



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0150527
(43) 공개일자 2021년12월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) C07D 207/22 (2006.01)
C07D 207/28 (2006.01) C07D 263/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/16 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7036558
- (22) 출원일자(국제) 2020년04월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년11월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/027459
- (87) 국제공개번호 WO 2020/210485
국제공개일자 2020년10월15일
- (30) 우선권주장
62/831,962 2019년04월10일 미국(US)

- (71) 출원인
바이오젠 엠에이 인코퍼레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트 225
- (72) 발명자
월커, 도날드, 지.
미국 01460 매사추세츠주 리틀턴 리스 라인 5
알베리코, 디노
캐나다 엘5에이 1씨7 온타리오 미시소가 페쓰파인 더 드라이브 175
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 알파-카르복스아미드 피롤리딘 유도체 제조 방법

(57) 요약

α-카르복스아미드 피롤리딘 유도체, 특히 (2S,5R)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드 제조 방법, 및 상기 방법에서 사용하기 위한 중간체가 상기 중간체 제조 방법과 함께 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/421 (2013.01)

C07D 207/22 (2013.01)

C07D 207/28 (2013.01)

C07D 263/18 (2013.01)

(72) 발명자

클레이턴, 조슈아

캐나다 엘8이 5이8 온타리오 스톤 크릭 포트

피노 플레이스 9

나블루리, 찬드라세카르

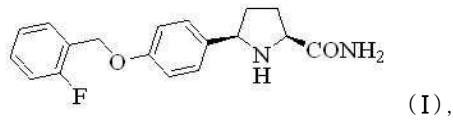
캐나다 엘5에이 3지9 미시소가 유닛 703 웨로비 로
드 2177

명세서

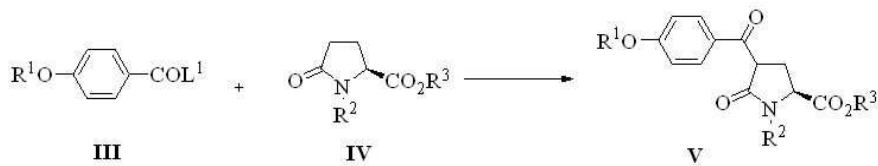
청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 염기, 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴 아미드)의 존재에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서:

L¹은 이탈기이고;

R¹은 산소-보호기이고;

R²는 공명-수용 질소-보호기이고;

R³은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이다.

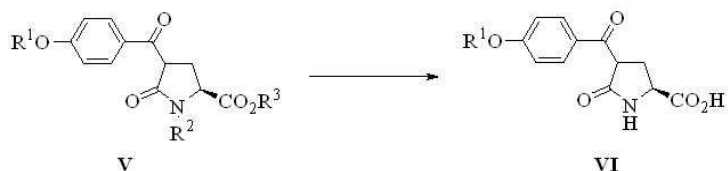
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 카르복실-활성화 화합물, 예컨대 옥살릴 클로라이드와 반응시켜, 화학식 (III)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



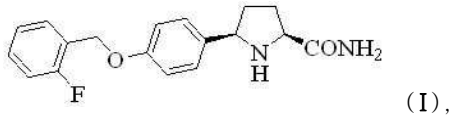
청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (V)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (VI)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

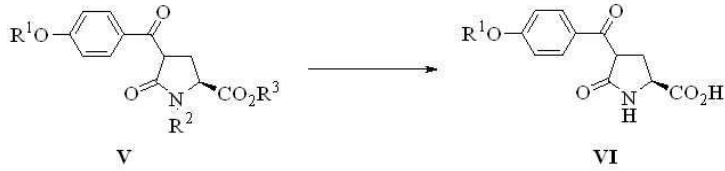


청구항 4

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (V)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (VI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서:

R¹은 산소-보호기이고;

R²는 공명-수용 질소-보호기이고;

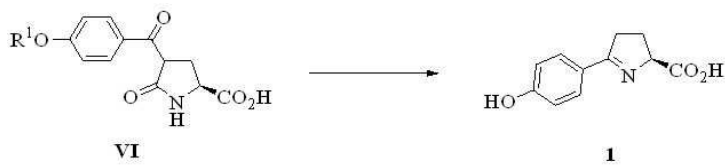
R³은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이다.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 화학식 (V)의 화합물을 탈보호하는 단계는 화학식 (V)의 화합물을 산, 예컨대 염산과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

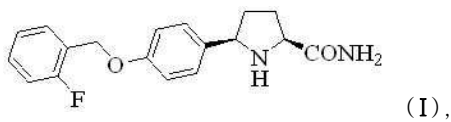
청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (VI)의 화합물을 산과 반응시켜, 화합물 (1), 또는 이의 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



청구항 7

화학식 (I)의 화합물



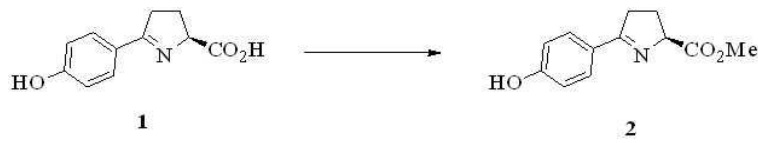
또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (VI)의 화합물을 산, 예컨대 염산과 반응시켜, 화합물 (1), 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서 R¹은 산소-보호기이다.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시켜, 화합물 (2), 또는 이의 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



청구항 9

제8항에 있어서, 산, 예컨대 염산의 존재에서 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 촉매, 예컨대 Pd(OH)₂/C의 존재에서 화합물 (2), 이의 염을 수소 기체 및 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물, 예컨대 디-*tert*-부틸디카르보네이트와 반응시켜, 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



여기서 R⁴는 공명-수용 질소-보호기이다.

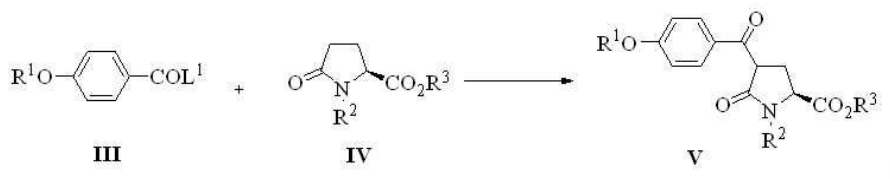
청구항 11

제10항에 있어서, 다음 단계를 포함하는 방법:

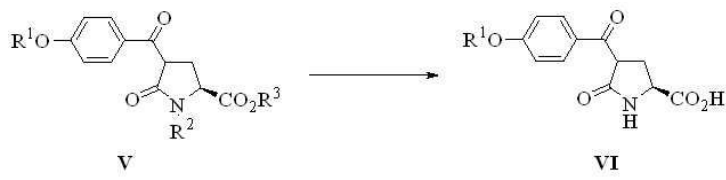
화학식 (II)의 화합물을 카르복실-활성화 화합물과 반응시켜, 화학식 (III)의 화합물을 생성하는 단계:



염기의 존재에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 생성하는 단계:



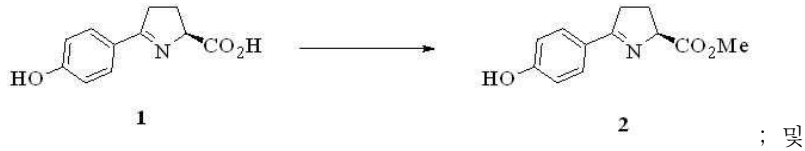
화학식 (V)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (VI)의 화합물을 생성하는 단계:



화학식 (IV)의 화합물을 산과 반응시켜, 화합물 (1), 또는 이의 염을 생성하는 단계:



화합물 (1)을 메탄올과 반응시켜, 화합물 (2), 또는 이의 염을 생성하는 단계:

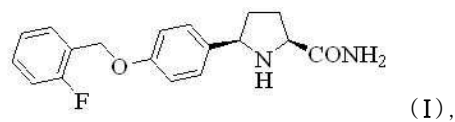


화합물 (2), 또는 이의 염을, 촉매의 존재에서 수소 기체 및 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계:

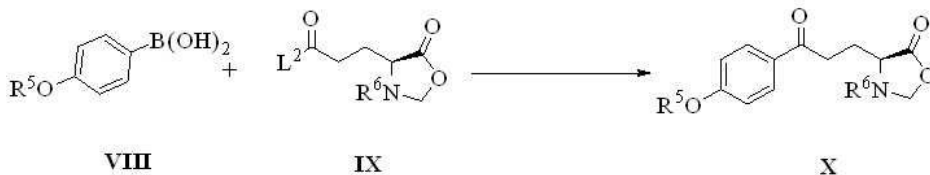


청구항 12

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (X)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서:

L^2 는 하이드록실 또는 이탈기이고;

R^5 는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고;

R^6 은 공명-수용 질소-보호기이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 팔라듐 커플링제의 존재에서 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

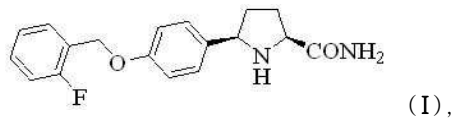
청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물을 산과 반응시켜, 화학식 (XI)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

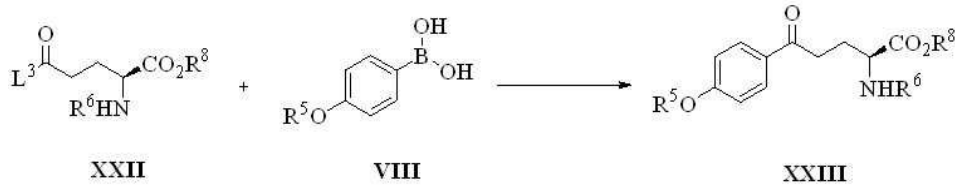
여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다.

청구항 18

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서:

L³은 이탈기이고;

R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고;

R⁶은 공명-수용 질소-보호기이고;

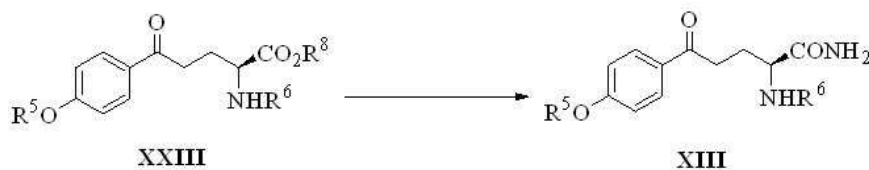
R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이다.

청구항 19

제18항에 있어서, 팔라듐 커플링제의 존재에서 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

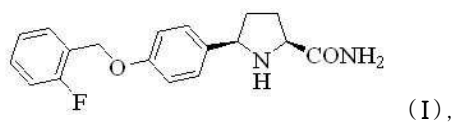
청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

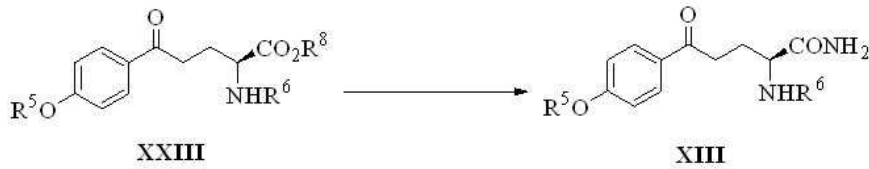


청구항 21

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서:

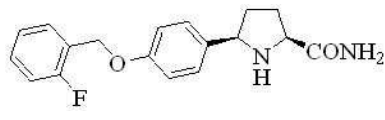
R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고;

R⁶은 공명-수용 질소-보호기이고;

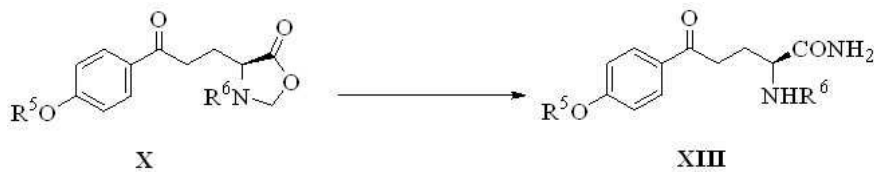
R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이다.

청구항 22

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



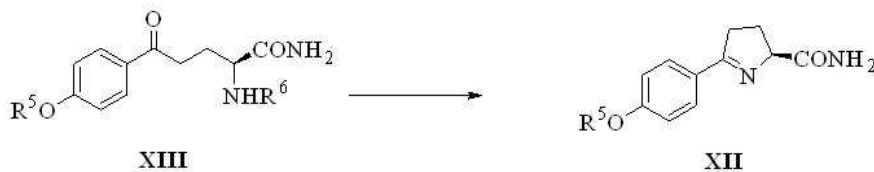
여기서:

R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고;

R⁶은 공명-수용 질소-보호기이다.

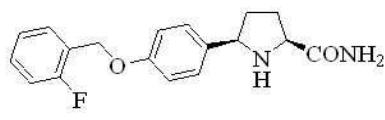
청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



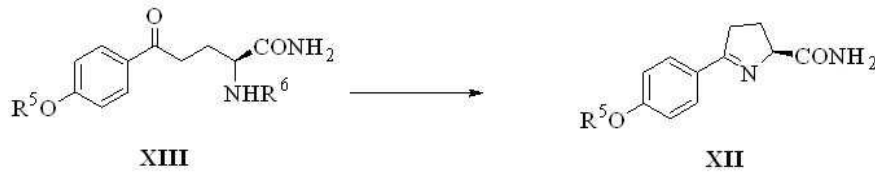
청구항 24

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)

의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



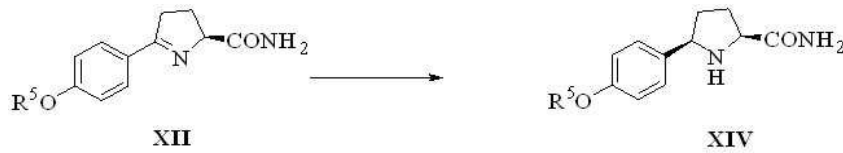
여기서:

R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고;

R⁶은 공명-수용 질소-보호기이다.

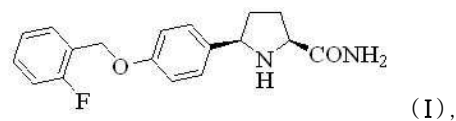
청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

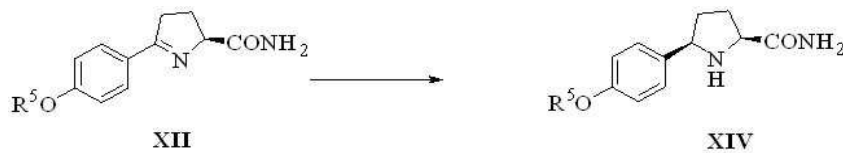


청구항 26

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 촉매, 예컨대 PtO₂의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



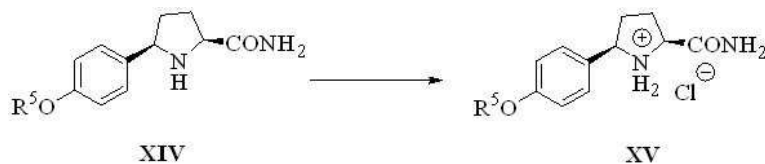
여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 촉매, 예컨대 PtO₂ 및 용매, 예컨대 메탄올의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XV)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



청구항 29

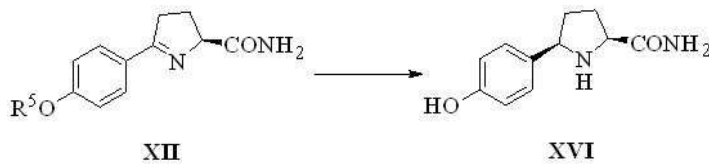
제12항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 2-플루오로벤질 또는 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부틸, 아세틸, 및 규소 포함 보호기로부터 선택된 산소-보호기인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, R⁵는 2-플루오로벤질인 방법.

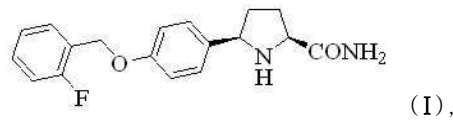
청구항 31

제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

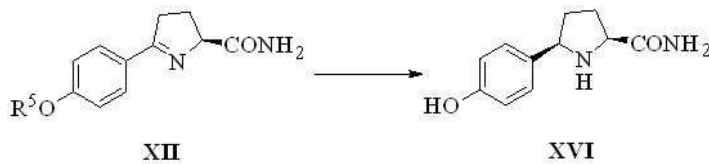


청구항 32

화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법으로서, 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법:



여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 촉매, 예컨대 Pd(OH)₂/C, 바람직하게는 20 wt% Pd(OH)₂/C 및 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

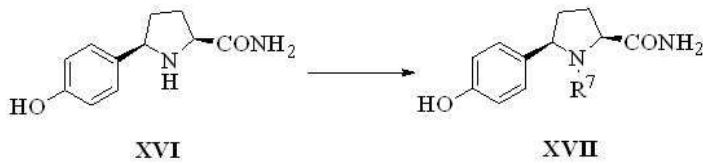
제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부틸, 아세틸, 및 규소 포함 보호기로부터 선택된 산소-보호기인 방법.

청구항 35

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 벤질인 방법.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (XVII)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



여기서 R⁷은 공명-수용 질소-보호기이다.

청구항 37

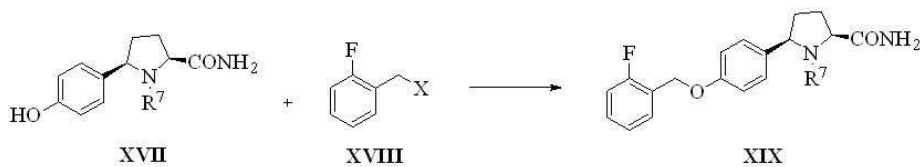
제36항에 있어서, 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올의 존재에서 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물은 디-*tert*-부틸디카르보네이트인 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XIX)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



여기서 X는 할로젠이다.

청구항 40

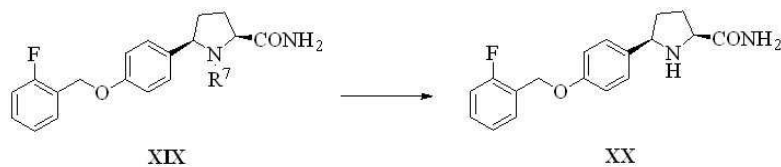
제39항에 있어서, 염기의 존재에서 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 염기, 예컨대 소듐 메톡사이드 및 용매, 예컨대 포름아미드 또는 디메틸포름아미드의 존재에서 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제39항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



청구항 43

제42항에 있어서, 산, 예컨대 염산, 메탄설폰산, 또는 황산의 존재에서 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 방법.

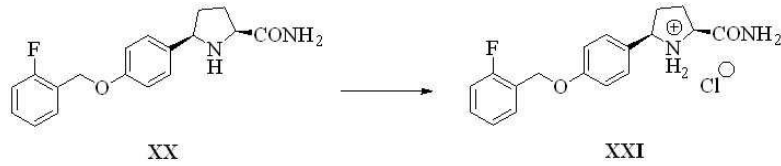
청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 산, 예컨대 염산, 메탄설폰산 또는 황산 및 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란,

아세트니트릴 또는 메탄올의 존재에서 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



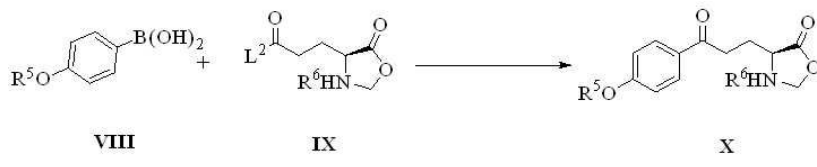
청구항 46

제45항에 있어서, 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란, 이소프로판올 또는 메탄올의 존재에서 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

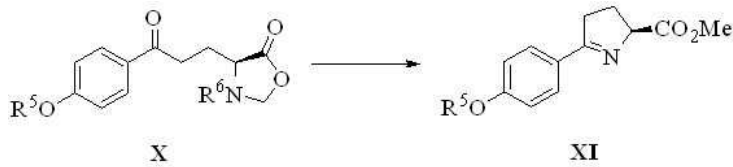
청구항 47

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 단계를 포함하는 방법:

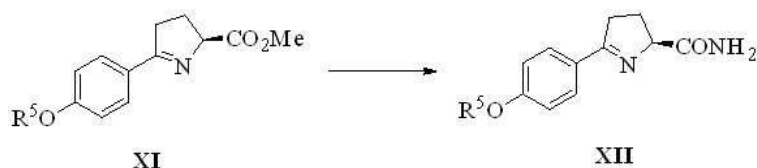
화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (X)의 화합물을 생성하는 단계:



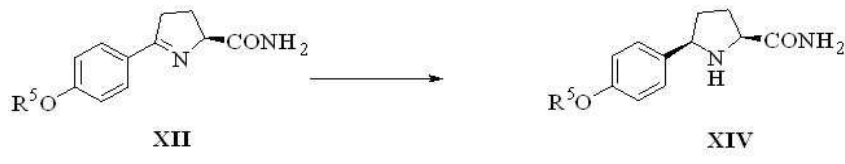
화학식 (X)의 화합물을 산화 반응시켜, 화학식 (XI)의 화합물을 생성하는 단계:



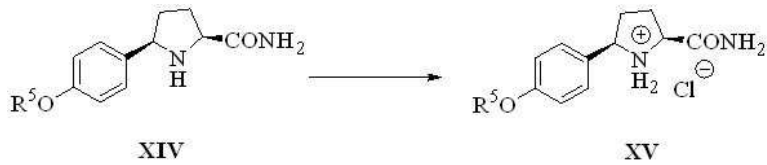
화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계:



촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계:



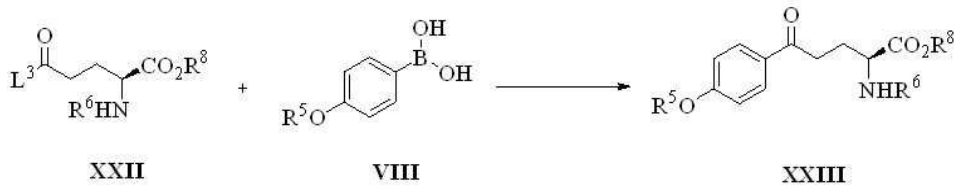
화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XV)의 화합물을 생성하는 단계:



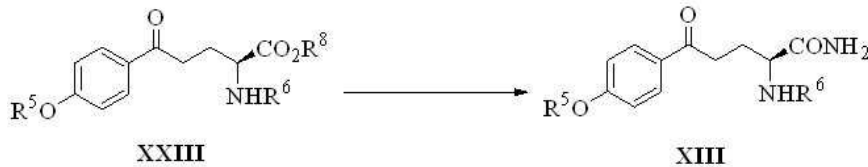
청구항 48

제45항 또는 제46항에 있어서, 다음 단계를 포함하는 방법:

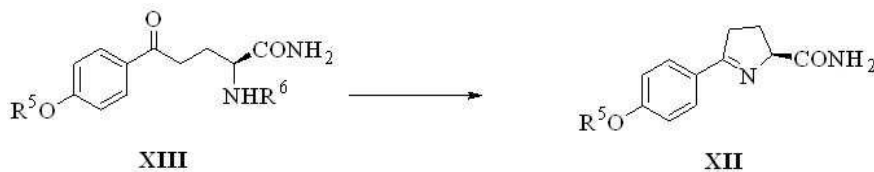
화학식 (XXI)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXII)의 화합물을 생성하는 단계:



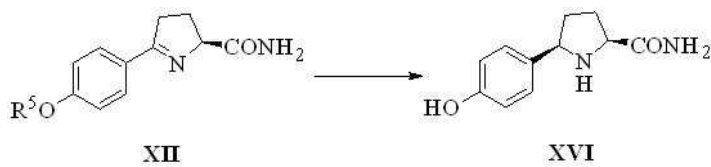
화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계:



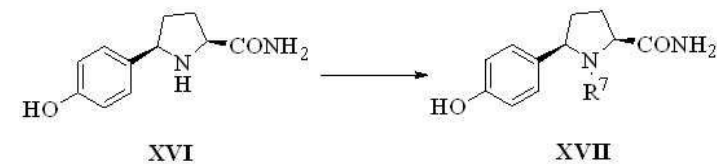
화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계:



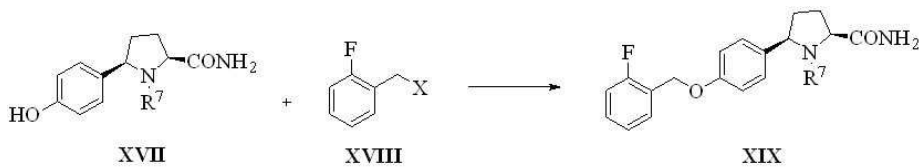
촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계:



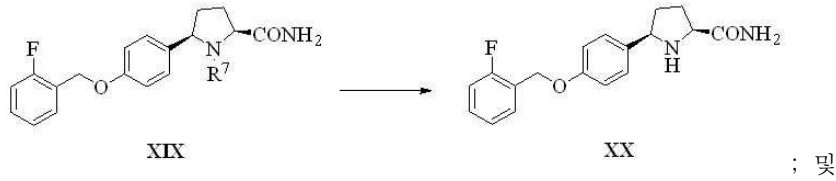
화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (XVII)의 화합물을 생성하는 단계:



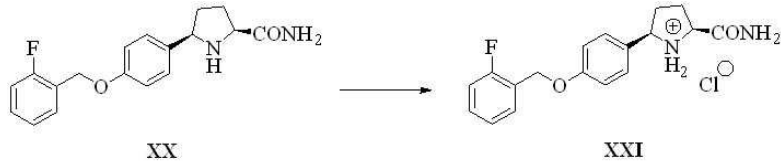
화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XIX)의 화합물을 생성하는 단계:



화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 단계:

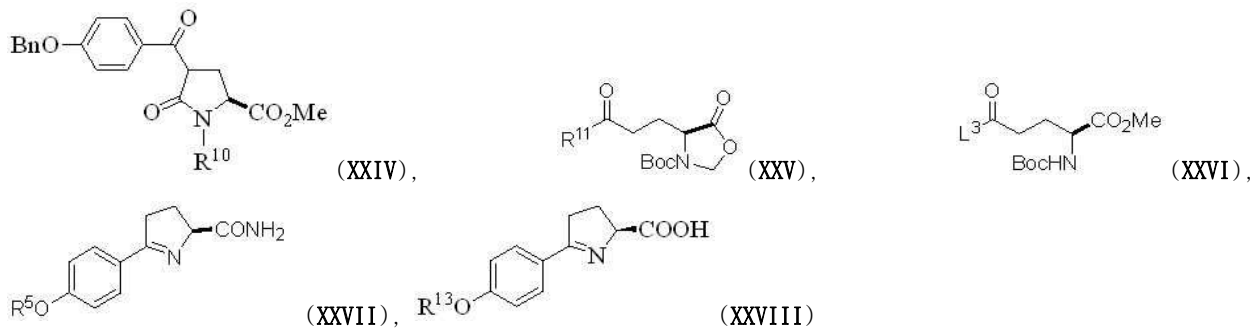


화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 단계:



청구항 49

화학식 (XXIV), 화학식 (XXV), 화학식 (XXVI), 화학식 (XXVII), 또는 화학식 (XXVIII)의 화합물



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서

R¹⁰은 수소 또는 공명-수용 질소-보호기이고;

R¹¹은 R¹²O- 또는 이고, 여기서 R¹²는 2-플루오로벤질, 벤질 또는 하이드록실이고;

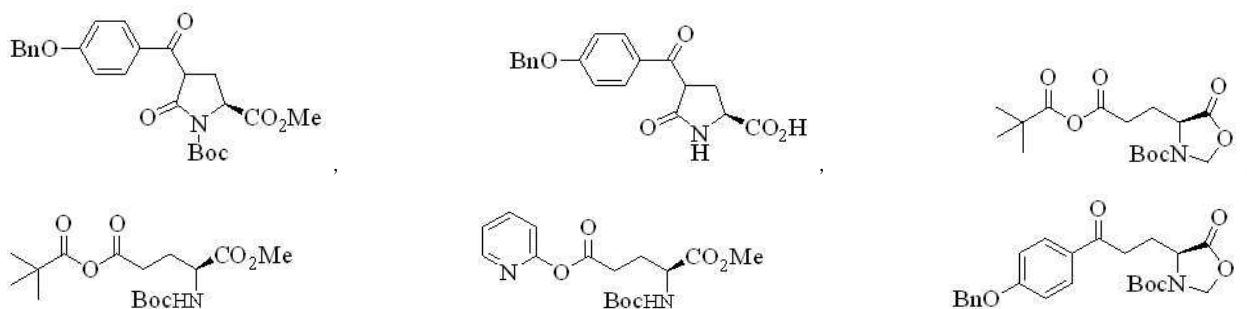
L³은 이탈기이고;

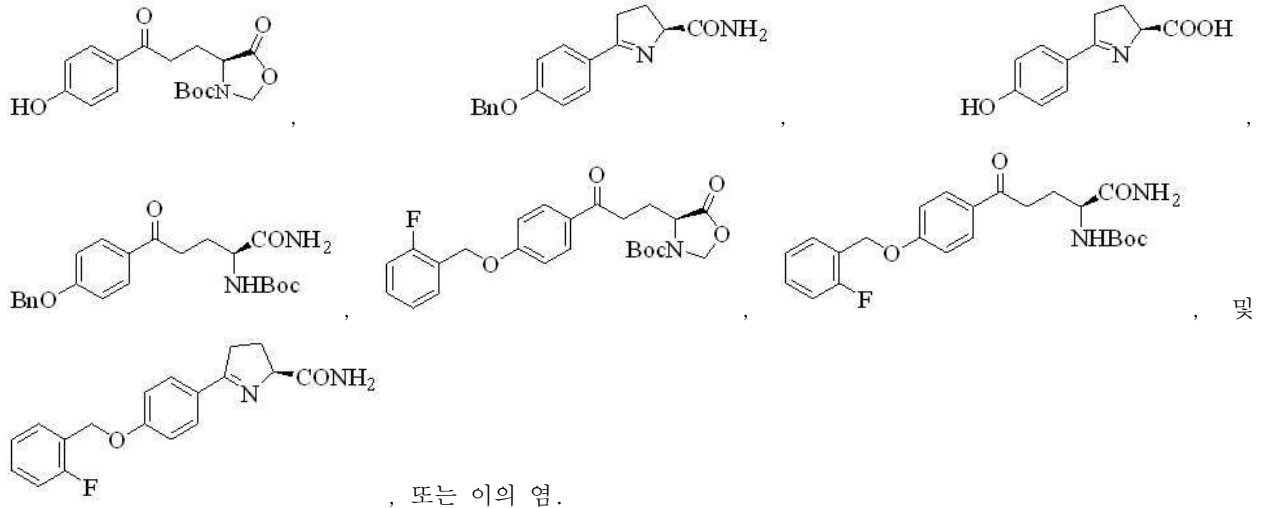
R⁵는 벤질, 2-플루오로벤질, 또는 산소-보호기이고;

R¹³은 수소, 벤질, 2-플루오로벤질, 또는 산소-보호기이다.

청구항 50

제49항에 있어서, 다음 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물:





발명의 설명

배경 기술

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2019년 4월 10일자로 출원된 미국 가출원 제62/831,962호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **배경**

[0004] (2*S*, 5*R*)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드는:



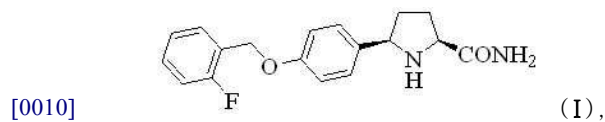
[0006] 미국 특허 번호 7,655,693에 사용 의존성 전압 개폐 소뎀 채널의 조절에 의해 매개되는 질환 및 병태의 치료에서 유용성을 갖는 것으로 기재되어 있다. (2*S*, 5*R*)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드를 제조하기 위한 특정 합성 방법은 미국 특허 번호 7,655,693 및 미국 특허 번호 8,759,542에 설명된다. 이들 특허 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0007] 그러나, 대규모 제조에 실질적으로 적용할 수 있는 그러한 α-카르복스아미드 피롤리딘 유도체의 제조를 위한 대안적인 제조 방법의 개발이 필요하다.

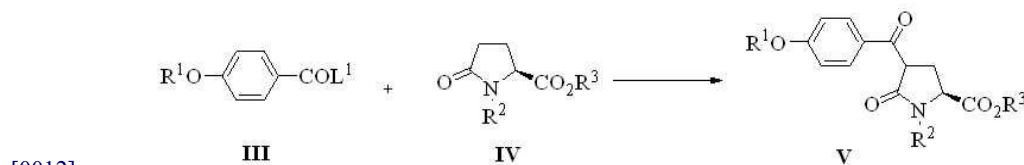
발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물

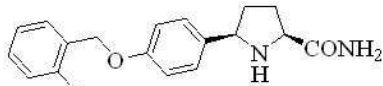


[0011] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 염기의 존재에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



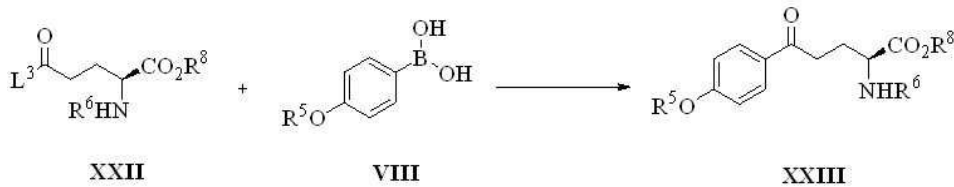
[0013] 여기서 L^1 은 이탈기(예컨대 할라이드, 예를 들어, Br 또는 Cl)이고; R^1 은 산소-보호기(예컨대 알릴, 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부틸, 아세틸, 규소 포함 보호기)이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R^1 은 벤질이다. R^2 는 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R^2 는 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. 특정 구체예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐, 가장 바람직하게는 메틸이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (V)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0014] 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물

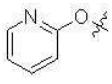
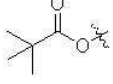


[0015] (I),

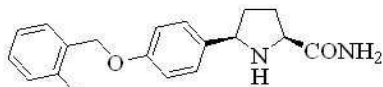
[0016] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 추가로 제공하고, 이는 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0017]

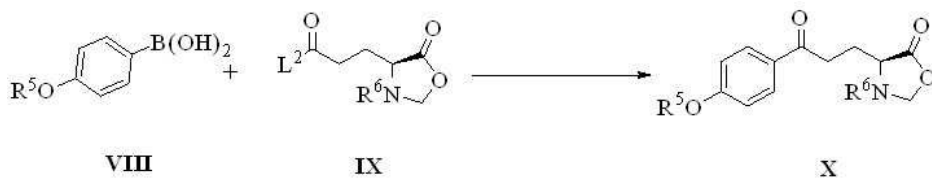
[0018] 여기서 L^3 은 이탈기 (예컨대  또는 ) 이고; R^5 는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R^5 는 2-플루오로벤질이다. R^6 는 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R^6 는 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. 특정 구체예에서, R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐, 가장 바람직하게는 메틸이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XXIII)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0019] 또한, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물

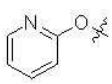
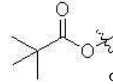


[0020] (I),

[0021] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (X)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:

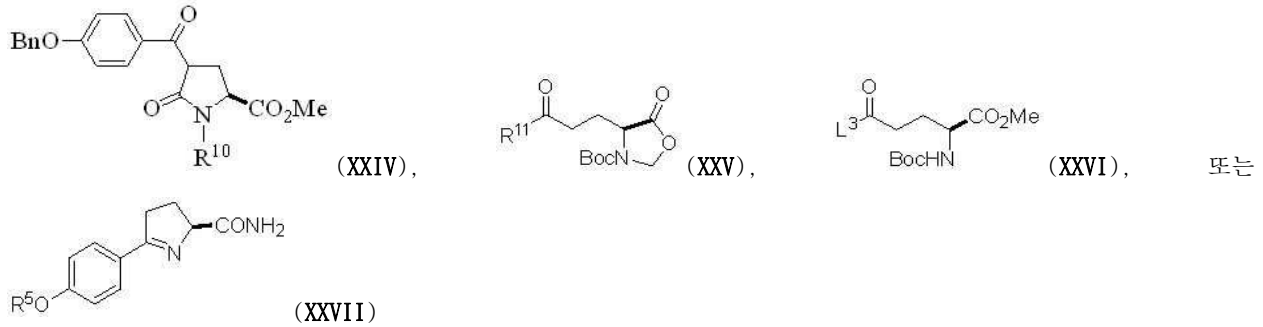


[0022]


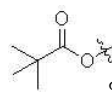
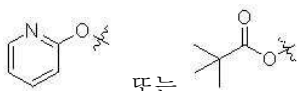
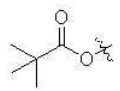
[0023] 여기서 L^2 는 하이드록실 또는 이탈기이고; 특정한 바람직한 구체예에서, L^2 는  또는  이다. 특정 구체예에서, R^5 는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기, 바람직하게는 2-플루오로벤질이다. R^6 는 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일

(Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁶은 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. 특정한 구체예에서, 방법은 화학식 (X)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0024] 여기에 제공된 것은 또한 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV), 화학식 (XXVI), 화학식 (XXVII)의 화합물



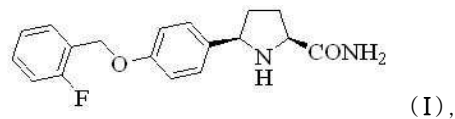
[0026] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 여기서 R¹⁰은 수소 또는 공명-수용 질소-보호기이다. 특정한

바람직한 구체예에서, R¹⁰은 수소 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. R¹¹은  또는  이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R¹²는 2-플루오로벤질, 벤질 또는 하이드록실이다. L³은 이탈기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, L³은  또는  이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기, 가장 바람직하게는 2-플루오로벤질 또는 벤질이다.

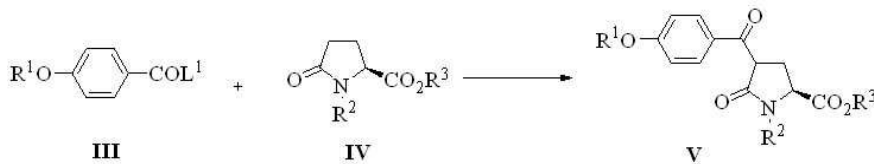
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 상세한 설명

[0028] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



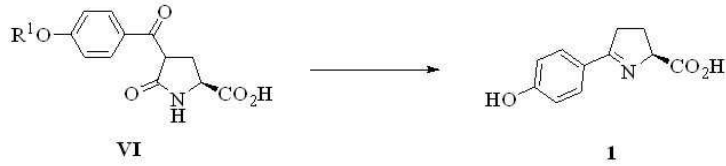
[0030] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 염기의 존재에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0032] 여기서 L¹은 이탈기(예컨대 할라이드, 예를 들어, Br 또는 Cl)이고; R¹은 산소-보호기(예컨대 알릴, 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부틸, 아세틸, 규소 포함 보호기)이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R¹은 벤질이다. R²는 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R²는 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. R³은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R³은 메틸이다. 특정한 구체예에서, 방법은 화학식 (V)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "공명-수용 질소-보호기"는, 이것이 예를 들어, 공명 형태 또는 호변이성질체를 통해 부착

는 이의 염을 생성하는 단계를 포함한다:



[0049]

[0050]

특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시켜, 화합물 (2), 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함한다:



[0051]

[0052]

특정 구체예에서, 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시키는 단계는 산(예컨대 진한 염산)의 존재에서 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시키는 것을 포함한다.

[0053]

특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 촉매의 존재에서 화합물 (2), 또는 이의 염을 수소 기체와 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0054]

[0055]

여기서 R⁴는 공명-수용 질소-보호기, 예를 들어, *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드; 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁴는 *tert*-부틸옥시카르보닐이다. 특정 구체예에서, 예컨대 2가 HCl 염으로서 제공될 경우, 본원에 기재된 방법은 2를 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민과 반응시키는 것을 추가로 포함한다.

[0056]

특정 구체예에서, 촉매의 존재에서 화합물 (2)을 수소 기체와 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시키는 단계는 촉매(예컨대 Pd(OH)₂/C, 예를 들어, Pd(OH)₂/C) 및 용매(예컨대 메탄올)의 존재에서 화합물 (2)을 수소 기체 및 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

[0057]

특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 위에 기재된 반응 중 둘 이상을 순차적으로 수행하는 것을 포함한다. 그러한 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0058]

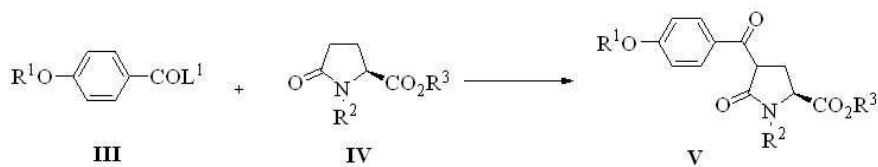
화학식 (II)의 화합물을 카르복실-활성화 화합물과 반응시켜, 화학식 (III)의 화합물을 생성하는 단계:



[0059]

[0060]

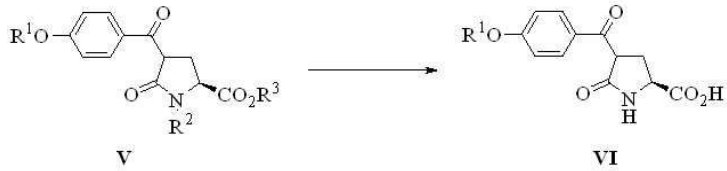
염기의 존재에서 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 생성하는 단계:



[0061]

[0062]

화학식 (V)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (VI)의 화합물을 생성하는 단계:



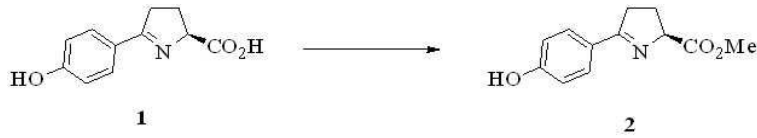
[0063] ;

[0064] 화학식 (VI)의 화합물을 산과 반응시켜, 화합물 (1), 또는 이의 염을 생성하는 단계:



[0065] ;

[0066] 화합물 (1), 또는 이의 염을 메탄올과 반응시켜, 화합물 (2), 또는 이의 염을 생성하는 단계:



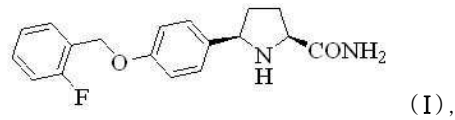
[0067] ; 및

[0068] 화합물 (2), 또는 이의 염을, 촉매의 존재에서 수소 기체, 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계:



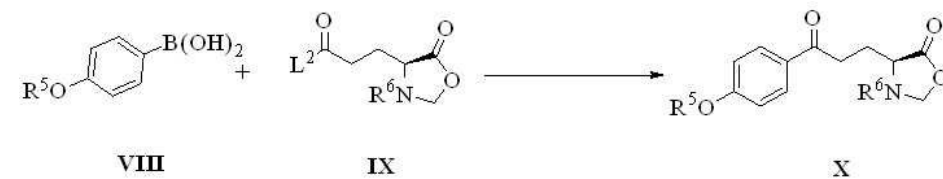
[0069] .

[0070] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물

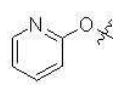
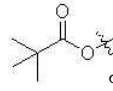


[0071] (I),

[0072] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (X)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0073] ,

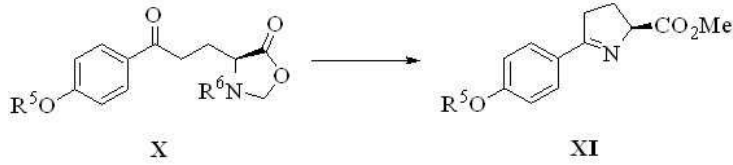
[0074] 여기서 L²는 하이드록실 또는 이탈기이고; 특정한 바람직한 구체예에서, L²는  또는  이다.

특정 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기, 바람직하게는 2-플루오로벤질이다. R⁶은 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁶은 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (X)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0075] 특정 구체예에서, 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시키는 단계는 팔라듐 커플링제의 존재에서 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시키는 단계는 팔라듐 커플링제(예컨대 Pd(OAc)₂ 및 PPh₃) 및

용매(예컨대 테트라하이드로퓨란)의 존재에서 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 방법은 Pd(OAc)₂를 PPh₃과 반응시켜 팔라듐 커플링제를 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

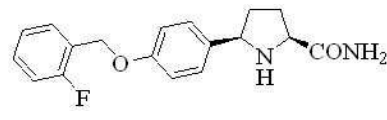
[0076] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (X)의 화합물을 산과 반응시켜, 화학식 (XI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0077]

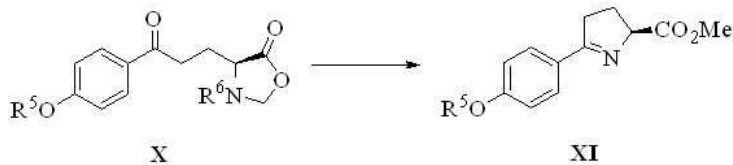
[0078] 특정 구체예에서, 화학식 (X)의 화합물을 산과 반응시키는 단계는 용매의 존재에서 화학식 (X)의 화합물을 산(예컨대 메탄설폰산 및/또는 황산)과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (X)의 화합물을 산과 반응시키는 단계는 메탄올의 존재에서, 임의로 다른 용매의 존재에서 화학식 (X)의 화합물을 산(예컨대 메탄설폰산 및/또는 황산)과 반응시키는 것을 포함한다.

[0079] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0080]

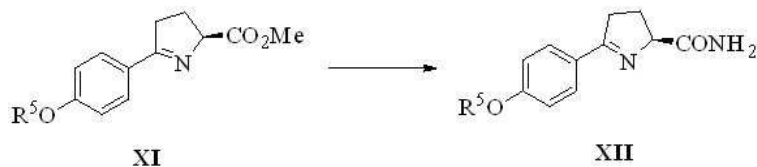
[0081] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (X)의 화합물을 산, 예컨대 메탄설폰산 및/또는 황산과 반응시켜, 화학식 (XI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0082]

[0083] 여기서: R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고; R⁶은 공명-수용 질소-보호기이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XI)의 화합물 제조를 위한 것이다

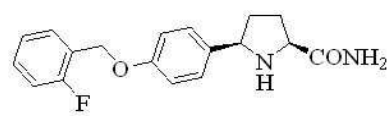
[0084] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0085]

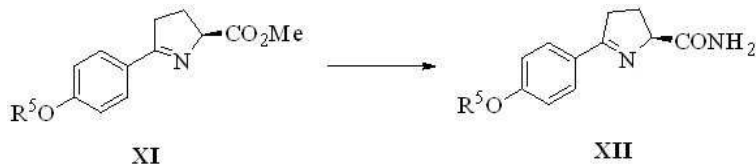
[0086] 특정 구체예에서, 화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란)의 존재에서 화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 것을 포함한다

[0087] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0088]

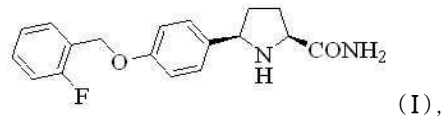
[0089] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0090]

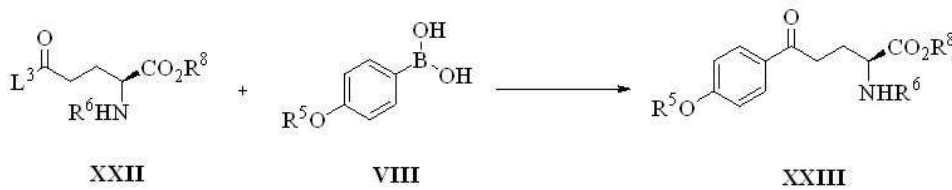
[0091] 여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XII)의 화합물 제조를 위한 것이다

[0092] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0093]

[0094] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:

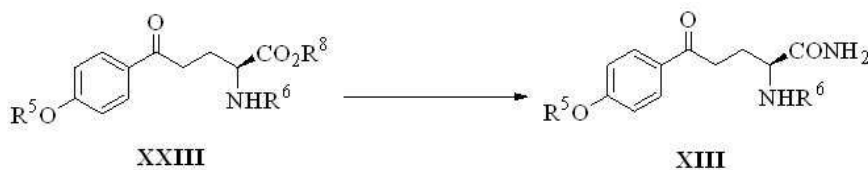


[0095]

[0096] 여기서 L³은 이탈기 (예컨대 또는)이고; R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁶은 공명-수용 질소-보호기, 예컨대 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁶은 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. 특정 구체예에서, R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알키닐, 가장 바람직하게는 메틸이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XXIII)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0097] 특정 구체예에서, 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 단계는 팔라듐 커플링제의 존재에서 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 단계는 팔라듐 커플링제(예컨대 Pd(OAc)₂ 및 PPh₃) 및 용매(예컨대 1,4-디옥산)의 존재에서 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 방법은 Pd(OAc)₂를 PPh₃와 반응시켜 팔라듐 커플링제를 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

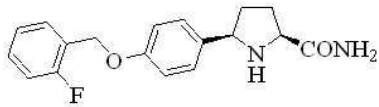
[0098] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0099]

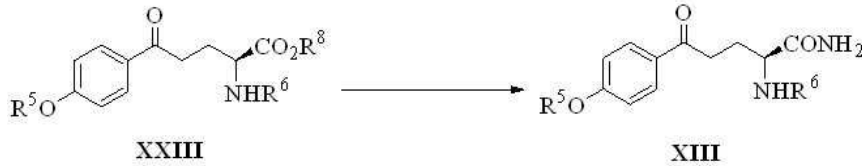
[0100] 특정 구체예에서, 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란/메탄올)의 존재에서 화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 것을 포함한다

[0101] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0102] (I),

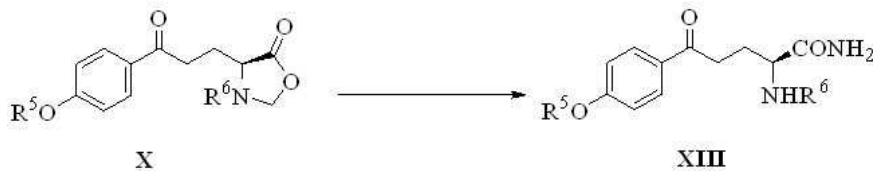
[0103] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0104]

[0105] 여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고; R⁶은 공명-수용 질소-보호기이고; R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 또는 C₂₋₆ 알킬닐이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XIII)의 화합물 제조를 위한 것이다.

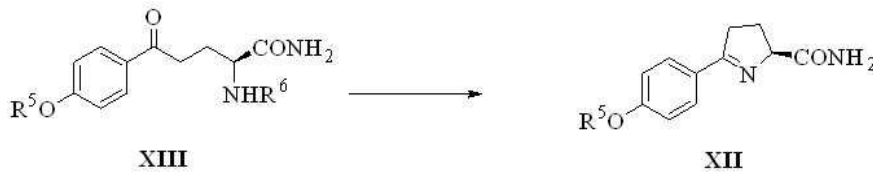
[0106] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0107]

[0108] 특정 구체예에서, 화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란)의 존재에서 화학식 (X)의 화합물을 NH₄OH와 반응시키는 것을 포함한다.

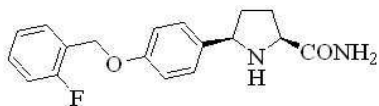
[0109] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0110]

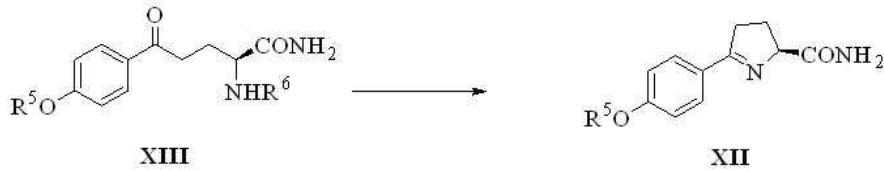
[0111] 특정 구체예에서, 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하는 단계는 화학식 (XIII)의 화합물을 산과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란)의 존재에서 화학식 (XIII)의 화합물을 산(예컨대 염산)과 반응시키는 것을 포함한다.

[0112] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0113] (I),

[0114] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0115]

[0116] 여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이고; R⁶은 공명-수용 질소-보호기이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XII)의 화합물 제조를 위한 것이다.

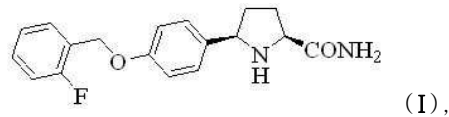
[0117] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0118]

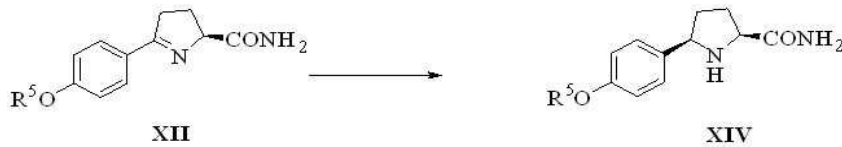
[0119] 특정 구체예에서, 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 단계는 촉매(예컨대 PtO₂) 및 용매(예컨대 메탄올)의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 것을 포함한다.

[0120] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0121]

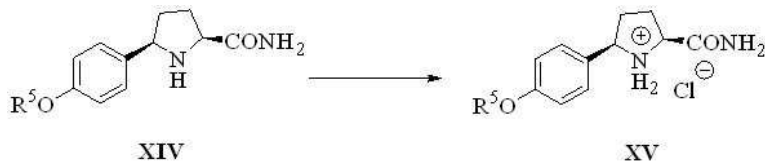
[0122] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 촉매, 예컨대 PtO₂의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0123]

[0124] 여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XIV)의 화합물 제조를 위한 것이다

[0125] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XV)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



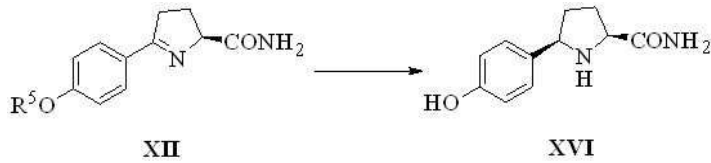
[0126]

[0127] 특정 구체예에서, 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란)의 존재에서 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시키는 것을 포함한다 특정 구체예에서, XII는 HCl의 존재에서 반응하여 XIV를 형성하여 XIV가 형성된 후 신속하게 XV를 형성한다.

[0128] 특정 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질 또는 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, tert-부틸, 아세틸, 및 규소 포함 보호기로부터 선택된 산소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질이 다.

[0129] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학

식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



[0130]

[0131]

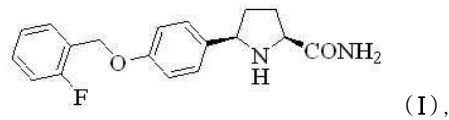
특정 구체예에서, 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 단계는 촉매(예컨대 Pd(OH)₂/C, 예를 들어, 20% wt% Pd(OH)₂/C) 및 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란 및/또는 메탄올)의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시키는 것을 포함한다.

[0132]

특정 구체예에서, R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정 구체예에서, R⁵는 벤질, 벤조일, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, *tert*-부틸, 아세틸, 및 규소 포함 보호기로부터 선택된 산소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁵는 벤질이다.

[0133]

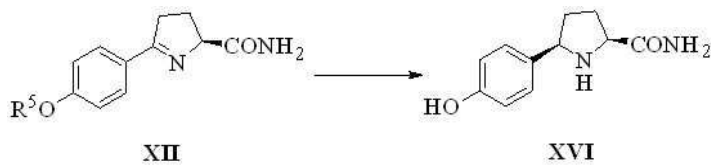
특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물



[0134]

[0135]

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 제조 방법을 제공하고, 이는 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



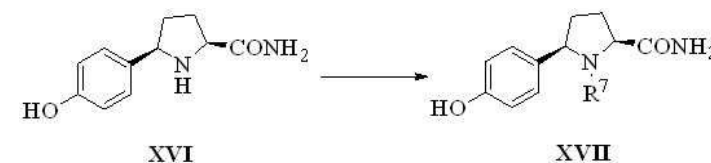
[0136]

[0137]

여기서 R⁵는 2-플루오로벤질 또는 산소-보호기이다. 특정 구체예에서, 방법은 화학식 (XVI)의 화합물 제조를 위한 것이다.

[0138]

특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (XVII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



[0139]

[0140]

여기서 R⁷은 공명-수용 질소-보호기, 예를 들어, *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc); 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); 아세틸 (Ac); 벤조일 (Bz); 카르바메이트; 토실 (Ts); Nosyl 및 Nps로부터 선택된 설포아미드; 및 트리플루오로아세틸로부터 선택된 질소-보호기이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R⁷은 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다.

[0141]

특정 구체예에서, 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란 및/또는 메탄올)의 존재에서 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물(예컨대 디-*tert*-부틸디카르보네이트)과 반응시키는 것을 포함한다.

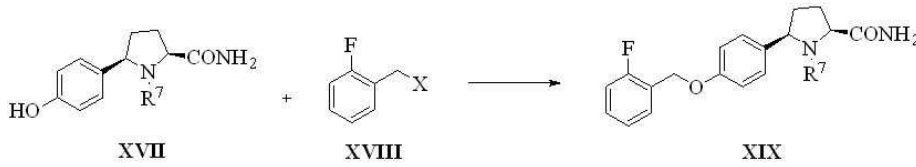
[0142]

특정 구체예에서, XII는 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물의 존재에서 반응하여 XVI를 형성하여 XVI가 형성된 후 신속하게 XVII를 형성한다.

[0143]

특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시켜, 화학

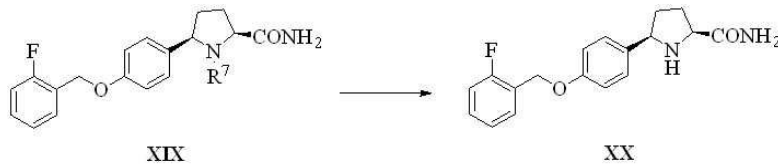
식 (XIX)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하고:



- [0144]
- [0145] 여기서 X는 할로젠이다. 특정한 바람직한 구체예에서, X는 브로마이드이다.

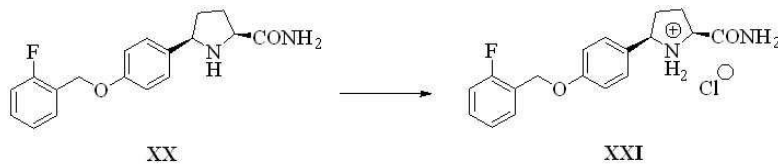
[0146] 특정 구체예에서, 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 단계는 염기의 존재에서 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 단계는 염기(예컨대 소듐 메톡사이드) 및 용매(예컨대 포름아미드 및/또는 디메틸포름아미드) 존재에서 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

[0147] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



- [0148]
- [0149] 특정 구체예에서, 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 단계는 산의 존재에서 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 단계는 산(예컨대 염산, 메탄설폰산, 또는 황산) 및 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 및/또는 메탄올)의 존재에서 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하는 것을 포함한다.

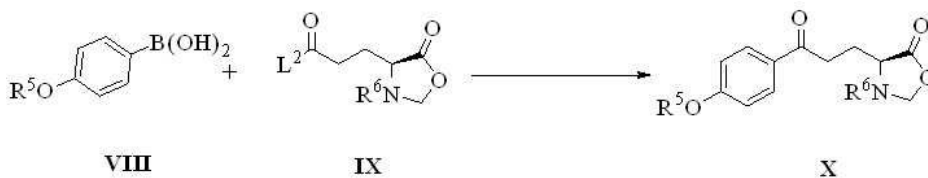
[0150] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



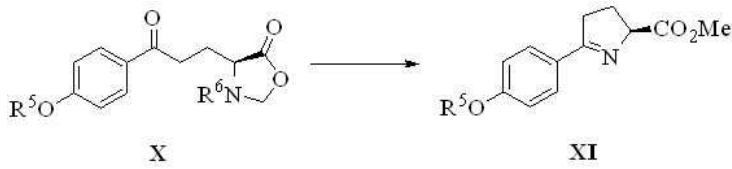
- [0151]
- [0152] 특정 구체예에서, 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시키는 단계는 용매(예컨대 테트라하이드로퓨란, 이소프로판올, 및/또는 메탄올)의 존재에서 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0153] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 위에 기재된 반응 중 둘 이상을 순차적으로 수행하는 것을 포함한다. 그러한 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0154] 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (X)의 화합물을 생성하는 단계:

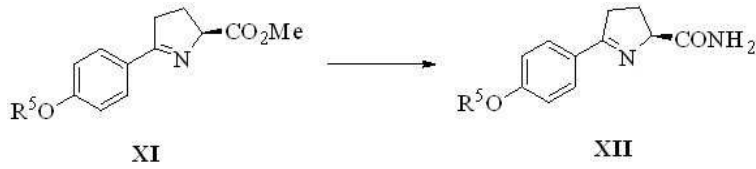


- [0155]
- [0156] 화학식 (X)의 화합물을 산화 반응시켜, 화학식 (XI)의 화합물을 생성하는 단계:



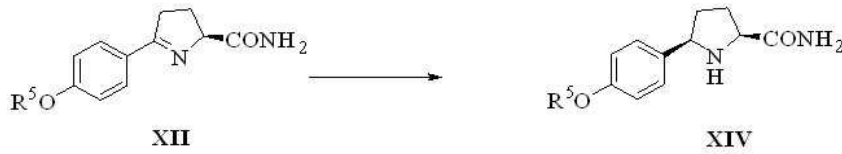
[0157] ;

[0158] 화학식 (XI)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계:



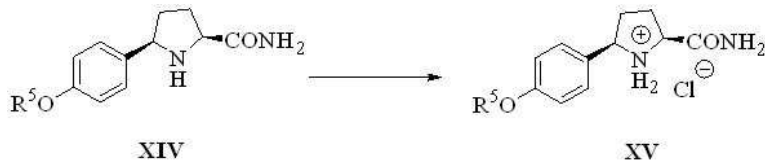
[0159] ;

[0160] 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XIV)의 화합물을 생성하는 단계:



[0161] ; 및

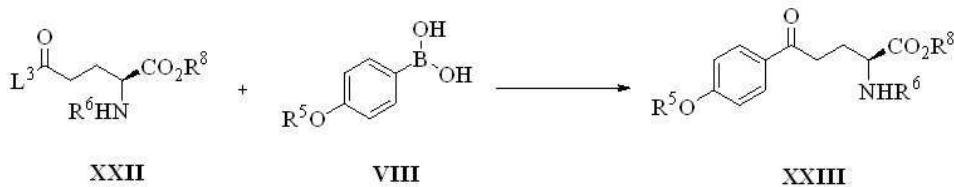
[0162] 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XV)의 화합물을 생성하는 단계:



[0163] .

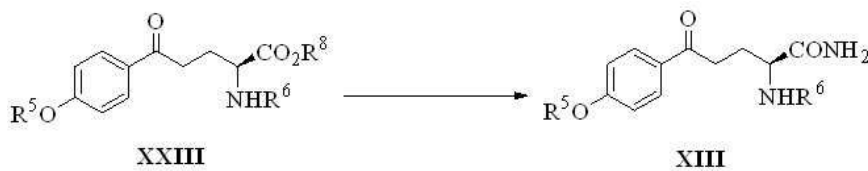
[0164] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 위에 기재된 반응 중 둘 이상을 순차적으로 수행하는 것을 포함한다. 그러한 특정 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0165] 화학식 (XXII)의 화합물을 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIII)의 화합물을 생성하는 단계:



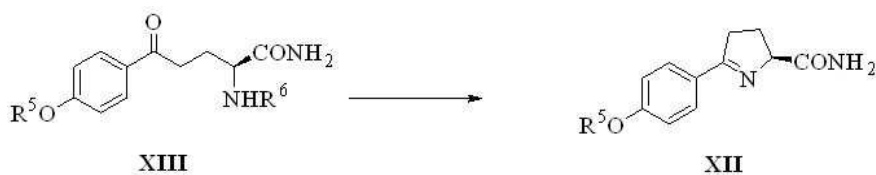
[0166] ;

[0167] 화학식 (XXIII)의 화합물을 NH₄OH와 반응시켜, 화학식 (XIII)의 화합물을 생성하는 단계:



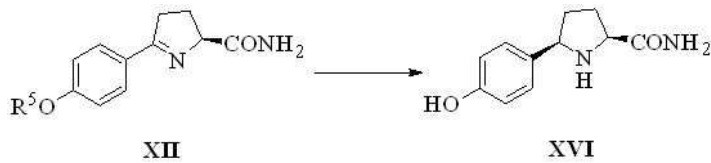
[0168] ;

[0169] 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XII)의 화합물을 생성하는 단계:



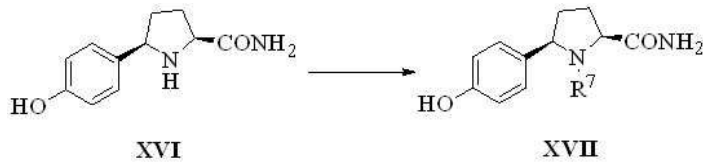
[0170] ;

[0171] 촉매의 존재에서 화학식 (XII)의 화합물을 수소 기체와 반응시켜, 화학식 (XVI)의 화합물을 생성하는 단계:



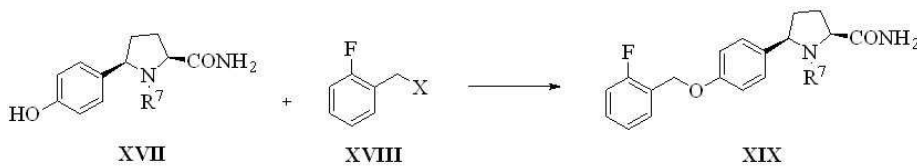
[0172] ;

[0173] 화학식 (XVI)의 화합물을 공명-수용 질소-보호기를 제공하는 화합물과 반응시켜, 화학식 (XVII)의 화합물을 생성하는 단계:



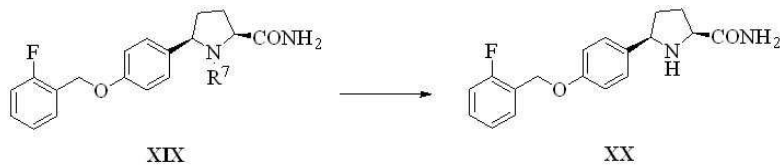
[0174] ;

[0175] 화학식 (XVII)의 화합물을 화학식 (XVIII)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (XIX)의 화합물을 생성하는 단계:



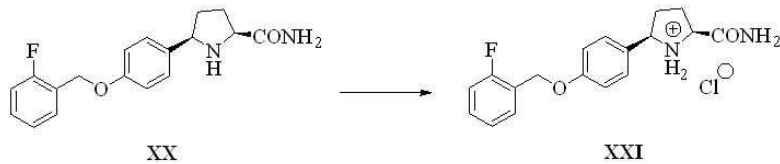
[0176] ;

[0177] 화학식 (XIX)의 화합물을 탈보호하여, 화학식 (XX)의 화합물을 생성하는 단계:



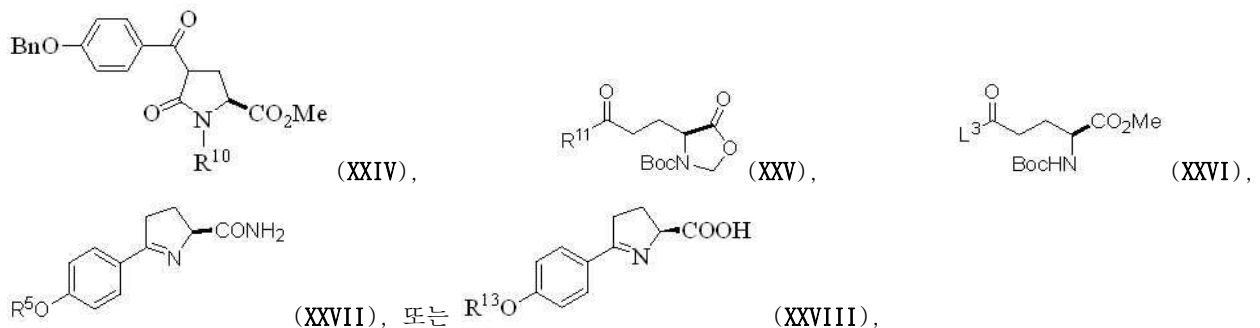
[0178] ; 및

[0179] 화학식 (XX)의 화합물을 염산과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 단계:



[0180] .

[0181] 특정 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV), 화학식 (XXVI), 화학식 (XXVII), 또는 화학식 (XXVIII)의 화합물



[0183] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R¹⁰은 수소 또는 공명-수용 질소-보호기이다. 특정한

바람직한 구체예에서, R¹⁰은 수소 *tert*-부틸옥시카르보닐 (Boc)이다. R¹¹은 또는 이다. 특정한 바람직한 구체예에서, R¹²은 2-플루오로벤질, 벤질 또는 하이드록실이다. L³은 이탈기이다. 특정한 바람

않을 수 있음 및 기재가 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수 있을 뿐만 아니라 알킬이 치환되지 않은 경우를 지칭한다.

[0192] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 당업자에 의해 선택되어 쉽게 입수 가능한 출발 물질로부터 당업계에 공지된 기술뿐만 아니라 아래에 제시된 방법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화학적으로 안정한 화합물을 생성할 수 있는 것으로 이해된다. 치환기 자체가 하나 이상의 기로 치환되는 경우, 이러한 다중 기는 안정한 구조가 생성되는 한 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있는 것으로 이해된다.

[0193] 본원에서 사용된 용어 "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 한 개 내지 여섯 개의 수소 라디칼을 하이드록실, 하이드록시아alkyl, 알콕시, 할로젠, 알킬, 니트로, 실릴, 아실, 아실옥시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아미노, 아미노알킬, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, $-OCO-CH_2-O-$ 알킬, $-OP(O)(O-알킬)_2$ 또는 $-CH_2-OP(O)(O-알킬)_2$ 을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 치환기의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 바람직하게는, "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 한 개 내지 네 개의 수소 라디칼을 상기 언급된 치환기로 대체하는 것을 지칭한다. 보다 바람직하게는, 한 개 내지 세 개의 수소 라디칼이 상기 언급된 치환기에 의해 대체된다. 치환기는 추가로 치환될 수 있음이 이해된다.

[0194] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 C_1-C_{10} 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_{10} 분지쇄 알킬 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직하게는, "알킬" 기는 C_1-C_6 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_6 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. 가장 바람직하게는, "알킬" 기는 C_1-C_4 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_4 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. "알킬"의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4-옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "알킬" 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0195] 용어 "아실"은 당업계에 인식되어 있고 일반식 하이드로카르빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-에 의해 표시되는 기를 지칭한다.

[0196] 용어 "아실아미노"는 당업계에 인식되어 있고 아실 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, 예를 들어, 화학식 하이드로카르빌C(O)NH-에 의해 표시될 수 있다.

[0197] 용어 "아실옥시"는 당업계에 인식되어 있고 일반식 하이드로카르빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-에 의해 표시되는 기를 지칭한다.

[0198] 용어 "알콕시"는 부착된 산소를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0199] 용어 "알콕시아alkyl"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭하고 일반식 알킬-O-알킬에 의해 표시될 수 있다.

[0200] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 사이클로알킬 (지환족) 기, 알킬-치환된 사이클로알킬 기, 및 사이클로알킬-치환된 알킬 기를 포함하는 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직한 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 골격에 30 개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_{1-30} , 분지쇄의 경우 C_{3-30}), 보다 바람직하게는 20 개 이하를 갖는다.

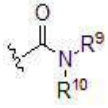
[0201] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된 용어 "알킬"은 비치환 및 치환된 알킬 기를 모두 포함하는 것으로 의도되며, 이들 중 후자는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함하는, 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다.

[0202] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용되는 경우 용어 " C_{x-y} " 또는 " C_x-C_y "는 사슬에 x 내지 y 개의 탄소를 포함하는 기를 포함함을 의미한다. C_0 알킬은 기가 말단 위치인 경우 수소를 나타내고, 내부인 경우 결합을 나타낸다. C_{1-6} 알킬 기는, 예를 들어, 사슬에서 한 개 내지 여섯 개의 탄소 원자를 포함한다.

[0203] 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 적어도 하나의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.

[0204] 본원에서 사용된 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 지칭하고 일반식 알킬S-에 의해 표시될 수 있다.

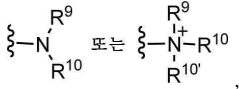
[0205] 본원에서 사용된 용어 "아미드"는 다음 기를 지칭하고



[0206]

[0207] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌 기를 나타내거나, R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8 개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0208] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인식되어 있고 비치환 및 치환된 아민 모두 및 이의 염, 예를 들어, 다음에 의해 표시될 수 있는 모이어티를 지칭하고



[0209]

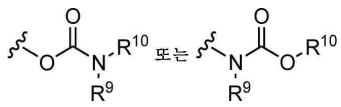
[0210] 여기서 R^9 , R^{10} 및 $R^{10'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌 기를 나타내거나, R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8 개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0211] 본원에서 사용된 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0212] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0213] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 치환 또는 비치환 단일-고리 방향족 기를 포함하고 여기서 고리의 각각의 원자는 탄소이다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 둘의 인접한 고리에 공통인 둘 이상의 환형 고리를 갖는 다환 고리 시스템을 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0214] 용어 "카르바메이트"는 당업계에서 인식되어 있고 다음 기를 지칭하고



[0215]

[0216] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌 기를 나타낸다.

[0217] 본원에서 사용된 용어 "카르보사이클릴알킬"은 카르보사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0218] 용어 "카르보사이클"은 5-7 원 단환 및 8-12 원 이환 고리를 포함한다. 이환 카르보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카르보사이클은 하나, 둘 또는 셋 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 이환 분자를 포함한다. 용어 "접합 카르보사이클"은 각각의 고리가 두 개의 인접한 원자를 다른 고리와 공유하는 이환 카르보사이클을 지칭한다. 접합 카르보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 방향족 고리, 예를 들어, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 또는 사이클로헥센에 접합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 이환 고리의 임의의 조합은 카르보사이클릭의 정의에 포함된다. 예시적인 "카르보사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타다엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 접합 카르보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-III-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카르보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0219] 본원에서 사용된 용어 "카르보사이클릴알킬"은 카르보사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0220] 용어 "카르보네이트"는 당업계에서 인식되어 있고 기 $-CO_2-$ 를 지칭한다.

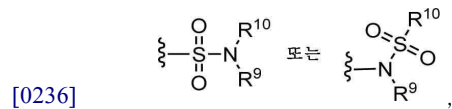
[0221] 본원에서 사용된 용어 "카르복시"는 화학식 $-CO_2H$ 에 의해 표시되는 기를 지칭한다.

- [0222] 본원에서 사용된 용어 "에스테르"는 기 $-C(O)OR^9$ 를 지칭하고 여기서 R^9 는 하이드로카르빌 기를 나타낸다.
- [0223] 본원에서 사용된 용어 "에테르"는 산소를 통해 또 다른 하이드로카르빌 기에 연결된 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카르빌 기의 에테르 치환기는 하이드로카르빌-O-일 수 있다. 에테르는 대칭 또는 비대칭일 수 있다. 에테르의 예는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에테르는 일반식 알킬-O-알킬에 의해 표시될 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.
- [0224] 본원에서 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 할로젠을 의미하고 클로로, 플루오로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.
- [0225] 본원에서 사용된 용어 "헤타랄킬" 및 "헤테로아랄킬"은 헤타릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0226] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 치환 또는 비치환 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하고, 이의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 하나 내지 넷의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 하나 또는 둘의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 둘의 인접한 고리에 공통인 둘 이상의 환형 고리를 갖는 다환 고리 시스템을 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0227] 본원에서 사용된 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황이다.
- [0228] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0229] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클", 및 "헤테로사이클릭"은 치환 또는 비치환 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더욱 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭하고, 이의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 하나 내지 넷의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 하나 또는 둘의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한 둘 이상의 탄소가 둘의 인접한 고리에 공통인 둘 이상의 환형 고리를 갖는 다환 고리 시스템을 포함하고, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로사이클릭이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0230] 본원에서 사용된 용어 "하이드로카르빌"은 $=O$ 또는 $=S$ 치환기를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합된 기를 지칭하고, 전형적으로 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 임의로 헤테로원자를 포함할 수 있다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜, 및 심지어 트리플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적을 위해 하이드로카르빌로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소에 $=O$ 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환기는 그렇지 않다. 하이드로카르빌 기는 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0231] 본원에서 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0232] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 "저급"은 치환기에서 열 개 이하, 바람직하게는 여섯 개 이하의 원자가 있는 기를 포함함을 의미한다. "저급 알킬"은, 예를 들어, 열 개 이하, 바람직하게는 여섯 개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 구체예에서, 본원에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시 치환기는 단독으로 나타나든 다른 치환기와 조합으로, 예컨대 하이드록시알킬 및 아랄킬 언급에서 (이 경우, 예를 들어, 아릴 기 내의 원자는 알킬 치환기의 탄소 원자를 계산할 때 계산되지 않음) 나타나든 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 또는 저급 알콕시이다.
- [0233] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클", 및 "폴리사이클릭"은 둘 이상의 원자가 둘의 인접한 고리에 공통인 둘 이상의 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴)를 지칭하고, 예를 들어, 고리는 "접합 고리"이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 특정 구체예에서, 폴리사이클의 각 고리는 고리에서 3 내지 10 개, 바람직하게는 5 내지 7 개의 원자

를 포함한다.

[0234] 용어 "설페이트"는 당업계에서 인식되어 있고 기 $-OSO_3H$, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다.

[0235] 용어 "설펜아미드"는 당업계에서 인식되어 있고 다음 일반식에 의해 표시되는 기를 지칭하고



[0237] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌을 나타낸다.

[0238] 용어 "설펜사이드"는 당업계에서 인식되어 있고 기 $-S(O)-$ 를 지칭한다.

[0239] 용어 "설펜네이트"는 당업계에서 인식되어 있고 기 SO_3H , 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다.

[0240] 용어 "설펜"은 당업계에서 인식되어 있고 기 $-S(O)_2-$ 를 지칭한다.

[0241] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에 따르면, 치환이 안정한 화합물을 생성한다는, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는다는 묵시적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환형 및 환형, 분지형 및 비분지형, 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로 원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카르보닐 (예컨대 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카르보닐 (예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설펜하이드릴, 알킬티오, 설펜에이트, 설펜네이트, 설펜모일, 설펜아미도, 설펜닐, 헤테로사이클릭, 아랄킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬 상에서 치환된 모이어티는 적절한 경우 그 자체로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

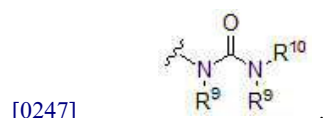
[0242] 본원에서 사용된 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0243] 본원에서 사용된 용어 "티오에스테르"는 기 $-C(O)SR^9$ 또는 $-SC(O)R^9$ 를 지칭하고

[0244] 여기서 R^9 는 하이드로카르빌을 나타낸다.

[0245] 본원에서 사용된 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 대체된 에테르와 동등하다.

[0246] 용어 "우레아"는 당업계에서 인식되어 있고 다음 일반식에 의해 표시될 수 있고



[0248] 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌을 나타낸다.

[0249] 본원에서 사용된 용어 "조절하다"는 기능 또는 활성(예컨대 세포 증식)의 저해 또는 억제뿐만 아니라 기능 또는 활성의 향상을 포함한다.

[0250] 어구 "약제학적으로 허용되는"은 당업계에서 인식되어 있다. 특정 구체예에서, 용어는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 조성물, 부형제, 보조제, 중합체 및 기타 물질 및/또는 투여 형태를 포함한다.

[0251] "염"은 본원에서 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 지칭하기 위해 사용된다.

[0252] 본 개시내용의 방법 및 조성물에서 유용한 많은 화합물은 그 구조에서 적어도 하나의 입체 중심을 갖는다. 이 입체 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있고, 상기 R 및 S 표기법은 Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30에 기재된 규칙에 상응하여 사용된다. 본 개시내용은 화합물, 염, 전구약물 또는 이들의 혼합물(입체이성질체의 모든 가능한 혼합물 포함)의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태와 같은 모든 입체이성질체 형태를 고려한다. 예를 들어, WO 01/062726을 참조하라.

[0253] 또한, 알케닐 기를 포함하는 특정 화합물은 Z (zusammen) 또는 E (entgegen) 이성질체로 존재할 수 있다. 각각의 경우에, 본 개시내용은 혼합물 및 개별 이성질체 두 가지 모두를 포함한다.

[0254] 일부 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 형태는 본원에 기재된 화학식에 명시적으로 나타내지 않았지만, 본 개시내용의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0255] **실시예**

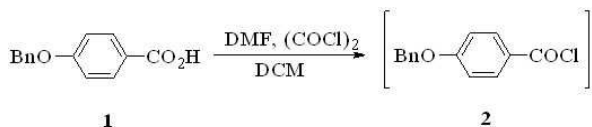
[0256] 본원에 기재된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 설명하기 위해 제공되며 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0257] 예시적인 자료 및 방법

[0258] 달리 명시되지 않는 한, 반응은 질소 분위기 하에 고무 격막이 장착된 유리제품에서 수행되었고 테플론 코팅된 자기 교반 막대로 교반되었다. 모든 용매 및 시약은 달리 명시되지 않는 한 상업적 출처로부터 받은 그대로 사용되었다. 23 °C 이상의 반응 온도는 수조 온도를 지칭한다. 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography, TLC)는 SiliCycle 실리카 겔 60 F-254 사전 코팅된 플레이트(0.25 mm)를 사용하여 수행되었고 UV 조사 하에, 세륨 암모늄 폴리브레이트(CAM) 염색 또는 포타슘 퍼망가네이트(KMnO₄) 염색으로 가시화되었다. SiliCycle Silica-P 실리카 겔(입자 크기 40-63 μm)이 플래시 컬럼 크로마토그래피에 사용되었다. ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 각각 125, 125, 및 100 MHz의 ¹³C NMR 분광 작동 주파수로 Bruker AV-500, DRX-500, 및 AV-400 MHz 분광기를 사용하여 기록되었다. 화학 이동(δ)은 잔류 양성자화 용매에 대해 백만분율(ppm)로 기록된다: CDCl₃ 신호 (¹H NMR에 대해 δ = 7.26; ¹³C NMR에 대해 δ = 77.2), C₆D₆ 신호 (¹H NMR에 대해 δ = 7.16; ¹³C NMR에 대해 δ = 128.1), DMSO-*d*₆ (¹H NMR에 대해 δ = 2.50; ¹³C NMR에 대해 δ = 39.5). ¹H NMR 스펙트럼에 대한 데이터는 다음과 같이 기록된다: 화학 이동, 다중도, 결합 상수 (Hz), 및 수소 원자의 수. ¹³C NMR 스펙트럼에 대한 데이터는 화학 이동에 관하여 기록된다. 다음 약어는 다중도를 기재하기 위해 사용된다: s = 단일선; d = 이중선; t = 삼중선; q = 사중선; quint = 오중선; m = 다중선; br = 광폭. HRMS (ESI)는 ACQUITY UPLC 시스템 및 오토샘플러가 장착된 Waters LCT Premier 분광기를 사용하여 수행되었다. HRMS (DART)는 IonSense ID-CUBE DART 소스가 장착된 Thermo Fisher Scientific Exactive Plus 분광기를 사용하여 수행되었다. X-선 결정학적 데이터는 100 K에서 작동되는 저온 장치가 장착된 Bruker SMART CCD-기반 회절계를 사용하여 수집되었다. 약어: Ac, 아세틸; Bn, 벤질; BOC, *tert*-부톡시카르보닐; Bu, 부틸; DCM, 디클로로메탄; DMSO, 디메틸 설펝사이드; Et, 에틸; EtOAc, 에틸 아세테이트; Et₂O, 디에틸 에테르; HAD, 수소 원자 공여체; IPA, 이소프로필 알코올; LiHMDS, ; Me, 메틸; MeOH, 메탄올; Ph, 페닐; PhSH, 벤젠티올; TBS, *tert*-부틸디메틸실릴; TEA, 트리메틸아민; TEMPO, (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실; THF, 테트라하이드로퓨란; *p*-TSA, *para*-톨루엔설포산; Pr, 프로필.

[0259] **실시예 1: (2*S*, 4*R/S*)-4-(4-(벤질옥시)벤조일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산의 제조**

[0260] 파트 A: 4-(벤질옥시)벤조일 클로라이드의 원위치 제조

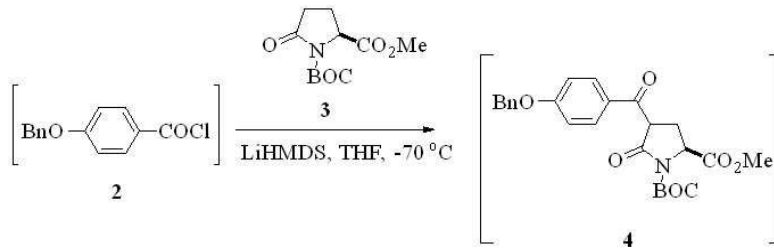


[0261]

[0262] 반응기에 4-(벤질옥시)벤조산 (161.4 g) 및 DCM (10V)을 투입하고, *N,N*-디메틸포름아미드 (0.1 eq)를 첨가했다. 옥살릴 클로라이드 (1.4 eq)를 약 30 분에 걸쳐 천천히 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 약 100 분 동안 교반했다. 용액을 원래 부피의 ~50%로 농축하고 새로운 DCM (10V)을 투입했다. 용액을 원래 부피의 ~33%로 농축하고

새로운 DCM을 투입하여 제제를 원래 부피로 만들고, 용액을 불활성 질소 분위기 하에서 0 - 5 °C로 냉각했다. 표제 생성물의 이 DCM 용액을 다음 절차에서 즉시 사용했다.

[0263] 파트 B: 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2*S*, 4*R/S*)-4-(4-(벤질옥시)벤조일)-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트의 원 위치 제조

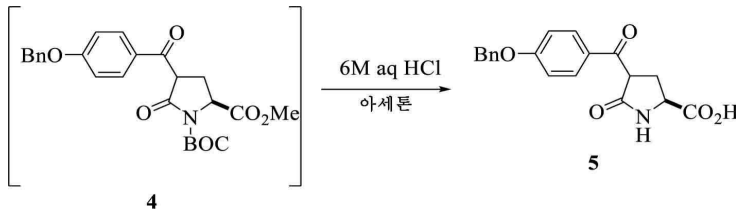


[0264]

[0265] 불활성 질소 분위기 하에서 반응기에 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (*S*)-5-옥소피롤리딘 1,2-디카르복실레이트 (132 g) 및 무수 THF (13V)를 투입하고 용액을 -70 °C로 냉각시켰다. LiHMDS - THF (1M, 1.1 eq) 의 용액을 35 - 40 분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 생성된 용액을 -70 °C에서 약 1 시간 동안 숙성시켰다. 이 용액을 25 - 30 분에 걸쳐 4-(벤질옥시)벤조일 클로라이드 - DCM 용액에 캐뉼러 삽입했다. 0 - 5 °C에서 반응의 진행을 완료에 대해 HPLC에 의해 모니터링했다 (약 100 분). 20% 염수 용액 (10V) 및 EtOAc (10V)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 10 분 동안 교반했다. 층을 분리하고, 층을 EtOAc (4.5V)로 역추출했다. 조합된 유기층을 거의 건조될 때까지 약 40 °C에서 회전 증발에 의해 진공에서 농축시켰다. 아세톤 (6.8V)을 투입하고 균일한 슬러리가 관찰될 때까지 혼합물을 진공 없이 회전 증발기에서 교반했다. 현탁액을 거의 건조될 때까지 약 40 °C에서 회전 증발에 의해 진공에서 농축시키고, 아세톤 (5.1V)을 잔류물에 첨가했다. 균일한 슬러리가 관찰될 때까지 혼합물을 진공 없이 약 33 °C에서 회전 증발기에서 교반했다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 새로운 아세톤 (1.3V)으로 세척하고 폐기했다. 표제 생성물을 포함하는 아세톤 여과액을 다음 절차에서 즉시 사용했다.

[0266] 이 제조를 반복했다 (124 g의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (*S*)-5-옥소피롤리딘 1,2-디카르복실레이트).

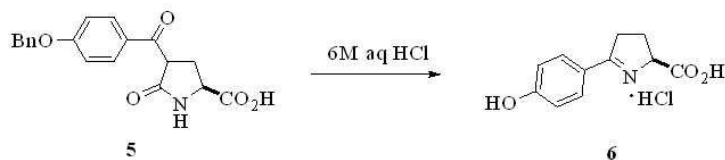
[0267] 파트 C: (2*S*, 4*R/S*)-4-(4-(벤질옥시)벤조일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산의 제조



[0268]

[0269] 파트 B의 이중 실행으로부터의 아세톤 여과액을 반응기에 투입했고, 유리제품을 아세톤 (477 g (이론)의 에스테르에 기초하여 0.2V)으로 반응기에 전방으로 행구었다. 6M aq HCl (6.8V)을 투입하고 반응물을 약 1 시간 동안 50 - 55 °C에서 가열하고; 전환의 진행을 HPLC로 모니터링했다. 혼합물을 약 2.5 시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각시키고 약 18 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 1:1 (v/v) 아세톤 - 물 (1.9V)로 두 번 세척하고 질소의 흐름 하에 일정한 중량으로 건조시켜 233 g (59%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0270] 실시예 2: (*S*)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실산 하이드로클로라이드의 제조



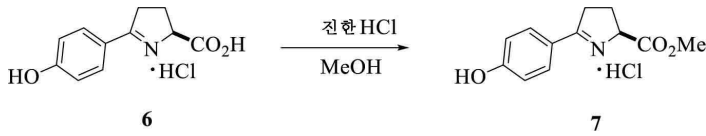
[0271]

[0272] (2*S*, 4*R/S*)-4-(4-(벤질옥시)벤조일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복실산 (116.1 g)을 6M HCl (20V)에 현탁시키고, 딥-스타크 트랩에서 중류액을 수집하며 혼합물을 환류 하에 약 2 시간 동안 가열했다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 완료에 대해 모니터링했다. 용액을 50 °C로 냉각하고, 폴리시 여과하고 진공에서 55 - 60 °C에서 진한 슬러리로 (유입 산의 1.5X 질량의 순 중량까지) 농축시켰다. 아세톤 (10V)을 투입하고, 현탁액을 유입 산의 2X 질량의 순 중량으로 진공에서 농축시켰다. 아세톤 (20V)을 투입하고 현탁액을 주위 온도에서 약 18 시간 동안 교반했다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 아세톤 (2V)으로 두 번 세척하고 질소의 흐름 하에 일정한 중량으로 건조시켜 71

g (94%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0273] 116.5 g 규모에서 두 번째 실행이 63.6 g (85%)의 표제 화합물을 백색 고체로 제공했다.

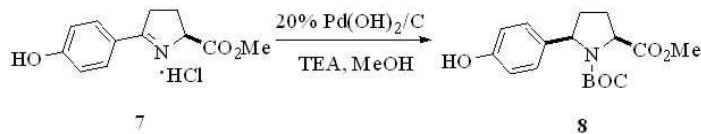
[0274] **실시예 3: 메틸 (S)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드의 제조**



[0275]

[0276] 반응기에 (S)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실산 하이드로클로라이드 (133.7 g) 및 메탄올 (15V)을 투입했다. 생성된 용액에 진한 HCl (0.2V)을 첨가하고 용액을 약 18 시간 동안 환류 하에 가열했다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 완료에 대해 모니터링했다. 용액을 주위 온도로 냉각하고 거의 건조될 때까지 45 °C에서 진공에서 농축시켰다. 아세톤 (9.7V)을 투입하고, 혼합물을 거의 건조될 때까지 진공에서 농축시켰다. 아세톤 (15V)을 투입하고 혼합물을 주위 온도에서 약 3 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 아세톤 (2V)으로 두 번 세척하고 질소의 흐름 하에 일정한 중량으로 건조시켜 132.6 g (94%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0277] **실시예 4: 1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S, 5R)-5-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트의 제조**



[0278]

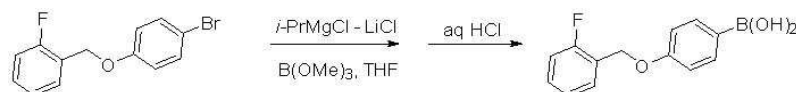
[0279] 수소화 용기에 메틸 (S)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (66.9 g), 20% Pd(OH)₂/C (4 wt%) 및 MeOH (14.9V)를 투입했다. 트리에틸아민 (1.0 eq)을 5 - 10 분에 걸쳐 잘 교반하며 첨가하고, 생성된 현탁액을 추가 5 분 동안 주위 온도에서 교반했다. MeOH (3V) 중의 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.0 eq)의 용액을 첨가하고 용기를 추가 MeOH (2.1V)가 있는 수소화 용기로 전방으로 행구었다. 혼합물을 1 atm 수소 기체 압력 하에 약 4.5 시간 동안 교반했다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 모니터링했다. 촉매를 Celite 패드를 통해 여과에 의해 제거하고 반응기 및 사용한 필터 케이크를 MeOH (3V)로 세 번 세척했다. 여과액을 거의 건조될 때까지 진공에서 농축시켰다.

[0280] 64.8 g의 메틸 (S)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드를 사용하여 두 번째 반응을 수행했다.

[0281] 두 실행으로부터의 MeOH 여과액을 조합하고 생성된 용액을 42 °C에서 진공에서 진한 페이스트로 농축시켰다. 새로운 MeOH (4V)를 투입하고 혼합물을 주위 온도에서 약 30 분 동안 교반했다. 물 (1V)을 약 15 분에 걸쳐 투입하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 18 시간 동안 숙성시키고, 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 3.5 시간 동안 숙성시키고 여과했다. 필터 케이크를 차가운 1:3 (v/v) MeOH - 물 (1V)로 세 번 세척하고 질소 흐름 하에 일정한 중량으로 건조시켜 134.1 g (81%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0282] **실시예 5: (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산의 제조**

[0283] 절차 A



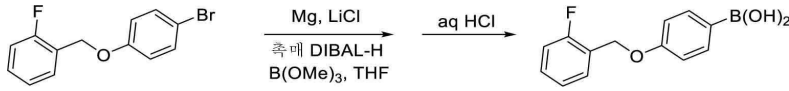
[0284]

[0285] 질소 플러싱된 반응기에 1-[(4-브로모페녹시)메틸]-2-플루오로벤젠 (240 g) 및 무수 THF (4V)를 투입했다. 생성된 용액을 -5 °C로 냉각시키고 온도를 0 °C를 아래로 제어하면서 시판 i-PrMgCl - LiCl / THF 용액 (1.2 eq; Sigma Aldrich)을 약 45 분에 걸쳐 첨가했다. 반응기의 내용물을 약 3 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하고 질소의 불활성 분위기 하에 밤새 교반했다. 반응기의 내용물을 -5 °C로 냉각시키고 0 °C 아래로 온도를 제어하면서 약 30 분에 걸쳐 B(OMe)₃ (2 eq)를 첨가했다. 반응기의 내용물을 약 90 분에 걸쳐 주위 온도로 가온하고, 약 2 시간 동안 숙성시키고 -5 °C의 온도로 재냉각시켰다. 5 °C 이하의 온도로 조절하면서 1M HCl 용액 (4V)을 첨가

했다. 첨가 후, 물 (6V)을 첨가하고 층을 분리했다. 층을 EtOAc (4V)로 역추출하고 조합된 유기층을 염수 (10 V)로 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 헵탄 (5V)을 첨가하고 혼합물을 약 1 시간 동안 65 °C로 가열하고 유지했다. 플라스크의 내용물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 1 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 차가운 헵탄 (2V)으로 세척하고 주위 온도에서 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 118 g (56%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0286] 동일한 규모로 두 번째 실험을 수행하여 111 g (53%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

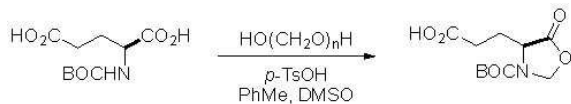
[0287] 절차 B



[0288]

[0289] 질소 플러싱된 반응기에 마그네슘 터닝 (2.5 eq) 및 상용 LiCl / THF 용액 (1.25 eq, Sigma Aldrich)을 투입했다. 시판 DIBAL-H / THF 용액 (0.01 eq)을 첨가한 후, 질소의 불활성 분위기 하에서 반응기의 내용물을 약 15 분 동안 주위 온도에서 교반했다. 무수 THF (2V) 중의 1-[(4-브로모페녹시)메틸]-2-플루오로벤젠 (44 g)의 용액을 적가하고, 반응기의 내용물을 약 24 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 반응기의 내용물을 - 5 °C로 냉각시키고 0 °C 아래로 온도를 제어하면서 B(OMe)₃ (2 eq)를 첨가했다. 반응기의 내용물을 약 1 시간 동안 0 °C에서 숙성시키고 0.1M HCl 용액 (10V)을 첨가했다. 혼합물을 약 5 분 동안 교반하고, 이소프로판올 (2V)을 첨가하고 혼합물을 약 15 분 동안 0 °C에서 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2V)로 세척하고 40 °C에서 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 24.2 g (62%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0290] 실시예 6: (S)-3-(3-(tert-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산의 제조

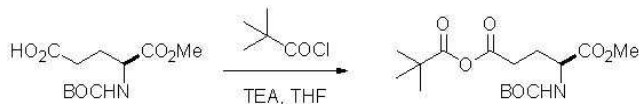


[0291]

[0292] 반응기에 Boc-Glu (250 g), 파라포름알데하이드 (0.5 wt%), p-TsOH (10 mol%), 톨루엔 (10V) 및 DMSO (1V)를 투입했다. 반응물을 환류 가열하고 약 1 시간 동안 숙성시켰다. 그 후, 단-스타크 트랩에서 증류물을 수집하며 약 3 시간 동안 환류에서 반응을 계속했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (5V) 및 MTBE (10V)를 투입했다. 상을 분리하고 유기층을 염수 (8V)로 두 번 세척했다. 유기층을 진공에서 최소 부피로 농축시켰다. 생성된 잔류물에 1:1 (v/v) MTBE-헵탄 (5V) 및 생성물 시드 (1 g)를 투입했다. 혼합물을 약 1 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 고체를 여과에 의해 수집하고 빙냉 1:1 (v/v) MTBE - 헵탄 (0.5V)으로 세척했다. 여과액을 진공에서 최소 부피로 농축시켰다. 생성된 잔류물에 1:1 (v/v) MTBE-헵탄 (2.5V)을 투입했다. 혼합물을 약 1 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 고체를 여과에 의해 수집하고 빙냉 1:1 (v/v) MTBE - 헵탄 (0.5V)으로 세척했다. 두 여과로부터의 고체를 조합하고 일정 중량으로 건조시켜 143 g (54%)의 표제 생성물을 수득했다.

[0293] 동일한 규모로 두 번째 실험을 수행하여 139 g (53%)의 표제 생성물을 수득했다.

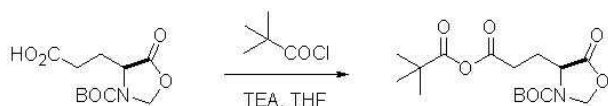
[0294] 실시예 7: (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산 피발산 무수물의 제조



[0295]

[0296] 반응기에 Boc-Glu-OMe (2 g) 및 THF (10V)를 투입했다. 약 0 °C로 냉각시킨 후, TEA (1.1 eq)를 투입한 다음, 피발로일 클로라이드 (1.1 eq)를 적가했다. 반응물을 약 2 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여과액을 진공에서 농축시켜 2.57 g (97%)의 표제 화합물을 투명한 오일로 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

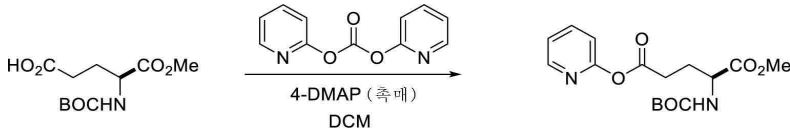
[0297] 실시예 8: (S)-3-(3-(tert-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물의 제조



[0298]

[0299] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (10.2 g) 및 THF (10V)를 투입했다. 약 0 °C로 냉각시킨 후, TEA (1.1 eq)를 투입한 다음, 피발로일 클로라이드 (1.1 eq)를 적가했다. 반응물을 약 2 시간 동안 0 °C에서 교반한 다음 약 -10 °C로 냉각시키고 약 30 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여과액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 헵탄 (40 mL)으로 두 번 트리티레이션 (trituration)했다. 헵탄 층을 조합하고 진공에서 농축시켜 7.91 g (59%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0300] **실시예 9: 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (*tert*-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트의 제조**



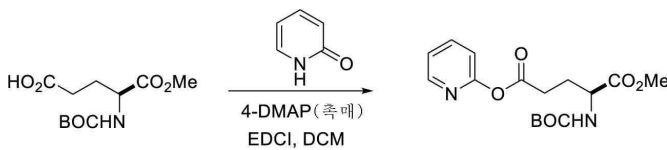
[0301] 절차 A

[0303] 반응기에 Boc-Glu-OMe (0.5 g) 및 DCM (10V)을 투입했다. 약 0 °C로 냉각시킨 후, 디-(2-피리딜)카르보네이트 (1.1 eq) 및 4-DMAP (0.05 eq)를 첨가하고, 반응물을 약 1 시간 동안 숙성시켰다. 반응물을 빙냉 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 473 mg (73%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0304] 절차 B

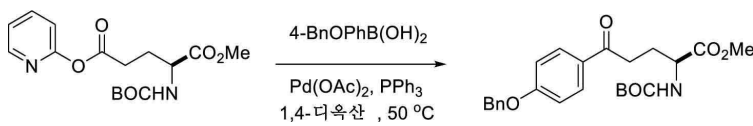
[0305] 반응기에 Boc-Glu-OMe (3.0 g) 및 DCM (10V)을 투입했다. 약 0 °C로 냉각시킨 후, 디-(2-피리딜)카르보네이트 (1.1 eq) 및 4-DMAP (0.05 eq)를 첨가하고, 반응물을 약 1 시간 동안 숙성시켰다. 반응물을 빙냉 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 건조 농축시켜 3.5 g (90%)의 표제 화합물을 오일로 수득했고 이를 추가의 정제 없이 사용했다.

[0306] 절차 C



[0307] 반응기에 Boc-Glu-OMe (32 g) 및 DCM (10V)을 투입했다. 2-피리돈 (1.2 eq), EDCI (1.1 eq) 및 4-DMAP (0.1 eq)를 첨가한 후, 반응물을 약 4 시간 동안 숙성시켰다. 반응물을 물 (10V)로 퀴칭하고, 층을 분리하고, 유기층을 빙냉 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 27 g (77%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득했다.

[0309] **실시예 10: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트의 제조**



[0310] 절차 A

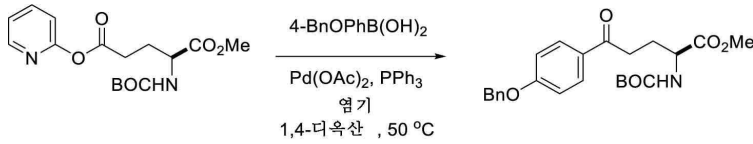
[0312] 반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (*tert*-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (3.47 g (실시예 9, 절차 B)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (3 mol%), PPh₃ (9 mol%) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응물을 50 °C로 가열하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 16 시간 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.34 g (35%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0313] 절차 B

[0314] 반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (*tert*-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (16.5 g (실시예 9, 절차 C)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응물을 50 °C로 가열하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 16 시간 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진

공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척했다. 유기층을 진공에서 건조 농축시키고 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 12.6 g (69%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0315] 실시예 11: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트의 제조



[0316]

절차 A

[0317]

반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (100 mg (크로마토그래피되지 않음)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (3 mol%), 트리페닐포스핀 (9 mol%), KHCO₃ (2.5 eq) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응을 50 °C에서 8 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 3.1 %면적 (HPLC; 218 nm)의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0319]

절차 B

[0320]

반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (100 mg (크로마토그래피되지 않음)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (3 mol%), 트리페닐포스핀 (9 mol%), KH₂PO₄ (2.5 eq) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응을 50 °C에서 8 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 16.0 %면적 (HPLC; 218 nm)의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0321]

절차 C

[0322]

반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (100 mg (크로마토그래피되지 않음)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (3 mol%), 트리페닐포스핀 (9 mol%), NH₄HCO₃ (2.5 eq) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응을 50 °C에서 8 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 1.7 %면적 (HPLC; 218 nm)의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

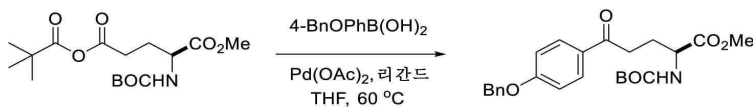
[0323]

절차 D

[0324]

반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트 (100 mg (크로마토그래피되지 않음)), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (3 mol%), 트리페닐포스핀 (9 mol%), KOAc (2.5 eq) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응을 50 °C에서 8 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 1.4 %면적 (HPLC; 218 nm)의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0325] 실시예 12: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트의 제조



[0326]

절차 A

[0327]

반응기에 (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산 피발산 무수물 (100 mg), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq; 내부 표준)을 투입하고, 용액을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 31% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0329]

절차 B

[0330]

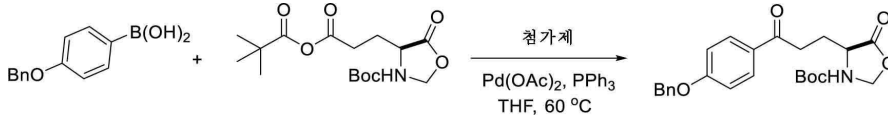
반응기에 (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산 피발산 무수물 (100 mg), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), (p-MeOPh)₃P (15 mol%) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq; 내부 표준)을 투입하고, 용액을 진

공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 30% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0331] 절차 C

[0332] 반응기에 (S)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산 피발산 무수물 (100 mg), 4-BnOPhB(OH)₂ (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), (사이클로헥실)₃P (15 mol%) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq; 내부 표준)을 투입하고, 용액을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 21% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0333] 실시예 13: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



[0334]

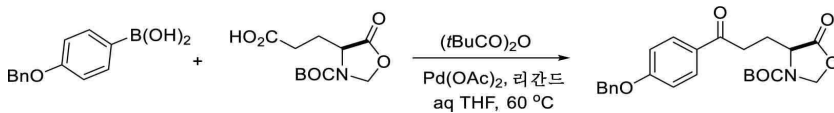
[0335] 절차 A

[0336] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물 (100 mg), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), K₂CO₃ (2 eq) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq; 내부 표준)을 투입하고, 용액을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 6% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0337] 절차 B

[0338] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물 (100 mg), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 물 (2 eq) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq; 내부 표준)을 투입하고, 용액을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 7% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0339] 실시예 14: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



[0340]

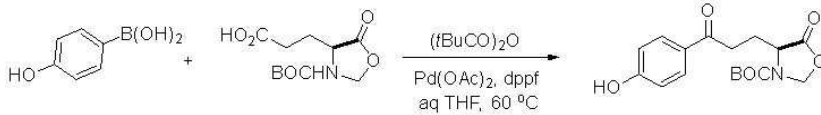
[0341] 절차 A

[0342] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (0.6 g), Pd(OAc)₂ (3 mol%), dppf (4 mol%) 및 THF (4V)를 투입했다. THF (2V) 중의 4-BnOPhB(OH)₂ (1.2 eq)의 용액을 투입한 후, 피발산 무수물 (1.5 eq) 및 물 (2.5 eq)을 첨가하고, 반응물을 60 °C에서 16 시간 동안 유지시켰다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 128 mg (13%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0343] 절차 B

[0344] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (1.0 g), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), 4-BnOPhB(OH)₂ (1.2 eq), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (2V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 24 시간 동안 가열했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 퀴칭했다. 반응물을 EtOAc (10V)로 두 번 추출하고 조합된 유기층을 Celite® / 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 EtOAc로 세척하고 여과액을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.13 g (69%)의 표제 화합물을 수득했다.

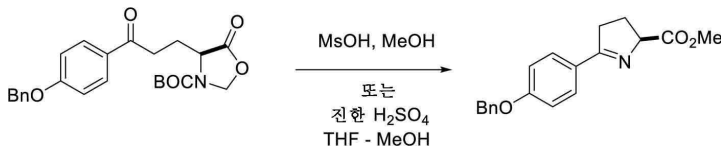
[0345] 실시예 15: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-하이드록시페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



[0346]

[0347] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (1.0 g), (4-하이드록시페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (3V)를 투입했다. 1 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응물을 가열하고 60 °C에서 24 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 EtOAc (20V) 및 포화 NaHCO₃ 용액 (10V)을 첨가했다. 층을 분리하고 유기층을 염수 (10V)로 세척했다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 334 mg (26%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0348] 실시예 16: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조



[0349]

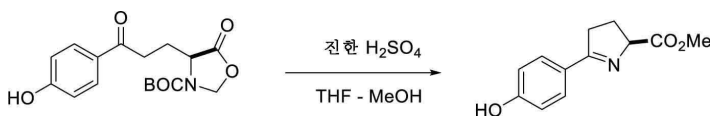
[0350] 절차 A

[0351] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (1 g) 및 MeOH (5V)를 투입했다. MsOH (5V)를 투입한 후, 반응물을 주위 온도에서 6 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출하고 유기층을 진공에서 건조 농축시켜 680 mg (93%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0352] 절차 B

[0353] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (600 mg), THF (10V) 및 MeOH (5V)를 투입하고 용액을 약 0 °C로 냉각시켰다. 진한 H₂SO₄ (5V)를 투입한 후, 반응물을 3 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출하고 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 40 °C에서 1:2 (v/v) IPA - 물 (10V)에 용해시키고, 용액을 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고 진공에서 40 °C에서 건조시켜 287 mg (66%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

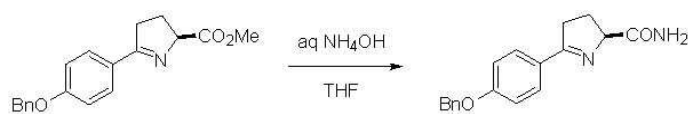
[0354] 실시예 17: 메틸 (S)-5-(4-하이드록시페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조



[0355]

[0356] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-하이드록시페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (200 mg) 및 THF (10V)를 투입했다. 진한 H₂SO₄ (5V)를 투입한 후, 반응물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, EtOAc (50V)로 두 번 추출하고 조합된 유기층을 진공에서 건조 농축시켜 119 mg (91%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0357] 실시예 18: (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조



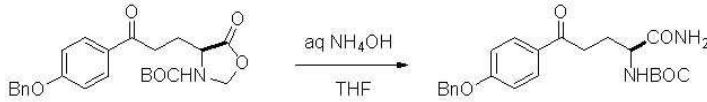
[0358]

[0359] 반응기에 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 (100 mg), THF (1V) 및 NH₄OH (4V)를 투입하고 반응물을 60 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응물을 진공에서 건조 농축시키고, 물

(10V) 및 EtOAc (20V)를 잔류물에 첨가했다. 층을 분리하고, 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 89 mg (94%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다.

[0360] **실시예 19: tert-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조**

[0361]



[0362] 절차 A

[0363] 반응기에 tert-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (200 mg), THF (1V) 및 NH₄OH (4V)를 투입하고 반응물을 주위 온도에서 36 시간 동안 교반했다. 반응물을 1M HCl로 약 pH 3으로 중화시키고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 139 mg (72%)의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다.

[0364] 절차 B

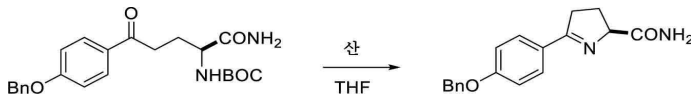
[0365] 바이알 반응기에 tert-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (200 mg), THF (1V) 및 NH₄OH (4V)를 투입하고 반응물을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 추가 NH₄OH (2V)를 첨가하고 반응물을 60 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 1M HCl로 약 pH 3으로 중화시키고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 157 mg (81%)의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다.

[0366] 절차 C

[0367] 반응기에 tert-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (2 g), THF (1V) 및 NH₄OH (4V)를 투입하고 반응물을 주위 온도에서 36 시간 동안 교반했다. 반응물을 진공에서 건조 농축시키고, 잔류물을 MTBE (7.5V)와 함께 약 15 분 동안 교반했다. 고체를 여과하고 진공에서 건조시켜 1.86 g (96%)의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득했다.

[0368] **실시예 20: (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복사미드의 제조**

[0369]



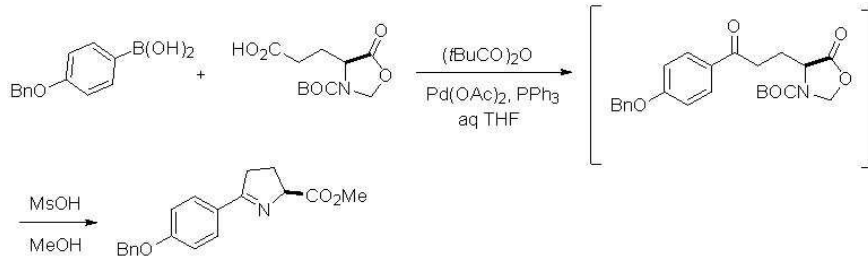
[0370] 절차 A

[0371] 반응기에 tert-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (100 mg), THF (1V) 및 MsOH (4V)를 투입하고 반응물을 주위 온도에서 36 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 약 pH 8로 중화시키고 EtOAc (20V)로 추출했다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 39 mg (55%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다.

[0372] 절차 B

[0373] 반응기에 tert-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (1.0 g) 및 THF (10V)를 투입했다. 약 0 °C로 냉각시킨 후, 진한 HCl (20V)를 첨가하고 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 약 pH 8로 중화시키고 THF를 진공에서 증류에 의해 제거했다. 고체를 여과하고 진공에서 건조시켜 579 mg (81%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다.

[0374] 실시예 21: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조



[0375]

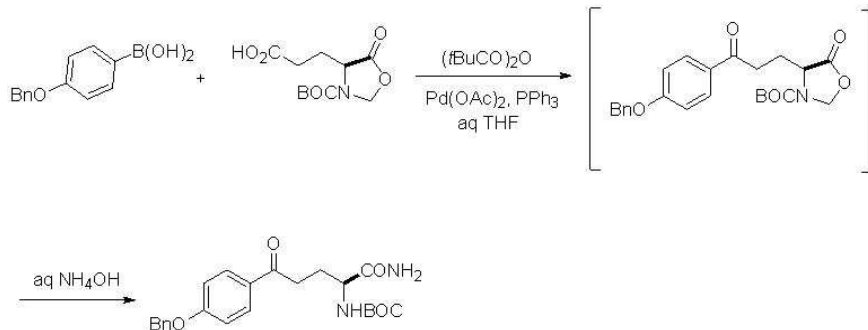
[0376] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위치 제조

[0377] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (5 g), 4-BnOPhB(OH)₂ (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (2V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 24 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

[0378] 파트 B: 메틸 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조

[0379] 파트 A로부터의 THF 용액에 MeOH (2V) 및 MsOH (2V)를 투입하고 반응물을 주위 온도에서 6 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 퀀칭하고 EtOAc (10V)로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 Celite® / 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 EtOAc로 세척하고 여과액을 진공에서 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3.74 g (63%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0380] 실시예 22: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조



[0381]

[0382] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위치 제조

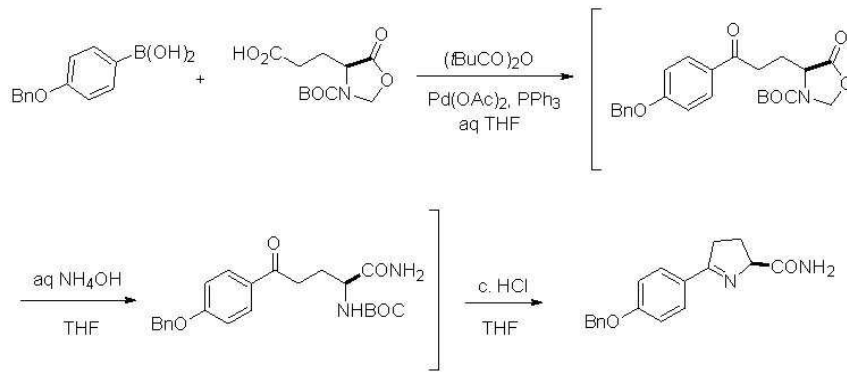
[0383] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (5 g), 4-BnOPhB(OH)₂ (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (10V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 24 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

[0384] 파트 B: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조

[0385] 파트 A로부터의 THF 용액에 NH₄OH 용액 (10V)을 투입하고, 반응물을 주위 온도에서 8 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 3 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 EtOAc (20V) 및 물 (10V)을 투입했다. 층을 분리하고 유기층을 염수로 세척했다. 유기층을 Celite® / 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 EtOAc (10V)로 세척하고 여과액을 건조시키고, 여과하고 진공에서 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물에 MTBE (30V)를 첨가하고, 혼합물을 약 15 분 동안 가열하고 환류에서 유지하고, 주위 온도로 냉각시킨 다음, 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하고 빙냉 MTBE (4V)로 두 번 세척했다. 생성된 고체를 헵탄 (20V)에서 슬러리화하고 혼합물을 환류 가열하고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 슬러리를 0 - 5 °C로 추가로 냉각시키고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과하고, 헵탄 (4V)의

로 두 번 세척하고 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 5.43 g (68%)의 표제 화합물을 회색 고체로 수득했다.

[0386] 실시예 23: (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조



[0387]

[0388] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-(벤질옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위치 제조

[0389] 불활성 질소 분위기 하에서 질소 플러싱된 1 L 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (25 g), (4-(벤질옥시)페닐)보론산 (1.3 eq), PPh₃ (15 mol%), Pd(OAc)₂ (5 mol%), 물 (2.5 eq) 및 THF (6V)를 투입했다. 주위 온도에서 약 5 분 동안 교반한 후, 피발산 무수물 (1.5 eq) 및 물 (2.5 eq)을 투입하고, 추가로 5 분 교반한 후, 혼합물을 약 5 분 동안 질소로 스파징했다. 혼합물을 약 1 시간 동안 숙성시키고, 약 1 시간에 걸쳐 58 - 60 °C(반응 온도)로 가열하고 약 24 시간 동안 숙성시켰다. 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 반응 혼합물을 질소의 불활성 분위기 하에 실온으로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

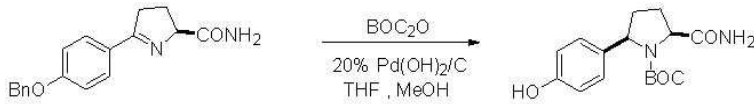
[0390] 파트 B: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 원위치 제조

[0391] 파트 A로부터의 THF 용액을 약 0 °C로 냉각시켰다. <5 °C의 반응 온도를 유지하면서 28 wt% NH₄OH 용액 (10V)을 잘 교반하며 첨가했다. 생성된 혼합물을 약 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하고 추가 48 시간 동안 숙성시키고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 혼합물을 20 - 25 °C에서 약 3 시간 동안 진공에서 농축시킨 다음 질소로 약 2 시간 동안 스파징하여 표제 화합물의 용액을 수득했다.

[0392] 파트 C: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조

[0393] 파트 B로부터의 용액에 THF (14V)를 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 주위 온도에서 숙성시키고, 3 L 반응기로 옮기고 약 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시켰다. <10 °C의 반응 온도를 유지하면서 37 wt% HCl (10V)을 잘 교반하며 첨가했다. 혼합물을 약 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하고 약 2.5 시간 동안 숙성시키고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 반응기의 내용물을 약 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고 물 (14V) 및 EtOAc (20V)를 투입했다. 약 5 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 층을 EtOAc (20V)로 역추출했다. 층을 약 1 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고, pH를 10M aq NaOH 용액의 첨가에 의해 ~8로 조정했다. EtOAc (20V)를 투입하고 약 30 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 층을 EtOAc (10V)로 역추출했다. 약 15 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 모든 EtOAc 층을 조합하고 aq NaOH (pH 10; 10V)로 약 1 시간 동안 처리했다. 층을 분리하고, 유기층을 실리카 겔 및 Celite®의 패드에 통과시키고 사용한 패드를 EtOAc (4V)로 세척했다. 여과액을 최소 부피까지 50 °C에서 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 MTBE (5V)로부터 두 번 재농축시켰다. MTBE (10V)를 투입하고, 혼합물을 환류 가열하고, 약 1 시간 동안 숙성시키고, 약 2 시간에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고 추가 2 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 빙냉 MTBE (2V)로 세척하고 주위 온도에서 밤새 진공에서 건조시켰다. MTBE (9V) 및 IPA (1V)를 투입한 후 고체를 약 18 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고, 여과하고 빙냉 MTBE (2V)로 세척했다. 고체를 진공에서 밤새 건조시켜 11.8 g (42%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0394] 실시예 24: *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-2-카르바모일-5-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0395]

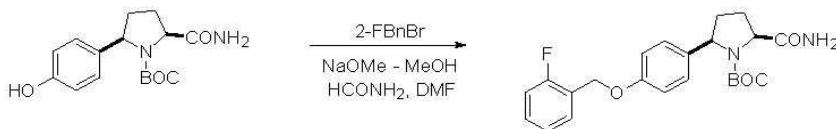
[0396] 절차 A

[0397] 불활성 질소 분위기 하에서 반응기에 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드 (300 mg), MeOH (10V), THF (10V), 디-*tert*-부틸디카르보네이트 (0.98 eq) 및 20 wt% Pd(OH)₂/C (10 wt%)를 투입했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 atm 수소 기체 압력 하에 교반하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 8 시간 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 240 mg (77%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득했다.

[0398] 절차 B

[0399] 반응기에 (S)-5-(4-(벤질옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드 (11.5 g), MeOH (4.8V) 및 THF (10V)를 투입했다. 불활성 질소 분위기 하에서 MeOH (4.8V) 중의 디-*tert*-부틸디카르보네이트 (0.98 eq)의 용액에 이어서 20 wt% Pd(OH)₂/C (10 wt%)를 투입했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 atm 수소 기체 압력 하에 교반하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 48 시간 후, 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 1:1 (v/v) THF-MeOH (4.8V)로 세척하고, 수집되는 증류물이 관찰되지 않을 때까지 여과액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 IPA (26V)로부터 삼중으로 40 °C에서 진공에서 재농축시켰다. IPA (4.8V)를 투입한 후 생성된 잔류물을 진공에서 두 번 재농축시켰다. 잔류물에 IPA (6.1V)를 투입하고 혼합물을 약 1 시간 동안 주위 온도에서 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하고 진공에서 일정 중량으로 건조시켰다. 고체를 70 °C에서 6:1 (v/v) IPA-물 (6.1V)에 용해시키고, 용액을 약 2 시간 동안 숙성시키고, 약 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각시키고, 약 1 시간에 걸쳐 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 3 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 빙냉 IPA (2V)로 세척하고 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 4.74 g (43%)의 표제 화합물을 수득했다.

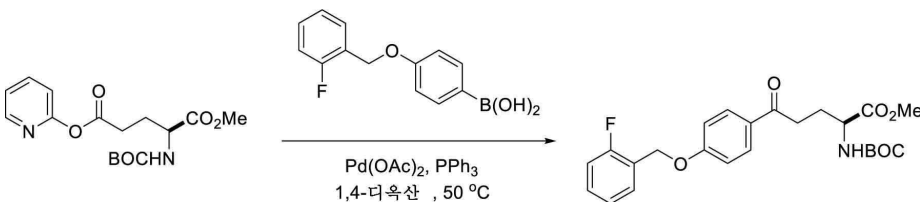
[0400] 실시예 25: *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-2-카르바모일-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0401]

[0402] 불활성 질소 분위기 하에서 반응기에 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-2-카르바모일-5-(4-하이드록시페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.5 g), 포름아미드 (2.6V), DMF (3V) 및 2-플루오로벤질 브로마이드 (1.1 eq)를 투입했다. 혼합물을 15 - 20 °C로 냉각시키고 새로 적정된 25 wt% NaOMe - MeOH 용액 (1.05 eq)을 약 1 시간에 걸쳐 천천히 첨가했다. 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 25 wt% NaOMe - MeOH 용액 (0.05 eq)을 추가로 투입하고 약 100 분 동안 숙성시킨 후, 반응물을 빙초산 (1.15 eq) 및 물 (1V) 첨가에 의해 퀀칭했다. 혼합물을 약 60 °C로 가열하고, 물 (3V)을 약 1 시간에 걸쳐 천천히 첨가했다. 혼합물을 약 40 분에 걸쳐 주위 온도로 냉각시킨 다음, 0 - 5 °C로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2V)로 두 번 세척하고 80 °C에서 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 3.11 g (92%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0403] 실시예 26: 메틸 (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-5-옥소펜타노에이트의 제조

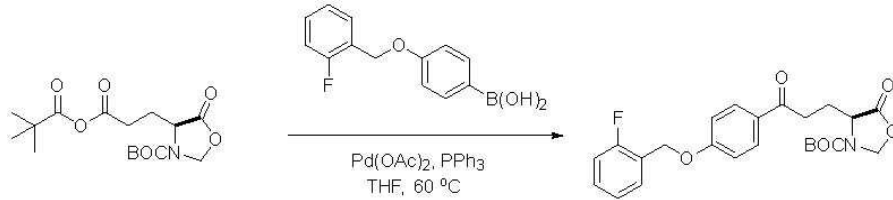


[0404]

[0405] 반응기에 1-메틸 5-(피리딘-2-일) (*tert*-부톡시카르보닐)-L-글루탐레이트 (1.0 g (실시예 9, 절차 C)), (4-

((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 1,4-디옥산 (2V)을 투입했다. 반응물을 50 °C로 가열하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 16 시간 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척했다. 유기층을 진공에서 건조 농축시키고 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 847 mg (74%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0406] 실시예 27: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



[0407]

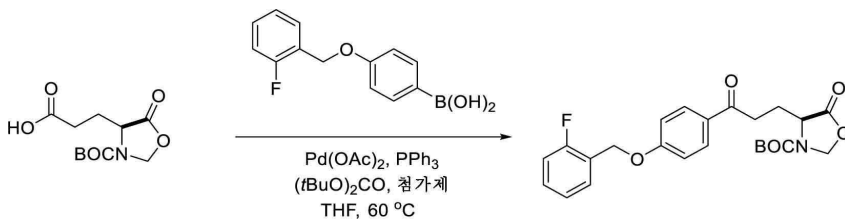
[0408] 절차 A

[0409] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물 (900 mg), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 THF (40V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 461 mg (40%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0410] 절차 B

[0411] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물 (1.52 g), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 THF (20V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.52 g (77%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0412] 실시예 28: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



[0413]

[0414] 절차 A

[0415] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (100 mg), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq) 및 THF (10V)를 투입했다. 반응을 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq, 내부 표준)을 첨가하고 반응물을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 55% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0416] 실험의 반복은 44% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타난 (내부 표준 NMR 분석) 잔류물을 제공했다.

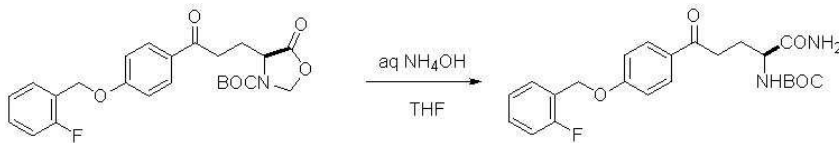
[0417] 절차 B

[0418] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (100 mg), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (10V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 유지한 다음 60 °C로 24 시간 동안 가열했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 1,3,5-트리메톡시벤젠 (1 eq, 내부 표준)을 첨가하고 반응물을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 분석했고 (NMR) 74% 수율의 표제 화합물을 포함하는 것으로 나타났다.

[0419] 절차 C

[0420] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (5 g), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (10V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 유지한 다음 60 °C로 24 시간 동안 가열했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 퀀칭했다. 반응물을 EtOAc (10V)로 두 번 추출하고, 조합된 유기층을 Celite® / 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고 사용한 패드를 EtOAc로 세척했다. 여과액을 진공에서 건조 농축시키고 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6.83 g (80%)의 표제 화합물을 수득했다.

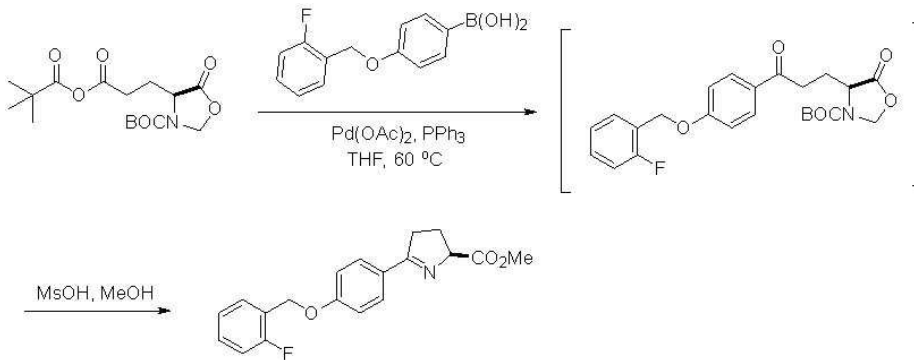
[0421] 실시예 29: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조



[0422]

[0423] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (100 mg), THF (10V) 및 NH₄OH 용액 (10V)을 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 8 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 3 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고 고체를 여과에 의해 단리했다. 여과액을 절반 부피로 농축시키고 고체를 여과에 의해 단리했다. 조합된 고체를 40 °C에서 진공에서 일정 중량으로 건조시키고 85 mg (88%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0424] 실시예 30: 메틸 (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조



[0425]

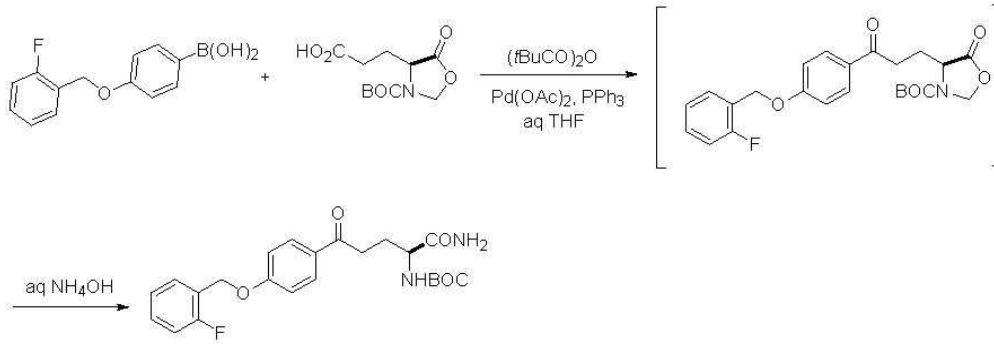
[0426] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위치 제조

[0427] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 피발산 무수물 (3.34 g), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%) 및 THF (20V)를 투입했다. 반응물 60 °C에서 24 시간 동안 유지하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 표제 화합물을 포함하는 THF 용액을 수득했다.

[0428] 파트 B: 메틸 (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 제조

[0429] 파트 A로부터의 THF 용액에 MeOH (1V) 및 MsOH (1V)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 약 6 시간 동안 숙성시켰다. 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 추가의 MeOH (1V) 및 MsOH (1V)를 투입하고, 반응물을 주위 온도에서 약 8 시간 동안 숙성시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 약 pH 8로 중화시켰다. 반응물을 EtOAc (10V)로 추출하고, 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.92 g (68%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0430] 실시예 31: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조



[0431]

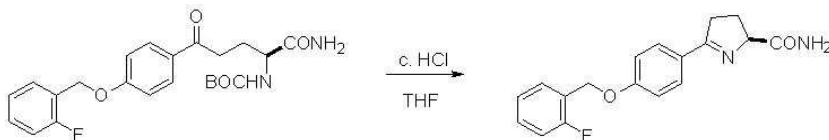
[0432] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위치 제조

[0433] 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (5 g), 4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.2 eq), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), 피발산 무수물 (1.5 eq), 물 (2.5 eq) 및 THF (3V)를 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 24 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

[0434] 파트 B: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트의 제조

[0435] 파트 A로부터의 THF 용액에 NH₄OH 용액 (5V)을 잘 교반하며 투입하고 반응물을 추가 36 시간 동안 주위 온도에서 숙성시켰다. EtOAc (20V) 및 물 (10V)의 첨가 후, 층을 분할하고, 유기층을 Celite® 패드/ 실리카 겔을 통해 여과하고, 사용한 패드를 EtOAc (20V)로 세척했다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 MTBE (30V)를 첨가하고 혼합물을 환류 가열하고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 0 - 5 °C로 추가로 냉각시키고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과하고 빙냉 MTBE (4V)로 두 번 세척했다. 생성된 고체를 헵탄 (20V)에서 슬러리화하고 혼합물을 환류 가열하고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 슬러리를 0 - 5 °C로 추가로 냉각시키고 약 15 분 동안 숙성시켰다. 고체를 여과하고, 헵탄 (4V)으로 두 번 세척하고 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 5.88 g (83%)의 표제 화합물을 회색 고체로 수득했다.

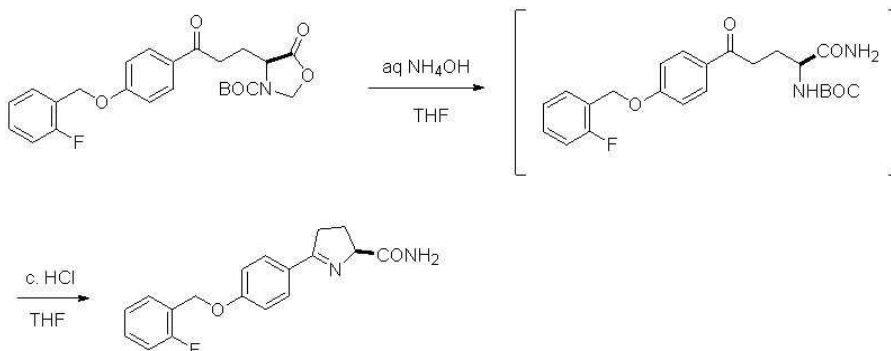
[0436] 실시예 32: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복사미드의 제조



[0437]

[0438] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (1.0 g) 및 THF (10V)를 투입했다. 용액을 약 0 °C로 냉각시킨 후, 진한 HCl (5V)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 가온시키고 90 분 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 퀀칭하고, IPA (4V)를 슬러리에 투입하고 교반을 약 30 분 동안 계속했다. 고체를 여과하고, 물 (2V)로 세척하고 진공에서 40 °C에서 일정 중량으로 건조시켜 586 mg (81%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0439] 실시예 33: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복사미드의 제조



[0440]

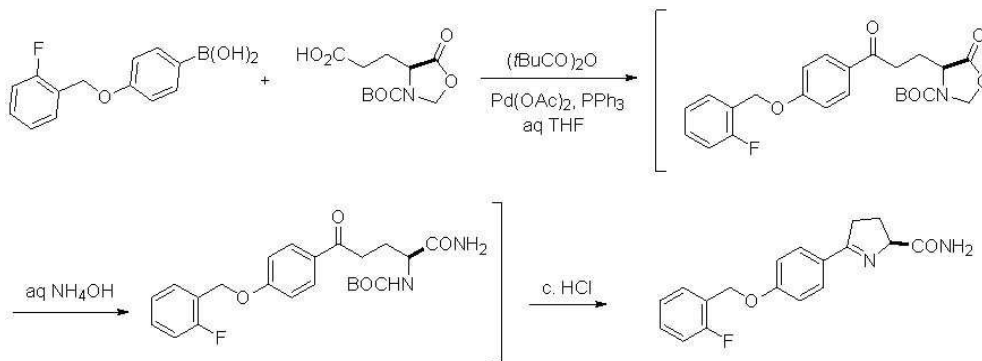
[0441] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소헵탄-2-일)카르바메이트의 원위 치 제조

[0442] 반응기에 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (100 mg), THF (10V) 및 NH₄OH 용액 (10V)을 투입했다. 반응물을 주위 온도에서 8 시간 동안 교반한 다음 60 °C로 가열하고 3 시간 동안 유지했다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

[0443] 파트 B: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조

[0444] 파트 A로부터의 용액에 THF (10V) 및 진한 HCl (10V)을 투입하고, 반응물을 주위 온도에서 6 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 퀀칭한 다음 진공에서 40 °C에서 절반 부피로 농축시켰다. 반응물을 EtOAc (10V)로 세 번 추출하고 조합된 유기층을 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 약 15 분 동안 MTBE (5V)와 함께 교반하고, 고체를 여과하고 빙냉 MTBE (5V)로 세척했다. 고체를 진공에서 일정 중량으로 건조시키고 575 mg (82%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

[0445] 실시예 34: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조



[0446]

[0447] 파트 A: *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3-옥소프로필)-5-옥소옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 원위 치 제조

[0448] 불활성 질소 분위기 하에서 질소 플러싱된 5 L 반응기에 (S)-3-(3-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-옥소옥사졸리딘-4-일)프로판산 (225 g), (4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)보론산 (1.3 eq), PPh₃ (15 mol%), Pd(OAc)₂ (5 mol%) 및 THF (10V)를 투입했다. 주위 온도에서 약 5 분 동안 교반한 후, 피발산 무수물 (1.5 eq) 및 물 (2.5 eq)을 투입하고, 추가로 5 분 교반한 후, 혼합물을 약 15 분 동안 질소로 스파징했다. 혼합물을 약 1 시간 동안 숙성시키고, 약 1 시간에 걸쳐 58 - 60 °C(반응 온도)로 가열하고 약 24 시간 동안 숙성시켰다. 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 반응 혼합물을 질소의 불활성 분위기 하에 실온으로 냉각시켜 표제 화합물의 THF 용액을 수득했다.

[0449] 파트 B: *tert*-부틸 (S)-(1-아미노-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,5-디옥소헵탄-2-일)카르바메이트의 원위 치 제조

[0450] 파트 A로부터의 THF 용액을 12 L 반응기로 옮기고 약 0 °C로 냉각시켰다. <5 °C의 반응 온도를 유지하면서 28 wt% NH₄OH 용액 (10.2V)을 잘 교반하며 첨가했다. 생성된 혼합물을 약 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하고 추가 48 시간 동안 숙성시키고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 혼합물을 20 - 25 °C에서 약 3 시간 동안 진공에서 농축시킨 다음 질소로 약 4 시간 동안 스파징하여 표제 화합물의 용액을 수득했다.

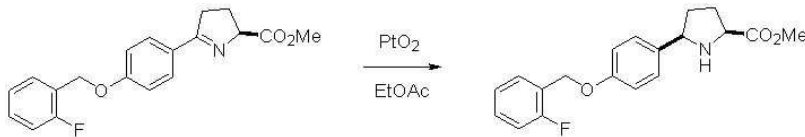
[0451] 파트 C: (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드의 제조

[0452] 파트 B로부터의 용액에 THF (15.6V)를 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 주위 온도에서 숙성시킨 다음 약 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시켰다. <10 °C의 반응 온도를 유지하면서 37 wt% HCl (10V)을 잘 교반하며 첨가했다. 혼합물을 약 1 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하고 약 2.5 시간 동안 숙성시키고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 용액을 동시의 워크업을 위해 둘의 동일한 부분으로 나누었다.

[0453] 각 부분을 약 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고 물 (30.2V) 및 EtOAc (20V)를 투입했다. 약 15 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 층을 EtOAc (20V)로 역추출했다. 각 실행으로부터의 층을 약 1 시간에 걸쳐 약 0 °C로 개

별적으로 냉각시키고, pH를 10M aq NaOH 용액의 첨가에 의해 ~8로 조정했다. EtOAc (20V)을 각 부분에 투입한 후, 혼합물을 약 30 분 동안 교반하고, 층을 분리하고 층을 EtOAc (9.8V)로 역추출했다. 약 15 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 모든 EtOAc 층을 조합하고 aq NaOH (pH 10, 10V)로 약 1 시간 동안 처리했다. 층을 분리하고, 유기층을 실리카 겔 및 Celite®의 패드에 통과시키고 사용한 패드를 EtOAc (4.4V)로 세척했다. 여과액을 최소 부피까지 50 °C에서 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 MTBE (4.9V)로부터 두 번 재농축시켰다. MTBE (9.8V)를 투입하고, 혼합물을 환류 가열하고, 약 1 시간 동안 숙성시키고, 약 2 시간에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고 추가 2 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 빙냉 MTBE (2V)로 세척하고 주위 온도에서 밤새 진공에서 건조시켰다. MTBE (8.9V) 및 IPA (1V)를 투입한 후 고체를 약 18 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐 약 0 °C로 냉각시키고, 여과하고 빙냉 MTBE (2V)로 세척했다. 고체를 진공에서 밤새 건조시켜 62.8 g (23%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다.

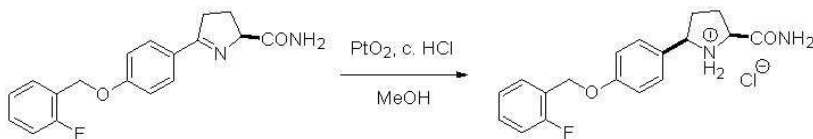
[0454] **실시예 35: 메틸 (2S,5R)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조**



[0455]

[0456] 불활성 질소 분위기 하에서 반응기에 메틸 (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 (100 mg), EtOAc (10V) 및 PtO₂ (10 wt%)를 투입했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 atm 수소 기체 압력 하에 교반하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 6 시간 후, 혼합물을 여과하고, 사용한 패드를 EtOAc (5V)로 두 번 세척하고 여과액을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 87 mg (86%)의 표제 화합물을 수득했다.

[0457] **실시예 36: (2S,5R)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (1:1)의 제조**



[0458]

[0459] 불활성 질소 분위기 하에서 반응기에 (S)-5-(4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카르복스아미드 (62 g), MeOH (10V), 37 wt% HCl (1 eq) 및 PtO₂ (9.7 wt%)를 투입했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 atm 수소 기체 압력 하에 교반하고; 반응의 진행을 완료에 대해 모니터링했다 (HPLC). 약 30 시간 후, 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 MeOH (6.5V)로 세척하고, 증류물 수집이 상당히 느려질 때까지 여과액을 35 °C에서 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 IPA (4.8V)로부터 삼중으로 40 °C에서 진공에서 재농축시켰다. 생성된 잔류물에 IPA (5.8V) 및 물 (1V)을 투입했다. 혼합물을 70 °C로 가열하고, 약 1 시간 숙성시키고, 약 2 시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각시키고, 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 3 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 32.2 g (46%)의 생성물을 수득했다. 고체 (31.5 g)를 MeOH (10.2V)에 용해시키고, 탈색 목탄 (10 wt%)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 약 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 사용한 패드를 MeOH (4.1V)로 세척했다. 여과액을 진공에서 건조 농축시켜 22.4 g (71% 회수율)의 생성물을 수득했다. 고체를 70 °C에서 6:1 (v/v) IPA - 물 (6.9V)에 용해시키고, 용액을 약 1 시간 동안 숙성시키고, 약 2 시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각시키고, 0 - 5 °C로 냉각시키고 약 3 시간 동안 숙성시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 빙냉 6:1 (v/v) IPA-물 (1V)로 세척하고 진공에서 일정 중량으로 건조시켜 10.23 g (46% 회수율)의 표제 화합물을 수득했다.

[0460] **참조에 의한 포함**

[0461] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별적인 간행물 또는 특허가 참조로 포함됨을 구체적이고 개별적으로 나타내는 것과 같이 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 상충되는 경우, 본원의 임의의 정의를 포함하여 본 출원이 우선할 것이다.

[0462] **균등물**

[0463] 본 발명의 특정 구체예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형이 본

명세서 및 하기 청구범위를 검토하면 당업자에게 명백해질 것이다. 발명의 전체 범위는 균등물의 완전한 범위와 함께 청구범위 및 변형과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.