



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월17일  
(11) 등록번호 10-2067850  
(24) 등록일자 2020년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/02 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7035427  
(22) 출원일자(국제) 2013년05월17일  
심사청구일자 2018년05월17일  
(85) 번역문제출일자 2014년12월17일  
(65) 공개번호 10-2015-0020214  
(43) 공개일자 2015년02월25일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/041666  
(87) 국제공개번호 WO 2013/173768  
국제공개일자 2013년11월21일  
(30) 우선권주장  
61/648,473 2012년05월17일 미국(US)  
61/785,122 2013년03월14일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02011050016 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
어레이 바이오파마 인크.  
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우  
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
(72) 발명자  
아스킨, 데이빗  
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내  
한, 충  
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 김영

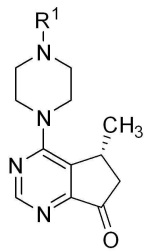
전체 청구항 수 : 총 34 항

심사관 : 이정국

(54) 발명의 명칭 하이드록실화 사이클로펜틸피리미딘 화합물 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물



I

및 이의 염 제조 방법, 여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 정의됨, 및 상기 화학식의 화합물 및 중간체를 제공한다.

(72) 발명자

**레인, 조나단 더블유.**

미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어  
레이 바이오파마 인크. 내

**레마처크, 트레비스**

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**샤키아, 사가르**

미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어  
레이 바이오파마 인크. 내

**소웰, 씨. 그레고리**

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**스펜서, 키스 엘.**

미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어  
레이 바이오파마 인크. 내

**스텐젤, 피터 제이.**

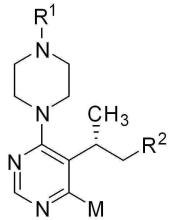
미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어  
레이 바이오파마 인크. 내

명세서

청구범위

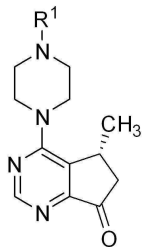
청구항 1

화학식 II의 화합물:



II

또는 이의 염을 고리화하여, 화학식 I의 화합물



I

또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법, 여기서:

$R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기이고;

$R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ 이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된  $C_{1-12}$  알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알켄일, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알카인일, 치환되거나 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴이거나; 또는

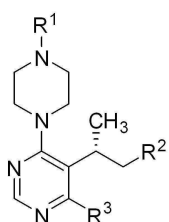
$R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

$R^c$ 는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬이고;

M은 Li 또는 Mg임.

청구항 2

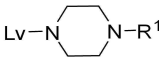
제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 염을 마그네슘 또는 리튬 메탈레이트화제와 접촉시켜 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법:

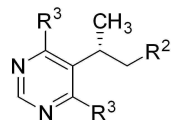


III

여기서 R<sup>3</sup>는 브로모 또는 아이오도임.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을, Lv는 이탈기인 화합물  또는 이의 염과 접촉시켜, 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법:

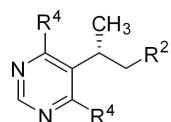


IV

여기서 각각의 R<sup>3</sup>는 독립적으로 아이오도 또는 브로모임.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 브로민화 또는 아이오딘화하여 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법:



V

여기서 R<sup>4</sup>는 -Cl 또는 -OH임.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, M은 Mg인 방법.

청구항 6

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 메탈레이트화제는 알킬마그네슘 할라이드인 방법.

청구항 7

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 메탈레이트화제는 iPrMgCl인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 -C(O)OR<sup>d</sup>이고, 여기서 R<sup>d</sup>는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알켄일, 치환되거나 비치환된 알카인일, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 Boc 기인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>은 -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>c</sup>인 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>인 방법.

**청구항 13**

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>는 아이오도인 방법.

**청구항 14**

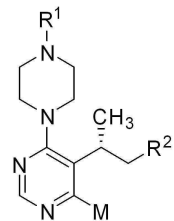
제3항 또는 제4항에 있어서, Lv는 수소이고 R<sup>1</sup>은 아미노 보호기인 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 프탈이미딜, 벤질, 트라이페닐 메틸, 벤질리덴일, p-톨루엔설포닐, p-메톡시벤질, tert-부틸옥시카보닐, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐 및 카보 벤질옥시로부터 선택되는 방법.

**청구항 16**

화학식 II의 화합물 또는 이의 염:



II

여기서 R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기이고;

R<sup>2</sup>는 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -OR<sup>c</sup>, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알켄일, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알카인일, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴이거나; 또는

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬이고;

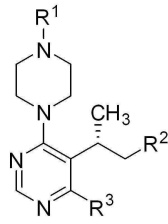
M은 Li 또는 Mg임.

**청구항 17**

제16항에 있어서, R<sup>1</sup>은 Boc 기이고, R<sup>2</sup>는 -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>c</sup>이고, M은 Mg인 화합물.

**청구항 18**

화학식 III의 화합물 또는 이의 염:



III

여기서 R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기이고;

R<sup>2</sup>는 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -OR<sup>b</sup>, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알켄일, 치환되거나 비치환된 알카인일, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴이거나; 또는

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬이고;

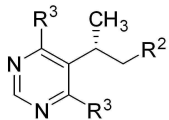
R<sup>3</sup>는 브로모 또는 아이오도임.

**청구항 19**

제18항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 Boc 기이고, R<sup>2</sup>는 -CONR<sup>a</sup>(OR<sup>c</sup>)이고, R<sup>3</sup>는 아이오도인 화합물.

**청구항 20**

화학식 IV의 화합물 또는 이의 염:



IV

여기서 R<sup>2</sup>는 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -OR<sup>c</sup>, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알켄일, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알카인일, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴이거나; 또는

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬이고;

각각의 R<sup>3</sup>는 독립적으로 아이오도 또는 브로모임.

**청구항 21**

제20항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>c</sup>인 화합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 아미노 보호기인 방법.

**청구항 23**

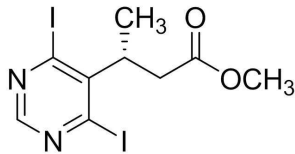
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 -C(O)OR<sup>d</sup>이고, 여기서 R<sup>d</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, 할로 또는 페닐에 의하여 임의선택적으로 치환되는 것인 방법.

**청구항 24**

제20항에 있어서, 각각의 R<sup>3</sup>는 아이오도인 화합물.

**청구항 25**

제20항에 있어서, 하기 화학식인 화합물.



**청구항 26**

제16항 또는 제18항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -COOH 또는 -COOCH<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 27**

제16항 또는 제18항에 있어서, R<sup>2</sup>는 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 28**

제16항 또는 제18항에 있어서, R<sup>3</sup>는 아이오도인 화합물.

**청구항 29**

제18항에 있어서, (R)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 30**

제18항에 있어서, (R)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트인 화합물.

**청구항 31**

제18항에 있어서, (R)-3-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도피리미딘-5-일)부탄산인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 32**

제18항에 있어서, (R)-3-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도피리미딘-5-일)부탄산인 화합물.

**청구항 33**

제18항에 있어서, (R)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트인 화합물 또는 이의 염.

**청구항 34**

제18항에 있어서, (*R*)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트인 화합물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

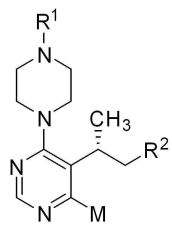
- [0001] 발명의 우선권
- [0002] 본 출원은 2012년 5월 17일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/648473호 및 2013년 3월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/785122호를 우선권으로 주장한다. 이 가출원의 전체 내용은 본 명세서에 인용에 의하여 통합된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] AKT 카이네이즈 활성의 억제제로서, 암과 같은 질환에 대하여 치료적 활성을 가지는 사이클로펜타피리미딘 화합물의 제조 및 정제 방법이 본 명세서에 개시된다.

**배경 기술**

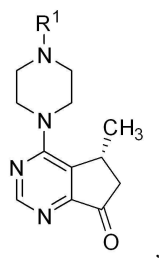
- [0005] 발명의 배경
- [0006] 단백질 카이네이즈 B/Akt의 효소는 특정 인간 종양에서 과발현되는 세린/트레오닌 카이네이즈의 그룹이다. 국제 특허 공개 번호 WO 2008/006040 및 미국 특허 제8,063,050호는 화합물 (*S*)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이스프로필아미노)프로판-1-온 (GDC-0068)을 비롯한 다수의 AKT의 억제제에 대하여 논의한다. WO 2008/006040 및 미국 특허 제 8,063,050호에 기재된 방법이 AKT 단백질 카이네이즈 억제제로서 하이드록실화 사이클로펜타[*d*]피리미딘 화합물을 제공하기에 유용하기는 하지만, 이들 화합물의 대규모 제조를 포함하는 대안의 또는 개선된 방법이 요구된다.

**발명의 내용**

- [0007] 발명의 요약
- [0008] 본 명세서에 상세하게 설명된 화합물 제조, 분리 및 정제 방법이 개시된다. AKT 단백질 카이네이즈 억제제, 이의 염, 및 그러한 화합물의 제조에서 유용한 중간체를 포함하는 화합물이 본 명세서에 제공된다.
- [0009] 한 양태가 화학식 II의 화합물



- [0010] ,
- [0011] II
- [0012] 또는 이의 염을 고리화하여, 화학식 I의 화합물



- [0013] ,
- [0014] I

[0015] 또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서:

[0016]  $R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기;

[0017]  $R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ ;

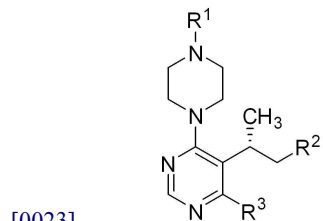
[0018]  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된  $C_{1-12}$  알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알켄일, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알카인일, 치환되거나 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴; 또는

[0019]  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0020]  $R^c$ 는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬; 및

[0021] M은 Li 또는 Mg이다.

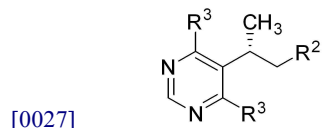
[0022] 또 다른 양태가 화학식 III의 화합물, 또는 이의 염을, 마그네슘 또는 리튬 메탈레이트화제와 접촉시켜:



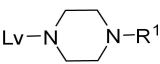
[0024] III

[0025] 여기서  $R^3$ 는 브로모 또는 아이오도; 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

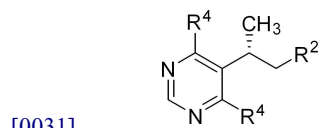
[0026] 또 다른 양태가 화학식 IV의 화합물



[0028] IV

[0029] 또는 이의 염을, 화합물  또는 이의 염과 접촉시켜, 여기서 Lv는 이탈기, 각각의  $R^3$ 는 독립적으로 아이오도 또는 브로모, 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

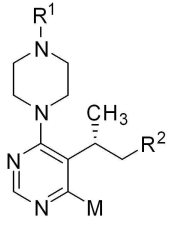
[0030] 또 다른 양태가 화학식 V의 화합물



[0032] V

[0033] 또는 이의 염을, 여기서  $R^4$ 는  $-Cl$  또는  $-OH$ , 브롬화 또는 아이오딘화하여 화학식 IV의 화합물을 형성하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0034] 또 다른 양태가 화학식 II의 화합물



[0035] ,

[0036] II

[0037] 또는 이의 염을 포함하고, 여기서:

[0038] R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기;

[0039] R<sup>2</sup>는 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

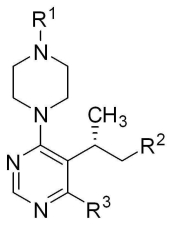
[0040] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -OR<sup>c</sup>, 치환되거나 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알켄일, 치환되거나 비치환된 C<sub>2-12</sub> 알카인일, 치환되거나 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴; 또는

[0041] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0042] R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬; 및

[0043] M은 Li 또는 Mg이다.

[0044] 또 다른 양태가 화학식 III의 화합물



[0045] ,

[0046] III

[0047] 또는 이의 염을 포함하고, 여기서:

[0048] R<sup>1</sup>은 수소 또는 아미노 보호기;

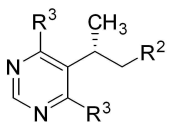
[0049] R<sup>2</sup>는 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0050] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -OR<sup>b</sup>, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알켄일, 치환되거나 비치환된 알카인일, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴이고; 또는

[0051] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고; 및

[0052] R<sup>3</sup>는 브로모 또는 아이오도이다.

[0053] 또 다른 양태가 화학식 IV의 화합물



[0054] ,

[0055] IV

[0056] 또는 이의 염을 포함하고, 여기서:

[0057]  $R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ 이고; 그리고 각각의  $R^3$ 는 독립적으로 아이오도 또는 브로모이다.

[0058] 본 발명의 상세한 설명

[0059] 이제 본 발명의 특정 구체예에 대하여 상세하게 언급될 것이며, 이의 예가 첨부된 구조식 및 화학식에 예시된다. 비록 본 발명이 열거된 구체예와 함께 설명될 것이기는 하지만, 이들이 본 발명을 이러한 구체예로 제한하도록 의도되지 않음이 이해될 것이다. 이와 대조적으로, 본 발명은 청구범위에 의하여 정의된 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안물, 변형물, 및 균등물을 포괄하도록 의도된다. 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 여러 방법 및 물질을 인지할 것이고, 이는 본 발명의 실시예에 이용될 수 있다. 본 발명은 설명된 방법 및 물질에 제한되지 않는다. 정의된 용어, 용어 사용, 설명된 기술 등에 제한되지 않지만 이를 포함하여, 통합된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 본 출원과 상이하거나 상충할 경우에, 본 출원이 우선한다.

[0060] "아실"은 화학식  $-C(O)-R$ 으로 나타나는, 치환기를 포함하는 카보닐을 의미하고 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬-치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴-치환된 알킬이고 여기서 알킬, 알콕시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 임의선택적으로 치환되고 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아실기는 알카노일 (예를 들어, 아세틸), 아로일 (예를 들어, 벤조일), 및 헤테로아로일 (예를 들어, 피리디노일)을 포함한다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 하나 내지 열둘의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서는 하나 내지 여섯의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형-사슬 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는 메틸 (Me,  $-CH_3$ ), 에틸 (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-펜틸 (n-펜틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-2-부틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-부틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-1-부틸 ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-메틸-1-부틸 ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-헥실 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-헥실 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-헥실 ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-메틸-2-펜틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-3-펜틸 ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-다이메틸-2-부틸 ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-다이메틸-2-부틸 ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬렌"은 하나 내지 열둘의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서는 하나 내지 여섯의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 포화 이가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬렌 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0063] 본 명세서에서 사용된 용어 "알켄일"은 최소 하나의 불포화 자리, 즉, 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 가지는 둘 내지 열둘의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서는 둘 내지 여섯의 탄소 원자의 선형 또는 분지형-사슬 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알켄일 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 배향을 가지는 라디칼을 포함한다. 예는 에틸렌일 또는 바이닐 ( $-CH=CH_2$ ), 알릴 ( $-CH_2CH=CH_2$ ), 1-프로펜일, 1-부텐-1-일, 1-부텐-2-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 용어 "알카인일"은 최소 하나의 불포화 자리, 즉, 탄소-탄소,  $sp$  삼중 결합을 가지는 둘 내지 열둘의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서 둘 내지 여섯의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알카인일 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 예는 에타인일 ( $-C\equiv CH$ ) 및 프로파인일 (프로파일,  $-CH_2C\equiv CH$ )을 포함하지만 이에 제한되지

않는다.

- [0065] 용어 "알콕시"는 화학식 -OR로 나타나는 선형 또는 분지형 일가 라디칼을 지칭하고 여기서 R은 알킬, 알켄일, 알카인일 또는 사이클로알킬이고, 이는 본 명세서에 정의된 바와 같이 추가로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 모노-, 다이- 및 트라이-플루오로메톡시 및 사이클로프로폭시를 포함한다.
- [0066] "아미노"는 임의선택적으로 치환된 일차 (즉, -NH<sub>2</sub>), 이차 (즉, -NRH), 삼차 (즉, -NRR) 및 사차 (즉, -N<sup>+</sup>RRRX<sup>-</sup>) 아민을 의미하고, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, -치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴-치환된 알킬이고 여기서 알킬, 알콕시, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다 특정한 이차 및 삼차 아민은 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 다이아릴아민, 아르알킬아민 및 다이아르알킬아민이고 여기서 알킬 및 아릴은 본 명세서에 정의된 바와 같고 독립적으로 임의선택적으로 치환된다. 특정한 이차 및 삼차 아민은 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 아이소프로필아민, 페닐아민, 벤질아민, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 다이프로필아민 및 다이아이소프로필아민이다.
- [0067] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬," "카보사이클," "카보사이클릴" 및 "카보사이클릭 고리"는 상호교환적으로 사용되고 셋 내지 열둘의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서는 셋 내지 여덟의 탄소 원자를 가지는 포화 또는 부분적 불포화 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 (예를 들어, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭) 사이클로알킬 구조를 포함하고, 여기서 폴리사이클릭 구조는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 고리에 접합된, 포화 또는 부분적 불포화 사이클로알킬 고리를 임의선택적으로 포함한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥텐일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바이사이클릭 카보사이클은, 예를 들어, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템과 같이, 또는 다리 걸친 시스템, 예컨대 바이사이클로[2.2.1]헵테인, 바이사이클로[2.2.2]옥테인, 및 바이사이클로[3.2.2]노네인과 같이 배열된 7 내지 12 고리 원자를 가지는 것을 포함한다. 사이클로알킬은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다.
- [0068] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 모체 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 6-20 탄소 원자의 일가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 아릴은 포화, 부분적 불포화 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 접합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 대표적인 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 인덴, 인데인, 1,2-다이하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 등으로부터 유도된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴기는 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다.
- [0069] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클," "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 상호교환적으로 사용되고 최소 하나의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 C인 3 내지 12 원 고리 원자의 포화 또는 부분적 불포화 카보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 아래 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 한 구체예는 최소 하나의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 C인 3 내지 7 원 고리 원자의 헤테로사이클을 포함하고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 아래 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 라디칼은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있다. 용어 "헤테로사이클"은 헤테로사이클로알콕시를 포함한다. "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분적 불포화, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 접합된 라디칼을 또한 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 다이티안일, 다이티올란일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로퓨란일, 피라졸리딘리미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]헥산일, 3H-인돌릴 퀴놀리진일 및 N-피리딜 유레아를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피어로 모이어티가 또한 이러한 정의의 범위 내에 포함된다. 헤테로사이클은 가능한 곳에서 C-부착되거나 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일 (N-부착) 또는 피롤-3-일 (C-부착)일 수 있다. 더욱이, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 (N-부착) 또는 이미다졸-3-

일 (C-부착)일 수 있다. 2 고리 탄소 원자가 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 헤테로사이클릭기의 예는 아이소인돌린-1,3-다이온일 및 1,1-다이옥소-티오모폴린일이다. 본 명세서에서 헤테로사이클릭기는 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환된다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 최소 하나의 헤테로원자를 포함하는 5-10 원자의 접합된 고리 시스템 (그중 최소 하나는 방향족)을 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘일, 이미다졸릴, 이미다조피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 퓨릴, 티엔일, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 신놀린일, 인다졸릴, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아아진일, 아이소인돌릴, 프테리딘일, 퓨린일, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 티아다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 퓨라잔일, 벤조퓨라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살란일, 나프티리딘일, 및 퓨로피리딘일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스페어로 모이어티가 또한 이러한 정의의 범위 내에 포함된다. 헤테로아릴기는 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다.

[0071] "이탈기"는 화학 반응의 제1반응물로부터 떨어져 나온 화학 반응의 제1반응물의 일부를 지칭한다. 이탈기의 예는 수소, 할로젠, 하이드록실기, 설프하이드릴기, 아미노기 (예를 들어 -NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 실릴기 (예를 들어 -SiRRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), -N(R)OR (여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 알콕시기 (예를 들어 -OR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 티올기 (예를 들어 -SR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 설포닐옥시기 (예를 들어 -OS(O)<sub>1-2</sub>R, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 설프메이트기 (예를 들어 -OS(O)<sub>1-2</sub>NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 카바메이트기 (예를 들어 -OC(O)<sub>2</sub>NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨), 및 카보네이트기 (예를 들어 -OC(O)<sub>2</sub>RR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 임의선택적으로 치환됨)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 설포닐옥시기의 예는 알킬설포닐옥시기 (예를 들어 메틸 설포닐옥시 (메실레이트기) 및 트라이플루오로메틸설포닐옥시 (트리플레이트기)) 및 아릴설포닐옥시기 (예를 들어 *p*-톨루엔 설포닐옥시 (토실레이트기) 및 *p*-나이트로설포닐옥시 (노실레이트기))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이탈기의 다른 예는 치환된 및 비치환된 아미노기, 예컨대 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, N-알킬-N-알콕시아미노, 아실아미노, 설프닐아미노 등을 포함한다.

[0072] 본 명세서에서 사용된 "아미노-보호기"는 다른 작용기에 대하여 수행되는 반응 동안 아미노기가 반응하는 것을 막기 위하여 통상적으로 사용되는 기를 지칭한다. 그러한 보호기의 예는 원하는 아민기를 재생하기 위하여 제거될 수 있는 카바메이트, 아마이드, 알킬 및 아릴기, 이민, 그뿐만 아니라 여러 N-헤테로원자 유도체를 포함한다. 특정한 아미노 보호기는 Ac (아세틸), 트라이플루오로아세틸, 프탈이미드, Bn (벤질), Tr (트라이페닐메틸 또는 트리틸), 벤질리텐일, *p*-톨루엔설포닐, Pmb (*p*-메톡시벤질), Boc (*tert*-부틸옥시카보닐), Fmoc (9-플루오렌일메틸옥시카보닐) 및 Cbz (카보벤질옥시)이다. 이러한 기의 추가적인 예가: Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. (2006) Frontmatter, in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노"는 상기 아미노-보호기 중 하나로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 용어 "치환된"은 최소 하나의 수소 원자가 치환기로 대체된 상기 기 중 임의의 기 (예를 들어, 알킬, 알켄일, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴)를 의미한다. 옥소 치환기 ("=O")의 경우에 둘의 수소 원자가 대체된다. 본 발명의 맥락 내에서 "치환기"는 할로젠, 하이드록시, 옥소, 사이아노, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬, 알켄일, 알카인일, 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 싸이오알킬, 할로알킬 (퍼할로알킬 포함), 하이드록시아미노, 아미노알킬, 치환된 알켄일, 치환

된 알카인일, 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클,  $-NR^f$ ,  $-NR^fC(=O)R^f$ ,  $-NR^fC(=O)NR^f$ ,  $-NR^fC(=O)OR^f-NR^fSO_2R^f$ ,  $-OR^e$ ,  $-C(=O)R^e-C(=O)OR^e$ ,  $-C(=O)NR^f$ ,  $-OC(=O)NR^f$ ,  $-SR^e$ ,  $-SOR^e$ ,  $-S(=O)_2R^e$ ,  $-OS(=O)_2R^e$ ,  $-S(=O)_2OR^e$ 를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서  $R^e$  및  $R^f$ 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알카인일, 치환된 알카인일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클이다.

[0074] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 용어 "하나"는 하나 이상을 의미한다.

[0076] 본 명세서에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 값 또는 파라미터 자체 및 한 구체예에서 주어진 값의 플러스 또는 마이너스 20%를 지시하는 구체예를 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"을 지칭하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

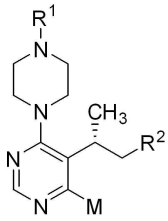
[0077] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 산 부가염 및 염기 부가염을 모두 포함한다. 대표적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 에시드 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 에시드 시트레이트, 타트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메테인설포네이트, 에테인설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 또 다른 분자 예컨대 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 상대 이온의 포함을 포함할 수 있다. 상대 이온은 모체 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다.

[0078] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 무기산, 예컨대 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등, 그리고 지방족, 고리지방족, 방향족, 방향지방족, 헤테로사이클릭, 카복실릭, 및 설포닉 부류의 유기산, 예컨대 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메테인설포산, 에테인설포산, 벤젠설포산, *p*-톨루엔설포산, 살리실산 등으로부터 선택될 수 있는 유기산으로써 형성되는, 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 보유하고 생물학적으로 또는 다른 식으로 바람직한 염을 지칭한다.

[0079] "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등과 같은 무기염기로부터 유도된 것을 포함한다. 특히 염기 부가염은 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 천연 발생의 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함하는 일차, 이차, 및 삼차 아민, 치환된 아민, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아지닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 트레오브로민, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특히 유기 비독성 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0080] 본 발명의 화합물은, 달리 명시되지 않으면, 단지 하나 이상의 동위원소적으로 부화된 원자의 존재가 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되고, 또는 하나 이상의 탄소 원자가  $^{13}C$  또는  $^{14}C$  탄소 원자로 대체되고, 또는 하나 이상의 질소 원자가  $^{15}N$  질소 원자로 대체되고, 또는 하나 이상의 황 원자가  $^{33}S$ ,  $^{34}S$  또는  $^{36}S$  황 원자로 대체되고, 또는 하나 이상의 산소 원자가  $^{17}O$  또는  $^{18}O$  산소 원자로 대체된 본 발명의 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다.

[0081] 한 양태가 화학식 II의 화합물



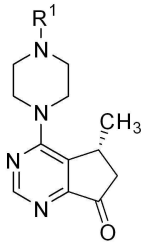
[0082]

[0083]

[0084]

II

또는 이의 염을 고리화하여, 화학식 I의 화합물



[0085]

[0086]

[0087]

[0088]

[0089]

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

I

또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법을 제공하고, 여기서:

$R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기;

$R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ ;

$R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된  $C_{1-12}$  알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알켄일, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알카인일, 치환되거나 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3-12 원 헤테로사이클릴; 또는

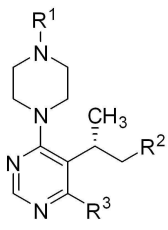
$R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

$R^c$ 는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬; 및

M은 Li 또는 Mg이다.

또 다른 양태가 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 고리화하는 것을 포함하는 방법에 따라 제조된 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

또 다른 양태가 화학식 III의 화합물



[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

[0100]

III

또는 이의 염을, 여기서:

$R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기;

$R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ ;

[0101]  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된  $C_{1-12}$  알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알켄일, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알카인일, 치환되거나 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴; 또는

[0102]  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성함;

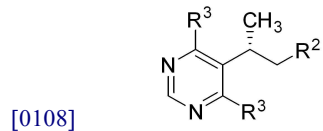
[0103]  $R^c$ 는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬; 및

[0104]  $R^3$ 는 브로모 또는 아이오도;

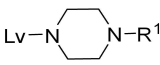
[0105] 마그네슘 또는 리튬을 포함하는 메탈레이트화제와 접촉시켜, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0106] 또 다른 양태가 화학식 III의 화합물을 마그네슘 또는 리튬을 포함하는 메탈레이트화제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 따라 제조된 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 염을 포함한다.

[0107] 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 화학식 IV의 화합물:



[0109] IV

[0110] 또는 이의 염과, 화합물  또는 이의 염을 접촉시켜, 화학식 III의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함하고, 여기서:

[0111]  $R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기;

[0112]  $R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ ;

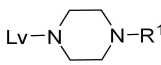
[0113]  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된  $C_{1-12}$  알킬, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알켄일, 치환되거나 비치환된  $C_{2-12}$  알카인일, 치환되거나 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 3 내지 12 원 헤테로사이클릴; 또는

[0114]  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

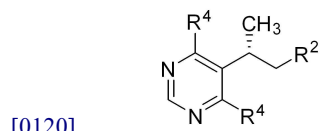
[0115]  $R^c$ 는 독립적으로 수소 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬; 및

[0116] 각각의  $R^3$ 는 독립적으로 브로모 또는 아이오도; 및

[0117]  $Lv$ 는 이탈기이다.

[0118] 또 다른 양태가 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 화합물  또는 이의 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 따라 제조된 화학식 III의 화합물, 또는 이의 염을 포함한다.

[0119] 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 화학식 V의 화합물

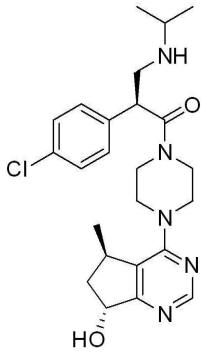


[0121] V

- [0122] 또는 이의 염을, 여기서  $R^4$ 는  $-Cl$  또는  $-OH$ , 브로민화 또는 아이오딘화하여 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 것을 추가로 포함한다.
- [0123] 한 구체예에서, 상기 방법은 화학식 V의 화합물, 또는 이의 염을, 여기서  $R^4$ 는  $-OH$ , 브로민화하는 것을 추가로 포함한다.
- [0124] 한 구체예에서, 상기 브로민화는 화학식 V의 화합물, 또는 이의 염을, 브로민화제와 접촉시켜 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염을, 여기서 화학식 IV의  $R^3$ 는  $Br$ , 형성하는 것을 추가로 포함한다.
- [0125] 브로민화제는 예를 들어,  $PBr_3$ ,  $PBr_5$ ,  $O=PBr_3$ ,  $P(OH)Br_3$ ,  $Br_2$  (한 예에서 포스핀, 예컨대  $R$ 이 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴기인  $PR_3$ 와 함께),  $HBr$ ,  $O=SBr_2$ , 다른 브로마이드 염, 예컨대  $NaBr$ ,  $KBr$  및  $CuBr_2$  (한 예에서 플루오린화제, 예컨대 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥테인 비스(테트라플루오로보레이트) 또는 Selectfluor®와 함께), 및 핵사브로모아세톤 (한 예에서 알킬트라이브로모아세테이트, 예컨대 에틸트라이브로모아세테이트와 함께)을 포함한다.
- [0126] 한 구체예에서, 브로민화제는 포스핀, 예컨대  $R$ 이 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴기인  $PR_3$ 와 조합으로, 브로민 및 포스포러스, 예를 들어,  $PBr_3$ ,  $PBr_5$ ,  $O=PBr_3$ ,  $P(OH)Br_3$  및  $Br_2$ 를 포함한다.
- [0127] 한 구체예에서, 상기 방법은 화학식 V의 화합물을, 여기서  $R^4$ 는  $-Cl$ , 아이오딘화하는 것을 추가로 포함한다.
- [0128] 한 구체예에서, 상기 아이오딘화는 화학식 V의 화합물, 또는 이의 염을 아이오딘화제와 접촉시켜 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염을, 여기서 화학식 IV의  $R^3$ 는  $I$ , 형성하는 것을 추가로 포함한다.
- [0129] 아이오딘화제는 예를 들어, 아이오다이드의 염, 예컨대  $NaI$ ,  $KI$  또는  $HI$ 를 포함한다 (한 예에서, 아이오다이드 염 및 산으로부터, 예컨대 소듐 또는 포타슘 아이오다이드와 메테인설폰산과 같은 산으로부터 인 시투로 생성됨).
- [0130] 또 다른 양태가 화학식 V의 화합물을 브로민화 또는 아이오딘화하는 것을 포함하는 방법에 따라 제조된 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염을 포함한다.
- [0131] 특정 구체예에서, 화학식 I의  $R^1$ 이 아미노 보호기일 때, 상기 방법은 아미노 보호기를 탈보호하여  $R^1$ 이 H인 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함한다. 한 예에서,  $R^1$ 은 *tert*-뷰톡시카보닐 (Boc)이고 상기 방법은 화학식 I의 화합물을 산, 예를 들어 염산, 황산, 트라이플루오로메테인설폰산, 또는 트라이플루오로아세트산과 접촉시켜 Boc 기를 제거하는 것을 추가로 포함한다.
- [0132] 특정 구체예에서,  $R^1$ 은 아미노 보호기, 예를 들어, 제거 가능한 카바모일기 (예를 들어, *tert*-뷰톡시카보닐 및 벤질옥시카보닐)이다. 일부 구체예에서, 화학식 (II) 및/또는 화학식 (I)의  $R^1$ 은 치환된 아실기, 예컨대 치환된  $-C(O)-$ 알킬이다.
- [0133] 특정 구체예에서,  $R^1$ 은  $-C(O)-R^d$  또는  $-C(O)OR^d$ 이고,  $R^d$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알켄일, 치환되거나 비치환된 알카인일, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0134] 특정 구체예에서,  $R^c$ 는  $C_{1-6}$  알킬 또는 수소이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, 할로 또는 페닐에 의하여 임의선택적으로 치환된다.
- [0135] 특정 구체예에서,  $R^d$ 는  $C_{1-6}$  알킬 또는 수소이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, 할로 또는 페닐에 의하여 임의선택적으로 치환된다. 특정 구체예에서,  $R^d$ 는 *tert*-뷰틸이다.
- [0136] 특정 구체예에서,  $R^1$ 은 수소이다.
- [0137] 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-COOR^a$  또는  $-CONR^aR^b$ 이다.

- [0138] 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-COOH$  또는  $-COOCH_3$ 이다.
- [0139] 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-C(O)N(R^a)OR^b$ 이다. 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ 이다.
- [0140] 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-CN$ ,  $-COOH$  또는  $-CONR^aR^b$ 이다. 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-COOMe$  또는  $-COOEt$ 이다. 특정 구체예에서,  $R^2$ 는  $-COOPr$ 이다.
- [0141] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-OR^c$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알켄일, 치환되거나 비치환된 알카인일, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0142] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-O(C_{1-6}$  알킬)이다.
- [0143] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0144] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, 할로 또는 페닐에 의하여 임의선택적으로 치환된다.
- [0145] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 메틸이다.
- [0146] 특정 구체예에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져 모폴린일기를 형성한다.
- [0147] 특정 구체예에서, M은 Mg이다.
- [0148] 특정 구체예에서, M은 Li이다.
- [0149] 특정 구체예에서,  $R^3$ 는 아이오도이다. 또 다른 구체예에서,  $R^3$ 는 브로모이다.
- [0150] 특정 구체예에서,  $R^4$ 는 OH이다. 특정 구체예에서,  $R^4$ 는 Cl이다.
- [0151] 일부 구체예에서, 메탈레이트화제는 리튬 및 마그네슘 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 메탈레이트화제는 유기마그네슘 화합물, 예컨대 그리나르 시약 (예를 들어,  $C_{1-6}$  알킬마그네슘 할라이드, 예를 들어,  $iPrMgCl$ .)이다 일부 구체예에서, 메탈레이트화제는 유기리튬 화합물, 예컨대  $C_{1-6}$  알킬리튬 (예를 들어,  $n$ -부틸리튬 및  $t$ -부틸리튬)이다.
- [0152] 일부 구체예에서, 메탈레이트화제는 (i)  $LiR$  및 (ii)  $MgR_2$  중 하나 이상이고, 여기서 각각의 R이 독립적으로 할로젠, 임의선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의선택적으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 임의선택적으로 치환된 아릴, 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고, 또는 두 R 기가 이들의 부착된 원자와 함께 합쳐져 5-7 원의 임의선택적으로 치환된 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, 임의선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 임의선택적으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다.
- [0153] 한 양태에서, 화학식 II 또는 III의 화합물로부터 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을 제조하는 방법은 에터 또는 탄화수소 용매 또는 이들 용매의 혼합 (예를 들어, 테트라하이드로퓨란 (THF), 메틸 *tert*-부틸 에터 (MTBE), 사이클로펜틸 메틸 에터 (CPME), 다이에틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 다이페닐 에터, 톨루엔, 에틸벤젠, 자일렌, 큐멘, 펜테인 또는 헵테인) 중에서 수행될 수 있다. 다른 적절한 조건을 사용하여 (예를 들어,  $20^\circ C$  이하, 예컨대  $-10^\circ C$ , 또는 약  $-78^\circ C$ 의 반응 온도), 실질적으로 무수 조건하에 (예를 들어, 약 100 ppm, 50 ppm 이하 또는 약 10 ppm 이하의 물) 반응을 수행하여, 그리고 비활성 분위기하에, 예를 들어, 헬륨, 네온, 아르곤 또는 질소 분위기하에 반응을 수행할 수 있다. 특정한 변형에서, 화학식 II 또는 III의 화합물로부터 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을 제조하는 방법이 약  $-25^\circ C$  내지 약  $-5^\circ C$ 의 온도에서, 또는 약  $-10 \pm 2^\circ C$ 에서, 무수 조건하에 THF 중에서 질소 분위기하에 수행된다.
- [0154] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물이 Mitchell, *et al.*의 미국 특허 제8,063,050호에 기재된 바와 같이, AKT의 억제에 반응하여 질환 및 장애를 치료하기 위한 AKT 카이네이즈의 억제제 제조에 사용된다.

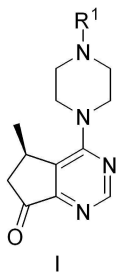
[0155] 또 다른 양태가 화학식 2.2의 화합물, 또는 이의 염을 제조하는 방법을 포함하고,



2.2

[0156]

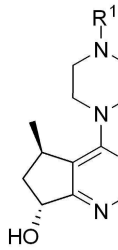
[0157] 이는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을 입체선택적으로 환원시켜,



I

[0158]

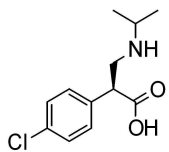
[0159] 화학식 2.1의 화합물, 또는 이의 염을 형성하는 것,



2.1

[0160]

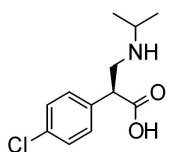
[0161] 및 화학식 2.1의 화합물 또는 이의 염을 다음 화학식의 화합물



[0162]

[0163] 또는 이의 염과 반응시켜, 화학식 2.2의 화합물을 형성하는 것을 포함한다.

[0164] 또 다른 양태가 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을 입체선택적으로 환원시켜, 화학식 2.1의 화합물, 또는 이의 염을 형성하는 것, 및 화학식 2.1의 화합물 또는 이의 염을 다음 화학식의 화합물



[0165]

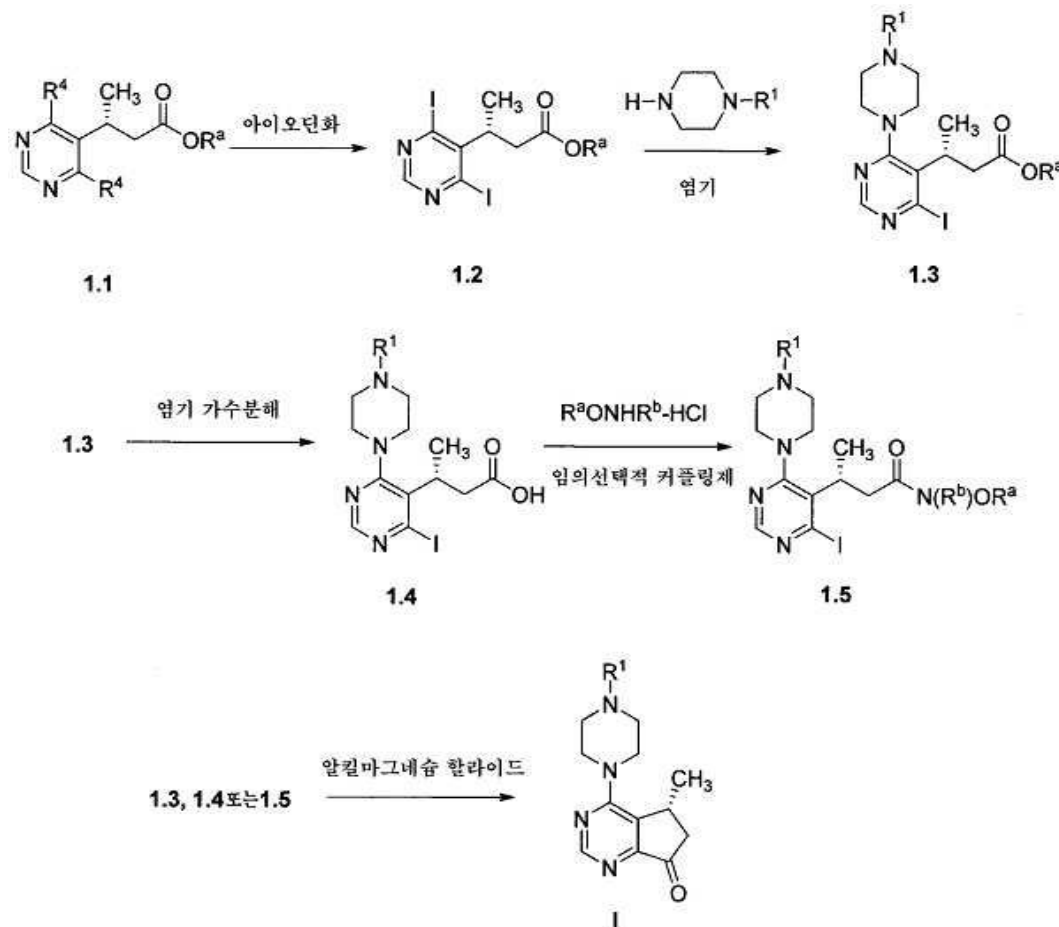
또는 이의 염과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 따라 제조된 화학식 2.2의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0166] 본 명세서에 상세히 설명된 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 포함할 수 있다. 따라서, 원하는 경우, 그러한 화합물이 순수한 입체 이성질체 (예컨대 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 입체이성질체-부화된 혼합물)로서 제조되거나 분리될 수 있다. 그러한 모든 입체 이성질체 (및 부화된 혼합물)는 달리 명시

되지 않으면 본 발명의 범위 내에 포함된다. 순수한 입체 이성질체 (또는 부화된 혼합물)는 예를 들어, 광학적으로 활성인 출발 물질 또는 당해 분야에 공지인 입체선택성 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안으로, 그러한 화합물의 라세미 혼합물 또는 입체이성질체-부화 혼합물은 예를 들어, 카이랄 컬럼 크로마토그래피, 카이랄 분할제 등을 이용하여 분리될 수 있다.

[0167] 예시의 목적으로, 반응식 1이 본 발명의 화합물뿐만 아니라 핵심 중간체를 제조하기 위한 일반적 방법을 나타낸다. 개별적인 반응 단계의 더욱 상세한 설명에 대해서는, 아래의 실시예 섹션을 참조하라. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 화합물을 합성하기 위하여 다른 합성 경로가 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 비록 특정한 출발 물질 및 시약이 반응식에 나타나고 아래 논의되기는 하지만, 다른 출발 물질 및 시약이 쉽게 대체되어 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 더욱이, 아래 기재된 방법에 의하여 제조된 여러 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 공지인 종래의 화학을 이용하여 본 개시에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

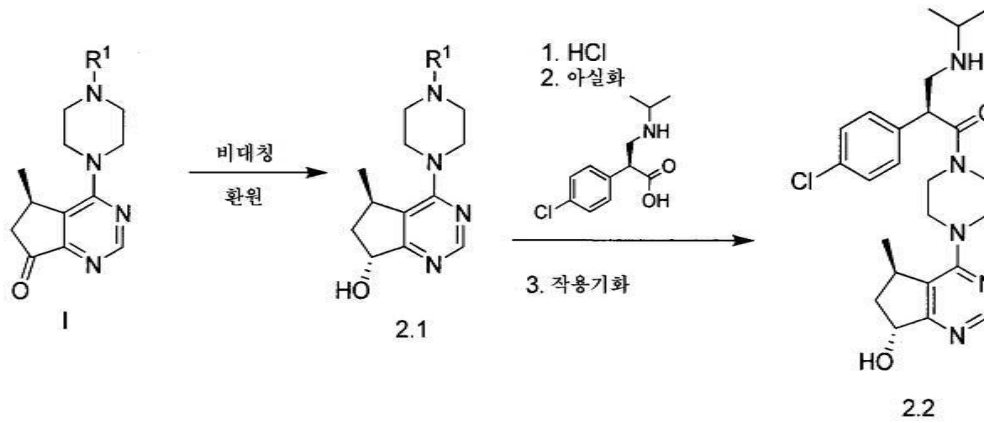
[0168] 반응식 1



[0169] 반응식 1은 화학식 I의 화합물 제조 방법을 도시하고, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 화학식 I에 대하여 위에 정의된 바와 같다. 화합물 1.1과 아이오딘화제 (예를 들어, 아이오다이드 염, 예컨대 NaI 및 임의선택적으로 산과 함께)의 반응이, 다이아이오도피리미딘 1.2를 제공하고, 이는 모노-보호된 피페라진과 반응하여 메틸 에스터 1.3이 제공된다. 메틸 에스터는 에스터의 염기 가수분해에 의하여 제조된 산 중간체 1.4를 통하여 아마이드 1.5로 전환된다. 아마이드 1.5는 메탈레이트화제, 예컨대 그리냐르 시약 (예를 들어, <sup>i</sup>PrMgCl)로써 메탈레이트화되고, 고리화되어 사이클로펜틸 케톤 I이 형성된다.

[0171] 또 다른 양태가 Mitchell의 2011년 11월 22일에 등록된 미국 특허 제8,063,050호에 기재된 AKT 억제제와 같은 약제학적 활성 화합물 제조를 위한 중간체로서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 예를 들어, 아래 반응식 2에 나타나는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 본 명세서에 참조로 통합된 2011년 11월 22일에 등록된 미국 특허 제8,063,050호에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 실시예 14에 기재된 바와 같은, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온 제조에 사용될 수 있다.

[0172] 반응식 2



[0173]

[0174] 반응식 2는 화학식 2.2의 화합물 제조 방법을 도시한다. 화학식 I의 화합물의 비대칭 환원이 화학식 2.1의 화합물을 제공하고, 여기서 R<sup>1</sup>은 화학식 I에 대하여 위에 정의된다. R<sup>1</sup>이 보호기, 예를 들어 Boc 기일 때, 화합물 2.1은 이후 HCl과 반응되고, 아실화되고, 예를 들어 추가적인 탈보호에 의하여 작용기화되어, 화합물 2.2가 제공될 수 있다.

[0175] 또 다른 양태가 본 명세서에 제공된 임의의 방법, 반응식 또는 예에 의하여 제조된 생성물을 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

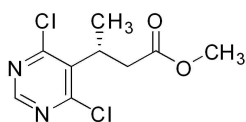
[0176] 실시예

[0177] 본 발명은 예시로 제공되고 제한하는 것으로 의도되지 않는 다음의 실시예를 참조하여 더욱 이해될 수 있다.

[0178] 본 명세서에서 사용된 약어가 다음과 같다:

- [0179] Aq.: 수성
- [0180] DIPA: 다이아이소프로필아민
- [0181] DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민
- [0182] MTBE: 메틸 t-부틸 에터
- [0183] TMSCl: 클로로트라이메틸실레인
- [0184] MsDPEN: N-메테인설폰일-1,2-다이페닐에틸렌다이아민
- [0185] TsDACH: N-(p-톨루엔설폰일)-1,2-다이아미노사이클로헥세인
- [0186] Dppp: 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판
- [0187] NMM: 4-메틸모폴린
- [0188] PhME: 톨루엔
- [0189] CPME: 사이클로펜틸 메틸 에터
- [0190] DBU: 1,8-다이아조바이사이클로[5,4,0]운데크-7-엔
- [0191] CDI: 1,1'-카보닐다이이미다졸

[0192] 실시예 1



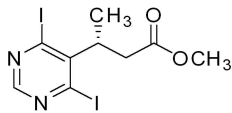
[0193]

[0194] 6

[0195] (*R*)-메틸 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)뷰타노에이트

[0196] (*R*)-메틸 3-(4,6-다이하이드록시피리미딘-5-일)뷰타노에이트 (1.00 kg, 4.70 mol), 톨루엔 (4.00 L), 및 2,6-루티딘 (0.550 L, 4.70 mol)의 혼합물에 포스포러스 옥시클로라이드 (0.960 L, 10.6 mol)를 50 °C에서 천천히 첨가했다. 혼합물을 70 °C에서 24 h 동안 교반했다. 용액을 0 °C로 냉각했다. 내부 온도를 30 °C 아래로 유지하면서, 혼합물에 20% 수성 소듐 하이드록사이드 (약 40.0 mol, 8.00 L H<sub>2</sub>O 중의 1.60 kg)를 천천히 첨가하여 5 내지 6의 최종 pH 값을 획득했다. 에틸 아세테이트 (2.50 L)를 첨가하고, 0.5 h 동안 교반한 다음, 층이 분리되었다. 수성상을 에틸 아세테이트 (3 × 1.00 L)로 추출했다. 유기물을 조합하고 1 N 염산 (2 × 2.50 L), 및 브라인 (2.50 L)으로 세척했다. 유기층을 조합하고 소듐 설페이트로 건조하고 유리 섬유 필터를 통하여 여과했다. 용액을 약 3.00 mL/g까지 농축하고, 아세토나이트릴을 사용하여 약 7.00 mL/g까지 희석했다. 순서를 두 번 반복하여 잔여 에틸 아세테이트 및 톨루엔을 제거했다 (<sup>1</sup>H NMR 분석에 의하여 확인됨). 나머지 미정제 용액을 추가의 정제 또는 단리 없이 다음 단계를 위하여 직접 사용했다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 4.15 (ddq, *J* = 8.1, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 249.0192, 확인 249.0190.

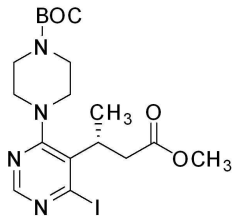
[0197] 실시예 2



[0198] (*R*)-메틸 3-(4,6-다이아이오도피리미딘-5-일)뷰타노에이트

[0200] 아세토나이트릴 (540 mL) 중의 (*R*)-메틸 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)뷰타노에이트 (36.0 g, 145 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (152 g, 1.02 mol)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 30 min 동안 교반한 다음 약 5 °C까지 냉각했다. 메테인설폰산 (9.41 mL, 1.00 당량)을 5 분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 약 5 °C에서 3 h 동안 교반했다. 반응기를 약 5 °C까지 냉각하고 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (20.3 mL, 116 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 20 °C까지 가온하면서 혼합물을 1 h 동안 교반했다. 더 이상의 색상 변화가 관찰되지 않을 때까지 포화된 소듐 설페이트 용액을 첨가하여 아이오딘을 제거했다. 물 (540 mL)을 첨가하고 pH를 약 5 내지 7로 조정했다. 이상(biphasic) 혼합물을 감압하에 40 °C 미만의 온도에서 농축하여 아세토나이트릴을 제거했다. 수성 현탁액을 여과하여 48.8 g (78% 수율)의 회백색 고체 생성물이 제공되었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 4.02 (ddq, *J* = 7.8, 7.5, 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 432.8904, 확인 432.8906.

[0201] 실시예 3

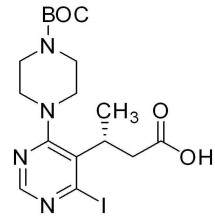


[0202] (*R*)-*tert*-뷰틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소뷰탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0204] 메탄올 (424 mL) 중의 (*R*)-메틸 3-(4,6-다이아이오도피리미딘-5-일)뷰타노에이트 (212 g, 491 mmol) 및 Boc-피페라진 (101 g, 540 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (94.3 mL, 540 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 °C에서 24 h 동안 가열했다. 메탄올을 감압하에 40 °C 아래에서 증류했다. 혼합물에 318 mL의 테트라하이드로퓨란을 첨가했다. 상기 용매 교환을 두 번 반복했다. 혼합물에 424 mL의 테트라하이드로퓨란, 212 mL의 포화 수성 암모늄 클로라이드, 및 21.2 mL의 물을 첨가했다. 유기층을 212 mL (1.00 vol.)의 포화 수성 암모늄 클로라이드로 세척했다. 이러한 테트라하이드로퓨란 용액을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용했다 (91% 중

량 측정 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.21-3.18 (m, 4H), 3.14 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 491.1150, 확인 491.1154.

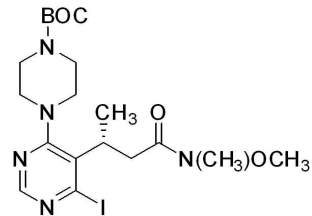
[0205] 실시예 4



[0206] (R)-3-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도-피리미딘-5-일)뷰탄산

[0207] 테트라하이드로퓨란 (657 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소뷰탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 (219 g, 0.447 mol)의 용액에 329 mL의 물 중의 리튬 하이드록사이드 일수화물 (56.2 g, 1.34 mol)의 용액을 25 °C에서 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 5 h 동안 교반했다. 하부 수성층을 버렸다. 혼합물을 1 N 염산으로 5 °C에서 산성화하여 약 1 내지 2의 최종 pH 값이 제공되었다. 층이 분리되었다. 이후 상층을 아이소프로필 아세테이트 (440 mL × 3)로 추출하고, 하부층과 조합하고, 물 (220 mL × 2)로 세척했다. 용매를 감압하에 50 °C 아래에서 증류했다. 잔여 아이소프로필 아세테이트를 헵테인과 함께 감압하에 50 °C 아래에서 공비증류했다. 생성물이 점차 침전되어 나왔고 이를 여과하여 회백색 내지 연한 황색 분말이 제공되었다 (196 g, 84% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 5H), 2.86 (dd, *J* = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 477.0993, 확인 477.0995.

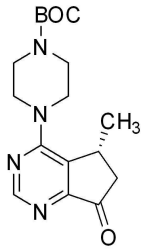
[0209] 실시예 5



[0210] (*R*)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소뷰탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0211] 테트라하이드로퓨란 (700 mL) 중의 (*R*)-3-(4-(4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도피리미딘-5-일)뷰탄산 (100 g, 210 mmol)의 용액을 1,1'-카보닐다이이미다졸 (40.9 g, 252 mmol)를 일부분씩 첨가했다. 반응 혼합물을 20 °C에서 1 h 동안 교반하고 5 °C까지 냉각했다. *N,N*-다이메틸하이드록시아민 하이드록로라이드 (41.0 g, 420 mmol)를 일부분씩 첨가하고 *N*-메틸모폴린 (6.94 mL, 63.0 mmol)을 이어서 첨가했다. 혼합물을 5 °C에서 약 1 h 동안 교반하고, 실온까지 천천히 가온하고, 24 h 동안 교반했다. 포화 수성 암모늄 클로라이드 (500 mL) 및 물 (150 mL)을 첨가하여 뚜렷한 상분리를 얻었다. 유기층을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (500 mL) 및 브라인 (200 mL)으로 세척했다. 잔여 물을 테트라하이드로퓨란과의 공증발에 의하여 500 ppm 미만까지 공비증류했다. 생성물을 테트라하이드로퓨란 중의 용액으로서 추가의 정제 또는 단리 없이 다음 단계를 위하여 사용했다 (중량 측정 수율: >99%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 3.84 (ddq, *J* = 9.0, 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.42 (dd, *J* = 16.5, 9.0 Hz, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 16.5, 5.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 520.1415, 확인 520.1413.

[0213] 실시예 6



[0214]

[0215] (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[0216] 방법 A:

[0217] 테트라하이드로퓨란 (600 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메틸(페닐)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 (109 g, 210 mmol)의 용액을 질소를 사용하여 30 분 동안 퍼징했다. 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (159 mL, 210 mmol, 테트라하이드로퓨란에서 1.32 M)을 -15 °C에서 적첨했다. 혼합물을 -10 °C에서 1 h 동안 교반하고 10 °C 아래의 내부 온도를 유지하면서 교반과 함께 차가운 20 wt % 수성 암모늄 클로라이드 (600 mL)에 천천히 옮겼다. 유기층을 이후 포화 수성 암모늄 클로라이드 (500 mL)로 세척했다. 테트라하이드로퓨란을 감압하에 40 °C 아래에서 증류했다. 메틸 *tert*-부틸 에터 (350 mL)를 35 °C 내지 40 °C의 내부 온도를 유지하면서 천천히 첨가했고, 헵테인 (350 mL) 첨가가 이어졌다. 혼합물을 20 °C까지 천천히 냉각했고 생성물이 과정 동안 점차 침전되어 나왔다. 슬러리를 여과하고 케이크를 40 °C에서 진공하에 건조하여 회색 고체가 제공되었다 (52.3 g, 두 단계에 걸쳐 75% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.73-3.49 (m, 7H), 2.96 (dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 계산된 HRMS: 333.1921, 확인 333.1924.

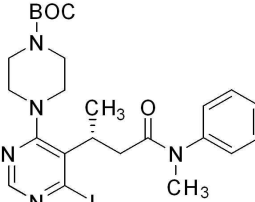
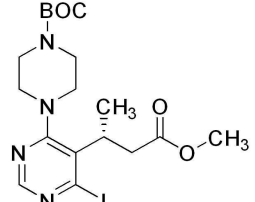
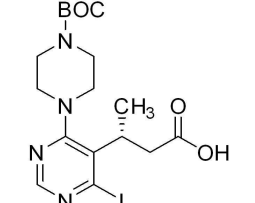
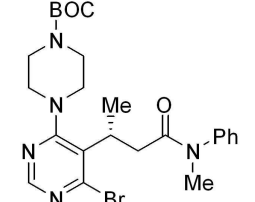
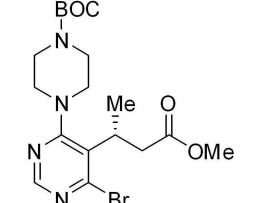
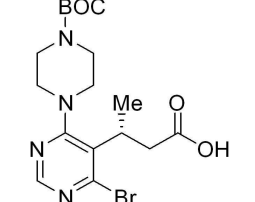
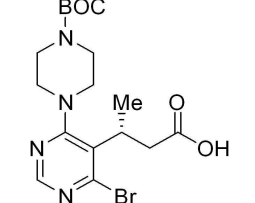
[0218] 방법 B:

[0219] 표 1은 상기 절차에 따라 (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 제조를 위하여 사용된 예의 기질을 나타낸다. 상기 절차에서 (*R*)-*tert*-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메틸(페닐)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 대신 기질 열의 화합물을 사용했고, 반응 조건이 규모 및 조건 열에 나타나며, 모든 다른 조건은 실질적으로 동일하다. 수율 열에 나타나는 양은 HPLC-MS에 의하여 측정된, 미정제 반응 혼합물 중의 고리화 생성물의 피크의 면적 퍼센티지를 나타낸다. 괄호 안에 나타난 양은 단리된 수율을 나타낸다. 최종 생성물, (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*d*]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 아래 반응으로부터 단리시키지 않았다.

표 1

[0220]

실시예 번호	기질	규모 및 조건	수율 %
6.1		500 mg; -20 °C	>95 (88)
6.2		500 mg; -20 °C	88

6.3		500 mg; -20 °C	85 (83)
6.4		500 mg; -20 °C	67
6.5		500 mg; -20 °C	90 (33)
6.6		<i>i</i> -PrMgCl • LiCl (2.2 당량); 실온; 42 hr	26
6.7		<i>i</i> -PrMgCl • LiCl (2.2 당량); 실온; 3 hr	15
6.8		<i>n</i> -BuLi (4.0 당량) THF, -78 °C, 60 분, -78 °C에서 포화 NH <sub>4</sub> Cl로 쿨링됨	78
6.9		<i>n</i> -BuLi (3.0 당량) THF, -78 °C, 30 분, -78 °C에서 MeOH로 쿨링됨	45

[0221] 실시예 1 내지 6a에 기재된 실험이 킬로그램 규모로 수행되어 비슷하거나 더 우수한 수율로 획득되었다.

[0222] 본 명세서에 언급된 모든 특허, 특허 출원, 문서 및 논문은 그 전체가 인용에 의하여 본 명세서에 통합된다.