



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0123586
(43) 공개일자 2018년11월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/535 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7032263(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년09월29일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2013-7011172
원출원일자(국제) 2011년09월29일
심사청구일자 2016년09월27일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년11월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2011/053808</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/044727
국제공개일자 2012년04월05일</p> <p>(30) 우선권주장
61/388,721 2010년10월01일 미국(US)
61/494,915 2011년06월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자
칼리에니, 존 빈센트
미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션
데 라 크루즈, 마틸린
미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상영</p> |
|--|---|

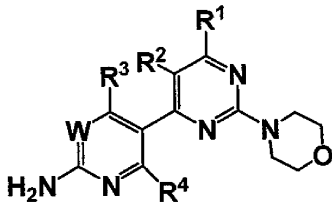
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 피리미딘 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 5>



상기 식에서, 치환기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

본 발명은 추가로 화합물 A 및 그의 염의 특정한 고체 형태의 신규 제조 방법, 이러한 고체 형태, 및 온혈 동물의 치유적 치료를 위한 상기 고체 형태의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

플루바하, 디트마

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

공, 바오칭

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

카파, 프라사드 코테스와라

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

카르핀스키, 피오트르 에이치.

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

리우, 후이

미국 08812 뉴저지주 그린 브룩 블루 리지 애비뉴
2

미셸, 파스칼

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

모스, 라스무스

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

테스타, 마리아 카트리나

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

웨이폴, 릴라드하르 멀리드하르

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

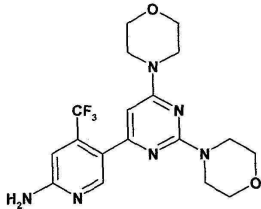
명세서

청구범위

청구항 1

X선 회절 상에서 19.2 +/- 0.3° 및 18.7 +/- 0.3° 의 회절각 2세타에서 피크를 나타내는, 다형체 형태 H_A인 화합물 A의 반수화물인, 하기 화학식 A의 화합물의 결정질 형태의 용도.

<화학식 A>



발명의 설명

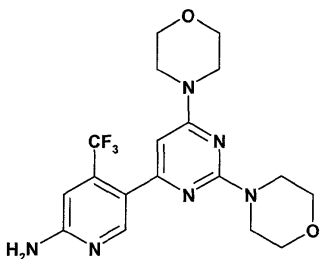
기술 분야

[0001] 본 발명은 피리미딘 유도체의 신규 제조 방법, 그의 중간체 및 중간체의 제조에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 피리미딘 유도체 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 (화합물 A, 하기 참조), 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 및 용매화물의 특정한 고체 형태의 신규 제조 방법, 상기 특정한 고체 형태, 상기 고체 형태를 함유하는 제약 조성물, 상기 고체 형태를 함유하는 제약 조성물의 제조 방법, 상기 고체 형태를 사용하는 방법, 및 온혈 동물, 특히 인간의 치유적 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] WO 2007/084786 (우선일: 2006년 1월 20일)은 PI3K 억제 특성을 갖는 특정 피리미딘 유도체, 약제로서의 그의 용도 및 그의 제조 방법을 기재하고 있다. WO 2007/084786에 개시된 하나의 피리미딘 유도체는 선택적 포스포타이딜이노시톨 3-키나제 억제제 화합물 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 (이하 "화합물 A" 또는 "화학식 A의 화합물"로서 지칭됨)이다.

[0003] <화학식 A>



[0004]

[0005] 화합물 A는 WO 2007/084786에 유리 형태로 및 염산 염으로서 기재되어 있다. 화합물 A를 제조하기 위한 제조 방법은 이 문헌의 실시예 10에 기재되어 있다. 상기 문헌에 기재되어 있는 제조 방법은, 적합할지라도, 상업적 제조의 경우에는 불리한 것으로 여겨진다.

[0006] 피리미딘 유도체, 특히 PI3K 억제제의 높은 효능 때문에, 이러한 화합물의 개선된 제조 방법에 대한 필요성이 있다. 특히, 하기의 기준 중 하나 이상을 만족시키는 방법을 제공할 필요성이 있다: 공지된 것과 비교시, 규모 확장성이고; 더 안전하고; 더 간단하고; 더 수율이 높고; 더 경제적임.

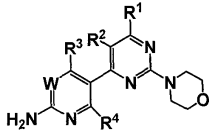
[0007] 암의 치료를 위한 새로운 고체 형태에 대한 필요성이 또한 남아있다.

발명의 내용

[0008] 따라서, 본 발명은 이에 따라 화학식 5의 피리미딘 유도체의 개선된 제조 방법, 이러한 방법에 유용한 신규 중간체 및 이러한 중간체의 제조 방법을 제공한다.

[0009] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0010] <화학식 5>



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] W는 CR_W 또는 N이며, 여기서 R_W는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 할로젠, (4) 메틸, (5) 트리플루오로메틸, (6) 술폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R¹은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알킬닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{1a}, (13) -CO₂R_{1a}, (14) -CONR_{1a}R_{1b}, (15) -NR_{1a}R_{1b}, (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b}, (18) -OCOR_{1a}, (19) -OR_{1a}, (21) -SOR_{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

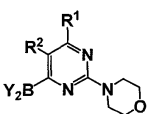
[0015] R²는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) -COR_{2a} 및 (9) -NR_{2a}COR_{2b}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R³은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알킬닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{3a}, (13) -NR_{3a}R_{3b}, (14) -NR_{3a}COR_{3b}, (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b}, (16) -OR_{3a}, (17) -SR_{3a}, (18) -SOR_{3a}, (19) -SO₂R_{3a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R⁴는 (1) 수소 및 (2) 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0018] 이 방법 ("공정 단계 c")은 하기 화학식 4의 화합물을 스즈끼 조건 하에 하기 화학식 4a의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

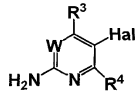
[0019] <화학식 4>



[0020]

[0021] (상기 식에서, Y₂B-는 비-시클릭 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르 또는 시클릭 보론산 에스테르, 바람직하게는 비-시클릭 또는 시클릭 보론산 에스테르를 나타내고, R¹ 및 R²는 화학식 5에 대해 정의된 바와 같음)

[0022] <화학식 4a>



[0023]

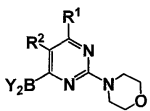
[0024] (상기 식에서, Hal은 할로젠을 나타내고, W, R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0025] 임의로, 공정 단계 c)는 하나 이상의 염 형성 반응 (즉, 공정 단계 d)으로 이어질 수 있다. 따라서, 이 공정 단계 c)는 하기 기재된 바와 같은 공정 단계 d)와 조합될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 공정 단계 c)는 공정 단계 b), 또는 공정 단계 a) 및 b)와 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 공정 단계 c), 또는 공정 단계 b) 및 c), 또는 공정 단계 a), b) 및 c)를 포함하고, 각각의 경우에 임의로 공정 단계 d)로 이어지는 화합물 5의 제조 방법을 제공한다. 방법의 조합은, 예를 들어, 도 1에 요약된 바와 같이 상기 방법을 적용함으로써 출발 물질이 수득됨을 의미한다. 이러한 출발 물질은 직접 (즉, 단리 및/또는 정제 없이) 또는 적절한 후처리 단계 후에 사용될 수 있다. 이러한 모든 대안은 본 발명에 의해 포함된다.

[0026] 본원에 기재된 바와 같은 방법 (또한 특정한 공정 단계를 포함)은 하기 기준 중 하나 이상을 만족시키는 것으로 밝혀졌다: 화학식 5의 화합물의 공지된 제조 방법과 비교시, 더 안전하고; 더 간단하고; 더 수율이 높고; 더 경제적이다. 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 이를 상업적 제조에 적합하도록 만드는 규모확장성인 것으로 여겨진다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0028] <화학식 4>



[0029]

[0030] 상기 식에서,

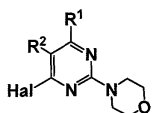
[0031] Y₂B-는 보론산 에스테르를 나타내고;

[0032] R¹은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알킬닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{1a}, (13) -CO₂R_{1a}, (14) -CONR_{1a}R_{1b}, (15) -NR_{1a}R_{1b}, (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b}, (18) -OCOR_{1a}, (19) -OR_{1a}, (21) -SOR_{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R²는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) -COR_{2a} 및 (9) -NR_{2a}COR_{2b}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 이 방법 ("공정 단계 b")은 하기 화학식 3의 화합물을 임의로 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃ / PCy₃의 존재 하에, 임의로 희석제의 존재 하에, 임의로 반응 보조제의 존재 하에 하기 화학식 6의 보론산 에스테르 또는 그의 유도체와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0035] <화학식 3>



[0036]

[0037] (상기 식에서,

[0038] R^1 은 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0039] R^2 는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0040] Hal은 할로젠을 나타냄)

[0041] <화학식 6>

[0042] Y_2B-X

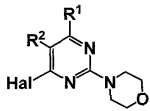
[0043] (상기 식에서,

[0044] Y_2B 는 보론산 에스테르를 나타내고,

[0045] X는 수소, 히드록실, C_1-C_4 알콕시 또는 Y_2B , 바람직하게는 Y_2B 를 나타냄)

[0046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0047] <화학식 3>



[0048]

[0049] 상기 식에서,

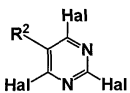
[0050] R^1 은 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고,

[0051] R^2 는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0052] Hal은 할로젠을 나타낸다.

[0053] 이 방법 ("공정 단계 a")은 하기 화학식 1의 화합물을 2상 조건 하에, 임의로 반응 보조제의 존재 하에, 임의로 희석제의 존재 하에 하기 화학식 2의 화합물 또는 화학식 2의 다양한 화합물의 혼합물 또는 그의 혼합물과 반응시키는 단계, 및 임의로 이어서 후처리 및/또는 단리 단계를 포함한다.

[0054] <화학식 1>



[0055]

[0056] (상기 식에서,

[0057] R^2 는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0058] Hal은 할로젠을 나타냄)

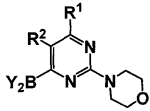
[0059] <화학식 2>

[0060] $H-R^1$

[0061] (상기 식에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴임)

[0062] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염에 관한 것이다.

[0063] <화학식 4>



[0064]

[0065] 상기 식에서,

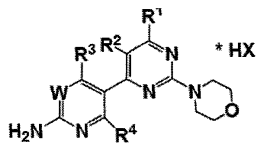
[0066] R¹은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로겐, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알킬닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{1a}, (13) -CO₂R_{1a}, (14) -CONR_{1a}R_{1b}, (15) -NR_{1a}R_{1b}, (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b}, (18) -OCOR_{1a}, (19) -OR_{1a}, (21) -SOR_{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0067] R²는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로겐, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) -COR_{2a} 및 (9) -NR_{2a}COR_{2b}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0068] Y₂B는 보론산 에스테르를 나타낸다.

[0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 5a의 화합물을 제조하기 위한 염-형성 반응에 관한 것이다.

[0070] <화학식 5a>



[0071]

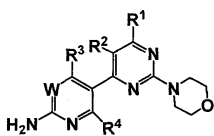
[0072] 상기 식에서,

[0073] W, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0074] HX는 산 부가염의 형성을 위한 산성 화합물이다.

[0075] 한 측면에서, 하기 화학식 3의 화합물을 스즈끼 조건 하에 하기 화학식 B3의 화합물과 반응시킨 다음, R⁵C(O)-모이어티를 제거하여 하기 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계; 및 임의로 이어서 염 형성 반응을 포함하는, 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 또 다른 제조 방법이 제공된다.

[0076] <화학식 5>

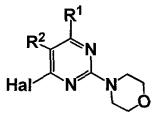


[0077]

[0078] (상기 식에서,

[0079] W, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 상기에 정의된 바와 같음)

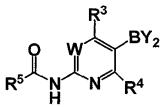
[0080] <화학식 3>



[0081]

[0082] (상기 식에서, Hal은 할로젠을 나타내고, R¹ 및 R²는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0083] <화학식 B3>



[0084]

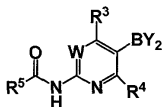
[0085] (상기 식에서, -BY₂는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타내고,

[0086] W, R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고;

[0087] R⁵는 (1) 수소, (2) 치환 또는 비치환된 알킬, (3) 치환 또는 비치환된 알킬옥시, (4) 치환 또는 비치환된 아릴, (5) 치환 또는 비치환된 아릴옥시, (6) 치환 또는 비치환된 아릴알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택됨)

[0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 B3의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염을 제공한다.

[0089] <화학식 B3>



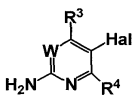
[0090]

[0091] 상기 식에서, W, R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같고, BY₂는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타낸다.

[0092] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한

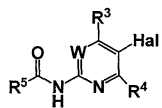
[0093] 단계 A: 하기 화학식 B1의 화합물을 용매 및 산 무수물 (R⁵C=O)₂O를 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 B2의 화합물을 제조하는 단계;

[0094] <화학식 B1>



[0095]

[0096] <화학식 B2>

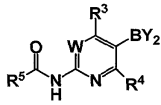


[0097]

[0098] 단계 B: i) 화학식 B2의 화합물을 제1 용매, 제1 염기 및 임의로 알콜 첨가제를 포함하는 반응 혼합물과 접촉시키는 단계, ii) 단계 (i)의 혼합물을 제2 용매 및 제2 염기와 접촉시키는 단계, iii) 단계 (ii)의 혼합물을 붕산 유도체와 접촉시키는 단계, iv) 단계 (iii)의 혼합물을 제3 용매 및 제3 염기와 접촉시키고, 이어서 생성된 혼합물을 붕산 유도체와 접촉시키는 단계, 및 v) 임의로 단계 (iii) 또는 단계 (iv)의 혼합물을 물 및 산과 접

촉시켜 하기 화학식 B3의 화합물을 제조하는 단계;

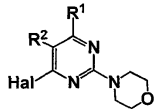
[0099] <화학식 B3>



[0100]

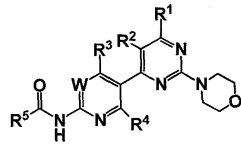
[0101] 단계 C: 화학식 B3의 화합물을 용매, 염기, 촉매 및 하기 화학식 3의 화합물을 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 B5의 화합물을 제조하는 단계;

[0102] <화학식 3>



[0103]

[0104] <화학식 B5>



[0105]

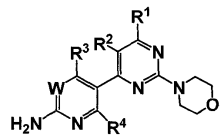
[0106] 단계 D: 화학식 B5의 화합물을 용매 및 R⁵C(=O)- 모이어티 제거용 시약을 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계

[0107] 중 하나 이상의 단계

[0108] 및 임의로 이어서 염 형성 반응

[0109] 을 포함하는, 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 제조 방법을 제공한다.

[0110] <화학식 5>



[0111]

[0112] (여기서, W, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 바와 같고;

[0113] 여기서 Hal은 할로젠을 나타내고;

[0114] 여기서 -BY₂는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타냄)

[0115] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 및 용매화물의 특정한 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태, 및 이러한 특정한 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의 형성 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 A의 고체 형태는 다형체 형태 H_A 및 무수 다형체 형태 A로서 확인되며, 본 발명의 화합물 A의 모노히드로클로라이드 염의 고체 형태는 다형체 형태 Ha, 다형체 형태 A, 다형체 형태 B, 다형체 형태 S_A, 다형체 형태 S_B, 다형체 형태 S_C, 다형체 형태 S_D 및 다형체 형태 S_E로서 확인된다.

[0116] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에 제시된 바와 같은 PI3K 활성화에 의해 매개되는 상태, 장애 또는 질환의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 화학식 A의 화합물 또는 그의 모노히드로클로라이드 염의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태 (예를 들어, 다형체 형태 H_A, 무수 다형체 A, 다형체 형태 Ha, 다형체 형태 A, 다형체 형태 B, 다형체 형태 S_A, 다형체 형태 S_B, 다형체 형태 S_C, 다형체 형태 S_D 및 다형체 형태 S_E)를 투여하는 것을 포

합하는, 상기 대상체에서의 상기에 제시된 바와 같은 PI3K 활성화에 의해 매개되는 상태, 장애 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0117]

본 발명의 상기 측면 및 수반되는 많은 이점은, 첨부된 도면과 연계하여 고려할 때 하기 상세한 설명을 참조함으로써 보다 잘 이해됨에 따라 보다 용이하게 인지될 것이고, 여기서:

도 1은 화학식 5의 화합물의 일반적 제조 방법을 개략화한다.

도 2는 구체적인 화합물 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민에 대한 본 발명에 따른 방법을 나타낸다.

도 3은 동일한 화합물 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-아민에 대한 공지된 방법을 나타낸다.

하기 논의된 X선 다이어그램에서, 회절각 2세타는 수평축 (x-축) 상에 플로팅하고, 상대 선 강도 (원시 피크 강도)는 수직축 (y-축) 상에 플로팅한다.

도 4는 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 반수화물의 다형체 형태 H_A의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8(Bruker AXS Discover D8) 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 5는 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민의 무수 다형체 형태 A의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 6은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 1수화물의 다형체 형태 H_A의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 7은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A (히드로클로라이드 다형체 형태 A)의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 8은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 9는 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 용매화물의 다형체 형태 S_A의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 10은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 용매화물의 다형체 형태 S_B의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 11은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 용매화물의 다형체 형태 S_C의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02°, 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS

디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 12는 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 용매화물의 다형체 형태 S₀의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02° , 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 13은 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 용매화물의 다형체 형태 S₂의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다. X선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사선 공급원, 스텝 0.02° , 실행 시간 2분, 2스텝, 범위 2.00-40.00 (도 세타) (모든 2세타 값은 +/- 0.3임)을 갖는 브루커 AXS 디스커버 D8 기기 (미국 위스콘신주 매디슨)로 측정하였다.

도 14는 화합물 5의 제조 방법을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0118] 본원에 기재된 화합물은 PI3K 억제 특성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 이들 화합물은 다양한 질환의 치료, 특히 증식성 질환의 예방 또는 치료에 가치가 있다. 따라서, 이러한 화합물의 개선된 제조 방법을 제공하기 위한 큰 필요성이 존재한다.
- [0119] 하기 용어 설명, 종결부의 실시예 및 도면을 포함하는 하기 그의 상세한 설명을 고려하는 경우에, 본 발명이 보다 잘 이해될 것이고, 상기 명시된 것들 이외의 대상이 명백해질 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 하기 일반적 정의가 본 명세서에서 적용될 것이다.
- [0120] "할로겐" (또는 "할로" 또는 "hal")은 플루오린, 브로민, 염소 또는 아이오딘, 특히 브로민 또는 염소를 나타낸다. 할로겐-치환된 기 및 모이어티, 예컨대 할로겐에 의해 치환된 알킬 (할로겐알킬)은 모노-, 폴리- 또는 퍼-할로겐화될 수 있다.
- [0121] 헤테로 원자는 탄소 및 수소 이외의 원자, 바람직하게는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S), 특히 질소이다.
- [0122] 탄소 함유 기, 모이어티 또는 분자는 1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개, 가장 바람직하게는 1 또는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 1개 초과인 탄소 원자를 갖는 임의의 비-시클릭 탄소 함유 기 또는 모이어티는 직쇄 또는 분지형이다.
- [0123] 접두어 "저급" 또는 "C₁-C₇"은 최대 7개 이하, 특히 최대 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타내며, 해당 라디칼은 선형이거나, 단일 또는 다중 분지화된 분지형이다.
- [0124] "알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않은 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 상기 어구는 직쇄 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등을 포함한다. 상기 어구는 또한 예로서 제공되는 -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂.CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 직쇄 알킬 기의 분지쇄 이성질체를 포함한다. 따라서, 어구 "알킬 기"는 1급 알킬 기, 2급 알킬 기 및 3급 알킬 기를 포함한다. 바람직한 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다.
- [0125] "알킬렌"은 "알킬"에 대해 상기 언급된 바와 동일하지만 2개의 부착 지점을 갖는 잔기를 지칭한다. 예시적인 알킬렌 기는 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 디메틸프로필렌 (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) 및 시클로헥실프로필렌 (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-)을 포함한다.
- [0126] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 것을 제외하고는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기에 대해 기재된 것과 같은 2 내지 약 20개의 탄소 원자의 직쇄, 분지형 또는 시클릭 기를 지칭한다. 그 예는 특히 비닐, -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직

한 알케닐 기는 2 내지 12개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 알케닐 기 및 시클릭 알케닐 기를 포함한다.

[0127] "알킬닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 것을 제외하고는, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기에 대해 기재된 것과 같은 2 내지 약 20개의 탄소 원자의 직쇄, 분지형 또는 시클릭 기를 지칭한다. 그 예는 특히 $-C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H)_2C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 알킬닐 기는 2 내지 12개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 알킬닐 기를 포함한다.

[0128] 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알킬 기는 치환될 수 있다. "치환된 알킬"은 탄소(들) 또는 수소(들)에 대한 1개 이상의 결합이 비-수소 및 비-탄소 원자, 예컨대이에 제한되지는 않지만, 할로젠 원자, 예컨대 F, Cl, Br 및 I; 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기 및 에스테르 기와 같은 기에서의 산소 원자; 티올 기, 알킬 및 아릴 술피드 기, 술폰 기, 술폰닐 기 및 술폰시드 기와 같은 기에서의 황 원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴-아민, 디아릴아민, N-옥시드, 이미드 및 엔아민과 같은 기에서의 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기 및 트리아릴실릴 기와 같은 기에서의 규소 원자; 및 다양한 다른 기에서의 헤테로원자에 대한 결합에 의해 대체되는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 치환된 알킬 기는 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 1개 이상의 결합이 헤테로원자, 예컨대 옥소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기에서의 산소; 이민, 옥심, 히드라존 및 니트릴과 같은 기에서의 질소에 대한 보다 높은 차수의 결합 (예를 들어, 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 대체된 기를 포함한다. 치환된 알킬 기는 추가로 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 1개 이상의 결합이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기에 대한 결합에 의해 대체된 알킬 기를 포함한다. 바람직한 치환된 알킬 기는 특히, 탄소 또는 수소 원자에 대한 1개 이상의 결합이 플루오로, 클로로 또는 브로모 기에 대한 1개 이상의 결합에 의해 대체된 알킬 기를 포함한다. 또 다른 바람직한 치환된 알킬 기는 트리플루오로메틸 기, 및 트리플루오로메틸 기를 함유하는 다른 알킬 기이다. 다른 바람직한 치환된 알킬 기는 탄소 또는 수소 원자에 대한 1개 이상의 결합이 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체된 것을 포함하여, 치환된 알킬 기는 히드록실, 알콕시 또는 아릴옥시 기를 함유한다. 다른 바람직한 치환된 알킬 기는 아민, 또는 치환 또는 비치환된 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, (알킬)(아릴)아민, 디아릴아민, 헤테로시클릴아민, 디헤테로시클릴아민, (알킬)(헤테로시클릴)아민 또는 (아릴)(헤테로시클릴)아민 기를 갖는 알킬 기를 포함한다. 또 다른 바람직한 치환된 알킬 기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 1개 이상의 결합이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기에 대한 결합에 의해 대체된 것을 포함한다. 치환된 알킬의 예는 $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)_2$, $-CH_2C(=CH_2)CH_2NH_2$, $-CH_2C(=O)CH_2NH_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2OCH_2NH_2$, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, 할로이다.

[0129] "치환된 알케닐"은 알케닐 기와 관련하여, 치환된 알킬 기가 비치환된 알킬 기와 관련하여 갖는 것과 동일한 의미를 갖는다. 치환된 알케닐 기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 이중 결합된 탄소에 결합된 알케닐 기, 및 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 1개가 또 다른 탄소에 대한 이중 결합에 포함되지 않는 탄소에 결합된 알케닐 기를 포함한다.

[0130] "치환된 알킬닐"은 알킬닐 기와 관련하여, 치환된 알킬 기가 비치환된 알킬 기와 관련하여 갖는 것과 동일한 의미를 갖는다. 치환된 알킬닐 기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 삼중 결합된 탄소에 결합된 알킬닐 기, 및 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소에 대한 삼중 결합에 포함되지 않는 탄소에 결합된 알킬닐 기를 포함한다.

[0131] "알콕시"는 RO- (여기서, R은 알킬임)를 지칭한다. 알콕시 기의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, t-부톡시, 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.

[0132] "아미노"는 본원에서 기 $-NH_2$ 를 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 본원에서 R이 알킬이고, R'가 수소 또는 알킬인 기 $-NRR'$ 를 지칭한다. 용어 "아릴아미노"는 본원에서 R이 아릴이고, R'가 수소, 알킬 또는 아릴인 기 $-NR$ R'를 지칭한다. 용어 "아르알킬아미노"는 본원에서 R이 아르알킬이고, R'가 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬인 기 $-NRR'$ 를 지칭한다.

[0133] 용어 "알콕시알킬"은 기 $-alk_1-O-alk_2$ (여기서, alk_1 는 알킬 또는 알케닐이고, alk_2 는 알킬 또는 알케닐임)를

지칭한다. 용어 "아릴옥시알킬"은 기 -알킬 O-아릴을 지칭한다. 용어 "아르알콕시알킬"은 기 -알킬레닐-O-아르알킬을 지칭한다.

- [0134] "알콕시알킬아미노"는 본원에서 기 -NR-(알콕시알킬) (여기서, R은 전형적으로 수소, 아르알킬 또는 알킬임)을 지칭한다.
- [0135] "아미노카르보닐"은 본원에서 기 -C(O)-NH₂를 지칭한다. "치환된 아미노카르보닐"은 본원에서 R이 알킬이고, R'가 수소 또는 알킬인 기 -C(O)-NRR'를 지칭한다. 용어 "아릴아미노-카르보닐"은 본원에서 R이 아릴이고, R'가 수소, 알킬 또는 아릴인 기 -C(O)-NRR'를 지칭한다. "아르알킬아미노카르보닐"은 본원에서 R이 아르알킬이고, R'이 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬인 기 -C(O)-NRR'를 지칭한다.
- [0136] "아미노술폰닐"은 본원에서 기 -S(O)₂-NH₂를 지칭한다. "치환된 아미노술폰닐"은 본원에서 R이 알킬이고, R'가 수소 또는 알킬인 기 -S(O)₂-NRR'를 지칭한다. 용어 "아르알킬아미노술폰닐아릴"은 본원에서 기 -아릴-S(O)₂-NH-아르알킬을 지칭한다.
- [0137] "카르보닐"은 2가 기 -C(O)-를 지칭한다.
- [0138] "카르보닐옥시"는 일반적으로 기 -C(O)-O를 지칭한다. 이러한 기는 에스테르, -C(O)-O-R (여기서, R은 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬임)을 포함한다. 용어 "카르보닐옥시시클로알킬"은 일반적으로 "카르보닐옥시카르보시클로알킬" 및 "카르보닐옥시헤테로시클로알킬" 둘 다를 지칭하며, 즉 여기서 R은 각각 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 용어 "아릴카르보닐옥시"는 본원에서 기 -C(O)-O-아릴 (여기서, 아릴은 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 카르보시클로아릴 또는 헤테로시클로아릴임)을 지칭한다. 용어 "아르알킬카르보닐옥시"는 본원에서 기 -C(O)-O-아르알킬을 지칭한다.
- [0139] "술폰닐"은 본원에서 기 -SO₂-를 지칭한다. "알킬술폰닐"은 구조 -SO₂R의 치환된 술폰닐 (여기서, R은 알킬임)을 지칭한다. 본 발명의 화합물에서 사용되는 알킬술폰닐 기는 전형적으로 그의 백본 구조에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬술폰닐 기이다. 따라서, 본 발명의 화합물에 사용되는 전형적인 알킬술폰닐 기는, 예를 들어, 메틸 술폰닐 (즉, 여기서 R은 메틸임), 에틸술폰닐 (즉, 여기서 R은 에틸임), 프로필술폰닐 (즉, 여기서 R은 프로필임) 등을 포함한다. 용어 "아릴술폰닐"은 본원에서 기 -SO₂-아릴을 지칭한다. 용어 "아르알킬술폰닐"은 본원에서 기 -SO₂-아르알킬을 지칭한다. 용어 "술폰아미도"는 본원에서 -SO₂NH₂를 지칭한다.
- [0140] "카르보닐아미노"는 2가 기 -NH-C(O)-를 지칭하며, 여기서 카르보닐아미노 기의 아미드 질소의 수소 원자는 알킬, 아릴 또는 아르알킬 기로 대체될 수 있다. 이러한 기는 카르바메이트 에스테르 (-NH-C(O)-O-R) 및 아미드 -NH-C(O)R과 같은 모이어티를 포함하고, 여기서 R은 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴 또는 아르알킬이다. 용어 "알킬카르보닐아미노"는 R이 그의 백본 구조에 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 알킬카르보닐아미노를 지칭한다. 용어 "아릴카르보닐아미노"는 R이 아릴인 기 -NH-C(O)-R을 지칭한다. 유사하게, 용어 "아르알킬카르보닐아미노"는 R이 아르알킬인 카르보닐아미노를 지칭한다.
- [0141] "구아니디노" 또는 "구아니딜"은 구아니딘, H₂N-C(=NH)-NH₂에서 파생된 모이어티를 지칭한다. 이러한 모이어티는 형식 이중 결합을 보유한 질소 원자에서 결합되는 것 (구아니딘의 "2"-위치, 예를 들어, 디아미노메틸렌아미노, (H₂N)₂C=NH-) 및 형식 단일 결합을 보유한 질소 원자 중 어느 하나에서 결합되는 것 (구아니딘의 "1-" 및/또는 "3"-위치, 예를 들어, H₂N-C(=NH)-NH-)을 포함한다. 임의의 질소에서의 수소 원자는 적합한 치환기, 예컨대 알킬, 아릴 또는 아르알킬로 대체될 수 있다.
- [0142] "아미디노"는 모이어티 R-C(=N)-NR'- ("N¹" 질소에 있는 라디칼) 및 R(NR')C=N- ("N²" 질소에 있는 라디칼)을 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬일 수 있다.
- [0143] "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 알킬 치환기를 지칭한다. 대표적인 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함하고, 이러한 고리는 상기에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된다. 전형적인 시클로알킬 치환기는 3 내지 8개의 백본 (즉, 고리) 원자를 갖고, 여기서 각각의 백본 원자는 탄소 또는 헤테로원자이다. 용어 "헤테로시클로알킬"은 본원에서 고리 구조 내에 1 내지 5개, 보다 전형적으로는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 시클로알킬 치환기를 지칭한다. 본 발명의 화합물에 사용되는 적합한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

대표적인 헤테로시클로알킬 모이어티는, 예를 들어 모르폴리노, 피페라지닐, 피페리디닐 등을 포함한다. 카르보시클로알킬 기는 모든 고리 원자가 탄소인 시클로알킬 기이다. 시클로알킬 치환기와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "폴리시클릭"은 본원에서 융합 및 비-융합 알킬 시클릭 구조를 지칭한다.

[0144] 본원에 사용된 "치환된 헤테로사이클", "헤테로시클릭 기", "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 함유하는 임의의 3- 또는 4-원 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 지칭하며; 여기서 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 가지며; 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있고; 이는 임의의 상기 헤테로시클릭 고리가 상기에 독립적으로 정의된 벤젠 고리 또는 또 다른 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리에 융합된 임의의 비시클릭 기를 포함한다. 헤테로시클릭 기의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 피롤릴, 디히드로피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 테트라졸릴 (예를 들어, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴); 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 축합된 불포화 헤테로시클릭 기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 퀴놀릴, 인다졸릴; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 옥사디아졸릴 (예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴); 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 포르폴리닐; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 기, 예를 들어, 벤족사디아졸릴, 벤족사지닐 (예를 들어, 2H-1,4-벤족사지닐); 1 내지 3개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 티아디아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,-티아디아졸릴); 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 티아졸로디닐; 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 포화 및 불포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 디히드로디티에닐, 디히드로디티오닐, 테트라-히드로티오피란; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아지닐 (예를 들어, 2H-1,4-벤조티아지닐), 디히드로벤조티아지닐 (예를 들어, 2H-3,4-디히드로벤조티아지닐), 산소 원자를 함유하는 불포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 푸릴; 1 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 고리, 예컨대 벤조디옥소일 (예를 들어, 1,3-벤조디옥소일); 산소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 불포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 디히드로옥사티에닐; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 포화 3- 내지 8-원 고리, 예컨대 1,4-옥사티안; 1 내지 2개의 황 원자를 함유하는 불포화 축합 고리, 예컨대 벤조디티에닐; 및 산소 원자 및 1 내지 2개의 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 고리, 예컨대 벤족사티에닐. 바람직한 헤테로사이클은 예를 들어 디아자피닐, 피릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다조일, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, N-메틸 피페라지닐, 아제티디닐, N-메틸아제티디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 푸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 벤조티에닐을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 또한 고리에서 1개 이상의 S 원자가 1 또는 2개의 산소 원자에 이중-결합되는 상기 기재된 것들 (술포시드 및 술포)을 포함한다. 예를 들어, 헤테로시클릴 기는 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오펜 옥시드 및 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드를 포함한다. 바람직한 헤테로시클릴 기는 5 또는 6개의 고리원을 포함한다. 더 바람직한 헤테로시클릴 기는 피페라진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 티오모르폴린, 모르폴린, 호모피페라진, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 퀴놀리딘 및 테트라히드로푸란을 포함한다.

[0145] 헤테로시클릭 모이어티는 비치환되거나, 또는 히드록시, 할로, 옥소 (C=O), 알킬이미노 (RN=, 여기서 R은 알킬 또는 알콕시 기임), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노알킬, 알콕시, 티오알콕시, 폴리알콕시, 알킬, 시클로알킬 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 다양한 치환기로 일치환 또는 이치환될 수 있다. "비치환된 헤테로시클릴"은 축합된 헤테로시클릭 고리, 예컨대 벤즈이미다졸릴을 포함하지만, 2-메틸벤즈이미다졸릴과 같은 화합물이 치환된 헤테로시클릴 기인 경우에, 고리원 중 1개에 결합된 다른 기, 예컨대 알킬 또는 할로 기를 갖는 헤테로시클릴 기를 포함하지는 않는다.

[0146] 헤테로시클릭 기는 본원의 개시내용과 관련된 유기 및 의약 화학 업계의 숙련자들에게 명확할 바와 같이 다양한 위치에서 부착될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 대표적인 헤테로시클릭은 예를 들어 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지닐, 아제티디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 트리아졸릴 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리닐,

이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 인돌릴, 나프토피리디닐, 인다졸릴, 퀴놀리지닐, 및 WO 2007/084786, 단락 154에 개시된 것들 (여기서, R은 H 또는 헤테로시클릭 치환기임)을 포함한다.

- [0147] "아릴"은 3 내지 14개의 백본 탄소 또는 헤테로 원자를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 기를 지칭하며, 이는 카르보시클릭 아릴 기 및 헤테로시클릭 아릴 기 둘 다를 포함한다. 상기 용어는 예로서 페닐, 비페닐, 안트라세닐, 나프테닐과 같은 기를 지칭하나 이에 제한되지는 않는다. 카르보시클릭 아릴 기는 방향족 고리 내의 모든 고리 원자가 탄소인 아릴 기이다. 용어 "헤테로아릴"은 본원에서 방향족 고리 내의 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 고리 원자의 나머지가 탄소 원자인 아릴 기를 지칭한다.
- [0148] "비치환된 아릴"은 축합된 고리를 함유하는 기, 예컨대 나프탈렌을 포함한다. 이는, 톨릴과 같은 아릴 기가 본원에서 하기 기재된 바와 같은 치환된 아릴 기인 것으로 여겨지기 때문에, 고리원 중 1개에 결합된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기를 갖는 아릴 기를 포함하지는 않는다. 바람직한 비치환된 아릴 기는 페닐이다. 그러나, 비치환된 아릴 기는 모 화합물의 1개 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들) 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수 있다.
- [0149] "치환된 아릴 기"는 비치환된 아릴 기와 관련하여 치환된 알킬 기가 비치환된 알킬 기와 관련하여 갖는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그러나, 치환된 아릴 기는 또한 방향족 탄소 중 1개가 상기 기재된 비-탄소 또는 비-수소가 원자 중 1개에 결합된 아릴 기를 포함하고, 또한 아릴 기 중 1개 이상의 방향족 탄소가 본원에 정의된 바와 같은 치환 및/또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기에 결합된 아릴 기를 포함한다. 이는 아릴 기 중 2개의 탄소 원자가 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 중 2개의 원자에 결합되어 융합된 고리계 (예컨대, 디히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸)을 나타내는 결합 배치를 포함한다. 따라서, 어구 "치환된 아릴"은 특히 톨릴 및 히드록시페닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0150] 본원에 사용된 "치환된 헤테로아릴"은 그 위에 1, 2 또는 3개의 수소 원자의, Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 또는 아릴, 할로알킬, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메르캅토, 니트로, 카르복스알데히드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복사미드로 치환된 C₁-C₆-알콕시로의 독립적인 대체에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 또한, 임의의 하나의 치환기는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 기일 수 있다.
- [0151] 아릴 치환기와 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "폴리시클릭 아릴"은 본원에서 하나 이상의 시클릭 구조가 방향족인 융합 및 비융합 시클릭 구조, 예컨대 예를 들어 벤조디옥솔 (페닐 기에 융합된 헤테로시클릭 구조를 가짐), 나프틸 등을 지칭한다. 본 발명의 화합물에서 치환기로서 사용되는 예시적인 아릴 또는 헤테로아릴 모이 어티는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 티오펜, 푸라닐, 퀴놀리닐, 퓨리닐, 나프틸, 벤조티아졸릴, 벤조피리디닐 및 벤즈이미다졸릴 등을 포함한다.
- [0152] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물에서 사용되는 아르알킬 기는 아르알킬 기의 알킬 부분 내에 혼입된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 본 발명의 화합물에 사용된 적합한 아르알킬 기는 예를 들어 벤질, 피콜릴 등을 포함한다.
- [0153] 대표적인 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 하기 나타난 것들을 포함한다. 이러한 헤테로아릴 기는 추가로 치환될 수 있고, 본원에 개시내용과 관련된 유기 및 의약 화학 업계의 숙련자들에게 명확할 것과 같이 다양한 위치에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 대표적인 헤테로아릴은 예를 들어 이미다졸릴, 피리디닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 및 WO 2007/084786, 단락 162에 기재된 것들 (여기서, R은 H 또는 헤테로시클릭 치환기임)을 포함한다.
- [0154] "비아릴"은 서로 축합되지 않은 2개의 아릴 기가 결합된 기 또는 치환기를 지칭한다. 예시적인 비아릴 화합물은 예를 들어 페닐벤젠, 디페닐디아젠, 4-메틸티오-1-페닐벤젠, 페녹시벤젠, (2-페닐에티닐)벤젠, 디페닐 케톤, (4-페닐부타-1,3-다이닐)벤젠, 페닐벤질아민, (페닐메톡시)벤젠 등을 포함한다. 바람직한 임의로 치환된 비아릴 기는 다음을 포함한다: 2-(페닐아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)-페닐]아세트아미드, 1,4-디포닐벤젠, N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]-2-[벤질-아미노]-아세트아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]프로판아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐-에티닐)페닐]아세트아미드, 2-(시클로프로필아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)-페닐]-아세트아미드, 2-(에틸아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]아세트아미드, 2-[(2-메틸-프로필)아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]아세트아미드, 5-페닐-2H-벤조-[d]1,3-디옥솔렌, 2-클로로-1-메톡시-4-페닐벤젠, 2-[(이미다졸릴메틸)-아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]아세트아미드, 4-페닐-1-페녹시벤젠, N-(2-아미노-에틸)-[4-(2-페닐에티닐)-페닐]-카

르복스아미드, 2-{(4-플루오로페닐)메틸}-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]아세트아미드, 2-{(4-메틸페닐)메틸}-아미노-N-[4-(2-페닐-에티닐)페닐]아세트아미드, 4-페닐-1-(트리플루오로메틸)-벤젠, 1-부틸-4-페닐-벤젠, 2-(시클로헥실아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]아세트아미드, 2-(에틸-메틸-아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]-아세트아미드, 2-(부틸아미노)-N-[4-(2-페닐-에티닐)-페닐]아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐)-페닐]-2-(4-피리딜아미노)-아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]-2-(퀴누클리딘-3-일아미노)-아세트아미드, N-[4-(2-페닐-에티닐)페닐]피롤리딘-2-일카르복스아미드, 2-아미노-3-메틸-N-[4-(2-페닐-에티닐)-페닐]부탄아미드, 4-(4-페닐부타-1,3-다이닐)페닐아민, 2-(디메틸-아미노)-N-[4-(4-페닐부타-1,3-다이닐)페닐]아세트아미드, 2-(에틸아미노)-N-[4-(4-페닐부타-1,3-다이닐)-페닐]아세트아미드, 4-에틸-1-페닐벤젠, 1-[4-(2-페닐-에티닐)-페닐]에탄-1-온, N-(1-카르바모일-2-히드록시프로필)[4-(4-페닐부타-1,3-다이닐)-페닐]-카르복스-아미드, N-[4-(2-페닐에티닐)페닐]프로판아미드, 4-메톡시-페닐 페닐 케톤, 페닐-N-벤즈아미드, (tert-부톡시)-N-[(4-페닐페닐)-메틸]-카르복스아미드, 2-(3-페닐-페녹시)에탄히드록삼산, 3-페닐페닐 프로파노에이트, 1-(4-에톡시페닐)-4-메톡시벤젠 및 [4-(2-페닐에티닐)-페닐]피롤.

[0155] "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 수소 원자를 1개 이상의 1가 또는 2가 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 적합한 치환기는 예를 들어 히드록실, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로, 티오, 술폰닐, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡스-아미디노, 이미디노, 구아니디노, 술포아미도, 카르복실, 포르밀, 알킬, 치환된 알킬, 할로-알킬, 알킬아미노, 할로알킬아미노, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시-알킬, 알킬카르보닐, 아미노-카르보닐, 아릴-카르보닐, 아르알킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아르알킬-카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴, 벤질, 피리딜, 피라졸릴, 피롤, 티오펜, 이미다졸릴 등을 포함한다.

[0156] 치환기는 그 자체가 치환될 수 있다. 치환기 상에서 치환되는 기는 카르복실, 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노카르보닐, -SR, 티오아미도, -SO₃H, -SO₂R 또는 시클로알킬일 수 있고, 여기서 R은 전형적으로 수소, 히드록실 또는 알킬이다.

[0157] 상기 치환된 치환기가 직쇄 기를 포함하는 경우에, 치환은 쇠 내에서 (예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸 등) 또는 쇠 말단에서 (예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필 등) 일어날 수 있다. 치환된 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로원자의 직쇄, 분지형 또는 시클릭 배열일 수 있다.

[0158] 대표적인 치환된 아미노카르보닐 기는 예를 들어 하기에 나타난 것들을 포함한다. 이들은 본원의 개시내용과 관련된 유기 및 의약 화학 업계의 숙련자들에게 명백할 것과 같이 헤테로시클릴 기 및 헤테로아릴 기에 의해 추가로 치환될 수 있다. 바람직한 아미노카르보닐 기는 다음을 포함한다: N-(2-시아노에틸)-카르복스아미드, N-(3-메톡시프로필)-카르복스아미드, N-시클로프로필-카르복스아미드, N-(2-히드록시-이소프로필)-카르복스아미드, 메틸 2-카르보닐아미노-3-히드록시프로파노에이트, N-(2-히드록시프로필)-카르복스아미드, N-(2-히드록시-이소프로필)-카르복스아미드, N-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]-카르복스아미드, N-(2-카르보닐아미노에틸)아세트아미드, N-(2-(2-피리딜)에틸)-카르복스아미드, N-(2-피리딜메틸)-카르복스아미드, N-(옥솔란-2-일메틸)-카르복스아미드, N-(4-히드록시피롤리딘-2-일)-카르복스아미드, N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-카르복스아미드, N-(4-히드록시시클로헥실)-카르복스아미드, N-[2-(2-옥소-4-이미다졸리닐)에틸]-카르복스아미드, N-카르보닐아미노메틸아세트아미드, N-(3-피롤리딘일프로필)-카르복스아미드, N-[1-(카르보닐아미노메틸)피롤리딘-3-일]-아세트아미드, N-(2-모르폴린-4-일에틸)-카르복스아미드, N-[3-(2-옥소피롤리디닐)프로필]-카르복스아미드, 4-메틸-2-옥소피페라진-카르브알데히드, N-(2-히드록시-3-피롤리딘일프로필)카르복스아미드, N-(2-히드록시-3-모르폴린-4-일프로필)-카르복스아미드, N-[2-[(5-시아노-2- 피리딜)아미노]에틸]-카르복스아미드, 3-(디메틸아미노)-피롤리딘-카르브알데히드, N-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-카르복스아미드, 2,2,2-트리플루오로-N-(1-포르밀피롤리딘-3-일)-아세트아미드, 및 W02007/084786 단락 170에 나타난 기.

[0159] 대표적인 치환된 알콕시카르보닐 기는 예를 들어 W02007/084786, 단락 171 및 172에 나타난 것들을 포함한다. 이러한 알콕시카르보닐 기는 본원의 개시내용과 관련된 유기 및 의약 화학 업계의 숙련자에게 명백할 것과 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0160] 히드록실 기, 아민 기 및 술포히드릴 기와 관련하여 용어 "보호된"은 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에 기재된 것들과 같은, 당업자에게 공지된 보호기를 이용하여 원치않는 반응으로부터 보호되는 이들 관능기들의 형태를 지칭하며, 이들은 상기 문헌에 기재된 방법을 이용하여 부가되거나 제거될 수 있다. 보호 히드록실 기의 예는 실릴 에테르, 예컨대 히드록실 기와 시약, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, t-부틸디메틸-클로로실란, 트리

메틸클로로실란, 트리아소프로필클로로실란, 트리에틸클로로실란과의 반응에 의해 수득된 것들; 치환된 메틸 및 에틸 에테르, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 알릴 에테르, 벤질 에테르; 에스테르, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 벤조일포르메이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리클로로아세테이트 및 트리플루오로아세테이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 보호된 아민 기의 예는 아미드, 예컨대 포름아미드, 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드 및 벤즈아미드; 이미드, 예컨대 프탈이미드 및 디티오숙신이미드 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보호된 술포히드릴 기의 예는 티오에테르, 예컨대 S-벤질 티오에테르 및 S-4-피콜릴 티오에테르; 치환된 S-메틸 유도체, 예컨대 헤미티오, 디티오 및 아미노티오 아세탈 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0161] "카르복시-보호기"는, 카르복실 관능기를 차단 또는 보호하는 한편, 화합물의 다른 관능기 부위를 포함하는 반응은 수행되도록 하기 위해 사용되는, 통상적으로 사용되는 카르복실산 보호 에스테르 기 중 하나로 에스테르화되어 있는 카르보닐 기를 지칭한다. 또한, 카르복시 보호기는 고체 지지체에 부착될 수 있으며, 이에 의해, 가수분해 방법에 의해 절단되어 상응하는 유리산을 방출할 때까지 카르복실레이트로서 고체 지지체에 계속 연결되어 있다. 대표적인 카르복시-보호기는 예를 들어 알킬 에스테르, 2급 아미드 등을 포함한다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 피리미딘 화합물의 비독성 산 또는 알칼리 토금속 염을 지칭한다. 이들 염은 피리미딘 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 제조될 수 있거나, 또는 염기 또는 산 관능기를 각각 적합한 유기 또는 무기 산, 또는 유기 또는 무기 염기와 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술포네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미-술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔-술포네이트 및 운데카노에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 술포네이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술포네이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페넬 브로마이드 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다. 이에 따라 수용성 또는 유용성, 또는 수분산성 또는 유분산성 생성물이 수득된다.

[0163] 염기성 부가염은 피리미딘 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 제조될 수 있거나, 또는 카르복실산 모이어티를 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 또는 암모니아, 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속을 기재로 하는 양이온, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등, 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸-아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 피리딘, 피콜린, 트리에탄올아민 등, 및 염기성 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 및 오르니틴을 포함한다.

[0164] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 에스테르"는 생체내 가수분해되는 에스테르를 지칭하고, 인간 신체에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 방출하는 것들을 포함한다. 적합한 에스테르 기는, 예를 들어 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디오산으로부터 유래된 것들을 포함하며, 여기서 알킬 또는 알케닐 모이어티는 각각 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정한 에스테르의 대표적인 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0165] 본원에서 주어진 임의의 화학식은 구조 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는 화합물 뿐만 아니라 특정 변형 또는 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본원에 주어진 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 따라서 다양한 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 1개 이상의 비대칭 탄소 원자가 화학식 A의 화합물에 존재하는 경우에, 이러한 화합물은 광학 활성 형태 또는 광학 이성질체들의 혼합물 형태, 예를 들어 라세미 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 모든 광학 이성질체 및 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물은 본 발명의 일

부이다. 따라서, 본원에 주어진 임의의 주어진 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 회전장애이성질체 형태, 및 그의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 특정 구조는 기하이성질체 (즉, 시스 및 트랜스 이성질체)로서, 호변이성질체로서, 또는 회전장애이성질체로서 존재할 수 있다.

[0166] 본원에 주어진 임의의 화학식은, 본원에서 구체적으로 확인된 것을 제외하고는, 이러한 화합물의 수화물, 용매 화물 및 다형체, 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0167] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는, 본원에 주어진 화학식으로 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물은, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ³H, ¹³C 및 ¹⁴C가 혼입된 것들이다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (바람직하게는, ¹⁴C 사용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, ²H 또는 ³H 사용), 검출 또는 영상화 기술 [예컨대, 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT)], 예를 들어 약물 또는 기질 조직 분포 검정, 또는 환자의 방사능 치료에 유용하다. 특히, ¹⁸F 또는 표지된 화합물이 PET 또는 SPECT 연구에서 특히 바람직할 수 있다. 또한, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ²H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소에 의한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0168] 본원에 주어진 임의의 화학식이 언급되는 경우에, 명시된 가변기에 대해 가능한 종의 목록으로부터 특정한 모이어티를 선택하는 것은, 다른 곳에 나타난 그 가변기에 대한 모이어티를 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 즉, 가변기가 1회 초과로 나타나는 경우에, 명시된 목록으로부터의 종의 선택은 화학식 내 다른 곳에서의 동일 가변기에 대한 종의 선택과 무관하다 (상기 또는 하기에 바람직한 것으로서 특징화된 실시양태에서의 하나 이상 내지 모든 보다 일반적인 표현이 보다 구체적인 정의로 대체되어, 각각 본 발명의 보다 바람직한 실시양태를 유도할 수 있음).

[0169] 복수형 (예를 들어, 화합물들, 염들)이 사용되는 경우에, 이는 단수형 (예를 들어, 단일 화합물, 단일 염)을 포함한다. "화합물"은 (예를 들어, 제약 제제에서) 화학식 A의 하나 초과인 화합물 (또는 그의 염)이 존재하는 것을 배제하지 않는다.

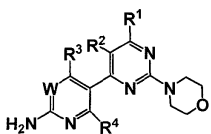
[0170] 단수형 (예를 들어, 화합물, 염기)이 사용되는 경우에, 이는 복수형 (예를 들어, 화합물들, 염기들)을 포함한다. "용매", "상기 용매", "염기" 또는 "상기 염기"는 (예를 들어, 반응 혼합물에서) 하나 초과인 용매 또는 염기가 존재하는 것을 배제하지 않는다.

[0171] 화학식 A의 화합물의 염은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이고; 이러한 염은 당 분야에 공지되어 있다.

[0172] 화학식 5의 화합물의 합성 방법

[0173] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0174] <화학식 5>



[0175] 상기 식에서,

[0177] W는 CR_W 또는 N이며, 여기서 R_W는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 할로젠, (4) 메틸, (5) 트리플루오로메틸, (6) 숴

폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

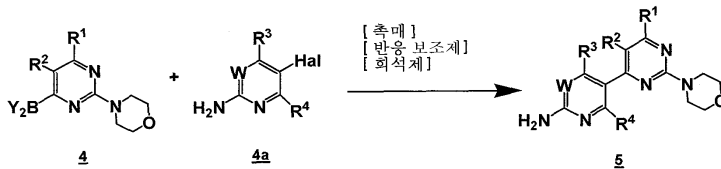
[0178] R^1 은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알키닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) $-COR_{1a}$, (13) $-CO_2R_{1a}$, (14) $-CONR_{1a}R_{1b}$, (15) $-NR_{1a}R_{1b}$, (17) $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$, (18) $-OCOR_{1a}$, (19) $-OR_{1a}$, (21) $-SOR_{1a}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b} 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] R^2 는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) $-COR_{2a}$ 및 (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b} 는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0180] R^3 은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알키닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) $-COR_{3a}$, (13) $-NR_{3a}R_{3b}$, (14) $-NR_{3a}COR_{3b}$, (15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$, (16) $-OR_{3a}$, (17) $-SR_{3a}$, (18) $-SOR_{3a}$, (19) $-SO_2R_{3a}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

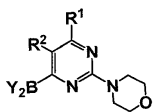
[0181] R^4 는 (1) 수소 및 (2) 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0182] 이 방법은 "공정 단계 c)"로서 지칭된다. 공정 단계 c)는 하기 반응식에 의해 도시될 수 있다.



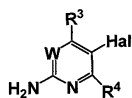
[0183] 공정 단계 c)는 하기 화학식 4의 화합물을 스즈끼 조건 하에 하기 화학식 4a의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0185] <화학식 4>



[0186] (상기 식에서, Y_2B -는 비-시클릭 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르 또는 시클릭 보론산 에스테르, 바람직하게는 비-시클릭 또는 시클릭 보론산 에스테르를 나타내고, R^1 및 R^2 는 화학식 5에 대해 정의된 바와 같음)

[0188] <화학식 4a>



[0189] (상기 식에서, Hal은 할로젠을 나타내고, W, R^3 및 R^4 는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0191] 임의로, 공정 단계 c)는 하나 이상의 염 형성 반응 (즉, 공정 단계 d)으로 이어질 수 있다. 따라서, 이 공정 단계 c)는 하기 기재된 바와 같은 공정 단계 d)와 조합될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 공정 단계 c)는

공정 단계 b), 또는 공정 단계 a) 및 b)와 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 공정 단계 c), 또는 공정 단계 b) 및 c), 또는 공정 단계 a), b) 및 c)를 포함하고, 각각의 경우에 임의로 공정 단계 d)로 이어지는 화합물 5의 제조 방법을 제공한다. 방법의 조합은, 예를 들어, 도 1에 요약된 바와 같이 상기 방법을 적용함으로써 출발 물질이 수득됨을 의미한다. 이러한 출발 물질은 직접 (즉, 단리 및/또는 정제 없이) 또는 적절한 후처리 단계 후에 사용될 수 있다. 이러한 모든 대안은 본 발명에 의해 포함된다.

- [0192] 유리하게는, 스즈끼 조건을 위한 촉매 / 전촉매는 임의로 포스핀의 존재 하에 Pd(0) 및 Pd(II) 화합물로부터 선택된다. 특정한 적합한 것은 Pd(dbpf)Cl₂ 및 Pd(dbpf)Cl₂이고, Pd(dppf)Cl₂가 바람직하다. 촉매의 적합한 양은 0.1 내지 10 mol%, 바람직하게는 3 내지 6 mol%의 범위이다.
- [0193] 유리하게는, 희석제는 극성 유기 용매, 바람직하게는 에테르 (예컨대 THF, 디옥산, 시클로헥실메틸 에테르, 2-메틸 THF, DMF)의 군으로부터 선택된다.
- [0194] 유리하게는, 추가의 반응 보조제는 하나 이상의 염기, 예컨대 알칼리카르보네이트, 알칼리 토류 카르보네이트, 알칼리포스페이트, 알콕시드, 유기 아민의 군으로부터 선택되고, 세슘카르보네이트가 바람직하다.
- [0195] 전형적인 반응 시간은 1분 내지 2일, 바람직하게는 10분 내지 10시간, 특히 바람직하게는 1 내지 3시간의 범위이다.
- [0196] 전형적인 반응 온도는 20°C 내지 환류 상태, 바람직하게는 30°C 내지 90°C, 특히 바람직하게는 40 내지 60°C의 범위이다.
- [0197] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0198] W가 CH를 나타내고;
- [0199] R¹이 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 나타내고;
- [0200] R²가 수소를 나타내고;
- [0201] R³이 치환 또는 비치환된 알킬을 나타내고;
- [0202] R⁴가 수소를 나타내는 것인
- [0203] 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0204] 유리한 실시양태에서, 본 발명은
- [0205] W가 CH를 나타내고;
- [0206] R¹이 N-모르폴리닐을 나타내고;
- [0207] R²가 수소를 나타내고;
- [0208] R³이 트리플루오로메틸을 나타내고;
- [0209] R⁴가 수소를 나타내는 것인
- [0210] 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0211] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 Y₂B-가 시클릭 보론산 에스테르, 특히 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일, 및 비-시클릭 보론산 및 그의 에스테르를 나타내는 것인 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0212] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 Hal이 클로로 또는 브로모, 특히 브로모를 나타내는 것인 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0213] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 스즈끼 조건이 Pd-촉매, 특히 Pd(dbpf)Cl₂의 존재를 포함하는 것인 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.

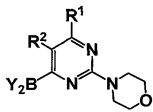
[0214] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 4, 4a 및 촉매가 상기 정의된 바와 같은 희석제 중에 현탁되고, 상기 정의된 바와 같은 반응 보조제가 첨가되는 것인 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0215] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 처음 수득된 반응 혼합물의 후처리가 i) 불용성 물질을 분리하는 단계 (예를 들어, 불용물의 여과에 의해, 바람직하게는 여과 보조제, 예컨대 셀라이트 패드를 사용하는 여과에 의해), ii) 유기 상을 분리하고, 용매를 또 다른 용매 (예컨대 이소프로필 아세테이트)로 임의로 대체하는 단계, iii) 잔류 팔라듐을 제거하는 단계 및 iv) (바람직하게는 수성 산 추출 및 pH 제어 침전 후에) 생성물을 결정화시키는 단계를 포함하는 것인, 공정 단계 c)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0216] 이 공정 단계에서 사용된 출발 물질, 반응 보조제 및 촉매는 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있다. 유리하게는, 출발 물질은 본원에 기재된 바와 같이 수득된다.

[0217] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0218] <화학식 4>



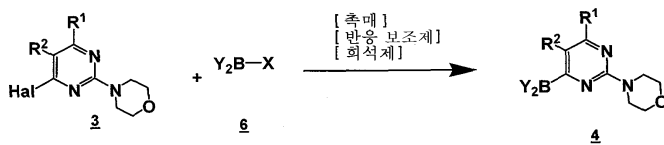
[0219] 상기 식에서,
[0220]

[0221] Y₂B-는 보론산 에스테르를 나타내고;

[0222] R¹은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알키닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{1a}, (13) -CO₂R_{1a}, (14) -CONR_{1a}R_{1b}, (15) -NR_{1a}R_{1b}, (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b}, (18) -OCOR_{1a}, (19) -OR_{1a}, (21) -SOR_{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

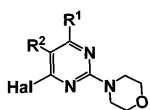
[0223] R²는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) -COR_{2a} 및 (9) -NR_{2a}COR_{2b}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 화학식 4의 화합물의 이러한 제조 방법은 "공정 단계 b)"로서 지칭된다. 화학식 4의 화합물의 합성을 위한 공정 단계 b)는 하기 반응식에 의해 도시될 수 있다.



[0225] 공정 단계 b)는 하기 화학식 3의 화합물을 임의로 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃ / PCy₃의 존재 하에, 임의로 희석제의 존재 하에, 임의로 반응 보조제의 존재 하에 하기 화학식 6의 보론산 에스테르 또는 그의 유도체와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0227] <화학식 3>



[0228] (상기 식에서,
[0229]

[0230] R¹은 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0231] R²는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0232] Hal은 할로젠을 나타냄)

[0233] <화학식 6>

[0234] **Y₂B-X**

[0235] (상기 식에서,

[0236] Y₂B는 보론산 에스테르를 나타내고,

[0237] X는 수소, 히드록실, C₁-C₄ 알콕시 또는 Y₂B, 바람직하게는 Y₂B를 나타냄)

[0238] 유리한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 N-모르폴리닐을 나타내는 것인 공정 단계 b)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0239] 유리한 실시양태에서, 본 발명은 Hal이 클로로를 나타내는 것인 공정 단계 b)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0240] 유리한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 6이 하기 화학식 6a의 화합물인 공정 단계 b)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0241] <화학식 6a>

[0242] **Y₂B-BY₂**

[0243] 상기 식에서, 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0244] 유리하게는, 촉매 / 전촉매는 임의로 포스핀의 존재 하에 Pd(0) 및 Pd(II) 화합물로부터 선택된다. 특정한 적합한 것은 Pd₂(dba)₃ /PCy₃이다. 촉매의 적합한 양은 0.1 내지 20 mol%, 바람직하게는 1 내지 10 mol%의 범위이다.

[0245] 유리하게는, 희석제는 유기 용매, 바람직하게는 THF, 디옥산, 아세토니트릴, 프로피오니트릴 등의 군으로부터 선택된다.

[0246] 유리하게는, 추가의 반응 보조제는 하나 이상의 염기, 예컨대 알칼리카르보네이트, 알칼리 토류 카르보네이트의 군으로부터 선택되고, 아세트산칼륨이 바람직하다.

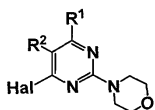
[0247] 전형적인 반응 시간은 1분 내지 2일, 바람직하게는 10분 내지 10시간, 특히 바람직하게는 2 내지 4시간의 범위이다.

[0248] 전형적인 반응 온도는 20℃ 내지 환류 상태, 바람직하게는 30℃ 내지 90℃, 특히 바람직하게는 80 내지 90℃의 범위이다.

[0249] 이 공정 단계에서 사용된 출발 물질, 반응 보조제 및 촉매는 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있다. 유리하게는, 출발 물질은 본원에 기재된 바와 같은 수득된다.

[0250] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 3의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0251] <화학식 3>



[0252]

[0253] 상기 식에서,

[0254] R¹은 치환 또는 비치환된 헤테로사이클이고,

[0255] R²는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0256] Hal은 할로젠을 나타낸다.

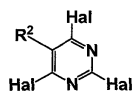
[0257] 화학식 3의 화합물의 이러한 제조 방법은 "공정 단계 a)"로서 지칭된다. 화학식 3의 화합물의 합성을 위한 공정 단계 a)는 하기 반응식에 의해 도시될 수 있다.



[0258]

[0259] 공정 단계 a)는 하기 화학식 1의 화합물을 2상 조건 하에, 임의로 반응 보조제의 존재 하에, 임의로 희석제의 존재 하에 하기 화학식 2의 화합물 또는 화학식 2의 다양한 화합물의 혼합물 또는 그의 혼합물과 반응시키는 단계, 및 임의로 이어서 후처리 및/또는 단리 단계를 포함한다.

[0260] <화학식 1>



[0261]

[0262] (상기 식에서,

[0263] R²는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0264] Hal은 할로젠을 나타냄)

[0265] <화학식 2>



[0266]

[0267] (상기 식에서, R¹은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴임)

[0268] 본 발명은 또한 R¹이 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 나타내는 것인 공정 단계 a)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0269] 유리하게는, 공정 단계 a)는 2상 조건 하에 수행될 수 있다. 이 용어는 제1 및 제2 액체 상이 존재하는 반응 조건을 나타낸다. 상기 제1 상은 물을 함유하고 ("수성 상"), 상기 제2 상은 유기 용매 / 희석제를 함유한다 ("유기 상"). 이러한 2상 시스템은 당업계에 공지되어 있고, 물 / 톨루엔이 바람직하다. 출발 물질, 중간체, 생성물, 부산물이 그의 분배 계수에 따라 양쪽 상에 존재하는 것으로 이해된다. 이러한 2상 조건은 비-2상 조건과 비교하는 경우에 더 높은 수율, 더 높은 선택성 및 개선된 단리를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0270] 유리한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 수소를 나타내는 것인 공정 단계 a)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0271] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 모르폴리닐을 나타내는 것인 공정 단계 a)에 따른 방법에 관한 것이다. 따라서, 화학식 2의 바람직한 화합물은 모르폴린이다.

[0272] 추가의 유리한 실시양태에서, 본 발명은 Hal이 클로로를 나타내는 것인 공정 단계 a)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0273] 유리하게는, 2는 1에 비해 과량, 바람직하게는 적어도 4 당량으로 첨가된다.

[0274] 대안적 실시양태에서, 출발 물질 2로서 두 성분 2-1 및 2-2의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하며, 여기서 2-1은 모르폴리닐을 나타내고, 2-2는 질소, 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 5- 또는 6-원 고리를 나타내고; 여기서 5-원 고리는 0-1개의 이중 결합을 갖고, 6-원 고리는 0-2개의 이중 결합을 갖는다. 이 경우에, 화학식 3의 전형적으로 혼합된 치환된 유도체가 수득되고, 이는 공지된 절차, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화에 따라 분리될 수 있다. 후처리 절차가 요구되기 때문에, 이 방법은 덜 바람직하다.

[0275] 전형적인 반응 시간은 1분 내지 2일, 바람직하게는 10분 내지 10시간, 특히 바람직하게는 1 내지 3시간의 범위

이다.

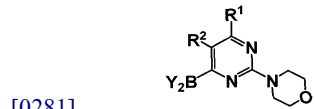
[0276] 전형적인 반응 온도는 0°C 내지 100°C, 바람직하게는 20°C 내지 환류, 특히 바람직하게는 80 내지 85°C의 범위이다.

[0277] 이 단계에서 수득된 물질은 본원에 기재된 바와 같이 추가의 반응에서, 예를 들어, 공정 단계 b)에서 직접 사용될 수 있다. 대안적으로, 상기 물질은 예를 들어 수용성 염, 예컨대 히드로클로라이드로의 전환에 이어, 염기, 예컨대 NaOH의 수용액의 첨가 후의 침전에 의해 정제 및 단리될 수 있다.

[0278] 이 공정 단계에서 사용된 출발 물질 및 반응 보조제는 공지되어 있고, 상업적으로 입수가능하거나 또는 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있다.

[0279] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염에 관한 것이다.

[0280] <화학식 4>



[0282] 상기 식에서,

[0283] R¹은 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 치환 및 비치환된 알킬, (6) 치환 및 비치환된 알케닐, (7) 치환 및 비치환된 알키닐, (8) 치환 및 비치환된 아릴, (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬, (12) -COR_{1a}, (13) -CO₂R_{1a}, (14) -CONR_{1a}R_{1b}, (15) -NR_{1a}R_{1b}, (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b}, (18) -OCOR_{1a}, (19) -OR_{1a}, (21) -SOR_{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 (a) 수소, (b) 치환 또는 비치환된 알킬, (c) 치환 및 비치환된 아릴, (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴, (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴 및 (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284] R²는 (1) 수소, (2) 시아노, (3) 니트로, (4) 할로젠, (5) 히드록시, (6) 아미노, (7) 치환 및 비치환된 알킬, (8) -COR_{2a} 및 (9) -NR_{2a}COR_{2b}로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 (a) 수소 및 (b) 치환 또는 비치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0285] Y₂B는 보론산 에스테르를 나타낸다.

[0286] 바람직한 실시양태에서, 화학식 4의 화합물에 대한 바람직한 정의는 다음과 같이 제공된다:

[0287] R¹은 바람직하게는 치환 및 비치환된 헤테로시클릴을 나타낸다.

[0288] R¹은 특히 바람직하게는 N-모르폴리닐을 나타낸다.

[0289] R²는 바람직하게는 수소를 나타낸다.

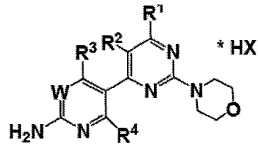
[0290] Y₂B는 바람직하게는 시클릭 보론산 에스테르를 나타낸다.

[0291] Y₂B는 특히 바람직하게는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일을 나타낸다.

[0292] 이들 화합물은 예를 들어 화학식 5의 PI3K 억제제의 합성에 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 5의 화합물의 제조를 위한 화학식 4의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 4의 화합물에 관한 것이다.

[0293] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 5a의 화합물을 제조하기 위한 염-형성 반응에 관한 것이다.

[0294] <화학식 5a>



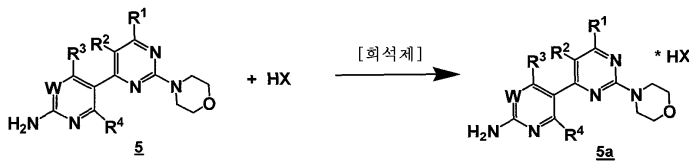
[0295]

[0296] 상기 식에서,

[0297] W, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0298] HX는 산 부가염의 형성을 위한 산성 화합물이다.

[0299] 화학식 5a의 화합물의 합성을 위한 이러한 방법 ("공정 단계 d")은 하기 반응식에 의해 도시될 수 있다.



[0300]

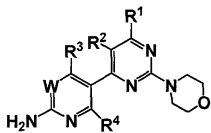
[0301] 유리 화합물의 그의 상응하는 염으로의 전환은 유기 화학에 잘 공지되어 있다. 본 발명에서와 같이, 염기성 화합물은 산성 화합물 (HX)의 첨가에 의해, 예를 들어, 기체로서 또는 물질로 유기 또는 수성 매질 중에 용해됨으로써 각각의 염으로 전환될 수 있다. 이 반응은 본원에 기재된 바와 같은 출발 물질 / 반응 조건을 사용하면서는 아직 적용되지 않았으며, 따라서 여기서 이것은 신규하고 진보적인 반응을 형성한다.

[0302] 이 단계는 바람직하게는 화학식 5의 화합물로부터 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하는데 이용된다. 바람직한 제약상 허용되는 산 부가염은 i) 무기 산, 특히 염산, 브로민화수소산, 질산, 황산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 무기 산, ii) 유기 산, 특히 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 메탄술폰산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔술폰산, 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기산, 및 iii) 산성 아미노산, 예컨대 특히 아스파르트산 및 글루탐산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산성 아미노산을 포함한다. 특정한 바람직한 산은 염산이다.

[0303] 이 공정 단계에 사용된 출발 물질, 반응 보조제는 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있다. 유리하게는, 출발 물질은 본원에 기재된 바와 같이 수득된다.

[0304] 본 발명은 또한 하기 화학식 3의 화합물을 스즈끼 조건 하에 하기 화학식 B3의 화합물과 반응시킨 다음, R⁵C(O)- 모이어티를 제거하여 하기 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계; 및 임의로 이어서 염 형성 반응을 포함하는, 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 또 다른 제조 방법을 제공한다.

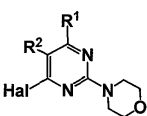
[0305] <화학식 5>



[0306]

[0307] (상기 식에서, W, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 상기에 정의된 바와 같음)

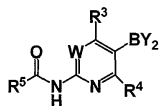
[0308] <화학식 3>



[0309]

[0310] (상기 식에서, Hal은 할로젠을 나타내고, R¹ 및 R²는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0311] <화학식 B3>



[0312]

[0313] (상기 식에서, -BY₂는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타내고,

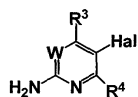
[0314] W, R³ 및 R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; R⁵는 (1) 수소, (2) 치환 또는 비치환된 알킬, (3) 치환 또는 비치환된 알킬옥시, (4) 치환 또는 비치환된 아릴, (5) 치환 또는 비치환된 아릴옥시, (6) 치환 또는 비치환된 아릴알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택됨)

[0315] 특정한 실시양태에서, 트리플루오로보레이트 염은 칼륨 염이다.

[0316] 상기 기재된 많은 반응에서 이용되는 스즈끼 반응은 본래 유기 화학에서 공지된 반응이고, 2가지 반응물의 팔라듐 촉매되는 커플링을 나타내며, 여기서 반응물 중 하나는 반응성 할라이드 모이어티를 함유하고, 다른 하나의 반응물은 반응성 보론산 에스테르 또는 보론산 모이어티를 함유한다. 이 반응에 대한 적합한 조건 ("스즈끼 조건")은 당업자들에게 공지되어 있고, 특히 촉매, 희석제, 추가의 반응 보조제, 반응 시간 및 반응 온도의 선택에 관한 것이다. 이 반응은 본원에 기재된 바와 같은 특정한 출발 물질을 사용하면서도 아직 적용되지 않았으며, 따라서 여기서 이것은 신규하고 진보적인 반응을 형성한다. 방법의 특정한 실시양태에서, Pd-촉매는 Pd(PPh₃)₄이다.

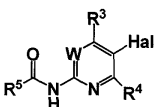
[0317] 방법의 한 실시양태에서, B3은, 하기 화학식 B1의 화합물을 산 무수물 (R⁵C=O)₂O와 반응시켜 하기 화학식 B2의 화합물을 제조하는 단계; 화학식 B2의 화합물을 제1 용매, 제1 염기 및 임의로 알콜 첨가제를 포함하는 반응 혼합물과 반응시키는 단계; 생성된 혼합물을 제2 용매 및 제2 염기와 반응시키는 단계; 이에 따라 형성된 혼합물을 봉산 유도체와 반응시키는 단계; 이에 따라 형성된 혼합물을 제3 용매 및 제3 염기와 임의로 반응시키고, 이어서 봉산 유도체와 반응시키는 단계; 및 이에 따라 형성된 혼합물을 물 및 산과 임의로 반응시켜 화학식 B3의 화합물을 제조하는 단계에 의해 제조된다.

[0318] <화학식 B1>



[0319]

[0320] <화학식 B2>



[0321]

[0322] 적합한 봉산 유도체의 비제한적 예는 봉산 에스테르, 예컨대 트리이소프로필 보레이트를 포함한다.

[0323] 또 다른 실시양태에서, B3의 제조 방법은 B3의 보론산 또는 보레이트 에스테르 모이어티를 트리플루오로보레이트 염으로 전환시키는 추가적 단계를 포함한다.

[0324] 또 다른 실시양태에서, B1은 카르복실산 유도체 (R⁵C=O)-Z (여기서, Z는 Hal 및 O(C=OR⁵))로부터 선택됨)와 반응시킨다.

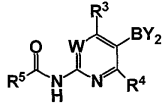
[0325] 이 방법의 또 다른 실시양태에서, W는 CR_w를 나타내고; R¹은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 나타내고; R²는 수소를 나타내고; R³은 치환 또는 비치환된 알킬을 나타내고; R⁴는 수소를 나타내고; R⁵는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 알킬옥시를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, W는 CH를 나타내고; R¹은 N-모르폴리닐을 나타내고; R²는 수소를 나타내고; R³은 트리플루오로메틸을 나타내고; R⁴는 수소를 나타내고; R⁵는 메틸

을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, $-BY_2$ 는 보론산을 나타낸다.

[0326] 특정 실시양태에서, Hal은 클로로 또는 브로모를 나타낸다. 특정한 실시양태에서, Hal은 클로로를 나타낸다.

[0327] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 B3의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염을 제공한다.

[0328] <화학식 B3>



[0329]

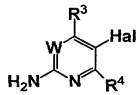
[0330] 상기 식에서, W, R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같고, BY_2 는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타낸다.

[0331] 한 실시양태에서, W는 CR_w 를 나타내고; R^1 은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 나타내고; R^2 는 수소를 나타내고; R^3 은 치환 또는 비치환된 알킬을 나타내고; R^4 는 수소를 나타내고; R^5 는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 알킬옥시를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, W는 CH를 나타내고; R^1 은 N-모르폴리닐을 나타내고; R^2 는 수소를 나타내고; R^3 은 트리플루오로메틸을 나타내고; R^4 는 수소를 나타내고; R^5 는 메틸을 나타내고; $-BY_2$ 는 보론산을 나타낸다.

[0332] 본 발명은 또한

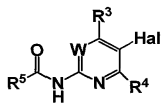
[0333] 단계 A: 하기 화학식 B1의 화합물을 용매 및 산 무수물 ($R^5C=O$)₂O를 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 B2의 화합물을 제조하는 단계;

[0334] <화학식 B1>



[0335]

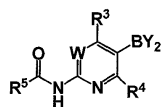
[0336] <화학식 B2>



[0337]

[0338] 단계 B: i) 화학식 B2의 화합물을 제1 용매, 제1 염기 및 임의로 알콜 첨가제를 포함하는 반응 혼합물과 접촉시키는 단계, ii) 단계 (i)의 혼합물을 제2 용매 및 제2 염기와 접촉시키는 단계, iii) 단계 (ii)의 혼합물을 붕산 유도체와 접촉시키는 단계, iv) 단계 (iii)의 혼합물을 제3 용매 및 제3 염기와 접촉시키고, 이어서 생성된 혼합물을 붕산 유도체와 접촉시키는 단계, 및 v) 임의로 단계 (iii) 또는 단계 (iv)의 혼합물을 물 및 산과 접촉시켜 하기 화학식 B3의 화합물을 제조하는 단계;

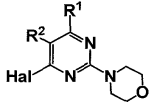
[0339] <화학식 B3>



[0340]

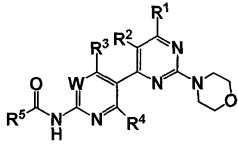
[0341] 단계 C: 화학식 B3의 화합물을 용매, 염기, 촉매 및 하기 화학식 3의 화합물을 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 B5의 화합물을 제조하는 단계;

[0342] <화학식 3>



[0343]

[0344] <화학식 B5>



[0345]

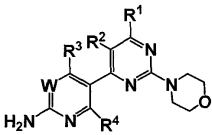
[0346] 단계 D: 화학식 B5의 화합물을 용매 및 R⁵C(=O)- 모이어티 제거용 시약을 포함하는 반응 혼합물과 접촉시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계

[0347] 중 하나 이상의 단계

[0348] 및 임의로 이어서 염 형성 반응

[0349] 을 포함하는, 화학식 5의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염의 제조 방법을 제공한다.

[0350] <화학식 5>



[0351]

[0352] (여기서, W, R¹, R², R³, R⁴는 화학식 5의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고; Hal은 할로젠을 나타내고; -BY₂는 보론산, 비-시클릭 보론산 에스테르, 시클릭 보론산 에스테르 또는 트리플루오로보레이트 염을 나타냄)

[0353] 단계 A의 한 실시양태에서, R⁵는 치환 또는 비치환 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬옥시, 치환 또는 비치환된 벤질옥시 또는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵는 메틸이다. 단계 A의 대안적 실시양태에서, B1은 카르복실산 유도체 (R⁵C(=O)-Z (여기서, Z는 Hal 및 O(O=CR⁵))로부터 선택됨)와 반응시킨다.

[0354] 또 다른 실시양태에서, 단계 A 및 B의 용매는 독립적으로 방향족 용매, 지방족 용매, 할로겐화 용매, 극성 비양성자성 용매 및 에테르성 용매로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다.

[0355] 또 다른 실시양태에서, 단계 A의 용매는 방향족 용매, 지방족 용매, 할로겐화 용매, 극성 비양성자성 용매, 에스테르 용매 및 에테르성 용매로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단계 A의 용매는 에틸 아세테이트 및 헵탄으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다.

[0356] 단계 A의 또 다른 실시양태에서, 반응 혼합물은 디메틸아미노 피리딘 (DMAP)를 포함한다.

[0357] 한 실시양태에서, 단계 B의 용매는 방향족 용매, 지방족 용매, 극성 비양성자성 용매 및 에테르성 용매로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 제1 및 제2 용매는 독립적으로 THF 및 헥산으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 제1, 제2 및 제3 용매는 존재할 경우에 독립적으로 THF 및 헥산으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다.

[0358] 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제1 용매는 THF이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제2 용매는 헥산이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제3 용매는 헥산이다.

[0359] 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 제1 염기는 탄화수소, 암모니아, 아민, 알콜 및 디히드로젠의 공액 염기로부터 선택된다. 이러한 염기의 비제한적 예는 n-부틸리튬, n-헥실리튬, 수소화나트륨, 3급 부틸 염화마그네슘, 리튬 아마이드, 리튬 이소프로폭시드 및 리튬 디이소프로필아미드를 포함한다. 다른 이러한 염기는 당업자에게 공지되어 있다. 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제1 염기는 리튬 아마이드, 리튬 디알킬아미드, 리튬 알콕시드 및 부틸

리튬의 이성질체로부터 선택된 하나 이상의 염기를 포함한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제1 염기는 리튬 아미드를 포함한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제1 염기는 리튬 아미드 및 리튬 이소프로폭시드를 포함한다.

- [0360] 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 제2 및 제3 염기는 탄화수소의 공액 염기로부터 선택된다. 이러한 염기의 비제한적 예는 n-부틸리튬, n-헥실리튬 및 3급 부틸 염화마그네슘을 포함한다. 다른 이러한 염기는 당업자에게 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 단계 B의 제2 및 제3 염기는 존재할 경우에 부틸리튬의 이성질체 및 그리냐르 시약으로부터 선택된다. 그리냐르 시약의 비제한적 예는 3차 부틸 염화마그네슘을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제2 및 제3 염기는 존재할 경우에 n-부틸리튬이다.
- [0361] 단계 B의 제2 및 제3 염기가 B2의 할로젠 원자의 유기금속 시약의 금속 원자로의 교환을 촉진하는 유기금속 시약을 이해할 것이다.
- [0362] 특정한 실시양태에서, 단계 B의 제1 염기는 리튬 아미드 및 리튬 이소프로폭시드를 포함하고, 단계 B의 제2 염기는 n-부틸리튬이고, 단계 B의 제3 염기는 n-부틸리튬이다. 바람직한 실시양태에서, n-부틸리튬의 첨가는 -75 °C보다 더 낮은 온도에서 수행된다.
- [0363] 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 봉산 유도체는 트리아소프로필보레이트이다.
- [0364] 또 다른 실시양태에서, 단계 B의 알콜 첨가제는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, n-부탄올, 2-부탄올 및 t-부탄올로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 알콜 첨가제는 2-프로판올이다.
- [0365] 바람직한 실시양태에서, 단계 B의 제1 용매는 테트라히드로푸란을 포함하고, 단계 B의 제1 염기는 리튬 아미드를 포함하고, 단계 B의 제2 및 제3 용매는 헥산이고, 단계 B의 제2 및 제3 염기는 n-부틸리튬이다. 유리하게는, n-부틸리튬, 트리아소프로필보레이트, n-부틸리튬 및 트리아소프로필보레이트의 순차 첨가는 부산물 양의 감소를 유발한다.
- [0366] 단계 B의 또 다른 실시양태에서, B3의 제조 방법은 B3의 보론산 또는 보레이트 에스테르 모이어티를 트리플루오로보레이트 염으로 전환시키는 추가적 단계를 포함한다.
- [0367] 한 실시양태에서, 단계 C의 용매는 방향족 용매, 지방족 용매, 할로겐화 용매, 극성 비양성자성 용매, 에스테르 용매, 에테르성 용매 및 물로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단계 C의 용매는 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 2-메틸-테트라히드로푸란 및 물로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 단계 C의 용매는 디메톡시에탄 및 물을 포함한다.
- [0368] 또 다른 실시양태에서, 단계 C의 염기는 아세테이트, 포스페이트 및 카르보네이트로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 단계 C의 염기는 탄산칼륨이다.
- [0369] 또 다른 실시양태에서, 단계 C의 촉매는 팔라듐을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 C의 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 단계 C의 팔라듐 촉매는 Pd(OAc)₂를 포스핀 리간드와 결합시킴으로써 형성된다. 적합한 포스핀 리간드는 당업자에게 공지되어 있고; 비제한적 예는 트리페닐포스핀 및 트리스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)포스핀을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 단계 C의 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)이다.
- [0370] 단계 C의 또 다른 실시양태에서, 화학식 B3의 화합물은 반응 과정에 걸쳐 반응 혼합물에 일정하게 첨가된다.
- [0371] 한 실시양태에서, 단계 D의 용매는 방향족 용매, 지방족 용매, 할로겐화 용매, 극성 비양성자성 용매, 에스테르 용매, 에테르성 용매 및 물로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 단계 D의 용매는 물이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 단계 D의 용매는 디옥산이다.
- [0372] 단계 D에서, R⁵C(=O)- 모이어티의 제거는 또한 상기 모이어티의 수소 원자로의 대체를 포함한다. R⁵C(=O)- 모이어티의 제거는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법의 비제한적 예는 산-, 염기- 및 금속-매개 반응을 포함한다. 이러한 방법의 특정한 예는 산-매개 가수분해이다. 단계 D의 한 실시양태에서, R⁵C(=O)- 모이어티 제거용 시약은 산, 염기 및 금속 촉매로부터 선택된다. 단계 D의 특정한 실시양태에서, R⁵C(=O)- 모이어티 제거용 시약은 염산이다. 단계 D의 또 다른 특정한 실시양태에서, R⁵C(=O)- 모이어티 제거용 시약은 황산이다.
- [0373] 특정 실시양태에서, 단계 A-D는 독립적으로 본원의 실시예에 상세설명된 바와 같이 추가적 단계 또는 절차 (예

를 들어, 반응 부산물의 제거, 또는 반응 생성물의 후처리, 단리 또는 정제를 위한 단계 또는 절차)를 포함한다.

[0374] 특정 실시양태에서, 단계 A-D는 공정 단계 d)로 이어질 수 있다.

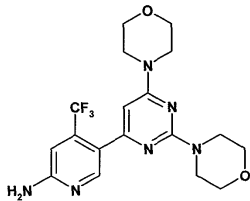
[0375] 숙련자는 바람직한 결과를 수득하기 위해 유리하게 변경될 수 있는 상기 방법의 여러 파라미터를 인지할 것이다. 이러한 파라미터는 예를 들어 반응 성분 및 용매의 정제의 방법 및 수단; 상기 반응 성분 및 용매의 반응 혼합물에서의 첨가 순서; 상기 반응 성분 및 용매의 반응의 지속시간; 상기 반응 동안 반응 성분 및 용매의 교반, 혼합 또는 진탕 온도 및 속도를 포함한다.

[0376] 단계 A-D (또한 특정한 공정 단계 포함)에 의해 구체화된 방법이 하기 기준 중 하나 이상을 만족시키는 것으로 밝혀졌다: 화학식 5의 화합물의 공지된 제조 방법과 비교시, 더 안전하고; 더 간단하고; 더 수율이 높고; 더 경제적이다. 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 이를 상업적 제조에 적합하게 하면서 규모확장성인 것으로 여겨진다.

[0377] 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민의 고체 형태

[0378] 다른 측면에서, 본 발명은 피리미딘 유도체 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 ("화합물 A" 또는 "화학식 A의 화합물"), 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 및 용매화물의 특정한 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태, 및 이러한 특정한 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의 형성 방법에 관한 것이다.

[0379] <화학식 A>



[0380]

[0381] 놀랍게도, 화학식 A의 화합물 및 그의 염의 고체 형태가 이들을 화학식 A의 화합물 및 그의 염을 포함하는 제약 조성물의 제조에 특히 적합하게 하는 특히 유의한 약동학적 특성을 보유한다는 것이 밝혀졌다. 구별되는 결정 형태는 상이한 물리적 특성, 예컨대 용점, 흡습성, 용해도, 유동 특성 또는 열역학적 안정성을 갖고, 따라서 구별되는 결정 형태는 특정 용도 또는 측면, 예를 들어 약물 제조 방법에서의 또는 구별되는 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 연고 또는 용액에서의 중간체로서의 용도에 대해 가장 적합한 형태의 선택을 허용한다.

[0382] 화합물 A는 W02007/084786 (그 내용은 본원에 참고로 포함됨)에서 최초로 기재되었다. 화합물 A는 PI3K (포스포타티딜이노시톨 3-키나제)의 억제제이고, 생화학적 뿐만 아니라 세포 검정에서 AKT의 인산화를 조절한다. 따라서, 화합물 A 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 PI3K에 의존적인 질환의 예방, 개선 또는 치료에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 화합물 A의 유리 염기는 무수물 및 수화물을 비롯한 하나 이상의 다형체 형태로서 존재하는 고체 형태일 수 있다. 화합물 A의 모노히드로클로라이드 염은 무수물, 수화물 및 용매화물을 비롯한 하나 이상의 다형체 형태로서 존재하는 고체 형태일 수 있다. 이러한 다형체 형태 (대안적으로 다형체 형태 또는 결정 형태로서 당업계에 공지됨)는 그의 X선 분말 회절 패턴, 분광분석적, 이화학적 및 약동학적 특성 뿐만 아니라 그의 열역학 안정성에 있어서 상이하다.

[0383] 본 발명에 이르러 놀랍게도 특정 조건 하에서 화합물 A, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 신규한 특정한 고체 형태가 발견될 수 있음이 밝혀졌고, 이들은 하기에 기재되고, 유리한 유용성 및 특성을 갖는다. 여러가지 이유 때문에 고체 화합물 A, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 다양한 다형체 형태로의 접근이 바람직하다. 예를 들어, 구별되는 다형체 형태는 결정화시 구별되는 불순물을 혼입할 수 있으며, 즉, 화합물 A의 반수화물 형태에 혼입되는 불순물이 화합물의 무수 다형체 형태 A 내로 반드시 혼입되지는 않는다. 화합물 A의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 A 또는 B 내로 혼입된 불순물은 또한 다형체 형태 S_A, S_B, S_C, S_D 또는 S_E 내에 반드시 혼입되지는 않는다. 따라서, 화합물 A의 구별되는 다형체 형태의 반복 제조는 최종 수득되는 형태의 순도를 증가시키기 위해 이용될 수 있다. 추가로, 구별되는 다형체 형태는 상이한 물리적 특성, 예컨대 용점, 흡습성, 용해도, 유동 특성 또는 열역학 안정성을 나타낼 수 있

고, 따라서 구별되는 다형체 형태는 주어진 용도 또는 측면, 예를 들어 약물 제조 방법에서, 구별되는 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 연고 또는 용액에서, 또는 최적의 약동학적 특성을 갖는 약물 형태의 제조에서 중간체로서의 용도에 가장 적합한 형태의 선택을 허용한다.

- [0384] 따라서, 한 측면에서, 화학식 A의 화합물, 또는 화학식 A의 화합물의 수화물, 또는 화학식 A의 화합물의 염, 또는 화학식 A의 화합물의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태가 본원에서 제공된다.
- [0385] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 화합물 A의 다형체 형태 H_A 이다. 다형체 형태 H_A 는 반수화물이고, 도 4의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 H_A 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0386] 한 실시양태에서, 다형체 형태 H_A 는 각도 $19.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $18.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 H_A 는 각도 $15.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $16.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 형태 H_A 는 각도 $7.7^\circ \pm 0.3^\circ$, $22.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $22.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 H_A 는 각도 $19.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $18.7^\circ \pm 0.3^\circ$, $15.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $16.7^\circ \pm 0.3^\circ$, 및 $7.7^\circ \pm 0.3^\circ$, $22.0^\circ \pm 0.3^\circ$, 및 $22.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 다형체 형태 H_A 는 실질적으로 도 4 및 표 1에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0387] 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 A가 유리 염기 또는 모노히드로클로라이드 1수화물보다 더 낮은 수분 흡수를 나타낸다는 것이 발견되었다. 실험에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 A는 25°C 및 92% 이하의 상대 습도에서 0.1% 미만의 최대 수분 흡수를 나타내었다. 화학식 A의 화합물의 반수화물 다형체 형태 H_A 는 25% 상대 습도에서 1.9%의 수분 흡수를 나타내었고, 화학식 A의 화합물의 무수 다형체 형태 A는 85% 상대 습도에서 8.9%의 수분 흡수를 나타내었고, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 1수화물은 75% 상대 습도에서 4.4%의 수분 흡수 및 95% 상대 습도에서 4.9%의 수분 흡수를 나타내었다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 A는 놀랍게도 단지 약간 흡습성이고, 따라서 내인성 화학 분해의 위험을 최소화하면서 안정한 제제를 제공한다.
- [0388] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 화합물 A의 무수 다형체 형태 A이다. 무수 다형체 형태 A는 도 5의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 무수 다형체 형태 A는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0389] 한 실시양태에서, 무수 다형체 형태 A는 각도 $14.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $10.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 무수 다형체 형태 A는 각도 $17.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $21.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 무수 다형체 형태 A는 각도 $14.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $10.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $21.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 무수 다형체 형태 A는 실질적으로 도 5 및 표 2에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0390] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 1수화물은 다형체 형태 H_a 를 갖는다. 다형체 형태 H_a 는 도 6의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 H_a 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0391] 한 실시양태에서, 다형체 형태 H_a 는 각도 $9.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $15.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 H_a 는 각도 $7.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $18.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 H_a 는 각도 $9.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $15.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $7.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 18.6°

+/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 Ha는 실질적으로 도 6 및 표 3에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0392] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 A를 갖는다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 무수물이고, 도 7의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:

[0393] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 각도 9.9° +/- 0.3° 및 20.0° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 각도 18.0° +/- 0.3 및 20.7° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 각도 8.8° +/- 0.3 및 25.0° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 각도 9.9° +/- 0.3° 및 20.0° +/- 0.3° , 18.0° +/- 0.3 및 20.7° +/- 0.3° , 및 8.8° +/- 0.3 및 25.0° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A는 실질적으로 도 7 및 표 4에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0394] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 B를 갖는다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 무수물이고, 도 8의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:

[0395] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 각도 18.7° +/- 0.3° 및 21.8 +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 각도 18.3° +/- 0.3 및 20.1° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 각도 16.7° +/- 0.3 및 26.8° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 각도 18.7° +/- 0.3° 및 21.8° +/- 0.3° , 18.3° +/- 0.3 및 20.1° +/- 0.3° , 및 16.7° +/- 0.3 및 26.8° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B는 실질적으로 도 8 및 표 5에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0396] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 S_A를 갖는다. 다형체 형태 S_A는 용매화물이고, 도 9의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 S_A는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:

[0397] 한 실시양태에서, 다형체 형태 S_A는 각도 16.6° +/- 0.3° 및 28.4° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_A는 각도 15.2° +/- 0.3 및 22.4° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 실시양태에서, 다형체 형태 S_A는 각도 14.8° +/- 0.3 및 23.8° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_A는 각도 16.6° +/- 0.3° 및 28.4° +/- 0.3° , 15.2° +/- 0.3 및 22.4° +/- 0.3° , 및 14.8° +/- 0.3 및 23.8° +/- 0.3° 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 다형체 형태 S_A는 실질적으로 도 9 및 표 6에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0398] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 S_B를 갖는다. 다형체 형태 S_B는 용매화물이고, 도 10의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성

되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 S_B 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:

- [0399] 한 실시양태에서, 다형체 형태 S_B 는 각도 $19.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_B 는 각도 $14.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $23.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_B 는 각도 $19.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $14.8^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $23.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_B 는 실질적으로 도 10 및 표 7에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0400] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 S_C 를 갖는다. 다형체 형태 S_C 는 용매화물이고, 도 11의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 S_C 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0401] 한 실시양태에서, 다형체 형태 S_C 는 각도 $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $20.0^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_C 는 실질적으로 도 11 및 표 8에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0402] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 S_D 를 갖는다. 다형체 형태 S_D 는 용매화물이고, 도 12의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 S_D 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0403] 한 실시양태에서, 다형체 형태 S_D 는 각도 $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $23.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_D 는 각도 $8.1^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_D 는 각도 $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $23.5^\circ \pm 0.3^\circ$, 및 $8.1^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_D 는 실질적으로 도 12 및 표 9에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0404] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드는 다형체 형태 S_E 를 갖는다. 다형체 형태 S_E 는 용매화물이고, 도 13의 X선 분말 회절 패턴을 포함하나 이에 반드시 제한되지는 않는, 분석적 측정으로부터 생성되는 하나 이상의 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다. 다형체 형태 S_E 는 또한 하나 이상의 하기 특징적인 신호를 참조하여 정의될 수 있다:
- [0405] 한 실시양태에서, 다형체 형태 S_E 는 각도 $4.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_E 는 각도 $7.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_E 는 각도 $4.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $17.6^\circ \pm 0.3^\circ$, 및 $8.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 및 $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 에서 도 2-세타로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 S_D 는 실질적으로 도 13 및 표 10에 따른 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0406] 한 실시양태에서, 다형체 형태 A는 1 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 A는 0.5 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 A는 0.1 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다.
- [0407] 용어 "본질적으로 순수한"은 본 발명의 문맥에서 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정의 적어도 90, 바람직하게는 적어도 95, 및 가장 바람직하게는 적어도 99 중량%가 본 발명에 따른 특정한 결정 형태로 존재함을 의미하는 것으로 이해된다.

- [0408] 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정 형태가 본질적으로 도면 중 하나에 개략화된 바와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "실질적으로"는 상기 도에 도시된 다이어그램의 적어도 주요 선들, 즉 다이어그램 내의 가장 강한 선과 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대적 선 강도를 갖는 것들이 존재해야 함을 의미한다.
- [0409] 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정 형태는 실질적으로 도면 중 하나에 개략화된 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.
- [0410] 실시예에 기재된 바와 같이 수득가능한 화학식 A의 화합물, 또는 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태가 특히 매우 바람직하다. 본 발명에 따른 용어 "고체 형태"는 결정질 형태를 포함한다. 바람직한 고체 형태는 결정질 형태이다.
- [0411] 본 발명은 또한 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 특정한 고체 형태가 형성되는 정밀한 조건은 여기서 경험적으로 결정될 수 있고, 수많은 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 5의 화합물의 제조 방법을 포함하며 본원의 실시예 4 내지 12에 기재된 추가적 조건을 이용하는데 실제로 적합하다.
- [0412] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 PI3K의 활성화에 의해 매개되는, 예컨대 상기 나타낸 상태, 장애 또는 질환의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 화학식 A의 화합물 또는 그의 모노히드로클로라이드 염의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 PI3K의 활성화에 의해 매개되는, 예컨대 상기 나타낸 상태, 장애 또는 질환의 치료 방법을 제공한다. 이러한 치료를 위해 사용될 수 있는 화학식 A의 화합물 또는 그의 모노히드로클로라이드 염의 고체 형태는 본원에 기재된 것들을 포함하며, 화학식 A의 화합물의 다형체 형태 H_A 및 무수 형태 A, 및 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 Ha, 형태 A, 형태 B, 형태 S_A, 형태 S_A, 형태 S_B, 형태 S_C, 형태 S_D 및 형태 S_E를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화학식 A의 화합물의 다형체 형태 H_A 및 무수 형태 A, 및 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 Ha, 형태 A, 및 형태 B S_E가 바람직하다. 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 형태 A가 가장 바람직하다.
- [0413] 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태는 바람직하게는 세포 증식성 질환, 예컨대 PI3K에 의해 매개되는 중앙 및/또는 암성 세포 성장의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물은 인간 또는 동물 (예를 들어, 무린) 암, 예컨대 예를 들어 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장 선종의 치료에 유용하다.
- [0414] 한 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료에서의 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A의 용도에 관한 것이다.
- [0415] 본 발명은 특히 본원에서 언급된 상기 질환 중 하나의 치료에서, 또는 이러한 치료가 필요한 대상체에서 그의 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 A에 관한 것이다.
- [0416] 한 실시양태에서, 본 발명은 PI3K에 의해 매개되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 결정질 화학식 A의 화합물 또는 그의 모노히드로클로라이드 염, 특히 모노히드로클로라이드 염의 형태 A의 용도에 관한 것이다. 용도의 한 실시양태에서, 장애는 세포 증식성 질환, 예컨대 상기 열거된 장애이다.
- [0417] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한, 결정질 화학식 A의 화합물 또는 그의 모노히드로클로라이드 염, 특히 모노히드로클로라이드 염의 형태 A 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제의 용도에 관한 것이다.
- [0418] 본 발명은 또한 상기 질환을 앓는 인간을 비롯한 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이고, 여기서 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의, 관련 질환에 대해 유효한 양, 특히 항증식성 효능을 갖는 양이 상기 치료가 필요한 온혈 동물에게 투여된다.

- [0419] 본 발명의 문맥내의 "치료하는"은 장애 또는 질환과 연관된 증상의 개선, 또는 이들 증상의 추가 진행 또는 악화의 중지, 또는 질환 또는 장애의 방지 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, PI3K의 억제제가 필요한 환자를 치료하는 맥락에서, 성공적인 치료는 종양 또는 질환에 걸린 조직을 영양공급하는 모세관의 증식 감소, 암성 성장 또는 종양, 모세관 증식 또는 질환에 걸린 조직과 관련된 증상의 개선, 모세관 증식의 정지, 또는 암과 같은 질환 진행 또는 암성 세포 성장의 정지를 포함할 수 있다. 또한, 치료는 본 발명의 제약 제제를 다른 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 제약 제제는 수술 절차 및/또는 방사선 요법 이전, 수술 절차 및/또는 방사선 요법 동안 또는 수술 절차 및/또는 방사선 요법 이후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 안티센스 및 유전자 요법에서 사용되는 것들을 비롯한 다른 항암 약물과 함께 투여될 수 있다.
- [0420] 본원에 사용된 "치료하다" 및 "치료"는 "제한하는" 및 "치료하는"과 교환가능한 용어이고, 본원에 사용된 바와 같이, 방지적 (예를 들어 예방적) 치료 및 고식적 치료, 및 방지적 치료 또는 고식적 치료를 제공하는 활동을 포함한다.
- [0421] 용어 "PI3K-매개 장애" 및 "PI3K에 의해 매개되는 장애"는 PI3K의 억제에 의해 유익하게 치료될 수 있는 장애를 지칭한다.
- [0422] 용어 "세포 증식성 질환"은 예를 들어 암, 종양, 증식증, 재협착, 심장 비대증, 면역 장애 및 염증을 비롯한 질환을 지칭한다.
- [0423] 용어 "암"은 PI3K의 억제에 의해 유익하게 치료될 수 있는 암 질환, 예컨대 예를 들어 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장 선종을 지칭한다.
- [0424] 본원에 기재된 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태는 안정한 제약 투여 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본원에 언급된 질환 중 하나의 치료를 위한 양, 특히 치료 유효량의 화학식 A의 화합물, 그의 수화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 다른 제약상 허용되는 부형제, 담체, 충전제, 희석제 등과 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0425] 본원에 사용된 언어 "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물, 예를 들어, 인간에게 제약으로서 투여되는 경우에, 이들은 그 자체로, 또는 예를 들어 0.1% 내지 99.9% (보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0426] 화합물은 단독으로, 또는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 조성물로 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은, 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화되는, 본원에 기재된 치료 유효량의 포스포티딜이노시톨 3-키나제 억제제 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 비독성의 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제화 보조제를 의미한다. 제약상 허용되는 담체로 작용할 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일; 홍화 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 비함유수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 및 포스페이트 완충 용액, 뿐만 아니라 다른 비독성의 적합성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘이고, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 향산화제가 또한 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다. 다른 적합한 제약상 허용되는 부형제는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991]에 기재되어 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0427] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 향산화제가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0428] 제약상 허용되는 향산화제의 예는 수용성 향산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산

나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α -토코페롤 등; 및 금속 킬레이트제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

- [0429] 본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로, 설하로, 에어로졸화 또는 흡입 스프레이에 의해, 직장으로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 협측으로 또는 국소로, 목적하는 바에 따라 통상적인 비독성의 제약상 허용되는 담체, 아주 반트 및 비히클을 함유하는 투여량 단위 제제로 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 투여, 예컨대 경피 패치 또는 이온영동 장치의 사용을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0430] 제제화 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)]에 개시되어 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 제약 조성물은, 멸균 비발열원성 액체 용액 또는 현탁액, 코팅 캡슐, 좌제, 동결건조 분말, 경피 패치, 또는 당업계에 공지된 다른 형태일 수 있다.
- [0431] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 예를 들어 1,3-프로판디올 또는 1,3-부탄디올 중의 용액과 같이 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 특히 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완하성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제 제제에서의 용도가 밝혀졌다. 주사가능한 제제는 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.
- [0432] 약물의 효과를 연장하기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 저속화하는 것이 바람직하다. 이것은 수용해도가 불량한 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 따라서, 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 좌우되며, 이는 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는, 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁화 시킴으로써 달성될 수 있다. 주사가능한 데포 형태는, 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능한 제제는 또한 해당 약물을 신체 조직과 상용가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획함으로써 제조될 수 있다.
- [0433] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제이며, 이것은 주위 온도에서 고체이지만 체온에서는 액체여서, 직장강 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출한다.
- [0434] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 진분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 과라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0435] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제로 사용될 수 있다.
- [0436] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 제약 제제화 분야에 널리 공지된 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 유백화제를 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분

에서 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0437] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와의 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 제약 제제화 분야에 널리 공지된 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상의 관행에 따라 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 유백화제를 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하거나 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0438] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, EtOAc, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 또한 포함할 수 있다.

[0439] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 경우에는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제 등은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0440] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 활성 화합물 이외에도, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0441] 본 발명의 조성물은 또한 전달을 위해 액체 에어로졸 또는 흡입성 건조 분말로서 제제화될 수 있다. 액체 에어로졸 제제는 대부분 말단 및 호흡 기관세지에 전달될 수 있는 입자 크기로 분무될 수 있다.

[0442] 본 발명의 에어로졸화 제제는 에어로졸 형성 장치, 예컨대 제트 진동식 다공성 플레이트 또는 초음파 네블라이저, 바람직하게는 대부분 1 내지 5 μm 의 질량 중앙 평균 직경을 갖는 에어로졸 입자를 형성하기 위해 선택되는 장치를 이용하여 전달될 수 있다. 추가로, 제제는 바람직하게는 균형잡힌 오스몰농도 이온 강도 및 클로라이드 농도, 및 유효 용량의 본 발명의 화합물을 감염 부위에 전달할 수 있는 가장 작은 에어로졸화가능 부피를 갖는다. 추가로, 에어로졸화 제제는 바람직하게는 기도의 기능을 음성적으로 손상시키지 않고 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.

[0443] 본 발명의 에어로졸 제제의 투여에 적합한 에어로졸화 장치는, 예를 들어 제트 진동식 다공성 플레이트, 초음파 네블라이저 및 가압 건조 분말 흡입기를 포함하며, 이들은 본 발명의 제제를 대부분 1-5 μm 크기 범위의 에어로졸 입자 크기로 분무할 수 있다. 본 출원에서 대부분, 적어도 70%, 그러나 바람직하게는 90% 초과와 모든 발생된 에어로졸 입자가 1-5 μm 범위 내에 있음을 의미한다. 제트 네블라이저는 액체 용액을 에어로졸 액적으로 부수는 공기 압력에 의해 작동한다. 진동식 다공성 플레이트 네블라이저는 빠르게 진동하는 다공성 플레이트에 의해 생성되는 음파 진공을 이용하여 용매 소적을 다공성 플레이트를 통해 압출시킴으로써 작동한다. 초음파 네블라이저는 액체를 소형 에어로졸 액적으로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 다양한 적합한 장치, 예컨대 예를 들어, 에어로넵(AERONEB) 및 에어로도즈(AERODOSE) 진동식 다공성 플레이트 네블라이저 (에어로넵, 인크.(AeroGen, Inc.), 캘리포니아주 서니베일), 사이드스트림(SIDESTREAM) 네블라이저 (메딕-에이드 리미티드 (Medic-Aid Ltd.), 잉글랜드 웨스트 서섹스), 파리 엘씨(PARI LC) 및 파리 엘씨 스타(PARI LC STAR) 제트 네블라이저 (파리 레스피레이터리 이큅먼트, 인크.(Pari Respiratory Equipment, Inc.), 버지니아주 리치몬드), 및 에어로소닉(AEROSONIC) (드빌비스 메디지니셰 프로독테 (도이칠란트) 게엠베하(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH), 독일 하이덴) 및 울트라에어(ULTRAAIRE) (옴론 헬스케어, 인크.(Omron Healthcare, Inc.), 일리노이주 버논 힐스) 초음파 네블라이저가 이용가능하다.

- [0444] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 화합물 이외에도 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이러한 물질의 혼합물을 함유할 수 있는 국소 분말 및 스프레이로서 사용하기 위해 제제화될 수 있다. 스프레이는 추가로 통상의 추진제, 예컨대 클로로플로오로히드로카본을 함유할 수 있다.
- [0445] 경피 패치는, 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 상기 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 속도는 속도 제어 막을 제공함으로써 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 성분으로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 단일층 또는 다중층 수화 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는, 임의의 비독성의 생리학상 허용되고 대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에도 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 천연 및 합성 둘 다의 인지질 및 포스파티딜 콜린 (레시틴)이다. 리포솜의 형성 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 문헌 [Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq] 을 참조한다.
- [0446] 본 발명의 화합물의 유효량은 일반적으로 본원에 기재된 임의의 검정에 의해, 당업자에게 공지된 다른 PI3K 활성 검정에 의해, 또는 암 증상의 억제 또는 완화의 검출에 의해 PI3K 활성을 검출가능하게 억제하기에 충분한 임의의 양을 포함한다. 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 치료하려는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준은, 사용된 구체적인 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이상태, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 요법을 받는 특정한 질환의 중증도를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 통상의 실험에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 이는 보통의 임상상의 기술 및 판단 내에 있다.
- [0447] 본 발명의 치료 방법에 따르면, 환자, 예컨대 인간 또는 하등 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 목적하는 결과를 달성하기 위해 필요한 그러한 양으로 및 그러한 시간 동안 투여함으로써, 환자, 예컨대 인간 또는 하등 포유동물에서 종양 성장이 감소 또는 방지된다. 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비로 종양 성장을 치료하기에 충분한 양을 화합물의 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용은 합리적인 의학적 판단의 범주 내에서 담당의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 구체적인 치료 유효 용량 수준은 치료하려는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적인 화합물의 활성; 사용되는 구체적인 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이상태; 사용된 구체적인 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적인 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의료 업계에 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0448] 본 발명의 목적을 위해, 치료 유효 용량은 일반적으로 단일 또는 분할 용량으로 숙주에게 투여되는 총 1일 용량 일 것이고, 이는 예를 들어, 1일 0.001 내지 1000 mg/체중 kg, 보다 바람직하게는 1일 1.0 내지 30 mg/체중 kg 의 양일 수 있다. 투여량 단위 조성물은 1일 용량을 구성하는 그의 약수의 양을 함유할 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 치료 요법은 상기 치료가 필요한 환자에게 1일 약 10 mg 내지 약 2000 mg의 본 발명의 화합물 (들)을 단일 또는 다중 용량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0449] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 통상적으로는 주사에 의한 투여를 의미하고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0450] 이들 화합물은 요법을 위해서 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어 경구로, 비강에 (예를 들어 스프레이로서), 직장으로, 질내로, 비경구로, 너조내로 및 국소로 (분말, 연고 또는 점적제로서), 예를 들어 협측으로 및 설하로 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0451] 목적하는 경우에 약리 활성 물질을 추가로 함유할 수 있는 본 발명의 제약 제제는 그 자체로 공지된 방식, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조되며, 약 1% 내지 100%, 특히 약 1% 내지 약 20%의 활성 물질 또는 물질들을 함유한다.

[0452] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 A의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염, 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0453] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 키트가 제공된다. 대표적인 키트는 본 발명의 PI3K 억제제 화합물 (예를 들어, 화학식 5의 화합물), 및 화합물의 PI3K 억제량의 투여에 의해 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 지침서를 비롯한 패키지 삽입물 또는 다른 표지를 포함한다.

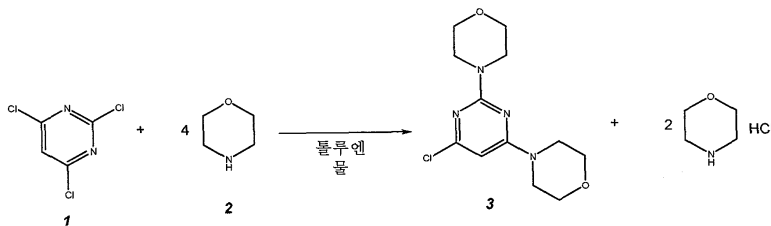
[0454] 본원에 사용된 용어 "키트"는 제약 조성물을 함유하기 위한 용기를 포함하고, 또한 분할된 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함할 수 있다. 용기는 당업계에 공지된 임의의 통상의 형상 또는 형태일 수 있으며, 이는 제약상 허용되는 물질, 예를 들어 종이 또는 카드보드 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지, 재밀봉가능한 백 (예를 들어, 상이한 용기 내로의 배정을 위해 정제의 "리필"을 유지하기 위해), 또는 개별 용량이 치료 계획에 따라 압출되는 블리스터 팩으로 제조된다. 사용되는 용기는 포함되는 정확한 투여 형태에 따라 좌우될 수 있고, 예를 들어 통상의 카드보드 박스는 일반적으로 액체 현탁액을 보유하는데 사용되지 않는다. 1 개 초과 용기가 단일 패키지로 함께 사용되어 단일 투여형으로 판매될 수 있다는 것이 실현가능하다. 예를 들어, 정제는 병에 함유될 수 있으며, 이는 결국 박스 내에 함유된다.

[0455] 본 발명의 키트는 또한 PI3K 억제제 이외에도 하나 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 추가의 화합물은 또 다른 PI3K 억제제, 또는 암, 혈관신생 또는 종양 성장의 치료에 유용한 또 다른 화합물이다. 추가의 화합물은 PI3K 억제제와 동일한 투여 형태로 또는 상이한 투여 형태로 투여될 수 있다. 마찬가지로, 추가의 화합물은 PI3K 억제제와 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0456] 실시예

[0457] 하기 실시예는 본 발명의 범위의 비제한적으로 본 발명을 설명한다. 본 발명이 본원에 설명된 실시양태를 제한하지는 않지만, 본 개시내용의 범주 내에 있는 그의 모든 이러한 형태를 포괄하는 것으로 이해된다.

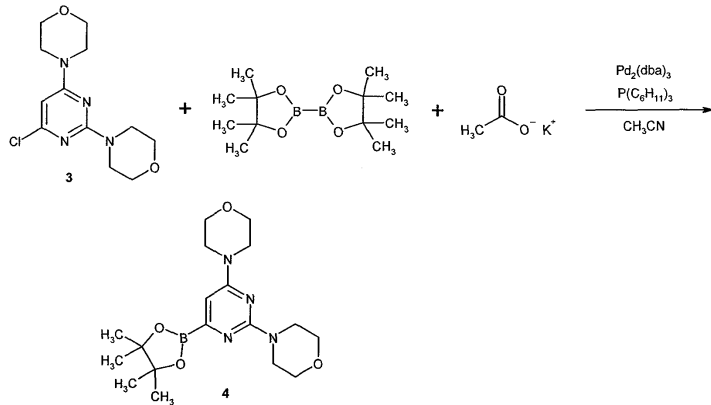
[0458] 실시예 1: 4,4'-(6-클로로피리미딘-2,4-디일)디[모르폴린] (3)



[0459]

[0460] 툴루엔 95.2 g (110 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 1의 22 g (0.12 mol)의 용액을 제조하고, 이를 125 mL 첨가 깔때기에 충전시켰다. 응축기, 가열 맨틀, 열전대, 125 mL 첨가 깔때기, 기계식 교반기 및 질소 유입구 / 출구를 갖춘 질소-플러싱된 500 mL 둥근 바닥 4-목 플라스크를 모르폴린 2의 62.7 g (63 mL, 0.72 mol), 툴루엔 95.2 g (110 mL) 및 물 44 g (44 mL)으로 충전시켰다. 1의 툴루엔 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 83 ± 3°C로 가열하였다. 83 ± 3°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 체크하였다. 30 ± 3°C로 냉각시켰다. 2-상 혼합물을 1L 분리 깔때기에 옮겼다. 상을 분리하였다. 유기 상 (상부)을 200 mL (2 x 100 mL)의 따뜻한 (30°C) 물로 2회 세척하였다. 각각의 세척 후에 상을 분리하였다. 유기 (상부) 상을 응축기, 가열 맨틀, 열전대, 125 mL 첨가 깔때기, 기계식 교반기 및 질소 유입구 / 출구를 갖춘 500 mL 반응 플라스크에 다시 옮겼다. 교반하고, 50.0 mL의 10.0 N 수성 염산 용액을 첨가하였다. 용액을 53 ± 3°C로 가열하고, 12 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 체크하였다. 22 ± 3°C로 냉각시켰다. 2-상 혼합물을 1L 분리 깔때기로 옮겼다. 상을 분리하였다. 수성 (하부) 상을 냉각조, 열전대, 첨가 깔때기, pH 프로브, 기계식 교반기 및 질소 유입구 / 출구를 갖춘 500 mL 둥근 바닥 4-목 플라스크에 옮겼다. 교반하고, 0 ± 3°C로 냉각시켰다. 85.0 g의 25% 수성 수산화나트륨 용액을 30분에 걸쳐 적가하하면서, 첨가 내내 배치 온도를 10 ± 10°C에서 유지하였다. 20 ± 3°C로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리하였다. 케이크를 3 x 100 mL의 물로 세척하였다. 고체를 24시간 동안 건조시켜 (55°C, 30 mbar), 30.9 g (91.9% 수율)의 3을 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0461] 실시예 2: 4,4'-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2,4-디일)디[모르폴린] (4)



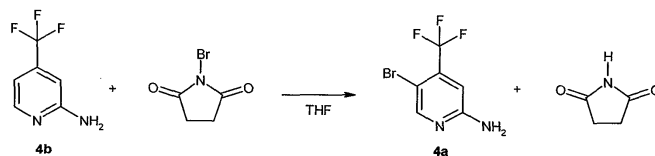
[0462]

[0463]

응축기, 가열 맨틀, 열전대, 고무 격막, 기계식 교반기 및 질소 유입구 / 출구를 갖춘 질소-플러싱된 2 L 둥근 바닥 4-목 플라스크를 4,4'-(6-클로로피리미딘-2,4-디일)디[모르폴린] 3의 100.0 g (0.351 mol) 및 아세토니트릴 943 g (1200 mL)으로 충전시켰다. 교반하고, 60 ± 3°C로 가열하였다. 상기 용액을 배치에 충전시키기 위해 60 ± 3°C에서 유지하였다. 오버헤드 교반기, 응축기, 질소 유입구/출구 및 고무 격막을 갖춘 질소-플러싱된 3 L 반응기를 비스(피나콜레이트)-디보론 115.9 g (0.457 mol), 아세트산칼륨 51.7 g (0.527 mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0) 12.9 g (0.014 mol), 트리스클로헥실포스핀 7.9 g (0.029 mol) 및 아세토니트릴 393 g (500 mL)으로 충전시켰다. 교반하고, 슬러리를 84 ± 3°C (환류)로 가열하였다. 증류물 100 mL를 수집하였다. 따뜻한 3의 아세토니트릴 용액을 연동 펌프를 통해 반응 혼합물을 함유한 3 L 반응기에 30분에 걸쳐 옮기고, 증류물을 계속 수집하였다. 2 L 플라스크를 세척하고, 아세토니트릴 79 g (100 mL)를 갖는 라인을 옮기고, 세척액을 배치로 옮겼다. 증류를 84 ± 3°C에서 유지하고, 증류물 추가 900 mL (배치 부피 ~ 1100 mL)를 수집하였다. 3의 첨가의 출발로부터 2시간 동안 반응 진행을 체크하였다. 반응 혼합물을 70 ± 3°C로 냉각시키고, 톨루엔 693 g (800 mL)을 1 내지 2분에 걸쳐 충전시켰다. 배치는 톨루엔의 첨가에 따라 냉각될 것이다. 반응 혼합물을 50 ± 3°C로 추가 냉각시켰다. 깨끗한 1 L 플라스크에 톨루엔 347 g (400 mL)을 충전시키고, 이를 50°C로 가온하였다. 이것은 케이크 세척액으로서 사용될 것이다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite) 545의 15 g 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 따뜻한 (50°C) 톨루엔 (400 mL)으로 세척하고, 이 세척액을 배치로부터 별도로 수집하였다. 이 세척액을 공정에서 이후의 증류 잔류물에 충전시킬 것이다. 여과물을 3 L 반응기에 다시 옮겼다. 배치 부피 250 mL가 도달할 때까지 배치를 농축시켰다 (25°C 내지 40°C 내부 온도, 50 mbar). 톨루엔 케이크 세척 예비 저장액 (~400 mL)을 충전시키고, 배치 부피 250 mL가 도달할 때까지 배치를 계속 농축시켰다 (37°C 내지 43°C 내부 온도, 50 mbar). 상기 기재된 공정 스티어링 제어를 이용하여 아세토니트릴의 완전 제거를 체크하였다. 50°C로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 헵탄 164 g (240 mL)을 30분에 걸쳐 첨가하면서, 첨가 내내 50°C를 유지하였다. 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 1시간에 걸쳐 23 ± 3°C로 냉각시키고, 상기 온도에서 적어도 1시간 동안 유지하였다. 생성물의 단리를 위해 사용되는 여과용 깔때기를 (수분 방지를 위해) 질소로 덮고, 고체를 신속하게 여과하였다. 필터 케이크를 톨루엔 22 g (25 mL) 및 헵탄 51 g (75 mL)의 혼합물로 2회 세척하였다. 고체를 50°C, 35 mbar에서 16시간 동안 건조시켜 114.4 g (72.7% 보정 수율)의 4를 모래상 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0464]

실시예 3: 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (4a)



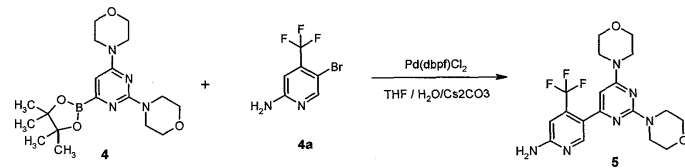
[0465]

[0466]

오버헤드 교반기, 응축기, 질소 유입구/출구 및 고무 격막을 갖춘 질소-플러싱된 3 L 반응기를 N-브로모숙신이미드 (NBS) 112.14 g (0.63 mol) 및 테트라히드로푸란 645 g (725 mL)으로 충전시켰다. 교반하고, 슬러리를 -5 ± 3°C로 냉각시켰다. 열전대, 기계식 교반기 및 질소 유입구 / 출구를 갖춘 질소-플러싱된 1 L 둥근 바닥 4-목 플라스크를 2-아미노-4-(트리플루오로메틸)피리딘 (4b) 97.26 g (0.6 mol) 및 테트라히드로푸란 511 g (575 mL)으로 충전시켰다. 4b를 교반하여 용해시켰다. 4b 용액을 반응기 상의 첨가 깔때기에 옮기고, 용액을

NBS 슬러리에 2시간에 걸쳐 첨가하면서, 첨가 내내 내부 온도 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 1 L 플라스크 및 첨가 깔때기를 테트라히드로푸란 44 g (50 mL)으로 세척하고, 세척액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 30분에 걸쳐 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 가온하였다. 반응 완료를 체크하였다. 물 475 mL 중에 용해시킨 티오황산나트륨 5수화물 24.6 g의 용액을 10분에 걸쳐 충전시킴으로써 켄칭하면서, 첨가 내내 배치 온도를 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 유지하였다. 켄칭 후 1시간 동안 교반하였다. 농축시켜 (내부 온도 = 25°C , 50 mbar) 테트라히드로푸란을 제거하였다. tert-부틸 메틸 에테르 379 g (500 mL)을 첨가하였다. 교반하고, 생성된 용액/현탁액을 $30 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하였다. 추출물을 물 768 g (768 mL) 중에 용해시킨 염화나트륨 32 g의 용액으로 4회 세척하면서 (세척당 4 x 200 mL), 각 세척 후에 상을 분리하였다. 마지막으로, 추출물을 물 150 g (150 mL)으로 세척하였다. 상을 분리하였다. tert-부틸 메틸 에테르 152 g (200 mL)을 충전시켰다. 부피 350 mL로 부분 농축시켰다 ($57 \pm 3^\circ\text{C}$). 50°C 로 냉각시키고, tert-부틸 메틸 에테르 265 g (350 mL)을 첨가하였다. 배치 부피 350 mL가 도달할 때까지 농축을 재개하였다 ($57 \pm 3^\circ\text{C}$). 50°C 로 냉각시키고, tert-부틸 메틸 에테르 265 g (350 mL)을 첨가하였다. 다시, 배치 부피 350 mL가 도달할 때까지 농축을 재개하였다 ($57 \pm 3^\circ\text{C}$). 50°C 로 냉각시키고, tert-부틸 메틸 에테르 103 g (150 mL)을 첨가하여 배치 부피를 500 mL로 상승시켰다. 헵탄 1026 g (1500 mL)을 15분에 걸쳐 충전시키면서, 첨가 내내 $45 \pm 3^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 부피를 천천히 증가시키고, 배치 부피를 1000 mL로 농축시켰다 (내부 온도 = 40°C 내지 50°C). 진공을 방출하고, 배치를 시딩 하였다. 증류를 재개하고, 부피를 (천천히) 추가로 증가시키고, 배치 부피 500 mL로 농축시켰다 (내부 온도 = 25°C 내지 40°C). 생성된 현탁액을 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 저온 (0°C) 헵탄 68 g (100 mL) (30 ppm 옥타스타트(Octastat) 함유)으로 세척하였다. 고체를 16시간 동안 건조시켜 (40°C , 50 mbar), 109.8 g (78.0% 수율)의 4a를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0467] 실시예 4: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 (5)



[0468]

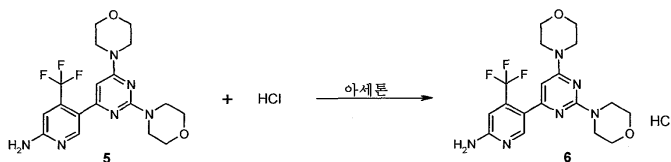
[0469] 열전대, 기계식 교반기, 질소 유입구/출구 및 냉각조를 갖춘 500 mL 둥근 바닥 3-목 플라스크를 탄산세슘 202.8 g (0.622 mol) 및 물 260 g (260 mL)으로 충전시켰다. 교반하고, 생성된 용액을 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 용액을 첨가 깔때기에 옮겼다. 오버헤드 교반기, 응축기, pH 프로브, 질소 유입구/출구 및 500 mL 첨가 깔때기를 갖춘 질소-플러싱된 3 L 반응기를 5-브로모-4-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-아민 4a의 50.0 g (0.207 mol), 4,4'-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2,4-디일]디[모르폴린] 4의 190.9 g (0.456 mol), 1,1'-비스(다-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 6.75 g (0.0103 mol) 및 thf 556 g (625 mL)으로 충전시켰다. 슬러리를 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 수성 탄산세슘 용액을 첨가 깔때기를 통해 1 내지 2분에 걸쳐 슬러리에 첨가하였다. 신속하게 교반하고 (잘 혼합되게 함), 15분에 걸쳐 $45 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 이 온도에서 적어도 30분 동안 유지하였다. 반응 완료를 체크하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상을 분리하였다. THF를 부피 400 mL로 부분 농축시켰다 (25°C , 90 mbar). 이소프로필 아세테이트 654 g (750 mL)을 첨가하고, 진공 증류를 재개하고, 400 mL의 부피로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 610 g (700 mL)을 첨가하고, 교반하고, 셀라이트 25 g 패드를 통해 흐린 용액을 여과하였다. 반응기를 세척하고, 케이크를 이소프로필 아세테이트 87 g (100 mL)으로 여과하고, 세척액을 배치에 첨가하였다. 1 L의 0.125N 수성 N-아세틸-L-시스테인 용액을 첨가하고, $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. 1 L의 0.25N 수성 N-아세틸-L-시스테인 pH = 7 용액을 첨가하고, $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. 다시, 1 L의 0.25N 수성 N-아세틸-L-시스테인 pH = 7 용액을 첨가하고, $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. Si-티올 관능화된 실리카 겔 34.5 g을 충전시키고, 현탁액을 $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 여과하여 실리카 겔을 제거하였다. 1 L의 1N 수성 염산 용액을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 현재 생성물을 함유한 수성 상을 유지하였다. 1N 수성 HCl 용액 500 mL를 첨가하고 15분 동안 교반함으로써 유기 상을 다시 추출하였다. 상을 분리하고, 수성 추출물을 합하였다. 4N 수성 수산화나트륨 용액 ~280 mL를 첨가함으로써 pH를 2.3 ± 0.2 로 조정하였다. Si-티올 관능화된 실리카 겔 17.2 g을 충전시키고, 현탁액을 $50 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 여과하여 실리카 겔을 제거하였다. 배치 온도 $15 \pm 3^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 4N 수성 수산화나트륨 용액 ~75 mL를 천천히 첨가함으로써 pH를 5.0

± 0.2로 조정하였다. 슬러리를 적어도 16시간 동안 22 ± 3°C에서 교반하여 생성물이 완전히 고체화되도록 하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 물 250 g (250 mL)으로 1회 세척하였다. 고체를 16시간 동안 건조시켜 (50°C, 35 mbar), 75 g (89% 수율)의 5를 황갈색 고체로서 수득하였다. 이 절차 후에, 화합물 5는 화학식 A의 화합물의 반수화물 다형체 형태 H_A이다.

[0470] 대안적 절차:

[0471] 열전대, 기계식 교반기, 질소 유입구/출구 및 냉각조를 갖춘 500 mL 둥근 바닥 3-목 플라스크를 탄산세슘 202.8 g (0.622 mol) 및 물 260 g (260 mL)으로 충전시켰다. 교반하고, 생성된 용액을 22 ± 3°C로 냉각시켰다. 용액을 첨가 깔때기에 옮겼다. 오버헤드 교반기, 응축기, pH 프로브, 질소 유입구/출구 및 500 mL 첨가 깔때기를 갖춘 질소-플러싱된 3 L 반응기를 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 4a의 50.0 g (0.207 mol), 4,4' [6(4,4,5,5테트라메틸1,3,2 디옥사보롤란2일)피리미딘2,4디일디[모르폴린] 4의 190.9 g (0.456 mol), 1,1'-비스(다-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 6.75 g (0.0103 mol) 및 테트라히드로푸란 556 g (625 mL)으로 충전시켰다. 슬러리를 22 ± 3°C에서 교반하였다. 수성 탄산세슘 용액을 첨가 깔때기를 통해 슬러리에 1 내지 2분에 걸쳐 첨가하였다. 빠르게 교반하고 (잘 혼합되게 함), 15분에 걸쳐 45 ± 3°C로 가열하고, 이 온도에서 적어도 30분 동안 유지하였다. 반응 완료를 체크하였다. 22 ± 3°C로 냉각시켰다. 상을 분리하였다. THF를 부피 400 mL로 부분 농축시켰다 (25°C, 90 mbar). 이소프로필 아세테이트 654 g (750 mL)을 첨가하고, 진공 증류를 재개하고, 부피 400 mL로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 610 g (700 mL)을 첨가하고, 교반하고, 셀라이트 25 g 패드를 통해 흐린 용액을 여과하였다. 반응기를 세척하고, 케이크를 이소프로필 아세테이트 87 g (100 mL)으로 세척하고, 세척액을 배치에 첨가하였다. 1 L의 0.125N 수성 N-아세틸-L-시스테인 용액을 첨가하고, 60 ± 3°C에서 1시간 동안 교반하였다. 22 ± 3°C로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. 1 L의 0.25N 수성 N-아세틸-L-시스테인 pH = 7 용액을 첨가하고, 60 ± 3°C에서 1시간 동안 교반하였다. 22 ± 3°C로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. 다시, 1 L의 0.25N 수성 N-아세틸-L-시스테인 pH = 7 용액을 첨가하고, 60 ± 3°C에서 1시간 동안 교반하였다. 22 ± 3°C로 냉각시키고, 수성 세척액을 배수시켰다. 34.5 g의 Si-티올 관능화된 실리카 겔을 충전시키고, 현탁액을 60 ± 3°C에서 1시간 동안 교반하였다. 22 ± 3°C로 냉각시키고, 여과하여 실리카 겔을 제거하였다. 1 L의 1N 수성 염산 용액을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 현재 생성물을 함유한 수성 상을 유지하였다. 500 mL의 1N 수성 염산 용액을 첨가하고 15분 동안 교반함으로써 다시 유기 상을 추출하였다. 상을 분리하고, 수성 추출물을 합하였다. ~280 mL의 4N 수성 수산화나트륨 용액을 첨가함으로써 pH를 2.3 ± 0.2로 조정하였다. Si-티올 관능화된 실리카 겔 17.2 g을 충전시키고, 현탁액을 50 ± 3°C에서 1시간 동안 교반하였다. 22 ± 3°C로 냉각시키고, 여과하여 실리카 겔을 제거하였다. 배치 온도 15 ± 3°C를 유지하면서 ~75 mL의 4N 수성 수산화나트륨 용액을 천천히 첨가함으로써 pH를 5.0 ± 0.2로 조정하였다. 슬러리를 적어도 16시간 동안 22 ± 3°C에서 교반하여 생성물이 완전히 고체화되도록 하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 물 250 g (250 mL)으로 1회 세척하였다. 고체를 16시간 동안 건조시켜 (50°C, 35 mbar), 75 g (89% 수율)의 5를 황갈색 고체로서 수득하였다. 이 절차 후에, 화합물 5는 화학식 A의 화합물의 반수화물 다형체 형태 H_A이다.

[0472] 실시예 5: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미딘)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드 (6)



[0473]

[0474] 오버헤드 교반기, 응축기, 질소 유입구/출구 및 500 mL 첨가 깔때기를 갖춘 질소-플러싱된 3 L 반응기를 51.3 g (0.125 mol, 1 eq)의 5 및 아세톤 247 g (312 mL)으로 충전시켰다. 슬러리를 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 셀라이트 (2-5 g)를 통해 여과하였다. 반응기를 세척하고, 케이크를 아세톤 30 g (37 mL)으로 세척하고, 세척액을 여과액과 합하였다. 반응기를 메탄올로 세정하고, 이를 가열 및 진공으로 건조시켰다. 반응기를 냉각시키고, 여과물을 재충전시켰다. 용액을 50°C로 가온하였다. 이소프로판올 중 5 N 염화수소 용액 25.7 mL (0.125 mol, 1.03 eq) 및 아세톤 198 g (250 mL)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 처음 5%의 산 용액을 첨가한 후에 (약 25 mL) 시딩하였다. 상기 온도를 15분 동안 유지하였다. 10°C로 냉각시키고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 아세톤 47 g (60 mL)으로 세척하고, 고체를 50°C, 35 mbar에서 16시간 동안 건조시켜 49.4 g

(88.1% 수율)의 6을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. 이 절차 후에, 화합물 6은 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 A이다.

[0475] 실시예 6: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 1수화물 모노히드로클로라이드

[0476] 오버헤드 교반기, 응축기, 질소 유입구/출구 및 500 mL 첨가 깔때기를 갖춘 질소-플러싱된 2 L 반응기를 82.08 g (0.20 mol, 1 eq)의 5 및 아세톤 792 g (1.0 L)으로 충전시켰다. 슬러리를 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 물 중 6 N 염화수소의 용액 34.3 mL (0.206 mol, 1.03 eq)를 첨가하였다. 시드 3 mg을 첨가하였다. 고체가 형성되었다. 물 20 mL를 첨가하였다. 배치를 환류 (55-56°C)로 가열하고, 환류에서 15분 동안 유지하였다. 20°C로 1.5시간에 걸쳐 냉각시켰다. 5°C로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 5°C 아세톤 80 mL로 세척하고, 고체를 40°C, 35 mbar에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물 70.4 g (75.7% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. 이 절차 후에, 생성된 화합물은 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 1수화물 (다형체 형태 Ha)이다.

[0477] 비교 데이터

[0478] 4,4'-(6-클로로피리미딘-2,4-디일)디[모르폴린]의 제조

	본 발명	WO2007/0084786
수율 / 선택성	91% / 93%	85% / 87%
단리 용이성	간단	크로마토그래피

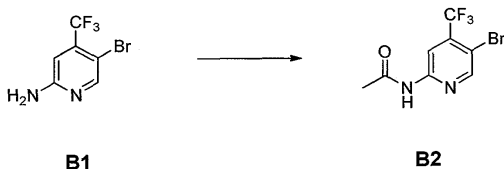
[0479]

[0480] 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 제조

	본발명	WO2007/0084786
방법	도2에 따름	도3에 따름
수율	39%	4.5%
단리 용이성	간단, 크로마토그래피 정제 없음, 직접 침전	어려움, 크로마토그래피 정제 단계 포함
비용	저렴한 출발 물질	비싼 출발 물질

[0481]

[0482] 실시예 7: N-(5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아미드 (B2)의 제조



[0483]

[0484] 버전 A

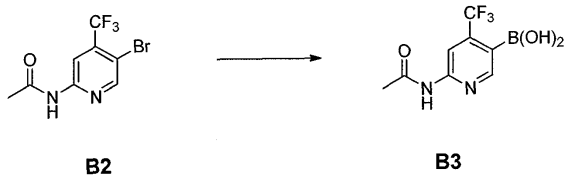
[0485] 실온에서 질소 하의 건조 용기를 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 B1 (200 g, 830 mmol) 및 에틸 아세테이트 (200 ml)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 용액에 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (1.01 g, 8.29 mmol)을 첨가하였다. 헵탄 (400 ml)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 아세트산 무수물 (109.6 ml, 1162 mmol)을 60분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 내에 50°C로 가온하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 50°C에서 교반하였다. 잔류물 ~300 ml가 수득될 때까지 용매 (330 g)를 증류에 의해 제거하였다 (540 - 250 mbar, 50°C). 반응 혼합물을 20°C로 냉각되도록 하였다. 헵탄 (800 ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 헵탄 (100 ml)으로 세척하였다. 생성물을 16시간 동안 40°C, <20 mbar에서 트레이 건조기에서 건조시켜 212 g (90%)의 B2를 약간 갈색 고체로서 수득하였다.

[0486] 버전 B

[0487] 반응기를 5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (197.04 g, 817.564 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.999 g, 8.176 mmol)으로 충전시켰다. 에틸 아세테이트 (200 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였

다. 헵탄 (400 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 20분 내에 80℃로 가온하였다. 아세트산 무수물 (107.994 ml, 1144.590 mmol)을 4시간 내에 계속 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 더 이상 검출되지 않을 때까지 80℃에서 교반하였다. 용매를 잔류 부피 300 ml가 수득될 때까지 증류에 의해 제거하였다 (80℃, 700 - 450 mbar). 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 헵탄 (800 ml)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 밤새 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 헵탄 (100 ml)으로 세척하고, 40℃, <20 mbar에서 16시간 동안 트레이 건조기에서 건조시켜 215 g (92%)의 B2를 약간 갈색 고체로서 수득하였다.

[0488] 실시예 8: 6-아세트아미도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일보론산 (B3)의 제조



[0489]

방법 버전 A

[0490]

[0491]

반응기를 20℃에서 25.6 g 리튬 아미드 및 60 ml THF로 충전시켰다. THF 280 ml 중 N-(5-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아미드 B2 60.0 g의 용액을 0℃에서 30분 내에 첨가하였다. 현탁액을 4.5시간 동안 20℃에서 교반하였다. 잔류 리튬 아미드를 여과에 의해 제거하였다. 필터 케이크를 THF 240 ml로 세척하였다. 용매를 잔류 부피 290 mL로 증류에 의해 제거하였다 (30℃, 250-85 mbar). THF 360 ml를 첨가하였다. 용매를 잔류 부피 200 mL로 증류에 의해 제거하였다 (30℃, 180-85 mbar). THF 160 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, nBuLi (헥산 중 2.5 M) 93.3 ml를 4시간 내에 -78 ≤ T ≤ -75℃로 냉각시켰다. THF 30 ml 중 트리이소프로필보레이트 87.7 g의 용액을 30분 내에 -78 ≤ T ≤ -75℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 4시간 내에 20℃로 가온하고, 30분 동안 20℃에서 교반하였다. 물 15.3 g을 20℃에서 30분 내에 첨가하였다. HCl (iPrOH 중 5-6 N) 45.4 ml를 20℃에서 15분 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 톨루엔 480 ml를 첨가하였다. 용매를 잔류 부피 360 ml가 잔류할 때까지 증류에 의해 제거하였다 (30℃, 150-60 mbar). 톨루엔 480 ml를 첨가하였다. 용매를 잔류 부피 360 ml가 잔류할 때까지 증류에 의해 제거하였다 (30℃, 150-60 mbar). 톨루엔 480 ml를 첨가하였다. 용매를 잔류 부피 360 ml가 잔류할 때까지 증류에 의해 제거하였다 (30℃, 150-60 mbar).

[0492]

2-부타논 600 ml를 30℃에서 10분 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 30℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20분 내에 20℃로 냉각시켰다. 12.0 g 규조토 (또한 키철클구어로 공지됨)("HYO")를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 60분 내에 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 60분 동안 0℃에서 교반하였다. 조 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 조 생성물을 저온 (0℃) 2-부타논 120 ml로 세척하였다. 조 생성물을 일정한 중량이 수득될 때까지 진공 하에 건조시켰다 (30℃, 30-35 mbar). 조 생성물을 기계적으로 분쇄하였다. 반응기를 조 생성물로 충전시켰다. 물 600 ml를 가능한 한 빨리 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. pH는 >8.5였다. 부 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 침전물을 120 ml 물로 세척하였다. 여과물의 pH를 10분 내에 1 N HCl 202 g을 첨가함으로써 pH 3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 20분 내에 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 60분 동안 0℃에서 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 생성물을 저온수 (5℃) 60 ml로 세척하였다. 생성물을 일정한 중량이 수득될 때까지 진공 하에 건조시켰다 (30℃, 45 ≤ p ≤ 30 mbar). 6-아세트아미도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일보론산 B3 31.5 g (59.9%)을 수득하였다.

[0493]

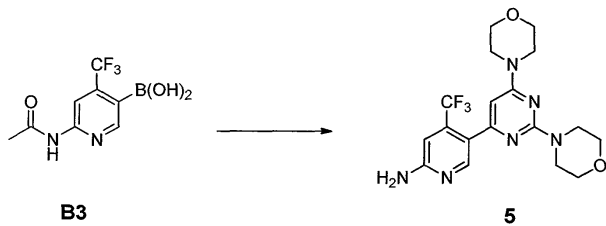
방법 버전 B

[0494]

THF 140 ml 중 리튬 아미드 (5.6 g, 233.2 mmol)의 현탁액에 실온에서 2-프로판올 (1.3 g, 21.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 IT=2℃로 냉각시켰다. THF 280 ml 중 B2 (60.0 g, 212 mmol)의 용액을 첨가하면서, 온도를 IT 2℃에서 유지하였다. 반응 혼합물을 90분 동안 IT=2℃에서 교반하였다. THF (240 ml)를 첨가하고, 용매 (~380 ml)를 증류에 의해 제거하였다. THF (360 ml)를 첨가하고, 용매 (~380 ml)를 증류에 의해 제거하였다. THF (200 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 IT=-85℃로 냉각시켰다. 헥산 중 nBuLi, 2.5 M 용액 (76 ml, 190 mmol)을 -85℃에서 첨가한 다음, THF (17 ml) 중 트리이소프로필보레이트 (31.9 g, 170 mmol)의 용액을 첨가하였다. 헥산 중 n BuLi, 2.5 M 용액 (17.3 ml, 43.3 mmol)을 -85℃에서 첨가한 다음, THF (13 ml) 중 트리이소프로필보레이트 (23.9 g, 127 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온되도록 하고, 밤새 실

온에서 교반하였다. 물 (15.3 g) 및 2-프로판올 중 5-6 M의 HCl (36.7 g)을 실온에서 첨가하였다. 이소프로필아세테이트 (480 ml)를 첨가하고, 용매를 ~360 ml의 부피가 수득될 때까지 증류에 의해 제거하였다. 이소프로필아세테이트 (480 ml)를 첨가하고, 용매를 ~360 ml의 부피가 수득될 때까지 증류에 의해 제거하였다. 이소프로필아세테이트 (480 ml)를 첨가하고, 혼합물을 IT=0℃로 냉각시켰다. 물 (480 g)을 첨가하고, 1N NaOH의 첨가에 의해 pH를 IT=0℃에서 pH 11로 조정하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 수성 층을 IT=0℃에서 분리하였다. 물을 첨가하고, 수성 층을 IT=0℃에서 분리하였다. 합한 수성 층을 IT=0℃로 냉각시키고, pH를 1 N HCl의 첨가에 의해 pH 3으로 조정하였다. 침전물을 수집하고, 일정한 중량이 수득될 때까지 30℃/40-45 mbar에서 건조시켰다. 6-아세트아미도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일보론산 B3 48.9 g (93 %)을 수득하였다.

[0495] 실시예 9: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 (5)



[0496]

[0497] 반응기를 20℃에서 111.7 g 4,4'-(6-클로로피리미딘-2,4-디일)디모르폴린 3, 108.5 g K₂CO₃ 및 4.54 g 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)으로 충전시켰다. 물 125 ml 및 1,2-디메톡시에탄 500 ml를 첨가하였다. 백색 현탁액을 30분 내에 90℃로 가온하였다. 1,2-디메톡시에탄 450 ml 중 6-아세트아미도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일보론산 B3 100 g의 용액을 4 1/2 시간 내에 끊임없이 첨가하였다. 깔때기를 50 ml 1,2-디메톡시에탄으로 세척하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 70℃로 냉각시켰다. 물 1000 ml를 첨가하였다. 용매 1000 ml를 증류에 의해 제거하였다 (70℃, 400 mbar 내지 260 mbar). 물 1000 ml를 첨가하였다. 용매 1000 ml를 증류에 의해 제거하였다 (70℃, 400 mbar 내지 260 mbar). 반응 혼합물을 30분 내에 20℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 300 ml로 세척하였다. 반응기를 침전물로 충전시키고, 1 N HCl 1900 g을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 내에 75℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간 내에 20℃로 냉각시키고, 밤새 20℃에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 물 200 ml로 세척하였다. 반응기를 여과물로 충전시키고, 모든 것을 물 100 ml로 세정하였다. pH를 pH11.9로 조정하였다. 이소프로필아세테이트 1800 ml를 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 수집하였다. 용매를 부피가 725 ml로 감소될 때까지 제거하였다 (70℃, 280 mbar). 이소프로필아세테이트 1800 ml를 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 수집하였다. 용매를 부피가 725 ml로 감소될 때까지 제거하였다 (70℃, 280 mbar). 반응 혼합물을 30분 내에 20℃로 냉각시키고, 주말에 걸쳐 저장하였다. 반응 혼합물을 HYO 배드 상에서 여과하고, 이소프로필아세테이트 225 ml로 세척하였다. 반응기를 여과물로 충전시키고, 735.5 g의 용액 1 (61.2 g N-아세틸-시스테인 및 물 600 g, pH를 4 N NaOH를 사용하여 pH 7로 조정함)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 내에 64℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 64℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 45분 내에 20℃로 냉각시켰다. 상을 분리하고, 수성 층을 제거하였다. 1 N HCl 1926.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 수집하였다. 1 N HCl 947 ml를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 수집하였다. 유기 층을 반응기로부터 제거하였다. 반응기를 합한 수성 층으로 충전시켰다. pH를 pH 2.3으로 조정하였다. 실라본드(Silabond) 39 g을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 내에 64℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 64℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30분 내에 20℃에서 수집하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 잔류물을 물 500 g으로 세척하였다. 반응기를 합한 여과물로 충전시켰다. pH를 4 N NaOH를 사용하여 pH 5.0으로 조정하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 저온수 (~10℃) 500 g으로 세척하였다. 생성물을 일정한 중량이 수득될 때까지 건조시켜 136.8 g (84.9 %) 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 5를 수득하였다.

[0498] 실시예 10: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민의 다형체 형태 A

[0499] 실시예 4의 5의 40 mg을 25℃ ± 0.1에서 24시간 평형 시간 동안 바이알 내 0.5 mL 아세트니트릴 중에서 (일정한 교반과 함께) 평형화시켰다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 공기-건조시켜 잔류 과량 용매를 제거하고, 이어서 X선 분말 회절에 의해 분석하여 화학식 A의 화합물의 무수 다형체 형태 A를 수득하였다.

- [0500] 실시예 11: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-트리플루오로메틸피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 B
- [0501] 실시예 6의 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 1수화물 모노히드로클로라이드 40 mg을 25°C ± 0.1에서 3주 평형 시간 동안 바이알 내 0.5 mL 에탄올 중에서 (일정한 교반과 함께) 평형화시켰다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 공기-건조시켜 잔류 과량 용매를 제거하고, 이어서 X선 분말 회절에 의해 분석하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 B를 획득하였다.
- [0502] 실시예 12: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 S_A
- [0503] 실시예 6의 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 1수화물 모노히드로클로라이드 40 mg을 25°C ± 0.1에서 3일 평형 시간 동안 바이알 내 0.5 mL 아세토니트릴 중에서 (일정한 교반과 함께) 평형화시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 잔류 과량 용매를 제거하고, 이어서 X선 분말 회절에 의해 분석하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 S_A를 획득하였다.
- [0504] 실시예 13: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 S_B
- [0505] 실시예 6의 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 1수화물 모노히드로클로라이드 40 mg을 25°C ± 0.1에서 24시간 평형 시간 동안 바이알 내 0.4 mL 메탄올 중에서 (일정한 교반과 함께) 평형화시켰다. 용매를 실온에서 질소 흐름에 의해 증발 건조시켰다. 생성된 고체를 수집한 후에, 완전히 건조시키고, X선 분말 회절에 의해 시험하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 S_B를 획득하였다.
- [0506] 실시예 14: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 S_C
- [0507] 실시예 6의 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 1수화물 모노히드로클로라이드 40 mg을 25°C ± 0.1에서 24시간 평형 시간 동안 바이알 내 0.5 mL 이소프로필 아세테이트 중에서 (일정한 교반과 함께) 평형화시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 잔류 과량 용매를 제거하고, 이어서 X선 분말 회절에 의해 분석하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 S_C를 획득하였다.
- [0508] 실시예 15: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 S_D
- [0509] 실시예 5의 6의 40 mg을 25°C ± 0.1에서 24시간 평형 시간 동안 바이알 내 1:1 비의 에탄올 및 물을 갖는 용액 또는 1:1 비의 아세토니트릴 및 물을 갖는 용액 중에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 S_D를 획득하였다.
- [0510] 실시예 16: 5-(2,6-디-4-모르폴리닐-4-피리미디닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 모노히드로클로라이드의 다형체 형태 S_E
- [0511] 실시예 5의 6의 40 mg을 25°C ± 0.1에서 24시간 평형 시간 동안 바이알 내 1:1 비의 아세톤 및 물을 갖는 용액 중에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 화학식 A의 화합물의 모노히드로클로라이드 염의 다형체 형태 S_E를 획득하였다.
- [0512] 표

[0513] 표 1. 도 4의 가장 유의한 피크의 목록 (반수화물 다형체 형태 H_A)

2-세타 (°)	강도 (%)
7.7	66
9.0	40
10.0	42
11.1	52
12.5	49
13.7	44
15.5	80
16.0	49
16.7	76
17.3	49
18.1	41
18.7	96
19.2	100
19.9	48
20.8	39
21.4	35
22.0	64
22.9	56
23.2	40
24.2	62
24.5	53
25.4	47
27.5	44
27.5	44

[0514]

[0515] 표 2. 도 5의 가장 유의한 피크의 목록 (무수 다형체 형태 A)

2-세타 (°)	강도 (%)
7.4	15.3
10.2	93.1
10.8	18.6
12.0	19
14.8	100
16.5	16.2
17.4	90.1
19.3	20
21.1	33.5
21.8	41.8
22.3	13.5
23.4	16.9
23.9	23.3
24.3	27.1
25.0	13.5

[0516]

[0517] 표 3. 도 6의 가장 유의한 피크의 목록 (히드로클로라이드 다형체 형태 Ha)

2-세타 (°)	강도 (%)
7.2	31
9.3	100
14.5	12
15.8	96
18.6	47
21.2	15
22.2	15
23.7	18
24.7	14
25.8	16

[0518]

[0519] 표 4. 도 7의 가장 유의한 피크의 목록 (히드로클로라이드 다형체 형태 A)

2-세타 (°)	강도 (%)
8.8	58
9.9	100
12.8	50
14.0	40
14.9	37
15.4	33
18.0	87
18.8	54
20.0	87
20.7	76
22.5	38
23.9	59
24.3	58
25.0	66
27.5	48
29.1	36
31.3	39

[0520]

[0521] 표 5. 도 8의 가장 유의한 피크의 목록 (히드로클로라이드 다형체 형태 B)

2- 세타 (°)	강도 (%)
8.3	29
11.7	59
12.3	35
14.6	32
16.7	87
17.3	30
18.3	88
18.7	100
19.7	33
20.1	91
21.1	29
21.8	100
23.5	41
23.9	56
24.8	68
25.1	69
26.8	59
29.5	42

[0522]

[0523] 표 6. 도 9의 가장 유의한 피크의 목록 (다형체 형태 S_A)

2- 세타 (°)	강도 (%)
7.6	37
14.8	70
15.2	98
16.6	100
17.7	55
19.0	62
20.1	54
21.2	27
22.4	78
23.4	35
23.8	70
24.1	57
26.3	54
27.3	46
28.4	97
29.7	36
30.7	40

[0524]

[0525] 표 7. 도 10의 가장 유의한 피크의 목록 (다형체 형태 S_B)

2-세타 (°)	강도 (%)
6.6	31
8.2	31
9.6	19
13.2	21
13.8	22
14.8	28
16.3	21
17.2	31
17.5	51
19.2	23
19.8	100
20.4	19
23.5	39
25.1	19

[0526]

[0527] 표 8. 도 11의 가장 유의한 피크의 목록 (다형체 형태 S_C)

2-세타 (°)	강도 (%)
8.8	19
9.4	24
9.9	75
12.3	18
12.8	25
14.0	21
14.9	32
15.8	37
18.0	38
18.8	34
20.0	100
20.7	31
21.1	20
24.0	23
25.1	26
27.5	26
31.4	22
24.3	19

[0528]

[0529] 표 9. 도 12의 가장 유의한 피크의 목록 (다형체 형태 S_D)

2-세타 (°)	강도 (%)
4.3	39
6.6	95
7.4	42
8.1	90
9.6	54
13.8	35
14.8	59
16.4	31
17.6	88
19.7	66
20.0	66
20.5	36
22.0	45
22.9	62
23.5	100
25.2	40
25.7	35

[0530]

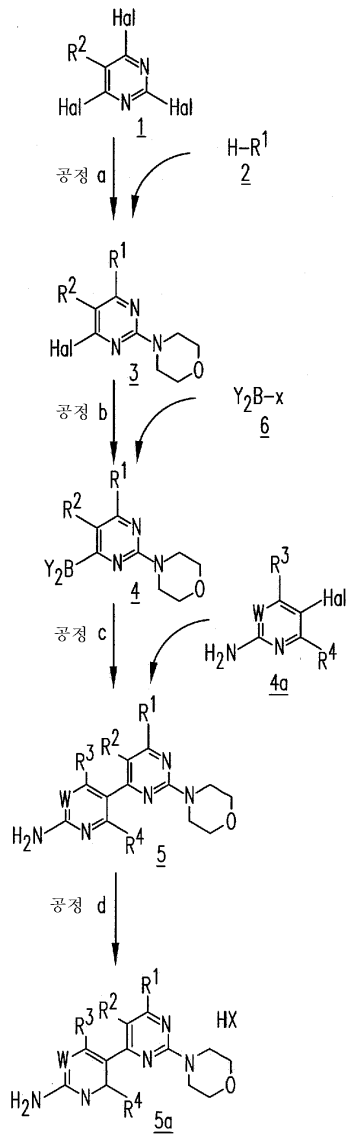
[0531] 표 10. 도 13의 가장 유의한 피크의 목록 (다형체 형태 S_E)

2-세타 (°)	강도 (%)
4.3	91
4.9	42
6.9	67
7.3	83
8.6	39
8.8	39
9.9	91
11.9	47
12.7	40
13.9	34
14.7	63
17.6	100
18.1	61
18.8	39
19.4	45
19.8	66
20.6	54
22.0	40
22.9	46
23.5	47

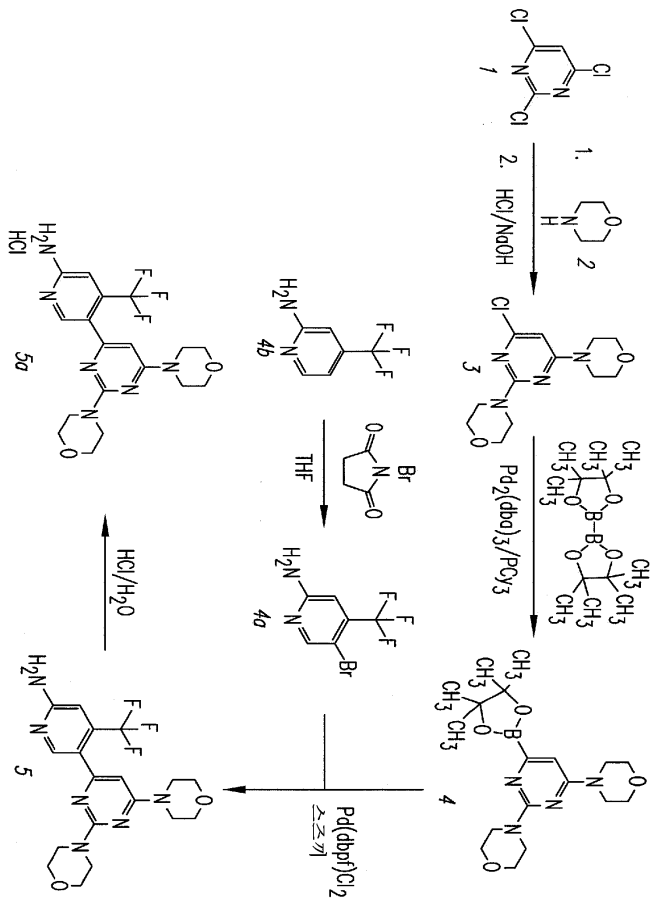
[0532]

도면

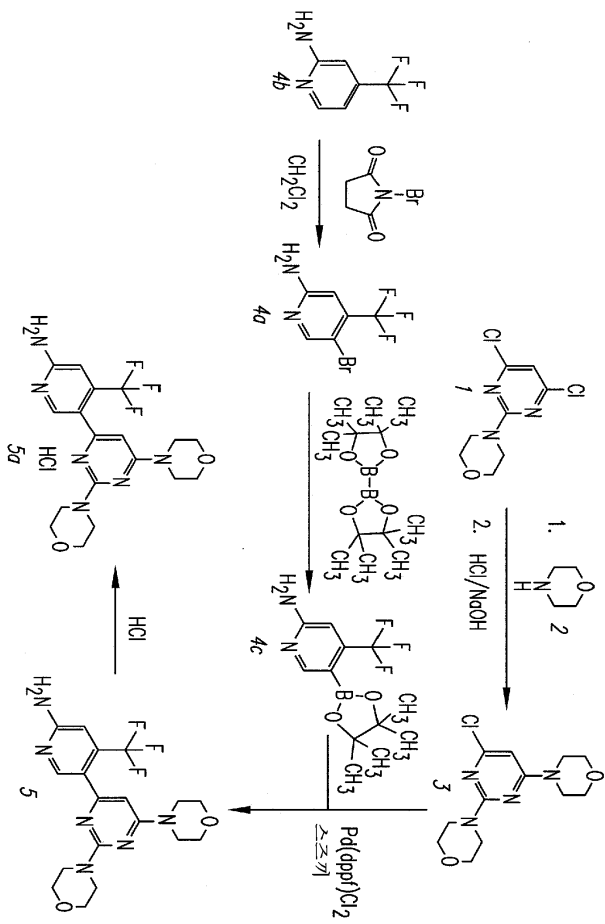
도면1



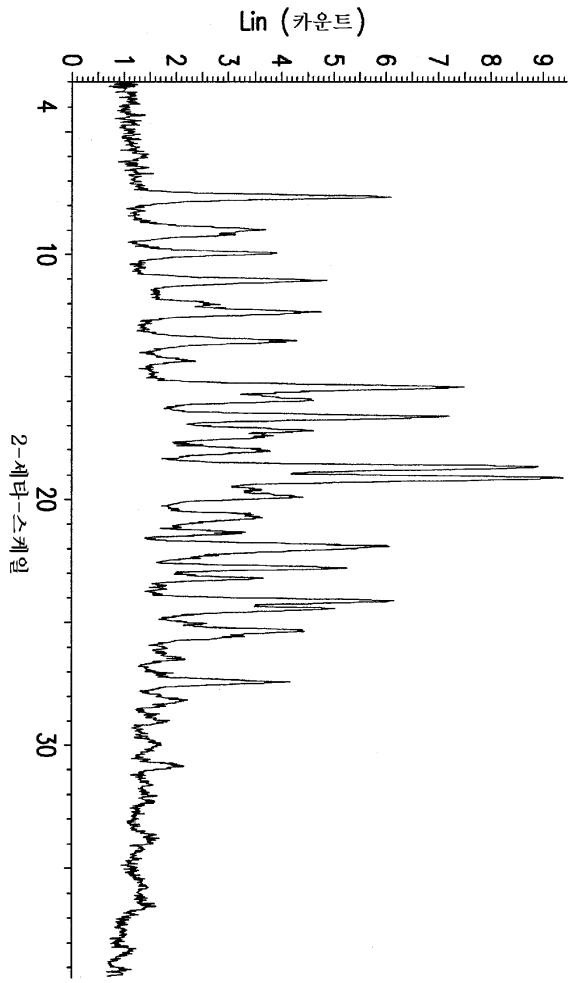
도면2



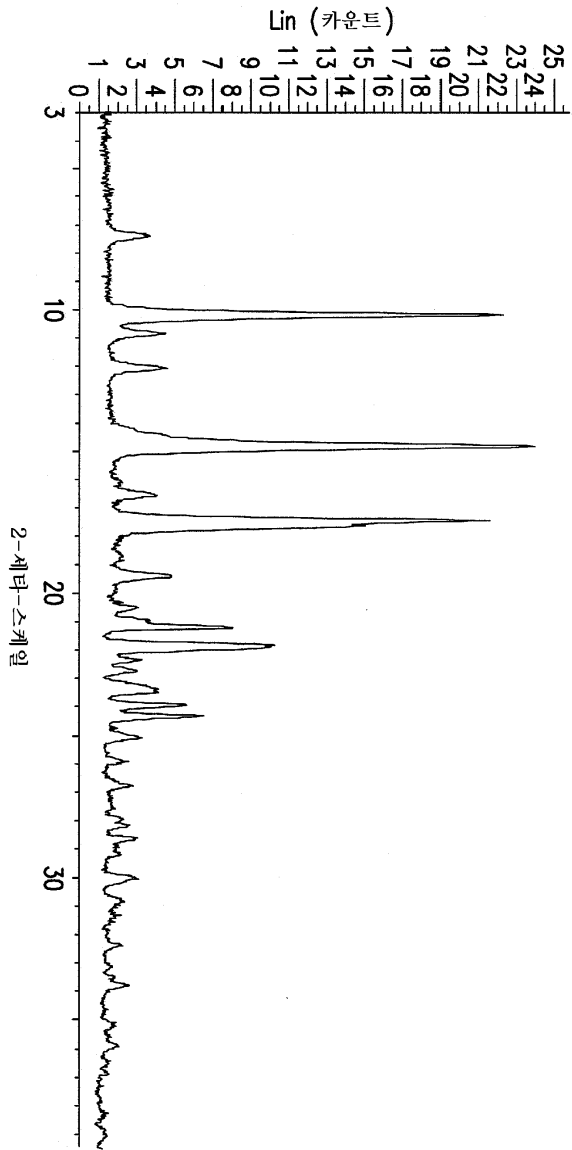
도면3



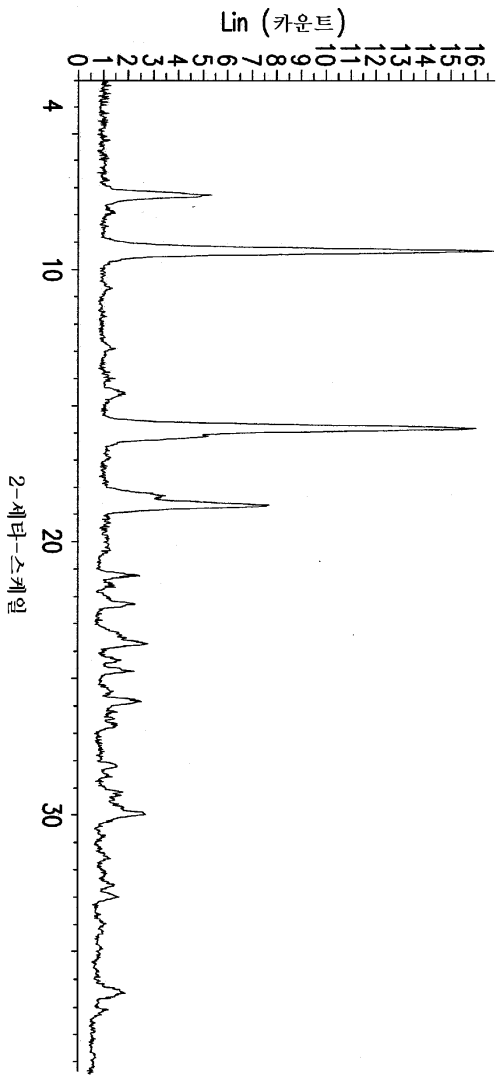
도면4



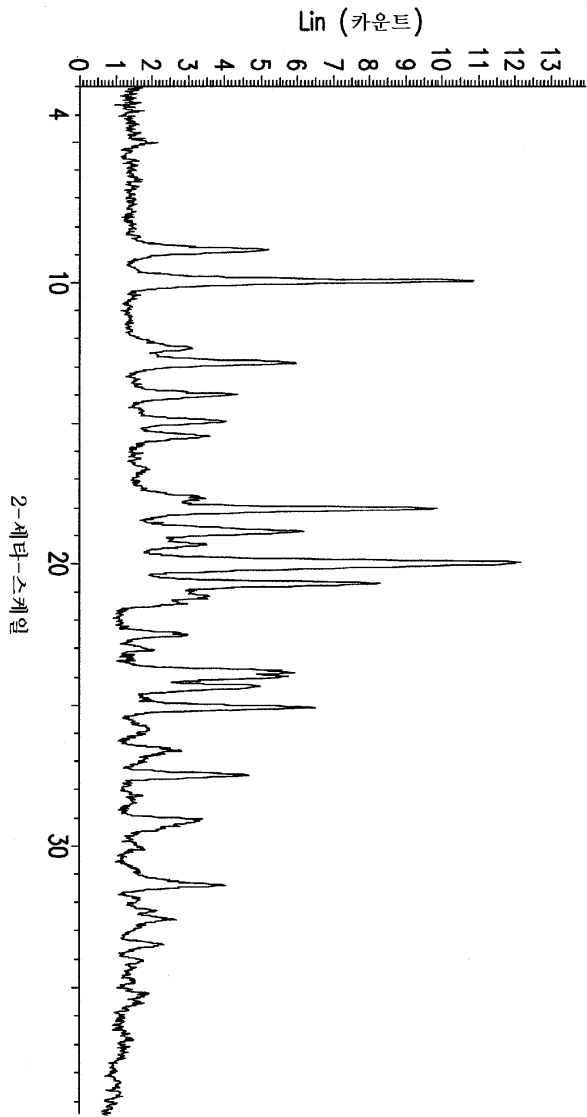
도면5



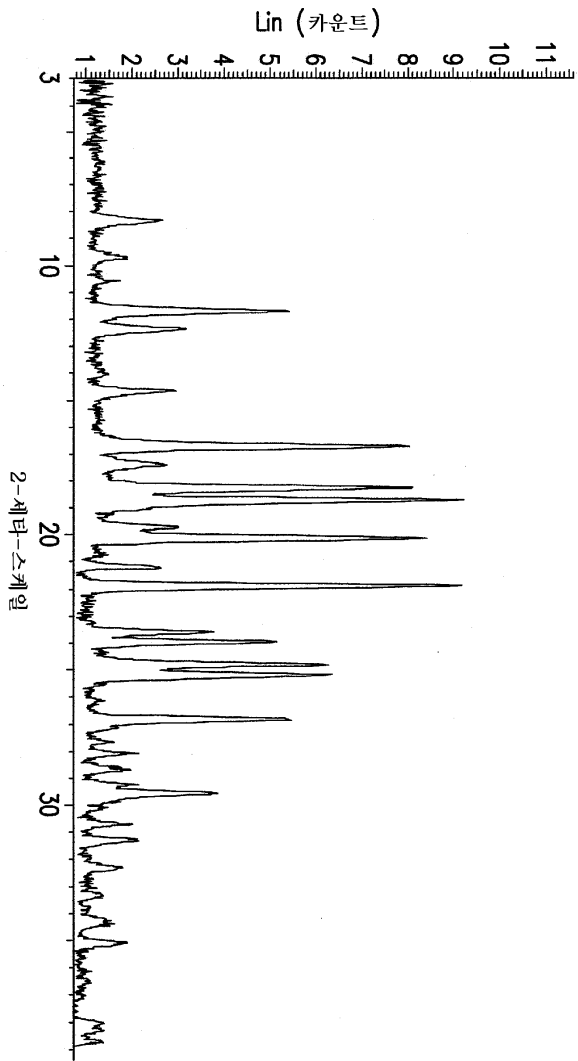
도면6



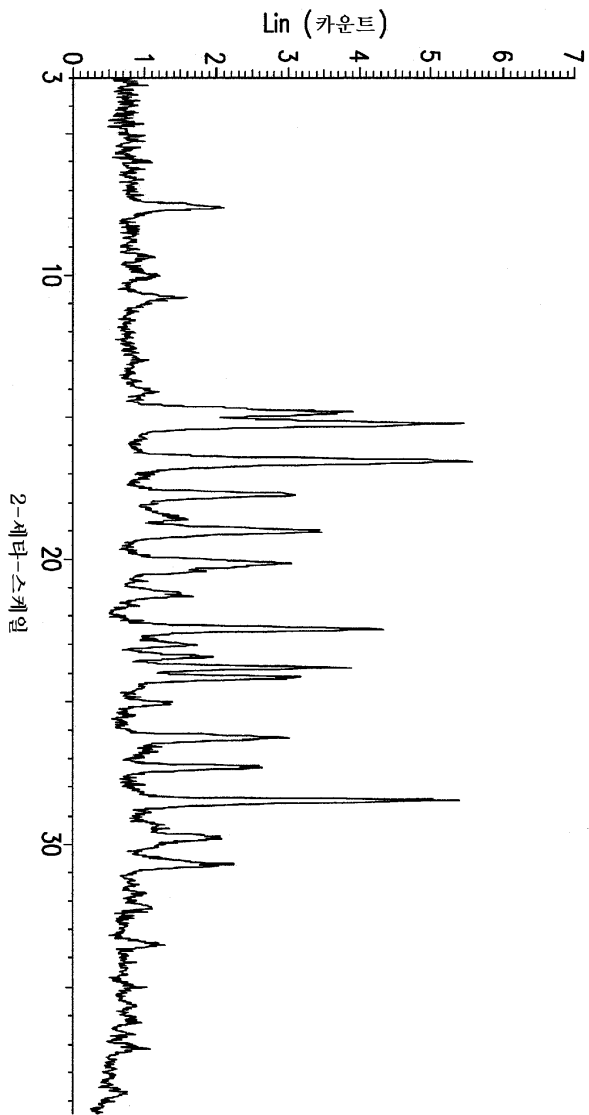
도면7



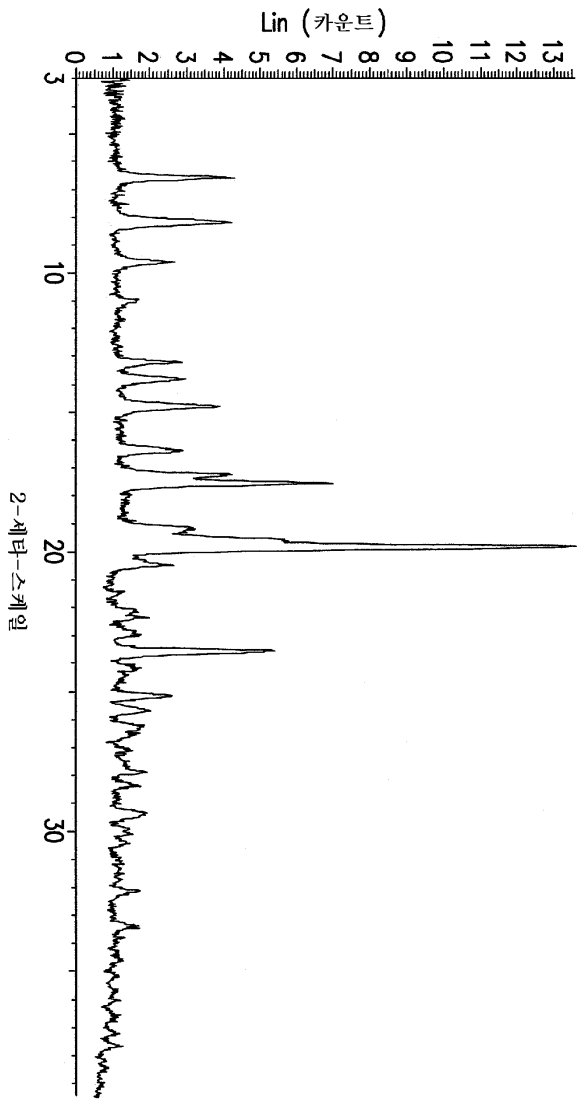
도면8



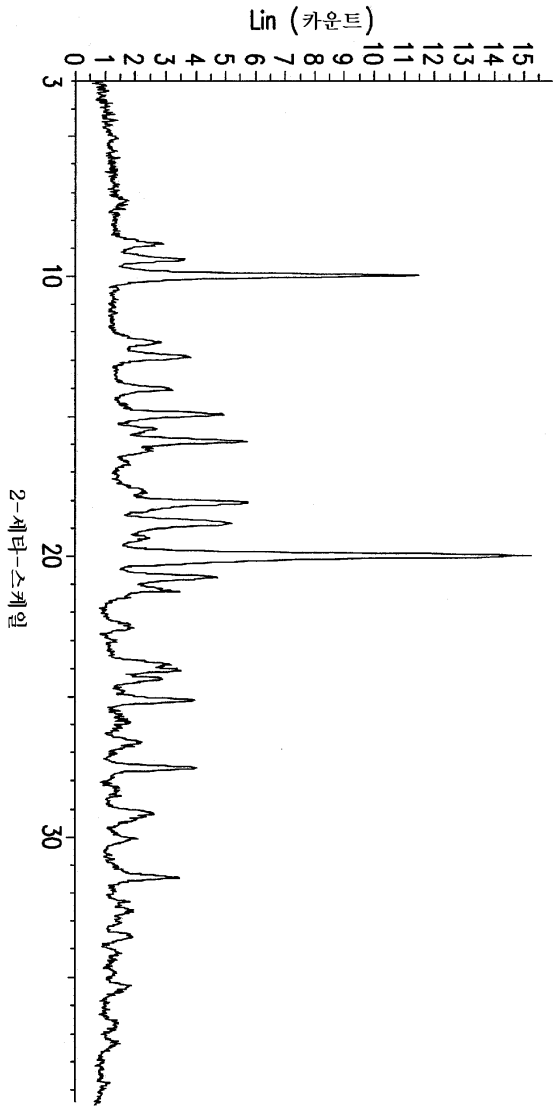
도면9



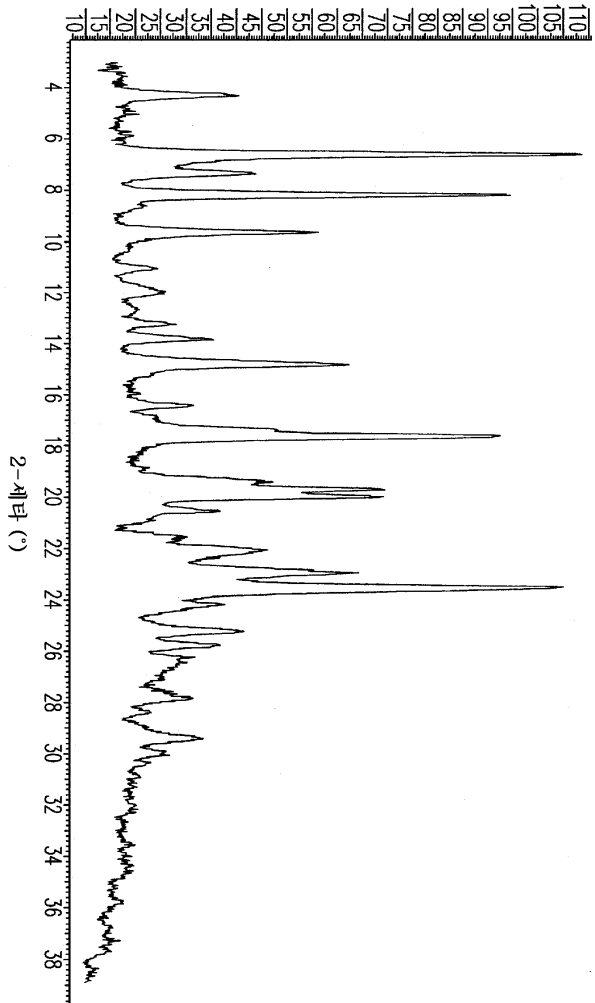
도면10



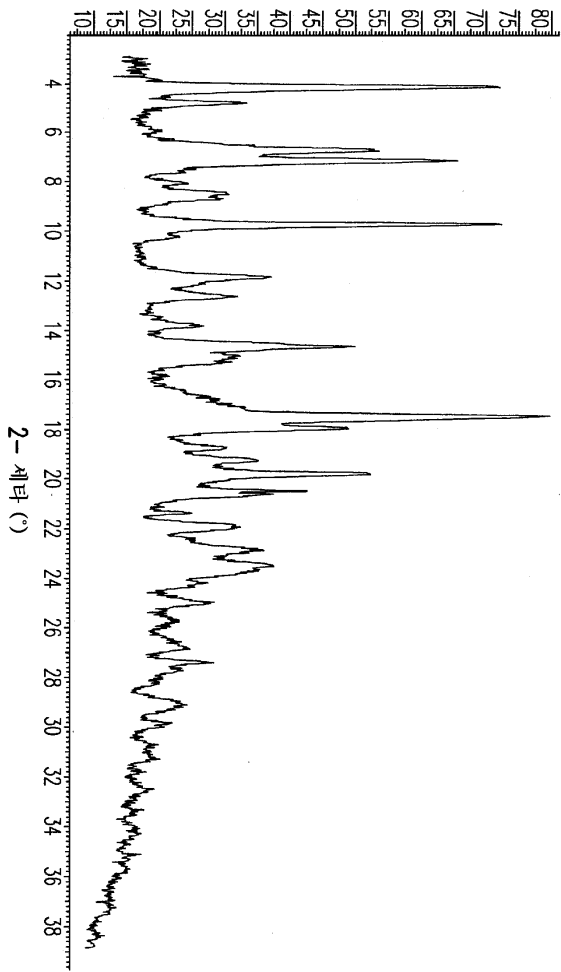
도면11



도면12



도면13



도면14

