리아진, 피페라진, 퀴녹살린, 페나진, 1H-인다졸, 피리다진, 히단토인, 신놀린, 시클라진, 트리아졸피리딘, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, 2,8,9-트리아이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비스클로[3.3.3]운데칸, 2,8,9-트리아이소프로필-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비스클로[3.3.3]운데칸, 2,8,9-트리메틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비스클로[3.3.3]운데칸 및 그의 치환된 유도체를 포함한다.

[0607]

한 실시양태에서, 3급 아민은 키랄이다. 단계 (1.1.b) 또는 단계 (1.1.b.1)에서 사용될 수 있는 키랄 3급 아민의 비제한적 예는 테트라미솔, 퀴닌, 퀴닌 아세테이트, 퀴니딘 글루코네이트, 9-에피-퀴닌, 3-히드록시 퀴닌, 퀴닌 N-옥시드, 히드로퀴닌 4-클로로벤조에이트, 히드로퀴닌-9-페난트릴 에테르, 퀴니딘, 퀴니딘 N-옥시드, 히드로퀴니딘, 히드로퀴니딘 9-페난트릴 에테르, 히드로퀴니딘 4-메틸-2-퀴놀릴 에테르, 히드로퀴닌 4-메틸-2-퀴놀릴 에테르, 0-데스메틸 퀴니딘, 히드로퀴니딘 4-클로로벤조에이트, L-(-)-α-아미노-ε-카프로락탐 히드로클로라이드, D-(+)-α-아미노-ε-카프로락탐 히드로클로라이드, (R)-(-)-1-아미노-2-프로판올, (S)-(+)-1-아미노-2-프로판올, 키랄 아미노산, 브루신, 신코닌, 신코니딘, 디히드로-신코니딘, 디히드로신코닌, 0-메틸신코니딘, 신코난-6',9-디올, 신코난-9-올, (9S)-(±)-10,11-디히드로-6'-메톡시-신코난-9-올, 7'-(트리플루오로메틸)-10,11-디히드로신코난-9-올, 쿠프레인, β-이소쿠프레인, 유프로신, 에틸히드로쿠프레인, (+)-데히드로아비에틸아민, (+)-데히드로아비에틸아민, (S)-(-)-N,α-디메틸벤질아민, 에페드린, 슈도에페드린, (S)-α-메틸-2-피리딘메탄올 (R)-α-메틸-2-피리딘메탄올, 스트리크닌, (2R,4S,5R)-2-히드록시메틸-5-에틸퀴누클리딘, (2S,4S,5R)-2-아미노메틸-5-에틸퀴누클리딘, (2R,5R)-(+)-5-비닐-2-퀴누클리딘메탄올, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[(8a,9S)-10,11-디히드로-6'-메톡시-9-신코나닐]티오우레아, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[(9R)-6'-메톡시-9-신코나닐]티오우레아, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[(8a,9S)-6'-메톡시-9-신코나닐]티오우레아, 퀴닌 에틸 카르보네이트, 9-아세톡시루바논, (DHQD)2PHAL, (DHQ)2PHAL, (DHQD)2Pyr, (DHQ)2Pyr, (DHQD)2AQN 및 그의 유도체를 포함한다.

[0608]

대안적 실시양태에서, 이소프로필 ((벤질옥시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 탈벤질화를 디히드로퀴닌의 존재 하에 수행하여 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 수득한다:



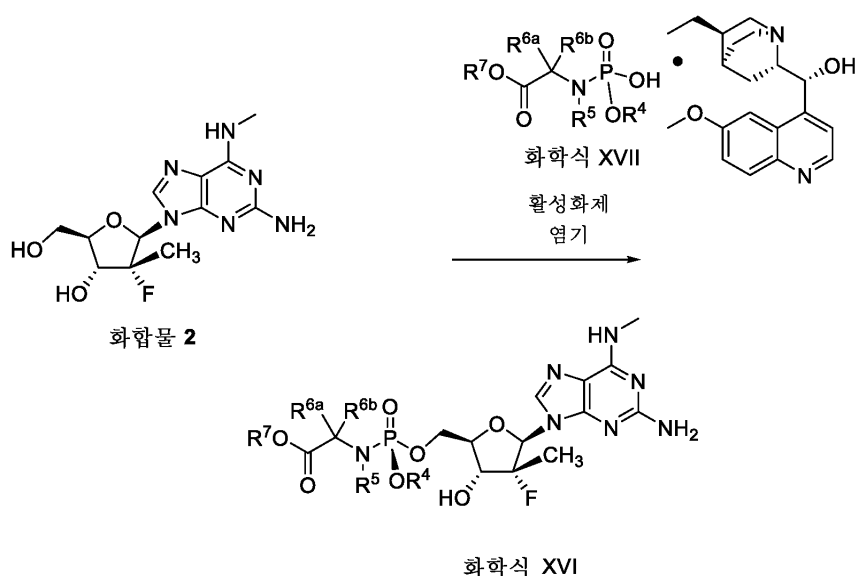
[0609]

[0610]

대안적 측면에서, 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드의 제조 방법이 제공된다:

[0611]

(a) 화합물 2를 본원에 기재된 바와 같은 명시된 활성화제 및 염기의 존재 하에 화학식 XVII의 화합물과 접촉시켜 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하는 단계:



[0612]

; 및

[0613]

(b) 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 추가로 정제하여 화학식 XVI의 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오타이드를 수득하고, 여기서 부분입체이성질체 순도는 약 90% 초과, 약 95% 초과, 또는 심지어 약 99% 또는 그 초과인 단계; 및

[0614]

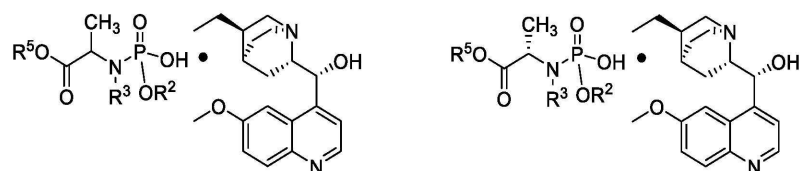
(c) 임의로 화학식 XVI의 화합물을 화학식 XVI의 화합물의 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계;

[0615]

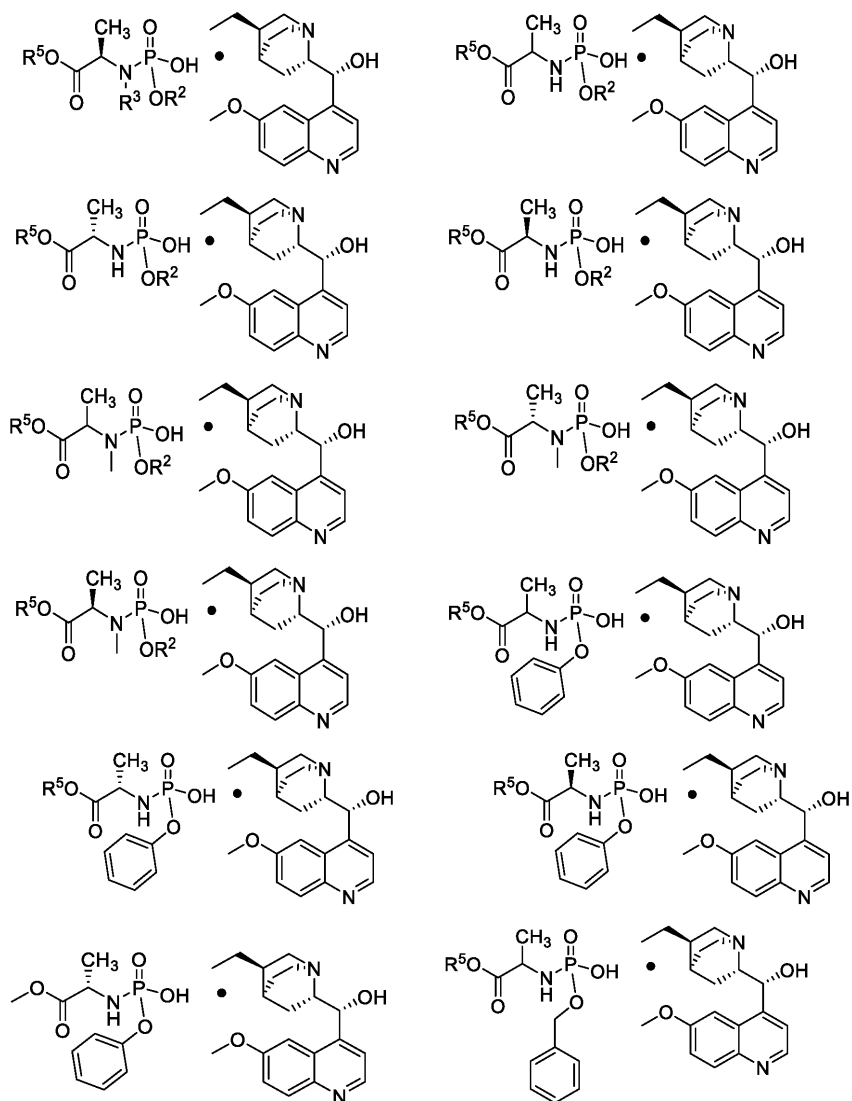
여기서 R², R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

[0616]

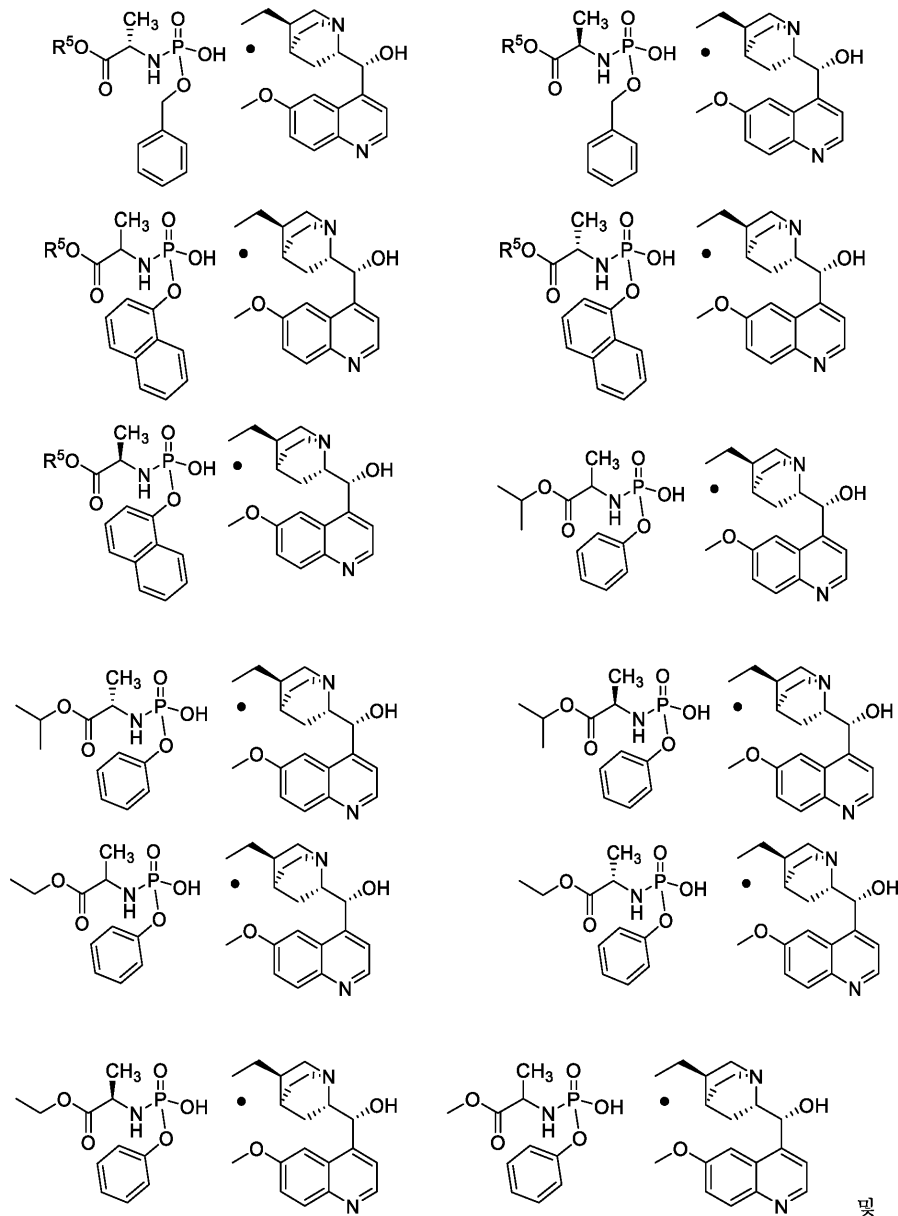
화학식 XVII의 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



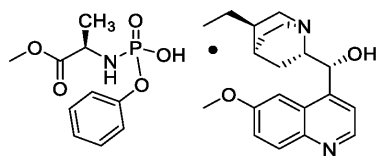
[0617]



[0618]



[0619]



[0620]

[0621]

한 실시양태에서, 상응하는 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p -퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오티드를 수득하기 위한 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p -포스포르아미데이트 화합물 1 또는 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XII, 화학식 XIV 또는 화학식 XVI의 뉴클레오티드의 정제는 알킬 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 또는 염소화 용매, 예컨대 디클로로메탄, 케톤 용매, 예컨대 아세톤, 방향족 용매, 예컨대 톨루엔, 또는 그의 혼합물로부터 선택적 결정화를 통해 수행된다. 한 실시양태에서, 정제는 알킬 아세테이트, 염소화 용매, 케톤 용매 또는 그의 혼합물로부터 아세트니트릴 또는 지방족 탄화수소를 사용한 결정화로부터 수행된다. 한 실시양태에서, 정제는 알킬 아세테이트, 예컨대 이소프로필 아세테이트로부터의 결정화로부터 수행된다. 특정 실시양태에서, 정제는 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택적 결정화를 통해 수행된다.

[0622]

한 실시양태에서, 단계에서의 정제는 풍부한 혼합물의 결정화이고, 여기서 풍부한 혼합물은 유기 용매 중에 용해되고, 이어서 역용매가 상기 용액 시스템에 적가되고, 여기서 유기 용매는 C_{1-8} 알콜, C_{2-8} 에테르, C_{3-7} 케톤,

C₃₋₇ 에스테르, C₁₋₂ 클로로카본, 및 C₂₋₇ 니트릴로부터 선택된 용매를 포함하고, 역용매는 C₅₋₁₂ 포화 탄화수소, C₆₋₁₂ 방향족 탄화수소, 및 석유 에테르로부터 선택된 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 에틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르, 이소프로판올 또는 테트라히드로푸란으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 역용매는 석유 에테르 또는 헥산으로부터 선택된다.

[0623] 한 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오티드 화합물 1을 수득하기 위한 부분입체이성질체적으로 풍부한 S_p-포스포르아미데이트 뉴클레오티드 화합물 1의 정제는 알킬 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 또는 염소화 용매, 예컨대 디클로로메탄, 또는 그의 혼합물로부터 결정화를 통해 수행된다. 한 실시양태에서, 정제는 알킬 아세테이트, 염소화 용매 또는 그의 혼합물로부터 아세토니트릴 또는 지방족 탄화수소를 사용한 결정화를 통해 수행된다.

[0624] 화합물 1을 수득하기 위한 화학식 VII, 화학식 IX 또는 화학식 XII의 탈보호 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 것이며, 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999)] (이는 참조로 포함됨)에 기재된 것들이다.

[0625] 예를 들어, R^{1b}, R^{3a}, 및 R^{3b}로부터 선택된 보호기가 tert-부톡시카르보닐 (Boc)인 경우에 보호기(들)는 EtOAc 중 HCl; MeOH 중 AcCl; PhSH 중 CF₃COOH; 및 THF 중 TsOH의 사용을 비롯한 281 및 520-525면에 기재된 조건을 통해 제거될 수 있다. 다른 실시양태에서, 보호기(들)는 MeOH 중 DBU를 사용하여 제거될 수 있다.

[0626] R^{1b}, R^{3a} 및 R^{3b}로부터 선택된 보호기가 벤질옥시카르보닐 (Cbz)인 경우에 보호기(들)는 수소화 (H₂/Pd-C) 및 강산성 조건 (HBr, AcOH; 50% CF₃COOH; 70% HF, 피리딘, CF₃SO₃H; FSO₃H 및 CH₃SO₃H)을 비롯한 520-522면에 기재된 조건을 통해 제거될 수 있다. 다른 실시양태에서, 보호기(들)는 MeOH 중 DBU를 사용하여 제거될 수 있다.

[0627] R^{1b}, R^{3a} 및 R^{3b}로부터 선택된 보호기가 치환된 벤질 기인 경우에 보호기(들)는 86-101면에 기재된 조건을 통해 제거될 수 있다. 예를 들어, R¹이 파라-메톡시벤질인 경우에 탈보호 조건은 DDQ (2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논), CH₂Cl₂; 및 촉매 DDQ (2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논), FeCl₃, CH₂Cl₂, H₂O를 포함한다.

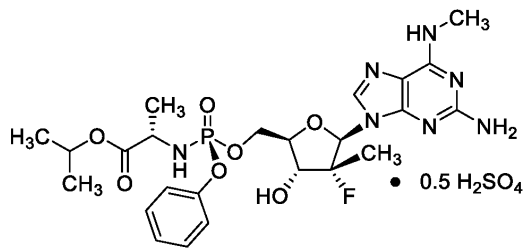
[0628] R^{1b}, R^{3a} 및 R^{3b}로부터 선택된 보호기가 파라-메톡시벤질옥시메틸인 경우에 보호기(들)는 3:1 THF-6 M HCl을 비롯한 37면에 기재된 조건을 통해 제거될 수 있다.

[0629] R^{1a}, R², the R^{3a}, 및/또는 R^{3b} 기가 제거될 필요가 있는 화학식 VI, 화학식 VIII, 화학식 XI, 또는 화학식 XIII의 화합물의 탈보호는 또한 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 문헌 [Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons (1999)] (이는 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 예를 들어, R^{1a} 기는 상기 논의된 바와 같이 제거될 수 있고, R^{3a} 및/또는 R^{3b} 기는 상기 문헌의 504-537 및 573-586면에 기재된 바와 같이 제거될 수 있다. 예를 들어, R^{3a} 및/또는 R^{3b}가 메틸 카르바메이트인 경우에 R^{3a} 및/또는 R^{3b}는 AcOH 중 HBr을 사용하여 제거될 수 있고, R^{3a} 및/또는 R^{3b}가 벤질 기인 경우에 R^{3a} 및/또는 R^{3b}는 HCOOH의 존재 하에 Pd/C를 사용하여 제거될 수 있다.

[0630] 추가의 임의적인 단계는 하기를 포함한다:

[0631] (b) 부분입체이성질체적으로 순수한 S_p-퓨린 포스포르아미데이트 뉴클레오티드 화합물 1의 제약상 허용되는 형태를 제조하는 단계.

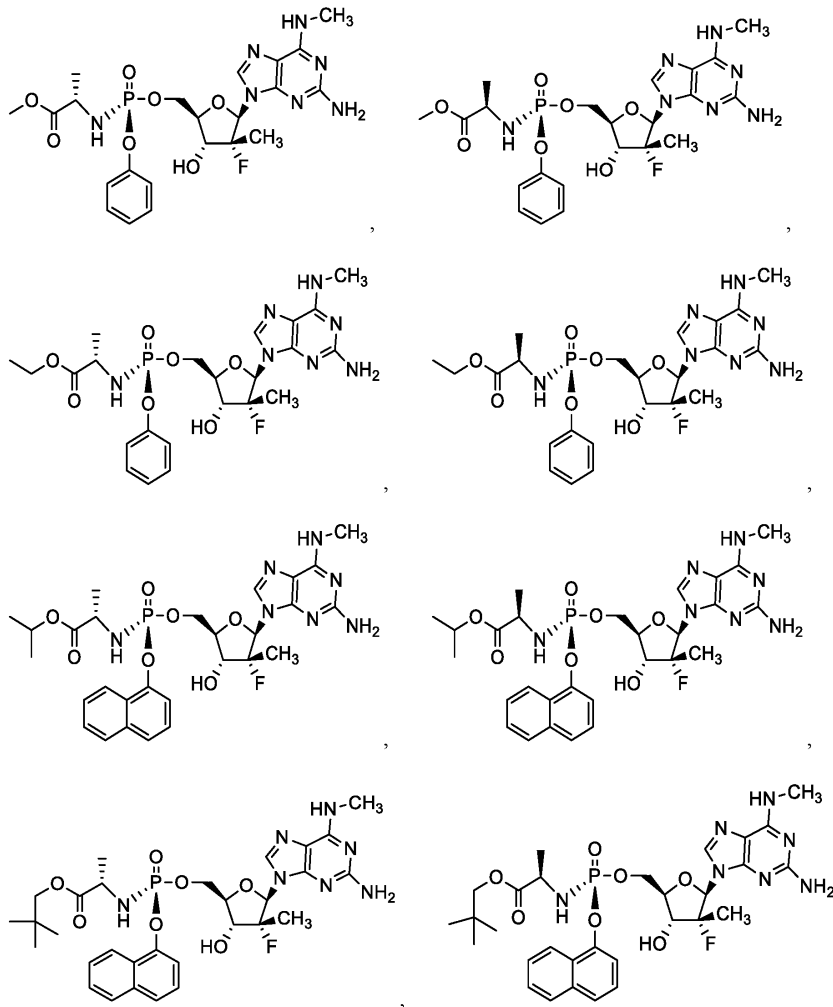
[0632] 한 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염 형태는 헤미수페이트 염 형태인 화합물 1-A이다:



[0633]

[0634] 한 실시양태에서, 화합물 1-A는 MeOH 중 진한 H₂SO₄의 적가 및 생성된 침전물의 여과에 의해 화합물 1로부터 제조된다. 대안적 실시양태에서, 화합물 1-A는 아세톤 중 진한 H₂SO₄의 적가 및 생성된 침전물의 여과에 의해 화합물 1로부터 제조된다.

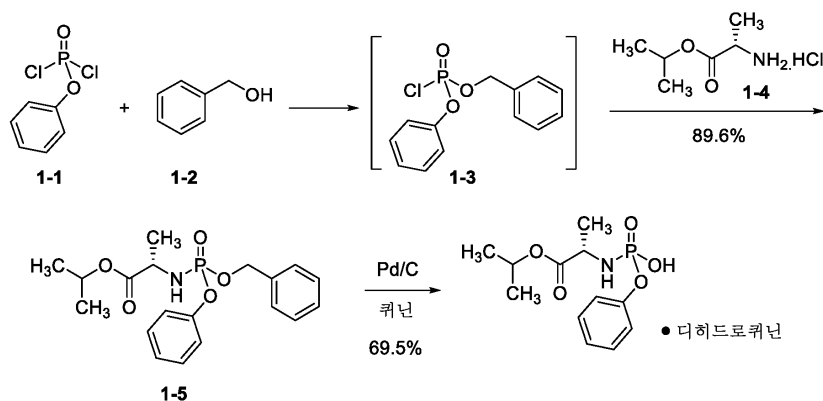
[0635] 본 발명의 방법에 의해 합성된 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0636]

[0637] <실시예>

[0638] 실시예 1. 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 제조



[0639]

[0640] 페닐 디클로로포스페이트 (1-1, 150 g, 1.0 당량)를 이소프로필 아세테이트 1300 mL에 첨가하였다. 용액을 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 다음, 벤질 알콜 (1-2, 80.6 g, 1.05 당량) 및 Et_3N (86.3 g, 1.2 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 종점을 TLC에 의해 모니터링하였다.

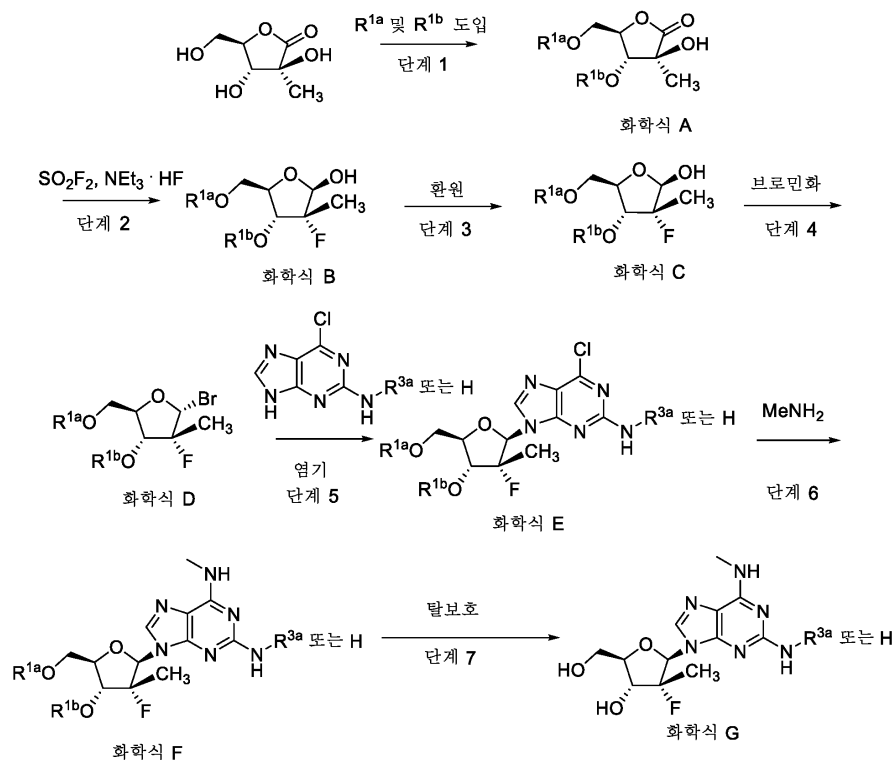
[0641] L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드록로라이드 (1-4, 125 g, 1.05 당량) 및 Et_3N (152 g, 2.1 당량)을 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 종점을 TLC에 의해 모니터링하였다.

[0642] 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트 20 mL로 세척하였다. 여과물을 1 N HCl, 물, 및 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 진공 하에 40°C - 50°C 에서 농축 건조시켜 조 생성물 1-5 240 g을 부분임체이성질체 혼합물 (대략, 1:1)로서 수득하였다. (연황색 오일; 수율: 89.6% mol/mol; HPLC 순도: 83.4 면적%; HPLC 검정: 86.2% w/w). 생성물은 약 6%-7% 잔류 벤질 알콜을 함유하였다. 조 1-4를 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0643] 화합물 1-5 (135 g, 1.0 당량, 86.2% 검정) 및 퀴닌 (100 g, 1.0 당량)을 i-PrOH 650 mL에 첨가하였다. 5% Pd/C (19.2 g, KF에 의해 60% 물)를 첨가한 후, 폐쇄 시스템에서 수소 백을 사용하여 20°C - 25°C 에서 8시간 동안 수소화를 수행하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 부호너 깔때기를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하였다.

[0644] 상기 잔류물에, TBME 300 mL를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 40°C - 45°C 에서 농축시켜 용매를 제거한 다음, 이 단계를 추가 300 mL의 MTBE로 반복하였다. 상기에 MTBE 600 mL를 첨가하고, 혼합물을 40°C - 45°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 0°C - 5°C 에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MTBE 100 mL로 세척하였다. 케이크를 45°C 에서 16시간 동안 진공 없이 건조시켜 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 152 g을 수득하였다 (백색 고체; 수율: 69.5% mol/mol; HPLC 순도: 97.91%).

[0645] 실시예 2. 화합물 2의 일반적 제조



[0646]

[0647] 단계 1: (3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온을 3'- 및 5'-위치에서 보호기 R^{1a} 및 R^{1b} 로 보호하여 화학식 A의 화합물을 수득한다.

[0648] 단계 2: 입체화학의 반전과 함께 히드록시 기를 플루오린으로 전환시켜 화학식 B의 화합물을 수득한다.

[0649] 단계 3: 이어서, 화학식 B의 화합물 상의 케톤을 환원시켜 히드록실 기를 수득하여 화학식 C의 화합물을 수득한다. 특정 실시양태에서, 환원은 입체선택적이다.

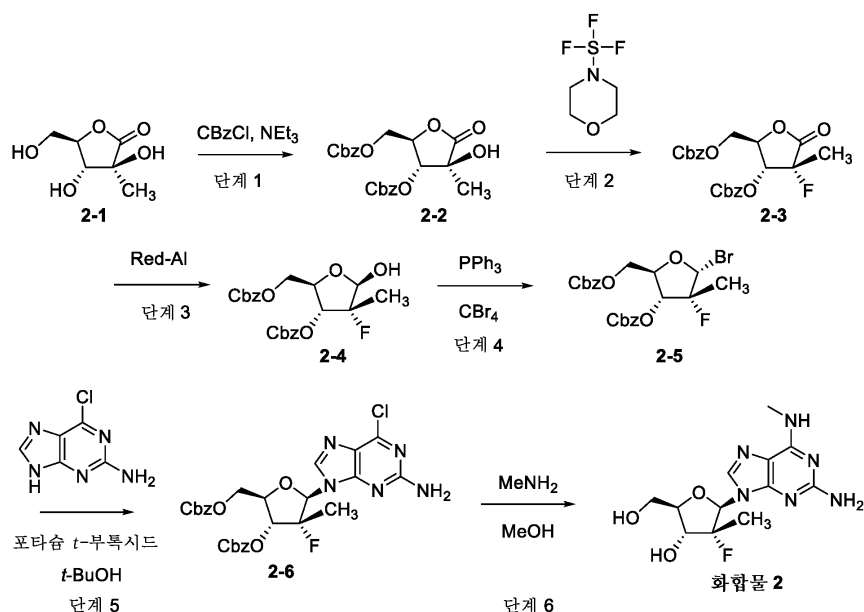
[0650] 단계 4: 이어서, 화학식 C의 화합물 상의 히드록실을 입체중심을 역전시키는 브로민화 반응에서 대체하여 화학식 D의 화합물을 수득한다.

[0651] 단계 5: 이어서, 화학식 D의 화합물 상의 브로민을 친핵성 반응에서 뉴클레오티드로 대체하여 화학식 E의 화합물을 수득한다.

[0652] 단계 6: 이어서, 화학식 E의 화합물 상의 뉴클레오티드를 메틸 아민과 반응시켜 화학식 F의 화합물을 수득한다.

[0653] 단계 7: 화학식 F의 화합물 상의 보호기 R^{1a} 및 R^{1b} 를 제거하여 화학식 G의 화합물을 수득한다.

[0654] 실시예 3. R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서의 Cbz 기를 사용한 화합물 2의 제조:



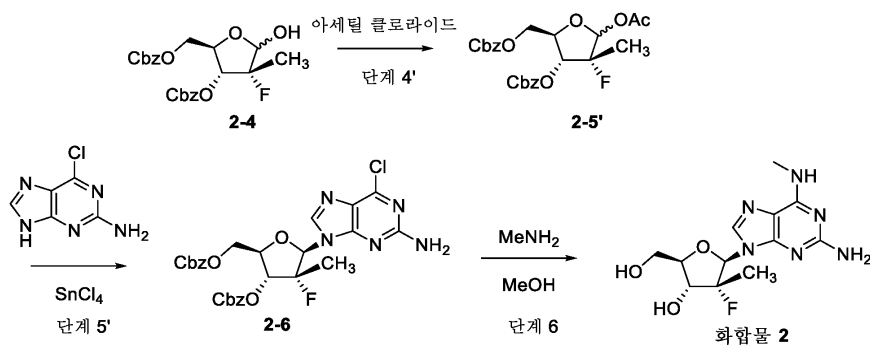
[0655]

[0656]

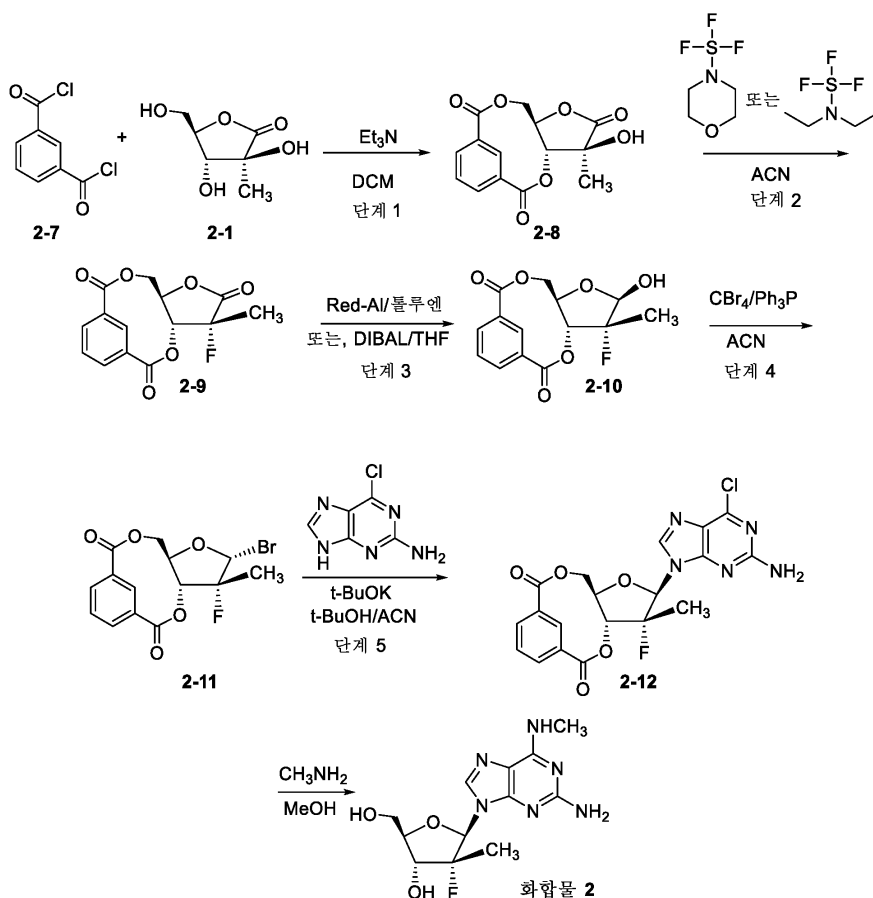
단계 1에서, 화합물 2-1을 DCM 중에 용해시키고, 반응물을 10℃로 냉각시킨 후, 벤질 클로로포르메이트, 및 이어서 NEt₃을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 12-14시간 동안 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-2를 단리하였다. 단계 2에서, 화합물 2-2를 아세트니트릴 중에 용해시키고, -15 내지 5℃로 냉각시킨 후, 모르포 DAST를 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-3을 단리하였다. 단계 3에서, 화합물 2-3을 톨루엔 중에 용해시키고, 반응물을 0 -10℃로 냉각시킨 후, Red Al을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-4를 히드록실 위치에서 (R)-입체화학을 갖는 부분입체이성질체로서 단리하였다. 단계 4에서, 화합물 2-4를 아세트니트릴 중에 용해시키고, -15 내지 5℃로 냉각시킨 후, CBr₄ 및 PPh₃을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-5를 단리하였다. 단계 5에서, 화합물 2-5를 아세트니트릴 중에 용해시키고, t-BuOH, t-BuOK 및 6-클로로-9H-퓨린-2-아민을 첨가하였다. 반응물을 40-50℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-6을 단리하였다. 단계 6에서, 화합물 2-6을 MeOH 중에 용해시키고, MeNH₂를 첨가하였다. 반응물을 20-30℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2를 단리하였다.

[0657]

대안적 실시양태에서, 화합물 2-4를 히드록실 기에서의 입체화학과 관련하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리하였다. 부분입체이성질체의 단리 후, 화합물 2-4를 DCM 중에 용해시키고, 반응물을 10℃로 냉각시킨 후, 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-5'를 단리하였다. 단계 5'에서, 화합물 2-5'를 아세트니트릴에 용해시키고, 6-클로로-9H-퓨린-2-아민 및 SnCu를 첨가하였다. 반응물을 50-65℃로 가온하고, 완료될 때까지 교반되도록 하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-6을 단리하였다. 상기와 유사하게, 단계 6에서, 화합물 2-6을 MeOH 중에 용해시키고, MeNH₂를 첨가하였다. 반응물을 20-30℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건에 따라, 화합물 2를 단리하였다:



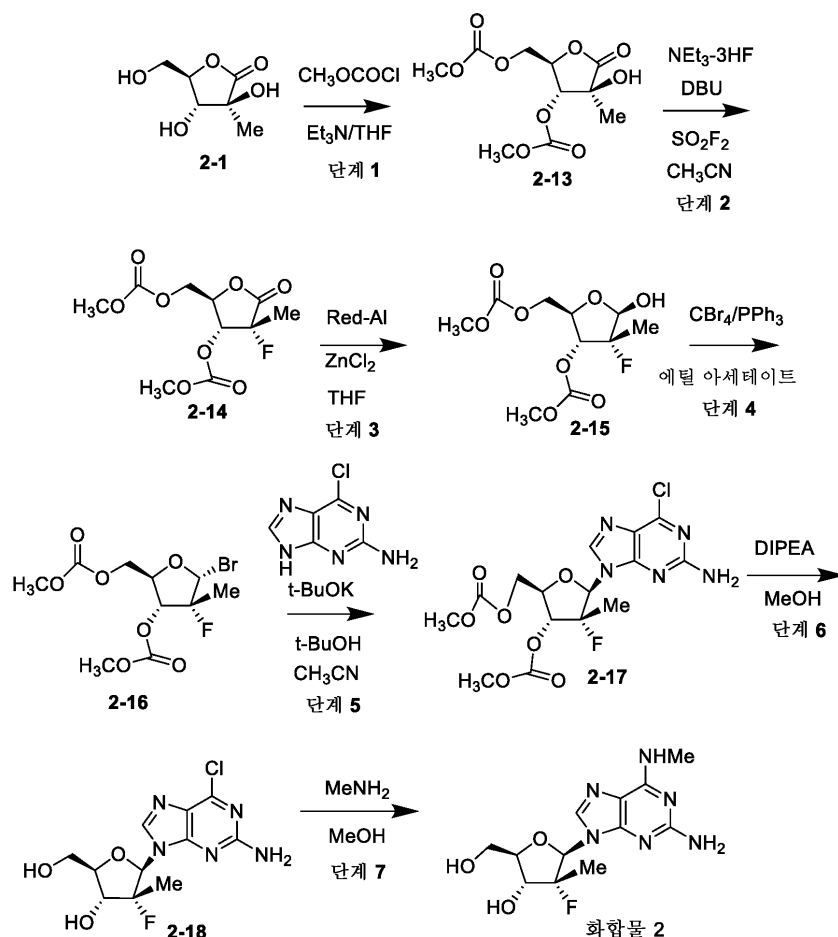
실시예 4. R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서의 가교된 기를 사용한 화합물 2의 제조:



단계 1에서, DCM 또는 THF 중 화합물 2-1 (1.0 mol) 및 트리에틸아민 2.5-3.0 mol의 용액을 제어된 온도 하에 DCM 또는 THF 중 이소프탈로일 디클로라이드 (화합물 2-7, 1.0 mol)에 천천히 첨가할 수 있고, 반응 혼합물을 HPLC에 의해 완료된 것으로 나타날 때까지 교반할 수 있다. 화합물 2-8을 추출 후처리에 의해 분리하고, 적합한 용매 (예컨대, 이소프로필 알콜, 에틸 아세테이트, 헵탄 또는 그의 조합)로부터 재결정화에 의해 정제할 수 있다. 단계 2에서, 화합물 2-8을 아세토니트릴 중에 용해시키고, -15 내지 5℃로 냉각시킨 후, Morpho-DAST를 첨가할 수 있다. 대안적 실시양태에서, DAST를 Morpho-DAST 대신에 첨가하였다. 반응물을 6-8시간 동안 교반되도록 할 수 있다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-9를 분리할 수 있다. 단계 3에서, 화합물 2-9를 톨루엔 중에 용해시킬 수 있고, 반응물을 0 내지 -10℃로 냉각시킨 후, Red-Al을 첨가할 수 있다. 반응물을 1-2시간 동안 교반되도록 할 수 있다. 대안적 실시양태에서, 화합물 2-9를 THF 중에 용해시킬 수 있고, 반응물을 -30℃로 냉각시킨 후에 DIBAL을 첨가할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 반응물을 2-4시간 동안 교반되도록 할 수 있다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-10을 히드록실 위치에서 (R)-입체화학을 갖는 부분입체이성질체로서 분리할 수 있다. 단계 4에서, 화합물 2-10을 아세토니트릴 중에 용해시키고, -15 내지 5℃로 냉각시킨 후, CBr₄ 및 PPh₃를 첨가할 수 있고, 반응물을 2시간 동안 교반되도록 할 수 있다. 적절한 후처리

및 정제 조건 후에, 화합물 2-11을 분리할 수 있다. 단계 5에서, 화합물 2-11을 아세트니트릴 중에 용해시킬 수 있고, t-BuOH, t-BuOK 및 6-클로로-9H-퓨린-2-아민을 첨가할 수 있다. 반응물을 40-50℃로 가열할 수 있다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-12를 분리할 수 있다. 단계 6에서, 화합물 2-12를 MeOH 중에 용해시킬 수 있고, 과량의 MeNH₂를 첨가할 수 있다. 반응물을 20-30℃로 가열하고, 8시간 동안 교반되도록 할 수 있다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2를 분리할 수 있다.

[0662] 실시예 5. R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서 -C(O)OCH₃ 기를 사용한 화합물 2의 제조:

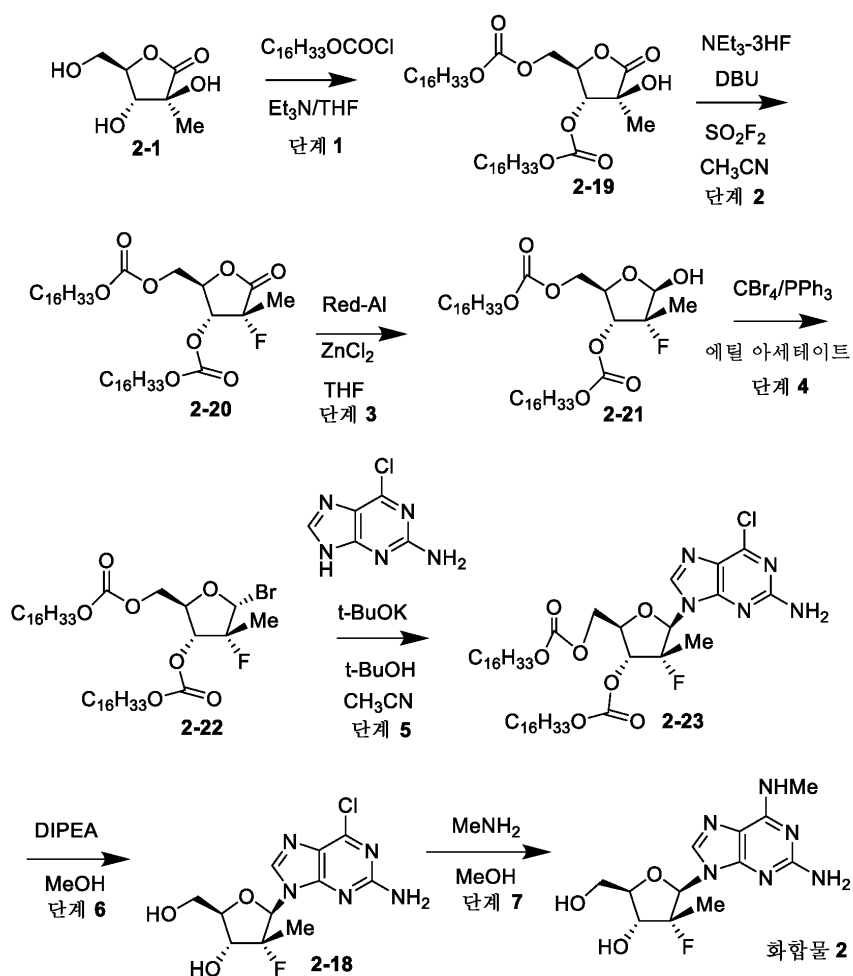


[0663]

[0664]

단계 1에서, 화합물 2-1을 THF 중에 용해시키고, 메틸 클로로포르메이트 및 NEt₃를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-13을 분리하였다. 단계 2에서, 화합물 2-13을 아세트니트릴 중에 용해시키고, 냉각시킨 후, 술폰일 플루오라이드 (SO₂F₂), triethylamine tri플루오라이드 (NEt₃ · 3HF) 및 DBU를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-14를 분리하였다. 단계 3에서, 화합물 2-14를 THF 중에 용해시키고, 반응물을 냉각시킨 후, Red-Al 및 ZnCl₂를 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-15를 히드록실 위치에서 (R)-입체화학을 갖는 부분입체이성질체로서 분리하였다. 단계 4에서, 화합물 2-15를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 냉각시킨 후, CBr₄ 및 PPh₃를 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-16을 분리하였다. 단계 5에서, 화합물 2-16을 아세트니트릴 중에 용해시키고, t-BuOH, t-BuOK 및 6-클로로-9H-퓨린-2-아민을 첨가하였다. 반응물을 40-50℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-17을 분리하였다. 단계 6에서, 화합물 2-17을 MeOH 중에 용해시키고, DIPEA를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-18을 분리하였다. 단계 7에서, 화합물 2-18을 MeOH 중에 용해시키고, MeNH₂를 첨가하였다. 반응물을 20-30℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2를 분리하였다.

[0665] 실시예 6: R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서 -C(O)OC₁₆H₃₃ 기를 사용한 화합물 2의 제조:



[0666]

[0667] 단계 1: 화합물 2-19의 제조: 락톤 화합물 2-1 (10 g, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (12.3 g, 2.2 당량)을 THF (100 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 약 -10-0℃로 냉각시키고, THF (20 mL)로 희석된 헥사테실 카르보네이트 클로라이드 (34 g, 2.0 당량)를 약 -10-0℃에서 2시간 내에 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 6시간 동안 교반한 후, TLC에 의해 모니터링 시 반응이 완료되었다. 이어서, 형성된 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과에 의해 제거하고, 고체를 THF (50 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 이어서, 디클로로메탄 (200 mL) 및 물 (100 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 상들을 분리한 후, 용매를 농축에 의해 제거하였다. 헵탄 (300 mL)을 잔류물에 충전하고, 혼합물을 55℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 20-25℃로 냉각시킨 후, 고체가 혼합물로부터 침전되었다. 20-25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고, 헵탄 (10 mL)으로 세척하고, 50℃에서 10시간 동안 건조시켜 화합물 2-19 (25 g)를 64% 수율로 수득하였다.

[0668]

[0669] 단계 2: 화합물 2-20의 제조: NEt₃-3HF (3.44 g, 1.5 당량) 및 DBU (6.6 g, 3 당량)를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 10℃ 미만으로 냉각시켰다.

[0670]

디클로로메탄 (20 mL)으로 희석된 화합물 2-19 (10 g, 1.0 당량)를 SO₂F₂ 기체를 버블링하면서 적하하였다. TLC에 의해 모니터링 시 반응이 완료된 후 (6시간), 물 (100 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. DCM (100 mL)을 교반하면서 혼합물에 충전하였다. 이어서, 분리된 상을 농축시키고, 아세토니트릴 (100 mL)을 가열하면서 (55-60⁰ C) 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 냉각시키고 20-25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을

여과하고, 아세토니트릴 (10 mL)로 세척하고, 50℃에서 6시간 동안 건조시켜 화합물 2-20 (9 g)을 90% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.08 (dd, 1H), 4.72 – 4.71 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.36 (dd, 4H), 4.27 – 4.13 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 7H), 1.26 (m, 52H). 0.89 (m, 6H).

[0671]

[0672] 단계 3: 화합물 2-21의 제조: Red-Al (6.3 mL, 1.5 당량, 톨루엔 중 70% 용액)을 THF 중 무수 ZnCl₂ (2.9 g, 1.5 당량) 용액에 -20 내지 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 2-20 (10 g, 14 mmol)을 THF (100 mL) 중에 용해시켰다. 상기 제조된 Red-Al-ZnCl₂ 용액을 -20℃ 하에 반응물에 적가하고, 반응물을 -15 내지 -5℃에서 3-4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 중 5% HOAc (100 mL)에 부었다. 에틸 아세테이트 100 mL를 사용하여 추출한 후, 용매를 농축에 의해 제거하여 조 생성물을 고체로서 수득하였다. 헵탄 (40 mL)을 55℃로 가열하면서 충전하여 고체를 용해시켰다. 냉각시키고 0-10℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고, 헵탄 (10 mL)으로 세척하고, 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 화합물 2-21 (7.6 g)을 75% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.25 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 4.47 – 4.44 (m, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 4H), 3.52 (brd, 1H), 1.70 – 1.67 (m, 4H), 1.55 – 1.50 (m, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 52H). 0.90 (m, 6H).

[0673]

단계 4: 화합물 2-22의 제조: 화합물 2-21 (5.5 g, 7.82 mmol, 1.0 당량)을 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0-10℃로 냉각시켰다. PPh₃ (5.1 g, 19.44 mmol, 2.5 당량)을 용액에 0-10℃에서 첨가하고, CBr₄ (5.2 g, 15.68 mmol, 2.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 5-10℃에서 1시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC 모니터링은 락툴이 완전히 소모되었음을 나타냈다. MeOH (60 mL)를 혼합물에 20-30℃에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 20-30℃에서 1시간 동안 교반하여 OPPh₃ 및 다른 불순물 (α/β 이성질체를 포함하지 않음)을 제거하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수득하고, 오븐에서 35℃에서 3시간 동안 건조시켜 화합물 2-22 4.5 g을 75% 수율로 수득하였다 (α/β 이성질체의 비는 약 3-4:1이었음).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.33 (dd, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.54 – 4.52 (m, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 7H), 1.39 – 1.25 (m, 52H), 0.90 (m, 6H).

[0674]

단계 5: 화합물 2-23의 제조: Cl-퓨린 (2.65 g, 3 당량) 및 t-BuOK (1.8 g, 16.04 mmol, 3.0 당량)를 ^tBuOH (40 mL) 중에 첨가하였다. 반응물을 55-60℃에서 1시간 동안 유지하였다. MeCN (60 mL) 중 화합물 2-22 (4.0 g, 5.22 mmol, 1.0 당량)를 첨가하고, 반응물을 55-60℃에서 밤새 유지하였다. TLC는 브로모-당이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 용매를 제거한 다음, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 고체를 제거하였다. 용액을 1 N HCl로 중화시켰다. 유기 상을 농축시켜 농후한 오일을 수득하고, 메탄올 (30 mL)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 고체가 침전되었고, 이를 여과하고, 건조시켜 조 생성물 3.8 g을 수득하였다. 이어서, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 목탄 (1 g)을 충전하였다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 메탄올 (20 mL)로부터 결정화하여 순수한 화합물 2-23 (2.5 g, 56% 수율)을 수득하였다. α-이성질체를 TLC에 의해 나타난 바와 같이 제거하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.52 (brd, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 4H), 1.70 – 1.66 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 56H), 0.89 (m, 6H).

[0675]

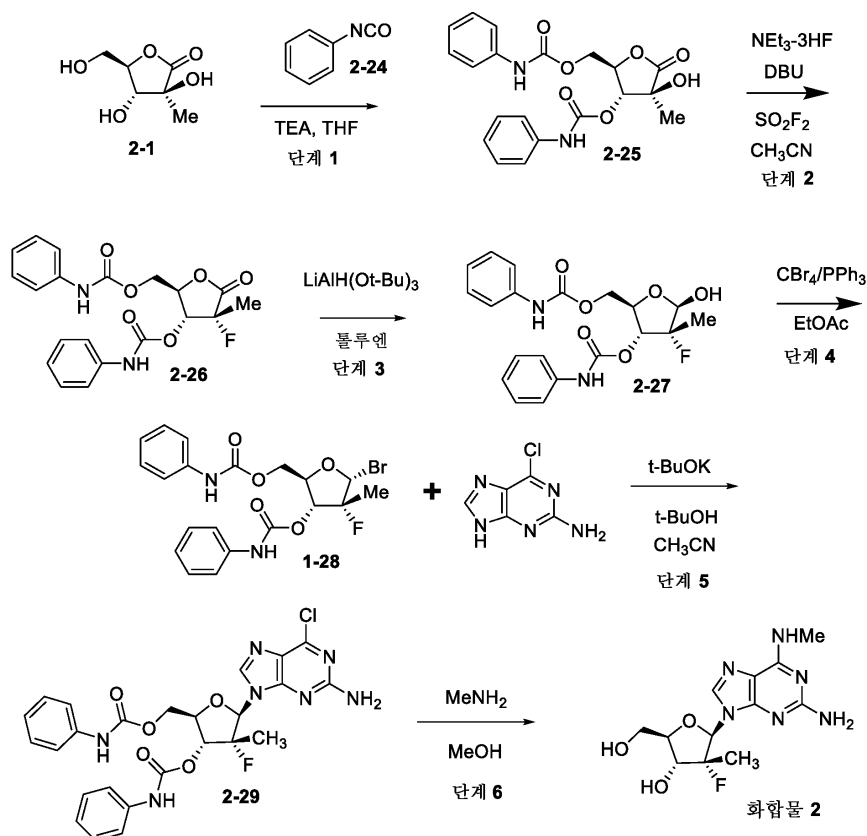
[0676] 단계 6: 화합물 2-18의 제조: 화합물 2-23 (5 g 5.85 mmol, 1.0 당량)을 MeOH (30 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA (1.51 g, 11.7 mmol, 2.0 당량)를 반응물에 적가하였다. 이어서, 반응물을 50℃로 가온하고, 이 온도에서 18시간 동안 교반하였다. TLC는 완전한 전환을 나타냈다. 반응물을 농축시키고, MTBE (25 mL) 중에 재용해시키고, 다시 농축시켰다. 이어서, MTBE (25 mL)를 첨가하고, 혼합물을 슬러리로서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, MTBE (5 mL)로 적하 세척하였다. 수집된 고체를 50℃에서 오븐에서 건조시키고, 백색 고체 분말 1.74 g을 화합물 2-18로서 93% 수율로 수득하였다.

[0677]

단계 7: 화합물 2의 제조: 화합물 2-18 (1.5 g, 1.0 당량)을 THF (15 mL) 중에 용해시켰다. 수성 MeNH₂ (28%, 1.6 g, 3.0 당량)를 용액에 적하하였다. 반응물을 20-30℃에서 밤새 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물에 H₂O (5 mL) 중 NaHCO₃ (410 mg, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH (20 mL) 중에 재용해시켰다. 농축-분해를 2회 반복하고, 잔류물을 EtOH (20 mL) 중에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 염을 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 용액을 농축시켰다. 이어서, EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 용액을 50℃에서 0.5 시간 동안 교반하고, 고체가 침전되었다. 혼합물을 밤새 교반하면서 천천히 냉각시키고, 고체를 여과하고, 55℃에서 7시간 동안 건조시켜 화합물 2 1.1 g을 75% 수율 및 97.36%의 순도 (HPLC에 의한 면적)로 수득하였다.

[0678]

실시예 7: R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서 -C(O)NHPh 기를 사용한 화합물 2의 제조:

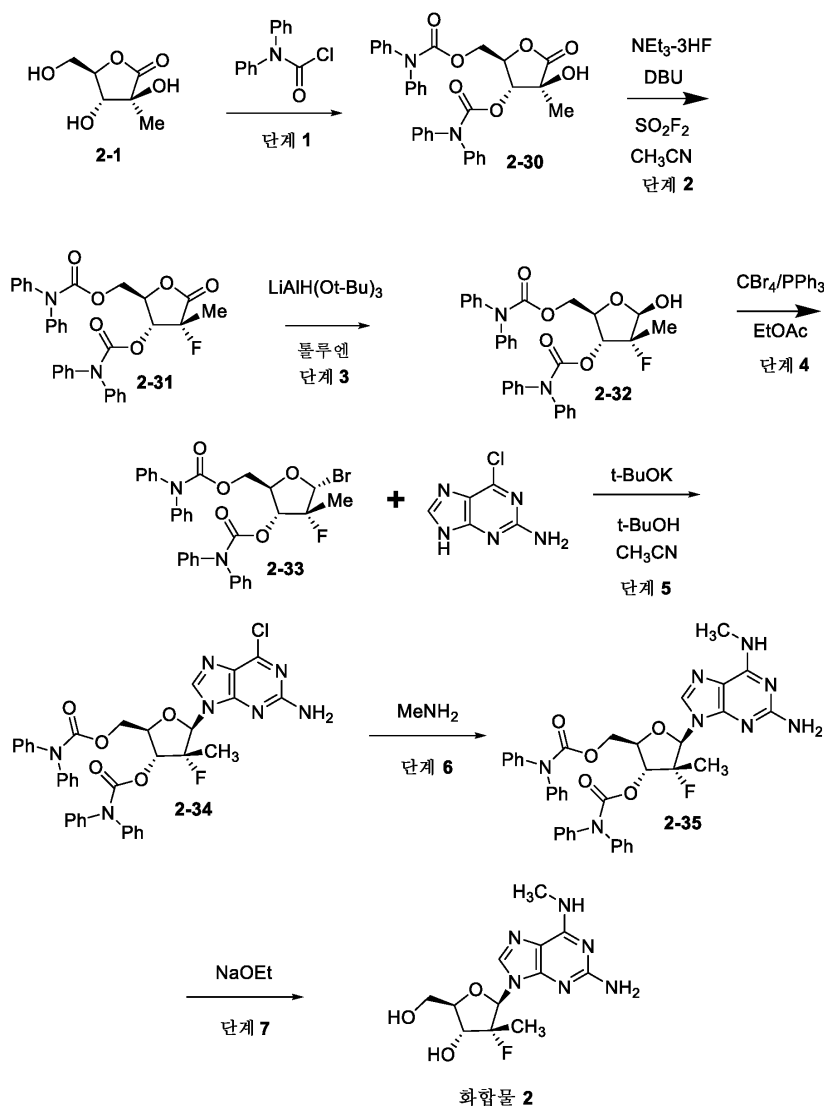


[0679]

[0680]

단계 1에서, 화합물 2-1을 THF 중에 용해시키고, 빙조를 사용하여 0℃가 되도록 한 후, 화합물 2-24 및 NEt₃을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-25를 단리하였다. 단계 2에서, NEt₃-3HF 및 DBU를 아세트ونی트릴로 용해시키고, 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 아세트ونی트릴로 희석된 화합물 2-25를 SO₂F₂ 기체를 버블링하면서 적하하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-26을 단리하였다. 단계 3에서, 화합물 2-26을 톨루엔 중에 용해시키고, 반응물을 냉각시킨 후, LiAlH(Ot-Bu)₃을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-27을 히드록실 위치에서 (R)-입체화학을 갖는 부분입체이성질체로서 단리하였다. 단계 4에서, 화합물 2-27을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 냉각시킨 후, CBr₄ 및 PPh₃을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-28을 단리하였다. 단계 5에서, 화합물 2-28을 아세트ونی트릴 중에 용해시키고, t-BuOH, t-BuOK, 및 6-클로로-9H-퓨린-2-아민을 첨가하였다. 반응물을 40-50℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-29를 단리하였다. 단계 6에서, 화합물 2-29를 MeOH 중에 용해시키고, MeNH₂를 첨가하였다. 반응물을 20-30℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2를 단리하였다.

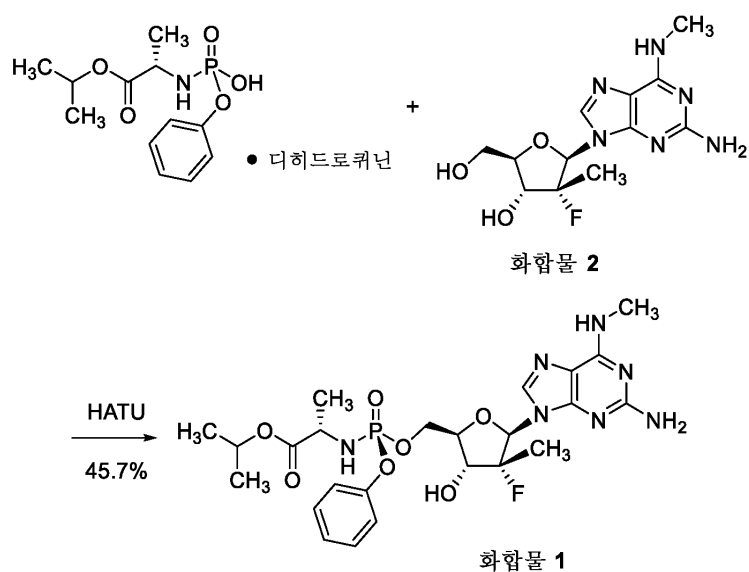
[0681] 실시예 8: R^{1a} 및 R^{1b} 위치에서 -C(O)N(Ph)₂ 기를 사용한 화합물 2의 제조:



[0682]

[0683] 단계 1에서, 화합물 2-1을 THF 중에 용해시키고, 빙조를 사용하여 0℃가 되도록 한 후, 디페닐카르복산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-30을 분리하였다. 단계 2에서, NEt₃·3HF 및 DBU를 아세토니트릴로 용해시키고, 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 아세토니트릴로 희석된 화합물 2-30을 SO₂F₂ 기체를 버블링하면서 적하하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2-31을 분리하였다. 대안적 반응에서, 플루오린화는 DAST를 사용하여 수행된다. 단계 3에서, 화합물 2-31을 톨루엔 중에 용해시키고, 반응물을 냉각시킨 후, LiAlH(Ot-Bu)₃을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-32를 히드록실 위치에서 (R)-입체화학을 갖는 부분입체이성질체로서 분리하였다. 단계 4에서, 화합물 2-32를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 냉각시킨 후, CBr₄ 및 PPh₃을 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-33을 분리하였다. 단계 5에서, 화합물 2-33을 아세토니트릴 중에 용해시키고, t-BuOH, t-BuOK 및 6-클로로-9H-퓨린-2-아민을 첨가하였다. 반응물을 40-50℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-34를 분리하였다. 단계 6에서, 화합물 2-34를 MeOH에 용해시키고, MeNH₂를 첨가하였다. 반응물을 20-30℃로 가열하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 2-35를 분리하였다. 단계 7에서, 화합물 2-35를 적절한 용매 중에 용해시키고, NaOEt를 첨가하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후에, 화합물 2를 분리하였다.

[0684] 실시예 9. 화합물 1의 제조



[0685]

[0686] 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 (5.9 g, 1.5 당량), 화합물 2 (2.0 g, 1.0 당량), DIPEA (0.83 g, 1.0 당량), 및 HATU (3.65 g, 1.5 당량)를 디클로로메탄 100 mL에 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[0687]

반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N 염산 (100 mL x 2), 물 (100 mL x 2), 및 5% 수성 중탄산나트륨 (15 mL x 1)으로 세척하였다. 분리된 유기 상을 무수 황산나트륨 2 g으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 40℃-45℃에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다.

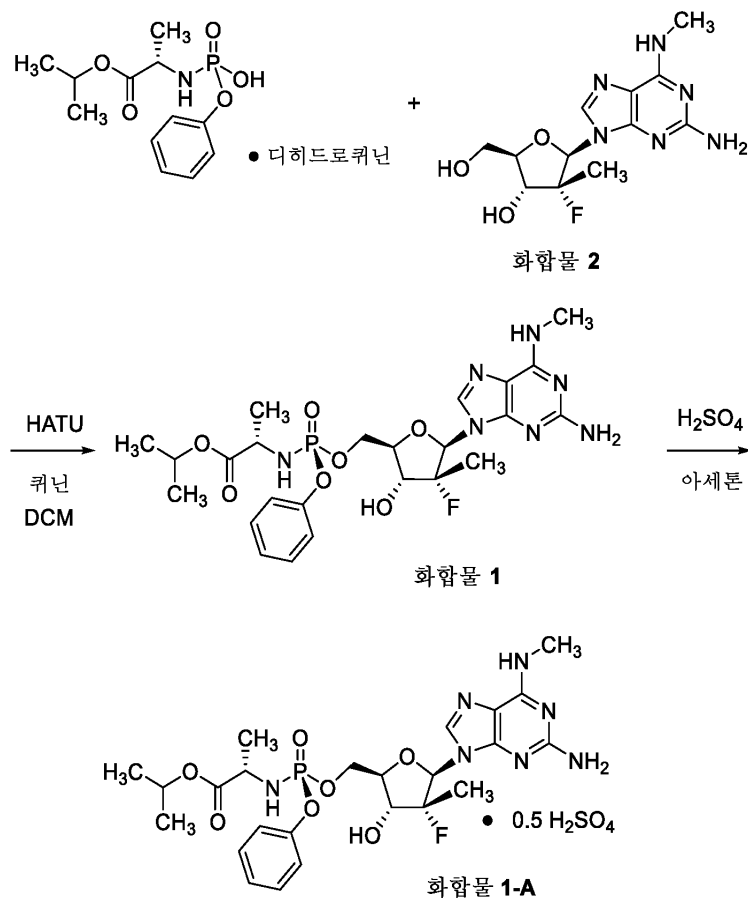
[0688]

이소프로필 아세테이트 (10 mL)를 첨가하였다. 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 이소프로필 아세테이트 25 mL를 첨가하였다. 혼합물을 45℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 고체 침전물을 여과하고, 진공 없이 45℃에서 15시간 동안 건조시켜 조 화합물 1 2.0 g (수율: 53.8% mol/mol; HPLC 순도: 93.1 면적% (3.7%의 R_b-화합물 1 함유))을 수득하였다.

[0689]

조 화합물 1 (2.0 g) 및 이소프로필 아세테이트 15 mL의 혼합물을 80℃-85℃로 가열하여 용액을 수득하였다. 용액을 20℃-25℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트 (1 mL)로 세척하고, 진공 없이 50℃에서 16시간 동안 건조시켜 화합물 1 1.7 g (수율: 45.7% mol/mol; HPLC 순도: 98.99%)을 수득하였다. ¹H NMR, ¹⁹F NMR, 및 ³¹P NMR 스펙트럼으로 화합물 1의 구조를 확인하였다.

[0690] 실시예 10. 화합물 1, 및 화합물 1-A의 대안적 제조

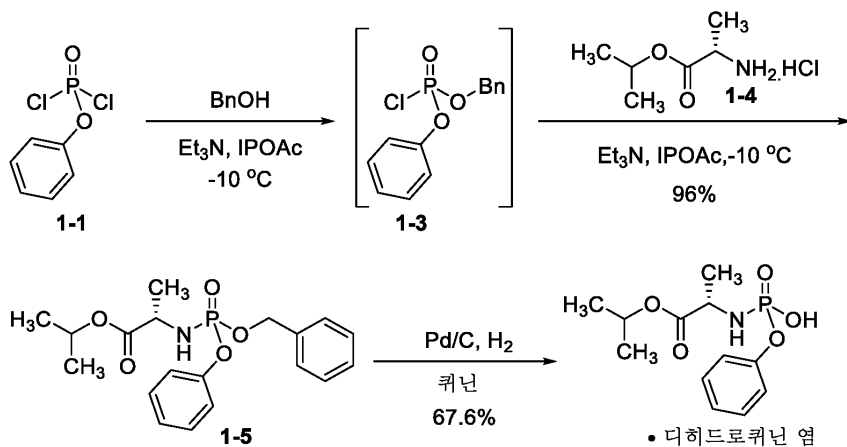


[0691]

[0692] 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염, 화합물 2, 퀴닌 및 HATU를 디클로로메탄에 첨가하였다. 혼합물을 가열하고, TLC 및 HPLC에 의해 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 1을 단리하였다. 이어서, 화합물 1을 아세톤 중에 용해시키고, H₂SO₄를 적가하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 적절한 후처리 및 정제 조건 후, 화합물 1-A를 단리하였다.

[0693] 실시예 11. 화합물 2, 화합물 1, 및 화합물 1-A의 제조

[0694] 파트 A. 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 합성:



[0695]

[0696] 페닐 디클로로포스페이트 1-1 (175 g, 1.0 당량)을 이소프로필 아세테이트 1750 mL에 첨가하였다. 용액을 -10 ± 5°C로 냉각시킨 다음, 벤질 알콜 (95 g, 1.05 당량) 및 Et₃N (105 g, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -10 ± 5°C에서 3시간 동안 교반하여 벤질 페닐 포스포로클로리데이트 중간체 1-3을 형성하였다. L-알라닌

이소프로필 에스테르 히드로클로라이드 1-4 (140 g, 1.0 당량) 및 Et₃N (180 g, 2.1 당량)을 -10±5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10±5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물 중 고체를 여과하고, 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트 100 mL로 세척하였다. 여과물을 물 (750 mL), 1 N HCl (750 mL), 및 포화 수성 중탄산나트륨 (750 mL) 및 물 (750 mL)로 세척하였다. 목탄 (25 그램)을 분리된 유기 상에 첨가하였다. 25-30℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 이소프로필 아세테이트 100 mL로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 40-50℃에서 농축시켜 조 생성물 화합물 1-5 300 g을 수득하였다. (연황색 오일; 수율: 96% mol/mol; HPLC 순도: 91.5 면적%).

¹H NMR (400 MHz,

클로로포름-*d*) δ 7.37 – 7.13 (m, 10H), 5.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.35 – 1.29 (m, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 6H).

[0697]

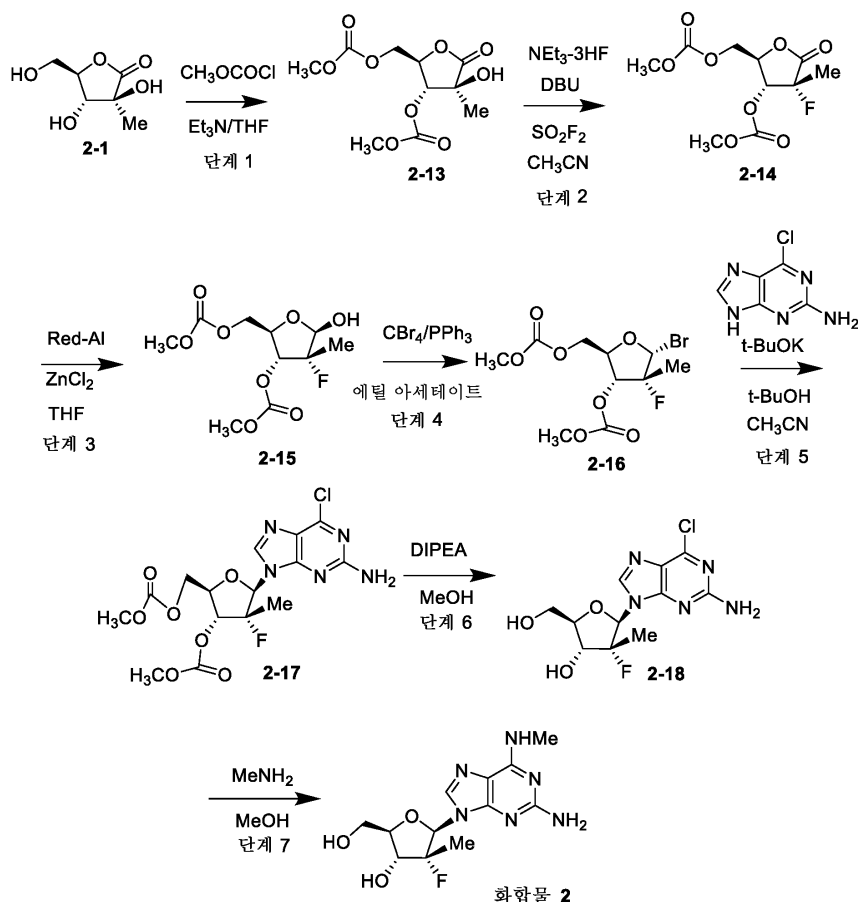
화합물 1-5 (300 g, 1.0 당량) 및 퀴닌 (250 g, 0.9 당량)을 i-PrOH 1750 mL에 첨가하였다. 5% 습윤 Pd/C (45 g, KF에 의해 60% 물)를 첨가한 후, 20-25℃에서 20시간 동안 수소화를 수행하였다. 혼합물을 부호너 깔때기를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다. MTBE (1000 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 40-45℃에서 농축 건조시킨 다음, 이 단계를 다시 반복하였다. MTBE (1500 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0-5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 조 생성물을 수득하였다. 이어서, 케이크에 아세토니트릴 1250 mL를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 용액을 0-10℃로 냉각시키고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 아세토니트릴 100 mL로 세척하고, 진공 없이 45℃에서 16시간 동안 건조시켜 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 330 g을 수득하였다. (백색 고체; 2 단계의 수율: 65% mol/mol; HPLC 순도: 99.4 면적%).

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 6.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.80 (h, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.77 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 34.0 Hz, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.12 – 1.09 (m, 6H), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0699]

[0700] 파트 B. 화합물 2의 합성



[0701]

[0702] 단계 1: 화합물 2-13의 제조: 화합물 2-1 (20 g, 1.0 당량)을 THF (100 mL) 중에 용해시키고, 용액을 -55 내지 5°C 로 냉각시켰다. 이어서, Et_3N (22.4 g, 2.0 당량) 및 메틸 클로로포르메이트 (21 g, 2.0 당량)를 -15 내지 5°C 에서 반응물에 동시에 적가하였다. 첨가를 1시간 내에 완료하고, 반응물을 이 온도에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 형성된 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과한 후, 여과물을 $40\text{--}45^\circ\text{C}$ 에서 농축시켰다. 이어서, 톨루엔 (60 mL) 및 H_2O (15 mL)를 $0\text{--}10^\circ\text{C}$ 에서 5시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물 (20 mL)로 세척하고, $45\text{--}50^\circ\text{C}$ 에서 8시간 동안 건조시켜 화합물 2-13을 백색 고체 (24 g)로서 78% 수율로 수득하였다.

[0703]

[0704] 단계 2: 화합물 2-14의 제조: $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (6.1 g, 1.5 당량) 및 DBU (11.5 g, 3 당량)를 아세토니트릴 (35 mL)로 용해시키고, 혼합물을 $0\text{--}10^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 아세토니트릴 (14 mL)로 희석된 화합물 2-13 (7 g, 1.0 당량)을 SO_2F_2 기체를 버블링하면서 적가하였다. TLC에 의해 모니터링 시 반응이 완료된 후 (2시간), 물 (70 mL)을 첨가하여 이 반응을 켄칭하였다. DCM (70 mL)을 교반하면서 혼합물에 충전하였다. 이어서, 분리된 상을 농축시키고, i -프로판올 (100 mL)을 가열 ($55\text{--}60^\circ\text{C}$)하면서 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 냉각시키고 $0\text{--}10^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고, i -프로판올 (5 mL)로 세척하고, 50°C 에서 건조시켜 화합물 2-14 (6 g)를 85% 수율로 수득하였다.

[0705]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.23(d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (brd, 1H), 1.46 (s, 3H).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.09 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.76 (d, 3H).

[0706] 단계 3: 화합물 2-15의 제조: 무수 ZnCl_2 (14.6 g 0.107 mol, 1.5 당량)를 THF (200 mL)에 20-25℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 화합물 2-14 (20 g, 0.07 mol, 1.0 당량)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -20 내지 -10℃로 냉각시키고, Red-Al (31 g, 0.107 mol, 1.5 당량, 톨루엔 중 70% 용액)을 이 온도에서 2시간 내에 적가하였다. 반응물을 추가로 1시간 동안 교반한 후, TLC에 의해 모니터링 시 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물을 10℃ 미만에서 물 중 10% HOAc (200 mL)에 부었다. 이어서, 톨루엔 (200 mL)을 충전하고, 상들을 분리하였다. 수성 상을 톨루엔 (100 mL)으로 1회 추출하였다. 합한 유기 상을 중탄산나트륨 용액 (100 mL, 5%)으로 세척하였다. 유기 용액을 약 30 mL의 1 부피로 농축시킨 후, 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, 0-10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 톨루엔 (5 mL)으로 세척하고, 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 화합물 2-15 (15.3 g)를 75% 수율로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

7.23 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (d, 3H).

[0707]

[0708] 단계 4: 화합물 2-16의 제조: 화합물 2-15 (12 g, 1.0 당량, 대략 13/87의 α/β 비)를 에틸 아세테이트 (60 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0-10℃로 냉각시켰다. PPh_3 (17.9 g, 1.6 당량)을 용액에 0-10℃에서 첨가하고, CBr_4 (21.1 g, 1.5 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 5-10℃에서 2시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC 모니터링은 락톤의 완전한 소모를 나타냈다. 침전된 고체를 여과에 의해 제거하고, 고체를 에틸 아세테이트 (2*5 mL)로 세척하였다. 이어서, 여과물을 중탄산나트륨 용액 (20 mL, 5%)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 헵탄 (250 mL)을 에틸 아세테이트 용액에 첨가하고, 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 헵탄 (10 mL)으로 세척하고, 40℃에서 4시간 동안 건조시켜 화합물 2-16 13 g을 수득하였다. HPLC 측정으로 수율은 계산에 의해 62%였다. 분석 샘플을 헵탄/에틸 아세테이트 = 20: 1의 용리액을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.25 (s, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (d, 3H).

[0709]

[0710] 단계 5: 화합물 2-17의 제조: Cl-퓨린 (6.4 g, 3 당량) 및 t-BuOK (4.2 g, 3.0 당량)를 t-BuOH (45 mL)에 첨가하였다. 반응물을 55-60℃에서 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 아세토니트릴 (65 mL) 중 화합물 2-16 (6.0 g, 72% 검정, 1.0 당량) 용액을 첨가하고, 반응물을 55-60℃에서 밤새 유지하였다. TLC는 브로모-당이 완전히 소모되었음을 나타냈다.

[0711]

반응 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, 염산 (37%, 1.1 mL)으로 중화시켰다. 이어서, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 다시 제거하였다. 이어서, 용액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 = 30:1의 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2-17 (2.82 g, 52% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H) 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.27 (d, 3H).

[0712]

[0713] 단계 6: 화합물 2-18의 제조: 화합물 2-17 (2 g, 1.0 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (1.2 g, 2.0 당량)을 메탄올 (10 mL)에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 45-50℃로 밤새 가온하였다. TLC가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 교반하면서 0-10℃로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (2 mL)로 세척하고, 50℃에서 7시간 동안 건조시켜 화합물 2-18 1.14 g을 78.1%의 수율로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.72 – 3.71 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).

[0714]

[0715] 단계 7: 화합물 2의 제조: 수성 MeNH_2 (28%, 0.85 g, 3.0 당량)를 THF (12 mL) 중 화합물 2-18 (1.5 g, 1.0 당량)의 용액에 적가하였다. 반응물을 20-30℃에서 7시간 동안 교반하였고, 그 시점에 출발 물질이 완전히 소모

되었다. 반응 혼합물에 H₂O (3 mL) 중 NaHCO₃ (220 mg, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH (15 mL) 중에 재용해시켰다. 농축-분해를 2회 반복하고, 잔류물을 EtOH (20 mL) 중에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 염을 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 용액을 농축시켰다. 이어서, EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 용액을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 고체가 침전되었다. 혼합물을 3시간 동안 0-5℃로 냉각시키고, 고체를 여과하고, 8시간 동안 55℃에서 건조시켜 화합물 2 0.68 g을 86% 수율로 수득하였다.

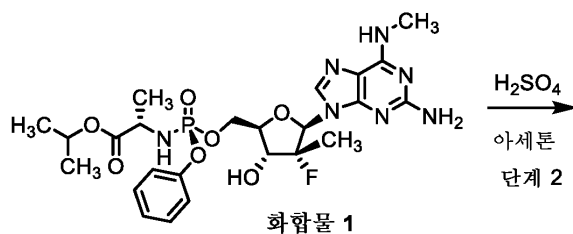
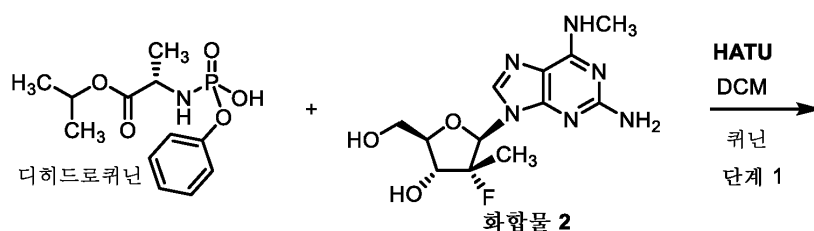
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.29 (s, 2H),

6.03 – 5.97 (m, 3H), 5.64 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.23 (d, 3H).

[0716]

[0717]

파트 C: 화합물 1, 및 화합물 1-A의 합성



[0718]

[0719]

단계 1: 화합물 1의 제조: 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염: (295 g, 1.5 당량), 화합물 2 (100 g, 1.0 당량), DIPEA (41.5 g, 1.0 당량) 및 HATU (182.5 g, 1.5 당량)를 디클로로메탄 1500 mL에 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[0720]

후처리, 단계 1: 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 6 N 염산 (400 mL)을 0-10℃에서 천천히 첨가하고, 대부분의 디히드로퀴닌 히드로클로라이드가 침전되었다. 침전된 고체를 여과하고, 여과물을 2 N HCl (500 mL), 5% 수성 중탄산나트륨 (500 mL) 및 물 (500 mL)로 세척하였다. 분리된 유기 상을 진공 하에 40-45℃에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다.

[0721]

단계 2: 이소프로필 아세테이트 (400 mL) 및 물 (5000 mL)을 첨가하여 상기 오일을 용해시켰다. 이어서, 2 N HCl을 첨가하여 pH=4로 조정하여 염을 형성하였다. 10분 동안 정치시킨 후, 상들을 잘 분리하였다. 많은 불순물이 상부 유기 상에 진입하였고, 화합물 1의 히드로클로라이드는 하부 수성 상에 머물렀다. 이어서, 수성 상을 pH=8로 조정하고, 디클로로메탄 (1250 mL*2)으로 세척하여 화합물 1을 유기 상으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (500 mL)로 세척한 다음, 목탄 (10 g)을 첨가하였다. 25-30℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 디클로로메탄 20 mL로 세척하였다. 디클로로메탄을 농축에 의해 제거하고, 이소프로필 아세테이트 200 mL를 다시 농축물에 첨가하여 황색 오일 생성물을 수득하였다.

[0722]

단계 3: 이소프로필 아세테이트 (600 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하여 조 화합물 1의 회백색 고체를 수득하였다.

[0723]

단계 4 (재결정화): 상기 조 화합물 1, 및 이소프로필 아세테이트 600 mL를 약 50℃로 가열하여 용액을 수득하였다. 용액을 20-25℃로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트 (50 mL)로 세척하고, 진공 없이 45-50℃에서 16시간 동안 건조시켜 112.5 g의 화합물 1을 수득하였다. (수율: 60.5% mol/mol; HPLC 순도: 99.1 면적%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 6.07 – 6.00 (m, 4H), 5.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.44 – 4.40 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 12H).

[0724]

단계 2: 화합물 2의 제조: 화합물 1 (14 g)을 아세톤 (180 mL)에 첨가하고, 혼합물을 20-30℃에서 교반하여 용액을 수득하였다. 이어서, 황산 (1.12 g, 0.475 당량)을 15-20℃에서 (30분 내에) 천천히 첨가하고, 고체가 서서히 침전되었다. 혼합물을 15-20℃에서 30분 동안 교반한 다음, 40-45℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 2시간 내에 25-30℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 아세톤 (28 mL)으로 행구었다. 습윤 물질을 공기 중에서 55℃에서 15시간 동안 건조시켜 화합물 2 (13.3 g)를 88%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (brd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 6.68 (brd, 2H), 6.09 – 5.99 (m, 2H), 5.81 (brd, 1H), 4.82 – 4.79 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 3H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.22 – 1.09 (m, 12H).

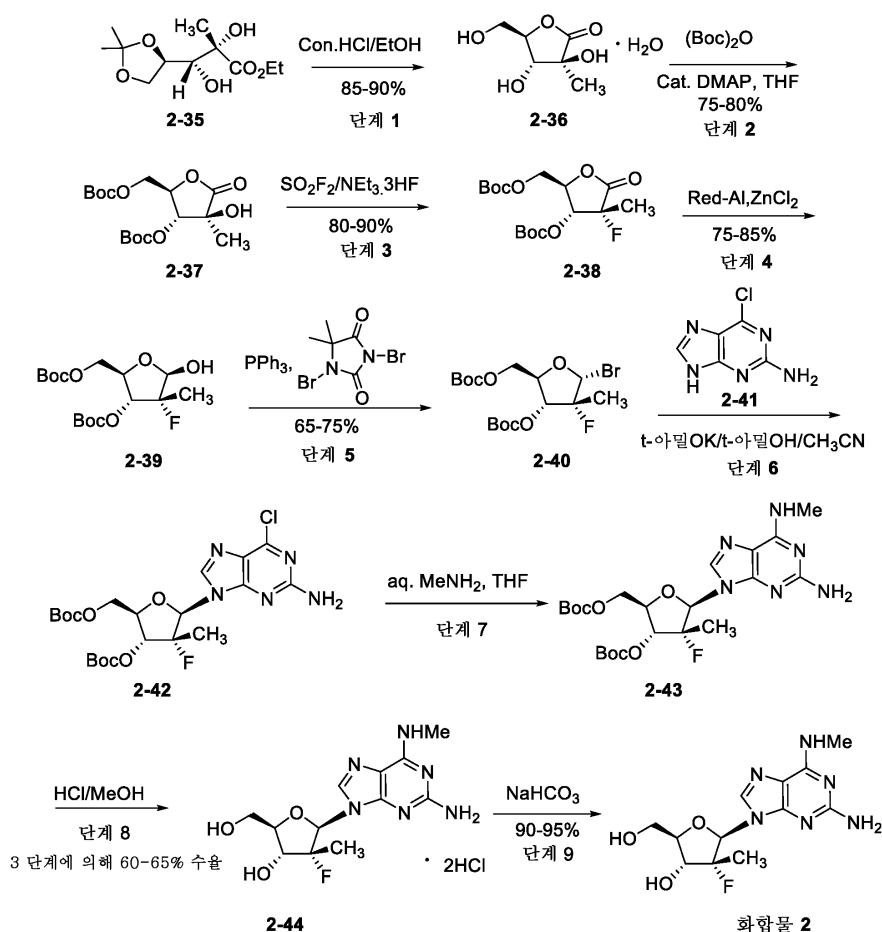
수율로 수득하였다.

[0725]

실시예 12. 화합물 1, 화합물 1-A 및 화합물 2의 대규모 제조:

[0726]

파트 A: 화합물 2의 합성:



[0727]

[0728]

단계 1: 화합물 2-36의 제조: 기계적 교반기, 첨가 깔때기, 응축기 및 온도계가 구비된 50 L 4구 이중 유리 플라스크에, 에탄올 (24 Kg)을 충전하였다. 화합물 2-35 (6 Kg, 24.17 mol., 1 당량)를 10℃에서 1 부분으로 충전하여 현탁액을 수득하였다. 혼합물을 25℃로 20분 동안 가온하여 투명한 용액을 수득하였다.

[0729]

히드로클로라이드 산 (36%, 6.1 Kg, 60.42 mol., 2.5 당량)을 내부 온도가 25℃에서 32℃로 도달하는 동안 2시간 내에 적하 충전하여 담황색 투명한 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 완전한 환류를 유지하면서 16시간 동안 $79 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 가열하였고, 그 시점에 TLC (DCM:MeOH=10:1, 발색 시약으로서 1% 수성 KMnO_4)는 화합물 2-30이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 40-45℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 회전 증발기 (50 L)로 옮긴 다음, 분획이 응축 장치를 통해 유출되지 않을 때까지 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ (수조)에서 유지하면서 진공 (0.09 MPa 미만) 하에 농축시켜 갈색 로프 액체를 수득하였다. 무수 에탄올 (12 Kg)을 충전하고, 증발을 반복하였다. 추가의 무수 에탄올 (12 Kg)을 충전하고, 증발을 1회 더 반복하였다. 조 생성물 (오일)을 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 에틸 아세테이트 (12 Kg) 중에 용해시켜 투명한 용액 (아세틸화 불순물이 발견되지 않음)을 수득하고, 50 L 반응기로 옮겼다. 1시간 동안 내부 온도를 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 물 (0.625 Kg, 34.72 mol., 1.5 당량)을 적가하였다. 교반하면서 추가로 0.5시간 후, 고체가 침전되었다. 생성된 현탁액을 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 (3 Kg)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 없이 공기 중 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 건조시켰다. 화합물 2-36 (3.821 Kg)을 백색 고체로서 87.8%의 수율로 수득하였다.

¹HNMR

(DMSO- d_6): δ 5.82-5.75 (m, 2H), 5.11-5.08 (bs, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 1.19 (s, 3H).

[0730]

[0731]

단계 2: 화합물 2-37의 제조: 기계적 교반기, 첨가 깔때기, 응축기 및 온도계가 장착된 50 L 4구 이중 유리 반응기에 톨루엔 (37.5 Kg)을 충전하였다. 화합물 2-36 (7.5 Kg, 41.63 mol., 1 당량)을 반응기에 1 부분으로 충전하였다. 혼합물을 가열하여 결정수를 공비 증류에 의해 제거하였다. 온도가 86°C 로 상승하면, 물이 분리되기 시작하였다. 8시간 후, 공비 증류를 완료하고, 700 g의 물을 수집하였다. 반응 혼합물을 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 2개의 배치에 의해 회전 증발기 (50 L)로 옮겼다. 이어서, 용액을 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 (0.09 MPa 미만) 하에 농축시켜 담갈색 액체를 수득하였다. 테트라히드로푸란 (7.5 Kg)을 충전하고, 혼합물을 진공 (0.09 MPa 미만) 하에 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 농축시켜 담갈색 액체를 수득하였다. 테트라히드로푸란 (7.5 Kg)을 다시 충전하고, 분획이 응축 장치를 통해 유출되지 않을 때까지 혼합물을 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 (0.09 MPa 미만) 하에 농축시켜 담갈색 오일을 수득하였다. 오일을 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 테트라히드로푸란 (30 Kg) 중에 용해시켜 투명한 용액을 수득한 다음, 이를 50 L 4구 이중 유리 반응기로 옮겼다. DMAP (0.51 Kg, 4.16 mol., 2.0 당량)를 반응기에 충전하고, 혼합물을 2°C 로 냉각시켰다. 이어서, 테트라히드로푸란 (9 Kg) 중 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (18.17 Kg, 83.26 mol., 2.0 당량)의 용액을 $0-10^\circ\text{C}$ 에서 8시간의 기간 동안 반응물에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 이 온도에서 추가로 3시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC (발색 시약으로서 PE:EA=5:1에서 1:1, 수성 KMnO_4 (1%))는 화합물 2-36의 완전한 소모를 나타냈다. 반응 혼합물을 4개의 배치에 의해 회전 증발기 (50 L)로 옮긴 다음, 분획이 응축 장치를 통해 유출되지 않을 때까지 진공 (0.09 MPa 미만) 하에 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 2개의 배치에서, 오일을 50 L 반응기로 옮겼다. 물 (28 Kg)을 상기 오일에 교반하면서 첨가하고, 내부 온도를 2시간 동안 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 백색 고체가 물의 첨가 동안 침전되었다. 생성된 현탁액을 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 2개의 배치의 조 생성물을 수득하였다. 습윤 케이크의 2개의 배치를 합하고, 교반하면서 디클로로메탄 (11.25 Kg) 중에 용해시켰다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 상부 수성 상을 폐기하였다. 분리된 물의 양은 2.8 Kg이었다. 이어서, 분리된 유기 상을 회전 증발기 (50 L)로 옮기고, 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 절반 부피로 농축시켰다. 현탁액을 50 L 반응기로 옮겼다. 헵탄 (22.5 Kg)을 교반하면서 충전하였다. 혼합물을 $15-20^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 슬러리화하였다. 고체를 여과하고, 케이크를 헵탄 (5 Kg)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 공기 오븐에서 건조시켰다. 화합물 2-37 (11.285 Kg)을 백색 고체로서 74.8%의 수율로 수득하였다.

¹HNMR (CDCl₃): δ 5.10-5.08 (m, 1H), 4.51-4.45

(m, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.44-3.43 (bs, 1H), 1.53-1.46 (m, 21H).

[0732]

[0733]

단계 3: 화합물 2-38의 제조: 기계적 교반기, 첨가 깔때기, 응축기 및 온도계가 구비된 50 L 4구 이중 유리 플라스크에 DCM (12 Kg)을 12°C 에서 충전하였다. Et₃N-3HF (7.2 Kg, 44.7 mol., 1.5 당량)를 반응기에 1 부분으로 충전하여 투명한 무색 용액을 수득하였다. 온도는 변하지 않았다. 이어서, 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. DBU (13.6 Kg, 89.4 mol., 3.0 당량)를 재킷 냉각에 의해 $0-10^\circ\text{C}$ 에서 온도를 유지하면서 2시간의 기간 동안 용액에 충전하였다. 혼합물을 먼저 진공 하에 0.09 MPa 미만으로 탈기시켰다. 이어서, SO₂F₂ (4 Kg, 39.1 mol., 1.3 당량)를 퍼징하면서 DCM (10.8 Kg) 중 화합물 2-37 (10.8 Kg, 29.8 mol., 1.0 당량)의 용액을 $0-10^\circ\text{C}$ 에서

2시간의 기간 동안 반응기에 동시에 적하하였다. 반응 혼합물의 색상이 암갈색이 되었다. 화합물 2-37의 첨가 후, SO_2F_2 를 추가로 2시간 동안 퍼징하였다. 전체적으로, SO_2F_2 4 Kg을 버블링한 다음, 반응물을 $15\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 추가로 16시간 동안 교반하였고, 그 시점에서 TLC (발색성 시약으로서 PE:EA=3:1, 수성 KMnO_4 (1%))는 화합물 2-37의 완전한 소모를 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 2개의 배치로 회전 증발기 (50 L)로 옮겼다. 배치 둘 다를 개별적으로 사용하였다. 먼저, 배치를 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 절반 부피로 농축시켰다. 물 (15 Kg)을 50 L 4구 이중 유리 플라스크에 첨가하고, 반응물을 교반하면서 $0-5^\circ\text{C}$ 에서 15분 내에 물로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 상부 수성 상을 폐기하였다. 분리된 유기 상을 약 10분 동안 교반하면서 물 (15 Kg)로 세척하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 상부 수성 상을 폐기하였다. 분리된 유기 상을 약 10분 동안 교반하면서 물 (15 Kg)로 다시 세척하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 상부 수성 상을 폐기하였다. 분리된 유기 상을 회전 증발기 (50 L)로 옮기고, 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 절반 부피로 농축시켰다. 이소프로판올 (21.6 Kg)을 충전하였다. 이어서, 혼합물을 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 $45\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 절반 부피로 농축시켰다. 물질은 농축 동안 침전되기 시작하였다. 물질의 제1 배치 및 제2 배치를 수득하였다. 물질의 2개의 배치를 합하고, 50 L 반응기로 옮겼다. 이소프로판올 (21.6 Kg)을 1시간 동안 교반하면서 충전하였다. 혼합물을 $0-5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 케이크를 이소프로판올 (8 Kg)로 세척하였다. 습윤 케이크를 공기 오븐에서 16시간 동안 $45\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 건조시켜 화합물 2-38 (9.2 Kg)을 85%의 수율로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.04-4.99 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.87-4.45 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.53-1.50 (m, 18H).

[0734]

[0735]

단계 4: 화합물 2-39의 제조: 기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 장착된 50 L 4구 유리 반응기. 무수 THF (26.65 Kg)를 반응기에 충전하였다. 무수 ZnCl_2 (1.68 Kg, 12.351 mol., 1.5 당량)를 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 의 온도에서 반응기에 충전하여 탁한 용액을 수득하고, 이를 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 화합물 2-38 (3 Kg, 8.234 mol., 1.0 당량)을 온도 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 반응기에 충전하여 탁한 용액을 수득하고, 실온에서 약 0.5시간 동안 교반하였다. Red-Al (3.57 Kg, 12.351 mol., 1.5 당량)을 -20 내지 -30°C 에서 3시간 내에 질소의 분위기 하에 충전하고, 혼합물을 약 30분 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC (발색 시약으로서 PE:EA=10:1, 수성 KMnO_4 (1%))는 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다. 반응 용액 온도를 -10°C 미만으로 유지하면서 아세트산 (3 Kg, 49.404 mol., 6.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 용액을 톨루엔 (27 Kg) 및 냉수 (24 Kg)의 혼합물에 부었다. 반응 용액 온도를 -5°C 미만으로 유지하면서 히드로클로라이드 산 (10%, 21 Kg, 1.0 mol., 7.3 당량)을 첨가하여 pH=2-3으로 조정하였다. 5분 동안 교반한 후, 층들을 분리하였다. 수상을 톨루엔 (13.5 Kg)으로 다시 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (13.5 Kg)로 세척하였다. 온도를 35°C 미만으로 유지하면서 분리된 유기 상을 진공 하에 0.09 MPa 미만으로 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 톨루엔 (27 Kg)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하고, 용액을 물 (13.5 Kg)로 세척하였다. 유기 상을 수성 NaHCO_3 (5%, 13.5 Kg)으로 세척하였다. 유기 상을 물 (13.5 Kg)로 세척하였다. 목탄 (300 mg)을 분리된 유기 상에 첨가하였다. $20-30^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 톨루엔 (5 Kg)으로 세척하였다. 합한 여과물을 0.09 MPa 미만의 진공 하에 $40-60^\circ\text{C}$ 에서 농축시켜 조 생성물 화합물 2-39를 오일로서 수득하였다. 메탄올 (4.2 Kg)을 40°C 에서 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 용액을 $20-30^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, $10-20^\circ\text{C}$ 에서 2시간 내에 물 (18 Kg)에 천천히 첨가하였다. 화합물 2-39의 시드 (0.02 Kg)를 첨가하였다. $15-20^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반한 후, 침전된 고체를 여과하여 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 45°C 에서 22-24시간 동안 진공 없이 건조시켜 2706 g의 화합물 2-39를 백색 고체로서 수득하였다 (수율: 90%) (d_6 -DMSO 중 ^1H NMR 결정에 의해 $\alpha/\beta=3:97$).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.19 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.43 (m, 18H), 1.34 (m, 3H).

[0736]

단계 5: 화합물 2-40의 제조: 기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 구비된 50 L 4구 유리 반응기에 아세트 니트릴 (10.67 Kg)을 $-5\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 반응기에 충전하였다. 트리페닐포스핀 (4.75 Kg, 18.45 mol., 2.5 당량)을 1 부분으로 충전하고, 현탁액을 냉각시키고, $-5\pm 5^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 2-39 (2.7 Kg, 7.37 mol., 1.0 당량)를 이 온도에서 현탁액에 1 부분으로 첨가하였다. 디브로모히단토인 (2.75 Kg, 9.59 mol., 1.3 당량)을 생성된 혼합물에 $-5\pm 5^\circ\text{C}$ 의 내부 온도에서 90분 내에 20 부분으로 첨가하였다 (디브로모히단토인의

절반이 첨가되었을 때 현탁액이 투명한 용액이 됨. 반응 용액은 완전한 첨가 후에 약간 적색으로 변화하였음). 반응 혼합물을 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC (발색 시약으로서 PE:EA=10:1, 수성 KMnO_4 (1%))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물 중 α/β 의 비는 TLC에 기초하여 86.6/13.4였다. 아황산나트륨 (0.56 Kg, 4.44 mol., 0.6 당량), 물 (10 Kg), 및 중탄산나트륨 (1.24 Kg, 14.76 mol., 2.0 당량)의 용액을 반응 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하였다. 무기 염의 일부가 침전되었다. 상부 유기 상을 분리하고, 수성 상 및 침전된 무기 염을 폐기하였다 (반응 혼합물 중 α/β 의 비는 HPLC에 의해 86.6: 13.4임). 에탄올 (10.65 Kg)을 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 유기 상에 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 물 (20 Kg)을 30분의 기간에 첨가 깔때기를 통해 용액에 적가하고, 고체가 침전되었다. $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 물을 첨가한 후, 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 습윤 백색 고체 3.1 Kg을 수득하였다. 에탄올 (8.5 Kg)을 반응 케틀에 첨가하여 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 0.5시간 동안 슬러리를 수행하였다. 고체를 여과하고, 진공 없이 45°C 에서 16시간 동안 건조시켰다. 건조 후 백색 고체 2388 g을 97.3% 순도 및 76% 수율로 수득하였다. 건조 후 백색 고체 2388 g을 97.3% 순도 및 76% 수율로 수득하였다 (HPLC는 1.8%의 β -이성질체가 남아있음을 나타냄).

[0737] 단계 6: 화합물 2-42의 제조: 화합물 2-41 (52.1 g, 308.25 mmol., 3.3 당량)을 기계적 교반기, 온도계, 응축기 및 건조 튜브가 구비된 2.0 L의 4구 플라스크에 충전하였다. tert-아밀 알콜 (323.6 g)을 플라스크에 첨가하고, 기계적 교반기를 켜다. 칼륨 tert-펜틸레이트 (35.4 g, 280.42 mmol., 3.0 당량)를 현탁액에 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 30분 내에 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물은 약 20분 동안 가열한 후에 투명한 용액이 되었고, 이어서 고체가 침전되었다. 아세토니트릴 (474 g)을 1 부분으로 첨가하였다. 화합물 2-40 (40 g, 93.44 mmol., 1.0 당량)을 1 부분으로 첨가하고, $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 12-16시간 동안 유지하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 염산 (36%, 18.864 g)을 반응물에 적가하여 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 pH=5-6으로 조정하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (63.2 g)로 2회 세척하고, 여과물을 합하였다. 여과물을 진공 (-0.1 Mpa) 하에 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 약 20-30 ml의 용매로 농축시켰다. 추가의 농축을 위해 헵탄 (278 g)을 첨가하고, 혼합물을 상기 조건에서 약 20-30 ml의 용매로 농축시켰다. 이어서, 혼합 용매 (EA (360.8 g):헵탄 (55.6 g) = 1:5)를 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하였다. 실리카 겔 (200-300 메쉬, 40 g)을 용액에 첨가하고, $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 혼합 용매 (EA (180.4 g):헵탄 (27.8 g) = 1:5)로 3회 세척하였다. 여과물을 합하고, 진공 하에 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 농축시켜 황색 발포체 고체 (40 g)를 수득하였다.

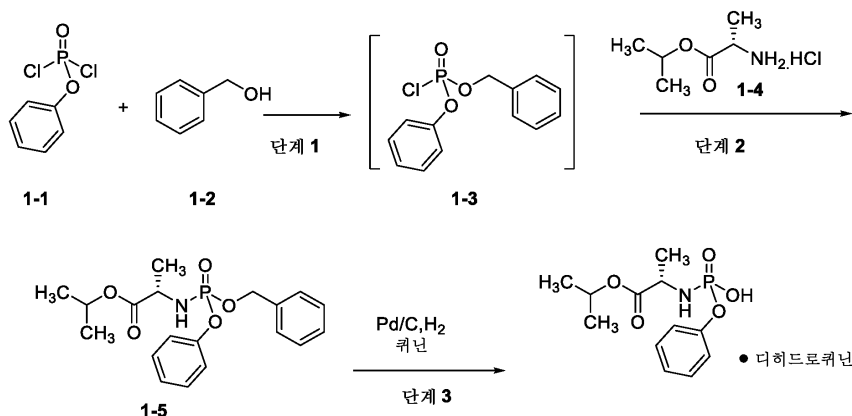
[0738] 단계 7 및 8: 화합물 2-44의 제조: 최종 단계로부터의 조 화합물 2-42 (40 g, 77.5 mmol., 1.0 당량)를 온도계가 구비된 500 ml 3구 유리 병에 첨가하였다. THF (178 g)를 15°C 에서 첨가하고, 물질이 용해될 때까지 용액을 교반하여 균질 용액을 형성하였다. 메틸아민 수용액 (25% 함량으로 계산됨, 28.9 g, 232.6 mmol., 3.0 당량)을 1 부분으로 첨가하고, 첨가 후, 반응 시스템의 내부 온도를 대략 5°C 로 감소시켰다. 반응 시스템을 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 약 16시간 동안 교반하면서 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 유지하였고, 그 시점에 TLC는 완료를 나타냈다 (UV 254 하에 DCM:MeOH = 20:1). 반응물을 진공 (-0.1 MPa) 하에 작은 부피 (약 50 ml)로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (180 g)를 첨가하고, 혼합물을 -0.1 MPa 하에 물 펌프에 의해 작은 부피 (약 50 ml)로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (180 g) 및 물 (100 g)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 물 (100 g)을 상부 유기 상에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 물 (100 g)을 상부 유기 상에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 상들을 분리하였다. 상부 유기 상을 응축기로부터 액체가 유출되지 않을 때까지 진공 하에 농축시켜 화합물 2-43을 발포체 고체로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0739] 조 화합물 2-43을 메탄올 중에 용해시켰다. HCl/MeOH 용액 (2 mol/L, 116.3 g, 232.6 mmol., 3.0 당량)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하고, 15-20분 동안 환류 하에 교반한 후에 고체가 침전되었다. 혼합물을 환류 하에 약 2시간 동안 유지하였고, 그 시점에 TLC는 완료를 나타냈다 (UV 254 하에 DCM:MeOH = 20:1). 반응물을 15°C 로 냉각시키고, 15°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 소량의 메탄올 (9.6 g)로 세척하여 조 습윤 생성물을 수득하였다. 습윤 생성물에 에탄올 (96 g)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 약 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 15°C 로 냉각시키고, 약 2-3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 소량의 에탄올 (9.6 g)로 세척하여 습윤 생성물을 수득하였다. 습윤 케이크를 공기 오븐에서 60°C 에서 16시간 동안 건조시켜 화합물 2-44를 회백색 고체 (22.9 g)로서 2 단계에 걸쳐 77% 수율로 수득하였다.

[0740] 단계 9: 화합물 2의 제조: 화합물 2-44 (3.0 g, 7.79 mmol., 1.0 당량)에 2-메틸테트라하이드로푸란 (25.68 g)을

첨가하였다. 이어서, NaHCO_3 고체 (1.64 g, 1848 mmol., 2.5 당량)를 1 부분으로 첨가하고, 이어서 물 (3 g)을 첨가하였다. 혼합물을 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 30분 동안 교반한 후, Na_2SO_4 (3 g)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 소량의 2-메틸테트라히드로푸란 (2.6 g)으로 세척하였다. 여과물의 상들을 분리하였다. 상부 유기 상을 감압 하에 농축 건조시켜 화합물 2를 백색 고체로서 95%의 수율로 수득하였다.

[0741] 파트 B. 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 합성:



[0742]

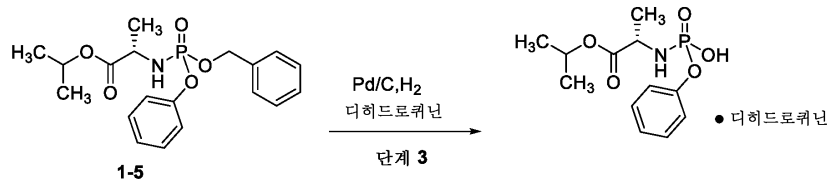
[0743]

단계 1 및 단계 2: 기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 장착된 50 L 4구 유리 반응기. 이소프로필 아세테이트 (25 Kg)를 반응기에 충전하고, 반응 용액 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 페닐 디클로로포스페이트 (화합물 1-1, 3.5 Kg, 16.6 mol., 1.0 당량)를 반응기에 충전하여 투명한 용액을 수득하고, 용액을 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서, 벤질 알콜 (화합물 1-2, 1.89 Kg, 17.43 mol., 1.05 당량), 트리에틸아민 (2.01 Kg, 19.9 mol., 1.2 당량) 및 이소프로필 아세테이트 (3.1 Kg)의 용액을 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC (EtOAc:PE=1:2, UV254)는 완료를 나타냈다. L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드록로라이드 (화합물 1-4, 2.78 Kg, 16.6 mol., 1.0 당량)를 반응기에 충전하였다. 이어서, 트리에틸아민 (3.5 Kg, 34.9 mol., 2.1 당량) 및 이소프로필 아세테이트 (155 Kg)의 용액을 질소의 보호 하에 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 약 2시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 약 1-2시간 동안 교반하였고, 그 시점에 TLC (EtOAc:PE=1:2, UV254)는 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트 (2.0 Kg)로 세척하였다. 여과물을 10°C 미만에서 물 (15 Kg)로 세척하였다. 분리된 유기 상을 히드록로라이드 (1 N, 15 Kg)로 10°C 미만에서 세척하였다. 분리된 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 (15 Kg)으로 10°C 미만에서 세척하였다. 분리된 유기 상을 10°C 미만에서 물 (15 Kg)로 세척하였다. 목탄 (350 Kg)을 분리된 유기 상에 첨가하였다. $25-30^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 이소프로필 아세테이트 (2.0 Kg)로 세척하였다. 합한 여과물을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 $40-50^\circ\text{C}$ 에서 농축시켜 조 생성물 화합물 1-5 (6.19 kg; 연황색 오일; 수율: 99% mol/mol; HPLC 순도: 90 면적%)를 수득하였다.

[0744]

단계 3: 기계적 교반기 및 온도계가 장착된 20 L 3구 유리 플라스크를 화합물 1-5와 함께 반응기에 충전하였다. 이소프로판올 (8 Kg)을 반응기에 충전하였다. 퀴닌 (2 Kg, 6.17 mol., 1.0 당량)을 반응기에 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 5% 습윤 Pd/C (KF에 의해 65% 물, 300 Kg)를 반응기에 충전하였다. $20-25^\circ\text{C}$ 에서 48-50시간 동안 1 atm의 수소에서 수소화를 수행하였고, 그 시점에 TLC는 퀴닌의 완전한 소모를 나타냈다. 혼합물을 부호너 깔때기를 통해 여과하였다. 여과물을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 $50-60^\circ\text{C}$ 에서 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하고, 헵탄 (5 Kg)을 첨가하였다. 혼합물을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 $40-45^\circ\text{C}$ 에서 농축시킨 다음, 이 단계를 새로운 헵탄 (5 Kg)을 첨가함으로써 다시 반복하였다. 헵탄 (10 Kg)을 첨가하고, 혼합물을 $15-25^\circ\text{C}$ 에서 2-3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 디히드로퀴닌의 조 생성물을 수득한 다음, 이를 진공 없이 45°C 에서 16시간 동안 건조시켜 디히드로퀴닌 1.86 Kg (회백색 고체; 수율: 93% mol/mol; HPLC 순도: 99.4 면적%)을 수득하였다.

[0745] 대안적 단계 3에서, 수소화 단계 동안 디히드로퀴닌을 첨가하였다:



[0746]

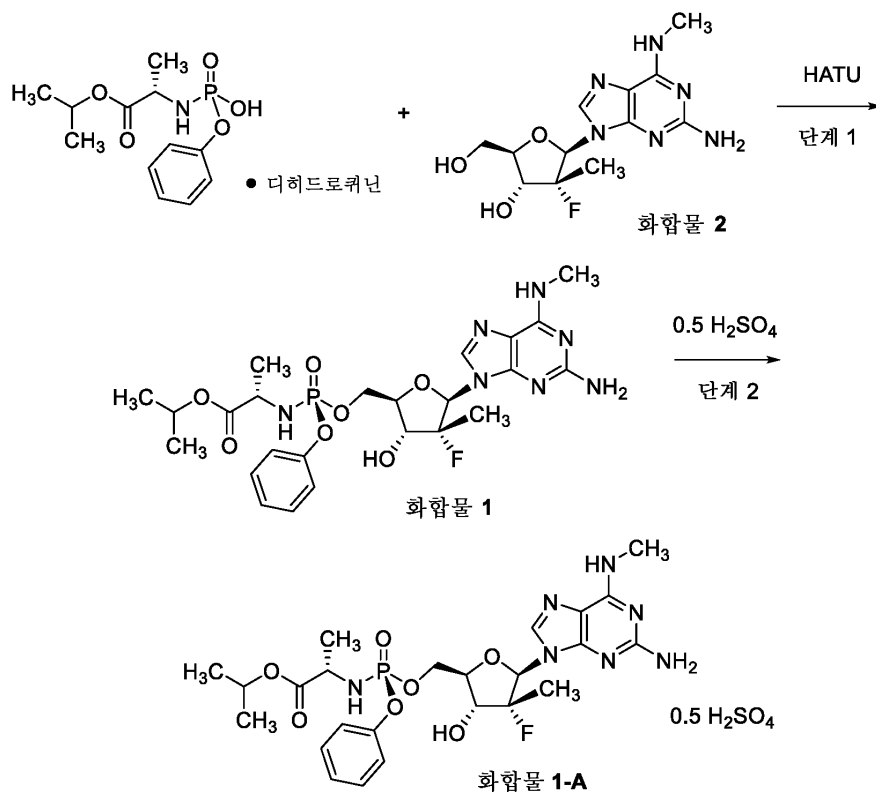
[0747] 이소프로판올 (175 g)을 500 ml 3구 유리 플라스크에 충전하고, 화합물 1-5 (35 g) 및 디히드로퀴닌 (27.2 g, 0.084 mol., 1.0 당량)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다.

[0748]

5% 습윤 Pd/C (5 g, KF에 의해 60% 물)를 용액에 충전하였다. 20-25℃에서 20-24시간 동안 수소화를 수행하였고, 그 시점에 TLC는 완료를 나타냈다. 혼합물을 부흐너 깔때기를 통해 여과하였다. 이어서, 목탄 (2 g)을 첨가하였다. 25-30℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 이소프로판올로 세척하였다. 여과물을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 50-60℃에서 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하고, 메틸 tert-부틸 에테르 (100 g)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 0.09 Mpa 미만에서 40-45℃에서 농축시킨 다음, 이 단계를 다시 반복하였다. 메틸 tert-부틸 에테르 (120 g)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0-5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 조 디히드로퀴닌 염을 수득하였다. 이어서, 아세토니트릴 (100 g)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 용액을 0-10℃로 냉각시키고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 아세토니트릴 (10 g)로 세척한 다음, 진공 없이 45℃에서 16시간 동안 건조시켜 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 (회백색 고체; 2 단계의 수율: 65% mol/mol; HPLC 순도: 97.5 면적%) 37 g을 수득하였다.

[0749]

파트 C: 화합물 1, 및 화합물 1-A의 합성:



[0750]

[0751]

단계 1: 화합물 1의 제조: 기계적 교반기 및 온도계가 장착된 3 L 3구 유리 플라스크. 디클로로메탄 (2100 g)을 반응기에 충전하였다. 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 (295 g, 0.480 mol., 1.5 당량), 화합물 2 (100 g, 0.320 mol., 1.0 당량), DIPEA (41.5 g, 0.320 mol., 1.0 당량) 및 HATU (182.5 g, 0.480 mol., 1.5 당량)를 반응기에 충전하여 탁한 용액을 수득하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고, 18-20시간 동안 교반하였고, 이 시점에 TLC (EtOAc:MeOH=15:1) 및 HPLC는 화합물 2가 완전히 소모되었음을

나타냈다. 반응 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 염산 (6 N, 400 g, 2.40 mol., 7.5 당량)을 0-10℃에서 천천히 첨가하고, 대부분의 디히드로퀴닌 히드로클로라이드가 침전되었다. 침전된 고체를 여과하고, HCl (2 N, 500 g), 5% 수성 중탄산나트륨 (500 g), 및 물 (500 g)로 세척하였다. 분리된 유기 상을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 40-45℃에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이소프로필 아세테이트 (360 g) 및 물 (5000 g)을 첨가하여 상기 오일을 용해시켰다. HCl (2 N)을 첨가하여 pH=4로 조정하여 염을 형성하였다. 10분 동안 정치시킨 후, 상들을 잘 분리하고, 많은 불순물이 상부 유기 상에 들어가고, 화합물 1의 히드로클로라이드는 하부 수성 상에 머물렀다. 이어서, 수성 상을 중탄산나트륨을 사용하여 pH=8로 조정하고, 디클로로메탄으로 세척하여 화합물 1을 유기 상으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 목탄 (10 g)을 첨가하였다. 25-30℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 케이크를 디클로로메탄 (15 g)으로 세척하였다. 디클로로메탄을 0.09 Mpa 미만의 진공 하에 30-50℃에서 농축에 의해 제거하였다. 이소프로필 아세테이트 (180 g)를 첨가하여 다시 농축시켜 황색 오일 생성물을 수득하였다. 이소프로필 아세테이트 (540 g)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하여 조 화합물 1의 회백색 고체를 수득하였다. 조 화합물 1, 및 이소프로필 아세테이트 (540 g)를 약 50℃로 가열하여 용액을 얻고, 이를 20-25℃로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트 (45 g)로 세척하고, 진공 없이 45-50℃에서 16시간 동안 건조시켜 112.5 g의 화합물 1을 수득하였다. (수율: 60.5% mol/mol; HPLC 순도: 99.1 면적%).

[0752] 단계 2: 화합물 1-A의 제조: 아세톤 (1000 g)을 20-25℃에서 교반하면서 유리 플라스크에 충전하고, 화합물 1 (100 g, 0.172 mol.)을 첨가하여 투명한 용액을 형성하였다. 내부 온도를 20-25℃로 유지하면서 진한 황산 (98%, 8 g, 0.082 mol., 0.475 당량)을 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가 시간은 60분 이상이었다. 현탁액을 20 내지 25℃의 내부 온도에서 30분 동안 숙성시켰다. 현탁액을 16시간 동안 교반하면서 40-45℃의 내부 온도에서 가열하였다. 현탁액을 2시간 내에 20-25℃의 내부 온도로 냉각시킨 다음, 2시간 이상 동안 숙성시켰다. 고체를 진공 여과를 통해 여과하고, 습윤 필터 케이크를 주위 온도에서 적절한 양의 아세톤 (50 g)으로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 5시간 이상 동안 40℃±5℃에서 건조시킨 후, 진공 하에 17시간 이상 동안 55℃±5℃에서 추가로 건조시키고, 화합물 1-A를 88%의 수율로 수득하였다.

[0753] 실시예 13 화합물 1, 화합물 1-A 및 화합물 2의 대안적 대규모 제조:

[0754] 화합물 1, 화합물 1-A 및 화합물 2의 제조를 위한 대안적 방법을 하기에 상술한다. 이 방법은 단계 1에서 DCM 및 n-헵탄으로부터 화합물 2-42의 결정화를 사용한다. 이는 후속 단계의 출발 물질에서의 불순물의 보다 우수한 제어를 가능하게 한다. 출발 물질 화합물 2-42의 첨가된 순도는 또한 단계 2에서 생성된 부산물의 수를 감소시킨다. 감소된 부산물이 생성되면, 단계 2에서 생성된 생성물의 보다 단순한 혼합물이 추가 정제 없이 단계 3에서 사용될 수 있다. 전반적 Boc-탈보호 후에, 단계 2 후에 형성된 조 반응 혼합물은 단일 목적 화합물 2에 합류한다. 보다 통상적인 산성 조건 대신에 Boc 기를 탈보호하기 위해 염기성 조건을 사용하는 것은, 실시예 12에서의 방법과 대조적으로, 염을 제거하기 위한 후속 단계가 필요하지 않음을 의미한다. 화합물 2의 중성 아민의 결정화는 포스포르아미데이트와의 커플링을 위해 준비된 물질을 생성한다.

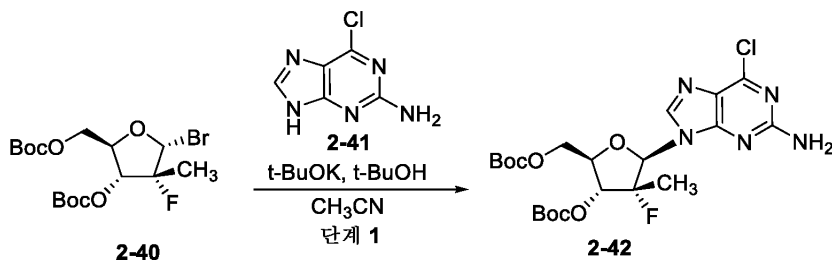
[0755] 대안적 방법은 또한 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염을 상이하게 제조한다. 디히드로퀴닌 염기는 포스포르아미데이트의 탈벤질화와 계내 반응보다는 별도의 반응으로 퀴닌의 헤미술페이트 염으로부터 제조된다. 분리된 반응은 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 최종 디히드로퀴닌 염의 순도에 대한 보다 큰 제어를 제공한다.

[0756] 또한, HATU에 대한 대안적 활성화제로서 COMU를 사용하는 것은 화합물 2와 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 사이의 커플링 반응에서 보다 낮은 반응 온도에서 보다 높은 부분입체선택성을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 이는 화합물 1의 보다 높은 수율을 제공하면서 또한 반응 시간을 감소시키는 것을 돕는다.

[0757] 파트 A: 화합물 2의 합성

[0758] 중간체 화합물 2-40의 합성을 실시예 12에 기재된 것과 동일한 조건을 사용하여 수행하였다.

[0759] 단계 1: 화합물 2-42의 제조



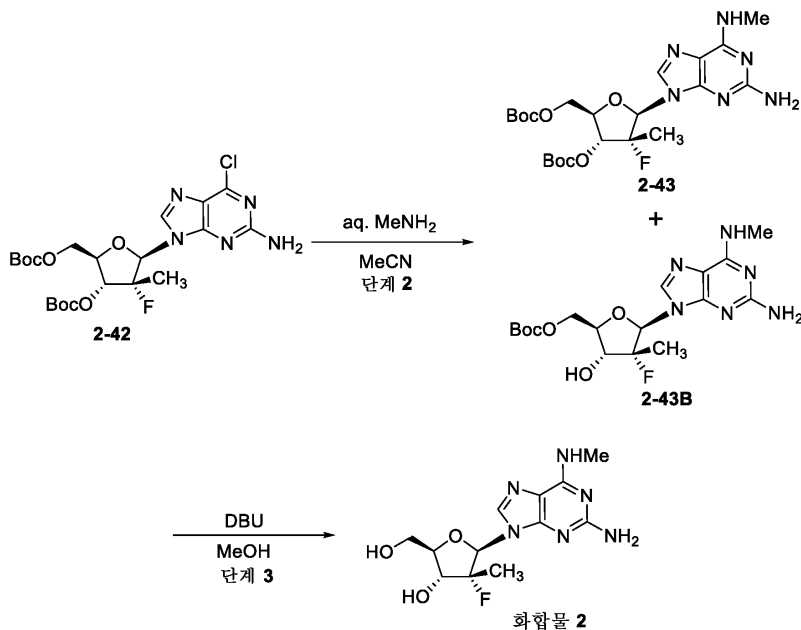
[0760]

[0761]

기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 장착된 5 L 3구 유리 반응기에 tert-부탄올 (10 vol)을 25℃에서 충전하고, 이어서 칼륨 t-부톡시드 (3 당량)를 충전하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하여 발열 용해 과정으로 인해 온도가 35℃로 상승한 거의 투명한 용액을 수득하였다. 2-아미노-6-클로로퓨린 화합물 2-41 (3.1 당량)을 1 부분으로 첨가하여 현탁액을 수득하였다. 혼합물을 30분의 기간에 걸쳐 52.5℃±2.5℃로 가열하고, 그 온도에서 1시간 동안 교반하여 점성 현탁액을 수득하였다. 아세토니트릴 (15.0 vol)을 1 부분으로 충전하고, 이어서 화합물 2-40 (1.0 당량)을 1 부분으로 충전하고, 52.5℃±2.5℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 혼합물을 5℃±5℃로 냉각시키고, 물 (8 vol)을 교반하면서 충전하여 투명한 용액을 수득한 다음, 톨루엔 (8 vol)을 첨가하고, 2-3분 동안 교반하였다. 층이 침강되었을 때, 상부 유기 상을 분리하고, 물 (8 vol)로 세척하고, 55℃±5℃에서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 추가로 합하고, 진공 하에 55℃±5℃에서 톨루엔 (2 x 2 vol)과 농축시킨 다음, CH₂Cl₂ (5 vol)와 20℃±5℃에서 혼합하여 담색 현탁액을 수득하였다. 실리카 겔 (200-300 메쉬, 0.3 wt)을 충전하고, 30분 동안 교반하고, 짧은 실리카 겔 패드 (200-300 메쉬, 0.7 wt, 8 cm 직경 및 12 cm 높이)를 통해 여과하였다. 습윤 실리카 패드를 CH₂Cl₂ (6 x 1.0 vol)로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 55℃에서 50분의 기간에 걸쳐 농축시켜 유성 고체를 수득하고, 이를 CH₂Cl₂(1.5 vol) 및 n-헵탄 (8 vol)으로부터 재결정화에 의해 추가로 정제하였다. 고체를 부호너 깔때기를 통한 여과에 의해 수집하고, 60℃±5℃에서 뜨거운 공기 중에서 16시간 동안 건조시켜 화합물 2-42를 59% 수율 (mol 기준) 및 99.5% a/a HPLC 순도로 수득하였다.

[0762]

단계 2 및 3: 화합물 2-43의 제조 및 화합물 2로의 단축



[0763]

[0764]

여기서, 실시예 12의 절차를 추가로 개발하여 화합물 2-42 및 화합물 2-43 둘 다를 결정화가능한 고체로서 수득하였으며, 이는 생성물 단리 및 정제에 의해 이들 단계에서 보다 우수한 불순물 제어를 가능하게 하였다. 그러나, 화합물 2-42만을 결정질 중간체로서 단리하고, 화합물 2-42로부터 수득된 화합물 2-43은 단리하지 않고 후속 단계로 진행하기로 결정하였다. 이러한 방식으로, 불순물 화합물 2-43B의 존재로부터 발생하는 문제가 회피

된다. 또한, 반응을 위해 30℃-40℃에서 ACN (10 vol) 중 수성 메틸아민 (28% w/w, 3 당량)을 사용하고 이를 톨루엔으로 후처리함으로써 단계 2에 대해 보다 우수한 조건을 확립하였다. 따라서, 조 화합물 2-43의 품질이 크게 개선되어 단계 3에서 직접 사용될 수 있었다.

[0765]

기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 장착된 2 L 3구 유리 반응기에 화합물 2-42 (300 g, 1.0 당량), 및 이어서 아세트니트릴 (1500 mL, 5 vol)을 20℃±5℃에서 충전하고, 메틸아민 수용액 (28wt%로서 계산됨, 3.0 당량)을 25℃에서 1 부분으로 충전하였다. 첨가 후, 반응 시스템의 내부 온도는 약 20℃로 감소하였다. 반응 시스템을 35℃±5℃로 가열하고, 그 온도에서 유지하고, 약 16시간 (밤새) 동안 교반하였다. 반응을 먼저 TLC에 의해 모니터링하였고, 반응이 완료되었음을 나타냈다. HPLC는 95.9% a/a의 화합물 2-43 및 3.6% a/a의 화합물 2-43B를 나타냈다. 반응 혼합물을 진공 (0.1 MPa) 하에 45℃-50℃에서 약 1.5 vol (450 mL)로 농축시켰다. 톨루엔 (1500 mL, 5 vol) 및 물 (600 mL, 2 vol)을 20℃±5℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치한 후, 상들을 분리하였다. 물 (600 mL, 2 vol)을 20℃±5℃에서 유기 층에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치한 후, 상들을 분리하였다. 이 작업 (즉, 물 (600 mL, 2 vol), 및 이어서 층 분리)을 1회 더 반복하였다. 상부 유기 상을 진공 하에 약 2 vol (600 mL)로 농축시켰다. 메탄올 (600 mL, 2 vol)을 첨가하고, 진공 하에 약 2 vol로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0766]

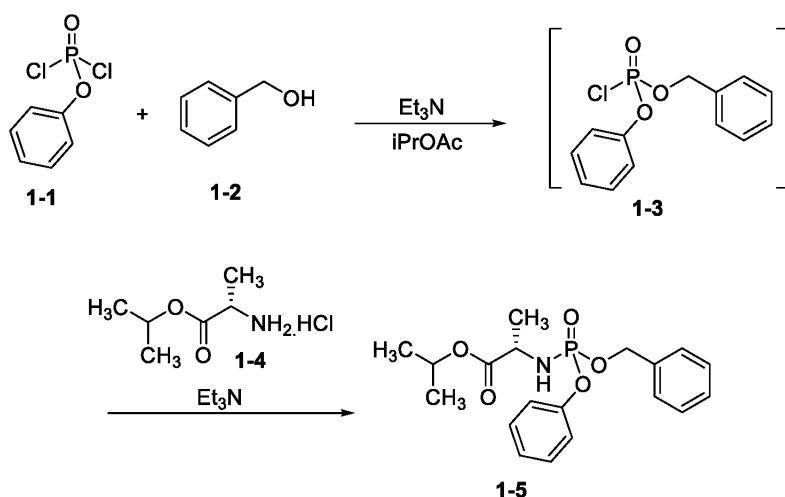
메탄올 (1500 mL, 5 vol)을 20℃±5℃에서 상기 화합물 2-43 용액에 첨가하였다. DBU (8.85 g, 0.1 당량)를 20℃±5℃에서 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 60℃-70℃로 가열하고, 환류 하에 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈고, HPLC 분석은 99.5% a/a의 화합물 2를 나타냈다. 아세트니트릴 (1800 mL, 6 vol)을 첨가 깔때기를 통해 30분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 대기압에서 약 2 vol (600 mL)로 농축시켰다. 이때, 증류물 온도는 80℃에 도달하였다. 아세트니트릴의 제2 부분 (900 mL, 3 vol)을 첨가 깔때기를 통해 10분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 대기압 하에 약 3 vol (900 mL)로 농축시켰으며, 이 때 증류물 온도는 82℃에 도달하였다. 혼합물을 80℃±5℃에서 약 1시간 동안 교반한 다음, 2시간의 기간에 걸쳐 30분당 약 15℃의 냉각 속도로 20℃-25℃로 천천히 냉각시켰다. 이를 1시간의 기간에 걸쳐 5℃±5℃로 추가로 냉각시키고, 5℃±5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 아세트니트릴로 헹구어 습윤 생성물을 수득하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 55℃-60℃에서 16시간 동안 건조시켜 화합물 2를 회백색 고체 (164.9 g)로서 99.8% a/a 순도로 90.8% 수율로 수득하였다. 단리된 고체를 밀링한 다음, 단계 7에서 사용하였다.

[0767]

파트 B: 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 합성

[0768]

단계 4: 화합물 1-5의 제조



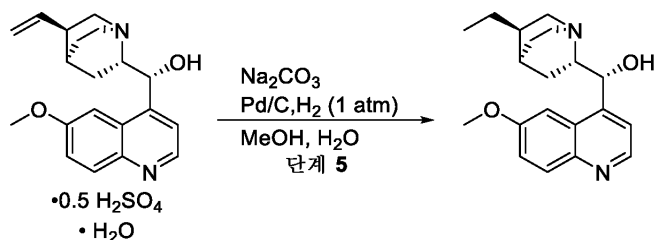
[0769]

[0770]

기계적 교반기, 첨가 깔때기 및 온도계가 장착된 50 L 4구 유리 반응기에 이소프로필 아세테이트 (10.3 vol)를 충전하였다. 용액 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 페닐 디클로로포스페이트 (3.5 kg, 1.0 당량)를 반응기에 충전하고, 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 -10℃±5℃로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트 (1.0 vol) 중 벤질 알콜 (1.05 당량) 및 트리에틸아민 (1.2 당량)의 용액을 질소의 보호 하에 2시간의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -10℃±5℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. IPC가 벤질 알콜이 완전히 소모되었음을 나타낼 때, L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드록로라이드 (1.0 당량)를 반응기에 충전하였다. 이어서, 여기에 이소프로필 아세테이트 (1.0 vol) 중 추가의 트리에틸아민 (2.1 당량)의 용액을 -10℃±5℃에서 약 2시간의 기

간에 걸쳐 질소의 보호 하에 충전하였다. 교반을 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 1-2시간 동안 계속하고, 반응 진행을 IPC에 의해 모니터링하였다. 중간체 화합물 1-3이 완전히 소모되었을 때, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트 (0.66 vol)로 세척하였다. 여과물을 10°C 미만으로 냉각시키고, 10°C 미만에서 물 (4.3 vol), 염산 수용액 (1 N, 4.3 vol), 포화 수성 중탄산나트륨 (4.3 vol), 및 물 (4.3 vol)로 연속적으로 세척하였다. 이어서, 이것을 목탄 (10 중량%)과 함께 25°C - 30°C 에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 케이크를 이소프로필 아세테이트 (0.66 vol)로 세척하고, 합한 여과물을 0.09 MPa 미만의 진공 하에 40°C - 50°C 에서 농축시켜 조 생성물 화합물 1-5 (6.19 kg)를 연황색 오일로서 90% a/a HPLC 순도로 99% 수율로 수득하였다. 생성물을 단계 6에서 직접 사용하였다.

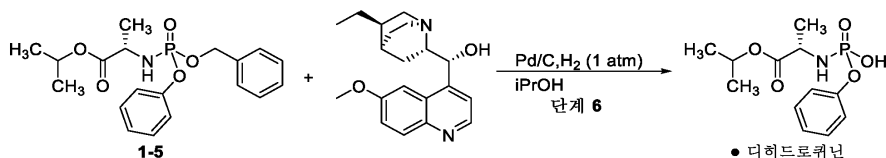
[0771] 단계 5: 디히드로퀴닌의 제조



[0772]

[0773] 기계적 교반기, 첨가 깔때기, 응축기 및 온도계가 장착된 1 L 3구 유리 플라스크에 메탄올 (6 vol) 및 물 (1 vol)을 충전하고, 교반하였다. 퀴닌 헤미수페이트 1수화물 (100 g, 1 당량) 및 Na_2CO_3 (15 g, 0.55 당량)을 반응기에 충전하였다. 혼합물을 50°C - 60°C 로 가열하고, 50°C - 60°C 에서 4-5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 고온 여과하고, 메탄올 (0.6 vol)로 세척하였다. 여과물을 1 L 1구 유리 플라스크에 충전하고, 5% 습윤 Pd/C (KF에 의해 65% 물, 12% 습윤 wt)를 충전하였다. 20°C - 25°C 에서 10-15시간 동안 1 atm의 수소 하에 수소화를 수행하였다. IPC가 퀴닌이 완전히 소모되었음을 나타낼 때, 혼합물을 부흐너 깔때기를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (0.6 vol)로 행구었다. 여과물을 0.09 MPa 미만의 진공 하에 50°C - 60°C 에서 농축시켜 조 생성물을 오일 및 물의 혼합물로서 수득하였다. 조 생성물을 5% 염화나트륨 수용액 (2 vol) 및 DCM (5 vol)에 충전시키고, 20°C - 30°C 에서 20분 동안 교반하였다. 15분 동안 침강시킨 후, 상들을 분리하고, 상부 수성 상을 추가의 DCM (1 vol)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 원래 부피의 1/4로 농축시킨 다음, n-헵탄 (3 vol)을 천천히 충전하였다. 이어서, 혼합물을 진공 (0.07 MPa 미만) 하에 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 부피의 절반으로 농축시켰다. 농축 동안 물질이 침전되기 시작하였고, n-헵탄 (3 vol)을 천천히 충전하고, 0°C - 10°C 에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, n-헵탄 (1 vol)으로 세척하여 습윤 케이크를 수득하고, 이를 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 동안 진공 하에 건조시켜 디히드로퀴닌 (79 g)을 95% 수율, 97.7% a/a HPLC 순도로 수득하였다.

[0774] 단계 6: 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염의 제조



[0775]

[0776] 이소프로판올 (356 mL, 5.5 vol)을 1000 mL 3구 유리 플라스크에 충전하였다. 화합물 1-5 (64 g, 1.0 당량) 및 디히드로퀴닌 (50 g, 0.9 당량)을 첨가하고, 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 이 용액에, 5% 습윤 Pd/C (KF에 의해 60% 물, 5% w/w 건조 기준)를 충전하고, 1 atm의 수소를 사용하여 18-20시간 동안 20°C - 25°C 에서 가수분해를 수행하였다. IPC-1이 화합물 1-5가 완전히 소모되었음을 나타낼 때, 혼합물을 부흐너 깔때기를 통해 여과하고, 여과물을 목탄 4.0 g와 함께 25°C - 30°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 이소프로판올 (50 mL, 0.8 vol)로 세척하였다. 여과물을 50°C - 60°C 에서 0.09 MPa 미만의 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이소프로필 아세테이트 (230 mL, 3.6 vol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C - 60°C 에서 0.09 MPa 미만의 진공 하에 다시 농축시켰다. 이 단계를 3.6 vol의 이소프로필 아세테이트로 1회 더 반복하였다. 잔류물에 새로운 이소프로필 아세테이트 (184 mL, 2.9 vol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C - 90°C 에서 2-3시간 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 이것을 20°C /1시간의 냉각 속도로 0°C - 10°C 로 냉각시키고,

이 온도에서 2-3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 차가운 이소프로필 아세테이트 (22 mL, 0.3 vol)로 행구어 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 조 디히드로퀴닌 염의 습윤 케이크 (80 g)를 수득하고, 이를 2개의 동등한 부분으로 나누었다.

[0777]

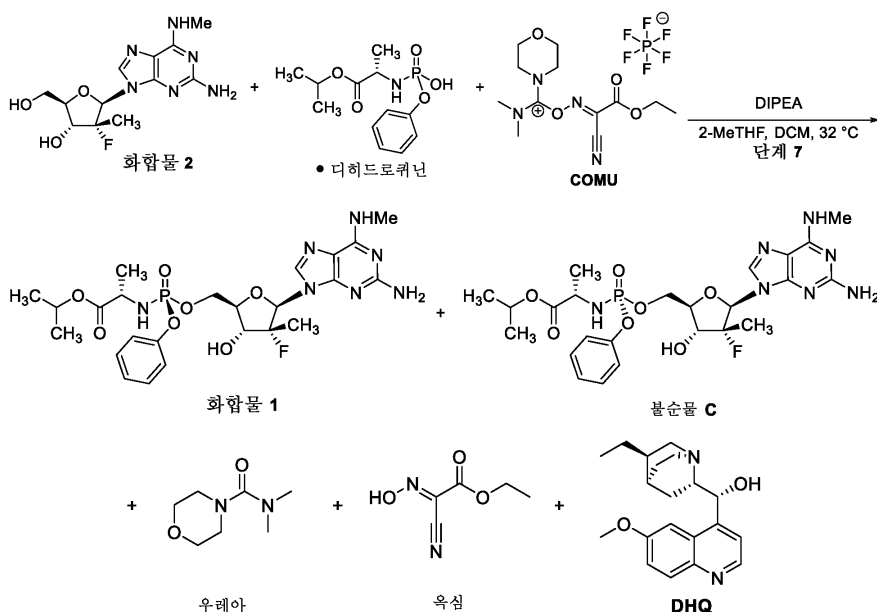
제1 부분을 진공 없이 50℃에서 18시간 동안 건조시켜 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 36 g을 회백색 고체로서 95.85% a/a 순도의 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트와 함께 76% 수율로 수득하였다. 제2 부분을 이소프로필 아세테이트 (80 mL)와 혼합하고, 완전 용해를 위해 80℃-90℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 20℃/1시간의 냉각 속도로 0℃-10℃로 냉각시키고, 이 온도에서 2-3시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 이소프로필 아세테이트 (11 mL)로 세척하고, 진공 없이 50℃에서 18-20시간 동안 건조시켜 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 33.5 g을 백색 고체로서 98.65% a/a 순도의 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트와 함께 71% 수율로 수득하였다.

[0778]

파트 C: 화합물 1, 및 1-A의 합성

[0779]

단계 7: 화합물 1의 제조



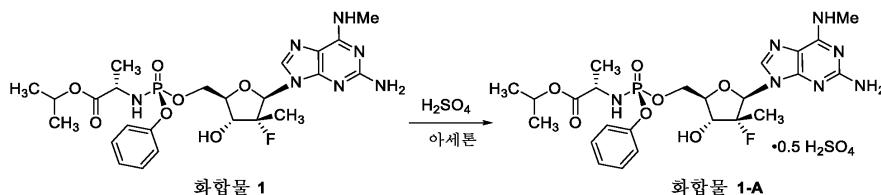
[0780]

[0781]

3 L 3구 유리 플라스크에 온도계, 첨가 깔때기 및 기계적 교반기를 장착하였다. 디클로로메탄 (10 vol), 2-MeTHF (20 vol), 이소프로필 (히드록시(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 디히드로퀴닌 염 (1.75 당량), 화합물 2 (60 g, 1.0 당량), 및 COMU (1.75 당량)를 20℃에서 질소 분위기 하에 반응기에 충전하였다. 생성된 현탁액을 약 30℃로 가열하고, DIPEA를 첨가 깔때기를 통해 3시간의 기간에 걸쳐 30℃±2.5℃에서 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃±2.5℃에서 2시간 동안 교반하였고, IPC 시험에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 혼합물을 1시간의 기간에 걸쳐 0℃-10℃로 냉각시키고, 물 (10 vol)로 세척하였다. 수성 염산 (20% w/w, 300 g, 8.5 당량)을 -5℃-0℃에서 1시간의 기간에 걸쳐 교반하면서 천천히 첨가하였고, 이 때 대부분의 디히드로퀴닌 히드록로라이드 염 (DHQ.HCl)이 침전되었다. 염을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 수성 HCl (7% w/w, 180 g, 2.0 당량)로 0℃-10℃에서 세척하여 임의의 잔류 DHQ, 화합물 2, DIPEA, 및 우레아 부산물을 제거하였다. 이어서, 이것을 수성 5% 중탄산나트륨 (3 x 1.9 당량)으로 세척하여 옥심 부산물을 제거하고, 이어서 물 (2 x 10 vol)로 세척하였다. 목탄 (10% w/w)을 유기 층에 첨가하고, 20℃-30℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 케이크를 디클로로메탄 (0.5 vol)으로 세척하였다. 이어서, 여과물을 30℃-55℃에서 0.09 MPa 미만의 진공 하에 약 5 부피로 농축시켰다. 톨루엔 (600 mL, 10 부피)을 혼합물에 첨가하고, 40℃-55℃에서 0.09 MPa 미만의 진공 하에 대략 5 부피로 다시 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (120 mL, 2 부피) 및 추가의 톨루엔 (180 mL, 3 부피)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 65℃-75℃로 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 이를 교반하면서, 먼저 1시간의 기간에 걸쳐 50℃로, 이어서 1시간의 기간에 걸쳐 30℃로, 및 최종적으로 추가 1시간의 기간에 걸쳐 5℃로 서서히 냉각시켰다. 교반을 5℃에서 추가로 4시간 동안 계속한 다음, 고체를 여과에 의해 수집하여 조 화합물 1을 황색 고체로서 수득하였다.

[0782] 조 화합물 1을 2개의 동일한 부분으로 나누었다. 부분 1은 에틸 아세테이트/톨루엔 (1:1 v/v, 5.0 vol) 및 에틸 아세테이트 (5.0 vol)로부터 2회 연속 재결정화에 의해 추가로 정제된 반면에, 부분 2는 각각 에틸 아세테이트 (5.0 vol)로부터 2회 연속 재결정화에 의해 정제하였다. 각 경우에, HPLC에 의해 결정 시 > 99.6% a/a 순도 및 < 0.20% a/a의 이성질체 불순물 C를 갖는 화합물 1을 수득하였다. 물 수율은 단계 7에 대해 약 55%였다.

[0783] 단계 8: 화합물 1-A의 제조



[0784]

[0785] 표 1: 단계 8에서 사용된 시약의 양

원료	양	Mol.	Eq.
아세톤 (반응 용매)	288 g	N/A	12 vol
화합물 1	30 g (HPLC 및 적정에 의한 92% w/w 검정)	0.0475 mol	1 eq
98% H ₂ SO ₄	2.25 g	0.0225 mol	0.475 eq
	2.37 g	0.0237 mol	0.500 eq
	2.61 g	0.0261 mol	0.550 eq
아세톤 (세척)	24 g	N/A	1 vol

[0786]

[0787] 기계적 교반기, 첨가 깔때기, 응축기 및 온도계가 장착된 500 mL 4구 재킷 플라스크에 아세톤 (12 vol)을 15℃-30℃의 외부 온도에서 충전하였다. 화합물 1 (30 g, HPLC 및 적정에 의한 92% w/w 검정)을 반응기에 충전하고, 교반하였다. 반응기 용액의 온도를 20℃-25℃에서 제어하였다. 육안 검사로 반응이 투명한 용액임을 확인하였다. 진한 황산 (양은 각각 30 g의 화합물 1을 사용한 3회의 개별 실험에 대해 상기 물질 표에 나타낸 바와 같이 달라짐)을 반응기에 2시간의 기간에 걸쳐 천천히 첨가하면서, 내부 온도를 20℃-25℃에서 유지하였다. 현탁액을 20℃-25℃의 동일한 내부 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 40℃-50℃로 가열하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 4시간의 기간에 걸쳐 20℃-25℃의 내부 온도로 냉각시키고, 적어도 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 습윤 필터 케이크를 15℃-20℃에서 아세톤 (1 vol)으로 세척하였다. 생성물을 40℃±5℃에서 적어도 2시간 동안 공기 오븐에서 건조시킨 후, 55℃±5℃에서 약 18시간 동안 공기 오븐에서 추가로 건조시켰다. 이 절차에 의해 3개의 상이한 당량의 황산으로 수득된 화합물 1-A의 3개의 배치는 HPLC에 의해 > 99.95% a/a로 순수하였다. 이들 배치의 수율 및 분석 데이터의 요약을 표 2에 제시한다.

[0788] 표 2: 단계 8로부터의 화합물 1-A에 대한 수율 및 분석 데이터

속성	화합물 1-A (0.475 eq의 H ₂ SO ₄) (실험 1)	화합물 1-A (0.500 eq의 H ₂ SO ₄) (실험 2)	화합물 1-A (0.550 eq의 H ₂ SO ₄) (실험 3)
수율 (몰)	91.9%	96.6%	90.2%
외형	덩어리를 갖는 백색 분말	덩어리를 갖는 백색 분말	덩어리를 갖는 백색 분말
<u>HPLC에 의한 관련 물질</u>			
개별 불순물, a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
총 불순물, a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
술페이트, w/w (적정, 무수물 기준)	7.8%	7.8%	7.8%
물 함량 (KF, w/w)	0.41%	0.36%	0.44%
<u>GC에 의한 잔류 용매</u>			
아세톤, w/w	14 ppm	13 ppm	16 ppm
벌크 밀도	0.31 g/mL	0.30 g/mL	0.23 g/mL
탭 밀도	0.44 g/mL	0.42 g/mL	0.34 g/mL
입자 크기	DV (10) = 1.36 μm DV (50) = 22.6 μm DV (90) = 319 μm	DV (10) = 1.20 μm DV (50) = 12.0 μm DV (90) = 304 μm	DV (10) = 1.05 μm DV (50) = 4.94 μm DV (90) = 252 μm

[0789]

[0790] 실시예 14 선택된 화합물 1-A 샘플에 대한 XRPD 데이터

[0791] 표 3: 화합물 1-A (실험 1)에 대한 XRPD 조건 및 데이터

스캔: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=536									
피크: 47-pts/포물선 필터, 역치=1.0, 컷오프 =2.5%, BG=3/3.0, 피크-탑=정상									
주: 강도=카운트, 2T(0)=0.0(deg), d-간격을 계산하기 위한 파장 = 1.54056? (Cu/K-알파1)									
#	2-세타	d(?)	BG	높이	높이%	면적	면적%	FWHM	XS(?)
1	3.178	27.7806	99	163	51.1	5666	39.8	0.591	136
2	4.243	20.8064	140	122	38.2	6944	48.8	0.968	83
3	4.778	18.4797	134	174	54.5	7291	51.3	0.712	113
4	5.501	16.0518	125	71	22.3	1812	12.7	0.434	188
5	6.533	13.5184	102	42	13.2	191	1.3	0.073	>1000
6	8.243	10.7173	106	92	28.8	4143	29.1	0.766	105
7	9.179	9.6263	105	319	100.0	12252	86.2	0.653	124
8	11.098	7.9662	108	40	12.5	545	3.8	0.232	382
9	11.872	7.4482	132	40	12.5	1387	9.8	0.589	137
10	12.512	7.0688	146	42	13.2	1343	9.4	0.544	150
11	13.371	6.6165	169	25	7.8	1023	7.2	0.696	116
12	14.798	5.9813	177	95	29.8	4529	31.8	0.810	100
13	17.261	5.1330	213	103	32.3	3506	24.7	0.579	141
14	19.600	4.5254	230	102	32.0	11977	84.2	1.996	40
15	20.402	4.3494	226	146	45.8	14179	99.7	1.651	49
16	21.314	4.1653	229	125	39.2	14220	100.0	1.934	42
17	24.159	3.6808	212	46	14.4	4032	28.4	1.402	58
18	25.294	3.5181	184	110	34.5	7833	55.1	1.211	67

[0792]

[0793] 표 3으로부터의 데이터와 연관된 회절도는 도 1에 제공된다.

[0794] 표 4: 화합물 1-A (실험 2)에 대한 XRPD 조건 및 데이터

스캔: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=460									
피크: 47-pts/ 포물선 필터, 역치=1.0, 컷오프=2.5%, BG=3/3.0, 피크-탐=정상									
주: 강도=카운트, 2T(0)=0.0(deg), d-간격을 계산하기 위한 파장= 1.54056? (Cu/K-알파1)									
#	2-세타	d(?)	BG	높이	높이%	면적	면적%	FWHM	XS(?)
1	4.181	21.1178	116	110	35.5	2846	16.0	0.440	186
2	4.780	18.4703	107	131	42.3	7073	39.7	0.918	87
3	5.477	16.1227	97	87	28.1	2853	16.0	0.557	145
4	8.179	10.8008	95	81	26.1	3808	21.4	0.799	100
5	9.139	9.6689	94	310	100.0	13645	76.6	0.748	107
6	10.989	8.0448	100	54	17.4	513	2.9	0.162	629
7	12.420	7.1207	137	47	15.2	1432	8.0	0.518	157
8	13.382	6.6109	159	39	12.6	2333	13.1	1.017	79
9	13.543	6.5327	163	31	10.0	2370	13.3	1.300	62
10	14.762	5.9957	172	92	29.7	5678	31.9	1.049	77
11	16.980	5.2175	238	56	18.1	1065	6.0	0.304	279
12	19.659	4.5119	255	113	36.5	10826	60.8	1.629	50
13	20.379	4.3542	248	146	47.1	10714	60.2	1.248	65
14	21.245	4.1787	238	196	63.2	17809	100.0	1.545	52
15	22.081	4.0223	250	78	25.2	2844	16.0	0.620	132
16	23.867	3.7252	225	77	24.8	5916	33.2	1.306	62
17	24.282	3.6625	216	86	27.7	6744	37.9	1.333	61
18	25.318	3.5149	193	147	47.4	9878	55.5	1.142	72
19	33.858	2.6453	113	51	16.5	981	5.5	0.327	267

[0795]

[0796] 표 4로부터의 데이터와 연관된 회절도는 도 2에 제공된다.

[0797] 표 5: 화합물 1-A (실험 3)에 대한 XRPD 조건 및 데이터

스캔: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=532									
피크: 45-pts/포물선 필터, 역치=1.0, 컷오프=2.5%, BG=3/3.0, 피크-답=정상									
주: 강도=카운트, 2T(0)=0.0(deg), d-간격을 계산하기 위한 파장 = 1.54056? (Cu/K-알파1)									
#	2-세타	d(?)	BG	높이	높이%	면적	면적%	FWHM	XS(?)
1	4.103	21.5152	132	108	24.9	3954	24.9	0.622	129
2	4.759	18.5543	120	200	46.1	9265	58.4	0.788	102
3	5.497	16.0637	106	118	27.2	3932	24.8	0.566	143
4	8.223	10.7435	102	108	24.9	4502	28.4	0.709	114
5	9.140	9.6675	98	434	100.0	15283	96.4	0.599	135
6	10.983	8.0487	106	52	12.0	512	3.2	0.167	595
7	12.378	7.1447	141	55	12.7	1536	9.7	0.475	172
8	13.169	6.7174	155	41	9.4	2797	17.6	1.160	69
9	13.265	6.6691	158	62	14.3	2757	17.4	0.756	107
10	13.356	6.6237	161	45	10.4	2755	17.4	1.041	77
11	14.763	5.9954	203	71	16.4	1366	8.6	0.327	257
12	17.019	5.2054	225	119	27.4	3476	21.9	0.497	165
13	17.899	4.9514	230	70	16.1	3133	19.8	0.761	107
14	20.441	4.3411	234	190	43.8	15854	100.0	1.419	57
15	21.301	4.1677	235	163	37.6	11758	74.2	1.226	66
16	22.115	4.0162	246	74	17.1	2893	18.2	0.665	123
17	23.601	3.7666	224	72	16.6	5994	37.8	1.415	57
18	24.318	3.6572	208	102	23.5	9206	58.1	1.534	53
19	25.281	3.5200	190	156	35.9	11297	71.3	1.231	66
20	29.596	3.0158	126	40	9.2	1018	6.4	0.433	195
21	29.739	3.0016	125	29	6.7	1042	6.6	0.611	136
22	31.196	2.8647	118	26	6.0	586	3.7	0.383	223
23	33.864	2.6449	106	40	9.2	2260	14.3	0.961	87

[0798]

[0799] 표 5로부터의 데이터와 연관된 회절도는 도 3에 제공된다.

[0800] 실시예 15: 선택된 화합물 1-A 샘플에 대한 시차 주사 열량측정 데이터

[0801] 실험 1로부터의 화합물 1-A:

[0802] 프로세싱 소프트웨어: 메틀러 톨레도 스타이(METTLER TOLEDO STARE) 15.00

[0803] 샘플: 실험 1로부터의 화합물 1-A 2.7560 mg

[0804] 샘플 홀더: 알루미늄 표준물 40 μ L; 중량: 0; 물질: 알루미늄

[0805] 방법: 80-200 10K N2 50; dt 1.00s; [1] 80.0..200.0°C, 10.00 K/분, N2 50.0 ml/분; 동기화 가능

[0806] DSC 온도기록도는 121.71°C에서의 개시, 133.70°C에서의 피크, 및 141.02°C에서의 종료와 -26.34 mJ의 적분값을 갖는 흡열 피크를 나타냈다. 이 샘플의 온도기록도를 도 4에 도시한다.

[0807] 실험 2로부터의 화합물 1-A:

[0808] 프로세싱 소프트웨어: 메틀러 톨레도 스타이 15.00

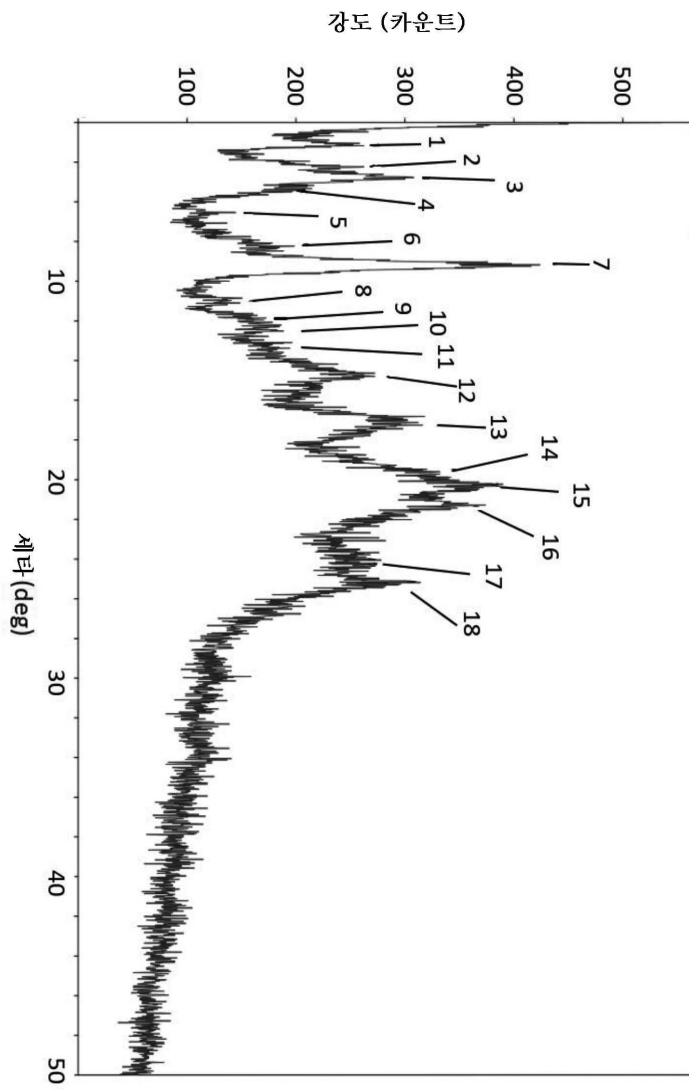
[0809] 샘플: 실험 2로부터의 화합물 1-A 2.0660 mg

[0810] 샘플 홀더: 알루미늄 표준물 40 μ L; 중량: 0; 물질: 알루미늄

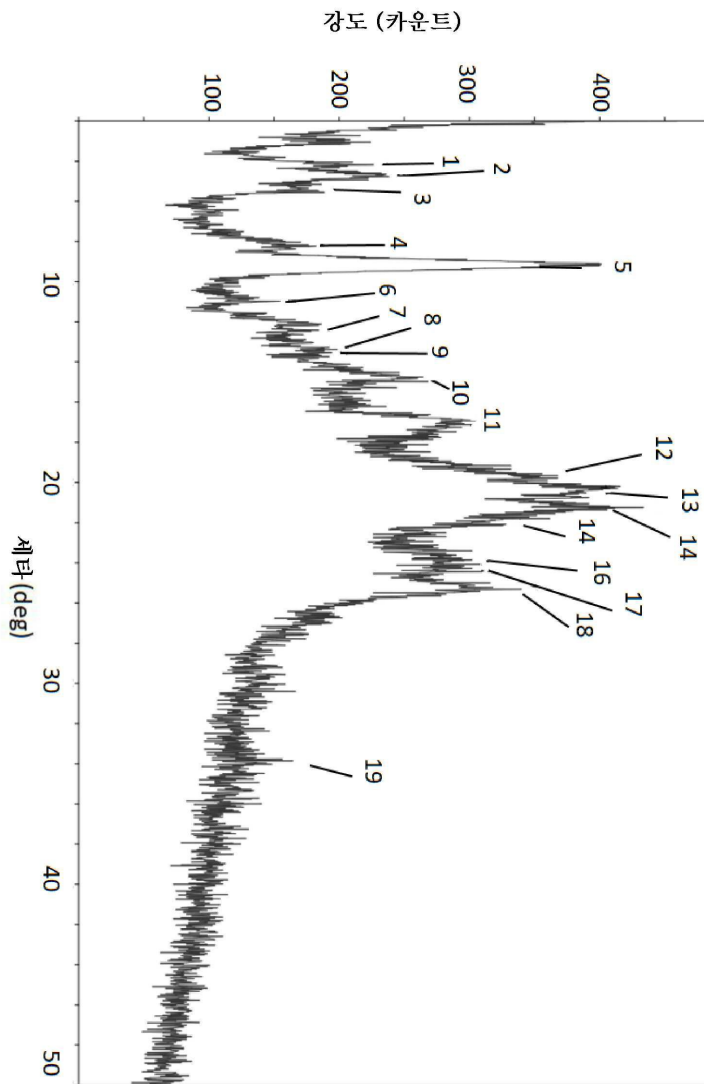
- [0811] 방법: 80-200 10K N2 50; dt 1.00s; [1] 80.0..200.0℃, 10.00 K/분, N2 50.0 ml/분; 동기화 가능
- [0812] DSC 온도기록도는 2개의 흡열 피크를 나타냈다. 제1 피크는 122.35℃에서의 개시, 133.55℃에서의 피크, 140.41℃에서의 종료와 -14.97 mJ의 적분값을 가졌다. 제2 피크는 174.19℃에서의 개시, 174.57℃에서의 피크, 및 176.18℃에서의 종료와 -0.43 mJ의 적분값을 가졌다. 이 샘플의 온도기록도를 도 5에 도시한다.
- [0813] 실험 3으로부터의 화합물 1-A:
- [0814] 프로세싱 소프트웨어: 메틀러 톨레도 스타이 15.00
- [0815] 샘플: 실험 3으로부터의 화합물 1-A 1.9360 mg
- [0816] 샘플 홀더: 알루미늄 표준물 40 μL; 중량: 0; 물질: 알루미늄
- [0817] 방법: 80-200 10K N2 50; dt 1.00s; [1] 80.0..200.0℃, 10.00 K/분, N2 50.0 ml/분; 동기화 가능
- [0818] DSC 온도기록도는 129.41℃에서의 개시, 134.55℃에서의 피크, 및 141.56℃에서의 종료와 -13.10 mJ의 적분값을 갖는 흡열 피크를 나타냈다. 이 샘플의 온도기록도를 도 6에 도시한다.
- [0819] 본 명세서는 본 발명의 실시양태를 참조하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구 범위에 제시된 바와 같은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형 및 변화가 이루어질 수 있음을 인지한다. 따라서, 본 명세서는 제한적 의미보다는 예시적인 의미로 간주되어야 하며, 모든 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

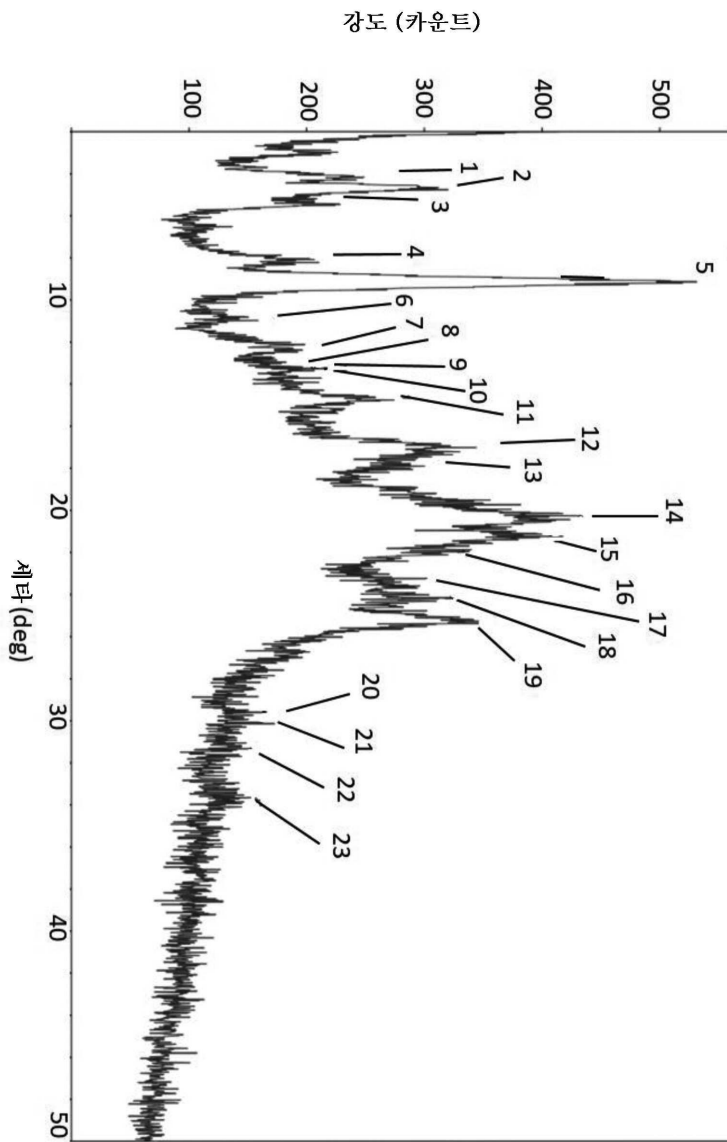
도면1



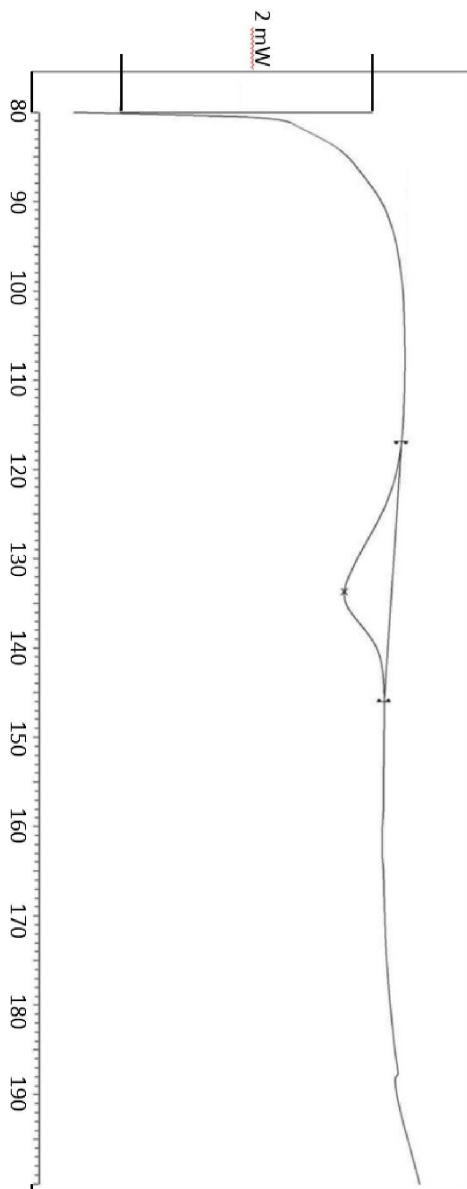
도면2



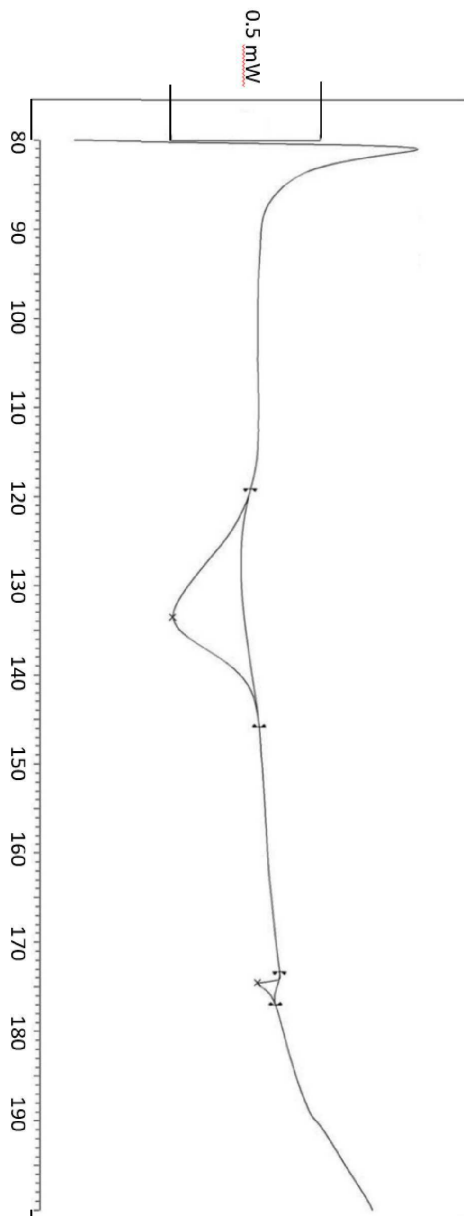
도면3



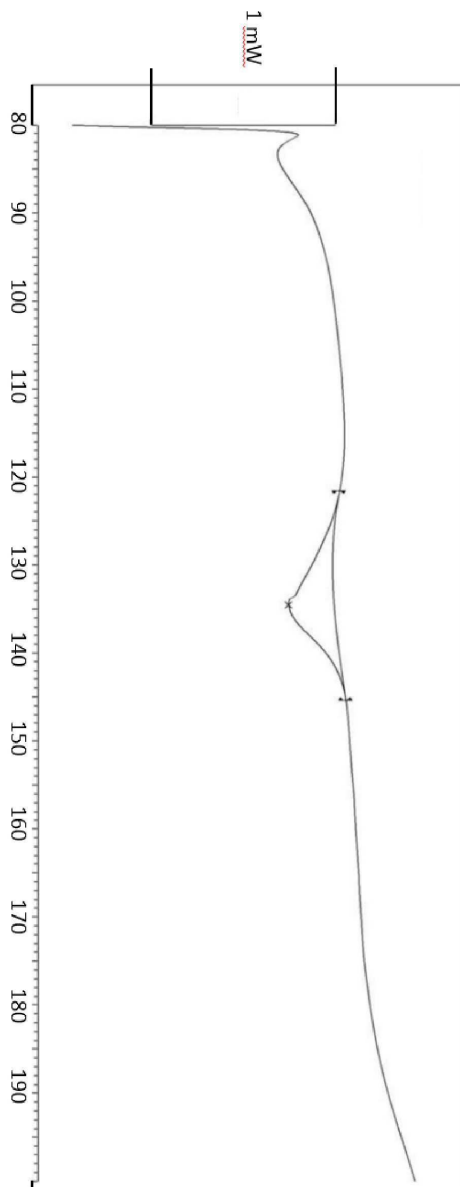
도면4



도면5



도면6



도면7

