



공개특허 10-2025-0029954



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0029954
(43) 공개일자 2025년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/16 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01) *C07F 9/6561* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 498/16 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7003513

(22) 출원일자(국제) 2023년06월30일
심사청구일자 2025년02월04일

(85) 번역문제출일자 2025년02월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/056844

(87) 국제공개번호 WO 2024/009191
국제공개일자 2024년01월11일

(30) 우선권주장
63/358,324 2022년07월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이
스트 66

(72) 발명자
드포레스트 제이콥 콜
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센
터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
나가타 아사코
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센
터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
제일특허법인(유)

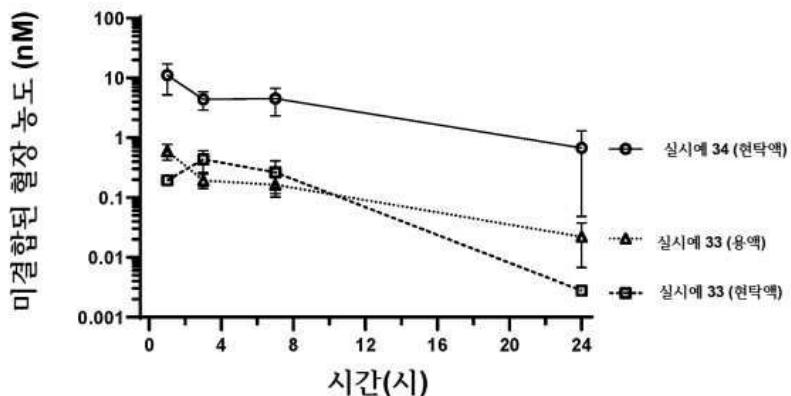
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **파리도[4,3-d]파리미딘 화합물**

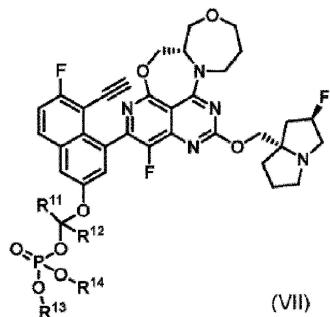
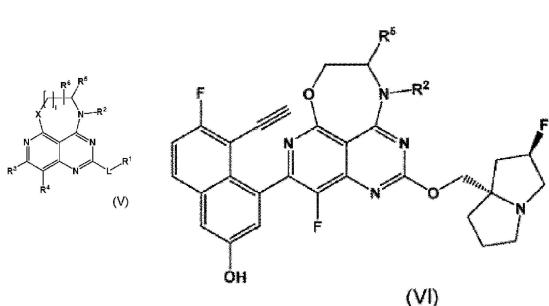
(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 의학에서의 용도, 이를 함
(뒷면에 계속)

대 표 도



유하는 조성물, 이의 제조 방법, 및 상기 방법에 사용되는 중간체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 암, 질환 또는 장애의 치료, 예방, 억제 및 개선에 유용할 수 있다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 498/22 (2013.01)

C07F 9/65616 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

플랭켄 사이몬 폴

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

스팽글러 질리안 엘리스

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 일코포레이티드

서튼 스콜 채닝

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 일코포레이티드

태틀로 죄 학원드

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 핀이자 이코포레이티드

(30) 우선권주장

63/394,338 2022년08월02일 미국(US)

63/414 939 2022년 10월 11일 미국(IIS)

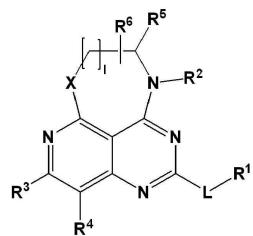
63/502 931 2023년05월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

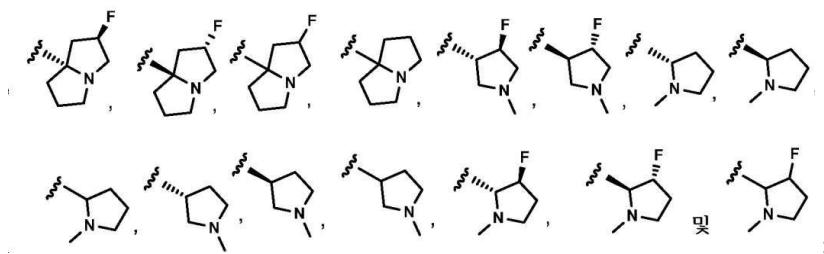
하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(V)

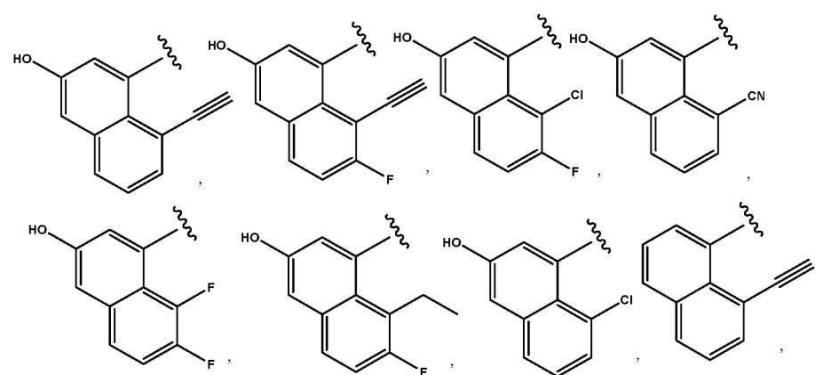
상기 식에서,

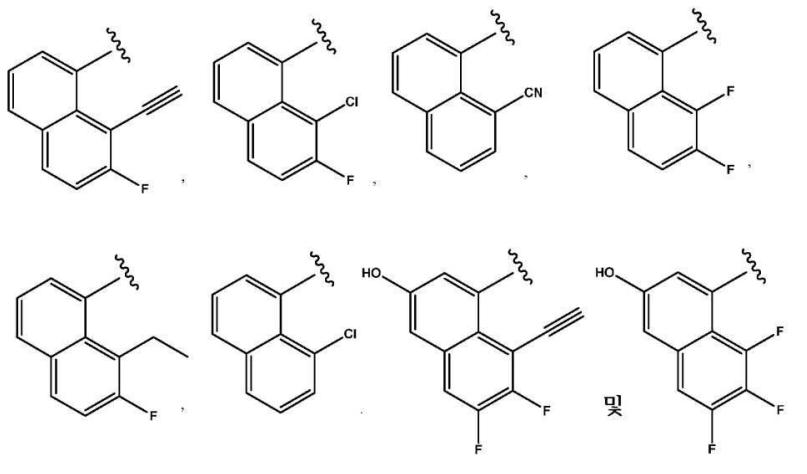
R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



R²는 C₁ 알킬, C₃ 알킬, -(C₁ 알킬렌)-OH 또는 -(C₃ 알킬렌)-OH이고;

R³은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:





R^4 는 Cl 또는 F이고;

R^5 는 $-(C_1\text{ 알킬렌})-\text{OH}$ 또는 $C_1\text{ 알킬}$ 이고, R^2 및 R^5 는 임의적으로 합쳐져 하나의 혼테로원자 O를 포함하는 7원 혼테로사이클로알킬을 형성하고;

R^6 은 H, -OH, 할로겐, $-(C_1\text{--}C_6\text{ 알킬렌})-\text{OH}$, -CN, $-(C_1\text{--}C_6\text{ 알킬렌})-\text{CN}$, $C_1\text{--}C_6\text{ 알킬}$, $C_3\text{--}C_6\text{ 사이클로알킬}$, $C_1\text{--}C_6\text{ 플루오로알킬}$, $C_3\text{--}C_6\text{ 플루오로사이클로알킬$ 및 $C_1\text{--}C_6\text{ 알콕시}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;

L은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-\text{NR}^7-$ 및 $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 구성원을 포함하는 링커(linker)이고;

R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\text{--}C_3\text{ 알킬}$ 이고;

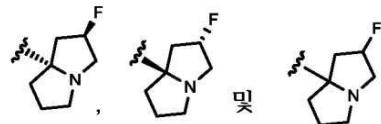
X는 O, N 또는 S이고;

l은 1 또는 2이다.

청구항 2

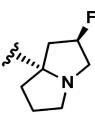
제1항에 있어서,

R^1 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 이 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 C_3 알킬이고, R^5 가 $-(C_1$ 알킬렌 $)-OH$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 $-(C_3$ 알킬렌 $)-OH$ 이고, R^5 가 C_1 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제4항에 있어서,

R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 0를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

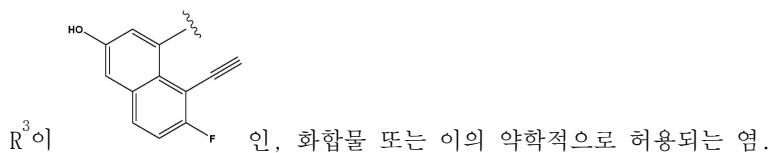
청구항 7

제5항에 있어서,

R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 0를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 F인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

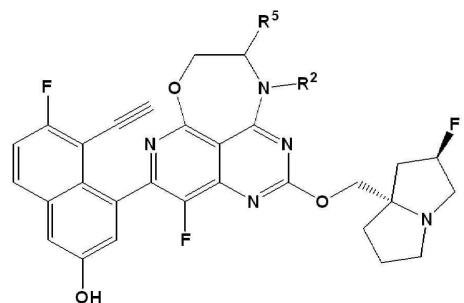
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 0이고, 1이 1인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(VI)

청구항 12

제11항에 있어서,

R^2 가 C_3 알킬이고, R^5 가 $-(C_1$ 알킬렌 $)-OH$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제11항에 있어서,

R^2 가 $-(C_3$ 알킬렌 $)-OH$ 이고, R^5 가 C_1 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제12항에 있어서,

R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

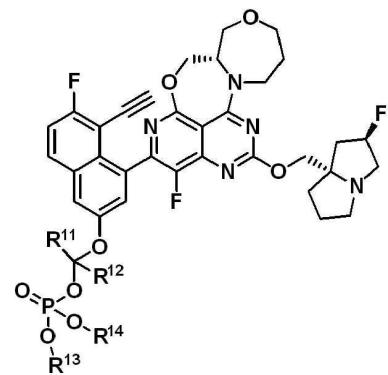
청구항 15

제13항에 있어서,

R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(VII)

상기 식에서,

R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

청구항 17

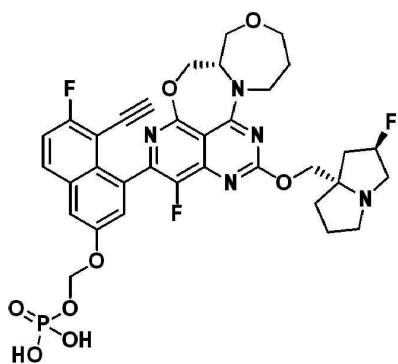
제16항에 있어서,

R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

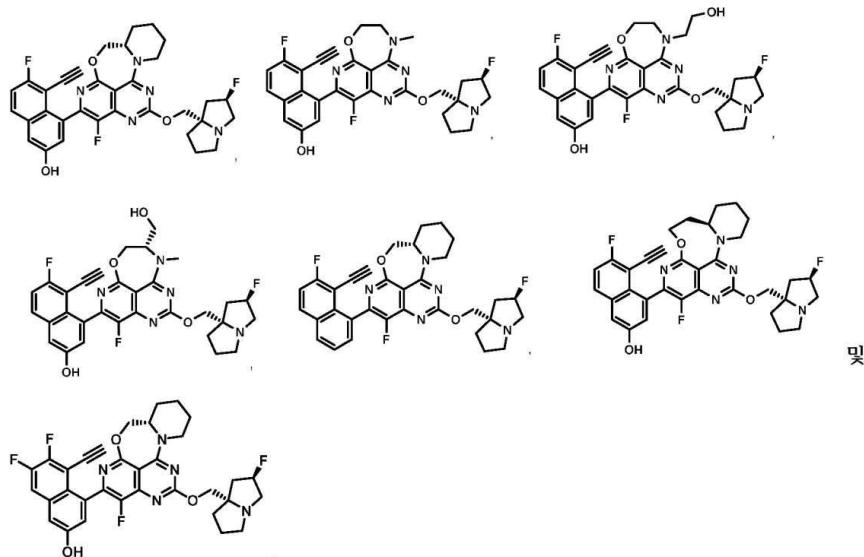
제16항 또는 제17항에 있어서,

하기 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 19

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제

를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

치료 효과량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 22

치료 효과량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 23

치료 효과량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하고, 치료 효과량의 추가 항암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 항 중 어느 한 항에 있어서,
암이 비소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암(colorectal)인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
암 치료에 사용하기 위한 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제26항에 있어서,
암이 비소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의, 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 29

제28항에 있어서,
암이 비소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인, 용도.

청구항 30

대상에서 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 억제에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 상기 대상에게 상기 장애를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및
하나 이상의 추가 치료제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염
을 포함하는 약학 조합물.

청구항 32

제31항에 따른 약학 조합물; 및
하나 이상의 부형제
를 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 키르스텐 래트(Kirsten) 육종 바이러스 종양 유전자 동족체(KRAS) 억제제로서 새로운 피리도[4,3-d]피리미딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 상기 제조에 사용되는 중간체의 제조, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 및 암과 같은 KRAS 관련 질환의 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

KRAS, HRAS(하베이 래트 육종 바이러스(Harvey Rat sarcoma virus)) 및 NRAS(신경아세포종 RAS 바이러스 종양 형성 유전자 동족체)는 복잡한 신호 전달 경로를 통해 세포의 생존과 증식에 중요한 GTPase 그룹에 속한다. 돌연변이된 RAS 유전자는 모든 암의 약 30%에서 발견된다(문헌[Hyun et al 2021 Int. J. Mol. Sci. 22 (22), 12142]). KRAS는 암 세포에서 가장 자주 돌연변이되는 RAS 동형(isoform)(최대 85%)으로, 비소세포 폐암(NSCLC), 대장암 및 췌장암을 포함한 암의 발병으로 이어지며, 이러한 암은 전체적으로나 개별적으로 영향을 받는 환자에게 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 있다. KRAS 돌연변이는 췌장관 선암(PDAC)에서 광범위하게 발견된다. KRAS 돌연변이는 NSCLC 사례의 30%에서 관찰되었으며, 이는 주요(80%) 폐암 형태이다. NSCLC에서 발견되는 KRAS 돌연변이에는 G12C의 39%, G12V의 18 내지 21%, G12D의 17 내지 18%가 포함된다. KRAS 돌연변이는 대장암의 35 내지 45%에서 발생하여 약물 내성을 유발한다.

[0003]

KRAS 억제제는 수십 년 동안 모색되어 왔으며, 최근 진전으로 소토라시브(sotorasib)와 이후의 KRAS G12C 표적화합물이 시험에서 승인되었다(문헌[Palmer et al 2021 NPJ Precision Oncology, 5, 98]). 소토라시브는 12번 위치의 돌연변이 시스테인을 공유 결합으로 변형하여 KRAS의 돌연변이를 특이적으로 표적화 한다. 이러한 이유로 소토라시브와 동일한 작용 기전에 의존하는 현재 공지된 다른 KRAS 억제제는 치료 범위가 좁을 수 있으며 G12V 및 G12D와 같은 다른 주요 KRAS 돌연변이를 고려할 때 사용이 제한될 수 있다.

[0004]

따라서, 더 다양한 종류의 암을 치료하는 데 사용될 수 있는 새로운 KRAS 억제제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

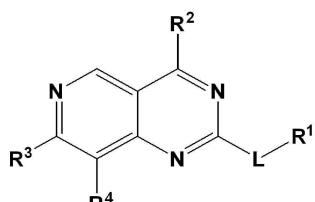
발명의 내용

[0005]

본 발명은 부분적으로, 화학식 (I) 내지 화학식 (VII)의 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 화합물은 모든 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 활성을 억제하는 데 유용할 수 있고, KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체 또는 이들의 조합에 의해 매개되는 암, 장애 및 병태와 같은 질환의 치료, 예방, 억제 및 개선에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 염을 단독으로 또는 추가 항암 치료제와 조합으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 본 발명은 또한 부분적으로 이러한 화합물, 약학적으로 허용되는 염 및 본 발명의 조성물을 제조하는 방법 및 상기를 사용하는 방법을 제공한다. 본 요약은 자세한 설명에서 하기 추가로 기재되는 단순화된 형태로 선택되는 개념을 소개하기 위해 제공된다. 본 요약은 청구된 주제의 주요 특징 또는 필수 특징을 식별하려는 것이 아니며, 청구되는 대상의 범주를 결정하는 데 도움이 되는 단독으로 사용하려는 것도 아니다.

[0006]

본 발명의 실시양태에 따라, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0007]

(I)

[0008]

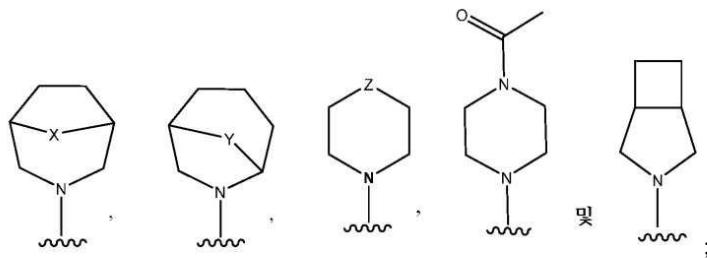
상기 식에서,

[0010]

R¹은 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬이고, 상기 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -OH, -CN, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 플루오로알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0011]

R²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0013] R^2 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0014] R^3 은 C_6-C_{10} 아릴 또는 1, 2, 3 또는 4개의 N 원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로아릴이고, 상기 C_6-C_{10} 아릴 또는 4 내지 12원 헤테로아릴은 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬, C_1-C_3 알콕시 및 C_2-C_3 알킬일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0015] R^4 는 수소, 할로겐, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 플루오로알킬이고;

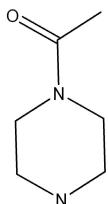
[0016] L은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-NR^5-$ 및 $-CR^6R^7-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 구성원을 포함하는 링커(linker)이고;

[0017] R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0018] X 및 Y는 각각 독립적으로 O, S, $-SO_2-$ 및 C_1-C_2 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0019] Z는 결합, C_1-C_2 알킬렌, O, S 또는 $-SO_2-\circ$ 이고,

[0020] Z가 0일 때, R^2 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고,



[0021] R^2 는 이고, 이는 피페라진일 고리를 포함하고, 상기 피페라진일 고리는 독립적으로 $-OH$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0022] 하기 본 발명의 실시양태가 기재되고, 편의상, 실시양태 1(E1)은 상기 제공된 화학식 (I)의 실시양태와 동일하다.

[0023] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명적인 것일 뿐, 청구되는 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

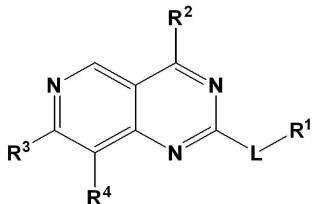
[0024] 도 1은 암컷 NSG 마우스에 100 mg/kg(n=3, 평균 +/- SD)의 경구 투여 후 암컷 NSG 마우스 혈장에서 실시예 33의 비결합 혈장 농도를 나타내는 마우스 PK 연구 결과를 제공한다. 실시예 33의 용액은 Pluronic 기반 제형 [2.5%(w/v) Pluronic F-68(Poloxamer 188)]을 사용하여 제조하였고, 실시예 33과 실시예 34의 혼탁액은 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스 제형을 사용하여 제조하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 본 발명의 실시양태에 대한 하기 상세한 설명과 본원에 포함된 실시예를 참고함으로써 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본 발명은 물론 다양할 수 있는 특정 합성 제조 방법에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정 실시양태를 설명하는 목적일 뿐 제한하려는 것이 아니라는 것을 이해해야 한다.

[0026] E1: 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0027] E2: 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0028]

(I-a)

[0030]

상기 식에서,

[0031] R^1 은 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬이고, 상기 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -OH, -CN, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0032] R^2 는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬이고, 상기 4 내지 12원 헤�테로사이클로알킬은 화학식 (Ia)의 피리도[4,3-d] 피리미딘 코어(core)에 직접 부착된 고리 구성원으로 단 하나의 질소를 갖고, 상기 4 내지 12원 헤�테로사이클로알킬은 독립적으로 -OH, $-CH_2OH$, -CN, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고, R^2 가 모르폴린일 고리일 때, 모르폴린일 고리는 독립적으로 -OH, $-CH_2OH$, -CN, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

[0033] R^3 은 C_6-C_{10} 아릴 또는 1, 2, 3 또는 4개의 N 원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로아릴이고, 상기 C_6-C_{10} 아릴 또는 4 내지 12원 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, -CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬, C_1-C_3 알콕시 및 C_2-C_3 알킬일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0034] R^4 는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_3 알킬이고;

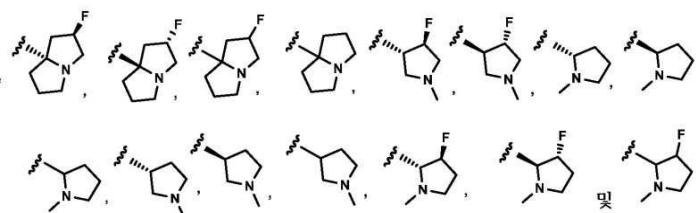
[0035] L은 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-NR^5-$ 및 $-CR^6R^7-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 구성원을 포함하는 링커이고;

[0036] R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0037] E3: 실시양태 E1 또는 E2에 있어서, L이 $-O-CH_2-$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

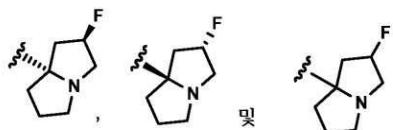
[0038] E4: 실시양태 E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 단일 헤�테로원자로서 하나의 N을 포함하는 5 내지 8원 헤�테로사이클로알킬이고, 상기 5 내지 8원 헤�테로사이클로알킬이 독립적으로 할로겐 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0039] E5: 실시양태 E1 내지 E4 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



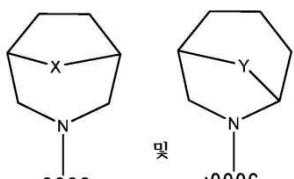
[0040]

[0041] E6: 실시양태 E5에 있어서, R^1 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.



[0042]

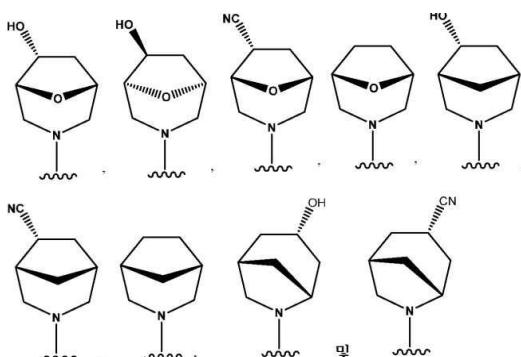
[0043] E7: 실시양태 E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0044]

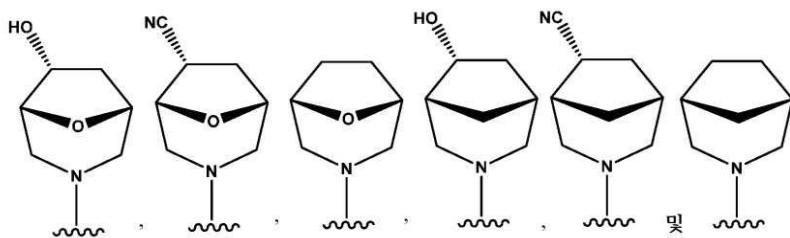
[0045] 상기 식에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 O 또는 $-CH_2-$ 이고, R^2 는 독립적으로 $-OH$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0046] E8: 실시양태 E7에 있어서, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



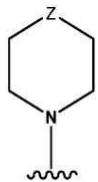
[0047]

[0048] E9: 실시양태 E8에 있어서, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0049]

E10: 실시양태 E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

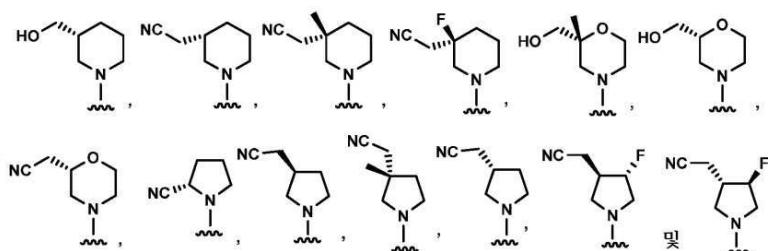


[0051]

상기 식에서, Z는 결합, $-CH_2-$ 또는 0이고, R^2 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고, Z가 0일 때, R^2 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

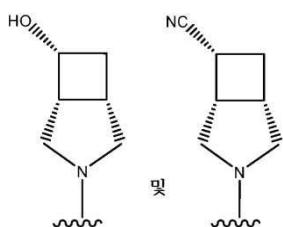
[0053]

E11: 실시양태 E10에 있어서, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0054]

E12: 실시양태 E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



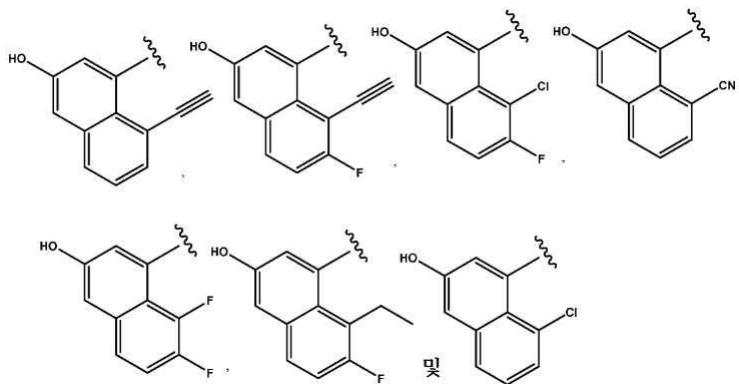
[0056]

E13: 실시양태 E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 C_6-C_{10} 이환형 아릴 또는 4 내지 12원 이환형 헤테로아릴이고, R^3 이 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_2-C_3 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의적으로 치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0058]

E14: 실시양태 E13에 있어서, R^3 이 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_2-C_3 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의적으로 치환되는나프틸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

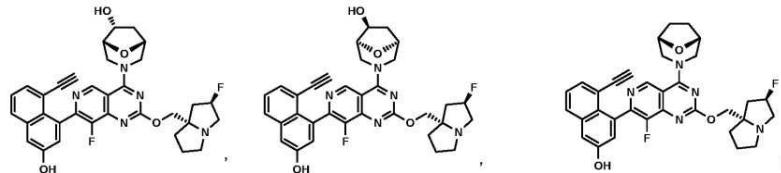
[0059] E15: 실시양태 E14에 있어서, R^3 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



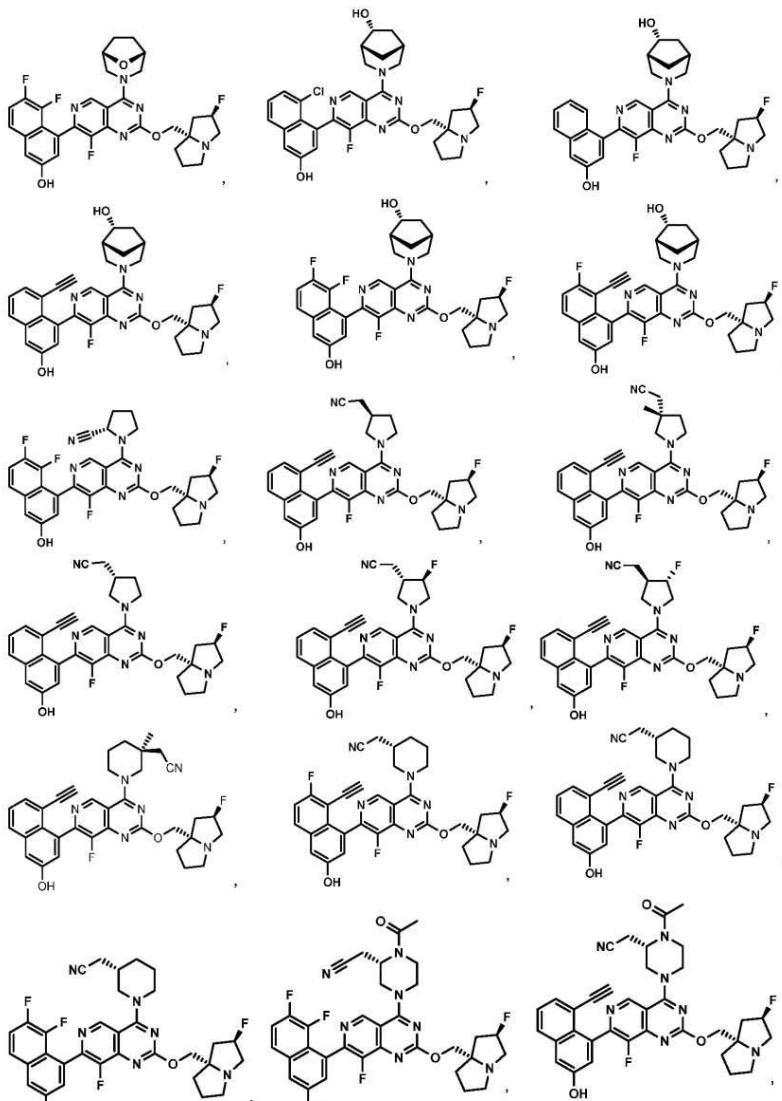
[0060]

[0061] E16: 실시양태 E1 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 Cl 또는 F인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

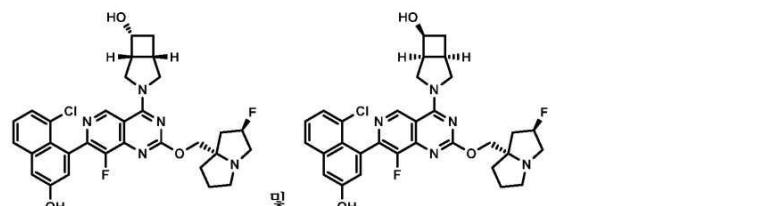
[0062] E17: 실시양태 E1 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0063]

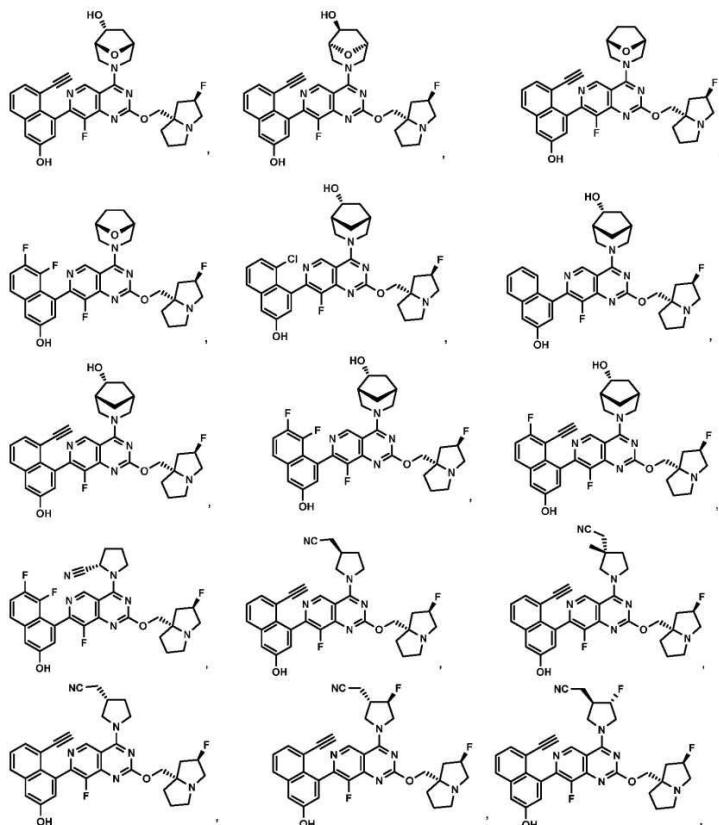


[0064]

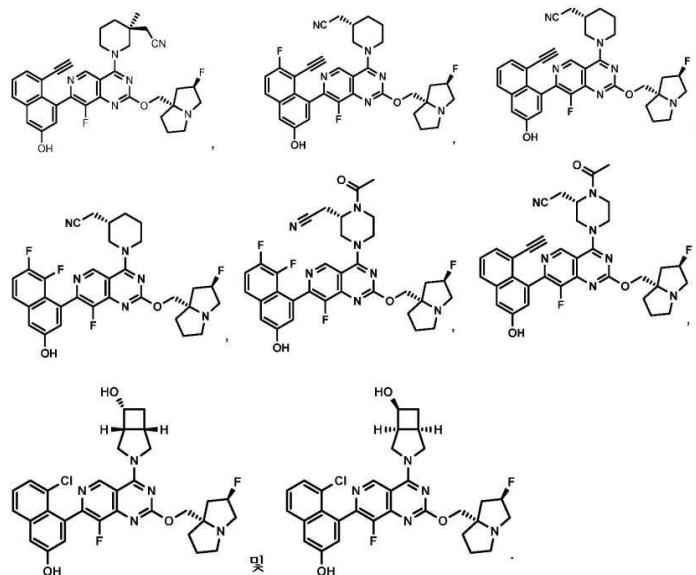


[0065]

E18: 실시양태 E17에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0067]



[0068]

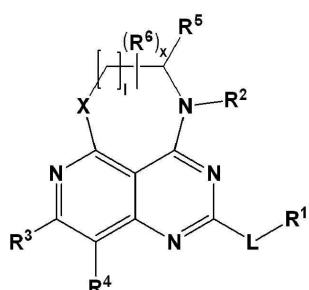
E19: 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

E20: 효과량의 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

E21: 치료 효과량의 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

E22: 치료 효과량의 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 단계를 포함하고, 치료 효과량의 추가 항암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 암을 치료하는 방법.

- [0073] E23: 실시양태 E20 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 방법.
- [0074] E24: 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0075] E25: 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, 암 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0076] E26: 실시양태 E25에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 화합물.
- [0077] E27: 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.
- [0078] E28: 실시양태 E27에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 용도.
- [0079] E29: 대상에서 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 역제에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 상기 대상에게 상기 장애를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0080] E30: 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학 조합물.
- [0081] E31: 실시양태 E30에 따른 약학 조합물, 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0082] E32: 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



- [0083]
- [0084] (II)
- [0085] 상기 식에서,
- [0086] R¹은 C₃-C₁₀ 사이클로알킬 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬(각각 독립적으로 -OH, -CN, 할로겐, C₁-C₃알킬, C₁-C₃ 플루오로알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)이고;
- [0087] R²는 H이거나, -(C₁-C₆ 알킬렌)-OH, -(C₁-C₆ 알킬렌)-CN, -(C₁-C₆ 알킬렌)-SH, -(C₁-C₃ 알킬렌)-S-(C₁-C₃알킬), -(C₁-C₃알킬렌)-(S=O)-(C₁-C₃알킬), -(C₁-C₃알킬렌)-(SO₂)-(C₁-C₃알킬), C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 플루오로사이클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시(각각 독립적으로 -OH, -CN, -NH₂, -SH, -(C₁-C₄ 알킬렌)-CN, -(C₁-C₄ 알킬렌)-OH, 할로겐, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 플루오로알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0088] R³은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 1, 2, 3 또는 4개의 N 원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로아릴(각각 독립적으로 -OH, 할로겐, -CN, C₁-C₃알킬, C₁-C₃ 플루오로알킬, C₁-C₃ 알콕시 및 C₂-C₃ 알킬일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의적으로 치환됨), R³이 2개의 C₁-C₃ 알킬 기로 치환될 때, 상기 2개의 C₁-C₃ 알킬 기는 결합하여 상기 C₆-C₁₀ 아릴 또는 4 내지 12원 헤테로아릴에 융합된 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0089] R^4 는 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 플루오로알킬이고;

[0090] R^5 는 H, -OH, 할로겐, -NH₂ 또는 CN이거나, -(C_1-C_6 알킬렌)-OH, -(C_1-C_6 알킬렌)-CN, -(C_1-C_6 알킬렌)-SH, -(C_1-C_3 알킬렌)-S-(C_1-C_3 알킬), -(C_1-C_3 알킬렌)-(S=O)-(C₁-C₃ 알킬), -(C_1-C_3 알킬렌)-(SO₂)-(C₁-C₃ 알킬), C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 플루오로사이클로알킬 및 C_1-C_6 알콕시(각각 독립적으로 -OH, -CN, -NH₂, -SH, -(C₁-C₄ 알킬렌)-CN, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 다르게는, R^5 및 R^5 가 부착된 탄소, 및 R^2 및 R^2 가 부착된 질소는 함께 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 또는 N(C_1-C_6 알킬), -(S=O)-, 및 -(SO₂)-로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로원자 함유 기를 포함하는 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 상기 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 -OH, -CN, 할로겐, C_1-C_3 알킬, -(C_1-C_6 알킬렌)-CN 및 -(C_1-C_6 알킬렌)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0091] R^6 은 각각의 경우 독립적으로 H, -OH, 할로겐 또는 CN이거나, -(C_1-C_6 알킬렌)-OH, -(C_1-C_6 알킬렌)-CN, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 플루오로사이클로알킬 및 C_1-C_6 알콕시(각각 독립적으로 -OH, -CN, -(C₁-C₄ 알킬렌)-CN, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0092] L은 독립적으로 -O-, -S-, -NR⁷- 및 -CR⁸R⁹-로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 구성원을 포함하는 링커이고;

[0093] R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0094] X는 O, N 또는 S이고;

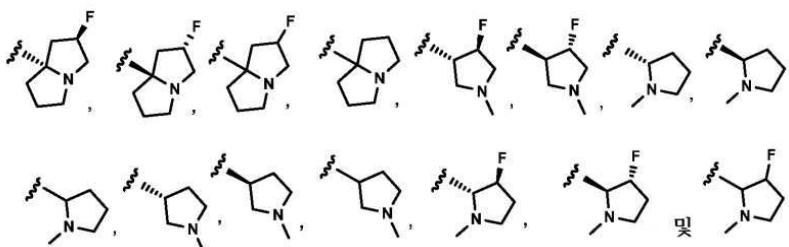
[0095] l은 1 또는 2이고;

[0096] x는 1 또는 2이다.

[0097] E33: 실시양태 E32에 있어서, 링커 L이 -(0-CH₂)-인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0098] E34: 실시양태 E32 또는 E33에 있어서, R^1 이 단일 헤테로원자로서 하나의 N을 포함하는 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 상기 5 내지 8원 헤테로사이클로알킬이 독립적으로 할로겐 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0099] E35: 실시양태 E34에 있어서, R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0100]

[0101] E36: 실시양태 E35에 있어서, R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0102]

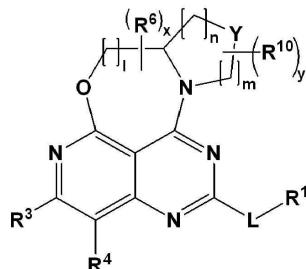
E37: 실시양태 E32 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, R^2 이 H이거나, $-(C_1-C_5$ 알킬렌)-OH 및 C_1-C_5 알킬(각각 독립적으로 $-OH$, $-CN$ 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0104]

E38: 실시양태 E32 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^6 가 각각 H, $-OH$, $-CN$ 또는 할로겐이거나, 독립적으로 $-(C_1-C_5$ 알킬렌)-OH] 및 C_1-C_5 알킬(각각 독립적으로 $-OH$, $-CN$ 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0105]

E39: 실시양태 E32 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (III)의 화합물:



[0106]

(III)

[0108]

상기 식에서,

[0109]

Y는 CH_2 , O, N, $(C_1-C_6$ 알킬), S, $(S=O)$ 및 (SO_2) 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0110]

R^{10} 은 각각의 경우 독립적으로 $-OH$, $-CN$, 할로겐, C_1-C_3 알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬렌)-CN 및 $-(C_1-C_6$ 알킬렌)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0111]

m 및 n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, y 는 1, 2 또는 3이고, $m+n$ 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0112]

E40: 실시양태 E39에 있어서, Y가 $-CH_2-$ 또는 0인 화합물.

[0113]

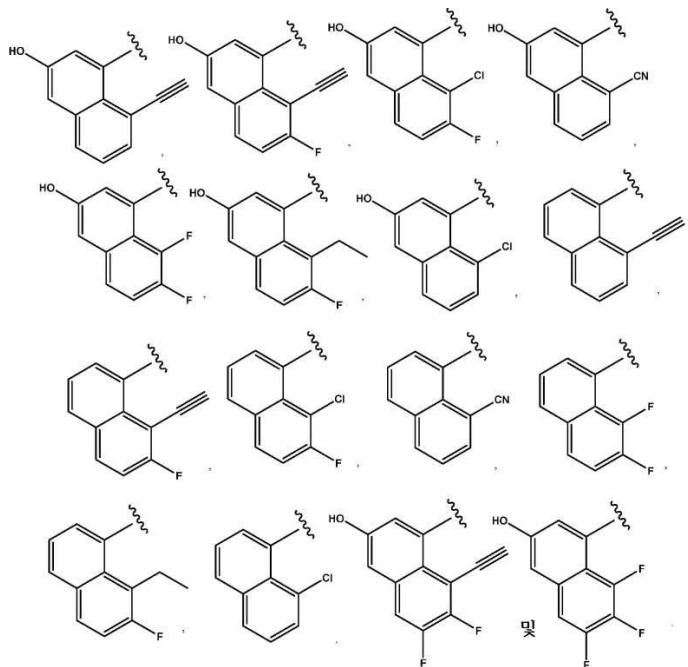
E41: 실시양태 E32 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 이환형 아릴 또는 이환형 헤테로아릴(각각 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_2-C_3 알킬일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환됨)이고, R^3 이 2개의 C_1-C_3 알킬 기로 치환될 때, 상기 2개의 C_1-C_3 알킬 기는 결합하여 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0114]

E42: 실시양태 E41에 있어서, R^3 이 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_2-C_3 알킬일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환되는나프틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0115]

E43: 실시양태 E42에 있어서, R^3 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

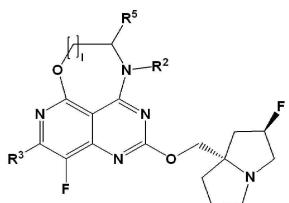


[0116]

[0117] E44: 실시양태 E32 내지 E43 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 Cl 또는 F인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0118]

E45: 실시양태 E32에 있어서, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0119]

(IV)

[0121]

상기 식에서,

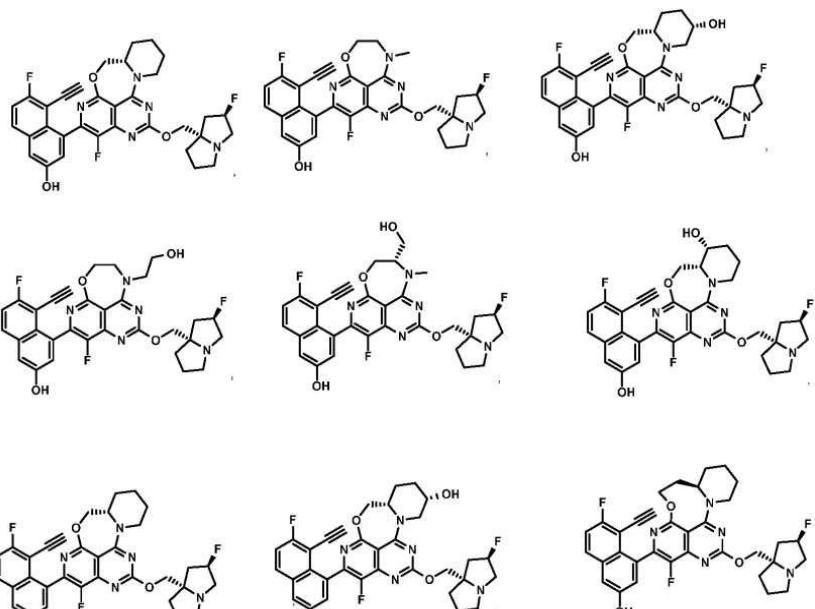
[0122]

R^3 은 독립적으로 $-OH$, 할로겐, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 및 C_2-C_3 알킨일로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환되는나프틸이고;

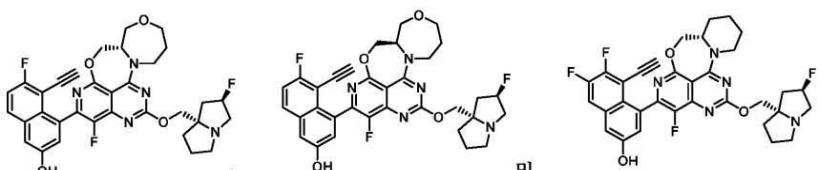
[0123]

1은 1 또는 2이다.

[0124] E46: 실시양태 E32에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

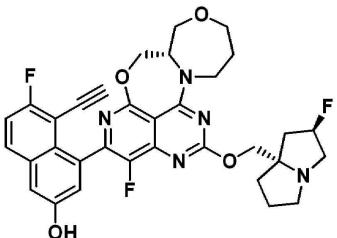


[0125]



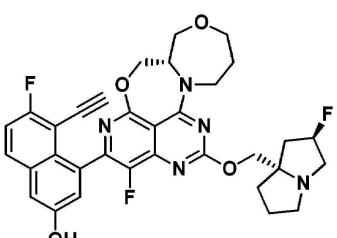
[0126]

[0127] E47: 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



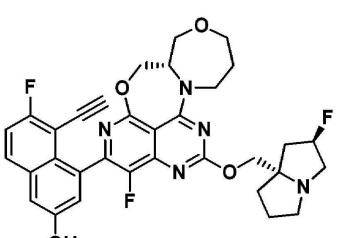
[0128]

[0129] E48: 하기 화합물:



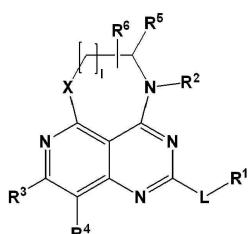
[0130]

[0131] E49: 하기 화합물의 약학적으로 허용되는 염:



[0132]

- [0133] E50: 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0134] E51: 치료 효과량의 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.
- [0135] E52: 치료 효과량의 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.
- [0136] E53: 치료 효과량의 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 단계를 포함하고, 치료 효과량의 추가 항암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0137] E54: 실시양태 E51 내지 E53 중 어느 하나에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 방법.
- [0138] E55: 약제로서 사용하기 위한 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0139] E56: 암 치료에 사용하기 위한 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0140] E57: 실시양태 E56에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 화합물.
- [0141] E58: 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 E32 내지 E47 어느 하나에 따른 화합물 또는 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.
- [0142] E59: 실시양태 E58에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 용도.
- [0143] E60: 대상에서 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 억제에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 상기 대상에게 상기 장애를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0144] E61: 실시양태 E32 내지 E47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학 조합물로서, 고정 조합물 또는 비고정 조합물인 약학 조합물.
- [0145] E62: 실시양태 61에 따른 약학 조합물, 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0146] E63: 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



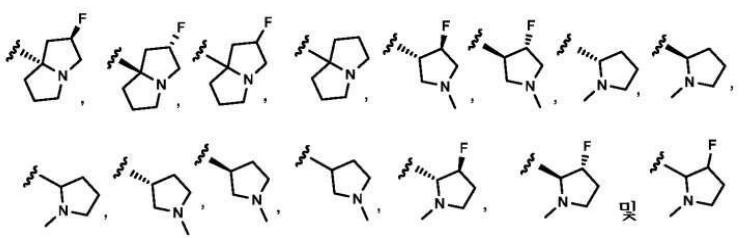
[0147]

(V)

[0149]

상기 식에서,

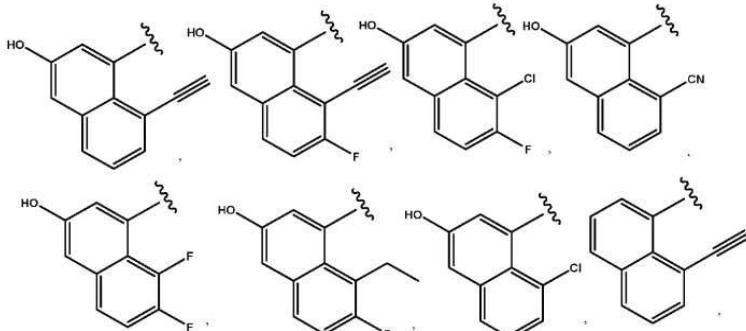
[0150]

 R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

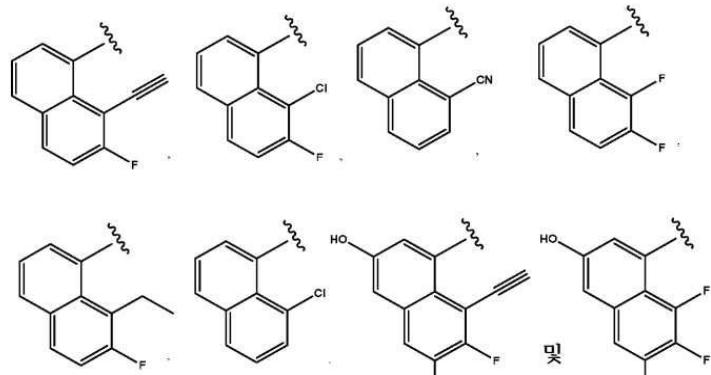
[0151]

[0152] R^2 는 C_1 알킬, C_3 알킬이다. $-(C_1\text{알킬렌})-\text{OH}$, 또는 $-(C_3\text{ 알킬렌})-\text{OH}$ 이고;

[0153] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0154]



[0155]

[0156] R^4 는 Cl 또는 F이다.

[0157] R^5 는 $-(C_1\text{ 알킬렌})-\text{OH}$ 또는 C_1 알킬이고, R^2 및 R^5 는 임의적으로 합쳐져 하나의 헤테로원자 0를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0158] R^6 은 H, -OH, 할로겐, $-(C_1\text{--}C_6\text{ 알킬렌})-\text{OH}$, -CN, $-(C_1\text{--}C_6\text{ 알킬렌})-\text{CN}$, $C_1\text{--}C_6$ 알킬, $C_3\text{--}C_6$ 사이클로알킬, $C_1\text{--}C_6$ 플루오로알킬, $C_3\text{--}C_6$ 플루오로사이클로알킬 및 $C_1\text{--}C_6$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;

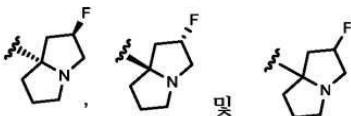
[0159] L은 독립적으로 $-0-$, $-S-$, $-\text{NR}^7-$ 및 $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 구성원을 포함하는 링커이고;

[0160] R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\text{--}C_3$ 알킬이다.

[0161] X는 O, N 또는 S이고;

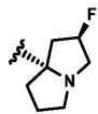
[0162] l은 1 또는 2이다.

[0163] E64: 실시양태 E63에 있어서, R^1 이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0164]

[0165] E65: 실시양태 E64에 있어서, R^1 이 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0166]

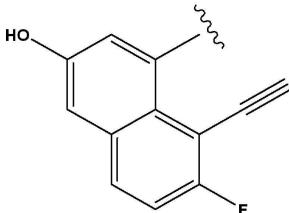
[0167] E66: 실시양태 E63 내지 E65 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 C_3 알킬이고, R^5 가 $-(C_1$ 알킬렌 $)-OH$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0168] E67: 실시양태 E63 내지 E65 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 $-(C_3$ 알킬렌 $)-OH$ 이고, R^5 는 C_1 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0169] E68: 실시양태 E66에 있어서, R^2 및 R^5 는 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0170] E69: 실시양태 E67에 있어서, R^2 및 R^5 는 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0171] E70: 실시양태 E63 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

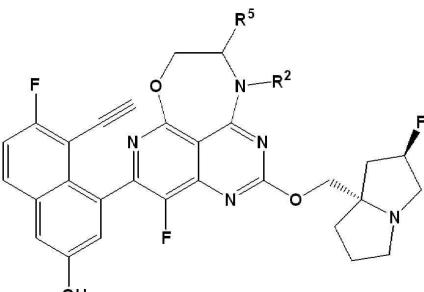


[0172]

[0173] E71: 실시양태 E63 내지 E70 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 F인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0174] E72: 실시양태 E63 내지 E71 중 어느 하나에 있어서, X가 0이고, 1이 1인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0175] E73: 실시양태 E63에 있어서, 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0176]

[0177] (VI)

[0178] E74: 실시양태 E73에 있어서, R^2 가 C_3 알킬이고, R^5 가 $-(C_1$ 알킬렌 $)-OH$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

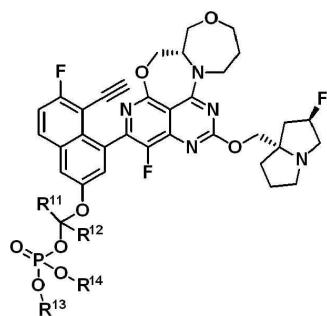
[0179] E75: 실시양태 E73에 있어서, R^2 가 $-(C_3$ 알킬렌 $)-OH$ 이고, R^5 가 C_1 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0180] E76: 실시양태 E74에 있어서, R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0181] E77: 실시양태 E75에 있어서, R^2 및 R^5 가 합쳐져 하나의 헤테로원자 O를 포함하는 7원 헤테로사이클로알킬을 형

성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0182] E78: 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0183]

(VII)

[0185]

상기 식에서,

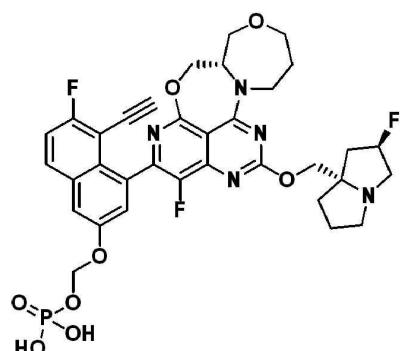
[0186] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0187]

E79: 실시양태 E78에 있어서, R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

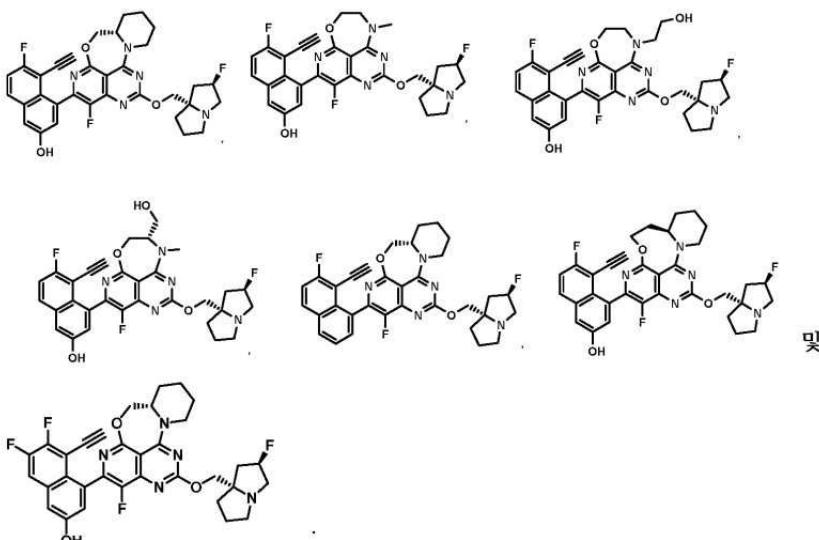
[0188]

E80: 실시양태 E78 또는 E79에 있어서, 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0189]

E81: 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0191]

[0192] E82: 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

- [0193] E83: 치료 효과량의 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.
- [0194] E84: 치료 효과량의 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.
- [0195] E85: 치료 효과량의 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 단일 제제로서 투여하는 단계를 포함하고, 치료 효과량의 추가 항암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0196] E86: 실시양태 E51 내지 E53 중 어느 하나에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 방법.
- [0197] E87: 약제로서 사용하기 위한 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0198] E88: 암 치료에 사용하기 위한 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0199] E89: 실시양태 E88에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 화합물.
- [0200] E90: 암 치료를 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 E63 내지 E81 어느 하나에 따른 화합물 또는 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.
- [0201] E91: 실시양태 E58에 있어서, 암이 소세포 폐암(NSCLC), 췌장암 또는 대장암인 용도.
- [0202] E92: 대상에서 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 억제에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 상기 대상에게 상기 장애를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0203] E93: 실시양태 E63 내지 E81 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약학 조합물로서, 고정 조합물 또는 비고정 조합물인 약학 조합물.
- [0204] E94: 실시양태 E93에 따른 약학 조합물, 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0205] 본원에 기재된 각각의 실시양태(들)는 결합된 실시양태(들)와 일치하지 않는 다른 실시양태와 결합될 수 있다. 또한, 실시양태에 기재된 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 개별적으로 청구되거나 실시양태의 하나 이상의 다른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 그룹화(grouping)될 수 있다.
- [0206] 또한, 본원에 기재된 각각의 실시양태는 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 화합물의 입체 이성질체 및 입체 이성질체의 약학적으로 허용되는 염을 그 범주 내에 포함한다.
- [0207] 정의
- [0208] 본원에 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 갖는다.
- [0209] 본원에 기재된 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 요소(들)가 없는 경우에도 적절하게 실시될 수 있다.
- [0210] "발명의 화합물"에는 화학식(I)의 화합물과 이를 제조하는 데 사용되는 새로운 중간체가 포함된다. 당업자는 본 발명의 화합물이 존재할 수 있는 경우 이의 구조 이성질체(예컨대, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 모든 광학 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체), 라세미 이성질체, 부분입체 이성질체 및 이러한 이성질체의 다른 혼합물, 호변 이성질체를 포함하는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한 본 발명의 화합물이 용매화물, 수화물, 동형체(isomorph), 다형체, 에스터, 염 형태, 전구약물 및 동위원소 표지된 버전을 포함한다는 사실을 이해할 것이다.
- [0211] 본원에서 사용된 단수형은 달리 명시되지 않는 한 복수형 지칭을 포함한다. 예를 들어, 치환기는 하나 이상의 치환기를 포함한다.
- [0212] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 수치적으로 정의된 매개변수(예컨대, 5 mg의 복용량)를 수식하는 데 사용될 때 매개변수가 해당 매개변수에 대해 명시된 수치 값 10% 초과 또는 미만으로 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg의 복용량은 5% ± 10%를 의미하며, 즉, 4.5 mg 내지 5.5 mg로 달라질 수 있다.

- [0213] 치환기가 기로부터 "독립적으로 선택되는" 것으로 기재될 때, 각각의 치환기는 다른 치환기와 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 다른 치환기(들)와 동일하거나 다를 수 있다.
- [0214] "임의적" 또는 "임의적으로"는 후속 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생하지는 않음을 의미하며, 상기 기재는 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우가 포함된다. 환되지
- [0215] 용어 "임의적으로 치환된" 및 "치환된 또는 치환되지 않은"은 기재되는 특정 기가 비수소 치환기를 갖지 않을 수 있거나(즉, 치환되지 않은), 기가 하나 이상의 비수소 치환기를 가질 수 있음을 나타내기 위해 상호대체가능하게 사용된다. 달리 명시되지 않은 경우, 존재할 수 있는 치환기의 총 수는 기재되는 기의 치환되지 않은 형태에 존재하는 H 원자의 수와 같다. 임의적 치환기가 옥소(=O) 치환기와 같이 이중 결합을 통해 부착될 때, 기는 2개의 사용가능한 원자가를 차지하므로 포함되는 다른 치환기의 총 수는 2로 줄어든다. 임의적 치환기가 대안 목록으로부터 독립적으로 선택될 때, 선택되는 기는 동일하거나 다를 수 있다. 본 개시내용 전체에서 임의적 치환기 기의 수와 특성은 이러한 치환이 당업자에게 화학적으로 의미가 있는 정도로 제한될 것임을 이해할 것이다.
- [0216] "할로겐"은 플루오로, 클로르, 브로모 및 요오드(F, Cl, Br, I)를 의미한다.
- [0217] "시아노"는 삼중 결합으로 질소 원자에 탄소 원자가 결합된 치환기, 즉, $-C\equiv N$ (본원에서는 "-CN"으로 표시됨)을 의미한다.
- [0218] "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.
- [0219] "옥소"는 이중 결합된 산소(=O)를 의미한다.
- [0220] "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 기를 포함하여 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 포화된 단가 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 기는 비제한적으로 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알킬"), 1 내지 3개의 탄소 원자("C₁-C₃ 알킬") 또는 1 내지 2개의 탄소 원자("C₁-C₂ 알킬")를 함유한다. 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0221] "플루오로알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 알킬 기의 1개 내지 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 완전히 치환되는 플루오로알킬 기(퍼플루오로알킬 기로도 지칭됨)의 예로는 트리플루오로메틸(-CF₃) 및 펜타플루오로에틸(-C₂F₅)이 포함된다.
- [0222] "알킬렌"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬렌 기는 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁)-C₆ 알킬렌" 또는 1 내지 2개의 탄소 원자("C₁-C₂ 알킬렌")를 함유할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 예로는 -(CH₂)-(메틸렌) 및 -(CH₂-CH₂)-(에틸렌)이 포함된다.
- [0223] "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같이 산소 원자에 단일 결합된 알킬 기를 지칭한다. 알콕시 라디칼의 부착 지점의 분자로의 연결은 산소 원자를 통해 이루어진다. 알콕시 라디칼은 알킬-0-로 표시될 수 있다. 알콕시 기는 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알콕시") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자("C₁-C₃ 알콕시")를 함유할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0224] "알킨일"은 본원에 정의된 바와 같이 최소 2개의 탄소 원자와 최소 하나의 탄소-탄소 삼중 결합으로 구성된 알킬 기를 지칭한다. 알킨일은 2-3개의 탄소 원자를 포함할 수 있다("C₂-C₃ 알킨일") 예로는 에틴일, 1-프로핀일, 2-프로핀일 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0225] "사이클로알킬"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 완전 포화된 탄화수소 고리 시스템을 지칭하고, 이는 일환형, 가교된(bridged) 또는 융합된 이환형 또는 다환형 고리 시스템일 수 있으며, 사이클로알킬 고리의 탄소 원자를 통해 기본 분자에 연결된다. 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 원자("C₃-C₁₀ 사이클로알킬"), 3 내지 8개의 탄소 원자("C₃-C₈ 사이클로알킬"), 3 내지 6개의 탄소 원자("C₃-C₆ 사이클로알킬"), 3 내지 5개의 탄소 원자("C₃-C₅ 사이클로알킬") 또는 3 내지 4개의 탄소 원자("C₃-C₄ 사이클로알킬")를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만타닐 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 사이클로알킬 기는 본원에서 추가로 정의되는 바와 같이 임의적으로 치환되거나, 비치환되거나, 치환될 수 있다.

- [0226] "플루오로사이클로알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 알킬 기의 수소 원자 중 하나에서 모든 수소 원자로 구성된 사이클로알킬 기를 지칭한다. 불소 원자로 대체된다. 예로는 플루오로사이클로프로필, 플루오로사이클로부틸, 플루오로사이클로펜틸 및 플루오로사이클로헥실이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0227] "헵테로사이클로알킬"은 특정된 수의 고리 원자를 포함하고 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헵테로원자를 고리 구성원으로 포함하는 완전 포화된 고리 시스템을 말하고, 이때 고리 S 원자는 임의적으로 1 또는 2개의 옥소 기(즉, $S(O)_q$, 여기서 q는 0, 1 또는 2임)로 치환되고, 헵테로사이클로알킬 고리는 C 또는 N일 수 있는 고리 원자를 통해 기본 분자에 연결된다. 헵테로사이클로알킬 고리에는 일환형 또는 다환형, 예를 들어, 이환형 고리가 포함된다. 헵테로사이클로알킬 고리에는 또한 스피로사이클릭(spirocyclic), 가교된 또는 하나 이상의 다른 헵테로사이클로알킬 또는 카보사이클릭(carbocyclic) 고리에 융합된 고리가 포함되며, 이러한 스피로사이클릭, 가교된 또는 융합된 고리는 이들 자체로 불포화되거나, 부분 불포화되거나 방향족성이 화학적으로 의미가 있는 정도로 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 불포화 정도로 방향족이거나, 방향족성(aromaticity)이 화학적으로 적합할 수 있되, 기본 분자에 대한 부착 지점은 고리 시스템의 헵테로사이클로알킬 부분의 원자이다. 헵테로사이클로알킬 고리는 N, O 및 $S(O)_q$ 로부터 선택되는 1 내지 4개의 헵테로원자를 고리 구성원으로 함유하거나, 1 내지 3개의 고리 헵테로원자를 포함하거나, 1 내지 2개의 고리 헵테로원자를 함유할 수 있되, 이러한 헵테로사이클로알킬 고리는 2개의 인접한 산소 또는 황 원자를 함유하지 않는다.
- [0228] 헵테로사이클로알킬 고리는 임의적으로 치환되거나, 치환되지 않거나, 치환될 수 있으며, 이는 본원에 추가로 정의되어 있다. 이러한 치환기는 기본 분자에 부착된 헵테로고리 고리에 존재할 수 있거나, 이에 부착된 일환형, 이환형, 삼환형, 스피로사이클릭, 가교된 또는 융합된 고리에 존재할 수 있다.
- [0229] 헵테로사이클로알킬 고리는 본원에서의 정의에 따라, 예를 들어, 5 내지 8 원 또는 4 내지 6원 헵테로사이클로알킬 기와 같은 4 내지 12원 헵테로사이클릴기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 헵테로사이클로알킬 고리 기의 예는 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 아제판일, 옥사아제판일, 티에아제판일, 헥사하이드로-1H-페롤리진 고리의 라디칼, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 고리의 라디칼, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 고리의 라디칼, 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 고리의 라디칼 또는 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄 고리의 라디칼을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0230] "아릴" 또는 "방향족"은 특정된 수의 고리 원자를 함유하고, 고리의 모든 탄소 원자가 sp^2 혼성화되고 파이 전자가 공액 상태인 일환형, 이환형(예컨대, 바이아릴, 융합) 또는 다환형 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 6 내지 10개의 탄소 원자("C₆ 내지 C₁₀ 아릴")를 함유할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 융합된 아릴기는 다른 아릴 고리에 융합된 아릴 고리(예컨대, 페닐 고리)를 포함할 수 있다. 예에는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인단일 및 인덴일이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 아릴 기는 본원에 추가로 정의된 바와 같이 임의적으로 치환, 비치환 또는 치환될 수 있다.
- [0231] 마찬가지로, "헵테로아릴" 또는 "헵테로방향족"은 특정된 수의 고리 원자를 포함하고 고리의 모든 탄소 원자가 sp^2 혼성화 및 파이 전자가 공액된 고리에서 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헵테로원자를 고리 구성원으로서 함유하는 일환형, 이환형(예컨대, 헵테로바이아릴, 융합) 또는 다환형 고리 시스템을 지칭한다. 헵테로아릴 기는 5 내지 14개의 고리 원자("5 내지 14원 헵테로아릴"), 5 내지 12개의 고리 원자("5 내지 12원 헵테로아릴"), 5 내지 10개의 고리 원자("5 내지 10원 헵테로아릴"), 5 내지 9개의 고리 원자("5 내지 9원 헵테로아릴") 또는 5 내지 6개의 고리 원자("5 내지 6원 헵테로아릴")를 함유할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 헵테로아릴 고리는 헵테로방향족 고리의 고리 원자를 통해 기본 분자에 부착된다. 따라서, 5원 또는 6원 헵테로아릴 고리는 단독으로 또는 융합된 구조로 고리 C 또는 N 원자를 통해 기본 분자에 부착될 수 있다. 헵테로아릴 기의 예에는 페롤일, 퓨란일, 티오펜일, 페리졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 티아졸일, 트리아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 페리딘일, 페리디진일, 페리미딘일, 페라진일, 벤조퓨란일, 벤조티오펜일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 페롤로[2,3-b]페리딘일, 페롤로[2,3-c]페리딘일, 페롤로[3,2-c]페리딘일, 페롤로[3,2-b]페리딘일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 트리아진일, 나프티리딘일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 카르바졸일, 이미다조[4,5-b]페리딘일, 이미다조[4,5-c]페리딘일, 페라졸로[4,3-d]페리딘일, 페라졸로[4,3-c]페리딘일, 페라졸로[3,4-c]페리딘일, 페라졸로[3,4-b]페리딘일, 이소인돌일, 퓨린일, 인돌리니닐, 이미다조[1,2-a]페리딘일, 이미다조[1,5-a]페리딘일, 페라졸로[1,5-a]페리딘일, 페롤로[1,2-b]페리다진일, 이미다조[1,2-c]페리미딘일, 아자퀴나졸린일, 프탈라진일, 페리도[3,2-

d]페리미딘일, 페리도[4,3-d]페리미딘일, 페리도[3,4-d]페리미딘일, 페리도[2,3-d]페리미딘일, 페리도[2,3-b]페라진일, 페리도[3,4-b]페라진일, 페리미도[5,4-d]페리미딘일, 페라지노[2,3-b]페라진일, 페리미도[4,5-d]페리미딘일이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 5 또는 6원 헤테로아릴 기의 예에는 페롤일, 퓨란일, 티오펜일, 페라졸일, 이미다졸일, 이소옥사졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 티아졸일, 트리아졸일, 페리딘일, 페리미딘일, 페라진일 및 페리다진일 고리가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 기는 본원에 추가로 정의되는 바와 같이 임의적으로 치환되거나, 치환되지 않거나, 치환될 수 있다.

[0232] "아미노"는 치환되지 않은 $-\text{NH}_2$ 기를 지칭한다. 아미노가 치환되거나 임의적으로 치환되는 것으로 기재될 때, 상기 용어에는 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 형태의 기가 포함되며, R_x 및 R_y 각각은 본원에 추가로 기재되는 바와 같이 정의된다. 예를 들어, "알킬아미노"는 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 기를 지칭한다. R_x 및 R_y 중 하나는 알킬 모이어티(moiety)이고 다른 하나는 H이고, "디알킬아미노"는 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 를 지칭한다. R_x 및 R_y 둘 다 알킬 모이어티이고, 알킬 모이어티는 특정된 수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ 또는 $-\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})_2$).

[0233] 본 개시내용에서 화학 구조에 사용되는 물결선 "~~~~"은 치환기의 부착 지점은 치환기의 부착 지점을 의미한다.

[0234] "약학적으로 허용되는"이란 용어는 발명의 물질(예컨대, 본원에 기재된 화합물) 및 이의 임의의 염, 또는 상기 물질 또는 염을 함유하는 조성물이 대상 또는 환자에게 투여하기에 적합함을 의미한다.

[0235] 본원에서 사용되는 "중수소 농축(enrichment) 계수"는 각각 수소 풍부도를 기준으로 중수소 풍부도와 중수소의 자연적 풍부도 사이의 비율을 의미한다. 중수소를 갖는 것으로 지정되는 원자 위치는 일반적으로 특정 실시양태에서, 적어도 1000(15% 중수소 혼입), 적어도 2000(30% 중수소 혼입), 적어도 3000(45% 중수소 혼입), 적어도 3500(52.5% 중수소 혼입), 적어도 3500(특정된 각각의 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 적어도 6600(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 중수소 농축 계수를 갖는다.

염

[0236] 용어 "약학적으로 허용되는 염"에 포함되는 염은 일반적으로 자유 염기 또는 자유 산을 적합한 유기 또는 무기 산, 또는 적합한 유기 또는 무기 염기와 각각 반응시켜 대상 또는 환자에게 투여하기에 적합한 발명 화합물의 염을 제공함으로써 제조되는 본 발명의 화합물을 지칭한다.

[0237] 또한, 화학식 (I)의 화합물은 반드시 약학적으로 허용되는 염이 아닌 이러한 화합물의 다른 염을 포함할 수도 있으며, 이는 하기 중 하나 이상의 중간체로서 유용할 수 있다: 1) 화학식 (I)의 화합물 제조; 2) 화학식 (I)의 화합물 정제; 3) 화학식 (I)의 화합물의 거울상 이성질체 분리; 또는 4) 화학식 (I)의 화합물의 부분입체 이성질체 분리.

[0238] 적합한 산 부가 염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설레이트/설레이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설레이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 파이로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트, 1,5-나프탈렌디설폰산 및 시노포에이트 염이 포함된다.

[0239] 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자린, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올라민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0240] 산과 염기의 반염도 형성될 수 있는데, 예를 들어, 헤미설레이트와 헤미칼슘 염이 포함된다.

[0241] 적합한 염에 대한 검토는 문헌[Paulekun, G. S. et al., Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt

Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672]를 참고 한다.

- [0243] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 하기 절차를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다:
- (i) 본 발명의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시킴;
- [0245] (2) 본 발명의 화합물의 적합한 전구체로부터 산 또는 염기에 불안정한 보호 기를 제거하여함, 또는, 예를 들어, 락톤 또는 락탐과 같은 적합한 환형 전구체의 고리를 원하는 산 또는 염기를 사용하여 개환함; 또는
- [0246] (3) 본 발명의 화합물의 하나의 염을 또 다른 것으로 전환시킴. 이는 적절한 산 또는 염기와 반응시키거나 적절한 이온 교환 절차를 통해 달성될 수 있다.
- [0247] 이러한 절차는 일반적으로 용액에서 수행된다. 생성된 염은 침전되어 여과에 의해 수집되거나 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다.

용매화물

- [0249] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 문자 복합체를 설명하는 데 본원에서 사용되며, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 문자, 예를 들어, 에탄올. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물일 때 사용된다.
- [0250] 또한, 화학식 (I)의 화합물은 반드시 약학적으로 허용되는 용매화물이 아닐 수도 있는 이러한 화합물의 다른 용매화물을 포함할 수 있으며, 이는 하기 중 하나 이상의 중간체로서 유용할 수 있다: 1) 화학식 (I)의 화합물 제조; 2) 화학식 (I)의 화합물 정제; 3) 화학식 (I)의 화합물의 거울상 이성질체 분리; 또는 4) 화학식 (I)의 화합물의 부분입체 이성질체 분리.

- [0251] 현재 유기 수화물에 대한 수용된 분류 체계는 단리된 부위(isolated site), 채널 또는 금속-이온 배위 수화물을 정의하는 것이다(문헌 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)] 참고). 단리된 부위 수화물은 물 분자가 유기 분자의 개입으로 서로 직접 접촉하지 않도록 단리된 것이다. 채널 수화물에서, 물 분자는 다른 물 분자 옆에 있는 격자 채널에 있다. 금속-이온 배위 수화물에서 물 분자는 금속 이온에 결합된다.

- [0252] 용매나 물이 단단히 결합되어 있을 때, 복합체는 습도와는 독립적으로 정의된 화학양론을 가질 수 있다. 그러나, 채널 용매 및 흡습성 화합물에서와 같이, 용매 또는 물이 약하게 결합되어 있을 때, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 따라 달라질 수 있다. 이러한 경우 비화학양론이 표준이 될 것이다.

복합체

- [0254] 또한, 본 발명의 범주에는 약물과 하나 이상의 다른 성분이 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재하는 다른 성분 복합체(염 및 용매화물 제외)가 포함된다. 상기 유형의 복합체에는 클래트레이트(clathrate)(약물-숙주 포괄 복합체(drug-host inclusion complex)) 및 공결정이 포함된다. 후자는 일반적으로 비공유 상호작용을 통해 결합된 중성 분자 성분의 결정 복합체로 정의되고, 예를 들어, 수소 결합 복합체(공결정)는 중성 분자 또는 염에 의해 형성될 수 있다. 공결정은 용융 결정화, 용매로부터의 재결정화, 또는 성분을 물리적으로 분쇄하여 제조할 수 있다(문헌 *Chem Commun*, 17;1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004)] 참고). 다중 성분 복합체에 대한 일반적인 검토는 문헌 *J Pharm Sci*, 64(8), 1269-1288, by Halebian (August 1975)]을 참고 한다.

고체 형태

- [0256] 본 발명의 화합물은 완전 비정질에서 완전 결정질에 이르는 고체 상태의 연속체로 존재할 수 있다. 용어 '비정질'은 분자 수준에서 장거리 질서가 없는 상태를 지칭하고, 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있다. 일반적으로, 이러한 물질은 독특한 X선 회절 패턴을 나타내지 않으며, 고체의 특성을 나타내지만, 보다 공식적으로는 액체로서 기재된다. 가열 시, 고체에서 액체 특성으로의 변화가 발생하며, 이는 일반적으로 2차('자유 전이')인 상태 변화로 특징지어진다. 용어 '결정질'은 분자 수준에서 물질이 규칙적으로 정렬된 내부 구조를 갖고 정의된 퍼크를 갖는 독특한 X선 회절 패턴을 나타내는 고체 상을 지칭한다. 이러한 물질은 충분히 가열하면 액체의 특성도 나타내지만, 고체에서 액체로의 변화는 일반적으로 1차('융점')인 상 변화로 특징지어

진다.

[0257] 본 발명의 화합물은 또한 적절한 조건에 노출될 때 메소형 상태(mesomorphic state)(메소상(mesophase) 또는 액정)으로 존재할 수 있다. 메소형 상태는 진정한 결정 상태와 진정한 액체 상태(용융물 또는 용액)의 중간이며 분자 수준에서 2차원 순서로 구성된다. 온도 변화의 결과로 발생하는 메소형은 '열방성(thermotropic)'으로 기재되고 물이나 또 다른 용매와 같은 제2 성분을 첨가하여 발생하는 메소형은 '유방성(lyotropic)'으로 기재된다. 이온성 중간상을 형성할 가능성이 있는 화합물은 '양친매성'으로 기재되고 이온성(예컨대, $-COO-Na^+$, $-COO-K^+$ 또는 $-SO_3-Na^+$) 또는 비이온성(예컨대, $-N-N+(CH_3)_3$) 극성 헤드 기(polar head group)를 갖는 분자로 이루어진다. 자세한 내용은 문헌[Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)]를 참고한다.

입체 이성질체

[0259] 본 발명의 화합물은 2개 이상의 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 화합물의 입체 이성질체에는 시스 및 트랜스 이성질체(기하 이성질체), R 및 S 거울상 이성질체와 같은 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 회전 이성질체, 아트로프 이성질체(atropisomer) 및 형태 이성질체가 포함될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 2개 이상의 입체 이성질체로 존재할 수 있다.

[0260] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 또한 광학적으로 활성인(예컨대, d-락테이트 또는 L-리신) 또는 라세미체(예컨대, dL-타르트레이트 또는 dL-아르기닌)인 반대 이온을 함유할 수 있다.

[0261] 시스/트랜스 이성질체는, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화와 같이 당업자에게 잘 공지된 기술을 통해 분리될 수 있다.

[0262] 개별 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 통상적인 기술에는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는, 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리가 포함된다. 대안적으로, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, 알코올과 반응할 수 있거나, 본 발명의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 포함하는 경우 1-페닐에틸 아민 또는 타르타르산과 같은 염기 또는 산과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피, 분별 결정화 또는 두 가지 기술 둘 다를 사용하여 분리될 수 있으며, 부분입체 이성질체 중 하나 또는 둘 다 당업자에게 잘 공지된 수단에 의해 해당 순수한 거울상 이성질체(들)로 전환될 수 있다. 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 크로마토그래피, 일반적으로 HPLC를 사용하여 거울상 이성질체적으로 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용리액을 농축하면 풍부한 혼합물이 제공된다. 임계 이하 및 초임계 유체를 사용하는 키랄 크로마토그래피가 사용될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 유용한 키랄 크로마토그래피를 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249] 및 여기에 인용된 참조들을 참고).

[0263] 라세미체가 결정화될 때, 2개의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 제1 유형은 상기 언급한 라세미 화합물(진(true) 라세미체)이고, 두 거울상 이성질체를 등몰량으로 포함하는 균일한 결정 형태가 생성된다. 제2 유형은 라세미 혼합물 또는 콩글로머레이트(conglomerate)로, 두 결정 형태가 각각 단일 거울상 이성질체를 포함하는 등몰량으로 생성된다. 라세미 혼합물에 존재하는 두 결정 형태는 모두 동일한 물리적 특성을 갖지만, 진 라세미체와 비교할 때 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 라세미 혼합물은 당업자에게 공지된 기술로 분리될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)]을 참고한다.

호변 이성질체

[0265] 구조 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 전환될 수 있는 경우 호변 이성질체('호변 이성질체')가 발생할 수 있다. 이는, 예를 들어, 이미노/아미노, 케토/에놀 또는 옥심/니트로소 기, 락탐/락탐 또는 방향족 모이어티를 포함하는 화합물에서 소위 가치 호변 이성질체 현상을 포함하는 발명의 화합물에서 양성자 호변 이성질체의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 단일 화합물은 1개 초파의 유형의 이성질체를 나타낼 수 있다.

[0266] 간결함을 위해 본 발명의 화합물을 단일의 호변 이성질체 형태로 도시하였지만, 모든 가능한 호변 이성질체 형태가 발명의 범주에 포함됨이 강조되어야 한다.

[0267] 동위 원소

[0268] 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 모든 약학적으로 허용되는 동위 원소 표지된 발명 화합물을 포함한다.

[0269] 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위 원소의 예로는 수소(예컨대, ^2H 및 ^3H), 탄소(예컨대, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C), 염소(예컨대, ^{36}Cl), 불소(예컨대, ^{18}F), 요오드(예컨대, ^{123}I 및 ^{125}I), 질소(예컨대, ^{13}N 및 ^{15}N), 산소(예컨대, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O), 인(예컨대, ^{32}P), 및 황(예컨대, ^{35}S)의 동위 원소가 포함된다.

[0270] 예를 들어, 방사성 동위 원소를 혼입한 것과 같은 본 발명의 특정 동위 원소 표지 화합물은 약물 또는 기질 조직 분포 연구 중 하나 또는 둘 다에 유용하다. 방사성 동위 원소인 삼중수소, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 혼입이 쉽고 검출이 용이하다는 점에서 이 목적에 특히 유용하다.

[0271] 중수소, 즉, ^2H 로 치환하면 대사 안정성이 더 높아져 특정한 치료적 이점이 수득될 수 있다.

[0272] ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위 원소로 치환하면 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 지형학(Positron Emission Topography, PET) 연구에 유용할 수 있다.

[0273] 일부 실시양태에서, 본 개개는 중수소 표지된(또는 중수소화된) 화합물 및 염을 제공하고, 상기 화합물 및 염의 화학식 및 변수는 각각 독립적으로 본원에 기재된 바와 같다. "중수소화된"은 화합물의 원자 중 적어도 하나가 중수소의 자연적 풍부도(일반적으로 약 0.015%)보다 더 큰 풍부도의 중수소라는 것을 의미한다. 당업자는 수소 원자를 갖는 화학 화합물에서 수소 원자는 실질적으로 H와 D의 혼합물을 나타내며, 약 0.015%가 D라는 것을 인지한다. 본 발명의 중수소 표지된 화합물 및 염에 혼입된 중수소의 농도는 중수소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 하나 이상의 중수소가 생리적 조건에서 수소와 교환될 수 있다는 것이 이해된다.

[0274] 일부 실시양태에서, 중수소 화합물은 실시예 섹션에 표시된 표 2에 제시된 화합물 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0275] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 특정 대사 부위에 있는 하나 이상의 수소 원자는 중수소화된다.

[0276] 본 발명의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법을 통해 제조하거나, 앞서 사용된 비표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 공정을 통해 제조할 수 있다.

[0277] 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물에는 용매의 결정화가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것들, 예를 들어, D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO이 포함된다.

[0278] 전구약물

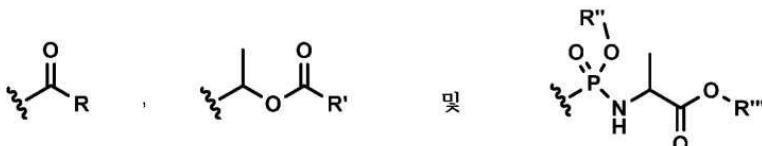
[0279] 본 발명의 화합물은 전구약물 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 약리학적 활성이 거의 없거나 전혀 없는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는 신체에 투여될 때, 예를 들어, 가수분해 절단, 특히 에스테라제 또는 캡티다제 효소에 의해 촉진되는 가수분해 절단에 의해 원하는 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 '전구약물'로 지칭된다. 전구약물 사용에 대한 추가 정보는 문헌[The Expanding Role of Prodrugs in Contemporary Drug Design and Development, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio et al.)]에서 찾을 수 있다.

[0280] 본 발명에 따른 전구약물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를, 예를 들어, 문헌 ['Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재된 바와 같이, 당업자에게 '프로-모이어티'로 공지된 특정 모이어티로 대체함으로써 생산될 수 있다.

[0281] 따라서, 본 발명에 따른 전구약물은 (a) 본 발명의 화합물에 존재할 때 카복실산의 에스터 또는 아미드 유도체; (b) 본 발명의 화합물에 존재할 때 하이드록실 기의 에스터, 카보네이트, 카르바메이트, 포스페이트 또는 에터 유도체; (c) 본 발명의 화합물에 존재할 때 아미노 기의 아미드, 이민, 카르바메이트 또는 아민 유도체; (d) 본 발명의 화합물에 존재할 때 티올 기의 티오에스터, 티오카보네이트, 티오카바메이트 또는 셀파이드 유도체; 또는 (e) 본 발명의 화합물에 존재할 때 카보닐 기의 옥심 또는 이민 유도체일 수 있다.

[0282] 본 발명에 따른 전구약물의 구체적인 실시양태는 하기와 같다:

- [0283] (i) 본 발명의 화합물이 카복실산 작용기(-COOH)를 함유할 때, 이의 에스터, 예를 들어, 화합물의 카복실산 작용기의 수소가 C_1-C_8 알킬(예컨대, 에틸) 또는 $(C_1-C_8$ 알킬) $C(=O)OCH_2-$ (예컨대, $tBuC(=O)OCH_2-$)로 대체된 화합물;
- [0284] (ii) 본 발명의 화합물이 알코올 작용기(-OH)를 함유할 때, 이의 에스터, 예컨대 화합물의 알코올 작용기의 수소가 $-CO(C_1-C_8$ 알킬)(예컨대, 메틸카보닐)로 대체되거나 알코올이 아미노산으로 에스터화된 화합물;
- [0285] (iii) 본 발명의 화합물이 알코올 작용기(-OH)를 함유할 때, 이의 에터, 예를 들어, 화합물의 알코올 작용기의 수소가 $(C_1-C_8$ 알킬) $C(=O)OCH_2-$ 또는 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 로 대체된 화합물;
- [0286] (iv) 본 발명의 화합물이 알코올 작용기(-OH)를 함유할 때, 이의 포스페이트, 예를 들어, 화합물의 알코올 작용기의 수소가 $-P(=O)(OH)_2$ 또는 $-P(=O)(O-Na^+)_2$ 또는 $-P(=O)(O-)_2Ca^{2+}$ 로 대체된 화합물;
- [0287] (v) 본 발명의 화합물이 1차 또는 2차 아미노 작용기(-NH₂ 또는 $-NHR$, $R \neq H$)를 함유하고, 이의 아미드, 예를 들어, 화합물의 아미노 작용기의 수소 하나 또는 둘 다가 (C_1-C_{10}) 알카노일, $-COCH_2NH_2$ 로 대체되거나, 아미노 기가 아미노산으로 유도체화된 화합물.
- [0288] (vi) 본 발명의 화합물이 1차 또는 2차 아미노 작용기(-NH₂ 또는 $-NHR$, $R \neq H$)를 함유할 때, 이의 아민, 예를 들어, 화합물의 아미노 작용기의 수소 하나 또는 둘 다가 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 로 대체된 화합물;
- [0289] (vi) 본 발명의 화합물이 알코올 작용기(-OH)를 포함할 때, 알코올 작용기의 수소가 하기 세트로부터 선택되는 기로 대체된 것:



[0290]

상기 식에서,

R, R', R'' 및 R'''은 (C_1-C_8) 알킬 또는 (C_1-C_8) 알콕시이며 선형, 분지형 또는 환형일 수 있다.

[0293]

일부 바람직한 전구약물은 C_6-C_{10} 이환형 아릴 또는 4 내지 12원 이환형 헤테로아릴에서 -OH를 통해 제조될 수 있다. 일부 더 바람직한 전구약물은 나프탈에서 -OH를 통해 제조될 수 있다.

[0294]

발명의 특정 화합물은 그 자체로 발명의 다른 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다. 본 발명의 두 화합물을 전구약의 형태로 합치는 것도 가능하다. 특정 상황에서, 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물에서 2개의 작용기를 내부적으로 연결하여, 예를 들어, 락톤을 형성함으로써 생성될 수 있다.

[0295]

대사물질

[0296]

또한 본 발명의 범주에는 발명의 화합물의 활성 대사물질, 즉, 약물 투여 시 생체내에서 형성되는 화합물, 종종 산화 또는 탈알킬화에 의해 형성되는 화합물이 포함된다. 본 발명에 따른 대사물질의 일부 예는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

[0297]

(i) 본 발명의 화합물이 알킬 기를 함유하는 경우, 이의 하이드록시알킬 유도체(-CH \rightarrow -COH);

[0298]

(ii) 본 발명의 화합물이 알콕시기를 함유하는 경우, 이의 하이드록시 유도체(-OR \rightarrow -OH);

[0299]

(iii) 본 발명의 화합물이 3차 아미노 기를 함유하는 경우, 이의 2차 아미노 유도체(-NRR' \rightarrow -NHR 또는 -NHR');

[0300]

(iv) 본 발명의 화합물이 2차 아미노 기를 함유하는 경우, 이의 1차 유도체(-NHR \rightarrow -NH₂);

[0301]

(v) 본 발명의 화합물이 폐닐 모이어티를 함유하는 경우, 이의 폐놀 유도체(-Ph \rightarrow -PhOH);

[0302]

(vi) 본 발명의 화합물이 아미드 기를 함유하는 경우, 이의 카복실산 유도체(-CONH₂ \rightarrow COOH);

[0303]

(vii) 화합물이 하이드록시 또는 카복실산기를 포함하는 경우, 화합물은, 예를 들어, 글루쿠론산과 결합하여 글

루쿠로나이드를 형성하는 것과 같이 공액에 의해 대사될 수 있다. 결합 대사의 다른 경로가 존재한다. 이러한 경로는 종종 2상 대사로 공지되어 있으며, 예를 들어, 황산화 또는 아세틸화를 포함한다. NH기와 같은 다른 작용기 또한 결합될 수 있다.

[0304] 약학 조성물

다른 실시양태에서, 본 발명은 약학 조성물을 포함한다. 약학 조성물의 목적을 위해, 화합물 그 자체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단순히 본 발명의 화합물로 지칭될 것이다.

"약학 조성물"은 활성 성분으로서 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제의 혼합물을 지칭한다.

"부형제"라는 용어는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 기재하는 데 사용된다. 부형제의 선택은 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 투여 형태의 특성과 같은 요인에 크게 좌우된다.

본원에서 사용되는 "부형제"에는 생리학적으로 호환되는 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 담체, 희석제 등이 포함된다. 부형제의 예로는 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등 중 하나 이상과 이들의 조합이 포함되며, 조성물에 등장성제, 예를 들어, 설탕, 나트륨 클로라이드 또는 만니톨 또는 소르비톨과 같은 폴리알코올이 포함될 수 있다. 부형제의 예로는 다양한 유기 용매(예컨대, 수화물 및 용매화물)도 포함된다. 약학 조성물은 필요에 따라 향미료, 바인더(binder)/결합제, 윤활제, 붕해제, 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료 등과 같은 추가 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여의 경우, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 포함하는 정제가 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 같은 다양한 붕해제와 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용될 수 있다. 부형제의 예로는 비제한적으로 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당 및 전분 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 또한, 스테아르산 마그네슘, 라우릴 나트륨 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 종종 타정 목적으로 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물도 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 부형제의 비제한적 예로는 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜도 포함된다. 경구 투여를 위해 수성 혼탁액 또는 엘릭서(elixir)가 필요할 때, 그 중 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 및 필요에 따라 유화제 또는 혼탁제와 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 같은 추가 부형제와 조합될 수 있다.

부형제의 예로는 습윤제와 같은 약학적으로 허용되는 물질이나 습윤제나 유화제, 방부제 또는 완충제와 같은 소량의 보조 물질이 포함되고, 이는 화합물의 저장 수명이나 효과를 향상시킨다.

본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 예를 들어, 이는 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예를 들어, 액체 용액(예컨대, 주입 및 주입 용액), 분산액 또는 혼탁액, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 리포솜 및 쥐약을 포함한다. 형태는 의도되는 투여 방식 및 치료적 적용에 따라 달라진다.

전형적인 조성물은 일반적으로 항체를 사용한 인간의 수동 면역에 사용되는 것과 유사한 조성물과 같은 주사가능 또는 주입가능 용액의 형태이다. 투여 방식 중 하나는 비경구(예컨대, 정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 정맥 주입 또는 주사로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 근육 내 또는 피하 주사로 투여된다.

고체 투여 형태의 경구 투여는, 예를 들어, 경질 또는 연질 캡슐, 알약, 카세(cashet), 로젠지(lozenge) 또는 정제와 같이 각각 선결된 양의 발명의 화합물을 함유하는 개별 단위로 제공될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여 형태는, 예를 들어, 로젠지와 같이 설하 투여된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 하나 이상의 보조제와 결합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 지속 방출 제형을 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함하거나 장용 코팅으로 제조될 수 있다.

또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태에는, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 혼탁액, 시럽 및 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제(예컨대, 물)를 함유하는 엘릭서가 포함된다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 혼탁제, 향미제(예컨대, 감미료) 또는 향료제 중 하나 이상과 같은 보조제를 포함할 수 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"에는, 예를 들어, 피하 주사, 정맥 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입이 포함된다. 주사가능 제제(즉, 멸균 주사가능 수성

또는 유성 혼탁액)는 하나 이상의 적합한 분산체, 습윤제 또는 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0315] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"에는, 예를 들어, 경피 및 경피 투여, 예를 들어, 경피 패치 또는 이온 도입 장치, 안구내 투여 또는 비강내 또는 흡입 투여가 포함된다. 국소 투여용 조성물에는 또한 예를 들어, 국소 젤, 스프레이, 연고 및 크림이 포함된다. 국소 제형에는 피부 또는 다른 영향을 받는 부위를 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치로 투여될 때, 투여는 저장기(reservoir) 및 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 상기 목적을 위한 전형적인 제형에는 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 가루 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스펜지, 섬유, 봉대 및 마이크로에멀전(microemulsion)이 포함된다. 리포솜도 사용될 수 있다. 전형적인 부형제로는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액상 바세린, 백색 바세린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜이 포함된다. 침투 강화제가 혼입될 수 있다(문헌[B. C. Finnin and T. M. Morgan, *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, pp. 955-958, 1999]).

[0316] 눈에 국소 투여하기에 적합한 제형은, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 적합한 부형제에 용해되거나 혼탁된 점안액을 포함한다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제형은 등장성, pH 조절된 멸균 식염수에 마이크로화된 혼탁액 또는 용액의 액적 형태일 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(즉, 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비생분해성(즉, 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 니오솜 또는 리포솜과 같은 미립자 또는 수포 시스템을 포함한다. 가교 연결된 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 히알루론산, 셀룰로오스 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 메틸셀룰로오스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어, 젤란 겸과 같은 중합체는 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제형은 이온도입법(iontophoresis)을 통해서도 전달될 수 있다.

[0317] 비강내 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 환자가 짜거나 펌핑하는 펌프 스프레이 용기에서 용액 또는 혼탁액 형태로 편리하게 전달되거나, 가압 용기 또는 네뷸라이저(nebulizer)에서 에어로졸 스프레이 형태로 적절한 추진제를 사용하여 전달된다. 비강내 투여에 적합한 제형은 일반적으로 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말(단독으로, 예를 들어, 락토오스와 건조 블렌드에 혼합된 혼합물로, 또는 혼합 성분 입자로, 예를 들어, 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된 것) 형태로 투여되거나, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 무화기(automizer) (바람직하게는 미세한 안개를 생성하기 위해 전기 유체 역학을 사용하는 분무기) 또는 네뷸라이저로부터 에어로졸 스프레이 형태로 투여되며, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로판과 같은 적절한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고 투여된다. 비강내 투여의 경우, 분말에는 키토산이나 사이클로렉스트린과 같은 생물접착제(bioadhesive)가 포함될 수 있다.

[0318] 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는, 예를 들어, 좌약의 형태일 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 기반이지만, 다양한 대안이 적절한 경우 사용될 수 있다.

[0319] 약학 분야에서 공지된 다른 부형제 및 투여 방식도 사용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 잘 공지된 약학 기술에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차와 관련된 상기 고려 사항은 당업계에서 잘 공지되어 있으며 표준서에 기재되어 있다. 약물의 제형은, 예를 들어, 문헌[Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; [Liberman et al., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Kibbe et al., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에서 논의된다.

[0320] 허용되는 부형제는 사용된 투여량 및 농도에서 대상에게 비독성이며 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 1) 포스페이트, 시트레이트 또는 기타 유기산과 같은 완충제; 2) 나트륨 클로라이드와 같은 염; 3) 아스코르브산 또는 메티오닌과 같은 항산화제; 4) 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 폐놀, 부틸 또는 벤질 알코올과 같은 방부제; 5) 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 사이클로헥사놀, 3-펜탄올 또는 m-크레졸과 같은 알킬 파라벤; 6) 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 7) 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 8) 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 9) 글리신, 글루타민, 아스파라진, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 10) 포도당, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 단당류, 이당류 또는 기타 탄수화물; 11) EDTA와 같은 칼레이트제; 12) 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨과 같은 당; 13) 나트륨, 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물)과 같은 염 형성 반대 이온, 또는 14) 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80), 폴

록사미 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제.

- [0321] 경구 투여의 경우, 조성물은 환자의 증상에 따라 용량을 조절하기 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 성분 함유하는 정제 또는 캡슐 형태로 제공될 수 있다. 약물은 일반적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하거나, 또 다른 실시양태에서는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥 내의 경우, 용량은 일정한 속도의 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 수 있다.
- [0322] 본 발명의 화합물을 함유하는 리포솜은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 문현[Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7: 49-60] 참고). 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 역상 증발 방법에 의해 생성할 수 있다. 리포솜은 정의된 기공 크기의 필터를 통해 압출되어 원하는 직경을 갖는 리포솜을 생성한다.
- [0323] 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어, 코아세르베이션(coacervation) 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴 미세캡슐 및 폴리-(메틸메트아크릴레이트) 마이크로캡슐에 포집될 수 있으며, 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로스피어(microsphere), 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 매크로에멀전(macroemulsion)에 포집될 수 있다. 이러한 기술은 문현[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000)]에 개시되어 있다.
- [0324] 지속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예로는 본 발명의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되고, 상기 매트릭스는 성형된 제품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출 매트릭스의 예로는 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메트아크릴레이트) 또는 '폴리(비닐알코올)'), 폴리락타드, L-글루탐산과 7-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 분해불가능한 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해가능한 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대, 디포(depot) 혼탁액용 류프롤리드 아세테이트에 사용되는 것과 같은 것(락트산-글리콜산 공중합체와 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로스피어), 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산이 포함된다.
- [0325] 정맥 투여에 사용되는 제형은 멸균되어야 한다. 이는, 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과를 통해 쉽게 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어, 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥 용액 백(bag) 또는 바이알에 투입된다.
- [0326] 적합한 에멀전은 대두유를 포함하는 지질 에멀전, 정맥 투여용 지방 에멀전(예컨대, 홍화유, 대두유, 계란 인지질 및 글리세린을 물에 포함), 대두유 및 중쇄 트리글리세리드를 포함하는 에멀전, 면실유의 지질 에멀전과 같은 상업적으로 이용가능한 지방 에멀전을 사용하여 제조할 수 있다. 활성 성분은 미리 혼합된 에멀전 조성물에 용해되거나, 오일(예컨대, 대두유, 홍화유, 면실유, 참기름, 옥수수유 또는 아몬드유) 및 인지질(예컨대, 계란 인지질, 대두 인지질 또는 대두 레시틴) 및 물과 혼합하여 형성된 에멀전에 용해될 수 있다. 에멀전의 장성(tonicity)을 조절하기 위해 글리세롤 또는 포도당과 같은 다른 성분을 첨가할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 적합한 에멀전은 일반적으로 20% 이하, 예를 들어, 5 내지 20%의 오일을 함유한다. 지방 에멀전은 0.1 내지 1.0 μm , 특히 0.1 내지 0.5 μm 의 지방 액적을 포함할 수 있으며, pH는 5.5 내지 8.0 범위이다.
- [0327] 예를 들어, 에멀전 조성물은 본 발명의 화합물을 대두유 또는 그 성분(대두유, 계란 인지질, 글리세롤 및 물)을 포함하는 지질 에멀전과 혼합하여 제조된 것일 수 있다.
- [0328] 흡입 또는 주입용 조성물에는 약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 혼탁액, 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 명시된 바와 같이 약학적으로 허용되는 적절한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 바람직하게는 멸균된 약학적으로 허용되는 용매 중 조성물은 가스를 사용하여 네뷸라이징(nebulizing)될 수 있다. 네뷸라이징된 용액을 네뷸라이징 장치로부터 직접 흡입하거나, 네뷸라이징 장치를 얼굴 마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착할 수 있다. 용액, 혼탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치에서 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0329] 약물 제품 중간체(DPI)는 벌크 약물 제품이 되기 전에 추가 가공 단계를 거쳐야 하는 부분적으로 가공된 물질이다. 본 발명의 화합물은 결정질 형태보다 더 높은 자유 에너지 형태의 활성 성분을 함유하는 약물 제품 중간체 DPI로 제형화될 수 있다. DPI를 사용하는 한 가지 이유는 낮은 용해도, 느린 용해, 상피 세포에 인접한 점액 층

을 통한 향상된 대량 전달, 및 일부 경우에는 대사 및 수송체와 같은 생물학적 장벽으로 인한 제한으로 인해 경구 흡수 특성을 개선하기 위한 것이다. 다른 이유로는 향상된 고체 상태 안정성 및 하류 제조성이 포함될 수 있다. 한 실시양태에서, 약물 제품 중간체는 비정질 상태에서 분리되고 안정화된 본 발명의 화합물(예컨대, 비정질 고체 분산(ASD))을 함유한다. ASD를 제조하는 기술에는 대량 약물 제품에 흡입하기에 적합한 물질을 생산하는 다수의 기법이 공지되어 있다. 예를 들어, 분무 건조된 분산액(SDD), 용융 압출물(종종 HME로 지칭됨), 공침 전물(co-precipitate), 비정질 약물 나노입자 및 나노 흡착물이다. 한 실시양태에서, 비정질 고체 분산물은 본 발명의 화합물 및 중합체 부형제를 포함한다. 다른 부형제 및 상기 부형제와 본 발명의 화합물의 농도는 당업계에 잘 공지되어 있으며 표준서에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌["Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice" by Navnit Shah et al] 참고한다.

투여 및 투여량

[0330] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하다" 또는 "치료"는 방지적 치료, 즉, 예방적 치료, 및 일시적 치료 둘다를 포함하고, 즉, 환자의 질환(또는 병태)의 진행 또는 상기 질환과 관련된 임의의 조직 손상을 경감, 완화 또는 치료시킨다.

[0331] 본 문서에서 사용되는 용어 "대상", "개체" 또는 "환자"는 상호 대체가능하게 사용되고, 포유동물을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다. 본 발명에 따른 포유동물은 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼목 동물, 영장류, 인간 등을 포함하며 자궁 내 포유동물을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간은 적합한 대상이다. 인간 대상은 임의의 성별 및 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.

[0332] 본 문서에서 사용되는 "치료 효과량"이라는 문구는 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 이의 약학적 제제의 양을 지칭하고, 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0333] (1) 질환을 예방함, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 취약하지만 상기 질환의 병리학이나 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 예방함;

[0334] (2) 질환을 억제함, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질환, 병태 또는 장애를 억제함(즉, 병리학, 증상학 또는 둘 다의 추가 발달을 정지(또는 둔화)시킴); 및

[0335] (3) 질환을 개선함, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질환, 병태 또는 장애를 개선함(즉, 병리학, 증상학 또는 둘 다를 역전시킴).

[0336] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 상태를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 화합물 그 자체로, 다르게는, 약학적으로 허용되는 염으로 투여될 수 있다. 투여 및 투여량 목적을 위해, 화합물 그 자체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단순히 본 발명의 화합물로 지칭될 것이다.

[0337] 본 발명의 화합물은 그러한 경로에 적합한 약제 조성물의 형태로 모든 적합한 경로에 의해 투여되고, 의도되는 치료에 효과적인 용량으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 비강내 또는 흡입으로 투여될 수 있다.

[0338] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 포함할 수 있으며, 따라서, 화합물이 위장관으로 들어가거나, 협죽 또는 설하 투여를 사용하여 화합물이 입으로부터 직접 혈류로 들어갈 수 있다.

[0339] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로, 예를 들어, 혈류, 근육 또는 내부 장기로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단에는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하가 포함된다. 비경구 투여에 적합한 장치에는 바늘(미세 바늘 포함) 주입기, 바늘 없는 주입기 및 주입 기법이 포함된다.

[0340] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉, 피부로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비강내 또는 흡입으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 질로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다.

[0341] 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 함유하는 조성물에 대한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 병태의 중증도; 투여 경로; 및 사용되는 특정 화합물의 활성을 비롯한 다양한 요인에 기초한다. 따라서, 투여 요법은 크게 다를 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 일반적으로

본원에서 논의된 특정된 상태를 치료하기 위해 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(즉, 체중 kg당 본 발명의 화합물 mg)이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 또 다른 실시양태에서는 약 0.5 내지 약 30 mg/kg이다. 본 발명의 화합물의 투여가 하루에 다회(일반적으로 4회 이하) 반복되는 것은 드문 일이 아니다. 필요에 따라, 하루에 다회 투여하여 총 일일 투여량을 늘릴 수 있다.

치료 방법 및 용도

[0343] 본 발명의 화합물은 모든 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체의 활성을 억제할 수 있고, 임의의 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체 또는 이들의 조합에 의해 매개되는 암, 장애 및 병태와 같은 질환의 치료, 예방, 억제 및 개선에 유용할 수 있다.

[0344] 치료되는 암으로는 편평세포 암, 기저세포 암, 골수종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 위장(관)암, 신장암, 난소암, 간암, 림프모구 백혈병, 림프구성 백혈병, 대장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경아세포종, 췌장암, 다형성 신경교종, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 자궁암, 비근육 침습성 방광암을 비롯한 방광암, 간암, 유방암 및 두경부암이 포함된다.

[0345] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 비소세포 폐암(NSCLC)과 같은 폐암, 췌장암, 대장암, 유방암, 혈액암, 부인암, 전립선암 또는 피부암의 치료에 유용할 수 있다. 문헌[Mustachio, L., Targeting KRAS in Cancer: Promising Therapeutic Strategies, Cancers, 2021, 13, 1204]를 참고한다.

[0346] 보다 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 비소세포 폐암(NSCLC), 췌장암, 대장암의 치료에 유용할 수 있다.

동반 투여

[0347] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 논의된 하나 이상의 다른 치료적 항암제와 조합으로 사용되는 본원에 정의된 임의의 용도, 방법 또는 조성물을 제공한다.

[0348] 2개 이상의 화합물을 "조합으로" 투여하는 것은 모든 화합물을 대상의 치료에 영향을 미칠 만큼 충분히 인접한 시간 내에 투여하는 것을 의미한다. 2개 이상의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 동일하거나 상이한 투여 일정에 따라 투여될 수 있으며, 치료 요법에 따라 특정 시간 제한이 있거나 없을 수 있다. 또한, 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합하거나 동일한 시점에 별도의 투여 형태로 동일하거나 상이한 투여 부위에 화합물을 투여하여 수행할 수 있다. "조합으로"의 예로는 "동시 투여", "동반 투여", "동시적 투여", "순차적 투여" 및 "동시에 투여"가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0349] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 치료제는 활성 성분의 고정 또는 비고정 조합물로 투여될 수 있다. 용어 "고정 조합물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 하나 이상의 치료제가 단일 조성물 또는 투여량으로 동시에 대상에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 하나 이상의 치료제가 별도의 조성물 또는 투여량으로 제형화되어 이를 필요로 하는 대상에게 동시에 또는 가변적인 중간 시간 제한을 두고 다른 시간에 투여될 수 있으며, 이러한 투여는 대상의 신체에서 2개 이상의 화합물의 효과적인 수준을 제공한다.

[0350] 본 발명의 화합물과 병용하여 투여될 수 있는 추가적인 항암 치료제의 종류에는 하기가 포함되지만 이에 제한되지 않는다: 알킬화제, 항대사물질, 키나제 억제제, 방추독 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제, 광감각제, 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 항프로게스테론, 에스트로겐 수용체 하향조절제(ERD), 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성호르몬 방출 호르몬 작용제; IL-2 수용체 작용제(재조합 사이토카인 또는 사이토카인 수용체 작용제); 및 비정상적인 세포 증식 또는 종양 성장에 연루된 유전자의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오파이드 또는 올리고뉴클레오파이드 유도체.

[0351] 기타 추가 화학요법제로는 탁산이나 백금 제제 뿐만 아니라 트라스투주맙과 같은 HER2 표적제도 포함된다.

[0352] 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제는 하기 부류로부터 유도된 화합물을 포함한다: 체세포 분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 항종양 항생제, 항혈관신생제, 토포이소머라제 I 및 II 억제제, 식물 알칼로이드, 방추독 식물 알칼로이드, MCT4 억제제; MAT2a 억제제; alk/c-Met/ROS 억제제(크리조티니브 또는 로를라티니브 포함); mTOR 억제제(템시룰리무스 또는 게다톨리시브 포함); src/abl 억제제(보수티니브 포함); 사이클린 의존성 키나제(CDK) 억제제(팔보시클리브, PF-06873600 포함); erb 억제제(다코미티니브 포함); PARP 억제제(탈라조파립 포함); SMO 억제제(글라스데깁 포함); EGFR T790M 억제제; PRMT5 억제제; TGF β R1 억제제; 성장 인자 억

제제; 세포 주기 억제제, 생물학적 반응 조절제; 효소 억제제; 및 세포독성제.

[0355]

또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제는 항혈관신생제로부터 유도된 화합물을 포함하며, 예를 들어, 티로신 키나제/혈관 내피 성장 인자(VEGF) 수용체(VEGFR) 억제제(수니티니브, 악시티니브, 소라페니브 및 티보자니브 포함), TIE-2 억제제, PDGFR 억제제, 안지오포에틴 억제제, PKC β 억제제, COX-2(사이클로옥시게나제 II) 억제제, 인테그린(알파-v/베타-3), MMP-2(매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제 및 MMP-9(매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제를 포함한다. 바람직한 항혈관신생제는 수니티니브(SutentTM), 베바시주맙(AvastinTM), 악시티니브(InlytaTM), SU 14813(Pfizer) 및 AG 13958(Pfizer)을 포함한다. 추가적인 항혈관신생제로는 바탈라니브(CGP 79787), 페가프타니브 옥타나트롭(MacugenTM), 반데타니브(ZactimaTM), PF-0337210(Pfizer), SU 14843(Pfizer), AZD 2171(AstraZeneca), 라니비주맙(LucentisTM), NeovastatTM(AE 941), 테트라티오몰리브다타(CoprexiaTM), AMG 706(A mgen), VEGF 트랩(AVE 0005), CEP 7055(Sanofi-Aventis), XL 880(Exelixis), 텔라티니브(BAY 57-9352) 및 CP-868,596(Pfizer)가 포함된다. 다른 항혈관신생제에는 엔자스타우린(LY 317615), 미도스타우린(CGP 41251), 페리포신(KRX 0401), 테프레논(SelbexTM) 및 UCN 01(Kyowa Hakko)이 포함된다. 항혈관신생제의 다른 예로는 셀레콕시브(CelebrexTM), 파레콕시브(DynastatTM), 테라콕시브(SC 59046), 루미라콕시브(PreigeTM), 밸데콕시브(BextraTM), 로페콕시브(VioxxTM), 이구라티모드(CareramTM), IP 751(Invedus), SC-58125(Pharmacia) 및 에토리콕시브(ArcociaTM)가 포함된다. 그 밖의 항혈관신생제로는 액시슬린드(AptosynTM), 살살레이트(AmigesicTM), 디플루니살(DolobidTM), 이부프로펜(MotrinTM), 케토프로펜(OrudisTM), 나부메톤(RelafenTM), 피록시캄(FeldeneTM), 나프록센(AleveTM, NaprosynTM), 디클로페낙(VoltarenTM), 인도메타신(IndocinTM), 술린닥(ClinorilTM), 톨메틴(TolectinTM), 에토돌락(LodineTM), 케토롤락(ToradolTM) 및 옥사프로진(DayproTM) 등이 포함된다. 추가적인 항혈관신생제로는 ABT 510(Abbott), 아프라타스타트(TMI 005), AZD 8955(AstraZeneca), 인사이클리니드(MetastatTM) 및 PCK 3145(Procyon) 등이 포함된다. 추가적인 항혈관신생제로는 아시트레틴(NeotigasonTM), 플리티펩신(aplidineTM), 실렌그타이드(EMD 121974), 콤브레타스타틴A4(CA4P), 펜레티나이드(4 HPR), 할로푸기논(TempostatinTM), PanzemTM(2-메톡시에스트라디올), PF-03446962(Pfizer), 레비마스타트(BMS 275291), 카투막소맙(RemovabTM), 레날리도마이드(RevlimidTM), 스쿠알라민(EVIZONTM), 탈리도마이드(ThalomidTM), UkrainTM(NSC 631570), VitaxinTM(MEDI 522) 및 줄레드론산(ZometaTM)이 포함된다.

[0356]

다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제는 호르몬제 및 길항제로부터 유도된 화합물을 포함한다. 예로는 항호르몬제가 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 및 타목시펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 토레미펜(Fareston) 및 폴베스트란트를 포함하는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 것이 포함된다. 예로는 또한 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제가 포함되며, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메케스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸 및 아나스트로졸; 및 및 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 플루리딜, 아팔루타미드, 엔잘루타미드, 시메티딘 및 고세렐린과 같은 항안드로겐제과 같은 화합물을 포함한다.

[0357]

다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제는 신호 전달 억제제, 예를 들어, 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제의 억제제로부터 유도된 화합물을 포함한다: 신호 전달 억제제(예컨대, 세포 성장, 분화 및 생존의 기본 과정을 지배하는 조절 분자가 세포 내에서 통신하는 수단을 억제). 신호 전달 억제제는 소분자, 항체 및 안티센스 분자를 포함한다. 신호 전달 억제제는, 예를 들어, 키나제 억제제(예컨대, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제) 및 세포 주기 억제제를 포함한다. 보다 구체적으로, 신호 전달 억제제에는, 예를 들어, 파네실 단백질 전이효소 억제제, EGF 억제제, ErbB-1(EGFR), ErbB-2, 팬에르브, IGF1R 억제제, MEK(비니메티니브(MektoviTM) 포함), c-Kit 억제제, FLT-3 억제제, K-Ras 억제제, PI3 키나제 억제제, JAK 억제제, STAT 억제제, Raf 키나제 억제제, BRAF(엔코라페니브(BraftoviTM) 포함), Akt 억제제, mTOR 억제제, P70S6 키나제 억제제, WNT 경로 억제제 및 다중 표적 키나제 억제제가 포함된다.

[0358]

또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제에는 도세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 쟈시타빈 또는 비노렐빈이 포함된다.

[0359]

또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제에는 후생유전적 조절자로부터 유도된 화합물이 포함되며, 그 예로는 EZH2(PF-06821497 포함), SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 또는 BCL6의 억제제가 포함된다.

[0360]

또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제에는 면역 조절제를 비롯한 면역 종양학제인 화합물이 포함

된다.

[0361] 또 다른 실시양태에서, 패턴 인식 수용체(PRR)와의 조합이 고려된다. PRR은 면역 체계의 세포에 의해 발현되고 병원체 및/또는 세포 손상 또는 사멸과 관련된 다양한 분자를 인식하는 수용체이다. PRR은 선천 면역 반응과 적응 면역 반응 모두에 관여한다. PRR 작용체는 대상의 면역 반응을 자극하는 데 사용될 수 있다. 틀 유사 수용체(TLR), RIG-I 유사 수용체(RLR), 뉴클레오타이드 결합 올리고머화 도메인(NOD) 유사 수용체(NLR), C형 텐인 수용체(CLR) 및 인터페론 유전자 자극제(STING) 단백질을 비롯한 여러 종류의 PRR 분자가 있다.

[0362] STING 단백질은 세포질 DNA 센서와 1형 인터페론 신호 전달에서 어댑터(adaptor) 단백질로 기능한다. "STING" 및 "인터페론 유전자 자극제"라는 용어는 STING 단백질의 모든 형태와 STING의 활성의 일부를 최소한 유지하는 변형체, 동형체 및 종 동족체를 나타낸다. 인간 STING에 대한 구체적인 참조와 같이 다르게 표시되지 않는 한 STING에는 인간, 원숭이 및 마우스와 같이 기본 서열 STING의 모든 포유동물 종이 포함된다. STING은 TMEM173으로도 공지되어 있다.

[0363] 본원에서 사용되는 "STING 작용체"는 STING에 결합 시 (1) STING을 자극하거나 활성화하거나, (2) STING의 활성, 기능 또는 존재를 향상, 증가, 촉진, 유도 또는 연장하거나, (3) STING의 발현을 향상, 증가, 촉진 또는 유도하는 모든 분자를 의미한다. 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에 유용한 STING 작용체는, 예를 들어, STING에 결합하는 핵산 리간드를 포함한다.

[0364] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에 유용한 STING 작용체의 예로는 합성 이중 가닥 DNA, 환형 디-GMP, 환형-GMP-AMP(cGAMP), 합성 환형 디뉴클레오타이드(CDN), 예를 들어, MK-1454 및 ADU-S100(MIW815) 및 소분자, 예를 들어, WO 2019/027858, WO 2018/0093964, WO 2017/175156, WO 2017/175147에서와 같은 다양한 면역 자극성 핵산이 포함된다.

[0365] 치료용 항체는 다양한 항원에 대해 특이성을 가질 수 있다. 예를 들어, 치료용 항체는 항체가 항원에 결합하면 항원을 발현하는 세포의 사멸이 촉진되도록 종양 관련 항원으로 지향(directing)될 수 있다. 다른 예로, 치료용 항체는 항체의 결합이 항원을 발현하는 세포의 활성의 하향조절되는 것을 방지하도록(및, 이에 따라, 항원을 발현하는 세포의 활성을 촉진함) 면역 세포의 항원으로 지향될 수 있다. 일부 상황에서는, 치료용 항체가 다수의 상이한 메커니즘을 통해 기능할 수 있다(예를 들어, i) 항원을 발현하는 세포의 사멸을 촉진하고 ii) 항원이 항원을 발현하는 세포와 접촉하는 면역 세포의 활성을 하향조절하는 것을 방지할 수 있음).

[0366] 또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제는 표적을 차단하거나 억제하는 항체를 포함한다: CTLA-4(이필리무맙 또는 트레멜리무맙 포함), PD-1 또는 PD-L1(아테졸리주맙, 아벨루맙, 세미플리맙, 두르발루맙, 니볼루맙, 사산리맙 또는 웨브롤리주맙 포함), LAG-3, TIM-3 또는 TIGIT.

[0367] 또 다른 실시양태에서, 이러한 추가적인 항암 치료제에는 4-1BB, OX40, GITR, ICOS 또는 CD40의 작용제인 항체가 포함된다.

[0368] 또 다른 실시양태에서, 항암 치료는 CAR-T 세포 치료일 수 있다.

[0369] 치료용 항체의 예로는 하기가 포함된다: 항-OX40 항체, 항-4-1BB 항체, 항-HER2 항체(항-HER2 항체-약물 접합체(ADC) 포함), 이중특이성 항-CD47/항-PD-L1 항체, 이중특이성 항-P-카드헤린/항-CD3 항체. ADC에 흔입될 수 있는 세포독성제의 예로는 안트라사이클린, 오리스타틴, 돌라스타틴, 콤브레타스타틴, 듀오카마이신, 피롤로벤조디아제핀 이량체, 인돌리노-벤조디아제핀 이량체, 에네다인, 젠다나마이신, 메이탄신, 푸로마이신, 탁산, 빈카알칼로이드, 캄프토테신, 튜불리신, 헤미아스텔린, 스플라이소스타틴, 플라디에놀리드, 및 이들의 임체 이성질체, 등배전자체, 유사체 또는 유도체가 포함된다. ADC에 흔입될 수 있는 예시적인 면역 조절제로는 간사이클로비에르, 에타네르셉트, 타크롤리무스, 시롤리무스, 보클로오스포린, 사이클로오스포린, 라파마이신, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 메토트렉스트레이트, 글루코코르티코이드 및 이의 유사체, 사이토카인, 줄기 세포 성장 인자, 림프독소, 종양괴사인자(TNF), 조혈 인자, 인터루킨(예컨대, 인터루킨-1(IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 및 IL-21), 접락 자극 인자(예컨대, 과립구 접락 자극 인자(G-CSF) 및 과립구 대식세포 접락 자극 인자(GM-CSF)), 인터페론(예컨대, 인터페론- α , - β 및 - γ), "S1 인자"로 특정된 줄기세포 성장 인자, 에리트로포이에틴 및 트롬보포이에틴, 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0370] 치료용 항체의 추가적 예로는 하기 항원이 포함될 수 있으며, 항원에 대해 지향되는 예시적 항체도 하기 포함된다(항원 뒤의 괄호 안에 있음). 하기와 같은 항원은 본원에서 "표적 항원" 등으로도 지칭될 수 있다. 본원에서 치료용 항체에 대한 표적 항원은, 예를 들어, 하기를 포함한다: 4-1BB(예컨대, 우토밀루맙); 5T4; A33; 알파-폴산 수용체 1(예컨대, 미르베툭시맙 소라브탄신); Alk-1; BCMA[예컨대, US 9,969,809 참고]; BTN1A1(예컨대, WO

2018/222689 참고); CA-125(예컨대, 아바고보맙); 카르보안하이드레이스 IX; CCR2; CCR4(예컨대, 모가물리주맙); CCR5(예컨대, 레론리맙); CCR8; CD3[예를 들어, 블리나투모맙(CD3/CD19 이중특이적), CD3/P-카드헤린 이중특이적, CD3/BCMA 이중특이적] CD19(예를 들어, 블리나투모맙, MOR208); CD20(예를 들어, 이브리투모맙 티옥세탄, 오비누투주맙, 오파투무맙, 리툭시맙, 유블리툭시맙); CD22(이노투주맙 오조가미신, 목세투모맙 파수도토스); CD25; CD28; CD30(예컨대, 브렌툭시맙 베도틴); CD33(예를 들어, 켙투주맙 오조가미신); CD38(예컨대, 다라투무맙, 이사툭시맙), CD40; CD-40L; CD44v6; CD47(예를 들어, Hu5F9-G4, CC-90002, SRF231, B6H12); CD52(예컨대, 알렙투주맙); CD56; Cd63; CD79(예를 들어, 폴라투주맙 베도틴); CD80; CD123; CD276/B7-H3(예컨대, 음부르타맙); CDH17; CEA; ClhCG; CTLA-4(예를 들어, 이필리무맙, 트래펠리무맙), CXCR4; 데스모글라인 4; DLL3(예컨대, 로발피투주맙 테시린); DLL4; E-카드헤린; EDA; EDB; EFNA4; EGFR(예를 들어, 세툭시맙, 데파툭시주맙 마포도틴, 네시투무맙, 파니투무맙); EGFRvIII; 엔도시알린; EpCAM(예컨대, 오포르투주맙 모나톡스); FAP; 태아 아세틸콜린 수용체; FLT3(예를 들어, WO 2018/220584 참고); GD2(예컨대, 디누특시맙, 3F8); GD3; GITR; 글로보H; GM1; GM2; HER2/neu[예컨대, 마계특시맙, 페르투주맙, 트라스투주맙; 아도-트라스투주맙 엔탄신, 트라스투주맙 듀오카마진, [US 8,828,401 참고]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3(예컨대, 렐라틀리맙); 루이스-Y; LG; Ly-6; M-CSF[US 7,326,414 참고]; MCSP; 메조텔린; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; 노치1; 노치3; 넥틴-4(예를 들어, 엔포투맙 베도틴); OX40 [US 7,960,515 참고]; P-Cadherein[WO 2016/001810 참고]; PCDHB2; PDGFRA(예를 들어, 올라라투맙); 혈장 세포항원; 폴리SA; PSCA; PSMA; PTK7 [US 9,409,995 참고]; Ror1; SAS; SCRx6; SLAMF7(예를 들어, 엘로투주맙); SHH; SIRPa(예를 들어, ED9, Effi-DEM); STAP; TGF- β ; 티짓; TIM-3; TMPRSS3; TNF-알파 전구체; TROP-2(예를 들어, 사시투주맙 고비테칸); TSPAN8; VEGF(예를 들어, 베바시주맙, 브로루시주맙); VEGFR1(예컨대, 라니비주맙); VEGFR2(예를 들어, 라무시루맙, 라니비주맙); Wue-1.

[0371] ADC에 포함될 수 있는 예시적인 영상화제로는 플루오레세인, 로다민, 란타넘족 인광체 및 이들의 유도체, 또는 퀼레이트제에 결합된 방사성 동위 원소가 있다. 형광체의 예로는 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC)(예컨대, 5-FITC), 플루오레세인 아미다이트(FAM)(예컨대, 5-FAM), 에오신, 카복시플루오레세인, 에리트로신, Alexa Fluor®(예컨대, Alexa 350, 405, 430, 488, 500, 514, 532, 546, 555, 568, 594, 610, 633, 647, 660, 680, 700 또는 750), 카복시테트라메틸로다민(TAMRA)(예컨대, 5,-TAMRA), 테트라메틸로다민(TMR) 및 설포로다민(SR)(예컨대, SR101)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 퀼레이트제의 예로는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N",N'''-테트라아세트산(DOTA), 1,4,7-트리아자사이클로노난-1,4,7-트리아세트산(NOTA), 1,4,7-트리아자사이클로노난, 1-글루타르산-4,7-아세트산(데페록사민), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA), 및 1,2-비스(o-아미노페녹시)에탄-N,N,N',N'''-테트라아세트산(BAPTA))이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0372] ADC에 포함될 수 있는 예시적인 치료용 단백질로는 독소, 호르몬, 효소, 성장 인자 등이 포함된다.

[0373] ADC에 혼입될 수 있는 예시적인 생체적합성 중합체에는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 그 유도체와 양쪽이온을 함유하는 생체적합성 중합체(예컨대, 포스포릴콜린을 함유하는 중합체)와 같은 수용성 중합체가 포함된다.

[0374] ADC에 혼입될 수 있는 예시적인 생체적합성 중합체로는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 포함된다.

[0375] 본 발명은 또한 본원에서 투여되는 항암 치료제와 함께 방사선을 사용하는 것에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 방사선 요법 및/또는 화학 요법과 같은 추가 요법과 조합으로 투여될 수 있다.

[0376] 본 발명의 제제 및 화합물은 식염수, 링거액, 텍스트로오스액 등과 같은 약학적으로 허용되는 비히클(vehicle)과 결합될 수 있다. 특정 투여 요법, 즉, 투여량, 시간 및 반복은 특정 개체 및 해당 개체의 병력에 따라 달라진다.

키트

[0378] 본 발명의 또 다른 양상은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물 외에도 진단 또는 치료제를 포함할 수 있다. 키트는 또한 진단 또는 치료 방법에 사용하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 이의 약학 조성물과 진단제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 이의 약학 조성물과 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0379] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 치료 방법을 수행하는 데 사용하기에 적합한 키트를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 방법을 수행하기에 충분한 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 투여 형태를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 본 발명의 방법을 수행하기에 충분한 양의 본 발명의

화합물 하나 이상과 투여량을 위한 용기 및 투여량을 위한 용기를 포함한다.

[0380] 합성 방법

본 발명의 화합물은 특히 본원에 포함된 설명에 비추어 화학 분야에서 잘 공지된 것과 유사한 공정을 포함하는 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 상업적 공급원에서 구할 수 있거나 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 사용된 많은 화합물은 하나 이상의 과학적 관심 또는 상업적 필요가 발생한 화합물과 관련이 있거나 이로부터 유도될 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 1) 상업적으로 구입 가능하거나, 2) 문헌에 보고되거나, 3) 문헌에 보고된 물질을 사용하여 당업자가 다른 일반적으로 구입 가능한 물질로부터 제조되는 것 중 하나 이상일 수 있다.

예시 목적으로, 하기 제시된 반응식은 본 발명의 화합물과 주요 중간체를 합성하기 위한 잠재적 경로를 제공한다. 개별 반응 단계에 대한 보다 자세한 설명은 하기 실시예 섹션을 참고한다. 당업자는 다른 합성 경로를 사용하여 발명적 화합물을 합성할 수 있음을 이해할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 하기 논의되지만, 다른 출발 물질 및 시약은 다양한 유도체 또는 반응 조건 중 하나 이상을 제공하기 위해 대체될 수 있다. 또한, 하기 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 잘 공지된 통상적인 화학을 사용하여 이 공개 내용에 따라 추가로 변형될 수 있다.

당업자는 다음 반응식에 제시된 실험 조건이 표시된 변환을 수행하기에 적합한 조건을 설명하는 것이며, 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용된 정확한 조건을 변경하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 반응식에 기재된 것과 다른 순서로 변환을 수행하거나, 하나 이상의 변환을 수정하여 발명의 원하는 화합물을 제공하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다.

본 발명의 화합물을 제조할 때, 본원에 기재된 화합물을 제조하는 데 유용한 제조 방법 중 일부는 원격 작용기(예컨대, 본 발명의 화합물의 전구체에서 1차 아민, 2차 아민, 카복이실 등)의 보호를 필요로 할 수 있다는 점에 유의한다. 이러한 보호의 필요성은 원격 작용기의 특성과 제조 방법의 조건에 따라 달라진다. 이러한 보호의 필요성은 당업자가 쉽게 결정할 수 있다. 이러한 보호/탈보호 방법의 사용도 당업계의 기술 범위에 속한다. 보호기와 이의 사용에 대한 일반적인 설명은 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 8th Edition]을 참고한다.

예를 들어, 화합물에 아민 또는 카복실산 작용기가 포함되어 있는 경우, 이러한 작용기는 보호되지 않은 채로 두면 분자의 다른 부위에서 반응을 방해할 수 있다. 따라서, 이러한 작용기는 후속 단계에서 제거될 수 있는 적절한 보호기(PG)로 보호될 수 있다. 아민 및 카복실산 보호를 위한 적합한 보호기에는 펩티드 합성에서 일반적으로 사용되는 보호기(예컨대, 아민의 경우 N-tert-부록시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), 9-플루오렌일메틸렌옥시카보닐(Fmoc) 및 카복실산의 경우 하위 알킬 또는 벤질 에스터)가 포함되며, 일반적으로 기재된 반응 조건에서 화학적으로 반응하지 않으며 일반적으로 발명의 화합물에서 다른 작용기를 화학적으로 변경하지 않고 제거될 수 있다.

[0386] 일반 실험 세부 사항

¹H 및 ¹⁹F 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker XWIN-NMR(400 또는 700 MHz) 분광 측정기에서 기록되었다. ¹H 및 ¹⁹F 공명은 테트라메틸실란에서 다운필드로 백만당 부(ppm) 단위로 보고된다. ¹H NMR 데이터는 다중도(예컨대, s, 단일항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; 퀸트, 오중항; dd, 이중항의 이중항; dt, 삼중항의 이중항; br s, 넓은(broad) 단일항)로 보고된다. CDCl₃, DMSO-d₆ 및 CD₃OD로부터 수득된 스펙트럼의 경우 잔류 양성자(각각 7.27, 2.50 및 3.31 ppm)가 내부 기준으로 사용되었다. 관찰된 모든 커플링(coupling) 상수 J는 헤르츠(Hz) 단위로 보고된다. 교환가능한 양성자가 항상 관찰되는 것은 아니다.

광학 회전은 Jasco P-2000 또는 Rudolph Autopol IV 편광계에서 측정하였다. 달리 명시하지 않는 한 모든 최종 화합물은 95% 이상의 순도로 정제되었다. 절대 입체화학이 공지된 경우, (R,S) 표지가 사용된다. 절대 입체화학이 공지되어 있지 않은 경우 소프트웨어에서 생성한 명칭을 광학 회전에 따라 (+) 및 (-) 접두사를 포함하도록 수정하고 (R*/S*) 표지를 사용하여 상대적 배열을 나타냈다.

질량 스펙트럼, MS(m/z)는 전기분무 이온화(ESI) 또는 대기압 화학 이온화(APCI)를 사용하여 기록되었다. 관련이 있고 달리 명시되지 않는 한, 제공된 m/z 데이터는 동위원소 ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br 및 ¹²⁷I에 대한 것이다.

명명법은 Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231에서 생성된 IUPAC(국제 순수 및 응용 화학 연합)에 기재된 바와

같이 작성되었다. Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231에서 제공하는 명명 규칙은 당업자에게 잘 공지되어 있으며 Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231에서 제공하는 명명 규칙은 일반적으로 IUPAC(국제 순수 및 응용 화학 연합)의 유기 화학 명명법 권장 사항 및 CAS 색인 규칙을 준수하는 것으로 여겨진다.

[0391] 약어

[0392] aq는 수용액이고;

[0393] Bn은 벤질이고;

[0394] Boc는 tert-부톡시카보닐이고;

[0395] Boc₂O는 디-tert-부틸 디카보네이트이고;

[0396] br은 넓음(broad)이고;

[0397] tBu는 tert-부틸이고;

[0398] °C는 섭씨 온도이고;

[0399] CDCl₃은 중수소-클로로포름이고;

[0400] δ는 화학적 이동이고;

[0401] d는 이중항이고;

[0402] dd는 이중항의 이중항이고;

[0403] ddd는 이중항의 이중항의 이중항이고;

[0404] dt는 삼중항의 이중항이고;

[0405] DCM은 디클로로메탄, 메틸렌클로라이드이고;

[0406] DIPEA는 N-에틸디이소프로필아민이고(N,N-디이소프로필에틸아민으로 지칭됨);

[0407] DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고;

[0408] DMF는 N,N-디메틸포름아마이드이고;

[0409] DMSO는 디메틸 살포사이드이고;

[0410] DMSO-d₆는 중수소디메틸살포사이드이고;

[0411] ee는 거울상 이성질체 파밍이고;

[0412] ESI는 전기분무 이온화이고;

[0413] Et₂O는 디에틸 에터이고;

[0414] EtOAc는 에틸 아세테이트이고;

[0415] EtOH는 에탄올이고;

[0416] Et₃N은 트리에틸아민이고;

[0417] g는 그램이고;

[0418] HPLC는 고압 액체 크로마토그래피이고;

[0419] hr은 시간이고;

[0420] L은 리터이고;

[0421] LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분석법이고;

[0422] m은 다중항이고;

- [0423] M은 몰이고;
- [0424] m-CPBA는 3-클로로페네조산이고;
- [0425] MeOD-d₄는 중수소화된 메탄올이고;
- [0426] MeOH는 메탄올이고;
- [0427] 2-MeTHF는 2-메틸 테트라하이드로퓨란이고;
- [0428] mg는 밀리그램이고;
- [0429] MHz는 메가 헤르츠이고;
- [0430] min은 분이고;
- [0431] mL은 밀리리터이고;
- [0432] mmol은 밀리몰이고;
- [0433] mol은 몰이고;
- [0434] MOM은 메톡시메틸 에터 기이고;
- [0435] MS(m/z)는 질량 스펙트럼 피크이고;
- [0436] NMR은 핵자기 공명을 의미하고;
- [0437] Pd/C는 탄소 상 팔라듐이고;
- [0438] Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-비스(디페닐포피노)페로센]디클로로팔라듐(II)이고;
- [0439] pH는 산성도이고;
- [0440] ppm은 백만분의 일이고;
- [0441] psi는 제곱인치당 파운드이고;
- [0442] q는 사중항이고;
- [0443] rpm은 분당 회전수이고;
- [0444] rt는 실온이고;
- [0445] RT는 채류 시간이고;
- [0446] RuPhos Pd G3은 (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로포시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(CAS 번호: 1445085-77-7)이고;
- [0447] s는 단일항이고;
- [0448] SEMCl은 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드이고;
- [0449] SEM은 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸이고;
- [0450] SFC는 초임계 유체 크로마토그래피이고;
- [0451] t는 삼중항이고;
- [0452] TBAF는 tert-부틸 암모늄 플루오라이드이고;
- [0453] TFA는 삼불화아세트산이고;
- [0454] THF는 테트라하이드로퓨란이고;
- [0455] TLC는 박층크로마토그래피이고;
- [0456] TMSCN은 트리메틸실릴 시아나이드이고;

[0457] TsCl은 p-톨루엔설포닐 클로라이드이고;

[0458] μL 은 마이크로리터이고;

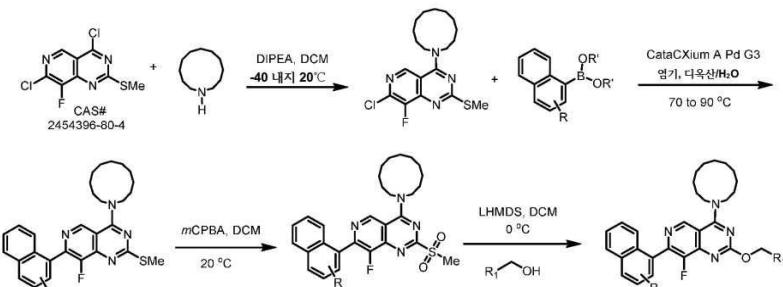
[0459] μmol 은 마이크로몰이다.

[0460] 하기 기재된 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용된 방법론에 대한 일반적인 설명을 제공하기 위한 것이다. 본 발명의 일부 화합물은 단일 키랄 중심을 포함한다. 다음 반응식에서 화합물을 제조하는 일반적인 방법은 라세미체 또는 거울상체 풍부 형태로 표시된다. 당업자라면 모든 합성 변환의 물질이 거울상체 풍부하든 라세미체이든 정확히 동일한 방식으로 수행될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 더욱이, 원하는 광학적으로 활성인 물질로의 분리는 본원 및 화학 문헌에 기재된 것과 같은 잘 공지된 방법을 사용하여 시퀀스의 원하는 지점에서 일어날 수 있다.

일반적인 방법:

[0462] 달리 명시되지 않는 한, 반응식 I 내지 III의 변수는 본원에 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.

반응식 I: 일반적 방법 A

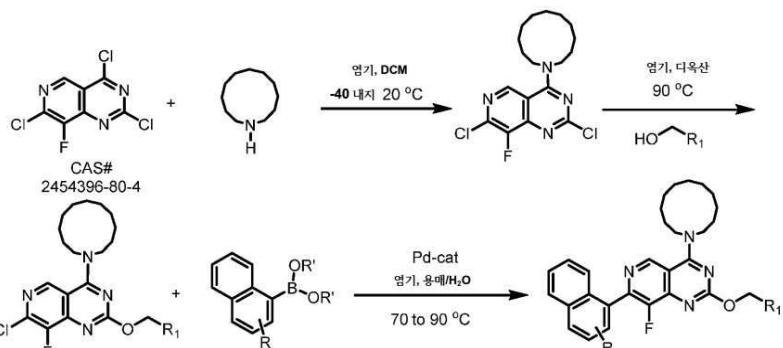


[0464]

[0465] 반응식 I에 예시된 바와 같이, 4,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)파리미딘(CAS#: 2454396-80-4)은 적절한 용매(예컨대, DCM)에서 효과적인 염기(예컨대, DIPEA)의 존재하에 아민으로 처리하여 4-클로로 위치에서 SnAr 반응을 통해 부가물을 제공할 수 있다. 7-클로로 위치에서의 스즈키 반응은 디옥산/물과 같은 적절한 용매에서 팔라듐 촉매(예컨대, CataCXium A Pd G3)와 염기(예컨대, K₂CO₃ 또는 K₃PO₄)를 사용하여 나프톨 기를 가져온다. 2-티오메틸 기의 살포으로의 산화는 용매(예컨대, DCM)에서 산화제(예컨대, mCPBA)를 사용하여 수행할 수 있다. 생성된 살포 기는 적합한 용매(예컨대, DCM)에서 적합한 염기(예컨대, LHMDS)를 사용하여 알코올 친핵체(예컨대, ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-파롤리진-7a(5H)-일)메탄올, CAS# 2097518-76-6)로 대체될 수 있다. 일부 경우에는, 마지막에서 두 번째(penultimate) 중간체에 보호기가 포함될 수 있으며, 이는 당업계에 공지된 조건[March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 8th Edition or Protecting Groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994])을 사용하여 합성 순서의 추가 단계를 통해 제거될 수 있다. 모든 단계의 화합물은 컬럼 크로마토그래피, 결정화, 역상 HPLC 또는 SFC와 같은 표준 기법으로 정제할 수 있다.

[0466]

반응식 II: 일반적 방법 B



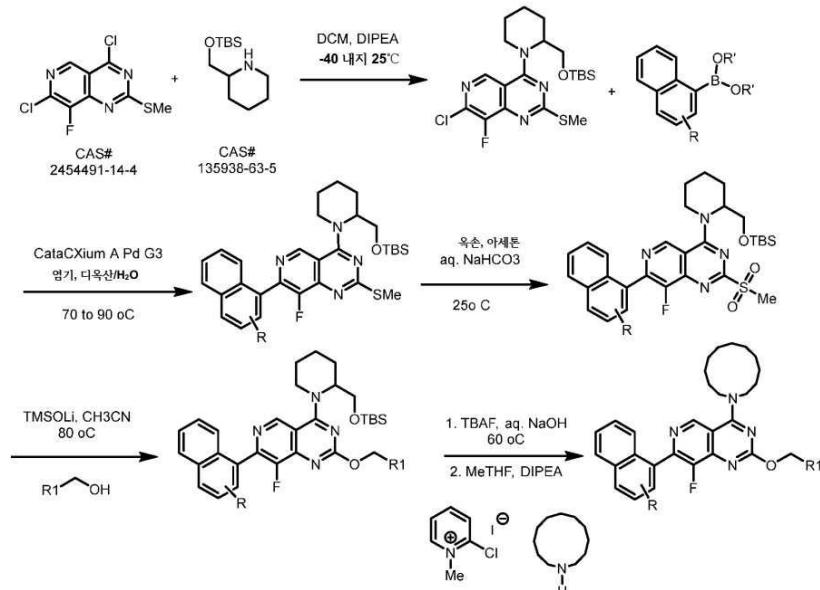
[0467]

[0468] 반응식 II에 예시된 바와 같이, 2,4,7-트리클로로-8-플루오로파리미딘(CAS# 2454396-80-4)은 적절한 용매(예컨대, DCM)에서 효과적인 염기(예컨대, DIPEA)의 존재하에 아민으로 처리하여 4-클로로 위치에서

SnAr 반응을 통해 부가물을 제공할 수 있다. 2-클로로 위치에서의 제2 SnAr 반응은 적절한 용매(예컨대, 1,4-디옥산)에서 염기(예컨대, DIPEA)의 존재하에 고온(예컨대, 90°C)에서 알코올 친핵체(예컨대, ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일)메탄올, CAS# 2097518-76-6)를 가져온다. 7-클로로 위치에서의 스즈키 반응은 팔라듐 촉매(예컨대, Pd(OAc)₂/dppf)와 염기(예컨대, NaOH)를 사용하여 CH₃CN/물과 같은 적합한 용매에서 나프톨 기를 가져온다.

[0469]

반응식 III: 일반적 방법 C



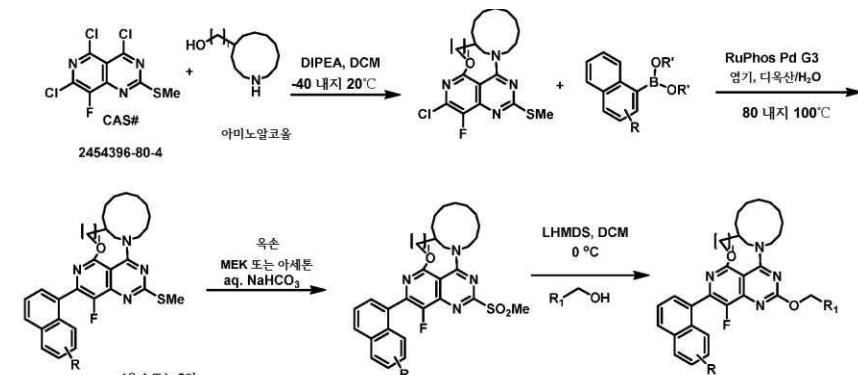
[0470]

[0471]

반응식 III에 예시된 바와 같이, 4,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)페리미딘(CAS# 2454491-14-4)은 적절한 용매(예컨대, DCM)에서 효과적인 염기(예컨대, DIPEA)의 존재하에 플레이스홀더 placeholder 아민(예컨대, 2-(((tert-부틸틸디메틸실릴)옥시)메틸)페페리딘으로 처리하여 4-클로로 위치에서 SnAr 반응을 통해 부가물을 제공할 수 있다. 7-클로로 위치에서의 스즈키 반응은 적절한 용매(예컨대, THF/물)에서 팔라듐 촉매(예컨대, CataCXium Pd G3)와 염기(예컨대, K₃PO₄)를 사용하여 나프톨 기를 가져온다. 티오메틸 기를 세포로 산화시키는 것은 용매(예컨대, 아세톤/물)에서 산화제(예컨대, 완충된 옥손)를 사용하여 수행할 수 있다. 2-설포닐 위치에서 제2 SnAr 반응은 적절한 용매(예컨대, CH₃CN)에서 염기(예컨대, LiOTMS)의 존재하에 고온(예컨대, 80°C)에서 알코올 친핵체(예컨대, ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일)메탄올)를 도입한다. 플레이스홀더 아민은 고온(예컨대, 60°C)에서 불소 공급원(예컨대, TBAF)의 존재하에 염기(예컨대, NaOH)를 사용하여 제거할 수 있다. 이어서, 적절한 용매(예컨대, 2-MeTHF)에서 2-클로로-1-메틸페리디늄 요오드화물과 효과적인 염기(예컨대, DIPEA)가 있는 상태에서 원하는 C4 아민을 첨가하여 4-옥소 위치에서 SnAr 반응을 통해 부가물을 제공한다.

[0472]

반응식 IV: 일반적 방법 D



[0473]

[0474]

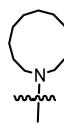
반응식 IV에 예시된 바와 같이, 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)페리미딘은 적절한 용매(예컨대, DCM)에서 효과적인 염기(예컨대, DIPEA)의 존재하에 아미노알코올(환형 또는 비환형)로 처리하여 4-

클로로 위치에서 SnAr 반응을 통해 부가물을 제공할 수 있다. 7-클로로 위치에서 스스키 반응은 디옥산/물과 같은 적절한 용매에서 팔라듐 촉매(예컨대, RuPhos Pd G3)와 염기(예컨대, K_2CO_3 또는 K_3PO_4)를 사용하여 나프톨 또는 나프틸 기를 가져온다. 2-티오메틸 기의 설폰으로의 산화는 $NaHCO_3$ 과 아세톤 또는 메틸에틸케톤을 포함하는 완충 수용액에서 산화제(예컨대, 옥손)를 사용하여 수행할 수 있다. 생성된 설폰 기는 알코올 친핵체(예컨대, ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일)메탄올, CAS# 2097518-76-6)에 의해 적합한 용매(예컨대, CH_3CN)에서 적합한 염기(예컨대, LHMDS 또는 LiOTMS)를 사용하여 대체될 수 있다. 일부 경우에는, 마지막에서 제2 중간체에 보호기가 포함될 수 있으며, 이는 당업계에 공지된 조건(문헌[March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 8th Edition or Protecting Groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994])을 사용하여 합성 순서의 추가 단계를 통해 제거될 수 있다. 모든 단계의 화합물은 컬럼 크로마토그래피, 결정화, 역상 HPLC 또는 SFC와 같은 표준 기법을 통해 정체될 수 있다.

[0475] 반응식 I 내지 III의 변수 R^1 은 본원의 실시양태 E1 내지 E31에 정의된 것과 동일하다.

[0476] 반응식 I 내지 III의 변수 R은 본원의 실시양태 및 청구항에 정의된 바와 같이 -OH, 할로겐, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬, C_1-C_3 알콕시 및 C_2-C_3 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 나타낸다.

[0477] 반응식 I 내지 III에서 변수 R' 은 H 또는 C_1-C_5 알킬일 수 있지만 이에 제한되지 않고, 2개의 R' 은 연결되어 고리를 형성할 수 있고, R' 은 본원의 청구항에 있는 정의의 일부가 아니다.

[0478] 아민  반응식 I 내지 III에 제시된 바와 같이, R^2 는 실시양태 E1 내지 E31에 정의된 바와 같이 정의에 상응하는 일반 구조이며, R^2 는 이다.

[0479] 반응식 IV의 변수 R^1 은 본원의 실시양태 E32 내지 E60에 정의된 것과 동일하다.

[0480] 반응식 IV의 변수 R은 본원의 실시양태 및 청구항에 정의된 바와 같이 -OH, 할로겐, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬, C_1-C_3 알콕시 및 C_2-C_3 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기를 나타낸다.

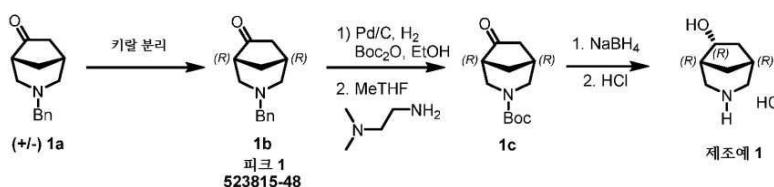
[0481] 반응식 IV의 변수 R' 은 H 또는 C_1-C_5 알킬일 수 있지만 이에 제한되지 않고, 2개의 R' 은 연결되어 고리를 형성할 수 있고, R' 은 본원의 청구항에 있는 정의의 일부가 아니다.

[0482] 반응식 IV의 아미노알코올은 E32(R^2 및 R^5 는 임의적으로 합쳐져 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성함) 및 E39와 같은 실시양태에서 정의된 바와 같이 원하는 사환형 고리 구조를 형성할 수 있는 대표적인 일반 모이어티이다. 아미노알코올은 E32와 같은 실시양태에서, R^2 및 R^5 가 함께 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하지 않을 때, 정의된 바와 같이 원하는 삼환형 고리 구조로부터의 것일 수 있는 비환형 모이어티일 수 있다.

[0483] 상기 반응식에서 일반적으로 정의된 합성 중간체는 본 발명의 화합물을 제조하는 데 유용하며, 이러한 비상업적 중간체의 합성은 본 발명의 추가적인 양상으로서 제공된다.

[0484] 제조예:

[0485] 제조예 1: (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



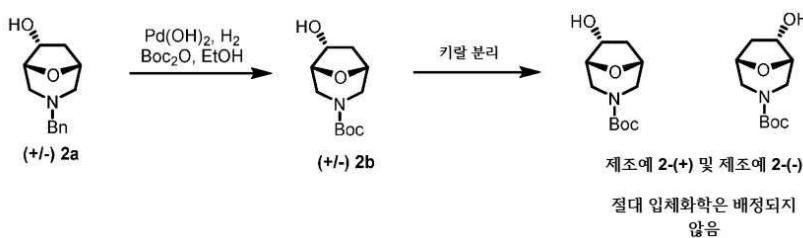
[0486]

[0487]

문헌 [J. Med. Chem. 2012, 55(10), 4605]에 기재된 바와 같이 제조된 1a(700 g, 3.2 mol)의 키랄 분리는 키랄 SFC(AS-H 컬럼, 이동상 95/5 CO₂/EtOH, 2 mL 주입 부피, 2.5 mL/분 유속, 35°C)를 사용하여 수행하였다. 분취 AS-H 컬럼을 사용한 체류 시간은 기준선 분리능으로 피크 1의 경우 3.01분, 피크 2의 경우 3.70분이었다. 피크 1 물질의 er 비율은 100/0이었다. 키랄 분리로부터의 피크 1 물질(1b, 294 g, 1.37 mol)을 EtOH(3.2 L)에 용해시키고 Boc₂O(486 g, 2.23 mol)를 첨가한 후 10% Pd/C(10 g)를 첨가하였다. 반응 생성물을 25°C에서 H₂(60 psi) 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 신선한 Pd/C(5 g)를 첨가하고 H₂(60 psi)하에 30분 동안 교반을 계속하였다. HPLC 결과, 모든 벤질 기가 제거되었음을 나타냈다. 촉매를 여과하고 진공 상태에서 대부분의 EtOH를 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 헵탄(500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 공중발시켜 가능한 한 많은 EtOH를 제거하였다. 황색 잔류물을 2-MeTHF(1.8 L)에 용해시키고 빙수조에서 냉각하였다. 내부 온도가 5°C 미만이 될 때, N,N-디메틸에틸렌디아민(105 mL, 0.956 mol)을 첨가하여 과량의 Boc₂O를 렌칭(quenching)하였다. 첨가 후, 반응 생성물을 실온으로 가온한 후 45분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 빙조에서 다시 냉각하고 1 N의 HCl(800 mL)을 내부 온도를 20°C 이하로 유지하면서 pH 2로 첨가하였다. 층을 분리하고 수용액 층을 2-MeTHF(1 x 300 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 헵탄(250 mL)과 공중발시켜 HPLC로 89%의 순도를 갖는 286 g의 조 오일을 수득하였다. 헵탄(1.1 L)을 오일에 첨가하고, 혼합물을 빙수조에서 냉각하였다. 내부 온도가 9°C에 도달했을 때 혼합물이 흐릿해졌다. 몇 개의 종정(seed crystal)을 첨가하고, 혼합물을 밤새도록 천천히 실온으로 가온하였다. 형성된 고체는 소량의 차가운 헵탄으로 여과 세척하여 수집하였다. 흡입 건조 후 tert-부틸(1R,5R)-6-옥소-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(1c, 237 g, 77%, HPLC로 97.4% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다. MeOH(100 mL)에 1c(5.0 g, 22 mmol)의 용액을 빙조에서 냉각하였다. NaBH₄(924 mg, 24.4 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 진공하에서 메탄올을 제거하고 생성된 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃과 EtOAc 사이에 구획화(partitioning)하였다. 수용액을 EtOAc로 추가로 추출하고 합친 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 5.5 g의 Boc 보호 알코올을 백색 고체로서 수득하였다. 수율은 샘플에 잔류 EtOAc가 존재하기 때문에 100%를 약간 넘었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 4.30-4.18(m, 2H), 3.81(br d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.93(br d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.87(dd, J = 1.2, 13.2 Hz, 1H), 2.29(ddd, J = 7.0, 10.6, 13.9 Hz, 1H), 2.14(br s, 2H), 1.69-1.62(m, 1H), 1.59-1.53(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.46-1.41(m, 1H), 1.15(td, J = 2.8, 14.0 Hz, 1H). DCM(5 mL) 중 Boc-보호 알코올(5.0 g, 22 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4 N의 25 mL, 100 mmol)을 첨가하였다. 가스가 즉시 발생하였다. 반응 생성물을 실온에서 5분 동안 교반하였고, 백색 침전물이 형성되었다. 다시 1시간 후, 반응 생성물을 헵탄으로 흐석하고 백색 고체를 여과하여 수집하였다. 고체를 고진공하에 밤새도록 건조하여 (1R,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올 HCl 염, 제조예 1(3.5 g, 97%)을 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ = 4.63-4.54(m, 1H), 3.48(dd, J = 2.6, 12.6 Hz, 1H), 3.24(s, 2H), 3.16(br d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.50-2.38(m, 3H), 1.77(d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.53-1.45(m, 1H); MS: [M+H]⁺ 128.1.

[0488]

제조예 2-(+/-) 및 제조예 2(-): tert-부틸릴-(1R*,5R*,6R*)-6-하이드록시-8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트 및 tert-부틸릴-(1S*,5S*,6S*)-6-하이드록시-8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트



[0489]

[0490]

(+/-) 2a의 라세미 혼합물을 미국 특허 번호 2013/0079321에 기재된 바와 같이 제조하였다. (+/-) 2a의 광학 혼합물(3.80 g, 16.6 mmol)을 EtOH (40 mL) 중 Boc₂O (5.7 g, 26 mmol) 및 탄소 상 Pd(OH)₂(4 g)로 50°C에서 30 psi H₂하에 밤새 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 석유 에터(30 mL)에 1시간 동안 혼탁하고 교반한 후 여과하였다. 여과된 케이크를 진공 건조하여 (+/-) 2b(3.4 g, 87

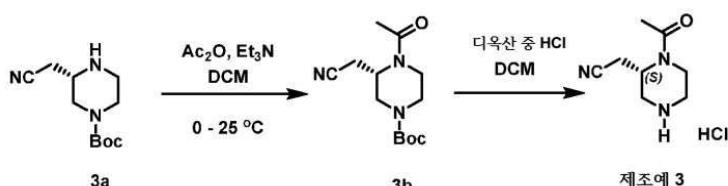
%)의 라세미 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 4.32(dd, J = 4.1, 6.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14(br s, 1H), 4.05-3.87(m, 2H), 3.56(br s, 1H), 3.08(br s, 2H), 2.96(br d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.38(ddd, J = 7.9, 10.8, 12.4 Hz, 1H), 1.36(s, 9H), 1.21-1.13(m, 1H), MS: 130 [$\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$]⁺.

[0491] (+/-) 2b의 라세미 혼합물을 하기와 같이 키랄 SFC를 사용하여 분리하였다: 850 mg의 (+/-) 2b를 키랄 SFC(Chiralpak IG SFC 5 μm 21x250 mm 컬럼, 이동상 90/10 CO_2/MeOH 등용매, 120 bar, 70 mL/분 유속)를 사용하여 광학이성질체로 분리하였다.

[0492] 피크 1 = 제조예 2-(+): $[\alpha]_{\text{D}22} +10.7$ (c 0.3, MeOH), 392 mg, > 99.0% ee.

[0493] 피크 2 = 제조예 2-(-): $[\alpha]_{\text{D}22} -27.1$ (c 0.1, MeOH), 294 mg, 98% ee.

[0494] 제조예 3: (S)-2-(1-아세틸피페라진-2-일)아세토니트릴

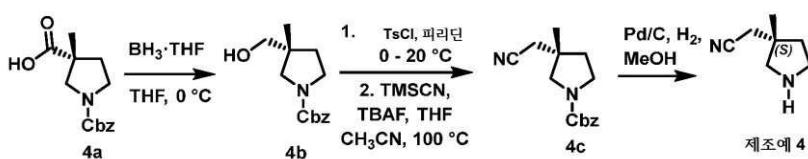


[0495]

[0496] 화합물 3a를 문헌[J. Med. Chem. 2020, 63(13), 6679]에 기재된 바와 같이 제조하였다. DCM (50 mL) 중 화합물 3a(4.9 g, 22 mmol) 및 Et_3N (3.3 g, 33 mmol)에 0°C에서 아세트산 무수물(2.44 g, 23.9 mmol)을 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, LCMS는 생성물 형성을 나타냈다. 혼합물을 포화 수용액 NaHCO_3 (100 mL x 2)으로 세척하고 유기 상을 포화 수용액 시트르산(100 mL x 2), 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 및 농축 후, 3b(6.2 g)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.66(s, 1H), 3.87(d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.47(d, J = 195.2 Hz, 1H), 3.11-3.02(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.43(s, 9H); MS: $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ 290. DCM(40 mL) 중 3b(5.80 g, 21.7 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (15 mL, 4 M)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물이 형성되었음을 나타냈고 용액으로부터 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고 건조하여 (S)-2-(1-아세틸피페라진-2-일)아세토니트릴 HCl 염, 제조예 3(5 g, 조수율)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72(d, $J=67.0\text{Hz}$, 2H), 4.83(d, $J=149.1\text{Hz}$, 1H), 4.20(dd, $J=226.7$, 14.2 Hz, 1H), 3.66-3.45(m, 1H), 3.40-2.74(m, 6H), 2.11(d, $J=26.4\text{Hz}$, 3H), MS: 168 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0497]

제조예 4: (S)-2-(3-메틸피롤리딘-3-일)아세토니트릴



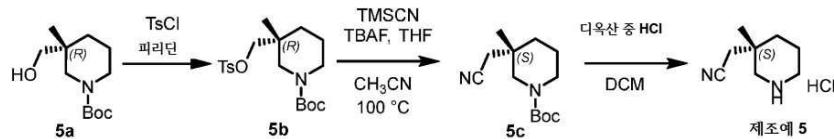
[0498]

[0499] (R)-1-((벤질옥시)카보닐)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산 (4a, 0.700 g, 2.66 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시켰다. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M의 7.98 mL, 7.98 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 생성물을 25°C로 가온한 후 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 4a가 소모되었음을 나타냈고, 원하는 알코올 4b가 관찰되었다. 반응 생성물을 MeOH (10 mL)를 적가하여 훈청하였다. 생성된 용액을 농축하고 석유 에터 중 0-40% EtOAc 의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4b(600 mg, 90%) 무색 오일을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.41-7.21(m, 5H), 5.05(d, 2H, J = 3.5 Hz), 3.59(br d, 1H, J = 5.5 Hz), 3.2-3.4(m, 4H), 3.12-2.93(m, 1H), 1.94-1.73(m, 1H), 1.65-1.44(m, 2H), 0.98(s, 3H), MS: 250.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$. 피리딘(20 mL) 중 4b(600 mg, 2.41 mmol)의 용액에 0°C에서 TsCl (551 mg, 2.89 mmol)을 분할로 첨가하였다. 이어서, 용액을 25°C로 가온한 후 24시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 4b가 소모되었음을 나타냈고, 원하는 생성물이 관찰되었다. 피리딘을 진공에서 제거하고 생성된 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 1 N HCl (50 mL)로 세척하

였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과 및 농축하여 (R)-3-메틸-3-((토실옥시)메틸)파롤리딘-1-카복실레이트(1.9 g)를 조질 황색 고체로서 수득하고, 하기 단계에서 바로 사용하였다. MS: 404.1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$. 상기로부터의 조 (R)-3-메틸-3-((토실옥시)메틸)파롤리딘-1-카복실레이트(2.41 mmol)를 CH_3CN (30 mL)에 용해시켰다. TMSCN(836 mg, 8.43 mmol) 및 TBAF(THF 중 1.0 M의 8.43 mL, 8.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 토실레이트가 소모되었음을 나타냈고, 원하는 생성물이 관찰되었다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 0-60% EtOAc 의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4c(620 mg, 100%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR($\text{DMSO}-\text{d}_6$, 400 MHz) δ 7.46-7.25(m, 5H), 5.06(d, 2H, $J = 2.9\text{Hz}$), 3.55-3.34(m, 2H), 3.37-3.12(m, 2H), 2.76-2.64(m, 2H), 1.98-1.67(m, 2H), 1.14(d, 3H, $J = 2.2\text{Hz}$). NMR은 N-Cbz 결합 주위의 제한된 회전의 증거를 나타낸다. MS: 281.1 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$. MeOH (10 mL) 중 4c(200 mg, 0.774 mmol)의 용액에 10% Pd/C(41 mg)를 첨가하였다. 반응 생성물을 25°C에서 H_2 (1 atm)하에 4시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 4c가 소모되었음을 나타냈고, 생성물이 관찰되었다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 (S)-2-(3-메틸파롤리딘-3-일)아세토니트릴, 제조예 4(120 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.83(br s, 1H), 3.07(t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.86(d, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 2.75(d, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 2.43(s, 2H), 1.6-1.8(m, 2H), 1.26(s, 3H), MS: 125.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0500]

제조예 5: (S)-2-(3-메틸파페리딘-3-일)아세토니트릴



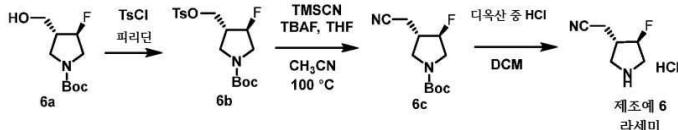
[0501]

[0502]

화합물 5a tert-부틸릴 (R)-3-(하이드록시메틸)-3-메틸파페리딘-1-카복실레이트(900 mg, 3.92 mmol)를 파리딘(30 mL)을 용해시킨 후 0°C로 냉각하고, TsCl (1.5 g, 7.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 5a가 소모되었음을 나타냈고, 5b가 관찰되었다. 파리딘을 진공에서 제거하고 잔류물을 EtOAc (50 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 aq. 1 N HCl (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 농축하여 5b(550 mg, 37%)를 겉으로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.78(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 3.92-3.65(m, 2H), 3.36(br s, 1H), 3.31-3.18(m, 2H), 3.04(br d, 1H, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 2.46(s, 3H), 1.70-1.54(m, 1H), 1.52-1.46(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.33-1.23(m, 2H), 0.86(s, 3H), MS: 328.1 $[\text{M}+\text{H}-56 \text{ tert-부틸}]^+$. 5b(450 mg, 1.17 mmol)를 CH_3CN (20 mL) 중 용액에 TMSCN(233 mg, 2.35 mmol) 및 TBAF(THF 중 1M 용액 1.17 mL, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 용액을 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 5b가 소모되었음을 나타냈고, 5c가 관찰되었다. CH_3CN 을 진공 상태에서 제거하고 잔류물을 석유 에터 중 EtOAc 0-15% 농도 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 tert-부틸릴 (S)-3-(시아노메틸)-3-메틸파페리딘-1-카복실레이트, 5c(240 mg, 70%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.64(s, 1H), 3.45(s, 1H), 3.11(s, 1H), 2.99(d, $J = 13.4\text{ Hz}$, 1H), 2.31(s, 2H), 1.76-1.51(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.10(s, 3H). DCM(5 mL) 중 5c(200 mg, 0.839 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (1.0 mL의 4 N, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 생성물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 5c가 소모되었음을 나타냈고, 제조예 5가 관찰되었다. 반응 생성물을 농축하여 (S)-2-(3-메틸파페리딘-3-일)아세토니트릴 HCl 염, 제조예 5(116 mg, 79%)를 무색 오일로서 수득하고 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ = 9.11(br s, 1H), 8.81(br s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.38(s, 2H), 2.91(s, 2H), 2.75(d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.64(m, 1H), 1.58-1.47(m, 1H), 1.11(s, 3H), MS: 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0503]

제조예 6: rac-(4-플루오로페롤리딘-3-일)아세토니트릴



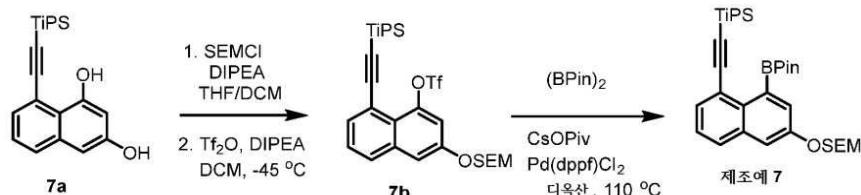
[0504]

[0505]

페리딘(30 mL) 중 6a(750 mg, 3.42 mmol)의 용액에 0°C에서 TsCl(1.30 g, 6.84 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25°C로 가온한 후 24시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 6a가 소모되었음을 나타냈고, 6b가 관찰되었다. 페리딘을 진공에서 제거하고 잔류물을 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 aq. 1 N HCl(2 x 30 mL)로 세척하였다. 합친 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과 및 농축하여 6b(670 mg, 52%) 무색 겉으로. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.81(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.05(d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.03(d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50–3.38(m, 3H), 3.10(dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 2.71–3.38(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.38(s, 9H). MS: 318.1 [M+H-56 tert-부틸]⁺. CH₃CN(10 mL) 중 6b(670 mg, 1.79 mmol)의 용액에 TMSCN(356 mg, 3.59 mmol) 및 TBAF(THF 중 1 M의 1.79 mL, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 용액을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 6b가 소모되었음을 나타냈고, 6c가 관찰되었다. 용매는 진공에서 제거하고 잔류물을 석유 에터 중 0–30% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제되었다. 순수한 분획을 농축한 후, 6c(330 mg, 69%)을 무색 겉으로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.95(dd, J = 52.0, 17.4 Hz, 1H), 3.70–3.51(m, 3H), 3.29(s, 1H), 2.68(d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.38(dd, J = 26.2, 11.9 Hz, 2H), 1.40(s, 9H). MS: 173.1 [M+H-56 tert-부틸]⁺. DCM(25 mL) 중 6c(300 mg, 1.13 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(6.57 mL 4 N, 26.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 6c가 소모되었음을 나타냈고, 제조예 6이 검출되었다. 용매를 제거하여 rac-(4-플루오로페롤리딘-3-일)아세토니트릴 하이드로클로라이드, 제조예 6(185 mg, 100%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.27–9.66(m, 2H), 5.31–5.10(m, 1H), 3.60–3.36(m, 3H), 3.08(d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.96–2.70(m, 2H), 2.34–2.16(m, 1H). MS: 129.1 [M+H]⁺.

[0506]

제조예 7: 트리메틸[2-({[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-{[트리(프로판-2-일)실릴]에틴일}나프탈렌-2-일]옥시}페록시)에틸]실란



[0507]

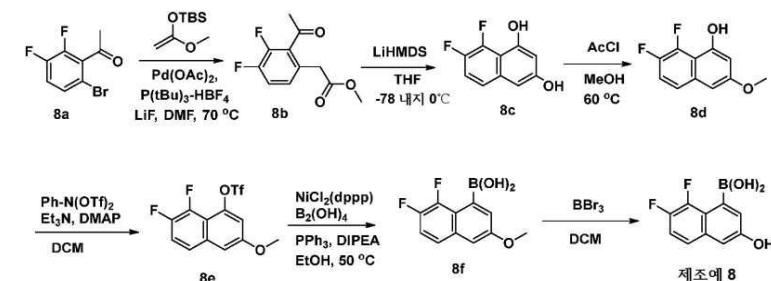
[0508]

화합물 7a를 WO 2021/041671에 기재된 바와 같이 제조하였다. DCM/THF(500 mL/50 mL) 중 7a(30.2 g, 88.7 mmol) 및 DIPEA(17.2 g, 133 mmol)의 혼합물에 SEMCl(14.8 mg, 88.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 잔류물을 석유 에터 중 5% EtOAc로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 SEM 보호된 중간체를 황색 오일(21.5 g, 51%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.24(s, 1H), 7.71–7.66(m, 1H), 7.48(dd, J=7.1, 1.1Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.2, 7.3Hz, 1H), 6.98(d, J=2.4Hz, 1H), 6.76(d, J=2.4Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.84–3.71(m, 2H), 1.21–1.15(m, 21H), 1.00–0.94(m, 2H), -0.00(s, 9H). MS: 471 [M+H]⁺. SEM으로 보호된 중간체(21.5 g, 45.7 mmol)를 DCM(300 mL)에 용해시켰다. DIPEA(11.8 g, 91.3 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 -45°C로 냉각하였다. Tf₂O(19.3 g, 68.5 mmol)를 적가하고 반응 생성물을 -45°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에터 중 5% EtOAc)로 분석한 결과 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 H₂O(200 mL)에 붓고 수성 층을 DCM(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 나트륨 설페이트로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 5% EtOAc로 용리하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7b(26.8 g, 97%)를 주황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ 7.73(t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.45–7.40(m, 2H), 7.30(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 3.86–3.74(m, 2H), 1.16(d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.01–0.93(m, 2H), 0.00(s, 9H). 7b(6.00 g, 9.95 mmol)의 혼합물에 디옥산(100 mL) 중 비스(피나콜레이토)디보론(5.05 g, 19.9 mmol) 및 세슘 피발레이트(4.66 g, 19.9 mmol)를 첨가하였다. Pd(dppf)Cl₂(728 mg, 0.995 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂하에 110°C에서 48시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 생성물이 형성되었음을 나타냈다. 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 10–30% DCM의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 트리메틸[2-({[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-{[트리(프로판-2-일)실릴]에틴일}나프탈렌-2-일]옥시}메톡시)에틸]실란, 제조예 7(2.58 g, 45%)을 주황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.66(m, 2H), 7.46(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 3.87–3.69(m, 2H), 1.43(s, 12H), 1.15(s, 21H), 1.01–0.95(m, 2H), 0.00(s, 9H), MS: 581 [M+H]⁺.

[0509]

제조예 8: (7,8-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)보론산



[0510]

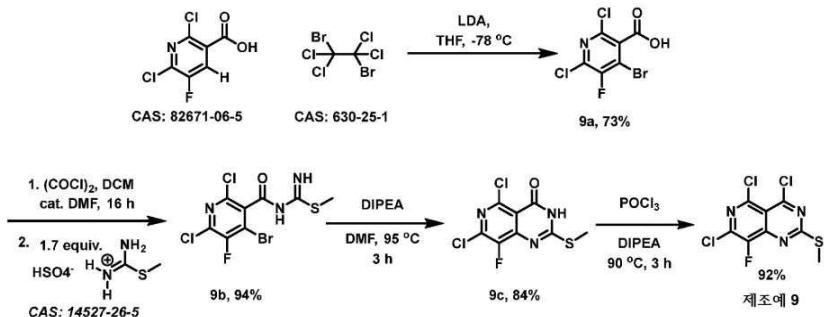
[0511]

화합물 1-(6-브로모-2,3-디플루오로페닐)에탄-1-온(8a)(7.39 g, 31.4 mmol)을 DMF(79 mL)에 용해시켰다. Pd(OAc)₂(706 mg, 3.14 mmol), (tert-Bu)₃P-HBF₄(1.82 g, 6.29 mmol) 및 LiF(4.89 mg, 189 mmol)를 첨가한 후 tert-부틸틸((1-메톡시비닐)옥시)디메틸실란(18.4 g, 97.5 mmol)을 첨가하였다. N₂를 혼합물에 10분 동안 밀포한 후 반응 생성물을 70°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 H₂O(50 mL)와 EtOAc(100 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고 수용액을 또 다른 분할의 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(5 x 50 mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 Et₂O(100 mL)에 용해시키고 헵탄(200 mL)을 첨가한 후 헵탄을 제거하여 공비혼합물을 통해 잔류 DMF를 제거하였다. 생성된 잔류물을 헵탄 중 0–100% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 8b(6.24 g, 87%)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.18(dt, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.4, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 3.77(s, 2H), 3.68(s, 3H), 2.62(d, J = 3.8 Hz, 3H). THF(273 mL) 중 8b(6.24 g, 27.3 mmol)의 용액에 -78°C에서 LiHMDS(THF 중 1 M의 용액 49.2 mL, 49.2 mmol)를 적가하였다. 반응 생성물이 적색으로 변했고 5분 동안 교반한 후 -78°C 조를 냉장고 교체하였다. 15분 후 LCMS 분석에 따라 반응이 완료되었고 2M HCl(100 mL)을 첨가하여 반응을 끝냈다. EtOAc(100 mL)를 첨가하고 몇 분 동안 계속 교반하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하여 8c(4.91 g, 91%)를 적색 고체로서 수득하고 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. MeOH(125 mL)의 용액을 0°C로 냉각하고 아세틸 클로라이드(37.3 g, 476 mmol)를 적가하였다. 약간의 발열 후, 반응 생성물을 다시 0°C에 도달하도록 두었다. 이어서, MeOH(50 mL)에 8c(4.91 g, 25.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 생성물에 환류 응축기를 장착하고 60°C에서 6.5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 농축하고 헵탄 중 0–50% EtOAc의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 8d(3.78 g, 72%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43(dd, J = 9.2, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29–7.21(m, 1H), 6.74–6.69(m, 2H), 6.63(d, J = 22.8 Hz, 1H), 3.88(s, 3H). DCM(90 mL) 중 8d(3.78 g, 40.2 mmol)의 용액에 Et₃N(3.64 g, 36.0 mmol) N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린(7.71 g, 21.6 mmol) 및 DMAP(110 mg, 0.899 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 추가 N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린(1.29 g, 3.60 mmol)을 첨가하고 반응 생성물을 11시간 더 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 1N NaOH(50 mL)로 세척하였다. DCM 층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 헵탄 중 0–30% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 이론 수율을 초과하는 고체로서 8e(6.7 g)를 수득하였다. NMR이 낮은 순도를 보였으므로, 헵탄 중 0–30% EtOAc의 구배로 용

리하는 220 g Gold Isco 컬럼을 사용하여 물질을 재정제하여 베이지색 고체로서 8e(5.18 g, 84%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.53(ddd, J = 9.2, 4.6, 1.9 Hz, 1H), 7.39(td, J = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14(t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), MS: 210 $[\text{M}+\text{H}-\text{SO}_2\text{CF}_3]^+$. 에탄올(56 mL)과 DIPEA(7.91 mL, 45.4 mmol)를 8e(5.18 g, 15.1 mmol)가 들어 있는 플라스크에 첨가하였다. 테트라하이드록시디보란(2.04 g, 22.7 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 니켈(II) 클로라이드(410 mg, 0.757 mmol), 트리페닐포스핀(397 mg, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 질소를 혼합물에 5분 동안 밤포하였다. 반응 생성물을 50°C로 17시간 동안 가열하였다. LCMS는 더 극성이 강하지만 이온화되지 않는 하나의 새로운 피크를 나타낸다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 생성물을 1N NaOH(2 x 75 mL)로 추출하였다. 수용액을 6N HCl로 pH = 1로 산성화하고 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. EtOAc 를 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 (7,8-디플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)보론산, 제조예 8(3.6 g, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ = 7.50(ddd, J = 1.7, 4.7, 9.0 Hz, 1H), 7.42(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32(dt, J = 7.9, 9.4 Hz, 1H), 7.14(t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), $\text{B}(\text{OH})_2$ 양성자는 농도에 따라 2 내지 3 ppm 사이에서 매우 넓은 피크로 나타남, ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ = -141.77(d, J = 18 Hz, 1F), -144.32(d, J = 20 Hz, 1F).

[0512]

제조예 9: 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)파리미딘[4,3-d]파리미딘



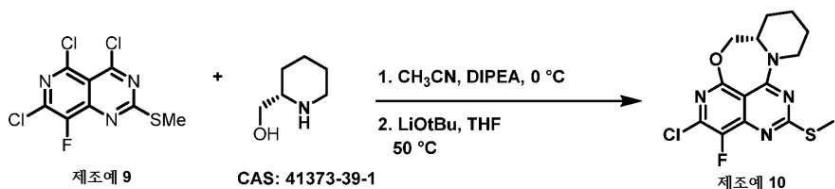
[0513]

[0514]

디이소프로필 아민(44.1 mL, 314 mmol)을 THF(300 mL)에 용해시키고 용액을 -78°C로 냉각하였다. n-BuLi(헥산에 2.5 M의 114 mL, 286 mmol)를 15분 동안 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반하였다. CAS: 82671-06-5(30 g, 143 mmol)를 THF(75 mL) 중 용액으로 6분 동안 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. CAS: 630-25-1(69.8 g, 214 mmol)을 THF(120 mL)의 용액으로 10분 동안 첨가하였다. 반응 생성물을 -78°C에서 2시간 동안 유지하고 LCMS로 반응을 확인하였다. MH^+ = 242(생성물 - CO_2H)인 새로운 피크가 관찰되었다(음이온 모드). 혼합물에 물(120 mL)을 첨가하여 반응을 훈청하였다. -78°C에서 10분 동안 교반한 후, 냉조를 제거하고 6N HCl(90 mL)을 첨가하였다. pH = 1 수성 층을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(x2)로 세척하고 MgSO_4 로 건조하였다. 용매를 제거하여 고체를 수득하고, 이를 헵탄(250 mL)에서 1시간 동안 교반하여 테트라클로로에틸렌 부생성물을 제거하였다. 여과 후, 고체를 헵탄(3 x 100 mL)으로 세척하고 건조하여 크림색 고체로서 9a, 30.3 g(73%)을 수득하였다. ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) δ -114.17. 9a(30.2 g, 104 mmol)의 용액을 DCM(420 mL)에 혼탁시켰다. 옥살릴 클로라이드(25.0 mL, 300 mmol)를 첨가한 후 DMF(40 mg)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에도 고체가 여전히 존재했고 기포가 형성되는 것을 볼 수 있었다. 따라서, 혼합물을 밤새도록(16시간) 교반하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후 고체가 용해되었고, 혼합물은 황색 용액이 되었다. 용매를 진공에서 제거하여 황갈색 고체로서 33.3 g의 산 클로라이드를 수득하였다. 별도의 500 mL 환저 플라스크에서 메틸이미도티오카바메이트(33.2 g, 177 mmol)를 반포화 Na_2CO_3 (80 mL)와 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 상기 용액에 Et_2O (60 mL)를 첨가하고 10°C로 냉각하였다. 이어서, 9a의 산 클로라이드를 EtOAc (120 mL)의 용액으로 천천히 첨가하고 내부 온도계로 온도를 모니터링하였다. 매우 약간의 발열이 관찰되었고 첨가가 완료된 후 빙조를 제거하였다. 실온으로 가온한 후, 혼합물을 30분 동안 교반하면서 음성 모드 이온화를 사용하여 산 클로라이드의 소모를 모니터링하고 더 이상 9a가 존재하지 않는지 확인하였다(LCMS 동안 가수분해가 발생하여 산이 생성됨). 반응이 완료된 후, 순전한 생성물 형성이 관찰되었고 다중 할로겐 패턴을 갖는 $\text{M}+\text{H}^+$ = 360의 새로운 피크가 관찰되었다. 혼합물을 물(100 mL)과 EtOAc (150 mL) 사이에 구획화하고 수용액 층을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 (x1)로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 농축하여 35 g의 9b(93%)를 황

갈색 고체로 수득하고 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(br s, 1 H), 9.53(br s, 1 H), 2.40(s, 3 H). 9b(14.7 g, 40.7 mmol)를 DMF(45 mL)에 용해시키고 DIEA(14.2 mL, 81.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 N₂하에서 95°C로 3시간 동안 가열하였는데, 이때 LCMS 분석은 M+H = 282, 284인 고리화된 생성물(9c)로의 순전한 전환을 나타냈다. 실온으로 냉각한 후, 혼합 용액을 pH 5 수용액 완충제와 100 g 얼음에 끊고 생성된 용액을 6N HCl을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 차가운 수용액에 첨가한 후, 용액에서 옅은 황색 고체가 침전되었다. 상기 침전물을 부흐너 깔때기에 수집하고 물(x3)로 세척한 후 건조한 후 9.6 g의 9c(84%)를 수득하였다. ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) d 135.4. 9c(5.6 g, 20 mmol)가 들어 있는 플라스크에 DIEA(7.1 mL, 28.6 mmol)를 첨가하고 혼탁액을 N₂하에서 0°C로 냉각하였다. POCl₃(30 mL, 320 mmol)를 한 번에 첨가하고 빙조를 제거하였다. 이어서, 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 가열하였다. LCMS 분석(MeOH에 용해된 샘플)은 Cl₂ 동위원소 패턴을 가진 M+H = 294인 2개의 모노메탄을 부가물을 나타냈다. POCl₃은 진공 상태에서 제거하여 과량의 POCl₃ 및 툴루엔과 DCM(x2)의 혼합물을 제거하였다. 모든 휘발성 물질을 제거한 후, 생성된 주황색 고체를 80 g ISCO 실리카 컬럼에 건조 로딩하고 햅탄 중 0-100% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하고, 생성물이 컬럼에서 천천히 유출됨에 따라 7 컬럼 블루 동안 100% EtOAc를 유지하였다. 분획을 농축하여 주황색 고체로서 5.7 g(95%)의 제조예 9를 수득하였다. ^{13}C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165.5, 157.2, 148.6, 146.7, 146.0, 143.2, 137.4, 137.3, 114.8, 12.9; ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO) d -135.5.

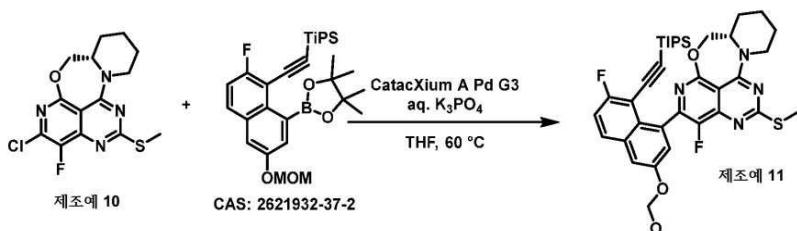
[0515] 제조예 10: (8aS)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸설판일)-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌



[0516]

[0517] 제조예 9(1.25 g, 3.70 mmol)를 CH₃CN(24 mL)에 혼탁시키고 DIEA(0.668 mL, 3.83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 (S)-페페리딘-2-일 메탄올(421 mg, 3.65 mmol)을 THF(18 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 8분 후, LCMS 분석에 의해 제1 질소-탄소 결합이 형성되었음이 관찰되었다. LiOtBu(877 mg, 11.0 mmol)를 THF(22 mL) 중 용액으로서 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가온하였다. 50°C에서 4시간 후, LCMS 분석에서 제조예 9로 전환되었음을 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 물 200 mL로 희석하고 생성물을 DCM(50 mL x 4)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜 제조예 10을 조 고체(crude solid)로서 수득하였다. 정제는 DCM에서 0-10% MeOH의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 통해 수행되어 1.13 g의 제조예 10(91%)을 수득하였다. ^1H NMR(클로로포름-d, 400 MHz) d 4.8-4.9(m, 1H), 4.4-4.5(m, 2H), 3.7-3.8(m, 1H), 2.97(dt, 1H, J=2.5, 12.8 Hz), 2.7-2.7(m, 1H), 2.6-2.7(m, 2H), 2.0-2.1(m, 1H), 1.7-1.8(m, 3H), 1.5-1.7(m, 2H), MS: 341.1 [M+H]⁺.

[0518] 제조예 11: (8aS)-4-플루오로-5-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{[트리(프로판-2-일)실릴]에틴일}-1-일]-2-(메틸설판일)-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌



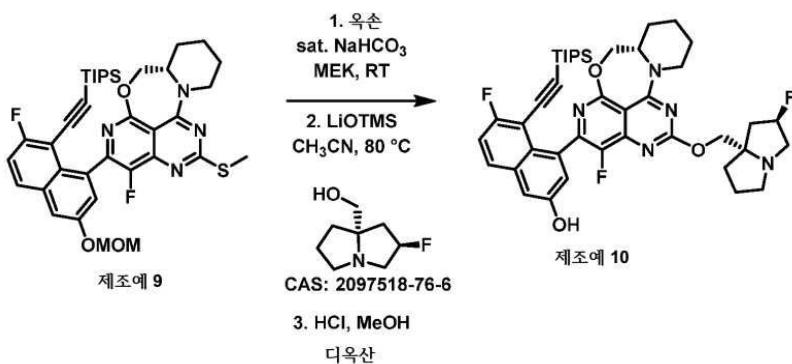
[0519]

[0520] 제조예 10(1.13 g, 3.32 mmol) 및 CAS: 2621932-37-2를 THF(33 mL)에 용해시켰다. 수성 K₃PO₄(1.5 M의 7.3 mL,

11 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 N₂로 퍼징(purging)하였다. cataCXiumA Pd G3(241 mg, 0.332 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂로 5분 더 퍼징하였다. 반응 생성물을 60°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 LCMS 분석은 CAS: 2621932-37-2가 소모되었음을 나타냈고, 일부 제조예 10이 남아 있었다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(40 mL)로 회석하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 0-55% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 제조예 11은 55% EtOAc에서 용리하여 1.09 g(48%)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.12 (ne, 8.03(m, 1H), 7.72(t, J=2.1Hz, 1H), 7.55(td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.36(dd, J=6.0, 2.6Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 5.09(dd, J=88.0, 13.1Hz, 1H), 4.54-4.31(m, 2H), 4.04-3.79(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.01(t, J=12.8Hz, 1H), 2.52(d, J=3.7Hz, 3H), 1.85(dd, J = 36.1, 23.2, 11.5 Hz, 4H), 1.72-1.47(m, 1H), 1.45-1.33(m, 1H), 0.86(dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 18H), 0.57(dq, J = 15.0, 7.4 Hz, 3H), ¹⁹F NMR(377 MHz, DMSO) δ -107.27, -143.30, MS: 691.3 [M+H]⁺.

[0521]

제조예 12: (8aS)-4-플루오로-5-[7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-{[트리(프로판-2-일)실릴]에탄일}나프탈렌-1-일]-2-{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌



[0522]

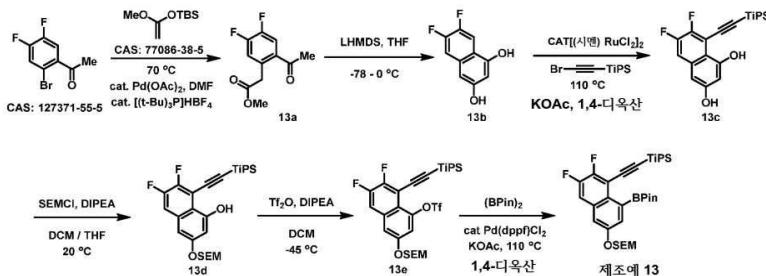
[0523]

제조예 11(944 mg, 1.37 mmol)을 메틸에틸 케톤(47 mL)에 용해시키고 포화 NaHCO₃(24 mL)를 첨가한 후 옥손(1.89 g, 3.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 40분 동안 교반한 후 설폰과 설포사이드의 혼합물이 관찰되었다. 과량의 옥손을 포화 Na₂SO₃으로 퀘팅하고 생성물을 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(x1)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 후 여과하고 증발시켜 설폰/설포사이드 혼합물 966 mg(100%)을 고체로서 수득하였다. MS: 707, 723 [M+H]⁺. 상기 고체를 CH₃CN(10 mL)에 용해시키고 ((2R,7AS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-페롤리진-7A-일)메탄올(288 mg, 1.81 mmol)를 첨가한 후 LiOTMS(435 mg, 4.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 가열하고 80°C에서 20분 동안 교반하였다. LCMS 분석은 설폰과 설포사이드 원료가 모두 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 MeOH(5 mL)로 회석하였다. HCl(디옥산 중 4 M 4.8 mL, 19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였고, 이때 MOM의 완전한 보호 제거가 관찰되었다. 혼합물을 증발시켜 건조하고 EtOAc(80 mL)를 첨가하였다. EtOAc 충을 포화 수성 NaHCO₃(x3)로 세척하고 유기 충을 수집하여 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 셀라이트로 증발시켰다. 정제된 셀라이트로 지지된 생성물을 40 g Gold ISCO 컬럼에 건조 로딩하고 헵탄 중 0-100% EtOAc의 구배로 용리한 후 DCM에서 50% MeOH로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물과 부생물 둘 다 DCM에서 50% MeOH 구배 동안 나왔고 분획을 농축하고 24 g Gold ISCO 컬럼을 사용하여 DCM에서 0-20% MeOH의 구배로 용리하는 제2 정제를 하였다. 순수한 분획을 폴링(pooling)하고 농축하여 고체로서 910 mg(80%)의 제조예 12를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.07(d, J = 3.2Hz, 1H), 8.00-7.92(m, 1H), 7.46(td, J = 9.0, 1.9Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.19(dd, J = 16.8, 2.5Hz, 1H), 5.29(d, J = 54.1Hz, 1H), 5.07(dd, J = 81.2, 12.8Hz, 1H), 4.51-4.31(m, 2H), 4.13(dd, J = 16.6, 10.4Hz, 1H), 4.08-3.97(m, 2H), 3.89(dd, J = 43.2, 9.7 Hz, 1H), 3.17(d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.12(d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.07-2.79(m, 3H), 2.18-1.97(m, 3H), 1.89-1.77(m, 5H), 0.85 (td, J = 6.8, 6.3, 1.8 Hz, 18H), 0.57 (dq, J = 14.8, 7.3 Hz, 3H), ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -109.05, -143.64, -172.29, MS: 758.4

[M+H]⁺.

[0524]

제조예 13: {[2,3-디플루오로-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-6-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}나프탈렌-1-일]에틴일}트리(프로판-2-일)실란



[0525]

[0526]

건조 DMF(100 mL) 중 CAS 127371-55-5(10.0 g, 42.5 mmol) 및 CAS 77086-38-5(32.1 g, 170 mmol)의 용액에 [(t-Bu)3P]HBF₄(4.94 g, 17.0 mmol), LiF(15.5 g, 596 mmol) 및 Pd(OAc)₂(1.91 g, 8.51 mmol)을 N₂하에서 차례로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였고, 이때 LCMS 분석은 출발 메틸 케톤이 소모되었음을 나타냈다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 여과액을 물(500 mL)로 희석하였다. 생성물을 EtOAc(4 x 250 mL)를 사용하여 추출하고, 합친 유기 상을 염수(3 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 0-35% EtOAc의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 8.08 g의 13a(83%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.10(dd, J = 11.5, 8.3Hz, 1H), 7.52(dd, J = 11.6, 8.0Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.58(s, 3H), 2.54(s, 3H), MS: 229 [M+H]⁺. 13a(6.98 mg, 30.6 mmol)를 건조 THF(306 mL)에 용해시키고 -78°C로 N₂하에 냉각하였다. LHMDS(THF 중 1.0 M의 55 mL, 55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 출발 케토에스터가 소모되었음을 나타냈고, 혼합물을 1M HCl(55 mL)에 의해 펜칭한 후 물(200 mL)로 희석하였다. 수용액을 EtOAc(4 x 200 mL)로 추출하고 합친 유기 추출물을 염수로 세척한 후 Na₂SO₄로 건조하였다. 추출물을 농축한 후, 조 13b(6.42 g)를 적색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.81-7.71(m, 1H), 7.39-7.29(m, 1H), 6.59(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.47(d, J = 2.0Hz, 1H), MS: 197 [M+H]⁺. 상기 조 물질을 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. 13b(6.42 g, 32.7 mmol) 및 CAS 111409-79-1(10.3 g, 39.3 mmol)을 건조 1,4-디옥산(113 mL) 중 용액에 디클로로(p-시멘)루테늄(II) 이랑체(2.01 g, 3.27 mmol) 및 KOAc(6.43 g, 65.5 mmol)를 N₂하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 여과액을 물(200 mL)로 희석하였다. 유기 생성물을 EtOAc(4 x 200 mL)로 추출하고 합친 유기 추출물을 염수(3 x 20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 조 생성물을 석유 에터 중 0-30% EtOAc의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7.19 g의 13c(58%)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS: 377 [M+H]⁺. DCM(100 mL) 및 THF(10 mL)에 13c(7.19 g, 19.1 mmol) 및 DIPEA(3.7 g, 28.7 mmol)의 혼합물을 SEMCl(3.19 g, 19.1 mmol)을 첨가하고 반응 생성물을 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 출발 물질이 소모되었음을 나타냈고, 원하는 생성물이 검출되었다. 혼합물을 농축한 후 잔류물을 석유 에터 중 0-5% EtOAc의 구배를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7.64 g의 13d(79%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.99(s, 1H), 7.40(dd, J = 10.8, 7.9Hz, 1H), 6.89(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.75(d, J = 2.3Hz, 1H), 5.28(d, J = 3.3Hz, 2H), 3.80-3.75(m, 2H), 1.27(d, J = 7.9Hz, 2H), 1.18(d, J = 5.4Hz, 18H), 1.00-0.94(m, 3H), 0.00(s, 9H). DCM(84 mL) 중 13d(7.64 g, 15.1 mmol)의 혼합물에 DIPEA(3.9 g, 30.2 mmol)를 첨가하고 용액을 -30°C로 냉각한 후, Tf₂O(6.38 g, 22.6 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -30°C에서 1시간 동안 교반하였고, 이때 TLC 분석은 새로운 반점을 나타냈다. 생성된 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 석유 에터 중 0-2% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5.69 g의 13e(59%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.46(dd, J = 10.1, 7.7Hz, 1H), 7.35(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.30(d, J = 2.2Hz, 1H),

5.31(s, 2H), 3.78(dd, $J = 9.7, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.24(dd, $J = 5.0, 3.3\text{Hz}$, 2H), 1.17(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 18H), 1.02-0.90(m, 3H), 0.00(s, 9H). 1,4-디옥산(45 mL) 중 13e(5.69 g, 8.90 mmol) 및 B_2Pin_2 (4.52 g, 17.8 mmol)의 용액에 N_2 하에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (651 mg, 0.890 mmol) 및 KOAc (2.62 g, 26.7 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 생성물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되었음을 나타냈고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 석유 에터 중 0-5% EtOAc 의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 포함하는 분획을 농축하여 2.24 g의 제조예 13(41%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.44(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.31(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.30(s, 2H), 3.80-3.74(m, 2H), 1.42(s, 12H), 1.17(d, $J=3.3\text{Hz}$, 18H), 0.98-0.94(m, 2H), 0.87(dd, $J=6.0, 2.7\text{Hz}$, 2H), 0.00(s, 9H), MS: 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 일반적 방법 D를 사용하여 보론산 에스터 제조예 13을 제조예 10에 커플링하여 5개의 단계로 실시예 32를 수득하였다.

[0527]

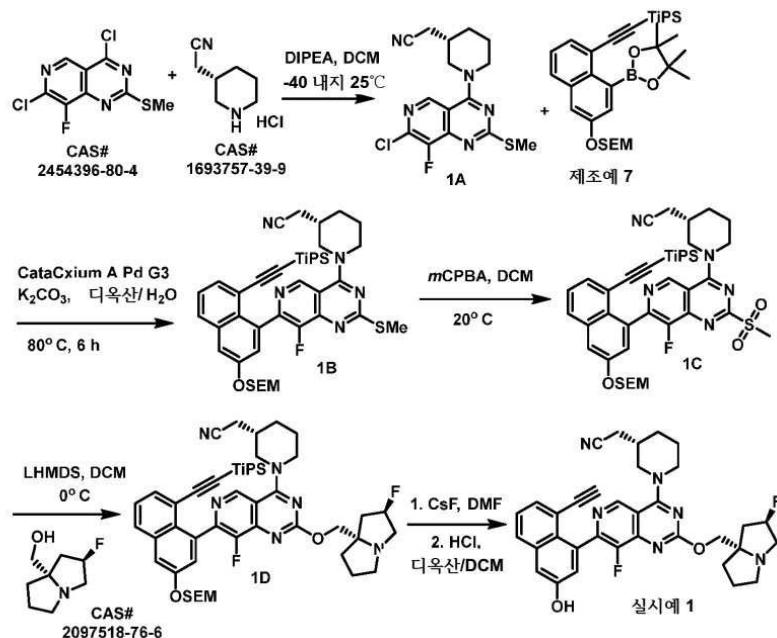
실시예

[0528]

본 발명을 더 잘 이해할 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이러한 실시예는 설명을 위한 목적일 뿐이며 어떤 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0529]

실시예 1: {(3S)-1-[7-(8-에틸-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]페록시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]페페리딘-3-일}아세토니트릴



[0530]

실시예 1을 일반적 방법 A를 대표하는 상기 반응식에 따라 제조하였다.

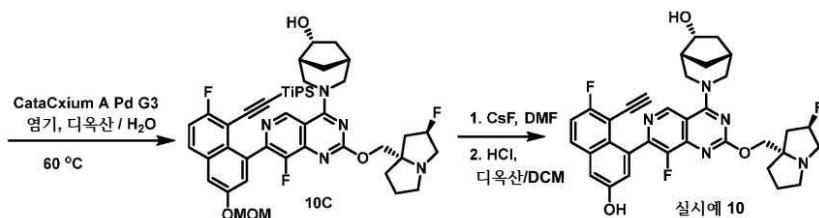
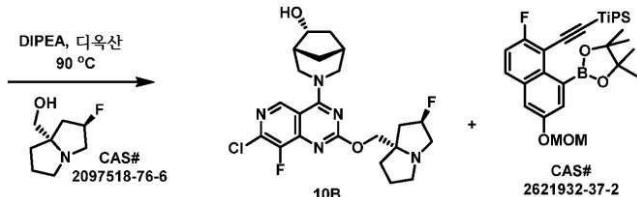
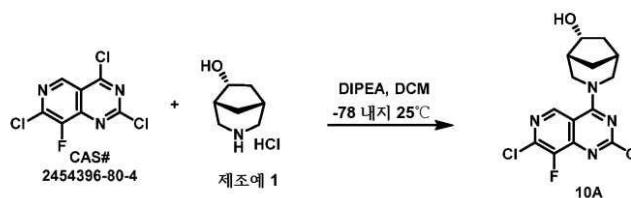
[0531]

DCM(10 mL) 중 CAS# 2454396-80-4(215 mg, 0.814 mmol) 및 CAS# 1693757-39-9(131 mg, 0.819 mmol)의 용액에 -40°C에서 아르곤하에 DIPEA(316 mg, 2.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 후 물(30 mL)로 회색하였다. 수성 층을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에터 중 0-60% EtOAc 를 첨가하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 1A(160 mg, 56%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88(s, 1H), 4.48(d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 4.38(d, $J = 13.4\text{Hz}$, 1H), 3.38(t, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 2.63(dd, $J = 6.7, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.59-2.52(m, 3H), 2.14-2.05(m, 1H), 1.94(d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.71-1.62(m, 1H), 1.49-1.40(m, 1H), MS: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 튜브에서 디옥산(10 mL)과 H_2O (1 mL) 중 1A(160 mg, 0.455 mmol) 및 제조예 7(343 mg, 0.591 mmol)의 용액에 N_2 하에 CataCXium A Pd G3(33.1 mg, 0.0455 mmol) 및 K_2CO_3 (189 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 석유 에터 중 0-50% EtOAc 의 구배를 사용하여 플래시 크로마토

그래피로 정제하여 1B(207 mg, 59%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.10(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.04(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 7.69–7.63(m, 1H), 7.58(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.46(s, 2H), 4.57(d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.48(s, 1H), 3.88–3.76(m, 2H), 3.20(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.71(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.60(d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 2.10–1.92(m, 3H), 1.51(d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 1.28(s, 1H), 1.00–0.94(m, 2H), 0.93–0.80(m, 18H), 0.53 (dq, $J=14.4$, 7.1 Hz, 3H), 0.05(s, 1H), -0.00(s, 9H), MS: 770 [M+H]⁺. DCM(10 mL) 중 1B(207 mg, 0.269 mmol)의 용액에 mCBPA(69.6 mg, 0.403 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성으로 희석하였다. Na₂SO₃(20 mL)로 추출하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 포화 NaHCO₃(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 농축 후, 조 1C(211 mg, 99%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.31(s, 1H), 8.07(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.76(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.60(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H), 5.47(s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.81(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.98(dd, $J=11.1$, 6.6Hz, 3H), 2.76(s, 2H), 2.04(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.28(s, 3H), 0.96(t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.86(dd, $J=12.3$, 5.1 Hz, 18H), 0.54(dt, $J=14.9$, 7.4 Hz, 3H), 0.05(s, 3H), -0.00(s, 9H), MS: 786 [M+H]⁺. 건조 DCM(10 mL) 중 1C(211 mg, 0.263 mmol) 및 CAS# 2097518-76-6(50.3 mg, 0.316 mmol)의 용액에 0°C에서 N₂하에 LHMDS(THF 중 1 M의 용액 0.289 mL, 0.289 mmol)를 적가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(15 mL)로 희석하고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압하에 농축한 후, 생성된 잔류물을 DCM에서 0–10% MeOH의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1D(161 mg, 69%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.09(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 8.04(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.69–7.63(m, 1H), 7.62–7.54(m, 1H), 7.32(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.46(s, 2H), 5.27(s, 1H), 4.48(dd, $J=42.3$, 11.5Hz, 3H), 4.18(dd, $J=23.5$, 10.5Hz, 1H), 4.09–3.97(m, 1H), 3.90–3.67(m, 2H), 3.19(dd, $J=25.0$, 11.6Hz, 3H), 3.07(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.77–2.67(m, 2H), 2.11–2.01(m, 2H), 1.96(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 1.80(d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 1.52(d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 0.97(dd, $J=18.9$, 10.0Hz, 3H), 0.91–0.82(m, 18H), 0.54(tt, $J=15.0$, 6.0Hz, 3H), 0.11–0.02(m, 3H), 0.02–0.04(m, 9H), MS: 881 [M+H]⁺. DMF(5 mL) 중 1D(160 mg, 0.182 mmol)의 용액에 CsF(276 mg, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 생성물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압하에 농축한 후, 조 말단 알킨(132 mg, 99%)을 황색 고체로서 수득하고 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. MS: 725 [M+H]⁺. DCM(10 mL) 중 조 말단 알킨(120 mg, 0.166 mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중 4 M의 0.20 mL의 용액, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고, 조생성물을 분취-HPLC(컬럼: Xbridge C18 150 x 19 mm; 이동상: CH₃CN-물(0.1% 포름산); 구배: 23%–100%; 유속: 20 mL/분)로 정제하여 {(3S)-1-[7-(8-에틴일-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]페록시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]페페리딘-3-일]아세토니트릴, 실시예 1(25.2 mg, 24%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50–7.39(m, 2H), 7.34(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.48–5.15(m, 1H), 4.45(dd, $J=25.6$, 13.0Hz, 3H), 4.25–4.10(m, 1H), 4.10–4.00(m, 1H), 3.62(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.20–2.97(m, 5H), 2.83(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.66(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.13(d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 2.05(s, 1H), 2.01(s, 2H), 1.92–1.71(m, 4H), 1.47(s, 1H), MS: 595 [M+H]⁺.

[0533] 표 1에 보고된 실시예 2 내지 9를 당업자가 이해할 수 있는 결정적이지는 않은 변형에 의해 반응식 I/일반적 방법 A에 따라 제조하였다.

[0534] 실시예 10: (1R,5R,6R)-3-[7-(8-에틴일-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]페록시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



[0535]

[0536]

실시예 10을 일반적인 방법 B를 대표하는 상기 반응식에 따라 제조하였다.

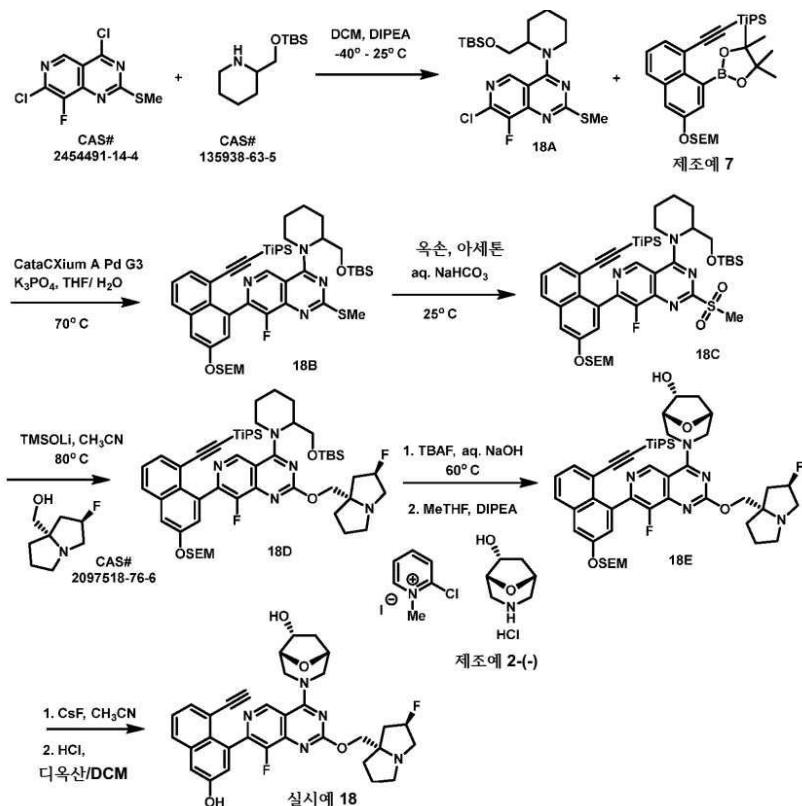
[0537]

CAS# 2454396-80-4(913 mg, 3.61)와 제조예 1(591 mg, 3.61 mmol)의 용액을 DCM(72 mL)에 용해시켰다. 용액을 -78°C 로 냉각하고 DIPEA(1.57 mL, 9.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하고 냉각조를 제거하였다. 반응 생성물을 1시간 동안 실온으로 가온하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 햅탄 중 0-100% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 농축한 후, 10A(1.09 g, 88%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17-1.24(m, 1H) 1.69(s, 1H) 1.79(s, 1H) 2.05-2.15(m, 1H) 2.16-2.22(m, 1H) 2.33-2.38(m, 1H) 3.45(br d, J = 12.6Hz, 1H) 3.74(br d, J = 12.5Hz, 1H) 4.15-4.22(m, 1H) 4.46(br s, 1H) 4.58(br d, J = 13.3Hz, 1H) 4.66-4.73(m, 1H) 9.21(s, 1H), MS: 343, 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 디옥산(20 mL)에 10A(1.22 g, 3.55 mmol)의 용액을 DIPEA(1.24 mL, 7.11 mmol) 및 ((2R,7AS)-2-플루오로헥사하이드로-1H-페롤리진-7A-일)메탄올(1.13 g, 7.11 mmol)로 처리하고, 혼합물을 90°C 로 48시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고 물과 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 나트륨 살레이트로 건조하고 농축하여 주황색 오일을 수득하였다. 조 주황색 오일을 SFC로 정제하여 10B(890 mg, 54%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.08(s, 1H) 5.16-5.41(m, 1H) 4.62-4.75(m, 2H) 4.47(브롬 d, J =12.1Hz, 1H) 4.08-4.19(m, 2H) 4.00(d, J =10.3Hz, 1H) 3.63-3.74(m, 1H) 3.33(s, 1H) 2.98-3.14(m, 3H) 2.73-2.91(m, 1H) 2.31(브롬 s, 1H) 1.93-2.20(m, 5H) 1.72-1.91(m, 4H) 1.57-1.69(m, 1H) 1.11-1.26(m, 1H), MS 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$. THF(2.5 mL) 중 10B(100 mg, 0.215 mmol) 및 CAS# 2621932-37-2(132 mg, 0.258 mmol)의 혼합물에 K_3PO_4 (150 mg, 0.708 mmol) 및 물(0.25 mL)을 첨가하였다. 용액에 질소를 10분 동안 발포한 후 CataCXium A Pd G3(15.6 mg, 0.0215 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 60°C 에서 2시간 동안 가열하였다. LCMS는 순전한 반응 및 약 50%가 스즈키 생성물로 전환되었음을 나타낸다. 60°C 에서 18시간 더 가열을 계속하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고 생성된 잔류물을 DCM에서 0-20% iPrOH의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 농축한 후, 10C(130 mg, 74%)를 황색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.62, 9.26(2s, 1H, 각각 소수 및 다수 로타머(rotamer)), 8.10(dd, J = 5.9, 9.3Hz, 1H), 7.73(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.56(t, J = 8.9Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 1H), 5.40-5.34(m, 2H), 5.23(br s, 1H), 4.97-4.84(m, 1H), 4.68, 4.50(2d, J = 3.4Hz, br d, J = 11.5Hz, 1H, 각각 소수 및 다수 로타머), 4.32-4.05(m, 3H), 4.01-3.91(m, 1H), 3.82-3.73 및 3.60-3.53(2m, 1H, 각각 다수 및 소수 로타머), 3.44(s, 2H), 3.16-2.99(m, 2H), 2.91-2.79(m, 1H), 2.52-2.35(m, 4H가 DMSO 피크 아래에서 둔침), 2.40-2.30(m, 1H), 2.26-1.96(m, 4H), 1.91-1.61(m, 4H), 1.36-1.22(m, 1H), 0.87-0.78(m, 18H), 0.56-0.42(m, 3H); MS: 816 $[\text{M}+\text{H}]^+$. CH_3CN (5 mL) 중 10C (126 mg, 0.154 mmol)의 용액에 CsF (235 mg, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 생

성물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산 (22 mL, 0.386 mmol)으로 중화하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 넣고 염을 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축하여 말단 알킨을 복숭아색 분말 (102 mg)로 수득하고 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. 이전 단계의 말단 알킨 (102 mg, 0.154 mmol)을 CH₃CN (2 mL)에 혼탁한 후 빙조에서 냉각하였다. 4N HCl (디옥산 중 4N 2 mL, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 주황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 MeOH (1 mL)에 용해시키고 CH₃CN/물 용리액에 아세트산을 첨가제로 사용하여 분취-HPLC로 정제하였다. 순수한 분획을 합치고 농축하여 물 15 mL을 만들었다. 수용액을 -78°C에서 동결시키고 하룻밤 동결건조하여 (1R,5R,6R)-3-[7-(8-에틴일-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올, 실시예 10 (104 mg, 64 %)을 얻은 주황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 9.28-9.04 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.49-5.30 (m, 1H), 5.21 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.67 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.98-3.72 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 5H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.51-2.05 (m, 9H), 2.03-1.89 (m, 5H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), HRMS: 616.25385 [M+H]⁺.

표 1에 보고된 실시예 11 내지 17을 당업자가 이해할 수 있는 결정적이지는 않은 변형에 의해 일반적 방법 B/실시예 10에 따라 제조하였다.

실시예 18: (1R*, 5R*, 6R*)-3-[7-(8-에틴일-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올



신시예 18은 이방적인 박애 C를 대표하는 사기 박으신예 따라 제조하였다

화합물 CAS# 2454491-14-4(3.66 g, 13.8 mmol)를 DCM(69 mL)에서 CAS# 135938-63-5(3.18 g, 13.9 mmol)와 합쳤다. 생성된 용액을 -40°C로 냉각하고 DIPEA(7.0 mL, 42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 -40°C에서 실온으로 점차 가온하였다. 혼합물을 물과 DCM 사이에 구획화하고 DCM 층을 물로 세척하였다(3x). 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고 새로운 CAS# 135938-63-5(1.6 g, 6.9 mmol) 및 새로운 DIPEA(7.0 mL, 42 mmol)를 첨가하여 반응 조건에 다시 적용하였다. 1시간 동안 교반한 후, CAS# 135938-63-5(1.6 g, 6.9 mmol)의 세 번째

부분을 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 DCM 사이에 구획화하고 DCM 층을 물로 세척하였다(3x). 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고 증발시켰다. 헵탄 중 0-100% EtOAc의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 18A(4.26 g, 67%)를 유리로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.94(s, 1H), 4.84(s, 1H), 4.46(d, $J = 13.5\text{Hz}$, 1H), 4.12(dd, $J = 10.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 3.76(dd, $J = 10.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.34(t, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H), 2.60(s, 3H), 1.88-1.64(m, 9H), 0.79(s, 8H), 0.02(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 6H), ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -134.84, MS: $457.1 [\text{M}+\text{H}]^+$. 18A(197 mg, 0.430 mmol)를 THF(4.3 mL)와 수성 K_3PO_4 (1.5M 1.43 mL, 2.15 mmol) 중 제조예 7(500 mg, 0.861 mmol)과 합쳤다. 혼합물을 3분 동안 질소로 페징하였다. 이어서, CataCXium A Pd G3(31.3 mg, 0.0430 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 3분 동안 질소로 페징하였다. 반응 생성물을 70°C에서 4.5시간 동안 가열하고 TLC로 생성물 형성을 관찰하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트에 직접 증발시켰다. 셀라이트를 Isco 카트리지에 넣고 생성물을 헵탄 중 0-100% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 비극성/고질량 LCMS 방법을 사용하여 분석하고, 이는 늦은 용리 피크로 표적 질량을 포착하였다. 순수한 분획을 농축하여 유리질 주황색 고체로서 화합물 18B(367 mg, 49%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.11(d, $J=20.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(dt, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.54(t, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.30(dd, $J=4.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.35-5.31(m, 1H), 4.87(s, 1H), 4.38(dd, $J=38.0, 13.8\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.96(m, 1H), 3.84-3.74(m, 3H), 3.51-3.32(m, 1H), 2.61(d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 1.27(q, $J=2.2\text{Hz}$, 4H), 1.19-1.16(m, 4H), 1.05(d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.95(m, 3H), 0.90(d, $J=1.6\text{Hz}$, 9H), 0.88(t, $J=1.8\text{Hz}$, 9H), 0.77(s, 6H), 0.58-0.49(m, 3H), -0.00(t, $J=1.2\text{Hz}$, 9H), -0.03(d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 3H), MS: $875.4 [\text{M}+\text{H}]^+$. 화합물 18B(367 mg, 0.419 mmol)를 아세톤(20 mL)과 포화 수용액 나트륨 카보네이트(10 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 옥손(322 mg, 0.524 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. pH는 pH 시험지로 시험하였고 7 내지 8로 관찰되었다. 반응 생성물을 포화 수용액 아나트륨 설페이트(20 mL)을 첨가하여 펜칭하고 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 50/50 헵탄:EtOAc(1 x 40 mL)를 사용하여 추출하였고 유기 추출물은 염수(1 x 25 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축 후, 18C(341 mg, 90%)를 수득하였다. 참고: 설폭 사이드와 설플 질량은 모두 하나의 넓은 피크 아래에서 관찰되었다. MS: 설폭사이드: 891.4, 설플: 907.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 상기 물질을 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. 화합물 18C(341 mg, 0.376 mmol)를 CAS# 2097518-76-6(89.7 mg, 0.564 mmol) 및 리튬 트리메틸실라놀레이트(108 mg, 1.13 mmol) 및 CH_3CN (4.18 mL)에 혼합하였다. 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하였다. 냉각 후, 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 물(40 mL)로 희석하고 헵탄 중 10% EtOAc를 혼합한 용매(3x 10 mL)를 사용하여 추출하였다. 합친 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피를 통해 5 mL 헵탄에 용해시키고 실리카 컬럼에 직접 로딩하여 정제하였다. 헵탄 중 0-100% EtOAc를 사용하여 구배 용리하여 18D(236 mg, 64%)를 수득하였다. MS: $986.5 [\text{M}+\text{H}]^+$. 화합물 18D(236 mg, 0.239 mmol)를 THF(2.39 mL)에 용해시키고 수성 NaOH(1 M의 1.20 mL, 1.20 mmol)를 첨가한 후 TBAF(THF 중 1 M의 1.20 mL, 1.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 60°C로 가열하였다. 2.3시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(30 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수(6 x 25 mL)로 세척하여 과량의 TBAF를 제거하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 헵탄 중 0-100% EtOAc(메탄올에 부피 기준 10% 7 N의 암모니아 포함)의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수집하여 (50 mg, 27%)를 제공하고 컬럼을 DCM에서 75% 메탄올로 추가로 플러싱(fushing)하여 컬럼에 남아 있는 나머지 표적 물질을 용리하여 또 다른 100 mg의 생성물을 수득하였다. C4 탈보호 단계의 전체 수율은 150 mg, 81%, MS: $775.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 였다. 상기 물질의 절반을 아민 커플링 단계에 바로 사용하였다. TBAF/NaOH 처리의 물질(50 mg, 0.065 mmol)을 DCM(1.0 mL)에서 CMPI(26.4 mg, 0.103 mmol) 및 DIPEA(57.4 μL , 0.323 mmol)와 결합하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 제조예 2-(-)(17.1 mg, 0.103 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 유기 층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과한 후 증발시켜 18E(52.0 mg, 91%)를 수득하였다. MS $886.4 [\text{M}+\text{H}]^+$. 18E(52 mg, 0.059 mmol)를 CH_3CN (1.0 mL)에 용해시키고 CsF(89.1 mg, 0.587 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하여 TiPS 기 제거를 완료하였다. 이어서, HC1(디옥산 중 4.0 M의 0.293 mL, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 유기 층을 염수와 수성 1M NaOH(3 x 20 mL)의 50/50 용액으로

세척하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 증발시켜 46 mg의 조절의 실시예 18을 수득하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (1R*, 5R*, 6R*)-3-[7-(8-에틴일-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}페리도[4,3-d]페리미딘-4-일]-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-올, 실시예 18을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.07 및 9.31(2s, 1H, 각각 다수 및 소수 로타머), 7.87(dt, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.34(t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 및 7.11(2d, J = 2.6 Hz, 1H, 각각 다수 및 소수 로타머), 5.26(d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.42(d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.33-4.19(m, 2H), 4.16-3.98(m, 4H), 3.44(d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.07(d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.99(s, 1H), 2.81(t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.34-2.25(m, 1H), 2.11-2.02(m, 2H), 1.77(d, J = 8.2 Hz, 8H), ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (다수 로타머만 보고됨), MS: 600.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0543] 표 1에 보고된 실시예 19 내지 22를 당업자가 이해할 수 있는 중요하지는 않은 변경에 의해 방법 C/실시예 18에 따라 제조하였다.

[0544] 본 발명의 추가 화합물을 본원에 예시된 방법을 변형하여 제조하였다. 달리 명시되지 않는 한, 키랄 중심을 갖는 모든 화합물은 공지된 상대적 배열을 갖는 단일 거울상 이성질체로 제조 및/또는 분리되었다. "절대 입체화학 불명"으로 표시된 화합물은 일반적으로 라세미 중간체로부터 제조되고 특성규명 및 시험 전에 적절한 키랄 제조 SFC 방법에 의해 단일 거울상 이성질체로 분리되었다.

[0545] 실시예 1 내지 22 및 이에 해당하는 특성규명 데이터는 모두 하기 표 1에 제시되어 있다.

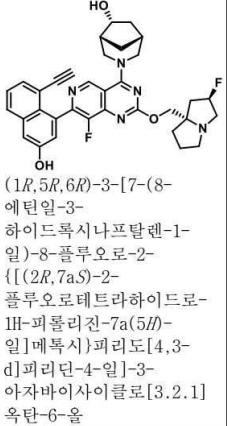
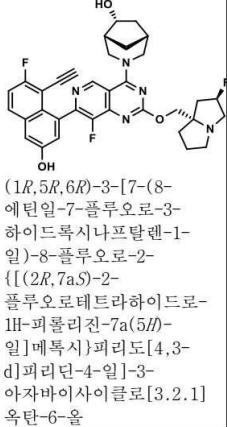
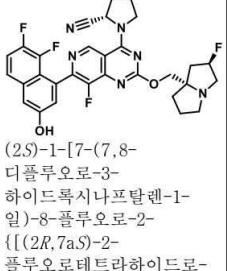
[0546] 표 1: 실시예 1-22

실시예 번호 (일반적 방법)	구조/IUPAC 명칭	LCMS [$\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR (ppm); ^{19}F NMR (ppm); 광학 회전; 입체 화학(각주 참고)
1 (A)		595.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 및 8.98 (2s, 1H, 각각 2개의 로타머), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 3H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.63 - 3.62 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 5H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -140.32, -172.04.
2 (A)		584.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.12 - 7.11 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 3H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 7H), ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -140.07, -172.13.
3 (A)		581.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (br s, 1H), 9.18 및 9.21 (2s, 1H, 각각 다수 및 소수 로타머), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.18 - 3.96

[0547]

	일)-8-플루오로-2- {[(2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2- 플루오로테트라하이드로- 1 <i>H</i> -페롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- 일]메톡시}페리도[4,3- d]페리딘-4-일]페롤리딘- 3-일)아세토니트릴		(m, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 140.04, -172.14.
4 (A)		638.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 - 9.08 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 5H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 7H), 1.86 - 1.77 (m, 3H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -140.24, - 172.08
5 (A)		595.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 9.35 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 4H), 2.49 - 2.17 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, MeOD-d ₄) δ -137.39, - 174.19.
6 (A)		581.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 9.22 및 9.20 (2 s, 1H, 각각 2개의 로타미), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.40 - 4.06 (m, 5H),

	하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{[(2 <i>R</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-2-플루오로테트라하이드로-1 <i>H</i> -파롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일]메톡시]파리도[4,3-d]파리딘-4-일]파롤리딘-3-일}아세토니트릴		3.84 (br s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.82 (m, 5H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, MeOD-d ₄) δ -139.48, -173.64.
7 (A)		599.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 및 9.22 (2 s, 1H, 각각 2개의 로타미), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 5H), 2.86 - 2.75 (m, 3H), 2.13 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -139.64, -172.13.
8 (A)		609.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 및 9.02 (2 s, 1H, 각각 2개의 로타미), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 4H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 4H), 1.86 - 1.64 (m, 6H), 1.15 - 1.13 (m, 3H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -140.45, -172.06.

9	(A)		598.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 및 9.35 (2 s, 1H, 각각 다수 및 소수 로타미), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.33 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -141.20, -172.11.
10	(B)		HRMS: 616.25385	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.28 - 9.04 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 5.21 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.67 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.98 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 5H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.51 - 2.05 (m, 9H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H).
11	(B)		579.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.39 - 4.11 (m, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 1.97 (m, 5H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ = -140.45 (br s,

[0551]

[0552]

	일]메톡시}-4-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]페리도[4,3-d]페리딘-7-일)나프탈렌-2-올, 아세트산 염		2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.87 (s, 3H, OAc), 1.80 - 1.74 (m, 5H).
17 (B)		574.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 1H) 9.41 (s, 1H) 7.78 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H) 7.55 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H) 7.43 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H) 7.17 - 7.36 (m, 3H) 5.13 - 5.45 (m, 1H), 4.70 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 2H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.80 - 2.96 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.97 - 2.27 (m, 5H), 1.65 - 1.95 (m, 5H), 1.22 - 1.43 (m, 1H).
18 ^a (C)		600.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 및 9.31 (2 s, 1H, 각각 다수 및 소수 로타며), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.17 및 7.11 (2 d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 각각 다수 및 소수 로타며), 5.26 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 8H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (다수 로타며만이 보고됨). 모든 상대 입체화학이 파악됨; 아자바이사이클로[3.2.1.]고리에서의 절대 입체화학은 파악되지 않음.

19 ^a (C)		600.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 및 9.31 (2 s, 1H, 각각 다수 및 소수 로타며), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.17 및 7.11 (2 d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 각각 다수 및 소수 로타며), 5.26 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 8H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -141.48, -172.18 (다수 로타며만이 보고됨). 모든 상대 입체화학이 파악됨; 아자바이사이클로[3.2.1.] 고리에서의 절대 입체화학은 파악되지 않음.
20		609.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 24.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 3H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -140.16, -140.66, -172.07, -172.12.
21 ^a (C)		594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 53.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (p, <i>J</i> =

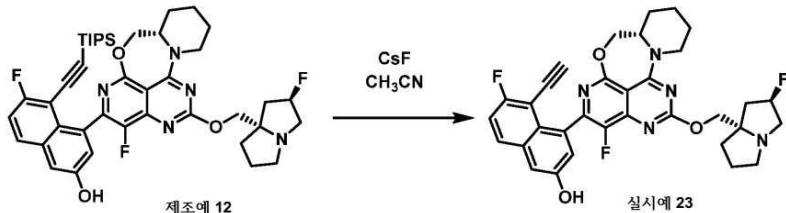
	(1S*,5R*,6R*)-3-[7-(8-클로로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-8-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}페리도[4,3-d]페리딘-4-일]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올	7.6 Hz, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.34 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.78 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -136.95, -174.11.
22 ^a (C)		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.13 (d, J = 30.2 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 41.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 18.2 Hz, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -138.08, -172.85

[0555]

a. 실시예 18과 실시예 19의 화학적 명칭에 대한 (1R*, 5R*, 6R*)와 (1S*, 5S*, 6S*)에서 발견되는 기호 "*"는 상대적 입체 화학은 공지되었지만 상기 두 화합물에 대한 절대 화학은 공지되지 않았음을 나타낼 뿐이다. 따라서, (1R*, 5R*, 6R*)와 (1S*, 5S*, 6S*)는 실시예 20에서 발견되는 것과 같은, 결정된 절대 입체화학 (1R, 5R, 6R)을 갖는 실제 (1R, 5R, 6R)과 (1S, 5S, 6S)로 간주되어서는 안된다.

[0557]

실시예 23: 5-에틸일-6-플루오로-4-[(8aS)-4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}페리도[4,3-d]페리딘-4-일]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올]



[0558]

제조예 12(910 mg, 1.2 mmol)를 CH₃CN(12 mL)에 용해시키고 CsF(1.1 g, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 35°C에서 16시간 동안 교반하고 반응 생성물을 물(15 mL)과 EtOAc(30 mL) 사이에 구획화하였다. 물 층을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하고 합친 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 농축하였다. 생성된 고체를 ZymorSPHER HADP 150 x 21.2 컬럼과 CO₂, 100 mL/분, 110 bar에서 15-40% MeOH의 구배를 사용하여 SFC를 통해 정제하여 493 mg(68%)의 실시예 23을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR에서 29/30 양성자 관찰(페놀 교환 가능은 관찰되지 않음) ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.89(dd, J = 8.8, 6.4Hz, 1H), 7.40(t, J = 9.6Hz, 1H), 7.30(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.13(dd, J = 14.8, 2.5Hz, 1H), 5.28(d, J = 52.9Hz, 1H), 5.20-5.06(m, 1H), 4.53-4.36(m, 2H), 4.12(dd, J = 10.4, 3.2Hz, 1H), 4.05-3.97(m, 2H), 3.92(dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.13-3.06(m, 2H), 3.01(d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.20-2.09(m, 1H), 2.03(dd, J = 20.6, 3.4 Hz, 2H), 1.92-1.47(m, 9H), ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -111.58, -145.15, -172.11.

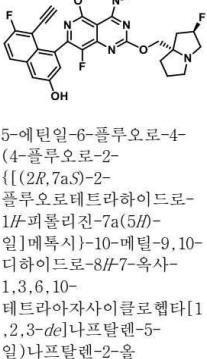
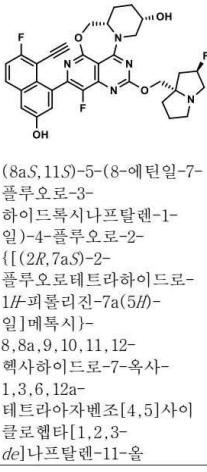
실시예 23에 대해 상기 기재된 단계 및 반응 조건은 이하 일반적 방법 D로 정의된다.

[0561]

표 1A에 보고된 실시예 24 내지 31을 당업자기 이해할 수 있는 중요하지는 않는 변형에 의해 일반적 방법 D/실

시예 23에 따라 제조하였다.

표 1A: 실시예 24 내지 31

실시예 번호 (일반적 방법)	구조/IUPAC 명칭	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR; ¹⁹ F NMR
24 (D)	 <p>5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페놀리진-7a(5H)-일]메톡시}-10-메틸-9,10-디하이드로-8/H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올</p>	562.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.16, (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.56 (td, <i>J</i> = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.39 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO) δ -110.76, -146.39.
25 (D)	 <p>(8aS,11S)-5-(8-에틸-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페놀리진-7a(5H)-일]메톡시}-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-1-올</p>	618.2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (br d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 6.7, 9.1 Hz, 1H), 7.45 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.10 (br s, 0.5H, 알킬 CH), 3.80 - 4.00 (m, 3H), 3.65 (s, 0.5H, 알킬 CH), 3.22 (br dd, <i>J</i> = 13.4, 18.9 Hz, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 3H), 2.84 (br s, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 5H), 1.64 (br s, 1H); ¹⁹ F NMR (565 MHz, DMSO-d ₆) δ -109.95 - -110.97 (m, 1F), -145.30 - -146.99 (m, 1F), -172.16 (br d, <i>J</i> = 56.2 Hz, 1F).

[0563]

26 (D)	<p>5-에탄일-6-플루오로-4-[4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로데트라하이드로-1H-파롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-10-(2-하이드록시에틸)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일]나프탈렌-2-올</p>	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.85 (dd, <i>J</i> = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 52.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H); ¹⁹ F NMR (565 MHz, 메탄올-d ₄) δ -111.62 – -111.77 (m, 1F), -147.51 (br d, <i>J</i> = 24.1 Hz, 1F), -173.83 – -174.37 (m, 1F).
27 (D)	<p>5-에탄일-6-플루오로-4-[4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로데트라하이드로-1H-파롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-10-(2-하이드록시에틸)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일]나프탈렌-2-올</p>	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 5.34 (br d, <i>J</i> = 53.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, <i>J</i> = 7.0, 11.6 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.54 (br s, 3H), 3.50 – 3.24 (m, 4H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 1H); ¹⁹ F NMR (565 MHz, 메탄올-d ₄) δ -111.61 – -111.94 (m, 1F), -145.94 – -147.13 (m, 1F), -173.63 – -173.82 (m, 1F).
28 (D)	<p>5-에탄일-6-플루오로-4-[4-플루오로-2-{{[(2R,7aS)-2-플루오로데트라하이드로-1H-파롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-10-(2-하이드록시에틸)-9,10-디하이드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일]나프탈렌-2-올</p>	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.5, 18.5 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 50.7 Hz, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.21

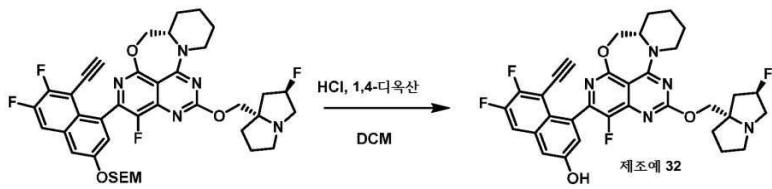
	(8aR,9R)-5-(8-에틴일-7-플루오로-3-하이드록시나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-[[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시)-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-9-올	(dd, $J = 6.7, 10.4$ Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.37 - 2.11 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.87 (br s, 1H), 1.67 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (565 MHz, 메탄올- d_4) δ 111.71 - 112.02 (m, 1F), 145.24 - 145.90 (m, 1F), 172.99 - 174.03 (m, 1F)
29 (D)		^{13}C NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (td, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 33.3$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.24 (ddd, $J = 33.1, 10.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H).
30 (D)		^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 3H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.70 (dd, $J = 29.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 0.5H), 4.11 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.3, 3.7$ Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 0.5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.21 - 1.93 (m, 4H), 1.71 - 1.83 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -

[0565]

	헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-11-올	105.26, -105.75, -145.39, -146.50, -172.10, -172.20.
31 (D)		^{13}C NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.83 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.40 - 7.03 (m, 3H), 5.51 - 5.12 (m, 2H), 4.60 - 4.37 (m, 2H), 4.35 - 4.07 (m, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -111.66, -149.81, -173.82.

[0566]

실시예 32: 5-에틴일-6,7-디플루오로-4-[(8aS)-4-플루오로-2-[[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시)-8,8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일]나프탈렌-2-올



[0568]

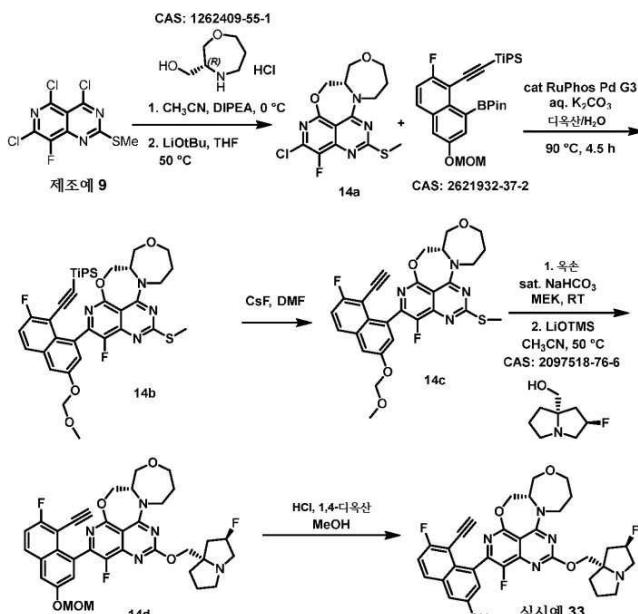
[0569] 당업자가 이해할 수 있는 중요하지는 않은 변형에 의해 일반적 방법 D/실시예 23을 사용하여, 보론산 에스터 제조예 13을 제조예 10에 커플링하여 5개의 단계로 실시예 32를 수득하였고, 이에 대한 최종 SEM 탈보호 단계는 하기 제시된다.

[0570]

실시예 32(90 mg, 0.12 mmol)를 생성하는 SEM 보호된 중간체를 DCM(5 mL)에 용해시켰다. DCM 용액에 15°C에서 디옥산 중 HCl(0.45 mL 4 M, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 N₂하에 30분 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 거의 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공하에 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(SQD2 검출기)가 있는 Waters MS 트리거드(triggered) 분취-LC; 컬럼: Welch 10m C18 250 x 21.2 mm; 유속: 25 mL/분; 파장: 214 nm; H₂O(0.1% NH₃)에 50% 내지 70% CAN)를 사용하여 정제하여 황색 고체로서 실시예 32(24 mg, 30%)를 수득하였다. ¹H NMR(메탄올-d₄, 400 MHz) δ 7.6–7.7(m, 1H), 7.25(d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.15(dd, 1H, J = 2.5, 16.7 Hz), 5.2–5.4(m, 2H), 4.4–4.6(m, 2H) 4.2–4.4(m, 1H), 4.1–4.2(m, 1H), 3.9–4.0(m, 1H), 3.68(d, 1H, J=9.8Hz), 3.1–3.3(m, 3H), 3.0–3.2(m, 1H), 3.0–3.0(m, 1H), 2.3–2.4(m, 1H), 2.2–2.4(m, 1H), 2.1–2.2(m, 1H), 1.7–2.1(m, 8H), ¹⁹F NMR(메탄올-d4, 376 MHz) δ 135.94 – 136.00(m, 1F), 139.86–139.91(m, 1F), 145.47–145.64(m, 1F), 173.61–173.67(m, 1F), MS: 620 [M+H]⁺.

[0571]

실시예 33: 5-에토일-6,7-디플루오로-4-[(8aS)-4-플루오로-2-[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-페롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-8a,9,10,11,12-헥사하이드로-7-옥사-1,3,6,12a-테트라아자벤조[4,5]사이클로헵타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일]나프탈렌-2-올



[0572]

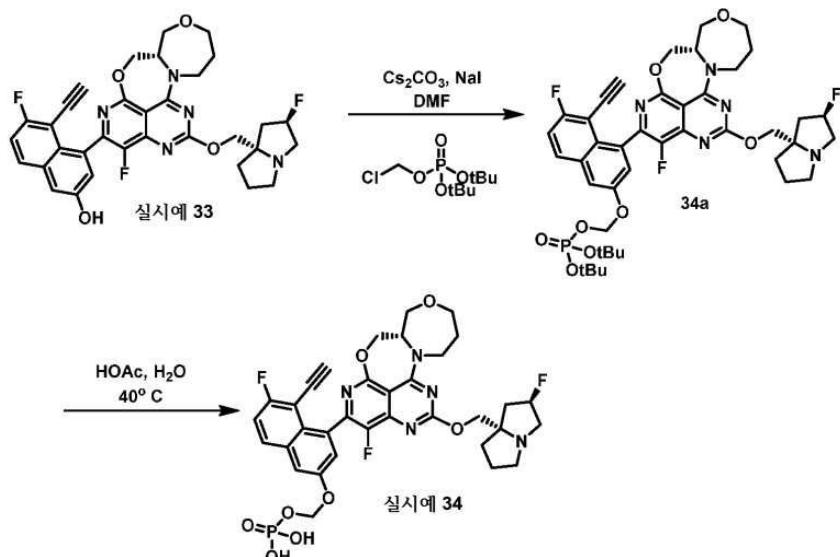
[0573] 제조예 9(450 mg, 1.51 mmol)를 CH₃CN(10 mL)에 혼탁시켰다. DIPEA(276 uL, 1.59 mmol)를 첨가하고 혼탁액을 N₂하에 0°C로 냉각하였다. 별도의 바이알에서 CAS 1262409-55-1-HCl 염(232 mg, 1.39 mmol)을 DCM(1 mL)에 혼탁시키고 DIPEA(276 uL, 1.59 mmol)를 첨가하여 아민-HCl 염을 용해시켰다. 생성된 용액에 THF(6 mL)를 첨가하여 유백색 혼합물을 수득하였다. 상기 용액을 제조예 9의 차가운 용액이 들어 있는 플라스크에 첨가하였다. 0°C에서 약 45분 후, LCMS 분석은 초기 반응이 완료되었음을 나타냈다. LiOtBu(THF 중 1 M의 4.5 mL, 4.5 mmol)를 적가하고 빙조를 제거하였다. 빙조를 오일 조로 바꾸고 반응을 50°C에서 30분 동안 가열하였다. LCMS 분석은 고리화 단계가 완료되었음을 나타냈다. 용액을 실온으로 냉각하고 증발시켰다. 포화 수성 NaHCO₃(10 mL)를 첨가하

고, 혼합물을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 증발시켰다. 상기 기재된 과정을 동일 규모로 두 번째로 반복하였고 관찰 및 결과도 동일하였다. 반응 둘 다로부터의 조 물질을 합치고 헵탄 중 0-100% EtOAc의 구배로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하고 DCM을 사용하여 조 물질을 실리카 카트리지에 로딩하여 정제하였다. 원하는 생성물이 포함된 분획을 풀링하고 농축하여 황갈색 고체로서 483 mg의 14a(70%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.22(dd, J = 2.9, 6.8, 13.8 Hz, 1H), 4.65(dd, J = 4.6, 13.4 Hz, 1H), 4.42(d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.22-4.17(m, 1H), 4.09-3.98(m, 2H), 3.72(dd, J = 9.8, 12.6 Hz, 1H), 3.43-3.24(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.26-2.12(m, 1H), 2.05-1.92(m, 1H). ^{19}F NMR(376 MHz, 클로로포름-d) δ = -140.51(s, 1F). 키랄 SFC에 의한 상기 물질의 분석은 50% ee의 광학 순도를 나타났는데, 이는 출발 아미노알코올(CAS 1262409-55-1-HCl 염)이 광학적으로 순수하지 않음을 나타낸다. 시퀀스 후반에, 소수 거울상 이성질체는 제조용 키랄 SFC(하기 참고)를 사용하여 제거하였다. 교반 막대가 달린 바이알에 14a(400 mg, 1.12 mmol)를 참가하고, CAS 2621932-37-2(689 mg, 1.35 mmol), 1,4-디옥산(5.6 mL) 및 K_2CO_3 (465 mg, 3.4 mmol)를 물(0.6 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 3분 동안 퍼징한 후 RuPhos Pd G3(94 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 닫고 90°C에서 4.5시간 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 나타냈고 물(5 mL)을 첨가하였다. 어두운 색상의 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 증발시킨 후 키랄 SFC 정제를 통해 소수 거울상 이성질체를 제거하였다. 키랄 SFC 후 90% ee를 갖는 480 mg(62%)의 14b를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 7.95(dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40(t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 2.3, 19.4 Hz, 1H), 5.39-5.30(m, 2H), 5.26-5.14(m, 1H), 4.71(ddd, J = 4.7, 13.6, 18.6 Hz, 1H), 4.57-4.48(m, 1H), 4.31(tt, J = 4.9, 9.4 Hz, 1H), 4.24-4.14(m, 1H), 4.06-3.79(m, 2H), 3.71-3.52(m, 2H), 3.51-3.48(m, 3H), 2.61(s, 3H), 2.28-2.12(m, 1H), 2.07-1.88(m, 1H), 0.98-0.90(m, 18H), 0.77-0.61(m, 3H), ^{19}F NMR(376 MHz, 메탄올-d₄) δ = -108.33(d, J = 69.4 Hz, 1F), -141.66--144.80(m, 1F), MS: 707 [M+H]⁺. 14b(402 mg, 0.57 mmol)를 DMF(9.5 mL)에 용해시켰다. 무수 CsF(518 mg, 3.42 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 35°C에서 45분 동안 가열하였다. 대부분의 DMF를 진공(5mmHg, 30°C)에서 제거하고 물(5 mL)을 생성된 잔류물에 첨가하였다. 침전된 고체를 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켜 조 물질을 수득하고, 이를 키랄 SFC에 투입하여 원하는 거울상 이성질체를 더욱 풍부하게 하였다. 키랄 SFC 후, 257 mg의 14c(82%)를 황갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.87-7.74(m, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.46-7.35(m, 1H), 5.37-5.16(m, 3H), 4.71-4.59(m, 1H), 4.54-4.41(m, 1H), 4.21(dt, J = 3.8, 12.2 Hz, 1H), 4.14-3.97(m, 2H), 3.83(td, J = 9.1, 12.6 Hz, 1H), 3.52(d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.47-3.23(m, 2H), 2.92(d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.64(s, 3H), 2.36-2.17(m, 1H), 2.13-1.93(m, 1H), 1.50(s, 1H), ^{19}F NMR(376 MHz, 클로로포름-d) δ = -106.89--109.75(m, 1F), -143.05(d, J = 363.4 Hz, 1F). MEK(7 mL) 중 14c(252 mg, 0.46 mmol)의 혼합물에 고체 옥손(646 mg, 1.03 mmol) 및 포화 수성 NaHCO_3 (7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1500 rpm으로 20분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 수용액을 EtOAc(2 x 20 mL)로 2회 더 추출하였다. 합친 유기 추출물을 10% 수용액 $\text{Na}_2\text{S2O}_3$ (10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조한 후, 혼합물을 여과하고 증발시켜 301 mg의 설휴를 연황색 검 형태로서 수득하였다. MS: 583 [M+H]⁺. 상기 물질을 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. 설휴(267 mg, 0.458 mmol) 및 CAS 2097518-76-6(100 mg, 0.64 mmol)을 CH_3CN (0.9 mL)에 용해시켰다. 리튬 트리메틸실라놀레이트(130 mg, 1.4 mmol)를 첨가하고 바이알을 캡핑하고 교반한 후 50°C로 30분 동안 가열하여 14d를 수득하고, 이를 동일한 팟(pot)에서 MOM 탈보호 단계로 옮겼다. 실온으로 냉각한 후, MeOH(2 mL)를 14d 용액에 첨가한 후 HCl(1,4-디옥산 중 4 M의 3.5 mL, 14 mmol)을 첨가하고 반응 생성물을 실온으로 30분 동안 교반하였다. 진공하에서 용매를 제거하고 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)와 물(10 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물에서 고체가 침전되었는데, 이는 EtOAc에는 불용성이지만 DCM에는 가용성이었다. 수성 혼합물을 DCM 1 x 150 mL, 이어서 2 x 50 mL로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 증발시키고 정제를 위해 투입하였다. 정제는 5.0분, 120bar에서 CO_2 /MeOH 10-50%로 용리하는 Princeton HA-Morpholine 5um 21.2 x 150mm 컬럼을 사용하는 SFC를 사용하여 달성되었다. 100 mL/분으로 백색 고체로 실시 예 33(193 mg, 68%)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 7.83(dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.32(d,

$J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.27(m, 1H), 7.25–7.15(m, 1H), 5.41–5.17(m, 2H), 4.72(td, $J = 4.6, 13.5\text{Hz}$, 1H), 4.61–4.53(m, 1H), 4.41–4.22(m, 3H), 4.22–4.11(m, 1H), 4.04–3.92(m, 1H), 3.82(ddd, $J = 5.3, 9.8, 12.3\text{Hz}$, 1H), 3.71–3.51(m, 1H), 3.50 및 3.36(알킨 H는 2개의 화학적 이동을 가지며, 이중항 둘 다 $J = 0.8\text{ Hz}$, 1H), 3.49–3.38(m, 1H), 3.28–2.95(m, 4H), 2.42–2.09(m, 4H), 2.06–1.81(m, 4H); ^{19}F NMR(377MHz, 메탄올- d_4) $\delta = -111.68(\text{qd}, J = 4.6, 61.0\text{Hz}, 1\text{F}), -143.97\text{--}147.51(\text{m}, 1\text{F}), -173.14\text{--}174.37(\text{m}, 1\text{F})$, MS: 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0574]

실시예 34: ((5-에탄일-6-플루오로-4-[8aS)-4-플루오로-2-{[(2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일]메톡시}-8a,9,12,13-테트라하이드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,13a-테트라아자나프토[1.8-ab]헵탈렌-5-일]나프탈렌-2-일}옥시)메틸 디하이드로제 포스페이트



[0575]

[0576]

실시예 33(850 mg, 1.3 mmol)을 DMF(12.6 mL)에 용해시켰다. 탄산세슘(1.24 g, 3.79 mmol) 및 NaI(569 mg, 3.79 mmol)를 첨가한 후 디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트(360 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 22시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 34a로의 90% 전환을 나타냈고, 디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트(72 mg, 0.14 mmol)의 또 다른 분할을 첨가한 후 혼합물을 20°C에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 물(44 mL)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 40분 동안 교반하였다. 여러 교반 막대를 사용하여 더 작은 입자 크기로 조정하였다. 고체를 여과하고 수집하여 밤새 고진공 상태로 두어 34a(936 mg, 88%), MS: 840.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 를 수득하였다. 34a(936 mg, 1.11 mmol)를 아세트산(9.0 mL)과 탈이온수(4.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였고, 이때 LCMS 분석은 tert-부틸 기의 가수분해를 나타났다. 혼합물을 증발시키고 50/50 CH_3CN /물(6 mL)에 재용해시킨 후 HPLC로 정제하였다. 원하는 분획을 수집하여 실시예 34(560 mg, 69%)를 수득하였다. 고체를 3일 동안 진공 상태로 두어 아세트산을 제거하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.03(ddd, $J=8.6, 5.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.75(t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.51(t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.37(dd, $J=41.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.60(d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 5.40(d, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 5.04–4.94(m, 1H), 4.66(dt, $J=13.4, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.52–4.47(m, 1H), 4.34(p, $J=10.8, 10.3\text{Hz}$, 3H), 4.14–4.11(m, 1H), 3.91–3.85(m, 1H), 3.72–3.51(m, 2H), 3.47–3.38(m, 4H), 3.03(s, 1H), 2.41–2.26(m, 2H), 2.21–1.82(m, 6H), MS: 728.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0577]

실시예 34를 실시예 33의 혈장 내 비결합된 노출을 개선하기 위해 실시예 33의 전구약물로서 개발하였다.

[0578]

실시예 33의 용액 제형은 2.5%(w/v) Pluronic F-68(Poloxamer 188)을 갖는 수용액이었다. 실시예 33 및 실시예 34의 비정질 혼탁 제형을 물 중 0.5%(w/v) 메틸셀룰로오스를 사용하여 제조하였다.

[0579]

도 1 및 표 1-A에 나타낸 바와 같이, 암컷 NSG 마우스에게 100 mg(활성)/kg의 단회 경구 투여 후, 실시예 33의 평균 전신 노출(AUC 및/또는 Cav로 평가됨)은 실시예 33의 경구 혼탁액 용량(자유 염기)을 투여한 경우에 비해 실시예 34를 투여한 후에 약 10 내지 17배 더 높았다.

[0580]

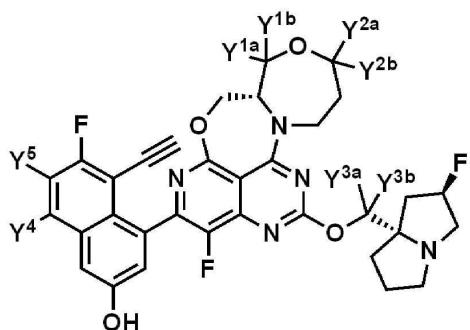
표 1-A

형태/제형	C _{max,u} (nM)	C _{av,ss,u} (nM)	C _{max} 배수 증가	C _{av} 배수 증가
실시예 33 - 용액	0.60	0.30	-	-
실시예 33 - 혼탁액	0.48	0.37	1	1
실시예 34 - 혼탁액	8.12	3.84	16.9	10.4

[0581]

[0582] 실시예 33의 예측적 중수소화 유사체(PDA)

하기 표 2에 제시되는 화합물은 실시예 33의 예측적 중수소화 유사체(PDA)이다. 하기 화학식 (V)는 중수소화된 실시예 33의 화학식이고, Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{3a}, Y^{3b}, Y⁴ 및 Y⁵는 각각 독립적으로 H 또는 D이다. 표 2의 실시예 33의 중수소화 유사체는 MetaSite(Moldiscovery.com/software/metasite/)를 사용한 실시예 33의 대사 프로필을 기반으로 예측된다. Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{3a}, Y^{3b}, Y⁴ 및 Y⁵는 MetaSite 예측에서 대사될 가능성성이 가장 높은 위치이다.



[0584]

(V)

표 2

PDA #	Y ^{1a}	Y ^{1b}	Y ^{2a}	Y ^{2b}	Y ^{3a}	Y ^{3b}	Y ⁴	Y ⁵
V-1	D	H	H	H	H	H	H	H
V-2	H	D	H	H	H	H	H	H
V-3	D	D	H	H	H	H	H	H
V-4	H	H	D	H	H	H	H	H
V-5	H	H	H	D	H	H	H	H
V-6	H	H	D	D	H	H	H	H
V-7	H	H	H	H	D	H	H	H
V-8	H	H	H	H	H	D	H	H
V-9	H	H	H	H	D	D	H	H
V-10	H	H	H	H	H	H	D	H
V-11	H	H	H	H	H	H	H	D
V-12	D	D	D	D	H	H	H	H
V-13	D	D	H	H	D	D	H	H
V-14	H	H	D	D	D	D	H	H
V-15	D	D	H	H	H	H	H	D
V-16	H	H	D	D	H	H	H	D
V-17	H	H	H	H	D	D	H	D
V-18	H	H	H	H	H	H	D	D

[0587]

대사체 프로필을 얻고 화합물의 대사체를 식별하는 일반적인 방법/검토는 하기에 기재되어 있다: 문현[Dalvie, et al., "Assessment of Three Human in Vitro Systems in the Generation of Major Human Excretory and Circulating Metabolites," Chemical Research in Toxicology, 2009, 22, 2, 357-368, tx8004357

(acs.org)]; [King, R., "Biotransformations in Drug Metabolism," Ch.3, Drug Metabolism Handbook Introduction, <https://doi.org/10.1002/9781119851042.ch3>]; [Wu, Y., et al, "Metabolite Identification in the Preclinical and Clinical Phase of Drug Development," Current Drug Metabolism, 2021, 22, 11, 838-857, 10.2174/138920022666211006104502]; [Godzien, J., et al, "Chapter Fifteen - Metabolite Annotation and Identification"].

[0589] 화합물의 대사 경로와 대사물질을 예측하는 데 도움이 되는 공개적으로 이용가능한 소프트웨어 도구와 상업적으로 이용가능한 소프트웨어 도구가 다수 있다. 이러한 도구의 예로는 BioTransformer 3.0(biotransformer.ca/new)(공지된 대사 반응의 데이터베이스를 사용하여 소분자의 대사 생물 변환을 예측함); MetaSite(moldiscovery.com/software/metasite/)(I상 대사에서 시토크롬 P450 및 플라빈-함유 모노산소화효소 매개 반응과 관련된 대사 변형을 예측함); 및 Lhasa Meteor Nexus(lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm)(소분자의 I상 및 II상 생물학적 변형을 포괄하는 다양한 기계 학습 모델을 사용하여 대사 경로 및 대사 산물 구조를 예측함)가 포함된다.

[0590] 표 2의 실시예 33의 예측된 중수소화 유사체 V-1 내지 V-18은 더 높은 대사 안정성으로 인해 특정한 치료적 이점, 예를 들어, 생체내 반감기 증가, 복용량 요구 사항 감소, CYP450 억제 감소(경쟁적 또는 시간 의존적), 또는 치료 지수나 내약성 개선을 제공할 수 있다.

[0591] 당업자는 Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^4 및 Y^5 의 상이한 조합으로 실시예 33의 추가 중수소화 유사체를 제조할 수 있다. 이러한 추가 중수소화 유사체는 표 2의 실시예 33의 중수소화 유사체 V-1 내지 V-18에 의해 달성될 수 있는 것과 유사한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

KRAS 표면 플라스마 공명(SPR) 결합 검정

[0593] 본 발명의 실시예들의 동역학 결합 상수(K_D)를 측정하기 위해 SPR 분석법을 사용하였다.

[0594] 본 발명의 실시예의 결합 친화도 및 동역학은 Biacore 8K 또는 8K+(Cytiva, Marlborough, MA) 기기를 사용하여 표면 플라스마 공명(SPR)으로 측정하였다. 1 μM GDP의 존재하에 정제된 재조합, C-말단 부위 특이적 바이오틴화된 야생형(WT) KRAS(aa1-185), G12D KRAS(aa1-185), G12C KRAS(aa2-184), G12V KRAS(aa2-184), WT HRAS(aa2-184) 및 WT NRAS(aa2-185) 단백질을 본 실험에 사용하였다. 결합 측정은 WT/G12D/G12C/G12V KRAS 또는 WT K/H/N RAS 단백질의 세트에서 별별로 수행하였다.

[0595] Biacore 기기를 탈착하고 Series S Sensor Chip SA에 도킹(docking)하였다. 단백질을 분석 완충제(50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 10 μM GDP, 5 mM MgCl₂, 0.5 mM TCEP, 5 % 글리세롤, 0.02 % Tween-20, 2% DMSO, pH 7.2)으로 50 $\mu g/mL$ 로 희석하고 10°C에서 3 μL /분의 유속으로 15분의 접촉 시간으로 부동화하여 표면에서 약 3000 내지 4000 RU의 단백질을 포획하였다. 이어서, 기능화된 표면을 약 1시간 동안 검정 완충제로 평형화하였다. 고정화된 단백질이 없는 작용화되지 않은 SA 표면을 결합 동역학 분석을 위한 기준으로 사용하였다. 화합물 결합 동역학을 다중 사이클(cycle 또는 단일 사이클 동역학 형식으로) 측정하였다.

다중 사이클 동역학 분석(MCK)

[0597] 시험 화합물의 2배, 10포인트 연속 희석액을 96웰 마이크로플레이트(Greiner; Cat # 650101)에 최고 농도가 10 μM 또는 100 μM 이 되도록 설정하였다. 결합 동역학은 10°C에서 화합물의 연속 희석액을 기준 채널과 RAS 고정 채널에 100 μL /분의 유속과 90초의 회합 시간으로 주입하여 측정하였다. 각각의 사이클 동안 400초 이상 동안 화합물 해리를 모니터링하였다. 추가 재생은 사용하지 않았다. DMSO 검정 곡선을 분석 완충제에 0 내지 4%의 DMSO를 주입하여 화합물 분석 전후에 수득하였다. 공지된 친화도와 동역학을 갖는 적절한 화합물을 표면에서 포획된 단백질의 활성을 평가하기 위한 양성 대조군으로서 매 실험마다 1회 시험하였다.

단일 사이클 동역학 분석(SCK)

[0599] 화합물의 3배, 6포인트 연속 희석액을 깊은 96웰 마이크로플레이트(Greiner Bio; Cat # 780201)에 최고 농도 1 μM (농도 범위: 0.004 내지 1 μM)으로 설정하였다. 결합 동역학은 10°C에서 화합물의 연속 희석액을 기준 채널과 RAS 고정 채널에 100 μL /분의 유속과 120초의 회합 시간으로 증가하는 순서로 주입하여 측정하였다. 화합물 해리를 최소 3600초 동안 모니터링하였다. 2개의 완충제 블랭크(blank)도 화합물을 이중 참조하기 전에 단일 사이클 동역학 형식으로 실행하였다. 추가 재생은 사용하지 않았다. DMSO 검정 곡선은 분석 완충제에 0 내지 4%의 DMSO를 주입하여 화합물 분석 전후에 수득하였다. 공지된 친화도와 동역학을 갖는 적절한 화합물을 표면에서 포

획된 단백질의 활성을 평가하기 위한 양성 대조군으로서 매 실험마다 1회 시험하였다.

[0600] MCK 데이터 및 SCK 데이터 둘 다 Biacore Insight 평가 소프트웨어(Cytiva, Marlborough, MA)를 사용하여 처리 및 분석하였다. 이중 참조 및 용매 보정 데이터는 1:1 Langmuir 모델에 피팅(fitting)하여 동역학 결합 상수 (K_D), 결합 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})를 측정하였다. 해리 반감기($t_{1/2}$)를 표준 방정식($t_{1/2} = 0.693/k_{off}$)을 사용하여 측정된 k_{off} 에서 계산하였다. 적합성의 적절성을 c^2 값과 잔류물 분포의 무작위성에 의해 판단하였다.

[0601] 실시예 1 내지 31에 대한 SPR 결합 검정 결과는 표 3에 제공된다. 실시예가 2회 이상 시험되었을 때 결합 상수 K_D 의 기하 평균을 제시하였다(n은 시험 반복 횟수임). 표 3의 빈칸은 해당 특정 검정에서 해당 실시예에 대한 데이터가 얻어지지 않았음을 나타낸다.

[0602] 결합 상수 K_D 는 예시된 화합물이 모든 KRAS G12C, KRAS G12D 및 KRAS G12V 수용체에 강력한 결합 능력을 가짐 및 HRAS 및 NRAS 수용체에 대한 것보다 선택성일 수 있음을 나타냈다.

표 3: SPR 결합 분석 결과

실시예 번호	KRas SPR		KRas G12D SPR		KRas G12C SPR		KRas G12V SPR		HRas SPR		NRas SPR	
	K_D (nM)	n	K_D (nM)	n	K_D (nM)	n	K_D (nM)	n	K_D (nM)	n	K_D (nM)	n
1	0.273	1	0.268	1	1.23	1	0.454	1				
2	0.422	1	1.89	1	1.64	1	0.515	1				
3	4.79	7	12.3	7	11.0	7	10.8	7	>10000	1	>10000	1
4	0.308	1	14.1	1	1.94	1	3.69	1				
5	2.89	1	10.5	1	11.4	1	22.1	1				
6	1.89	1	2.43	1	2.67	1	1.35	1				
7	2.55	1	11.4	1	8.33	1	6.71	1				
8	0.398	1	1.69	1	1.54	1	11.5	1				
9	0.019	1	0.099	1	0.447	1	0.308	1				
10	0.030	2	0.297	2	0.681	2	4.86	2	71.5	1	346	1
11	19.7	1	23.6	1	38.9	1	98.7	1				
12	0.022	3	0.045	3	1.13	3	0.117	3	606	1	1000	1
13	1.25	2	59.8	1	7.56	1	10.4	1	8920	1	>10000	1
14	0.006	2	0.092	2	0.263	2	0.461	2	198	1	656	1
15	0.118	2	0.128	2	0.749	2	0.274	2				
16	5.82	2	23.8	1	8.57	1	5.73	1	>10000	1	>10000	1
17	0.362	2	0.553	2	0.963	2	0.269	2				
18	0.092	1	0.214	1	0.759	1	0.13	1				
19	27.9	1	78.3	1	84.7	1	91.7	1				
20	0.075	3	0.138	3	0.629	3	0.098	3	725	1	1000	1
21	1.76	1	1.01	1	1.90	1	1.46	1				
22	11.9	1	36.9	1	42.4	1	46.7	1				
23	0.009	3	0.039	3	0.019	3	0.046	3	473	2	>1000	2
24	0.145	2	0.081	2	0.079	2	0.052	2				
25	0.001	1	0.042	1	0.008	1	0.149	1				
26	0.014	2	0.046	2	0.031	2	0.117	2				
27	0.067	1	0.045	1	0.020	1	0.030	1				
28	0.061	1	0.030	1	0.064	1	0.028	1				
29	5.75	2	1.55	2	3.65	2	1.48	2				
30	2.58	1	0.250	1	1.10	1	0.240	1				
31	0.194	1	0.093	1	0.146	1	0.183	1				
32	0.009	1	0.004	1	0.004	1	0.004	1				
33	0.023	1	0.019	1	0.019	1	0.096	1				

[0605] KRAS Cell Titer Glo(CTG) 검정

[0606] CellTiter-Glo®(CTG) 밀광 세포 생존을 검정은 대사적으로 활성인 세포의 지표인 ATP의 정량을 기반으로 배양에서 생존 세포 수를 측정하는 균질 방법이다. CTG는 다중 웰 형식과 함께 사용하도록 설계되어 자동화된 고저리량 스크리닝(HTS), 세포 증식 및 세포독성 검정에 이상적이다. 균질 검정 절차에는 단일 시약(CellTiter-Glo® 시약)을 혼합 보충 배지에서 배양된 세포에 직접 첨가하는 것이 포함된다. 세포 세척, 배지 제거 및 여러 피펫팅(pipetting) 단계가 불필요하다. 상기 시스템은 시약을 첨가하고 혼합한 후 10분 이내에 384웰 형식에서 웰당 15개 이상의 세포를 검출한다.

[0607] 세포는 하기 기재된 배양 조건을 사용하여 37°C에서 습도가 조절된 5% CO₂ 인큐베이터에서 배양한다. 모든 세포 배양 배지 시약은 Gibco에서 구입하였다. 세포주는 ATCC에서 구입하였다: H358(비소세포 폐암 세포주), SW620(대장암 세포주), PANC08.13(RPMI1640 + 10%FBS + 10단위/ml 인슐린, 췌장암 세포주). 시험 및 대조 화합물을

세포 접종 전에 Echo Acoustic Dispenser를 사용하여 0.1% DMSO에서 원하는 최종 농도에 따라 나노리터 액적으로 384 분석 플레이트(Corning, Cat#3764)에 분배하였다. 세포는 다음 세포 밀도(웰당 세포)에서 웰당 40 μ L 용량으로 접종하였다: H358(300), SW620(750), Panc 08.13(600). 세포를 화합물의 존재하에 7일 동안 배양하였다. 생존율은 CellTiter-Glo®(CTG) 발광 세포 생존율 검정(Promega)을 사용하여 7일차에 측정한다. CTG를 웰당 20 μ L의 최종 용량에 첨가하고 LUM384 US 프로토콜을 사용하여 EnVision Reader를 사용하여 발광을 포착하기 전에 실온에서 15분 동안 배양한다. 데이터를 Activity Base를 사용하여 분석하여 화합물 반응을 측정하고 하기 기재되는 바와 같이 백분율 효과(PCTEFF) 또는 백분율 대조군(PCTOCTL)으로 표시한다: 0% 효과 대조군(ZPE)(음성 대조군) - 100% DMSO. 100% 효과(HPE)(양성 대조군) - 1 μ M Trametinib(GSK1120212, MEK 억제제)(웰당 10 mM(4 nL) 및 DMSO(36 nL)). 하기 방정식/명명법이 (%효과; PCTEFF) 및 (%대조군; PCTOCTL)에 사용된다. PCTEFF: $100 * \text{PCTEFF} = 100 * (\text{Raw_Data_Value} - \text{HPE} / \text{ZPE} - \text{HPE})$, PCTOCTL: $100 * \text{Raw_Data_Value} / \text{User_Defined_Array}$, 이때, User_Defined_Array는 요약된 HPE 또는 ZPE이다.

[0608] 일부 실시예에 대한 CTG 분석 결과는 하기 표 4에 제시된다. 실시예가 2회 이상 시험되었을 때 IC₅₀(nM)의 기하평균이 제시되었다(n은 시험 반복 횟수임).

[0609] CTG 분석은 본 발명의 선택된 예시 화합물이 췌장암, 비소세포 폐암, 대장암에 대한 항암 활성을 입증함을 나타냈다.

표 4: CTG 분석 결과

실시예 번호	Panc08.13 (7 일 CTG)		H358 (7 일 CTG)		SW620 (7 일 CTG)	
	IC ₅₀ (nM)	n	IC ₅₀ (nM)	n	IC ₅₀ (nM)	n
9	12.3	1	112	1	166	1
10	8.15	2	26.9	2	35.7	2
12	19.8	2	115	2	136	2
14	10.8	2	41.6	2	35.3	2
15	121	1	493	1	871	1
20	45.2	2	142	2	164	2
23	1.2	1	74	2	46	1
32	2.1	4	48	4	45	4
33	1.1	2	3.9	2	6.6	2

[0611]

[0612] 본 발명의 범주 또는 사상에서 벗어나지 않고 본 발명에 다양한 수정 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 다른 실시양태는 본원에 공개된 발명의 명세서 및 실시를 고려하면 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 예는 단지 예시로서 간주되어야 하며, 본 발명의 진정한 범주 및 사상은 청구범위에 의해 제시된다.

[0613]

특히, 특히 출원, 논문 및 교과서 등을 비롯한 본원에 인용된 모든 참고문헌, 및 이들에서 인용된 참고문헌은 이미 인용되지 않은 정도까지 전체가 본원에 참고로 인용된다. 비제한적으로, 정의된 용어, 용어 사용 또는 기재된 기술 등을 비롯하여, 인용된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 본 출원과 상이하거나 상충하는 경우 본 출원이 적용된다.

도면

도면1

