



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월11일  
(11) 등록번호 10-2021157  
(24) 등록일자 2019년09월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 239/70 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7029063  
(22) 출원일자(국제) 2012년03월30일  
심사청구일자 2017년03월30일  
(85) 번역문제출일자 2013년11월01일  
(65) 공개번호 10-2014-0082593  
(43) 공개일자 2014년07월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/031679  
(87) 국제공개번호 WO 2012/135759  
국제공개일자 2012년10월04일
- (30) 우선권주장  
61/470,624 2011년04월01일 미국(US)  
61/470,803 2011년04월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20080051399 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자  
난니니, 미셸  
미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
삼파스, 디팍  
미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (74) 대리인  
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 11 항

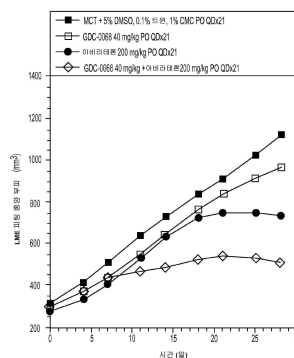
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 AKT 억제제 화합물 및 아비라테론의 조합물, 및 사용 방법

(57) 요약

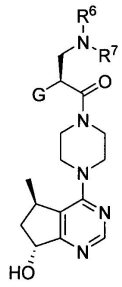
본 발명은, 과다증식성 장애, 예컨대 암의 예방적 또는 치유적 치료를 위한 a) 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



의 제약상 허용되는 염, 및 b) 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 제공한다.

<화학식 Ia>



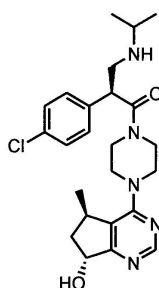
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 전립선암의 치료를 위한 조합물.

<화학식 Ia>



#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염과 동시에 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염과 순차적으로 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염과 별도로 투여되는 것인 조합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PTEN 돌연변이와 연관된 것인 조합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 AKT 돌연변이, 과다발현 또는 증폭과 연관된 것인 조합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PI3K 돌연변이와 연관된 것인 조합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 Her2/ErbB2 돌연변이와 연관된 것인 조합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 전립선암이 거세 저항성 전립선암인 것인 조합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 전립선암 치료에 상승작용 효과를 제공하는 조합물.

## 청구항 11

제10항에 있어서, 상승작용 효과의 조합 지수(Combination Index) 값이 0.8 미만인 조합물.

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

삭제

## 청구항 14

삭제

## 청구항 15

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명의 우선권

[0002] 본원은 2011년 4월 1일 출원된 미국 가출원 번호 61/470,803 및 2011년 4월 1일 출원된 미국 가출원 번호 61/470,624에 대해 우선권을 주장한다. 이들 가출원의 전체 내용은 이로써 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 과다증식성 장애, 예를 들면 암에 대해 활성을 가지며, AKT 키나제 활성을 억제하는 화합물을 포함하는 화합물의 제약 조합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 조합물을 포유동물 세포, 또는 연관된 병리학적 상태의 시험관내, 계내(in situ), 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 사용하는 방법에 관한 것이다.

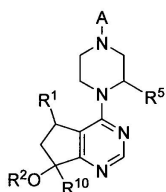
### 배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 단백질 키나제 (PK)는 ATP로부터의 말단 (감마) 포스페이트의 전달에 의한 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기 상의 히드록시 기의 인산화를 촉매화하는 효소이다. 신호 전달 경로를 통해, 이들 효소는 세포 성장, 분화 및 증식을 조정하며, 즉 실질적으로 세포 생명의 모든 측면은 어떻게든 PK 활성화에 의존한다 (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA]). 추가로, 비정상적 PK 활성화는 상대적으로 생명을 위협하지 않는 질환, 예를 들면 건선에서 극히 치명적인 질환, 예를 들면 교모세포종 (뇌암)에 이르는 다수의 장애에 관련되어 왔다. 단백질 키나제는 치료적 조절을 위한 중요한 표적 부류이다 (문헌 [Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309]).

[0007] 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2008/006040은 화학식 I의 AKT의 일련의 억제제를 논한다:

[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] 현재, 과다증식성 질환, 예를 들면 암을 치료하는데 사용될 수 있는 개선된 방법 및 조성물에 대한 필요성이 남아있다.

## 발명의 내용

- [0011] 발명의 개요
- [0012] 암 세포의 성장을 시험관내 및 생체내에서 억제하는 상가적 또는 상승작용적 효과는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특정 다른 특이적 화학요법제와 조합하여 투여함으로써 달성될 수 있다는 것이 결정되었다. 조합 및 방법은 과다증식성 장애, 예를 들면 암의 치료에 유용할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 한 측면은 포유동물에게, a) 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 5-FU, 백금 작용제 (카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴 등), 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 과다증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0014] <화학식 I>
- 
- [0015]
- [0016] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 화학요법제는 제약 조성물로서 조합으로의 투여를 위해 공동-제제화될 수 있거나, 또는 이들은 별도로 교대로 (순차적으로) 치료 조합물로서 투여될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 한 측면은 포유동물에게, a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 AKT 키나제에 의해 조정되는 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명의 한 측면은 과다증식성 장애를 치료하기 위한 a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제의 조합물을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 한 측면은 AKT 키나제에 의해 조정되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 b) 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973로부터 선택된 하나 이상의 작용제의 조합물을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 한 측면은 포유동물에서의 과다증식성 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제가 포유동물에게 투여된다.
- [0021] 본 발명의 한 측면은 포유동물에서의 AKT 키나제에 의해 조정되는 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맙, 페르투주맙, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제가 포유동물에게 투여된다.
- [0022] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용기, 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈,

테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맵, 페르투주맵, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제의 투여를 지시하는 포장 삽입물 또는 표지를 포함하는, 과다증식성 장애를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0023] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맵, 페르투주맵, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 화학요법제를 과다증식성 장애의 치료에 있어서 별도, 동시 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 포함하는 생성물을 제공한다.

[0024] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과다증식성 장애, 예컨대 전립선암의 치료에 있어서 별도, 동시 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 포함하는 생성물을 제공한다.

[0025] 주어진 과다증식성 장애에 대한 개선된 치료를 제공함에 추가로, 본 발명의 특정 조합물의 투여는 상이한 치료를 받는 동일한 환자에 의해 경험되는 삶의 질에 비교하여 환자에 대한 삶의 질을 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 본원에 기재된 바와 같은 화학요법제의 조합물의 환자 투여는 동일한 환자가 요법으로서 화학요법제만을 받는 경우 경험하는 삶의 질에 비교하여 개선된 삶의 질을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조합물을 사용하는 조합 요법은 필요한 화학요법제의 용량을 낮출 수 있으며, 이에 따라 고-용량 화학요법제와 연관된 부작용 (예를 들면, 오심, 구토, 탈모, 발진, 감소된 식욕, 체중 감소, 등)을 낮춘다. 조합물은 또한 감소된 종양 부담 및 연관된 유해 사례, 예를 들면 통증, 기관 기능장애, 체중 감소, 등을 야기할 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맵, 페르투주맵, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973으로부터 선택된 작용제로 과다증식성 장애에 대해 치료받는 환자의 삶의 질을 개선시키기 위한 치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 과다증식성 장애에 대해 치료받는 환자의 삶의 질을 개선시키기 위한 치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 LuCap35V 원발성 전립선 종양에서의 PO로 투여된 화학식 Ia의 화합물 (GDC-0068) 및 아비라테론에 대한 데이터를 나타낸다.

도 2는 DU-145.x1 원발성 전립선 종양에서의 PO로 투여된 화학식 Ia의 화합물 (GDC-0068) 및 아비라테론에 대한 데이터를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 예시적 실시양태 및 정의의 상세한 설명

[0028] 용어 "포함하다(comprise)," "포함하는(comprising)," "포함하다(include)," "포함하는(including)," 및 "포함한다(includes)"가 본 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 경우, 전술된 특징, 정수, 성분, 또는 단계의 존재를 명시하기 위한 의도를 가지지만, 이들은 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계, 또는 그의 군의 존재 또는 추가를 불가능하게 하지는 않는다.

[0029] 비칼루타미드, GnRH 효능제 및 아비라테론을 비롯한 항-안드로겐 요법제의 활성화는 전립선암을 갖는 환자에 대한 개선된 생존을 초래한다. 그러나, 호르몬-민감성인 진행성 전립선암을 겪는 거의 모든 환자는 CRPC로 진행하며 다른 형태의 요법제를 요구한다. 종종 PTEN 손실에 의해 나타나는 PI3K/Akt 신호전달의 활성화는 CRPC의 빈번한 특징이다. 이 경로의 탈조절은 생존, 증식, 세포 주기 진행, 성장, 이동 및 맥관형성에 관여하는 하류 표적 (예를 들어, PRAS40, MTOR, GSK3b, FOXO 등)의 활성화를 유발한다. 특히, 마우스 모델에서의 PTEN의 전립선-특이적 결실은 인간 전립선암의 특징을 충실하게 개괄하며, 조건부 Pten 녹아웃 모델에서의 Akt1 결실은 전립선암을 유의하게 감소시킨다 (문헌 [Chen et al. 2006]; [Guertin et al. 2009]; [Nardella et al. 2009]). 추가적으로, Pten 결실은 전립선암의 세포주 및 마우스 모델에서 안드로겐 독립성을 증진시킨다 (문헌 [Gao et al. 2006]; [Jiao et al. 2007]). 전립선암 환자에서, PTEN 손실은 보다 높은 글리슨(Gleason) 점수, 전립선 수술(prostatectomy) 후 재발, 골 전이, 및 거세 저항으로의 진행과 관련되어 있다. 추가적으로, PTEN 손실은 전

체 생존율에서의 감소와 관련되어 있다. 종합하면, 이들 결과는 PI3K/Akt 경로의 활성화가 전립선암에 대한 중요한 동인임을 시사한다.

[0030] 최근의 비임상적 데이터는 AR 및 PI3K/Akt 경로 사이의 상호 누화(reciprocal crosstalk)가 PTEN-결손 CRPC에서 일어남을 시사한다. 구체적으로, PI3K/Akt 경로의 활성화는 억제된 안드로겐 신호전달과 관련되어 있으며, PI3K/Akt 경로의 억제는 PTEN-결손 전립선 세포에서 AR 신호전달을 회복한다. 이들 관찰을 설명하기 위한 제안된 메카니즘은 HER 키나제의 상향조절을 통한 AR의 피드백 활성화를 유발하는 PI3K/Akt 억제 및 포스파타제 PHLPP에 의한 Akt의 피드백 억제를 경감시키는 AR의 억제를 포함한다 (문헌 [Carver et al. 2011]). 이러한 PI3K/Akt 및 AR 경로 사이의 상호 협동성은, 단지 한 경로만의 억제는 최적 수준 이하의 임상 효능을 유발함을 시사한다. 따라서, AR 및 PI3K/Akt 경로의 조합된 억제는 종양 세포 생존 능력의 보다 철저한 소거 및 보다 지속적인 임상 이점을 유발할 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형-쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬 라디칼은 하기 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me,  $-CH_3$ ), 에틸 (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-펜틸 (n-Pentyl,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-2-부틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-부틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-1-부틸 ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-메틸-1-부틸 ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-헥실 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-헥실 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-헥실 ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-메틸-2-펜틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-3-펜틸 ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-디메틸-2-부틸 ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-디메틸-2-부틸 ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0032] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소,  $sp^2$  이중 결합을 갖는 2개 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형-쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알케닐 라디칼은 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있으며, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 예는 에틸레닐 또는 비닐 ( $-CH=CH_2$ ), 알릴 ( $-CH_2CH=CH_2$ ) 등을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0033] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소,  $sp$  삼중 결합을 갖는 2개 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알키닐 라디칼은 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환될 수 있다. 예는 에티닐 ( $-C\equiv CH$ ), 프로피닐 (프로파르길,  $-CH_2C\equiv CH$ ) 등을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0034] 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클릭 고리" 및 "시클로알킬"은 모노시클릭 고리로서 3개 내지 12개의 탄소 원자 또는 비시클릭 고리로서 7개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가 비-방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 7개 내지 12개의 원자를 갖는 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열될 수 있으며, 9개 또는 10개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 카르보사이클은 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템, 또는 가교된 시스템, 예를 들면 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 및 비시클로[3.2.2]노난으로서 배열될 수 있다. 모노시클릭 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0035] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 6-20개의 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴 기는 예시적인 구조에 "Ar"로서 나타낸다. 아릴은 포화, 부분 불포화 고리, 또는 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 비시클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴 기는 벤젠 (페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등으로부터 유도된 라디칼을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 아릴 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.



- [0036] 용어 "헤테로사이클," "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 하나 이상의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이며, 나머지 고리 원자가 C이고, 1개 이상의 고리 원자가 하기 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된 3개 내지 20개의 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화 (즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클은 3개 내지 7개의 고리원 (2개 내지 6개의 탄소 원자, 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자)을 갖는 모노사이클 또는 7개 내지 10개의 고리원 (4개 내지 9개의 탄소 원자, 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1개 내지 6개의 헤테로원자)을 갖는 비사이클, 예를 들면: 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템일 수 있다. 헤테로사이클은 문헌 [Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 챕터(Chapter) 1, 3, 4, 6, 7, 및 9]; 문헌 ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 볼륨(Volume) 13, 14, 16, 19, 및 28]; 및 문헌 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다. 용어 "헤테로사이클"은 헤테로시클로알콕시를 포함한다. "헤테로시클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 고리, 또는 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로시클릭 고리의 예는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 아자비시클로[2.2.2]헥사닐, 3H-인돌릴 퀴놀리지닐 및 N-피리딜 우레아를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 스피로 모이어티는 또한 이 정의의 범주 내에 포함된다. 2개의 고리 탄소 원자가 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 헤테로시클릭 기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원의 헤테로사이클 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0037] 용어 "헤테로아릴"은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 지칭하며, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-20개 원자의 융합된 고리계 (하나 이상이 방향족임)를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리디닐 (예를 들어, 2-히드록시피리디닐을 포함함), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐 (예를 들어, 4-히드록시피리미디닐을 포함함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 헤테로아릴 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0038] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 기는 가능한 경우 탄소 (탄소-연결됨), 질소 (질소-연결됨) 또는 산소 (산소-연결됨) 부착될 수 있다. 한정이 아닌 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다.
- [0039] 한정이 아닌 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸, 또는 β-카르볼린의 위치 9에서 결합된다.
- [0040] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료 및 예방적(prophylactic) 또는 예방적(preventative) 조치 둘 다를 지칭하며, 여기서 목표는 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예를 들면 암의 성장, 발달 또는 확산을 예방하거나 또는 늦추는 (완화시키는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 또는 원하는 임상적 결과는 검출가능하거나 또는 검출가능하지 않음의 여부와 관계없이 증상의 완화, 질환의 정도의 약화, 질환의 안정화 (즉, 악화는 아님) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화(palliation), 및 차도 (remission) (부분적 또는 전체적)의 여부와 관계 없음)를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. "치료"는 또한



치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존의 연장을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 개체는 병태 또는 장애를 이미 가진 개체 및 병태 또는 장애에 걸리기 쉬운 개체, 또는 병태 또는 장애가 예방될 개체를 포함한다.

[0041] 어구 "치료 유효량"은 (i) 특정 질환, 병태, 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감쇠, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우, 약물의 치료 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 말초 기관 내의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 늦추고, 바람직하게는 정지시킴)하고; 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 늦추고, 바람직하게는 정지시킴)하고; 종양 성장을 어느 정도 억제하고/하거나 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 약물이 존재하는 암 세포의 성장을 예방하고/하거나 사멸시킬 수 있는 정도까지는, 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법에 대해, 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정함으로써 효능이 측정될 수 있다.

[0042] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장에 의해 특징지어지는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 또는 기재한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평세포암 (예를 들면, 상피 편평세포암), 소-세포 폐암, 비-소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종을 비롯한 폐암, 복막암, 간세포성암, 위장암을 비롯한 위(gastric) 또는 위(stomach)암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 및 두경부암을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 위(gastric)암은 위의 임의의 부분에서 발달될 수 있고, 위에 걸쳐, 그리고 다른 기관; 특히 식도, 폐, 림프절, 및 간에 확산 될 수 있는 위(stomach)암을 포함한다.

[0043] "화학요법제"는 작용의 메커니즘에 상관없이 암의 치료에 유용한 생물학적 (대분자) 또는 화학적 (소분자) 화합물이다. 화학요법제의 부류는 알킬화제, 항대사물, 방추체 독 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포 이소머라제 억제제, 단백질, 항체, 감광제, 및 키나제 억제제를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 화학요법제는 "표적화 요법" 및 비-표적화 관습적 화학요법에서 사용되는 화합물을 포함한다.

[0044] 용어 "포유동물"은 인간, 마우스, 래트, 기니 피그, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 및 가금류를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0045] 용어 "포장 삽입물"은 이러한 치료적 생성물의 사용에 대한 지시사항, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는, 치료적 제품의 상업용 패키지에 관례적으로 포함되는 설명서를 지칭하는데 사용된다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같은 어구 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르베이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은 또다른 분자, 예를 들면 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 포함에 관여할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 추가로, 제약상 허용되는 염은 그의 구조 내에 하나 초과와 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 부분인 경우는 다수의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0047] 화합물이 염기인 경우, 원하는 제약상 허용되는 염은 당업계에 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 염기의 무기 산, 예를 들면 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 메탄술포산, 인산 등, 또는 유기 산, 예를 들면 아세트산, 말레인산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예를 들면 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 히드록시산, 예를 들면 시트르산 산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들면 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예를 들면 벤조산 또는 신남산, 술포산, 예를 들면 p-톨루엔술포산 또는 에탄술포산 등으로의 처리에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 염기성 제약 화합물로부터 제약

상 유용하거나 또는 허용되는 염의 형성을 위해 적합하다고 고려되는 산은, 예를 들어 문헌 [P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH]; [S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19]; [P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217]; [Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York]; [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton PA]에 의해; 그리고 문헌 [The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 그의 웹사이트 상에 있음)]에서 논의된다. 이들 개시는 본원에 그의 참조로 포함된다.

[0048] 화합물이 산인 경우, 원하는 제약상 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리산의 무기 또는 유기 염기, 예를 들면 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 히드록시드 또는 알칼리 토금속 히드록시드 등으로의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예를 들면 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 및 3차 아민, 및 시클릭 아민, 예를 들면 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망가니즈, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0049] 어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 체제를 구성하는 다른 성분, 및/또는 그로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 호환가능해야함을 나타낸다.

[0050] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 물리적 회합 또는 복합체를 지칭한다. 화합물은 비용매화 및 용매화 형태로 존재할 수 있다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 예를 들면 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 도입된 경우 단리 가능할 것이다. 용매화물의 제조는 일반적으로, 예를 들어 문헌 [M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601 611 (2004)]에 공지되어 있다. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 문헌 [E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004)]; 및 [A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603 604 (2001)]에 기재된다. 전형적인, 비-제한적 방법은 본 발명의 화합물을 원하는 양의 원하는 용매 (유기 또는 물 또는 그의 혼합물)에 주위 온도보다 더 높은 온도에서 용해시키는 단계, 및 용액을 결정을 형성하기에 충분한 속도에서 냉각시키고, 이어서 표준 방법에 의해 단리시키는 단계를 포함한다. 분석 기술, 예를 들면 I.R. 분광분석법은 용매화물 (또는 수화물)로서 결정에서의 용매 (또는 물)의 존재를 나타낸다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "상승작용적"은 2종 이상의 단일 작용제의 상가적 효과보다 더 효과적인 치료 조합물을 지칭한다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 하나 이상의 화학요법제 간의 상승작용적 상호작용의 결정은 본원에 기재된 검정으로부터 얻은 결과에 기초할 수 있다. 이들 검정의 결과는 조합 지수 (Combination Index)를 얻기 위해 초우(Chou) 및 탈랄라이(Talalay) 조합 방법 및 칼쿠신(CalculSyn) 소프트웨어를 이용한 용량-효과 분석을 이용하여 분석될 수 있다 (문헌 [Chou and Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55]). 본 발명에 의해 제공되는 조합물은 여러 검정 시스템에서 평가되었으며, 데이터는 항암제 중에서 상승작용, 상가작용 및 길항작용을 정량하기 위한 표준 프로그램을 이용하여 분석될 수 있다. 이용된 프로그램은 초우 및 탈랄라이의 문헌 ["New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy," Academic Press, 1987, Chapter 2]에 기재된 프로그램이다. 0.8 미만의 조합 지수 값은 상승작용을 나타내고, 1.2 초과 값은 길항작용을 나타내고, 0.8 내지 1.2의 값은 상가적 효과를 나타낸다. 조합 요법은 "상승작용"을 제공하고 "상승작용적"임을 입증할 수 있다, 즉, 활성 성분을 함께 사용하는 경우 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하여 얻은 효과의 합보다 크다. 상승작용적 효과는 활성 성분이 (1) 공동-제제화되고 조합된 단위 투여 제제로 동시에 투여되거나 전달되는 경우; (2) 별개의 제제로서 교대로 또는 동시에 전달되는 경우; 또는 (3) 몇몇 다른 투약법에 의해 전달되는 경우 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우, 상승작용적 효과는 화합물이 순차적으로, 예를 들어, 개별 시린지로 상이한 주사에 의해 투여되거나 전달되는 경우 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안 유효 투여량의 각각의 활성 성분은 순차적으로, 즉, 연속적으로 투여되는 반면, 조합 요법에서 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분은 함께 투여된다. 일부 예에서, 조합 효과는 BLISS 독립성 모델 및 최고 단일 작용제 (HSA) 모델 양자 모두를 이용하여 평가되었다 (문헌 [Lehar et al. 2007, Molecular Systems Biology 3:80]). BLISS 스코어는 단일 작용제로부터의 강화작용의 정도를 정량하고, BLISS 스코어 > 0은 단순 상가성보다 크다는 것을 제안한다. HSA 스코어 > 0은 상응하는 농도에서 단일 작용제 반응의 최대치

보다 큰 조합 효과를 제안한다.

[0052] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맵, 페르투주맵, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론 및 GDC-0973으로부터 선택된 하나 이상의 작용제의 투여가 과다증식성 장애의 치료에서 상승작용적 효과를 제공하는, 과다증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 상승작용적 효과는 약 0.8 미만의 조합 지수 값을 갖는다.

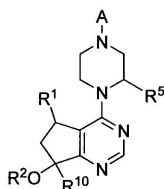
[0053] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 아비라테론 또는 그의 염과 조합하여 투여하는 것이 과다증식성 장애의 치료에서 상승작용적 효과를 제공하는, 과다증식성 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 상승작용적 효과는 약 0.8 미만의 조합 지수 값을 갖는다.

[0054] 한 측면에서, GDC-0068 또는 그의 염을 아비라테론 또는 그의 염과 조합하여 (그리고 임의로 프레드니손 또는 프레드니솔론과 추가로 조합하여) 투여하여 암을 치료한다. 한 예에서, 암은 전립선암이다. 또다른 예에서, 암은 전이성 전립선암이다. 한 예에서, 암은 전립선 샘암종이다.

[0055] 화학식 I의 화합물

[0056] 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0057] <화학식 I>



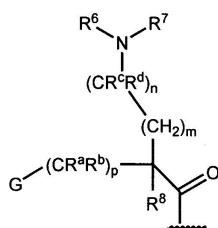
[0058]

[0059] 상기 식에서,

[0060]  $R^1$ 은 H, Me, Et, 비닐,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 이고;

[0061]  $R^2$ 은 H 또는 Me이고;

[0062]  $R^5$ 은 H, Me, Et 또는  $CF_3$ 이고;



[0063] A는 이고;

[0064] G는 1 내지 4개의  $R^9$  기에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고;

[0065]  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H,  $OCH_3$ ,  $(C_3-C_6$  시클로알킬) $-(CH_2)$ ,  $(C_3-C_6$  시클로알킬) $-(CH_2CH_2)$ ,  $V-(CH_2)_{0-1}$  (여기서, V는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴임),  $W-(CH_2)_{1-2}$  (여기서, W는 F, Cl, Br, I, OMe,  $CF_3$  또는 Me로 임의로 치환된 페닐임),  $C_1-C_3$  알킬 또는  $O(C_1-C_3$  알킬)로 임의로 치환된  $C_3-C_6$ -시클로알킬, 히드록시- $(C_3-C_6$ -시클로알킬), 플루오로- $(C_3-C_6$ -시클로알킬),  $CH(CH_3)CH(OH)$ 페닐, F, OH,  $C_1-C_3$ -알킬, 시클로프로필메틸 또는  $C(=O)(C_1-C_3$  알킬)로 임의로 치환된 4-6 원 헤테로사이클, 또는 OH, 옥소,  $O(C_1-C_6$ -알킬), CN, F,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6$ -알킬),  $N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$ , 시클로프로필, 페닐, 이미다졸릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐 또는 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된

1개 이상의 기로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이거나, 또는

[0066] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-7 원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, 옥소, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬), C(=O)CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 시클로프로필메틸 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0067] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 H이거나, 또는

[0068] R<sup>a</sup>는 H이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0069] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 H 또는 Me이거나, 또는

[0070] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

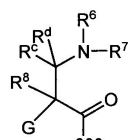
[0071] R<sup>8</sup>은 H, Me, F 또는 OH이거나, 또는

[0072] R<sup>8</sup> 및 R<sup>6</sup>은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0073] R<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), CN, OCH<sub>2</sub>-페닐, CH<sub>2</sub>O-페닐, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)<sub>2</sub>, 피페리딘, 피롤리딘, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OH, SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), 및 C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)<sub>2</sub>이고;

[0074] R<sup>10</sup>은 H 또는 Me이고;

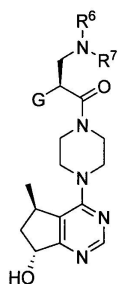
[0075] m, n 및 p는 독립적으로 0 또는 1이다.



[0076] 화학식 I의 특정 화합물은 A가 인 화합물이다.

[0077] 화학식 I의 특정 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

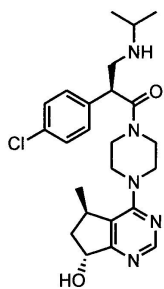
[0078] <화학식 Ia>



[0079]

[0080] 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 및 그의 제약상 허용되는 염 (이 화합물은 또한 GDC-0068이라고 지칭될 수 있음)을 제외한다.

[0081] <화학식 Ia>



[0082]

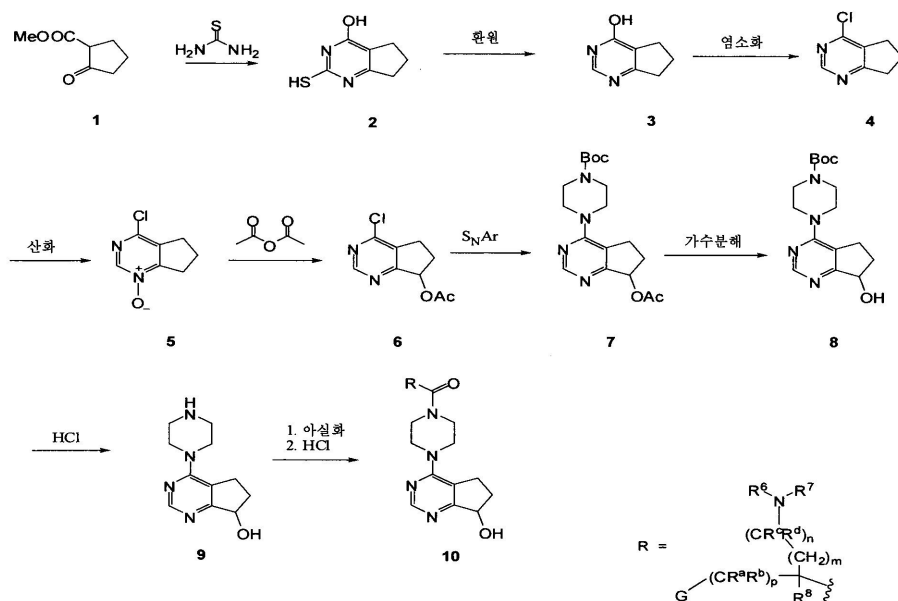
[0083] 화학식 I의 화합물의 제조

[0084] 본 발명의 화합물은 화학업계에 익히 공지된 것과 유사한 방법을 포함하는 합성 경로에 의해, 특히 본원에 포함된 기재에 비추어 합성될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 상업적 공급원, 예컨대 알드리치 케미칼스(Aldrich Chemicals) (미국 위스콘신주 밀워키 소재)로부터 이용가능하거나, 당업자에게 익히 공지된 방법을 이용하여 용이하게 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.)] 또는 [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements]에 일반적으로 기재된 방법에 의해 제조됨).

[0085] 화학식 I의 화합물은 단독으로, 또는 2종 이상, 예를 들어 5 내지 1,000종의 화합물, 또는 10 내지 100종의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 라이브러리는 조합적 '분할 및 혼합(split and mix)' 접근법에 의해 또는 용액 상 또는 고체 상 화학을 이용하는 다중 평행 합성법에 의해, 당업자에게 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 추가 측면에 따라, 2종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0086] 예시적 목적을 위해, 반응식 1-4 및 반응식 A-J는 본 발명의 화합물 및 또한 주요 중간체를 제조하기 위한 일반적인 방법을 나타낸다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명을 위해, 하기 실시예 섹션을 참조한다. 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 이용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 묘사되고 하기 논의되어 있으나, 다른 출발 물질 및 시약이 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하기 위해 용이하게 치환될 수 있다. 또한, 하기 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 익히 공지된 종래 화학을 이용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

[0087] <반응식 1>



[0088]

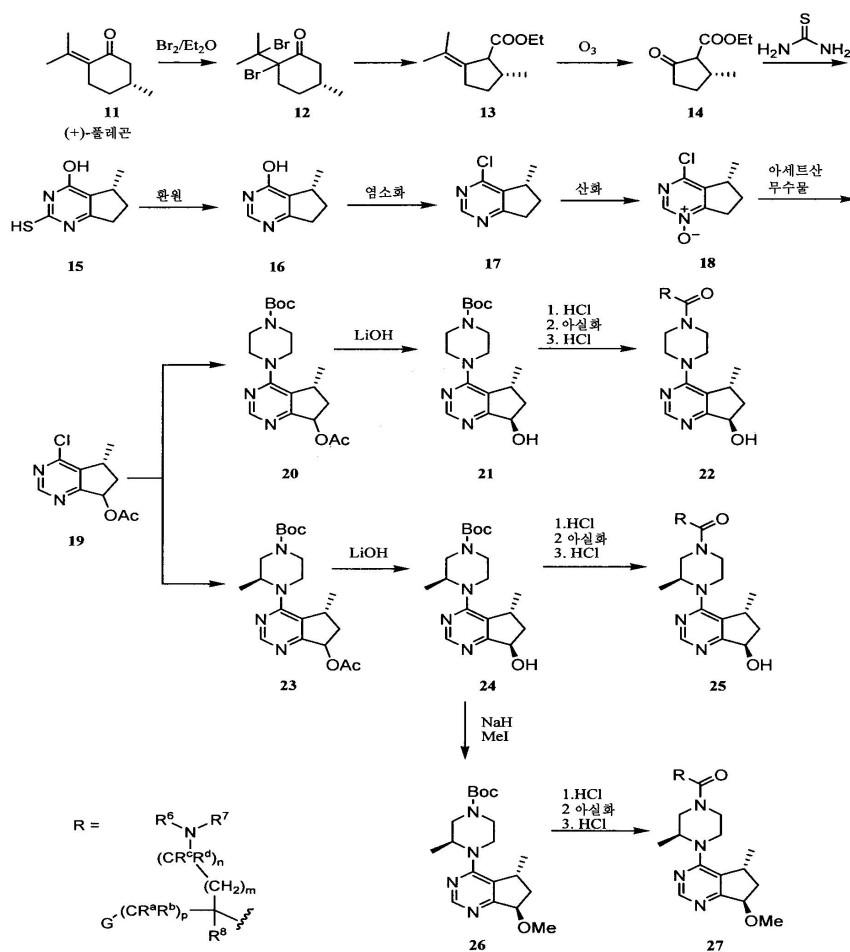
[0089] 반응식 1은 R<sup>1</sup>이 H이고 R<sup>2</sup>가 H이고 R<sup>5</sup>가 H인 화학식 I의 화합물 10의 제조 방법을 나타낸다. 피리미딘 2의 형성은 염기, 예컨대 KOH의 존재하에 적절한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 케토 에스테르 1과 티오우레아의 반응에



의해 달성할 수 있다. 표준 환원 조건 (예를 들어, 라니 Ni 및  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 하에 화합물 2의 메르캅토 기를 환원시켜 화합물 3을 제공한 후, 히드록시피리미딘 3을 표준 조건 (예를 들어, DIEA/DCE 중  $\text{POCl}_3$ ) 하에 염소화시켜 화합물 4를 제공할 수 있다. 그 후, 화합물 4를 표준 조건 (예를 들어, 적절한 용매, 예컨대  $\text{CHCl}_3$  중 MCPBA) 하에 산화시켜, 피리미딘-옥시드 5를 제공한다. 피리미딘-옥시드를 아세트산 무수물로 처리하여, 재배열 생성물 6을 제공한다. 화합물 7은 화합물 6을 표준  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  반응 조건 하에 적절하게 치환된 피페리딘과 반응시켜 화합물 7을 제공하여 얻는다. 화합물 7을 가수분해시켜 화합물 8을 제공한 후, 이를 탈보호하여 중간체 9를 수득한다. 피페라지닐 시클로펜타[d]피리미딘 9를 커플링 시약, 예컨대 HBTU의 존재하에 적절한 아미노산으로 아실화한 후, 필요하다면 탈보호시켜, 화학식 I의 화합물 10을 제공한다.

[0090]

<반응식 2>



[0091]

[0092]

반응식 2는  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^5$ 가 메틸인 화학식 I의 화합물 22, 25 및 27의 제조 방법을 나타낸다. 반응식 2에 따라, (+)-풀레곤 11을 브로민으로 브로민화시켜 디브로마이드 12를 제공한다. 디브로마이드 12를 염기, 예컨대 나트륨 에톡시드로 처리하여, 풀레게네이트 13를 제공한다. 풀레게네이트 13를 오존분해시켜 케토에스테르 14를 제공한다. 케토 에스테르 14를 염기, 예컨대 KOH의 존재하에 에탄올 중에서 티오우레아로 처리한 후, 메르캅토 기를 표준 조건 (예를 들어, 암모니아 중 라니 Ni 촉매) 하에 환원시켜 히드록시피리미딘 16을 제공한다. 히드록시피리미딘 16을 표준 조건 (예를 들어,  $\text{POCl}_3$ ) 하에 염소화시켜 4-클로로피리미딘 17을 제공한다. 4-클로로피리미딘 17을 산화제, 예컨대 MCPBA 또는 과산화수소로 산화시켜 N-옥시드 18을 제공한다. N-옥시드 18을 아세트산 무수물로 재배열하여 중간체 19를 수득한다. 화합물 19를 반응식 1에 기재된 절차에 따라 원하는 피페라진과 반응시켜,  $\text{R}^5$ 가 H인 화합물 20 및  $\text{R}^5$ 가 Me인 화합물 23을 제공한다. 화합물 20 및 23을, 키랄 고정상을 갖는 HPLC를 이용하여 키랄 분리로 처리한 다음, 염기, 예컨대 수산화리튬으로 처리시 가수분해하여 화합물 21 및 24를 각각 제공한다. 탈보호 후, 그 다음 화합물 21 및 24를 적절한 아미노산과 반응시켜 화합물 22 및 25를 각각 제공한다.

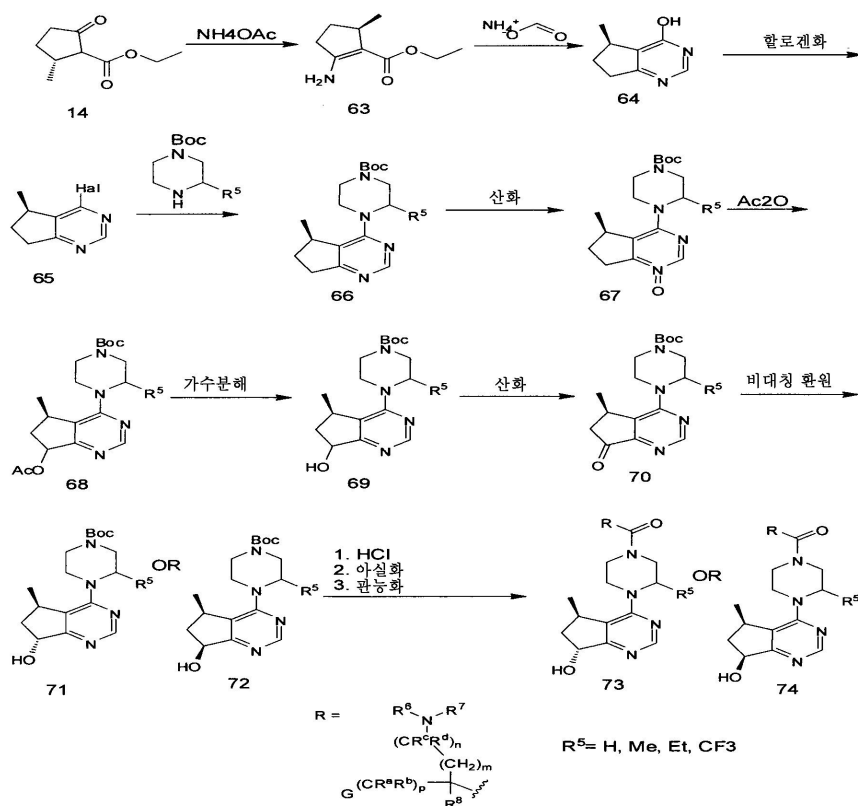


[0093]

대안적으로, 화합물 24의 7-히드록시 기를 얻기, 예컨대 NaH 또는 KOH의 존재하에 알킬화 시약, 예컨대 알킬 할라이드로 알킬화시켜, R<sup>2</sup>가 Me인 화합물 26을 제공할 수 있다. 탈보호 후, 그 다음 화합물 26을 적절한 아미노산과 반응시켜 화합물 27을 제공한다.

[0094]

<반응식 3>

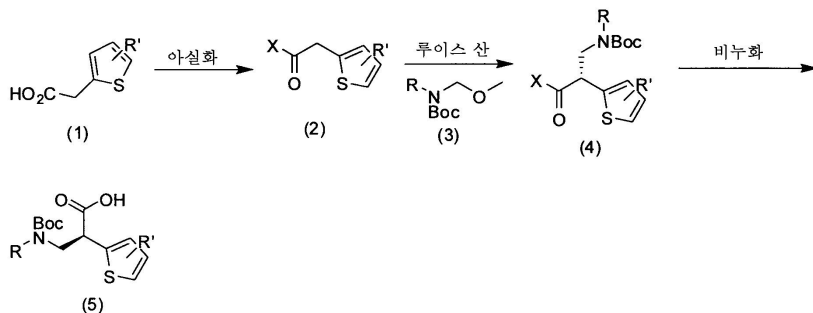


[0095]

[0096]

반응식 3은 화합물 73 및 74의 대안적 제조 방법을 나타낸다. 반응식 3에 따라, 암모니아 합성단위체를 이용하여 화합물 14를 아미노화시켜 화합물 63을 제공한다. 예를 들어, 포름산암모늄을 이용하여 포름아미드의 존재하에 50℃ 내지 250℃에서 및/또는 고압에서 피리미딘을 형성시켜 비시클릭 단위 64를 제공한다. 비시클릭 단위 64를 예를 들어, POCl<sub>3</sub> 또는 SOCl<sub>2</sub>를 이용하여 활성화시켜 활성화된 피리미딘 65를 제공한다. 0℃ 내지 150℃에서 적합한 보호된/치환된 피페라진을 이용하여 이러한 이탈기를 대체하여 피페라진 66을 제공한다. 예를 들어, m-클로로퍼옥시벤조산 ("MCPBA" 또는 "m-CPBA") 또는 옥손<sup>®</sup>을 이용하여 -20℃ 내지 50℃에서 산화시켜 N-옥시드 67을 제공한다. 아실화제 (예를 들어, 아세트산 무수물)로 처리한 다음 가열하여 (40℃ 내지 200℃), 재배열을 유발하여 화합물 68을 제공한다. 예를 들어 LiOH 또는 NaOH를 이용하여 0℃ 내지 50℃에서 가수분해하여 알콜 69를 제공한다. 예를 들어, 스웜(Swern) 조건, MnO<sub>4</sub> 또는 피리딘-SO<sub>3</sub> 착물을 이용하여 적절한 온도에서 산화시켜 케톤 70을 제공한다. 예를 들어, 수소의 존재하에 촉매적 키랄 촉매, CBS 촉매 또는 키랄 리간드의 존재하에 보로하이드라이드 환원제를 이용하여 비대칭 환원시켜 알콜 71 또는 72에서 (R) 또는 (S) 입체화학을 유발한다. 대안적으로, 비-키랄 환원제를 이용하여 (예를 들어, H<sub>2</sub>, Pd/C), 시클로펜탄 단위 상의 메틸기가 평면 선택성 및 궁극적으로 부분입체선택성을 제공하게 할 수 있다. 환원이 더 낮은 부분입체선택성을 제공하는 경우, 부분입체이성질체를 (예를 들어) 크로마토그래피, 결정화 또는 유도체화에 의해 분리할 수 있다. 최종적으로, 예를 들어 산을 이용하여 0℃ 내지 50℃에서 Boc-기를 탈보호하고, 적절하게 관능화된 아미노산을 이용하여 아실화하고, 이러한 아미노산의 아민을 최종적으로 관능화 (예를 들어, 새로운 치환기를 도입하기 위해 임의의 보호기의 제거, 알킬화, 환원적 아미노화 또는 아실화)하여 최종 화합물 73 및 74를 제공한다.

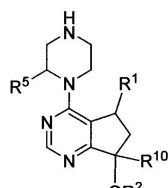
[0097] <반응식 4>



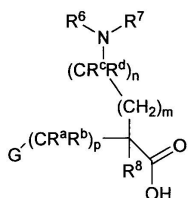
[0098]

[0099] 표준 아실화 절차에 의해 화합물 1에 키랄 보조제 (예를 들어, 에반스 옥사졸리디논 등)를 도입하는 것을 달성하여 접합체 2를 제공할 수 있다. 예를 들어, 산을 아민 염기의 존재하에  $-20^{\circ}\text{C}$  내지  $100^{\circ}\text{C}$ 에서 활성화제 (예를 들어,  $\text{COCl}_2$ ) 또는 혼합 무수물 형성 (예를 들어, 2,2-디메틸프로판노일 클로라이드)으로 처리한 다음 적절한 키랄 보조제 (X)로 처리하여 화합물 2를 제공한다. 키랄 보조제의 입체화학 및 선택이 새로 생성된 키랄 중심의 입체화학 및 부분입체선택성을 결정할 수 있다. 화합물 2를 저온 (예를 들어,  $-20^{\circ}\text{C}$  내지  $-100^{\circ}\text{C}$ )에서 루이스 산 (예를 들어,  $\text{TiCl}_4$ ) 및 아민 염기 (예를 들어, 휘니그(Hunig) 염기)로 처리한 후, 저온에서 적절하게 치환된 이미늄 이온 전구체 3을 사용하여 처리하여 화합물 4를 제공한다. 온도, 루이스 산 및 키랄 보조제 모두는 첨가 부가물의 부분입체선택성에 영향을 줄 것으로 예상될 수 있다. 마지막으로, 온화한 조건 (예를 들어,  $-10^{\circ}\text{C}$  내지  $30^{\circ}\text{C}$ 에서  $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) 하에서 비누화시켜 원하는 산 5를 제공한다.

[0100] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은

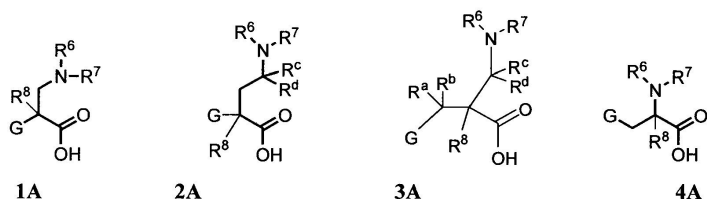


[0101] 화학식 (상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  및  $R^{10}$ 은 본원에서 정의된 바와 같음)을 갖는 화합물을 화학



식 (상기 식에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , G, m, n 및 p는 본원에서 정의된 바와 같음)을 갖는 아미노산과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

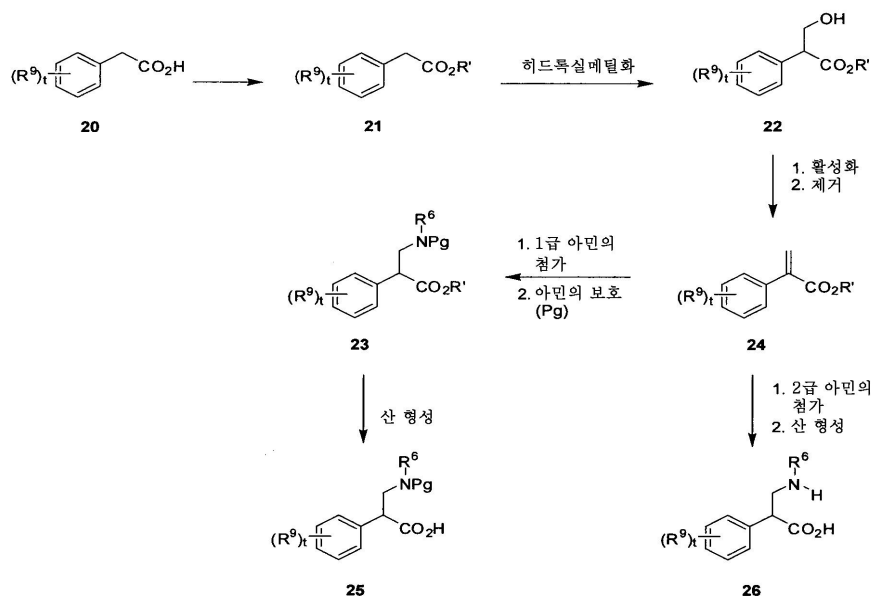
[0102] 반응식 1-4 및 실시예에 예시된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 합성에 사용되는 아미노산은 상업적으로 입수가 가능하거나, 본원에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 아미노산은 하기 화학식 1A를 갖는  $\beta$ -페닐글리신 아미노산, 하기 화학식 2A를 갖는  $\gamma$ -페닐글리신 아미노산, 하기 화학식 3A를 갖는  $\beta$ -페닐알라닌 아미노산 및 하기 화학식 4A를 갖는  $\gamma$ -페닐알라닌 아미노산을 포함한다.



[0103]

[0104] 화학식 1A-4A의 아미노산의 제조 방법은 반응식 A-J에 나타낸다.

[0105] <반응식 A>



[0106]

[0107]

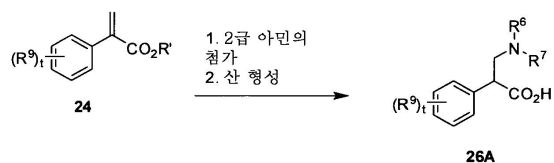
반응식 A는 화학식 1A의 임의로 치환된  $\beta$ -페닐글리신 아미노산 25 및 26의 제조 방법을 예시한다 (여기서,  $R^8$ 은 H이고,  $R^6$  및  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같고,  $t$ 는 0 내지 4이고,  $R^7$ 은 H 또는 아민 보호기임). 반응식 A에 따라, 표준 조건을 이용하여, 예컨대 촉매량의 산, 예컨대 진한  $H_2SO_4$  또는 커플링제, 예컨대 DCC/DMAP의 존재하에 적절한 알콜 (예를 들어, MeOH)로 처리하여; 또는 대안적으로 염기, 예컨대  $NEt_3$ /DMAP의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지  $100^\circ C$ )에서 적절한 친전자체 (예를 들어, MeI, EtBr, BnBr)로 처리하여, 산 20을 에스테르 21 (여기서,  $R'$ 는 알킬임)로 전환시킨다. 에스테르의 적절한 선택은, 합성 종료시 산을 재형성하는데 필요한 조건에 의해 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 나열된 많은 적절한 예 및 조건으로 결정된다. 히드록시메틸기를 도입하여 화합물 22를 제공하는 것은 염기, 예컨대 NaOEt의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지 실온)에서 적절한 알데히드 (예를 들어, 포름알데히드)로 처리하여 수행할 수 있다. 화합물 22의 알콜기를 활성화시켜 이탈기 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트, 할라이드)를 형성하는 것은 예를 들어, 과량의 염기, 예컨대  $NEt_3$ , DIPEA 또는 DBU의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지 실온)에서 메탄술포닐 클로라이드로 처리하여 달성할 수 있다. 많은 경우에 이 절차로부터 올레핀 24를 직접 분리할 수 있고, 다른 경우에 제거를 완료하여 화합물 24를 제공하기 위해 가온 ( $30^\circ C$  내지  $100^\circ C$ ) 또는 추가의 염기 (예를 들어, 할라이드의 경우 DBU)를 필요로 할 수 있다. 활성화된 올레핀 24를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지 환류)에서 원하는 1급 아민 (예를 들어, 에틸아민)으로 처리하여, 아미노 에스테르 중간체를 생성시킬 수 있다. 화합물 24가 전자 풍부 방향족 고리 또는 전자 회박/벌크 1급 아민을 갖는 경우에, 가열 (예를 들어, 밀봉된 튜브에서  $30$  내지  $240^\circ C$ ) 또는 마이크로웨이브 화학을 필요로 할 수 있다. 아민기 (예를 들어 Boc-기로써)의 보호는 표준 조건 하에  $Boc_2O$ 를 사용하여 달성하여, 화합물 23 (여기서, Pg는 보호기임)을 제공할 수 있다. 대안적 보호기를 사용할 수 있고, 많은 적절한 예가 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 나열되어 있다. 에스테르 23을 비누화시켜 보호된 아미노산 25를 형성하는 것은 에스테르를 위한 적절한 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우 수소화,  $t$ -부틸 에스테르의 경우 산)을 이용하여 달성할 수 있다.

[0108]

대안적으로, 활성화된 올레핀 24를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지 환류)에서 2급 아민 (예를 들어, 디에틸아민)으로 처리하여 아미노에스테르 중간체 (나타내지 않음)를 생성시킬 수 있다. 화합물 24가 전자 풍부 방향족 고리 또는 전자 회박/벌크 2급 아민을 갖는 경우에, 가열 (예를 들어, 밀봉된 튜브에서  $30$  내지  $240^\circ C$ ) 또는 마이크로웨이브 화학을 필요로 할 수 있다. 에스테르를 비누화시켜 아미노산 26을 형성하는 것은 에스테르를 위한 적절한 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우 수소화,  $t$ -부틸 에스테르의 경우 산 등)을 이용하여 달성할 수 있다.

[0109] 반응식 A에 대한 대안책에서, 화합물 23 및 25의 Pg는 R<sup>7</sup>로 치환될 수 있다.

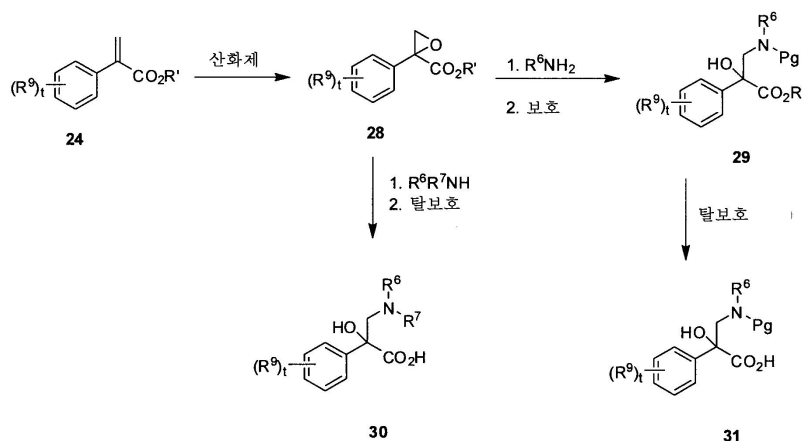
[0110] <반응식 A1>



[0111]

[0112] 반응식 A1은 반응식 1에 대한 대안책으로, 여기서는 활성화된 올레핀 24가 반응하여 아미노산 26A를 형성한다.

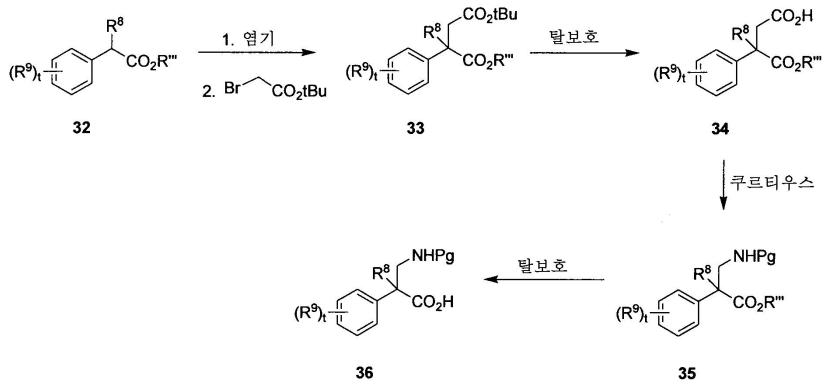
[0113] <반응식 B>



[0114]

[0115] 반응식 B는 화학식 1A의 임의로 치환된 β-페닐글리신 아미노산 30 및 31 (여기서, R<sup>8</sup>은 OH이고, R<sup>6</sup> 및 R<sup>9</sup>는 본원에서 정의된 바와 같고, t는 0 내지 4이며, R<sup>7</sup>은 본원에서 정의된 바와 같거나 아민 보호기임)을 제조하는 방법을 보여준다. 적절한 온도 (실온 내지 환류)에서 표준 산화제, 예컨대 MCPBA를 사용한 불포화 에스테르 24 (반응식 A에 따라 제조됨) (여기서, t는 0 내지 4이고, R'는 알킬임)의 산화는 에폭시드 중간체 28을 제공한다. 전형적으로는 고온 (예를 들어, 50 내지 300℃) 및 고압 (예를 들어, 밀봉된 튜브 또는 용기)에서 중간체 28을 적절한 아민으로 처리하여 아미노 알콜 29 또는 30을 수득할 수 있다. 2급 아민이 사용되는 경우 (예를 들어, 화합물 30의 제조시)에는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 기재된 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 등)을 이용한 에스테르의 탈보호가 이용될 수 있다. 1급 아민이 사용되는 경우 (예를 들어, 화합물 29의 제조시), 아민의 보호 (예를 들어, Boc 무수물을 사용한 Boc-기로서) 및 이후 에스테르의 탈보호 (상기 조건 이용)에 의해 히드록실화 아미노산 31이 제공된다.

[0116] <반응식 C>



[0117]

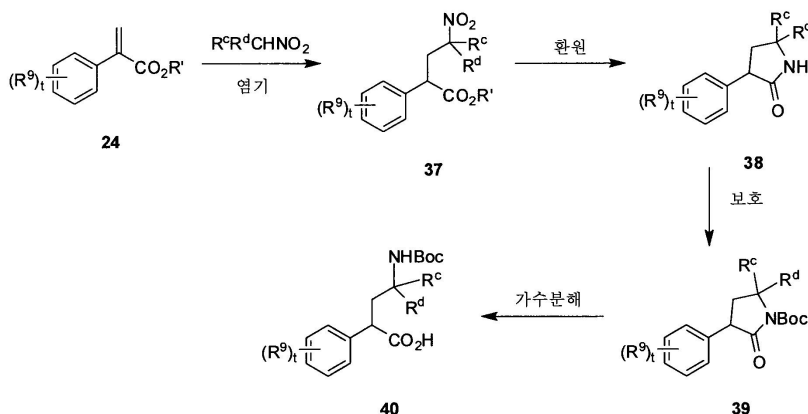
[0118] 반응식 C는 화학식 1A의 임의로 치환된 β-페닐글리신 아미노산 36 (여기서, R<sup>8</sup>은 메틸이고, R<sup>6</sup>은 H이고, R<sup>7</sup>은

아민 보호기이고,  $t$ 는 0 내지 4이며,  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같음)을 제조하는 방법을 보여준다. 에스테르 32 (여기서,  $R''$ 는 알킬임)를 적절한 온도 (예를 들어, 0°C 내지 환류)에서 염기 (예를 들어, NaOtBu)로 처리하여 음이온을 형성한 후에 적절한 온도 (예를 들어, -78°C 내지 실온)에서 친전자체 (예를 들어, tert-부틸 2-브로모아세테이트)를 첨가하여 동족체화 에스테르 33을 수득할 수 있다. 적절한 산, 예컨대 TFA 또는 HCl을 적절한 온도 (예를 들어, 0°C 내지 환류)에서 사용하여 화합물 33의 t-부틸 에스테르를 제거하여 화합물 34를 수득한다. 예를 들어 온화한 염기, 예컨대  $NEt_3$ 의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어, 0°C 내지 환류)에서 DPPA를 사용하여 화합물 34를 쿨리티우스 재배열한 후에 반응성 중간체를 임의로는 루이스 산 (예를 들어,  $SnCl_2$ )의 존재하에 더 높은 온도 (예를 들어, 40°C 내지 200°C)에서 알콜 (예를 들어, t-BuOH)로 처리하여 화합물 35 (여기서, Pg는 아민 보호기임)를 수득한다. 화합물 35 제조를 위해 사용되는 알콜의 선택이 아민 보호기를 결정한다 (예를 들어, t-BuOH는 Boc-아민을 제공함). 화합물 35의 에스테르 기를 표준 조건 (예를 들어, 보호기가 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH 사용, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 등)을 이용하여 탈보호하여 산 화합물 36을 수득한다.

[0119] 반응식 C에 대한 한 대안책에서,  $R^8$ 은 메틸, H 또는 F일 수 있다.

[0120] 반응식 C의 또 다른 대안책에서, 화합물 35 및 36의 Pg는  $R^7$ 로 치환될 수 있다.

[0121] <반응식 D>

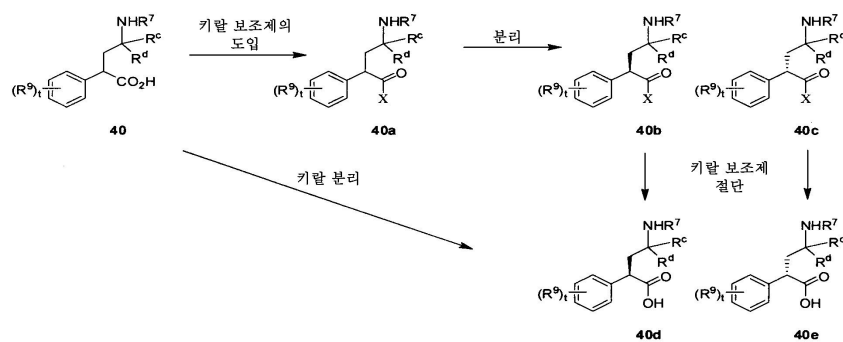


[0122]

[0123] 반응식 D는 화학식 2A의 임의로 치환된  $\gamma$ -페닐글리신 아미노산 40 (여기서,  $R^c$ ,  $R^d$  및  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같고,  $t$ 는 0 내지 4이고,  $R^6$ 은 H이며,  $R^7$ 은 아민 보호기, 예컨대 Boc임)을 제조하는 방법을 보여준다. 반응식 A에 따라 제조된 출발 불포화 에스테르 24를 염기, 예컨대 DBU의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어, 0°C 내지 실온)에서 치환된 니트로메탄 유도체 (예를 들어, 니트로에탄)로 처리하여 동족체화 부가물 37을 수득할 수 있다. 화합물 37의 니트로 기는 표준 조건 (예를 들어, 수소화, Zn/산 등)을 이용하여 적절한 온도 (예를 들어, 실온 내지 환류)에서 환원시킬 수 있고, 생성된 중간체를 고리화하여 락탐 중간체 38을 수득할 수 있다. 아민을 예를 들어 Boc-기로 보호하여 화합물 39를 수득하는 것은, 표준 조건하에  $Boc_2O$ 를 사용하여 수행될 수 있다. 대안적인 보호기가 사용될 수 있고, 수많은 적절한 예가 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 기재되어 있다. 화합물 39를 수성 염기, 예컨대 LiOH 또는 KOH로 적절한 온도 (예를 들어, 0 내지 100°C)에서 처리하면, 락탐이 개환되어 적절하게 치환된 보호된 아미노산 화합물 40이 수득된다.

[0124] 반응식 D의 한 대안책에서, 화합물 39 및 40의 Boc은  $R^7$ 로 대체될 수 있다.

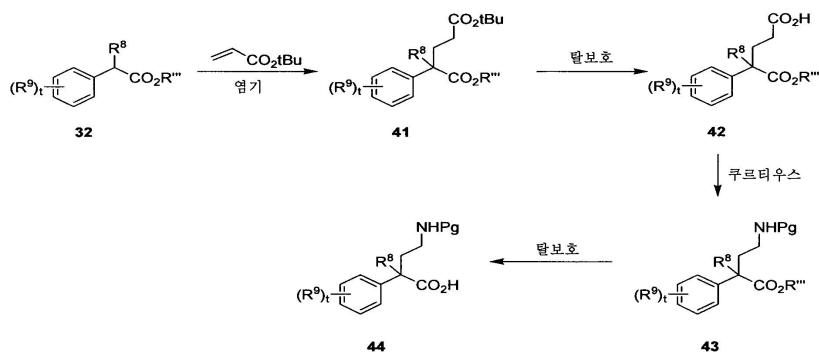
[0125] <반응식 D1>



[0126]

[0127] 반응식 D1은 감마 아미노산 40d 및 40e (여기서,  $R^6$ ,  $R^d$  및  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같고,  $t$ 는 0 내지 4이고,  $R^6$ 은 H이며,  $R^7$ 은 아민 보호기, 예컨대 Boc임)의 단일 거울상이성질체를 형성하는 대표적인 방법을 보여준다. 한 가능한 방법에서, 라세미 아미노산에 키랄 고정상을 사용한 키랄 크로마토그래피 분리를 실시한다. 대안적으로, 통상적인 크로마토그래피 기술로 분리될 수 있는 부분입체이성질체 혼합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 40의 활성화 (예를 들어,  $\text{COCl}_2$ , 염기) 및 염기성 아민 (예를 들어, 휘니그 염기) 존재하의  $-20^\circ\text{C}$  내지  $50^\circ\text{C}$ 에서 키랄 보조제 (예를 들어, 에반스 옥사졸리디논)의 도입에 의해 화합물 40b 및 40c의 부분입체이성질체 혼합물이 수득된다. 이 혼합물을 표준 조건 (예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, HPLC, SFC 등)을 이용하여 분리하여 개개의 부분입체이성질체를 수득할 수 있다. 이것들을 키랄 보조제의 절단 (에반스 보조제의 경우에는 (예를 들어)  $\text{LiOH}/\text{HOOH}$ 를  $-15^\circ\text{C}$  내지 실온에서 사용함)에 의해 원하는 산으로 전환시켜서 화합물 40d 및 40e를 수득할 수 있다. 새로 분리된 키랄 중심의 라세미화를 방지하기 위해서, 온도를 낮게 유지하는 것이 필요할 수 있다.

[0128] <반응식 E>



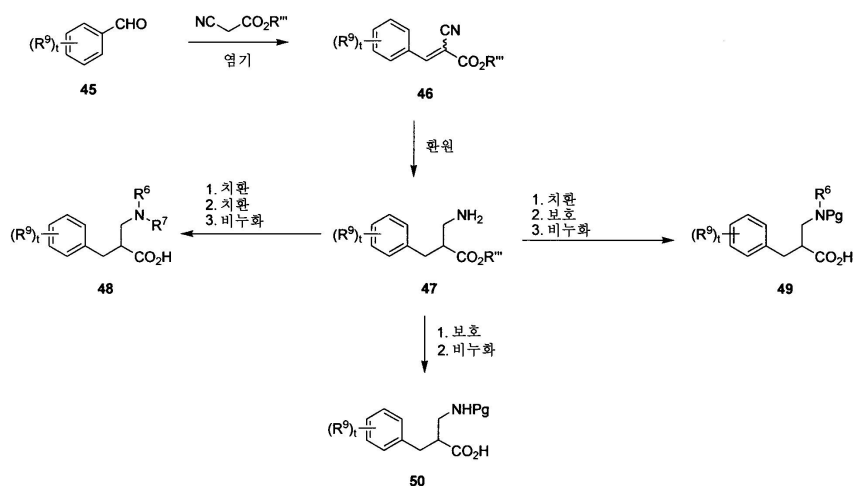
[0129]

[0130] 반응식 E는 화학식 2A의 임의로 치환된  $\gamma$ -페닐글리신 아미노산 44 (여기서,  $R^8$ 은 메틸이고,  $R^6$ 은 H이고,  $R^7$ 은 아민 보호기이고,  $t$ 는 0 내지 4이며,  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같음)를 제조하는 방법을 보여준다. 에스테르 32 (여기서,  $R''$ 는 알킬이고,  $t$ 는 0 내지 4임)를 적절한 온도 (예를 들어,  $0^\circ\text{C}$  내지 환류)에서 적합한 염기, 예컨대  $\text{KOtBu}$ 로 처리하여 음이온을 형성한 후에  $-78^\circ\text{C}$  내지 실온 범위의 온도에서 아크릴레이트 단위 (예를 들어,  $t$ -부틸아크릴레이트)를 첨가하여 동족체화 에스테르 41을 수득할 수 있다. 적절한 산, 예컨대 TFA 또는 HCl로 적절한 온도 (예를 들어,  $0^\circ\text{C}$  내지 환류)에서 처리하여 화합물 41의  $t$ -부틸 에스테르를 비누화하여 화합물 42를 수득한다. 예를 들어 온화한 염기, 예컨대  $\text{NEt}_3$ 의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어,  $0^\circ\text{C}$  내지 환류)에서 DPPA를 사용하여 화합물 42를 쿠르티우스 재배열한 후에 반응성 중간체를 임의로는 루이스 산 (예를 들어,  $\text{SnCl}_2$ )의 존재하에 승온 (예를 들어,  $40^\circ\text{C}$  내지  $200^\circ\text{C}$ )에서 적절한 알콜 (예를 들어,  $t\text{-BuOH}$ )로 처리하여 화합물 43을 수득한다. 알콜의 선택이 화합물 43의 아민 보호기를 결정한다 (예를 들어,  $t\text{-BuOH}$ 는 Boc-아민을 제공함). 화합물 43의 에스테르를 표준 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는  $\text{LiOH}$ , 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 등)하에 탈보호하여 산 44를 수득한다.

[0131] 반응식 E에 대한 한 대안책에서, 화합물 43 및 44의 Pg는  $R^7$ 로 치환될 수 있다.



[0132] <반응식 F>

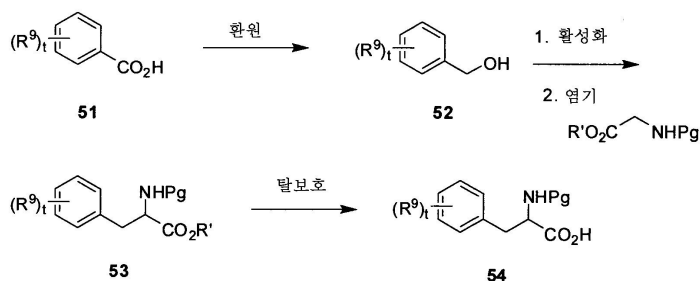


[0133]

[0134] 반응식 F는 화학식 3A의 임의로 치환된  $\beta$ -페닐알라닌 아미노산 48, 49 및 50 (여기서,  $R^6$ 은 H이고,  $R^7$ 은 아민 보호기이고,  $t$ 는 0 내지 4이며,  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같음)을 제조하는 방법을 보여준다. 적절하게 치환된 알데히드 45를 적합한 염기, 예컨대 피페리딘의 존재하에 적절한 온도 (예를 들어, 실온 내지 환류)에서 화학식  $CN-CH_2CO_2R'''$ 의 시아노아세트레이트 (여기서,  $R'''$ 는 알킬임) (예를 들어, 에틸 2-시아노아세트레이트)로 처리하여 불포화 에스테르 46을 수득할 수 있다. 화합물 46의 올레핀 및 니트릴 기를 환원시켜 화합물 47을 수득하는 것은 여러 방법으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 올레핀은 1,4-환원을 일으킨다고 공지된 임의의 작용제, 예컨대  $NaBH_4$ 로 환원시킬 수 있다. 니트릴은 작용제, 예컨대  $LiAlH_4$  또는  $NaBH_4$ 를 루이스 산, 예컨대  $BF_3 \cdot OEt_2$  또는 TFA의 존재하에 사용하여 환원시킬 수 있다. 수많은 대안적인 환원제, 예를 들어 문헌 ['Reductions in Organic Chemistry' by Hudlicky, ACS monograph, 2<sup>nd</sup> edition, Chapter 18]에 기재된 것들을 사용할 수 있다. 원하는 경우에는, 1급 아민 47을 이 단계에서 표준 조건 (예를 들어, 적절한 알데히드, 루이스 산 및 환원제를 사용한 환원적 아미노화)을 이용하여 모노알킬화 또는 비스알킬화하여 화합물 48 및 49가 될 중간체 (나타내지 않음)를 수득할 수 있다. 1급 및 2급 아민을 제조하기 위해서, 임의의 수의 보호기 (예를 들어, 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7])를 사용하여, 예를 들어 Boc 무수물을 0°C 내지 실온에서 사용한 Boc-기로서 보호를 수행할 수 있다. 에스테르 기를 절단하여 아미노산 48, 49 또는 50을 형성하는 것은 수성 염기, 예컨대 LiOH 또는 KOH, 또는 상기 언급된 'Protecting Groups' 문헌에 기재된 임의의 대안적인 시약 (예를 들어, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화)을 이용하여 수행될 수 있다.

[0135] 반응식 F에 대한 한 대안책에서, 화합물 49 또는 50의 Pg는  $R^7$ 로 치환될 수 있다.

[0136] <반응식 G>



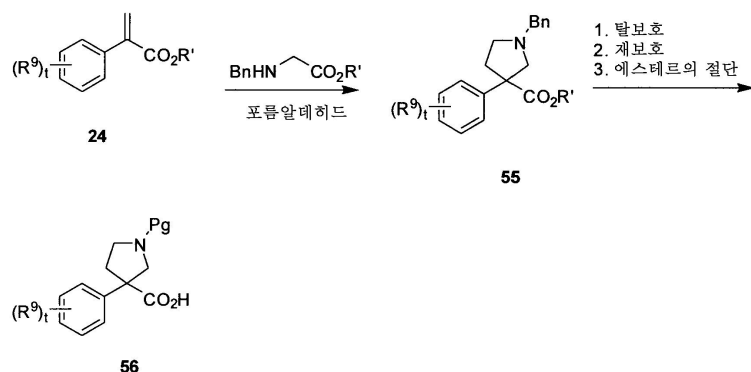
[0137]

[0138] 반응식 G는 화학식 4A의 임의로 치환된  $\alpha$ -페닐알라닌 아미노산 54 (여기서,  $R^6$ 은 H이고,  $R^7$ 은 아민 보호기이고,  $t$ 는 0 내지 4이며,  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같음)을 제조하는 방법을 보여준다. 적절하게 치환된 산 51은 예를 들어  $LiAlH_4$ 를 사용하여 실온 내지 환류 범위의 온도에서 벤질 알콜 52로 환원시킬 수 있다. 화합물 52의

알콜 기는 예를 들어  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{MsCl}/\text{NEt}_3$  등을 사용하여 이탈기 (예를 들어, 할라이드, 메실레이트 등)로 활성화시킬 수 있다. 이 이탈기를 보호된 글리신 유도체, 예컨대 에틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트를 강염기, 예컨대 LDA,  $n\text{BuLi}$ 의 존재하에 사용하여 대체하면 아미노 에스테르 중간체 53 (여기서,  $\text{R}^1$ 은 알킬이고, Pg는 보호기임)이 수득된다. 적절한 보호기는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience]에 기재되어 있다. 이 단계에서 아민 보호기를 다르게 하여 예를 들어 Boc-기를 도입할 수 있다. 에스테르 53을 적절한 온도 (예를 들어,  $0^\circ\text{C}$  내지 환류)에서 후속적 탈보호 (예를 들어, 3 N HCl 사용, LiOH 사용, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 등)하여 원하는 N-보호된 아미노산 54를 수득한다.

[0139] 반응식 G에 대한 한 대안책에서, 화합물 53의 탈보호 후에 화합물 54의 Pg는  $\text{R}^7$ 로 치환될 수 있다.

[0140] <반응식 H>

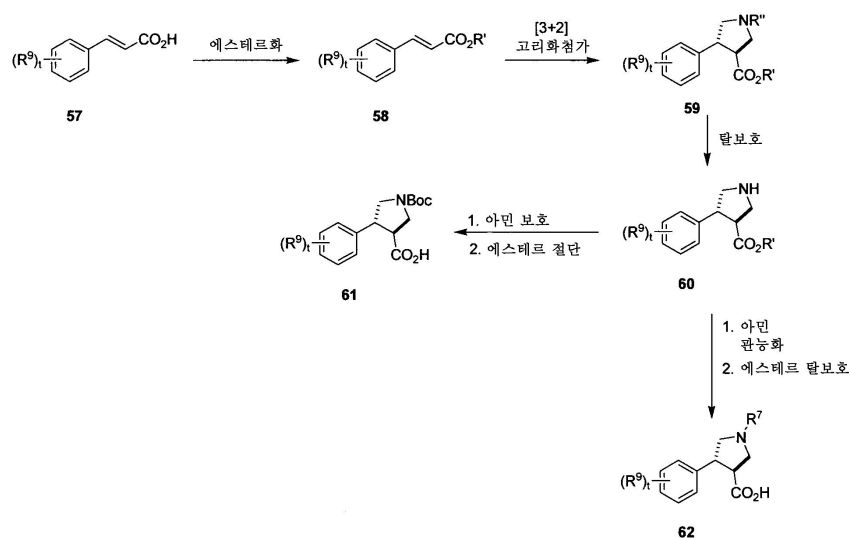


[0141]

[0142] 반응식 H는 화학식 2A의 임의로 치환된  $\gamma$ -페닐글리신 아미노산 56 (여기서,  $\text{R}^6$ 과  $\text{R}^8$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고,  $\text{R}^7$ 은 아민 보호기이고, t는 0 내지 4이며,  $\text{R}^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같음)을 제조하는 방법을 보여준다. 반응식 H에 따라, 불포화 에스테르 24를 적합하게 보호된 글리신 유도체 (예를 들어, 벤질글리신) 및 포름알데히드로 건조 조건하에 (예를 들어, 분자체 첨가와 함께) 적절한 온도 (예를 들어, 실온 내지 환류)에서 처리하여 화합물 55를 수득할 수 있다. 표준 조건 (예를 들어, 수소화, 1-클로로에틸포르메이트 사용 등)을 이용하여 벤질 기를 절단한 후에 아민 보호기, 예컨대 Boc-기를 첨가하고 에스테르를 표준 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH, t-부틸 에스테르의 경우에는 산 등,  $0^\circ\text{C}$  내지 환류)하에 절단하여 N-보호된 아미노산 56을 수득한다.

[0143] 반응식 H에 대한 한 대안책에서, 화합물 56의 Pg는  $\text{R}^7$ 로 치환될 수 있다.

[0144] <반응식 I>

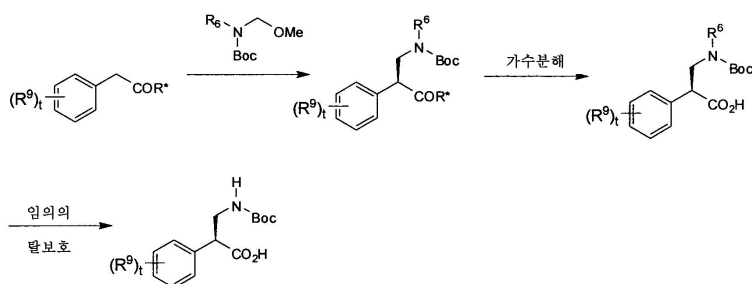


[0145]

[0146] 반응식 I는 화학식 3A의 임의로 치환된  $\beta$ -페닐알라닌 아미노산 61 및 62 (여기서,  $\text{R}^6$ 과  $\text{R}^b$ 는 이들이 부착되어

있는 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고,  $R^7$  및  $R^9$ 는 본원에서 정의된 바와 같으며,  $t$ 는 0 내지 4임)를 제조하는 방법을 보여준다. 산 57은, 표준 조건, 촉매적 산 (예를 들어, 진한  $H_2SO_4$  또는  $TMSCl$ ) 또는 커플링제 (예를 들어, DCC/DMAP) 존재하의 적절한 알콜 (예를 들어, MeOH) 처리, 또는 대안적으로는 적합한 염기, 예컨대  $NEt_3$ /DMAP 존재하에 적절한 온도 (예를 들어,  $-20^\circ C$  내지  $100^\circ C$ )에서의 적절한 친전자체 (예를 들어, MeI, EtBr, BnBr) 처리를 통해 에스테르 58로 전환시킨다. 에스테르의 적절한 선택은, 합성 종료시 산을 재형성하는데 요구되는 조건, 예컨대 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 기재된 바와 같은 조건에 의해 결정된다. 화합물 59를 제공하기 위한 화합물 58의 고리화는 예를 들어 N-(메톡시메틸)(페닐)-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민을 TFA의 존재하에 사용하여 달성될 수 있다. 이러한 특정 세트의 시약은 벤질아민을 생성하고, 이것이 표준 조건, 예컨대  $-20^\circ C$  내지  $50^\circ C$ 에서의 수소화 또는 임의의 다른 표준 조건, 예컨대 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 기재된 조건하에 절단되면 화합물 60이 제공될 수 있다. 화합물 60의 유리 아민을 상기 언급된 문헌에 기재된 시약, 예컨대 Boc-무수물을 사용하여 대안적인 보호기 (예를 들어, Boc)로 보호한 후에 에스테르를 그 에스테르에 적절한 표준 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화, t-부틸 에스테르의 경우에는 산)을 이용하여 절단하여 산 화합물 61을 수득한다. 대안적으로, 상기 유리 아민을 추가로 관능화 (예를 들어, 알킬화, 환원적 아미노화, 또는 아실화 조건 이용)시킨 후에 에스테르 절단을 행하여 3급 아미노산 화합물 62를 생성할 수 있다.

[0147] <반응식 J>



[0148]

[0149] b-아미노산의 어떠한 거울상이성질체도 반응식 J에 나타난 것과 같은 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 아미노산의 b-위치에 원하는 화학이 생성되도록 하는 적절한 입체화학을 갖는 적절한 키랄 보조제 ( $R^*$ ) (예를 들어, 에반스 보조제 또는 술탐(Sultam))와 커플링된 2-페닐아세테이트를 이민 또는 이미늄 이온 합성단위체 (예를 들어, 루이스 산 (예를 들어,  $TiCl_4$ ) 및 적절하게 치환된 알콕시메탄아민 또는 N-(알콕시메틸)아미드/카르바메이트의 존재하에  $-100^\circ C$  내지  $50^\circ C$ 에서 계내 제조됨)로 처리할 수 있다. 비대칭 첨가는 최상 수준의 입체화학 유도를 위해서 루이스 산 (예를 들어,  $TiCl_4$ ) 및 아민 염기 (예를 들어, 휘니그 염기)의 존재 및 더 낮은 온도 (예를 들어,  $-100^\circ C$  내지  $0^\circ C$ )를 필요로 할 수 있다. de가 필요치보다 낮은 경우에는 별개의 부분입체이성질체들을 이 단계에서 (예를 들어) 크로마토그래피 또는 결정화로 분리할 수 있다. 이어서, 선택된 보조제를 절단하는 것으로 공지된 방법 (예를 들어, 에반스 보조제의 경우에는  $-50^\circ C$  내지  $50^\circ C$ 에서  $LiOH/H_2O_2$ )을 이용하여 키랄 보조제를 절단하면, b-위치에서 원하는 입체화학을 갖는 원하는 N-보호된 b-아미노산이 생성된다. 추가로,  $R^6$ 이 또한 보호기 (예를 들어, 2,4-디메톡시벤질)인 경우, 이것은 Boc-기의 존재하에 제거 (예를 들어, 수소화 또는 DDQ 등)되어 Boc-아미노산을 제공할 수 있고, 이것은 Boc-기 제거시에 1급 아민을 제공하며, 이것은 알킬화, 아실화 또는 환원적 아미노화 (피리미딘-피페라진 단위의 커플링 이전 또는 이후)에 의해 추가로 관능화될 수 있다.

[0150] 화학식 I의 화합물 제조시에, 중간체의 멀리있는 관능기 (예를 들어, 1급 또는 2급 아민 등)의 보호가 필요할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 멀리있는 관능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적합한 아미노-보호기 (NH-Pg)는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오렌틸메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 그의 사용에 관한 일반적인 설명에 대하여는, 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

- [0151] 분리 방법
- [0152] 화학식 I의 화합물 제조를 위한 임의의 합성 방법에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 목적 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 원하는 정도의 균질성으로 분리 및/또는 정제된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다단계 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화, 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어 다음을 포함하는 임의의 수의 방법을 포함할 수 있다: 역상 및 정상(normal-phase); 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모사 이동층 (SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 및 또한 소규모 박층 및 플래쉬(flash) 크로마토그래피 기술.
- [0153] 또 다른 부류의 분리 방법은 목적 생성물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등에 결합하거나 이것들을 다른 방식으로 분리가능하게 하는 것으로 선택된 시약으로 반응 혼합물을 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약은 흡착제 또는 흡수제, 예컨대 활성탄, 분자체, 이온 교환 매질 등을 포함한다. 대안적으로, 시약은 염기성 물질의 경우에는 산, 산성 물질의 경우에는 염기, 결합 시약, 예컨대 항체, 결합 단백질, 선택적 킬레이팅제, 예컨대 크라운 에테르, 액체/액체 이온 추출 시약 (LIX) 등일 수 있다.
- [0154] 적절한 분리 방법의 선택은, 사용되는 물질의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화에서는 비점 및 분자량, 크로마토그래피에서는 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다단계 추출에서는 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이다. 당업자는 원하는 분리 달성에 가장 적합한 기술을 적용할 것이다.
- [0155] 부분입체이성질체 혼합물은 이것들의 물리적 화학적 차이를 기초로 하여 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화를 통해 개개의 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔 (Mosher's) 산 클로라이드)과의 반응으로 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하며, 개개의 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)하여 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아틸)일 수 있고, 이것은 본 발명의 일부로서 고려된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수도 있다.
- [0156] 대응하는 입체이성질체가 실질적으로 없는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할함으로써 수득될 수 있다 (문헌 [Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994], [Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 다음을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다: (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에 실질적으로 순수한 또는 풍부한 입체이성질체의 직접 분리. 문헌 ["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]을 참조한다.
- [0157] 상기 방법 (1)에서, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌,  $\alpha$ -메틸- $\beta$ -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 산성 관능기, 예컨대 카르복실산 및 술폰산을 함유하는 비대칭 화합물과 반응시켜 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체 분리를 위해서, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되게 할 수 있다.
- [0158] 대안적으로, 상기 방법 (2)에서는, 분할할 대상을 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜서 부분입체이성질체 쌍을 형성한다 (문헌 [E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 부분입체이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시켜 형성될 수 있고, 이후에 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수하거나 풍부한 거울상이성질체를 수득한다. 광학 순도를 결정하는 방법은, 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)-멘틸 클로로포르메이트를 염기, 또는 모셔 에스테르,  $\alpha$ -메톡시- $\alpha$ -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (문헌 [Jacob III, J. Org. Chem., (1982) 47:4165])의 존재하에 제조하고, 2종의 회전장애이성질체 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대해  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정적인 부분입체이성질체는 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴

놀린 분리 방법 후의 정상 및 역상 크로마토그래피로 분리 및 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에서, 2종의 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피로 분리될 수 있다 (문헌 ["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York], [Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378]). 풍부하거나 순수한 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자 구별에 이용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성에 의해 구별될 수 있다.

[0159] 화학요법제

[0160] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 특정 화학요법제는 세포 증식을 시험관내 및 생체내 억제하는데 있어서 놀랍고 예기치 못한 특성을 갖는다는 것이 입증되었다. 이러한 화학요법제는 다음을 포함한다: 5-FU, 백금 작용제, 이리노테칸, 도세탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, SN-38, 카페시타빈, 테모졸로미드, 에를로티닙, PD-0325901, 파클리탁셀, 베바시주맵, 페르투주맵, 타목시펜, 라파마이신, 라파티닙, PLX-4032, MDV3100, 아비라테론, 및 GDC-0973.

[0161] 5-FU (플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS 등록 번호 51-21-8)는 티미딜레이트 신타제 억제제이고, 결장직장암 및 췌장암을 비롯한 암의 치료에 수십년 동안 사용되어 왔다 (미국 2802005, 미국 2885396, 문헌 [Duschinsky et al (1957) J. Am. chem. Soc. 79:4559], [Hansen, R.M. (1991) Cancer Invest. 9:637-642]). 5-FU는 5-플루오로-1H-피리미딘-2,4-디온이라 명명된다.

[0162] 카르보플라틴 (CAS 등록 번호 41575-94-4)은 난소 암종, 폐암, 두경부암에 대해 사용되는 화학요법 약물이다 (미국 4140707, 문헌 [Calvert et al (1982) Cancer Chemother. Pharmacol. 9:140], [Harland et al. (1984) Cancer Res. 44:1693]). 카르보플라틴은 아자니드; 시클로부탄-1,1-디카르복실산; 백금이라 명명된다.

[0163] 시스플라틴, 시스플라티늄, 또는 시스-디아민디클로로플라티늄(II) (CAS 등록 번호 15663-27-1)은 육종, 일부 암종 (예를 들어, 소세포 폐암, 및 난소암), 림프종, 및 배세포 종양을 비롯한 다양한 유형의 암 치료에 사용되는 화학요법 약물이다. 이것은 백금-함유 항암 약물 부류의 최초 구성원이었고, 백금-함유 항암 약물 부류는 현재 또한 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 시스플라틴은 구조식 시스-PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 갖는다.

[0164] 옥살리플라틴 (CAS 등록 번호 63121-00-6)은 암 화학요법에 사용되는 배위 착물이다 (미국 특허 제4,169,846호). 옥살리플라틴은 진행성 암 (위암, 난소암)에서 다른 백금 화합물 (시스플라틴, 카르보플라틴)과 비교된 바 있다. 옥살리플라틴은 결장직장암의 치료를 위해 전형적으로 플루오로우라실 및 류코보린과 함께 FOLFOX로 공지된 조합으로 투여된다.

[0165] 이리노테칸 (CAS 등록 번호 97682-44-5)은 토포이소머라제 1 억제제이고, DNA가 풀리는 것을 방지한다. 이리노테칸은 가수분해에 의해 토포이소머라제 I의 억제제인 SN-38로 활성화된다. 활성 대사물 SN-38에 의한 토포이소머라제 I의 억제는 결국 DNA 복제 및 전사 둘다를 억제한다. 이것의 주요 용도는 결장암이고, 특히 다른 화학요법제와 조합되어 사용된다. 이것은 주입용 5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸으로 이루어진 투약법 FOLFIRI를 포함한다.

[0166] 독소루비신 (CAS 등록 번호 23214-92-8)은 안트라시클린 항생제이다. 모든 안트라시클린처럼, 이것은 DNA에 삽입되어 작용한다. 독소루비신은 통상적으로 혈액 악성종양, 많은 유형의 암종, 및 연부 조직 육종을 비롯한 광범위한 암 치료에 사용된다. 독소루비신은 (8S,10S)-10-(4-아미노-5-히드록시-6-메틸-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)-6,8,11-트리히드록시-8-(2-히드록시아세틸)-1-메톡시-7,8,9,10-테트라히드로테트라센-5,12-디온이라 명명된다.

[0167] 도세탁셀 (CAS 등록 번호 114977-28-5)은 유방암, 난소암, 및 NSCLC 암을 치료하는데 사용된다 (US 4814470; US 5438072; US 5698582; US 5714512; US 5750561; 문헌 [Mangatal et al (1989) Tetrahedron 45:4177]; [Ringel et al (1991) J. Natl. Cancer Inst. 83:288]; [Bissery et al (1991) Cancer Res. 51:4845]; [Herbst et al (2003) Cancer Treat. Rev. 29:407-415]; [Davies et al (2003) Expert. Opin. Pharmacother. 4:553-565]). 도세탁셀의 명칭은 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린, N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르와 5, 20-에폭시-1, 2, 4, 7, 10, 13-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트, 3수화물이다 (US 4814470; EP 253738; CAS 등록 번호 114977-28-5).

[0168] 겐시타빈 (CAS 등록 번호 95058-81-4)은 DNA 복제를 차단하는 뉴클레오시드 유사체이며, 췌장암, 유방암, NSCLC, 및 림프종을 비롯한 여러 암종을 치료하는데 사용된다 (US 4808614; US 5464826; 문헌 [Hertel et al (1988) J. Org. Chem. 53:2406]; [Hertel et al (1990) Cancer Res. 50:4417]; [Lund et al (1993) Cancer



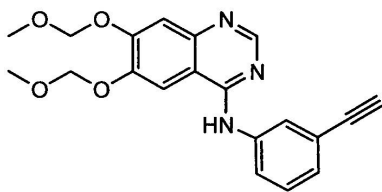
Treat. Rev. 19:45-55)). 겐시타빈의 명칭은 4-아미노-1-[3,3-디플루오로-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일]-1H-피리미딘-2-온이다.

[0169] SN-38 (CAS 등록 번호 86639-52-3)은 이리노테칸의 활성 대사물이다 (상기 참조). 이는 이리노테칸 자체보다 200배 더 활성을 나타낸다. 이의 명칭은 7-에틸-10-히드록시-캄프토테신이다.

[0170] 카페시타빈 (CAS 등록 번호 154361-50-9)은 전이성 유방암 및 결장직장암을 치료하는데 사용되는 경구-투여 화학요법제이다. 카페시타빈은 종양에서 5-플루오로우라실로 효소 전환되는 전구약물이며, 종양에서 DNA 합성을 억제하고 종양 조직의 성장을 늦춘다. 카페시타빈의 활성화는 세 효소 단계 및 두 중간 대사물, 5'-데옥시-5-플루오로시티딘 (5'-DFCR) 및 5'-데옥시-5-플루오로우리딘 (5'-DFUR)을 갖는 경로를 따라 5-플루오로우라실을 형성한다. 카페시타빈의 명칭은 펜틸[1-(3,4-디히드록시-5-메틸-테트라히드로푸란-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1H-피리미딘-4-일]아미노메타노에이트이다.

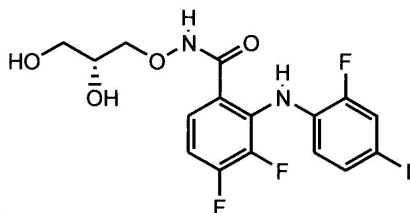
[0171] 데모졸로미드 (CAS 등록 번호 85622-93-1)는 다형성 교모세포종으로서 뿐만 아니라 피부암의 형태인 흑색종으로서 또한 공지되어 있는 등급 IV 성상세포종을 치료하는데 사용될 수 있는 알킬화제이다. 데모졸로미드의 명칭은 4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타자비시클로[4.3.0] 노나-2,7,9-트리엔-9-카르복사미드이다.

[0172] 에를로티닙 (CAS 등록 번호 183321-74-6, 타르세바(TARCEVA)<sup>®</sup>, OSI-774, 제넨테크)은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 티로신 키나제를 특이적으로 표적화함으로써 비-소세포 폐암 (NSCLC), 폐암, 췌장암 및 여러 다른 유형의 암을 치료하는데 사용된다 (US 5747498; US 6900221; 문헌 [Moyer et al (1997) Cancer Res. 57:4838]; [Pollack et al (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:739]; [Perez-Soler et al (2004) J. Clin. Oncol. 22:3238]; [Kim et al (2002) Curr. Opin. Invest. Drugs 3:1385-1395]; [Blackhall et al (2005) Expert Opin. Pharmacother. 6:995-1002]). 에를로티닙의 명칭은 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(메톡시메톡시)퀴나졸린-4-아민이며 (CAS 등록 번호 183321-74-6), 구조는 다음과 같다:



[0173]

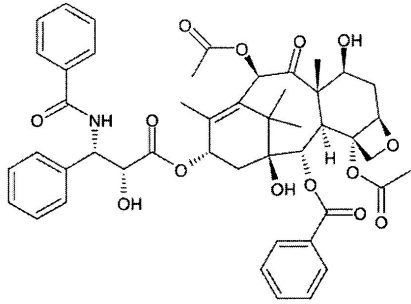
[0174] PD-0325901 (CAS 등록 번호 391210-10-9, 화이자)은 암의 잠재적인 경구 정제 치료를 위한 제2 세대 비-ATP 경쟁적 알로스테릭 MEK 억제제이다 (US 6960614; US 6972298; US 2004/147478; US 2005/085550). 유방 종양, 결장 종양, 및 흑색종의 잠재적인 치료에 대한 II상 임상 시험을 수행하였다. PD-0325901의 명칭은 (R)-N-(2,3-디히드록시프로폭시)-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)벤즈아미드이며, 구조는 다음과 같다:



[0175]

[0176] 파클리탁셀 (CAS 등록 번호 33069-62-4, 탁솔(TAXOL)<sup>®</sup>, 브리스톨-마이어스 스텝 온콜로지 (뉴저지주 프린스턴 소재))은 태평양 주목(Pacific yew tree), 주목(*Taxus brevifolia*)의 목피로부터 단리된 화합물이고, 폐암, 난소암, 유방암, 및 카포시 육종의 진행형을 치료하는데 사용된다 (문헌 [Wani et al (1971) J. Am. Chem. Soc. 93:2325]; [Mekhail et al (2002) Expert. Opin. Pharmacother. 3:755-766]). 파클리탁셀의 명칭은 β-(벤조일아미노)-α-히드록시-, 6,12b-비스 (아세틸옥시)-12-(벤조일옥시)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-4,11-디히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-7,11-메타노-1H-시클로데카(3,4)벤즈(1,2-b) 옥세트-9-일레스테르, (2aR-(2a-α,4-β,4a-β,6-β,9-α(α-R\*,β-S\*),11-α,12-α,12a-α,2b-α))-벤젠프로피온산이며, 구조는 다음과 같다:





[0177]

[0178]

베바시주맵 (CAS 등록 번호 216974-75-3, 아바스틴(AVASTIN)<sup>®</sup>, 제넨테크)은 VEGF, 혈관 내피 성장 인자에 대한 재조합 인간화 모노클로날 항체이다 (US 6054297; 문헌 [Presta et al (1997) Cancer Res. 57:4593-4599]). 이는 암의 치료에 사용되며, 새로운 혈관의 형성을 차단함으로써 종양 성장을 억제한다. 베바시주맵은 미국에서 최초의 임상 가능한 혈관신생 억제제이고, 전이성 결장암 및 대부분의 형태의 전이성 비-소세포 폐암의 치료에서 표준 화학요법과 조합되어 사용하는 것에 있어서 2004년에 FDA에 의해 승인되었다. 몇몇 후기 임상 연구는 아주반트 / 비-전이성 결장암, 전이성 유방암, 전이성 신세포 암종, 전이성 다형성 교모세포종, 전이성 난소암, 전이성 호르몬-불응성 전립선암, 및 전이성 또는 절제불가능한 국부 진행된 췌장암을 가진 환자에 대한 안전성 및 유효성을 결정하는 것을 진행중이다 (문헌 [Ferrara et al (2004) Nat. Rev. Drug Disc. 3:391-400]). 베바시주맵은 인간 VEGF와 그의 수용체와의 결합을 차단하는 무린 항-hVEGF 모노클로날 항체 A.4.6.1로부터의 돌연변이화된 인간 IgG1 프레임워크 영역 및 항원-결합 상보성-결정 영역을 포함한다. 베바시주맵의 분자 질량은 약 149,000 달톤이고, 글리코실화된 것이다.

[0179]

베바시주맵 및 다른 인간화 항-VEGF 항체는 US 6884879에 또한 기재되어 있다. 추가의 항-VEGF 항체에는 G6 또는 B20 계열 항체, 예를 들어 G6-31, B20-4.1이 포함된다 (WO 2005/012359; WO 2005/044853; US 7060269; US 6582959; US 6703020; US 6054297; WO 98/45332; WO 96/30046; WO 94/10202; EP 0666868B1; US 2006/009360; US 2005/0186208; US 2003/0206899; US 2003/0190317; US 2003/0203409; 20050112126; 문헌 [Popkov et al (2004) Journal of Immunological Methods 288:149-164]). "B20 계열 항체"는 본원에 전문이 참조로서 명확하게 인용되는 WO 2005/012359의 도 27-29 중 어느 하나에 따라 B20 항체 또는 B20-유도 항체의 서열로부터 유도되는 항-VEGF 항체이다. 한 실시양태에서, B20 계열 항체는 잔기 F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103, 및 C104를 포함하는 인간 VEGF상의 기능적 에피토프에 결합된다. 다른 항-VEGF 항체는 잔기 F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103, 및 C104를 포함하거나, 대안으로 잔기 F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 및 Q89를 포함하는 인간 VEGF상의 기능적 에피토프에 결합되는 것들을 포함한다.

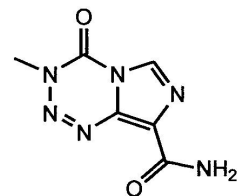
[0180]

트라스투주맵 (허셉틴(HERCEPTIN)<sup>®</sup>, huMAb4D5-8, rhuMAb HER2, 제넨테크)은 세포-기반 검정에서 높은 친화도로 (Kd = 5 nM) 인간 표피 성장 인자 수용체2 단백질, HER2 (ErbB2)의 세포외 도메인에 선택적으로 결합하는 무린 HER2 항체의 재조합 DNA-유도 인간화 IgG1 카파 모노클로날 항체 버전이다 (US 5821337; US 6054297; US 6407213; US 6639055; 문헌 [Coussens L, et al (1985) Science 230:1132-9]; [Slamon DJ, et al (1989) Science 244:707-12]). 트라스투주맵은 HER2에 결합하는 무린 항체 (4D5)의 상보성-결정 영역과 인간 프레임워크 영역을 함유한다. 트라스투주맵은 HER2 항원에 결합하며 따라서 양성 세포의 성장을 억제한다. 트라스투주맵은 시험관내 검정에서 그리고 동물 내에서 모두 HER2를 과발현하는 인간 종양 세포의 증식을 억제하는 것으로 나타났다 (문헌 [Hudziak RM, et al (1989) Mol Cell Biol 9:1165-72]; [Lewis GD, et al (1993) Cancer Immunol Immunother; 37:255-63]; [Baselga J, et al (1998) Cancer Res. 58:2825-2831]). 트라스투주맵은 항체-의존성 세포 세포독성, ADCC의 매개인자이다 (문헌 [Hotelling TE, et al (1996) [abstract]. Proc. Annual Meeting Am Assoc Cancer Res; 37:471]; [Pegram MD, et al (1997) [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res; 38:602]; [Sliwkowski et al (1999) Seminars in Oncology 26(4), Suppl 12:60-70]; [Yarden Y. and Sliwkowski, M. (2001) Nature Reviews: Molecular Cell Biology, Macmillan Magazines, Ltd., Vol. 2:127-137]). 허셉틴<sup>®</sup>은 ErbB2-과발현 전이성 유방암을 가진 환자의 치료에 대하여 1998년에 승인되었다 (문헌 [Baselga et al, (1996) J. Clin. Oncol. 14:737-744]). FDA는 허셉틴<sup>®</sup>을 HER2-양성, 임파절-양성 유방암을 가진 환자의 아주반트 치료를 위한 독소루비신, 시클로포스파미드 및 파클리탁셀을 함유하는 치료 요법의 일부로서 2006년에 승인하였다. 허셉틴<sup>®</sup> 치료에 반응하지 않거나 열등하게 반응하는 HER2-과발현 종양 또는 HER2

발현과 관련된 다른 질환을 가진 환자를 위한 추가의 HER2-특이적 암 요법을 개발하기 위한 유의한 임상적 요구가 존재한다.

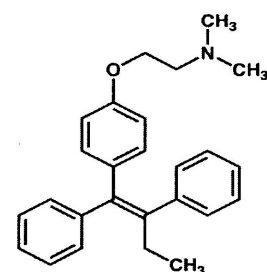
[0181] 페르투주맙 (옵니타르그(OMNITARG)<sup>TM</sup>, rhuMab 2C4, 제넨테크)은 임상적인 단계의 인간화 항체이고, HER2 수용체가 다른 HER 수용체 패밀리에 속한 구성원, 즉 HER1/EGFR, HER3, 및 HER4와 협력하는 능력을 차단하는 HER 이량체화 억제제 (HDI)로서 공지된 최초의 새로운 부류의 작용제이다 (US 6949245; 문헌 [Agus et al (2002) Cancer Cell 2:127-37]; [Jackson et al (2004) Cancer Res 64:2601-9]; [Takai et al (2005) Cancer 104:2701-8]). 암 세포에서, 다른 HER 패밀리에 속한 수용체와 협력하는 HER2의 능력을 방해하는 것은 세포 신호전달을 차단하고 궁극적으로 암 세포 성장 억제 및 암세포의 사멸을 초래할 수 있다. HDI는 이들의 독특한 작용 방식 때문에 HER2를 과발현하지 않는 것들을 포함하여 매우 다양한 종양에서 작용하는데 대한 잠재력을 가진다 (문헌 [Mullen et al (2007) Molecular Cancer Therapeutics 6:93-100]).

[0182] 테모졸로미드 (CAS 등록 번호 85622-93-1, 테모다르(TEMODAR)<sup>®</sup>, 테모달(TEMODAL)<sup>®</sup>, 셰링 플라우(Schering Plough))는 역형성 성상세포종의 치료에 대해 FDA에 의해 승인된 경구 화학요법 약물이고, 다형성 교모세포종과 같은 다른 뇌 종양 유형에 대해 연구되어 왔다 (US 5260291; 문헌 [Stevens et al (1984) J. Med. Chem. 27:196]; [Newlands et al (1997) Cancer Treat. Rev. 23:35-61]; [Danson et al (2001) Expert Rev. Anticancer Ther. 1:13-19]). 테모졸로미드의 명칭은 (4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-헵타자비시클로[4.3.0]노나-2,7,9-트리엔-9-카르복사미드 또는 3,4-디히드로-3-메틸-4-옥소이미다조[5,1-d]- $\alpha$ s-테트라진-8-카르복사미드이며 (US 5260291, CAS 번호 85622-93-1), 구조는 다음과 같다:



[0183]

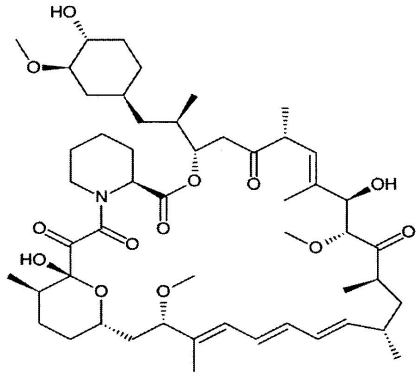
[0184] 타목시펜 (CAS 등록 번호 10540-29-1, 놀바텍스(NOLVADEX)<sup>®</sup>, 이스투발(ISTUBAL)<sup>®</sup>, 발로텍스(VALODEX)<sup>®</sup>)은 유방암의 치료에서 사용되는 경구 활성의 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)이고 현재 이러한 적응증에 대해 세계에서 가장 많이 판매되는 약물이다. 타목시펜 (놀바텍스<sup>®</sup>)은 전이성 유방암의 치료에 대해 1977년에 FDA에 의해 최초로 승인되었다 (ICI 파마슈티칼즈 (ICI Pharmaceuticals), 현재 아스트라제네카(AstraZeneca)) (문헌 [Jordan VC (2006) Br J Pharmacol 147 (Suppl 1): S269-76]). 타목시펜은 폐경전 및 폐경후 여성에서 조기 및 진행된 에스트로겐 수용체 (ER) 양성 유방암의 치료에 대해 현재 사용된다 (문헌 [Jordan VC (1993) Br J Pharmacol 110 (2): 507-17]). 이는 질환의 발병에 대해 높은 위험성을 갖는 여성에서 유방암을 예방하고 대측 (반대편 유방) 유방암을 감소시키는 것에 대하여 FDA에 의해 또한 승인되었다. 타목시펜의 명칭은 (Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸-에탄아민이며 (CAS 등록 번호 10540-29-1), 구조는 다음과 같다:



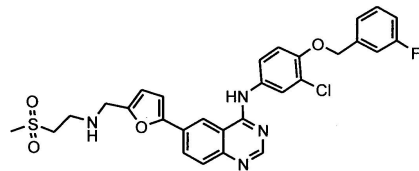
[0185]

[0186] 라파마이신 (CAS 등록 번호 53123-88-9, 시룰리무스, 라파문(RAPAMUNE)<sup>®</sup>)은 기관 이식이 거부되는 것을 예방하기 위해 사용되는 면역억제제 약물이고, 특히 신장 이식에서 유용하다. 라파마이신은 라파 누이(Rapa Nui)라고 불리는 섬 (이섬으로 보다 많이 공지됨)으로부터의 토양 샘플에서 박테리아 스트렙토마이세스 히그로스코피커스(*Streptomyces hygroscopicus*)의 생성물로서 최초로 발견된 마크롤리드 항생제 ("-마이신")이다 (문헌 [Pritchard DI (2005). Drug Discovery Today 10 (10): 688-691]). 라파마이신은 인터류킨-2 (IL-2)에 대한 반응을 억제하고 이에 따라 T- 및 B-세포의 활성화를 차단한다. 라파마이신의 작용 방식은 시토솔 단백질 FK-

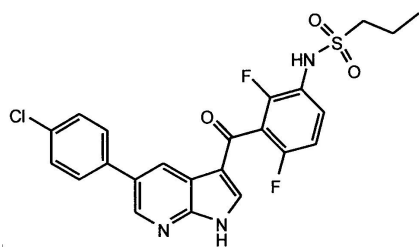
결합 단백질 12 (FKBP12)에 결합하는 것이다. 라파마이신-FKBP12 복합체는 mTOR 착물1 (mTORC1)에 직접 결합함으로써 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR) 경로를 억제한다. mTOR은 FRAP (FKBP-라파마이신 관련 단백질) 또는 RAFT (라파마이신 및 FKBP 표적)라고 또한 불린다. 라파마이신의 명칭은 (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사데카히드로-9,27-디히드록시-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-히드록시-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3H-피리도[2,1-c][1,4]-옥사아자시클로헥트리아콘틴-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-펜톤이며 (CAS 등록 번호 53123-88-9), 구조는 다음과 같다:



라파티닙 (CAS 등록 번호 388082-78-8, 타이커브(TYKERB)<sup>®</sup>, GW572016, 글락소 스미스클라인(Glaxo SmithKline))은 종양이 HER2 (ErbB2)를 과발현하는 진행성 또는 전이성 유방암을 가지며 안트라시클린, 탁산 및 트라스투주맙을 포함하는 요법을 이전에 받은 환자의 치료에 대하여 카페시타빈 (젤로다(XELODA)<sup>®</sup>, 로슈(Roche))과 조합하여 사용하는 것에 대하여 승인되었다. 라파티닙은 EGFR/HER2 단백질 키나제 도메인의 ATP-결합 포켓에 결합함으로써 수용체 자가인산화 및 활성화를 억제하는 ATP-경쟁적 표피 성장 인자 (EGFR) 및 HER2/neu (ErbB-2) 이중 티로신 키나제 억제제이다 (US 6727256; US 6713485; US 7109333; US 6933299; US 7084147; US 7157466; US 7141576). 라파티닙의 명칭은 N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((2-(메틸술포닐)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민이며, 구조는 다음과 같다:



PLX-4032 (CAS 등록 번호 1029872-55-5)은 흑색종 세포주에서 프로그램화된 세포 사멸을 초래하는 것으로 관찰되었다. PLX-4032는 B-Raf가 통상의 V600E 돌연변이를 가지는 경우 B-Raf/MEK/ERK 경로상에서 B-Raf/MEK 단계를 중단시킨다. PLX-4032는 암이 V600E BRAF 돌연변이를 가지는 흑색종 환자에서 작용한다 (즉, B-RAF 단백질 상의 아미노산 위치 제600에서, 정상 발린은 글루탐산으로 대체됨). 흑색종의 약 60%가 V600E BRAF 돌연변이를 가진다. PLX-4032의 구조는 다음과 같다:



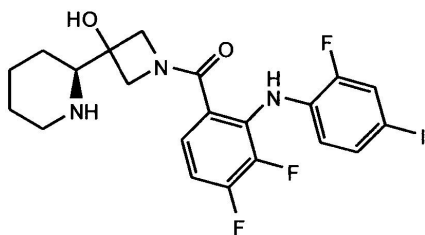
MDV3100 (CAS 등록 번호 915087-33-1)은 호르몬-불응성 전립선암의 치료를 위해 개발된 안드로겐 수용체 길항제 약물이다. 의약물을 취하고 1달 후 전립선 특이적 항원 혈청 수준이 최대 89% 감소하는 것으로 보고되어 있다. 비칼루타미드와 반대로, MDV3100은 AR을 핵으로 전위시키는 것을 촉진하지 않으며 또한 AR이 DNA에 결합하거나 AR이 공활성화 단백질에 결합하는 것을 예방한다. MDV 3100은 진행중인 I상 및 II상 시험에서 전이성

거세-저항성 전립선암 환자에 대해 임상적으로 활성인 것으로 관찰되었다. MDV3100의 명칭은 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드이다.

[0193] 아비라테론 (CAS 등록 번호 154229-19-3; 미국 특허 5,604,213 및 5,618,807 참조) 및 그의 염 아비라테론 아세테이트는 거세-저항성 전립선암에서 사용하는 것에 대해 현재 연구중인 약물이다. 이는 17 $\alpha$ -히드록실라제/17,20 리아제로도 공지된 효소인 CYP17A1 (CYP450c17)를 억제함으로써 테스토스테론의 형성을 차단한다. 이러한 효소는 궁극적으로 테스토스테론으로 대사작용될 수 있는 안드로스텐디온 및 DHEA의 형성에 관여한다. 아비라테론의 명칭은 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카히드로-1H-시클로펜타[ $\alpha$ ]페난트렌-3-올이다. 이는 아세테이트 전구약물 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카히드로-1H-시클로펜타[ $\alpha$ ]페난트렌-3-일 아세테이트로서 또한 투여될 수 있다.

[0194] 자이티가(ZYTIGA)<sup>®</sup> (아비라테론 아세테이트) (존슨 & 존슨 코퍼레이션(JOHNSON & JOHNSON Corp))는 미국에서 승인된 약물 제품이며, 이전에 도세탁셀을 함유하는 화학요법을 받은 전이성 거세-저항성 전립선암을 가진 환자의 치료에 대해 프레드니손과 조합하여 사용하도록 지시된다.

[0195] GDC-0973은 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 (MAPKK)로서 또한 공지된 MEK의 선택적 억제제이며, 인간 종양에서 종종 활성화되는 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 주요 성분이다. MEK/ERK 경로의 부적절한 활성화는 외인성 성장 인자의 부재에서 세포 성장을 촉진한다. 고형 종양에 대해 GDC-0973을 평가하는 I상 임상 시험이 진행중이다. GDC-0973은 국제 특허 출원 공개 번호 W02007044515(A1)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. GDC-0973의 명칭은 (S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)(3-히드록시-3-(피페리딘-2-일)아제티딘-1-일)메타논이고, 구조는 다음과 같다:



[0196]

[0197] 제약 조성물

[0198] 본 발명의 제약 조성물 또는 제제는 화학식 I의 화합물, 화학요법제, 및 제약상 허용되는 담체, 활택제, 희석제, 또는 부형제 중 하나 이상의 조합물을 포함한다.

[0199] 본 발명의 화학식 I의 화합물, 및 화학요법제는 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 비용매화된 형태 및 또한 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에는 용매화된 형태 및 또한 비용매화된 형태가 모두 포함되도록 의도된다.

[0200] 본 발명의 화학식 I의 화합물, 및 화학요법제는 여러 호변이성질체 형태로 또한 존재할 수 있고, 이러한 모든 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한 양성자 호변이성질체로 공지됨)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자 중 일부의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0201] 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 및 본원에 기재된 추가의 작용제의 목록으로부터 선택된 화학요법제를 임의의 제약상 불활성 부형제, 희석제, 담체, 또는 활택제와 함께 포함하는 1종 초과 (예를 들어, 2종)의 제약 활성제가 포함된 개별 투여 단위 및 벌크 조성물 모두를 포함한다. 벌크 조성물 및 각각의 개별 투여 단위는 고정된 양의 상기 제약 활성제를 함유할 수 있다. 벌크 조성물은 아직 개별 투여 단위로 형성되지 않은 물질이다. 예시적인 투여 단위는 경구 투여량 단위, 예컨대 정제, 환제, 캡슐 등이다. 유사하게, 본원에 기재된 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 환자를 치료하는 방법은 벌크 조성물 및 개별 투여 단위의 투여를 포함하도록 또한 의도된다.

[0202] 제약 조성물은 본원에 기재된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소-표지된 화합물을 포함할 뿐만 아니라 1개 이상의 원자가 통상적으로 실측되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된



다는 사실을 포함한다. 명시된 바와 같이 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소가 본 발명의 화합물, 및 그의 용도의 범위 내인 것으로 의도된다. 화합물로 도입될 수 있는 예시적인 동위원소에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$ 가 포함된다. 본 발명의 특정한 동위원소-표지된 화합물 (예를 들어,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 로 표지된 것들)은 화합물 및/또는 기재 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ) 동위원소는 제조 및 검출감도의 용이성에 있어서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 ( $^2\text{H}$ )로의 치환은 더 높은 대사 안정성으로부터 유래된 특정한 치료 이점 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있고, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  및  $^{18}\text{F}$ 는 기재 수용체 점유율을 시험하는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 이하 반응식 및/또는 실시예에서 개시된 것들과 유사한 절차에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0203] 화학식 I의 화합물 및 화학요법제는 인간을 비롯한 포유동물에서 과다증식성 장애의 치유적 치료 (예방적 치료 포함)를 위해 치료 조합물을 사용하는 것에 대한 표준 제약학적 실시예에 따라 제제화된다. 본 발명은 화학식 I의 화합물과, 관련된 제약상 허용되는 담체, 활택제, 희석제, 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0204] 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이는 물질, 예컨대 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물을 적용하는 수단 및 목적에 좌우될 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에 투여되기에 안전한 것으로 당업자에게 인식되어 있는 용매를 기준으로 선택된다 (GRAS). 일반적으로, 안전한 용매는 비-독성 수성 용매, 예컨대 물 및 수용성 또는 수혼화성인 다른 비-독성 용매이다. 적합한 수성 용매에는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 400, PEG 300), 등 및 그의 혼합물이 포함된다. 제제는 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 조제, 착색제, 감미제, 퍼프제, 향미제 및 다른 공지된 첨가제 중 하나 이상을 또한 포함하여 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 이들의 제약 조성물)의 명쾌한 표현을 제공하거나 또는 제약 제품 (즉, 의약)의 제조를 보조할 수 있다.

[0205] 제제는 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물 또는 화합물의 안정화된 형태) (예를 들어, 시클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착화제를 사용한 착물)은 상기 기재된 하나 이상의 부형제의 존재하에 적합한 용매에 용해된다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 제약 투여 형태로 제제화되어 용이하게 조절가능한 투여량의 약물을 제공하고 처방된 투약법에 환자가 순응하게 한다.

[0206] 적용을 위한 제약 조성물 (또는 제제)은 약물을 투여하는데 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 제품은 적절한 형태로 침착된 제약 제제를 갖는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있으며 물질, 예컨대 병 (플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 비닐 봉지, 금속 실린더 등을 포함한다. 용기는 포장재의 내용물에 대한 무분별한 접근을 예방하기 위해 부정 조작 방지 조립체 (tamper-proof assemblage)를 또한 포함할 수 있다. 게다가, 용기의 상부에는 용기의 내용물이 기재되어 있는 표지가 장착되어 있다. 표지는 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.

[0207] 본 발명의 화합물의 제약 제제는 다양한 경로 및 유형의 투여에 대해 제조될 수 있다. 예를 들어, 목적하는 정도의 순도를 갖는 화학식 I의 화합물은 임의로는 동결건조 제제, 밀링된 분말, 또는 수용액의 형태로 제약상 허용되는 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합될 수 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) 18th edition, Mack Publ. Co., Easton, PA]). 주위 온도에서, 적절한 pH에서, 및 목적하는 순도로 생리학상 허용되는 담체, 즉 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성인 담체와 혼합함으로써 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 좌우되며, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다.

[0208] 제약 제제는 바람직하게는 멸균된다. 특히, 생체내 투여용으로 사용하고자 하는 제제는 멸균되어야 한다. 이러한 멸균은 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0209] 제약 제제는 통상적으로 고체 조성물, 동결건조 제제 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

- [0210] 제약 제제는 양호한 의료 행위와 일치되는 방식으로, 즉 투여의 양, 농도, 스케줄, 경로, 비히클 및 경로로 복용 및 투여될 것이다. 이와 관련하여 고려하여야 할 인자에는 치료하고자 하는 특정 장애, 치료하고자 하는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의약 진료의에게 공지된 다른 인자가 포함된다. 투여하고자 하는 화합물의 "치료 유효량"은 이러한 고려사항에 좌우될 것이며, 이는 응고 인자 매개성 장애를 예방하거나 개선하거나 치료하는데 필요한 최소량이다. 이러한 양은 바람직하게는 숙주에 독성이거나 숙주가 출혈에 유의하게 더 민감성이 되게 하는 양보다 적은 양이다.
- [0211] 일반적인 문제로서, 용량당 경구로 또는 비경구로 투여되는 화학식 I의 화합물의 초기 제약 유효량은 약 0.01 내지 1000 mg/kg의 범위, 즉 약 0.1 내지 20 mg/kg (환자 체중)/일(day)일 것이며, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일일 것이다. 투여하고자 하는 화학식 I의 화합물의 용량 및 화학요법제의 용량은 각각 단위 투여 형태당 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 범위이거나, 단위 투여 형태당 약 10 mg 내지 약 100 mg의 범위일 것이다. 화학식 I의 화합물 및 화학요법제의 용량은 약 1:50 내지 약 50:1 (중량 기준)의 비, 또는 약 1:10 내지 약 10:1 (중량 기준)의 비로 투여될 수 있다.
- [0212] 허용되는 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이며, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 글루코스, 만노스, 텍스트린을 비롯한 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)<sup>TM</sup>, 플루로닉스(PLURONICS)<sup>TM</sup> 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 예를 들어 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전 각각에서 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐을 예를 들어 계면 중합시키거나 코아세르베이션(coacervation) 기술에 의해, 제조한 마이크로캡슐에 활성 제약 성분을 또한 넣을 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 18th edition, (1995) Mack Publ. Co., Easton, PA]에 개시되어 있다.
- [0213] 화학식 I의 화합물의 지속-방출형 제제를 제조할 수 있다. 지속-방출형 제제의 적합한 예에는 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되며, 이러한 매트릭스는 성형물, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출형 매트릭스의 예에는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐 알콜)), 폴리락티드 (US 3773919), L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 디팟(LUPRON DEPOT)<sup>TM</sup> (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 주사가능한 마이크로구체) 및 폴리-D (-) 3-히드록시부티르산이 포함된다.
- [0214] 제약 제제는 본원에 상술된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수도 있고 제약 업계에 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수도 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 18<sup>th</sup> Ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA]에 기재되어 있다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요한 경우 생성물의 형상을 만듦으로써 제조된다.
- [0215] 경구 투여에 적합한 화학식 I의 화합물 및/또는 화학요법제의 제제는 각각 소정량의 화학식 I의 화합물 및/또는 화학요법제를 함유하는 환제, 경질 또는 연질, 예를 들어 젤라틴 캡슐, 카세트, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르와 같은 별개 단위로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 상기 양 및 화학요법제의 상기 양은 조합된 제제로서의 환제, 캡슐, 용액 또는 현탁액으로 제제화될 수도 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물 및 화학요법제는 교대로 투여하기 위한 환제, 캡슐, 용액 또는 현탁액으로 개별적으로 제제화될 수도 있다.
- [0216] 제제는 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛이



좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 압축 정제는 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립인 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하고, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅시키거나 자국을 낼 수 있고, 임의로는 그로부터 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화된다.

[0217] 제약 제제의 정제 부형제는, 정제를 구성하는 분말 약물의 벌크 부피를 증가시키기 위한 충전제 (또는 희석제); 정제가 섭취되었을 때 그것을 작은 단편, 이상적으로는 개개의 약물 입자로 분해하여 약물의 신속한 용해 및 흡수를 촉진하는 것을 돕기 위한 봉해제; 과립 및 정제가 요구되는 기계적 강도로 확실히 형성될 수 있도록 하고, 정제가 압축된 후에 그것이 함께 뭉치도록 하여 포장, 운송 및 일상적인 취급 동안 정제가 그것의 성분 분말로 분해되는 것을 방지하는 결합제; 제조 동안 정제를 구성하는 분말의 유동성을 향상시키는 활택제; 정제화 분말이 제조 동안 정제를 압축하는 데 사용되는 장치에 확실히 부착되지 않도록 해주는 윤활제를 포함할 수 있다. 이들은 압축기를 통한 분말 혼합물의 흐름을 개선시키고, 완성된 정제가 장치로부터 튀어나올 때 마찰 및 파손을 최소화하며; 활택제와 유사한 기능을 갖는 부착방지제는 제조 동안 정제의 형상을 찍어내는 데 사용되는 기계와 정제를 구성하는 분말 사이의 부착을 감소시키고; 정제에 혼입된 향미제는 정제에 보다 기분좋은 맛을 부여하거나 불쾌한 맛을 차폐하며, 착색제는 식별성 및 환자 순응도에 도움을 준다.

[0218] 정제의 제조에 적합한 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 위장관에서의 봉해 및 흡착을 지연시킴으로써 보다 긴 기간에 걸쳐 지속 작용을 제공하는 마이크로캡슐화를 포함하는 공지된 기술에 의해 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0219] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 치료를 위해, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 도포된다. 연고로 제제화되는 경우, 활성 성분은 과립판게 또는 수-혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수도 있다.

[0220] 원하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실 기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 이환 부위를 통한 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예에는 디메틸 술폭시드 및 관련 유사체가 포함된다.

[0221] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있고, 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 둘 다와 하나 이상의 유화제의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 이와 함께, 안정화제(들)를 포함하거나 포함하지 않는 유화제(들)는 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 유화 연고 베이스를 포함한다. 제제에서 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈® 60, 스펠® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0222] 제약 제제의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 지방산과 알킬렌 옥시드의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥시드의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 헥시톨 무수물 및 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0223] 제약 조성물은 주사가능한 멸균 제제, 예컨대 주사가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 앞서 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있

다. 주사가능한 멸균 제제는 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중 용액 또는 동결건조 분말로부터 제조된 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일을 통상적으로 용매 또는 현탁 배지로서 사용할 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산을 주사제의 제조에 마찬가지로 사용할 수 있다.

[0224] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 지속-방출형 제제는 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질 화합물을 총 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양할 수 있는 적절하고 편리한 담체 물질의 양과 함께 함유할 수 있다. 제약 조성물은 용이하게 측정가능한 투여량을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입하기 위한 수용액은 약 30 mL/hr의 속도로 적합한 부피의 주입이 일어날 수 있도록 용액의 밀리리터 당 약 3 내지 500  $\mu$ g의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0225] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0226] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제제는 또한, 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해 또는 현탁되어 있는 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제에 약 0.5 내지 20% w/w, 예를 들어 약 0.5 내지 10% w/w, 예를 들어 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.

[0227] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분을 향미 베이스, 일반적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함하는 로젠지; 활성 성분을 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0228] 직장 투여를 위한 제제는, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 갖는 좌제로서 존재할 수 있다.

[0229] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입도 (0.5, 1, 30 마이크로미터, 35 마이크로미터 등과 같이 증가하는 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입도 포함)를 가지며, 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포에 도달하게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상의 방법에 따라 제조될 수 있고, 다른 치료제, 예컨대 이하에 기재되는 장애의 치료 또는 예방에서 종전에 사용된 화합물과 함께 전달될 수 있다.

[0230] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분에 더하여 적절한 것으로 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로서 존재할 수 있다.

[0231] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있고, 사용 직전 주사용 멸균 액체 담체, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 조건으로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의, 본원에서 앞서 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것들이다.

[0232] 본 발명은 추가로 앞서 정의된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을 그에 따른 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 제공한다. 수의학적 담체는 조성물의 투여 목적에 유용한 물질이며, 수의학적 분야에서 달리 불활성이거나 허용되고 활성 성분과 혼화성인 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이들 수의학적 조성물은 비경구로, 경구로 또는 임의의 다른 바람직한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0233] 조합 요법

[0234] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 전암성 및 비-신생물성 또는 비-악성 과다증식성 장애와 함께, 종양, 암 및 신생물성 조직을 포함하는 과다증식성 질환 또는 장애의 치료를 위한 다른 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조합 요법으로서의 투여 요법에서, 항-과다증식성을 갖거나 과다증식성 장애를 치료하는 데 유용한 제2 화합물과 조합된다. 상기 투여 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 대한 상보적 활성을 갖고, 이에 따라 이들은 서로에게 부정적인 영향을 주지 않는다. 이러한 화합물은 의도된 목적에 유효

한 양으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료 조합물은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 매일 2회 내지 3주마다 1회 (q3wk)의 범위로 투여하고, 치료 유효량의 화학요법제를 매일 2회 내지 3주마다 1회의 범위로 투여하는 투여 요법에 의해 투여된다.

[0235] 조합 요법은 동시 또는 순차 투약법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합 투여는 개별 제제를 사용하는 공투여, 및 바람직하게는 시간 간격이 존재하지만 둘 다의 (또는 모든) 활성제가 동시에 그들의 생물학적 활성을 발휘하는 임의 순서의 연속 투여를 포함한다.

[0236] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 작용제 투여 개시 후 약 1 내지 약 10일의 기간 동안 투여될 수 있다. 또 다른 본 발명의 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 조합물의 투여 개시 전 약 1 내지 10일의 기간 동안 투여될 수 있다. 또 다른 본 발명의 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 및 화학요법제의 투여는 동일한 날에 개시한다.

[0237] 상기 공투여되는 임의의 작용제에 적합한 투여량은 현재 사용되는 것들이며, 예컨대 치료 지수를 증가시키거나 독성 또는 다른 부작용 또는 결과를 완화시키기 위해 새롭게 규명된 작용제 및 다른 화학요법제 또는 치료의 조합 작용 (상승작용)에 기인하여 낮출 수 있다.

[0238] 항암 요법의 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학요법제, 뿐만 아니라 외과적 요법 및 방사선요법과 조합될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 다른 제약 활성 화학요법제(들)의 양 및 관련 투여 시기는 목적인 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0239] 제약 조성물의 투여

[0240] 화합물은 치료할 병태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구 (피하, 근육 내, 정맥내, 동맥내, 흡입, 피내, 경막내, 경막외, 및 주입 기술 포함), 경피, 직장, 비강, 국소 (협착 및 설하 포함), 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 국소 투여는 또한 경피 투여, 예컨대 경피 패치 또는 이온영동 장치의 사용을 포함할 수 있다.

[0241] 약물의 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA]에 논의되어 있다. 약물 제제의 다른 예는 문헌 [Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Vol 3, 2<sup>nd</sup> Ed., New York, NY]에서 찾아볼 수 있다. 국부 면역억제 치료를 위해, 화합물은 관류시키거나 그렇지 않으면 이식편을 이식 전에 억제제와 접촉시키는 것을 포함하는 병변내 투여에 의해 투여될 수 있다. 바람직한 경로가, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음은 인지되어 있을 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우, 그것은 제약상 허용되는 담체, 활택제 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐, 정제 등으로 제제화될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우, 그것은 이하에 상술되는 바와 같이 제약상 허용되는 비경구 비히클 또는 희석제와 함께 주사가능한 단위 투여 형태로 제제화될 수 있다.

[0242] 인간 환자를 치료하기 위한 용량은 1일당 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 약 20 mg 내지 약 1600 mg의 범위일 수 있다. 전형적인 용량은 화합물 약 50 mg 내지 약 800 mg일 수 있다. 용량은 특정한 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 포함하는 약동학 (PK) 및 약역학 (PD) 특성에 따라 1일 1회 (QD), 1일 2회 (BID), 또는 더 빈번하게 투여될 수 있다. 또한, 독성 인자가 투여량 및 투여 요법에 영향을 줄 수도 있다. 경구 투여되는 경우, 환제, 캡슐 또는 정제는 명시된 기간 동안 매일 2회, 매일, 또는 덜 빈번하게, 예컨대 주 1회 또는 2주나 3주에 1회 섭취될 수 있다. 투약법은 다수의 요법 순환 동안 반복될 수도 있다.

[0243] 치료 방법

[0244] (1) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (2) 화학요법제의 치료 조합물은 포유동물에서 AKT 키나제에 의해 조절되는 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환, 병태 및/또는 장애를 치료하는 데 유용하다. 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 암은 중피종, 자궁내막암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암 (거세 저항성 전립선암 "CRPC" 포함), 췌장암, 흑색종, 위암, 결장암, 신경아교종, 두경부암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0245] 제조품

[0246] 본 발명의 또 다른 실시양태에서는, 앞서 기재된 질환 및 장애의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제조품 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 용기 및 화학식 I의

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

- [0247] 키트는 추가로 용기 상에 또는 용기와 결합하여 표지 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. "포장 삽입물"이라는 용어는 치료 생성물의 사용과 관련한 지시사항, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하고 있는, 이러한 치료 생성물의 상업용 패키지에 통상적으로 포함되는 설명서를 가리킨다. 적합한 용기는, 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 병태를 치료하는 데 효과적이고 멸균 접근 포트를 가질 수 있는 그의 제제를 담고 있을 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있음). 조성물 내 하나 이상의 활성제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택된 병태, 예컨대 암을 치료하는 데 사용됨을 지시한다. 한 실시양태에서, 표지 또는 포장 삽입물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물이 비정상적 세포 성장으로부터 발생한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 지시한다. 표지 또는 포장 삽입물은 또한 조성물이 다른 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 지시할 수도 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 제조품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 그것은 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 추가로 포함할 수 있다.
- [0248] 키트는 추가로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 존재한다면 제2 제약 제제의 투여를 위한 지시서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 조성물 및 제2 제약 제제를 포함하는 경우, 키트는 제1 및 제2 제약 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 동시, 순차 또는 개별 투여하기 위한 지시서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0249] 또 다른 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 투여량을 그들의 의도된 사용 순서로 배열하여 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 한 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 익히 공지되어 있으며, 제약 단위 투여 형태를 포장하는 데 널리 사용된다. 원하는 경우에는, 기억 보조장치가, 예를 들어 숫자, 문자 또는 다른 표시 형태로, 또는 투여량이 투여될 수 있는 치료 스케줄 상의 날짜를 나타내고 있는 달력 삽입물과 함께 제공될 수 있다.
- [0250] 한 실시양태에 따르면, 키트는 (a) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그 안에 담고 있는 제1 용기; 및 임의로는 (b) 제2 제약 제제를 그 안에 담고 있는 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 제2 제약 제제는 항-과다증식 활성을 갖는 제2 화합물을 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 키트는 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 그것은 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 추가로 포함할 수 있다.
- [0251] 키트가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조성물 및 제2 치료제, 즉 화학요법제를 포함하는 경우, 상기 키트는 개별 조성물을 함유하기 위한 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함할 수 있지만, 개별 조성물은 또한 단일의 분할되지 않은 용기에 함유될 수도 있다. 전형적으로, 키트는 개별 성분의 투여를 위한 지시서를 포함한다. 키트 형태는 개별 성분이 바람직하게는 다른 투여 형태 (예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여되거나, 다른 투여량 간격으로 투여되거나, 또는 조합물의 개개 성분의 적정이 처방 의사에 의해 요구될 때 특히 유리하다.
- [0252] 본 발명의 구체적 측면
- [0253] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 과다증식성 장애는 암이다.
- [0254] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 암은 PTEN 돌연변이와 연관된다.
- [0255] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 암은 AKT 돌연변이, 과다발현 또는 증폭과 연관된다.
- [0256] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 암은 PI3K 돌연변이와 연관된다.
- [0257] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 암은 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암 (예를 들어, 거세 저항성 전립선암), 흑색종, 위암, 결장암, 신장암, 두경부암 및 신경아교종(glioma)으로부터 선택된다.
- [0258] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 5-FU는 포유동물에게 투여



된다.

- [0259] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 5-FU 및 옥살리플라틴은 포유동물에게 투여되고, 암은 위암, 난소암 또는 결장암이다.
- [0260] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 5-FU 및 옥살리플라틴은 포유동물에게 투여되고, 암은 위암, 전립선암 또는 두경부암이다.
- [0261] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 5-FU, 옥살리플라틴 및 폴린산은 포유동물에게 투여되고, 암은 위암, 난소암 또는 결장암이다.
- [0262] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 5-FU, 옥살리플라틴 및 폴린산은 포유동물에게 투여되고, 암은 위암, 전립선암 또는 두경부암이다.
- [0263] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 카르보플라틴은 포유동물에게 투여된다.
- [0264] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 카르보플라틴은 포유동물에게 투여되고, 암은 유방암, 폐암 또는 전립선암이다.
- [0265] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 카르보플라틴은 포유동물에게 투여되고, 암은 유방암, 폐암, 전립선암 또는 두경부암이다.
- [0266] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 이리노테칸은 포유동물에게 투여된다.
- [0267] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 이리노테칸은 포유동물에게 투여되고, 암은 결장암이다.
- [0268] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 도세탁셀은 포유동물에게 투여된다.
- [0269] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 도세탁셀은 포유동물에게 투여되고, 암은 유방암, 신경아교종, 폐암, 흑색종, 난소암 또는 전립선암이다.
- [0270] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 도세탁셀은 포유동물에게 투여되고, 암은 유방암, 난소암 또는 전립선암이다.
- [0271] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 독소루비신은 포유동물에게 투여된다.
- [0272] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 독소루비신은 포유동물에게 투여되고, 암은 유방암, 폐암, 난소암, 신경아교종 또는 전립선암이다.
- [0273] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 SN-38은 포유동물에게 투여된다.
- [0274] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 SN-38은 포유동물에게 투여되고, 암은 결장암이다.
- [0275] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 테모졸로미드는 포유동물에게 투여된다.
- [0276] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 테모졸로미드는 포유동물에게 투여되고, 암은 신경아교종이다.
- [0277] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 백금 작용제는 포유동물에게 투여된다.
- [0278] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 백금 작용제는 포유동물에게 투여되고, 암은 난소암이다.
- [0279] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 GDC-0973 또는 그의 제약

상 허용되는 염은 포유동물에게 투여된다.

[0280] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 GDC-0973 또는 그의 제약상 허용되는 염은 포유동물에게 투여되고, 암은 체장암, 전립선암, 흑색종 또는 유방암이다.

[0281] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PLX-4032 또는 그의 제약상 허용되는 염은 포유동물에게 투여된다.

[0282] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 PLX-4032 또는 그의 제약상 허용되는 염은 포유동물에게 투여되고, 암은 흑색종이다.

[0283] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염은 포유동물에게 투여되고, 암은 전립선암이다. 한 예에서, 조합은 추가로 프레드니손의 투여를 포함한다.

[0284] 본 발명의 한 구체적 측면에서, GDC-0068 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아비라테론 아세테이트는 포유동물에게 투여되고, 암은 전립선암이다. 한 예에서, 조합은 추가로 프레드니솔론 또는 프레드니손의 투여를 포함한다.

[0285] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로 투여된다.

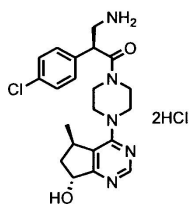
[0286] 본 발명의 한 구체적 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제로서 제제화된다.

[0287] 일반적 제조 절차

[0288] 실시예

[0289] 본 발명을 설명하기 위하여, 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며 본 발명을 실행하는 방법을 제안하려는 의도일뿐임을 이해해야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 본 발명의 다수의 다른 AKT 억제제를 제조하기 위해 쉽게 개조될 수 있으며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안적 방법이 본 발명의 범위 내에 있다고 여겨짐을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 비-예시적인 화합물의 합성은 예를 들면, 적절하게 보호하는 방해 기에 의해, 기재된 것 이외에 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 이용하여, 및/또는 반응 조건에 일상적인 변형을 가함으로써, 당업자에게 명백한 변형에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응은 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위한 응용성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0290] 실시예 1



[0291]

[0292] (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드의 제조

[0293] 단계 1: 1 L 둥근-바닥 플라스크에 (R)-(+)-폴레곤 (76.12 g, 0.5 mmol), 무수 NaHCO<sub>3</sub> (12.5 g) 및 무수 에테르 (500 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 얼음조로 냉각시켰다. 브로민 (25.62 mL, 0.5 mmol)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 빙냉조에서 NaOEt (21%, 412 mL, 1.11 mmol)에 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 5% HCl 1 L 및 에테르 300 mL를 첨가하였다. 수성 상을 에테르 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 물 (300 mL) 중 세미카르바지드 히드록로라이드 (37.5 g) 및 NaOAc (37.5 g)의 가운 용액에 첨가한 후, 비등 에탄올 (300 mL)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 환류한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 1 L 및 에테르 300 mL로 처리하였다. 수성 상을 에테르 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 진공 증류 (0.8 mm Hg에서 73-76°C)로 정제하여 (2R)-에틸 2-메틸-5-(프로판-2-일리덴)시클로펜탄카르복실레이트 (63 g, 64%)를 수득하였다.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.13 (m, 2H),  
3.38 (d, J = 16 Hz, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.50-2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.76 (m, 1H),  
1.23 (m, 6H), 1.05 (m, 6H).

[0294]

단계 2: 에틸 아세테이트 (100 mL) 중의 (2R)-에틸 2-메틸-5-(프로판-2-일리덴)시클로펜탄카르복실레이트 (24 g, 0.122 mol)를 트라이아이스/이소프로판올로  $-68^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 오존처리된 산소 ( $\text{O}_2$  5-7  $\text{ft}^3 \text{h}^{-1}$ )를 용액을 통해 3.5시간 동안 버블링하였다. 색이 없어질 때까지 반응 혼합물을 실온에서 질소로 플라싱하였다. 에틸 아세테이트를 진공하에 제거하고, 잔류물을 아세트산 150 mL에 용해시키고, 빙수로 냉각하고, 아연 분말 (45 g)을 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후 여과하였다. 여과물을 2N NaOH (1.3 L) 및  $\text{NaHCO}_3$ 으로 중화시켰다. 수성 상을 에테르 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 물로 세척하고, 건조하고, 농축하여 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (20 g, 96%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.21 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.23 (m, 3H).

[0296]

단계 3: 에탄올 (100 mL) 중 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (20 g, 117.5 mmol) 및 티오우레아 (9.2 g, 120.9 mmol)의 혼합물의 용액에 물 (60 mL) 중의 KOH (8.3 g, 147.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 환류하였다. 냉각 후, 용매를 제거하고, 잔류물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 진한 HCl (12 mL)로 중화시킨 후, DCM (3 x 150 mL)으로 추출하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (2:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-2-메르캅토-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (12 g, 56%)을 수득하였다. MS (APCI+) [M+H] +183.

[0297]

단계 4: 증류수 (100 mL) 중 (R)-2-메르캅토-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (12 g, 65.8 mmol)의 현탁액에 라니 니켈 (15 g) 및  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류한 후 여과하고, 여과물을 농축시켜 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (9.89 g, 99%)을 수득하였다. MS (APCI+) [M+H] +151.

[0298]

단계 5:  $\text{POCl}_3$  (20 mL) 중 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (5.8 g, 38.62 mmol)의 혼합물을 5분 동안 환류하였다. 잉여  $\text{POCl}_3$ 를 진공하에 제거하고, 잔류물을 DCM (50 mL)중에 용해시켰다. 이어서, 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL)에 첨가하였다. 수성 상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (3.18 g, 49%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.81 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.47 (m, 3H).

[0300]

단계 6:  $\text{CHCl}_3$  (60 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (2.5 g, 14.8 mmol)의 용액에 MCPBA (8.30 g, 37.0 mmol)를 세번에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 여기에 물 (60 mL) 중의  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 g), 이어서 물 (20 mL) 중의  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 g)을 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 수성 상을  $\text{CHCl}_3$  (2 x 200 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 저온 ( $<25^\circ\text{C}$ )에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-DCM/MeOH (20:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-옥시드 (1.45 g, 53%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.66 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0302]

단계 7: 아세트산 무수물 (20 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-옥시드 (1.45 g, 7.85 mmol)의 용액을 2시간 동안  $110^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 냉각 후, 잉여 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (5R)-4-클로로-5-메

[0303]

틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-일 아세테이트 (1.25 g, 70%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.92 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8, 2H), 1.38 (d, J = 7.2, 1H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +227.

[0304]

단계 8: NMP (10 mL) 중 (5R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-일 아세테이트 (0.5 g, 2.2 mmol)의 용액에 1-Boc-피페라진 (0.9 g, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 110℃로 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (6 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((5R)-7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 72%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 6.05-5.90 (m, 1H), 3.80-3.30 (m, 9H), 2.84 (m, 1H), 2.20- (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.29-1.20 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +377.

[0306]

생성된 부분입체이성질체 혼합물을 키랄 분리 HPLC (키랄셀 ODH 칼럼, 250 x 20 mm, 헥산/EtOH 60:40, 21 mL/분)로 정제하였다. 제1 피크 (RT = 3.73 분)로 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.144 g, 24%)를 수득하였다. 제2 피크 (RT = 5.66 분)로 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.172 g, 29%)를 수득하였다. MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +377.

[0307]

단계 9: THF (4 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.144 g, 0.383 mmol)의 용액에 LiOH (3M, 2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 2N HCl (3 mL)로 켄칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (89 mg, 70%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 5.48 (br, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.82-3.40 (m, 9H), 2.20 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +335.

[0309]

단계 10: tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 DCM (5 mL) 중에서 HCl (디옥산 중의 4M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-일 디히드로클로라이드를 수득하였다. MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +235.

[0310]

단계 11: tert-부틸 2,4-디메톡시벤질카르바메이트 (3.96 g, 14.8 mmol)를 THF (74 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 용액을 부틸 리튬 (7.44 mL, 16.3 mmol)으로 5분의 기간에 걸쳐 점적 처리하여 담황색 용액을 수득하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후 클로로(메톡시)메탄 (1.35 mL, 17.8 mmol)을 적가하였다 (순수 (neat)). 반응물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 후, 주위 온도로 밤새 서서히 가온하였다. 반응물을 진공중에 농축하여 황색 겔을 수득하고, 이를 반-포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 및 에테르 사이에서 분배하였다. 수성 층을 1회 추출하고, 유기부를 합하였다. 유기 층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. <sup>1</sup>H NMR은 담황색 오일로서의 원하는 거의 순수한 (>90%) tert-부틸 2,4-디메톡시벤질(메톡시메틸)카르바메이트 (4.81 g, 104% 수율)를 뒷받침하였고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0311]

단계 12: (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (3.00 g, 9.10 mmol)을 DCM (91 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각하였다. TiCl<sub>4</sub> (11.4 mL, 11.4 mmol)의 1M 톨루엔 용액, 이어서 DIEA (1.66 mL, 9.55 mmol)를 상기 용액에 첨가하여 어두운 자주색 반응물을 수득하였다. 이를 15분 동안 교반한 후, tert-부틸 2,4-디메톡시벤질(메톡시메틸)카르바메이트 (3.40 g, 10.9 mmol)를 DCM (10 mL) 중의 용액으로서 적가하였다. 반응물을 15분 동안 -78℃에서 교반한 후, 염수-빙조에서 1시간 동안 -18℃로 가온하였다. 상기 반응물을 2.5 시간의 기간에 걸쳐 0℃로 서서히 가온하였다. 이어서, 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고,

[0312]

진공중에 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔)로 정제하여 순수한 물질 tert-부틸 2,4-디메톡시벤질((S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필)카르바메이트 (4.07 g, 73.5% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. 상기 tert-부틸 2,4-디메톡시벤질((S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필)카르바메이트 (680 mg, 1.12 mmol)를 주위 온도에서 DCM (10.6 mL) 및 물 (560  $\mu$ L; 19:1 DCM:물)에 용해시켰다. 용액을 DDQ (380 mg, 1.67 mmol)로 처리하고, 반응물을 1일 동안 교반하여 TLC 및 LCMS 분석에 의한 반응 완료를 얻었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 반-포화  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 2회 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하여 황색-오렌지색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (9:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔)로 정제하여 알데히드 부산물 및 tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트의 혼합물 (분리가능하지 않음)을 담황색 오일 (729 mg 합한 질량)로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 359.1 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

[0313] 단계 13: 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.240 mL, 2.91 mmol)를 2:1 THF:H<sub>2</sub>O (33 mL) 중 LiOH-H<sub>2</sub>O (0.0978 g, 2.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 35분 동안 교반한 후, 0℃로 냉각하였다. THF (7 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.535 g, 1.17 mmol) 및 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (0.194 g, 1.17 mmol)의 혼합물을 함유하는 용액을 첨가 갈때기로 적가하였다. 빙조를 서서히 가온하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1M  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 추가의 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 분리 갈때기로 옮기고, 에테르 (3 X)로 세척하였다. 수성 층을  $\text{KHSO}_4$ (s)로 산성화하고, 혼합물을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축하여 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.329 g, 94.2% 수율)을 백색 잔류물로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

[0314] 단계 14: 4M HCl/디옥산 (5.49 mL, 22.0 mmol)을 2:1 디옥산:DCM (10 mL) 중 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.329 g, 1.10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16 시간) 교반하고, 그 후 이를 1/3 부피로 농축시켰다. 생성된 탁한 혼합물을 에테르로 희석하고, 혼합물을 다시 1/3 부피로 농축시켰다. 혼합물을 에테르 (20 mL)로 다시 희석하고, 고체를 질소 압력이 있는 중간 소결유리 갈때기를 통해 여과로 분리하고, 에테르 (5 X 10 mL)로 세정하고, 질소 압력하에 건조하고, 진공중에 건조하여 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로판산 히드로클로라이드 (0.199 g, 76.8% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다. HPLC >99 면적% 순수. LC/MS (APCI+) m/z 200.

[0315] 단계 15:  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.368 g, 1.69 mmol)를 10:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (7.7 mL) 중 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로판산 히드로클로라이드 (0.199 g, 0.843 mmol) 및 테트라메틸암모늄 히드록시드 5수화물 (0.382 g, 2.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 (12시간) 교반하고, 그 후 MeCN을 회전 증발기 상에서 제거하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에테르 (2 X)로 세척하였다. 수성 층을  $\text{KHSO}_4$ (s)로 산성화하고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.229 g, 90.6% 수율)을 발포체로서 수득하였다. HPLC >99 면적% 순수. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

[0316] 단계 16: DCM (10 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.3 mmol) 중 (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (88 mg, 0.29 mmol) 및 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (86 mg, 0.29 mmol)의 용액에 HBTU (110 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)중에 용해시키고, 물 (6 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조하고, 농축하여 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (116 mg, 78%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

$\delta$  8.51 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.78-3.38 (m, 7H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.14-1.12 (d, J=7.2Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> +516.

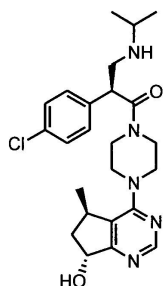
[0317]

[0318] 단계 17: tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트를 DCM (5 mL) 중에서 HCl (디옥산 중의 4M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.38 (s, 1H),  
7.37-7.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.23-7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.64 (s, 9H),  
4.31-4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.70-3.20 (m, 10H), 2.23-2.17 (m, 1H),  
2.07-1.99 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.98-0.96 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H). MS (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]$   
+416.

[0319]

[0320] 실시예 2



[0321]

[0322] (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온

[0323]

단계 1: EtOAc (900 mL) 중의 에틸 풀테게네이트 (130 g, 662 mmol)를 드라이아이스-이소프로판올 조를 이용하여  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 반응물의 색이 자주색으로 변할 때까지, 상기 혼합물을 오존분해하였다. 이 시점에, 오존 발생이 중단되었고, 반응물을 건조-빙조에서 제거하였다. 반응 혼합물이 황색으로 변할 때까지, 산소를 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 생성된 잔류물을 빙초산 (400 mL) 중에 용해시켰다. 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, Zn 분진 (65 g, 993 mmol)을 30분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하고, 이 시점에 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 아연 분진을 제거하였다. 아세트산을 수성 NaOH 및  $\text{NaHCO}_3$ 으로 pH 7로 중화시키고, 에테르 (3 X 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부를 염수,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 농축하여 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄-카르복실레이트를 갈색 액체 (107 g, 95%)로서 수득하였다.

[0324]

단계 2: 아세트산암모늄 (240.03 g, 3113.9 mmol)을 MeOH (1.2L) 중 (R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (106.0 g, 622.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 20시간 동안 교반하였고, 그 후 TLC 및 HPLC로 판단했을 때 반응은 완료되었다. 반응 혼합물을 농축하여 MeOH를 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM 중에 용해시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 2회, 염수로 1회 세척하고, 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로펜탄-1-엔카르복실레이트 (102 g, 97% 수율)를 오렌지색 오일로서 수득하였다. LC/MS (APCI+)  $m/z$  170  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0325]

단계 3: 포름아미드 (303.456 mL, 7640.19 mmol) 중의 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로펜탄-1-엔카르복실레이트 (161.61 g, 955.024 mmol) 및 포름산암모늄 (90.3298 g, 1432.54 mmol)을 함유하는 용액을  $150^\circ\text{C}$ 의 내부 온도로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 2L 단일 목 플라스크로 옮겼다. 이어서, 잉여 포름아미딘을 고진공 증류로 제거하였다. 포름아미딘 방출이 멈추면, 잔잔한 용기 내에 남아있는 오일을 DCM에 용해시키고, 염수 (3 X 200 mL)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하였다. 생성된 갈색 오일을 최소량의 DCM에 용해시키고, 상기 용액을 분리 깔때기를 이용하여 에테르 교반 용액 (DCM 용액 대비 에테르 약 5 부피)에 첨가하였고, 이로써 약간의 갈색 침전물이 형성되었다. 상기 갈색 침전물을 중간 소결유리 깔때기를 통해 여과로 제거하고, 이를 에테르로 세정하고 처리하였다(dispose). 여과물을 농축하고, 에테르로부터 분쇄를 2회 반복한 후, 고진공 라인에서 건조하여 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (93.225 g, 65.00% 수율)을 갈색-황색의 물렁한(pasty) 고체로서 수득하였다. LC/MS (APCI-)  $m/z$  149.2.



- [0326] 단계 4: 순수한  $\text{POCl}_3$  (463.9 mL, 5067 mmol)을 첨가 깔때기로 DCE (1.2 L) 중 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일 (152.2 g, 1013 mmol)의 0°C 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 환류 가열하고 70분 동안 교반하였다. HPLC로 결정되는 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잉여  $\text{POCl}_3$ 을 하기와 같이 4 부분으로 켄칭하였다: 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 빙조에서 냉각된 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 얼음을 함유하는 비커로 떨어뜨렸다. 반응 혼합물의 각 부분의 첨가가 완료되면, 켄칭된 혼합물을 30분 동안 교반하여 분리 깔때기로 옮기기 전  $\text{POCl}_3$ 의 완전한 파괴를 보장하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하였다. 조물질을 하기와 같이 실리카 겔 상에서 정제하였다: 실리카 겔 (1 kg)을 3L 소결유리 깔때기 상에서 9:1 헥산:에틸 아세테이트 중에 슬러리화하고, 실리카를 진공하에 놓고, 모래로 덮었다. 조물질을 DCM/헥산 혼합물로 로딩하고, 화합물을 진공하에 1L 가지달린(sidearm) 플라스크를 이용하여 용출시켰다. 높은  $R_f$  부산물이 먼저 용출된 다음, (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 (104.4 g, 61.09% 수율)이 갈색 오일로서 용출되었다. 트리에틸아민 (93.0 mL, 534 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (34.8 g, 187 mmol)를 n-BuOH (250 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 (30.0 g, 178 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 환류 가열하고, 밤새 (17시간) 교반하고, 그 후 이를 회전증발기 상에서 농축하였다. 생성된 오일을 DCM 중에 용해시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고, 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하였다. 생성된 갈색 오일을 생성물이 깨끗하게 용출될 때까지 먼저 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출시킨 다음, 1:1 → 1:5 DCM:에틸 아세테이트 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 정제하여 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (42.0 g, 74.1% 수율)를 베이지색 분말로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 319.1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0327] 단계 5: 고체 77% 맥스. MCPBA (23.9 g, 107 mmol)를  $\text{CHCl}_3$  (310 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (20.0 g, 62.8 mmol)의 0°C 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 90분 동안 교반하였다. HPLC는 7.5시간 후에 유사하게 보였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후,  $\text{NaHCO}_3$  (13.2 g, 157 mmol) 및 또다른 m-CPBA 0.5 당량을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 (14시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고,  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 중  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (29.8 g, 188 mmol)의 용액을 첨가 깔때기로 적가하였다. 그 후,  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) 중  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (24.6 g, 232 mmol)의 용액을 첨가 깔때기로 첨가하였다 (혼합물이 균질하게 변함). 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 혼합물을  $\text{CHCl}_3$  (3 X 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 N-옥시드를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0328] 단계 6:  $\text{Ac}_2\text{O}$  (77.0 mL, 816 mmol)를 단계 5로부터의 N-옥시드 (21.0 g, 62.8 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 90°C 모래조에서 가열하고, 100분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잉여 아세트산 무수물을 회전 증발로 제거하였다. 생성된 오일을 DCM에 용해시킨 후, 얼음 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 에 조심스럽게 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 100%)를 갈색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 377.1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0329] 단계 7:  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6.577 g, 156.7 mmol)를 2:1 THF: $\text{H}_2\text{O}$  (320 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 62.69 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. LC/MS는 3시간과 4.5시간에서 동일하게 보였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 대부분의 THF를 회전 증발로 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (3 X 250 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축하였다. 조물질을 바이오타지 65M 상에서 4:1 DCM:에틸 아세테이트, 이어서 1:1 → 1:4 DCM:에틸 아세테이트로의 구배로 플래싱(flash)하였다. 생성물이 용출되면, 에틸 아세테이트를 칼럼을 통해 플러싱하였다. 이어서, 30:1 DCM:MeOH로 나머지 생성물 (8.83 g)을 용출시켰다. 혼합된 분획을 동일한 조건을 이용하여 바이오타지 40M으로 재-플래싱하여 또다른 2.99 g을 수득하고, 이로써 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합한 산출물 (11.82

g, 56.38% 수율)을 갈색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0330]

단계 8: DCM (50 mL) 중 DMSO (5.45 mL, 76.8 mmol)의 용액을 DCM (150 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (3.35 mL, 38.4 mmol)의 -78°C 용액에 첨가 갈때기로 적가하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 교반한 후, DCM (80 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.17 g, 27.4 mmol)의 용액을 첨가 갈때기로 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다른 1시간 동안 -78°C에서 교반하고, 그 후 순수한 트리에틸아민 (18.0 mL, 129 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 30분 동안 교반하였다. H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 X 200 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공중에 농축하였다. 조물질을 실리카 겔 (바이오타지 65M) 상에서 정제하는데, 칼럼을 약 800 mL 4:1 DCM:EtOAc, 이어서 생성물이 용출될 때까지 1:1 DCM:에틸 아세테이트로의 구배, 이어서 1:4 DCM:EtOAc 용출된 생성물로 플래싱하여 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.5 g, 82.3% 수율)를 갈색 발포체로서 수득하였다. 발포체를 DCM/헥산으로부터 농축시켜 (3 X), 매우 담갈색인 발포체를 수득하였다. HPLC >95% 면적. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>.

[0331]

단계 9: 트리에틸아민 (4.33 mL, 31.1 mmol; 사용 30분 전 질소로 탈기시킴) 및 포름산 (1.36 mL, 36.1 mmol; 사용 30분 전 질소로 탈기시킴)을 DCM (210 mL; 사용 30분 전 질소로 탈기시킴) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.75 g, 29.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, Ru 촉매 (0.0933 g, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 양압하에 밤새 (18시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 건조물로 농축하고, 고진공에서 건조하였다. 불순한 물질을 1:1 DCM:에틸 아세테이트 500 mL 플래싱된 것, 이어서 생성물까지 1:4 DCM:에틸 아세테이트 (두번째 지점), 이어서 순수한 에틸 아세테이트로의 구배, 이어서 25:1 DCM:MeOH 용출된 나머지 생성물이 로딩된 바이오타지 65M 상에서 플래싱하였다. 분획을 합하고, 회전 증발기 상에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/헥산으로부터 다시 농축하여 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (주) 및 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (부) (9.35 g, 95.3% 수율)의 혼합물을 베이지색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)은 카르비놀 메틴의 적분에 의해 88% de를 나타내었다.

[0332]

단계 10: 4-니트로벤조일 클로라이드 (4.27 g, 23.0 mmol)를 DCM (110 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.0 g, 20.9 mmol) 및 트리에틸아민 (4.38 mL, 31.4 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하였다. 혼합물을 10분 교반한 후, DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 조물질을 바이오타지 65M (3:1 헥산:에틸 아세테이트 로딩된 조물질, 이어서 2:1 헥산:에틸 아세테이트 용출된 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 및 약간의 혼합된 분획) 상에서 플래싱하였다. 이어서, tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 1:2 헥산:에틸 아세테이트를 이용하여 용출하였다. 생성물을 가진 분획을 회전 증발로 농축하여 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (8.55 g, 84.5% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)은 단일 부분입체이성질체를 나타내었다. 다른 부분입체이성질체를 가진 분획을 회전 증발로 농축하여 tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.356 g, 3.52% 수율)를 갈색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>.

[0333]

단계 11: LiOH·H<sub>2</sub>O (0.499 g, 11.9 mmol)를 2:1 THF:H<sub>2</sub>O (40 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.30 g, 4.76 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. THF를 회전 증발로 제거하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고 (1 X), 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.59 g, 100.0% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. 후처리 후의 HPLC는 딱 >98 면적% 순수인 생성물이었다. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>. tert-부틸 4-



((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

[0334] 단계 12: 4M HCl/디옥산 (11.2 mL, 44.9 mmol)을 디옥산 (15 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.600 g, 1.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 (20시간) 교반하였다. 혼합물을 건조물로 농축하고, 고진공 라인 상에서 건조하였다. 조물질을 에테르 중에 현탁시키고, 초음파처리하고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 질소 압력이 있는 중간 소결유리 깔때기를 통한 여과에 의해 단리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력 하에 건조하고, 고진공 라인 상에서 추가로 건조하여 (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.440 g, 79.8% 수율)를 황색 분말로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 235. (5R,7S)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올 디히드로클로라이드를 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

[0335] 단계 13: 메틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트 (36.7 g, 199 mmol) 및 파라포름알데히드 (6.27 g, 209 mmol)를 DMSO (400 mL) 중에 용해/현탁하고, NaOMe (537 mg, 9.94 mmol)로 처리하였다. 조물질의 TLC 분석에 의한 완료까지 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수 (700 mL; 백색 에멀전)에 붓고, 1M HCl 용액의 첨가로 중화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 X)로 추출하고, 유기부를 합하였다. 유기 층을 물 (2 X), 염수 (1 X)로 세척하고, 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하여 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 출발 물질/올레핀이 수집될 때까지 9:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출되는 큰 소결유리 여과 실리카 겔 상에 로딩하였다. 이어서, 순수한 목적 생성물이 완전히 용출될 때까지 플러그를 1:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출하였다. 농축된 순수한 분획으로 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로파노에이트를 무색 오일 (39.4 g, 92%)로서 수득하였다.

[0336] 단계 14: 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로파노에이트 (39.4 g, 184 mmol)를 DCM (500 mL) 중에 용해시키고, TEA (64.0 mL, 459 mmol)로 처리하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, MsCl (15.6 mL, 202 mmol)로 서서히 처리한 후, TLC 분석에 의한 완료까지 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 1N HCl 용액으로 분배하고, 수성 층을 DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl 용액으로 1회 더 세척하고, 분리하고, 희석 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 분리하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 플러그가 있는 큰 소결유리 필터 상에 로딩하고, 9:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출시켜 TLC 분석에 의한 순수한 목적 생성물을 수득하였다. 농축된 순수 분획으로 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트를 무색 오일 (30.8 g, 85%)로서 수득하였다. 상기 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (500 mg, 2.54 mmol)를 THF (1.35 mL) 중의 용액으로서 THF (5.0 mL) 중 i-PrNH<sub>2</sub> (217  $\mu$ L, 2.54 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 LCMS 분석에 의한 완료까지 실온에서 밤새 교반하였다. Boc<sub>2</sub>O (584  $\mu$ L, 2.54 mmol)를 피펫을 통해 교반 아민에 첨가하였다. 반응물을 혼합물의 LCMS 및 TLC 분석에 의한 완료까지 밤새 교반하였다. 용액을 진공중에 농축하여 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트를 무색 오일 (854 mg, 94%)로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 256.1 [M-Boc]+.

[0337] 단계 15: 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (133 g, 374 mmol)를 THF (1.0 L) 중에 용해시키고, 실온에서 KOTMS (56.0 g, 392 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 조물질의 LCMS 분석에 의한 완료까지 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공중에 농축하여 습윤 발포체를 수득하고, 이를 진공하에 밤새 건조시켜 칼륨 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트를 백색 고체 (148.7 g, 105%)로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 242.1 [M-Boc-K]+.

[0338] 단계 16: 칼륨 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (77.2 g, 203 mmol)를 THF (515 mL) 중에 용해시키고, 피발로일 클로라이드 (26.3 mL, 213 mmol)로 실온에서 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하여 혼합 무수물을 형성하였다. (S)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (46.1 g, 260 mmol)을 THF (600 mL) 중에 용해시키고, 별개의 플라스크에서 -78°C로 냉각시켰다. 용액을 n-BuLi (헥산 중의 2.50M 용액 102 mL, 254 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 제조된 무수물 용액을 캐놀라를 통해 교반 Li-옥사졸리딘논에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액의 첨가로 퀀칭한 후, 더 많은 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 수성 층을 수 회 추출하고, 유기부를 합하였다. 유기 층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (4:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔)를 통해 정제/분리하여 (부분임체이성

질체) 완전히 분리된 부분입체이성질체를 점성 오일로서 수득하였다: tert-부틸 (R)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (12.16 g, 산 라세미체의 1/2을 기준으로 24%) 및 tert-부틸 (S)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (39.14 g, 산 라세미체의 1/2을 기준으로 77%). LC/MS (APCI+) m/z 401.2 [M-Boc]+.

[0339]

단계 17: LiOH-H<sub>2</sub>O (168 mg, 4.00 mmol)를 이것이 용해될 때까지 실온에서 THF (30 mL) 및 물 (15 mL)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 과산화수소 (물 중 35 중량% 용액 658  $\mu$ L, 8.00 mmol)로 처리하고, 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응물을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, tert-부틸 (S)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (1.00 g, 2.00 mmol)를 THF (15 mL) 중의 용액으로서 10분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 혼합물을 조물질의 LCMS 분석에 의한 완료까지 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시킨 후, 첨가 깔때기를 통해 10분의 기간에 걸쳐 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (9.00 mL) 용액으로 처리하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온으로 10분 동안 가온하였다. 혼합물을 농축하여 THF를 제거한 후, 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다 (폐기). 수성 층을 에틸 아세테이트로 분배한 후, pH 2-3가 얻어질 때까지 1M HCl과 교반하면서 점적 처리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기부를 합하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 무색 오일 생성물을 고진공 하에서 1시간 동안 건조하여 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산을 점성 오일/발포체 (685 mg, 100%)로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 242.1 [M-Boc]+.

[0340]

단계 18: DCM (40 mL) 및 DIEA (5.0 mL, 28.7 mmol) 중 (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (2.92 g, 9.51 mmol) 및 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (3.25 g, 9.51 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. HBTU (3.61 g, 9.51 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 mL) 중에 용해시키고, 물 (6 X 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 EtOAc-DCM/MeOH (20:1)에 의해 용출되는 칼럼 크로마토그래피에 적용시켜 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (3.68 g, 69%)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 558.2 [M+H]+.

[0341]

단계 19: tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필) 카르바메이트 (2.50 g, 4.48 mmol)를 디옥산 (22.4 mL)에 용해시키고, 실온에서 디옥산 중 4M HCl (22.4 mL, 89.6 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하여 조물질의 LCMS 분석을 완료하였다. 용액을 진공에서 농축시켜 겔을 얻고, 이를 소량의 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 용액을 피펫을 통해 교반된 에테르 (300 mL)에 옮겨 목적 생성물인 백색 침전물을 얻었다. 첨가는 백색 침전물이 황색 겔로 용해될 때 약 반이었다. 물질을 진공에서 농축시켜 황색 겔을 얻고, 이를 감압하에 밤새 방치하여 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드를 담황색 분말로서 수득하였다 (2.14 g, 90%).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.89-3.19 (m, 11H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 6H), 0.98-0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 458.

[0342]

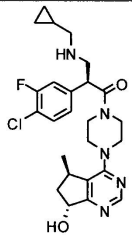
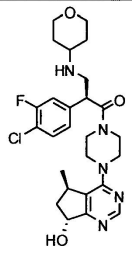
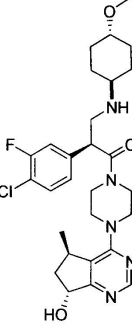
[0343]

표 1에 나타난 실시예 3 내지 9를 또한 상기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

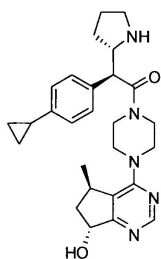
표 1

실시예	구조	명칭	LCMS 또는 <sup>1</sup> H NMR
3		(S)-2-(4-클로로페닐)-3-(디메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	444.1
4		(S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	510.3
5		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	458.3
6		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	458

[0344]

7		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	LCMS (APCI+) m/z 488, 490 [M+H] <sup>+</sup>
8		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	LCMS (APCI+) m/z 518, 520 [M+H] <sup>+</sup>
9		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-((1r,4S)-4-메톡시시클로헥실아미노)프로판-1-온	LCMS (APCI+) m/z 546

# 실시예 10



(S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄논

단계 1: THF 중 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (64.0 mL, 32.00 mmol)를 THF 중 아연 (II) 클로라이드 (64.00 mL, 32.00 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다. 2-(4-브로모페닐)아세트니트릴 (5.228 g, 26.67 mmol) 및 비스[트리-*t*-부틸 포스핀]팔라듐 (0.6814 g, 1.333 mmol)을 THF (2 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 질소하에 12시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭하고, 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 분리하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 세척한 후, 합한 유기 층을 물 (3 X)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 25:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피로 처리하여 2-(4-시클로프로필페닐)아세트니트릴 (2.76 g, 66%)을 수득하였다.

## <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) □ 7.20 (d, J = 8.2, 2H), 7.07 (d, J = 8.2, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H).

[0351] 단계 2: 메탄올 (65 mL)을 0℃로 냉각시키고, HCl (g)로 포화시켰다. 이 용액을 메탄올 (6 mL) 중 2-(4-시클로프로필페닐)아세트니트릴 (2.76 g, 17.56 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 CaSO<sub>4</sub>를 함유하는 건조 튜브하에 밤새 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에서 재현탁시킨 후, 분리하였다. 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 포화 NaCl로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 2-(4-시클로프로필페닐)아세테이트를 오일로서 수득하였다 (3.10 g, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.16 (d, J = 8.3, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

[0352]

[0353] 단계 3: 메틸 2-(4-시클로프로필페닐)아세테이트 (3.10 g, 16.30 mmol)를 THF/MeOH/물의 혼합물 (2:2:1, 80 mL)에 용해시키고, 용액을 수산화리튬 수화물 (0.8548 g, 20.37 mmol)로 처리하였다. 그 후, 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 3N HCl로 pH 4로 중화시키고, 진공에서 농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 및 물로 재용해시켰다. pH를 3N HCl로 약 3 내지 약 4의 pH로 재조정하였다. 그 후, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 X)로 세척하였다. 그 후, 합한 유기 층을 포화 NaCl로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-시클로프로필페닐)아세트산을 수득하였다 (2.82 g, 98%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) □ 7.16 (d, J = 8.2, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

[0354]

[0355] 단계 4: 2-(4-시클로프로필페닐)아세트산 (2.82 g, 16.003 mmol)을 톨루엔 (14 mL) 중 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (3.4030 g, 19.204 mmol)과 합하였다. 현탁액을 트리에틸아민 (6.6917 mL, 48.010 mmol)으로 처리한 후, 80℃로 가열하였다. 용액을 톨루엔 (3.5 mL) 중 피발로일 클로라이드 (1.9893 mL, 16.003 mmol)의 용액으로 점적 처리하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 2N HCl로 세척한 후, 분리하였다. 수성 층을 톨루엔으로 세척한 후, 합한 유기부를 2N HCl, 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 X), 포화 NaCl으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용출시키는 SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피로 처리하여 (R)-4-벤질-3-(2-(4-시클로프로필페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온을 수득하였다 (3.43 g, 64%).

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) □ 7.33-7.20 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.2, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.26 (dd, J<sub>1</sub> = 3.2, J<sub>2</sub> = 13.3, 1H), 2.75 (dd, J<sub>1</sub> = 9.5, J<sub>2</sub> = 13.3, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H).

[0356]

[0357] 단계 5: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(4-시클로프로필페닐)아세트산을 (R)-4-벤질-3-(2-(4-시클로프로필페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온을 이용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다 (0.287 g, 26%). MS (ESI+) [M+H] 345.7.

[0358]

단계 6: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(4-시클로프로필페닐)아세트산을 이용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 제조하였다 (0.199 g, 94%). MS (ESI+) [M+H] 562.1.

[0359]

단계 7: (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에타논을 (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 이용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 제조하였다 (0.145 g, 77%).

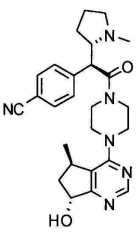
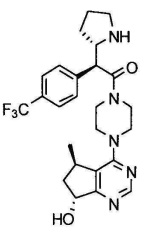
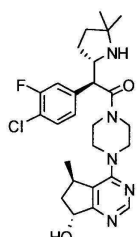
MS (ESI+) [M+H] 462.2. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) □ 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.32-5.26 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H).

[0360]



[0361] 표 2에 나타난 실시예를 또한 상기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 2

실시예	구조	명칭	LCMS 또는 <sup>1</sup> H NMR
11		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)-2-옥소에틸)벤조니트릴	m/z 461.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 8.65 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.10 (d, 3H)
12		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에타논	m/z 490.3; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 9.18 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)
13		(S)-2-(4-(클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에타논	LCMS (apci+) 502 [M+H] <sup>+</sup> ; 2.68 min; HPLC r.t.= 1.98min, >97% 순도; <sup>1</sup> H NMR (400MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.24 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.27 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 0.5H), 2.10-1.94 (m, 0.5H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H)

[0362]

#### [0363] 실시예 14 시험관내 세포 증식 검정

[0364] 실시예 2의 화합물과 특정 특이적 화학요법제의 조합물의 시험관내 효력을 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)<sup>®</sup> 발광 세포 생존을 검정 (미국 위스콘신주 메디슨에 소재하는 프로메가 코퍼레이션(Promega Corp.)으로부터 상업적으로 입수가가능함)을 이용하여 측정하였다. 이 균질성 검정 방법은 딱정벌레목(Coleoptera) 루시페라제의 재조합 발현에 기초하며 (US 5583024; US 5674713; US 5700670), 대사적으로 활성인 세포의 지표인 존재하는 ATP의 정량화에 기초한 배양물내 생존 세포의 수를 측정한다 (문헌 [Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88]; US 6602677). 셀타이터-글로<sup>®</sup> 검정을 자동 고처리량 스크리닝 (HTS)에 수용적하게 하는 96 또는 384 웰 포맷에서 수행하였다 (문헌 [Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404]). 균질성 검정 절차는 단일 시약 (셀타이터-글로<sup>®</sup> 시약)을 혈청-보충 배지에서 배양된 세포에 직접적으로 첨가하는 것을 포함한다. 세포 세

척, 배지의 제거 및 다중 피펫팅 단계는 필요하지 않다. 시스템은 시약의 첨가 및 혼합 후 10분에 384-웰 포맷 중 15 세포/웰만큼 적게 검출한다.

[0365] 균질성 "첨가-혼합-측정" 포맷은 세포 용해, 및 존재하는 ATP의 양에 비례하여 발광 신호의 생성을 초래한다. ATP의 양은 배양물내에 존재하는 세포의 수에 정비례한다. 셀타이터-글로<sup>®</sup> 검정은 루시페라제 반응에 의해 생성되는 "성장-유형" 발광 신호를 생성하고, 사용되는 세포 유형 및 배지에 따라 일반적으로 5시간 초과와 반감기를 갖는다. 생존 세포는 상대 발광 유닛 (RLU)에 반영된다. 대상인 딱정벌레 루시페린은 ATP의 AMP로의 수반 전환 및 광자의 생성을 갖고 재조합 반딧불이 루시페라제에 의해 산화적으로 디카르복실레이트화된다. 연장된 반감기는 시약 주입기를 사용할 필요를 제거하며, 다중 플레이트의 연속식 또는 배치식 모드 프로세싱에 가요성을 부여한다. 이 세포 증식 검정은 다양한 다중웰 포맷, 예를 들어 96 또는 384 웰 포맷으로 이용될 수 있다. 데이터는 광도계 또는 CCD 카메라 영상화 장치에 의해 기록될 수 있다. 발광 출력은 상대 광 유닛 (RLU)으로서 제시되고, 시간에 대해 측정된다.

[0366] 실시예 2의 화합물과 특정 화학요법제의 조합물의 항증식성 효과를 셀타이터-글로<sup>®</sup> 검정을 이용하여 측정하였다. EC<sub>50</sub> 값을 시험 화합물 및 조합물에 대해 수립하였다. 시험관내 세포 효력 활성의 범위는 약 100 nM 내지 약 10  $\mu$ M이었다.

[0367] **실시예 15 생체내 종양 이중이식편 효능**

[0368] 본 발명의 대표적인 조합물의 효능을 설치류의 암 세포의 동종이식편 또는 이중이식편을 이식하고, 종양-함유 동물을 조합물로 처리함으로써 생체내 측정할 수 있다. 세포주, 종양 세포내의 특정 돌연변이의 존재 또는 부재, 실시예 2의 화합물 및 화학요법제의 투여의 순서, 투여 요법, 및 다른 인자에 따라 다양한 결과가 예상된다. 대상체 마우스를 약물(들) 또는 대조군 (비히클)으로 처리하고, 수 주 이상에 걸쳐 모니터링하여 종양 이중화의 시간, 로그 세포 사멸 및 종양 억제 측정하였다.

[0369] 이 모델에서 시험된 본 발명의 대표적인 조합물에 대한 결과를 도 1 및 2에 나타낸다.

[0370] 도면의 데이터는 각각의 작용제의 개별적인 투여에 비해 대표적인 조합물이 개선된 결과를 제공함을 입증한다.

[0371] 본 발명의 특정 조합물은 특정 암 표현형에 대해 개선된 효과를 제공하는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 본 발명의 특정 조합물은 PTEN 돌연변이, AKT 돌연변이 (예를 들어, 과다발현 또는 증폭), PI3K 돌연변이, 또는 Her2/ErbB2 증폭과 관련된 암에 대해 개선된 효과를 제공한다. 따라서, 본원에 기재된 특정 조합물은 이러한 유형의 암에 대해 특히 유용할 수 있다. 예를 들어, 위암에서, PTEN-소실은 본 발명의 특정 조합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물과 5-FU/시스플라틴)로 보다 우수한 효능이 예측되며, 전립선암에서, PTEN-없음 세포주에서 화학식 I의 화합물과 도세탁셀의 조합물에 대해 더 강한 효과가 나타났다.

[0372] PTEN 상태는 당업계에 공지된 것과 같은 임의의 적합한 수단에 의해 측정될 수 있다. 한 예에서, IHC가 사용된다. 대안적으로, 웨스턴 블롯 분석이 사용될 수 있다. PTEN에 대한 항체는 상업적으로 입수가능하다 (미국 메사추세츠주 비벌리에 소재하는 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 미국 메사추세츠주 윈체스터에 소재하는 캐스케이드 바이오사이언시즈(Cascade Biosciences)). PTEN 상태에 대한 IHC 및 웨스턴 블롯 분석에 대한 예시적 절차는 문헌 [Neshat, M. S. et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR, Proc. Natl Acad. Sci. USA 98, 10314-10319 (2001)] 및 [Perren, A., et. al. Immunohistochemical Evidence of Loss of PTEN Expression in Primary Ductal Adenocarcinomas of the Breast, American Journal of Pathology, Vol. 155, No. 4, October 1999]에 기재되어 있다. 추가로, AKT 돌연변이, PI3K 돌연변이, 및 Her2/ErbB2 증폭 또는 돌연변이와 관련된 암은 당업계에 공지된 기술을 이용하여 확인할 수 있다. 한 예에서, 환자 또는 조직 샘플의 PTEN 상태를 IHC를 이용하여 측정하고, 히스토 스코어 또는 에이치스코어를 샘플 또는 환자에게 할당한다. 에이치스코어를 계산하는 예시적인 방법은 식: 에이치스코어 = (%1+세포 x 1)+( %2+세포 x 2)+( %3+세포 x 3)을 이용한다 (문헌 [Shoman, N, et. al, Mod Path (2005) 18, 250-259] 참조). 동일한 환자 또는 환자의 수집물로부터의 비-암성 조직의 평균 PTEN 에이치스코어를 이용하여 환자 또는 샘플 에이치스코어가 낮음(low)인지 없음(null)인지를 결정할 수 있다. 한 예에서, 약 200 미만의 에이치스코어는 낮은 것으로 간주되고 PTEN 낮음에 상응하며, 약 0의 에이치스코어는 없음인 것으로 간주된다.

[0373] 한 측면은 GDC-0068 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PTEN 돌연변이, AKT 돌연변이 (예를 들어, 과다발현 또는 증폭), PI3K 돌연변이, 또는 Her2/ErbB2 증폭 또는 돌연변이를 포함하는 암을 앓고 있는 환자에서의 종양 성장 억제 (TGI) 방법을 포함한다.

특정 실시양태에서, 조합물은 상승작용적이다. 특정 실시양태에서, 조합물의 TGI는 각 GDC-0068 또는 화학요법제 단독보다 크다. 특정 실시양태에서, 조합물의 TGI는 각 GDC-0068 또는 화학요법제 단독의 TGI보다 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 또는 75% 크다.

[0374] TGI의 측정 방법은 당업계에 공지되어 있다. 한 예시적인 방법에서, 치료 전후의 환자로부터 평균 종양 부피를 측정하고, 비교한다. 종양 부피는 당업계의 임의의 방법, 예를 들어 울트라칼(UltraCal) IV 캘리퍼 (프레드 브이.(Fred V.) 포울러 컴퍼니(Fowler Company))를 이용하여, 또는 PET (양전자 방출 단층촬영), 또는 일부 다른 방법에 의해 2차원적으로 (길이 및 폭) 측정할 수 있다. 식: 종양 부피 ( $\text{mm}^3$ ) = (길이 x 폭<sup>2</sup>) x 0.5를 이용할 수 있다. 다중 시기에 걸친 종양 부피의 측정을 혼합-모델링 선형 혼합 효과 (LME) 접근법(Pinheiro et al. 2009)을 이용하여 수행할 수 있다. 이러한 접근법은 반복 측정 (및 다중 환자) 둘 다를 향할 수 있다. 입방 회귀 스플라인을 이용하여 각각의 용량 수준에서 종양 부피의 시간 과정에 대한 비-선형 프로파일을 피팅할 수 있다. 그 후, 이들 비-선형 프로파일을 혼합 모델내에서 용량과 관련시킬 수 있다. 하기 식을 이용하여 비히클에 대해 1일 당 피팅된 곡선하 면적 (AUC) %로서 비히클의 %로서의 종양 성장 억제율을 계산할 수 있다.

[0375]

$$\% \text{ TGI} = 100 \left[ 1 - \left( \frac{\text{AUC}_{\text{처리}} / \text{일}}{\text{AUC}_{\text{비히클}} / \text{일}} \right) \right]$$

[0376] 이 식을 이용하면, 100%의 TGI 값은 종양 정체를 나타내고, 약 1% 초과 약 100% 미만은 종양 성장 억제를 나타내며, 약 100% 초과는 종양 퇴행을 나타낸다.

[0377] 특정 실시양태에서, 암은 AKT, PI3k, PTEN 및 HER2 돌연변이 또는 AKT, PI3k, PTEN 또는 HER2 이상 신호전달 중 하나 이상을 포함한다. 한 예에서, 암은 고 pAKT 활성 및 PTEN 낮음 또는 없음 상태를 포함하는 위암이다.

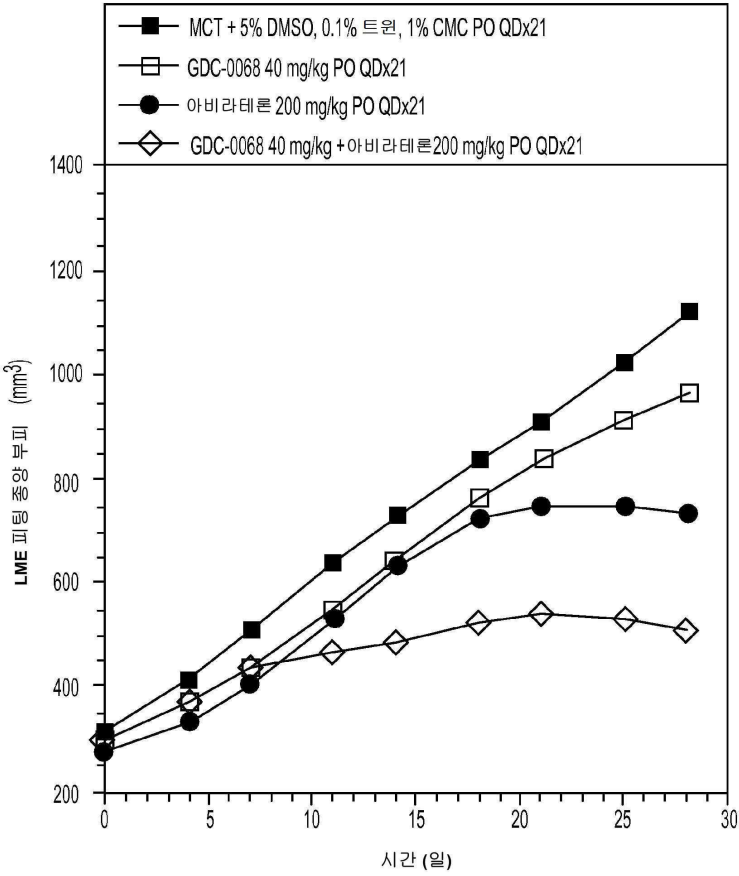
[0378] 한 구체적 측면에서, 본 발명은 본 발명의 조합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PTEN 돌연변이 또는 발현의 소실, AKT 돌연변이 또는 증폭, PI3K 돌연변이 또는 증폭, 또는 Her2/ErbB2 증폭과 관련된 암을 갖는 환자의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 PTEN 돌연변이 또는 발현의 소실, AKT 돌연변이 또는 증폭, PI3K 돌연변이 또는 증폭, 또는 Her2/ErbB2 증폭과 환자의 암의 관련이 본 발명의 조합물로 치료될 수 있는 암의 표지인, 환자의 암이 PTEN 돌연변이 또는 발현의 소실, AKT 돌연변이 또는 증폭, PI3K 돌연변이 또는 증폭, 또는 Her2/ErbB2 증폭과 관련되는지를 측정하는 것을 포함하는, 본 발명의 조합물로 치료될 수 있는 암을 갖는 환자의 확인 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 조합물로 이렇게 확인되는 환자를 치료하는 것을 포함하는 방법을 더 제공한다.

[0379] 또 다른 예에서, 치료할 암은 HER2 양성 또는 음성 상태와 조합된 PTEN 양성, 낮음 또는 없음 상태와 관련된다. 예로는 (i) PTEN 음성 (약 10 미만 또는 0의 에이치스코어) 및 Her2 음성, (ii) PTEN 낮음 (약 200 미만의 에이치스코어) 및 Her2 음성, (iii) PTEN 음성 및 Her2 양성, 또는 (iv) PTEN 양성 및 Her2 음성 중 하나인 위암을 들 수 있다. 본 예에서, 암은 화학식 I의 화합물, 예를 들어, GDC-0068 또는 그의 염과 아비라테론 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물로 치료될 수 있다.

[0380] 또한, 수많은 변형 및 변경이 당업자에게 용이하게 명백할 것이기 때문에, 본 발명을 상기 기재된 것과 같이 나타낸 정확한 구성 및 방법으로 제한하는 것은 바람직하지 않다. 따라서, 모든 적합한 변형 및 등가물은 하기 특허청구범위에 의해 정의되는 범위 내에 있는 것으로 간주될 수 있다.

도면

도면1



도면2

