



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년06월09일

(11) 등록번호 10-1527232

(24) 등록일자 2015년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 239/70 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002436

(22) 출원일자(국제) 2007년07월05일

심사청구일자 2012년07월05일

(85) 번역문제출일자 2009년02월05일

(65) 공개번호 10-2009-0029287

(43) 공개일자 2009년03월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/072876

(87) 국제공개번호 WO 2008/006032

국제공개일자 2008년01월10일

(30) 우선권주장

60/818,762 2006년07월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005051304 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

어레이 바이오파마 인크.

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

미첼, 이안 에스.

미국 80026 콜로라도주 라파예트 라벤우드 레인 2503

블레이크, 제임스 에프.

미국 80504 콜로라도주 롱몬트 밸러드 씨클 2435

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 75 항

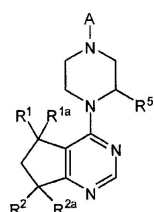
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 AKT 단백질 키나제 억제제로서의 시클로펜타 [D] 피리미딘

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 호변이성질체, 분할된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 및 제약상 허용가능한 전구약물을 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물을 AKT 단백질 키나제 억제제로 사용하는 방법, 및 암과 같은 과증식 질환의 치료 방법을 제공한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

수, 루이

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 프레리 호크 드라이브 1605

켈런, 니콜라스 씨.

미국 80301 콜로라도주 보울더 다플 레인 4651

씨아오, 덩밍

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 글레나버 웨이 1911

스펜서, 키스 리

미국 80540 콜로라도주 라이온스 스테이지코치 트레일 873

벤치, 조우지프 알.

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 프레리 호크 드라이브 1529

리양, 준

미국 94306 캘리포니아주 펠로 엘토 드리스콜 플레 이스 557

사피나, 브라이언

미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 우드사이드 로드 1280

리, 준

미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 #110 트라우스데일 드라이브 2001

샤보트, 크리스틴

미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 데 사블라 로드 7

월리스, 엘리, 엠.

미국 80540 콜로라도주 라이온스 코블스톤 코트 204

뱅크, 애너, 엘.

미국 80503 콜로라도주 롱몬트 아파트먼트 6306 파이크 로드 3800

술라츠터, 스티븐, 티.

미국 80304 콜로라도주 보울더 11쓰 스트리트 3151

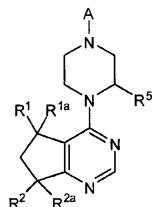
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 염:

<화학식 I>

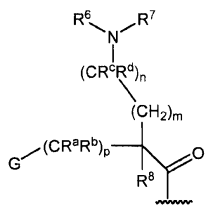


상기 식에서,

R^1 및 R^{1a} 는 독립적으로 H, Me, Et, $CH=CH_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 및 CH_2F 로부터 선택되고;

R^2 및 R^{2a} 는 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

R^5 는 H, Me, Et 또는 CF_3 이고;



A는

G는 1개 내지 4개의 R^9 기로 임의로 치환된 페닐이거나, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 모노시클릭 또는 9원의 바이시클릭 헤테로아릴이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, (C_3-C_6) 시클로알킬)-(CH₂), (C_3-C_6) 시클로알킬)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ (여기서, V는 5원 또는 6원의 헤테로아릴임), W-(CH₂)₁₋₂ (여기서, W는 F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ 또는 Me로 임의로 치환된 페닐임), C_3-C_6 -시클로알킬, 히드록시-(C_3-C_6 -시클로알킬), 플루오로-(C_3-C_6 -시클로알킬), $CH(CH_3)CH(OH)$ 페닐이거나, 또는 F, OH, 시클로프로필메틸, C_1-C_3 알킬 또는 $C(=O)(C_1-C_3)$ 알킬로 임의로 치환된 4원 내지 6원의 헤테로사이클이거나, 또는 OH, 옥소, $O(C_1-C_6-알킬)$, CN, F, NH₂, $NH(C_1-C_6-알킬)$, $N(C_1-C_6-알킬)_2$, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬이거나, 또는

R^6 과 R^7 이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^a 및 R^b 는 H이거나, 또는

R^a 가 H이고, R^b 와 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^c 및 R^d 는 H 또는 Me이거나, 또는

R^c 와 R^d 가 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

R^8 은 H, Me 또는 OH이거나, 또는

R^8 과 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $O-(C_1-C_6$ -알킬), CF_3 , OCF_3 , $S(C_1-C_6$ -알킬), CN , OCH_2 -페닐, CH_2O -페닐, NH_2 , NO_2 , $NH-(C_1-C_6$ -알킬), $N-(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, 피페리딘, 피롤리딘, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH , $SO_2(C_1-C_6$ -알킬), $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ -알킬) 또는 $C(O)N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$ 이고;

m, n 및 p는 독립적으로 0 또는 1이고;

상기 식에서 헤테로아릴 및 헤테로사이클 기의 고리 원자 중 하나 이상은 질소, 산소 또는 황이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 및 R^{2a} 가 H인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 가 H이고, R^{2a} 가 F인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 및 R^{2a} 가 F인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 메틸인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^5 가 (S) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 에틸인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^{1a} 가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, $CH=CH_2$ 및 CH_2OH 로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^1 이 (R) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 CH_2OH 인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^1 이 (R) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^1 이 (S) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $CH=CH_2$ 인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^1 이 (R) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, R^1 이 (S) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 에틸인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^1 이 (S) 배위로 존재하는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 H인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 메틸인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G가, F, Cl, Br, I, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, CN, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , SCH_3 , NO_2 , 시클로프로필 및 OCH_2Ph 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 R^9 기로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G가 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오-

로-4-트리플루오로메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-요오도페닐, 4-니트로페닐 또는 4-tert-부틸페닐인 화합물.

청구항 25

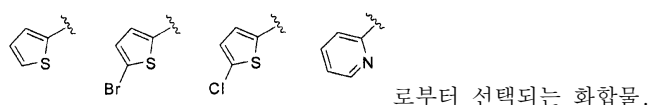
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G가, 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, G가, 할로겐으로 임의로 치환된 티오펜 또는 피리딘인 화합물.

청구항 27

제25항에 있어서, G가



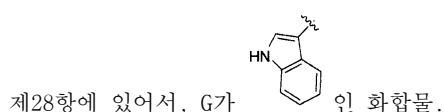
청구항 28

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, G가, 할로겐으로 임의로 치환된 9원의 바이시클릭 헤테로아릴인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, G가, 할로겐으로 임의로 치환된 인돌인 화합물.

청구항 30

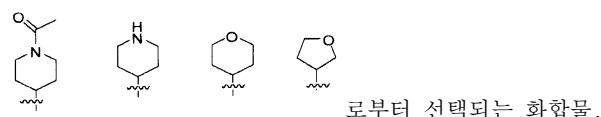


청구항 31

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 또는 R^7 이 H, $(C_3-C_6\text{-시클로알킬})-CH_2$, 헤테로아릴- (CH_2) , $C_3-C_6\text{-시클로알킬}$, 히드록시- $(C_3-C_6\text{-시클로알킬})$, $CH(CH_3)CH(OH)$ 페닐이거나, 또는 $C(=O)CH_3$ 으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로사이클이거나, 또는 OH, 옥소, OMe, CN 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 (C_{1-6}) -알킬일 수 있는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 또는 R^7 이 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-C(=O)H$, CH_2CH_2OH , CH_2-tBu (네오펜틸), CH_2CF_3 , $CH_2\text{-시클로프로필}$, $CH_2\text{-(피리드-3-일)}$ 또는 시클로헥실로부터 선택되거나, 또는

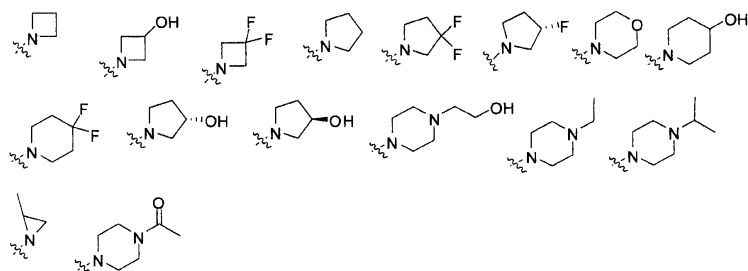


청구항 33

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 과 R^7 이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로겐, 옥소, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ 및 (C_1-C_3) -알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, $NR^{6,7}$ 이



로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

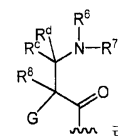
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 가 H이고, R^b 와 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 과 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

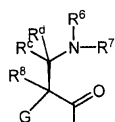
청구항 37

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, n이 0이고, p가 0이어서 A가 화학식



내어지는 화합물.

청구항 38



제37항에 있어서, A가 R^d 의 배위를 갖는 화합물.

청구항 39

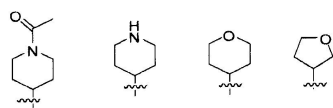
제37항에 있어서, R^c 및 R^d 가 H인 화합물.

청구항 40

제37항에 있어서, R^8 이 H 또는 OH인 화합물.

청구항 41

제37항에 있어서, R^6 및 R^7 이 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 3-펜틸, CH(이소프로필)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CN, CH₂-시클로프로필, CH₂-시클로부틸, CH₂-tBu, 시클로펜틸, 시클로헥실, CH₂-페닐, CH₂-(피리드-2-일), CH₂-(피리드-3-일), CH₂-(피리드-4-일), 4-히드록시시클로헥스-1-일, CH(CH₃)CH(OH)페닐, CH₂CF₃ 또는 -C(=O)H이거나, 또는

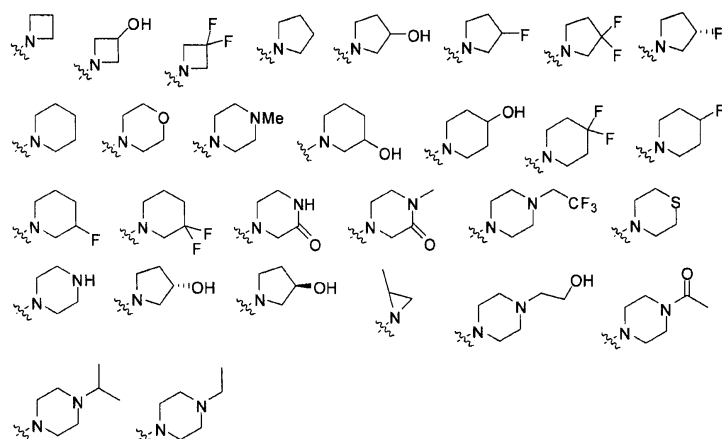


로부터 선택되거나, 또는

R^6 과 R^7 이 N과 함께, Me, Et, OH, CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$, 이소프로필 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 모르폴리닐 또는 피페라지닐 고리를 형성하거나, 또는 R^6 과 R^8 이 이들이 부착된 원자와 함께 피롤리디닐 고리를 형성하는 화합물.

청구항 42

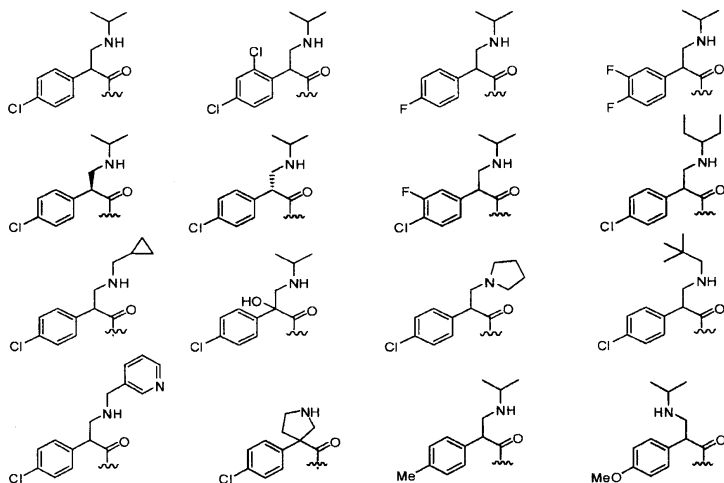
제37항에 있어서, NR^6R^7 이

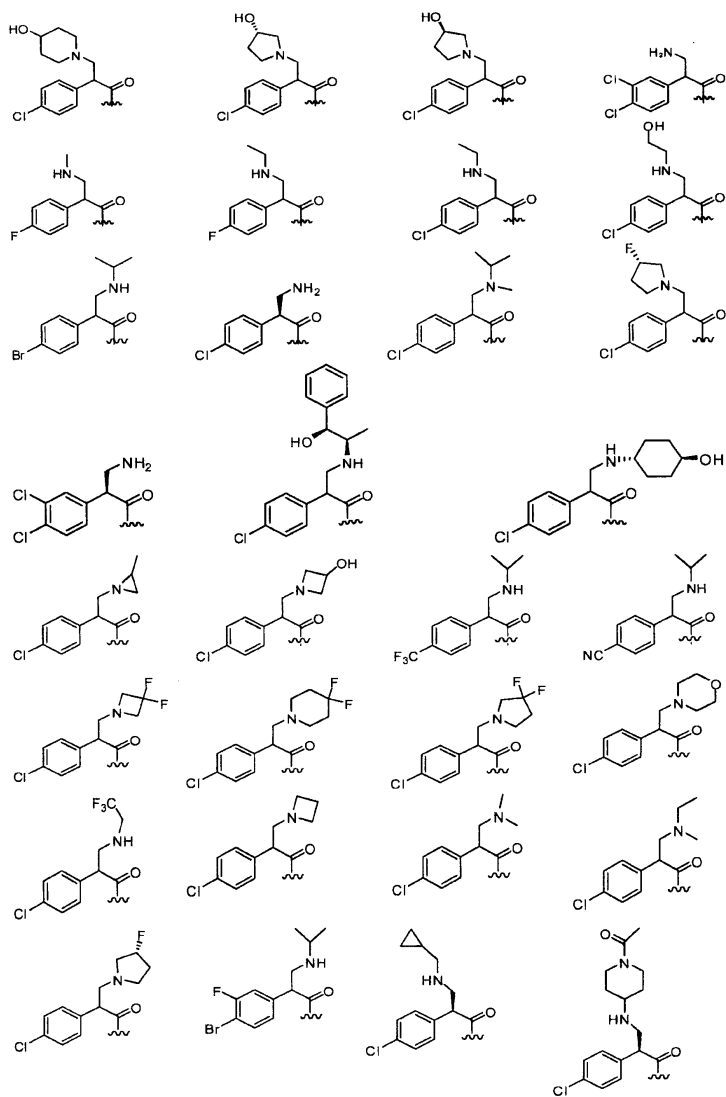


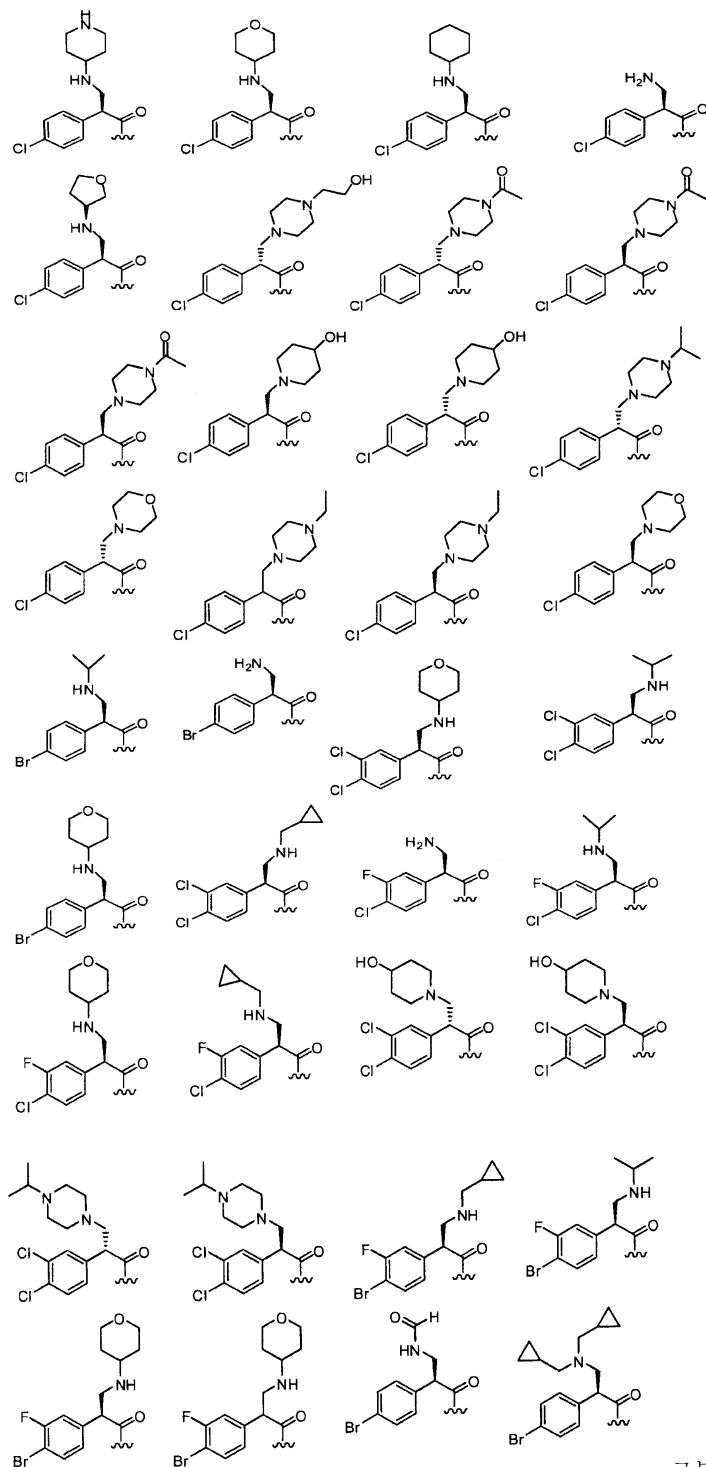
로부터 선택되는 화합물.

청구항 43

제37항에 있어서, A가



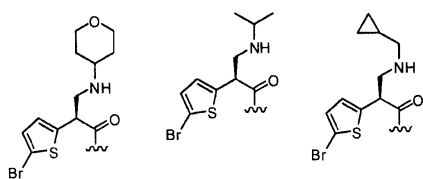




로부터 선택되는 화합물.

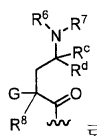
청구항 44

제37항에 있어서, A가

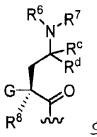


로부터 선택되는 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, n이 1이고, p가 0이어서 A가 화학식  로 나타내어지는 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, A가  의 배위를 갖는 화합물.

청구항 47

제45항에 있어서, R⁸이 H인 화합물.

청구항 48

제45항에 있어서, R⁸이 메틸인 화합물.

청구항 49

제45항에 있어서, R^c 및 R^d가 H인 화합물.

청구항 50

제45항에 있어서, R^c 및 R^d가 메틸인 화합물.

청구항 51

제45항에 있어서, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필메틸 또는 시클로부틸메틸이거나, 또는

R⁶과 R⁷이 N과 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 아제티디닐 고리를 형성하거나, 또는




R⁶과 R⁸이 이들이 부착된 원자와 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐 고리를 형성하는 화합물.

청구항 52

제45항에 있어서, NR⁶R⁷이 NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(시클로프로필메틸), NH(시클로부틸메틸), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt₂, NEtPr 또는 NEt(iPr)인 화합물.

청구항 53

제45항에 있어서, NR⁶R⁷이

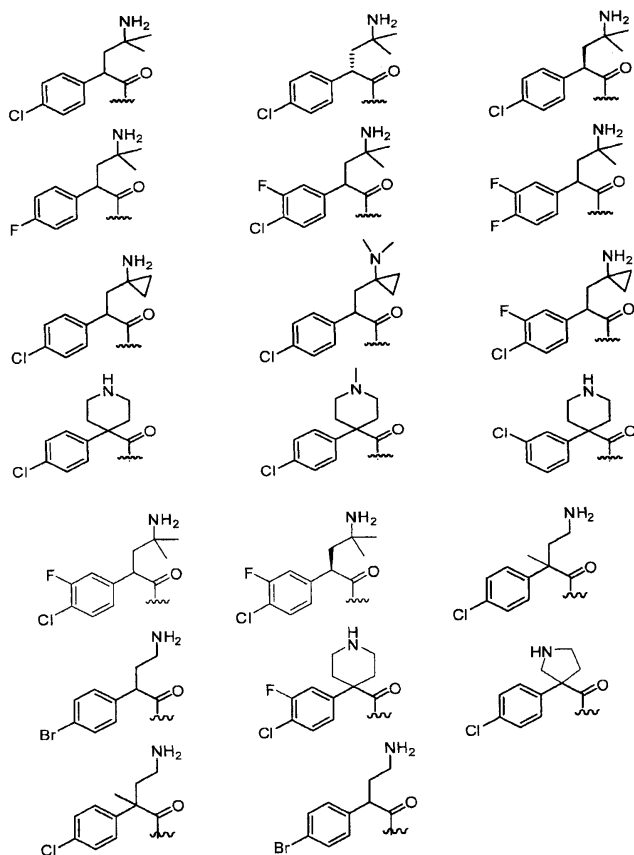
   로부터 선택되는 화합물.

청구항 54

제45항에 있어서, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 H 또는 Me인 화합물.

청구항 55

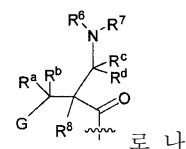
제45항에 있어서, A가



로부터 선택되는 화합물.

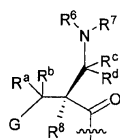
청구항 56

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, n이 0이고, p가 1이어서 A가 화학식



청구항 57

제56항에 있어서, A가



의 배위를 갖는 화합물.

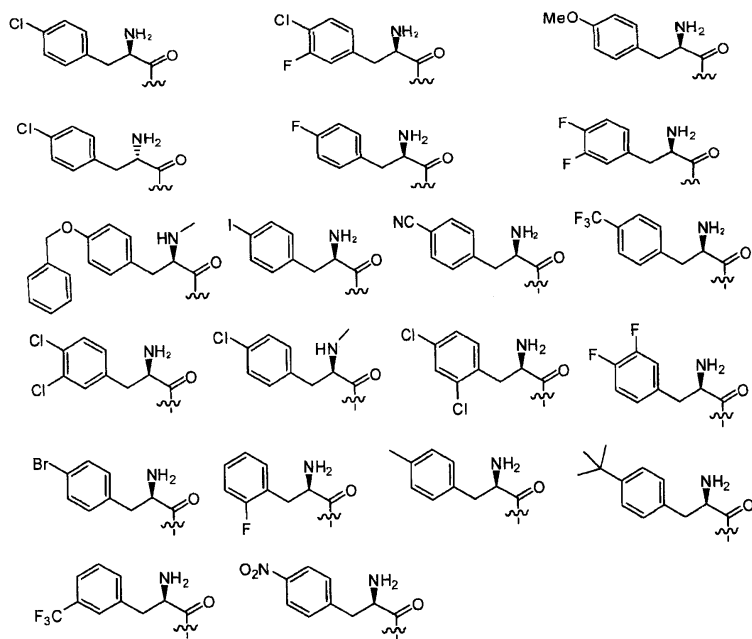
청구항 58

제56항에 있어서, R⁸이 H인 화합물.

청구항 59

제56항에 있어서, R⁶ 및 R⁷이 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, t-부틸, CH₂-시클로프로필 또는 CH₂-시클로부틸인 화합물.

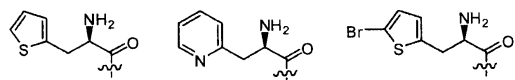
제69항에 있어서, A가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 71

제69항에 있어서, A가

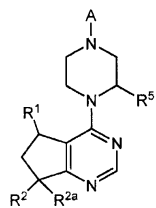


로부터 선택되는 화합물.

청구항 72

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia를 갖는 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 염:

<화학식 Ia>

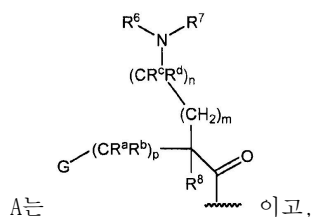


상기 식에서,

R^1 은 H, Me, Et, CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 이고;

R^2 및 R^{2a} 는 H 또는 F이고;

R^5 는 H, Me, Et 또는 CF_3 이고;



G는 1개 내지 4개의 R⁹ 기로 임의로 치환된 페닐이고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, (C₃-C₆ 시클로알킬)-(CH₂), (C₃-C₆ 시클로알킬)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ (여기서, V는 5원 또는 6원의 헤테로아릴임), W-(CH₂)₁₋₂ (여기서, W는 F, Cl 또는 Me로 임의로 치환된 페닐임), C₃-C₆-시클로알킬, 히드록시-(C₃-C₆-시클로알킬), 플루오로-(C₃-C₆-시클로알킬), CH(CH₃)CH(OH)페닐이거나, 또는 OH, O(C₁-C₆-알킬), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-알킬), N(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘 및 피롤리딘로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬이거나, 또는

R⁶과 R⁷이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF₃, CH₂CF₃ 및 (C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^a 및 R^b는 H이거나, 또는

R^a가 H이고, R^b와 R⁶이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^c 및 R^d는 H 또는 Me이고;

R⁸은 H, Me 또는 OH이거나, 또는

R⁸과 R⁶이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, CH₂O-페닐, NH₂, NH-(C₁-C₆-알킬), N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 또는 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

m, n 및 p는 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 73

제1항에 있어서, 하기 군으로부터 선택되는 화합물, 그의 거울상 이성질체 또는 염:

2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

(R)-2-아미노-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

2-(아미노메틸)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

(R,S)-2-(2,4-디클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-3-일메틸아미노)프로판-1-온 트리히드로클로라이드;
- (R,S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-2-히드록시-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- ((3S,4R)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드;
- ((3R,4S)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드;
- ((3S,4R)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드;
- ((3R,4S)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드;
- (R,S)-4-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-4-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)부탄-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)부탄-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-(3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-((R)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;

- (R,S)-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(메틸아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-3-(이소프로필아미노)-2-(4-메톡시페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-3-(에틸아미노)-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(에틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(네오펜틸아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-브로모페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필(메틸)아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드;
- (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((S)-5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2-메틸아지리딘-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(3-히드록시아제티딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

- 3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온;
- 4-(3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일)벤조니트릴;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(4,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온;
- 3-(아제티딘-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(디메틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-(에틸(메틸)아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 2-(4-클로로페닐)-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;
- (R)-2-아미노-3-(4-요오도페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 4-((R)-2-아미노-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)벤조니트릴;
- (R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온;
- (R)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-3-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온;
- (R)-2-아미노-3-(4-요오도페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- 4-((R)-2-아미노-3-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)벤조니트릴;
- (R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

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

(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-(4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-니트로페닐)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-니트로페닐)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-p-톨릴프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(4-tert-부틸페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

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

(S)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일아미노)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피페리딘-4-일아미노)프로판-1-온;

- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일아미노)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피페리딘-4-일아미노)프로판-1-온;
- (R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-에틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((S)-5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로헥실아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜탄-1-온;
- (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로헥실아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)프로판-1-온;
- (R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (R)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

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

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

(R)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜탄-1-온;

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

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

(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온;

2-(4-클로로페닐)-3-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온;

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

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온;

(S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-3-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-3-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

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

(S)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

(S)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

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

(S)-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-올;

(R)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-올;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-이소프로필피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-이소프로필피페라진-1-일)프로판-1-올;

(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-이소프로필피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥센[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-올;

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온;

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-올;

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥사[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-올;

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-올;

2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노 프로판-1-올;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노 프로판-1-올;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-올;

(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-올;

N-((S)-2-(4-브로모페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)포름아미드;

N-((S)-2-(4-브로모페닐)-3-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)포름아미드;

(S)-3-(비스(시클로프로필메틸)아미노)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

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

(S)-3-(비스(시클로프로필메틸)아미노)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

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

(R)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(티오펜-2-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온;

(R)-2-아미노-3-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온;

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

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

(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온; 및

(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온.

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

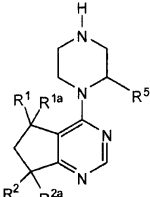
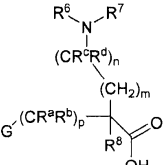
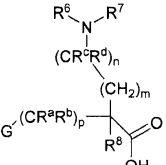
청구항 80

삭제

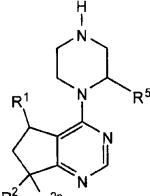
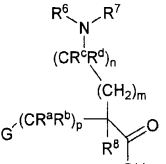
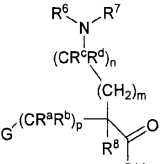
청구항 81

삭제

청구항 82


 화학식
 
 의 화합물을 화학식
 
 의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 제1항의 화합물의 제조 방법.

청구항 83


 화학식
 
 의 화합물을 화학식
 
 의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 제1항 또는 제72항의 화합물의 제조 방법.

발명의 설명

본 발명의 우선권

본 출원은 2006년 7월 6일자로 출원된 미국 가출원 제60/818,762호를 우선권 주장하며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

기술 분야

본 발명은 세린/트레오닌 단백질 키나제 (예를 들어 AKT 및 관련 키나제)의 신규 억제제, 상기 억제제를 함유하는 제약 조성물, 및 이들 억제제의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 억제제는 예를 들어 포유동물에서의 과증식 질환, 예컨대 암 및 염증의 치료에 유용하다.

배경 기술

단백질 키나제 (PK)는 ATP의 말단 (감마) 포스페이트 전달에 의해 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 있는 히드록시기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 이들 효소는 신호 도입 경로를 통해서 세포 성장, 분화 및 증식, 즉, 세포 일생의 실제로 모든 측면을 한가지 방법으로 조정하거나, PK 활성화에 의존적인 또다른 방법으로 조정한다 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA]. 추가로, 비정상적인 PK 활성화는 건선과 같이 상대적으로 생명을 위협하지 않는 질환에서 교아세포

중 (뇌암)과 같은 극도의 유독 질환에 이르는 숙주 장애와 관련이 있었다. 단백질 키나제는 치료적 조절을 위한 중요한 표적 부류이다 [Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309].

[0005] 유의하게, 비-전형적인 단백질 인산화 및/또는 발현은 종종 암에서 비정상적인 세포 증식, 전이 및 세포 생존을 일으키는 원인 중 하나로 보고된다. 특히 Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 및 GSK3을 비롯한 각종 키나제의 비정상적인 조절 및/또는 발현은 암과 특별한 관계가 있다.

[0006] 단백질 키나제는 단백질 티로신 키나제 (PTK) 및 세린-트레오닌 키나제 (STK)의 2가지 부류를 포함한다. 단백질 키나제 B/Akt 효소는 각종 인간 종양에서 과발현되는 세린/트레오닌 키나제 군이다. PI3K 지질 생성물의 가장 잘 특징규명된 표적 중 하나는 신호 도입 경로에서 PI3K의 하류인 57 KD 세린/트레오닌 단백질 키나제 Akt이다 ([Hemmings, B.A. (1997) Science 275:628], [Hay N. (2005) Cancer Cell 8:179-183]). Akt는 급성 현질 전환 레트로바이러스 AKT8의 원종양유전자 v-akt의 인간 동족체이다. Akt는 단백질 키나제 A 및 C와의 서열 상동성이 높아서 단백질 키나제 B (PKB) 및 A 및 C와의 관련물(Related to A and C, RAC)이라 불리기도 한다. Akt는 3가지 이소형, 즉 Akt1, Akt2 및 Akt3이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이것들은 전체 상동성이 80%이다 ([Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034], [Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906], [Li et al (2002) Current Topics in Med. Chem. 2:939-971], WO 2005/113762). Akt 이소형은 N-말단의 플렉스트린 상동성 도메인, 키나제 촉매 도메인, 및 C-말단의 짧은 조절 영역으로 구성된 공통 도메인 조직을 공유한다. 추가로, Akt2와 Akt3 모두가 스플라이스 변이체를 나타낸다. Akt가 PtdInd(3,4,5)P₃에 의해 세포막으로 동원되면, 이소형 Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) 및 Akt3 (PKB γ)의 경우에는 각각 T308, T309 및 T305에서, 이소형 Akt1, Akt2 및 Akt3의 경우에는 각각 S473, S474 및 S472에서 PDK1에 의해 인산화(활성화)된다. PDK1 [Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9:393], 자가인산화 [Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271] 및 인테그린-결합된 키나제 (ILK) [Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211]가 상기 과정에 연관되어 있지만, 이러한 인산화는 아직 알려지지 않은 키나제 (추정적으로, PDK2라 명명됨)에 의해 발생한다. Akt 활성화에는 C-말단 소수성 모티프의 잔기 Ser 473에서의 인산화가 요구된다 ([Brodbeck et al (1999) J. Biol. Chem. 274:9133-9136], [Coffer et al (1991) Eur. J. Biochem. 201:475-481], [Alessi et al (1997) Curr. Biol. 7:261-269]). Akt의 단일인산화가 상기 키나제를 활성화시키지만, 최대 키나제 활성화에는 비스(인산화)가 필요하다.

[0007] Akt는 세포자멸을 저해하고 혈관신생과 증식을 둘다 증진시켜서 암에 대한 효과를 나타낸다고 여겨진다 [Toker et al. (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966]. Akt는 결장 [Zinda et al (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475], 난소 [Cheng et al (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267], 뇌 [Haas Kogan et al (1998) Curr. Biol. 8:1195], 폐 [Brogard et al (2001) Cancer Res. 61:3986], 췌장 ([Bellacosa et al (1995) Int. J. Cancer 64:280-285], [Cheng et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641]), 전립선 [Graff et al (2000) J. Biol. Chem. 275:24500] 및 위 [Staal et al (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037]의 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 형태의 인간 암에서 과발현된다.

[0008] 표적화된 소분자 억제제 요법과 관련하여 라파마이신 경로의 PI3K/Akt/포유동물 표적 (mTOR)이 조사된 바 있다 ([Georgakis, G. and Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140], [Granville et al (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689]). PI3K/Akt 신호전달의 억제는 세포자멸을 유도하고 Akt 수준이 상승된 종양 세포의 성장을 억제한다 ([Kim et al (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258], [Luo et al (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986]).

[0009] 비정상적으로 조절되어 궁극적으로는 질환을 야기시키는 경로를 표적으로 하는 키나제 억제제의 개발은 의학 및 약학 분야에서 윤리적 상업적으로 매우 흥미롭다. (1) 세포 막으로의 Akt의 동원, (2) PDK1 또는 PDK2에 의한 활성화, (3) 기질 인산화, 또는 (4) Akt의 하류 표적 중 하나를 억제하는 화합물은 단독 요법으로 사용되거나 다른 허용된 절차와 함께 사용되는 유용한 항암제일 수 있다.

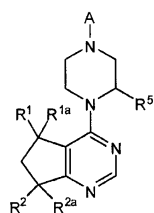
[0010] 미국 특허 출원 공개 2005/0130954는 특히 AKT 억제제로서 작용하는 각종 화합물을 개시한다. 상기 화합물은 암과 같은 과증식 질환의 치료에 유용하다고 여겨진다.

[0011] **발명의 요약**

[0012] 본 발명은 AKT 단백질 키나제를 억제하는 신규 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 AKT 단백질 키나제의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 및 상태에 대한 치료제로서 유용성을 갖는다.

[0013] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 거울상이성질체 및 염을 포함한다:

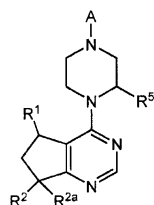
화학식 I



[0014] (식 중, A, R¹, R^{1a}, R², R^{2a} 및 R⁵는 하기에 정의된 바와 같음).

[0015] 본 발명의 추가 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 호변이성질체, 분할된 거울상이성질체, 분할된 부분 입체이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 및 제약상 허용가능한 전구약물을 포함한다:

화학식 Ia



[0017] (식 중, A, R¹, R², R^{2a} 및 R⁵는 하기에 정의된 바와 같음).

[0018] 본 발명은 또한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0019] 추가의 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방 유효량의 1종 이상의 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태는 염증, 과증식, 심혈관, 신경변성, 부인과 및 피부과 질환 및 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0020] 추가의 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제 생성 억제 유효량의 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 AKT 단백질 키나제의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0021] 추가의 측면에서, 본 발명은 AKT 단백질을 화학식 I 또는 Ia의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, AKT 단백질 키나제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0022] 본 발명의 화합물은 다른 공지된 치료제와 함께 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물 및 제2 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태의 치료시에 약제로서 사용하기 위한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 및 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 및 제약상 허용가능한 염 및 전구약물을 제공한다.

[0024] 본 발명의 추가의 측면은 요법을 위한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물의 용도이다. 한 실시양태에서, 상기 요법은 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태의 치료를 포함한다.

[0025] 본 발명은 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물, 용기, 및 임의로 처치를 지시하는 패키지 삽입물 또는 라벨을 포함하는, AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료용 키트를 추가로 제공한다. 상기 키트는 상기 질환 또는 장애를 치

료하는데 유용한 제2 화합물 또는 그러한 제2 제약 작용제를 포함하는 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 추가로 포함한다.

[0028] 본 발명의 추가의 이점 및 신규한 특징은 후술하는 설명에 일부 기재할 것이고, 일부는 하기 명세서의 심사시 당업자에게 명백하거나 본 발명을 실시하여 학습될 수 있다. 본 발명의 이점은 특히 첨부하는 청구의 범위에 특별하게 기재된 수단, 조합물, 조성물 및 방법에 의해 실현되고 달성될 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0029] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 이의 예를 첨부하는 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명이 수많은 실시양태와 함께 기재될 것이지만, 본 발명을 이러한 실시양태로 한정하려는 것이 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 청구의 범위에서 한정된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본원에 기재한 것과 유사하거나 등가인 많은 방법 및 물질을 알고 있을 것이며, 이것들이 본 발명의 실시예에 이용될 수 있다. 본 발명은 기재된 방법 및 물질에 어떤 방식으로든 제한되지 않는다. 정의된 용어, 용어의 사용, 기재된 기술 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본원에 포함된 문헌 및 유사 물질 중 하나 이상이 본 출원서와 상이하거나 모순되는 경우에는 본 출원서가 우선한다.

[0030] **정의**

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 1개 내지 12개 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬 라디칼은 독립적으로 하기하는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는 메틸 (Me, $-\text{CH}_3$), 에틸 (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,2-디메틸프로필 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-헥실 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 1개 내지 12개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬렌 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp^2 이중 결합을 갖는, 2개 내지 12개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알케닐 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, "시스" 및 "트랜스" 배위를 갖는 라디칼, 또는 별법으로 "E" 및 "Z" 배위를 갖는 라디칼을 포함한다. 예는 에틸레닐 또는 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-프로페닐, 1-부텐-1-일, 1-부텐-2-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는, 2개 내지 12개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알키닐 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예는 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) 및 프로피닐 (프로파르길, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬," "카르보사이클," "카르보시클릴" 및 "카르보시클릭 고리"는 구별 없이 사용되며, 3개 내지 12개 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 및 폴리시클릭 (예를 들어 바이시클릭 및 트리클릭) 시클로알킬 구조를 포함하고, 여기서 폴리시클릭 구조는 포화, 부분 불포화 또는 방향족의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된

포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 고리를 임의로 포함한다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바이시클릭 카르보사이클은 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되거나 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 및 비시클로[3.2.2]노난과 같은 브릿지된 시스템으로 배열된 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 것들을 포함한다. 시클로알킬은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0036] 용어 " $(C_3-C_6\text{-시클로알킬})-(CH_2)$ "는 시클로프로필- CH_2 , 시클로펜틸- CH_2 및 시클로헥실- CH_2 를 포함한다.

[0037] 용어 "히드록시($C_1-C_8\text{-알킬}$)"은 히드록시기로 치환된, 1개 내지 8개 탄소의 알킬기를 포함한다. 히드록시는 알킬기 상의 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 예는 CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$ 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 모(parent) 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하여 유래되는, 6개 내지 20개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 아릴은 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이시클릭 라디칼을 포함한다. 예시적인 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 인덴, 인단, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 등에서 유래된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴기는 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 구별없이 사용되며, 3개 내지 8개 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 라디칼을 지칭하고, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 1개 이상의 고리 원자는 독립적으로 하기 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 라디칼은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있다. 용어 "헤테로사이클"은 헤테로시클로알콕시를 포함한다. "헤테로시클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 또는 방향족의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 라디칼도 포함한다. 헤테로시클릭 고리의 예는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이시클로[2.2.2]헥사닐, 3H-인돌릴, 퀴놀리지닐 및 N-피리딜 우레아를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 부분 역시 본 정의의 범위 내에 포함된다. 헤테로사이클은 가능하다면 C-부착 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤에서 유래된 기는 피롤-1-일 (N-부착) 또는 피롤-3-일 (C-부착)일 수 있다. 추가로, 이미다졸에서 유래된 기는 이미다졸-1-일 (N-부착) 또는 이미다졸-3-일 (C-부착)일 수 있다. 2개의 고리 탄소 원자가 옥소 (=O) 부분으로 치환된 헤테로시클릭기의 예는 이소인돌린-1,3-디옥닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원에서의 헤테로사이클기는 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5원, 6원 또는 7원 고리의 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5개 내지 10개 원자의 융합된 고리 시스템 (이 중 1개 이상이 방향족임)을 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 부분 역시 본 정의의 범위 내에 포함된다. 헤테로아릴기는 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0041] 제한되지 않는 예로써, 탄소 결합된 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의

위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 결합된다. 탄소 결합된 헤테로사이클의 추가 예는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0042] 제한되지 않는 예로써, 질소 결합된 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페리진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β -카르볼린의 위치 9에 결합된다. 더욱 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태의 용어 ("a")는 하나 이상을 의미한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "본 발명의 화합물", "본 발명의 화합물들" 및 "화학식 I 또는 Ia의 화합물"은 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 및 그의 호변이성질체, 분할된 거울상이성질체, 분할된 부분입체이성질체, 라세미 혼합물, 용매화물, 대사물질, 염 (제약상 허용가능한 염을 포함함) 및 제약상 허용가능한 전구약물을 포함한다.

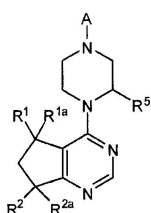
[0046] 2개 이상의 라디칼이 해당 구조물에 부착된 치환기를 정의하기 위해서 연속적으로 사용된 경우에는 처음 명명된 라디칼이 말단이고, 마지막으로 명명된 라디칼이 해당 구조에 부착되는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 따라서, 예를 들어, 아릴알킬 라디칼은 알킬기를 통해 해당 구조에 부착된다.

[0047] **AKT 억제제**

[0048] 본 발명의 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 AKT 단백질 키나제를 억제하는데 유용하다. 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 AKT의 억제제로서 뿐만이 아니라 티로신 키나제 및 또한 세린 및 트레오닌 키나제의 억제제로서 유용할 수도 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 AKT 단백질 키나제를 억제하는데 유용하다. 이러한 화합물은 AKT 단백질 키나제 신호전달 경로 및 티로신 및 세린/트레오닌 키나제 수용체 경로를 억제하여 치료될 수 있는 질환에 대한 치료제로서 유용성을 갖는다.

[0049] 일반적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 호변이성질체, 분할된 거울상이성질체, 분할된 부분입체이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 및 제약상 허용가능한 전구약물을 포함한다:

[0050] <화학식 I>

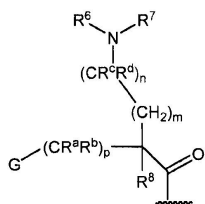


[0051] 상기 식에서,
[0052]

[0053] R¹ 및 R^{1a}는 독립적으로 H, Me, Et, CH=CH₂, CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 선택되고;

[0054] R² 및 R^{2a}는 독립적으로 H 또는 F로부터 선택되고;

[0055] R⁵는 H, Me, Et 또는 CF₃이고;



A는 이고,

G는 1개 내지 4개의 R⁹ 기로 임의로 치환된 페닐이거나, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 모노시클릭 또는 9원의 바이시클릭 헤테로아릴이고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, (C₃-C₆ 시클로알킬)-(CH₂), (C₃-C₆ 시클로알킬)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ (여기서, V는 5원 또는 6원의 헤테로아릴임), W-(CH₂)₁₋₂ (여기서, W는 F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ 또는 Me로 임의로 치환된 페닐임), C₃-C₆-시클로알킬, 히드록시-(C₃-C₆-시클로알킬), 플루오로-(C₃-C₆-시클로알킬), CH(CH₃)CH(OH)페닐이거나, 또는 F, OH, 시클로프로필메틸, C₁-C₃ 알킬 또는 C(=O)(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 치환된 4원 내지 6원의 헤테로사이클이거나, 또는 OH, 옥소, O(C₁-C₆-알킬), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-알킬), N(C₁-C₆-알킬)₂, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬이거나, 또는

R⁶과 R⁷이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃ 및 (C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^a 및 R^b는 H이거나, 또는

R^a가 H이고, R^b와 R⁶이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^c 및 R^d는 H 또는 Me이거나, 또는

R^c와 R^d가 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성하고;

R⁸은 H, Me 또는 OH이거나, 또는

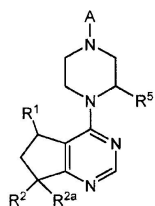
R⁸과 R⁶이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, OCH₂-페닐, CH₂O-페닐, NH₂, NO₂, NH-(C₁-C₆-알킬), N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 및 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

m, n 및 p는 독립적으로 0 또는 1이다.

추가 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 호변이성질체, 분할된 거울상이성질체, 분할된 부분입체이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 및 제약상 허용가능한 전구약물을 포함한다:

<화학식 Ia>



[0071]

상기 식에서,

[0072]

R^1 은 H, Me, Et, CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 이고;

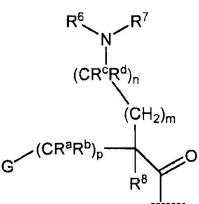
[0073]

R^2 및 R^{2a} 는 H 또는 F이고;

[0074]

R^5 는 H, Me, Et 또는 CF_3 이고;

[0075]

A는  이고,

[0076]

G는 1개 내지 4개의 R^9 기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0077]

R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, $(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})-(CH_2)$, $(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})-(CH_2CH_2)$, $V-(CH_2)_{0-1}$ (여기서, V는 5원 또는 6원의 헤테로아릴임), $W-(CH_2)_{1-2}$ (여기서, W는 F, Cl 또는 Me로 임의로 치환된 페닐임), C_3-C_6 -시클로알킬, 히드록시- $(C_3-C_6$ -시클로알킬), 플루오로- $(C_3-C_6$ -시클로알킬), $CH(CH_3)CH(OH)$ 페닐이거나, 또는 OH, $O(C_1-C_6$ -알킬), CN, F, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ -알킬), $N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, 피페리딘 및 피롤리딘로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬이거나, 또는

[0078]

R^6 과 R^7 이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF_3 , CH_2CF_3 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0079]

R^a 및 R^b 는 H이거나, 또는

[0080]

R^a 가 H이고, R^b 와 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0081]

R^c 및 R^d 는 H 또는 Me이고;

[0082]

R^8 은 H, Me 또는 OH이거나, 또는

[0083]

R^8 과 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0084]

각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $O-(C_1-C_6$ -알킬), CF_3 , OCF_3 , $S(C_1-C_6$ -알킬), CN, CH_2O -페닐, NH_2 , $NH-(C_1-C_6$ -알킬), $N-(C_1-C_6$ -알킬) $_2$, 피페리딘, 피롤리딘, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH, $SO_2(C_1-C_6$ -알킬), $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ -알킬) 및 $C(O)N(C_1-C_6$ -알킬) $_2$ 이고;

[0085]

m, n 및 p는 독립적으로 0 또는 1이다.

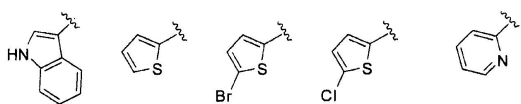
[0086]

화학식 I 또는 Ia의 G 기에서, 예는 F, Cl, Br, CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CF_3 , OCF_3 , SCH_3 , OCH_2Ph 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 R^9 기로 임의로 치환된 페닐을 포함한다. 예시적인 실시양태는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2-이소프로필페닐, 3-이소프로필페닐, 4-이소프로필페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2-티오메틸페닐, 3-티오메틸페닐, 4-티오메틸페닐

닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 2-시클로프로필페닐, 3-시클로프로필페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로-4-클로로페닐, 2,3-디플루오로-4-클로로페닐, 2,5-디플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디플루오로-4-브로모페닐, 2,3-디플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐 및 4-(OCH₂Ph)-페닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0087] 화학식 I 또는 Ia의 G 기의 추가의 예는 R⁹가 I, NO₂ 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되는 경우를 포함한다. 예시적인 실시양태는 4-요오도페닐, 4-니트로페닐 및 4-tert-부틸페닐을 포함한다.

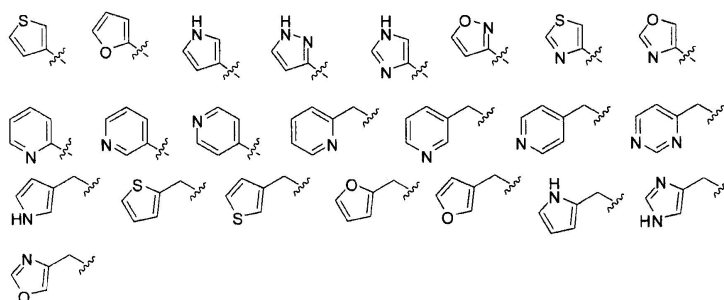
[0088] 화학식 I의 G 기에서, 어구 "할로겐으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 모노시클릭 또는 9원의 바이시클릭 헤테로아릴"은 할로겐으로 임의로 치환된 티오펜, 피리딘 및 인돌을 포함한다. 특정 예는 하기 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0089]

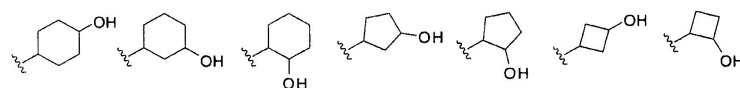
[0090] 화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 용어 "(C₃-C₆-시클로알킬)-(CH₂)"는 시클로프로필-CH₂, 시클로부틸-CH₂, 시클로펜틸-CH₂ 및 시클로헥실-CH₂를 포함한다.

[0091] 화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 용어 "V-(CH₂)₀₋₁"은 하기 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0092]

[0093] 화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 용어 "히드록시-(C₃-C₆-시클로알킬)"은 하기 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0094]

[0095] 화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 어구 "OH, OMe 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬"은

CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂, CH₂CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂, CH₂OMe, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CH(OMe)CH₂, CH₂CH₂CH(OMe)CH₃, CH₂C(OMe)(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₂CN, CH₂CH(CN)CH₂, CH₂CH₂CH(CN)CH₃, CH₂C(CN)(CH₃)₂ 등

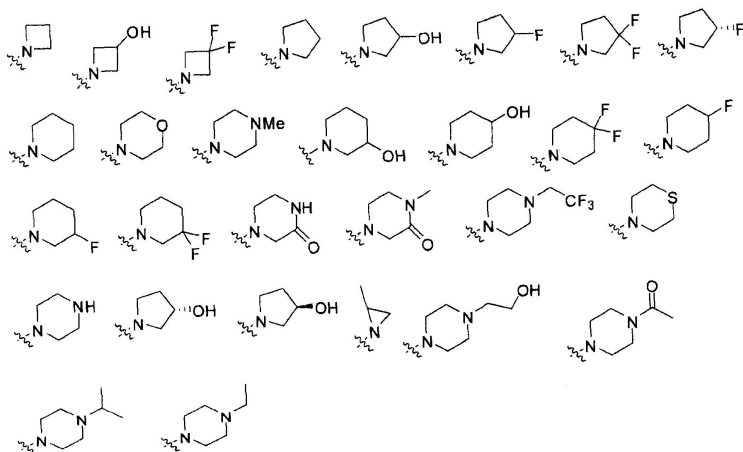
[0096]

을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0097] 화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 특정 실시양태에서의 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로아릴을 지칭한다.

[0098]

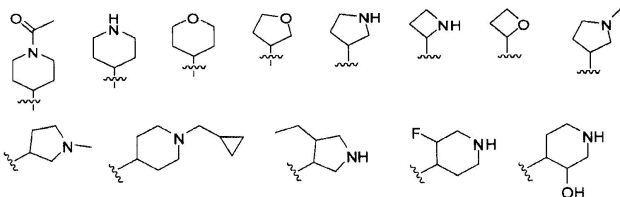
화학식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 어구 "R⁶과 R⁷이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃ 및 (C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고"는 하기 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0099]

[0100]

화합식 I 또는 Ia의 R⁶ 및 R⁷ 기에서, 어구 "F, OH, 시클로프로필메틸, C₁-C₃-알킬 또는 C(=O)(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 치환된 4위 내지 6위의 헤테로사이클"은 하기 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0101]

[0102]

화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R^2 및 R^{2a} 는 H이다. 다른 실시양태에서, R^2 및 R^{2a} 는 F이다.

[0103]

화학식 I 또는 Ia의 다른 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^{2a} 는 F이다.

[0104]

화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R⁵는 H이다. 또다른 실시양태에서, R⁵는 메틸이고, 여기서 상기 메틸은 임의로 (S) 배위로 존재한다.

[0105]

다른 실시양태에서, R⁵는 에틸이다.

[0106]

화합식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R¹은 메틸이고, 여기서 상기 메틸은 임의로 (R) 배위로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 H이다.

[0107]

화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R^{1a}는 수소이다.

[0108]

다른 실시양태에서, R^1 및 R^{1a} 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, $CH=CH_2$ (비닐) 및 CH_2OH 로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 메틸이고 R^{1a} 는 수소이거나, R^1 은 에틸이고 R^{1a} 는 수소이거나, R^1 은 $CH=CH_2$ 이고 R^{1a} 는 수소이거나, R^1 은 CH_2OH 이고 R^{1a} 는 수소이거나, 또는 R^1 및 R^{1a} 는 둘 다 메틸이다.

[0109]

화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R¹은 CH₂OH이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 (R) 배위의 CH₂OH이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 (S) 배위의 CH₂OH이다. 추가의 실시양태에서, R^{1a}는 H일 수 있다.

[0110] 화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R^1 은 $CH=CH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 (R) 배위의 $CH=CH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 (S) 배위의 $CH=CH_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^{1a} 는 H일 수 있다.

[0111] 화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, R^1 은 에틸이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 (S) 배위의 에틸이다. 추가의 실시양태에서, R^{1a} 는 H일 수 있다.

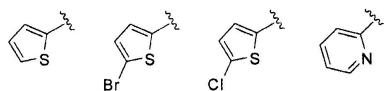
[0112] 화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, G는 F, Cl, Br, Me, 에틸, 이소프로필, CN, CF_3 , OCF_3 , SMe, OMe 및 CH_2OPh 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이다. G의 예시적인 실시양태는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-이소프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-티오메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로-4-클로로페닐, 2,3-디플루오로-4-클로로페닐, 2,5-디플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디플루오로-4-브로모페닐, 2,3-디플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐 또는 4-(CH_2OPh)-페닐을 포함한다.

[0113] 특정 실시양태에서, G는 F, Cl, Br, OMe, CN 및 Me로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G는 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸페닐, 4-시아노페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐로부터 선택된다.

[0114] 특정 실시양태에서, G는 I, NO_2 , tert-부틸 및 OCH_2 -페닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G는 4-요오도페닐, 4-니트로페닐, 4-tert-부틸페닐 및 4-(OCH_2 -페닐)페닐로부터 선택된다.

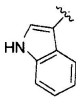
[0115] 다른 실시양태에서, G는 2-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 또는 4-트리플루오로메톡시페닐이다.

[0116] 한 실시양태에서, G는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있다. 특정 실시양태에서, G는 할로젠으로 임의로 치환된 티오펜 또는 피리딘일 수 있다. 특정 실시양태는 다음을 포함한다:



[0117]

[0118] 다른 실시양태에서, G는 할로젠에 의해 임의로 치환된 9원의 바이시클릭 헤테로아릴일 수 있다. 특정 실시양태

에서, G는 할로젠에 의해 임의로 치환된 인돌일 수 있다. 특정 실시양태는 를 포함한다.

[0119] 한 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, (C_3 - C_6 시클로알킬)-(CH₂), (C_3 - C_6 시클로알킬)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ (여기서, V는 5원 또는 6원의 헤테로아릴임), W-(CH₂)₁₋₂ (여기서, W는 F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 또는 Me로 임의로 치환된 페닐임), C_3 - C_6 -시클로알킬, 히드록시-(C_3 - C_6 -시클로알킬), 플루오로-(C_3 - C_6 -시클로알킬), CH(CH₃)CH(OH)페닐이거나, 또는 F, OH, 시클로프로필메틸, C_1 - C_3 알킬 또는 C(=O)(C_1 - C_3 알킬)로 임의로 치환된 4원 내지 6원의 헤테로사이클이거나, 또는 OH, 옥소, O(C_1 - C_6 -알킬), CN, F, NH₂, NH(C_1 - C_6 -알킬), N(C_1 - C_6 -알킬)₂, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적

으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬이다.

[0120] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 H, (C₃-C₆-시클로알킬)-CH₂, 헤테로아릴-(CH₂), C₃-C₆-시클로알킬, 히드록시-(C₃-C₆-시클로알킬), CH(CH₃)CH(OH)페닐이거나, 또는 C(=O)CH₃으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로사이클이거나, 또는 OH, 옥소, OMe, CN 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 (C₁₋₆)-알킬일 수 있다.

[0121] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 H일 수 있다.

[0122] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 OH, 옥소, CN 또는 F로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬일 수 있다. 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 메틸, 에틸, 이소프로필, -C(=O)H, CH₂CH₂OH, CH₂-tBu (네오펜틸) 또는 CH₂CF₃일 수 있다.

[0123] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 O(C₁-C₆ 알킬), OH, 옥소, CN 또는 F로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬일 수 있다. 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 프로필, 이소부틸, tert-부틸, 3-펜틸, CH(이소프로필)₂, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe 또는 CH₂CN일 수 있다.

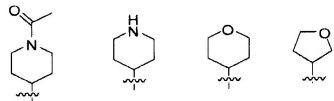
[0124] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬일 수 있다. 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂(테트라히드로피라닐), CH₂(테트라히드로푸라닐), CH₂(모르폴리닐), CH₂(옥세타닐), CH₂(피페리디닐) 또는 CH₂(피롤리디닐)일 수 있다.

[0125] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 NH₂, NH(C₁-C₆-알킬) 또는 N(C₁-C₆-알킬)₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬일 수 있다. 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂NH(CH₃), CH₂N(CH₃)₂ 또는 CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)일 수 있다.

[0126] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂-시클로프로필일 수 있다. 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂-시클로부틸일 수 있다.

[0127] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂-(피리드-3-일)일 수 있다. 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂-(피리드-2-일) 또는 CH₂-(피리드-4-일)일 수 있다.

[0128] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 시클로헥실일 수 있다. 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 시클로펜틸일 수 있다.

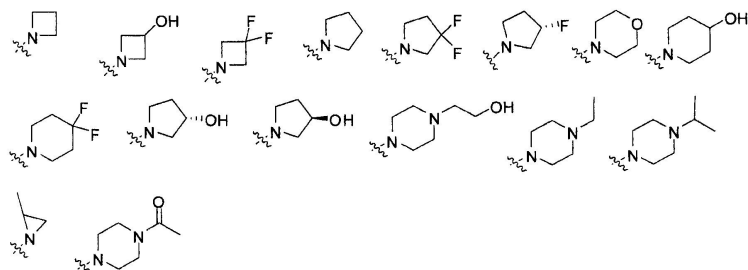
[0129] 특정 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은  중 하나일 수 있다.

[0130] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH₂-페닐일 수 있다.

[0131] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 4-히드록시시클로헥스-1-일일 수 있다.

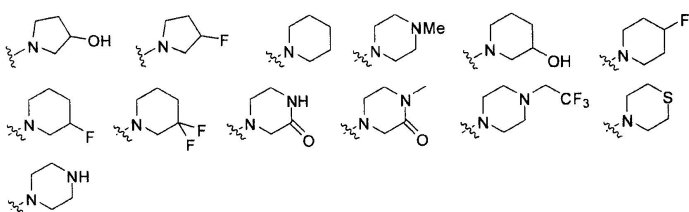
[0132] 다른 실시양태에서, R⁶ 또는 R⁷은 CH(CH₃)CH(OH)페닐일 수 있다.

[0133] 다른 실시양태에서, R^6 과 R^7 이 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로겐, 옥소, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, NR^6R^7 은 하기 구조로부터 선택된다:



[0134]

[0135] 또다른 실시양태에서, NR^6R^7 은 하기 구조를 포함한다:



[0136]

[0137] 특정 실시양태에서, R^a 는 H이고, R^b 와 R^6 은 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^7 은 H이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 H이고, R^b 와 R^6 은 이들이 부착된 원자와 함께, 1개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

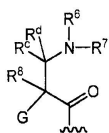
[0138] 특정 실시양태에서, R^8 과 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^7 은 H이다. 특정 실시양태에서, R^8 과 R^6 이 이들이 부착된 원자와 함께, 1개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0139] 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 H 또는 메틸이다.

[0140] 특정 실시양태에서, R^c 와 R^d 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0141] 화학식 I 또는 Ia의 한 실시양태에서, m은 1이고, n은 0이며, p는 0이어서 A가 하기 화학식 1로 나타내어진다:

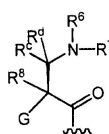
화학식 1



[0142]

[0143] 상기 식에서, G, R^6 , R^7 , R^8 , R^c 및 R^d 는 본원에서 정의한 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^8 은 H 또는 OH이다.

[0144] 특정 실시양태에서, A는 하기 배위를 갖는다:



[0145]

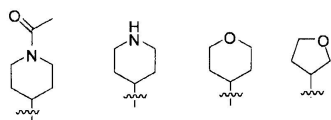
[0146] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 H이다. 다른 실시양태에서, R^c 와 R^d 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0147] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R^8 은 H 또는 OH이다.

[0148] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 OH, OMe 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 H, C₃-C₆-시클로알킬, 헤테로아틸-(CH₂), 히드록시-(C₃-C₆-시클로알킬), CH(CH₃)CH(OH)페닐 또는 (C₁-₆)-알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 3-펜틸, CH(이소프로필)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CN, CH₂-시클로프로필, CH₂-시클로부틸, CH₂-tBu, 시클로펜틸, 시클로헥실, CH₂-페닐, CH₂-(피리드-2-일), CH₂-(피리드-3-일), CH₂-(피리드-4-일), 4-히드록시시클로헥스-1-일 또는 CH(CH₃)CH(OH)페닐이다.

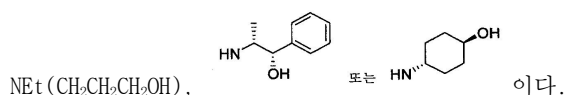
[0149] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R^6 또는 R^7 은 1개 이상의 F 또는 옥소기로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬일 수 있다. 특정 실시양태에서, R^6 또는 R^7 은 CH₂CF₃일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^6 또는 R^7 은 -C(=O)H일 수 있다.

[0150] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R^6 또는 R^7 은 C(=O)CH₃으로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로사이클일 수 있다. 특정 실시양태에서, R^6 또는 R^7 은 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

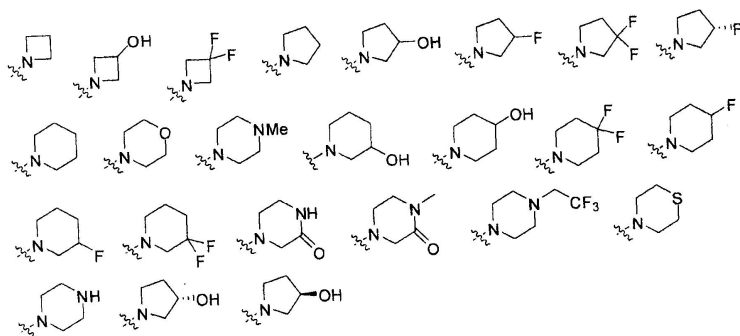


[0151]

[0152] 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, NR^6R^7 은 NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NHiPr, NHtBu, NH(CH₂-tBu), NH(CH₂-시클로프로필), NH(CH₂-시클로부틸), NH(시클로펜틸), NH(CH₂-피리딜), NH(시클로헥실), NH(3-펜틸), NHCH(이소프로필)₂, NH(CH₂CH₂OH), NH(CH₂CH₂CH₂OH), NH(CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CN), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NMe(CH₂-시클로프로필), NMe(CH₂-시클로부틸), NMe(CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂OMe), NMe(CH₂CH₂CH₂OMe), NEt₂, NEtPr, NEt(iPr), NEt(CH₂-시클로프로필), NEt(CH₂-시클로부틸), NEt(CH₂CH₂OH),



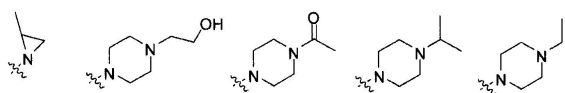
[0153] 화학식 1의 A 기의 다른 실시양태에서, R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 N과 함께, 고리 질소 원자를 가지며 N 및 O로부터 선택된 제2 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 OH, 할로젠, 옥소, CH₂CF₃ 및 (C₁-C₃)-알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 N과 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 아제티딘, 모르폴리딘 또는 피페리지닐 고리를 형성하고, 여기서 상기 피롤리딘, 피페리딘, 아제티딘, 모르폴리딘 및 피페라지닐 고리는 OH, F, 메틸, CH₂CF₃ 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, NR^6R^7 은 하기 구조로부터 선택된다:



[0154]

[0155]

화학식 1의 A 기의 추가의 실시양태에서, R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께, OH, 할로젠, 옥소, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ 및 (C_1-C_3) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, NR^6R^7 은 하기 구조로부터 선택된다:



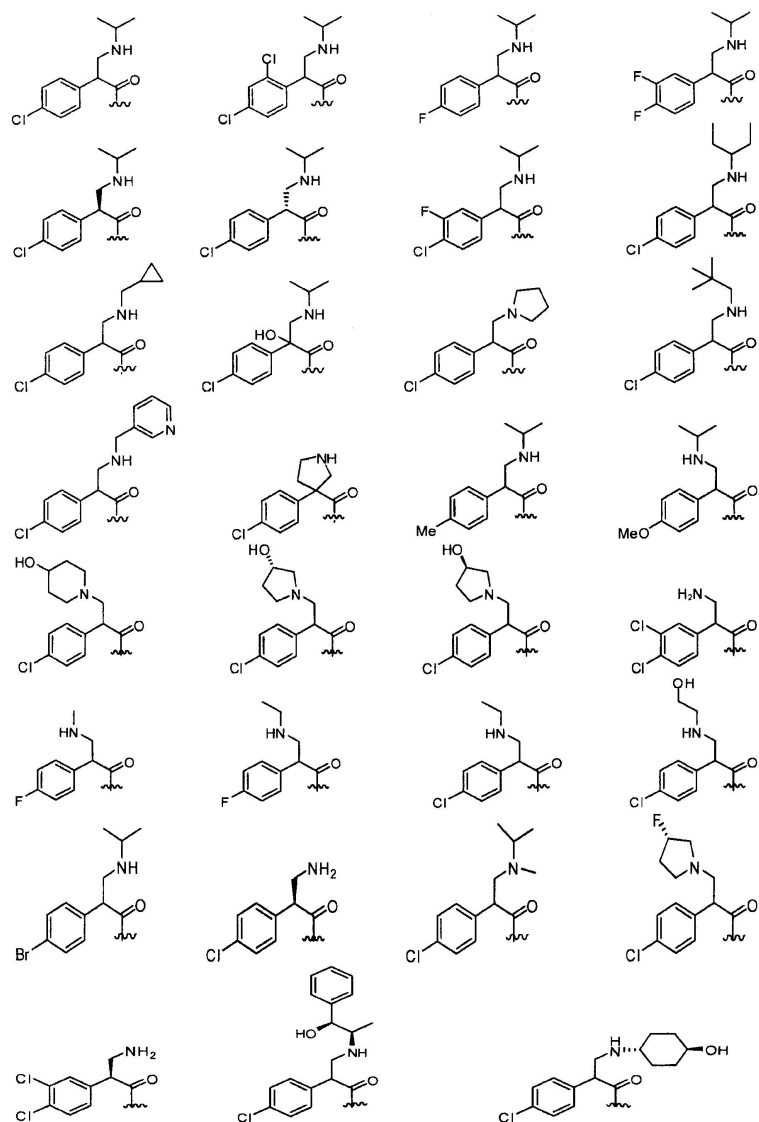
[0156]

[0157]

화학식 1의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁶과 R⁸은 이들이 부착된 원자와 함께, 1개 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서, R⁶과 R⁸은 이들이 부착된 원자와 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다.

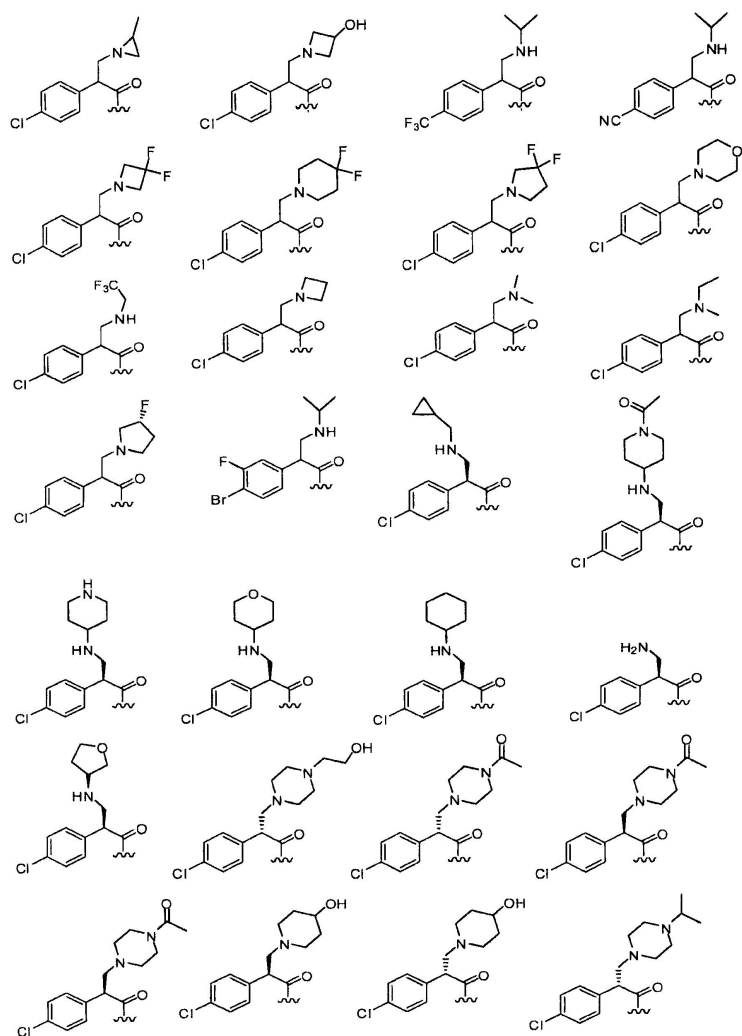
[0158]

특정 실시양태에서, A 기는 하기 화학식으로부터 선택된다:

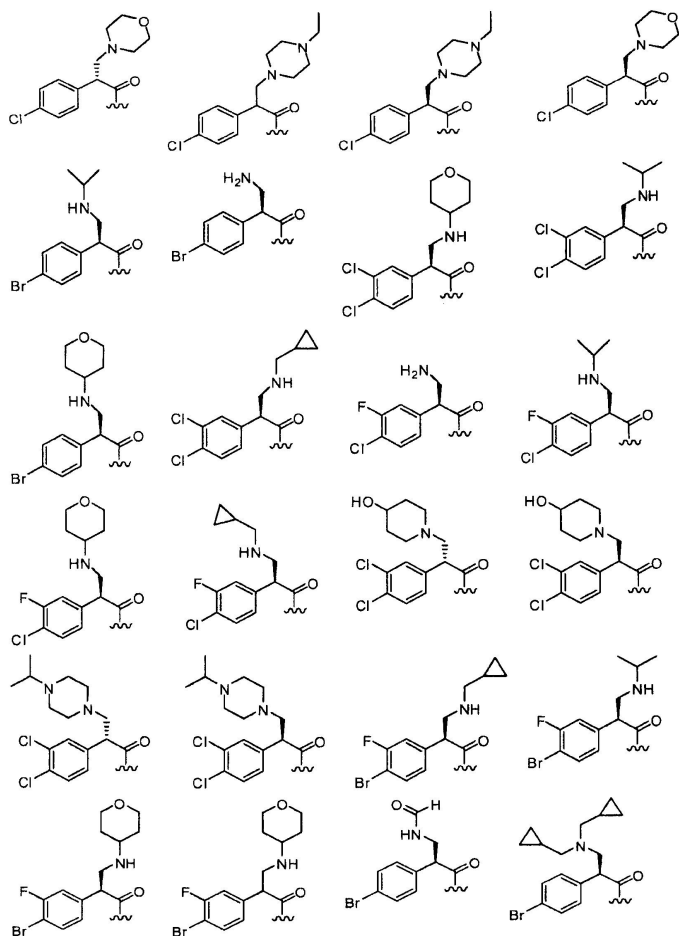


[0159]

[0160] 추가의 실시양태에서, A 기는 하기 화학식으로부터 선택된다:



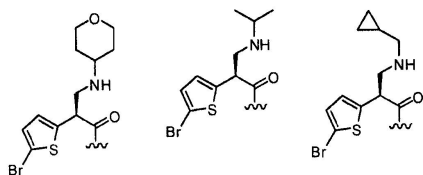
[0161]



[0162]

[0163]

추가의 실시양태에서, A 기는 하기 화학식으로부터 선택된다:

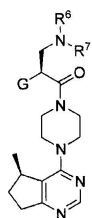


[0164]

[0165]

특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 1B로 표시된다:

화학식 1B



[0166]

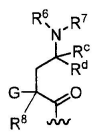
[0167]

상기 식에서, G , R^6 및 R^7 은 본원에서 정의한 바와 같다.

[0168]

화학식 I 또는 Ia의 또다른 실시양태에서, m은 1이고, n은 1이며, p는 0이어서, A가 하기 화학식 2로 표시된다:

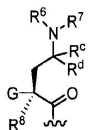
화학식 2



[0169]

[0170] 상기 식에서, G, R⁶, R⁷, R⁸, R^c 및 R^d는 본원에서 정의한 바와 같다.

[0171] 특정 실시양태에서, A는 하기 배위를 갖는다:



[0172]

[0173] 화학식 2의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁸은 H 또는 Me이다.

[0174] 화학식 2의 A 기의 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d는 메틸이다. 다른 실시양태에서, R^c 및 R^d는 H이다.

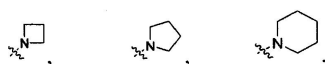
[0175] 화학식 2의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필메틸 또는 시클로부틸메틸이거나, 또는

[0176] R⁶과 R⁷이 N과 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 아제티디닐 고리를 형성하거나, 또는

[0177] R⁶과 R⁸이 이들이 부착된 원자와 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐 고리를 형성한다.

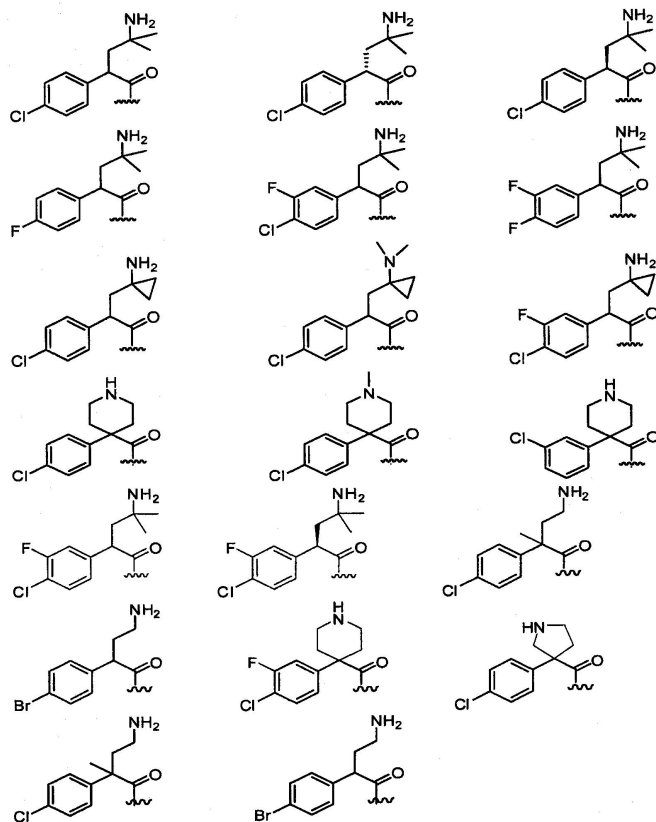
[0178] 화학식 2의 A 기의 특정 실시양태에서, NR⁶R⁷은 NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(시클로프로필메틸), NH(시클로부틸메틸), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt₂, NEtPr 또는 NEt(iPr)이다.

[0179] 다른 실시양태에서, NR⁶R⁷은 하기 구조로부터 선택된다:



[0180]

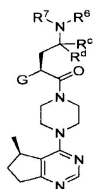
[0181] 화학식 2의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 H이다. 특정 실시양태에서, A는



로부터 선택된다.

특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 2B로 표시된다:

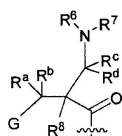
화학식 2B



상기 식에서, G , R^c , R^d , R^6 및 R^7 은 본원에서 정의한 바와 같다.

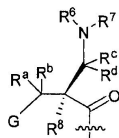
화학식 I 또는 Ia의 또다른 실시양태에서, m은 1이고, n은 0이며, p는 1이어서, A가 하기 화학식 3으로 표시된다:

화학식 3



상기 식에서, G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 본원에서 정의한 바와 같다.

특정 실시양태에서, A는 하기 배위를 갖는다:



[0190]

[0191]

화학식 3의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁸은 H이다.

[0192]

화학식 3의 A 기의 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d는 H이다. 다른 실시양태에서, R^c와 R^d는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0193]

화학식 3의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, t-부틸, CH₂-시클로프로필 또는 CH₂-시클로부틸이다.

[0194]

특정 실시양태에서, 화학식 3의 NR⁶R⁷은 NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NHtBu, NH(CH₂-시클로프로필) 또는 NH(CH₂-시클로부틸)이다.

[0195]

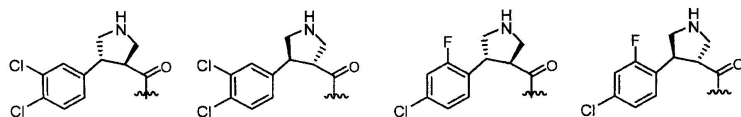
화학식 3의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 H이다. 특정 실시양태에서, A는 다음과 같다:



[0196]

[0197]

화학식 3의 A 기의 다른 실시양태에서, R^a 및 R⁸은 H이고, R^b와 R⁶은 이들이 부착된 원자와 함께, 고리 원자 중 하나가 질소인 5원 또는 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^b와 R⁶은 이들이 부착된 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R⁷은 H이다. 특정 실시양태에서, A는



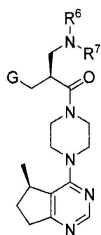
[0198]

로부터 선택된다.

[0199]

특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 3B로 표시된다:

화학식 3B



[0200]

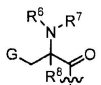
[0201]

상기 식에서, G, R⁶ 및 R⁷은 본원에서 정의한 바와 같다.

[0202]

화학식 I 또는 Ia의 특정 실시양태에서, m은 0이고, n은 0이며, p는 1이어서, A가 하기 화학식 4로 표시된다:

화학식 4

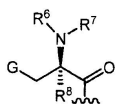


[0203]

[0204]

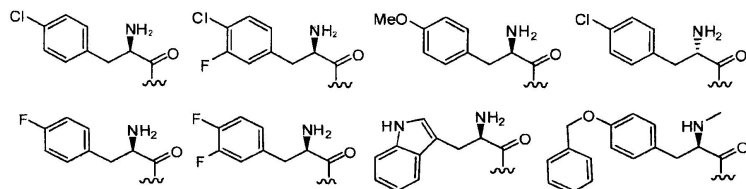
상기 식에서, G, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본원에서 정의한 바와 같다.

[0205] 특정 실시양태에서, A는 하기 배위를 갖는다:



[0206]

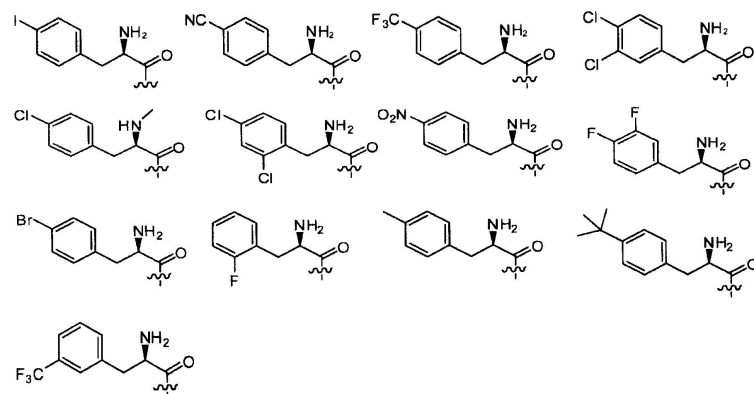
[0207] 화학식 4의 A 기의 특정 실시양태에서, R⁸은 H이다. 특정 실시양태에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H 또는 Me이다. 특정 실시양태에서, A는



[0208]

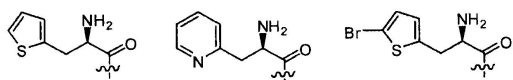
로부터 선택된다.

[0209] 추가 실시양태에서, A는 하기 구조로부터 선택된다:



[0210]

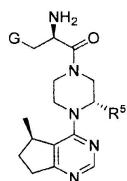
[0211] 추가 실시양태에서, A는 하기 구조로부터 선택된다:



[0212]

[0213] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 4B로 표시된다:

화학식 4B



[0214]

[0215] 상기 식에서, G 및 R⁵는 본원에서 정의한 바와 같다.

[0216] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 이러한 화합물은 개개의 (R)- 또는 (S)-입체 이성질체 또는 그의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 기재하지 않는다면, 명세서 및 청구의 범위에서 특정 화합물의 기재 및 명명은 개개의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물, 라세미체 등을 모두 포함 하도록 의도된다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 부분입체이성질체 혼합물, 순수한 부분입체이성질체 및 순수한 거울상이성질체를 포함한 모든 이러한 이성질체도 포함한다. 용어 "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인 화합물의 2가지 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아닌 한쌍의 광학 이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 물성, 예를 들어 용점, 비등점, 스펙트럼 성질 및 반응

성이 상이하하다.

- [0217] 본 발명의 화합물은 또한 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있고, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한, 양성자성 호변이성질체라고도 알려져 있음)는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화와 같이 양성자 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자들의 재조직화에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0218] 본원에 나타낸 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않은 경우에는 모든 입체이성질체가 본 발명의 화합물로 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배위를 표시하는 쉼기형 실선 또는 점선으로 명시된 경우에는 해당 입체이성질체가 그와 같이 명시되고 정의된다.
- [0219] 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 이러한 화합물의 용매화물, 제약상 허용가능한 전구약물 및 염 (제약상 허용가능한 염을 포함함)을 포함한다.
- [0220] 어구 "제약상 허용가능한"은 제제에 포함된 다른 성분들 및/또는 그것으로 치료받을 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용가능한 물질 또는 조성물을 나타낸다.
- [0221] "용매화물"은 1개 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 경우의 복합체를 지칭하는데 사용될 수도 있다.
- [0222] "전구약물"은 생리적 조건하에 또는 명시된 화합물 또는 그러한 화합물의 염으로의 가용매분해로 전환될 수 있는 화합물이다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상 (예를 들어 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드쇄가 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노기, 히드록시기 또는 카르복실산기에 공유 연결된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 통상 3문자 부호로 표시되는 20종의 천연 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 또한 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포티로신, 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 감마-카르복시글루타메이트, 히푸르산, 옥타히드로인돌-2-카르복실산, 스타틴, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 펜실라민, 오르니틴, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 메틸-알라닌, 파라-벤조일페닐알라닌, 페닐글리신, 프로파르길글리신, 사르코신, 메티오닌 술폰 및 tert-부틸글리신도 포함한다.
- [0223] 추가의 유형의 전구약물도 포함된다. 예를 들어, 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 유리 카르복실기는 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 또다른 예로서, 유리 히드록시기를 포함하는 본 발명의 화합물은 문헌 [Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 약술되어 있는 바와 같이 히드록시기를 포스포이트 에스테르기, 헤미숙시네이트기, 디메틸아미노아세테이트기 또는 포스포릴옥시메틸-옥시카르보닐기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기로 전환시켜서 전구약물로서 유도체화될 수 있다. 히드록시기 및 아미노기의 카르바메이트 전구약물도 포함되며, 예를 들어 히드록시기의 카르보네이트 전구약물, 술포네이트 에스테르 및 술페이트 에스테르가 포함된다. 히드록시기의 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르 (여기서, 아실기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 또는 아실기가 상기한 바와 같은 아미노산 에스테르임)로서의 유도체화도 포함된다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌 [J. Med. Chem., 1996, 39, 10]에 기재되어 있다. 보다 구체적인 예는 알콜기의 수소 원자가 (C₁-C₆)알카노일 옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시-카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실 또는 α-아미노아실-α-아미노아실과 같은 기로 대체된 것을 포함하고, 여기서 각각의 α-아미노아실기는 천연 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실 (상기 라디칼은 탄수화물의 헤미아세탈 형태에서 히드록실기가 제거되어 생성됨)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0224] 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 유리 아민은 아마이드, 술폰아미드 또는 포스포아미드로 유도체화될 수도 있다. 이들 부분 모두가 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 혼입할 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 아민기 중의 수소 원자를 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR'-카르보닐 (여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 벤질이거나, 또는 R-카르보닐이 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실, -C(OH)C(O)OY [이때, Y는 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임], -C(OY)₂Y₁ [이

때, Y_0 은 (C_1-C_4) 알킬이고, Y_1 은 (C_1-C_6) 알킬, 카르복시(C_1-C_6)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노알킬임] 또는 $-C(Y_2)Y_3$ [이때, Y_2 는 H 또는 메틸이고, Y_3 은 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일임]임)과 같은 기로 대체하여 형성될 수 있다.

[0225] 전구약물 유도체의 추가 예에 관하여는 예를 들어

a) Design of

Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985), b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991), c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992), d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988), 및 e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)

을 참고하며, 상기 문헌 각각은

본원에 참고로 구체적으로 포함된다.

[0226] 방법으로 또는 추가로, 본 발명의 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기, 또는 이들 둘다의 관능기를 보유할 수 있어서, 임의의 수의 무기 또는 유기 염기 또는 산과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 염의 예는 본 발명의 화합물을 광산 또는 유기산 또는 무기 염기와 반응시켜 제조된 염이 포함되며, 이러한 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트 및 만델레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 단일 화합물은 1개 초과와 산성 또는 염기성 부분을 포함할 수 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 단일 화합물의 모노-, 디- 또는 트리-염을 포함할 수 있다.

[0227] 본 발명의 화합물이 염기라면, 원하는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법으로, 예를 들어 유리 염기를 산성 화합물, 예를 들어 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예를 들어 글루쿠론산 또는 갈라투론산, 알파 히드록시산, 예를 들어 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예를 들어 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

[0228] 본 발명의 화합물이 산이라면, 원하는 염은 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어, 유리 산을 무기 또는 유기 염기로 처리하여 제조할 수 있다. 적합한 무기 염의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 바륨 및 칼슘과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속으로 형성된 것을 포함한다. 적합한 유기 염기 염의 예는 예를 들어 암모늄, 디벤질암모늄, 벤질암모늄, 2-히드록시에틸암모늄, 비스(2-히드록시에틸)암모늄, 페닐에틸벤질아민, 디벤질에틸렌디아민 등의 염을 포함한다. 산성 부분의 다른 염은 예를 들어 프로카인, 퀴닌 및 N-메틸글루코스아민으로 형성된 염, 및 글리신, 오르니틴, 히스티딘, 페닐글리신, 리신 및 아르기닌과 같은 염기성 아미노산으로 형성된 염을 포함할 수 있다.

[0229] 특정 실시양태에서, 염은 달리 언급하지 않는 한은 명시된 화합물의 상응하는 유리 산 또는 염기의 생물학적 효과를 보유하고 생물학적 또는 다른 면에서 바람직하지 못하지 않은 염을 포함하는 "제약상 허용가능한 염"이다.

[0230] 또한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이 반드시 제약상 허용가능한 염인 것은 아니고 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 제조 및/또는 정제, 및/또는 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 거울상이성질체의 분리에 유용할 수 있는, 이들 화합물의 다른 염도 포함한다.

[0231] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가, 자연계에서 통상 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 점을 제외하고는 본원에서 언급한 것들과 동일한 동위원소 표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소, 및 이들의 용도가 본 발명의 화합물의 범위 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C ,

^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같이 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 특정 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 (예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소 (즉, ^3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출력 면에서 유용하다. 추가로, 중수소 (즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 보다 높은 대사 안정성 (예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량의 감소)으로 인한 특성의 치료 이점을 제공할 수 있어서, 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 와 같은 양전자 사출 동위원소는 기질 수용체 점유를 조사하는 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 연구에 유용하다. 일반적으로, 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 하기하는 본원의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것들과 유사한 하기 절차를 이용하고 동위원소 표지되지 않은 시약 대신에 동위원소 표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0232] **화학식 I 또는 Ia의 화합물의 대사물질**

[0233] 또한, 본 발명의 범위 내에는 본원에 기재한 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 생체내 대사 생성물도 포함된다. "대사물질"은 명시된 화합물 또는 그의 염의 신체 내 대사로 생성된 약리 활성 생성물이다. 이러한 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등으로 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 생성물을 생성하기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법으로 생성된 화합물을 포함하는, 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 대사물질을 포함한다.

[0234] 대사물질은 예를 들어 본 발명의 화합물의 방사성표지된 (예를 들어 ^{14}C 또는 ^3H) 동위원소를 제조하고, 이것을 검출가능한 투여량 (예를 들어 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 비경구 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간 (전형적으로, 약 30초 내지 30시간)을 제공하며, 이의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 분리하여 확인된다. 이들 생성물은 표지되기 때문에 쉽게 분리된다 (다른 것들은 대사물질에 계속 존재하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리됨). 대사물질 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS, LC/MS 또는 NMR 분석으로 결정된다. 일반적으로, 대사물질의 분석은 당업자에게 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 대사물질은 이것이 생체내에서 달리 발견되지 않는 한은 본 발명의 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.

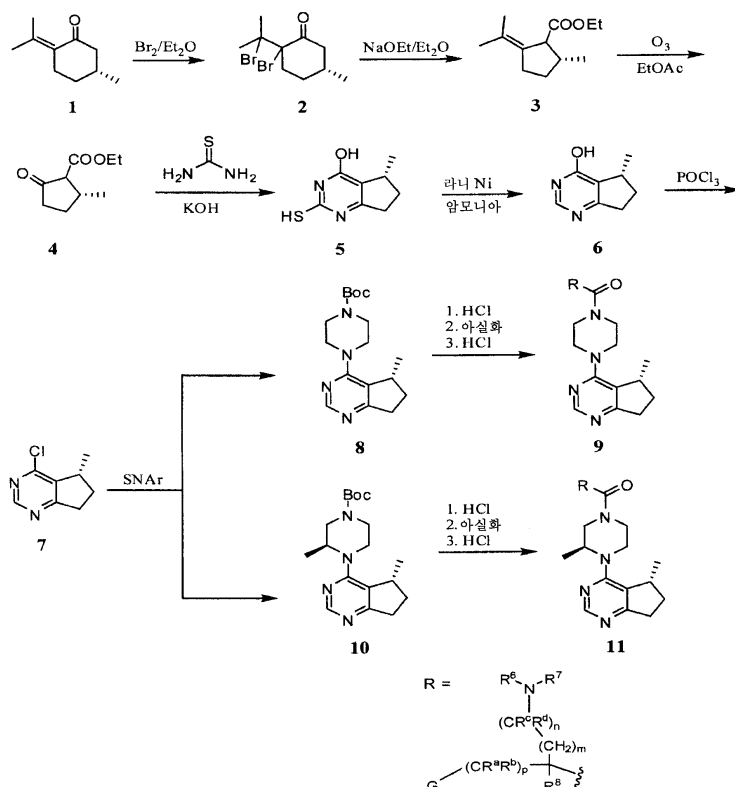
[0235] **화학식 I 또는 Ia의 화합물의 합성**

[0236] 본 발명의 화합물은 화학 분야에서 공지된 것, 특히 본원에 포함된 기재의 측면에서 공지된 것과 유사한 과정을 포함하는 합성 경로에 따라 합성될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 알드리치 케미칼스(Aldrich Chemicals) (미국 위스콘신주 밀워키 소재)와 같은 시판업체로부터 구입할 수 있고, 또는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 쉽게 제조된다 (예를 들어 문헌 ([Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.) 또는 [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] 및 부록 포함)에 일반적으로 기재된 방법으로 제조함).

[0237] 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 단독으로 제조될 수도 있고, 또는 2종 이상, 예를 들어 5종 내지 1,000종의 화합물, 또는 10종 내지 100종의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조될 수도 있다. 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 라이브러리는 조합적인 '분할 및 혼합' 접근법으로 제조될 수도 있고, 또는 당업자에게 공지된 절차로 용액 상 또는 고체 상 화학을 이용하여 다수의 병렬적인 합성으로 제조할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면에 따라, 2종 이상의 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0238] 예시를 위해서, 반응식 1 내지 5 및 반응식 A 내지 K는 본 발명의 화합물을 제조하는 일반적인 방법 및 또한 핵심 중간체를 보여준다. 개개의 반응 단계에 관한 보다 상세한 설명을 위해서는, 하기 실시예 단락을 참조한다. 당업자는 다른 합성 경로를 이용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 알 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기 논의되어 있지만, 다른 출발 물질 및 시약으로 쉽게 대체하여 각종 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 추가로, 하기의 방법으로 제조된 많은 화합물들이 당업자에게 공지된 통상적인 화학을 이용하여 본 개시내용의 측면에서 추가로 변형될 수 있다.

반응식 1

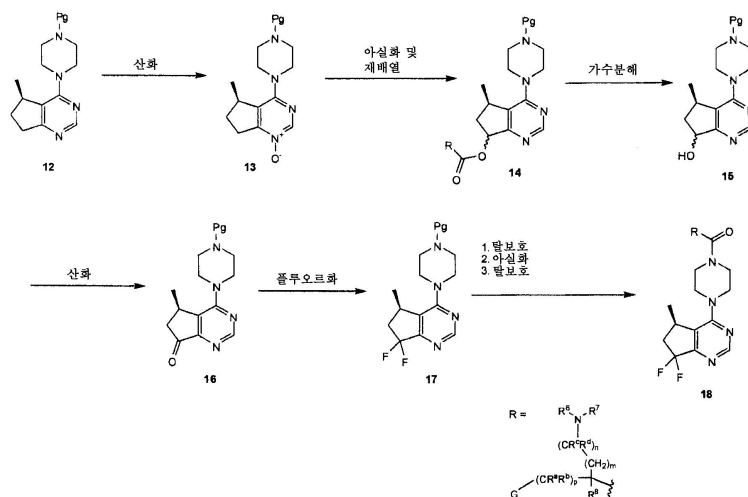


[0239]

[0240]

반응식 1은 R¹ 및 R⁵가 메틸인 화학식 I 또는 Ia의 화합물 9 및 11의 제조 방법을 제시한다. 반응식 1에 따라, (+)-폴레곤 1을 브롬화시켜 디브로마이드 2를 제공한 다음, 디브로마이드 2를 나트륨 에톡시드와 같은 염기로 처리함으로써 중간체 3을 제조할 수 있다. 폴레게네이트 3을 오존분해반응시켜 케토에스테르 4를 제공한다. 피리미딘 고리는 케토에스테르 4를 KOH와 같은 염기의 존재 하에 티오우레아와 반응시켜 제조한다. 화합물 5의 2-위치의 메르캅토 기는 래니(Raney) Ni와 같은 촉매를 사용하여 환원시킴으로써 제거된다. 히드록시피리미딘 6을 염소화시켜 4-클로로피리미딘 7을 제공한다. 클로로피리미딘 7을 피페라진과 S_NAr 반응시켜 중간체 8 및 10을 제공한다. 중간체 8 및 10을 탈보호한 후, 피페라진 유도체를 적절한 아미노산으로 아실화시킨 다음 제2 탈보호 단계를 수행하여 각각 화합물 9 및 11을 제공한다.

반응식 2

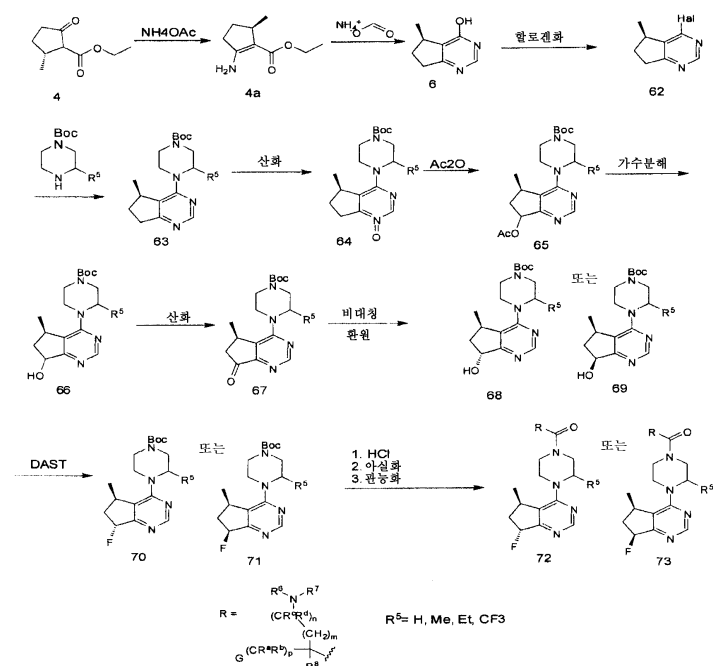


[0241]

[0242]

반응식 2는 R^1 이 메틸이고, R^2 및 R^{2a} 가 F이고, R^5 가 H인 화학식 I 또는 Ia의 화합물 18의 제조 방법을 예시한다. 반응식 2에 따라, DCM 또는 클로로포름과 같은 적절한 용매 중에서 적절한 온도 (예를 들어, 0℃ 내지 실온)에서 적절한 산화제, 예컨대 m-CPBA, 옥손 등을 사용하여 Pg가 적절한 아민 보호기 (적합한 아민 보호기에 대해서는 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7] 참조)인 화합물 12 (반응식 1의 방법에 따라 제조됨)를 산화시켜 N-옥시드 13을 제공한 다음, 적절한 무수물, 예컨대 아세트산 무수물로 아실화시키고 가열하여 에스테르 14의 혼합물을 수득할 수 있다. NaOH 또는 LiOH와 같은 수성 염기를 사용하여 에스테르를 가수분해하여 2급 알콜 15의 혼합물을 제공한 다음, 표준 조건 하에서 산화시켜 케톤 16을 제공할 수 있다 (알콜의 케톤으로의 산화의 적절한 예에 대해서는 문헌 [Larock's Comprehensive Organic Transformations] 참조). 16을 DCM 또는 클로로포름과 같은 적절한 용매 중에서 플루오르화제, 예컨대 DAST 또는 데옥소-플루오르(Deoxo-Fluor)로 처리하여 겐-디플루오라이드 화합물 17을 제공한다. 적절한 조건 하에서 화합물 17로부터 질소 보호기를 제거하여 상응하는 탈보호된 아민 (제시되지 않음)을 수득한다 (문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7] 참조). 3급 아민 염기의 존재 또는 부재 하에 적절한 용매 (예를 들어, DMF, DCM, 클로로포름, THF 등) 중에서 표준 커플링화제 (예를 들어, 문헌 [Principles of Peptide Synthesis by Miklos Bodanszky] 참조) 및 적절하게 보호된 아미노산을 사용하여 탈보호된 피페라진을 아실화시킨 다음 보호기를 제거하여 화합물 18을 수득한다.

반응식 3



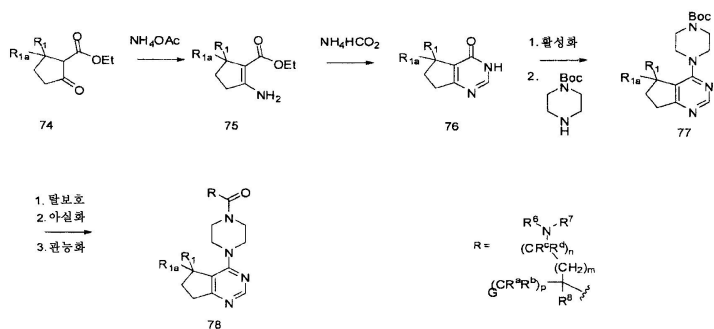
[0243]

[0244]

반응식 3은 화합물 70 및 71의 제조 방법을 제시한다. 반응식 3에 따라, 암모니아 합성단위체를 사용하여 화합물 4를 아미노화시켜 화합물 4a를 제공한다. 예를 들어 암모늄 포르메이트를 포르미아미드의 존재 하에 50℃ 내지 250℃ 및/또는 고압에서 사용하여 피리미딘을 형성하여 바이시클릭 단위 6을 제공한다. 예를 들어, POCl₃ 또는 SOCl₂를 사용한 화합물 6의 활성화로 활성화된 피리미딘 62를 제공한다. 0℃ 내지 150℃에서 이러한 이탈기를 적절한 보호/치환된 피페리딘으로 대체하여 피페리딘 63을 제공한다. -20℃ 내지 50℃에서 예를 들어 m-CPBA 또는 옥손(Oxone)을 사용하여 산화시켜 N-옥시드 64를 제공한다. 아실화제 (예를 들어, 아세트산 무수물)로 처리한 후에 가열 (40℃ 내지 200℃)함으로써 재배열시켜 알콜 66을 제공한다. 0℃ 내지 50℃에서 예를 들어 LiOH 또는 NaOH를 사용하여 가수분해하여 알콜 66을 제공한다. 예를 들어 스웨른(Swern) 조건, MnO₄ 또는 피리딘-SO₃ 복합체를 적절한 온도에서 사용하여 산화시켜 케톤 67을 제공한다. 예를 들어 촉매량의 키랄 촉매를 수소의 존재 하에 사용하거나, CBS 촉매 또는 수소화붕소 환원제를 키랄 리간드의 존재 하에 사용하여 비대칭 환원시켜 알콜 68 또는 69의 (R) 또는 (S) 입체화학을 생성한다. 별법으로, 비-키랄 환원제 (예를 들어 H₂,

Pd/C)를 사용하여, 시클로펜탄 단위의 메틸기에 면 선택성(facial selectivity) 및 부분입체선택성이 제공되도록 할 수 있다. 환원이 더 낮은 부분입체선택성을 제공하는 경우, 부분입체이성질체는 예를 들어, 크로마토그래피, 결정화 또는 유도체화로 분리될 수 있다. 화합물 68 또는 69를 플루오르화제 (예를 들어, -20°C 내지 100°C 에서 DAST)로 처리하여 각각 역전된 입체화학을 갖는 70 또는 71의 플루오르화된 유사체를 생성한다. 최종적으로, 예를 들어 산을 사용하여 0°C 내지 50°C 에서 Boc기를 탈보호하고, 적절하게 관능화된 아미노산을 사용하여 아실화시키고, 이 아미노산의 아민을 최종적으로 관능화 (예를 들어, 임의의 보호기 제거, 알킬화, 환원적 아미노화 또는 아실화에 의한 새로운 치환기의 도입)하여 최종 화합물 72 및 73을 생성한다.

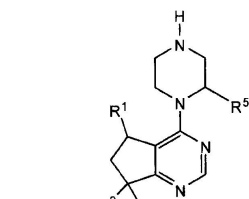
반응식 4



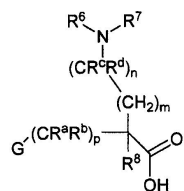
반응식 4는 화합물 78의 제조 방법을 제시한다. 반응식 4에 따라, 암모니아 합성단위체를 사용하여 화합물 74를 아미노화시켜 화합물 75를 제공한다. 예를 들어 암모늄 포르메이트를 포름아미드의 존재 하에 50°C 내지 250°C 및/또는 고압에서 사용하여 피리미딘을 형성하여 바이시클릭 단위 76을 제공한다. 예를 들어, POCl_3 또는 SOCl_2 를 사용한 화합물 76의 활성화로 활성화된 피리미딘을 제공하고, 0°C 내지 150°C 에서 이러한 이탈기를 적합한 보호/치환된 피페리딘으로 대체하여 피페리딘 77을 제공한다. 예를 들어 산을 사용하여 0°C 내지 50°C 에서 Boc기를 탈보호하고, 적절하게 관능화된 아미노산을 사용하여 아실화시키고, 이 아미노산의 아민을 최종적으로 관능화 (예를 들어, 임의의 보호기 제거, 알킬화, 환원적 아미노화 또는 아실화에 의한 새로운 치환기의 도입)하여 최종 화합물 78을 생성한다. 이어서, 이들 유사물에 분리 기술을 적용하여 단일 거울상이성질체를 제공할 수 있다.

산과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 측면은

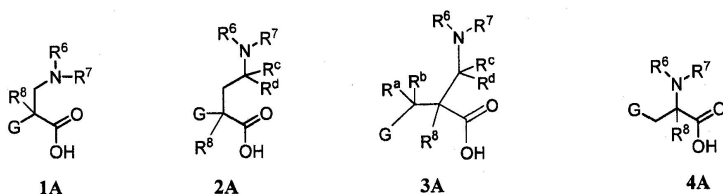


화학식 (여기서, R^1 , R^2 , R^{2a} 및 R^5 는 본원에서 정의한 바와 같음)의 화합물을 화학식



(여기서, G, R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m, n 및 p는 본원에서 정의한 바와 같음)의 아미노산과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

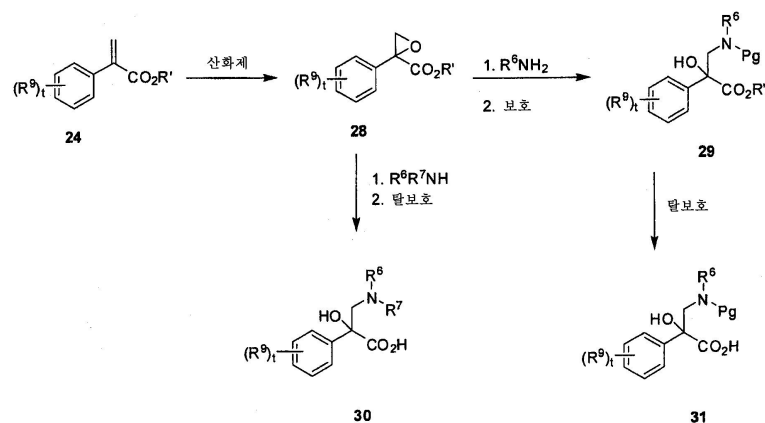
반응식 1 내지 5 및 실시예에 예시한 바와 같이 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 합성에 사용되는 아미노산은 상업적으로 입수할 수 있거나, 또는 본원에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제조하는데 사용되는 아미노산은 하기 화학식 1A의 β -페닐글리신 아미노산, 하기 화학식 2A의 γ -페닐글리신 아미노산, 하기 화학식 3A의 β -페닐알라닌 아미노산, 및 하기 화학식 4A의 γ -페닐알라닌 아미노산을 포함한다:



MeOH)로 처리하는 것과 같은 표준 조건을 이용하거나, 또는 별법으로 NEt_3 /DMAP와 같은 염기의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 100°C)에서 적절한 친전자체 (예를 들어 MeI, EtBr, BnBr)로 처리하여 산 20을 R'가 알킬인 에스테르 21로 전환시킨다. 에스테르의 적절한 선택은 합성 종료시에 산을 재형성하는데 필요한 조건에 따라 결정되며, 적절한 많은 예 및 조건은 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 기재되어 있다. 히드록시메틸기를 도입하여 화합물 22를 생성하는 것은, NaOEt와 같은 염기의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 실온)에서 적절한 알데히드 (예를 들어 포름알데히드)로 처리하여 수행될 수 있다. 화합물 22의 알콜기를 활성화하여 이탈기 (예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 할라이드)를 형성하는 것은, 과량의 염기, 예컨대 NEt_3 , DIPEA 또는 DBU의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 실온)에서 예를 들어 메탄술폰닐 클로라이드로 처리하여 달성될 수 있다. 많은 경우에서, 올레핀 24는 이러한 절차로 직접 단리될 수 있고, 다른 경우에는 화합물 24를 생성하기 위한 상기 제거를 완결하기 위해서 가온 (30°C 내지 100°C) 또는 추가의 염기 (예를 들어 할라이드의 경우에는 DBU)가 필요할 수 있다. 활성화된 올레핀 24는 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 환류)에서 THF와 같은 적합한 용매 중 원하는 1차 아민 (예를 들어 에틸아민)으로 처리하여 아미노에스테르 중간체를 생성할 수 있다. 화합물 24가 전자 풍부 방향족 고리 또는 전자 빈약/벌키한 (poor/bulky) 1차 아민을 갖는 경우, 가열 (예를 들어 밀폐된 튜브 중에서 30°C 내지 240°C) 또는 극조단과 화학이 필요할 수 있다. Pg가 보호기인 화합물 23을 생성하는 아민기의 보호 (예를 들어 Boc기로서의 보호)는, 표준 조건 하에 Boc_2O 를 사용하여 달성될 수 있다. 별법의 보호기가 사용될 수 있고, 적절한 많은 예가 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 기재되어 있다. 보호된 아미노산 25를 형성하는 에스테르 23의 비누화는, 에스테르에 적절한 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화, t-부틸 에스테르의 경우에는 산)을 이용하여 수행될 수 있다.

별법으로, 활성화된 올레핀 24를 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 환류)에서 THF와 같은 적합한 용매 중 2차 아민 (예를 들어 디에틸아민)으로 처리하여 아미노에스테르 중간체 (나타내지 않음)를 생성할 수 있다. 화합물 24가 전자 풍부 방향족 고리 또는 전자 빈약/벌키한 2차 아민을 갖는 경우, 가열 (예를 들어 밀폐된 튜브 중에서 30°C 내지 240°C) 또는 극조단과 화학이 필요할 수 있다. 아미노산 26을 형성하는 에스테르의 비누화는, 에스테르에 적절한 조건 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화, t-부틸 에스테르의 경우에는 산 등)을 이용하여 수행될 수 있다.

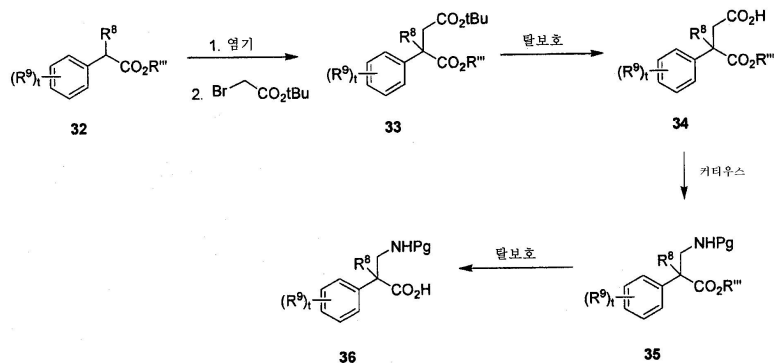
반응식 B



반응식 B는 R^8 이 H이고, R^6 및 R^7 가 본원에서 정의한 바와 같고, t가 0 내지 4이며, R^8 이 본원에서 정의한 바와 같거나 아민 보호기인 화학식 1A의 임의로 치환된 β -페닐글리신 아미노산 30 및 31을 제조하는 방법을 보여준다. MCPBA와 같은 표준 산화제를 사용하여 적절한 온도 (실온 내지 환류)에서 t가 0 내지 4이고, R'가 알킬인 불포화 에스테르 24 (반응식 A에 따라 제조회)를 산화시켜 에폭시드 중간체 28을 생성한다. 중간체 28을 전형적으로는 고온 (예를 들어 50°C 내지 300°C) 및 고압 (예를 들어 밀폐된 튜브 또는 용기 중)에서 적절한 아민으로 처리하여 아미노 알콜 29 또는 30을 생성할 수 있다. 2차 아민이 사용되는 경우 (예를 들어, 화합물 30의 제조), 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 기재된 조건을 이용한 에스테르의 탈보호 (예를 들어 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH 사

용, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 이용 등)가 이용될 수 있다. 1차 아민이 사용되는 경우 (예를 들어, 화합물 29의 제조시), 아민의 보호 (예를 들어 Boc 무수물을 이용하여 Boc기로서의 보호) 후에 에스테르를 탈보호 (상기한 조건을 이용함)하여 히드록실화된 아미노산 31을 제공한다.

반응식 C



[0261]

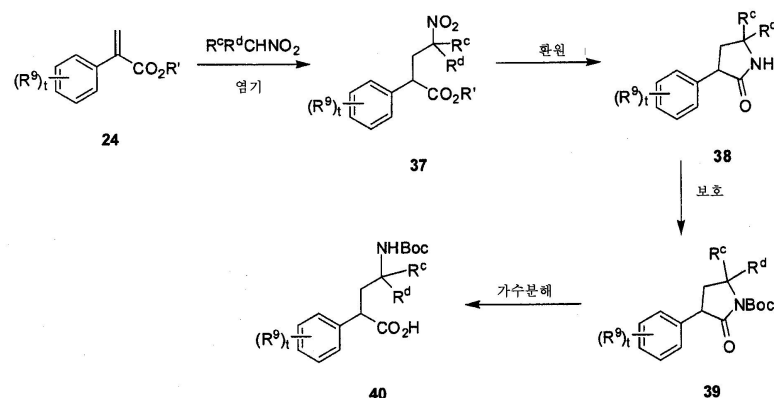
[0262]

반응식 C는 R^8 이 메틸이고, R^6 이 H이고, R^7 이 아민 보호기이고, t 가 0 내지 4이며, R^9 가 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 1A의 임의로 치환된 β -페닐글리신 아미노산 36을 제조하는 방법을 보여준다. R'' 가 알킬인 에스테르 32를 적절한 온도 (예를 들어 0°C 내지 환류)에서 염기 (예를 들어 NaOtBu)로 처리하여 음이온을 형성한 후에 적절한 온도 (예를 들어 -78°C 내지 실온)에서 친전자체 (예를 들어 tert-부틸 2-브로모아세테이트)를 첨가하여 동족체화된 에스테르 33을 생성할 수 있다. 적절한 온도 (예를 들어 0°C 내지 환류)에서 TFA 또는 HCl과 같은 적절한 산을 사용하여 화합물 33의 t-부틸 에스테르를 비누화하여 화합물 34를 생성한다. 예를 들어 적절한 온도 (예를 들어 0°C 내지 환류)에서 NEt_3 과 같은 온화한 염기의 존재 하에 DPPA를 사용하여 화합물 34를 커티우스(Curtius) 재배열한 후에 상기 반응성 중간체를 임의로 루이스산 (예를 들어 $SnCl_2$)의 존재 하에 보다 높은 온도 (예를 들어 40°C 내지 200°C)에서 알콜 (예를 들어 t-BuOH)로 처리하여, Pg가 아민 보호기인 화합물 35를 생성한다. 화합물 35를 제조하는데 사용된 알콜의 선택이 아민 보호기를 결정한다 (예를 들어 t-BuOH는 Boc-아민을 제공함). 표준 조건을 이용하여 화합물 35의 에스테르기를 탈보호 (예를 들어 보호기가 메틸 에스테르인 경우에는 LiOH 사용, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 이용 등)하여 산 화합물 36을 생성한다.

[0263]

반응식 C에서 별법으로, R^8 은 수소일 수 있다.

반응식 D



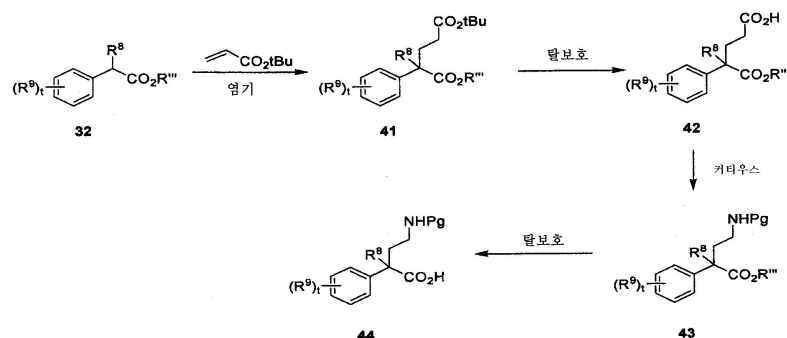
[0264]

[0265]

반응식 D는 R^c , R^d 및 R^9 가 본원에서 정의한 바와 같고, t 가 0 내지 4이고, R^6 이 H이며, R^7 이 Boc과 같은 아민 보호기인 화학식 2A의 임의로 치환된 γ -페닐글리신 아미노산 40을 제조하는 방법을 보여준다. 출발 불포화 에스테르 24는 반응식 A에 따라 제조하며, 이것을 DBU와 같은 염기의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 0°C 내지 실온)에서 치환된 니트로메탄 유도체 (예를 들어 니트로에탄)로 처리하여 동족체화된 부가물 37을 생성할 수 있

다. 화합물 37의 니트로기는 표준 조건 (예를 들어 수소화, Zn/산 등)을 이용하여 적절한 온도 (예를 들어 실온 내지 환류)에서 환원시킬 수 있고, 생성된 중간체는 고리화하여 락탐 중간체 38를 생성할 수 있다. 예를 들어 Boc기를 사용한 아민의 보호는 표준 조건 하에서 Boc_2O 를 사용하여 수행될 수 있다. 별법의 보호기가 사용될 수 있고, 적절한 많은 예는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 기재되어 있다. 화합물 39를 적절한 온도 (예를 들어 0℃ 내지 100℃)에서 LiOH 또는 KOH와 같은 수성 염기로 처리하면 락탐의 고리 개환이 일어나서 적절하게 치환된 보호된 아미노산 화합물 40이 제공된다.

반응식 E



[0266]

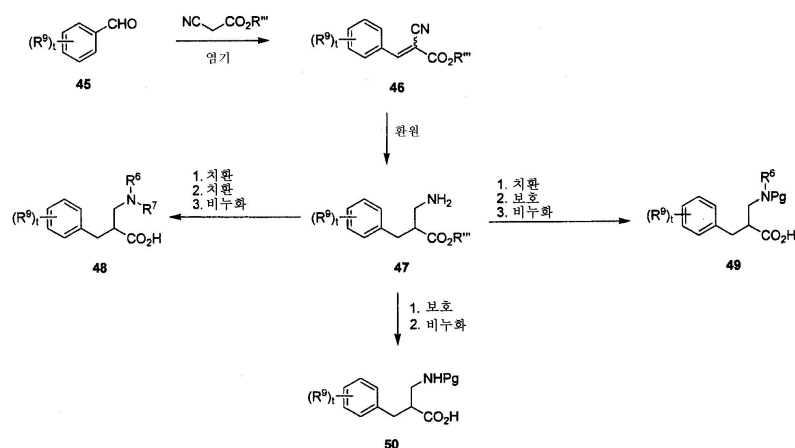
[0267]

반응식 E는 R^8 이 메틸이고, R^6 이 H이고, R^7 이 아민 보호기이고, t가 0 내지 4이며, R^9 가 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 2A의 임의로 치환된 γ -페닐글리신 아미노산 44를 제조하는 방법을 보여준다. R'' 가 알킬이고, t가 0 내지 4인 에스테르 32를 적절한 온도 (예를 들어 0℃ 내지 환류)에서 KOtBu와 같은 적합한 염기로 처리하여 음이온을 형성한 후에 아크릴레이트 단위 (예를 들어 t-부틸아크릴레이트)를 -78℃ 내지 실온 범위의 온도에서 첨가하여 동족체화된 에스테르 41을 생성할 수 있다. 화합물 41의 t-부틸 에스테르를 적절한 온도 (예를 들어 0℃ 내지 환류)에서 TFA 또는 HCl과 같은 적합한 산으로 처리하여 비누화하여 화합물 42를 생성한다. 예를 들어 NEt_3 과 같은 온화한 염기의 존재 하에 DPPA를 사용하여 적절한 온도 (예를 들어 0℃ 내지 환류)에서 화합물 42를 커티우스 재배열한 후에, 상기 반응성 중간체를 임의로는 루이스산 (예를 들어 SnCl_2)의 존재 하에 승온 (예를 들어 40℃ 내지 200℃)에서 적절한 알콜 (예를 들어 tBuOH)로 처리하여 화합물 43을 생성한다. 알콜의 선택이 화합물 43의 아민 보호기를 결정한다 (예를 들어, tBuOH는 Boc-아민을 생성함). 표준 조건 하에서 화합물 43의 에스테르의 탈보호 (예를 들어 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH 사용, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 이용 등)로 산 44가 생성된다.

[0268]

반응식 E에서 별법으로, R^8 은 수소일 수 있다.

반응식 F

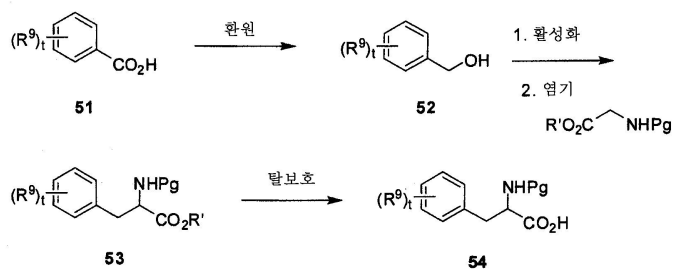


[0269]

[0270]

반응식 F는 R^6 이 H이고, R^7 이 아민 보호기이고, t 가 0 내지 4이며, R^9 가 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 3A의 임의로 치환된 β -페닐알라닌 아미노산 48, 49 및 50을 제조하는 방법을 보여준다. 적절하게 치환된 알데히드 45를 피페리딘과 같은 적합한 염기의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 실온 내지 환류)에서 화학식 $CN-CH_2CO_2R''$ (여기서, R'' 는 알킬입) (예를 들어 에틸 2-시아노아세테이트)의 시아노아세테이트로 처리하여 불포화 에스테르 46을 생성할 수 있다. 화합물 46의 올레핀기 및 니트릴기의 환원으로 화합물 47을 생성하는 것은 수많은 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 올레핀은 $NaBH_4$ 와 같이 1,4-환원을 일으키는 것으로 공지된 임의의 작용제로 환원시킬 수 있다. 니트릴은 $BF_3 \cdot OEt_2$ 또는 TFA와 같은 루이스산의 존재 하에 $LiAlH_4$ 또는 $NaBH_4$ 와 같은 작용제를 사용하여 환원시킬 수 있다. 문헌 ['Reductions in Organic Chemistry' by Hudlicky, ACS monograph, 2nd edition, Chapter 18]에 기재된 것과 같은 수많은 다른 환원제를 사용할 수 있다. 원한다면, 1차 아민 47을 이 단계에서 표준 조건 (예를 들어, 적절한 알데히드, 루이스산 및 환원제를 사용한 환원적 아미노화)을 이용하여 모노알킬화 또는 비스알킬화하여, 화합물 48 및 49로의 경로에 중간체 (나타내지 않음)를 제공할 수 있다. 1차 및 2차 아민을 제조하기 위해서, 임의의 수의 보호기를 사용하여 보호를 달성할 수 있으며 (예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]), 예를 들어 0°C 내지 실온에서 Boc 무수물을 사용하여 Boc기를 형성할 수 있다. 에스테르기를 절단하여 아미노산 48, 49 또는 50을 형성하는 것은 $LiOH$ 또는 KOH 와 같은 수성 염기 또는 상기 언급한 'Protective Groups' 문헌에 기재된 임의의 대체 시약을 사용하여 달성될 수 있다 (예를 들어 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 이용).

반응식 G

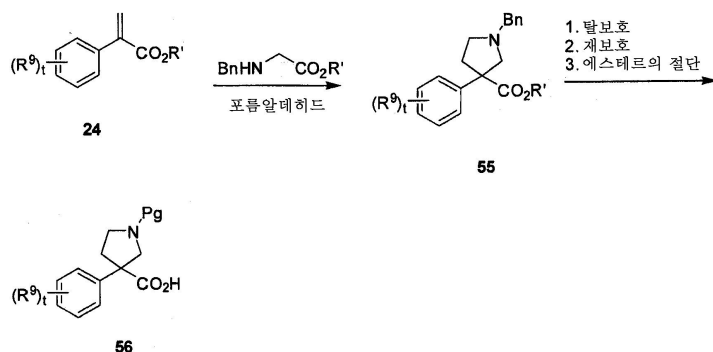


[0271]

[0272]

반응식 G는 R^6 이 H이고, R^7 이 아민 보호기이고, t 가 0 내지 4이며, R^9 가 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 4A의 임의로 치환된 α -페닐알라닌 아미노산 54를 제조하는 방법을 보여준다. 적절하게 치환된 산 51은 예를 들어 $LiAlH_4$ 를 사용하여 실온 내지 환류 범위의 온도에서 벤질 알콜 52로 환원될 수 있다. 화합물 52의 알콜기는 예를 들어 PBr_3 , $MsCl/NEt_3$ 등을 사용하여 이탈기 (예를 들어 할라이드, 메실레이트 등)로서 활성화될 수 있다. LDA, $nBuLi$ 와 같은 강염기의 존재 하에 에틸 2-(디페닐메틸렌아미노)아세테이트와 같은 보호된 글리신 유도체를 사용하여 이러한 이탈기를 대체하면 R^1 이 알킬이고, Pg가 보호기인 아미노 에스테르 중간체 53이 생성된다. 적절한 보호기는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience]에 기재되어 있다. 아민 보호기는 이 단계에서 변화될 수 있으며, 예를 들어 Boc기를 도입할 수 있다. 적절한 온도 (예를 들어 0°C 내지 환류)에서 에스테르 53의 후속 탈보호 (예를 들어, 3 N HCl, $LiOH$ 를 사용하거나, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화 이용 등)로 원하는 N-보호된 아미노산 54가 생성된다.

반응식 H

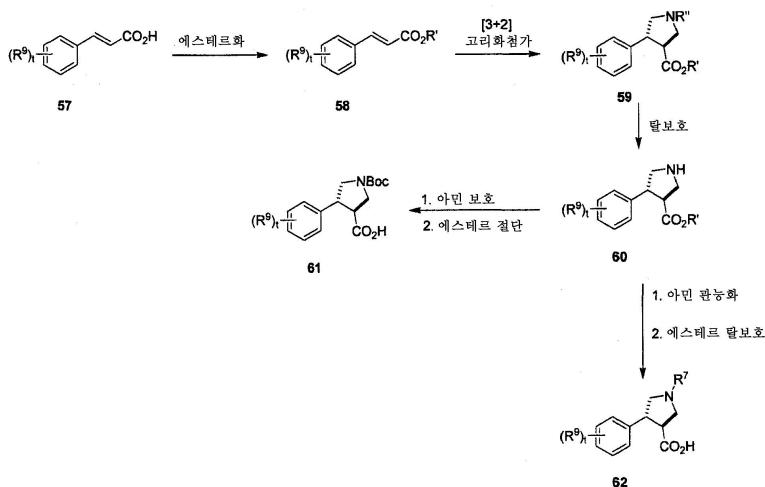


[0273]

[0274]

반응식 H는 R^6 과 R^8 이 이들이 부착된 원자와 함께 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, R^7 이 아민 보호기이고, t가 0 내지 4이며, R^9 가 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 2A의 임의로 치환된 γ -페닐글리신 아미노산 56을 제조하는 방법을 보여준다. 상기 반응식 H에 따라, 불포화 에스테르 24를 무수 조건 (예를 들어 분자체의 첨가) 하에 적절한 온도 (예를 들어 실온 내지 환류)에서 적합하게 보호된 글리신 유도체 (예를 들어 벤질글리신) 및 포름알데히드로 처리하여 화합물 55를 생성할 수 있다. 표준 조건 (예를 들어 수소화, 1-클로로에틸포르메이트 등)을 이용하여 벤질기를 절단한 후에 Boc기와 같은 아민 보호기를 첨가하고 표준 조건 하에서 에스테르를 절단 (예를 들어 메틸 에스테르의 경우에는 LiOH 사용, t-부틸 에스테르의 경우에는 산 사용 등, 0°C 내지 환류)하여 N-보호된 아미노산 56이 생성된다.

반응식 I



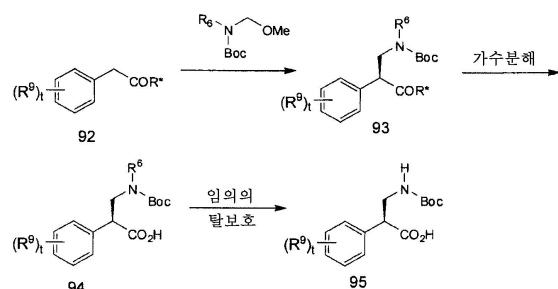
[0275]

[0276]

반응식 I는 R^6 및 R^b 가 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, R^7 및 R^9 가 본원에서 정의한 바와 같으며, t가 0 내지 4인 화학식 3A의 임의로 치환된 β -페닐알라닌 아미노산 61 및 62를 제조하는 방법을 보여준다. 산 57은, 촉매적 산 (예를 들어 진한 H_2SO_4 또는 TMSCl) 또는 커플링제 (예를 들어 DCC/DMAP)의 존재 하에 적절한 알콜 (예를 들어 MeOH)로 처리하는 것과 같은 표준 조건을 이용하거나, 또는 별법으로 NEt_3 /DMAP와 같은 적합한 염기의 존재 하에 적절한 온도 (예를 들어 -20°C 내지 100°C)에서 적절한 친전자체 (예를 들어 MeI, EtBr, BnBr)로 처리하여 에스테르 58로 전환된다. 에스테르의 적절한 선택은 합성 종료시에 예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5]에 기재된 바와 같이 산을 재형성하는데 필요한 조건에 따라 결정된다. 화합물 58을 고리화하여 화합물 59를 생성하는 것은, 예를 들어 N-(메톡시메틸)(페닐)-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민을 TFA의 존재 하에 사용하여 달성될 수 있다. 이러한 특정 세트의 시약이 벤질아민을 생성하며, 이것은 -20°C 내지 50°C에서의 수소화와 같은 표준 조건 또는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and

Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7]에 기재된 바와 같은 임의의 다른 표준 조건 하에서 절단되어 화합물 60을 생성할 수 있다. 화합물 60의 유리 아민을 상기 언급한 문헌에 기재된 시약, 예를 들어 Boc-무수물을 사용하여 별법의 보호기 (예를 들어 Boc)로 보호한 후에 에스테르에 적절한 표준 조건을 이용하여 에스테르를 절단 (예를 들어, 메틸 에스테르의 경우에는 수성 LiOH, 벤질 에스테르의 경우에는 수소화, t-부틸 에스테르의 경우에는 산)하면 산 화합물 61이 생성된다. 별법으로, 상기 유리 아민을 추가로 관능화 (예를 들어 알킬화, 환원적 아미노화 또는 아실화 조건)한 후에 에스테르 절단을 행하여 3차 아미노산 화합물 62를 생성할 수 있다.

반응식 J

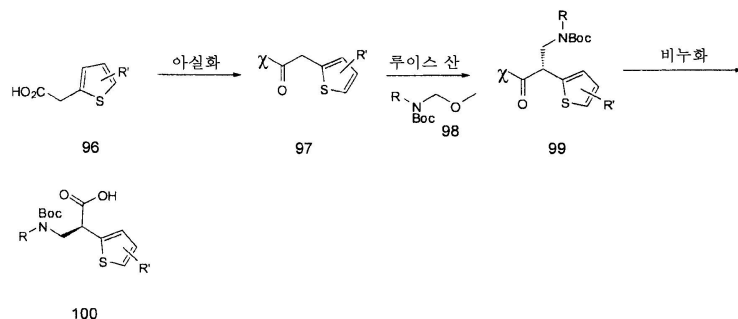


[0277]

[0278]

β -아미노산의 임의의 거울상이성질체는 반응식 J에 나타난 바와 같은 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 아미노산의 b-위치에 원하는 화학을 생성하기 위해 적절한 입체화학을 갖는 적절한 키랄 보조제 (R^6) (예를 들어, 에반스 보조제 또는 술탐(Sultam))와 커플링된 2-페닐아세테이트 92를 이민 또는 이미늄 이온 합성단위체 (예를 들어, 루이스산 (예를 들어 $TiCl_4$) 및 적절하게 치환된 알콕시메탄아민 또는 N-(알콕시메틸)아미드/카르바메이트의 존재 하에 $-100^\circ C$ 내지 $50^\circ C$ 에서 계내 제조됨)로 처리할 수 있다. 최상의 수준의 입체화학 유도를 위해서는 비대칭 첨가시에 루이스산 (예를 들어 $TiCl_4$), 아민 염기 (예를 들어 후니그 염기) 및 보다 낮은 온도 (예를 들어 $-100^\circ C$ 내지 $0^\circ C$)가 필요할 수 있다. de가 요구되는 것보다 더 낮은 경우, 별개의 부분입체이성질체들은 이 단계에서 (예를 들어) 크로마토그래피 또는 결정화로 분리될 수 있다. 선택된 보조제를 절단하는 것으로 공지된 방법 (예를 들어, 에반스 보조제의 경우에는 $-50^\circ C$ 내지 $50^\circ C$ 에서 $LiOH/H_2O_2$ 사용)을 이용하여 상기 키랄 보조제를 절단한 후에는 b-위치에 원하는 입체화학을 갖는 원하는 N-보호된 b-아미노산 94가 생성된다. 추가로, R^6 이 또한 보호기 (예를 들어 2,4-디메톡시벤질)인 경우, 이것은 Boc기의 존재 하에 제거되어 (예를 들어 수소화 또는 DDQ 등) Boc-아미노산 95를 생성할 수 있으며, 이것은 Boc기의 제거시에 1차 아민을 생성하게 되고, 이것은 알킬화, 아실화 또는 환원적 아미노화 (피리미딘-피페라진 단위와의 커플링 이전 또는 이후)로 추가로 관능화될 수 있다.

반응식 K



[0279]

[0280]

화합물 96에의 키랄 보조제 (예를 들어, 에반스 옥사졸리딘 등)의 도입은 표준 아실화 절차에 의해 달성되어 컨쥬게이트 97을 제공할 수 있다. 예를 들어, $-20^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 에서 아민 염기의 존재 하에 활성화제 (예를 들어, $COCl_2$) 또는 혼성 무수물 구조 (예를 들어, 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드)로 산을 처리한 다음, 적절한 키랄 보조제 (χ)로 처리하여 97을 제공한다. 키랄 보조제의 입체화학 및 선택은 새롭게 생성된 키랄 중심의

입체화학 및 de를 결정할 수 있다. 97을 저온 (예를 들어, -20°C 내지 -100°C)에서 루이스 산 (예를 들어, TiCl_4) 및 아민 염기 (예를 들어, 휴닉 염기)로 처리한 다음, 저온에서 적절하게 치환된 이미늄 이온 전구체 98을 사용하여 화합물 99를 생성한다. 온도, 루이스 산 및 키랄 보조제는 모두 첨가 부가물의 de에 영향을 미칠 수 있는 것으로 예상된다. 최종적으로, 온화한 조건 하에서 비누화시켜 (예를 들어, -10°C 내지 30°C 에서 $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$) 목적하는 산 100을 생성한다.

[0281] 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제조할 때, 중간체에서 멀리 있는 관능기 (예를 들어 1차 또는 2차 아민 등)를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 멀리 있는 관능기의 특성 및 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적합한 아미노-보호기 (NH-Pg)는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질 옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오렌메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 이들의 사용에 관한 일반적인 설명에 관해서는, 문헌 [T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

[0282] **분리 방법**

[0283] 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제조하는 임의의 합성 방법에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 원하는 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 원하는 정도의 균질성을 갖도록 분리하고/하거나 정제된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다단계 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상 상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석용; 모사 이동층(Simulated Moving Bed, SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 및 또한 소규모 박층 및 플래시 (flash) 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 수의 방법을 수반할 수 있다.

[0284] 또다른 부류의 분리 방법은 반응 혼합물을, 분리가능한 원하는 생성물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등과 결합하거나 다른 방식으로 그렇게 되도록 선택한 시약으로 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약은 흡착제 또는 흡수제, 예를 들어 활성탄, 분자 체, 이온 교환 매질 등을 포함한다. 별법으로, 염기성 물질의 경우에 시약은 산일 수 있고, 산성 물질, 결합 시약, 예컨대 향체, 결합 단백질, 선택적 킬레이터, 예컨대 크라운 에테르, 액체/액체 이온 추출 시약 (LIX) 등의 경우에는 시약이 염기일 수 있다.

[0285] 적절한 분리 방법의 선택은 사용되는 물질의 특성에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화에서는 비등점 및 분자량, 크로마토그래피에서는 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다단계 추출에서는 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이다. 당업자는 원하는 분리 달성에 가장 적절하다고 여겨지는 기술을 이용할 것이다.

[0286] 부분입체이성질체 혼합물은 이들의 개개의 부분입체이성질체들의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이러한 개개의 부분입체이성질체들로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher's) 산 염화물)과의 반응으로 부분입체이성질체 혼합물로 전환하고, 부분입체이성질체를 분리하며, 개개의 부분입체이성질체들을 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어 가수분해)하여 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어 치환된 바이아틸)일 수 있고, 본 발명의 일부로 고려된다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수도 있다.

[0287] 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할하여 수득될 수 있다 ([Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994], [Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성, 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에 실질적으로 순수하거나 풍부한(enriched) 입체이성질체의 직접 분리를 포함하는 임의의 적합한 방법으로 분리되고 분리될 수 있다. 문헌 ["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]을 참조한다.

[0288] 방법 (1)에서, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 카르복실산 및 술폰산과 같은 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물과 반응시켜 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염이 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도할 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실

산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.

[0289]

별법으로, 방법 (2)에서, 분할될 물질을 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍이 형성되도록 한다 [E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]. 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후에 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수하거나 풍부한 거울상이성질체를 수득함으로써, 부분입체이성질체 화합물을 형성할 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기, 또는 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트의 존재 하에 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)멘틸 클로로포르메이트를 제조 [Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165]하고, 2종의 회전장애이성질체형 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대하여 ^1H NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정적인 부분입체이성질체는 정상 상 및 역상 크로마토그래피 및 이후 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법을 행하여 분리되고 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에서, 2종의 거울상이성질체들의 라세미 혼합물은 키랄 정지 상을 이용한 크로마토그래피로 분리될 수 있다 (["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York], [Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378]). 풍부한 또는 정제된 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예를 들어 광학 회전 및 원편광 이색성으로 구별할 수 있다.

[0290]

화학식 I 또는 Ia의 화합물을 사용한 치료 방법

[0291]

본 발명의 화합물은 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 조정 또는 조절로 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 예방제 또는 치료제로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태는 염증, 과증식 심혈관, 신경변성, 부인과 및 피부과 질환 및 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0292]

한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 하기 카테고리의 암을 비롯한 과증식 장애를 치료하기 위한 것이다: (1) 심장: 육종 (맥관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; (2) 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포(small cell), 미분화 대세포(large cell), 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 증피종, 비-소세포 폐, 소세포 폐; (3) 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (도관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종(vipoma)), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종); (4) 요생식로: 신장 (선암종, 빌름스 종양 [신장모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 태생기 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); (5) 간: 간암 (간세포암종), 담관암종, 간모세포종, 맥관육종, 간세포 선종, 혈관종; (6) 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(osteochondroma) (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골아세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; (7) 신경계: 두개 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌척수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수아세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 신경교아종, 회돌기교종, 신경초종, 망막아세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); (8) 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양(pre-tumor) 경부 이형성), 난소 (난소 암종 [장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음문 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (명세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아 횡문근육종), 난관 (암종); (9) 혈액계: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식 질환, 다발성 골수종, 골수형이상 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; (10) 피부: 진행성 흑색종, 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; (11) 부신: 신경아세포종; (12) 유방: 전이성 유방; 유방 선암종; (13) 결장; (14) 구강; (15) 모발 세포 백혈병; (16) 두부 및 경부; 및 (17) 기타, 예를 들어 무반응성 전이성 질환: 카포시 육종; 바나얀-조나나 증후군; 및 다른 종류의 과증식 장애 중 코우덴병 또는 레미트-두클로스병.

[0293]

본 발명의 화합물 및 방법은 또한 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 혈관섬유종, 안구 질환 (예를 들어 망

막 혈관형성, 당뇨병성 망막증, 노화-관련 황반 변성, 황반 변성 등), 다발성 경화증, 비만, 알츠하이머병, 재발협착증, 자가면역 질환, 알러지, 천식, 자궁내막증, 아테롬성 동맥경화증, 정맥 이식 협착증, 문합주위 보철 이식(perianastomotic prosthetic graft) 협착증, 전립선 비대증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 건선, 조직 복구로 인한 신경 손상의 억제, 반흔 조직 형성 (또한, 창상 치유를 도울 수도 있음), 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 감염, 특히 박테리아, 바이러스, 레트로바이러스 또는 기생충 감염 (세포자멸을 증가시켜 작용함), 폐 질환, 신 생물, 파킨슨병, 이식 거부 (면역억제제로서 작용함), 폐혈성 쇼크 등과 같은 질환 및 상태를 치료하는데 사용될 수도 있다.

[0294] 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방 유효량의 1종 이상의 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0295] 어구 "유효량"은 이러한 치료가 요구되는 포유동물에게 투여된 경우에 (i) 1종 이상의 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제에 의해 매개되는 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소, 경감 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재한 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 방지하거나 지연시키는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 유효량의 약물에 의해 암 세포 수의 감소, 종양 크기의 감소, 말초 장기로의 암 세포 침윤 억제 (즉, 어느 정도 저속화하거나 바람직하게는 정지시킴), 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 저속화하거나 바람직하게는 정지시킴), 종양 성장의 어느 정도 억제, 및/또는 암과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감이 가능하다. 약물이 어느 정도 기존의 암 세포의 성장을 방지하고/하거나 암 세포를 사멸시키기 위해서, 이것은 세포증식 억제성이고/이거나 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정함으로써 효능을 결정할 수 있다.

[0296] 이러한 양에 상응하는 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 증상 및 그의 중증도, 치료가 요구되는 포유동물의 정체성 (예컨대 체중)과 같은 인자에 따라 달라지겠지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0297] "치료하는"은 1종 이상의 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 활성화에 의해 적어도 부분적으로 영향을 받는 인간과 같은 포유동물에서의 질환 상태가 적어도 향상되는 것을 의미하는 것이다. 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료 및 예방 또는 방지의 수단 둘다를 지칭하는 것으로, 이의 목적은 원치않는 생리적 변화 또는 장애를 방지하거나 저속화하는 것 (줄이는 것)이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 임상적 결과는 검출가능하건 검출가능하지 않건 간에 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 상태 (즉, 악화되지 않는 상태), 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태의 향상 또는 완화, 및 차도 (부분적 또는 전체적)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "치료"는 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존에 비해 생존이 연장된 것을 의미할 수도 있다. 치료가 필요한 경우는 해당 상태 또는 장애를 이미 갖고 있는 경우 뿐만이 아니라 그러한 질환 상태를 가질 소인이 있다고 밝혀졌으나 아직은 그러한 질환 상태가 있다고 진단되지 않은 경우까지도 포함하며, 질환 상태를 조정 및/또는 억제한다. 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 2가지 방지, 즉 예방적 및 완화적 치료를 모두 포함한다.

[0298] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포유동물"은 본원에 기재한 질환이 있거나 그러한 질환이 발병할 위험이 있는 온혈 동물을 지칭하고, 기니아 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 비롯한 영장류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0299] 본 발명은 또한 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제공한다.

[0300] 본 발명의 추가의 측면은 예를 들어 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 상태를 치료 또는 방지하기 위한 요법용 약제의 제조에 있어서 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 용도이다.

[0301] 조합 요법

[0302] 본 발명의 화합물은 하기하는 바와 같은 1종 이상의 추가의 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 제2 약물의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량을 기초로 하여 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물과 제2 약물의 비율은 투여 대상체, 투여 경로, 표적 질환, 임상적 상태, 조합 및 기타 인자에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 투여 대상체가 인간인 경우, 제2 약물은 본 발명의 화합물 1 중량부 당 0.01 내지 100 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

- [0303] 제약 조합 제제 또는 투약법의 제2 화합물은 본 발명의 화합물과 상보적인 활성을 가져서, 이것들이 서로 해로운 영향을 주지 않도록 하는 것이 바람직하다. 이러한 약물은 의도한 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적절하게 존재한다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 화합물 및 본원에 기재한 바와 같은 제2 약물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0304] 본 발명의 화합물 및 추가의 제약 활성 약물(들)은 단일 제약 조성물 중에서 함께 투여될 수도 있고 따로 투여될 수도 있으며, 따로 투여되는 경우에는 이것이 동시에 일어날 수도 있고 임의의 순서로 순차적으로 일어날 수도 있다. 이러한 순차적 투여는 시간상 가까울 수도 있고 시간상 멀수도 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 약물(들)의 양 및 상대적인 투여 타이밍은 원하는 조합 치료 효과를 달성하도록 선택될 수 있다.
- [0305] 조합 요법은 "상승작용 효과" (즉, 함께 사용되는 활성 성분들이 이들 화합물을 별개로 사용할 때 달성되는 효과의 합보다 더 우수한 경우에 달성되는 효과)를 제공할 수 있고 "상승작용 효과를 갖는다"는 것이 입증될 수 있다. 상승작용적 효과는 (1) 활성 성분들이 동시 제제화되어 투여되거나, 또는 조합된 단위 투여량 제제 중에서 동시에 전달되는 경우, (2) 활성 성분들이 별개의 제제로서 교대로 전달되거나 동시에 전달되는 경우, 또는 (3) 활성 성분들이 일부 다른 투약법으로 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달될 때의 상승작용적 효과는 화합물들이 순차적으로 투여되거나 전달되는 경우, 예를 들어 별개의 시린지에서 상이한 주사로 투여되거나 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는 유효 투여량의 각각의 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되지만, 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분들이 함께 투여된다.
- [0306] "화학요법제"는 작용 메커니즘과는 무관하게 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제는 "표적화 요법" 및 통상적인 화학요법에 사용되는 화합물을 포함한다.
- [0307] 화학요법제의 예는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)[®], 제넨테크(Genentech)/OSI 파마슈티칼스(OSI Pharm.)), 보르테오미딘 (벨카데(VELCADE)[®], 밀레니엄 파마슈티칼스(Millennium Pharm.)), 플베스트란트 (파슬로텍스(FASLODEX)[®], 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트 (SU11248, 화이자(Pfizer)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®], 노파르티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)[®], 노파르티스), PTK787/ZK 222584 (노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)[®], 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시글리무스, 라파문(RAPAMUNE)[®], 와이어쓰(Wyeth)), 라파티닙 (티케루(TYKERB)[®], GSK572016, 글락소스미쓰 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파르닙 (SCH 66336), 소라페닙 (BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 이리노테칸 (캄프토사르(CAMPTOSAR)[®], 화이자) 및 게피티닙 (이레사(IRESSA)[®], 아스트라제네카), AG1478, AG1571 (SU 5271, 수겐 (Sugen)), 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스프라이드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피오술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세트게닌스 (특히, 불락타신 및 불락타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 알도제레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토포신 (특히, 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체 KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티닌; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 클로로포스포아미드, 에스트라무스틴, 이포스포아미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비신, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포아미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 II 및 칼리케아미신 오메가 I1 [Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186]; 다이네미신 A를 포함하는 다이네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 및 또한 네오카르지노스타틴 크로모포어 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시닌스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루이신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙

토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토크렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크렉세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자유리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스유리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신 작용제(anti-adrenal), 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스포아미드 글리코시드; 아미놀레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘리프티니움 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌탄; 로니다닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단롤; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK[®] 다당류 복합체 (JHS 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 미국 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베르라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스포아미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(TAXOL)[®] (파클리탁셀, 브리스톨-마이어스 스퀴브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)[™] (크레모포르(Cremophor)-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샤움베르크) 및 탁소테레(TAXOTERE)[®] (독세탁셀; 론-폴울렌크 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로르암부실; 겐자르(GEMZAR)[®] (젬시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피리딘; 메토크렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스포아미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (크셀로다(XELODA)[®]); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 및 상기한 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0308]

또한, "화학요법제"의 정의에는 (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 작용제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정자 (SERM), 예를 들어, 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX)[®]; 타목시펜 시트레이트를 포함함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)[®] (토레미핀 시트레이트), (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는, 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)[®] (메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)[®] (엑세메스탄, 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)[®] (보로졸), 페마라(FEMARA)[®] (레트로졸, 노파르티스) 및 아리미덱스(ARIMIDEX)[®] (아나스트로졸, 아스트라제네카), (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린, 및 또한 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체), (iv) 단백질 키나제 억제제, (v) 지질 키나제 억제제, (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식과 관련이 있는 신호전달 경로에서의 유전자 발현을 억제하는 것, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras, (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어 안지오자임(ANGIOZYME)[®]) 및 HER2 발현 억제제, (viii) 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, 알로벡틴(ALLOVECTIN)[®], 류벡틴(LEUVECTIN)[®] 및 박시드(VAXID)[®]; 프로류킨(PROLEUKIN)[®] rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)[®]; 아바렐릭스(ABARELIX)[®] rmRH, (ix) 항-혈관형성 작용제, 예컨대 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크), 및 (x) 상기한 임의의 것의 제약상 허용가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0309]

또한, "화학요법제"의 정의에는 치료 항체, 예컨대 알렘투주맵 (캄파쓰(Campath)), 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크); 세톡시맵 (에르비톡스(ERBITUX)[®], 임클론(Imclone)); 파니투주맵 (벡티빅스(VECTIBIX)[®], 암젠(Amgen)), 리톡시맵 (리톡산(RITUXAN)[®], 제넨테크/바이오젠 인데크(Biogen Idec)), 페르투주맵 (옵니타르그(OMNITARG)[®], 2C4, 제넨테크), 트라스투주맵 (헤르셉틴(HERCEPTIN)[®], 제넨테크), 토시투모맵 (벡사르

(Bexxar), 코릭시아(Corixia)) 및 항체 약물 접합체, 겐투주맙 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)[®], 와이어쓰)도 포함된다.

[0310] 본 발명의 PI3K 억제제와 조합된 화학요법제로서 치료 잠재력을 갖는 인간화 모노클로날 항체는 다음을 포함한다: 알렘투주맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피네우주맙, 베바시주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세텔리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 겐투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트라크세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 트라스투주맙, 투코투주맙 셀모루킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙 및 비실리주맙.

[0311] **투여 경로**

[0312] 본 발명의 화합물은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외를 포함함), 경피, 직장, 비측(鼻側), 국소 (협측 및 설하를 포함함), 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있다는 것을 알 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우, 이것은 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐제, 정제 등으로 제제화될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우, 이것은 제약상 허용가능한 비경구 비히클과 함께 단위 투여량의 주사가 가능한 형태로 제제화될 수 있고, 상세한 내용은 하기한다.

[0313] **제약 제제**

[0314] 본 발명의 화합물을 인간을 비롯한 포유동물의 치유적 치료 (예방적 치료를 포함함)용으로 사용하기 위해서, 이것은 일반적으로 표준 제약 관행에 따라 제약 조성물로 제제화된다. 본 발명의 이러한 측면에 따라, 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함한다.

[0315] 본 발명의 제약 조성물은 양호한 의료 관행에 따른 방식, 즉 양, 농도, 스케줄, 기간, 비히클 및 투여 경로로 제제화되고 투약되며 투여된다. 이와 관련하여 고려할 인자는 치료받을 특정 장애, 치료받을 특정 포유동물, 개개의 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 전문인에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 투여될 화합물의 치료 유효량은 이러한 고려사항에 따라 달라질 것이고, 해당 장애를 예방하거나 경감시키거나 치료하는데 필요한 최소량이다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 제약 투여량 형태로 제제화되어, 약물의 쉽게 제어가능한 투여량을 제공하고, 처방된 투약법에 환자가 순응할 수 있게 한다.

[0316] 본원에서 사용되는 조성물은 멸균되는 것이 바람직하다. 특히, 생체내 투여에 사용될 제제는 멸균되어야 한다. 이러한 멸균화는 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과로 쉽게 수행된다. 통상적으로, 화합물은 고체 조성물, 동결건조된 제제 또는 수용액으로 저장될 수 있다.

[0317] 본 발명의 화합물의 제약 제제는 다양한 경로 및 투여 유형에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 원하는 정도의 순도를 갖는 본 발명의 화합물은 동결건조된 제제, 밀링(milling)된 산제 또는 수용액제의 형태로 제약상 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제와 임의로 혼합될 수 있다 [Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.]. 제제화는 주위 온도에서 적절한 pH에서 원하는 정도의 순도로 생리적으로 허용가능한 담체, 즉, 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성인 담체와의 혼합으로 수행될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 따라 달라지지만, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충제 중 제제가 적합한 실시양태이다. 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크(bulk) 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 안정화된 형태 (예를 들어, 시클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지의 복합체화제와의 복합체)는 1종 이상의 부형제의 존재 하에 적합한 용매 중에 용해된다.

[0318] 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 사용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 일반적으로 당업자가 포유동물에게 투여하기에 안전하다고 인식하는 용매 (GRAS)를 기준으로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 비-독성 수성 용매 및 물 중에 가용성이거나 혼화성인 다른 비-독성 용매

이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG 400, PEG 300) 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이팅제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대이온; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 트윈 (TWEEN)TM, 플루로닉스 (PLURONICS)TM 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비-이온성 계면활성제를 포함한다. 상기 제제는 또한 1종 이상의 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제(opaquing agent), 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제(perfuming agent), 향미제, 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)을 모양 좋게 제공할 수도 있고, 또는 제약 제품 (즉, 약제)의 제조를 도울 수도 있는 다른 공지의 첨가제를 포함할 수도 있다. 활성 제약 성분은 또한 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합으로 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 콜로이드상 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전 중 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 각각 내에 포획될 수도 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다. "리포솜"은 약물 (예를 들어, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 및 임의로는 추가의 치료제)을 포유동물에게 전달하는데 유용한 여러가지 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 작은 소포이다. 리포솜의 성분은 일반적으로 생물학적 막의 지질 배열과 유사한 이중층 형성으로 배열된다.

[0319] 본 발명의 화합물의 지속 방출 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 분해가능하지 않은 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해가능한 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT)TM (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미소구) 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.

[0320] 본 발명의 화합물의 제약 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액제의 형태일 수 있다. 상기 현탁액제는 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비-독성의 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액제 또는 현탁액제, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수도 있고, 또는 동결 건조된 산제로 제조될 수도 있다. 허용가능한 비히클 및 용매 중에서도, 물, 링거(Ringer's) 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 사용될 수 있다. 추가로, 멸균 지방유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해서, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 온화한 정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제제에 유사하게 사용될 수 있다.

[0321] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 의도된 수용자의 혈액과 제제가 등장성이 되도록 하는 용질, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함한다.

[0322] 본 발명의 조성물은 또한 경구용으로 적합한 형태 (예를 들어, 정제, 로젠지제, 경질 또는 연질 캡슐제, 수성 또는 오일성 현탁액제, 에멀전제, 분산가능한 산제 또는 과립제, 시럽제 또는 엘릭시르제), 국소용으로 적합한 형태 (예를 들어, 크림제, 연고제, 겔제, 또는 수성 또는 오일성 용액제 또는 현탁액제), 흡입(inhalation) 투여용으로 적합한 형태 (예를 들어, 미분 산제 또는 액체 에어로졸제), 취입(insufflation) 투여에 적합한 형태 (예를 들어, 미분 산제)일 수 있다.

[0323] 정제 제제에 적합한 제약상 허용가능한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 락토스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알겐산; 결합제, 예컨대 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트; 및 항

산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 제제는 코팅되지 않을 수도 있고, 또는 코팅시켜서 위장관 내에서 상기 제제가 분해되고 이후에 활성 성분이 흡수되는 것을 변형시키거나 또는 상기 제제의 안정성 및/또는 외관이 개선되도록 할 수도 있으며, 어떤 경우이든지 당업계에 공지된 통상적인 코팅제 및 절차를 이용한다.

[0324] 경구용 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐제의 형태일 수도 있고, 또는 활성 성분이 물 또는 오일, 예컨대 땅콩유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐제의 형태일 수도 있다.

[0325] 수성 현탁액제는 일반적으로 미분된 형태의 활성 성분을 1종 이상의 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아라비아 고무; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴 또는 산화알킬렌과 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 스테아르산폴리옥시에틸렌), 또는 산화에틸렌과 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 산화에틸렌과 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 산화에틸렌과 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 함께 함유한다. 수성 현탁액제는 또한 1종 이상의 보존제 (예컨대, 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트, 향산화제 (예컨대, 아스코르브산), 착색제, 향미제 및/또는 감미제 (예컨대, 수크로스, 사카린 또는 아스파르탐)를 함유할 수도 있다.

[0326] 오일성 현탁액제는 활성 성분을 식물성유 (예컨대, 아라키스유, 올리브유, 호마유 또는 코코넛유) 또는 광유 (예컨대, 액상 파라핀) 중에 현탁시켜서 제제화할 수 있다. 오일성 현탁액제는 또한 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수도 있다. 상기 언급한 바와 같은 감미제 및 향미제를 첨가하여 미감이 좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 아스코르브산과 같은 향산화제를 첨가하여 상기 조성물을 보존할 수 있다.

[0327] 일반적으로, 물을 첨가하여 수성 현탁액제를 제조하기에 적합한 분산가능한 산제 및 과립제는 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 1종 이상의 보존제와 함께 함유한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 앞서 이미 언급한 것들로 예시된다. 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 추가의 부형제가 존재할 수도 있다.

[0328] 본 발명의 제약 조성물은 수증유 에멀전제의 형태일 수도 있다. 오일 상은 식물성유, 예컨대 올리브유 또는 아라키스유, 또는 광유, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들 중 임의의 것들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 예를 들어 천연 고무, 예컨대 아라비아 고무 또는 트라가칸트 고무, 천연 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 에스테르 또는 부분 에스테르 (예를 들어, 소르비탄 모노올레이트) 및 상기 부분 에스테르와 산화에틸렌의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전제는 또한 감미제, 향미제 및 보존제를 함유할 수도 있다.

[0329] 시럽제 및 엘릭시르제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파르탐 또는 수크로스와 같은 감미제와 함께 제제화될 수 있고, 또한 점화제, 보존제, 향미제 및/또는 착색제를 함유할 수도 있다.

[0330] 좌제 제제는 활성 성분을, 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서, 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분에 추가하여 당업계에서 적절한 것으로 공지된 이러한 담체를 함유하는 질좌제, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트제, 발포제 또는 분무 제제로 제공될 수 있다.

[0331] 크림제, 연고제, 젤제 및 수성 또는 오일성 용액제 또는 현탁액제와 같은 국소 제제는 일반적으로 당업계에 공지된 통상적인 절차를 이용하여 활성 성분을 통상적인 국소 허용가능한 비히클 또는 희석제와 함께 제제화하여 수득될 수 있다.

[0332] 경피 투여용 조성물은 당업자에게 공지된 경피 피부 패치의 형태일 수 있다.

[0333] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제제는 예를 들어 0.1 미크론 내지 500 미크론의 범위 내의 입자 (0.5 미크론, 1 미크론, 30 미크론, 35 미크론 등과 같은 미크론 단위 증가분의 0.1 미크론 내지 500 미크론 범위 내의 입자 크기를 포함함)를 가지며, 비측 통로를 통한 신속한 흡입으로 투여되거나, 또는 입을 통해 폐포낭에 이르도록 하는 흡입으로 투여된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 오일성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 산제 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 하기하는 바와 같이 장애를 치료 또는 예방하기 위해서 기존에 사용되던 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0334] 투여용 제약 조성물 (또는 제제)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 여러가지 방법으로 패키징될 수 있다.

예를 들어, 분배를 위한 용품은 적절한 형태의 제약 제제가 안에 들어 있는 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는 당업자에게 공지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사세, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 패키지 내용물에 부주의하게 접근하는 것을 방지하기 위해 조작이 불가능한 조립물을 포함할 수도 있다. 추가로, 용기에는 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수도 있다. 상기 제제는 또한 단위 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 패키징될 수도 있고, 사용하기 직전에 주사용 멸균 액체 담체, 예를 들어 물을 첨가할 것만 요구되는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉시투여용(extemporaneous) 주사 용액제 및 현탁액제는 앞서 기재한 종류의 멸균 산제, 과립제 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여량 제제는 활성 성분을 본원에서 상기 언급한 바와 같은 1일 투여량 또는 단위 1일 분할 투여량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.

[0335] 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학 담체와 함께 포함하는 수의학 조성물을 추가로 제공한다. 수의학 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 다른 측면에서 불활성이거나 수의학 업계에서 허용가능하고, 활성 성분과 상용성인 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의학 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.

[0336] 단일 투여량 형태를 제공하도록 1종 이상의 부형제와 조합되는 본 발명의 화합물의 양은, 치료할 대상체, 장애 또는 상태의 중증도, 투여 비율, 화합물의 성질, 및 처방한 의사의 재량에 따라 달라질 것이 당연하다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 적합한 양이 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여된다. 한 실시양태에서, 투여는 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 체중 1 kg 당 약 60 mg의 양으로 실시된다. 또다른 실시양태에서, 투여는 1일 당 체중 1 kg 당 0.5 mg 내지 체중 1 kg 당 약 40 mg의 양으로 실시된다. 몇몇 예에서, 상기 언급한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 적절할 수도 있고, 다른 경우에는 훨씬 더 많은 투여량이 어떠한 해로운 부작용도 초래하지 않으면서 사용될 수 있지만, 이러한 보다 많은 투여량은 우선 하루에 걸쳐 투여하도록 여러회의 적은 투여량으로 나뉘어야 한다. 투여 경로 및 투약법에 관한 추가의 정보에 대하여는, 문헌 [Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참조하며, 상기 문헌은 본원에 참고로 구체적으로 포함된다.

[0337] 제조 용품

[0338] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기한 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조 용품 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 화합물을 포함하는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로 형성될 수 있다. 용기는 상태 치료에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 그의 제제를 보유할 수 있고, 멸균된 입구를 가질 수 있다 (예를 들어, 상기 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 가진 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음).

[0339] 키트는 용기에 존재하거나 또는 용기에 부착된 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 시판 패키지에 일반적으로 포함되는 지침서를 지칭하는데 사용되며, 이러한 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 사용, 투여량, 투여, 금기사항 및/또는 경고에 관한 정보를 함유한다. 한 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 예를 들어 AKT 키나제에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수 있다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 또한 상기 조성물이 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수도 있다.

[0340] 특정 실시양태에서, 키트는 정제 또는 캡슐제와 같은 본 발명의 화합물의 고체 경구 형태를 전달하는데 적합하다. 이러한 키트는 수많은 단위 투여량을 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 키트는 투여량이 그의 의도된 사용 순서에 따라 배치된 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 패키지 산업에 공지되어 있으며, 제약 단위 투여량 형태를 패키징하는데 널리 사용된다. 원한다면, 예를 들어 숫자, 문자 또는 다른 표시 형태이거나 투여량이 투여될 수 있는 치료 스케줄로 날짜를 표시하는 달력 삽입물이 있는 기억 보조물이 제공될 수 있다.

[0341] 또다른 실시양태에 따라서, 키트는 (a) 본 발명의 화합물이 함유된 제1 용기, 및 (b) 제2 제약 제제가 함유된 제2 용기를 포함할 수 있고, 여기서 제2 제약 제제는 AKT 키나제에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 유용한 제2 화합물을 포함한다. 별법으로 또는 추가로, 키트는 제약상 허용가능한 완충제, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 인산염 완충 염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 비롯하여, 상업적으로 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

- [0342] 키트는 본 발명의 화합물 및 제2 제약 제제가 존재하는 경우에는 이러한 제2 제약 제제를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 제2 제약 제제를 포함하는 경우, 상기 키트는 상기 제1 및 제2 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0343] 키트가 본 발명의 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 특정 실시양태에서, 키트는 분할된 병 또는 분할된 포일 패킷과 같이 별개의 조성물을 함유하기 위한 용기를 포함할 수 있지만, 상기 별개의 조성물은 단일의 미분할 용기에 함유되어 있을 수도 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 별개의 성분들을 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 키트 형태는 별개의 성분들이 상이한 투여 형태 (예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여되는 것이 바람직하거나, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 또는 처방한 의사가 조합물의 개개의 성분들의 적정을 원하는 경우에 특히 유리하다.
- [0344] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 Akt 키나제에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 (a) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제1 제약 조성물, 및 (b) 사용을 위한 지침서를 포함한다.
- [0345] 특정 실시양태에서, 키트는 (c) Akt 키나제에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하는데 적합한 제2 화합물을 포함하는 제2 제약 조성물을 추가로 포함한다. 제2 제약 조성물을 포함하는 특정 실시양태에서, 키트는 상기 제1 및 제2 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기한 제1 및 제2 제약 조성물은 별개의 용기에 함유된다. 다른 실시양태에서, 상기한 제1 및 제2 제약 조성물은 동일 용기에 함유된다.
- [0346] 화학식 I 또는 Ia의 화합물이 주로 포유동물에서 사용하기 위한 치료제로서 가치가 있지만, 이것들은 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제를 제어할 필요가 있는 어떠한 경우라도 유용하다. 따라서, 이것들은 새로운 생물 시험을 개발하고 새로운 약리 작용제를 조사하는데 사용하기 위한 약리 표준물로서 유용하다.
- [0347] 본 발명의 화합물의 활성은 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제에 대하여 시험관내, 생체내 또는 세포주 내에서 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 키나제 활성의 억제에 결정하는 검정을 포함한다. 별법의 시험관내 검정은 상기 억제제가 키나제에 결합하는 능력을 정량하고, 결합 전에 억제제를 방사성표지하고, 억제제/키나제 복합체를 단리하고, 결합된 방사성표지의 양을 결정하거나, 또는 신규 억제제를 공지의 방사성리간드와 인큐베이션하는 경쟁 실험을 수행하여 결정될 수 있다. 이들 및 다른 유용한 시험관내 및 세포 배양 검정은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0348] 본 발명을 어느 정도 상세하게 기재하고 예시하였지만, 본 개시내용은 오직 예시를 위한 것이며, 당업자는 본원에서 청구되는 본 발명의 사상과 범위에서 벗어나지 않고도 일부의 조합 및 배열에 있어서 수많은 변화를 가할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

실시예

- [0349] **생물학적 실시예**
- [0350] AKT-1 키나제 검정
- [0351] 본 발명에 기재된 화합물의 활성은 하기 키나제 검정법으로 결정할 수 있고, 이 검정법은 시판되는 IMAP 키트를 이용한 형광 편광을 통해서 전장 인간 재조합 활성 AKT-1에 의한 형광-표지된 펩티드의 인산화를 측정한다.
- [0352] 검정 물질은 분자장치(Molecular Devices) (미국 캘리포니아주 서니베일)로부터 입수한 IMAP AKT 검정 벌크 키트(Assay Bulk Kit), 제품 #R8059였다. 키트 물질은 IMAP 반응 완충제 (5x)를 포함하였다. 희석된 1x IMAP 반응 완충제는 10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% Na₂S₂O₃을 함유하였다. 관례적으로, DTT는 사용 직전에 1 mM의 최종 농도로 첨가되었다. 또한, IMAP 결합 완충제 (5x) 및 IMAP 결합 시약도 포함하였다. 결합 용액은 IMAP 결합 시약을 1x IMAP 결합 완충제 중에 1:400 희석물로 제조하였다.
- [0353] 플루오레세인-표지된 AKT 기질 (크로스타이드(Crosstide))은 서열 (F1)-GRPRTSSFAEG를 갖는다. 1x IMAP 반응 완충제 중에서 20 μ M의 스톡(stock) 용액을 제조하였다.
- [0354] 사용된 플레이트는 화합물 희석 및 화합물-ATP 혼합물 제조를 위해 사용된 코스타(Costar) 3657 (폴리프로필렌으로 제조되고, 백색 v-바닥을 갖는 382-웰)을 포함하였다. 검정 플레이트는 팩커드(Packard) 프로시플레이트

(ProxyPlate)[™]-384 F였다.

[0355] 사용된 AKT-1은 PDK1 및 MAP 키나제 2로 활성화되는 전장 인간 재조합 AKT-1로부터 제조하였다.

[0356] 검정을 수행하기 위해서, DMSO 중 10 mM의 화합물 스톱 용액을 제조하였다. 스톱 용액 및 대조군 화합물을 DMSO (화합물 10 μ l + DMSO 10 μ l)에 1:2로 9회 계열 희석하여, 원하는 투여량 범위에 걸쳐 50배 희석 계열을 수득하였다. 이어서, DMSO 중 화합물의 2.1 μ l 분취액을, 1 mM DTT를 함유하는 1x IMAP 반응 완충액 중 10.4 μ M ATP 50 μ l를 함유하는 코스타 3657 플레이트로 옮겼다. 철저한 혼합 후, 2.5 μ l 분취액을 프록시플레이트[™]-384 F 플레이트로 옮겼다.

[0357] 검정은, 200 nM 형광-표지된 펩티드 기질 및 4 nM AKT-1을 함유하는 용액의 2.5 μ l 분취액을 첨가하여 개시하였다. 플레이트를 1분 동안 1000 g에서 원심분리하고, 주위 온도에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 결합 용액 15 μ l를 첨가하여 반응을 켄칭(quenching)하고, 다시 원심분리하여 주위 온도에서 30분 더 인큐베이션 한 후에, 형광 편광을 측정하도록 구성된 빅터(Victor) 1420 멀티라벨(Multilabel) HTS 계수기에서 판독하였다.

[0358] 실시예 1 내지 168의 화합물을 상기 검정에서 시험하였고, 이것들은 10 μ M 미만의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0359] 제조 실시예

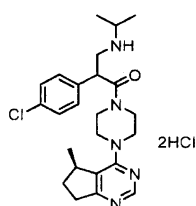
[0360] 본 발명을 설명하기 위해서, 하기 실시예를 포함시켰다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하는 것이 아니고, 본 발명의 실시 방법에 대한 제안을 의미하는 것에 불과함을 이해해야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 수많은 다른 본 발명의 화합물의 제조를 위해 쉽게 채택될 수 있고, 본 발명의 화합물을 제조하는 별법의 방법도 본 발명의 범위 내에 속한다는 것을 알 것이다. 예를 들어, 본 발명의 예시되지 않은 화합물의 합성은 예를 들어 간접법의 적절한 보호, 기재된 것 이외에 당업계 공지된 다른 적합한 시약의 사용, 및/또는 반응 조건의 통상적 변형에 의해서 당업자에게 명백한 변형을 통해 성공적으로 수행될 수 있다. 별법으로, 본원에 개시하거나 당업계에 공지된 다른 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 적용될 수 있는 것으로 인식된다.

[0361] 달리 언급하지 않는 한은, 하기 실시예에서의 모든 온도는 섭씨로 기재하였다. 시약은 상업적 공급업체, 예를 들어 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Company), 랑캐스터(Lancaster), TCI 또는 메이브릿지(Maybridge)로부터 구입하였고, 달리 언급하지 않는 한은 추가의 정제 없이 사용하였다. 테트라히드로푸란(THF), 디클로로메탄(DCM), 톨루엔 및 디옥산은 알드리치로부터 슈어(Sure) 밀폐 병으로 구입하였고, 입수한 그대로 사용하였다.

[0362] 하기 기재된 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압 하에 또는 (달리 언급하지 않는다면) 무수 용매 중 건조 튜브로 수행하였고, 전형적으로, 반응 플라스크에는 시린지를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되어 있었다. 유리 제품은 오븐 건조시키고/시키거나 가열 건조시켰다.

[0363] ¹H-NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 작동하는 베리안(Varian) 기기로부터 기록하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 참조용 표준 물질로서 테트라메틸실란 (0.00 ppm) 또는 잔류 용매 (CDCl₃: 7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; d₆-DMSO: 2.50 ppm)를 사용하여 CDCl₃, CD₃OD, D₂O 또는 d₆-DMSO 용액 (ppm 단위로 보고함)으로서 수득하였다. 피크 다중도를 보고할 때, 하기 약어를 사용하였다: s (단일선), d (이중선), t (삼중선), m (다중선), br (광폭선(broadened)), dd (이중선의 이중선), dt (삼중선의 이중선). 커플링 상수가 주어지는 경우, 이것은 헤르쯔(Hz) 단위로 보고하였다.

[0364] 실시예 1



[0365]

[0366] 2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페

라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0367]

단계 1: 1 L 둥근 바닥 플라스크에 (R)-(+)-폴레곤 (76.12 g, 0.5 mmol), 무수 NaHCO_3 (12.5 g) 및 무수 에테르 (500 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소 하에 아이스-베스로 냉각시켰다. 브롬 (25.62 mL, 0.5 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 빙냉 베스 중의 NaOEt (21%, 412 mL, 1.11 mmol)에 조심스럽게 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 5% HCl 1 L 및 에테르 300 mL를 첨가하였다. 수성 상을 에테르 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 물 (300 mL) 중 세미카르바지드 디히드로클로라이드 (37.5 g) 및 NaOAc (37.5 g)의 가온된 용액에 첨가한 후에 끓고 있는 에탄올 (300 mL)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 2.5시간 동안 환류한 후에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물 1 L 및 에테르 300 mL로 처리하였다. 수성 상을 에테르 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 진공 증류 (73°C 내지 76°C, 0.8 mm Hg)로 정제하여 (2R)-에틸 2-메틸-5-(프로판-2-일리덴)시클로펜탄카르복실레이트 (63 g, 64%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.13 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 16$ Hz, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.50-2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.23 (m, 6H), 1.05 (m, 6H).

[0368]

[0369]

단계 2: 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 (2R)-에틸 2-메틸-5-(프로판-2-일리덴)시클로펜탄카르복실레이트 (24 g, 0.122 mol)를 드라이아이스/이소프로판올을 사용하여 -68°C로 냉각시켰다. 오존화 산소 (5 내지 7 ft^3h^{-1} 의 O_2)를 상기 용액에 3.5시간 동안 버블링하였다. 상기 반응 혼합물을 색상이 사라질 때까지 실온에서 질소로 플러싱(flushing)하였다. 에틸 아세테이트를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세트산 150 mL 중에 용해시키고, 빙수로 냉각시켰다. 이어서, 아연 분말 45 g을 첨가하였다. 상기 용액을 30분 동안 교반한 후에 여과하였다. 2 N NaOH (1.3 L) 및 NaHCO_3 을 사용하여 여과물을 중화시켰다. 수성 상을 에테르 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (20 g, 96%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.21 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.23 (m, 3H).

[0370]

[0371]

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

[0372]

단계 4: 증류수 (100 mL) 중 (R)-2-메르캅토-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (12 g, 65.8 mmol)의 현탁액에 라니 니켈 (15 g) 및 NH_4OH (20 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류한 후에 여과하고, 여과물을 농축시켜 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (9.89 g, 99%)을 수득하였다. $\text{MS (APCI+)} [\text{M}+\text{H}]^+ 151$.

[0373]

단계 5: POCl_3 (20 mL) 중 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (5.8 g, 38.62 mmol)의 혼합물을 5분 동안 환류하였다. 과잉의 POCl_3 을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 포화된 NaHCO_3 (200 mL)에 첨가하였다. 수성 상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (3.18 g, 49%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.47 (m, 3H).

[0374]

[0375] 단계 6: NMP (10 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (0.5 g, 3.0 mmol)의 용액에 1-Boc-피페라진 (1.2 g, 2.17 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 110℃에서 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 물 (6 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.806 g, 86%)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 7H), 2.84 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 9H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 319.

[0376]

[0377] 단계 7: (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 DCM (20 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 6 mL)로 6시간 동안 처리하여 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.55 g, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 219.

[0378]

단계 8: 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (1.00 g, 5.09 mmol)를 THF (2.5 mL) 중의 용액으로서 THF (10 mL) 중 i-PrNH₂ (650 uL, 7.63 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)프로파노에이트를 수득하였고 (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256.1, Rt: 1.97분), 이를 실온의 DCM (15 mL) 중에 재용해시켰다. Boc₂O (1.29 mL, 5.59 mmol)를 상기 교반하는 아민에 피펫으로 첨가한 후에 촉매량 (1 mg)의 DMAP를 첨가하였다. 혼합물을 LCMS 및 TLC로 분석할 때 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지, 상기 반응물을 밤새 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에 농축시켜 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트를 유성 잔류물로서 수득하였고 (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256.1, Rt: 4.13분), 이를 THF (12.0 mL) 및 물 (4.0 mL) 중에 재용해시켰다. 상기 불투명한 용액을 LiOH-H₂O (1.07 g, 25.4 mmol)로 처리하고, LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 4시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 세척하였다 (폐기). 수성 부를 pH가 약 2 내지 약 3이 될 때까지 1 M HCl 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 여러 번 추출하였다. 유기 부를 합하고, 염수로 세척하여 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (1.04 g, 60%)을 수득하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 242.0.

[0379]

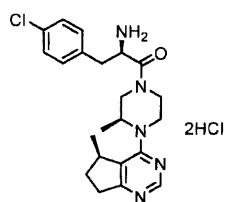
단계 9: DCM (10 mL) 및 트리에틸아민 (1 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.1 mmol)의 용액에 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (35 mg, 0.1 mmol) 및 HBTU (39 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (25 mg, 44%)를 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 3.90-3.18 (m, 9H), 3.18-2.70 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (m, 3H), 0.98 (m, 3H), 0.68 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 542.

[0380]

[0381] 단계 10: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트를 DCM (10 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (24 mg, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 442.

실시예 2



(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

단계 1: NMP (5 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 (0.5 g, 3.0 mmol)의 용액에 (S)-tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.59 g, 3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.52 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 6시간 동안 100℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (6 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (1:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.186 g, 19%)를 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.29 (m, 3H), 1.17 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 333.

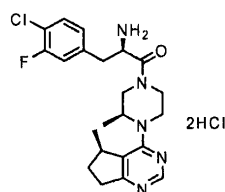
단계 2: (S)-tert-부틸 3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 DCM (20 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 4 mL)로 6시간 동안 처리하여 (R)-5-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.18 g, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 233.

단계 3: DCM (5 mL) 중 (R)-5-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (32 mg, 0.14 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1 mL), (R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로페닐)프로판산 (41 mg, 0.14 mmol) 및 HBTU (52 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (60 mg, 88%)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.23-7.01 (m, 4H), 5.40-5.15 (m, 1H), 4.85-4.60 (m, 1H), 4.46-4.30 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.30-0.98 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 514.

단계 4: tert-부틸 (R)-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트를 DCM (5 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 (R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (58 mg, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 414.

실시예 3



(R)-2-아미노-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0394] 단계 1: DCM (70 mL) 중 메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-2-(디메톡시포스포릴)-아세테이트 (5.00 g, 16.8 mmol)의 0℃ 용액에 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 (2.11 mL, 16.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반한 후에 DCM (10 mL) 중 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드 (2.67 g, 16.8 mmol)의 용액을 시린지에 의해 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 계속 교반하면서 실온으로 가온하였다. 이어서, H₂O를 첨가하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 고체를 IPA로부터 재결정화시켜 백색 분말로서 (Z)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)아크릴레이트 (3.76 g, 67.8% 수율) (2회의 수확량)를 제공하였다. LCMS (APCI-) m/z 328 [M-H]⁻.

[0395] 단계 2: (Z)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)아크릴레이트 (200 mg) 및 Rh-(R,R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (약 4 mg)를 8개의 아르고너트 엔데아보르(Argonaut Endeavor, 상표명) 반응 튜브 각각의 1:1의 MeOH:EtOAc (3 mL; 사용 전에 질소로 1시간 탈기시킴) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 40 psi의 H₂ 하의 엔데아보르 (상표명)에 두고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 모든 반응 혼합물을 합하고 농축시켜 연황색 고체로서 (R)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로파노에이트 (1.52 g, 94.4% 수율)를 제공하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0396] 단계 3: 1:1의 THF:H₂O (26 mL) 중 (R)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로파노에이트 (1.646 g, 4.961 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (0.6246 g, 14.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 H₂O로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 이어서, 고체 KHSO₄를 사용하여 수성 층을 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, DCM/헥산으로부터 재농축시켜 백색 분말로서 (R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판산 (1.31 g, 83.10% 수율)을 제공하였다. LCMS (APCI-) m/z 316 [M-H]⁻.

[0397] 단계 4: NMP (5 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (0.5 g, 3.0 mmol)의 용액에 (S)-tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.59 g, 3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.52 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 6시간 동안 100℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (6 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (1:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.186 g, 19%)를 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.29 (m, 3H), 1.17 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 333.

[0398]

[0399] 단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 DCM (20 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 4 mL)로 6시간 동안 처리하여 (R)-5-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.18 g, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 233.

[0400]

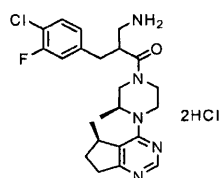
단계 6: DCM (5 mL) 중 (R)-5-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (32 mg, 0.14 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1 mL), (R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판산 (44 mg, 0.14 mmol) 및 HBTU (52 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (55 mg, 82%)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.31-6.85 (m, 3H), 5.45-5.18 (m, 1H), 4.90-4.60 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20-2.70 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.30-0.98 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 532.

[0401]

[0402] 단계 7: tert-부틸 (R)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일카르바메이트를 DCM (5 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 (R)-2-아미노-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (54 mg, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 432.

[0403] 실시예 4



[0404]

[0405] 2-(아미노메틸)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0406] 단계 1: 실온의 톨루엔 (10 mL) 중 에틸 2-시아노아세테이트 (0.71 g, 6.3 mmol) 및 피페리딘 (0.081 mL, 0.82 mmol)의 용액에 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드 (1.0 g, 6.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 7시간 동안 100°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 헥산으로 세정하여 에틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-시아노아크릴레이트 (1.4 g, 88%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 253.1.

[0407] 단계 2: 실온의 EtOH (2 mL) 중 에틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-시아노아크릴레이트 (200 mg, 0.79 mmol)의 혼합물에 EtOH (4 mL) 중 NaBH₄ (15 mg, 0.39 mmol)의 용액을 캐날레이팅(cannulate)하였다. 5분 후, 0.1 N HCl을 사용하여 상기 혼합물을 켄칭시키고, 진공 하에 농축시키고, H₂O로 희석하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 사용)를 적용하여 에틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-시아노프로파노에이트 (0.20 g, 58%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 254.3.

[0408] 단계 3: THF (6 mL) 중 NaBH₄ (0.78 g, 21 mmol)의 용액에 THF (50 mL) 중의 TFA (1.6 mL, 21 mmol)를 천천히 캐날레이팅하였다. 이어서, THF (2 mL) 중의 에틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-시아노프로파노에이트 (4.4 g, 17 mmol)를 상기 용액에 캐날레이팅하고 밤새 교반하였다. 0.1 N HCl을 사용하여 상기 혼합물을 켄칭시키고, 진공 하에 농축시키고, H₂O로 희석하고, DCM으로 추출하였다 (폐기). NaHCO₃ (고체)을 사용하여 수성 층을 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. DCM 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 에틸 3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로파노에이트를 정제하지 않고 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0409] 단계 4: DCM (10 mL) 중 Boc₂O (1.3 g, 6.1 mmol) 및 에틸 3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로파노에이트 (1.6 g, 6.1 mmol)의 용액을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 용리액으로서 DCM을 사용하여 크로마토그래피하여 (SiO₂) 에틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로파노에이트를 제공하였다. THF/MeOH (7/7 mL) 중 에틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로파노에이트 (0.55 g, 1.5 mmol)의 용액에 H₂O (7 mL) 중의 LiOH-H₂O (0.26 g, 6.1 mmol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 1.0 N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. DCM 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 용리액으로서 10% MeOH/DCM을 사용하여 크로마토그래피하여 (SiO₂) 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로판산 (0.5 g)을 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 232.0; Rf: 2.09분.

[0410] 단계 5: DCM (5 mL) 중 (R)-5-메틸-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (실시예 3의 단계 1 및 2에 따라 제조함; 32 mg, 0.14 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1 mL), 3-((tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)프로판산 (46 mg, 0.14 mmol) 및 HBTU (52 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸

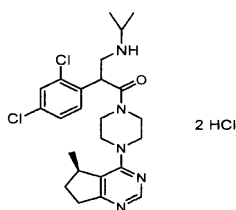
아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-3-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (50 mg, 72%)를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.44 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05-6.80 (m, 2H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.70-4.30 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25-0.70 (m, 6H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 546.

단계 6: tert-부틸 2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-3-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트를 DCM (5 mL) 중의 HCl (디옥산 중의 4 M, 2 mL)로 6시간 동안 처리하여 2-(아미노메틸)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (50 mg, 99%)를 제공하였다. MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.

상기 기재된 방법에 따라 하기 화합물을 또한 제조하였다.

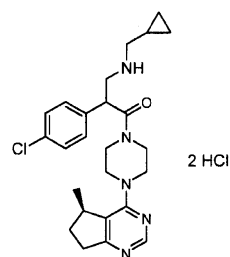
실시예 5



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

^1H NMR (CD_3OD): 8.56 (1H, 겹보기 d, J 3.1 Hz), 7.68-7.66 (1H, m), 7.43-7.41 (1H, m), 7.32-7.30 (1H, m), 4.30-3.44 (12H, m), 3.23-3.09 (3H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m), 1.39 (6H, d, J 6.6 Hz), 1.21-1.13 (3H, m). LCMS: 476.1.

실시예 6

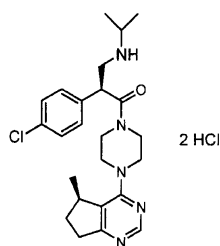


(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

LCMS: 426.1

[0422]

실시예 7



[0423]

[0424]

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

[0425]

단계 1: 메틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트 (36.7 g, 199 mmol) 및 파라포름알데히드 (6.27 g, 209 mmol)를 DMSO (400 mL) 중에 용해/현탁시키고, NaOMe (537 mg, 9.94 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 조 물질의 TLC 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 빙수 (700 mL; 백색 에멀전)에 붓고, 1 M HCl 용액을 첨가하여 중화시켰다. 수성 부를 에틸 아세테이트 (3 X)로 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물로 2회 및 염수로 1회 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔로 채워진 큰 소결된(fritted) 필터 상에 로딩하고, 출발 물질/올레핀이 수집될 때까지 9:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리하였다. 이어서, 순수한 목적하는 생성물이 완전히 용리될 때까지 플러그를 1:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리하였다. 순수 분획을 농축시켜 무색 오일로서 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로파노에이트 (39.4 g, 92%)를 수득하였다.

[0426]

단계 2: 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로파노에이트 (39.4 g, 184 mmol)를 DCM (500 mL) 중에 용해시키고, TEA (64.0 mL, 459 mmol)로 처리하였다. 상기 용액을 0°C로 냉각시키고, MsCl (15.6 mL, 202 mmol)로 천천히 처리한 다음 TLC 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 1 N HCl 용액 사이에 분배하고, 수성 부를 DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기 부를 1 N HCl 용액으로 한 번 더 세척하고, 분리하고, 희석된 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 분리하였다. 유기 부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 주황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 플러그로 채워진 큰 소결된 필터 상에 로딩하고, 9:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리하여 TLC 분석에 의해 순수한 목적하는 생성물을 수득하였다. 순수 분획을 농축시켜 무색 오일로서 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (30.8 g, 85%)를 수득하였다. 상기 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (500 mg, 2.54 mmol)를 THF (1.35 mL) 중의 용액으로서 0°C의 THF (5.0 mL) 중 i-PrNH₂ (217 μ L, 2.54 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. Boc₂O (584 μ L, 2.54 mmol)를 상기 교반하는 아민에 피펫을 통해 첨가하였다. 반응물을 LCMS 및 TLC 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (854 mg, 94%)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 256.1 [M-Boc]⁺.

[0427]

단계 3: 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (133 g, 374 mmol)를 THF (1.0 L) 중에 용해시키고, 실온에서 KOTMS (56.0 g, 392 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 조 물질의 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에 농축시켜 습윤 포말체를 수득하였고, 이를 밤새 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서 칼륨 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (148.7 g, 105%)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 242.1 [M-Boc-K]⁺.

[0428]

단계 4: 칼륨 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (77.2 g, 203 mmol)를 THF (515 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 피발로일 클로라이드 (26.3 mL, 213 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 교반하였더니 혼성 무수물이 형성되었다. (S)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (46.1 g, 260 mmol)을 별도의 플라스크 안의 THF (600 mL) 중에 용해시키고 -78°C로 냉각시켰다. 상기 용액을 n-BuLi (헥산 중의 2.50 M 용액, 102 mL, 254 mmol)로 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 제조된 무수물 용액을 상기 교반하는 Li-옥사졸리딘-2-온에 캐놀라를 통해 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온으로 가온하였다. 포화된 염화암모늄 용액을

첨가하여 상기 혼합물을 켄칭시킨 다음, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 부를 여러 번 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물 (부분입체이성질체들)을 크로마토그래피 (실리카 겔, 4:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제/분리하여 완전히 분리된 부분입체이성질체를 점성 오일로서 수득하였다: tert-부틸 (R)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (12.16 g, 산 라세미체의 1/2을 기준으로 24%) 및 tert-부틸 (S)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (39.14 g, 산 라세미체의 1/2을 기준으로 77%). LC/MS (APCI+) m/z 401.2 $[\text{M-Boc}]^+$.

[0429]

단계 5: 실온의 THF (30 mL) 및 물 (15 mL)의 교반 용액에 LiOH-H₂O (168 mg, 4.00 mmol)를 용해될 때까지 첨가하였다. 상기 혼합물을 과산화수소 (물 중의 35 중량% 용액, 658 μL , 8.00 mmol)로 처리하고 10분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 아이스 베스에서 0°C로 냉각시키고, tert-부틸 (S)-3-((S)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (1.00 g, 2.00 mmol)를 THF (15 mL) 중의 용액으로서 10분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 상기 혼합물을 조 물질의 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시킨 다음, 10분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 1 M Na_2SO_3 용액 (9.00 mL)으로 처리하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 10분 동안 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 농축시켜 THF를 제거한 다음 물로 희석하였다. 수성 부를 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다 (폐기). 수성 부를 에틸 아세테이트 사이에 분배한 다음, 약 2 내지 약 3의 pH가 달성될 때까지 1 M HCl을 교반하면서 적가하였다. 수성 부를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 무색 오일 생성물을 1시간 동안 고진공 하에서 건조시켜 점성 오일/포말체로서 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (685 mg, 100%)을 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 242.1 $[\text{M-Boc}]^+$.

[0430]

단계 6: DCM (8 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.360 g, 1.24 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.423 g, 1.24 mmol) 및 DIEA (0.646 mL, 3.71 mmol)의 용액에 HBTU (0.469 g, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 2 M Na_2CO_3 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오태그(Biotage) 40S 상에서 플래쉬하여 (4:1의 DCM:EA (약 175 mL)로 플러싱하여 DIEA를 용리한 다음, 1:4의 DCM:EA로의 구배) 연황색 시럽으로서 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (0.679 g, 101% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 542.1 $[\text{M+H}]^+$.

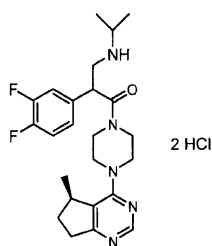
[0431]

단계 7: 디옥산 (8 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (0.679 g, 1.25 mmol)의 약간 탁한 용액에 4 M HCl/디옥산 (7.83 mL, 31.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 밤새 (16시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태로 농축시키고, 고진공 라인 상에서 건조시켰다. 생성된 잔류물을 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, 상기 용액을 교반하는 에테르 용액에 적가하였더니 백색 침전물이 형성되었다. 생성된 침전물을 질소 압력으로 중간 프리트 깔때기를 통해 여과하여 단리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력으로 건조시키고, 진공 하에 건조시킨 다음 55°C의 고진공 오븐에서 2일 동안 더 건조시켜 백색 분말로써 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헥타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.610 g, 94.6% 수율)를 제공하였다.

¹H NMR (CD_3OD): 8.55 (1H, s), 7.47-7.38 (4H, m), 4.58-4.55 (1H, m), 4.24-4.11 (1H, m), 3.99-3.54 (11H, m), 3.48-3.37 (2H, m), 3.19-3.09 (2H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m), 1.37 (6H, d, J 3.7 Hz), 1.16 (3H, d, J 6.3 Hz). LCMS: 442.2.

[0432]

[0433] 실시예 8



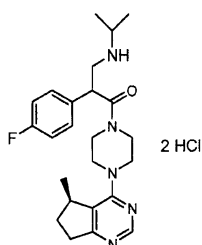
[0434]

[0435] (R,S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

^1H NMR (CD_3OD): 8.56 (1H, 겹보기 d, J 2.5 Hz), 7.43-7.31 (2H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 4.65-4.60 (1H, m), 4.22-4.08 (1H, m), 4.00-3.57 (1H, m), 3.46-3.40 (2H, m), 3.20-3.09 (2H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.49-2.36 (1H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.37 (6H, d, J 6.5 Hz), 1.21-1.16 (3H, m). LCMS: 444.2

[0436]

[0437] 실시예 9



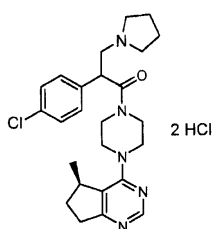
[0438]

[0439] (R,S)-2-(4-플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

^1H NMR (CD_3OD): 8.55 (1H, 겹보기 d, J 2.8 Hz), 7.43-7.40 (2H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 4.52-4.88 (1H, m), 4.29-3.53 (12H, m), 3.48-3.38 (2H, m), 3.19-3.08 (2H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 1.93-1.83 (1H, m), 1.36 (6H, d, J 6.7 Hz), 1.20-1.14 (3H, m). LCMS: 426.2

[0440]

[0441] 실시예 10



[0442]

[0443] (R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0444]

단계 1: 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (500 mg, 2.54 mmol)를 THF (6.0 mL)로 희석하고, 0°C에서 피롤리딘 (233 μL , 2.80 mmol)으로 처리하였다. 1시간 후, 조 물질의 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (LCMS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.1; Rf: 2.13분). 상기 용액을 물 (2.0 mL) 및 LiOH-H₂O (320 mg, 7.63 mmol)로 각각 처리하고, 반응물을 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 부를 다시 에틸 아세테이트로 세척하고, 유기 부를 폐기하였다. 수성 부를 과량의 3 N HCl 용액 (3.82 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 분리한 수성 부를 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서 2-(4-클로로페닐)-3-(피롤리딘-1-일)프로판산-HCl-3LiCl 염 (1.15 g)을 수득하였다.

MS (APCI+) $[M+H]^+$ 254.1; Rf: 1.30분.

[0445]

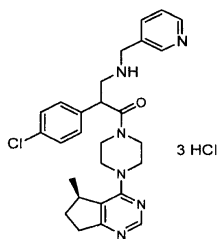
단계 2: 실온의 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.69 mmol), 2-(4-클로로페닐)-3-(피롤리딘-1-일)프로판산 (59.8 mg, 0.082 mmol) 및 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (31.3 mg, 0.082 mmol)의 현탁액에 DIPEA (44.4 mg, 0.343 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5일 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 포화된 수성 NH_4Cl 로 세척하였다. 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 및 CH_2Cl_2 의 혼합물 (3:97 → 5:95)로 용리하는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (6 mg, 17%)를 제공하였다.

1H NMR (CD_3OD): 8.54 (1H, s), 7.47-7.40 (4H, m), 4.66-4.63 (1H, m), 4.18-3.35 (13 H, m), 3.24-3.07 (2H, m), 3.00-2.91 (1H, m), 2.47-2.37 (1H, m), 2.19-1.97 (4H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.39-1.36 (1H, m), 1.20-1.15 (3H, m). LCMS: 454.1.

[0446]

[0447]

실시예 11



[0448]

[0449]

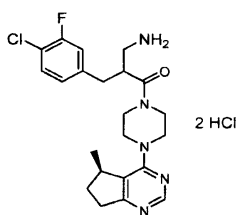
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)메틸아미노)프로판-1-온 트리히드로클로라이드

1H NMR (CD_3OD): 9.19 (1H, s), 8.96 (1H, d, J 5.4 Hz), 8.91 (1H, d, J 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J 3.0 Hz), 8.20-8.17 (1H, m), 7.46-7.39 (4H, m), 4.82-4.75 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.20-4.12 (1H, m), 4.03-3.57 (11H, m), 3.39-3.34 (2H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 1.91-1.85 (1H, m), 1.38 (1H, t, J 5.9 Hz), 1.17 (3H, 겹보기 dd, J 15.7 및 5.6 Hz). LCMS: 491.2.

[0450]

[0451]

실시예 12



[0452]

[0453]

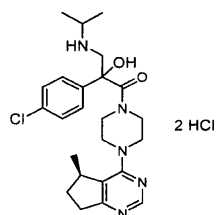
(R,S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0454]

LCMS: 432.2.

[0455]

실시예 13



[0456]

[0457] (R,S)-2-(4-클로로페닐)-2-히드록시-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0458] 단계 1: CHCl_3 (200 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-아크릴레이트 (20 g, 102 mmol)의 용액에 MCPBA (35 g, 77 %, 156 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 클로로포름 (200 mL)으로 희석하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 10% NaHCO_3 및 물로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물에 헥산/에틸 아세테이트 (9:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 메틸 2-(4-클로로페닐)옥시란-2-카르복실레이트를 제공하였다. 메틸 2-(4-클로로페닐)옥시란-2-카르복실레이트 (2 g, 9.4 mmol) 및 에탄올 (10 mL) 및 이소프로필아민 (1 mL, 11.7 mmol)을 50 mL 고압 용기에 첨가하였다. 상기 혼합물을 용기 안에서 12시간 동안 90°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM (20 mL) 및 TEA (2 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물에 (Boc) $_2$ O (4 g, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물에 LiOH (3 M, 14 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 다음 2시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 2 N HCl (21 mL)을 사용하여 혼합물을 켄칭시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물에 헥산/에틸 아세테이트 (1:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-히드록시프로판산을 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H] $^+$ 258.1; Rf: 3.66분.

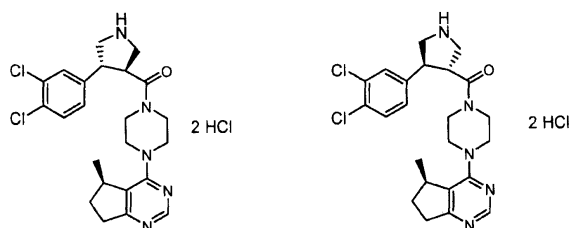
[0459] 단계 2: 실온의 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.69 mmol), 3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-히드록시프로판산 (29.5 mg, 0.082 mmol) 및 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (31.3 mg, 0.082 mmol)의 현탁액에 DIPEA (35.5 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO_3 및 포화된 수성 NH_4Cl 로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 헥산의 혼합물 (60:40)로 용리하는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 투명한 오일로서 tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-히드록시-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (27 mg, 70%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H] $^+$ 558.1; Rf: 4.41분.

[0460] 단계 3: DCM (2.5 mL) 중 tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-히드록시-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (26 mg, 0.0466 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4.0 M HCl 용액 (0.8 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 디-HCl 염으로서 tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-히드록시-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (28 mg)를 제공하였다.

^1H NMR (CD_3OD): 8.53 (1H, 겹보기 d, J 2.7 Hz), 7.56-7.49 (4H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 4.01-3.38 (13 H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.98-2.92 (1H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.34 (6H, 겹보기 d, J 4.7 Hz), 1.16 (3H, dd, J 6.6 및 19.5 Hz). LCMS: 458.1.

[0461]

[0462] 실시예 14



[0463]

[0464] ((3S,4R)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 디히드로클로라이드 및 ((3R,4S)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 디히드로클로라이드

[0465] 단계 1: DCM (40 mL) 중 (E)-메틸 3-(3,4-디클로로페닐)아크릴레이트 (2.6 g, 11.7 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL, 2.63 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 온도를 -5°C 내지 5°C로 유지하면서

벤질메톡시트리메틸실라닐 메틸아민 (6.0 mL, 23.5 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 1 N HCl로 처리하였다. 상기 혼합물을 교반을 위해 진탕시켰더니 3-층 용액이 형성되었다. 아래 2개의 층을 수집하고, 2 N NaOH를 사용하여 약 14의 pH가 되도록 염기성화시켰다. 이어서, CHCl₃ (3 X 100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물에 헥산/에틸 아세테이트 (4:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 (3S,4R)-메틸 1-벤질-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (4.2 g, 99%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 364.2; Rt: 2.63분.

[0466]

단계 2: 0°C의 DCE (50 mL) 중 (3S,4R)-메틸 1-벤질-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (4.20 g, 11.5 mmol)의 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (1.5 mL, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 용매를 65°C에서 1시간 동안 진공 하에 제거하였다. 잔류물에 MeOH (50 mL)를 첨가하고 1시간 동안 환류하였다. MeOH를 제거하였다. 고체를 CHCl₃ 중에 재용해시키고, 포화된 Na₂CO₃으로 처리하였다. 수성 부를 분리하고, CHCl₃ (2 X 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 (3S,4R)-메틸 4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (3.1 g, 98%)를 수득하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 274.1; Rt: 2.25분.

[0467]

단계 3: THF (100 mL) 중 (3S,4R)-메틸 4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (3.10 g, 11.3 mmol)의 용액에 Boc 무수물 (3.0 g, 13.7 mmol)을 첨가하고, TEA (4 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물에 헥산/에틸 아세테이트 (8:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 (3S,4R)-1-tert-부틸 3-메틸 4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 274.1; Rt: 4.17분)를 제공하였다. 상기 (3S,4R)-1-tert-부틸 3-메틸 4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트를 MeOH (50 mL) 중에 재용해시키고, LiOH (3 M, 10 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 2 N HCl (15 mL)을 첨가하였다. 용매를 제거하고, 잔류물에 DCM/MeOH (40:1 → 10:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 (3S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실산 (1.95 g)을 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 260.1; Rt: 3.67분.

[0468]

단계 4: 실온의 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.069 mmol), 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실산 (29.7 mg, 0.082 mmol) 및 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (31.3 mg, 0.082 mmol)의 현탁액에 DIPEA (35.5 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃ 및 포화된 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 헥산의 혼합물 (60:40)로 용리하는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 tert-부틸 3-(3,4-디클로로페닐)-4-(1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-4-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (34 mg, 88%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 560.0; Rt: 3.59분.

[0469]

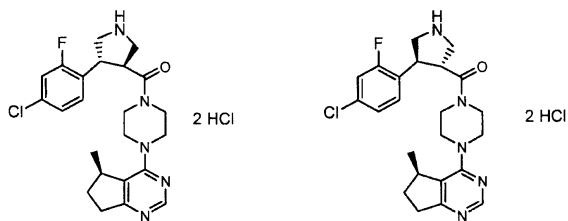
단계 5: DCM (3.1 mL) 중 tert-부틸 3-(3,4-디클로로페닐)-4-(1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-4-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (34 mg, 0.061 mmol)의 부분입체이성질체의 혼합물의 용액에 디옥산 중의 4.0 M HCl 용액 (1.1 mL, 4.25 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 ((3S,4R)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 디히드로클로라이드 및 ((3R,4S)-4-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 디히드로클로라이드 (32 mg, 99%)를 제공하였다.

¹H NMR (CD₃OD): 8.58 (1H, s), 7.70-7.63 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.45-7.40 (1H, m), 4.25-3.40 (18H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m), 1.93-1.87 (1H, m), 1.21-1.15 (3H, m). LCMS: 460.2.

[0470]

[0471]

실시예 15



[0472]

[0473]

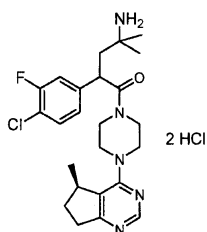
((3S,4R)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄올 디히드로클로라이드 및 ((3R,4S)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄올 디히드로클로라이드

¹H NMR (CD₃OD): 8.56 (1H, s), 7.53-7.45 (1H, m), 7.34-7.20 (2H, m), 4.50-4.45 (1H, m), 4.20-3.57 (13H, m), 3.18-3.09 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.81-2.75 (1H, m), 2.50-2.36 (1H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.15 (3H, m). LCMS: 460.1.

[0474]

[0475]

실시예 16



[0476]

[0477]

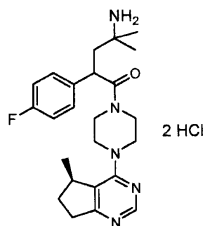
(R,S)-4-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드

¹H NMR (CD₃OD): 8.56 (1H, s), 7.53-7.45 (1H, m), 7.34-7.20 (2H, m), 4.50-4.45 (1H, m), 4.20-3.57 (13H, m), 3.18-3.09 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.81-2.75 (1H, m), 2.50-2.36 (1H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.24-1.15 (3H, m). LCMS: 460.1.

[0478]

[0479]

실시예 17



[0480]

[0481]

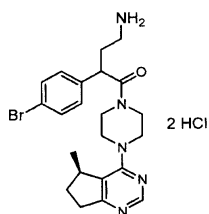
(R,S)-4-아미노-2-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드

¹H NMR (CD₃OD): 8.55 (1H, s), 7.457.38 (2H, m), 7.17-7.05 (2H, m), 4.40-4.33 (1H, m), 4.27-3.25 (13H, m), 3.20-3.06 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.81-2.72 (1H, m), 2.47-2.37 (1H, m), 1.95-1.78 (2H, m), 1.42-1.29 (6H, m), 1.24-1.10 (3H, m). LCMS: 426.1.

[0482]

[0483]

실시예 18



[0484]

[0485]

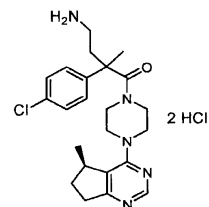
(R,S)-4-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)부탄-1-온 디히드로클로라이드

¹H NMR (CD₃OD): 8.55 (1H, 겹보기 d, J 3.5 Hz), 7.55 (2H, dd, J 8.3 및 3.6 Hz), 4.27-3.43 (14H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 3.00-2.81 (3H, m), 2.44-2.30 (2H, m), 2.03-1.97 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m), 1.20-1.14 (3H, m). LCMS: 460.1.

[0486]

[0487]

실시예 19



[0488]

[0489]

(R,S)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)부탄-1-온 디히드로클로라이드

[0490]

단계 1: 메틸 2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (1.50 g, 7.55 mmol)를 THF (14 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 상기 용액을 KOtBu (85 mg, 0.755 mmol)로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음 아크릴레이트 (1.22 mL, 8.31 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 TLC 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 포화된 NH₄Cl을 사용하여 상기 혼합물을 켄칭시켰다. THF를 진공 하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성 부를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일로서 조 물질을 수득하였다. 상기 물질을 크로마토그래피 (실리카 겔, 90:10의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 무색 오일로서 5-tert-부틸 1-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-메틸펜탄디오에이트 (1.69 g, 69%)를 수득하였다. 이 5-tert-부틸 1-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-메틸펜탄디오에이트 (1.69 g, 5.17 mmol)를 실온에서 TFA (15.9 mL; 207 mmol) 중에 용해시키고, LCMS (neg) 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 4-(4-클로로페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜탄산 (1.42 g, 100%)을 수득하였다.

[0491]

단계 2: 4-(4-클로로페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜탄산 (1.42 g, 5.25 mmol)을 0℃의 톨루엔 (17.5 mL) 중에 용해시키고, NEt₃ (1.46 mL, 10.5 mmol) 및 DPPA (1.19 mL, 5.51 mmol)로 각각 처리하였다. 반응물을 아이스 배스로부터 제거하고 3시간 동안 실온으로 서서히 가온하였다 (출발 물질은 TLC에 의해 남아있지 않음). 상기 용액을 진공 하에 조심스럽게 (<30℃) 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 1% wt/wt 시트르산 용액 사이에 분배하였다. 수성 부를 1회 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 tert-BuOH (17.5 mL) 중에 재용해시키고, SnCl₄ (DCM 중의 1.0 M 용액, 262 uL, 262 umol)로 처리하고 5시간 동안 80℃로 가열하였다 (질소 방출이 진정됨). 반응은 TLC 분석에 의해 완료되었고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에틸 아세테이트와 희석된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 수성 부를 여러 번 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 0.5 M HCl 용액으로 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 4:1의 헥산:에

틸 아세테이트로 용리함, $R_f = 0.25$)에 의해 정제하여 무색 오일로서 순수한 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸부타노에이트 (790 mg, 44%)를 수득하였다.

[0492]

단계 3: 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸부타노에이트 (720 mg, 2.11 mmol)를 THF (4.2 mL) 및 물 (1.8 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 LiOH-H₂O (265 mg, 6.32 mmol)로 처리하고, LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 2회 세척하였다 (폐기). 수성 부를 pH가 약 2 내지 약 3이 될 때까지 (백색 ppt) 3 M HCl 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 부를 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸부탄산 (684 mg, 99%)을 수득하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 326.0; Rt: 2.26분.

[0493]

단계 4: 실온의 CH₂Cl₂ (5.0 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.69 mmol), 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-2-메틸부탄산 (27.0 mg, 0.082 mmol) 및 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (31.3 mg, 0.082 mmol)의 현탁액에 DIPEA (35.5 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃ 및 포화된 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 헥산의 혼합물 (60:40)로 용리하는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 투명한 오일로서 tert-부틸 3-(4-클로로페닐)-3-메틸-4-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸카르바메이트 (27 mg, 74%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 528.1; Rt: 3.38분.

[0494]

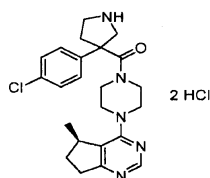
단계 5: DCM (2.5 mL) 중 tert-부틸 3-(4-클로로페닐)-3-메틸-4-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸카르바메이트 (26 mg, 0.049 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4.0 M HCl 용액 (0.8 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 (R,S)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-2-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)부탄-1-온 디히드로클로라이드 (18.4 mg, 70%)를 제공하였다. LCMS: (APCI+) [M+H]⁺ 428.1; Rt: 2.22분.

[0495]

LCMS: 428.1.

[0496]

실시예 20



[0497]

[0498]

(R,S)-3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-일(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 디히드로클로라이드

[0499]

단계 1: DCM (40 mL) 중 N-(메톡시메틸)(페닐)-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민 (3.9 g, 19.8 mmol)의 용액에 TFA (0.34 mL, 4.41 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 벤질메톡시트리메틸실릴라닐 메탄아민 (10.5 mL, 41 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 1 N HCl로 처리하였다. 상기 혼합물을 진탕시키고, 수성 층을 분리하고, 2 N NaOH를 사용하여 pH가 14가 되도록 염기성화시켰다. 이어서, CHCl₃ (3 X 100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물에 헥산/EtOAc (10:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 메틸 1-벤질-3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 330.2; Rt: 2.46분.

[0500]

단계 2: 0°C의 톨루엔 (40 mL) 중 메틸 1-벤질-3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (3.05 g, 9.25 mmol)의 용액에 1-클로로에틸포르메이트 (1.0 mL, 9.27 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 10시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH (20 mL)로 처리하고 1시간 동안 환류하였

다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 1 N NaOH (50 mL)로 세척한 다음 물로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc-DCM/MeOH (10:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하였다. 생성된 메틸 3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240.1; Rt: 2.06분)를 DCM (20 mL) 및 TEA (1 mL) 중에 용해시킨 다음 Boc 무수물 (1 g, 4.58 mmol)로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 1-tert-부틸 3-메틸 3-(4-클로로페닐)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240.1; Rt: 3.78분)를 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물에 LiOH (3 M, 6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 2 N HCl (9 mL)을 사용하여 켄칭시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물에 헥산/EtOAc (4:1) → DCM/MeOH (20:1)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 적용하여 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실산을 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224.1; Rt: 2.90분.

[0501]

단계 3: 실온의 CH₂Cl₂ (5.0 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.69 mmol), 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-카르복실산 (26.9 mg, 0.082 mmol) 및 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (31.3 mg, 0.082 mmol)의 현탁액에 DIPEA (35.5 mg, 0.275 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃ 및 포화된 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 및 CH₂Cl₂의 혼합물 (1.5:98.5)로 용리하는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 투명한 오일로서 tert-부틸 3-(4-클로로페닐)-3-(1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-4-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 69%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 526.1; Rt: 3.49분.

[0502]

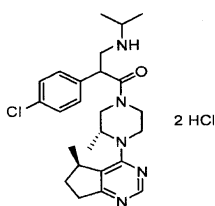
단계 4: DCM (2.5 mL) 중 tert-부틸 3-(4-클로로페닐)-3-(1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-4-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.048 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4.0 M HCl 용액 (0.8 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 (3-(4-클로로페닐)피롤리딘-3-일)(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)메탄 디히드로클로라이드 (24 mg, 100%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 426.2; Rt: 2.09.

¹H NMR (CD₃OD): 8.54 (1H, s), 7.51-4.49 (2H, m), 7.41 (2H, d, J 7.2 Hz), 4.26 (1H, d, J 11.0 Hz), 4.10-3.37 (12 H), 3.16-3.08 (2H, m), 2.98-2.85 (2H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 1.87 (1H, t, J 10.4 Hz), 1.16 (3H, 겹보기 dd, J 12.5 및 7.0 Hz). LCMS: 426.2

[0503]

[0504]

실시예 21



[0505]

[0506]

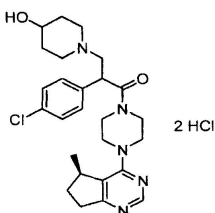
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-((R)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0507]

LCMS: 456.2.

[0508]

실시예 22

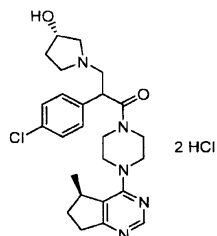


[0509]

[0510] (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0511] LCMS: 484.2.

[0512] **실시예 23**

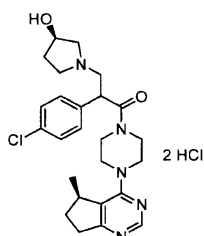


[0513]

[0514] (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0515] LCMS: 470.2.

[0516] **실시예 24**

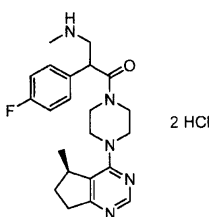


[0517]

[0518] (R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0519] LCMS: 470.2.

[0520] **실시예 25**

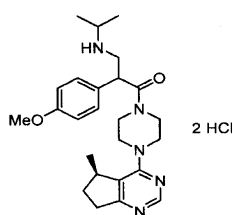


[0521]

[0522] (R,S)-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(메틸아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0523] LCMS: 398.2.

[0524] **실시예 26**



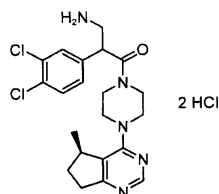
[0525]

[0526] (R,S)-3-(이소프로필아미노)-2-(4-메톡시페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-

일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

^1H NMR (D_2O): 8.30 (1H, 겹보기 d, J 9.3 Hz), 7.20-7.16 (2H, m), 6.94-6.91 (2H, m), 4.28-4.23 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.99-3.83 (2H, m), 3.78-3.70 (4H, m), 3.60-3.30 (7H, m), 3.25-2.89 (3H, m), 2.84-2.74 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 1.72 (1H, t, J 10.8 Hz), 1.21-1.18 (6H, m), 0.99-0.91 (3H, 2개의 d, J 7.1 및 6.7 Hz). LCMS: 438.2

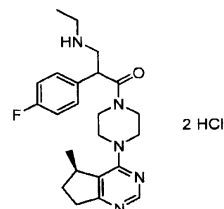
실시예 27



(R,S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

LCMS: 434.2.

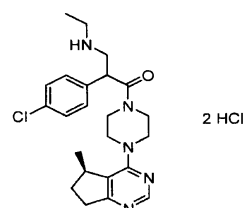
실시예 28



(R,S)-3-(에틸아미노)-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

^1H NMR (D_2O): 8.31 (1H, 겹보기 d, J 7.9 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 4.37-4.33 (1H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 3.99-3.37 (9H, m), 3.31-3.22 (1H, m), 3.10-2.92 (4H, m), 2.85-2.75 (1H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 1.76-1.70 (1H, m), 1.15 (3H, t, J 7.2 Hz), 0.99-0.93 (3H, 2개의 d, J 6.9 및 6.5 Hz). LCMS: 412.2.

실시예 29

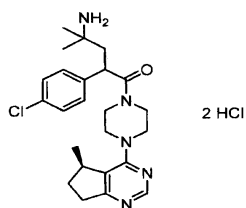


(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(에틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

LCMS: 428.2.

[0540]

실시예 30



[0541]

[0542]

(R,S)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-4-메틸-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드

[0543]

단계 1: 질소 하의 0℃의 CH₃CN (500 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (36.9 g, 187.7 mmol) 및 2-니트로프로판 (20.23 mL, 225.2 mmol)의 용액에 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔 (33.68 mL, 225.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)를 적용하여 무색 오일로서 메틸 2-(4-클로로페닐)-4-메틸-4-니트로펜타노에이트 (52.9 g, 98.66% 수율)를 제공하였다. 40℃의 EtOH (250 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-4-메틸-4-니트로펜타노에이트 (10 g, 35.0 mmol) 및 아연 (6.41 mL, 700 mmol)의 현탁액에 농축된 HCl (10 mL)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 40℃에서 교반하였다. LCMS는 목적하는 생성물 및 환원된 (고리화되지 않음) 생성물을 나타냈다. 온도를 8시간 동안 50℃로 증가시켰다. LCMS에 의해 변화가 없어 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc/EtOH (500 mL, 9:1)에 녹이고, 중탄산염 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물은 2 또는 3종의 화합물을 함유하나 3-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸피롤리딘-2-온이 주요 화합물이며 (6.7 g, 85.6% 수율), 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224.1; Rt: 2.90분.

[0544]

단계 2: 질소 하의 -78℃의 THF (200 mL) 중 3-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸피롤리딘-2-온 (6.7 g, 30 mmol)의 교반 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (36 mL, 36 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 30분 동안 -78℃에서 교반한 다음, THF (30 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7.6 mL, 33 mmol)의 용액을 한번에 첨가하였다. 상기 용액을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0.5 M HCl 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 부를 물로 세척하고, 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 거의 순수한 생성물 (과잉의 Boc₂O)을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 순수한 tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-2,2-디메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224.1; Rt: 3.68분.

[0545]

단계 3: 실온의 THF/MeOH/H₂O (30 mL/30 mL/30 mL) 중 tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-2,2-디메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (7.5 g, 23.2 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 수화물 (6.44 mL, 232 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (200 mL)에 녹이고, EtOAc (100 mL)로 세척하고, 농축된 HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (2 X 200 mL)로 추출하였다. 생성물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔으로부터 증발시킴으로써 잔류 HCl을 제거하여 백색 고체로서 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-4-메틸펜탄산 (5.0 g, 63.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 242.0; Rt: 2.8분.

[0546]

단계 4: DCM (1.2 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.025 g, 0.086 mmol), 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)-4-메틸펜탄산 (0.029 g, 0.086 mmol) 및 DIEA (0.045 mL, 0.26 mmol)의 용액에 HBTU (0.033 g, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 (16시간) 진탕시킨 후에 2 M Na₂CO₃으로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오로그 12S 상에서 플래쉬하여 (3:1의 DCM:EA (약 100 mL)로 플래싱하여 DIEA를 용리한 다음, 1:3의 DCM:EA로 생성물을 용리함) (R)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-(4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄-2-일카르바메이트 (0.044 g, 95% 수율)를 잔류물로서 제공하였다. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 542.2; Rt: 2.94분.

[0547]

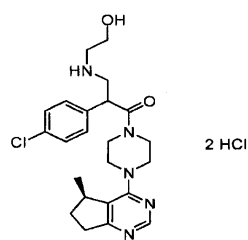
단계 5: 디옥산 (1 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-(4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄-2-일카르바메이트 (0.044 g, 0.0812 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (0.609 mL, 2.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반한 후 건조상태로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, 에테르를 첨가하여 생성물을 연화처리하였다. 고체를 질소 압력으로 정량 막 여과지를 통해 여과하여 단리하고, 에테르로 세정하고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말로서 (R)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-4-메틸-1-(4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)펜탄-1-온 디히드로클로라이드 (0.035 g, 83.7% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 442 [M+H]⁺; 1:1의 부분입체이성질체 혼합물.

¹H NMR (D₂O): 8.31 (1H, 겹보기 d, J 9.1 Hz), 7.31-7.18 (4H, m), 4.12-3.36 (10H, m), 3.23-3.16 (1H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.85-2.78 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J 14.9 및 8.6 Hz), 2.27-2.20 (1H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 1.73 (1H, t, J 10.5 Hz), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.05 (1H, t, J 7.1 Hz), 0.99-0.93 (3H, 2개의 d, J 7.1 및 7.1 Hz). LCMS: 442.2.

[0548]

[0549]

실시예 31



[0550]

[0551]

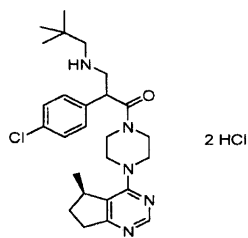
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0552]

LCMS: 444.2.

[0553]

실시예 32



[0554]

[0555]

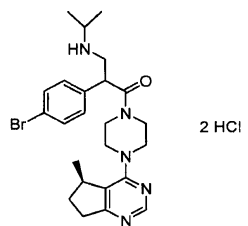
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(네오펜틸아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0556]

LCMS: 470.2.

[0557]

실시예 33



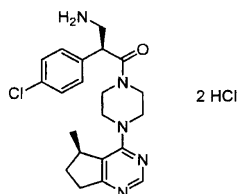
[0558]

[0559]

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

¹H NMR (D₂O): 8.31 (1H, 겔보기 d, *J* 10.4 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 4.31-4.27 (1H, m), 4.10-4.06 (1H, m), 4.00-3.07 (12H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.85-2.78 (1H, m), 2.25-2.19 (1H, m), 1.73 (1H, t, *J* 10.1 Hz), 1.21-1.15 (6H, m), 0.99-0.93 (3H, 2개의 d, *J* 6.5 및 6.9 Hz). LCMS: 486.2.

실시예 34



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

단계 1: tert-부틸 2,4-디메톡시벤질카르바메이트 (3.96 g, 14.8 mmol)를 THF (74 mL) 중에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 상기 용액에 부틸 리튬 (7.44 mL, 16.3 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하여 연황색 용액을 수득하였다. 상기 용액을 15분 동안 교반한 후에 클로로(메톡시)메탄 (1.35 mL, 17.8 mmol)을 (용매 없이) 적가하였다. 반응물을 10분 동안 -78℃에서 교반한 다음 밤새 주변 온도로 서서히 가온하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 황색 겔을 수득하였고, 이를 1/2 포화된 NH₄Cl 용액과 에테르 사이에 분배하였다. 수성 부를 1회 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 연황색 오일의 ¹H NMR은 거의 순수한 (>90%) 목적하는 tert-부틸 2,4-디메톡시벤질(메톡시메틸)카르바메이트 (4.81 g, 104% 수율)를 입증하며, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

단계 2: (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (3.00 g, 9.10 mmol)을 DCM (91 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 상기 용액에 TiCl₄의 1 M 톨루엔 용액 (11.4 mL, 11.4 mmol)을 첨가한 다음 DIEA (1.66 mL, 9.55 mmol)를 첨가하여 진한 자주색 반응물을 수득하였다. 이를 15분 동안 교반한 다음, DCM (10 mL) 중의 용액으로서 tert-부틸 2,4-디메톡시벤질(메톡시메틸)카르바메이트 (3.40 g, 10.9 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 다음 1시간 동안 염수-아이스 베스로 -18℃로 가온하였다. 상기 반응물을 2.5시간에 걸쳐 0℃로 서서히 가온한 다음, 포화된 NH₄Cl 용액 (100 mL)을 첨가하여 켄칭시켰다. 층을 분리하고, 유기 부를 DCM으로 1회 추출하였다. 합한 유기 부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 4:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 무색 오일로서 순수한 물질 tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(2,4-디메톡시벤질)카르바메이트 (4.07 g, 73.5% 수율)를 수득하였다. tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필(2,4-디메톡시벤질)카르바메이트 (680 mg, 1.12 mmol)를 주변 온도에서 DCM (10.6 mL) 및 물 (560 μL; 19:1의 DCM:물) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 DDQ (380 mg, 1.67 mmol)로 처리하고, 반응물을 TLC 및 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 하루 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 1/2 포화된 NaHCO₃ 용액으로 2회 세척하였다. 유기 부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색-주황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 9:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 알데히드 부산물 및 tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트의 혼합물 (분리할 수 없음) (합쳐서 729 mg의 질량)을 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 359.1 [M-BOC+H]⁺.

단계 3: 2:1의 THF:H₂O (33 mL) 중 LiOH·H₂O (0.0978 g, 2.33 mmol)의 용액에 35% H₂O₂ (0.240 mL, 2.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 실온에서 교반한 다음 0℃로 냉각시켰다. THF (7 mL) 중에 tert-부틸 (S)-3-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-2-(4-클로로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.535 g, 1.17 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질알데히드 (0.194 g, 1.17 mmol)의 혼합물을 함유하는 용액을 첨가 갈때기에 의해 적가하였다. 반응 혼합물을 아이스 베스에 넣어 서서히 가온시키고 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0

℃로 냉각시키고 1 M Na₂SO₃ (7 mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하면서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고 에테르 (3 X)로 세척하였다. KHSO₄ (고체)를 사용하여 수성 층을 산성화시키고, 상기 혼합물을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 잔류물로서 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.329 g, 94.2% 수율)을 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

[0567]

단계 4: 2:1의 디옥산:DCM (10 mL) 중 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.329 g, 1.10 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (5.49 mL, 22.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 (16시간) 실온에서 교반한 후에 1/3 부피가 되도록 농축시켰다. 생성된 탁한 혼합물을 에테르로 희석하고, 상기 혼합물을 다시 1/3 부피가 되도록 농축시켰다. 상기 혼합물을 다시 에테르 (20 mL)로 희석하고, 질소 압력으로 중간 프리트 깔때기를 통해 여과하여 고체를 분리하였다. 상기 고체를 에테르 (5 x 10 mL)로 세정하고, 질소 압력 하에서 건조시키고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말로서 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로판산 히드로클로라이드 (0.199 g, 76.8% 수율)를 제공하였다. HPLC >99% 순수함. LC/MS (APCI+) m/z 200.

[0568]

단계 5: 10:1의 MeCN:H₂O (7.7 mL) 중 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로판산 히드로클로라이드 (0.199 g, 0.843 mmol) 및 수산화테트라메틸암모늄 오수화물 (0.382 g, 2.11 mmol)의 용액에 Boc₂O (0.368 g, 1.69 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 (12시간) 실온에서 교반한 후에 회전 증발기 상에서 MeCN을 제거하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 에테르 (2 X)로 세척하였다. KHSO₄ (고체)를 사용하여 수성 층을 산성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 포말체로서 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.229 g, 90.6% 수율)을 제공하였다. HPLC >99% 순수함. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

[0569]

단계 6: DCM (1.2 mL) 중 (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.025 g, 0.086 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.026 g, 0.086 mmol) 및 DIEA (0.045 mL, 0.26 mmol)의 용액에 HBTU (0.033 g, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반하였다. 2 M Na₂CO₃을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오테그 12S 상에서 플래쉬하여 (4:1의 DCM:EA (약 100 mL)로 플러싱하여 DIEA를 용리한 다음, 1:9의 DCM:EA로 생성물을 용리함) 황색 잔류물로서 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.043 g, 100% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 500.1 [M+H]⁺; Rf: 2.68.

[0570]

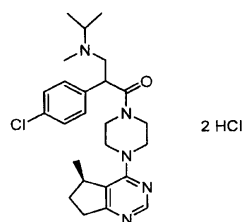
단계 7: 디옥산 (1.2 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.043 g, 0.0860 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (0.860 mL, 3.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (16시간) 교반한 후에 농축시키고, 고진공 라인 상에서 건조시켰다. 생성된 잔류물을 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, 에테르를 첨가하여 생성물을 연화 처리하였다. 생성된 고체를 질소 압력으로 배리안 정량 막 여과지를 통해 여과하여 분리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력으로 건조시키고, 추가로 진공 하에 건조시켜 백색 분말로서 (S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.032 g, 78.7% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 400 [M+H]⁺.

¹H NMR (D₂O): 8.30 (1H, s), 7.37 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J 8.5 Hz), 4.30 (1H, t, J 6.2 Hz), 4.12-4.05 (1H, m), 3.90-3.60 (3H, m), 3.55-3.23 (9H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.86-2.79 (1H, m), 2.28-2.18 (1H, m), 1.73 (1H, t, J 10.7 Hz), 0.94 (3H, d, J 6.5 Hz). LCMS: 400.2.

[0571]

[0572]

실시예 35



[0573]

[0574]

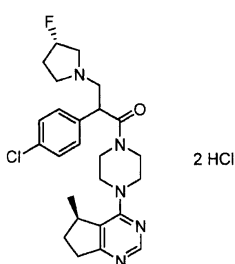
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필(메틸)아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0575]

LCMS: 456.2.

[0576]

실시예 36



[0577]

[0578]

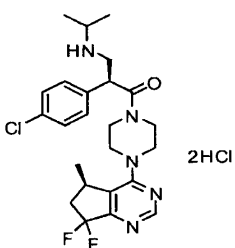
(R,S)-2-(4-클로로페닐)-3-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드

[0579]

LCMS: 472.2.

[0580]

실시예 37



[0581]

[0582]

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

[0583]

단계 1: 질소 하의 CHCl_3 20 mL 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.14 mmol)의 0℃ 용액에 최대 77%의 고체 mCPBA (1.27 g, 5.65 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 실온으로 가온하여 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 추가의 최대 77% mCPBA (0.4 당량)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 15시간 더 교반한 후에 0℃로 냉각시켰다. H_2O 6 mL 중 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.993 g, 6.28 mmol)의 용액을 첨가 깔때기에 의해 천천히 첨가한 다음, H_2O 8 mL 중 Na_2CO_3 (0.999 g, 9.42 mmol)의 용액을 첨가 깔때기에 의해 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, CHCl_3 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 셀라이트를 통해 여과한 다음 진공 하에 농축시켜 갈색 포말체로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일-1-옥시드)피페라진-1-카르복실레이트를 제공하였고, 이를 정제하지 않고 바로 사용하였다. (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일-1-옥시드)피페라진-1-카르복실레이트를 아세트산 무수물 (5.92 mL, 62.8 mmol) 중에 용해시키고, 상기 용액을 90℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과잉

의 아세트산 무수물을 진공 하에 제거하고, 생성된 오일을 DCM 중에 용해시키고, 포화된 Na_2CO_3 의 교반 용액에 천천히 부었다. 상기 혼합물을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 포말체로서 (R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.11 g, 93.9% 수율)를 제공하였고 (MS (APCI+) m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0584]

단계 2: THF 12 mL 중 (R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.16 g, 3.08 mmol)의 용액에 3 M LiOH (2.57 mL, 7.70 mmol) 및 H_2O 3 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 실온에서 교반한 후에 H_2O 를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (바이오태그 40S) 상에서 먼저 1:1 → 1:6의 DCM:EtOAc 구배에 이어서 20:1의 DCM:MeOH로 정제하여 1:1의 부분입체 이성질체의 혼합물로서의 (R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.556 g, 54.0% 수율)를 갈색 포말체로서 제공하였다. MS (APCI+) m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0585]

단계 3: DCM 10 mL 중 옥살릴 클로라이드 (0.203 mL, 2.33 mmol)의 -78°C 용액에 DCM 3 mL 중 DMSO (0.330 mL, 4.66 mmol)의 용액을 시린지에 의해 적가하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 교반한 다음, DCM 5 mL 중 (R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.556 g, 1.66 mmol)의 용액을 시린지에 의해 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 추가 1시간 동안 교반한 후, 순수 TEA (1.09 mL, 7.81 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 30분 동안 교반한 다음 H_2O 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (3 x 75 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (바이오태그 40M) 상에서 정제하여 (컬럼을 4:1의 DCM:EtOAc 약 300 mL로 플러싱한 다음 1:4의 DCM:EtOAc로의 구배) 갈색 포말체로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.440 g, 79.6% 수율)를 제공하였다.

MS (APCI+) m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz) δ 8.73 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.74-3.48 (m, 7H), 2.96 (dd, $J = 19.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.34

(dd, $J = 19.6, 1.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0586]

[0587]

단계 4: (20-mL 플라스틱 병 안에서 반응을 진행시킴): DCM 5 mL 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.250 g, 0.752 mmol)의 용액에 DAST (0.795 mL, 6.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 캡핑하고, 실온에서 45시간 동안 교반한 후에 아이스-포화된 NaHCO_3 에 부었다. 상기 혼합물을 DCM (2 x 40 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 6:1 → 3:1의 헥산:EtOAc로 용리하는 실리카 겔 (바이오태그 40S) 상에서 정제하여 황색 오일로서 (R)-tert-부틸 4-(7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.092 g, 34.5% 수율)를 제공하였다. MS (APCI+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0588]

단계 5: 디옥산 2 mL 중 (R)-tert-부틸 4-(7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.092 g, 0.260 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (2.27 mL, 9.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후에 건조상태로 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 연황색 분말로서 (R)-7,7-디플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.079 g, 93.0% 수율)를 제공하였다. MS (APCI+) m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0589]

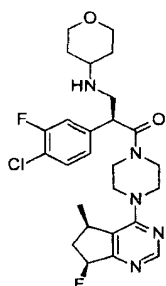
단계 6: DCM 1.7 mL 중 (R)-7,7-디플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.015 g, 0.046 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.016 g, 0.046 mmol) 및 DIEA (0.024 mL, 0.14 mmol)의 용액에 HBTU (0.017 g, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반한 후, 2 M Na_2CO_3 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 먼저 5:1의 DCM:EA 약 120 mL로 플러싱한 다음 1:1의 DCM:EA로의 구배로 실리카 겔 (바이오태그 12S) 상에서 정제하여 백색 포말체로서 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-

7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]-피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥스포프로필(이소프로필)카르바메이트 (0.018 g, 68% 수율)를 제공하였다. MS (APCI)+ m/z 578 [M+H]⁺.

단계 7: 디옥산 0.8 mL 중 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(이소프로필)카르바메이트 (0.018 g, 0.0311 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (0.545 mL, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후에 건조상태로 농축시켰다. 생성된 고체를 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, 에테르를 첨가하여 생성물을 연화처리하였다. 생성된 고체를 질소 압력으로 0.2 μm 나일론 여과지를 통해 여과하여 분리하고, 에테르로 세정하고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말로서 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.011 g, 64.1% 수율)를 제공하였다.

MS (APCI+) m/z 478 $[M+H]^+$. 1H NMR (D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.58-3.28 (m, 8H), 3.19 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 1H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

실시예 38



(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노 프로판-1-올

단계 1: EtOAc (900 mL) 중의 에틸 폴레케네이트 (130 g, 662 mmol)를 드라이 아이스-이소프로판올 배스를 사용하여 -78℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 반응물이 자주색으로 변할 때까지 오존분해시켰다. 이 시점에서, 오존의 발생이 중지되었고, 반응물을 드라이 아이스 배스로부터 제거하였다. 반응물이 황색으로 변할 때까지 산소를 반응물 속으로 버블링시켰다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 빙초산 (400 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 0℃로 냉각시키고, Zn 분말 (65 g, 993 mmol)을 30분에 걸쳐 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 아연 분말을 제거하였다. 수성 NaOH 및 NaHCO₃을 사용하여 아세트산을 pH 7로 중화시키고, 에테르 (3 X 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 액체로서 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카복실레이트 (107 g, 95%)를 제공하였다.

단계 2: MeOH (1.2 L) 중 (R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카복실레이트 (106.0 g, 622.78 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트 (240.03 g, 3113.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 20시간 동안 실온에서 교반한 후에 반응은 TLC 및 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, H₂O로 2회 세척하고, 염수로 1회 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 주황색 오일로서 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로펜텐-1-엔카복실레이트 (102 g, 97% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

단계 3: 포르아미드 (303.456 mL, 7640.19 mmol) 중에 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로헥센-1-엔카복실레이트 (161.61 g, 955.024 mmol) 및 암모늄 포르메이트 (90.3298 g, 1432.54 mmol)를 함유하는 용액을 150℃의 내부 온도로 가열하고 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 L 1-목 플라스크로 이동시켰다. 고진공 증류에 의해 과잉의 포르아미드를 제거하였다. 포르아미드의 생성이 중지된 후, 증류기 용기에 남아있는 오일을 DCM 중에 용해시키고, 염수 (3 X 200 mL)로 세척하였다. 합한 수성 부를 DCM (1 X)으로 추출하였다.

합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 상기 용액을 에테르 (DCM 용액에 대해 약 5 부피의 에테르)의 교반 용액에 분별 깔때기를 사용하여 첨가하였다. 이로 인해 일부 갈색 침전물이 형성되었다. 상기 갈색 침전물을 중간 프릿 깔때기를 통해 여과하여 제거하고, 에테르로 세정하여 처리하였다. 여과물을 농축시켰다. 에테르로부터의 연화처리를 2회 더 반복한 다음, 고진공 라인 상에서 건조시켜 갈색-황색의 풀 같은 고체로서 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (93.225 g, 65.00% 수율)을 제공하였다. LC/MS (APCI-) m/z 149.2.

[0598]

단계 4: DCE (1.2 L) 중 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (152.2 g, 1013 mmol)의 0°C 용액에 순수 POCl_3 (463.9 mL, 5067 mmol)을 첨가 깔때기에 의해 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음 70분 동안 환류 하에 교반하면서 가열한 후에 반응은 HPLC에 의해 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과잉의 POCl_3 을 4회 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고, 아이스 및 아이스 베스로 냉각된 포화된 NaHCO_3 용액을 함유하는 비커 안에 떨어뜨렸다. 각 부분의 반응 혼합물의 첨가가 완료된 후, POCl_3 의 완전한 파괴를 확실하게 하기 위해 켄칭시킨 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키기 전에 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 분별 깔때기로 이동시키고, DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (1 kg의 실리카 겔을 3 L 프릿 깔때기 상에서 9:1의 헥산:에틸 아세테이트로 슬러리로 만들, 실리카는 진공 하에 정치됨, 모래로 상부를 덮음) 상에서 정제하였다. 조 물질을 DCM/헥산 혼합물과 함께 로딩하고, 1 L의 진공의 가지달린 플라스크를 사용하여 화합물을 용리하였다. 높은 R_f 의 부산물이 먼저 용리된 다음 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (104.4 g, 61.09% 수율)이 갈색 오일로서 용리되었다. $n\text{-BuOH}$ (250 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (30.0 g, 178 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (93.0 mL, 534 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (34.8 g, 187 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 환류 하에 가열하고 밤새 (17시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 생성된 오일을 DCM 중에 용해시키고, H_2O 로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 생성물이 깨끗이 용리될 때까지 먼저 2:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리한 다음, 1:1 → 1:5의 DCM:에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 정제하여 담갈색 분말로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (42.0 g, 74.1% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0599]

단계 5: CHCl_3 (310 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (20.0 g, 62.8 mmol)의 0°C 용액에 최대 77%의 고체 MCPBA (23.9 g, 107 mmol)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 90분 동안 실온으로 가온하면서 교반하였다. HPLC는 7.5시간 후에도 유사한 것처럼 보였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. NaHCO_3 (13.2 g, 157 mmol) 및 m-CPBA (0.5 당량)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 밤새 (14시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, H_2O (50 mL) 중 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (29.8 g, 188 mmol)의 용액을 첨가 깔때기에 의해 적가하였다. H_2O (70 mL) 중 Na_2CO_3 (24.6 g, 232 mmol)의 용액을 첨가 깔때기에 의해 첨가하였다 (혼합물은 균질해짐). 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 상기 혼합물을 CHCl_3 (3 X 150 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 N-옥시드를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0600]

단계 6: Ac_2O (77.0 mL, 816 mmol)를 단계 5로부터의 N-옥시드 (21.0 g, 62.8 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C의 모래 베스에서 질소 하에 가열하고 100분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발시켜 과잉의 아세트산 무수물을 제거하였다. 생성된 오일을 DCM 중에 용해시킨 다음, 아이스 포화된 Na_2CO_3 중에 조심스럽게 부었다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 포말체로서 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 100%)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0601]

단계 7: 2:1의 THF: H_2O (320 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 62.69 mmol)의 0°C 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.577 g, 156.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 실온으로 가온하였다. LC/MS는 3시간 및 4.5시간에서 동일

한 것처럼 보였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화된 NH_4Cl 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 회전 증발시켜 THF의 대부분을 제거하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 X 250 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오태그 65M 상에서 플래쉬하였다 (4:1의 DCM:에틸 아세테이트에 이어서 1:1 → 1:4의 DCM:에틸 아세테이트로의 구배). 생성물이 용리되기 시작한 후, 에틸 아세테이트를 컬럼을 통해 플러싱한 다음 30:1의 DCM:MeOH로 생성물의 나머지 (8.83 g)를 용리하고, 합한 분획을 동일한 조건을 사용한 바이오태그 40M으로 재플래쉬하여 2.99 g을 더 제공하였고, 이들을 합하여 갈색 포말체로서 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (11.82 g, 56.38% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0602]

단계 8: DCM (150 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (3.35 mL, 38.4 mmol)의 -78℃ 용액에 DCM (50 mL) 중 DMSO (5.45 mL, 76.8 mmol)의 용액을 첨가 갈때기에 의해 적가하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 교반하였다. DCM (80 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.17 g, 27.4 mmol)의 용액을 첨가 갈때기에 의해 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가 1 시간 동안 교반한 후에 순수 NEt_3 (18.0 mL, 129 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 30분 동안 교반한 다음 H_2O 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (3 X 200 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (바이오태그 65M) 상에서 정제하여 (컬럼을 4:1의 DCM:EtOAc 약 800 mL로 플러싱한 다음 생성물이 용리될 때까지 1:1의 DCM:에틸 아세테이트 구배에 이어서 1:4의 DCM:EtOAc로 생성물을 용리함) 갈색 포말체로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.5 g, 82.3% 수율)를 제공하였다. 상기 포말체를 DCM/헥산으로부터 농축시켜 (3 X) 매우 연한 갈색 포말체를 제공하였다. HPLC >95%. LC/MS (APCI+) m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0603]

단계 9: DCM (210 mL; 사용 전에 질소로 30분 탈기시킴) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.75 g, 29.3 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (4.33 mL, 31.1 mmol) (사용 전에 질소로 30분 탈기시킴) 및 포름산 (1.36 mL, 36.1 mmol) (사용 전에 질소로 30분 탈기시킴)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 Ru 촉매 (0.0933 g, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 양압 하에서 밤새 (18시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태로 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켰다. 조 물질의 ^1H NMR은 85% 부분입체선택성인 듯 보였다. 조 물질을 바이오태그 65M 상에서 플래쉬하였다 (1:1의 DCM:에틸 아세테이트 500 mL를 로딩하여 플러싱한 다음 생성물이 용리될 때까지 (제2 스폿) 1:4의 DCM:에틸 아세테이트에 이어서 순수 에틸 아세테이트 구배에 이어서 25:1의 DCM:MeOH로 생성물의 나머지를 용리함). 분획을 합하고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 다시 DCM/헥산으로부터 농축시켜 담갈색 포말체로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (주요) 및 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (부차적)의 혼합물 (9.35 g, 95.3% 수율)을 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3)은 카르비놀 메틴의 적분에 의해 88% 부분입체선택성을 나타냈다.

[0604]

단계 10: DCM (110 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.0 g, 20.9 mmol) 및 트리에틸아민 (4.38 mL, 31.4 mmol)의 0℃ 용액에 4-니트로벤조일 클로라이드 (4.27 g, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 포화된 NaHCO_3 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오태그 65M 상에서 플래쉬하였다 (3:1의 헥산:에틸 아세테이트를 조 물질에 로딩한 다음 2:1의 헥산:에틸 아세테이트로 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 및 약간 혼합된 분획을 용리함). 이어서, 1:2의 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 용리하였다. 생성물이 함유된 분획을 회전 증발에 의해 농축시켜 황색 포말체로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (8.55 g, 84.5% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3)은 단일 부분입체이성질체를 나타냈다. 다른 부분입체이성질체가 함유

된 분획을 회전 증발에 의해 농축시켜 갈색 포말체로서 tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.356 g, 3.52% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

[0605]

단계 11: 2:1의 THF:H₂O (40 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-니트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.30 g, 4.76 mmol)의 0℃ 용액에 LiOH·H₂O (0.499 g, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 회전 증발시켜 THF를 제거하고, 포화된 NaHCO₃을 첨가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 포화된 NaHCO₃ (1 X)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 포말체로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.59 g, 100.0% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[0606]

단계 12: tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.190 g, 3.558 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (55 mL) 중에 용해시키고 -20℃로 냉각시켰다. 상기 용액을 DAST (1.410 mL, 10.68 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 -20℃에서 교반하였다. 아이스를 사용하여 반응물을 켈칭시킨 다음 주변 온도로 가온하였다. 상기 혼합물을 포화된 NH₄Cl로 희석하고 분리하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 추출하고, 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 어두운 색의 오일을 수득하였다. 상기 오일을 SiO₂ 상에서 크로마토그래프 (바이오태그 40S, 메틸렌 클로라이드와 함께 로딩함)한 다음 2.5% MeOH/DCM → 3.5% MeOH/DCM으로 용리하였다. 혼합된 분획을 농축시키고, 물질을 SiO₂ 상에서 다시 크로마토그래프 (바이오태그 40S, DCM과 함께 로딩함)한 다음 2% 헥산/EtOAc로 용리하였다. 생성물을 수집하여 어두운 색의 오일로서 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.725 g, 61%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) m/z 337.0 [M+H]⁺; Rf 3.13 분.

[0607]

단계 13: tert-부틸 4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.725 g, 2.155 mmol)를 디옥산 (5 mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 디옥산 중의 HCl 용액 (13.47 mL, 53.88 mmol; 4 M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 약 8시간 후에 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH 중에 재현탁시키고, 재농축시켰다 (3 X). 잔류물을 MeOH (약 2 내지 3 mL) 중에 용해시키고, 에테르 (80 mL)를 함유하는 빠르게 교반하는 플라스크에 적가하였다. 백색 고체를 질소 기체의 블랭킷 하에 여과하고, 질소 기체 하에 건조시켜 백색 고체로서 (5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (555 mg, 83%)를 제공하였다. LCMS (ESI+) m/z 237.2 [M+H]⁺; Rf: 1.70분.

[0608]

단계 14: DCM (6 mL) 중 (5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.125 g, 0.404 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판산 (0.128 g, 0.404 mmol) 및 DIEA (0.225 mL, 1.29 mmol)의 용액에 HBTU (0.153 g, 0.404 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반한 후에 2 M Na₂CO₃을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 정제하여 (바이오태그 40S, 5:1의 DCM:EA 200 mL로 플러싱하여 DIEA를 용리한 다음, 1:4의 DCM:EA 구배로 생성물을 용리함) 백색의 밀랍성 잔류물로서 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.210 g, 0.392 mmol, 96.9% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 536 [M+H]⁺.

[0609]

단계 15: 디옥산 (3 mL) 및 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필카르바메이트 (0.263 g, 0.492 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 (2.46 mL, 9.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반한 다음 건조상태로 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, 상기 용액을 격렬하게 교반하는 에테르 (40 mL)에 적가하였더니 미세한 침전물이 형성되었다. 질소 압력으로 중간 프리트 깔때기를 통해

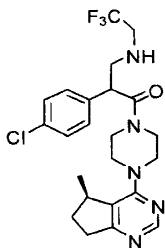
여과하여 고체를 단리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력 하에서 건조시키고, 추가로 진공 하에 건조시켜 연황색 분말로서 (S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.224 g, 0.442 mmol, 89.7% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 434 [M+H]⁺.

[0610]

단계 16: DCE (1 mL) 및 DMF (0.4 mL) 중 (S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.060 g, 0.1184 mmol), 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (0.1093 mL, 1.184 mmol) 및 DIEA (0.06186 mL, 0.3551 mmol)의 약간 탁한 용액에 NaBH(OAc)₃ (0.03764 g, 0.1776 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 3 당량 및 NaBH(OAc)₃ 2 당량을 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. Na(OAc)₃BH 1 당량을 더 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 3시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 상에서 플래쉬하였다 (바이오테그 12M, 20:1의 DCM:MeOH를 화합물에 로딩하고 150 mL를 플러싱하여 DIEA를 용리한 다음, 9:1의 DCM:MeOH로 생성물을 용리함). 생성물이 함유된 분획을 농축시키고, 잔류물을 1:1의 DCM:에테르 (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 과량의 2 M HCl/에테르를 첨가하여 침전되도록 하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 농축시키고, 고진공 라인 상에서 건조시켰다. 고체를 에테르 중에 현탁시키고, 질소 압력으로 20 μm 나일론 필터 디스크를 통해 여과하여 단리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력 하에서 건조시키고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말로서 (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (0.035 g, 0.05923 mmol, 50.03% 수율)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 518.

[0611]

실시예 39



[0612]

[0613]

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

[0614]

단계 1: 무수 메탄올 (235 mL) 중 2-(4-클로로페닐)아세트산 (20.0 g, 117 mmol)의 용액을 실온에서 농축된 H₂SO₄ (촉매) 5 방울로 처리하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하여 완료시키고, 약 40 mL가 되도록 진공 하에 농축시켰다. 농축물을 에테르와 1/2 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 수성 부를 에테르로 1회 재추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 고진공 하에 1시간 동안 두어 연황색 오일로서 순수한 메틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트 (19.8 g, 92%)를 수득하였다.

[0615]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (2, 2H).

[0616]

단계 2: THF (200 mL) 중 디이소프로필아민 (8.35 mL, 59.6 mmol)의 0°C 용액에 n-BuLi (헥산 중의 1.60 M, 35.6 mL, 56.9 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 -78°C로 냉각시켰다. THF (10 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트 (10.0 g, 54.2 mmol)의 용액을 -78°C의 LDA 용액에 시린지에 의해 첨가한 다음 45분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 브로모아세테이트 (9.60 mL, 65.0 mmol)를 시린지에 의해 첨가하고, 반응물을 15분 동안 -78°C에서 교반하였다. 배스를 제거하고 반응물을 실온으로 가온하였다. 5시간 더 교반한 후, 포화된 NH₄Cl 용액을 사용하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, 용매(들)을 진공 하에 제거하였다. 유성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고

고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 실리카 겔 (95:5의 헥산:EtOAc) 상에서 정제하여 연황색 오일로서 4-tert-부틸 1-메틸 2-(4-클로로페닐)숙시네이트 (14.3 g, 88%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 1H), 1.40 (m, 3H).

[0617]

[0618]

단계 3: DCM (75 mL) 중 4-tert-부틸 1-메틸 2-(4-클로로페닐)숙시네이트 (14.3 g, 47.7 mmol)의 용액을 실온에서 순수 TFA (75 mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 5시간 동안 교반하여 완료시킨 후에 반응 혼합물을 농축시키고, 밤새 진공 하에 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 톨루엔 (160 mL) 중에 현탁시키고, 0 °C로 냉각시키고, 디페닐포스포릴 아지드 (11.2 mL, 52.1 mmol) 및 트리에틸아민 (13.2 mL, 94.7 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 반응 혼합물 (균질함)을 실온으로 가온하고 4시간 동안 교반하여 완료시켰다. 1% 시트르산 용액을 사용하여 상기 용액을 켄칭시키고, EtOAc (3 X)로 추출하였다. 합한 유기 부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 담갈색 오일을 제공하였다. 조 아지드를 tert-부탄올 (160 mL) 중에 용해시키고, 순수 SnCl_4 (1.0 M 용액, 2.37 mL, 2.37 mmol)로 처리하고, 질소의 발생에 따라 90 °C로 조심스럽게 가열하였다. 상기 혼합물을 90 °C에서 2.5시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 포화된 NaHCO_3 용액을 사용하여 상기 용액을 켄칭시킨 다음 농축시켰다. 유성 혼합물을 EtOAc (3 X)로 추출하고, 합한 유기 부를 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (4:1의 헥산:EtOAc) 상에서 정제하여 연황색 오일로서 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (11.7 g, 79%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0619]

[0620]

단계 4: 디옥산 (6.0 mL) 중 메틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 (451 mg, 1.44 mmol)의 용액을 실온에서 디옥산 중의 4 M HCl (약 6.0 mL, 23.0 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 교반하여 완료시킨 후, 반응 혼합물을 에테르로 희석하여 침전물을 수득하였다. 상기 슬러리를 질소 하에 여과하여 백색 고체를 수득하였고, 이를 에테르로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서 메틸 3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 히드로클로라이드 (321 mg, 89%)를 수득하였다. LCMS (APCI+) m/z 214.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0621]

단계 5: 1:1의 THF:DMF (3.0 mL) 중 메틸 3-아미노-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트 히드로클로라이드 (215 mg, 0.86 mmol)의 용액을 실온에서 DIEA (389 μL , 2.23 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물에 트리플루오로에틸 트리플레이트 (299 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 교반하여 완료시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트와 희석된 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 수성 부를 2회 추출하고, 합한 유기 부를 물 (3 X)로 세척하였다. 유기 부를 염수로 세척하고, 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 4:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함, R_f = 0.18)에 의해 정제하여 무색 오일로서 순수한 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)프로파노에이트 (235 mg, 93%)를 수득하였다. LCMS (APCI+) m/z 296.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0622]

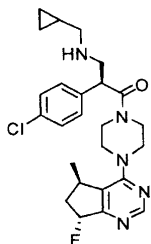
단계 6: THF (3.0 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)프로파노에이트 (235 mg, 0.795 mmol)의 용액을 실온에서 KOTMS (153 mg, 1.19 mmol)로 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하여 완료시킨 다음, 상기 혼합물을 에테르로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하고, 고진공 하에 2시간 동안 두어 백색 고체로서 칼륨 2-(4-클로로페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)프로파노에이트 (299 mg, 118%, 과잉의 염)를 수득하였다. LCMS (APCI+) m/z 282.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0623]

단계 7: (R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (30 mg, 103 μmol) 및 산 (33.0 mg, 103 μmol)을 실온의 DMF (1.0 mL) 중에 용해/현탁시켰다. 상기 혼합물을 DIEA (38 μL , 216 μmol) 및 HBTU (43 mg, 113 μmol) 각각으로 처리하였다. 상기 혼합물을 조 물질의 LCMS 분석시에 반응이 완료된 것으로 나타날 때까지 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성 부를 에틸 아세테이트 (2 X)로 추출하고, 유기 부를 합하였다. 상기 유기 부를 물 (3 X)로 세척한 다음 염

수로 세척하고, 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 중의 4% MeOH로 용리함, $R_f = 0.17$)에 의해 정제하여 무색 오일로서 순수한 아미드 (28 mg, 56%)를 수득하였다. 상기 잔류물을 최소량의 에테르 중에 용해시키고, 에테르 중 과잉의 HCl로 처리하였다. 생성된 염 현탁액을 진공 하에 농축시킨 다음 밤새 감압 하에 건조시켜 백색 분말로서 2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (28 mg, 56%)를 제공하였다. LCMS (APCI+) m/z 482.3 $[M+H]^+$; R_f : 3.19분.

[0624]

실시예 40

[0625]

[0626]

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

[0627]

단계 1: tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.843 g, 2.521 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (40 mL) 중에 용해시키고 -20°C 로 냉각시켰다. 상기 용액을 DAST (0.9992 mL, 7.562 mmol)로 처리하고, 100분 동안 -20°C 에서 교반하였다. 3시간 후, 아이스를 사용하여 반응물을 퀀칭시킨 다음 주변 온도로 가온하였다. 상기 혼합물을 분리하였다. 수성 상 (약 1의 pH)을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 추출하고, 합한 유기 상을 6% NaHCO_3 (2 X)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 어두운 색의 오일 (0.91 g)을 수득하였다. 상기 물질을 SiO_2 상에서 크로마토그래프 (바이오태그 40S, 용리액과 함께 로딩함)하고 2:1의 헥산/EtOAc로 용리하였다. 목적하는 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6138 g, 72%)를 깔끔하게 회수하였다. 상기 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6138 g, 1.825 mmol)를 디옥산 (5 mL) 중에 용해시키고 0°C 로 냉각시켰다. 디옥산 중의 HCl 용액 (11.40 mL, 45.61 mmol; 4 M)을 적가한 다음, 반응 혼합물을 60시간 동안 교반하면서 주변 온도로 가온하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH 중에 재현탁시키고 재농축시켰다 (3 X). 잔류물을 MeOH (3.7 mL) 중에 용해시키고, 에테르 (100 mL)를 함유하는 빠르게 교반하는 플라스크에 적가하였다. 백색 고체를 질소 기체의 블랭킷 하에 여과하고, 에테르로 세척하고, 질소 기체 하에 건조시켜 백색 고체로서 (5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (539 mg, 96%)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 237.2.

[0628]

단계 2: (5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디히드로클로라이드 (0.535 g, 1.730 mmol) 및 (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(시클로프로필메틸)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (0.6122 g, 1.730 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (15 mL) 중에 합하고, 디이소프로필에틸아민 (0.9041 mL, 5.191 mmol)으로 처리하였다. 이어서, HBTU (0.6579 g, 1.730 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. ESI MS는 목적하는 생성물에 대해 탁월한 것처럼 보였다. 10% Na_2CO_3 을 사용하여 반응물을 퀀칭시키고, 메틸렌 클로라이드로 회석하고 분리하였다. 수성 부를 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 세척하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 40 mm 샘플러에 적용하고 공기-건조시켰다. 이를 컬럼 (바이오태그 40S)의 최상부에 놓고 3:2의 헥산/EtOAc로 용리하였다. 주요 스폿을 수집하여 백색 고체로서 tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(시클로프로필메틸)카르바메이트 (955 mg, 96%)를 제공하였다. LC/MS (APCI+) m/z 571.9 $[M+H]^+$.

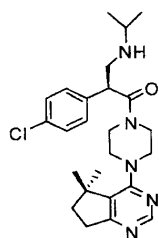
[0629]

단계 3: tert-부틸 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(시클로프로필메틸)카르바메이트 (0.955 g, 1.669 mmol)를 디옥산 (20

mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 디옥산 중의 HCl (10.43 mL, 41.73 mmol; 4 M)로 처리하고, 혼합물을 16시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. HPLC는 SM이 남아있지 않는 것으로 나타났으므로, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH 중에 재용해시키고 재농축시켰다 (3 X). 잔류물을 MeOH (약 4.5 mL + 세척용 2 mL) 중에 재용해시키고, 교반하는 에테르 (약 190 mL)에 적가하였다. 상기 현탁액을 30분 동안 교반한 다음 여과하고, 질소 블랭킷 하에 건조시켜 고체로서 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 디히드로클로라이드 (797 mg, 88%)를 제공하였다. LC/MS (APCI+, FIA) m/z 472.2 / 474.2 [M+H]⁺.

[0630]

실시예 41



[0631]

[0632]

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

[0633]

단계 1: THF (265 mL) 중 4-메틸발레르산 (7.688 g) 및 카르보닐디이미다졸 (11.805 g)의 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 말론산 모노에틸 에스테르 마그네슘 염 (19.493 g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 내용물을 농축시켰다. 잔류물을 2:1의 EtOAc-에테르 (200 mL) 및 0.5 N HCl (200 mL)로 처리하였다. 유기 상을 분리하고, 0.5 N HCl (2 X 200 mL) 및 포화된 NaHCO₃으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 여과한 후, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물 에틸 6-메틸-3-옥소헵타노에이트 (15.02 g)를 p-아세트아미도벤젠설포닐 아지드 (15.90 g)와 함께 THF (200 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. DBU (9.90 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 내용물을 진공 하에 농축시켰다 (배스 <35℃). 상기 잔류물에 1:1의 EtOAc-DCM (300 mL) 및 실리카 겔 (25 g)을 첨가하였다. 혼합한 후, 고체를 여과제거하고 1:1의 EtOAc-DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-디아조-6-메틸-3-옥소헵타노에이트 (8.30 g)를 제공하였다.

[0634]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0635]

단계 2: DCM (80 mL) 중 에틸 2-디아조-6-메틸-3-옥소헵타노에이트 (0.5 g)의 용액에 로덤 아세테이트 (170 mg)를 첨가하였다. DCM (50 mL) 중 에틸 2-디아조-6-메틸-3-옥소헵타노에이트 (7.652 g)의 용액을 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1 N HCl (100 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 여과 및 농축시킨 후, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2,2-디메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (7.54 g)를 제공하였다.

[0636]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.25-4.09 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 9H).

[0637]

단계 3: EtOH (100 mL) 중 에틸 2,2-디메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (3.426 g) 및 암모늄 아세테이트 (14.33 g)의 혼합물을 85℃ (배스)에서 1시간 동안 가열하였다. 내용물을 농축시켰다. 잔류물을 물과 DCM 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하였다. 수용액을 DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 물로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 여과 및 농축시킨 후에 고체 에틸 2-아미노-5,5-디메틸시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (2.933 g)를 수득하였다. 상기 에틸 2-아미노-5,5-디메틸시클로펜트-1-엔카르복실레이트를 암모늄 포르메이트 (5.054 g) 및 포르아미드 (7 mL)와 혼합하고, 16시간 동안 150℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 5:1의 DCM-IPA로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 점성 오일로서 5,5-디메틸-

6,7-디히드로-3H-시클로펜타[d]피리미딘-4(5H)-온 (1.185 g)을 제공하였다. 5,5-디메틸-6,7-디히드로-3H-시클로펜타[d]피리미딘-4(5H)-온 (1.063 g)을 POCl_3 (1.78 mL)과 함께 아세트니트릴 (20 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 10시간 동안 80℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 50% KOH (15.3 mL)를 적가하였다. t-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3.615 g)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 80℃에서 가열하였다. 내용물을 농축시켰다. 물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (2 X)으로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.021 g)를 제공하였다.

^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H),

1.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 1.48 (s, 9H), 1.40 (s, 6H). MS: 333.2 (M+1).

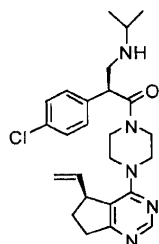
[0638]

[0639]

단계 4: DCM (1 mL) 중 tert-부틸 4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (56 mg)의 용액을 0℃에서 10분 동안 TFA (0.25 mL)로 처리한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 농축시켰다. DCM (2 mL), DIPEA (0.139 mL) 및 HBTU (76 mg)를 0℃에서 상기 잔류물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. DCM으로 희석한 후, 물을 첨가하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 포화된 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 여과 및 농축시킨 후, 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 10분 동안 TFA (0.25 mL)로 처리한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 농축시키고, HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 (82 mg, 71%)을 제공하였다. MS: 456.3 (M+1).

[0640]

실시예 42



[0641]

[0642]

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

[0643]

단계 1: 에틸 2-옥소-5-비닐시클로펜탄카르복실레이트의 제조는 문헌 [Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986, 51, 3376-3378]에 기재되어 있다.

[0644]

단계 2: 에틸 2-옥소-5-비닐시클로펜탄카르복실레이트 (0.48 g, 2.79 mmol)를 MeOH (10 mL) 중에서 암모늄 아세테이트 (2.15 g, 27.9 mmol)와 혼합하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 내용물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-아미노-5-비닐시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (0.19 g, 2 단계에 걸쳐 41%)를 제공하였다.

^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5.59-5.58 (m, 1H), 5.05-4.88 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H),

2.66-2.56 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.61 (br s, 2H). MS:

168.0 (M+1).

[0645]

[0646]

단계 3: 에틸 2-아미노-5-비닐시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (2.132 g, 12.75 mmol)를 암모늄 포르메이트 (4.02 g, 63.75 mmol) 및 포름아미드 (5.56 mL, 127.5 mmol)와 혼합하고, 16시간 동안 140℃에서 가열하였다. 상기 혼합물을 물 (50 mL) 및 20% IPA-DCM (100 mL)으로 희석하였다. 고체를 여과제거하였다 (셀라이트). 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 20% IPA-DCM (3 X 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (20 mL)로

세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 여과 및 농축시킨 후, 톨루엔 (10 mL)을 조 물질 (1.543 g)에 첨가하고, 혼합하고, 증발시켰다. 생성된 5-비닐-6,7-디히드로-3H-시클로펜타[d]피리미딘-4(5H)-온을 아세트니트릴 (30 mL) 및 POCl_3 (2.62 mL, 28.54 mmol)과 혼합하고, 20시간 동안 80°C 에서 가열하였다. 상기 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. 50% KOH (11.25 mL, 142.7 mmol)를 적가하였다. t-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (5.31 g, 28.53 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 80°C 에서 가열하였다. 내용물을 농축시켰다. 물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (2 X)으로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (855 mg, 2 단계에 걸쳐 20%)를 제공하였다.

¹H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.12-5.09 (., 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 4 H), 2.94-2.76 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.47 (d, 1.47 (s, 9H). MS: 331.3 (M+1).

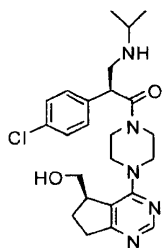
[0647]

[0648]

단계 4: DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (117 mg, 0.354 mmol)의 용액을 0°C 에서 15분 동안 TFA (0.5 mL)로 처리한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 농축시켰다. DCM (2 mL), DIPEA (0.293 mL, 1.77 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (145 mg, 0.425 mmol) 및 HBTU (161 mg, 0.425 mmol)를 0°C 에서 상기 잔류물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. DCM으로 희석한 후, 물을 첨가하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 물로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 여과 및 농축시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 오일 (139 mg)을 제공하였다. 상기 물질을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 0°C 에서 15분 동안 TFA (0.25 mL)로 처리한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 농축시키고, HPLC 및 키랄 크로마토그래피에 의해 정제하여 TFA 염으로서 (S)-2-(4-클로로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((S)-5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온 (14 mg, 6%)을 제공하였다. MS: 454.2 (M+1).

[0649]

실시예 43



[0650]

[0651]

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

[0652]

단계 1: DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (566 mg, 1.73 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 오존 스트림을 15분 동안 버블링시켰다. 산소를 버블링시킨 다음 -78°C 에서 질소를 버블링시켰다. 에틸 메틸 술파이드 (2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 내용물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 1/2 포화된 NaCl 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 조 물질을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고 0°C 로 냉각시켰다. NaBH_4 (150 mg)를 여러 번으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 10% HOAc (5 mL)를 사용하여 반응물을 쉐킷시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 X)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조 (Na_2SO_4)시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (73 mg, 13%, 대략 70%의 순도)를 제공하였다. MS: 335.2 (M+1).

[0653]

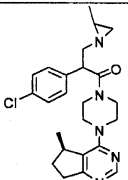
단계 2: DCM (1.5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (71 mg)의 용액을 0°C 에서 15분 동안 TFA (0.5 mL)로 처리한 다음 실온에서 3시간 동안 교

반하였다. 내용물을 농축시켰다. DCM (2 mL), DIPEA (0.210 mL, 1.27 mmol), (S)-3-(tert-부톡시카르보닐(이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 (80 mg, 0.234 mmol) 및 HBTU (89 mg, 0.234 mmol)를 0℃에서 상기 잔류물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. DCM으로 희석한 후, 물을 첨가하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 건조 (Na₂SO₄)시켰다. 여과 및 농축시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 오일 (86 mg)을 제공하였다. 상기 물질을 DCM (1.5 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 15분 동안 TFA (0.5 mL)로 처리한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 농축시키고, HPLC 및 키랄 크로마토그래피에 의해 정제하여 TFA 염으로서 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 (4 mg, 3%)을 제공하였다. MS: 458.2 (M+1).

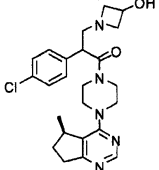
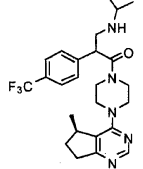
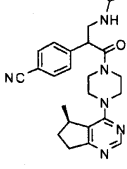
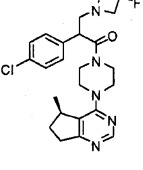
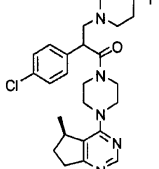
[0654]

하기 표 1의 실시예 44 내지 168은 또한 상기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있었다:

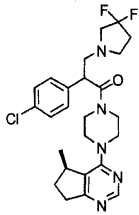
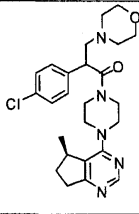
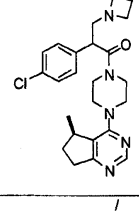
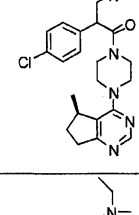
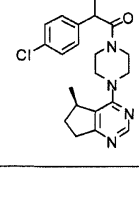
표 1

실시예	구조	화학명	LCMS
44		2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(2-메틸아지리딘-1-일)프로판-1-온	440.2

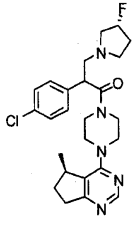
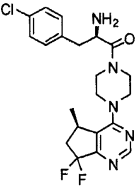
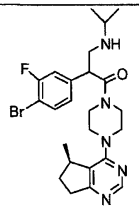
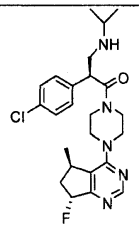
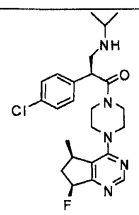
[0655]

45		2-(4-클로로페닐)-3-(3-히드록시아세트산-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	456.2
46		3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온	m/z 476 [M+H] ⁺
47		4-(3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일)벤조니트릴	m/z 433 [M+H] ⁺
48		2-(4-클로로페닐)-3-(3,3-디플루오로아세트산-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	476.3
49		2-(4-클로로페닐)-3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	504.2

[0656]

50		2-(4-클로로페닐)-3-(3,3- 디플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4- ((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로헵타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)프로판-1-온	490.2
51		2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)- 5-메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로헵타[d]피리미딘-4- 일)피페라진-1-일)-3- 모르폴리노프로판-1-온	470.2
52		3-(아제티딘-1-일)-2-(4- 클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸- 6,7-디히드로-5H-시클로헵타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일) 프로판-1-온	440.2
53		2-(4-클로로페닐)-3- (디메틸아미노)-1-(4-((R)-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로헵타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)프로판-1-온	428.2
54		2-(4-클로로페닐)-3-(에틸(메틸) 아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7- 디히드로-5H-시클로헵타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1- 일)프로판-1-온	442.2

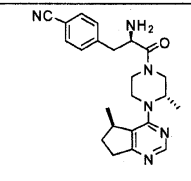
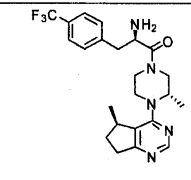
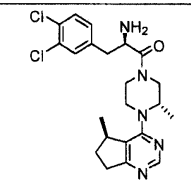
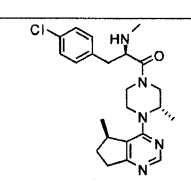
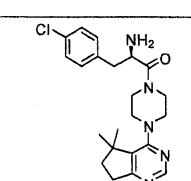
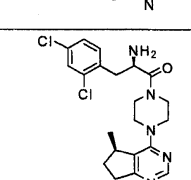
[0657]

55		2-(4-클로로페닐)-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	472.3
56		(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	[M+H] ⁺ 436
57		2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(이소프로필아미노)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	504.2 / 506.1
58		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	460.3
59		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	460.2

[0658]

60		(R)-2-아미노-3-(4-요오도페닐)-1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	492.2
61		4-((R)-2-아미노-3-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)벤조니트릴	391.2
62		(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온	434.2
63		(R)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	434.2
64		(R)-3-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온	414.2
65		(R)-2-아미노-3-(4-요오도페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	506.2

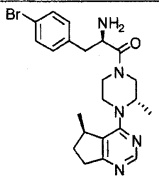
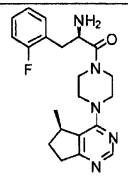
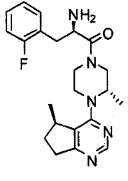
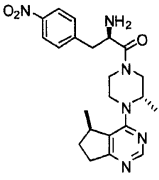
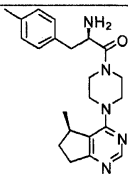
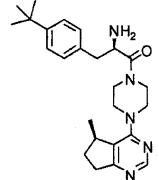
[0659]

66		4-((R)-2-아미노-3-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)벤조니트릴	405.2
67		(R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온	448.2
68		(R)-2-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	448.2
69		(R)-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온	428.2
70		(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-(4-(5,5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	414.2
71		(R)-2-아미노-3-(2,4-디클로로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	434.2

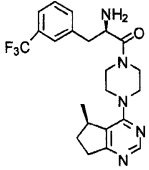
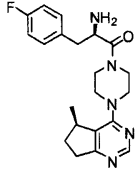
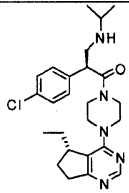
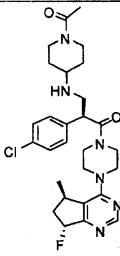
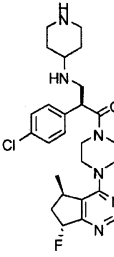
[0660]

72		(R)-2-아미노-3-(2,4- 디클로로페닐)-1-((S)-3-메틸-4- ((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)프로판-1-온	448.2
73		(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)- 1-((5R,7R)-7-플루오로-5- 메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타 [d]피리미딘-4-일)피페라진-1- 일)프로판-1-온	418.2
74		(R)-2-아미노-1-((R)-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)-3-(4-니트로페닐) 프로판-1-온	411.2
75		(R)-2-아미노-3-(3,4- 디플루오로페닐)-1-((R)-5- 메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타 [d]피리미딘-4-일)피페라진-1- 일)프로판-1-온	402.2
76		(R)-2-아미노-3-(3,4- 디플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸- 4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)프로판-1-온	416.2
77		(R)-2-아미노-3-(4-브로모페닐)- 1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로- 5H-시클로펜타[d]피리미딘-4- 일)피페라진-1-일)프로판-1-온	444.1

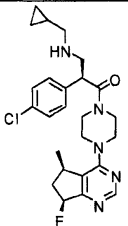
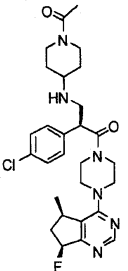
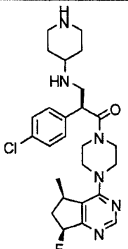
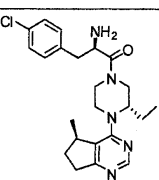
[0661]

78		(R)-2-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	458.2
79		(R)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	384.2
80		(R)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	398.2
81		(R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-니트로페닐)프로판-1-온	425.2
82		(R)-2-아미노-1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-p-톨릴프로판-1-온	380.3
83		(R)-2-아미노-3-(4-tert-부틸페닐)-1-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	422.3

[0662]

84		(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온	434.2
85		(R)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	384.2
86		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((S)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	456.3
87		(S)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일아미노)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	543.2 / 545.2
88		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피페리딘-4-일아미노)프로판-1-온	501.3 / 503.2

[0663]

89		(S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	472.2 / 474.2
90		(S)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일아미노)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	543.2 / 545.2
91		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피페리딘-4-일아미노)프로판-1-온	501.3 / 503.2
92		(R)-2-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-((S)-3-에틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	428.2

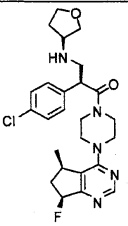
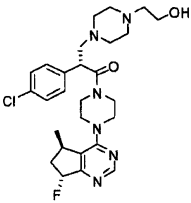
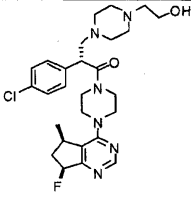
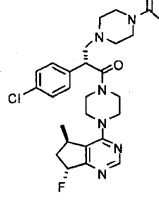
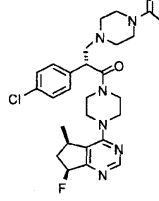
[0664]

93		(S)-2-(4-클로로페닐)-3- (이소프로필아미노)-1-(4-((R)- 5-비닐-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)프로판-1-온	454.3
94		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4- ((S)-5-(히드록시메틸)-6,7- 디히드로-5H-시클로펜타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일)- 3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	458.2
95		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4- ((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸- 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일)- 3-(테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)프로판-1-온	502.2
96		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4- ((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸- 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일)- 3-(테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)프로판-1-온	502.2
97		(S)-2-(4-클로로페닐)-3- (시클로헥실아미노)-1-(4- ((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸- 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일) 프로판-1-온	500.2 / 502.2

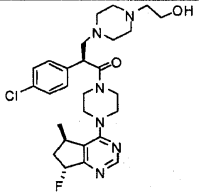
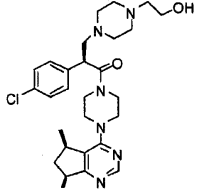
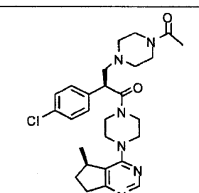
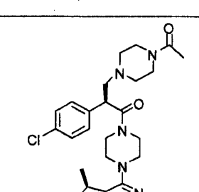
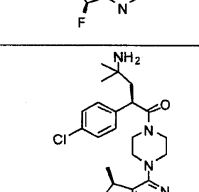
[0665]

98		(R)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜탄-1-온	460.0
99		(S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	418.2 / 420.1
100		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)프로판-1-온	488.1
101		(S)-2-(4-클로로페닐)-3-(시클로헥실아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	500.2 / 502.1
102		(S)-3-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	418.2 / 420.1

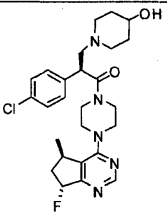
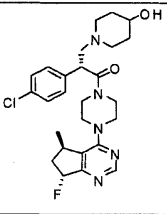
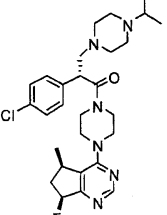
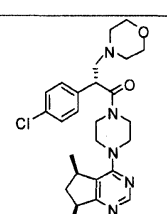
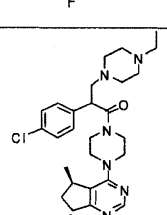
[0666]

103		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)프로판-1-온	488.2 / 490.2
104		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온	531.3
105		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온	531.3
106		(R)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	529.3
107		(R)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	529.2

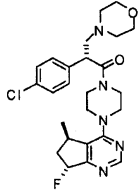
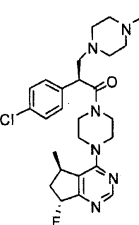
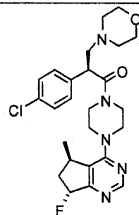
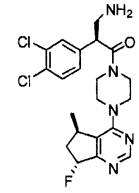
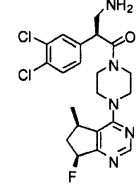
[0667]

108		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온	531.3
109		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로판-1-온	531.3
110		(S)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	529.3
111		(S)-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	529.3
112		(R)-4-아미노-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜탄-1-온	460.1 / 462.1

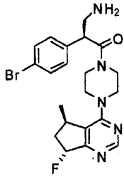
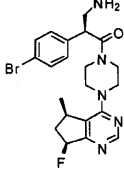
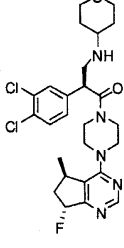
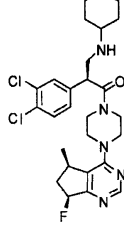
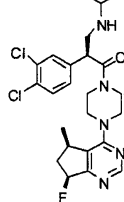
[0668]

113		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온	502.3
114		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온	502.2
115		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-이소프로필피페라진-1-일)프로판-1-온	529.3
116		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온	488.2
117		2-(4-클로로페닐)-3-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	515.3

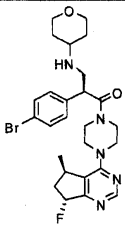
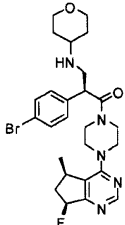
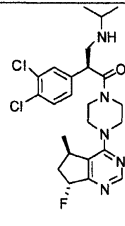
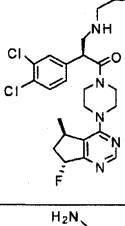
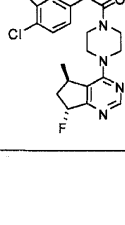
[0669]

118		(R)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온	488.2
119		(S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	515.3
120		(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온	488.3
121		(S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	452.2
122		(S)-3-아미노-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	452.2

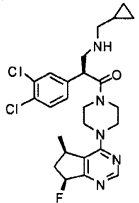
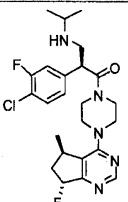
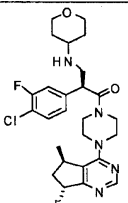
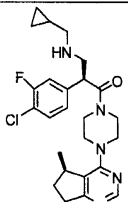
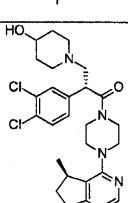
[0670]

123		(S)-3-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	462.2 / 464.1
124		(S)-3-아미노-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	462.2 / 464.1
125		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	536.2
126		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	536.2
127		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	494.2

[0671]

128		(S)-2-(4-(브로모페닐))-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	546.2
129		(S)-2-(4-(브로모페닐))-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	546.2 / 548.1
130		(S)-2-(3,4-디클로로페닐))-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	494.1
131		(S)-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-(3,4-디클로로페닐))-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	506.2
132		(S)-3-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐))-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	[M+H] ⁺ 436

[0672]

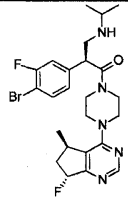
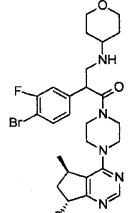
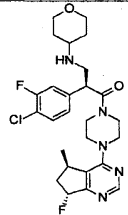
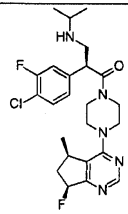
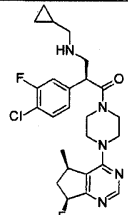
133		(S)-3-(시클로프로필메틸아미노)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	506.2
134		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	[M+H] 478
135		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라하드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	516.2 / 518.1
136		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	[M+H]+ 490
137		(R)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온	536.2

[0673]

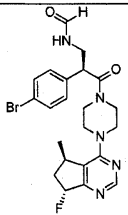
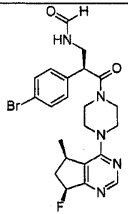
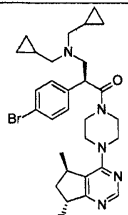
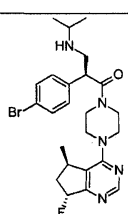
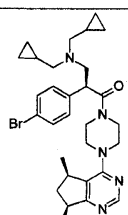
138		(R)-2-(3,4-디클로로페닐)- 4-((5R,7S)-7-플루오로-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)-3-(4- 히드록시피페리딘-1-일)프로판-1- 온	536.2
139		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1- 4-((5R,7R)-7-플루오로-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)-3-(4- 히드록시피페리딘-1-일)프로판-1- 온	536.2
140		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1- 4-((5R,7S)-7-플루오로-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)-3-(4- 히드록시피페리딘-1-일)프로판-1- 온	536.2
141		(R)-2-(3,4-디클로로페닐)-1- 4-((5R,7R)-7-플루오로-5- 메틸-6,7-디히드로-5H- 시클로펜타[d]피리미딘-4-일) 피페라진-1-일)-3-(4- 이소프로필피페라진-1-일)프로판-1- 온	563.3
142		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1- 4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸- 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d] 피리미딘-4-일)피페라진-1-일)- 3-(4-이소프로필피페라진-1-일) 프로판-1-온	563.3

143		(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(4-이소프로필피페라진-1-일)프로판-1-온	563.3
144		(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	536.2 / 534.2
145		(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	524.1 / 522.2
146		(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	566.2 / 564.2
147		(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	536.2 / 534.2

[0675]

148		(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	524.3 / 522.3
149		2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	566.2 / 564.2
150		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	[M+H] ⁺ 520
151		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	[M+H] ⁺ 478
152		(S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	[M+H] ⁺ 490

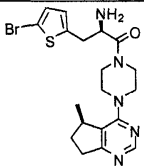
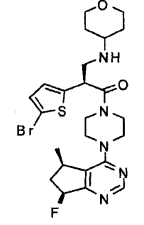
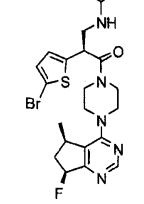
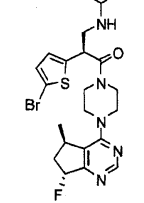
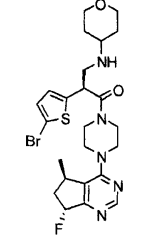
[0676]

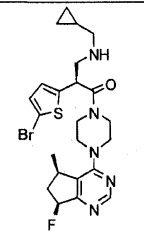
153		N-((S)-2-(4-브로모페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(옥소프로필)포름아미드	490.2 / 492.1
154		N-((S)-2-(4-브로모페닐)-3-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(옥소프로필)포름아미드	490.2 / 492.2
155		(S)-3-(비스(시클로프로필메틸)아미노)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	570.3 / 572.2
156		(S)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	504.2 / 506.1
157		(S)-3-(비스(시클로프로필메틸)아미노)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	570.2 / 572.1

[0677]

158		(S)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	504.2 / 506.1
159		(R)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	405.2
160		(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(티오펜-2-일)프로판-1-온	372.2
161		(R)-2-아미노-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온	367.3
162		(R)-2-아미노-1-((S)-3-메틸-4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온	381.3

[0678]

163		(R)-2-아미노-3-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	450.1
164		(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	553.4
165		(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	510.1
166		(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온	510.1
167		(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)프로판-1-온	554.2

168		(S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-3-(시클로프로필메틸아미노)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	516.2 / 518.1
-----	---	--	---------------

전술한 기재는 본 발명의 원리를 단지 예시하기 위한 것이다. 추가로, 수많은 변형과 변화가 당업자에게는 매우 명백할 것이기 때문에, 본 발명을 상기한 바와 같이 나타낸 구성 및 방법으로 엄격하게 제한해선 안된다. 따라서, 모든 적합한 변형 및 등가물이 하기하는 청구의 범위에서 한정하는 바와 같은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 수 있다.

용어 "포함하다", "포함하는", "포괄하다" 및 "포괄하는"이 본 명세서 및 하기 청구항에서 사용된 경우, 이것들은 언급한 특징, 정수, 성분 또는 단계의 존재를 명시하기 위한 것이지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계 또는 기의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.