

(72) 발명자

클레이튼, 조슈아, 리안

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

에겐, 마리진

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

헨리, 케네쓰, 제임스, 주니어

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

존스, 데이드레, 미셸

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

파르타사라티, 사라바난

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

페이, 후아싱

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

렘팔라, 마크, 에드워드

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

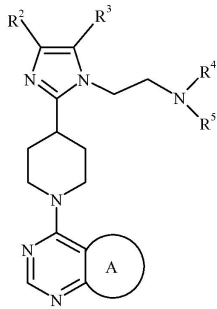
소이어, 제이슨, 스콧

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 컴퍼니

특허청구의 범위

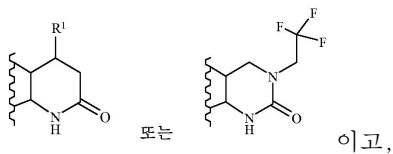
청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

A는



R¹은 CH₃, CH₂CH₃ 또는 CF₃이고;

R²는 H, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, CN, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, 여기서 C₃-C₆ 시클로알킬은 1-위치에서 메틸에 의해 임의로 치환되고, 테트라히드로피란-4-일은 4-위치에서 메틸로 임의로 치환되고, R³은 H이거나;

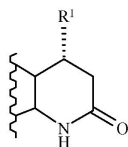
또는 R² 및 R³은 둘 다 Cl이고;

R⁴는 H이고, R⁵는 CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, 시클로부틸, 시클로펜틸, CH₂-시클로프로필, C(CH₃)₂CH₂CH₃ 또는 테트라히드로피란-4-일이거나;

또는 R⁴ 및 R⁵는 둘 다 CH₃이거나;

또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 3-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 피롤리딘, 또는 아제티딘을 형성한다.

청구항 2



제1항에 있어서, A가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 CH₃ 또는 CF₃인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 가 CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, 시클로프로필, Br, $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, R^3 이 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^2 가 CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$ 또는 CH_2CH_3 이고, R^3 이 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^4 가 H이고, R^5 가 $C(CH_3)_3$ 이거나; 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온;

(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온; 및

(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 폐암, 유방암 또는 교모세포종을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 및 임의로는 다른 치료제와 함께 포함하는, 폐암, 유방암 또는 교모세포종을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

명세서

기술분야

[0001] 라파마이신 (mTOR) 경로의 포스포티딜이노시톨-3-키나제 (PI3K)/AKT/포유동물 표적은 세포 성장 및 생존의 제어에 있어서 결정적인 수많은 신호전달 지점을 포함한다. AKT (또한 단백질 키나제 B로서도 공지됨)는 이 경로에서 핵심적인 역할을 갖는 세린-트레오닌 단백질 키나제이다. AKT의 활성화는 PI3K에 의해 매개된다. PI3K는 AKT에 결합하는 인지질을 생성한다. 결합에 따라, AKT는 원형질 막에 구성되고, 인산화를 통해 활성화된다. AKT 활성화 및 신호전달은 세포 생존, 성장 및 증식을 촉진한다. 상승된 AKT 활성화는 매우 다양한 암과 관련되어 있다.

배경기술

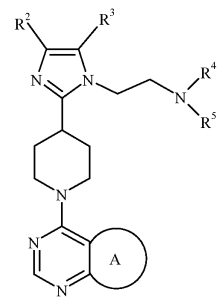
[0002] AKT 억제 활성을 갖는 일련의 치환된 피페리딘 화합물은 WO 2008/075109에 개시되어 있다. 이들 화합물은 암을 비롯하여 비정상적 세포 성장 또는 비정상적으로 저지된 세포 사멸을 포함하거나 이로부터 발생하는 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위해 개시된다.

[0003] 증식성 장애, 예컨대 암의 치료에 사용될 수 있는 대안적인 AKT 억제제를 제공할 필요성이 존재한다. 본 발명은 대안적인 AKT 억제제를 제공한다. 본 발명의 특정 화합물은 당업계에 공지된 것들보다 더 강력한 AKT 억제제이다.

[0004] 본 발명의 특정 화합물은 당업계에 공지된 억제제에 비해 낮은 키나제 2 (ROCK2) 활성을 갖는다. 본 발명의 특정 화합물은 당업계에 공지된 AKT 억제제에 비해 증가된 경구적 효능을 갖는다.

[0005] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

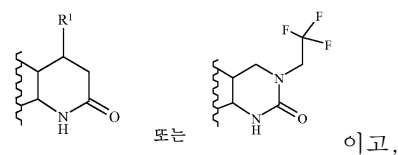
[0006] <화학식 I>



[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] A는



[0010]

[0011] R¹은 CH₃, CH₂CH₃ 또는 CF₃이고;

[0012] R²는 H, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, CN, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, 여기서 C₃-C₆ 시클로알킬은 1-위치에서 메틸에 의해 임의로 치환되고, 테트라히드로피란-4-일은 4-위치에서 메틸로 임의로 치환되고, R³은 H이거나; 또는 R² 및 R³은 둘 다 Cl이고; R⁴는 H이고, R⁵는 CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, 시클로부틸, 시클로펜틸, CH₂-시클로프로필, C(CH₃)₂CH₂CH₃ 또는 테트라히드로피

란-4-일이거나; 또는 R^4 및 R^5 는 둘 다 CH_3 이거나; 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 3-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 피롤리딘, 또는 아제티딘을 형성한다.

[0013] 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

[0014] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0015] 본 발명은 폐암, 유방암 또는 교모세포종의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 폐암, 유방암 또는 교모세포종의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 폐암, 유방암 또는 교모세포종의 치료 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 폐암, 유방암 또는 교모세포종의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 게다가, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 폐암, 유방암 또는 교모세포종의 치료를 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 임의로는 다른 치료제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0017] 상기 화학식에 사용된 일반적인 화학적 용어는 그의 통상의 의미를 갖는다. 예를 들어, 용어 " C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 1가 포화 지방족쇄를 지칭하고, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함하지만, 이들로만 제한되지는 않는다. 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 이소부틸이 바람직한 알킬기이다. 에틸이 특히 바람직하다.

[0018] 본 발명의 화합물은 염기이고, 따라서 임의의 수많은 유기 및 무기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성하며, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 염"은 살아있는 유기체에 실질적으로 비-독성인 화학식 I의 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)]에 수록된 제약상 허용되는 염을 포함하고, 이들은 당업자에게 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 히드로클로라이드 염이다. 특히, 본 발명의 화합물은 유리 염기이다.

[0019] 본 발명의 일부 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지고 있고, 다양한 입체이성질체 배치로 존재할 수 있다. 이러한 키랄 중심의 결과로서, 본 발명의 화합물은 라세미체, 거울상이성질체의 혼합물 및 개별 거울상이성질체로서 뿐만 아니라 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물로서 발생한다. 모든 이러한 라세미체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다. 화학식 I의 화합물의 특정 입체이성질체 및 거울상이성질체는 널리 공지된 기술 및 방법, 예컨대 문헌 [J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981] 및 [E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994)], 및 1998년 4월 29일 발표된 유럽 특허 출원 EP-A-838448에 개시된 기술 및 방법으로 당업자에 의해 제조될 수 있다. 분할의 예는 재결정화 기술 또는 키랄 크로마토그래피를 포함한다.

[0020] 용어 "R" 및 "S"는 키랄 중심의 특이적 배치를 나타내기 위해 유기 화학에서 통상적으로 사용되는 바와 같이 본원에 사용된다. 용어 "R" (렉투스)은 결합을 따라서 우선순위가 가장 낮은 기를 향해서 보았을 때, (가장 높은 것에서 두 번째로 가장 낮은 것으로의) 기 우선순위의 관계가 시계 방향인 키랄 중심의 배치를 지칭한다. 용어 "S" (시니스터)는 결합을 따라서 우선순위가 가장 낮은 기를 향해서 보았을 때, (가장 높은 것에서 두 번째로 가장 낮은 것으로의) 기 우선순위의 관계가 반시계 방향인 키랄 중심의 배치를 지칭한다. 기의 우선순위는 그들의 원자 번호 (원자 번호 감소 순으로)를 기준으로 한다. 우선순위의 일부 목록 및 입체화학의 논의는 문헌 ["Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) at pages 103-120]에 포함되어 있다.

[0021] 표시 " --- "은 페이지의 평면의 앞으로 돌출한 결합을 지칭한다. 표시 " "은 페이지의 평면의 뒤쪽으로 돌출한 결합을 지칭한다.

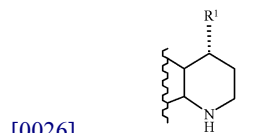
[0022] 용어 "거울상이성질체 풍부화"는 다른 것과 비교시 한 거울상이성질체의 양이 증가한 것을 지칭한다. 달성된

거울상이성질체 풍부화를 표현하는 편리한 방법은 하기 방정식을 사용하여 발견되는 거울상이성질체 과량, 또는 "ee,"의 개념이다:

[0023]
$$\%ee = E^1 - E^2$$

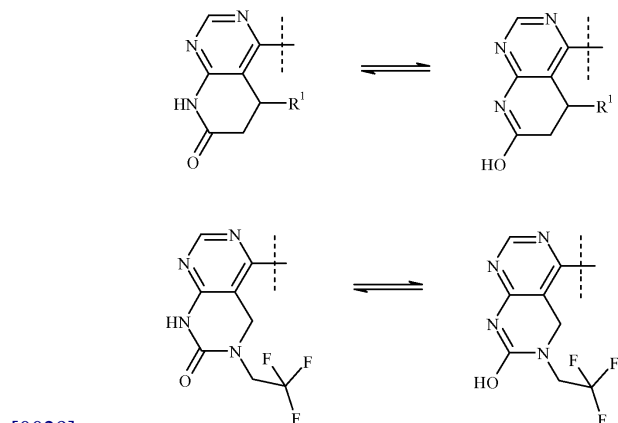
[0024] (상기 식에서, E^1 은 제1 거울상이성질체의 %양이고, E^2 는 제2 거울상이성질체의 %양이다). 거울상이성질체 풍부화는 표준 기술 및 절차, 예컨대 키랄 컬럼을 갖는 기체 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 당업자에 의해 쉽게 결정된다.

[0025] R^1 이 부착되는 탄소가 R 배치로 존재하는 것이 바람직하다:



[0027] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "R 거울상이성질체"는 90% 초과, 바람직하게는 95% 초과 및 보다 바람직하게는 98% 초과와 R 거울상이성질체의 %ee가 존재하는 것을 의미한다.

[0028] 당업자는 또한 화학식 I의 화합물이 예를 들어 하기의 호변이성질체로서 존재한다는 것을 인지할 것이다:



[0030] 호변이성질체가 구조적으로는 구분되지만, 당업자는 이들이 평형상태로 존재하고, 통상의 조건 하에서는 용이하게 및 신속하게 상호호환성이라는 것을 인지할 것이다. (문헌 [March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, Wiley Interscience, New York, New York (1985), pages 66-70]; 및 [Allinger, Organic Chemistry, Second Edition, Worth Publishers, New York, New York, (1976), page 173] 참조). 이에 따라, 단일 호변이성질체 형태의 화학식 I의 화합물의 표현은 양쪽 호변이성질체 형태를 개별적으로 및 그의 혼합물로 고려한다.

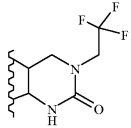
[0031] 예시된 화합물은 켐 드로우 울트라 버전(Chem Draw Ultra version) v10 또는 켐 바이오 비즈 울트라 버전(Chem Bio Viz Ultra version) v11 내의 명명화 프로그램을 이용하여 명명되었다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명은 A가 인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0033] 특히, A는 이다.

[0034] 한 실시양태에서, R^1 은 CH_3 또는 CF_3 이다. 특히, R^1 은 CH_3 이다.

[0035] 대안적인 실시양태에서, 본 발명은 A가:



[0036] 인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

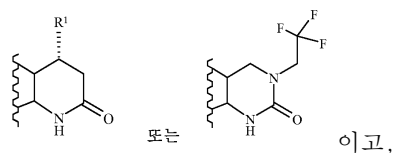
[0037] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, CN, Cl, Br, $CH=CH_2$, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, C_3 - C_6 시클로알킬이 1-위치에서 메틸에 의해 임의로 치환되고, 테트라히드로피란-4-일이 4-위치에서 메틸로 임의로 치환되고, R^3 이 H이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 둘 다 Cl인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 특히, R^2 는 CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, C_3 - C_6 시클로알킬, Cl, Br, $CH=CH_2$, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, 여기서 C_3 - C_6 시클로알킬은 1-위치에서 메틸에 의해 임의로 치환되고, 테트라히드로피란-4-일은 4-위치에서 메틸로 임의로 치환되고, R^3 은 H이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 둘 다 Cl이다. 보다 특히, R^2 는 CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 또는 테트라히드로피란-4-일이고, R^3 은 H이다. 보다 특히, R^2 는 테트라히드로피란-4-일이고, R^3 은 H이다.

[0038] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, 시클로프로필, Br, $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 특히, R^2 는 CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$ 또는 CH_2CH_3 이고, R^3 은 H이다.

[0039] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 H이고, R^5 가 CH_3 , $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 CH_2 -시클로프로필이거나; 또는 R^4 및 R^5 가 둘 다 CH_3 이거나; 또는 R^4 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께, 3-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 피롤리딘, 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 특히, R^4 는 H이고, R^5 는 CH_3 , $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 CH_2 -시클로프로필이거나; 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성한다. 보다 특히, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘을 형성한다.

[0040] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 H이고, R^5 가 $C(CH_3)_3$ 이거나; 또는 R^4 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 특히, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성한다.

[0041] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 A가



[0042] 또는 이고,

[0043] R^1 이 CH_3 또는 CF_3 이고;

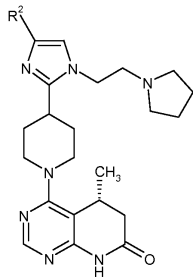
[0044] R^2 가 CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, C_3 - C_6 시클로알킬, Cl, Br, $CH=CH_2$, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, C_3 - C_6 시클로알킬이 1-위치에서 메틸에 의해 임의로 치환되고, 테트라히드로피란-4-일이 4-위치에서 메틸로 임의로 치환되고, R^3 이 H이거나; 또는 R^2 및 R^3 이 둘 다 Cl이고;

[0045] R^4 가 H이고 R^5 가 CH_3 , $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 CH_2 -시클로프로필; 또는 R^4 및 R^5 가 이들

이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0046] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0047] <화학식 II>

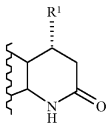


[0048]

[0049] 상기 식에서,

[0050] R²는 CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₃ or 테트라히드로피란-4-일이다.

[0051] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 A가



[0052] 이고,

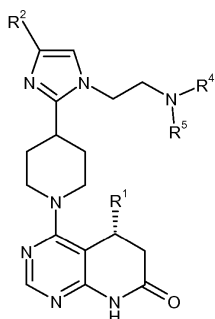
[0053] R¹이 CH₃, CF₃ 또는 CH₂CH₃이고;

[0054] R²가 CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, 시클로프로필, Br, CH₂CH₂OCH₃ 또는 테트라히드로피란-4-일이고, R³이 H이고;

[0055] R⁴가 H이고 R⁵가 C(CH₃)₃이거나; 또는 R⁴ 및 R⁵ 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0056] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0057] <화학식 III>



[0058]

[0059] 상기 식에서,

[0060] R¹은 CH₃ 또는 CF₃이고;

[0061] R²는 CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃ 또는 CH₂CH₃이고;

[0062] R⁴ 및 R⁵ 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성한다.

- [0063] 또다른 실시양태에서, 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:
- [0064] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온;
- [0065] (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온; 및
- [0066] (R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온.
- [0067] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특히, 화합물은 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온이다. 보다 특히, 화합물은 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 결정질 형태 III이다. (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 결정질 형태 III은 $8.53 (2\theta \pm 0.1^\circ)$ 에서의 피크 및 임의로는 17.06 , 7.97 및 $14.17 (2\theta \pm 0.1^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴 ($\text{CuK}\alpha$ 방사선, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)를 특징으로 한다. 바람직하게는, 8.53 , 17.06 , 7.97 및 $14.17 (2\theta \pm 0.1^\circ)$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0068] 본 발명의 화합물은 AKT의 억제제이고, 따라서 암의 치료에 유용하다. 특히, 유방암 (문헌 [Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)]), 특히, HER2 양성 유방암 (문헌 [Yakes *et al.*, Cancer Research, 62: 4132-4141 (2003)]); 결장직장 암 (문헌 [Parsons *et al.*, Nature, 436: 792 (2005); Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)]); 난소 암 (문헌 [Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)]); 폐암, 특히, 편평상피 세포 폐 암종 (문헌 [Malanga *et al.*, Cell Cycle, 7:5: 665-669 (2008)]); 위 암종 (문헌 [Byun *et al.*, Int. J. Cancer, 104: 318-327 (2003)]); 췌장 암 (문헌 [Ruggeri *et al.*, Molecular Carcinogenesis, 21: 81-86 (1998)]); 두부 및 경부 편평상피 세포 암종 (문헌 [Pedrero *et al.*, Int. J. Cancer, 114: 242-248 (2005)]); 흑색종 (문헌 [Stahl *et al.*, Cancer Research, 64: 7002-7010 (2004)]); 교모세포종 (문헌 [The Cancer Genome Atlas Research Network, 455: 1061-1068 (2008)]); 전립선 암 (문헌 [Sasaki *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 399(1): 79-83 (2010)]); 방광 암 (문헌 [Ching *et al.*, Lab. Invest., Epub. 26 July 2010)]); 중피종 (문헌 [Mohiuddin *et al.*, Annals of Sur. Oncol., 9(3): 310-316 (2002)]); 육종, 특히 연조직 육종 (문헌 [Zhu *et al.*, Cancer Res., 68(8): 2895-2903 (2008)]); 및 신장 암 (문헌 [Hara *et al.*, Annals of Oncol., 16: 928-933 (2005)])을 비롯하여 PI3K/AKT/mTOR 경로가 활성화된 암의 치료에 유용하다.
- [0069] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 암, 특히 상기 기재된 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 암, 특히 상기 기재된 암의 치료 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 상기 기재된 암의 치료에 사용하기 위해 제공된다. 게다가, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 상기 기재된 암의 치료를 위한 의학의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암, 특히 상기 기재된 암의 치료를 위한 제약 조성물이 또한 제공된다.
- [0070] 본 발명의 화합물은 다른 치료제 및 특히 mTOR (라파마이신의 포유동물 표적) 억제제, EGFR (표피 성장 인자 수용체) 억제제, 겐시타빈 (겐자르(등록상표)), 시스플라틴, 타시술람 (나트륨 N-[(5-브로모티오펜-2-일)술포닐]-2,4-디클로로벤조아미드), 페메트렉세드 (알림타(등록상표)), 도세탁셀 (탁소테데(등록상표)), 독소루비신 (독실(등록상표)) 이리노테칸 (캄프토(등록상표); 캄프토사르(등록상표)), 파클리탁셀 (탁솔(등록상표)) 또는 타목시펜과 조합하여 사용될 수 있다. 바람직한 mTOR 억제제는 라파마이신 (또한 시롤리무스로도 공지됨) 및 그의 유사체, 예컨대 에버롤리무스 (42-0-(2-히드록시)에틸-라파마이신; EP 1 413 581에 개시됨), 템시롤리무스 (42-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸 프로파노에이트)-라파마이신; 토리셀(등록상표); WO 95/28406에 개시됨) 및 데포롤리무스 (42-(디메틸포스포네이트)라파마이신; WO 03/64383에 개시됨)을 포함한다. 바람직한 EGFR 억제제는 에를로티닙 (타르세바(등록상표)), 세툽시맙 (에르비투스(등록상표); EP 0 359 282에 개시됨), 파니투무맙 (벡티비스(등록상표); EP 0 359 282에 개시됨) 및 게피티닙 (이레사(등록상표); EP 0 566 226에 개시됨)를

포함한다.

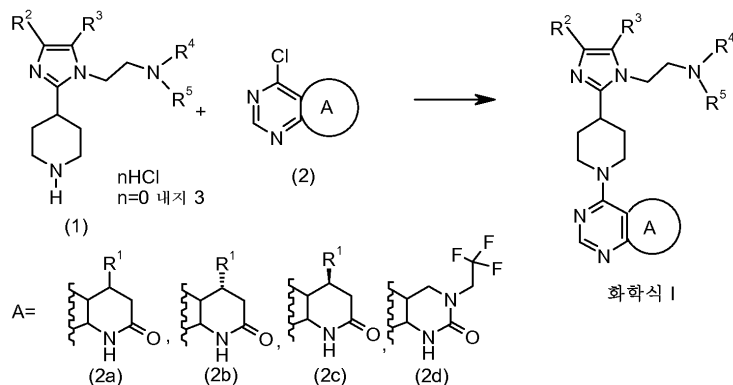
[0071] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 및 순차적 사용을 위한 조합 제제로서의, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 열거된 것들로부터 선택된 치료제를 함유하는 생성물을 제공한다. 본 발명은 추가로, 유방암, 결장직장 암, 난소 암, 폐암, 위 암종, 췌장 암, 두부 및 경부 편평상피 세포 암종, 흑색종, 교모세포종, 전립선 암, 방광 암, 중피종, 육종 및 신장 암의 치료에서 상기에 열거된 것들로부터 선택된 치료제와 동시, 개별 및 순차 조합으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 유방암, 결장직장 암, 난소 암, 폐암, 위 암종, 췌장 암, 두부 및 경부 편평상피 세포 암종, 흑색종, 교모세포종, 전립선 암, 방광 암, 중피종, 육종 및 신장 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암의 치료를 필요로하는 환자에게 조합 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 상기 열거된 것들로부터 선택된 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 암의 치료 방법을 제공한다.

[0072] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 임의로는 다른 치료제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특히, 치료제는 상기 열거된 것들로부터 선택된다.

[0073] 본 발명의 화합물의 경구 투여가 바람직하다. 환경에 따라서, 다른 투여 경로, 예를 들어 정맥내 투여가 이용되거나 심지어 바람직할 수 있다. 경피 투여는 경구 의약을 섭취하는 것에 대하여 잘 잊어버리거나 까다로운 환자를 위해 매우 바람직할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 특정 환경에서 경피, 근육내, 비내 또는 직장내 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로는 약물의 물리적 특성, 환자 및 의료진의 편의성, 및 다른 관련 환경에 의해 제한되는 임의의 방식으로 다양할 수 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)]).

[0074] 화학식 I의 화합물은 당업계 인정된 기술 및 절차에 따라 당업자에 의해 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 설명된 반응식, 제조예 및 실시예에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 당업자는 하기 반응식에서의 개별 단계가 화학식 I의 화합물을 제공하기 위해 달라질 수 있음을 인지할 것이다. 시약 및 출발 물질은 당업자가 용이하게 입수가능하다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0075] <반응식 1>

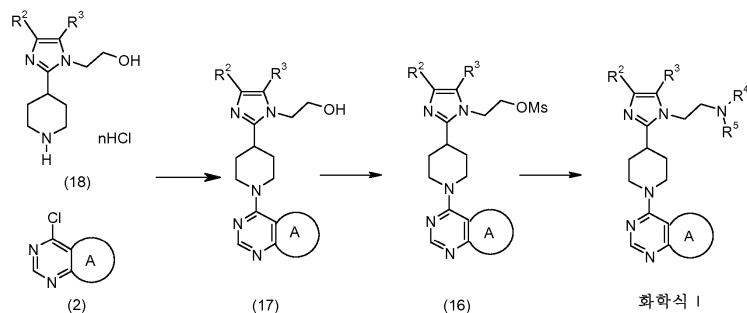


[0076]

[0077] 반응식 1에서, 화학식 I의 화합물은 화합물 (1)의 피페리딘 고리의 아민기 및 화합물 (2)의 이탈기, 클로로기 사이의 친핵성 치환 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (1) 및 화합물 (2)는 적합한 용매, 예컨대 N-메틸피롤리디논, 메탄올 또는 n-프로판올 중 적절한 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 또는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔으로 용해시킨다. 반응은 플라스크 또는 마이크로파 튜브 내에서 가열될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 수성 처리와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리될 수 있고, 수성 인산으로의 산 세척에 이어서 수성 나트륨 히드록시드의 수성 염기 세척 및 추가로 정제, 예컨대 실리카 겔 크로마토그래피 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC-키랄 AD)를 포함할 수 있다. 대안적으로, 수성 처리 후, 화학식 I의 화합물은 용매, 예컨대 메틸 tert-부틸 에테르 및 헥산의 75% 혼합물로부터 재결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0078] 화학식 I의 화합물의 염은 적절한 수성 산, 예컨대 4M 염산에서 화학식 I의 화합물을 용해시켜 제조될 수 있고, 감압 하에 농축에 의해서 분리될 수 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 산성 역상 크로마토그래피는 디히드로클로라이드 또는 트리플루오로아세이트 염을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0079] <반응식 2>



[0080]

[0081]

반응식 2에서, 대안적인 경로가 화학식 I의 화합물의 제조를 위해 기재되어 있다 (A는 미리 정의되어 있다). 이 합성 경로는 화합물 (16) 및 적절한 아민 사이의 아민 치환 반응을 포함하여 화학식 I의 화합물에 대해서 정의된 $-NR^4R^5$ 치환기를 제공한다. 화합물 (16)은 적절한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 술폭시드에서 용해된다. 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민이 첨가된다. 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 $-NR^4R^5$ 치환기에서 생성될 것인 적절한 아민이 첨가된다. 반응의 완료까지 50°C 근처에서 가열된다. 화학식 I의 화합물은 전통적인 방법, 예컨대 유기 추출물의 수성 처리, 농축, 및 크로마토그래피에 의해 분리된다.

[0082]

화합물 (16)은 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄에서 화합물 (17)을 용해시키고, 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민을 첨가하고, 0°C 근처로 냉각시켜서 제조된다. 메탄술포닐 클로라이드가 적가된다. 그 뒤에 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭시키고, 이어서 당업계에 공지된 전통적인 방법으로 화합물 (16)을 분리시킨다. 화합물 (16)을 정제 없이 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 반응식 1에 기재된 방법에 의해서 화합물 (18) ($n=1$ 내지 2) 및 화합물 (2)로부터 화합물 (17)을 제조할 수 있다. 화합물 (17)을 정제 없이 사용하여 화합물 (16)을 제조할 수 있다.

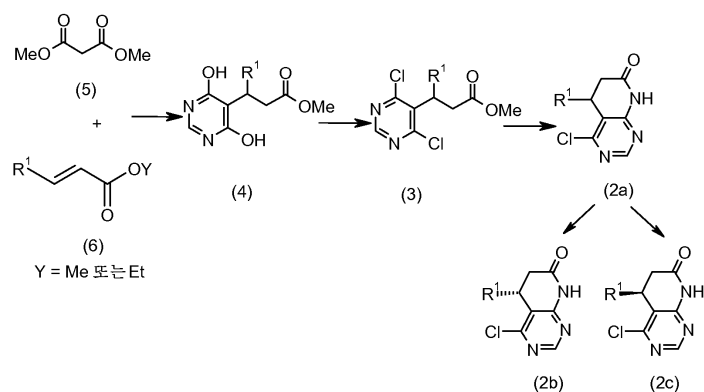
[0083]

생성된 화학식 I의 화합물이 라세미체인 경우, 당업계에 공지된 방법, 예컨대 키랄 크로마토그래피에 의해서 개별 거울상이성질체로 분리될 수 있다.

[0084]

화학식 I의 화합물의 개별 거울상이성질체의 키랄 순도는 HPLC (키랄팩 AD-H) 및 초유동체 크로마토그래피 (키랄 AD-H)에 의해서 두 개의 거울상이성질체를 비교하여 결정될 수 있다.

[0085] <반응식 3>



[0086]

[0087]

반응식 3에서, 화합물 (2a)의 라세미 혼합물의 거울상이성질체인 화합물 (2b) 및 (2c), 4-클로로-5- R^1 -6,8-디히드로-5H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온은 화합물 (5) 및 화합물 (6)으로 시작하는 일련의 반응에 의해서 제조될 수 있다. 화합물 (2a)는 수성 수산화암모늄 (20-30%) 또는 가열한 이소프로판올 중 암모니아 기체의 용액과 화합물 (3)을 합하여 제조된다. 화합물 (2a)는 냉수로 후속 세척 및 냉각 후 여과에 의해 분리될 수 있다. 키랄 크로마토그래피에 의한 화합물 (2a)의 추가의 분할은 화합물 (2b) 및 화합물 (2c)를 제공한다. 화합물 (2a), (2b) 또는 (2c)는 반응식 1 또는 반응식 2에서의 합성 경로를 따라서 사용되어 화학식 I의 화합물의 라세미체 또는 개별 거울상이성질체를 형성할 수 있다.

[0088]

대안적으로, 화합물 (2a)는 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 *tert*-부톡시카르보닐 *tert*-부틸 카르보네이트 및 4-

(디메틸아미노)피리딘을 사용하여 질소 보호기, 예컨대 *tert*-부톡시카르보닐 (BOC) 잔기에 의해 보호될 수 있다.

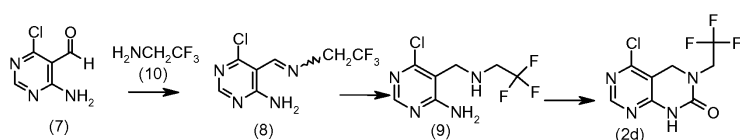
[0089] 키랄 크로마토그래피에 의한 라세미체의 후속 분리는 질소 BOC-보호 화합물 (2b) 및 (2c)를 제공한다. 당업계에 공지된 방법, 예컨대 디옥산 중 염산과 BOC-보호된 화합물 (2b, 2c)과의 반응에 의한 탈보호는 목적하는 단일 거울상이성질체를 제공한다.

[0090] 화합물 (3)은 화합물 (4)의 할로젠 치환 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (3)은 염기, 예컨대 N,N-디에틸아닐린 및 염소처리한 시약, 예컨대 포스포릴 클로라이드의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 톨루엔에서 용해된다. 반응 혼합물을 환류시킨 후, 화합물 (3)은 전통적인 방법, 예컨대 2염기성 인산칼륨의 3M 수용액으로의 수성 처리, 적절한 용매, 예컨대 메틸 *tert*-부틸 에테르로의 추출, 물로 유기 층의 세척, 및 진공 하에의 농축에 의해 분리될 수 있다.

[0091] 대안적으로, 화합물 (2a)는 합성되어 질소 보호기, 예컨대 2,4-디메톡시벤질 기를 포함할 수 있다. 화합물 (3)은 적합한 용매, 예컨대 디메틸포름아미드에서 처음으로 용해된다. 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 및 시약 2,4-디메톡시벤질아민이 첨가된다. 2,4-디메톡시벤질 중간체는 수성 처리와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리된다. 이 중간체는 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 가열 처리되어 염기, 예컨대 2,4-디메톡시벤질 보호된 화합물 (3)을 형성한다. 이 화합물은 반응식 1의 합성 중 수행되어 2,4-디메톡시벤질 보호된 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 2,4-디메톡시벤질 보호된 화학식 I의 화합물은 전통적인 방법에 의해 탈보호되어 라세미체를 제공하고, 이어서 키랄 크로마토그래피에 의해 개별 거울상이성질체를 분리한다.

[0092] 화합물 (4)는 마이클 (Michael) 첨가 반응에 이어서 계내에서 고리 형성 반응에 의해서 제조될 수 있다. 프로판디오산 디메틸 에스테르 (화합물 (5)) 및 화합물 (6)은 메탄올 용액 중의 나트륨 메톡시드 및 포름아미딘 아세테이트의 혼합물에 첨가된다. 화합물 (4)는 반응물의 pH를 3 근처로 조정하고, 여과시키고, 생성물을 냉각된 용매 혼합물, 예컨대 메탄올/물로 세척하는 전통적인 방법에 의해 분리될 수 있다.

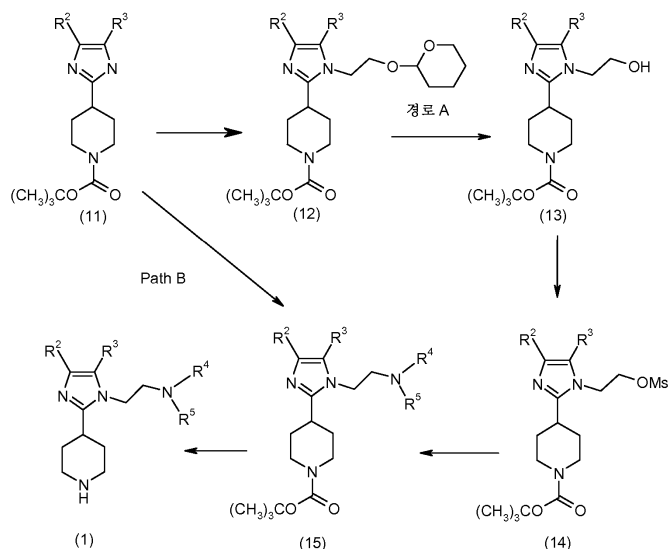
[0093] <반응식 4>



[0094]

[0095] 반응식 4에서, 화합물 (2d)는 시판되는 출발 물질, 예컨대 아민 (10), 2,2,2-트리플루오로에틸아민, 및 시판되는 알데히드, 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데히드 (7) 사이에서의 환원성 아미노화 반응으로 시작하는 일련의 반응에 의해 제조되어 용매 혼합물, 예컨대 티타늄 테트라이소프로폭시드의 존재 하에 메탄올 및 테트라히드로푸란 중 이민 (8)을 형성할 수 있다. 이민은 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 화합물 (8)을 용해시키고, 질소 하에 냉각시키고, 메탄술폰산 및 적합한 환원제, 예컨대 보란 *tert*-부틸아민을 첨가하여 감소된다. 아민 (9)는 염기성 수성 처리 및 진공 하에 유기부를 건조시켜서 분리된다. 화합물 (9)는 추가의 정제 없이 다음 반응에서 직접적으로 사용될 수 있다. 화합물 (2d)는 질소 하에 0°C 근처로 냉각시키고, 40°C 근처로 반응 혼합물을 밤새 후속 가열한 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 트리포스겐과 화합물 (9)를 반응시켜서 제조된다. 화합물 (2d)는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 유기 추출물의 수성 처리, 농축, 및 크로마토그래피에 의해서 분리된다. 화학식 I의 화합물은 반응식 1 및 2에서와 같이 화합물 (2d)를 이용하여 실현될 수 있다.

[0096] <반응식 5>



(15a) R^4 및 R^5 는 피롤리딘을 형성한다. OMs는 메틸술포닐옥시 기이다.

[0097]

[0098]

반응식 5에서, 화합물 (1)은 전통적인 방법, 예컨대 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 이소프로판올, 메탄올 또는 에탄올 중 디클로로메탄, 메탄올 또는 이소프로판올, 염화수소에서 임의로는 용해되는 화합물 (15)의 첨가에 의해 대응하는 *tert*-부톡시카르보닐 화합물 (15)의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 반응은 약 2시간 내지 18시간 동안 실온에서 50°C 근처의 온도 범위에서 수행될 수 있다. 전통적인 처리는 유리 염기, *n* HCl 또는 *n* 아세트이트 염으로서 화합물 (1)을 수득하기 위하여 휘발물질의 증발에 이어서 염기, 예컨대 2M 수성 수산화나트륨으로 선택적인 염기성화 단계, 용매, 예컨대 에틸 아세트이트로의 추출, 및 진공 하에의 농축을 포함할 수 있다.

[0099]

화합물 (15)는 화합물 (16)으로부터 화학식 I의 화합물의 제조를 위해 반응식 2에서 기재된 동일한 반응에 의해서 화합물 (14)로부터 제조될 수 있다.

[0100]

화합물 (14)는 화합물 (17)로부터 화합물 (16)의 제조를 위해서 반응식 2에서 기재된 동일한 반응에 의해서 화합물 (13)으로부터 제조될 수 있다.

[0101]

화합물 (13)은 합성 경로 A에 따른 화합물 (12)로부터 산 촉매된 탈보호 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (12)는 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서 용해된다. 산 촉매, 예컨대 수성 1N 염산이 첨가된다. 화합물 (13)은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 수성 처리에 의해 분리될 수 있다.

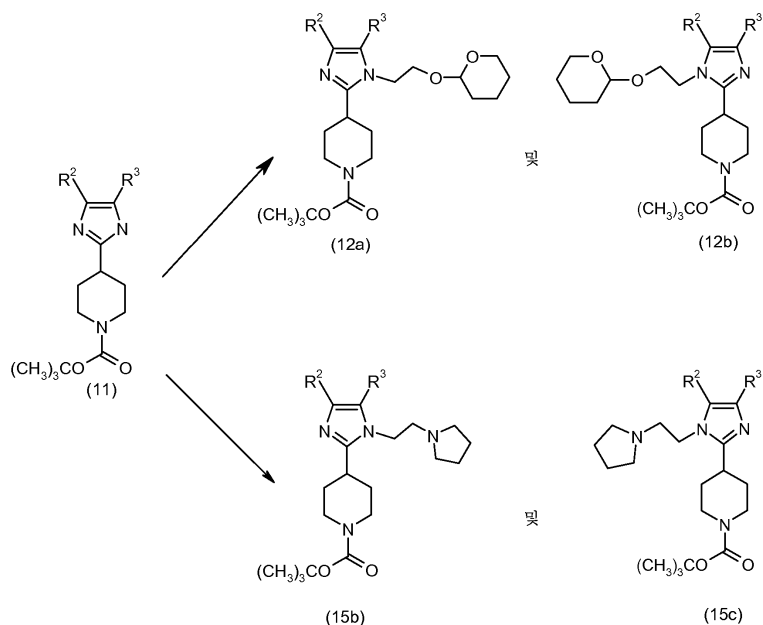
[0102]

화합물 (12)는 한 개의 구조 이성질체로서 얻어지고 구조 이성질체 (regioisomer)의 혼합물을 나타낼 수도 있다. 구조 이성질체 (12a) 및 (12b)의 합성 및 단리는 반응식 6에 나타나 있다. 화합물 (12)는 적합한 용매, 예컨대 염기를 갖는 디메틸 술폭시드, 예컨대 수산화칼륨 또는 칼륨 *tert*-부톡시드 중 화합물 (11)을 용해시켜서 제조될 수 있다. 아이오딘화나트륨은 임의로는 첨가될 수 있다. 2-(2-할로에톡시)테트라히드로피란이 반응에 첨가된다. 반응은 실온에서 약 4시간 동안 유지되거나, 또는 약 1시간 내지 12시간 동안 45°C 내지 50°C 근처로 가열될 수 있다. 화합물 (12)는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 수성 처리, 진공 하에의 농축 및 크로마토그래피에 의한 정제에 의해서 분리될 수 있다.

[0103]

대안적으로, 경로 B는 R^4 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리딘을 형성하는 화합물 (1)를 제공하기 위해 이어서 수행될 수 있다. 화합물 (15a)는 화합물 (11) 내지 화합물 (12)의 전환과 관련하여 상기 기재된 반응 조건을 사용하여 1-(2-클로로에틸)-피롤리딘 히드로클로라이드와 화합물 (11)을 반응시켜 제조될 수 있다. 화합물 (15a)는 한 개의 구조 이성질체로서 얻어지고, 구조 이성질체의 혼합물로도 나타낼 수 있다. 구조 이성질체 (15b) 및 (15c)의 합성 및 단리는 반응식 6에 나타낸다. BOC 보호기는 상기 기재된 바와 같은 전통적인 방법에 의해서 제거될 수 있다.

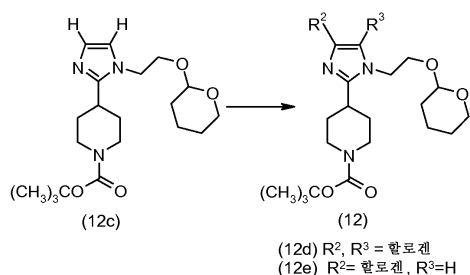
[0104] <반응식 6>



[0105]

[0106] 반응식 5에서와 같이 화합물 (11)을 알킬화하는 경우, 화합물 (12)의 구조 이성질체 (12a) 및 (12b), 및 화합물 (15a)의 구조 이성질체 (15b) 및 (15c) 각각은 반응식 6에 나타낸 바와 같이 다양한 비율로 형성될 수 있다. 몇몇 경우에서, 목적하는 이성질체 (12a) 또는 (15b)만이 수득된다. 다른 경우에서, 합성은 목적하는 화합물 (12a) 또는 (15b)를 지지하는 비율을 야기한다. 이 경우에, 추가의 정제는 선택적이고, 나중 단계에서 발생하여 작은 불순물을 제거한다. 그러나 화합물 (12a) 및 화합물 (12b) 또는 화합물 (15b) 및 화합물 (15c) 사이의 비율이 목적하는 이성질체에 대해서 우세하지 않는 경우, 정제가 필요하다. 목적하는 이성질체 (12a) 또는 (15b)를 분리하기 위한 정제는 적절한 용매, 예컨대 부탄디올을 갖는 이소프로필 알콜, 또는 메탄올 중 1M 또는 3M 염산 또는 에틸 아세테이트를 갖는 메탄올/에탄올 혼합물로부터 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화를 포함한다.

[0107] <반응식 7>

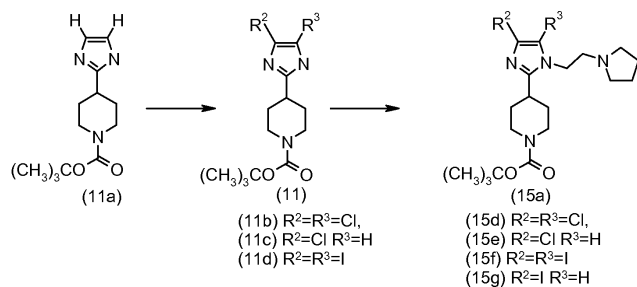


[0108]

[0109] 반응식 7에서, R² 및 R³의 도입은 화합물 (12c) 및 할로젠화제, 예컨대 N-브로모숙신이미드 사이의 할로젠화 치환반응에 의해서 달성되어서 디할로 (12d) 또는 모노할로 (12e) 치환된 화합물을 제공할 수 있다. 화합물 (12d) 및 (12e)는 합성, 예컨대 반응식 5에서 수행될 수 있다. 또한 화합물 (12d)는 R² 및 R³이 브로민인 경우, 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서 감소된 온도에서 n-부틸리튬과 화합물을 반응시키고, 이어서 이소프로필 알콜의 첨가에 의해서 화합물 (12e)로 변형될 수 있다.

[0110] 화합물 (12e)는 스즈키 (Suzuki) 커플링 반응 조건, 예컨대 아세트산팔라듐, 트리시클로헥실포스핀, 3염기성 인산칼륨 N-수화물 및 치환된 보론산으로 처리될 수 있다. 예를 들어 시클로프로필보론산의 경우, 브로민은 시클로프로필에 의해 치환될 것이다.

[0111] <반응식 8>



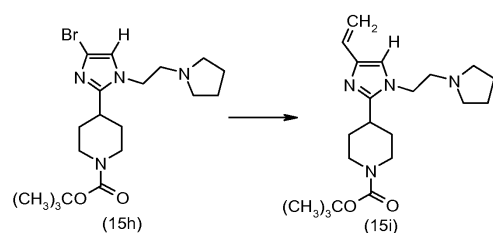
[0112]

[0113] 반응식 8에서, R^2 및 R^3 이 클로로 또는 아이오도인 경우, R^2 및 R^3 의 도입은 화합물 (11a) 및 할로젠화제, 예컨대 N-클로로숙신이미드, N-아이오도숙신이미드 또는 아이오딘 사이의 할로젠화 치환 반응에 의해서 달성되어 문헌에서 통상적으로 발견되는 반응 조건 하에서 디할로 (11b 또는 11d) 또는 모노할로 (11c) 치환된 화합물을 제공할 수 있다. 화합물 (11b) 및 (11c)는 컬럼 크로마토그래피에 의해서 동일한 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 화합물 (11d)는 수성 중황산나트륨의 용액에 반응 혼합물을 부어서 분리시켜서 황색 현탁액을 형성할 수 있고, 고체를 여과하고 세척한다. 화합물 (15d, 15e 및 15f)은 대응하는 화합물 (11)로부터 반응식 5에서 발견되는 합성을 따라서 제조될 수 있다.

[0114]

화합물 (15f)은 이소프로필마그네슘 클로라이드 및 2-메틸테트라히드로푸란의 존재 하에 모노-할로젠이탈되어 화합물 (15g)을 형성한다. 화합물 (15g)은 스즈키 커플링 반응 조건, 예컨대 아세트산팔라듐, 트리-*tert*-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트 및 치환된 보로네이트 에스테르, 예컨대 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (화합물 (38))으로 처리될 수 있고, 적절한 용매, 예컨대 나트륨 카르보네이트와 같은 염기를 갖는 디메틸설폭시드 중 반응식 16)에 따라서 제조될 수 있다. 생성된 3,6-디히드로-2H-피란-4-일 치환된 화합물은 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중 charcoal (charcoal) 상에서 팔라듐의 존재 하에 수소의 분위기 하에서 감소되어 화합물 (15)를 형성할 수 있고, 여기서 R^2 = 테트라히드로-2H-피란-4-일이다.

[0115] <반응식 9>



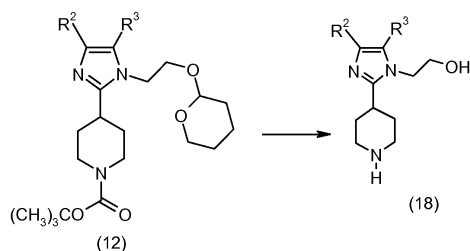
[0116]

[0117] 반응식 9에서, 화합물 (15h)는 염기, 전형적으로 3염기성 인산칼륨 N-수화물, 및 팔라듐 촉매, 전형적으로 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 또는 아세트산팔라듐, 및 디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판의 존재 하에 스즈키 커플링 반응 조건, 예컨대 보로네이트 에스테르 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란과 합하여 처리될 수 있다. 생성된 화합물 (15i)은 반응식 5에서와 같이 수행하여 화합물 (1)을 형성할 수 있다.

[0118]

대안적으로, 이 반응은 피롤리딘-에틸 치환된 화합물보다는 히드록시-에틸 치환된 화합물 (13) 상에서 수행될 수 있다. 생성된 알켄 화합물은 수소 분위기 하에서 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중 탄소 상에서 10% 팔라듐을 포함하는 수소화 조건으로 처리되어 알킬 치환된 화합물을 형성할 수 있다. 화합물은 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해서 여과에 의해 분리될 수 있고, 메탄올로 후속 세척되고, 진공 하에 농축될 수 있다.

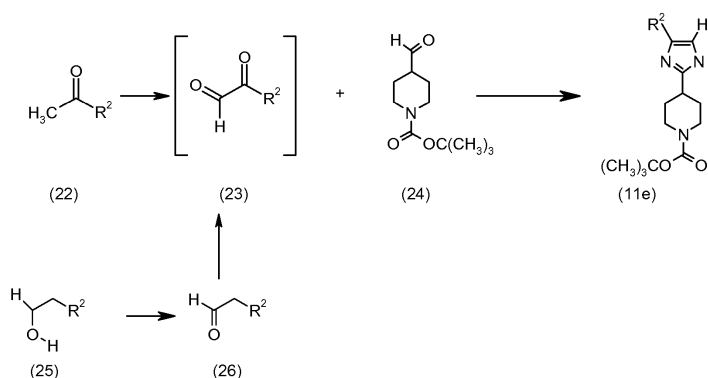
[0119] <반응식 10>



[0120]

[0121] 반응식 10에서, 화합물 (18)은 전통적인 탈보호 방법에 의해서 제조될 수 있다. 화합물 (12)는 적합한 용매, 예컨대 메탄올에서 용해되고, 디옥산 용액 중 4M 염산을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 화합물 (18)을 당업계에 공지된 방법, 예컨대 진공 하에 농축에 의해서 단리시켜서 nHCl 염으로서 화합물 (18)을 수득할 수 있다. 화합물 (18)은 반응식 2에서 이용되어서 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다.

[0122] <반응식 11>

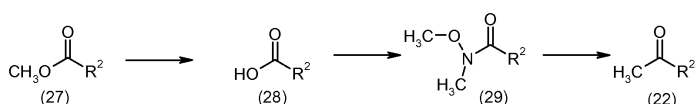


[0123]

[0124] 반응식 11에서, 화합물 (11e)는 화합물 (23)으로의 케톤 (22) 또는 알데히드 (26)의 산화 반응 및 암모니아, 화합물 (23) 및 화합물 (24)의 알데히드 잔기 사이의 축합 반응을 포함하는 두 단계 과정에 의해서 제조될 수 있다. 이산화셀레늄은 적합한 용매 혼합물, 예컨대 1,4-디옥산 및 산, 예컨대 아세트산을 포함하는 물에서 합한다. 케톤 (22) 또는 알데히드 (26)를 산화제에 첨가하고, 90℃ 근처에서 가열하고, 약 2 내지 18시간 교반하고, 여과시켜서 화합물 (23)을 수득하였다. 선택적인 처리는 셀라이트(등록상표)를 통한 여과, 진공 하에서 농축 및 용매, 예컨대 메탄올에서 잔류물의 용해를 포함할 수 있다. 화합물 (24)는 수산화암모늄 또는 아세트산암모늄과 함께 메탄올에서 용해시키고, 임의로는 0℃ 근처로 냉각시킨다. 화합물 (23)을 적가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 화합물 (11e)는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 여과, 수성 처리 및 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 분리될 수 있다. 선택적인 처리는 메틸 *tert*-부틸 에테르 및 물을 포함하는 메틸로 잔류물의 회석, 및 수성 인산의 첨가에 의한 2 근처로의 pH 조정, 수성 층 분리, 메틸 *tert*-부틸 에테르로 수성 층 세척, 나트륨 카르보네이트로 10 근처로의 pH 조정 및 에틸 아세테이트로의 최종 추출을 포함할 수 있다. 유기 층을 합하고, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 여과하고 진공 하에 농축시켜서 화합물 (11e)를 수득하였다.

[0125] 시판되지 않는 경우, 화합물 (25) 또는 (26)으로부터 출발하는 일련의 산화 반응에 의해서 화합물 (23)이 제조될 수 있다. 3,3,3-트리아세톡시-3-아이오도프탈리드를 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄에서 용해시켰다. 화합물 (25)를 동일한 용매에서 용해시키고, 산화제에 적가하였다. 약 4시간 후, 화합물 (26)을 당업계에 공지된 방법, 예컨대 셀라이트(등록상표)를 통한 여과, 티오황산나트륨 및 수산화나트륨으로의 수성 세척을 포함하는 수성 처리, 진공 하에서의 여과 및 농축에 의해서 분리될 수 있다.

[0126] <반응식 12>



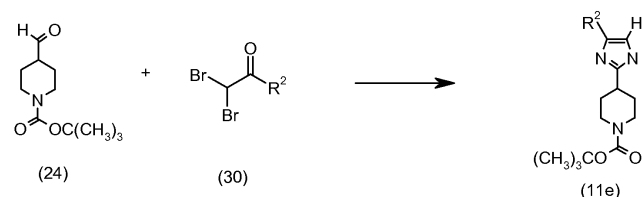
[0127]

[0128] 반응식 12에서, 화합물 (22)는 와인렙(Weinreb) 아미드의 형성을 포함하는 와인렙 케톤 합성에 이어서, 유기금속 친핵체와의 반응 및 가수분해에 의해서 제조되어 목적하는 케톤을 형성한다. 에스테르 (27)을 적절한 용매,

예컨대 메탄올에서 용해시키고, 염기, 예컨대 수산화나트륨을 첨가하였다. 산 (28)은 전통적인 방법, 예컨대 메틸 *tert*-부틸 에테르로의 수성 처리 및 수성 염산으로의 산 세척에 의해 분리될 수 있다. 고체는 정제 없이 다음 반응에서 수행될 수 있다. 와인렙 아마이드 (29)는 1,1'-카르보닐디이미다졸의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄에서 산 (28)의 교반 및 N, 0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 첨가에 의해서 제조된다. 와인렙 아마이드는 수성 염화암모늄 및 포화 수성 염화나트륨으로의 세척을 포함하는 수성 처리 및, 진공 하에서의 농축에 의해서 분리된다. 화합물 (29)는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수 있다. 다음 단계는 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서의 와인렙 아마이드의 용해, 0℃ 근처로의 냉각, 및 유기금속 친핵체, 메틸 마그네슘 클로라이드의 첨가를 포함한다. 이 복합체는 얼음/물 혼합물 또는 수성 염화암모늄으로 반응 혼합물을 부어서 가수분해된다. 메틸 *tert*-부틸 에테르를 포함하는 수성 처리 및 진공 하에서의 농축에 의해서 화합물 (22)를 제공한다. 화합물 (22)는 정제 없이 또는 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제 후 다음 단계에서 이용될 수 있다.

[0129] 화합물 (22)로의 대안적인 접근은 감소된 온도에서 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 이소프로필마그네슘 클로라이드 및 N, -0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드와 화합물 (27)과 반응하여 와인렙 아마이드를 형성하는 것을 포함한다.

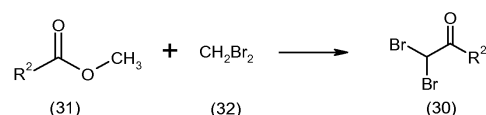
[0130] <반응식 13>



[0131]

[0132] 반응식 13에서, 화합물 (11e)는 화합물 (30)과 승온에서 물 중 아세트산나트륨과의 반응에 이어서 적절한 용매, 예컨대 메탄올 및 수성 수산화암모늄 중 화합물 (24)와의 반응에 의해서도 제조될 수 있다. 화합물 (11e)는 당 업계에 공지된 방법, 예컨대 수성 처리에 의해서 분리될 수 있고, 추가의 정제 없이 이용될 수 있다.

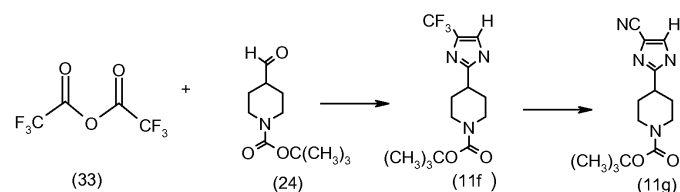
[0133] <반응식 14>



[0134]

[0135] 반응식 14에서, 화합물 (30)의 제조는 1,1-디브로모메탄 (32)의 음이온 형성으로 시작한다. 음이온의 형성은 문헌에서 통상적으로 발견되는 방법에 의해서 디이소프로필아민 및 n-부틸 리튬으로부터 리튬 디이소프로필아미드의 제조를 포함한다. 리튬 디이소프로필아미드의 형성 후, 화합물 (31) 및 화합물 (32)는 감소된 온도에서 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 교반되고, 감소된 온도를 유지하는 동안 리튬 디이소프로필아미드가 적가된다. 반응물은 수성 히드로클로라이드 산과 켄칭시키고, 이어서 용매, 예컨대 메틸 *tert*-부틸 에테르 및 헵탄으로 수성 처리한다.

[0136] <반응식 15>

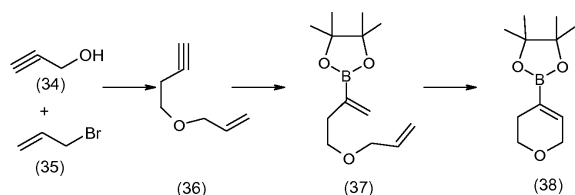


[0137]

[0138] 반응식 15에서, 화합물 (11f)의 합성은 무수물 (33)으로부터 시작하는 것으로서 나타낸다. 합성은 N-메틸-N-(메틸렌아미노)-메탄아민과 염기, 예컨대 2,6-루티딘과의 반응 및 감소된 온도에서 트리플루오로아세트산 무수물의 첨가에 의해서 (E)-(디메틸히드라조노)-1,1,1-트리플루오로-2-프로판-2-온을 형성하여서 달성한다. 중간체는 아세트산 및 아세트산암모늄에서 화합물 (24)와 반응하여 화합물 (11f)를 형성한다. 화합물 (11f)는 수산화암모늄에서 화합물 (11f)를 가열하고, 냉각하고 여과하여 고체를 분리시켜서 트리플루오로메틸 치환체를 시아노

치환체로 변형시켜서 화합물 (11g)로 추가로 변형될 수 있다.

[0139] <반응식 16>



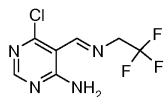
[0140]

[0141] 반응식 16에서, 화합물 (38)은 염기, 예컨대 수소화나트륨 및 용매, 예컨대 메틸 *tert*-부틸 에테르의 존재 하에 화합물 (34) 및 (35) 사이의 윌리엄슨(Williamson) 에테르 합성으로 시작하는 일련의 반응을 통해서 에테르 (36)을 형성하여 제조될 수 있다. 화합물 (36)은 표준 반응 조건으로 처리되어 보로네이트 에스테르 (37)을 형성한다. 이들 시약은 염화리튬, 일염화제일구리 및 비스(피나콜레이트)디보론 및 적합한 용매, 예컨대 디메틸 포름아미드를 포함할 수 있다. 화합물 (38)은 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 2nd 제너레이션 그룹스' 촉매를 이용하여 루테늄 촉매된 올레핀 복분해 (metathesis)에 의해서 제조될 수 있다. 화합물 (38)은 반응식 8에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물의 합성에서 이용될 수 있다.

[0142] 당업자는 화학식 I의 화합물에 있는 모든 치환기가 화합물의 합성에 이용되는 특정 반응 조건을 견디지는 못할 것임을 인지할 것이다. 이러한 잔기는 합성시 편리한 지점에서 도입할 수 있거나, 또는 필요에 따라 또는 바람직하게 보호한 다음 탈보호시킬 수 있다. 당업자는 또한 상기 보호기가 본 발명의 화합물의 합성 시 임의의 편리한 시점에서 제거될 수 있음을 인지할 것이다. 질소 보호기의 도입 및 제거 방법은 당업계에 잘 알려져 있다; 예를 들어, 문헌 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999)] 참조함. 게다가, 당업자는 많은 환경에서 잔기가 도입되는 순서가 중요하지 않음을 인지할 것이다. 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 필요한 단계의 구체적인 순서는 합성하고자 하는 특정 화합물, 출발 화합물, 및 치환된 중간체 및 생성물의 상대적 불안전성에 따라 좌우된다.

[0143] 제조예 1

[0144] (E,Z)-6-클로로-5-((2,2,2-트리플루오로에틸이미노)메틸)피리미딘-4-아민

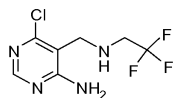


[0145]

[0146] 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데히드 (0.31 g, 1.94 mmol)의 용액을 티타늄 테트라(이소프로폭시드) (0.85 mL, 1.5 당량), 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (0.76 mL, 4.9 당량) 및 메탄올 (3.8 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2:1 수산화암모늄:물을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 회석하였다. 층을 분리하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (0.44 g, 96%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 239$ [M]⁺.

[0147] 제조예 2

[0148] 6-클로로-5-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)피리미딘-4-아민



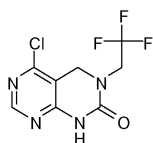
[0149]

[0150] (E,Z)-6-클로로-5-((2,2,2-트리플루오로에틸이미노)메틸)피리미딘-4-아민 (3.42 g, 14.35 mmol) 및 디클로로메탄 (34.8 mL)을 합하였다. 질소 하에 0°C로 냉각시켰다. 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 시린지를 통해 메탄술폰산 (2.30 mL, 2.4 당량)을 적가하였다. 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 디클로로메탄 (10 mL) 중 보란 *tert*-부틸아민 복합체 (1.86 g, 1.5 당량)의 용액을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 2:1 수산화암모늄:물을 첨가하고, 이어서 디클로로메탄으로 회석하였다. 층을 분리하였다.

무수 황산나트륨 상에서 유기부를 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 황색 고체 (2.39 g, 69%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 241 $[M]^+$.

[0151] 제조예 3

[0152] 5-클로로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온



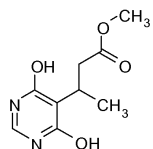
[0153]

[0154] 6-클로로-5-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)피리미딘-4-아민 (9.57 g, 39.78 mmol), 트리에틸아민 (5.50 mL, 2.0 당량) 및 디클로로메탄 (795 mL)을 합하였다. 질소 하에 0℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (228 mL) 중 트리포스젠 (11.85 g, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 40℃로 밤새 가열하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 9:1 디클로로메탄:메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (4.50 g, 42%)을 수득하였다.

[0155] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.25 (s, 2H).

[0156] 제조예 4

[0157] 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트



[0158]

[0159] 나트륨 메톡시드 (14.69 g, 0.85 당량)를 메탄올 (70 mL)에 첨가하였다. 프로판디올산 디메틸 에스테르 (36.64 mL, 320.00 mmol) 및 메틸 크로토네이트 (34.01 mL, 1.0 당량)의 혼합물을 첨가하면서 환류 하에 15 분에 걸쳐 가열하였다. 혼합물을 40 분 동안 환류시키고, 이어서 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 나트륨 메톡시드 (19.02 g, 1.1 당량), 메탄올 (70 mL) 및 포름아미딘 아세테이트 (39.98 g, 1.2 당량)의 혼합물을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 5 M 수성 염산을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 여과하여, 표제 화합물 (41.00 g, 60%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 213 $[M]^+$.

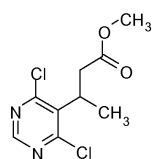
[0160] 하기 화합물을 본질적으로 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z $[M]^+$
5	메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)펜타노에이트	227
6	메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트	267

[0161]

[0162] 제조예 7

[0163] 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트



[0164]

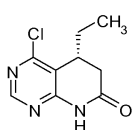
[0165] 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트 (41.00 g, 193.21 mmol)를 아세트니트릴 (95 mL)에 첨가하였다. 포스포릴 클로라이드 (39.50 mL, 2.2 당량)를 10 분에 걸쳐 적가하였다 (명백한 발열). 혼합물을 10 분

동안 교반하고, N,N-디에틸아닐린 (34.00 mL, 1.1 당량)을 10 분에 걸쳐 적가하였다 (명백한 발열). 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 인산칼륨 2염기성 수용액의 예비-냉각된 혼합물 (물 500 mL 중 336.52 g, 10 당량)에 서서히 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중 10% 에틸 아세테이트 → 헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (44.00 g, 55%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 249 [M]⁺.

[0166] 하기 화합물을 본질적으로 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
8	메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트	304
9	메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)펜타노에이트	263

[0167]
[0168] 제조예 10
[0169] (R)-4-클로로-5-에틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

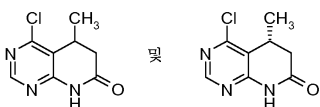


[0170]
[0171] 물 (95 mL) 중 28% 수산화암모늄 중에 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)펜타노에이트 (10.00 g, 38.01 mmol)를 용해시키고, 350 mL 튜브 내에 밀봉하였다. 반응 혼합물을 200℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 이어서 여과하고, 냉수로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜, 라세미체를 수득하였다. 키랄 분리 (키랄팩 AS-H, 100% 에탄올 (0.2 % 디메틸 에틸아민 함유))하여, 거울상이성질체 2 (3.19 g, 40%) (>99 % ee)로서의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES) m/z = 212 [M]⁺.

[0172] 하기 화합물을 본질적으로 (R)-4-클로로-5-에틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺	키랄 분리
11	(R)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	252	거울상이성질체 2 >99% ee 100% 에탄올 0.2% DMEA 키랄팩 AS-H

[0173]
[0174] 제조예 12 및 13
[0175] 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
[0176] 및
[0177] (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



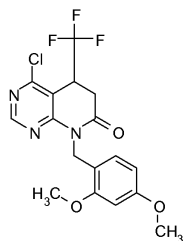
[0178]
[0179] 밀봉된 튜브에서 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트 (24.00 g, 96.35 mmol)를 30% 수성 수산화암모늄 (100.00 mL, 7.5 당량)에 첨가하였다. 밀봉하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 냉수로 세척하여, 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (11.35 g, 60%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 198 [M]⁺.

[0180] 키랄 분리 (키랄팩 AS, 에탄올 (0.2% 디메틸에틸아민 함유))하여, 거울상이성질체 2 (4.20 g, >99% ee)로서의

(R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 198 [M]^+$.

[0181] 제조예 14

[0182] 4-클로로-8-(2,4-디메톡시벤질)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

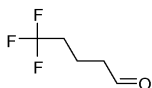


[0183]

[0184] 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (0.71 g, 1.98 mmol) 디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 1.1 당량), 2,4-디메톡시벤질아민 (0.32 mL, 1.05 당량) 및 디메틸포름아미드 (6 mL)를 합하였다. 50℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각되도록 하였다. 물로 희석하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 및 메틸 3-(4-클로로-6-(2,4-디메톡시벤질아미노)피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트의 혼합물을 오일로서 수득하였다. 조 혼합물 (0.78 g), 디이소프로필에틸아민 (0.63 mL) 및 에탄올 (7.8 mL)을 합하였다. 환류 하에 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되도록 하였다. 여과하고, 에탄올로 세정하여, 표제 화합물을 백색 고체 (0.43 g, 55%)로서 수득하였다.

[0185] 제조예 15

[0186] 5,5,5-트리플루오로펜탄알



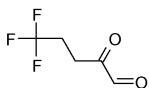
[0187]

[0188] 3,3,3-트리아세톡시-3-아이오도프탈리드 (17.91 g, 1.2 당량) 및 디클로로메탄 (95 mL)을 합하였다. 디클로로메탄 (238 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-1-펜탄알 (5.00 g, 35.18 mmol)을 질소 하에 적가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고; 디클로로메탄 50 mL와 합하고, 1:1 10% 티오황산나트륨:수성 수산화나트륨 (1N)로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일 (2.13 g, 43%)로서 수득하였다.

[0189] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

[0190] 제조예 16

[0191] 5,5,5-트리플루오로-2-옥소펜탄알



[0192]

[0193] 5,5,5-트리플루오로펜탄알 (2.01 g, 14.35 mmol), 1,4-디옥산 (10 mL), 이산화셀레늄 (1.62 g, 1.0 당량), 물 (0.51 mL) 및 아세트산 (0.69 mL)을 합하였다. 혼합물을 90℃에서 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 여과하고, 고체를 디옥산으로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합하여, 표제 화합물 (2.21 g, 100%)을 수득하였다.

[0194] GCMS $m/z = 154$.

[0195] 하기 화합물을 본질적으로 5,5,5-트리플루오로-2-옥소펜탄알에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺ 또는 [M+18] ⁺
17	2-시클로부틸-2-옥소아세트알데히드	112
18	2-옥소펜탄알	119
19	4-메톡시-2-옥소부탄알	117
20	4-메톡시-3,3-디메틸-2-옥소부탄알	145
21	4-메틸-2-옥소펜탄알	115

[0196]

[0197] 제조예 22

[0198] 1-메틸시클로부탄카르복실산



[0199]

[0200] 0℃에서, 헥산 중 2.5M n-부틸리튬 (281.91 mL, 2.4 당량)을 테트라히드로푸란 (900 mL) 중 디이소프로필아민 (99.70 mL, 2.4 당량)의 용액에 첨가하였다. 15 분 동안 교반하고, 이어서 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 시클로부탄산 (28.65 mL, 293.66 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 5℃에서 5 분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (18.47 mL, 1.0 당량)를 적가하였다. 2 일 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 10% 수성 염산을 사용하여 산성화시켰다. 수성 상을 에테르로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일 (15.77 g, 47%)로서 수득하였다.

[0201] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.84 (bs, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.42 (s, 3H).

[0202] 제조예 23

[0203] 1-(1-메틸시클로부틸)에타논



[0204]

[0205] 디에틸 에테르 중 1.6 M 메틸 리튬 (176.15 mL, 2.0 당량)을 디에틸 에테르 (500 mL) 중 1-메틸시클로부탄카르복실산 (15.77 g, 138.16 mmol)의 용액에 0℃에서 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 3 M 수성 염산에 부었다. 유기부를 포화 수성 중탄산나트륨에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일 (11.70 g, 76% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): δ

[0206] 2.38 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

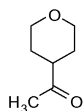
[0207] 하기 화합물을 본질적으로 1-(1-메틸시클로부틸)에타논에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	¹ H NMR
24	1-(4-메틸테트라히드로피란-4-일)에타논	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

[0208]

[0209] 제조예 25

[0210] 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논



[0211]

[0212] 디메틸포름아미드 (861 mL) 중 부탄산, 3-옥소-, 메틸 에스테르 (18.60 mL, 172.20 mmol), 비스(2-클로로에틸)에테르 (20.20 mL, 1.0 당량), 탄산칼륨 (52.42 g, 2.2 당량) 및 아이오딘화나트륨 (25.88 g, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시켰다. 추가의 탄산칼륨 (23.78 g) 및 아이오딘화나트륨 (25.88 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 가열하여, 이어서 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 메틸 4-아세틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (23.06 g)를 수득하였다.

[0213]

메틸 4-아세틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (23.06 g, 123.84 mmol)와 이소프로필 알콜 (124 mL) 및 물 (124 mL)을 합하였다. 황산 (33.00 mL, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 이틀 밤에 걸쳐 가열하였다. 냉각시키고, 반응 혼합물을 물 (1 L) 중 중탄산나트륨 (136 g)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 헥산 중 25% 에틸 아세테이트 → 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (7.39 g, 34%)을 수득하였다.

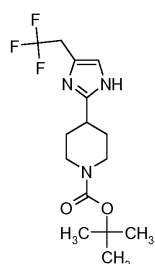
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

[0214]

[0215] 제조예 26

[0216]

tert-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0217]

[0218] 이산화셀레늄 (10.45 g, 94.15 mmol), 1,4-디옥산 (60 mL), 아세트산 (5 mL) 및 물 (5 mL)을 합하였다. 질소 하에 80℃로 가열하고, 이어서 4,4,4-트리플루오로부탄-2-온 (9.01 mL, 1.0 당량)을 서서히 적가하였다. 90℃에서 질소 하에 12 시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 오렌지색-적색 여과물을 수득하였다. 별도의 플라스크에 메탄올 (150 mL) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (20.08 g, 1.0 당량) 및 수산화암모늄 (117.84 mL, 10.0 당량)을 첨가하였다. 질소 하에 0℃로 냉각시켰다. 여과물을 첨가 깔대기를 통해 적가하였다. 실온으로 가온되도록 하고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축 건조시켰다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 4:1 헥산:에틸 아세테이트 → 2:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:2 헥산:에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 맑은 갈색 고체 (8.06 g, 26%)로서 수득하였다. MS (ES) *m/z* = 334 [M]⁺.

[0219]

하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
27	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	280
28	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메틸시클로부틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	320
29	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메틸시클로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	306
30	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로펜틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	320
31	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	294
32	<i>tert</i> -부틸 4-(4-부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	308
33	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	350
34	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로헥실-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	333

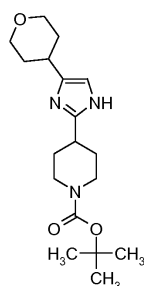
[0220]

[0221]

[0222]

제조예 35

tert-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0223]

[0224]

이산화셀레늄 (5.72 g, 51.54 mmol), 1,4-디옥산 (52 mL), 아세트산 (2.4 mL, 0.81 당량), 물 (2.4 mL) 및 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 (6.28 g, 1.0 당량)을 합하였다. 90℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시키고, 여과하고, 이어서 1,4-디옥산으로 세척하였다. 상기 여과액을 0℃에서 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (10.47 g, 1.0 당량), 메탄올 (78 mL) 및 30% 수성 수산화암모늄 (30.8 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 포화 수성 염화나트륨을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 층 9:1 디클로로메탄:이소프로필 알콜로 추가 추출하였다.

[0225]

이산화셀레늄 (0.91 g, 8.17 mmol), 1,4-디옥산 (8.3 mL), 아세트산 (0.4 mL, 0.81 당량), 물 (0.41 mL) 및 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 (1.00 g, 1.0 당량)을 합하였다. 90℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시키고, 여과하고, 이어서 1,4-디옥산으로 세척하였다. 상기 여과액을 0℃에서 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (1.66 g, 1.0 당량), 메탄올 (12.4 mL) 및 30% 수성 수산화암모늄 (4.9 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 포화 수성 염화나트륨을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 9:1 디클로로메탄:이소프로필 알콜로 추가 추출하였다.

[0226]

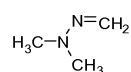
두 반응으로부터 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올 → 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (6.68 g, 35%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 336 [M]⁺.

[0227]

제조예 36

[0228]

N-메틸-N-(메틸렌아미노)메탄아민



[0229]

[0230]

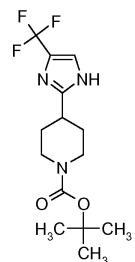
디메틸 히드라진 (10.63 mL, 139.77 mmol) 및 파라포름알데히드 (4.20 g, 0.33 당량)를 합하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 헵탄 (20 mL) 및 황산나트륨 (20 g)을 첨가하였다. 5 분 동안 교반하고, 이어서

황산나트륨을 여과하였다. 여과물을 짧은 경로 증류 기기로 증류시켜, 표제 화합물을 헵탄과의 75% w/w 용액 (10.3 g, 77%)으로서 수집하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (m, 2H), 2.80 (s, 6H).

제조예 37

tert-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



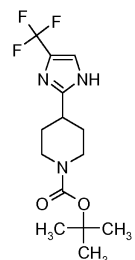
N-메틸-N-(메틸렌아미노)메탄아민 (1.30 g, 18.03 mmol)을 클로로포름 (100 mL)에 첨가하고, 이어서 2,6-루티딘 (3.2 mL, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (3.9 mL, 1.5 당량)을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 10 분 동안 교반하였다. 0.5 M 수성 HCl, 물 및 0.1 M 수성 나트륨 카르보네이트로 순차적으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조 (E)-3-(디메틸히드라조노)-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-온 (1.80 g)을 수득하였다.

아세트산 (8 mL) 중 중간체의 일부 (0.21 g, 1.25 mmol) 및 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (0.33 g, 1.24 당량), 및 아세트산암모늄 (3.0 g)을 첨가하였다. 80℃에서 12 시간 동안 가열하고, 이어서 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 10 분 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기부를 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.19 g, 28%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

제조예 37 (대안적)

tert-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



30℃에서 아세트산나트륨 (360.8 g, 2.0 당량)을 물 (3.54 L)에 첨가하였다. 1,1-디브로모-3,3,3-트리플루오로아세톤 (653.01 g, 1.10 mol)을 적가하였다. 혼합물을 90℃에서 질소 하에 1 시간 동안 가열하였다. *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (470.00 g, 2.0 당량)를 또 다른 플라스크 내의 메탄올 (10 L)에 30℃에서 첨가하였다. 28% 수성 수산화암모늄의 용액 (2.53 L, 8.18 당량)을 메탄올 용액에 첨가하였다. 제1 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 메탄올 용액에 45 분에 걸쳐 적가하였다. 질소 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하였다. 물 (2 L) 및 디클로로메탄 (6 L)을 첨가하고, 25℃에서 15 분 동안 교반하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 3회 (1 L x 3) 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중 2% 에틸 아세테이트의 용액 5 L를 첨가하고, 30℃에서 30 분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (618.0 g, 88%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.18 (s, 2 H), 2.98 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0242]

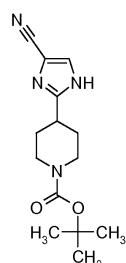
[0243] 하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) <i>m/z</i> [M] ⁺
38	<i>tert</i> -부틸 4-(4- <i>tert</i> -부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	308

[0244]

[0245] 제조예 39

[0246] *tert*-부틸 4-(4-시아노-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

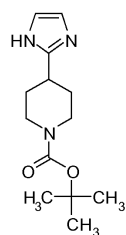


[0247]

[0248] *tert*-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.50 g, 4.70 mmol) 및 수산화암모늄 (90 mL)을 합하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2 일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되도록 하고, 이어서 부흐너(Buchner) 깔대기를 통해 여과하였다. 고체를 물 및 헥산으로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체 (1.08 g, 83%)로서 수득하였다. MS (ES) *m/z* = 221 [M]⁺.

[0249] 제조예 40

[0250] *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0251]

[0252] 수산화암모늄 (150 mL), *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (29.82 g, 139.81 mmol) 및 메탄올 (600 mL)을 합하였다. 에탄디알 (16.10 mL, 1.0 당량) (물 중 40 %)을 질소 하에 첨가하였다. 밤새 교반하였다. 이어서, 진공 하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 물로 희석하고, 이어서 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (33.30 g, 95%)을 수득하였다. MS (ES) *m/z* = 252 [M]⁺.

[0253] 하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
41	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	348
42	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	306
43	<i>tert</i> -부틸 4-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	266
44	<i>tert</i> -부틸 4-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	294
45	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	310
46	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	338
47	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	308

[0254]

[0255]

제조예 48 및 49

[0256]

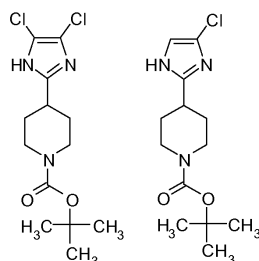
tert-부틸 4-(4,5-디클로로-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0257]

및

[0258]

tert-부틸 4-(4-클로로-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0259]

[0260]

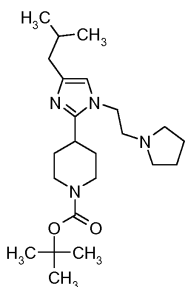
디클로로에탄 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.00 g, 23.87 mmol)를 첨가하였다. N-클로로숙신이미드 (3.19 g, 1.0 당량)를 첨가하였다. 실온에서 질소 하에 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 9:1 헥산:에틸 아세테이트 → 4:1 헥산:에틸 아세테이트 → 2:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2개의 주 스폿을 얻었다. 더 높은 R_f의 스폿을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-(4,5-디클로로-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.25 g, 29%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 321 [M]⁺. 더 낮은 값의 스폿을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르/클로로포름으로 슬러리화시키고, 이어서 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-(4-클로로-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.16 g, 17%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 286 [M]⁺.

[0261]

제조예 50

[0262]

tert-부틸 4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0263]

[0264]

디메틸 술폭시드 (30 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-이소부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.50 g, 4.88 mmol) 및 수산화칼륨 (1.65 g, 6.0 당량) (새로 분말화 함)을 합하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 45

℃로 가열하였다. 5 분 후, 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 (1.08 g, 1.3 당량)를 첨가하였다.

2 시간 후에 가열을 중단하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 황색 오일 (2.11 g, 100%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 405 $[M]^+$.

[0265]

하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다 (주 1: 4- 및 5-치환된 알킬화 이성질체의 믹스를 수득할 수 있었다. 몇몇 경우에서, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 이성질체를 수득할 수 있었다. 주 2: 시약 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 또는 2-(2-클로로에톡시)테트라히드로-2H-피란을 사용하여 2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸 화합물을 수득할 수 있었다):

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z $[M]^+$
51	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	445
52	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메틸시클로부틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	417
53	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	403
54	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	349
55	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메틸시클로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	403
56	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로펜틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	417
57	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로헥실-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	431
58	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	431
59	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시아노-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	374
60	<i>tert</i> -부틸 4-(4- <i>tert</i> -부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	405
61	<i>tert</i> -부틸 4-(4,5-디클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	417
62	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	408
63	<i>tert</i> -부틸 4-(4-프로필-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	422
64	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	477
65	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	464
66	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	448
67	<i>tert</i> -부틸 4-(4-메틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	394

[0266]

68	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소프로필-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	422
69	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(2-메톡시에틸)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	438
70	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로펜틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	448
71	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	462
72	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	466
73	<i>tert</i> -부틸 4-(4-클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	383
74	<i>tert</i> -부틸 4-(4-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	405
75	<i>tert</i> -부틸 4-(4-부틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	436
76	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	478
77	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	417

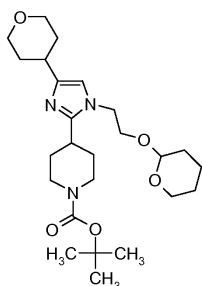
[0267]

[0268]

제조예 78

[0269]

tert-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0270]

[0271]

디메틸 술폭시드 (30 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.84 g, 17.40 mmol) 및 수산화칼륨 (5.91 g, 6.0 당량) (새로 분말화 함)을 합하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 45℃로 가열하였다. 15 분 후, 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (2.90 mL, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 계속하여 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다.

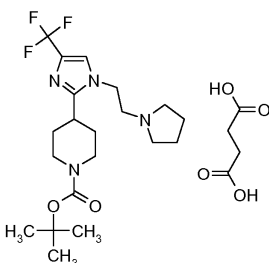
유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 헥산 중 50% 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 점성의 황색 오일 (6.94 g, 86%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 464 [M]^+$.

[0272]

제조예 79

[0273]

tert-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 숙시네이트

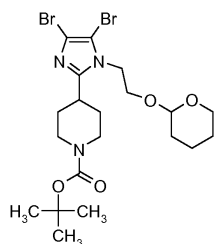


[0274]

[0275] 1-(2-클로로-에틸)-피롤리딘 클로라이드 (73.50 g, 1.15 당량)를 디메틸 술폭시드 (1.1 L) 중 *tert*-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (120.00 g, 375.79 mmol) 및 수산화칼륨 (54.82 g, 2.60 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음/물 (1.50 l)을 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (3x 500 mL)로 추출하였다. 유기부를 물 (2x 300 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 (300 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄 중 5% → 15% 이소프로필 알콜로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (122.00 g, 78%) 및 *tert*-부틸 4-(5-(트리플루오로메틸)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (14.00 g, 9%)의 혼합물을 수득하였다. 이소프로필 알콜 (470 mL)을 첨가하고, 70℃로 가열하였다. 75℃에서 예열된 이소프로필 알콜 (350 mL) 중 부탄디오산 (35 g, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 가열을 중단하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 이소프로필 알콜 (300 mL)로 세척하였다. 고체를 이소프로필 알콜 (500 mL) 중에 현탁시키고, 15 분 동안 교반하였다. 여과하고, 이소프로필 알콜 (500 mL) 중 고체를 한 번 더 15 분 동안 교반하고, 이어서 여과하여, 표제 화합물 (124.00 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 417$ [M]⁺.

[0276] 제조예 80

[0277] *tert*-부틸 4-(4,5-디브로모-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

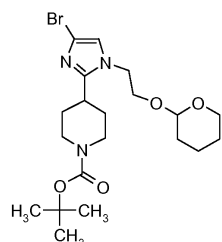


[0278]

[0279] 디클로로메탄 (1750 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (121.70 g, 320.69 mmol)를 첨가하였다. N-브로모숙신이미드 (114.15 g, 2.0 당량)를 첨가하였다. 실온에서 질소 하에 교반하였다. 90 분 후에 반응을 중단시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은-오렌지색 점착성 오일 (125.40 g, 73%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 538$ [M]⁺.

[0280] 제조예 81

[0281] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



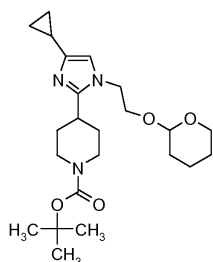
[0282]

[0283] 테트라히드로푸란 (1 L) 중 *tert*-부틸 4-(4,5-디브로모-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (46.00 g 85.61 mmol)를 첨가하였다. 질소 하에 -78℃로 냉각시켰다. 헥산 중 1.6 M 부틸리튬 (90.97 mL, 1.7 당량)을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 내부 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 65 분 후, 이소프로필 알콜 (50 mL)을 첨가하였다. 2 시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 포화 수성 염화암모늄으로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물

(43.00 g, 100%)을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 460 [M]^+$.

[0284] 제조예 82

[0285] *tert*-부틸 4-(4-시클로프로필-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

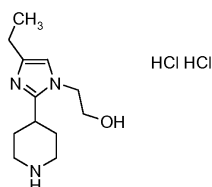


[0286]

[0287] 톨루엔 (18 mL) 및 물 (0.9 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.82 g, 3.97 mmol), 시클로프로필보론산 (0.44 g, 1.3 당량), 트리시클로헥실포스핀 (0.11 g, 0.1 당량) 및 인산칼륨 (2.95 g, 3.5 당량)를 첨가하였다. 질소로 5 분 동안 탈기시켰다. 아세트산팔라듐 (0.045 g, 0.05 당량)을 첨가하고, 90℃에서 밤새 가열하였다. 12 시간 후에 가열을 중단하였다. 물로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 0→20→50% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 1→3→5→7% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.61 g, 37%)을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 420 [M]^+$.

[0288] 제조예 83

[0289] 2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드



[0290]

[0291] *tert*-부틸 4-(4-에틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.70 g, 11.53 mmol), 디클로로메탄 (100 mL) 및 메탄올 (50 mL)을 합하였다. 염화수소 (20 mL) (디옥산 중 4 M)를 서서히 첨가하였다. 질소 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (3.40 g, 100%)을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 224 [M]^+$.

[0292] 하기 화합물을 본질적으로 2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
84	2-(4-메틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	210
85	2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	264
86	2-(4-부틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	252
87	2-(2-(피페리딘-4-일)-4-프로필-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	238
88	2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	280
89	2-(4-시클로프로필-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	236
90	2-(4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	294
90a	2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드	278

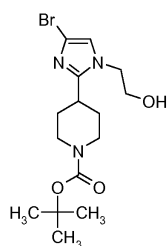
[0293]

[0294]

제조예 91

[0295]

tert-부틸 4-(4-브로모-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0296]

[0297]

tert-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.00 g, 10.91 mmol), 테트라히드로푸란 (150 mL) 및 1 M 수성 염산 (50 mL)을 합하고; 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 과량의 1M 수성 수산화나트륨에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 황색 발포체 (3.84 g, 94%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 376 [M]⁺.

[0298]

하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺ 또는 ¹ H NMR
92	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	338
93	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	380
94	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	364
95	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (DMSO, 400MHz) δ 6.70 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)
96	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소프로필-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카르복실레이트	338
97	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카르복실레이트	354
98	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로펜틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카르복실레이트	364
99	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일) 피페리딘-1-카르복실레이트	378
100	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로프로필-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	336
101	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	383

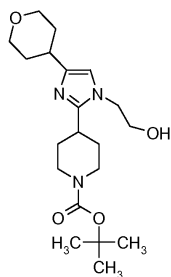
[0299]

[0300]

제조예 102

[0301]

tert-부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0302]

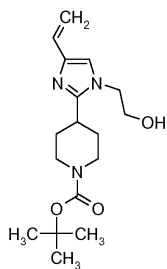
[0303]

tert-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.88 g, 14.84 mmol), 테트라히드로푸란 (136 mL) 및 1 N 수성 염산 (25 mL)을 합하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 합한 수성 층을 9:1 디클로로메탄:이소프로필 알콜로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 헥산 중 50% 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올 → 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (4.48 g, 79%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 380 [M]⁺.

[0304]

제조예 103

[0305] *tert*-부틸 4-(4-비닐-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

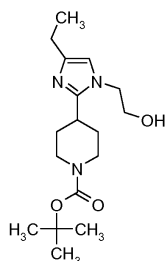


[0306]

[0307] 1,4-디옥산 (400 mL) 및 물 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (42.00 g, 112.22 mmol)를 첨가하였다. 3염기성 인산칼륨 N-수화물 (47.64 g, 2.0 당량) 및 디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판 (5.76 g, 0.12 당량)을 첨가하였다. 질소로 5 분 동안 탈기시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (30.25 mL, 1.5 당량)을 첨가하고, 이어서 추가로 10 분 동안 탈기시켰다. 아세트산팔라듐 (1.26 g, 0.05 당량)을 첨가하고, 120℃에서 밤새 환류시켰다. 12 시간 후에 가열을 중단하였다. 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 디클로로메탄 및 메탄올로 세척하였다. 진공 하에 농축 건조시켰다. 포화 수성 염화나트륨으로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 50→90% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 발포체 (20.50 g, 56%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 322 [M]^+$.

[0308] 제조예 104

[0309] *tert*-부틸 4-(4-에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

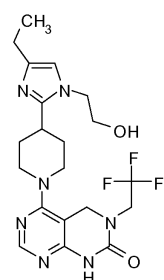


[0310]

[0311] 에탄올 (50 mL) 중 탄소 상 10% 팔라듐 (2.10 g)을 첨가하였다. 이어서, 에탄올 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-비닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (20.00 g, 62.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 질소를 통해 순환시키고, 3 회 진공 처리하고, 이어서 수소를 통해 순환시키고, 3 회 진공 처리하였다. 실온에서 1 대기압 수소 하에 교반하였다. 2 시간 후, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 메탄올로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜, 밝은 황색 고체를 표제 화합물 (20.00 g, 99%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 324 [M]^+$.

[0312] 제조예 105

[0313] 5-(4-(4-에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온



[0314]

[0315] 5-클로로-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.28 g, 1.05 mmol),

2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드 (0.38 g, 1.3 당량), 메탄올 (15 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (0.91 mL, 5.0 당량)을 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 150℃로 1 시간 동안 가열하였다. 10% 암모니아-메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 3:1 에틸 아세테이트/ 메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 발포체 (0.67 g, 70%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 454 $[M]^+$.

[0316]

하기 화합물을 본질적으로 5-(4-(4-에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

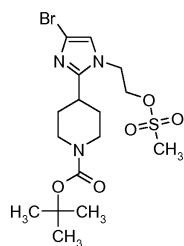
제조	화합물 이름	MS (ES) m/z $[M]^+$
106	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	385
107	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	371
108	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	425
109	(R)-4-(4-(4-부틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	467
110	(R)-4-(4-(4-부틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	413
111	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	453
112	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	439
113	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	441
114	(R)-4-(4-(4-시클로프로필-1-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	451
115	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	509
115a	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	399
115b	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	439
115c	(R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	455

[0317]

[0318]

제조예 116

[0319] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0320]

[0321] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(히드록시에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.84 g, 10.26 mmol), 디클로로메탄 (60 mL) 및 트리에틸아민 (4.29 mL, 3.0 당량)을 합하였다. 질소 하에 두고, 0℃로 냉각시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (0.95 mL, 1.2 당량)를 적가하였다. 15 분 후, 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (4.45 g, 96%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 452 $[M]^+$.

[0322] 하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z $[M]^+$
117	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	402
118	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	458
119	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	416
120	(R)-2-(4-에틸-2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	463
121	2-(4-에틸-2-(1-(7-옥소-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	532
122	(R)-2-(4-메틸-2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	449
123	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	503
124	<i>tert</i> -부틸 4-(4-메틸-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	388
125	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소프로필-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	416
126	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(2-메톡시에틸)-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	433
127	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로헥실-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	442
128	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	456

[0323]

129	<i>tert</i> -부틸 4-(4-시클로프로필-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	414
130	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	443
131	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	442
132	(R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-부틸-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	545
133	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-부틸-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	491
134	(R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	531
135	(R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-에틸-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	517
136	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	519
137	(R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	529
138	(R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	587
138a	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-프로필-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	477
138b	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	517
138c	(R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술폰네이트	533

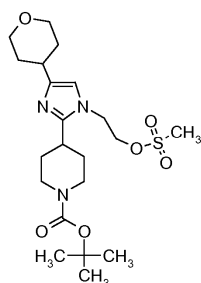
[0324]

[0325]

제조예 139

[0326]

tert-부틸 4-(1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



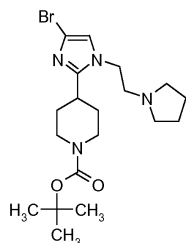
[0327]

[0328]

디클로로메탄 (72 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.40 g, 11.60 mmol) 및 트리에틸아민 (4.9 mL, 3.0 당량)을 합하였다. 0℃로 냉각시키고, 메탄술폰닐 클로라이드 (1.1 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 1 시간 후, 추가의 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (5.05 g, 95%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 458 [M]⁺.

[0329] 제조예 140

[0330] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0331]

[0332] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(메틸술폰닐옥시)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.45 g, 9.84 mmol), 디메틸포름아미드 (25 mL) 및 피롤리딘 (2.46 mL, 3.0 당량)을 질소 하에 합하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (4.12 g, 98 %)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 427 [M]⁺.

[0333] 하기 화합물을 본질적으로 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
141	<i>tert</i> -부틸 4-(4-프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	391
142	<i>tert</i> -부틸 4-(4-메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	363
143	(S)- <i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	407
144	(R)- <i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	407
145	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	351
146	<i>tert</i> -부틸 4-[1-[2-(시클로펜틸아미노)에틸]-4-에틸-이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트	391
147	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-시클로펜틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	419
148	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	419
149	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	435
150	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	433
151	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(시클로프로필메틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	377
152	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	393
153	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	377
154	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1-(2-(이소프로필아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	365
155	<i>tert</i> -부틸 4-(4-이소프로필-1-(2-(이소프로필아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	379
156	<i>tert</i> -부틸 4-[4-시클로프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	389
157	<i>tert</i> -부틸 4-[4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	391

[0334]

158	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(시클로부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	417
159	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	392
160	<i>tert</i> -부틸 4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	377
161	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(2-메톡시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	407
162	<i>tert</i> -부틸 4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	435
163	<i>tert</i> -부틸 4-(4-에틸-1-(2-(테트라히드로피란-4-일아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트	407

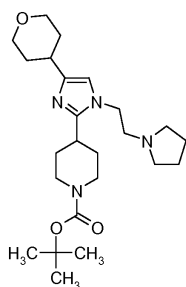
[0335]

[0336]

제조예 164

[0337]

tert-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0338]

[0339]

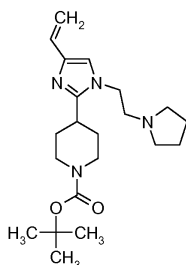
tert-부틸 4-(1-(2-(메틸술폰옥시)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.02 g, 4.42 mmol), 피롤리딘 (1.1 mL, 3.0 당량) 및 디메틸포름아미드 (19 mL)를 합하였다. 반응 혼합물을 50℃로 밤새 가열하였다. 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기부를 물로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 에틸 아세테이트 → 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일 (1.79 g, 93%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 433 [M]⁺.

[0340]

제조예 165

[0341]

tert-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-비닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0342]

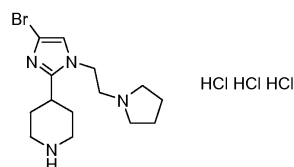
[0343]

1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.26 g, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 3염기성 인산칼륨 N-수화물 (0.26 g, 2.0 당량) 및 디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판 (0.036 g, 0.15 당량)을 첨가하였다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.22 mL, 2.05 당량)을 첨가하고, 10 분 동안 탈기하였다. 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (0.03 g, 0.06 당량)을 첨가하고, 150℃에서 1 시간 동안 환류시켰다. 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축 건조시켰다.

25% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체 (0.14 g, 38%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 375 [M]⁺.

[0344] 제조예 166

[0345] 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드



[0346]

[0347] *tert*-부틸 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.80 g, 1.87 mmol), 디클로로메탄 (20 mL), 메탄올 (8 mL) 및 디옥산 중 4M 염산 (9.36 mL, 20.0 당량)을 질소 하에 합하고, 실온에서 교반하였다. 1.5 시간 후, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (0.82 g, 100%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 327 [M]⁺.

[0348] 하기 화합물을 본질적으로 4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다 (일부 경우에, 염기성 후처리에 의해 유리 염기를 수득하였다):

제조	화합물 이름	MS (ES) m/z [M] ⁺
167	4-(4-프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	291
168	4-(4-메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	263
169	4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트)	345
170	4-(4-(1-메틸시클로부틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 디히드로클로라이드	317
171	4-(4-(2-메톡시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트)	307
172	4-(4-시클로부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	303
173	4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	249
174	N-(2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)시클로펜타민	290
175	4-(4-(1-메틸시클로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	302
176	N-(2-(4-시클로펜틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)-2-메틸프로판-2-아민	319
177	2-메틸-N-(2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸)프로판-2-아민	319
178	2-메틸-N-(2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)프로판-2-아민 트리히드로클로라이드	335
179	2-메틸-N-(2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸)프로판-2-아민 트리히드로클로라이드	333
180	N-(2-(4-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)-2-메틸프로판-2-아민	293

[0349]

181	4-(4-시클로펜틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 히드로클로라이드	317
182	4-(4-시클로헥실-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	330
183	N-(2-(4-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)프로판-2-아민 트리히드로클로라이드	279
184	4-(4-시클로프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	289
185	4-(4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	291
186	N-(2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸)시클로부탄아민	317
187	4-(4-비닐-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리(2,2,2-트리플루오로아세트레이트)	275
188	2-(피페리딘-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-4-카르보니트릴 트리히드로클로라이드	274
189	4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	305
190	4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	331
191	4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	277
192	4-(4-tert-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	305
193	N-(2-(4-시클로프로필-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)-2-메틸프로판-2-아민	291
194	N-(2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)-2-메틸프로판-2-아민 트리히드로클로라이드	279
195	4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	335
196	4-(4,5-디클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	317
197	4-(4-클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	283
198	4-(4-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	305
199	N-(2-(4-에틸-2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)에틸)테트라히드로피란-4-아민 트리히드로클로라이드	307
200	4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드	317

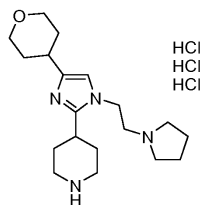
[0350]

[0351]

[0352]

제조예 201

4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘



[0353]

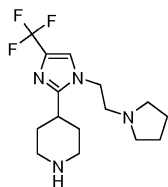
[0354]

tert-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.74 g, 4.03 mmol), 디클로로메탄 (53 mL) 및 메탄올 (21 mL)을 합하였다. 1,4-디옥산 중 4 M 염화수소 (10.4 mL, 10.3 당량)를 첨가하였다. 1 시간 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (1.67 g, 94%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 333 $[M]^+$.

[0355]

제조예 202

[0356] 4-(4-트리플루오로메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘

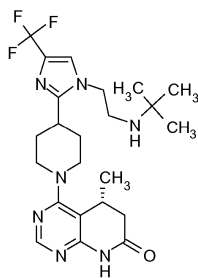


[0357]

[0358] 메탄올 (720 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 숙시네이트 (120 g, 224.48 mmol)를 37% 수성 염화수소 (76.08 mL, 4 당량)에 실온에서 첨가하였다. 용액을 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 물 500 mL를 첨가하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (200 mL)로 세척하였다. 0℃에서 6M 수성 수산화나트륨을 사용하여 수용액을 염기성화시켰다. 에틸 아세테이트 (4x200 mL)로 추출하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (68 g, 96%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 317 [M]⁺.

[0359] 실시예 1

[0360] (R)-4-(4-(1-(2-(*tert*-부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



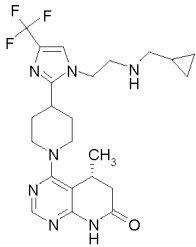
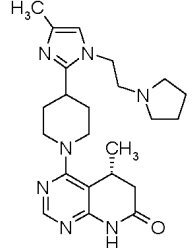
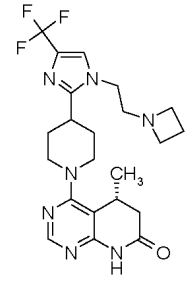
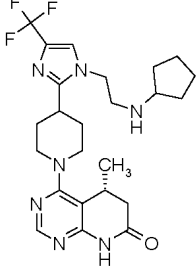
[0361]

[0362] 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 (R)-2-(2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술포네이트 (0.50 g, 0.99 mmol), *tert*-부틸아민 (0.52 mL, 7.1 당량) 및 트리에틸아민 (0.69 mL, 5.0 당량)을 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서 48 시간 동안 50℃로 가열하였다. 용액을 포화 수성 염화나트륨으로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 첨가하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 20% 에탄올/아세톤으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.27 g, 55%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 480 [M]⁺.

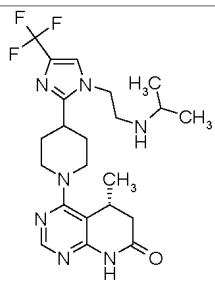
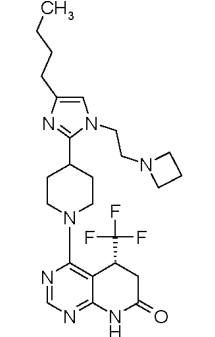
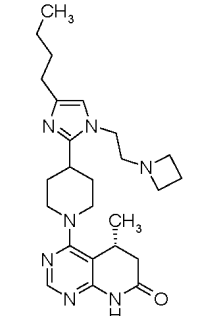
[0363] 하기 화합물을 본질적으로 (R)-4-(4-(1-(2-(*tert*-부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다 (실시예 3에 대한 대안적인 정제; 반응 혼합물을 농축시키고, 이소프로판올로부터 여과하여, 목적하는 생성물을 메실레이트 염으로서 수득하였다):

실시예	화합물 이름	구조	MS (ES) m/z [M] ⁺
2	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		424
3	(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 메탄술포네이트		438
4	5-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온		507
5	(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(tert-펜틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		494

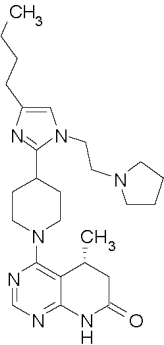
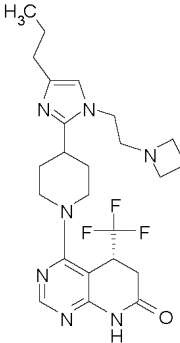
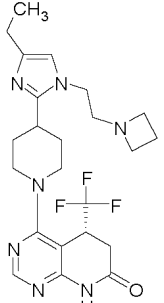
[0364]

6	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로프로필메틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478
7	(R)-5-메틸-4-(4-(4-메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		424
8	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		464
9	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로펜틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		492

[0365]

10	(R)-4-(4-(1-(2-(이소프로필아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		466
11	(R)-4-(4-(1-(2-(아세트티딘-1-일)에틸)-4-부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		506
12	(R)-4-(4-(1-(2-(아세트티딘-1-일)에틸)-4-부틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		452

[0366]

13	(R)-5-메틸-4-(4-(4-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		466
14	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		492
15	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478

[0367]

16	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		480
17	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		490
18	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		548

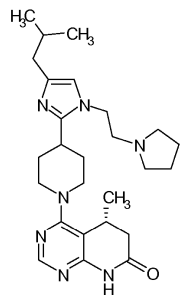
[0368]

18a	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		438
18b	(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478
18c	(R)-4-(4-(4-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		508

[0369]

[0370] 실시예 19

[0371] (R)-4-(4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0372]

[0373] 마이크로파 튜브에 (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.23 g, 1.18 mmol), 4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드 (0.64 g, 1.3 당량), N-메틸피롤리딘 (10 mL) 및 디소프로필에틸아민 (1.65 mL, 8.0 당량)을 첨가하였다. 크림프 캡으로 밀봉하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 200℃에서 40 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 에틸 아세테이트 → 5% 메탄올/에틸 아세테이트 → 3%→5%→7%→10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.13 g, 23%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 466 $[M]^+$.

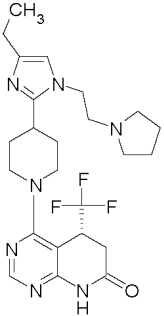
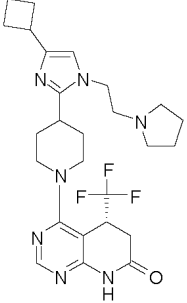
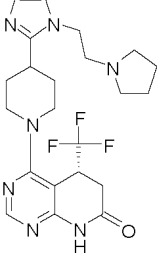
[0374] 하기 화합물을 본질적으로 (R)-4-(4-(4-이소부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다 (대안적인 정제; 유리 염기를 1,4-디옥산 중 4 M 염산으로 처리하고, 이어서 진공 하에 농축시켜, 디히드로클로라이드 염을 수득하였다. 제2 대안으로서, 유리 염기를 산성 역상 크로마토그래피로 추가 정제하고; 순수한 분획을 진공 하에 농축시켜 디히드로클로라이드 또는 트리플루오로아세이트 염을 수득하였다):

실시예	화합물 이름	구조	MS (ES) m/z [M] ⁺
20	(R)-5-메틸-4-(4-(4-프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		452
21	(R)-4-(4-(4-메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478
22	(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온; 2,2,2-트리플루오로아세트산		506

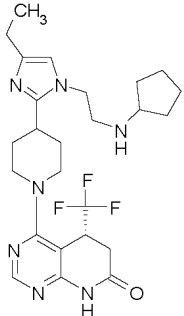
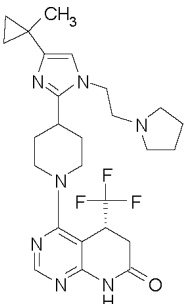
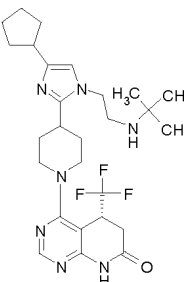
[0375]

23	(R)-4-(4-(4-(1-메틸시클로부틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		532
24	(R)-5-메틸-4-(4-(4-(1-메틸시클로부틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478
25	(R)-4-(4-(4-(2-메톡시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온; 2,2,2-트리플루오로아세트산		468

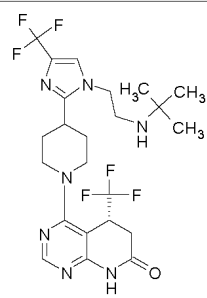
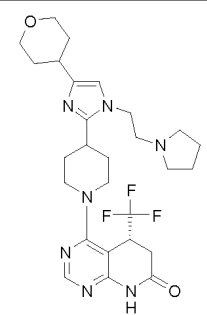
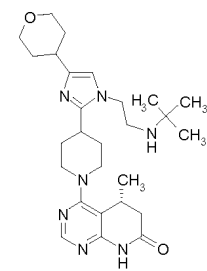
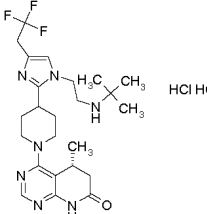
[0376]

26	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		492
27	(R)-4-(4-(4-시클로부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		518
28	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		464

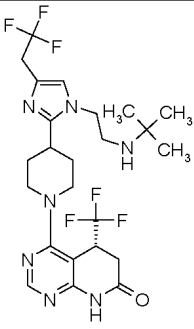
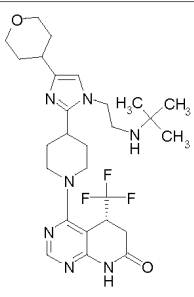
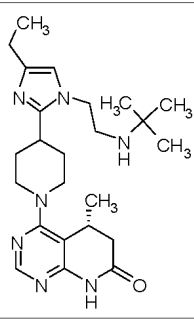
[0377]

29	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로펜틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		506
30	(R)-4-(4-(4-(1-메틸시클로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		518
31	(R)-4-(4-(1-(2-(tert-부틸아미노)에틸)-4-시클로펜틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		534

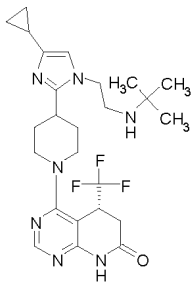
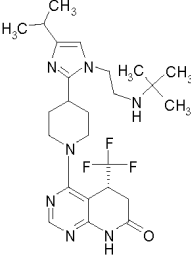
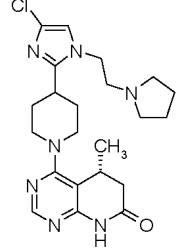
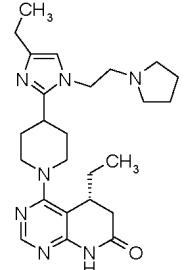
[0378]

32	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		534
33	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		548
34	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		496
35	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)이미다졸-2-일)-1-피페리딜)-5-메틸-6,8-디히드로-5H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온 디히드로클로라이드		494

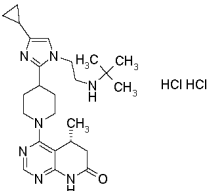
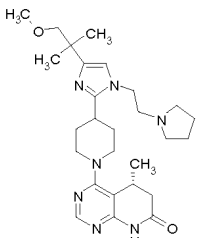
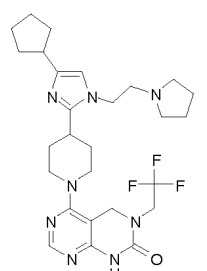
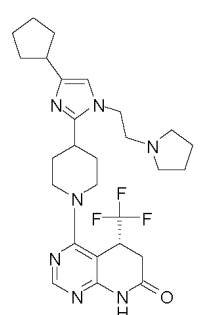
[0379]

36	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		548
37	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		550
38	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		440

[0380]

39	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		506
40	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		508
41	(R)-4-(4-(4-클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		444
42	(R)-5-에틸-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		452

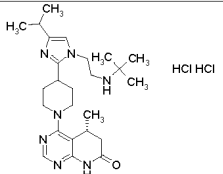
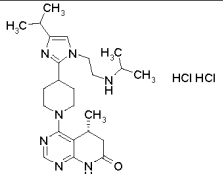
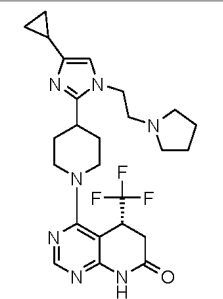
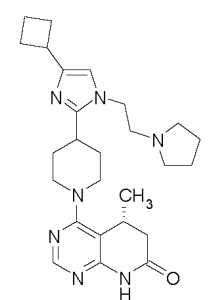
[0381]

43	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 디히드로클로라이드		452
44	(R)-4-(4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		496
45	5-(4-(4-시클로펜틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온		547
46	(R)-4-(4-(4-시클로펜틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		532

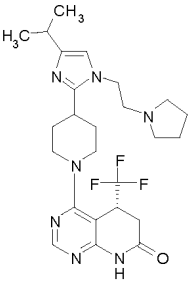
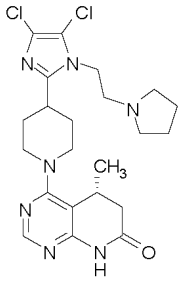
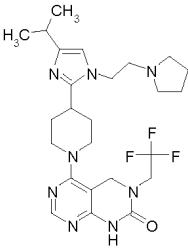
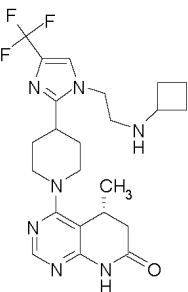
[0382]

47	(R)-4-(4-(4-시클로헥실-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		492
48	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 디히드로클로라이드		492
49	(R)-5-메틸-4-(4-(4-(1-메틸시클로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		464
50	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		546

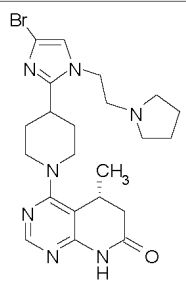
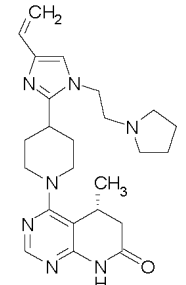
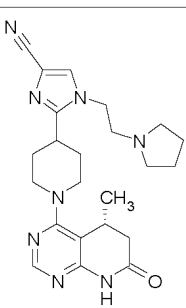
[0383]

51	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 디히드로클로라이드		454
52	(R)-4-(4-(4-이소프로필-1-(2-(이소프로필아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 디히드로클로라이드		440
53	(R)-4-(4-(4-시클로프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		504
54	(R)-4-(4-(4-시클로부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		464

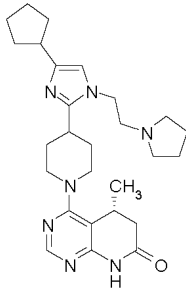
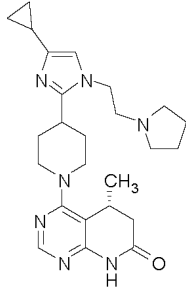
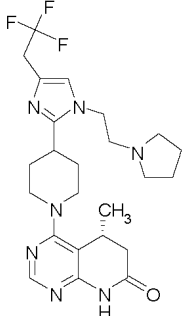
[0384]

55	(R)-4-(4-(4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		506
56	(R)-4-(4-(4,5-디클로로-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		479
57	5-(4-(4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온		521
58	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로부틸아미노)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478

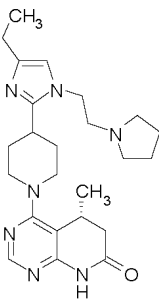
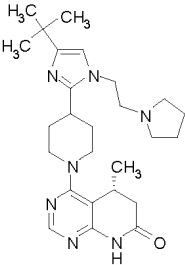
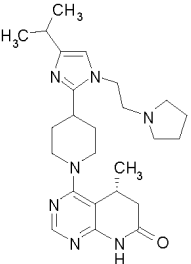
[0385]

59	(R)-4-(4-(4-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		488
60	(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-비닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		436
61	(R)-2-(1-(5-메틸-7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-4-카르보니트릴		435

[0386]

62	(R)-4-(4-(4-시클로펜틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		478
63	(R)-4-(4-(4-시클로프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		450
64	(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		492

[0387]

65	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		438
66	(R)-4-(4-(4-tert-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		466
67	(R)-4-(4-(4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		452

[0388]

68	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		532
69	(R)-4-(4-(4-부틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		520
70	(R)-4-(4-(4-프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		506

[0389]

71	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		468
72	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-에틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		508

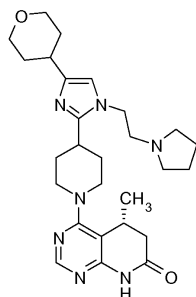
[0390]

[0391]

실시예 73

[0392]

(R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0393]

[0394]

4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드 (300 g, 1.0 당량), (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (146.2 g, 1.0 당량) 및 n-프로판올 (3.0 L)을 12-L 반응 플라스크에 채웠다. 반응 혼합물을 교반하고, 1,8-디아자비시클로 [5.4.0] 운데크-7-엔 (394.3 g, 3.5 당량)을 10 분에 걸쳐 참가하였다. 반응물을 90℃로 8 시간 동안 가열하고, 12 시간에 걸쳐 실온으로 냉각되도록 하였다. n-프로판올을 n-부틸 아세테이트로 대체하여 3-L의 총 부피 및 11% (w/w)의 잔류 n-프로판올 함량이 되도록 하였다. 유기 용액을 50 내지 60℃로 가열하고, 염수 (2.25 L)로 세척하였다. 수성 상을 n-부틸 아세테이트 (1.5 L)로 역 추출하고, 유기 층을 합하였다. 50 내지 60℃에서 합한 유기 층을 물 (2 x 450 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 활성화 차콜 (75 g, 0.25 당량)을 첨가하고, 50 내지 60℃에서 30 분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 n-부틸 아세테이트 (1.5 L)로 세정하였다. 물 (1 L)로 세척하고, 유기 상을 분리하고, 유기 상을 공비 건조시켜 물을 제거하였다. 50 내지 60℃에서, 헵탄 (3.0 L)을 첨가하고, 40℃로 냉각시키고, 시드 결정을 첨가하였다. 슬러리를 약 12 시간에 걸쳐 실온으로 냉각되도록 하였다. 0 내지 5℃로 냉각시키고, 슬러리를 여과하고, 헵탄 (2x900 mL)으로 세척하였다. 진공 하에 건조시키고, (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 백색 고체 (365.3 g, 64%)로서 단리하였다. MS (ES) m/z = 494 $[M]^+$.

[0395]

실시예 74 및 75

[0396]

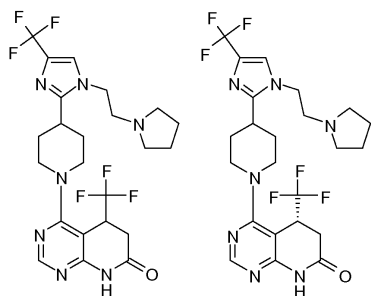
4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0397]

및

[0398]

(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0399]

[0400]

밀봉된 용기에서 4-클로로-8-(2,4-디메톡시벤질)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.65 g, 1.62 mmol), 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드 (0.76 g, 1.1 당량), N-메틸피롤리딘 (20 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (1.69 mL, 6.0 당량)을 합하였다. 220℃에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 1→10% 메탄올/디클로로메탄 구배로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조 8-(2,4-디메톡시벤질)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (조 물질)을 수득하였다.

[0401] 마이크로파 튜브에서 보호된 조 중간체 (1.10 g, 이론치) 및 트리플루오로아세트산 (5.00 mL, 41 당량)을 합하였다. 튜브를 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 10 분 동안 가열하였다. 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 5→20% 메탄올/디클로로메탄 구배로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 라세미체 (0.70 g, 82%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 532 [M]⁺.

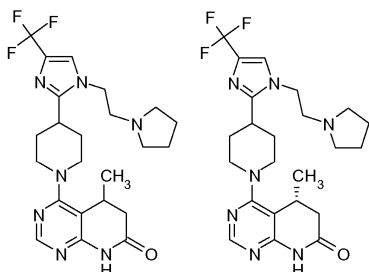
[0402] 키랄 분리 (키랄팩 AD-H, 30% 에탄올/70% CO₂ (0.2% 이소프로필아민 함유))하여 거울상이성질체 1 (>99% ee) 및 거울상이성질체 2 (>99 % ee)로서의 (R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 수득하였다. 화합물 둘 다에 대한 MS (ES) m/z = 532 [M]⁺.

[0403] 실시예 76 및 77

[0404] 5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0405] 및

[0406] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

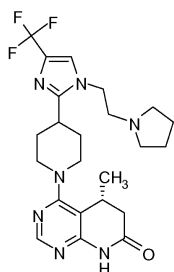


[0407]

[0408] 마이크로파 튜브에 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.22 g, 1.11 mmol), 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드 (0.57 g, 1.2 당량), N-메틸피롤리돈 (10 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (1.16 mL, 6.0 당량)을 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 200℃에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 1→10% 메탄올/디클로로메탄 구배로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 라세미체 (0.19 g, 36%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 478 [M]⁺. 키랄 분리 (키랄팩 AD-H, 30% 에탄올/70% CO₂ (0.2% 이소프로필아민 함유))하여 거울상이성질체 1 (>99% ee) 및 거울상이성질체 2 (>99 % ee)로서의 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 수득하였다. 화합물 둘 다에 대한 MS (ES) m/z = 478 [M]⁺.

[0409] 실시예 78

[0410] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0411]

[0412]

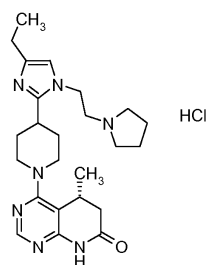
N-메틸피롤리딘은 (86 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (28.30 g, 143.20 mmol), 4-(4-트리플루오로메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 (49.83 g, 1.10 당량) 및 트리에틸아민 (43.47 g, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃로 가열하였다. 2 시간 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 교반하면서 반응 혼합물을 얼음/물 (500 mL)에 부었다. 에틸 아세테이트 (4x200 mL)로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 헥산 중에 현탁시키고, 30 분 동안 교반하였다. 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 헥산 중 75% 메틸 *tert*-부틸 에테르 (800 mL)를 첨가하고, 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 여과하고, 헥산 중 75% 메틸 *tert*-부틸 에테르 (200 mL)로 세척하고, 40℃에서 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (48.00 g, 70%)을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 478 [M]^+$.

[0413]

실시예 79

[0414]

(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 히드로클로라이드



[0415]

[0416]

디옥산 중 4 M 염산 (28.57 μ L, 1.0 당량)을 디클로로메탄 (1 mL) 중 (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (50.00 mg, 0.11 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물 (54.00 mg, 100%)을 수득하였다. MS (ES) $m/z = 438 [M]^+$.

[0417]

하기 화합물을 본질적으로 (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 히드로클로라이드에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

실시예	화합물 이름	구조	MS (ES) m/z [M] ⁺
80	(R)-4-(4-(4-이소프로필-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 히드로클로라이드		506
81	(R)-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 히드로클로라이드		532
82	(R)-4-(4-(4-트리플루오로메틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 히드로클로라이드		478

[0418]

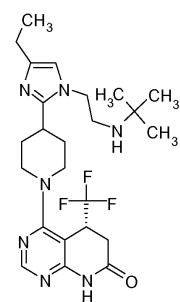
[0419]

실시예 83

[0420]

(R)-4-(4-(1-(2-(*tert*-부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0421]



[0422]

tert-부틸 4-(1-(2-(*tert*-부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (440.00 mg, 1.16 mmol), 디클로로메탄 (20 mL), 메탄올 (8 mL) 및 디옥산 중 4 M 염산 (3.00 mL, 12.0 당량)을 질소 하에 합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축시켜, N-[2-[4-에틸-2-(4-피페리딘)이미다졸-1-일]에틸]-2-메틸-프로판-2-아민 300 mg을 수득하였다. 상기 아민을 N-메틸피롤리딘 (10 mL) 중 (R)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (300.00 mg, 1.0 당량)과 합하고, 디이소프로필에틸아민 (1.66 mL, 8.0 당량)을 첨가하였다. 크립트 캡으로 밀봉하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 200℃에서 40 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 에틸 아세테이트 → 5% 메탄올/에틸 아세테이트 → 3%→5%→7%→10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.08 g, 14%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 494 [M]⁺.

[0423]

하기 화합물을 본질적으로 (R)-4-(4-(1-(2-(*tert*-부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다:

실시예	화합물 이름	구조	MS (ES) m/z [M] ⁺
84	(R)-4-(4-(1-(2-(<i>tert</i> -부틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		466
85	(R)-4-(4-(1-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		468
86	(R)-4-(4-(1-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		522
87	(R)-4-(4-(1-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		522

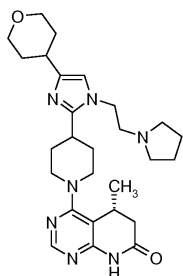
[0424]

88	(R)-4-(4-(1-(2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		468
89	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로프로필메틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		438
90	(R)-4-(4-(1-(2-(시클로펜틸아미노)에틸)-4-에틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		452
91	(R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(이소프로필아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온		426

[0425]

[0426] 실시예 92

[0427] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0428]

[0429] a. 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트:

[0430] 플라스크에 무수 메탄올 (50 mL)에 이어서 나트륨 메톡시드 (5.4 g, 0.1 mol, 0.3 당량)를 채우고, 혼합물을 65 내지 70℃로 가열하였다. 프로판디올산 디메틸 에스테르 (44 g, 0.33 mol, 1.0 당량)를 적가하고, 혼합물을 65 내지 70℃에서 10 내지 30 분 동안 교반하였다. 에틸 크로토네이트 (33.4 g, 0.33 mol, 1.0 당량)를 1 내지 2 시간에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 65 내지 70℃에서 1 내지 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -20℃ 내지 -10℃로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, 무수 메탄올 (180 mL) 중에 나트륨 메톡시드 (54 g, 1.0 mol,

3.0 당량)를 용해시키고, 혼합물을 20 내지 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 -20℃ 내지 -10℃로 냉각시키고, 포름아미딘 아세테이트 (40 g, 0.4 mol, 1.2 당량)를 첨가하였다. -20℃ 내지 -10℃의 온도를 유지하면서 상기 용액을 제1 용액에 1 시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 1 내지 2 시간 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 20 내지 25℃로 3 내지 4 시간에 걸쳐 가온하였다. 혼합물을 2 내지 8 시간 동안 교반하고, 이어서 반응 온도를 < 10℃로 유지하면서 물 (330 g 내지 390 g) 중 진한 HCl (110 내지 130 g)의 용액을 채웠다. 현탁액을 30 내지 60 분 동안 < 10℃에서 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (70 mL)로 세척하고, 필터 케이크를 메탄올 (56 g)로 슬러리화하였다. 여과하여, 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트 (55.6 g, 72%)를 수집하였다. MS (ES) m/z = 213 [M]⁺.

[0431] b. 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트:

[0432] 톨루엔 (600 mL) 중에 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)부타노에이트 (59.4 g, 0.28 mol, 1.0 당량)를 용해시키고, 용액을 10 내지 20 분 동안 교반하고, 이어서 진공 하에 50 내지 60℃에서 농축시켜 물을 공비 제거하였다. 혼합물을 20 내지 30℃로 냉각시키고, 온도를 < 40℃로 유지하면서 포스포릴 클로라이드 (91.4 g, 2.13 당량) 및 N,N'-디에틸아닐린 (45.7 g, 1.1 당량)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 내지 30 분 동안 교반하고, 이어서 80 내지 85℃로 가온하고, 18 내지 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 내지 30℃로 냉각시키고, 물 (500-600 g)에 용해된 Na₂HPO₄ · 12H₂O (60 g, 0.17 mol)의 용액을 30 내지 40℃에서 첨가하였다. 용액을 30 내지 60 분 동안 교반하고, 층이 분리되도록 하였다. 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (220 내지 300 g)로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 유기 상을 물 (500 내지 600 g)로 세척하고, 유기 상을 진공 하에 50 내지 60℃에서 약 2.5 내지 3 용매 부피로 농축시켰다. 이소프로판올 (140 내지 160 g)을 첨가하고, 용액을 재농축시켰다. IPA 용액을 다음 단계에 그대로 사용하였다 (계내 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트의 수율: 85%). MS (ES) m/z = 249 [M]⁺.

[0433] c. 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0434] 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)부타노에이트를 함유하는 (b)에서 제조한 바와 같은 용액 (500 g, 2 mol)을 공비 건조시키고, 이소프로판올 (6 L) 중 암모니아 기체 (408 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 58 내지 62℃로 가열하고, 40 내지 45 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각시키고, 혼합물의 pH ≤ 9가 될 때까지 농축시켰다. 물 (3.75 L)을 첨가하고, 현탁액을 0 내지 10℃로 냉각시키고, 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 냉각시킨 이소프로판올 (320 mL)로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜, 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (255 g, 64%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 198 [M]⁺.

[0435] d. (R)-*tert*-부틸 4-클로로-5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-카르복실레이트:

[0436] 4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (233.6 g, 1.18 mol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (7.2 g, 0.05 당량) 및 디클로로메탄 (880 mL)을 반응기에 채우고, 10 내지 20 분 동안 교반하였다. 디클로로메탄 (200 mL) 중에 용해된 *tert*-부톡시카르보닐 *tert*-부틸 카르보네이트 (284.1 g, 1.1 당량)의 용액을 1.5 내지 2 시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 내지 2 시간 동안 교반하고, 헵탄 (1100 mL)을 채웠다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다 (≤ 2 중량%로). 혼합물을 5 내지 10℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 0.5 내지 1 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 습윤 케이크를 헵탄 (200 mL)으로 슬러리화시켰다. 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 라세미 화합물 (341.8 g, 96%)을 수득하였다. 키랄 분리 (키랄팩 AD, 9:1 헥산 (0.2% 디메틸에틸아민): 이소프로필 알콜)에 의해 거울상이성질체를 분할하였다. 수집한 분획을 합하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 헵탄 (1000 mL)을 첨가하고, 용액을 진공 하에 약 2 부피로 농축시켰다. 상기 절차를 반복하여 잔류 이소프로판올 수준이 <1% (w/w)가 되도록 하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 헵탄 (180 mL)으로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜, 거울상이성질체 1 (165 g, 99.8 % ee, 92% 수율)로서의 (R)-*tert*-부틸 4-클로로-5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-카르복실레이트를 수득하였다. MS (ES) m/z = 298 [M]⁺.

[0437] e. (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0438] (R)-*tert*-부틸 4-클로로-5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-카르복실레이트 (36 g, 1.0 당량)를 물 (120 mL)에 첨가하고, 교반하자 현탁액이 형성되었다. 12N HCl (120 g, 10 당량)을 20 내지 30℃

에서 적가하고, 혼합물을 6 내지 8 시간 동안 교반하였다. 점차 용액이 형성되었다. 용액을 5 내지 10℃로 냉각시키고, 진한 수산화암모늄 (86.4 g, 2.4 당량)을 첨가하자 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 2 내지 3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 냉각시킨 물 (36 mL)로 세척하고, 이어서 냉각시킨 이소프로판올 (28 g)로 슬러리화시켰다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜, (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (21 g, 87%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 198 [M]⁺.

[0439] f. 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 - 방법 A:

[0440] 테트라히드로푸란 중 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 (520.22 mL, 3.0 당량)를 테트라히드로푸란 (2.43 L) 중 메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (46.30 mL, 346.81 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (52.44 g, 1.6 당량)의 혼합물에 -20℃에서 15 분 동안 질소 하에 첨가하였다. 30 분 후, 포화 수성 염화암모늄 (400 mL)을 반응물에 -20℃에서 첨가하였다. 수용액을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (250 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 디클로로메탄 (500 mL)을 첨가하고, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (700 mL)을 첨가하고, 이어서 테트라히드로푸란 중 3 M 메틸 마그네슘 클로라이드 (231.21 mL, 2.0 당량)를 7℃에서 15 분에 걸쳐 적가하였다. 40 분 후, 포화 수성 염화암모늄 (250 mL)을 반응물에 첨가하였다. 수용액을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (250 mL x 2)로 추출하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 2:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 (33.18 g, 75%)을 수득하였다.

[0441] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.98 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (m, 4H).

[0442] g. 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 - 방법 B:

[0443] 물 중 40% w/w 수산화나트륨 (264.5 mL, 1.15 당량)을 메탄올 (2.26 L) 중 메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (500 g, 3.47 mol)의 용액에 첨가하였다. 50℃에서 7 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물 (2 L) 중에 잔류물을 용해시키고, 메틸-*tert*-부틸 에테르 (2 x 1.2 L)로 세척하였다. 수성 35% 염산을 수성 층에 첨가하고 (pH를 4로 조정함), 메틸 *tert*-부틸 에테르 (2 x 1.2 L)로 추출하였다. 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질이 여전히 물을 함유하고 있었기 때문에, 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 수성 층을 경사분리하였다. 유기부를 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (312.76 g, 69%)을 수득하였다.

[0444] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (br s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.81 (m, 4H).

[0445] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (333.41 g, 1.2 당량)을 디클로로메탄 (2.23 L) 중 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산 (223 g, 1.71 mol)의 용액에 15 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 2 시간 동안 교반하였다. N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (183.86 g, 1.1 당량)를 조금씩 첨가하고, 3 시간 동안 교반하였다. 유기부를 포화 수성 염화암모늄에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, N-메톡시-N-메틸-테트라히드로피란-4-카르복사미드 (339 g, 114%)을 조 물질로서 수득하였으며, 다음 반응에 그대로 사용하였다.

[0446] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.02 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

[0447] 디에틸 에테르 중 3 M 메틸 마그네슘 브로마이드 (1.14 L, 2.0 당량)를 테트라히드로푸란 (2.96 L) 중 N-메톡시-N-메틸-테트라히드로피란-4-카르복사미드 (296 g, 1.71 mol)의 용액에 0℃에서 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 2 시간 동안 교반하고, 이어서 내용물을 얼음/물의 혼합물에 부었다. 메틸 *tert*-부틸 에테르로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에타논 (105 g, 48%)을 수득하였다.

[0448] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.98 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (m, 4H).

[0449] h. *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

- [0450] 이산화셀레늄 (181.80 g, 1.64 mol), 1,4-디옥산 (630 mL), 아세트산 (31.5 mL, 0.67 당량) 및 물 (31.5 mL)을 합하였다. 90℃로 가열하고, 1-(테트라히드로-피란-4-일)-에탄올 (105.0 g, 1.0 당량)을 적가하였다. 90℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 실리카/셀라이트 (등록상표)의 플러그를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란 (2.5 L)으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 메탄올 (500 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 (1.45 L) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (174.72 g, 1.0 당량) 및 아세트산암모늄 (315.74 g, 5.0 당량)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 밤새 교반하였다. 실리카/셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (400 mL) 및 물 (400 mL)로 희석하고, 이어서 수성 85% 인산을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (200 mL)로 세척하였다. 생성된 수성 상을 고체 나트륨 카르보네이트를 사용하여 pH 10으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (105.1 g, 38%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 336 [M]⁺.
- [0451] i. *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:
- [0452] 디메틸 술폭시드 (500 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (101.10 g, 301.39 mmol) 및 새로 분쇄한 수산화칼륨 (50.73 g, 3.0 당량)을 합하였다. 15 분 동안 교반하고, 이어서 아이오딘화나트륨 (49.69 g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 디메틸 술폭시드 (1.01 L) 중 1-(2-클로로-에틸)-피롤리딘 클로라이드 (66.64 g, 1.3 당량)의 용액을 첨가하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 내용물을 얼음/물 혼합물 (약 1 L)에 붓고, 메틸 *tert*-부틸 에테르로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. HPLC (키랄팩 AD 염기성, 헥산/에탄올 9:1)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (82.0 g, 63%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 433 [M]⁺.
- [0453] j. 4-(1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피페리딘
- [0454] 이소프로필 알콜 중 5 M 염화수소 (112.7 mL, 5.0 당량)를 이소프로필 알콜 (549 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (132.0 g, 274.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켰다. 물 (1 L)로 희석하고, 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 pH를 12로 조정하였다. 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 4-(1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피페리딘 (81.9 g, 90%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 333 [M]⁺.
- [0455] k. (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
- [0456] (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (53.55 g, 270.96 mmol), 트리에틸아민 (37.77 mL, 1.1 당량), 4-(1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-피페리딘 (81.9 g, 1.0 당량) 및 N-메틸피롤리돈 (246 mL)을 합하였다. 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (400 mL) 및 물 (1200 mL)로 희석하였다. 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 pH를 10으로 조정하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 세척하였다. 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 물 (1 L)을 유기부에 첨가하고, 수성 85% 인산을 사용하여 pH를 3으로 조정하였다. 층을 분리하고, 생성된 산성 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 세척하였다. 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 수성 상의 pH를 10으로 조정하였다. 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨 (250 mL)으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (키랄팩 AD, 70/30 헥산/이소프로필 알콜 (0.2% 디메틸에틸아민 함유))에 의해 정제하여, 최종 화합물 (51.0 g, 42%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 494 [M]⁺.
- [0457] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 키랄 순도를 2가지 상이한 조건을 이용하여 반대의 거울상

이성질체와 비교함으로써 결정하였다:

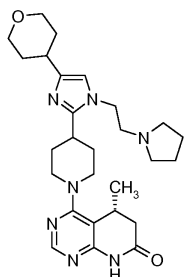
[0458] HPLC: 키랄팩 AD-H (4.6 x 150 mm; 5 μ m) 100% 에탄올 (0.2% 디메틸에틸아민 함유)

[0459] SFC: 키랄팩 AD-H (4.6 x 100 mm; 5 μ m) 65/35 CO₂/에탄올 (0.2% 디메틸에틸아민 함유)

[0460] 두 방법 모두에서, 거울상이성질체 백분율은 99% (R), 1% (S) ee = 98%였다.

[0461] 실시예 93

[0462] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0463]

[0464] a. 2,2-디브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에타논:

[0465] 리튬 디이소프로필 아미드 (LDA)를 다음과 같이 제조하였다: 디이소프로필아민 (316.8 g, 2.5 당량) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르 (1.25 L)를 반응기에 채우고, 반응 용기를 -10℃ 내지 0℃로 냉각시켰다. 온도를 -10℃ 내지 0℃로 유지하면서 헥산 중 *n*-부틸 리튬 (748 g, 2.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 30 내지 60 분 동안 교반하였다. 별도의 용기에 메틸 *tert*-부틸 에테르 (1.8 L), 디브로모메탄 (471.6 g, 2.2 당량) 및 메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (180 g)를 첨가하고, -90℃ 내지 -70℃로 냉각시켰다. 온도를 -90℃ 내지 -70℃로 유지하면서 LDA 용액을 서서히 첨가하였다. 30 내지 90 분 후, 반응 혼합물을 0 내지 10℃에서 유지된 1 N HCl의 용액 (5.58 kg)에 넣었다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 15℃ 내지 25℃로 가온되도록 하고, 상기 온도에서 15 내지 20 분 동안 교반하였다. 분리하고, 수성 층을 경사분리하였다. 수층이 6 내지 7의 pH를 나타낼 때까지 유기 층을 물 (1.8 L)로 세척하고, 유기 층을 진공 하에 35℃ 미만에서 약 2.2 내지 2.5 부피로 농축시켰다. *n*-헵탄 (720 mL)을 첨가하고, -10℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 1 내지 2 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 필터 케이크를 차가운 헵탄 (90 mL)으로 세정하고, 진공 하에 건조시켜, 2,2-디브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에타논을 얻은 황색 고체 (203.6 g, 55%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

[0466] δ 5.87 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 1.86 (m, 4H).

[0467] b. *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0468] 반응기에서 2,2-디브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에타논 (100 g, 1.0 당량), *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (75 g, 1.0 당량), 톨루엔 (800 mL)을 합하였다. 20 내지 30℃에서 15 분 동안 교반하고, 물 중 25 내지 28% 수산화암모늄 (800 mL, 8.0 당량)을 첨가하고, 68℃ 내지 72℃에서 16 내지 20 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃ 내지 30℃로 냉각시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (300 mL)를 첨가하였다. 20℃ 내지 30℃에서 15 내지 20 분 동안 교반하고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (500 mL)로 세척하여 pH≤8로 만들었다. 유기 층을 진공 하에 2 부피로 농축시키고, 톨루엔 (200 mL)을 첨가하였다. 약 2 부피로 재농축시키고, 칼 피셔(Karl Fischer) 적정에 의해 물 함량을 측정하였다 (중량% 물 ≤ 0.1%). 온도를 20℃ 내지 30℃로 조정하고, 이소프로판올 (50 mL) 및 헵탄 (600 mL)을 첨가하였다. 20℃ 내지 30℃에서 4 내지 16 시간 동안 교반하고, 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 추가로 2 내지 5 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (40 g, 35%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 336 [M]⁺.

[0469] c. 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드:

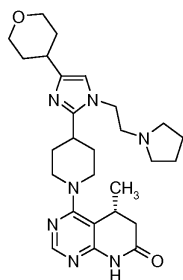
[0470] 온도를 20℃ 내지 35℃로 유지하면서 플라스크에 탈기된 디메틸술폭시드 (750 mL)에 이어서 *tert*-부틸 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 g, 1.0 당량), 아이오딘화나트륨 (87.2 g, 1.3 당량), 수산화칼륨 (15 g, 0.6 당량) 및 칼륨 *tert*-부톡시드 (95.3 g, 1.9 당량)를 채웠다. 혼합물을 30 내지 35℃로 가열하였다. 별도의 반응기에서, 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 (83.7 g, 1.1 당량)를 디메틸술폭시드 (750 mL) 중에 용해시키고, 30℃ 내지 35℃에서 제1 반응기에 넣었다. 온도를 40℃ 내지 45℃로 조정하고, 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃ 내지 30℃로 냉각시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (3 L)를 첨가하였다. 유기 상을 물 (1.5 L)로 세척하고, 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (3 L)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (1.5 L)로 세척하고, 분리하고, 유기 층을 활성화 차콜 (7.5 g, 0.05 당량)로 40℃ 내지 45℃에서 1 내지 2 시간 동안 처리하였다. 차콜을 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (150 mL)로 세척하였다. 진공 하에 3 내지 4 부피로 농축시키고, 메탄올 (1.05 L)을 첨가하였다. 다시 3 내지 4 부피로 농축시켰다. 메탄올 중 2 N 염산의 용액 (1.1 L, 5.0 당량)을 첨가하고, 50℃ 내지 60℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 진공 하에 3 내지 4 부피로 농축시키고, 50℃ 내지 60℃의 온도에서 에틸 아세테이트 (1.35 L)를 적가하고, 상기 온도에서 1 내지 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃ 내지 30℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 1 내지 2 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 케이크를 3:1 에틸 아세테이트:MeOH (300 mL)로 세정하여, 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리히드로클로라이드를 단일 구조 이성질체 (130 g, 58%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 333 [M]⁺.

[0471] d. (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0472] 실시예 92의 단계 k에 따라 제조하였다.

[0473] 실시예 94

[0474] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0475]

[0476] a. (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0477] 실시예 92의 단계 a 내지 e에 따라 제조하였다.

[0478] b. *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0479] 물 중 28% 수산화암모늄 (372.66 mL, 5.0 당량)을 메탄올 (508 mL) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (127 g, 595.47 mmol)의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 빙수조를 이용하여 혼합물의 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 에탄디알 (108.74 g, 1.0 당량)을 적가하였다. 1 시간 동안 교반하였다. 물 (1.14 L)을 45 분에 걸쳐 적가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하여, *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체 (113 g, 76%)로서 수득하였다. 상기 여과액을 재여과하여, 추가 물질 (15 g, 10%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 252 [M]⁺.

[0480] c. *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0481] 방법 1:

[0482] 아이오딘 (104 g, 2.05 당량)을 디메틸 술폭시드 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50 g, 198.94 mmol)의 용액에 15 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다 (온도가 45℃로 상승됨). 용액을 30 분 동안 교반하고, 이어서 수산화칼륨 (85%, 19.70 g, 1.5 당량)을 첨가하고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.15 M 수성 중아황산나트륨 (1.25 L)에 서서히 부어, 황색 현탁액을 수득하였다. 45 분 동안

교반하고, 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 얻은 황색 고체 (98 g, 98%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 504 [M]⁺.

[0483] 방법 2:

[0484] 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 N-아이오도숙신이미드 (46.81 g, 2.0 당량)를 N-메틸피롤리딘 (75 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (25 g, 99.47 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 15 분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 0.07 M 수성 중아황산나트륨 (0.75 L)에 서서히 부어, 황색 현탁액을 수득하였다. 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 얻은 황색 고체 (49 g, 98%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 504 [M]⁺.

[0485] d. *tert*-부틸 4-[4,5-디아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트:

[0486] 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 수산화칼륨 (45.13 g, 4.0 당량)을 N-메틸피롤리딘 (258 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (86 g, 170.9 mmol)의 용액에 25 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 25 분 동안 교반하고, 이어서 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드록로라이드 (47.5 g, 1.6 당량)를 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각 되도록 하였다. 반응물을 물 (3.1 L)에 붓고, 수성 15% 인산을 첨가하여 pH를 7.5 내지 8로 조정하였다. 생성된 현탁액을 0 내지 5℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 물로 세척하고, 50℃에서 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-[4,5-디아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (102 g, 99%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 601 [M]⁺.

[0487] e. *tert*-부틸 4-[4-아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트:

[0488] *tert*-부틸 4-[4,5-디아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (39 g, 64.97 mmol) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (273 mL)을 합하고, 이어서 -15℃로 냉각시켰다. 온도를 -10℃ 미만으로 유지하면서 테트라히드로푸란 중 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 (32.48 mL, 1.0 당량)를 45 분에 걸쳐 적가하였다. 추가로 30 분 동안 교반하였다. 아세트산 (7.45 mL)을 적가하고, 이어서 물 (120 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 헥산/메틸 *tert*-부틸 에테르로부터 결정화시켜, *tert*-부틸 4-[4-아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체 (29 g, 94%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 475 [M]⁺.

[0489] f. 4-알릴옥시부트-1-인:

[0490] 알릴 브로마이드 (124.27 g, 1.03 mol) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르 (504 mL)를 합하고, 이어서 -5/0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (49.30 g, 1.19 당량)을 첨가하고, 이어서 3-부틴-1-올 (78 mL, 1.0 당량)을 20 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -5/0℃에서 15 분 동안, 이어서 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 10 수화물 (36 g, 0.1 당량)을 첨가하고, 30 분 동안 교반하였다. 과압력에 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (200 mL)로 세척하여, 4-알릴옥시부트-1-인을 메틸 *tert*-부틸 에테르 중의 용액으로서 수득하였다. 정량적 수율로 가정하였다.

[0491] g. 2-(3-알릴옥시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란:

[0492] 염화리튬 (44.90 g, 1.05 당량)을 디메틸포름아미드 (770 mL) 중 일염화제일구리 (104.85 g, 1.05 당량)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 비스(피나콜레이토)디보론 (271.70 g, 1.05 당량) 및 칼륨 아세테이트 (103.95 g, 1.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 흑색 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 4-알릴옥시부트-1-인 (메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액, 110 g, 998.58 mmol)을 적가하였다. 16 시간 동안 교반하고, 이어서 2 M 수성 염화암모늄 (1 L), 메틸 *tert*-부틸 에테르 (500 mL) 및 헥산 (500 mL)으로 희석하였다. 현탁액을 30 분 동안 교반하고, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 헥산 (1 L)으로 세척하였다. 수성 상을 헥산 (2 x 200 mL)으로 세척하였다. 유기부를 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 진공 하에 농축시켜, 조 오일 (218 g)을 수득하였다. 일부 (45 g)를 헥산 → 70/30 헥산/메틸 *tert*-부틸 에테르로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(3-알릴옥시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (27 g, 131 g (나머지 오일에 대한 추론치), 55%, 2 단계)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 5.26 (dq, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.97 (dt, $J=5.8, 1.4$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.26 (s, 12H).

[0493]

[0494]

h. 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란:

[0495]

제2 세대 그럽스(Grubbs) 촉매 (벤질리덴-[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸리딘-2-일리덴]-디클로로(트리시클로헥실포스핀)루테늄 2.58 g, 0.03 당량)를 디클로로메탄 (280 mL) 중 2-(3-알릴옥시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (23.4 g, 98.26 mmol)의 용액에 첨가하고, 16 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시키고, 잔류물에 헥산 (120 mL)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜, 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 황갈색 고체 (20.4 g, 99%)로서 수득하였다.

[0496]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (m, 1H), 4.17 (q, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.24 (s, 12H).

[0497]

i. *tert*-부틸 4-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트:

[0498]

2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (19.1 g, 1.6 당량), *tert*-부틸 4-[4-아이오도-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (27 g, 56.9 mmol), 나트륨 카르보네이트 (120.6 g, 3.0 당량) 및 디메틸 술폭시드 (135 mL)를 합하였다. 5 분 동안 교반하였다. 트리-*tert*-부틸포스폰 테트라플루오로보레이트 (1.7 g, 0.1 당량) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (645.4 mg, 0.05 당량)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 75 내지 80°C에서 질소 하에 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 이어서 물 (190 mL) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르 (80 mL)로 희석하였다. 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (3 x 54 mL)로 세척하였다. 유기부를 물 (60 mL)에 이어서 인산의 10% w/w 수용액 (60 mL, 20 mL)으로 세척하였다. 이들 수성 층을 합하고, 이를 메틸 *tert*-부틸 에테르 (60 mL)로 세척하였다. 나트륨 카르보네이트를 산성 수성 층에 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 염기성 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (120 mL, 30 mL)로 세척하였다. 합한 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (23.6 g, 96%)를 수득하였다. MS (ES) $m/z = 431$ $[\text{M}]^+$.

[0499]

j. *tert*-부틸 4-[1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-4-테트라히드로피란-4-일-이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트:

[0500]

차콜 상 팔라듐 (3.0 g, 50% 습윤, 0.1 g/g 제한 시약)을 에탄올 (210 mL) 중 *tert*-부틸 4-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-피롤리딘-1-일에틸)이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (30 g, 69.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 수소 분위기 하에 파르(Parr) 시스템 (200 psi, 65 내지 70°C)에서 27 시간 동안 교반하였다. 추가의 차콜 상 팔라듐 (0.6 g, 50% 습윤, 0.02 g/g 제한 시약)을 첨가하고, 수소 분위기 하에 파르 시스템 (200 psi, 65 내지 70°C)에서 5 시간 동안 교반하였다. 셀라이트(등록상표) 상에서 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에탄올 (150 mL) 중에 용해시켰다. 차콜 상 팔라듐 (0.6 g, 50% 습윤, 0.02 g/g 제한 시약)을 첨가하고, 수소 분위기 하에 파르 시스템 (250 psi, 70°C)에서 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트(등록상표) 상에서 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-[1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-4-테트라히드로피란-4-일-이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트를 갈색 오일 (29.5 g, 98%)로서 수득하였다. MS (ES) $m/z = 433$ $[\text{M}]^+$.

[0501]

k. 4-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일]피페리딘:

[0502]

수성 35% 염산 (23.20 mL, 4.7 당량)을 이소프로필 알콜 (120 mL) 중 *tert*-부틸 4-[1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-4-테트라히드로피란-4-일-이미다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (29.0 g, 60.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 50°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켰다. 물 (1 L) 및 2 M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 및 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 4-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 (21.5 g, 100%)을

수득하였다. MS (ES) m/z = 333 $[M]^+$.

[0503] 1. (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0504] (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (15.69 g, 1.2 당량), 트리에틸아민 (10.14 mL, 1.1 당량), 4-[1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일]-피페리딘 (22 g, 66.17 mmol) 및 N-메틸피롤리돈 (66 mL)을 혼합하였다. 110℃에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 실 온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트 (110 mL) 및 물 (220 mL)로 희석하였다. 5 M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 물 (220 mL)을 유기부에 첨가하고, 수성 85% 인산을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 생성된 산성 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 5 M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 에틸 아세테이트 (3 x 70 mL)로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 최종 화합물을 밝은 갈색 고체 (21.5 g, 64%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 494 $[M]^+$.

[0505] 실시예 95

[0506] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0507] 결정질 형태 III

[0508] 무정형 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 대략 100 mg을 작은 바이알에 첨가하고, 이소프로필 에테르 5 mL 및 부틸 부티레이트 100 μ L와 혼합하였다. 고체의 슬러리가 생성되었다. 결정질 시드를 첨가하고, 샘플을 교반플레이트 상에서 실온 및 1000 rpm에서 밤새 슬러리화시켰다. 백색 고체의 점성의 슬러리가 생성되었다. 백색 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 65℃ 진공 오븐에 넣어 건조시켰다.

[0509] **X-선 분말 회절:** CuK α 공급원 (λ = 1.54056 Å) 및 반택(Vantec) 검출기가 구비된 브루커(Bruker) D8 아반스(Advance) X-선 분말 회절계 (50 kV 및 40 mA에서 작동) 상에서 결정의 XRD 패턴을 얻었다. 4 내지 40°의 2 θ 에서 0.02°의 2 θ 스텝 크기 및 9.0 초/스텝의 스캔 속도, 그리고 1 mm의 발산 슬릿 및 수광 슬릿, 및 0.1 mm의 검출 슬릿을 이용하여 각각의 샘플을 스캐닝하였다. 건조 분말을 오목한 상단의 로딩 샘플 홀더 내로 패킹하고, 유리 슬라이드를 이용하여 평활면을 얻었다. 결정형 회절 패턴을 주위 온도 및 상대 습도에서 수집하였다.

[0510] 임의의 주어진 결정형에 있어서, 회절 피크의 상대적인 강도가 결정의 형태 및 성질과 같은 인자로부터 발생하는 바람직한 배향으로 인하여 달라질 수 있다는 것이 결정학 업계에 널리 공지되어 있다. 바람직한 배향의 효과가 존재하는 경우, 피크 강도는 변경되지만 다형체의 특징적인 피크 위치는 변화되지 않았다. 예를 들어, 문헌 [The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995]을 참조한다. 또한, 임의의 주어진 결정형에 있어서 각을 이룬 피크의 위치가 약간 달라질 수 있다는 것이 결정학 업계에 또한 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 샘플이 분석되는 온도 또는 습도의 변화, 샘플 대체, 또는 내부 표준의 존재 또는 부재로 인하여 피크 위치가 이동할 수 있다. 본 발명의 경우, 2 θ 에서의 ± 0.1 의 피크 위치 가변도는 지시된 결정형의 명백한 확인을 방해하지 않으면서 이들 잠재적인 변화를 고려할 것이다.

[0511] 특유의 피크들 (° 2 θ 의 단위), 전형적으로는 보다 두드러진 피크들의 임의의 특유한 조합을 기초로 하여 결정형을 확인할 수 있다. 따라서, (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 결정질 형태 III의 제조된 샘플은 CuK α 방사선을 이용하는 XRD 패턴에 의해 하기 표 1에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖는 것을 특징으로 하며, 특히 17.06, 7.97 및 14.17로 이루어진 군으로부터 선택된 피크들 중 하나 이상과 조합된 8.53에서의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다 (회절각의 허용 오차: 0.1도).

[0512] 표 1: (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 결정질 형태 III의 X-선 분말 회절 피크.

피크 각 (+/- 0.1 °2-세타)	상대 강도 (주요 피크의 %)
7.97	52
8.53	100
14.17	57
15.97	27
16.56	32
17.06	97
17.81	57
19.03	25
19.36	26
21.73	34

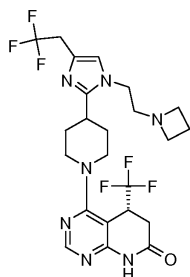
[0513]

[0514]

실시예 96

[0515]

(R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0516]

[0517]

a. 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트:

[0518]

메탄올 중 25% 나트륨 메톡시드의 용액 (1.49 L, 0.86 당량)을 62℃에서 가열하였다. 프로판디오산 디메틸 에스테르 (1.00 kg, 7.57 mol) 및 에틸 4,4,4-트리플루오로크로토네이트 (1.27 kg, 1.0 당량)의 혼합물을 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 62℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 30℃로 냉각시켰다. 메탄올 중 25% 나트륨 메톡시드 (2.34 L, 1.35 당량) 및 포름아미딘 아세테이트 (867.2 g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 30℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 5 M 수성 염산을 첨가하여 pH를 4.5로 조정하였다. 여과하고, 물 (2 L)로 세척하였다. 습윤 고체에 메틸 *tert*-부틸 에테르 (5 L)를 첨가하였다. 여과하고, 추가의 메틸 *tert*-부틸 에테르 (2 L)로 세척하고, 50℃에서 건조시켜, 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (1.05 kg, 52%)를 수득하였다.

[0519]

b. 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트:

[0520]

포스포릴 클로라이드 (3.15 L, 8.6 당량)를 0℃로 냉각시켰다. 메틸 3-(4,6-디히드록시피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (1.05 kg, 3.94 mol)를 적가하였다. N,N-디에틸아닐린 (0.69 L, 1.1 당량)을 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 100℃로 서서히 가온하고, 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 아세트니트릴 (4 L)로 희석하고, 2염기성 인산칼륨 3 M 수용액 (6.86 kg, 10 당량)에 적가한 후, -2℃로 냉각시켰다. 여과하고, 불필요한 고체를 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물의 층을 분리하였다. 수성 상을 추가의 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기부를 2 M 수성 염산, 물 및 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (1.15 kg, 97%)를 수득하였다.

[0521]

c. (R)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0522]

메틸 3-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (501.0 g, 1.57 mol) 및 이소프로필 알콜 중 2 M 암모니아 (1.57 L, 2.0 당량)를 압력 반응기에서 합하였다. 120℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 헥산 (1 L)으로 희석하였다. 여과하여 조 생성물을 수득하였다. 상기 고체를 물 중 10% 이소프로필 알콜 (600 mL) 및 물 (1.3 L)로 연화처리하였다. 여과하고, 70℃에서 건조시켜, 4-클로로-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (328.9 g, 83%)을 라세미체로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 252 [M]⁺.

[0523]

키랄 분리 (키랄팩 AS, 에탄올 (0.2% 디메틸에틸아민))하여 거울상이성질체 2 (>99% ee)로서의 (R)-4-클로로-5-

(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 수득하였다. MS (ES) m/z = 252 [M]⁺.

[0524] d. *tert*-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0525] 이산화셀레늄 (8.80 g, 79.32 mmol), 1,4-디옥산 (50 mL), 아세트산 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 합하였다. 질소 하에서 환류 하에 가열하고, 이어서 4,4,4-트리플루오로부탄-2-온 (7.59 mL, 1.0 당량)을 서서히 적가하였다. 질소 하에서 환류 하에 15 시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 오렌지색-적색 여과물을 수득하였다. 별도의 플라스크에 메탄올 (125 mL) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (16.92 g, 1.0 당량) 및 아세트산암모늄 (15.28 g, 2.5 당량)을 첨가하였다. 여과물을 첨가 깔대기를 통해 적가하였다. 실온에서 질소 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축 건조시켰다. 물을 첨가하고, 물 중 28% 수산화암모늄을 사용하여 염기성으로 만들었다. 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기부를 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 고체 (16.38 g, 62%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 334 [M]⁺.

[0526] e. *tert*-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시) 에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0527] 디메틸 술폭시드 (35 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.52 g, 10.56 mmol), 수산화칼륨 (1.91 g, 3.2 당량) (새로 분말화 함) 및 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (1.90 mL, 1.2 당량)을 합하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[0528] 디메틸 술폭시드 (43 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.34 g, 13.02 mmol), 수산화칼륨 (2.33 g, 3.2 당량) (새로 분말화 함) 및 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (2.40 mL, 1.2 당량)을 합하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[0529] 상기 반응으로부터의 두 고체를 합하였다. 헥산 → 9:1 헥산:에틸 아세테이트 → 3:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트 → 1:3 헥산:에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시) 에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.19 g, 30%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 462 [M]⁺.

[0530] f. 2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드:

[0531] *tert*-부틸 4-(1-(2-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시) 에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.12 g, 6.76 mmol), 디클로로메탄 (88 mL) 및 메탄올 (35 mL)을 합하였다. 염화수소 (17.3 mL, 10.2 당량) (디옥산 중 4 M)를 서서히 첨가하였다. 질소 하에 밤새 교반하였다. 진공 하에 농축시켜, 2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드 (2.37 g, 100%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 278 [M]⁺.

[0532] g. (R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0533] 마이크로파 튜브에 (R)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.70 g, 2.78 mmol), 2-(2-(피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 디히드로클로라이드 (1.17 g, 1.2 당량), N-메틸피롤리딘 (10 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (2.20 mL, 5.7 당량)을 첨가하였다. 크립트 캡으로 밀봉하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 150℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 5% 메탄올/디클로로메탄 → 10% 메탄올/디클로로메탄 → 10% 메탄올 중 2 M 암모니아/디클로로메탄으로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, (R)-4-(4-(1-(2-히

트록시에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.93 g, 68%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 493 [M]⁺.

[0534] h. (R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술포네이트

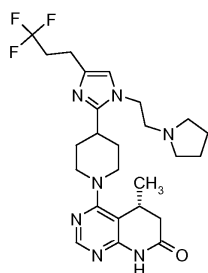
[0535] (R)-4-(4-(1-(2-히드록시에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.93 g, 1.88 mmol), 디클로로메탄 (14 mL) 및 트리에틸아민 (0.79 mL, 3.0 당량)을 합하였다. 질소 하에 두고, 0℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.17 mL, 1.2 당량)를 적가하였다. 30 분 후, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 층을 분리하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, (R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술포네이트를 황색 고체 (1.07 g, 96%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 571 [M]⁺.

[0536] i. (R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0537] (R)-2-(2-(1-(7-옥소-5-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄술포네이트 (1.04 g, 1.82 mmol), 디메틸포름아미드 (9.3 mL) 및 아제티딘 (1.11 mL, 9.0 당량)을 질소 하에 합하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 10% 메탄올/디클로로메탄 → 10% 메탄올 중 2 M 암모니아/디클로로메탄으로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (R)-4-(4-(1-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 백색 고체 (0.49 g, 51%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 532 [M]⁺.

[0538] 실시예 97

[0539] (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0540]

[0541] a. (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0542] 실시예 92의 단계 a 내지 e에 따라 제조하였다.

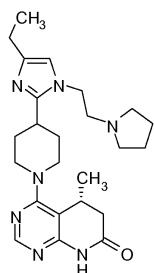
[0543] b. 5,5,5-트리플루오로펜탄알:

[0544] 3,3,3-트리아세톡시-3-아이오도프탈리드 (17.91 g, 1.2 당량) 및 디클로로메탄 (95 mL)을 합하였다. 디클로로메탄 (238 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-1-펜탄올 (5.00 g, 35.18 mmol)을 질소 하에 적가하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고; 디클로로메탄 50 mL와 합하고, 1:1 10% 티오황산나트륨:수성 수산화나트륨 (1N)으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 5,5,5-트리플루오로펜탄알을 무색 오일 (2.13 g, 43%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

[0545] c. 5,5,5-트리플루오로-2-옥소펜탄알:

- [0546] 5,5,5-트리플루오로펜탄알 (2.01 g, 14.35 mmol), 1,4-디옥산 (10 mL), 이산화셀레늄 (1.62 g, 1.0 당량), 물 (0.51 mL) 및 아세트산 (0.69 mL)을 합하였다. 혼합물을 90℃에서 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 여과하고, 고체를 디옥산으로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합하여, 5,5,5-트리플루오로-2-옥소펜탄알 (2.21 g, 100%)을 수득하였다.
- [0547] GCMS m/z = 154.
- [0548] d. *tert*-부틸 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:
- [0549] 물 중 28% 수산화암모늄 (18.6 mL), *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (3.04 g, 14.25 mmol) 및 메탄올 (22.6 mL)을 합하였다. 질소 하에 두고, 0℃로 냉각시켰다. 5,5,5-트리플루오로-2-옥소펜탄알 (2.21 g, 1.0 당량, 디옥산 중 용액으로서)을 질소 하에 첨가하였다. 실온으로 가온되도록 하였다. 2 일 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 포화 수성 염화나트륨을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 9:1 디클로로메탄:이소프로필 알콜로 추가 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 1:1 헥산:에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 점성의 호박색 오일 (2.32 g, 47%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 348 [M]⁺.
- [0550] e. *tert*-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:
- [0551] 디메틸 술폭시드 (100 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.27 g, 6.53 mmol), 수산화칼륨 (1.20 g, 3.3 당량) (새로 분말화 함) 및 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 (1.34 g, 1.2 당량)를 합하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트로 희석하였다. 물에 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 4:1 디클로로메탄:이소프로필 알콜로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 점성의 황색 오일 (0.73 g, 25%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 445 [M]⁺.
- [0552] f. 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리스(2,2,2-트리플루오로아세이트):
- [0553] *tert*-부틸 4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.73 g, 1.64 mmol) 및 디클로로메탄 (16.2 mL)을 합하였다. 질소 하에 두고, 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 (16.2 mL)을 첨가하였다. 1 시간 후, 진공 하에 농축시켜, 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리스(2,2,2-트리플루오로아세이트) (1.12 g, 100%)를 수득하였다. MS (ES) m/z = 345 [M]⁺.
- [0554] g. (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
- [0555] 마이크로파 튜브에 (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.33 g, 1.66 mmol), 4-(4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 트리스(2,2,2-트리플루오로아세이트) (1.12 g, 1.0 당량), N-메틸피롤리딘 (10 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (2.30 mL, 8.0 당량)을 첨가하였다. 크림프 캡으로 밀봉하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 200℃에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 → 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (R)-5-메틸-4-(4-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 호박색 고체 (0.23 g, 27%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 506 [M]⁺.
- [0556] 실시예 98
- [0557] (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,

3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0558]

[0559] a. (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온;

[0560] 실시예 92의 단계 a 내지 e에 따라 제조하였다.

[0561] b. *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0562] 물 중 28% 수산화암모늄 (373 mL), *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (127.00 g, 595.47 mmol) 및 메탄올 (508 mL)을 합하였다. 실온에서 교반하였다. 15 분 후, 에탄디알 (86.30 mL, 1.0 당량) (물 중 6.9 M)을 질소 하에 첨가하였다. 1 시간 후, 물 (1.14 L)을 45 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 여과하고, 생성된 백색 고체를 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (128.00 g, 86%)를 수득하였다. MS (ES) $m/z = 252 [M]^+$.

[0563] c. *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0564] *tert*-부틸 4-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50.00 g, 198.94 mmol) 및 디메틸 술폭시드 (200 mL)를 합하였다. 아이오딘 (104.03 g, 2.1 당량)을 15 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 45°C로 가열하였다. 30 분 후, 수산화칼륨 (19.70 g, 1.5 당량)을 첨가하였다. 실온으로 냉각되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중황산나트륨 (1.25 L, 1.65 중량%)에 서서히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 45 분 동안 교반하였다. 여과하고, 물로 세척하고, 생성된 고체를 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (98.00 g, 98%)를 수득하였다. MS (ES) $m/z = 504 [M]^+$.

[0565] d. *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0566] 온도를 40°C 미만으로 유지하면서 N-메틸피롤리딘은 (258 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (86.00 g, 170.93 mmol) 및 수산화칼륨 (45.13 g, 4.0 당량)을 합하였다. 실온에서 25 분 동안 교반하고, 이어서 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 (47.47 g, 1.6 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물 40°C에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다.

[0567] N-메틸피롤리딘은 (30 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (10.00 g, 19.88 mmol) 및 수산화칼륨 (5.25 g, 4.0 당량)을 합하였다. 40°C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 (5.52 g, 1.6 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물 40°C에서 밤새 가열하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다.

[0568] 상기 두 반응 혼합물을 합하였다. 물 (3.36 L)에 첨가하고, 15% 수성 인산을 사용하여 생성된 혼합물의 pH를 7.5 내지 8.0로 조정하였다. 현탁액을 0 내지 5°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 물로 세척하고, 생성된 고체를 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (102.00 g, 89%)를 수득하였다. MS (ES) $m/z = 601 [M]^+$.

[0569] e. *tert*-부틸 4-(4-아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트:

[0570] *tert*-부틸 4-(4,5-디아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (51.00 g, 84.96 mmol) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (357 mL)을 합하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 테트라히드로푸란 중 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드 (55.22 mL, 1.3 당량)를 45 분에 걸쳐 적가하였다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 세척하였다. 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 차콜로 탈색하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, *tert*-부틸 4-(4-아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에

틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 고체 (39.50 g, 98%)로서 수득하였다. MS (ES) m/z = 475 [M]⁺.

[0571] f. *tert*-부틸 4-(4-(1-히드록시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산:

[0572] *tert*-부틸 4-(4-아이오도-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (40.00 g, 82.63 mmol) 및 테트라히드로푸란 (600 mL)을 합하였다. 질소 하에 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중 2.5 M *n*-부틸리튬 (67.76 mL, 2.1 당량)을 적가하였다. 아세트알데히드 (23.22 mL, 5.0 당량)를 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 수성 포화 염화암모늄 (75 mL) 상에서 켄칭하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 세척하였다. 유기부를 물 및 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 에탄올 중에 용해시켰다. 85% 수성 인산을 적가하여 현탁액을 수득하였다. 혼합물 실온에서 밤새 교반하였다. 여과하고, 생성된 회백색 고체를 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4-(1-히드록시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산 (28.00 g, 69%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 393 [M]⁺.

[0573] g. *tert*-부틸 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산:

[0574] 탄소 상 수산화팔라듐 (4.20 g, 60% 습윤, 0.15 g/g 제한 시약)을 메탄올 (10 mL) 중 *tert*-부틸 4-(4-(1-히드록시에틸)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산 (28.00 g, 57.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. 파르 시스템 (150 psi, 60℃)에서 수소 분위기 하에 6 일 동안 교반하였다. 파르 시스템 (300 psi, 80℃)에서 수소 분위기 하에 7 일 동안 추가 교반하였다. 셀라이트(등록상표) 상에서 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 아세톤 (280 mL)으로 희석하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 여과하고, 생성된 백색 고체를 진공 하에 건조시켜, *tert*-부틸 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산 (23.00 g, 85%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 377 [M]⁺.

[0575] h. 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘:

[0576] *tert*-부틸 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트; 인산 (18.27 g, 38.50 mmol) 및 물 (9.1 mL)을 합하였다. 물 중 12 M 염산 (9.63 mL, 3.0 당량)을 적가하고, 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 10으로 조정하였다. 디클로로메탄으로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 (7.70 g, 72%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 277 [M]⁺.

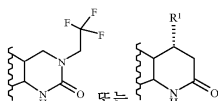
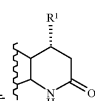
[0577] i. (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0578] 4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 (7.70 g, 27.86 mmol), (R)-4-클로로-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (6.06 g, 1.1 당량), N-메틸피롤리딘은 (25.4 mL) 및 트리에틸아민 (4.27 mL, 1.1 당량)을 합하였다. 110℃에서 질소 하에 밤새 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되도록 하였다. 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 pH를 10으로 조정하였다. 층을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기부를 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. pH를 5로 조정하였다. 층을 분리하고; 유기 층을 경사분리하였다. 2 M 수성 수산화나트륨을 사용하여 수성 상의 pH를 11로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기부를 물 및 수성 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 2-메틸테트라히드로푸란:헥산 (15:85, 77 mL)으로 희석하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 여과하고, 생성된 백색 고체를 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (R)-4-(4-(4-에틸-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-5,6-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (7.90 g, 65%)을 수득하였다. MS (ES) m/z = 438 [M]⁺.

[0579] 제제화 실시예

- [0580] 만니톨 제제
- [0581] 실시예 73의 화합물 (500 mg) 및 만니톨 (500 mg)을 합하고, 2 시간 동안 또는 균질 혼합물이 형성될 때까지 건조 블렌딩하였다. 규정된 양의 블렌드 (184.54 mg; 실시예 73의 화합물 92.29 mg과 등가임)를 경질 젤라틴 캡슐 하부 셀에 손으로 칭량하고, 상부 캡슐 셀을 합하여 블렌드를 봉하였다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 만니톨의 블렌드를 엑스셀로도즈(등록상표)S 정밀 분말 미세-투약 시스템 및 밀봉 기계와 같은 장비를 이용하여 경질 젤라틴 캡슐 내로 전달할 수 있다.
- [0582] PEG400 제제
- [0583] 실시예 73의 화합물 (126 mg) 및 PEG400 (621.5 mg)을 용기에서 합하고, 250 rpm에서 교반기를 이용하여 2 시간 동안 또는 실시예 73의 화합물이 완전히 용해될 때까지 70℃로 가열하였다. 규정된 양의 블렌드를 연질 젤라틴 캡슐 하부 셀에 손으로 또는 자동화 시스템을 통해 칭량하고, 상부 캡슐 셀을 합하여 캡슐을 봉하였다.
- [0584] **AKT1 시험관내 효소 검정**
- [0585] AKT1 표적에 대한 화합물 IC₅₀ 값은 AKT1 트랜스크립터TM 키나제 ADP-FP 검정을 이용하여 측정하였다. 이 검정은 키나제 반응에서 형성된 아데노신 디포스페이트 (ADP)의 농도를 측정함으로써 화합물 억제제의 존재 하에서의 AKT1 활성을 평가하였다. 키나제 반응 (반응 부피 25 μ L)은 96-웰 반-구역 흑색 폴리스티렌 플레이트에서 수행하였다. 아데노신 트리포스페이트 (ATP)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 최종 반응 조건은 56 밀리몰 N-2-히드록시에틸피페라진-N'-2-에탄술포산 (HEPES) pH 7.4, 0.008% 트리톤TM X-100, 5 밀리몰 염화마그네슘, 30 마이크로몰 크로스티드(Crosstide) 펩티드, 20 마이크로몰 ATP, hAKT1 인간 재조합체, V-AKT 뮤린 효선종 바이러스성 종양유전자 상동체 1 (히스티딘-태깅되고, 곤충 세포에서 발현됨), 4% 디메틸설폭시드 및 화합물의 연속 희석액 (20,000에서 1 나노몰로 1:3 희석됨)이다. ATP 첨가 후에, 반응물을 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하고, 이어서 52 밀리몰 HEPES pH 7.5, 20 밀리몰 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 0.4 몰 염화나트륨, 0.02% BRIJ-35TM, 10 마이크로그램/밀리리터 항-ADP 항체 및 4 나노몰 ADP 파 레드 추적자 (Far Red Tracer)를 함유한 켄칭 검출 시약 25 μ L를 첨가하여 켄칭하였다. 켄칭된 반응물을 4-16 시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 Ex_{612nm} 및 Em_{633nm} 파장의 편광 필터를 이용하는 형광 편광 모드에서 테칸 울트라 에볼루션 (Tecan Ultra Evolution) 플레이트 판독기에서 판독하였다. 밀리편광 (mP) 기초 자료는 제작되어 있는 ADP/ATP 표준 곡선을 이용하여 마이크로몰 ADP로 전환시켰다 (문헌 [Huss *et al.*, Development of a TranscreeperTM Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4);2007, 578-584]). 각각의 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 온-플레이트 대조군에 대한 마이크로몰 ADP 반응 데이터 (활성 효소 대 100 밀리몰 억제 효소 대조군)를 이용하여 계산된 퍼센트 억제 데이터를 이용하여 산출된다. 이어서, 퍼센트 억제 및 10-점 화합물 농도 데이터는 액티비티베이스 4.0 (문헌 [Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center])을 이용하는 4-파라미터 로지스틱 방정식에 적합하다.
- [0586] 실시예 41을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하여 IC₅₀ 값이 0.017 μ M임을 밝혀냈다. 이것은 실시예 41이 AKT1 억제제로서 활성을 가짐을 입증한다.
- [0587] **U87MG 세포에서 GSK3 β (S9) 인산화 알파스크린 슈어파이어 (AlphaScreen SureFire) 검출**
- [0588] 내인성 인산화 GSK3 β 세린 9 (pGSK3 β)의 형성에 있어서의 화합물의 효과는 pGSK3 β (TGRGBS10K)에 대한 알파스크린 슈어파이어(등록상표)를 이용하여 측정하였다. 이것은 인산화 분석물의 면역-샌드위치 포획을 이용하는 동종 검정 포맷에 이어서 증폭된 신호를 생성하는 항체-코팅된 알파스크린 비드를 사용하는 검출이다.
- [0589] U87MG 세포를 10% 태아 소 혈청, 1% 비필수 아미노산 및 1% 나트륨 피루베이트로 보충된 DMEM으로 이루어진 U87MG 성장 배지 중에 유지하였다. 검정을 위해, 세포를 표준 절차로 수확한 다음, 비-셀(Vi-Ce11)를 이용하여 카운팅하였다. 세포 (50,000 개/웰)를 코스타(Costar) #3596 96 웰 플레이트 내 U87MG 성장 배지 100 μ L 중에서 플레이트하였다. 플레이트를 밤새 37℃, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다.
- [0590] 검정 당일에, 세포를 6% 디메틸설폭시드를 함유한 배지 중에 희석된 화합물 20 μ L/웰로 처리하였다. 37℃에서 1 시간 후에, 배지를 제거하고, 슈어파이어 용해 완충액 (TGR 바이오사이언시스 슈어파이어(등록상표) 키트 성분) 50 μ L를 각 웰에 첨가하고, 부드럽게 진탕시키면서 실온에서 10 분 동안 계속 인큐베이션하였다. 용해물 (6.0 μ L)을 384웰 프록시플레이트TM (퍼킨 엘머 #6006280)에 옮겼다. pGSK3 β 검정을 위해, 활성화 완충액

0.96 μ L, 공여자 및 수용자 비드 각각 0.19 μ L, 및 pGSK3 β 검정용 반응 완충액 (TGR 바이오사이언시스, TGRGBS10K) 8.7 μ L를 함유한 혼합물을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 호일로 밀봉하고, 부드럽게 진탕시키면서 실온에서 4 시간 동안 인큐베이션한 다음, 표준 알파스크린(등록상표) 설정 (Ex_{680nm} 및 Em_{520-620nm})을 이용하는 터보모듈(TurboModule)이 장착된 퍼킨 엘머 엔비전 상에서 판독하였다. 이어서, 각각의 플레이트 상의 대조군으로부터 측정된 퍼센트 억제 및 10-점 화합물 농도 데이터는 액티비티베이스 4.0 (문헌 [Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center])을 이용하는 4-파라미터 로지스틱 방정식에 적합하다.

A가  또는  인 모든 예시된 화합물은 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 시험되었으며, 2.8 μ M보다 작거나 또는 같은 IC₅₀을 나타냈다. 실시예 41은 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 시험되었으며, 1.5 μ M의 IC₅₀을 갖는 것으로 나타났다.

이것은 AKT 활성을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 입증한다.

생체내 표적 억제 (IV)에 대한 AKT의 측정

단일 IV 주사에 의한 생체내 표적 억제:

사람 교모세포종로부터 유래한 지수적으로 증식하는 U87MG 세포를 가슴샘없는 마우스의 뒤쪽 측복부에 피하 이식하였다. 종양의 크기가 200 내지 250 mm³에 도달했을 때, 투여량-반응 실험에서 또는 시간-경과 실험에서 화합물을 동물에게 단일 IV 주사로 투여하였다. 각각의 처리 종반에 CO₂로 동물을 질식사시켰다. 종양을 수술로 절제하여 수거하고, 재빨리 액체 질소중에서 냉동시키고, 분석 때까지 -80℃에서 보관하였다. 혈청은 심장 천자에 의하여 심장으로부터 수거한 혈액으로부터 생성하고, 분석 때까지 -80℃에서 보관하였다.

샘플 분석:

AKT 억제제는 혈청으로부터 아세토니트라이트/메탄올로 추출하고, LC/MS/MS에 의하여 내부 표준 물질과 함께 분석하였다. 투여량 반응 연구의 경우에서 화합물 혈청 노출 및 TME C₅₀ (억제 최소 유효 농도)의 계산.

파워젠(Powergen) 125 균질화기를 사용하여 25 mM 트리스(Tris)(pH 7.5), 로쉐(Roche) 완전 프로테아제 억제제 및 1 mM 바나데이트를 함유하는 용해 완충액 2 부피에서 종양을 균질화시킨 후, 18 게이지 바늘 및 23 게이지 바늘에 순차적으로 통과시켰다. 용해물을 30 분 동안 20,000×g에서 원심분리한 후 가용성 세포질 추출물을 상청액 분획으로부터 수집하였다. 세포질 추출물 중의 단백질 농도는 BCA 키트를 사용하여 측정하였다. 가용성 추출물중의 포스포-GSK3 β (pGSK3 β)를 엘리사(ELISA) 키트로 분석하였다. 각 연구에서, 퍼센트 억제는 비히클 대조군과 비교하여 계산하고, 통계적 유의성의 측정을 위해 아노바(ANOVA) 분석이 JMP 소프트웨어 패키지를 사용하여 수행된다.

실시에 78은 생체내 표적 억제 검정에서 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 시험되었고, 하기 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다:

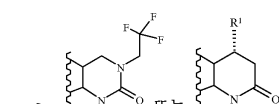
IV 투여량 (mpk)	IV 투여 후 (hr)	p(S9)GSK 3 β - % 억제
20	4	48 (n=2)

이것은 생체내 AKT 억제에 대한 실시예 78의 능력을 입증한다.

ROCK2 시험관내 효소 검정

ROCK2 키나제에 대한 화합물 IC₅₀ 값은 ROCK2 트랜스스크리너™ 키나제 ADP-FP 검정을 이용하여 측정하였다. 이 검정은 키나제 반응에서 형성된 ADP 농도를 측정함으로써 화합물 억제제의 존재 하에서의 ROCK2 활성을 평가하였다. 키나제 반응 (반응 부피 25 μ L)은 96-웰 반-구역 흑색 폴리스티렌 플레이트에서 수행하였다. 효소를 첨가하여 반응을 개시하였다. 최종 반응 조건은 20 밀리몰 3-(N-모르폴리노)-프로판술포산 pH 7.4, 4 밀리몰

베타-글리세로-포스페이트, 0.01% 트리톤™ X-100, 5 밀리몰 염화마그네슘, 25 마이크로몰 펩티드 기질 (서열 RFARKGSLRQKNV (서열 목록: 1)), 10 마이크로몰 ATP, ROCK2 인간 재조합체 효소 (잔기 11-552, 히스티딘-태깅되고, 곤충 세포에서 발현됨), 4% 디메틸설폭시드 및 화합물의 연속 희석액 (20,000에서 1 나노몰로 1:3 희석됨)이다. 효소 첨가 후에, 반응물을 실온에서 60 분 동안 인큐베이션하고, 이어서 52 밀리몰 HEPES pH 7.5, 20 밀리몰 EDTA, 0.4 몰 염화나트륨, 0.02% BRIJ-35™, 10 마이크로몰/밀리리터 항-ADP 항체 및 4 나노몰 ADP과 레드 추적자를 함유한 켄칭 검출 시약 25 μ L를 첨가하여 정지하였다. 켄칭된 반응물을 4-16 시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 EX_{612nm} 및 Em_{633nm} 파장의 편광 필터를 이용하는 형광 편광 모드에서 테칸 울트라 에볼루션 플레이트 판독기에서 판독하였다. 밀리편광 (mP) 기초 자료는 ADP/ATP 표준 곡선을 이용하여 마이크로몰 ADP로 전환시켰다 (문헌 [Huss *et al.*, Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4); 2007, 578-584]). 각각의 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 온-플레이트 대조군에 대한 마이크로몰 ADP 반응 데이터 (활성 효소 대 100 밀리몰 EDTA-억제 효소 대조군)를 이용하여 계산된 퍼센트 억제 데이터를 이용하여 산출된다. 이어서, 퍼센트 억제 및 10-점 화합물 농도 데이터는 액티비티베이스 4.0 (문헌 [Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center])을 이용하는 4-파라미터 로지스틱 방정식에 적합하다.



A가 인 모든 예시된 화합물은 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 시험되었으며, 20 μ M보다 크거나 또는 같은 IC₅₀을 나타냈다. 실시예 41은 상기 기재된 바와 같이 본질적으로 시험되었으며, 20 μ M보다 큰 IC₅₀을 갖는 것으로 나타났다.

본 발명의 바람직한 화합물은 낮은 ROCK2 활성을 갖는다.

세포 증식 및 조합 연구

증식 검정은 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 발광 세포 생존을 검정 시스템 (프로메가로부터 시판됨)을 이용하여 대사적으로 활성인 세포의 존재를 암시하는 ATP 존재의 정량화를 기초로 하는, 배양물 중 생존 세포의 세포수를 측정하였다.

세포를 50 μ L 부피의 배지 (DMEM, 10% FBS, 25 mM HEPES, 1.0 mM 나트륨 피루베이트 및 0.1 mM 비필수 아미노산) 중에 2000 개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이트팅하되, 단 칼럼 1은 배지만 함유하는 블랭크 대조군으로 하였다. 플레이트를 밤새 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 그 다음 날, 화합물 원액을 DMSO 중 40 mM로 제조하고 (500 $\times$), 96-웰 둥근 바닥 폴리프로필렌 플레이트에서 DMSO 중에 연속 희석하였다. 화합물을 플레이트 당 4가지 화합물을 10가지 농도에서 2별로 검정하였다.

연속 DMSO 희석액 4 μ L를 96 깊은-웰 플레이트에 옮기고, 완전 배양 배지 1 mL를 첨가하여 투약을 위한 2 $\times$ 원액을 제조하였다. 각각의 2 $\times$ 투약 원액 50 μ L를 세포 플레이트의 상응하는 웰에 부드럽게 전달하여, 0.2% DMSO 농도 및 최종 부피 100 μ L를 생성하였다. 배지 50 mL를 대조군 칼럼 (칼럼 12) 및 백그라운드 칼럼 (칼럼 1)에 첨가하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 72 시간 동안 화합물과 함께 인큐베이션하였다.

인큐베이션 후에, 사전-제조된 셀타이터-글로 시약 (프로메가, Cat: G7571) 100 μ L를 각각의 웰에 첨가한 다음, 세포를 2 분 동안 궤도 진탕기 (orbital shaker)상에서 혼합하여 균질화시키고, 실온에서 10 분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시켰다. 발광 기초 자료를 왈락 빅터 V 플레이트 판독기 상에서 기록하고, 각각의 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 퍼센트 억제 데이터를 이용하여 생성하였다. 4-파라미터 로지스틱 곡선은 각각의 용량 반응에 적합하다.

조합 연구는 고정 비율 방법을 이용하고, 여기서 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 단일 작용제의 IC₅₀ 등가에 상응하는 고정 농도 비율로 존재한다. 조합 연구에서는 셀 타이터 글로 시약을 사용하는 각각의 세포주에서의 세포 증식을 판독한다. 대조군은 유사하게 처리되지만, 본 발명의 화합물을 포함하지 않았다. 데이터의 분석은 문헌 [Zhao *et al.*, Clinical Cancer Research, 10, 7994-8004, December 1, (2004)]에 기재된 방법에 따라 내부적으로 개발된 웹 기반의 도구를 이용하여 수행하였다. 조합 지수는 하기의 식에 따라 각각의 세포 증

식 억제 활성의 수준에 대해 계산되었다.

[0612] 활성 수준 x에서의 조합 지수 =

[0613] [활성 수준 x에서 조합물 중 다른 치료제의 농도/다른 치료제의 ICx] + [활성 수준 x에서 조합물 중 본 발명의 화합물의 농도/본 발명의 화합물의 ICx]

[0614] 명백하게 하기 위해, 50% 억제에서의 조합 지수 값을 하기에 요약하였다.

실시예	다른 치료제	세포주	50% 억제에서 조합 지수	95% 신뢰 구간
77	페메트렉스드	Calu6	0.93	0.68-1.24
77	페메트렉스드	NCI-H1975	1.73	0.83-3.71
77	시스플라틴	A2780	0.93	0.74-1.18
73	시스플라틴	H1155	0.82	0.62-1.10
77	시스플라틴	Calu6	0.86	0.65-1.12
77	시스플라틴	NCI-H1975	0.77	0.65-0.91
77	시스플라틴	SKOV3	1.00	0.89-1.12
77	시스플라틴	NCIH460	0.76	0.70-0.82
77	시스플라틴	NCIH460	0.91	0.82-1.01
77	도세탁셀	Calu6	0.65	0.54-0.77
77	도세탁셀	NCIH460	0.82	0.76-0.88
77	도세탁셀	NCI-H1975	1.13	0.91-1.37
77	독소루비신	A2780	0.85	0.59-1.28
77	독소루비신	SKOV3	1.12	0.96-1.30
77	에를로티닙	H1155	0.16	0.03-0.40
77	에를로티닙	H1155	0.73	0.58-0.92

[0615]

실시예	다른 치료제	세포주	50% 억제에서 조합 지수	95% 신뢰 구간
73	에블로티닙	H1155	0.38	0.31-0.46
73	에블로티닙	H1155	0.77	0.58-1.03
77	젬시타빈	H1155	0.43	0.26-0.66
73	젬시타빈	H1155	0.87	0.70-1.08
77	젬시타빈	Calu6	1.16	0.60-2.02
77	젬시타빈	NCIH460	0.88	0.76-1.01
77	젬시타빈	NCI-H1975	0.55	0.29-0.87
77	젬시타빈	AsPC1	0.23	0.10-0.48
77	젬시타빈	BxPC3	1.13	0.69-1.94
77	젬시타빈	H1650	0.43	0.20-0.78
77	젬시타빈	HCC827	0.17	0.02-1.83
77	젬시타빈	MCF-7	0.10	0.02-0.33
77	젬시타빈	MDA-MB-231	0.39	0.13-2.18
77	이리노테칸	RKO	0.83	0.71-0.96
73	페메트렉스드	H1155	0.29	0.13-1.52
77	라파마이신	AsPC1	0.22	0.08-0.50
77	라파마이신	BxPC3	0.15	0.06-0.33
77	라파마이신	MCF-7	0.46	0.30-0.75
77	라파마이신	HCC-827	1.13	0.22-7.57
77	라파마이신	H1650	0.07	0.00-57.13
77	라파마이신	MDA-MB-231	0.01	0.00-0.10
77	타목시펜	MCF-7	0.74	0.49-1.10
77	에블로티닙	Calu6	0.20	0.11-0.41
77	에블로티닙	NCIH460	0.64	0.57-0.71
77	에블로티닙	NCI-H1975	0.47	0.39-0.55

[0616]

실시예	다른 치료제	세포주	50% 억제에서 조합 지수	95% 신뢰 구간
77	에블로티닙	AsPC1	0.23	0.11-0.42
77	에블로티닙	BxPC3	0.36	0.22-0.56
77	에블로티닙	H1650	0.04	0.01-0.11
77	에블로티닙	HCC827	1.87	0.01-9.04
77	에블로티닙	MCF-7	0.58	0.37-0.94
77	에블로티닙	MDA-MB-231	0.05	0.01-0.90
77	타시술람	Calu6	1.16	0.80-1.69
77	파클리탁셀	MCF-7	0.60	0.44-0.83
73	파클리탁셀	MCF-7	0.56	0.42-0.74
77	파클리탁셀	MDA-MB-231	1.13	0.79-1.61
73	파클리탁셀	MDA-MB-231	1.25	0.98-1.60

[0617]

[0618]

AKT 생체내 표적 억제의 측정 (경구적 또는 비경구적)

[0619]

U87MG 인간 교모세포종 세포 (5×10^6 개)를 매트릭젤 0.2 mL 중에서 무흉선 누드 마우스의 옆구리 내에 피하 이

식하였다. 이식 2 주 후에, 마우스는 $TMED_{50}$ (임계 최소 유효 용량)의 측정을 위해 시간 진행, 단일 용량/단일 시점, 또는 투약 반응 프로토콜에 따라 경구로 또는 비경구로 투약된다. 종양은 수확시 플래쉬 동결시키고, 혈액은 용량 반응 연구의 경우에 모 화합물 혈장 노출의 측정 및 $TMEC_{50}$ (임계 최소 유효 농도)의 계산을 위해 수집하였다. 종양 또는 조직을 액체 N_2 중에서 분쇄하고, XY 용해 완충액 (10 μ g/mL 류펩틴, 10 μ g/mL 트립신-키모트립신 억제제, 10 μ g/mL 토실 페닐-알라닐 클로로메틸 케톤, 10 μ g/mL 아프로티닌, 60 mM 베타-글리세롤 포스페이트, 1% 트리톤 X100, 25 mM 트리스 pH 7.5, 2.5 mM 피로포스페이트, 150 mM NaCl, 2 mM p-토실-L-아르기닌 메틸 에스테르, 15 mM 파라-니트로페닐 포스페이트, 5 mM 벤즈아미딘, 1 mM Na 바나테이트, 10 mM NaF, 50 μ g/mL 페닐-메탄 술폰일 플루오라이드, 1 mM 1,4-디티오프레이틀 (DTT), 15 mM EDTA pH 8.0, 5 mM EGTA pH 8.0, 1 μ M 마이크로시스틴, 1 μ M 오카다산, 및 10 mL 당 1개의 로슈 완전 프로테아제 억제제 미니-정제) 400 μ L 중에 용해 매트릭스 D 튜브 (MP 바이오메디칼스, 오하이오주 솔론 소재, cat# 6913-500) 및 BIO101 써모 사반트 패스트 프랩(Thermo Savant Fast Prep) FP12를 이용하여 용해시켰다. 용해물을 분취하고, 즉시 검정하거나 또는 이후의 시험을 위해 -80°C 에서 저장하였다. AKT의 생체내 표적 억제는 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery) (매릴랜드주 게이터스버그 소재) ELISA 기술을 활용하여 측정함으로써 하류 이펙터 FOXO, PRAS40 및 GSK3 β (S9)의 인산화에 대한 효과를 평가하였다. 요약하자면, 용해물 20 μ g을 적절한 포획 항체로 사전-스팟팅된, 탄소 전극 함유 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 관심있는 단백질은 루테늄 표지된 검출 항체를 사용하여 조사하였다. 공동-반응물 TPA를 함유한 판독 완충액의 존재 하에 전극에 전류를 통과시킴에 따라, 전기-화학발광은, MSD 섹터(Sector) 6000 기기를 이용하여 정량화되고 기록되는 광을 생성하였다. 각각의 연구에 대해, 퍼센트 억제는 비히클 대조군에 대해 계산하였고, ANOVA 분석은 통계적 유의성을 측정하기 위해 JMP 소프트웨어 패키지를 이용하여 수행하였다.

[0620] 실시예 26은 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 AKT 생체내 표적 억제 검정에서 시험하였고, 12.5 mg/kg에서 2 시간 후, 하기의 활성을 가짐을 밝혀냈다 (군 당 6 마리의 동물의 평균임):

평균 혈장 글루코스 (ng/ml)	평균 % 억제 pGSK3 β (S9)	평균 % 억제 pAKT (S473)	평균 % 억제 pPRAS40 (T246)	평균 % 억제 FOXO3a (T32)
234.7	34.4	21.7	8.1	36.8

[0621]
[0622] 이것은 생체내 AKT를 억제하는 실시예 26의 능력을 입증한다.

서 열 목 록

[서열목록 전자파일 첨부](#)