



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2015-0006876  
 (43) 공개일자 2015년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 311/36* (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2014-7034065  
 (22) 출원일자(국제) 2013년05월03일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2014년12월03일  
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2013/053544  
 (87) 국제공개번호 WO 2013/164801  
 국제공개일자 2013년11월07일  
 (30) 우선권주장  
 1737/CHE/2012 2012년05월04일 인도(IN)  
 61/671,956 2012년07월16일 미국(US)

(71) 출원인  
**리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님**  
 스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 폰 프릿츠 코르브와  
 지에 40  
 (72) 발명자  
**라만, 자야라만 벤카트**  
 인도, 바도다라 390003, 알카푸리, 아룬노데이 소  
 사이어티, 레인 #3; 14/1, 플로렌스 엑소티카,  
 201  
**박칼란카, 스와루프 쿠마르, 벤카타 사트야**  
 스위스, 세아쉬-2300 라 슈 드 폰, 프릿츠 코르브  
 와지에 40, 리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님  
 (74) 대리인  
**김순용**

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **광학적으로 순수하고 임의로 치환된 2-(1-히드록시-알킬)-크로멘-4-온 유도체의 제조방법 및 약제 제조에 있어서의 그의 용도**

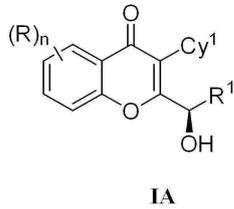
**(57) 요약**

본 발명은 약학적 중간체로서 유용한 화합물, 그 중간체의 제조방법, 그 제조에 사용된 중간체 및 약제 제조에 있어서의 중간체의 용도에 관한 것이다. 특히 본 발명은 식 (IA) 및 (IB)로 표시되는, 거울상이성질체적으로 순수한 임의의 치환된 2-(1-히드록시-알킬)-크로멘-4-온 유도체, 그의 알코올 유도체의 제조방법 및 약제 제조에 있어서의 그들의 용도에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

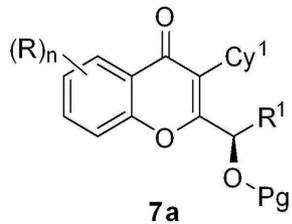
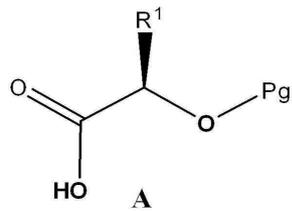
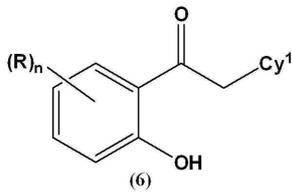
**청구항 1**

식 (IA)의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법:



상기 방법은,

(a) 식 (6)의 화합물을 식(A)의 화합물로 처리하여 식 (7a)의 화합물을 수득하는 단계; 및



(b) 단계 (a)에서 형성된 화합물을 탈보호(deprotecting)하여 식 (IA)의 화합물을 수득하고, 임의로 수득된 식 (IA)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함하며,

여기서, 존재하는 각각의 R은 수소, 히드록시, 할로젠, 카복실, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, 및 -ONO<sub>2</sub>,로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 존재하는 각각의 R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> 및 R<sup>z</sup>은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치

환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환된 아미노이고, 또는 (i)  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면, 이들은 이어져서 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-14원 고리를 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^z$  또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 포함하고, 또는 (ii)  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면 이들은 이어져서 옥소(=O), 티오(=S) 또는 이미노(=NR<sup>f</sup>)를 형성하고 (여기서 R<sup>f</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬임);

R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 모노시클릭 또는 바이시클릭 그룹이고;

Pg는 보호기이고; 및

n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

단계 (a)의 반응은 HATU, HBTU, TBTU, COMU, TOTU, HCTU, TCTU, TATU, TSTU 또는, TDBTU의 존재 하에서 수행되는 것인, 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

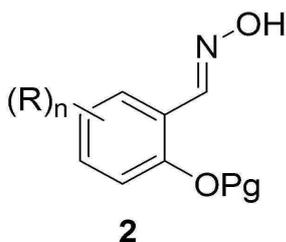
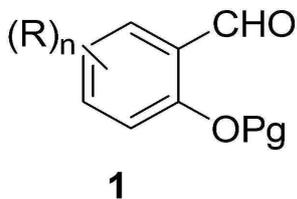
단계 (b)의 탈보호 반응은 염화알루미늄, 삼브롬화 붕소, 또는 이들의 조합에 의하여, 또는 수소 첨가에 의하여 수행되는 것인, 방법.

### 청구항 4

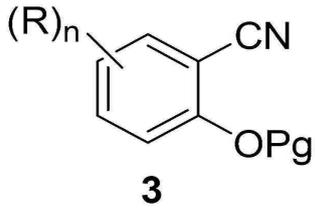
제 1 항에 있어서,

식 (6)의 화합물은

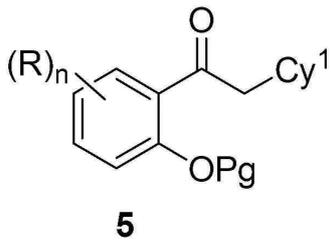
(a) 식 (1)의 화합물을 식 (2)의 화합물로 전환하는 단계, 여기서 Pg는 보호기이고;



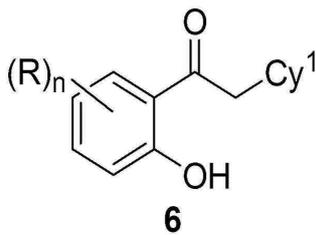
(b) 식 (2)의 화합물을 식 (3)의 화합물로 전환하는 단계;



(c) 식 (3)의 화합물을 식 (5)의 화합물로 전환하는 단계, 여기서 R, n, Cy<sup>1</sup> 및 Pg는 제 1 항에 정의된 바와 같고; 및



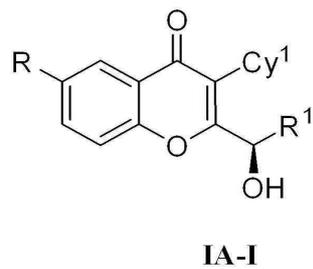
(d) 식 (5)의 화합물을 탈보호하여 식 (6)의 화합물을 수득하는 단계;에 의해 제조되는 것인, 방법.



**청구항 5**

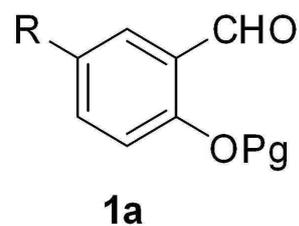
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

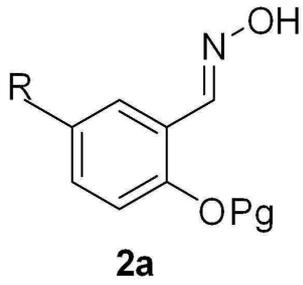
식 (IA)의 화합물은 식 (IA-I)을 가지고



그리고, 방법은

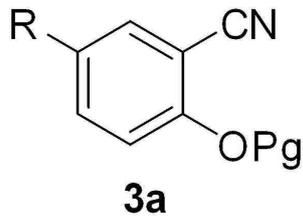
(a) 식 (1a)의 화합물을 식 (2a)의 화합물로 전환하는 단계,



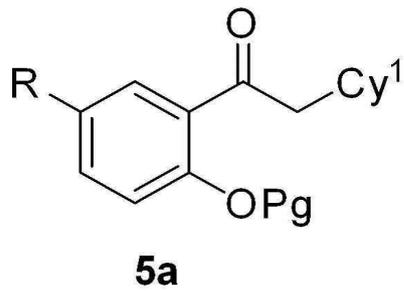


여기서 Pg는 보호기이고;

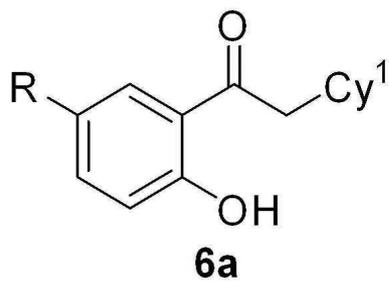
(b) 식 (2a)의 화합물을 식 (3a)의 화합물로 전환하는 단계;



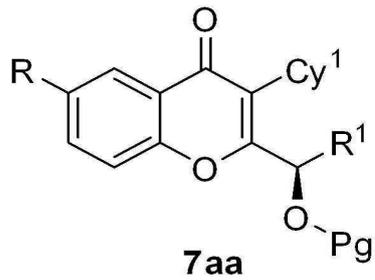
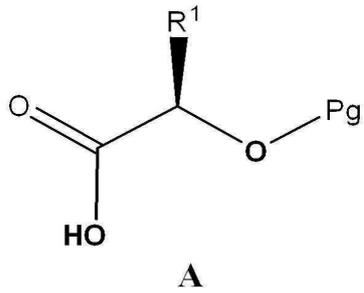
(c) 식 (3a)의 화합물을 식 (5a)의 화합물로 전환하는 단계;



(d) 식 (5a)의 화합물을 탈보호하여 식 (6a)의 화합물을 수득하는 단계;



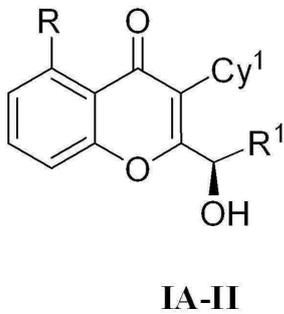
(e) 식 (6a)의 화합물을 식 (A)의 화합물과 반응시켜 식 (7aa)의 화합물을 수득하는 단계;



(f) 식 (7aa)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IA-I)의 화합물을 수득하는 단계; 및  
 (g) 임의로, 식 (IA-I)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는, 방법.

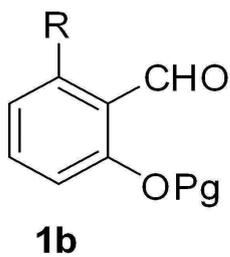
**청구항 6**

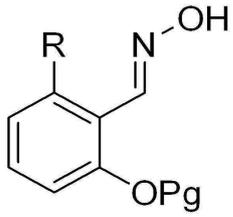
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,  
 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-II)을 가지고



그리고, 방법은

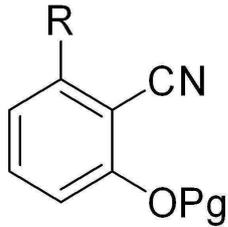
(a) 식 (1b)의 화합물을 식 (2b)의 화합물로 전환하는 단계, 여기서 Pg는 보호기이고;





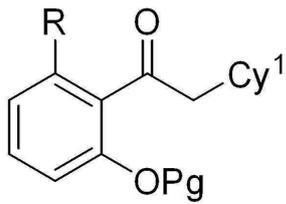
**2b**

(b) 식 (2b)의 화합물을 식 (3b)의 화합물로 전환하는 단계;



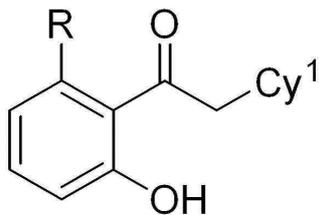
**3b**

(c) 식 (3b)의 화합물을 식 (5b)의 화합물로 전환하는 단계;



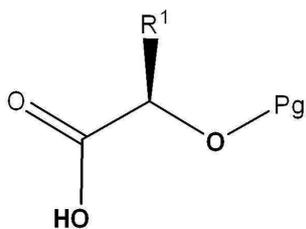
**5b**

(d) 식 (5b)의 화합물을 탈보호하여 식 (6b)의 화합물을 수득하는 단계;

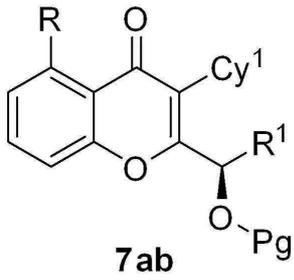


**6b**

(e) 식 (6b)의 화합물을 식 (A)의 화합물과 반응시켜 식 (7ab)의 화합물을 수득하는 단계;



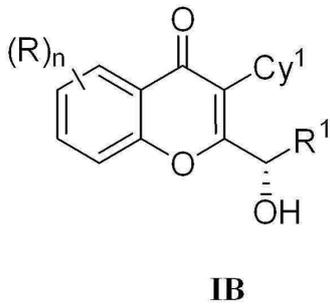
**A**



- (f) 식 (7ab)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IA-II)의 화합물을 수득하는 단계; 및  
 (g) 임의로, 식 (IA-II)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는, 방법.

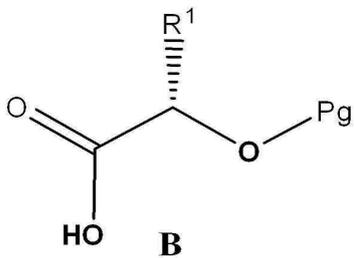
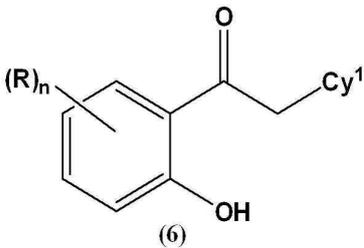
**청구항 7**

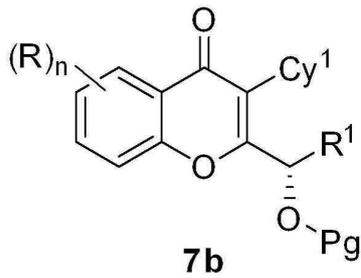
식 (IB)의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법:



상기 방법은,

- (a) 식 (6)의 화합물을 식 (B)의 화합물로 처리하여 식 (7b)의 화합물을 수득하는 단계, 여기서 Pg는 보호기이고; 및





(b) 단계 (a)에서 생성된 화합물을 탈보호하여 식 (IB)의 화합물을 수득하고 임의로 수득된 식 (IB)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하며,

여기서, 존재하는 각각의 R은 수소, 히드록시, 할로젠, 카복실, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>x</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>-, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup> -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, 및 -ONO<sub>2</sub>,로부터 독립적으로 선택되고, 존재하는 각각의 R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> 및 R<sup>z</sup>은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환된 아미노이고, 또는 (i) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면, 이들은 이어져서 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-14원 고리를 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>z</sup> 또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 포함하고, 또는 (ii) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면 이들은 이어져서 옥소(=O), 티오(=S) 또는 이미노(=NR<sup>f</sup>)를 형성하고 (여기서 R<sup>f</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬임);

R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 모노시클릭 또는 바이시클릭 그룹이고;

Pg는 보호기(protecting group)이고; 및

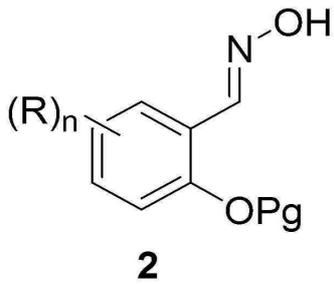
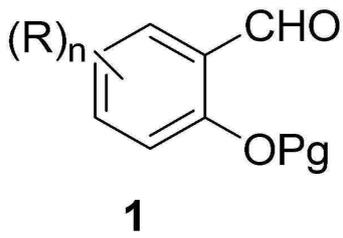
n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이다.

**청구항 8**

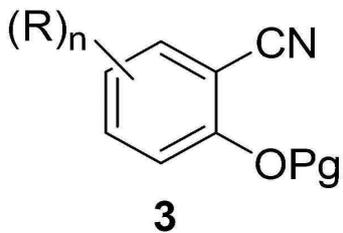
제 7 항에 있어서,

식 (6)의 화합물은

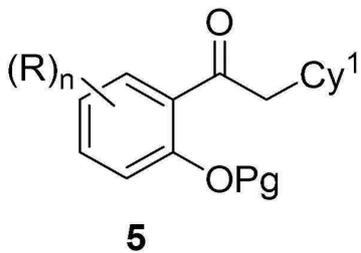
(a) 식 (1)의 화합물을 식 (2)의 화합물로 전환하는 단계, 여기서 Pg는 보호기이고;



(b) 식 (2)의 화합물을 식 (3)의 화합물로 전환하는 단계;



(c) 식 (3)의 화합물을 식 (5)의 화합물로 전환하는 단계; 및



(d) 식 (5)의 화합물을 탈보호하여 식 (6)의 화합물을 획득하는 단계에 의해 제조되는 것인, 방법.

**청구항 9**

제 7 항에 있어서,

단계 (a)의 반응은 HATU, HBTU, TBTU, COMU, TOTU, HCTU, TCTU, TATU, TSTU, 또는 TDBTU의 존재 하에서 수행되는 것인, 방법.

**청구항 10**

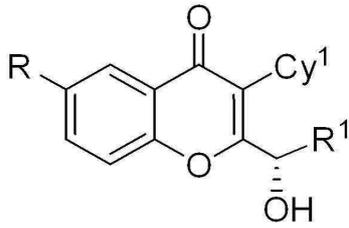
제 7 항에 있어서,

단계 (b)의 탈보호 반응은 염화알루미늄, 삼브롬화 붕소, 또는 이들의 조합에 의하여, 또는 수소 첨가에 의하여 수행되는 것인, 방법.

**청구항 11**

제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

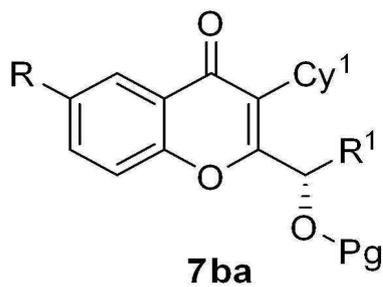
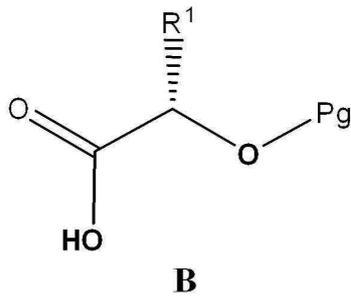
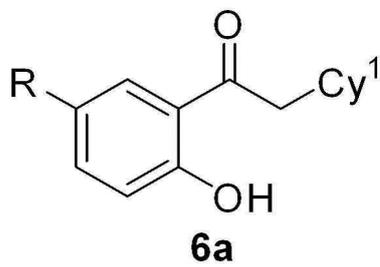
식 (IB)의 화합물은 식 (IB-I)를 가지고



**IB-I**

그리고, 방법은

(a) 식 (6a)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 반응시켜 식 (7ba)의 화합물을 수득하는 단계;



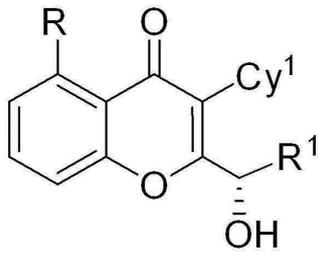
(b) 식 (7ba)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IB-I)의 화합물을 수득하는 단계; 및

(c) 임의로, 식 (IB-I)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함하는, 방법.

**청구항 12**

제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

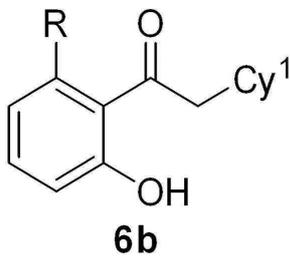
식 (IB)의 화합물은 식 (IB-II)를 가지고



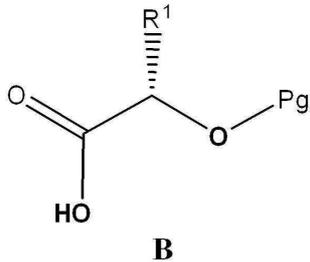
**IB-II**

그리고, 방법은

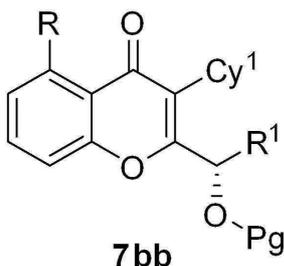
(a) 식 (6b)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 반응시켜 식 (7bb)의 화합물을 수득하는 단계;



**6b**



**B**



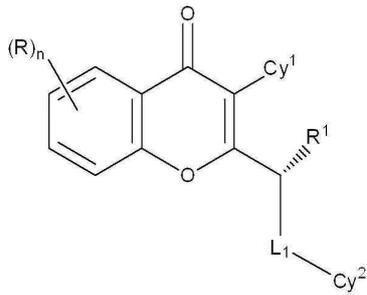
**7bb**

(b) 식 (7bb)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IB-II)의 화합물을 수득하는 단계; 및

(c) 임의로, 식 (IB-II)의 화합물을 그 화합물의 염으로 전환하는 단계;를 포함하는, 방법.

**청구항 13**

식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IA)의 화합물의 용도:



(I)

여기서,

변수인  $R$ ,  $n$ ,  $Cy^1$ , 및  $R^1$ 은 제 1항에 정의된 바와 같고;

$Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

$L_1$ 은 결부되거나  $-(CR^aR^b)_q-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)_q-$ ,  $-NR^a-$  또는  $-C(=Y)-$ 로부터 선택되고;

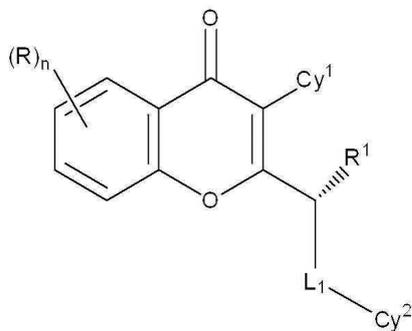
존재하는 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬,  $-NR^cR^d$  (여기서,  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬, 또는  $(C_{1-6})$ 알콕시) 및  $-OR^c$  (여기서,  $R^c$ 는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리( $R^a$  및  $R^b$ 가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬임) 또는 황 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

$Y$ 는 산소, 황 및  $NR^a$ 로부터 선택되고; 및

$q$ 는 0, 1 또는 2이다.

#### 청구항 14

식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IB)의 화합물의 용도:



(I)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

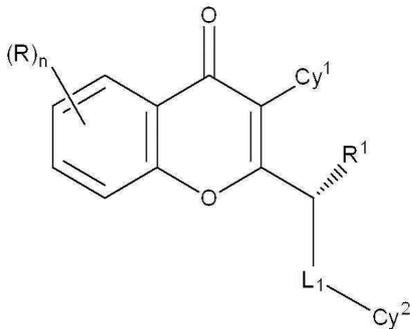
존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서, R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이다.

**청구항 15**

식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:



(I)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서, R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는

비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이고,

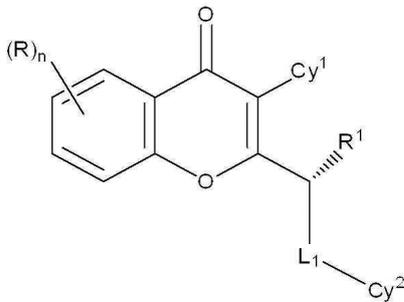
상기 방법은

(a) 식 (IA)의 화합물을 Cy<sup>2</sup>-H와 반응시켜 원하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및

(b) 임의로, 식 (I)의 화합물을 그의 염으로 전환시키는 단계;를 포함한다.

**청구항 16**

식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:



(I)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

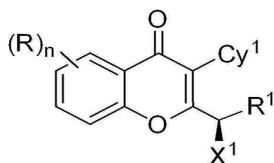
존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서, R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이고,

상기 방법은

(a) 식 (IA)의 화합물을 염기의 존재 하에서 인 할라이드(phosphorus halide) 또는 메실 할라이드(mesyhalide)로 처리하여 식 (8a)의 화합물을 수득하는 단계,



8a

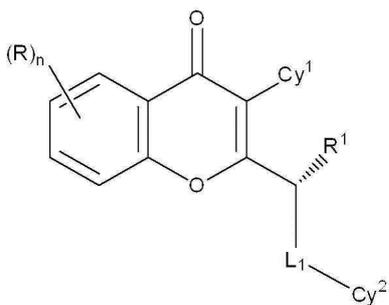
여기서 X<sup>1</sup>은 할로겐 또는 -O-메실이고;

(b) 염기의 존재 하에서 식 (8a)의 화합물을 Cy<sup>2</sup>-H와 반응시켜 원하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그를 수득하는 단계; 및

(c) 임의로, 식 (I)의 화합물을 그의 염으로 전환시키는 단계;를 포함한다.

**청구항 17**

식 (II)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IA)의 화합물의 용도:



(II)

여기서,

R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고,

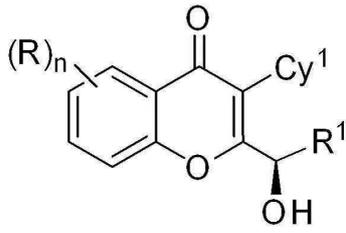
Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 및

L<sub>1</sub>은 NH이다.

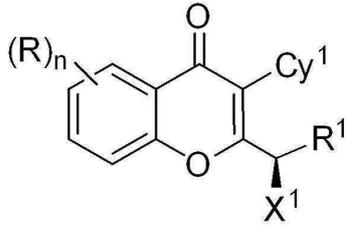
**청구항 18**

제 17 항에 있어서,

(a) 염기의 존재 하에서 식 (IA)의 화합물을 인 할라이드 또는 메실 할라이드로 처리하여 식 (8a)의 화합물을 수득하는 단계,



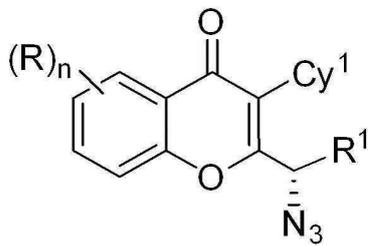
**IA**



**8a**

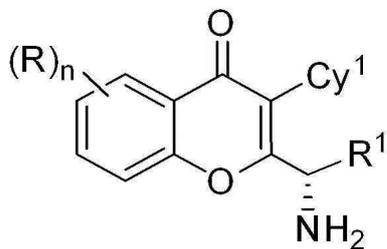
여기서,  $X^1$ 은 할로젠 또는 -O-메실이고;

(b) 식 (8a)의 화합물을 전환하여 식 (9a)의 화합물을 수득하는 단계;



**9a**

(c) 식 (9a)의 화합물을 전환하여 식 (10a)의 화합물을 수득하는 단계;



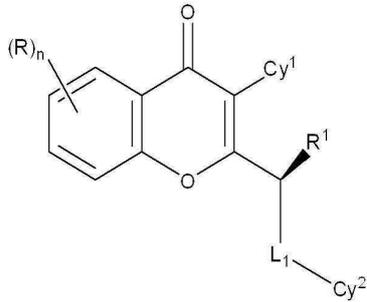
**10a**

(d) 염기의 존재 하에서 식 (10a)의 화합물을 식  $Cy^2$ -Lg의 화합물과 커플링하여 원하는 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계, 여기서 Lg는 이탈기이고; 및

(e) 임의로, 식 (II)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함하는, 방법.

**청구항 19**

식 (III)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IB)의 화합물의 용도:



(III)

여기서,

변수인  $R$ ,  $n$ ,  $Cy^1$ , 및  $R^1$ 은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

$Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

$L_1$ 은 결부되거나  $-(CR^aR^b)_q-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)_q-$ ,  $-NR^a-$  또는  $-C(=Y)-$ 로부터 선택되고;

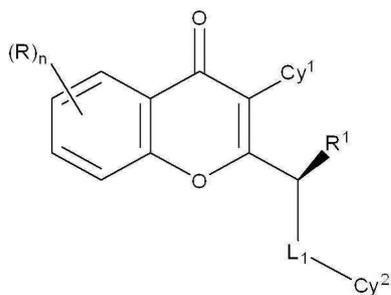
존재하는 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬,  $-NR^cR^d$  (여기서,  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬, 또는  $(C_{1-6})$ 알콕시) 및  $-OR^c$  (여기서,  $R^c$ 는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리( $R^a$  및  $R^b$ 가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

$Y$ 는 산소, 황 및  $NR^a$ 로부터 선택되고; 및

$q$ 는 0, 1 또는 2이다.

**청구항 20**

식 (III)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IA)의 화합물의 용도:



(III)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

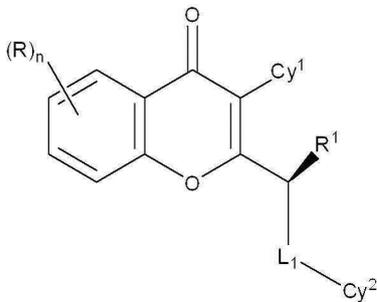
존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서 R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서 R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이다.

**청구항 21**

식 (III)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:



(III)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서, R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고,

또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

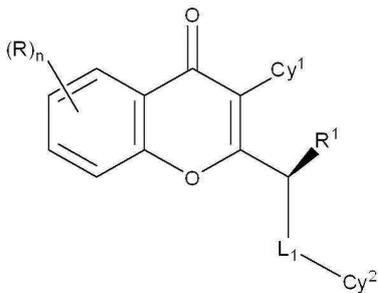
q는 0, 1 또는 2이고,

상기 방법은

- (a) 식 (IB)의 화합물을 Cy<sup>2</sup>-H로 처리하여 원하는 식 (III)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및
- (b) 임의로 식 (III)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함한다.

**청구항 22**

식 (III)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:



(III)

여기서,

변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

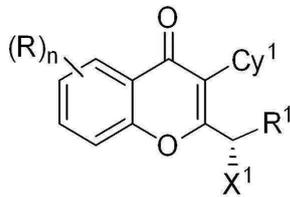
존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서, R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이고,

상기 방법은

(f) 염기의 존재 하에서 식 (IB)의 화합물을 인 할라이드 또는 메실 할라이드로 처리하여 식 (8b)의 화합물을 수득하는 단계, 여기서  $X^1$ 은 할로젠 또는 -O-메실이고; 및



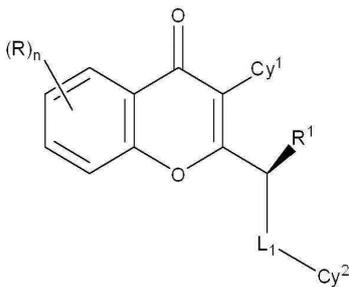
8b

(g) 염기의 존재 하에서 식 (8b)의 화합물을  $Cy^2-H$ 와 반응시켜 원하는 식 (III)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그를 수득하는 단계; 및

(h) 임의로 식 (III)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함한다.

**청구항 23**

식 (IV)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IB)의 화합물의 용도:



(IV)

여기서,

$R$ ,  $n$ ,  $Cy^1$ , 및  $R^1$ 은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

$Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 및

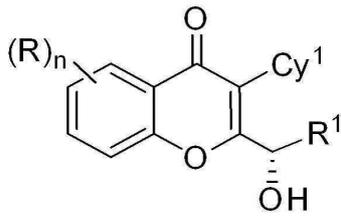
$L_1$ 은 NH이다.

**청구항 24**

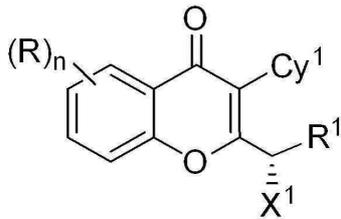
제 23 항의 식 (IV)의 PI3K 억제제의 제조 방법:

상기 방법은

(i) 염기의 존재 하에서 식 (IB)의 화합물을 인 할라이드 또는 메실 할라이드로 처리하여 식 (8b)의 화합물을 수득하는 단계, 여기서  $X^1$ 은 할로젠 또는 -O-메실이고;

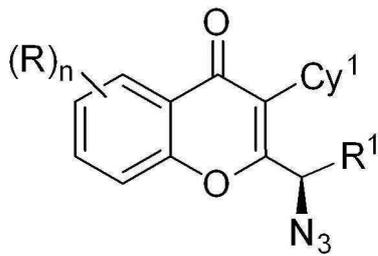


**IB**



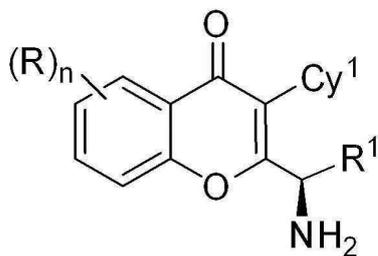
**8b**

(j) 식 (8b)의 화합물을 전환하여 식 (9b)의 화합물을 수득하는 단계;



**9b**

(k) 식 (9b)의 화합물을 전환하여 식 (10b)의 화합물을 수득하는 단계;



**10b**

(l) 염기의 존재 하에서 식 (10b)의 화합물을 식  $Cy^2-Lg$ 의 화합물과 커플링하여 원하는 식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계, 여기서 Lg는 이탈기이고; 및

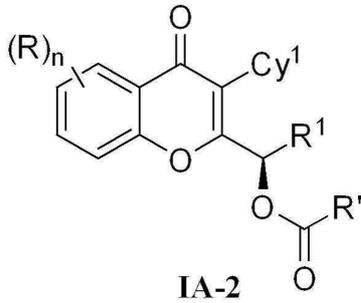
(m) 임의로, 식 (IV)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계;를 포함한다.

청구항 25

식 (IA)의 화합물을 전환하여 식 (IB)의 화합물을 제조하는 방법:

상기 방법은

(a) 식 (IA)의 화합물을 R'-COOH(여기서, R'은 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IA-2의 화합물을 제공하는 단계; 및



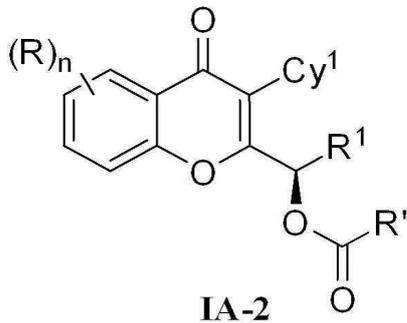
(b) 식 (IA-2)의 화합물을 처리하여 식 (IB)의 화합물을 수득하는 단계;를 포함한다.

**청구항 26**

식 (IB)의 화합물을 전환하여 식 (IA)의 화합물을 제조하는 방법:

상기 방법은

(a) 식 (IB)의 화합물을 R'-COOH(여기서, R'은 치환 또는 비치환된 알킬 또는 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IB-2의 화합물을 제공하는 단계; 및



(b) 식 (IB-2)의 화합물을 처리하여 식 (IA)의 화합물을 수득하는 단계;를 포함한다.

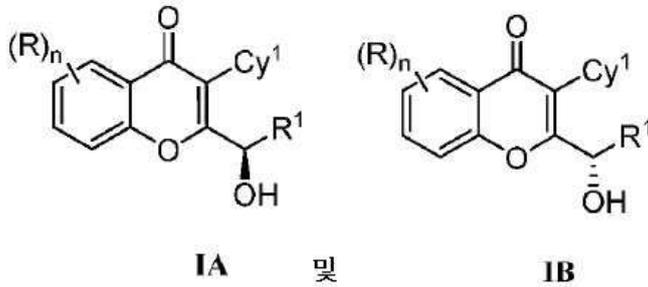
**청구항 27**

제 25 항 또는 제 26 항에 있어서,

R'은 4-클로로 페닐인, 방법.

청구항 28

식 (IA) 또는 (IB)의 화합물 또는 그의 염:



여기서,

존재하는 R은 수소, 히드록시, 할로젠, 카복시, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xCONR^xR^y$ ,  $-N(R^x)SOR^x$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^xR^y$ ,  $-SONR^xR^y$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-OR^xC(O)OR^x$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xNR^yC(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xC(O)R^y$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , 및  $-ONO_2$ 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 존재하는 각각의  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환된 아미노이고, 또는 (i)  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면, 이들은 이어져서 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-14원 고리를 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^z$  또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 포함하고, 또는 (ii)  $R^x$  및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면 이들은 이어져서 옥소(=O), 티오(=S) 또는 이미노(=NR<sup>f</sup>)를 형성하고 (여기서 R<sup>f</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬임);

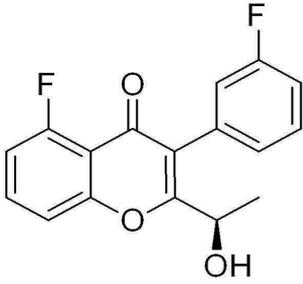
$R^1$ 은 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 및

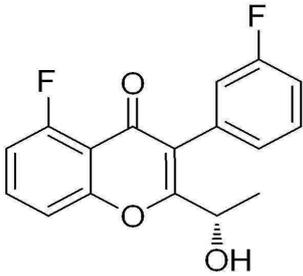
N은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이고,

여기서,

화합물은



및



또는 이들의 염으로부터 선택되지 않는다.

**청구항 29**

제 28 항에 있어서,

R이 알킬 또는 할로젠인, 화합물.

**청구항 30**

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서,

R이 클로로, 플루오로 또는 메틸인, 화합물.

**청구항 31**

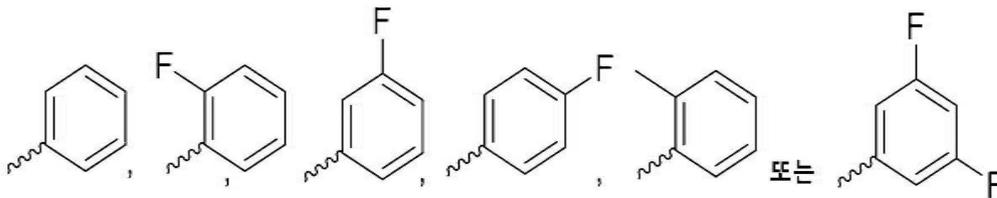
제 28 항 내지 제30 항 중 어느 한 항에 있어서,

Cy<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택되는 모노시클릭 그룹인, 화합물.

**청구항 32**

제 31항에 있어서,

Cy<sup>1</sup>이



로부터 선택되는 것인, 화합물.

**청구항 33**

제 28 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 메틸 또는 에틸인, 화합물.

**청구항 34**

제 28 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1인, 화합물.

**청구항 35**

제 28 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물은 적어도 75%, 90%, 95%, 97%, 또는 98%를 초과하는 거울상 이성질체를 가지는, 화합물.

**청구항 36**

(R)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온;

(R)-2-(1-히드록시에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

(R)-6-플루오로-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

(R)-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

(R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시프로필)-4H-크로멘-4-온;

(R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온;

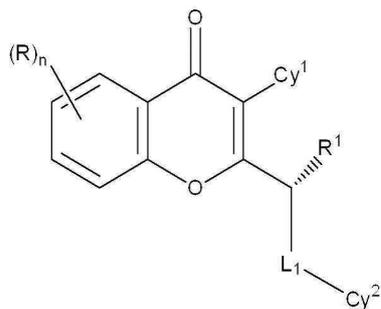
(S)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온;

및 이들의 염으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 37**

(a) 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물 또는 이들의 염,

(b) 식 (I)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염



(I)

을 포함하는 조성물:

여기서, 변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

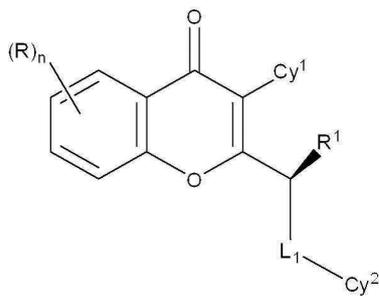
q는 0, 1 또는 2이고,

여기서, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물은 구성 (a) 및 (b)의 합을 기준으로 최대 0.5 중량%의 양으로 존재한다.

**청구항 38**

(a) 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물 또는 이들의 염,

(b) 식 (III)의 PI3K 억제제 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염



(III)

을 포함하는 조성물:

여기서, 변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

L<sup>1</sup>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-로부터 선택되고;

존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 및

q는 0, 1 또는 2이고,

여기서, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물은 구성 (a) 및 (b)의 합을 기준으로 최대 0.5 중량%의 양으로 존재한다.

**청구항 39**

제 37 항 또는 제 38 항에 있어서,

식 (IA) 또는 (IB)의 화합물은 구성 (a) 및 (b)의 합을 기준으로 최대 0.2 중량%의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

**명세서**

**기술분야**

**우선권**

본 출원은 2012년 5월 4일에 출원된 인도(Indian) 가특허출원 1737/CHE/2012 및 2012년 7월 16일에 출원된 미국(US) 가특허출원 61/671,956에 우선권을 주장하고, 이들 각 출원은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

**발명의 분야**

본 발명은 약학적 중간체로서 유용한 화합물, 그 중간체의 제조방법, 그 제조에 사용된 중간체, 및 약제 제조에 있어서의 중간체의 용도에 관한 것이다. 특히 본 발명은 거울상이성질체적으로 순수한 임의로 치환된 2-(1-히드록시-알킬)-크로멘-4-온 유도체, 그의 알코올 유도체의 제조방법, 및 약제 제조에 있어서의 그들의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

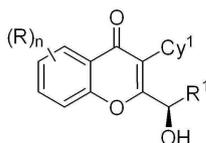
국제공개특허 WO 2011/055215, 국제공개특허 W02012151525A1, 미국공개특허 2011/0118257, 미국공개특허 2012/0289496, 인도가특허출원 1542/CHE/2011(2011. 5. 4) 및 81/CHE/2012(2012. 1. 9) (이들 모두는 본 발명의 목적에 따라 전체 참조로 본 명세서에 포함된다)들은 일반적으로 질병 또는 질환과 관련된 키나아제의 치료, 예방 및/또는 개량을 위해 PI3K 억제제로서 2,3 디치환-4H-크로멘-4-온 화합물에 관하여 개시하고 있다.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

본 발명자들은 2,3 디치환-4H-크로멘-4-온 화합물의 제조에 사용될 수 있는, 임의적으로 치환된 2-(1-히드록시-알킬)-크로멘-4-온 유도체 (2-(1-히드록시-알킬), 6-치환된 4H-크로멘-4-온 화합물을 포함)의 개선된 제조방법을 개발하였다. 상기 방법은 특히 거울상이성질체적으로 순수한 임의적으로 치환된 2-(1-히드록시-알킬)-크로멘-4-온 유도체의 제조에 유용하다. 상기 방법은 광학선택적이고 대량생산에 적합하고, 수득률이 높고, 무해한-시약을 사용하고 부산물이 적다.

본 발명은 식 (IA)의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



IA

여기서

존재하는 각각의 R은 수소, 히드록시, 할로젠, 카복실, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는

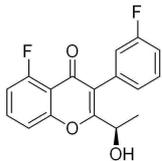
비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xCONR^xR^y$ ,  $-N(R^x)SOR^x$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^xR^y$ ,  $-SONR^xR^y$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-OR^xC(O)OR^x$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xNR^yC(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xC(O)R^y$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , 및  $-ONO_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 존재하는 각각의  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환된 아미노이고, 또는 (i)  $R^x$ , 및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면, 이들은 이어져서 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-14원 고리를 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^z$  또는 황 으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 포함하고, 또는 (ii)  $R^x$ , 및  $R^y$  중 임의의 둘이 공통된 원자에 결합하면 이들은 이어져서 옥소(=O), 티오(=S) 또는 이미노(=NR<sup>f</sup>)를 형성하고 (여기서 R<sup>f</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬임);

[0011] R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0012] Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 모노시클릭 또는 바이시클릭 그룹(예를 들면, 모노시클릭 또는 바이시클릭 그룹)이고; 및

[0013] n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이다.

[0014] 일 구현예에서, 상기 화합물은



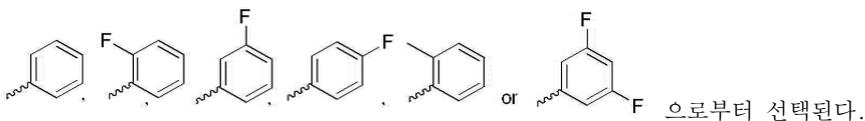
[0015] 또는 그의 염으로부터 선택되지 않는다.

[0016] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, R은 (예를 들면, 메틸 또는 에틸과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 할로젠이다.

[0017] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, R은 클로로, 플루오로 또는 메틸이다.

[0018] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택된 모노시클릭 그룹이다.

[0019] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, Cy<sup>1</sup>은



[0020] 으로부터 선택된다.

[0021] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, R<sup>1</sup>은 메틸 또는 에틸이다.

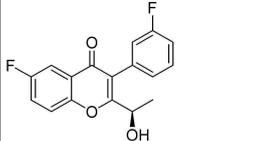
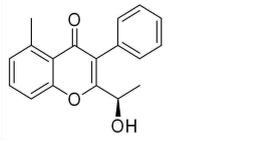
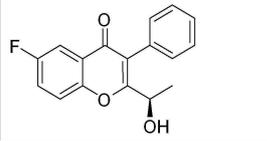
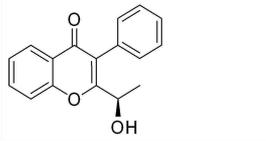
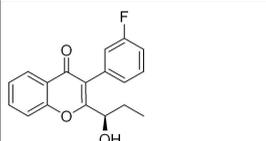
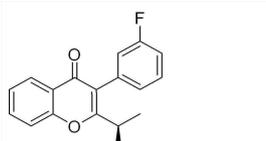
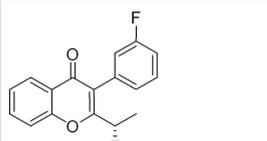
[0022] 더 바람직하게는 식 (IA)의 화합물에서, n은 1이다.

[0023] 다른 구현예에서, 화합물은 하기 기재된 화합물에서 선택된다:

- [0024] 1. (R)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온
- [0025] 2. (R)-2-(1-히드록시에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [0026] 3. (R)-6-플루오로-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [0027] 4. (R)-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [0028] 5. (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시프로필)-4H-크로멘-4-온
- [0029] 6. (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온
- [0030] 7. (S)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온;

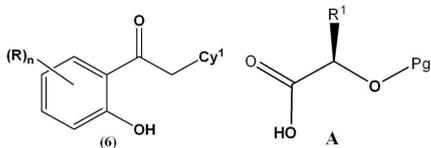
표 1

[0031]

실시예-1	실시예-2	실시예-3	실시예-4
			
실시예-5	실시예-6	실시예-7	
			

[0032] 일 구현예는 하기 단계를 포함하는 식 (IA)의 화합물의 제조 방법이다:

[0033] (a) 식 (6)의 화합물을 식 (A)의 화합물로 처리하는 단계; 및



[0034]

[0035] 여기서 R, n 및 Cy<sup>1</sup>은 앞서 식 (A)의 화합물에서 정의한 바와 같고,

[0036] 여기서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 (벤질과 같은) 보호기이고,

[0037] (b) 단계 (a)에서 형성된 화합물을 탈보호(deprotecting)하여 식 (IA)의 화합물을 수득하고 임의로 그를 그의 염으로 전환하는 단계.

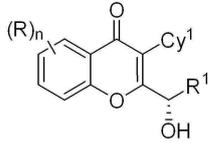
[0038]

또 다른 구현예에서, 식 (6)의 화합물과 식 A의 화합물의 반응은 HATU ((2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사 플루오로포스페이트), HBTU (0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트), TBTU (0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸 우로늄 테트라플루오로보레이트), COMU (모폴리늄, 4-[[[(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸디엔)아미노] 옥살릴] (디메틸 아미노) 메틸렌]-헥사플루오로포스페이트), TOTU ((0-[(에톡시 카보닐) 시아노메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라 메틸 우로늄 테트라플루오로보레이트), HCTU ((2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), TCTU (0-(6-클로로-1-히드로시 벤조(hydrociobenzo)트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 테트라 플루오로보레이트), TATU (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸 우로늄 테트라 플루오로보레이트), TSTU (0-(N-숙시미딜)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트), TDBTU (N,N,N',N'-테트라메틸-0-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일) 우라늄 테트라플루오로보레이트), 그 밖의 적절한 커플링제, 또는 이들의 조합과 같은 적절한 커플링제(coupling reagent) 존재 하에서 수행된다.

[0039] 더 바람직하게는 식 (6)의 화합물과 식 A의 화합물의 반응은 HATU, HBTU, TBTU 또는 COMU 존재 하에서 수행된다.

[0040] 더 바람직하게는 식 (6)의 화합물과 식 A의 화합물의 반응은 HATU 존재 하에서 수행된다.

[0041] 다른 구현에는 식 (IB)의 화합물의 제조방법으로,

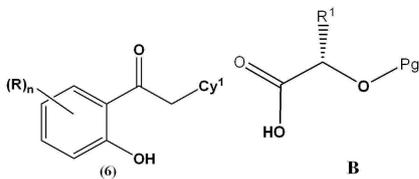


**IB**

[0042]

[0043] 여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0044] (a) 식 (6)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 처리하는 단계; 및



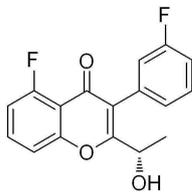
[0045]

[0046] 여기서 R, n 및 Cy<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고,

[0047] 여기서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 (벤질과 같은) 보호기이고,

[0048] (b) 단계 (a)에서 형성된 화합물을 탈보호(deprotecting)하여 식 (IB)의 화합물을 수득하는 단계.

[0049] 일구현예에서, 상기 화합물은



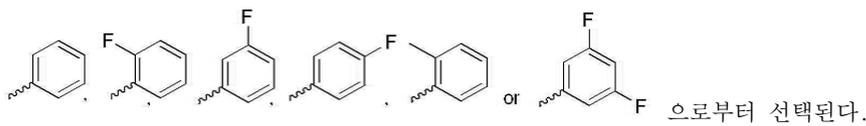
[0050] 또는 그의 염으로부터 선택되지 않는다.

[0051] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서, R은 (예를 들면, 메틸 또는 에틸과 같은 C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 할로겐이다.

[0052] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서, R은 클로로, 플루오로 또는 메틸이다.

[0053] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서, Cy<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택된 모노시클릭 그룹이다.

[0054] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서, Cy<sup>1</sup>은

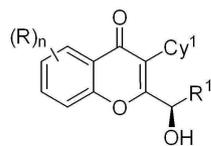


[0055] 으로부터 선택된다.

[0056] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서, R<sup>1</sup>은 메틸 또는 에틸이다.

[0057] 더 바람직하게는 식 (IB)의 화합물에서 n은 1이다.

[0058] 또 다른 구현에는 하기 단계를 포함하는 식 (IA)의 화합물의 제조 방법으로,



IA

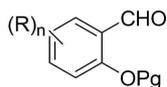
[0059]

여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0060]

(a) 식 (1)의 화합물을 식 (2)의 화합물로 전환하는 단계;

[0061]

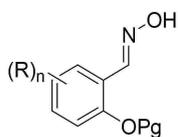


1

[0062]

여기서 R 및 n은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 보호기이고,

[0063]

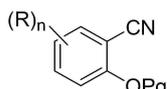


2

[0064]

(b) 식 (2)의 화합물을 식 (3)의 화합물로 전환하는 단계;

[0065]

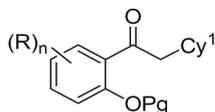


3

[0066]

(c) 식 (3)의 화합물을 식 (5)의 화합물로 전환하는 단계;

[0067]



5

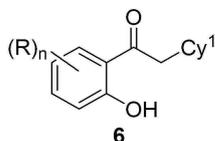
[0068]

여기서 R, n, Cy<sup>1</sup> 및 Pg는 앞서 정의한 바와 같고,

[0069]

(d) 식 (5)의 화합물을 탈보호하여 식 (6)의 화합물을 생성하는 단계;

[0070]

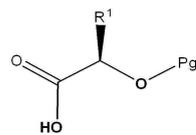


6

[0071]

(e) 식 (6)의 화합물을 식 (A)의 화합물과 반응시켜,

[0072]

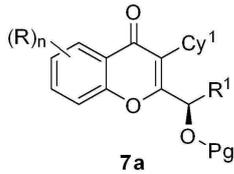


A

[0073]

식 (7a)의 화합물을 생성하는 단계;

[0074]



[0075]

[0076]

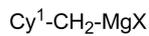
(f) 식 (7a)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IA)의 화합물을 생성하는 단계; 및

[0077]

(g) 임의로 식 (IA)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0078]

식 (1)의 화합물은 염 존재 하에서 식 (1)의 화합물에 히드록시 아민(NH<sub>2</sub>OH·HCl 등) 또는 그의 염을 처리하여 식 (2)의 화합물로 전환할 수 있다. 식 (3)의 화합물은 식 (2)의 화합물에 N,N'-카보닐디이미다졸 (CDI)을 처리하여 얻을 수 있다. 식 (3)의 화합물은 식 (3)의 화합물에 식 (4a)의 그리냐드 시약을 처리하여 식 (5)의 화합물로 전환할 수 있고,



[0079]

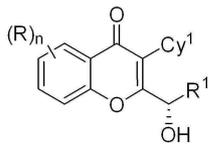
**4a**

[0080]

여기서 X는 할로젠이고 Cy<sup>1</sup>은 앞서 정의된 바와 같다.

[0081]

또 다른 구현에는 식 (IB)의 화합물의 제조 방법으로,

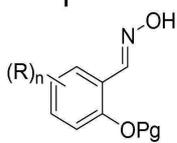
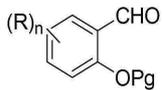


[0082]

여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0084]

(a) 식 (1)의 화합물을 식 (2)의 화합물로 전환하는 단계,



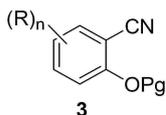
[0085]

[0086]

여기서 R 및 n은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 보호기이고 (예를 들면, 염 존재하에 식 (1)의 화합물에 히드록시 아민 또는 그의 염(NH<sub>2</sub>OH·HCl 등)을 처리);

[0087]

(b) 식 (2)의 화합물을 식 (3)의 화합물로 전환하는 단계;



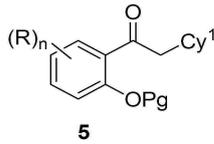
[0088]

[0089]

(예를 들면, 식 (2)의 화합물에 N,N'-카보닐디이미다졸 (CDI)을 처리)

[0090]

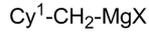
(c) 식 (3)의 화합물을 식 (5)의 화합물로 전환하는 단계;



[0091]

[0092]

여기서 R, n, Cy<sup>1</sup> 및 Pg은 앞서 정의한 바와 같고,



[0093]

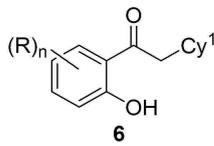
**4a**

[0094]

(예를 들면, 식 (3)의 화합물에 식 (4a)의 그리냐드 시약을 처리하며, 여기서 X는 할로젠이고 Cy<sup>1</sup>는 앞서 설명한 바와 같음),

[0095]

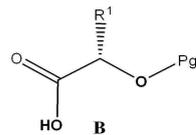
(d) 식 (5)의 화합물을 탈보호하여 식 (6)의 화합물을 생성하는 단계;



[0096]

[0097]

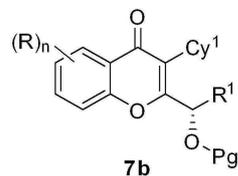
(e) 식 (6)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 반응시켜,



[0098]

[0099]

식 (7b)의 화합물을 생성하는 단계;



[0100]

[0101]

(f) 식 (7b)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IB)의 화합물을 생성하는 단계; 및

[0102]

여기서 모든 변수(R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>)들은 식 (IA)에서 언급한 바와 같고,

[0103]

(g) 임의로 식 (IB)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0104]

또 다른 구현예에서, 식 (6)의 화합물과 식 B의 화합물의 반응은 HATU ((2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사 플루오로포스페이트), HBTU (0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트), TBTU (0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸 우로늄 테트라플루오로보레이트), COMU (모폴리늄, 4-[[[(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸디엔)아미노] 옥살릴] (디메틸 아미노) 메틸렌]-헥사플루오로포스페이트), TOTU ((0-[(에톡시 카보닐) 시아노메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라 메틸 우로늄 테트라플루오로보레이트), HCTU ((2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트), TCTU (0-(6-클로로-1-히드로시 벤조(hydrociebenzo)트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 테트라 플루오로보레이트), TATU (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸 우로늄 테트라 플루오로보레이트), TSTU (0-(N-숙시미딜)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 테트라플루오로보레이트), TDBTU (N,N,N',N'-테트라메틸-0-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일) 우라늄 테트라플루오로보레이트), 그 밖의 적절한 커플링제, 또는 이들의 조합과 같은 적절한 커플링제(coupling reagent) 존재 하에서 수행된다.

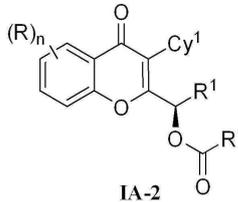
[0105]

더 바람직하게는 식 (6)의 화합물과 식 B의 화합물의 반응은 HATU, HBTU, TBTU 또는 COMU 존재 하에서 수행된다.

[0106] 더 바람직하게는 식 (6)의 화합물과 식 B의 화합물의 반응은 HATU 존재 하에서 수행된다.

[0107] 또 다른 구현에는 식 (IA)의 화합물을 전환시켜 식 (IB)의 화합물을 수득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

[0108] (a) 식 (IA)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IA-2의 화합물을 제공하는 단계;



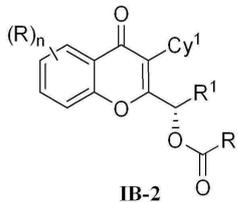
[0109]

(b) 식 (IA-2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IB)의 화합물을 생성하는 단계.

[0110]

[0111] 또 다른 구현에는 식 (IB)의 화합물을 전환시켜 식 (IA)의 화합물을 수득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

[0112] (a) 식 (IB)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IB-2의 화합물을 제공하는 단계;



[0113]

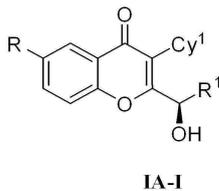
(b) 식 (IB-2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IA)의 화합물을 생성하는 단계.

[0114]

[0115] 더 바람직하게는 R'는 4-클로로 페닐이다.

[0116] 더 바람직하게는 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 CsCO<sub>3</sub>와 같은 무기 염기로부터 선택되고, 사용된 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올로부터 선택된 적절한 알코올이다.

[0117] 또 다른 구현에는 식 (IA-I)의 화합물의 제조방법으로,

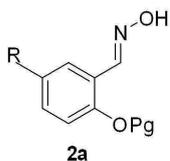
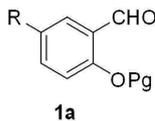


[0118]

여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0119]

[0120] (a) 식 (1a)의 화합물을 식 (2a)의 화합물로 전환하는 단계;

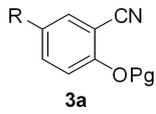


[0121]

[0122] 여기서 R 및 n은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 보호기이고 (예를 들어, 염 존재하에 식 (1a)의 화합과 히드록시

아민(NH<sub>2</sub>OH · HCl 등) 또는 그의 염을 반응시킴),

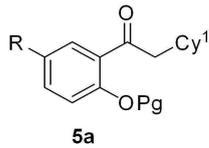
[0123] (b) 식 (2a)의 화합물을 식 (3a)의 화합물로 전환하는 단계;



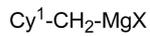
[0124]

[0125] (예를 들면, 식 (2a)의 화합물에 N,N'-카보닐디이미다졸 (CDI)을 처리)

[0126] (c) 식 (3a)의 화합물을 식 (5a)의 화합물로 전환하는 단계;



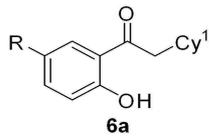
[0127]



[0128] **4a**

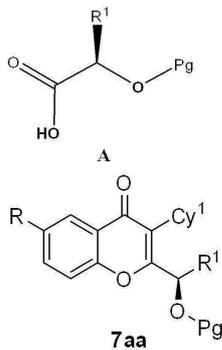
[0129] (예를 들면, 식 (3a)의 화합물에 식 (4a)의 그리냐드 시약을 처리하고, 여기서X는 할로젠이고 Cy<sup>1</sup>는 앞서 정의한 바와 같음)

[0130] (d) 식 (5a)의 화합물을 탈보호하여 식 (6a)의 화합물을 획득하는 단계;



[0131]

[0132] (e) 식 (6a)의 화합물을 식 (A)의 화합물과 반응시켜 식 (7aa)의 화합물을 획득하는 단계;



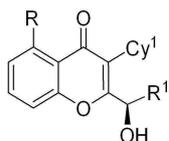
[0133]

[0134] (f) 식 (7aa)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IA-I)의 화합물을 획득하는 단계; 및

[0135] 여기서 모든 변수(R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>)들은 식 (IA)에서 언급한 바와 같고,

[0136] (g) 임의로 식 (IA-I)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0137] 또 다른 구현에는 하기 단계를 포함하는 식 (IA-II)의 화합물의 제조 방법이다:

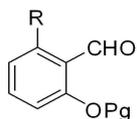


**IA-II**

[0138]

[0139] 여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다.

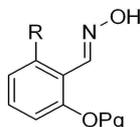
[0140] (a) 식 (1b)의 화합물을 식 (2b)의 화합물로 전환하는 단계;



**1b**

[0141]

[0142] 여기서 R은 앞서 정의한 바와 같고 Pg는 보호기이고,

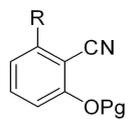


**2b**

[0143]

[0144] (예를 들어, 염 존재하에 식 (1a)의 화합물에 히드록시 아민(NH<sub>2</sub>OH · HCl 등) 또는 그의 염을 처리)

[0145] (b) 식 (2b)의 화합물을 식 (3b)의 화합물로 전환하는 단계;

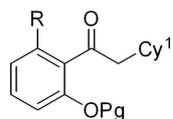


**3b**

[0146]

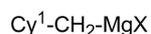
[0147] (예를 들면, 식 (2b)의 화합물에 N,N'-카보닐디이미다졸 (CDI)을 처리)

[0148] (c) 식 (3b)의 화합물을 식 (5b)의 화합물로 전환하는 단계;



**5b**

[0149]

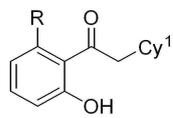


**4a**

[0150]

[0151] (예를 들면, 식 (3b)의 화합물에 식 (4a)의 그리냐드 시약을 처리하고, 여기서X는 할로겐이고 Cy<sup>1</sup>는 앞서 설명한 바와 같음)

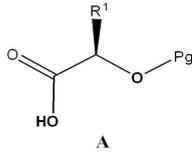
[0152] (d) 식 (5b)의 화합물을 탈보호하여 식 (6b)의 화합물을 수득하는 단계;



**6b**

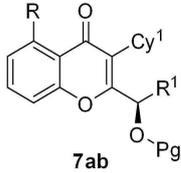
[0153]

[0154] (e) 식 (6b)의 화합물을 식 (A)의 화합물과 반응시켜,



[0155]

[0156] 식 (7ab)의 화합물을 수득하는 단계; 및



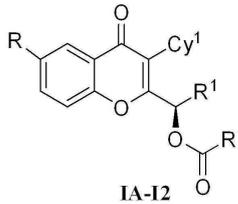
[0157]

[0158] (f) 식 (7ab)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IA-II)의 화합물을 수득하는 단계; 및 여기서 모든 변수 (R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>)들은 식 (IA)에서 설명한 바와 같으며,

[0159] (g) 임의로 식 (IA-II)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0160] 또 다른 구현에는 식 (IA-I)의 화합물을 전환시켜 식 (IB-I)의 화합물(하기에 도시)을 수득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

[0161] (a) 식 (IA-I)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 (IA-I2)의 화합물을 제공하는 단계;

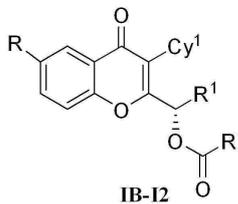


[0162]

[0163] (b) 식 (IA-I2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IB-I)의 화합물을 수득하는 단계.

[0164] 또 다른 구현에는 식 (IB-I)의 화합물을 전환시켜 식 (IA-I)의 화합물을 수득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

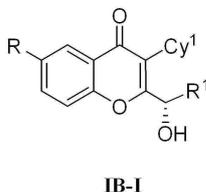
[0165] (a) 식 (IB-I)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 (IB-I2)의 화합물을 제공하는 단계;



[0166]

[0167] (b) 식 (IB-I2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IA-I)의 화합물을 수득하는 단계.

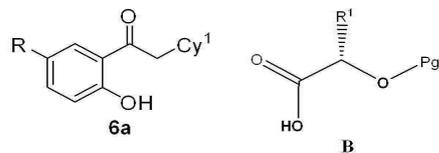
[0168] 또 다른 구현에는 식 (IB-I)의 화합물의 제조방법으로,



[0169]

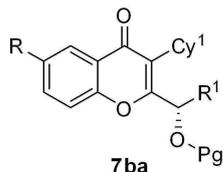
[0170] 여기서 모든 변수들은 앞서 정의한 바와 같고, 하기 단계를 포함한다:

[0171] (a) 식 (6a)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 반응시켜,



[0172]

[0173] 식 (7ba)의 화합물을 수득하는 단계;



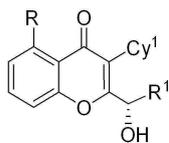
[0174]

[0175] (b) 식 (7ba)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IB-I)의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0176] 여기서 모든 변수(R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>)들은 식 (IA)에서 설명한 바와 같으며,

[0177] (c) 임의로 식 (IB-I)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0178] 또 다른 구현에는 식 (IB-II)의 화합물의 제조방법으로,

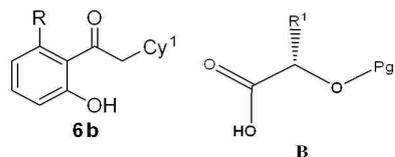


IB-II

[0179]

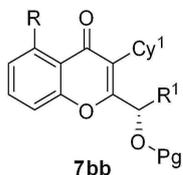
[0180] 여기서 모든 변수들은 앞서 정의된 바와 같고, 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0181] (a) 식 (6b)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 반응시켜,



[0182]

[0183] 식 (7bb)의 화합물을 수득하는 단계;



[0184]

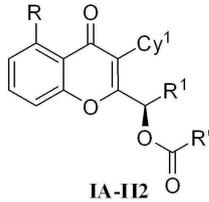
[0185] (b) 식 (7bb)의 화합물을 탈보호하여 원하는 식 (IB-II)의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0186] 여기서 모든 변수(R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>)들은 식 (IA)에서 설명된 바와 같고,

[0187] (c) 임의로, 식 (IB-II)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0188] 또 다른 구현에는 식 (IA-II)의 화합물을 전환시켜 식 (IB-II)의 화합물을 수득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

[0189] (a) 식 (IA-II)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IA-II2의 화합물을 제공하는 단계;



[0190]

[0191] (b) 식 (IA-II2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IB-II)의 화합물을 획득하는 단계.

[0192] 또 다른 구현에는 식 (IB-II)의 화합물을 전환시켜 식 (IA-II)의 화합물을 획득하는 방법으로 하기 단계를 포함한다:

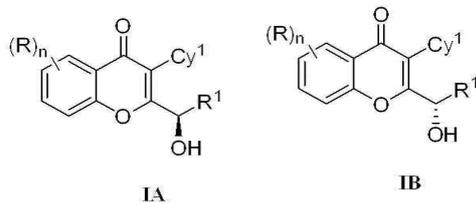
[0193] (a) 식 (IB-II)의 화합물을 R'-COOH(여기서 R'는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 아릴로부터 선택됨)와 반응시켜 식 IB-II2의 화합물을 제공하는 단계;



[0194]

[0195] (b) 식 (IB-II2)의 화합물을 극성 용매에서 적절한 염기로 처리하여 식 (IA-II)의 화합물을 획득하는 단계.

[0196] 또 다른 구현에는 식 (IA)의 화합물 또는 식 (IB)의 화합물,

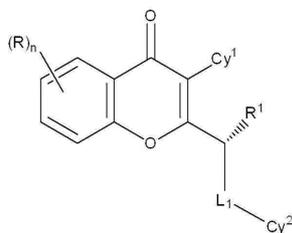


[0197]

[0198] 또는 이들의 염으로서, 여기서 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같다.

[0199] 일 구현예에서, 식 (IA)의 화합물 또는 식 (IB)의 화합물은 적어도 75%, 90%, 95%, 97%, 또는 98%의 거울상 잉여(ee)를 가진다.

[0200] 또 다른 구현에는 식 (I)의 PI3K 억제제 제조를 위한



[0201]

[0202] (I)

[0203] 식 (IA)의 화합물, 또는 여기에 기재된 그 밖의 유도체, 또는 그의 호변체(tautomer), 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이며, 여기서

[0204] 변수인 R, n, Cy<sup>1</sup>, 및 R<sup>1</sup>은 앞서 정의된 바와 같고;

[0205]  $Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0206]  $L_1$ 은 결부되거나 또는  $-(CR^aR^b)_q-$ ,  $-O-$ ,  $-S(=O)_q-$ ,  $-NR^a-$  또는  $-C(=Y)-$ 로부터 선택되고;

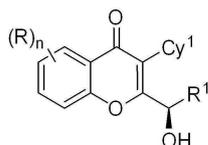
[0207] 존재하는 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬,  $-NR^cR^d$  (여기서  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬, 또는  $(C_{1-6})$ 알콕시) 및  $-OR^c$  (여기서  $R^c$ 는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리( $R^a$  및  $R^b$ 가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소,  $NR^d$  (여기서  $R^d$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $(C_{1-6})$ 알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

[0208] Y는 산소, 황 및  $NR^a$ 로부터 선택되고; 그리고

[0209] q는 0, 1 또는 2이다.

[0210] 식 (I)의 화합물은 하기 단계로 제조될 수 있다:

[0211] (a) 식 (IA)의 화합물을



IA

[0212]

[0213]  $Cy^2-H$ 로 처리하여(예를 들면, 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction) 이용) 원하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 호 변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 생성하고, 여기서

[0214]  $R$ ,  $R^1$ , n 및  $Cy^1$ 은 앞서 식 (IA)의 화합물에서 정의한 바와 같고,

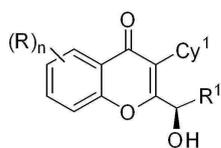
[0215]  $Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고

[0216]  $L_1$ 은 결부되고; 그리고

[0217] (b) 임의로 식 (I)의 화합물을 그의 염으로 전환한다.

[0218] 식 (I)의 화합물은 하기 단계들로 제조될 수 있다:

[0219] (a) 식 (IA)의 화합물에

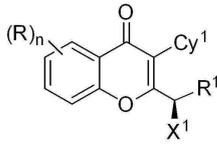


IA

[0220]

[0221] 염기의 존재 하에서 인 할라이드(phosphorus halide) 또는 메실(mesy) 클로라이드(또는 다른 메실 할라이드)로

처리하여 식 (8a)의 화합물을 수득하는 단계; 및



8a

[0222]

[0223]

여기서  $X^1$ 은 할로젠 또는 -O-메실(예를 들면,  $-O-SO_2CH_3$ )이고,

[0224]

(b) 염기의 존재 하에서 식 (8a)의 화합물과  $Cy^2-H$ 를 염기 존재 하에서 반응시켜 원하는 식 (I)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용 가능한 에스터, 그의 프로드러그를 생성하고, 여기서

[0225]

$R$ ,  $R^1$ ,  $n$  및  $Cy^1$ 은 앞서 식 (IA)의 화합물에서 정의한 바와 같고;

[0226]

$Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고

[0227]

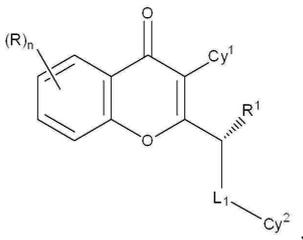
$L_1$ 은 결부되고; 그리고

[0228]

(c) 임의로, 식 (I)의 화합물을 그의 염으로 전환한다.

[0229]

또 다른 구현에는 식 (II)의 PI3K 억제제,



[0230]

[0231]

(II)

[0232]

또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IA)의 화합물의 용도를 제공하고, 여기서

[0233]

$R$ ,  $R^1$ ,  $n$  및  $Cy^1$ 은 식 (IA)에서 언급한 바와 같으며;

[0234]

$Cy^2$ 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고

[0235]

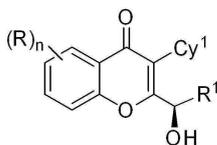
$L_1$ 은 NH이다.

[0236]

식 (II)의 화합물은 하기 단계로 제조될 수 있다:

[0237]

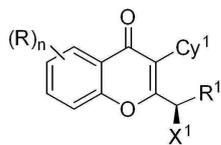
(a) 식 (IA)의 화합물을



IA

[0238]

[0239] 인 할라이드 또는 메실 클로라이드(또는 다른 메실 할라이드)로 처리하여 식 (8a)의 화합물을 수득하는 단계;

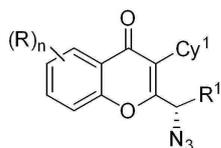


8a

[0240]

[0241] 여기서 X<sup>1</sup>은 할로겐 또는 -O-메실이고,

[0242] (b) 식 (8a)의 화합물을 전환하여 식 (9a)의 화합물을 수득하는 단계;

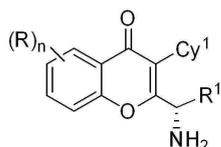


9a

[0243]

[0244] (예를 들면, 식 (8a)의 화합물을 소듐 아자이드로 처리)

[0245] (c) 식 (9a)의 화합물을 전환하여 식 (10a)의 화합물을 수득하는 단계;



10a

[0246]

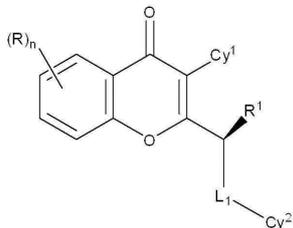
[0247] (예를 들면, 식 (8a)의 화합물을 트리페닐 포스핀으로 처리)

[0248] (d) 염기의 존재 하에서 식 (10a)의 화합물과 식 Cy<sup>2</sup>-Lg의 화합물을 커플링하여 원하는 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0249] 여기서 Lg는 이탈기이고,

[0250] (e) 임의로 식 (II)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0251] 또 다른 구현에는 식 (III)의 PI3K 억제제,



[0252]

[0253] (III)

[0254] 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IB)의 화합물의 용도를 제공하고, 여기서

[0255] 변수 R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>은 앞서 정의된 바와 같으며;

[0256] Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0257] L<sub>1</sub>은 결부되거나 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>q</sub>-, -NR<sup>a</sup>- 또는 -C(=Y)-에서 선택되고;

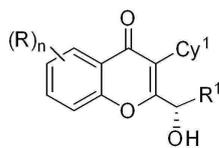
[0258] 존재하는 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (여기서 R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬, 또는 (C<sub>1-6</sub>)알콕시) 및 -OR<sup>c</sup> (여기서 R<sup>c</sup>는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 공통의 원자에 직접적으로 결합하면, 이들은 이어져서 옥소기(=O)를 형성하거나 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화된 3-10원 고리(R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 직접 결합된 공통된 원소를 포함함)를 형성할 수 있으며, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>d</sup> (여기서 R<sup>d</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 (C<sub>1-6</sub>)알킬임) 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

[0259] Y는 산소, 황 및 NR<sup>a</sup>로부터 선택되고; 그리고

[0260] q는 0, 1 또는 2이다.

[0261] 식 (III)의 화합물은 하기 단계로 제조될 수 있다:

[0262] (a) 식 (IB)의 화합물을



**IB**

[0263]

[0264] Cy<sup>2</sup>-H로 처리하여(예를 들면, 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction) 이용) 원하는 식 (III)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 생성하고, 여기서

[0265] R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>는 앞서 식 (IB)의 화합물에서 정의한 바와 같고;

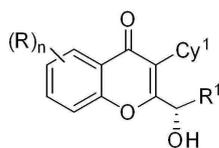
[0266] Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0267] L<sub>1</sub>은 결부되고; 그리고

[0268] (b) 임의로 식 (III)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0269] 식 (III)의 화합물은 하기 단계들로 제조될 수 있다:

[0270] (a) 식 (IB)의 화합물을

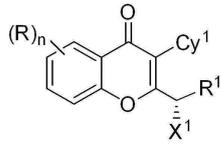


**IB**

[0271]

[0272] 염기의 존재 하에서 인 할라이드 또는 메실 클로라이드(또는 다른 메실 할라이드)로 처리하여 식 (8b)의 화합물

을 수득하는 단계; 및



**8b**

[0273]

[0274] 여기서 X<sup>1</sup>은 할로젠 또는 -O-메실(예를 들면, -O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)이고,

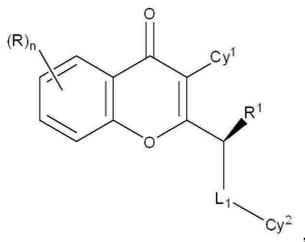
[0275] (b) 염기의 존재 하에서 식 (8b)의 화합물과 Cy<sup>2</sup>-H를 염기 존재 하에서 반응시켜 원하는 식 (III)의 화합물 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그를 수득하는 단계, 여기서

[0276] Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고

[0277] L<sub>1</sub>은 결부되고; 그리고

[0278] (c) 임의로 식 (III)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0279] 또 다른 구현에는 식 (IV)의 PI3K 억제제,



[0280]

[0281] (IV)

[0282] 또는 그의 호변체, 그의 N-옥사이드, 그의 약학적으로 허용가능한 에스터, 그의 프로드러그, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 식 (IB)의 화합물의 용도를 제공하고, 여기서

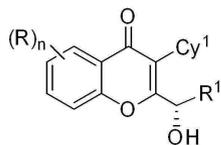
[0283] R, R<sup>1</sup>, n 및 Cy<sup>1</sup>은 식 (IB)에서 언급한 바와 같으며;

[0284] Cy<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고

[0285] L<sub>1</sub>은 NH이다.

[0286] 식 (IV)의 화합물은 하기 단계로 제조될 수 있다:

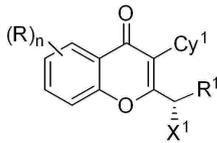
[0287] (a) 식 (IB)의 화합물을,



**IB**

[0288]

[0289] 인 할라이드 또는 메실 클로라이드(또는 다른 메실 할라이드)로 처리하여 식 (8b)의 화합물을 수득하는 단계;



8b

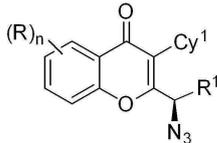
[0290]

[0291]

여기서 X<sup>1</sup>은 할로겐 또는 -O-메실이고,

[0292]

(b) 식 (8b)의 화합물을 전환하여 식 (9b)의 화합물을 수득하는 단계;



9b

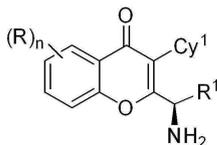
[0293]

[0294]

(예를 들면, 식 (8b)의 화합물을 소듐 아자이드로 처리)

[0295]

(c) 식 (9b)의 화합물을 전환하여 식 (10b)의 화합물을 수득하는 단계;



10b

[0296]

[0297]

(예를 들면, 식 (8b)의 화합물을 트리페닐 포스핀으로 처리)

[0298]

(d) 염기의 존재 하에서 식 (10b)의 화합물과 식 Cy<sup>2</sup>-Lg의 화합물을 커플링하여 원하는 식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0299]

여기서 Lg는 이탈기이고,

[0300]

(e) 임의로 식 (IV)의 화합물을 그의 염으로 전환하는 단계.

[0301]

바람직한 일 구현예에서, 식 6의 화합물과 식 A 또는 식 B의 화합물의 커플링 반응은 N-[디메틸아미노]-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸 메탄 아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드 (HATU) 존재 하에서 수행된다.

[0302]

식 7a, 7b, 7aa, 7ab, 7ba, 및 7bb의 화합물과 같은 보호기들은 염화 알루미늄, 보론 트리브로마이드, 또는 이들의 조합과 같은 적절한 탈보호제를 사용하여 제거될 수 있다. 임의로 탈보호는 수소화 반응 등을 포함한 적절한 탈보호제를 사용하여 수행될 수 있다.

[0303]

또 다른 구현예는, (a) 식 (I) 또는 식 (II)의 PI3K 억제제 또는 그들의 염, 및 (b) 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물 또는 그들의 염을 포함하는 조성물(예를 들면, 약제학적 조성물)이다. 일 구현예에서, 조성물은 총 성분 (a) 및 (b) 기준으로 적어도 약 99.5중량%의 PI3K 억제제를 포함하고, 최대 0.5중량%의 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 최대 0.2중량% 또는 0.1중량%의 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물을 포함한다. 약제학적 조성물은 예를 들면 정제 또는 캡슐일 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0304]

별도의 언급이 없는 한 여기서 사용되는 용어는 하기 정의에 따른다. 여기서 정의된 더 많은 그룹들은 임의로 치환될 수 있다. 정의된 치환기들은 예시적인 것이고 명세서에서 정의된 그 밖의 치환기들을 한정하는 것은 아니다.

- [0305] "알킬(alkyl)" 용어는 탄소 및 수소 원자만을 포함하고, 불포화되지 않고, 하나 내지 여덟 개의 탄소원자를 가지며, 단일 결합으로 분자 사이에 결합된 직쇄 또는 분지쇄인 탄화수소 사슬 라이칼을 언급한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), n-부틸, n-펜틸, 및 1-디메틸에틸(t-부틸)이 있다.
- [0306] "알케닐(alkenyl)" 용어는 2 내지 10의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄인 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 그룹을 언급하고, 예를 들면, 에틸렌, 1-프로펜, 2-프로펜 (알릴), 이소-프로펜, 2-메틸-1-프로펜, 1-부텐, 및 2-부텐이 있다.
- [0307] "알키닐(alkynyl)" 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하고 2 내지 최대 12의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 하이드로카빌 라디칼을 언급하고, (2 내지 최대 10의 탄소 원자를 갖는 라디칼이 바람직함) 예를 들면, 에틸, 프로핀, 및 부틴이 있다.
- [0308] "알콕시(alkoxy)" 용어는 앞서 정의된 바와 같이 분자 사이에 산소 원자로 결합된 알킬, 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬 그룹에 적용한다. "치환된 알콕시" 용어는 알킬 구성이 치환된 (예를 들면, -O-(치환된 알킬)) 알콕시 그룹을 언급하고, 여기서 "치환된 알킬"은 "알킬"에서 정의한 바와 같다. 예를 들면 "알콕시"는 1 내지 8의 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄, 시클릭 배열 및 이들의 조합인, 산소 원자로 모핵(main structure)에 결합된 -O-알킬 그룹을 언급한다. 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 및 시클로헥실옥시가 있다.
- [0309] "시클로알킬(cycloalkyl)" 용어는 시크로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실과 같은 3 내지 약 12의 탄소 원자를 포함하는 비-방향족 단일 또는 다고리 구조를 적용한다. 예를 들면, 다고리 시클로알킬 그룹은 퍼히드로나프틸(perhydronaphthyl), 아다만틸(adamantyl) 및 노보닐(norbornyl) 그룹, 브릿지된 시클로 그룹, 및 스피로바이시클릭 그룹이 있고 더 구체적인 예는 스피로 (4,4)논-2-일이 있다.
- [0310] "시클로알킬알킬(cycloalkylalkyl)"은 시클로프로필메틸, 시클로부틸에틸, 및 시클로펜틸에틸과 같이, 임의 탄소를 모핵과 연결된 알킬 그룹에 직접 결합하여 안정한 구조를 가지는 3 내지 최대 8의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 포함하는 시클릭 고리를 언급한다.
- [0311] "시클로알케닐(cycloalkenyl)"은 시클로프로펜, 시클로부텐 및 시클로펜텐과 같이, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 3 내지 최대 8의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 포함하는 시클릭 고리를 언급한다. "시클로알케닐알킬" 용어는 임의 탄소를 모핵과 연결된 알킬 그룹에 직접 결합하여 안정한 구조를 가지는 시클로알케닐 그룹을 언급한다.
- [0312] "아릴(aryl)" 용어는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 및 비페닐과 같이 6 내지 최대 20의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼을 언급한다.
- [0313] "아릴알킬(arylalkyl)" 용어는, 예를 들면 -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 등과 같이 앞서 정의된 알킬기에 직접 결합된 아릴기를 언급한다.
- [0314] "헤테로시클릭 고리(heterocyclic ring)" 용어는 탄소 원자와, 수소, 인, 산소 및 황에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자로 이루어진 비-방향족 3-15 원고리 라디칼을 언급한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로시클릭 고리 라디칼은 모노-, 바이-, 트리- 또는 테트라- 시클릭 고리 구조로서 퓨즈(fused)되거나, 브릿지(bridged) 또는 스피로(spiro) 고리 구조를 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 고리 라디칼에서 질소, 인, 탄소, 산소 또는 황 원자는 임의로 다양한 산화 상태로 산화될 수 있다. 또한, 질소 원자는 임의로 사중결합을 할 수 있다. 헤테로시클릭 고리 라디칼은 헤테로원자 또는 탄소원자로 모핵에 결합하여 안정한 구조를 가질 수 있다.
- [0315] "헤테로시클릴(heterocyclyl)" 용어는 앞서 정의한 헤테로시클릭 고리 라디칼을 언급한다. 헤테로시클릭 고리 라디칼은 헤테로원자 또는 탄소원자로 모핵에 결합하여 안정한 구조를 가질 수 있다.
- [0316] "헤테로시클릴알킬(heterocyclylalkyl)" 용어는 앞서 정의된 바와 같이 알킬 그룹에 직접 결합된 헤테로시클릭 고리 라디칼을 언급한다. 헤테로시클릴알킬 라디칼은 알킬 그룹의 탄소 원자로 모핵에 결합하여 안정한 구조를 가질 수 있다. 그러한 헤테로시클릴알킬 라디칼의 예는 디옥소아닐, 티에닐 [1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀린, 이미다졸리닐(imidazolynyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl), 이소옥사졸리디닐(isoxazolidinyl), 모폴리닐(morpholinyl), 옥타히드로인돌릴(octahydroindolyl), 옥타히드로이소인돌릴(octahydroisindolyl), 2-옥소피페라지닐(2-oxopiperazinyl), 2-옥소피페리디닐(2-oxopiperidinyl), 2-옥소피롤리디닐(2-oxopyrrolidinyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 피페리디닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐(piperidonyl), 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐(quinuclidinyl), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 테트라히드로푸릴, 트리티아닐(trithianyl), 테트라히드로푸라닐, 티오모폴리닐(thiomorpholinyl), 티아모폴리닐

(thiamorpholinyl), 1-옥소-티아모폴리닐 및 1,1-디옥소-티아모폴리닐이 있으나 이에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0317]

"헤테로아릴(heteroaryl)" 용어는 고리에 N, O, 및 S으로부터 선택된 하나 또는 둘의 헤테로 원자를 갖는 임의로 치환된 5-14 원 방향족 고리를 언급한다. 헤테로아릴은 모노(mono)-, 바이(bi)- 또는 트리(tri)- 시클릭 고리 구조일 수 있다. 그러한 "헤테로시클릭 고리" 또는 "헤테로아릴" 라디칼의 예는 옥사졸일, 티아졸리미다졸릴, 피롤릴(pyrrolyl), 퓨라닐(furanyl), 피리디닐(pyridinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 벤조퓨라닐(benzofuranyl), 인돌릴(indolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 카바졸릴(carbazolyl), 퀴놀릴(quinolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 아제티디닐(azetidiny), 아크리디닐(acridinyl), 벤조디옥솔릴(benzodioxolyl), 벤조디옥사닐(benzodioxanyl), 벤조퓨라닐(benzofuranyl), 카바졸릴(carbazolyl), 시놀리닐(cinnolinyl), 디옥솔라닐(dioxolanyl), 인돌리지닐(indoliziny), 나프티리디닐(naphthyridinyl), 퍼히드로아제피닐(perhydroazepinyl), 페나지닐(phenazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 페노옥사지닐(phenoxazinyl), 프탈라지닐(phthalazinyl), 프테리디닐(pteridinyl), 퓨리닐(purinyl), 퀴나졸리닐(quinazoliny), 퀴노옥살리닐(quinoxaliny), 테트라조일, 테트라히드로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐(azepinyl), 4-피페리돈일(4-piperidonyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 옥사졸리닐(oxazoliny), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 트리아졸릴(triazolyl), 인다닐(indanyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 이소옥사졸리디닐(isoxazolidinyl), 모폴리닐(morpholinyl), 티아졸리닐(thiazoliny), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 퀴누클리디닐(quinuclidinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 인돌리닐(indoliny), 이소인돌리닐(isoindoliny), 옥타히드로인돌릴(octahydroindolyl), 옥타히드로이소인돌릴(octahydroisoindolyl), 데카히드로이소퀴놀릴(decahydroisoquinolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 벤조피라닐(benzopyranyl), 테트라히드로퓨릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐(thienyl), 벤조티에닐(benzothiényl), 티아모폴리닐(thiamorpholinyl), 티아모폴리닐 술폰사이드, 티아모폴리닐 술폰, 디옥사포스포라닐(dioxaphospholanyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 크로마닐(chromanyl), 및 이소크로마닐이 있으나 이에 의해 한정되는 것은 아니다. 헤테로아릴 고리 라디칼은 헤테로 원자 또는 탄소 원자로 모핵에 결합하여 안정한 구조를 가질 수 있다. "치환된 헤테로아릴" 용어는 피리디닐 N-옥사이드와 같은 하나 또는 둘의 산화 치환체가 치환된 고리 구조를 포함할 수 있다.

[0318]

"헤테로아릴알킬(heteroarylalkyl)" 용어는 앞서 정의된 바와 같이 알킬 그룹에 직접 결합된 헤테로아릴 고리 라디칼을 언급한다. 헤테로아릴알킬 라디칼은 알킬 그룹에서 탄소 원자로 모핵에 결합하여 안정한 구조를 가질 수 있다.

[0319]

"시클릭 고리(cyclic ring)" 용어는 3 내지 10의 탄소 원자를 포함하는 시클릭 고리를 언급한다.

[0320]

"치환된(substituted)" 용어는 달리 설명하지 않는 한 하기 나열한 치환체 중 어느 하나 또는 어느 조합으로 된 치환을 언급한다: 수소, 히드록시, 할로젠, 카복실, 시아노, 니트로, 옥소(=O), 티오(=S), 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환된 헤테로시클릭알킬 고리, 치환 또는 비치환된 구아니딘,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xCONR^xR^y$ ,  $-N(R^x)SOR^x$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y-$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^xR^y$ ,  $-SONR^xR^y$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-OR^xC(O)OR^x$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xNR^yC(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xC(O)R^y$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , 및  $-ONO_2$  중에서 선택되고, 여기서  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭알킬 고리, 또는 치환된 헤테로시클릭알킬 고리일 수 있고, 또는  $R^x$ ,  $R^y$  및  $R^z$  중 두개는 치환 또는 비치환된, 포화 또

는 불포화된 3-14원 고리를 형성하기 위해 이어질 수 있고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 산소, NR<sup>x</sup> (예를 들면, R<sup>x</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬일 수 있음) 또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 치환 또는 치환체들의 조합은 바람직하게 안정적 또는 화학적으로 가능한 화학물의 형성 결과이다. 여기서 사용되는 안정 용어는 약제학적 조성물로 제조, 탐지 및 바람직하게는 이들의 회복, 정제 및 혼합하기 위한 조건에 노출되었을 때, 실질적으로 대체될 수 없는 화합물 또는 구조를 언급한다. 앞서 언급된 "치환된" 그룹에서 치환체들은 더 이상 치환될 수 없다. 예를 들면, "치환된 알킬"에서 치환체는 "치환된 아릴"인 경우 "치환된 아릴"에서 치환체는 "치환된 알케닐"일 수 없다.

[0321] "할로(halo)", "할라이드(halide)", 또는 대체적으로 "할로겐(halogen)"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 또는 그 이상의 할로 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예를 들면, "플루오로 알킬" 및 "플루오로 알콕시" 용어는 각각 독립적으로 할로가 플루오린인 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 포함한다.

[0322] "보호기" 또는 "Pg" 용어는 특정 작용기를 억제하거나 보호하기 위해 사용된 치환체를 언급한다. 화합물의 다른 작용기는 반응성을 유지할 수 있다. 예를 들면, "아미노-보호기"는 화합물에서 아미노기의 작용을 억제 또는 보호하기 위해 아미노기에 결합된 치환체이다. 적절한 아미노-보호기는 아세틸, 트리플루오로 아세틸, t-부톡시카보닐 (BOC), 벤질옥시카보닐 (CBz) 및 9-플루오렌일 메틸옥시카보닐 (Fmoc)이 있으나 이에 의해 한정되는 것은 아니다. 유사하게, "히드록시-보호기"는 히드록시 작용을 억제 또는 보호하는 히드록시기의 치환체이다. 적절한 히드록시-보호기는 아세틸 및 실릴이 있으나 이에 의해 한정되는 것은 아니다. "카복시-보호기"는 카복시 작용을 억제 또는 보호하는 카복시기의 치환체이다. 적절한 카복시-보호기는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐술포닐)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸 및 니트로에틸이 있으나 이에 의해 한정되는 것은 아니다. 보호기 및 그의 용도의 상세한 설명은 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991에 기재되어 있다.

[0323] 본 명세서에 기재된 화합물의 일부는 하나 또는 둘의 비대칭 중심을 포함하고 거울상체, 부분입체이성질체 및 (R)- 또는 (S)-로서 입체화학적으로 정의될 수 있는 그 밖의 입체이성질 형태를 가질 수 있다. 본 화학체 (chemical entities), 약학적 조성물 및 방법은 라세믹체, 광학적 순도 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 중간체 혼합물의 비-한정 예는 10:90, 13:87, 17:83, 20:80, 또는 22:78 비의 이성질체 혼합물을 포함한다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 카이랄 신티온 (synthon) 또는 카이랄제를 사용하여 종래의 방법으로 준비할 수 있다. 여기에 기재된 화합물이 올레핀 이중결합 또는 그 밖의 비대칭 중심을 포함하는 경우, 달리 설명하지 않는 한, E 및 Z 형태를 모두 포함하는 화합물인 것을 목적으로 한다.

[0324] "호변체(tautomers)" 용어는 이성질체 상호간에 쉽게 전환 가능한 것을 특징으로하는 화합물을 언급한다. 이 이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다. "호변체"는 구조적으로 호변이성화(Tautomerization)에 의해 전회되는 독특한 이성질체이다. "호변이성화"는 이성질체화의 한 형태이고 산-염기 화학 하위 집합으로 간주되는 양성자성 호변이성화 또는 양성자-이동 호변이성화를 포함한다. "양성자성 호변이성화(Prototropic tautomerization)" 또는 "양성자-이동 호변이성화(proton-shift tautomerization)"는 결합 순서의 변화, 인접한 이중결합과 단일결합의 변환을 포함한다. 호변이성화가 가능한 경우 (예를 들면, 용액에서), 호변체들간의 화학평형이 이루어질 수 있다. 호변이성화의 한 예는 케토-엔올 호변이성화이다. 케토-엔올 호변이성화의 구체적인 예는 펜탄-2,4-디온 및 4-히드록시펜탄-3-엔-2-온 호변체들간의 상호전환이다. 호변이성화의 한 예는 페놀-케토 호변이성화이다. 페놀-케토 호변이성화의 구체적인 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 호변체들간의 상호전환이다.

[0325] "이탈기 또는 이탈 원자"는 반응 조건하에서 출발 물질에서 나와 특정 위치에서 반응을 진행하는 어느 그룹 또는 원자이다. 적절한 예는, 달리 설명하지 않는 한, 할로겐 원자 및 메실옥시, p-니트로벤젠술포닐옥시 및 토실옥시 그룹이 있다.

[0326] "프로드러그(prodrug)" 용어는 인체 내에서 정상적인 대사과정을 통해 활성 형태로 변환하는 화합물의 전구체 (예를 들면, 비활성 전구체)를 언급한다. 프로드러그의 설계는 Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996)에 기재되어 있다. 상세한 설명은 Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, and in Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)에 개시되어 있다. 프로드러그는, 예를 들면 에스터나 아미드 결합의 가수분해를 통해 생성물에 작용기를

부과함으로써 약리학적으로 활성 형태로 전환할 수 있다. 프로드러그는 내인성 화합물과 반응하도록 설계되어 수용성 복합체를 형성하여, 예를 들면 순환 반감기가 증가된 약학적 특성을 향상시킬 수 있다. 또한 대체적으로 프로드러그는 작용기에서 예를 들면, 글루크론산, 술페이트, 글루타티온, 아미노산 또는 아세테이트와 공유 변형을 하도록 설계될 수 있다. 생성 복합체는 우린(urine)에서 비활성이고 분비될 수 있다. 모 화합물(parent compound)보다 더 강력하게 렌더링될 수 있다. 고분자 중량 복합체는 담즙에서 분비되고, 효소 절단을 대상으로 하고, 순환계로 다시 방출되어, 효과적으로 처음 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0327] "에스터(ester)" 용어는 산과 알코올의 물 제거 반응으로 형성된 화합물이다. 에스터는 일반 식 RCOOR'으로 표시될 수 있다.

[0328] 프로드러그 및 에스터는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것을 목적으로 한다.

[0329] 추가적으로 본 발명은 하나 또는 두 개의 동위원소 차이만이 있는, 예를 들면 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 탄소 원자를 중성자수가 더 많은 <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C-로 대체된 화합물을 또한 포함한다.

[0330] 본 발명의 화합물은 하나 또는 두 개의 원자가 동위원소일 수 있다. 예를 들면, 화합물은 삼중수소 (<sup>3</sup>H), 아이오딘-125 (<sup>125</sup>I) 또는 탄소-14 (<sup>14</sup>C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 동위원소를 가진 모든 화합물은 방사성 여부에 관계없이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

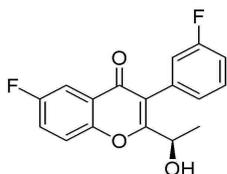
[0331] 본 발명의 일부인 약학적으로 허용 가능한 염은 하기와 같은 염에서 유래된 염을 포함한다: Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, 및 Mn와 같은 무기 염; N,N'-디아세틸에틸렌디아민, 글루카민(glucamine), 트리에틸아민, 콜린(choline), 수산화물, 디클로헥실아민, 메트포민(metformin), 벤질아민, 트리아릴아민 및 티아민(thiamine)과 같은 유기염; 알킬페닐아민, 글리시놀(glycinol) 및 페닐 글리시놀과 같은 카이랄 염; 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 히드록시 프롤린, 히스티딘, 오미딘(omithine), 리신, 아르기닌 및 세린과 같은 천연 아미노산; MeI 및 (Me)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 와 같은 알킬 할라이드, 알킬 술페이트를 갖는 사차 암모늄 염; D-이성질체 또는 치환된 아미노산과 같은 비천연 아미노산; 구아니딘; 및 치환된 구아니딘으로 치환체는 니트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염에서 선택된다. 염은 하기 나열된 산 부가 염을 적절히 포함할 수 있다: 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 히드로할라이드, 아세테이트, 탈트레이트, 말레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 팔모에이트, 메탄술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 벤젠술포네이트, 아스코르브베이트, 글리세로포스페이트 및 케토글루타레이트.

[0332] **실현**

[0333] 본 발명의 실시 및 적용을 하기에 상세히 설명한다. 그러나 본 발명이 이에 의해 한정되는 것은 아니다. 하기 실시예에서, 달리 설명하지 않는 한, 단일 카이랄 중심을 갖는 분자는 라세믹 혼합물로서 존재한다. 달리 설명하지 않는 한, 둘 또는 그 이상의 카이랄 중심을 갖는 분자는 부분입체이성질체의 라세믹 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상체/부분입체이성질체는 당해 기술분야에서 알려진 방법에 따라 얻어질 수 있다.

[0334] **실시예 1**

[0335] **(R)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온**



[0336] **단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시) 에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온:** 염화메틸렌 (110ml)에 녹인 1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-(3-플루오로페닐) 에탄올 (11g, 44.31mmol)에, HATU (33.7g, 88.63mmol) 및 (R)-벤질옥시프로피온산 (9.58g, 53.17mmol)을 가하여 10분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (67ml, 478mmol)을 적가하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각(quench)시키고 염화메틸렌

(2x250ml)으로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(10.9g, 63%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.85 (dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.99-7.89 (m, 2H), 4.50-4.31 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). Mass: 392.9(M<sup>+</sup>).

[0338]

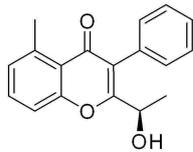
**단계 2: (R)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크로멘-4-온:** 0 ° C로 냉각된 염화메틸렌 (110ml)에 녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 (10.5g, 26.69mmol)에, 무수 염화 알루미늄 (5.35g, 40.03mmol)을 적가하면서 1시간 동안 교반하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석액 HCl (10ml)로 냉각시키고 염화메틸렌 (2x50ml)으로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(6.5g, 81%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.86 (dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 3H), 4.76 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.55(d, *J* = 6.6 Hz, 3H). Mass: 303.2(M<sup>+</sup> + 1). 순도: 99.78%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> 0.287 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). 거울상 잉여(ee): 97.74%, 후반 용리 이성질체 농축(enriched in the late eluting isomer) (체류 시간(retention time): 10.93 분) chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정.

[0339]

**실시예 2**

[0340]

**(R)-2-(1-히드록시에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온**



[0341]

[0342]

**단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** 염화메틸렌 (4 ml)에 녹인 1-(2-히드록시-6-메틸페닐)-2-페닐에탄온 (0.400 g, 1.76 mmol)에, R(+)-벤질옥시프로피온산 (0.382 g, 2.12 mmol) 및 HATU (2.01 g, 5.30 mmol)를 가하고 이어서 트리에틸아민 (2.6 ml, 19.08 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20시간 후, 반응 혼합물을 물로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조 및 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(0.080 g, 12%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.13 (m, 12H), 4.47 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.54(d, *J* = 6.5 Hz, 3H). Mass: 370.9(M<sup>+</sup>).

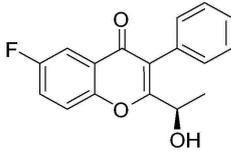
[0343]

**단계 2: (R)-2-(1-히드록시에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** -78 ° C에서 염화메틸렌 (8.0 ml)에 녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-5-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온 (0.850 g, 2.29 mmol)에 보론 트리브로마이드 (0.78 ml, 1M in 염화메틸렌, 4.58 mmol)를 천천히 가하고 4시간 동안 유지하였다. 반응물을 -78 ° C에서 2N HCl (50 ml)로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조 및 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(0.200 g, 31%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 6H), 7.13 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 4.71 (q, *J* = 6.6Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.53(d, *J* = 6.6Hz, 3H). Mass: 280.8(M<sup>+</sup>).

[0344]

**실시예 3**

[0345] (R)-6-플루오로-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온



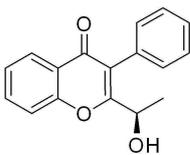
[0346]

[0347] **단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** 염화메틸렌 (15 ml)에 녹인 1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-페닐에탄온 (2.00 g, 8.68 mmol)에 HATU (6.60 g, 17.36 mmol) 및 R-(+)-2-벤질옥시프로피온산 (1.87 g, 10.42 mmol)을 가하고 10분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (13.0 ml, 93.7 mmol)을 적가하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각시키고, 염화메틸렌 (2x250ml)으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(0.634 g, 19%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.87 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 7H), 4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Mass: 375.0(M<sup>+</sup>).

[0348] **단계 2: (R)-6-플루오로-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** 0 ° C로 냉각된 염화메틸렌 (6 ml)에 녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온 (0.63 g, 1.68 mmol)에 염화알루미늄 (0.330 g, 2.52 mmol)을 적가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl 용액으로 냉각시키고, 염화메틸렌으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물 (0.348 g, 73%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 5.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Mass: 285.2(M<sup>+</sup>+1). 순도: 86.82%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.18 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). 거울상 잉여(ee): 97.8%, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간 (retention time): 11.39 분) chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정.

[0349] 실시예 4

[0350] (R)-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온



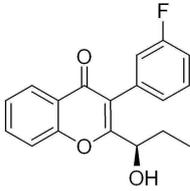
[0351]

[0352] **단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** 실시예 3의 단계 1에 따른 방법으로 1-(2-히드록시페닐)-2-페닐에탄온 (2.40 g, 11.30 mmol), 염화메틸렌 (30 ml), HATU (8.60 g, 22.60 mmol), R-(+)-2-벤질옥시프로피온산 (2.44 g, 13.56 mmol) 및 다음 단계에서 사용될 트리에틸아민 (17.0 ml, 122.11 mmol)으로부터 노란색 고체 (1.50 g, 37%)로서 목적 화합물을 얻었다.

[0353] **단계 2: (R)-2-(1-히드록시에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온:** 실시예 3의 단계 2에 따른 방법으로 0 ° C로 냉각된 염화메틸렌 (15 ml)에 녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온 (1.50 g, 4.20 mmol) 및 염화알루미늄 (0.843 g, 6.30 mmol)으로부터 노란색 고체 (0.650 g, 58%)로서 목적 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.24 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 4.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H). Mass: 267.0(M<sup>+</sup>). 순도: 98.28%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 6.53 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). 거울상 잉여(ee): 92.2%, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간 (retention time): 10.38 분) chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정.

[0354] 실시예 5

[0355] (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시프로필)-4H-크롬멘-4-온



[0356]

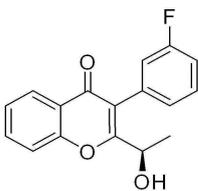
[0357] **단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬멘-4-온:** 실시예 3의 단계 1에 따른 방법으로 2-(3-플루오로페닐)-1-(2-히드록시페닐)에탄온 (2.15 g, 9.36 mmol), 염화메틸렌 (20 ml), HATU (4.27 g, 11.23 mmol), R-(+)-2-벤질옥시뷰티릭산 (2.00 g, 10.29 mmol) 및 트리에틸아민 (14.0 ml, 101.1 mmol)으로부터 노란색 고체 (1.65 g, 45%)로서 목적 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.24 (dd, *J* = 7.9,1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.1,1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3,0.4 Hz, 1H), 7.44-7.06 (m, 10H), 4.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.8,6.2 Hz, 1H), 2.17-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). Mass: 389.0(M<sup>+</sup>).

[0358]

**단계 2: (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시프로필)-4H-크롬멘-4-온:** 실시예 3의 단계 2에 따른 방법으로 0 ° C로 냉각된 염화메틸렌 (15 ml)에 녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬멘-4-온 (1.50 g, 3.86 mmol) 및 염화 알루미늄 (1.00 g, 7.72 mmol)으로부터 노란색 고체 (0.552 g, 48%)로서 목적 화합물을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (m, , 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4,0.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12-7.01(m,3H), 4.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.94 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). Mass: (299.0(M<sup>+</sup>). 순도:96.93%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -14.73 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). 거울상 잉여(ee): 85.92%, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간(retention time): 8.57 분) chiralpak AS-3R column사 HPLC로 측정.

[0359] 실시예 6

[0360] (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬멘-4-온



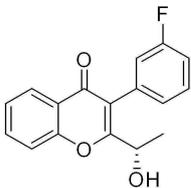
[0361]

[0362] **단계 1: (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬멘-4-온:** 염화메틸렌 (75 ml)에 녹인 2-(3-플루오로페닐)-1-(2-히드록시페닐)에탄온 (10.0 g, 43.43 mmol)에, HATU (33.0 g, 86.86 mmol) 및 R-(+)-2-벤질옥시 프로피온산 (9.39 g, 52.12 mmol)을 가하고 10분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (65.4 ml, 0.469 mol)을 적가 하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각시키고 염화메틸렌으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(9.0 g, 55%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.23 (dd, *J* = 7.9,1.2 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 7.09 (dt, *J* = 8.6,1.7 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0363] **단계 2: (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬멘-4-온:** -78 °C로 냉각된 염화메틸렌 (50 ml)에

녹인 (R)-2-(1-(벤질옥시)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬렌-4-온 (5.0 g, 13.35 mmol)에 보론 트리브로마이드 (염화메틸렌 1M에, 36.5 ml, 0.145 mmol)을 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl로 냉각시키고 염화메틸렌으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조 및 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 (R)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬렌-4-온 (3.05 g, 80%) 수득. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.24 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 3H), 4.71 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Mass: 284.9(M<sup>+</sup>). 순도: 99.73%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.605 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). 거울상 잉여(ee): 95.2%, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간(retention time): 10.19 min.) chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정.

**실시예 7**



**단계-1: (S)-1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크롬렌-2-일)에틸 4-클로로벤조에이트:** THF (20ml)에 녹인 실시예 6 (2.00 g, 7.03 mmol) 용액에, 4-클로로벤조산 (1.10 g, 2.15 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.70 g, 10.55 mmol)을 가하고 45 ° C로 가열 한 후 디이소프로필아조디카복실레이트 (2.0 ml, 10.55 mmol)를 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류, 농축하고 잔여물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물(2.35 g, 79 %) 수득하여 다음 단계에서 정제 없이 사용.

**단계-2: (S)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬렌-4-온:** 메탄올(20 ml)에 녹인 (R)-11-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크롬렌-2-일)에틸 4-클로로벤조에이트 (2.35 g, 5.55 mmol)에 탄산칼륨 (0.384 g, 2.77 mmol)을 0 ° C에서 가하였다. 30분 후 메탄올을 농축시키고 2N HCl로 냉각한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 백색에 가까운 고체로서 (S)-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬렌-4-온 (1.15 g, 73%) 수득. 거울상 잉여(ee): 95.2%, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간(retention time): 8.75 분) chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정.

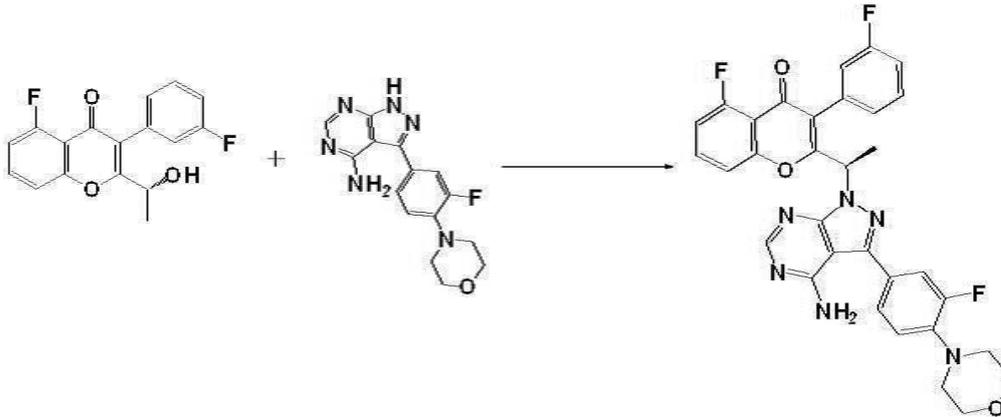
본 발명의 다양한 실시예를 더욱 이해하고 증명하기 위하여, 하기에서 본 발명의 이용 및/또는 수행한 적용예를 제공한다.

**적용예 1**

**(R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-모폴리노페닐)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬렌-4-온**

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 59에 기재된 바에 따랐다. THF (2 ml)에 녹인 3-(3-플루오로-4-모폴리노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.080 g, 0.254 mmol)에, 트리스(4-메톡시 페닐)포스핀 (0.134 g, 0.381 mmol) 및 디이소프로필아조디카복실레이트 (0.07 ml, 0.381 mmol)를 가하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 (-)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬렌-4-온 (0.077 g, 0.254 mmol)을 가하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 메탄올로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 염화메틸렌으로 백색에 가까운 고체로서 목적 화합물 수득. MP: 242-245 ° C. 거울상 잉여(ee): 96.21%.

Mass: 599.1 ( $M^+ + 1$ ).



[0372]

[0373]

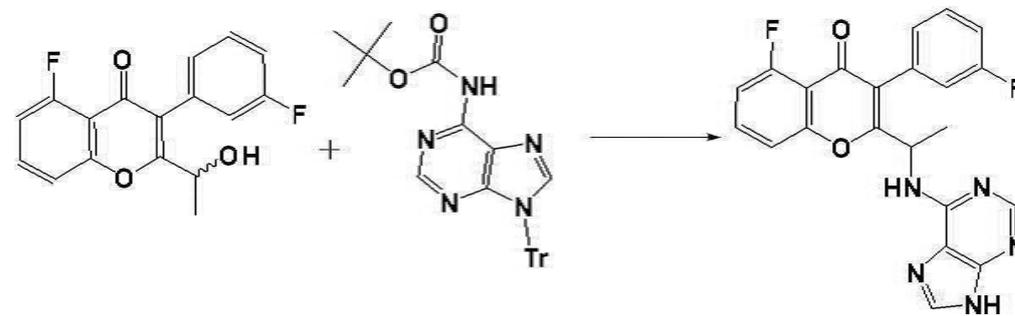
적용예 2

[0374]

(+)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬멘-4-온

[0375]

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 68에 기재된 바에 따랐다. 적용예 1의 방법과 유사한 제조방법으로 t-부틸 9-트리일-9H-퓨린-6-일카바메이트 (0.235 g, 0.494 mmol), (-)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬멘-4-온 (0.150 g, 0.494 mmol), 트리페닐포스핀 (0.194 g, 0.741 mmol), THF (8 ml) 및 디이소프로필아조디카복실레이트 (0.15 ml, 0.749 mmol)으로부터 적용 후, 트리플루오로아세트산 (1.8 ml) 및 염화메틸렌 (5 ml)으로 중간체를 절단하여 백색에 가까운 고체인 목적 화합물을 얻었다. MP: 194-197 °C. 거울상 잉여(ee): 99.62%.  $[\alpha]_D^{25}$  142.00 (c=1, CHCl<sub>3</sub>). Mass: 420.1 ( $M^+ + 1$ ).



[0376]

[0377]

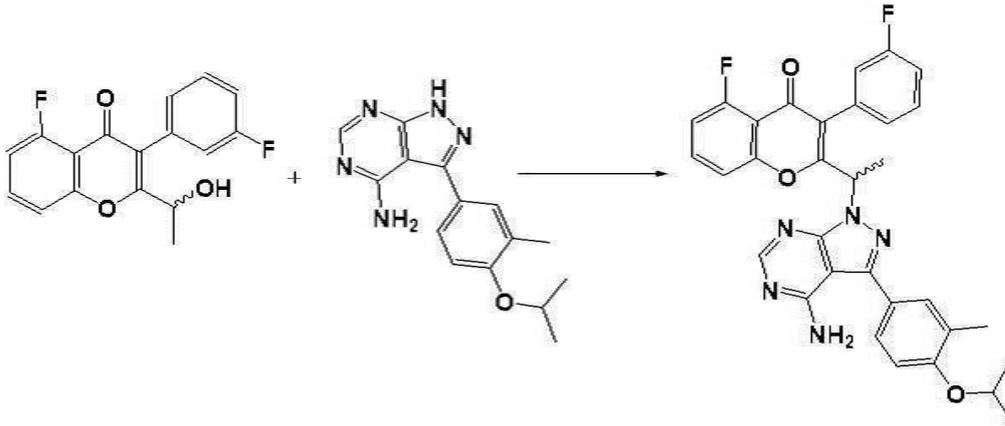
적용예 3

[0378]

(+)-2-(1-(4-아미노-3-(4-이소프로필-3-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬멘-4-온

[0379]

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 114에 기재된 바에 따랐다. 적용예 1의 방법과 유사한 제조방법으로 3-(4-이소프로필-3-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.150 g, 0.529 mmol), (-)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬멘-4-온 (0.145 g, 0.481 mmol), 트리-4-메톡시트리페닐포스핀 (0.254 g, 0.721 mmol), THF (3 ml) 및 디이소프로필아조디카복실레이트 (0.14 ml, 0.721 mmol)으로부터 백색에 가까운 고체인 목적 화합물을 얻었다. MP: 217-220 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDC13, 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (dt, J=8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.92 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.07 (q, J=7.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (quintet, J=6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 6H). 거울상 잉여(ee): 100% chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간(retention time): 9.36 분)  $[\alpha]_D^{25}$  176.04 (c=1, CHCl<sub>3</sub>).



[0380]

[0381]

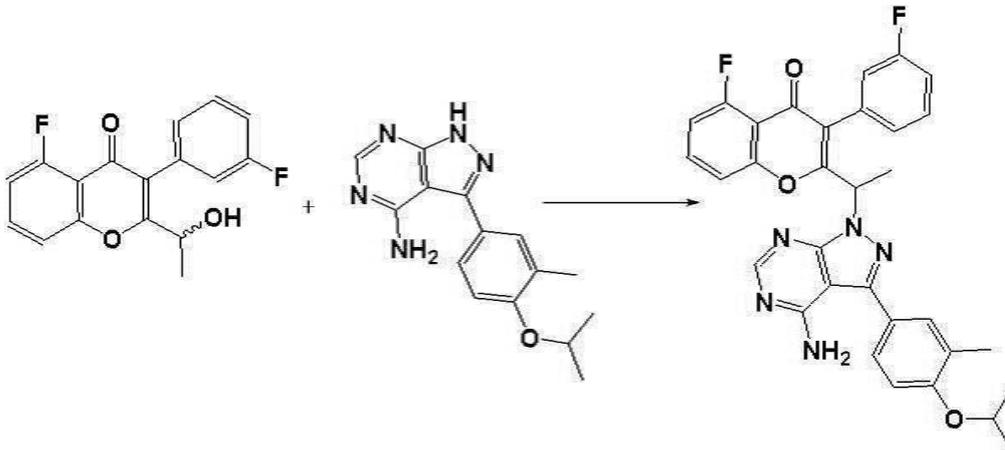
적용예 4

[0382]

(-) 2-(1-(4-아미노-3-(4-이소프로필-3-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온

[0383]

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 115에 기재된 바에 따랐다. 적용예 1의 방법과 유사한 제조방법으로 반응물을 3-(4-이소프로필-3-메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.128 g, 0.453 mmol), (+)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬텐-4-온 (0.125 g, 0.412 mmol), 트리-4-메톡시트리페닐 포스핀 (0.217 g, 0.618 mmol), THF (3 ml) 및 디이소프로필아조디카복실레이트 (0.12 ml, 0.618 mmol)으로 백색에 가까운 고체인 목적 화합물을 얻었다. MP: 221-224 °C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDC1<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (dt, J=8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.92 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.05 (q, J=7.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (quintet, J=6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.0 Hz, 6H). 거울상 잉여(ee): 99.6% chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정, 후반 용리 이성질체 농축 (채류 시간(retention time)=11.43 분) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -183.59 (c=1, CHCl<sub>3</sub>).



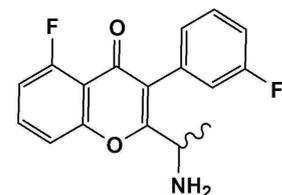
[0384]

[0385]

적용예 5

[0386]

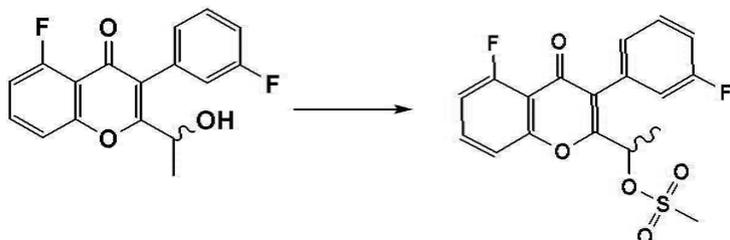
(S)/(R)-2-(1-aminoethyl)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온



[0387]

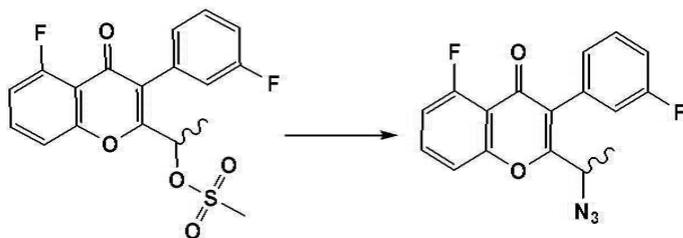
[0388] 상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 141-143에 기재된 바에 따랐다.

[0389] **단계-1:** (S)/(R)-1-(5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크롬텐-2-일)에틸메탄술폰산염: 염화메틸렌 (16 ml) 및 트리에틸아민 (1.10 ml, 7.91 mmol)에 녹인 (+)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-히드록시에틸)-4H-크롬텐-4-온 (0.800 g, 2.63 mmol)의 차가운 용액에, 메탄술폰닐 클로라이드 (0.400 ml, 5.27 mmol)를 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각시키고 염화메틸렌으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조하고 농축하여 다음 단계에서 사용할 갈색 고체인 목적 화합물을 얻었다.



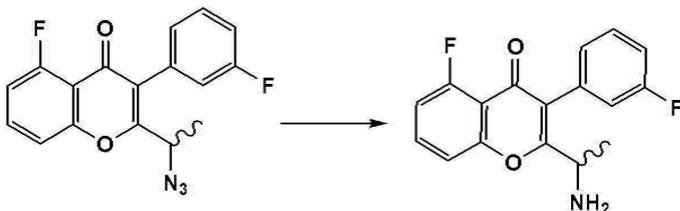
[0390]

[0391] **단계-2:** (S)/(R)-2-(1-아지도에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온: DMF (18 ml)에 녹인 (S)/(R)-1-(5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크롬텐-2-일)에틸 메탄술폰산염 (0.900 g, 2.36 mmol) 용액에 아지드 나트륨 (0.306 g, 4.72 mmol)을 가하고 60 ° C에서 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물로 냉각시키고 염화메틸렌으로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조 및 농축하였다. 수득물을 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 석유 에테르(petroleum ether)로 다음 단계에서 사용할 갈색 액체인 목적 화합물 수득.



[0392]

[0393] **단계-3:** (S)/(R)-2-(1-아미노에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온: THF (2.4 ml) 및 물 (1.2 ml)에 녹인 (S)/(R)-2-(1-azidoethyl)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온 (0.600 g, 1.82 mmol) 용액에 트리페닐포스핀 (0.455 g, 1.73 mmol)을 가하고 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조하고 농축하였다. 수득물을 메탄올로 컬럼 크로마토그래피하였다: 염화메틸렌으로 갈색 액체 목적 화합물 수득.



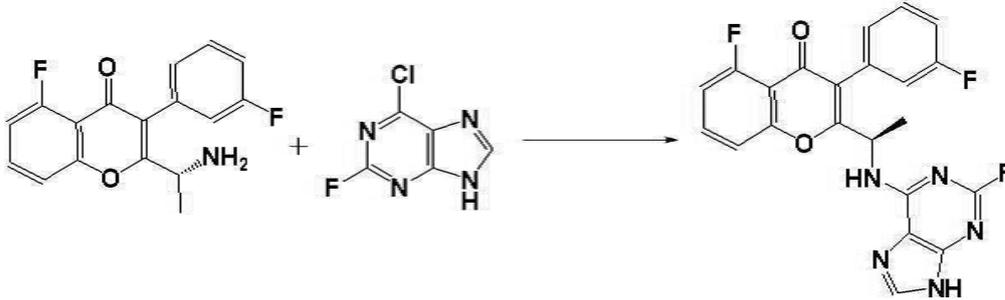
[0394]

[0395] **적용예 6**

[0396] (S)/(R)-5-플루오로-2-(1-(2-플루오로-9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온

[0397] 상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 136에 기재된 바에 따랐다. t-부탄올 (1.5 ml)에 녹인 (S)/(R)-2-(1-아미노에틸)-5-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬텐-4-온 (0.22 g, 0.730 mmol)에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 ml, 1.46 mmol) 및 6-클로로-2-플루오로-9H-퓨린 (0.102 g, 0.663 mmol)을 가하고 248시간 동안 가열하여 환류하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한 후, 황산 나트륨으로 건조 및 농축하였다. 수득물을 메탄올로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 에틸 아세테이트로 갈색 고체 목적 화합물

수득. MP: 183-186 ° C. Mass: 437.9 (M<sup>+</sup>). 거울상 잉여(ee): 33% chiralpak AD-H column 사 HPLC로 측정, 후반 용리 이성질체 농축 (체류 시간(retention time): 7.21 분).



[0398]

[0399]

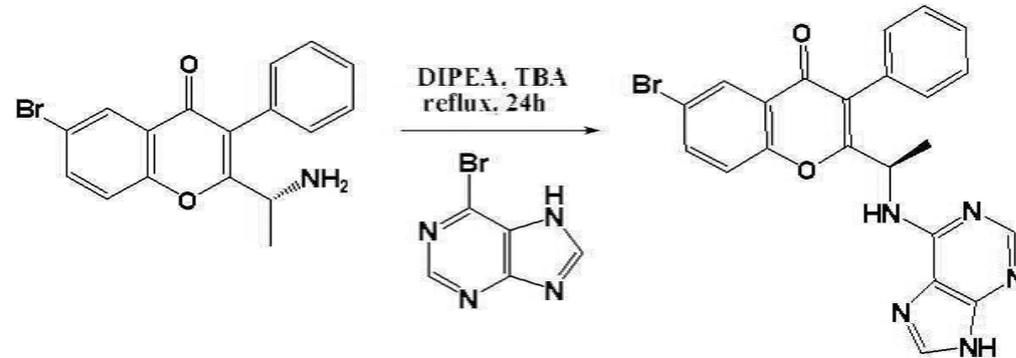
적용예 7

[0400]

(S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노) 에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크롬렌-4-온

[0401]

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 24에 기재된 바에 따랐다. t-부탄올 (6 ml)에 녹인 (S)-2-(1-아미노에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크롬렌-4-온 (0.20g, 0.581 mmoles) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.2ml, 1.162 mmoles) 및 6-브로모 퓨린 (0.087g, 0.435 mmoles)을 가하고 24시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 물로 농축, 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 메탄올로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 에틸 아세테이트로 노란색 고체 목적 화합물 수득. MP: 151-154 ° C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.94(s, 1H), 8.09(br s, 3H), 7.94(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 5.22(br t, 1H), 1.82(d, J = 6.4Hz, 3H). Mass: 463.99(M+1).



[0402]

[0403]

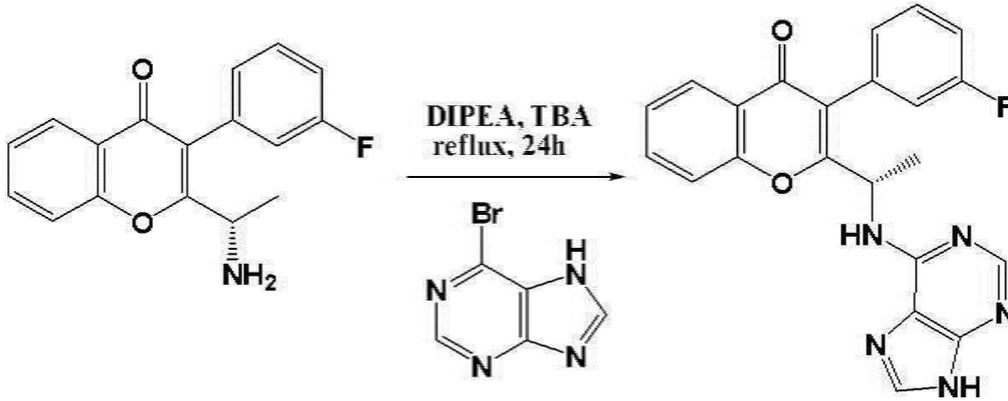
적용예 8

[0404]

(R)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크롬렌-4-온

[0405]

상기 제조는 WO 2012/151525의 실시예 56에 기재된 바에 따랐다. t-부탄올 (7ml)에 녹인 (R)-2-(1-아미노-에틸)-3-(3-플루오로-페닐)-크롬렌-4-온 (0.41g, 1.52 mmoles)에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.53ml, 3.04 mmoles) 및 6-브로모 퓨린 (0.242g, 1.21 mmoles)을 가하고 24시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 물로 농축, 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 수득물을 메탄올로 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다: 에틸 아세테이트로 백색에 가까운 고체 목적 화합물 수득. MP: 274-276 ° C. <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.14-8.01(m, 4H), 8.11(s, 1H), 7.81(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.18(br m, 1H), 1.56(d, J = 7.0Hz, 3H). Mass: 402.04(M<sup>+</sup>+1).



[0406]

본 발명이 특정 구현예에 관하여 기재되어 있지만, 상기 구현예들이 본 발명의 사상 및 출원에 단지 예시적인 것으로 이해해야 할 것이다. 따라서 많은 변형예들이 있을 수 있고 다른 설정들이 앞서 정의된 본 발명의 사상 및 범위 내에서 이루어질 수 있다. 본 발명의 범위는 청구범위와, 상기 청구범위 내에서 그 방법 및 구조가 정의되며 이와 균등한 것들을 포괄한다.

[0407]

본 출원에서 인용된 모든 공보, 특허 및 공개특허는 공보, 특허, 또는 공개특허들이 구체적으로 또한 개별적인 참고로서 인용된 바와 같이, 여기서 동일한 범위로 참고하여 인용된다.