



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0128695
(43) 공개일자 2024년08월26일

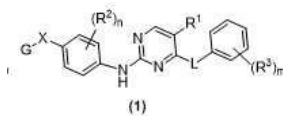
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7023925
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/138955
(87) 국제공개번호 WO 2023/116527
국제공개일자 2023년06월29일
- (30) 우선권주장
202111574916.4 2021년12월21일 중국(CN)
202210377379.2 2022년04월11일 중국(CN)
- (71) 출원인
위젠 바이오메더스 테크놀로지 (상하이) 컴퍼니
리미티드
중국, 상하이 201203, 장지양 하이테크파크, 리빙
로드 67, 빌딩 11
- (72) 발명자
시에, 유리
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 파일럿
프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
리우, 웬충
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 파일럿
프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
취엔, 리후이
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 파일럿
프리 트레이드 존, 리빙 로드, 레인 67, 넘버 11
- (74) 대리인
특허법인뉴코리아

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 FAK 억제제로서의 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명에서는 FAK 억제제로서의 화합물 클래스 및 이의 용도를 개시한다. 구체적으로, 본 발명은 일반식 (1)의 화합물, 이의 제조방법, 및 일반식 (1)의 화합물 및 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물의 FAK 억제제로서의 용도에 관한 것이다. 상기 본 발명의 일반식 (1)의 화합물 및 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물은 FAK 에 의해 매개되는 관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

C07D 471/10 (2013.01)

C07D 487/10 (2013.01)

C07D 491/107 (2013.01)

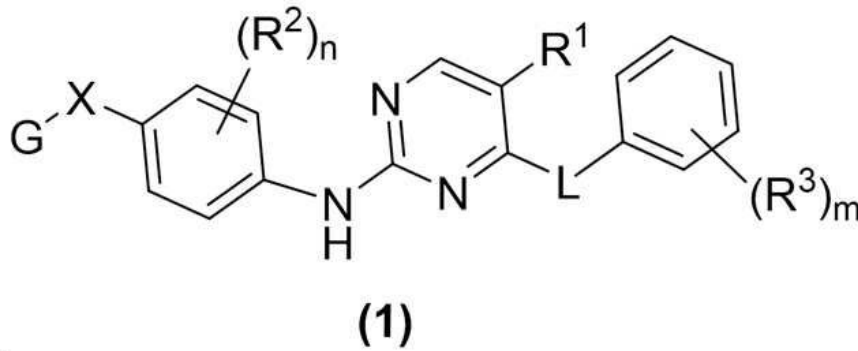
C07D 498/04 (2013.01)

명세서

청구범위

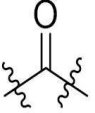
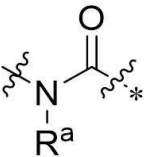
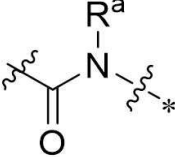
청구항 1

일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물로서:



여기서, 일반식 (1)에서:

L 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 에서 선택되고;

X 는 화학결합, ,  또는  에서 선택되는 것으로서 * 는 페닐 고리에 대한 부착을 나타내고;

G는 (9- 내지 18-원) 헤테로사이클로알킬, (C9-C18) 사이클로알킬 또는 (9- 내지 18-원) 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 상기 (9- 내지 18-원) 헤테로사이클로알킬, (C9-C18) 사이클로알킬 또는 (9- 내지 18-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 R^c 로 임의로 치환될 수 있고;

R^1 은 $-\text{H}$, $-\text{D}$, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^c 로 임의로 치환될 수 있으며;

R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{D}$, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^c 로 임의로 치환될 수 있으며;

R^3 는 $-\text{H}$, $-\text{D}$, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^{3a}$, $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{3a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$, $-\text{S(O)}_p\text{R}^{3a}$, $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{C(=NR}^{3a})-\text{NR}^{3b}\text{R}^{3c}$, $-\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$, $-\text{NR}^{3a}\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3c}$, $-\text{NR}^{3a}\text{CO}_2\text{R}^{3b}$, $-\text{NR}^{3a}\text{S(O)}_p\text{NR}^{3b}\text{R}^{3c}$, $-\text{NR}^{3a}\text{S(O)}_p\text{R}^{3b}$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14)

사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C1-C8) 알콕시, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 및 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되거나; 또는 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개의 R^c 로 임의로 치환될 수 있고;

R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴이고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 R^c 로 임의로 치환될 수 있고;

R^c 는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-OR^{xa}$, $-NR^{xa}R^{xb}$, $-(CH_2)_mOR^{xa}$, $-(CH_2)_mNR^{xa}R^{xb}$, $-C(O)R^{xa}$, $-CO_2R^{xa}$, $-S(O)_pR^{xa}$, $-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}$, $-CONR^{xa}R^{xb}$, $-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}$, $-NR^{xa}COR^{xb}$, $-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}$, $-NR^{xa}CO_2R^{xb}$, $-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}$, $-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C1-C8) 알콕시, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴이거나; 또는 2 개의 R^c 가 동일한 원자에 부착될 때, 2 개의 R^c 는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고;

R^{xa} , R^{xb} 및 R^{xc} 는 각각 독립적으로 -H, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴이고;

R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 -H, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴이고;

p 는 0, 1 또는 2 의 정수이고;

m 은 0, 1, 2 또는 3 의 정수이고; 및

n 은 0, 1, 2 또는 3 의 정수인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 2

청구항 1 에 있어서,

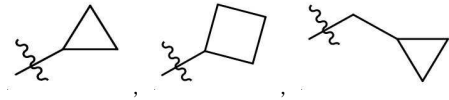
상기 일반식 (1)에서, L 은 $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 이고; L 은 바람직하기로는 $-O-$ 인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

청구항 1 또는 2 에 있어서,

상기 일반식 (1)에서,

G 는 (9-원 내지 15-원) 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 (9-원 내지 15-원) 헤테로사이클로알킬은 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있거나: -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂,



또는 -CF₃; 또는 동일한 원자에 부착된 2 개의 치환기는 1 개의 옥소를

형성할 수 있는 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

청구항 3 에 있어서,

상기 일반식 (1)에서, G 는 (9-원 내지 12-원) 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 (9-원 내지 12-원) 헤테로 사이클로알킬은 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있거나: -H, -D, -CH₃, -CD₃,



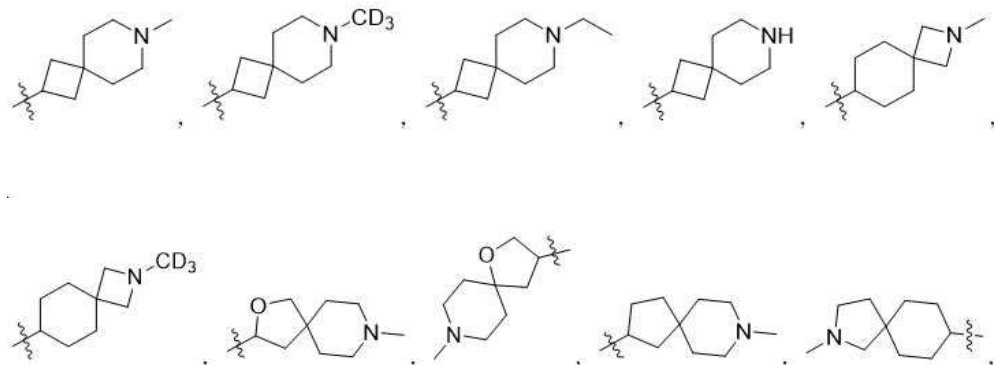
-CH₂CH₃, 또는 -OCH₃, 바람직하기로는 -H 또는 -CH₃ 이고; 또는 동일한

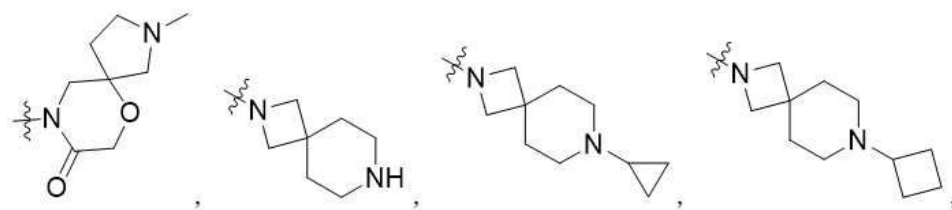
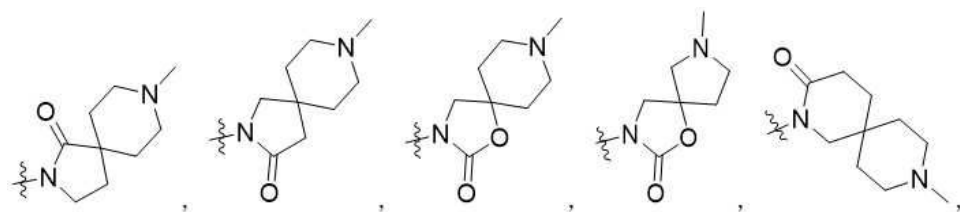
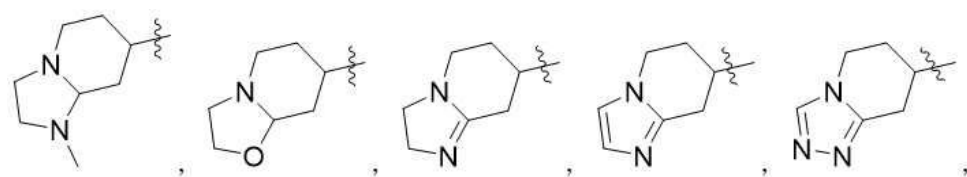
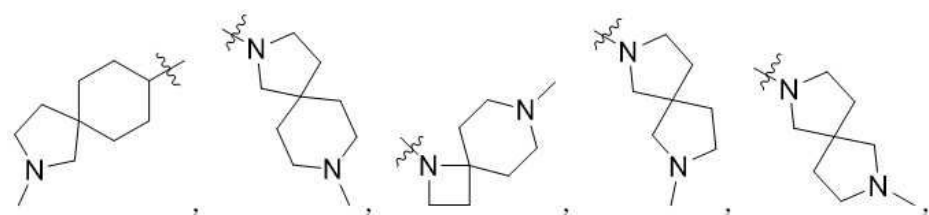
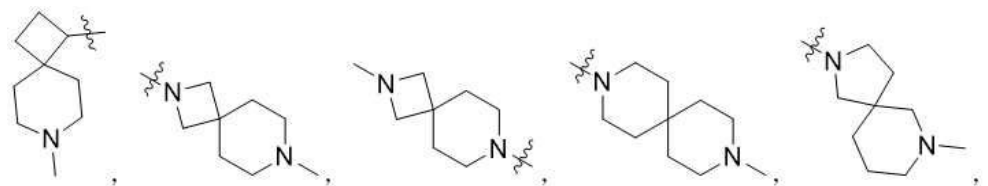
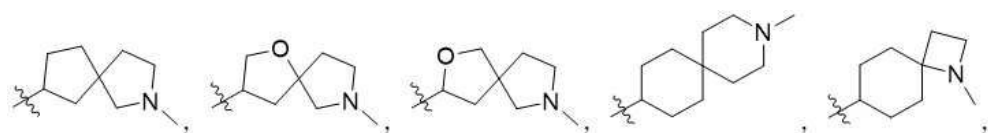
원자에 부착된 2 개의 치환기는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고; 바람직하기로는 G 는 (9-원 내지 11-원) 헤테로 사이클릭 스피로사이클로알킬인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능 한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

청구항 4 에 있어서,

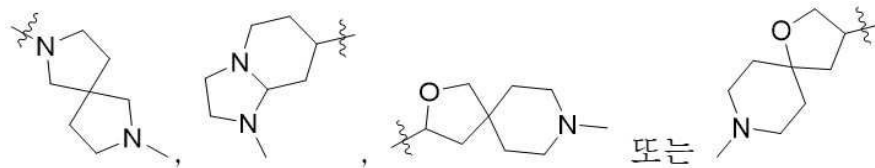
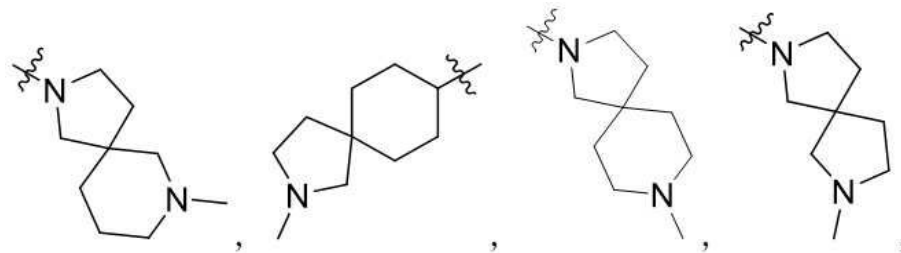
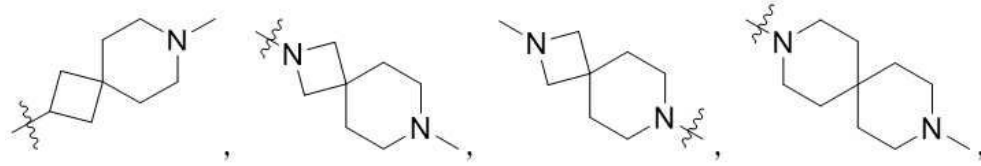
상기 일반식 (1)에서, G 는 하기로부터 선택되고:







; G 는 바람직하기로는



인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 일반식 (1)에서,

X 는 화학결합, 로부터 선택되고; X 는 바람직하기로는

화학결합, 로부터 선택되고; X 는 보다 바람직하기로는 화학결합,

이고; X 는 보다 바람직하기로는 화학결합이고; 여기서 * 는 페닐 고리에 대한 부착을 나타내는 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.



이고; X 는 보다 바람직하기로는 화학결합이고; 여기서 * 는 페닐 고리에 대한 부착을 나타내는 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서,
상기 일반식 (1)에서,

R^1 은 H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃로부터 선택되고; R^1 은 바람직하기로는 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO₂, -CF₃ 또는 -C(O)NH₂ 이고; R^1 은 보다 바람직하기로는 -CF₃ 이고; R^1 은 보다 바람직하기로는 -Cl, -Br, -CN 또는 -NO₂ 인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매 화물.

청구항 8

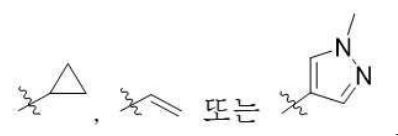
청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서,
상기 일반식 (1)에서,

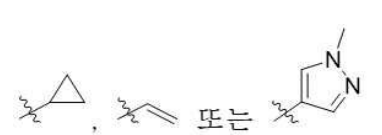
R^2 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCF₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, (C1-C3) 알킬, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 할로알킬, (C2-C4) 알케닐, (C2-C4) 알키닐, (C3-C6) 사이클로알킬, (3-원 내지 6-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴 또는 (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴이고, 여기서 상기 (C1-C3) 알킬, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 할로알킬, (C2-C4) 알케닐, (C2-C4) 알키닐, (C3-C6) 사이클로알킬, (3-원 내지 6-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴 또는 (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있는 것인: -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

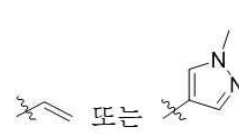
청구항 9

청구항 8 에 있어서,
상기 일반식 (1)에서,

R^2 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃,

로부터 선택되고; R^2 는 바람직하기로

는 -D, -F, -Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CF₃,  이고, 및 n 은 1

또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F, -Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂CH₃,  이고, 및 n 은

1 또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F, -Cl 또는 -OCH₃ 이고, 및 n 은 1 또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F 또는 -OCH₃ 이고, 및 n 은 1 또는 2 인 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서,

상기 일반식 (1)에서,

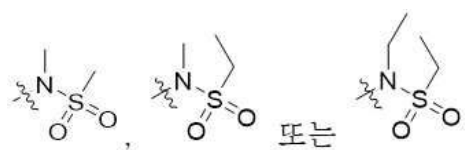
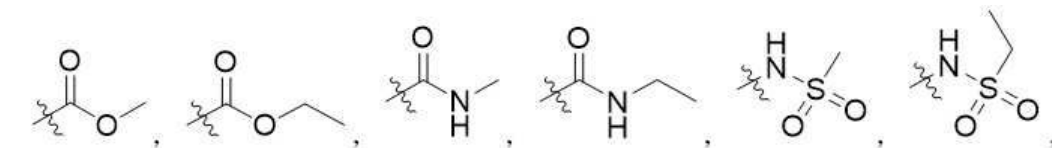
R^3 는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-OR^{3a}$, $-NR^{3a}R^{3b}$, $-C(O)R^{3a}$, $-CO_2R^{3a}$, $-S(O)_pR^{3a}$, $-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}$, $-CONR^{3a}R^{3b}$, $-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}COR^{3b}$, $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$, $-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}$, $-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}$, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 알콕시, (C1-C6) 할로알킬, (C2-C6) 알케닐, (C2-C6) 알키닐, (C3-C10) 사이클로알킬, (3-원 내지 10-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴, (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴, -(C1-C3) 알킬렌-(C1-C6) 알콕시, -(C1-C3) 알킬렌-(C3-C10) 사이클로알킬, -(C1-C3) 알킬렌-(3-원 내지 10-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C3) 알킬렌-(C6-C10) 아릴 또는 -(C1-C3) 알킬렌-(5-원 내지 10-원) 헤테로아릴로부터 선택되는 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 11

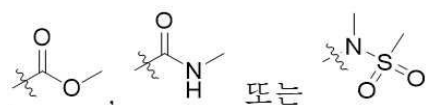
청구항 10 에 있어서,

상기 일반식 (1)에서,

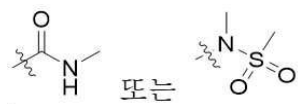
R^3 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



로부터 선택되고; R^3 는 바람직하기로는 -H, -D, -F, -Cl, -CN,



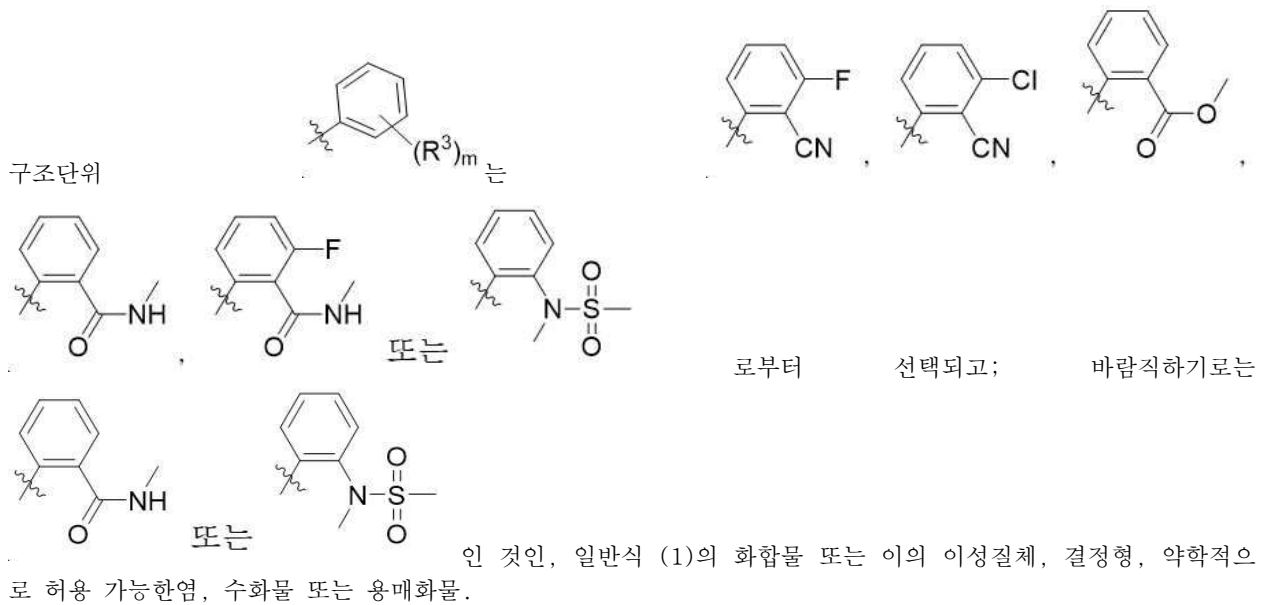
로부터 선택되고; R^3 는 보다 바람직하기로는 -H,



인것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 12

청구항 11 에 있어서,
상기 일반식 (1)에서,



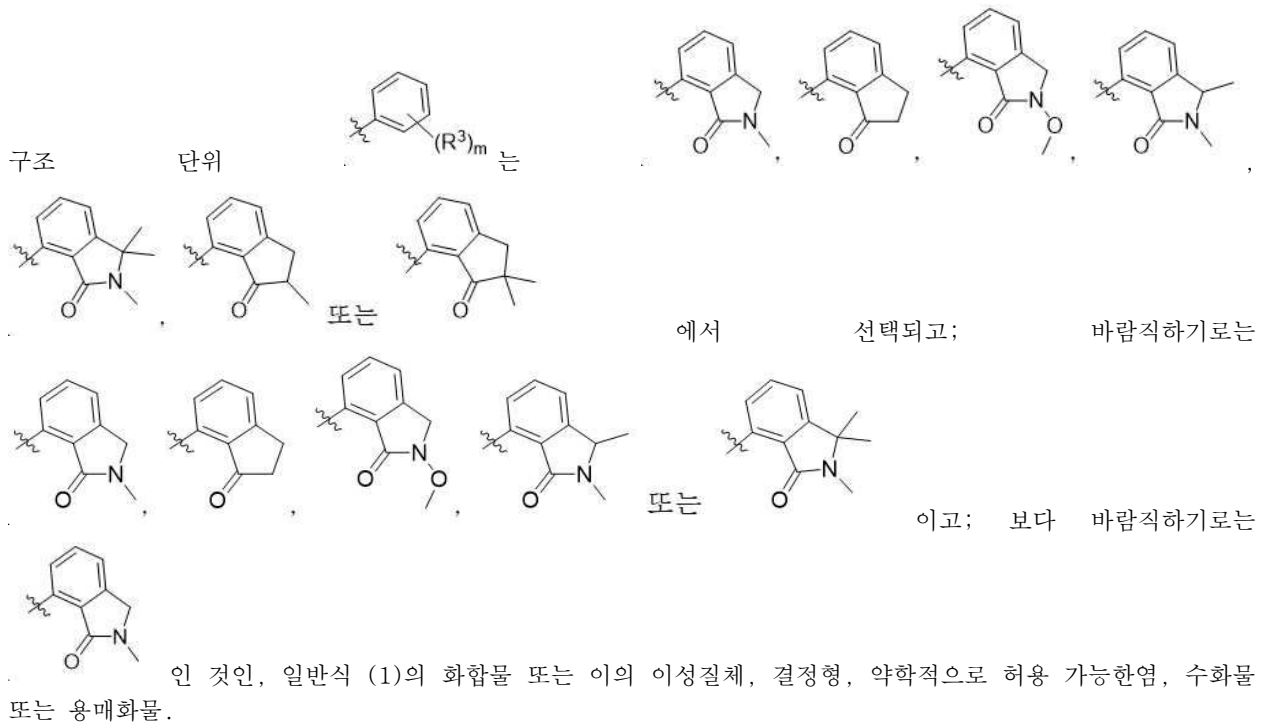
청구항 13

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서,

상기 일반식 (1)에서, 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -H, -D, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃ 또는 -OCH₃, 바람직하기로는 -H, -CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 또는 동일한 원자에 부착된 2 개의 치환체는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고; 바람직하기로는 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 여기서 상기 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -D, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 상기 치환체는 바람직하기로는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 -CH₃ 또는 -OCH₃ 이고; 보다 바람직하기로는, 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 옥소로 치환된 1 개의 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 1 개의 옥소로 치환된 1 개의 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 1 개의 옥소로 치환된 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 1 개의 옥소로 치환된 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 것인, 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 14

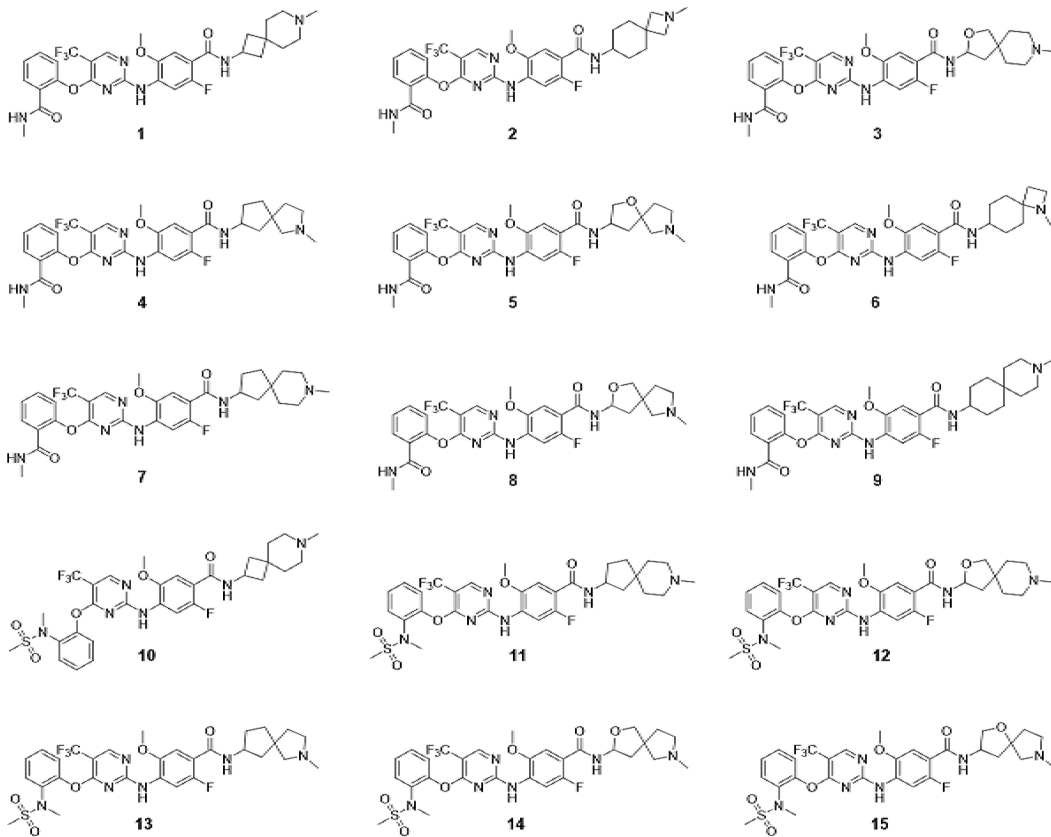
청구항 13 에 있어서,
상기 일반식 (1)에서,

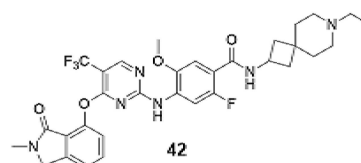
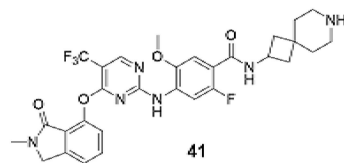
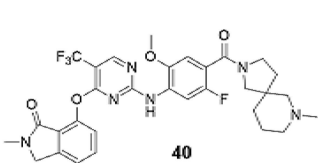
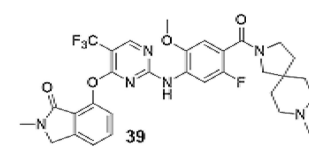
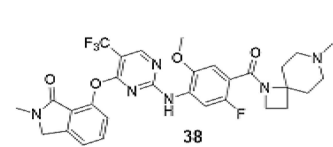
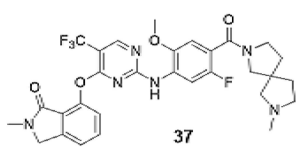
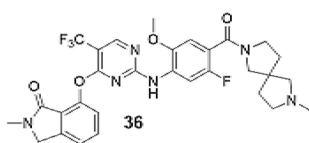
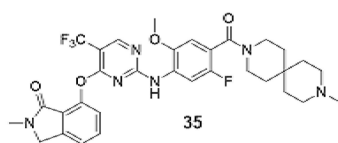
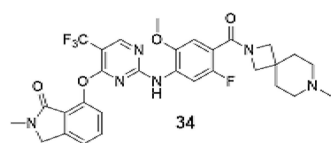
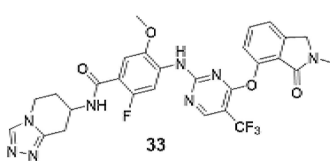
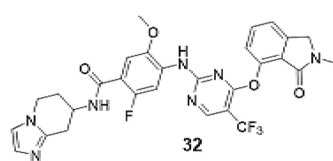
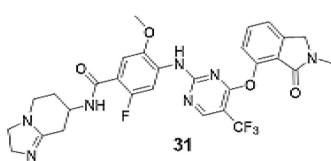
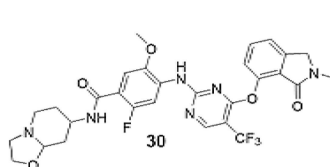
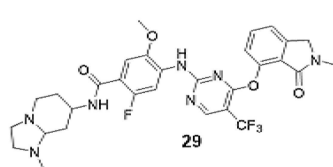
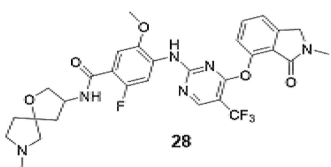
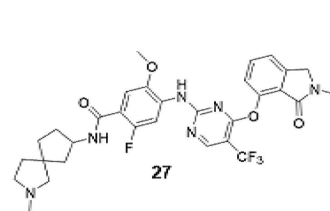
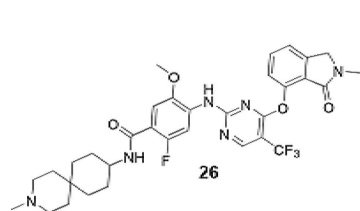
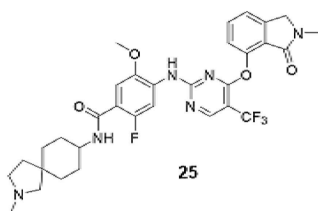
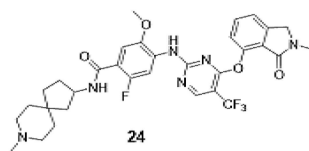
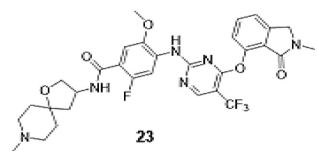
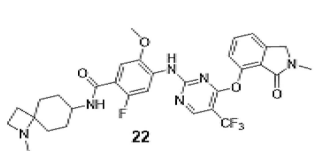
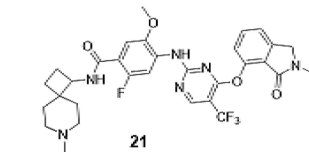
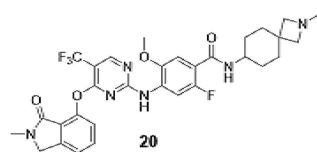
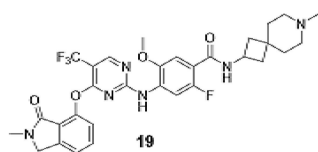
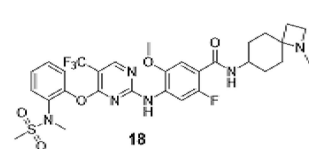
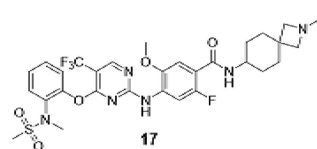
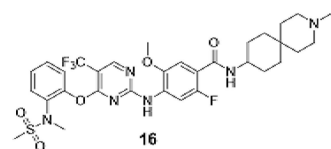


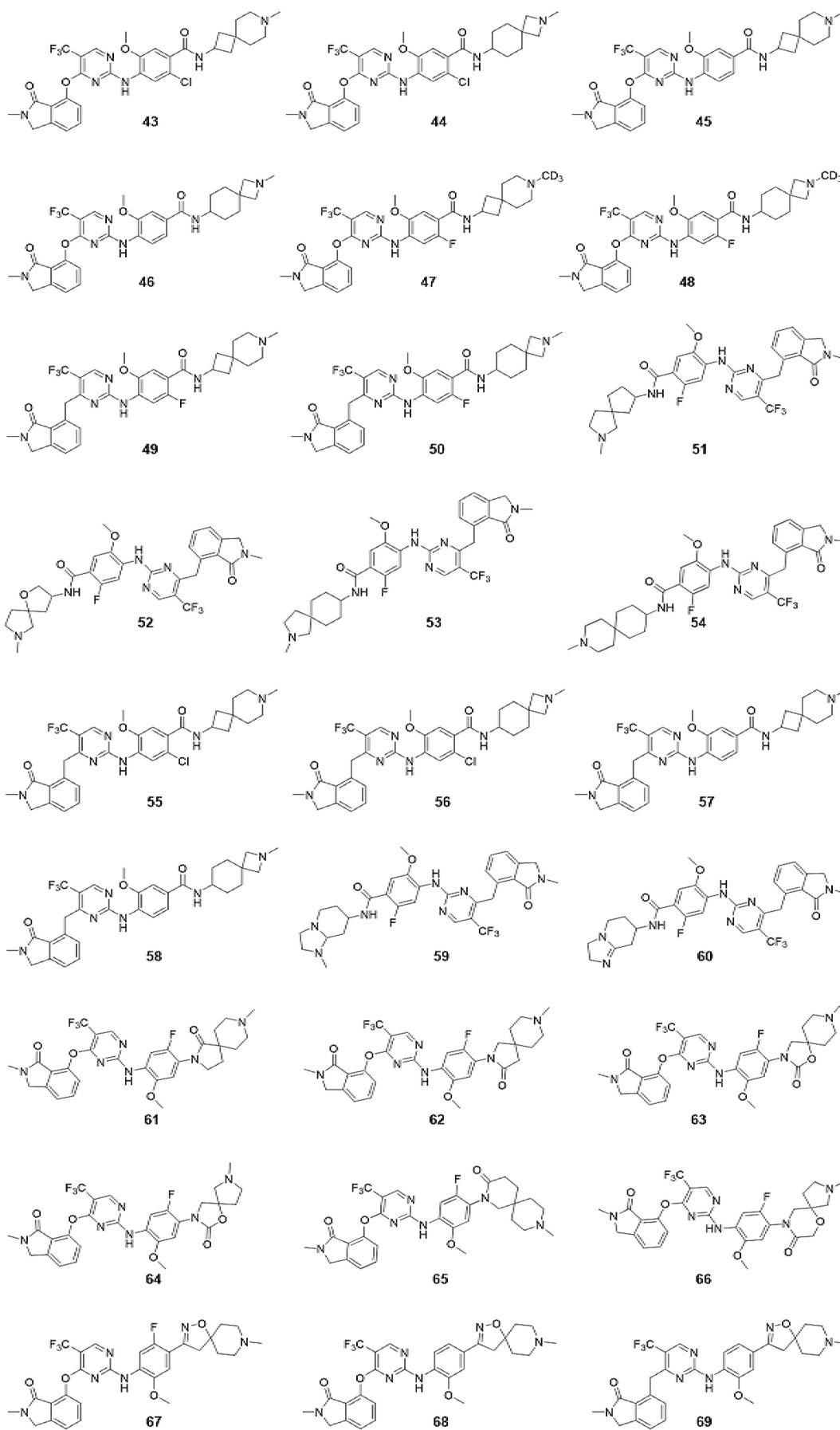
청구항 15

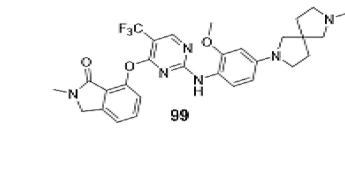
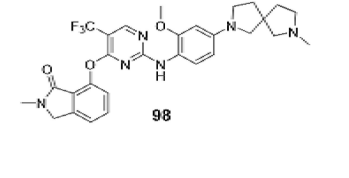
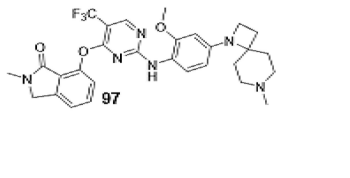
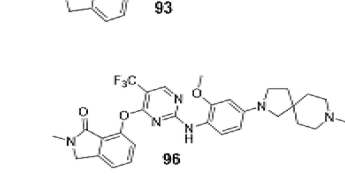
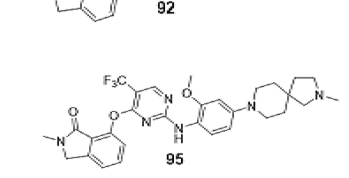
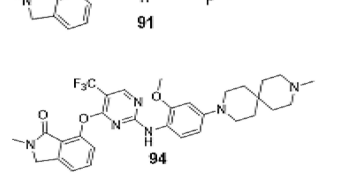
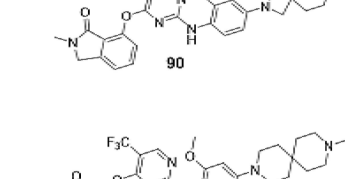
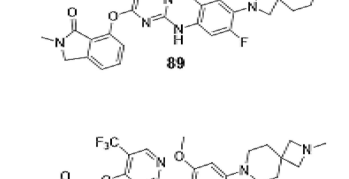
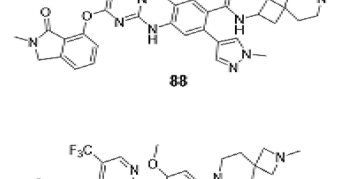
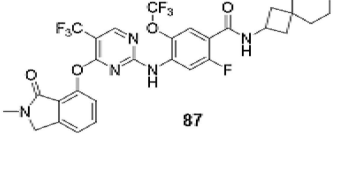
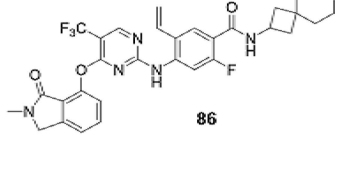
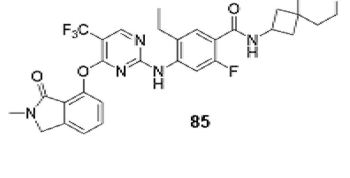
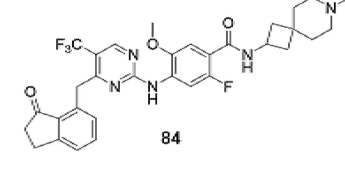
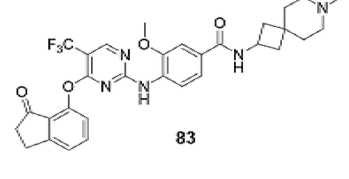
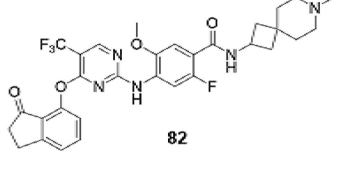
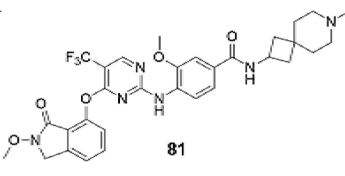
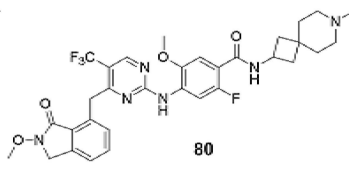
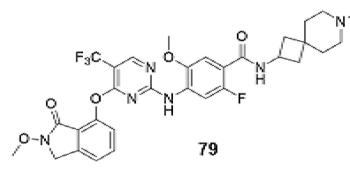
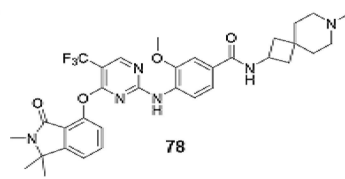
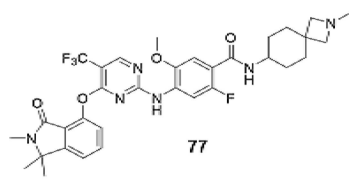
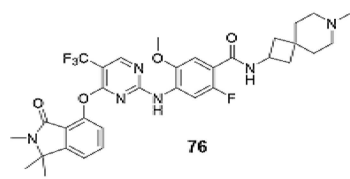
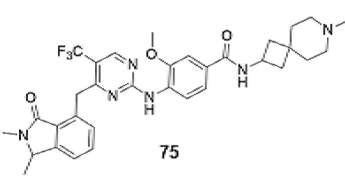
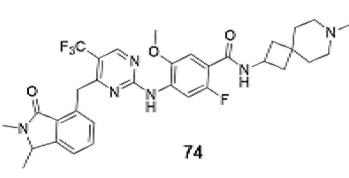
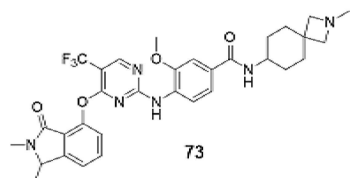
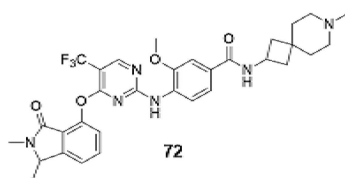
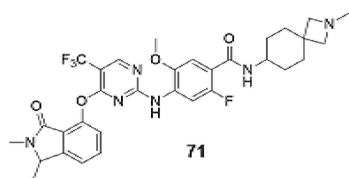
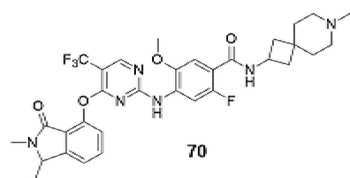
청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서,

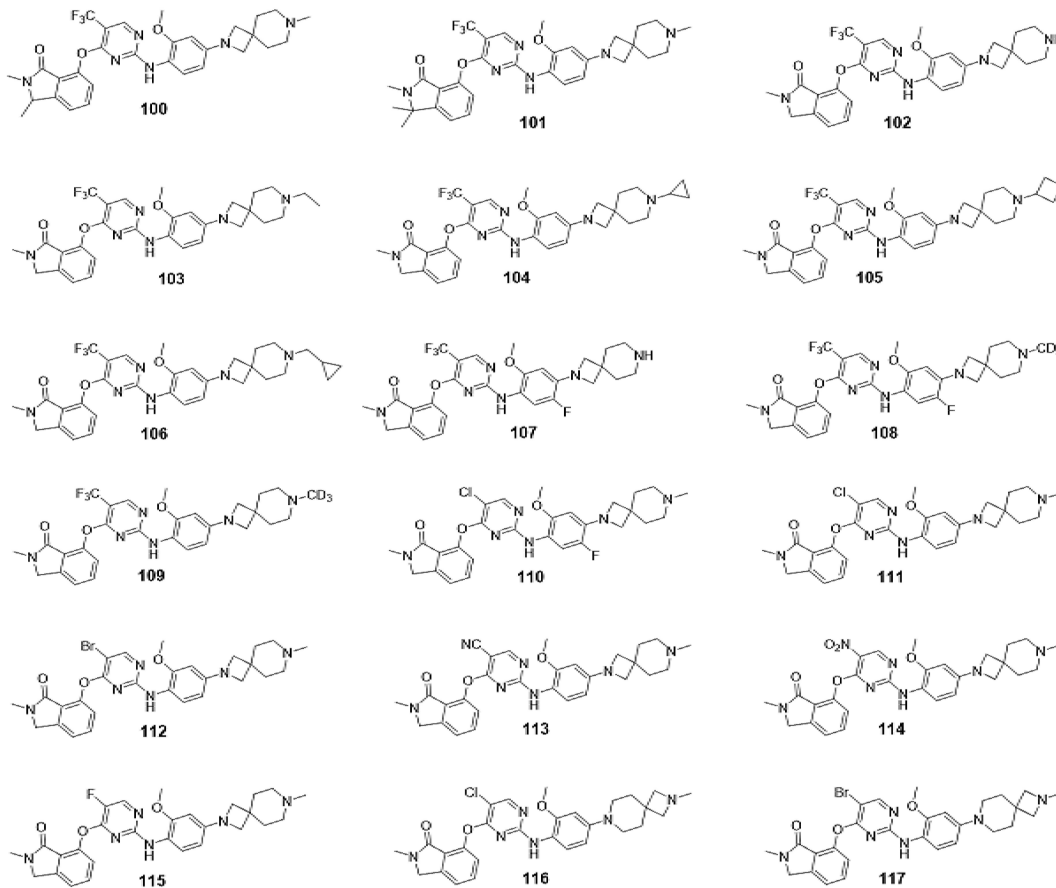
상기 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는 것인:











일반식 (1)의 화

합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 16

약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 및 청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 따른 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

FAK 키나제 관련 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 따른 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물, 또는 청구항 16에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 18

청구항 17에 있어서,

상기 FAK 키나제와 관련된 질환이 암이고, 상기 암이 혈액암 또는 고형종양인 것인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 12월 21일에 출원된 중국 특허 출원 번호 202111574916.4 및 2022년 4월 11일에 출원

된 중국 특허 출원 번호 202210377379.2 에 대해 우선권을 주장하며, 이들 내용은 본 명세서에 그 전체 내용이 참조로 포함된다.

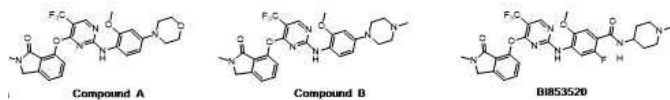
[0002] 본 발명은 약화학 분야에 관한 것으로서, 특히 국소 부착 키나제(focal adhesion kinase; FAK 키나제), 이의 약학적으로 허용 가능한염 및 이의 약학 조성물에 억제 효과를 갖는 화합물 클래스 및 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한염 및 이의 약학 조성물의, FAK 에 의해 매개되는 관련 질환의 치료 또는 예방 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 국소 부착 키나제 (FAK) 는 세포 간 접합부(cell-to-cell junction)에 위치한 비수용체 티로신 키나제 계열의 구성원이다. 세포외 기질(ECM)이 세포막 표면의 인테그린 수용체에 결합 후 FAK 가 활성화되어 인테그린 수용체의 하류 신호 전달 경로를 상향 조절시킨다. FAK Tyr397 의 자가인산화(autophosphorylation)는 FAK 키나제 활성의 바이오마커이다. 연구에 따르면 FAK 는 세포 생존, 성장, 부착, 이동 및 침습에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다 (McLean et al., 2005, *Nat Rev cancer*, 5: 505-515). FAK 의 발현과 활성화는 암세포에 의해 상향 조절되어 암세포의 증식과 침습(invasion)을 촉진하고 생체 내에서 종양 전이를 증가시킨다.

[0004] FAK 의 mRNA 수준은 난소암 세포의 약 37%, 유방암 세포의 약 26%에서 높게 발현된다. FAK 억제제는 종양 세포의 증식과 침습을 억제한다. FAK 키나아제의 기능이 방해되면 유방암의 전이가 크게 감소한다. FAK 는 암세포의 기능을 촉진하는 것 외에도 혈관 신생 인자 하류의 다양한 신호 전달 활성화를 매개하고 혈관 내피 세포의 증식, 이동 및 분화에 관여한다. 혈관 내피 세포에 FAK 가 구체적으로 없다는 것은 FAK 가 발달 중에 혈관 안정성을 유지한다는 것을 나타낸다. 따라서, FAK 억제제는 병리학적 혈관신생을 길항하는데 사용될 수 있다. 따라서, FAK 억제제는 종양세포의 기능 및 혈관신생을 억제함으로써 종양의 발달과 진행을 직간접적으로 길항할 수 있어 종양 치료에 활용될 수 있다. FAK 억제제는 암 외에도 망막 질환 등 병리학적 혈관 증식과 관련된 비종양적 적응증(non-oncological indications)에도 사용될 수 있다.

[0005] 현재 시판 중인 FAK 억제제는 없다. FAK 억제제로 작용하는 일련의 피리미딘 화합물이 특허 W02010058032A2 에 보고되었고, 여기서 고도로 선택적인 FAK 억제제인 BI853520 은 현재 임상 1 단계에 있다.

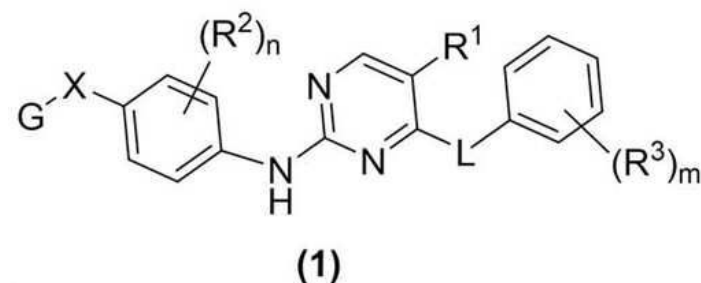


[0006]

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 일반식 (1)의 화합물 또는 이의 이성질체, 결정형, 약학적으로 허용 가능한염, 수화물 또는 용매화물을 제공하며:

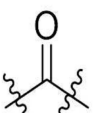
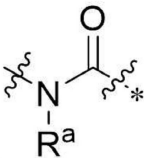
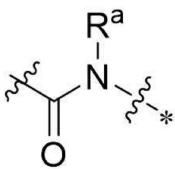


[0008]

[0009] 여기서, 일반식 (1)에서:

[0010] L 은 $-CH_2-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 에서 선택되고;

[0011]

X는 화학결합, , , 또는 에서 선택되는 것으로서 *는 페닐 고리에 대한 부착을 나타내고;

[0012]

G는 (9- 내지 18-원) 헤테로사이클로알킬, (C9-C18) 사이클로알킬 또는 (9- 내지 18-원) 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 상기 (9- 내지 18-원) 헤테로사이클로알킬, (C9-C18) 사이클로알킬 또는 (9- 내지 18-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 R^c로 임의로 치환될 수 있고;

[0013]

R¹은 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^c로 임의로 치환될 수 있으며;

[0014]

R²는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -OR^a, -NR^aR^b, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴 또는 (5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^c로 임의로 치환될 수 있으며;

[0015]

R³는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -OR^{3a}, -NR^{3a}R^{3b}, -C(O)R^{3a}, -CO₂R^{3a}, -S(O)_pR^{3a}, -S(O)_pNR^{3a}R^{3b}, -CONR^{3a}R^{3b}, -C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}COR^{3b}, -NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}CO₂R^{3b}, -NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}, -NR^{3a}S(O)_pR^{3b}, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C1-C8) 알콕시, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 및 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴에서 선택되거나; 또는 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R³는, 이들이 부착된 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화(4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 부분 불포화(C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개의 R^c로 임의로 치환될 수 있고;

[0016]

R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴이고, 여기서 상기 (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, -(C1-C8) 알킬렌-(C3-C14) 사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C8) 알킬렌-(C6-C14) 아릴 또는 -(C1-C8) 알킬렌-(5- 내지 14-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 R^c로 임의로 치환될 수 있고;

[0017]

R^c는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -OR^{xa}, -NR^{xa}R^{xb}, -(CH₂)_mOR^{xa}, -(CH₂)_mNR^{xa}R^{xb},

$-C(O)R^{xa}$, $-CO_2R^{xa}$, $-S(O)_pR^{xa}$, $-S(O)_pNR^{xa,xb}$, $-CONR^{xa,xb}$, $-C(=NR^{xa})-NR^{xb,xc}$, $-NR^{xa}COR^{xb}$, $-NR^{xa}CONR^{xb,xc}$, $-NR^{xa}CO_2R^{xb}$, $-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb,xc}$, $-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C1-C8)$ 알콕시, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C3-C14)$ 사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(3- 내지 14-원)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C6-C14)$ 아릴 또는 $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(5- 내지 14-원)$ 헤테로아릴이거나; 또는 2 개의 R^c 가 동일한 원자에 부착될 때, 2 개의 R^c 는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고;

[0018] R^{xa} , R^{xb} 및 R^{xc} 는 각각 독립적으로 $-H$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C3-C14)$ 사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(3- 내지 14-원)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C6-C14)$ 아릴 또는 $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(5- 내지 14-원)$ 헤테로아릴이고;

[0019] R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 각각 독립적으로 $-H$, (C1-C8) 알킬, (C1-C8) 알콕시, (C1-C8) 할로알킬, (C2-C8) 알케닐, (C2-C8) 알키닐, (C3-C14) 사이클로알킬, (3- 내지 14-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C14) 아릴, (5- 내지 14-원) 헤테로아릴, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C3-C14)$ 사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(3- 내지 14-원)$ 헤테로사이클로알킬, $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(C6-C14)$ 아릴 또는 $-(C1-C8)$ 알킬렌- $(5- 내지 14-원)$ 헤테로아릴이고;

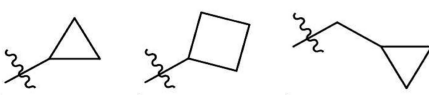
[0020] p 는 0, 1 또는 2 의 정수;

[0021] m 은 0, 1, 2 또는 3 의 정수이고; 및

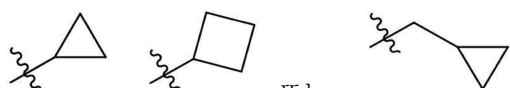
[0022] n 은 0, 1, 2 또는 3 의 정수이다.

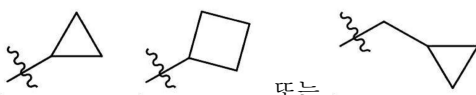
[0023] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, L 은 $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 이고; L 은 바람직하기로는 $-O-$ 이다.

[0024] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, G 는 (9-원 내지 15-원) 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 (9-원 내지 15-원) 헤테로사이클로알킬은 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있거나: $-H$, $-D$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$,

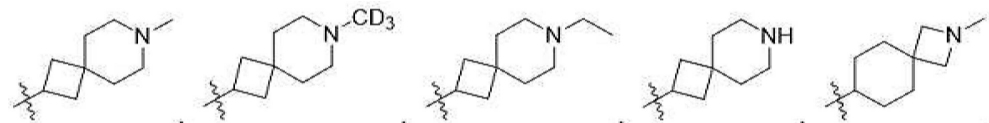
$-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$,  또는 $-CF_3$; 또는 동일한 원자에 부착된 2 개의 치환기는 1 개의 옥소를 형성할 수 있다.

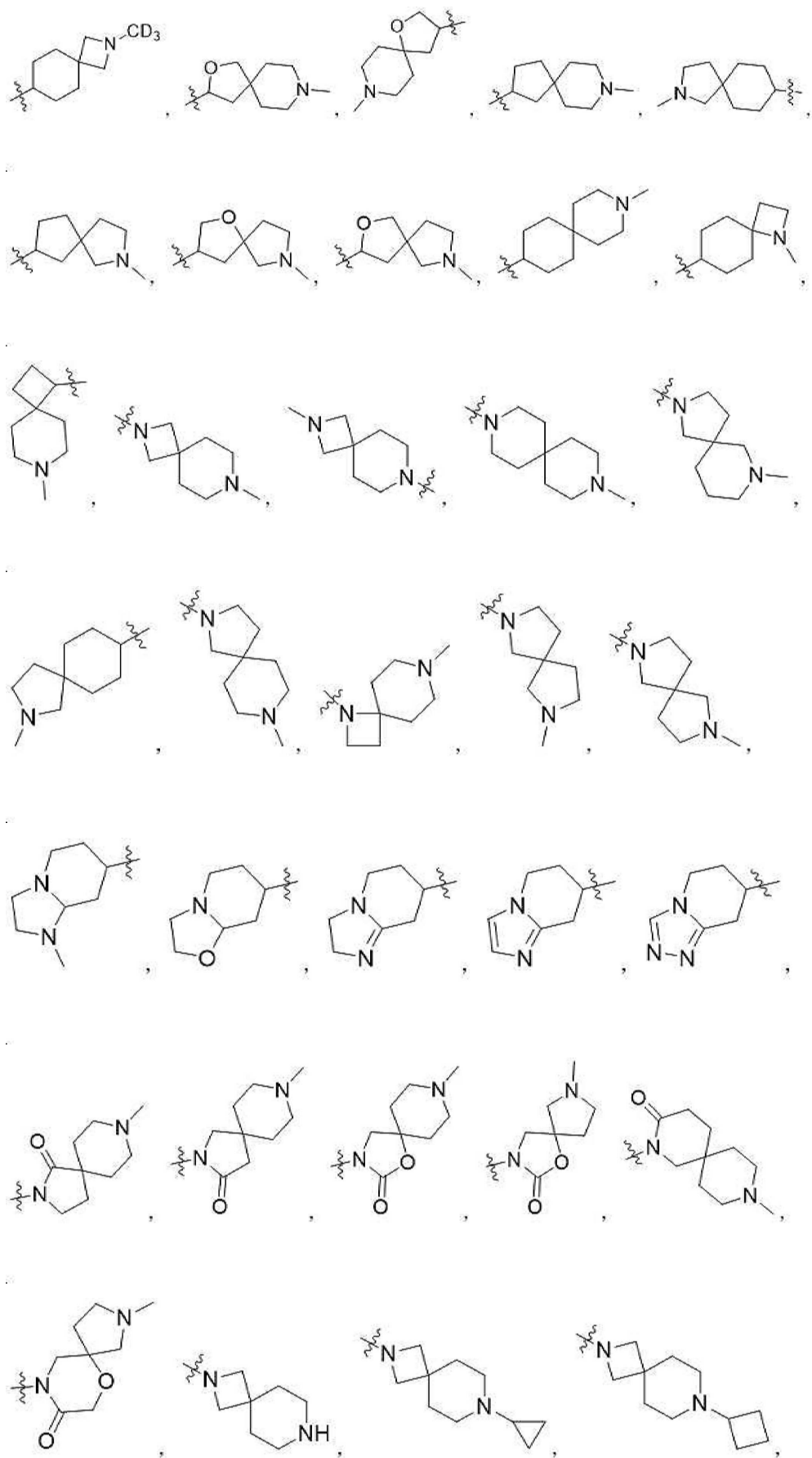
[0025] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, G 는 (9-원 내지 12-원) 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 (9-원 내지 12-원) 헤테로사이클로알킬은 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있거나:

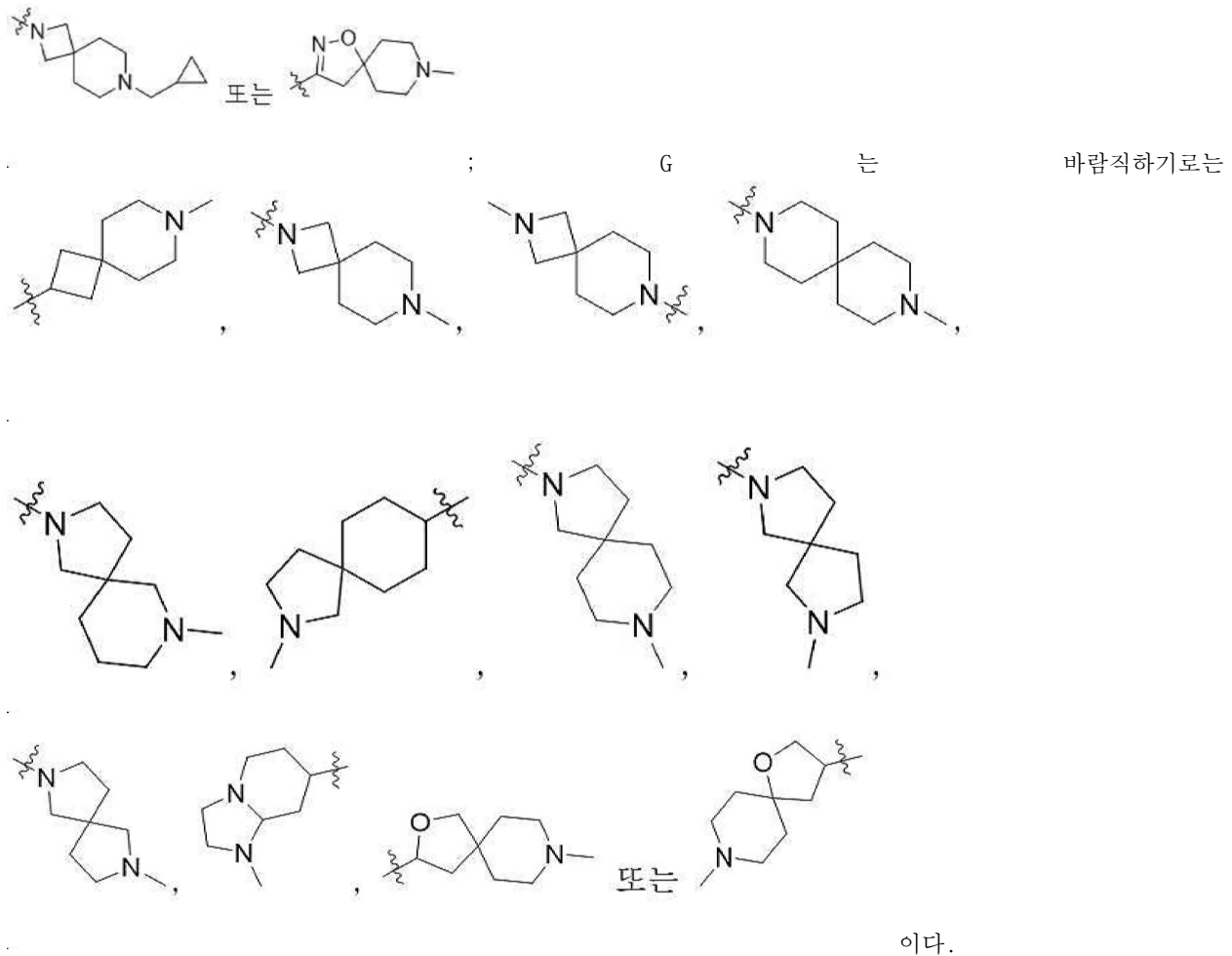
$-H$, $-D$, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$,  또는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이고; 또는 동일한 원자에 부착된 2 개의 치환기는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고; 바람직하기로는 G 는 (9-원 내지 11-원) 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬이고; 여기서 상기 (9-원 내지 11-원) 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬은 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있다: $-H$, $-D$, $-CH_3$,

$-CD_3$, $-CH_2CH_3$,  또는

[0026] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, G 는 하기로부터 선택되고

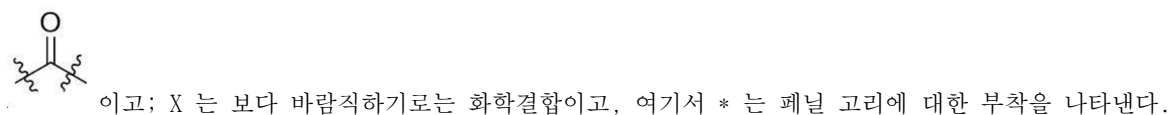
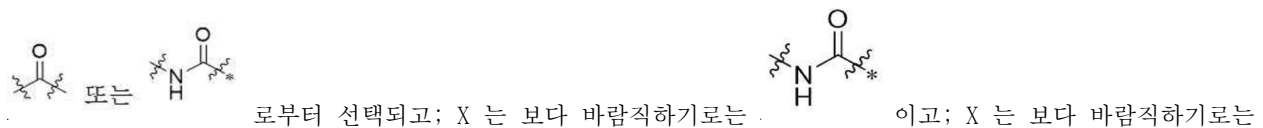
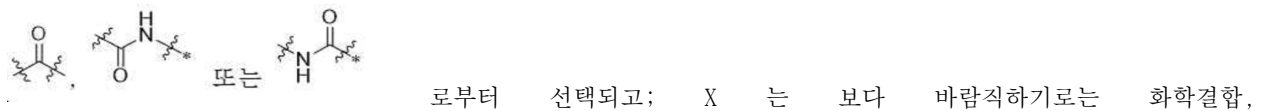
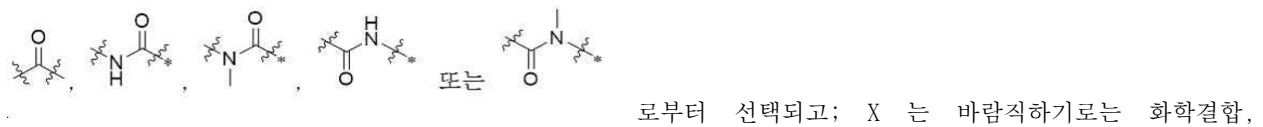






[0027]

본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, X 는 화학결합,

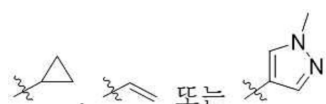


[0028]

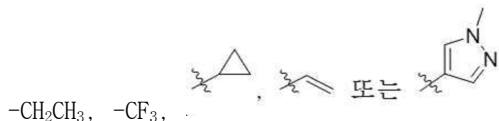
본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^1 은 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃ 로부터 선택되고; R^1 은 바람직하기로는 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO₂, -CF₃ 또는 -C(O)NH₂ 이고; R^1 은 바람직하기로는 -F, -Cl, -Br, -CN, -NO₂ 또는 -CF₃ 이고; R^1 은 보다 바람직하기로는 -CF₃ 이고; R^1 은 보다 바람직하기로는 -Cl, -Br, -CN 또는 -NO₂ 이다.

[0029] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCF₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, (C1-C3) 알킬, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 할로알킬, (C2-C4) 알케닐, (C2-C4) 알키닐, (C3-C6) 사이클로알킬, (3-원 내지 6-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴 또는 (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴이고, 여기서 상기 (C1-C3) 알킬, (C1-C3) 알콕시, (C1-C3) 할로알킬, (C2-C4) 알케닐, (C2-C4) 알키닐, (C3-C6) 사이클로알킬, (3-원 내지 6-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴 또는 (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하기 그룹 중 1 개, 2 개, 3 개, 또는 4 개로 임의로 치환될 수 있다: -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ 또는 -CF₃.

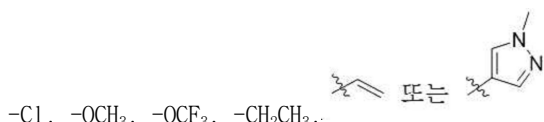
[0030] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^2 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



로부터 선택되고; R^2 는 바람직하기로는 -D, -F, -Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃,



-CH₂CH₃, -CF₃, 이고, 및 n 은 1 또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F,

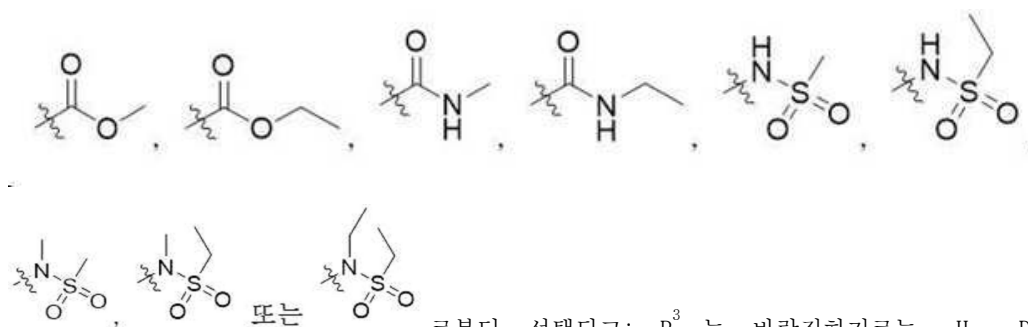


-Cl, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂CH₃, 이고, 및 n 은 1 또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F,

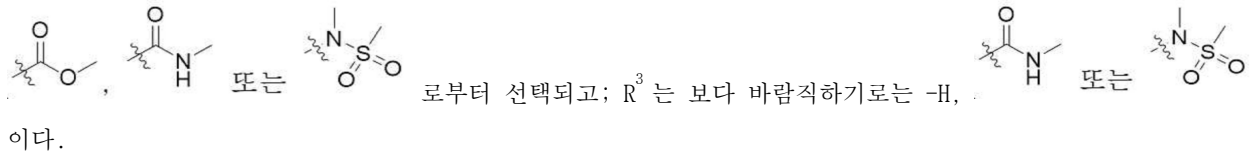
-Cl 또는 -OCH₃ 이고, 및 n 은 1 또는 2 이고; R^2 는 보다 바람직하기로는 -F 또는 -OCH₃ 이고, 및 n 은 1 또는 2 이다.

[0031] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^3 는 -H, -D, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -OR^{3a}, -NR^{3a, 3b}, -C(O)R^{3a}, -CO₂R^{3a}, -S(O)_pR^{3a}, -S(O)_pNR^{3a, 3b}, -CONR^{3a, 3b}, -C(=NR^{3a})-NR^{3b, 3c}, -NR^{3a}COR^{3b}, -NR^{3a}CONR^{3b, 3c}, -NR^{3a}CO₂R^{3b}, -NR^{3a}S(O)_pNR^{3b, 3c}, -NR^{3a}S(O)_pR^{3b}, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 알콕시, (C1-C6) 할로알킬, (C2-C6) 알케닐, (C2-C6) 알키닐, (C3-C10) 사이클로알킬, (3-원 내지 10-원) 헤테로사이클로알킬, (C6-C10) 아릴, (5-원 내지 10-원) 헤테로아릴, -(C1-C3) 알킬렌-(C1-C6) 알콕시, -(C1-C3) 알킬렌-(C3-C10) 사이클로알킬, -(C1-C3) 알킬렌-(3-원 내지 10-원) 헤테로사이클로알킬, -(C1-C3) 알킬렌-(C6-C10) 아릴 또는 -(C1-C3) 알킬렌-(5-원 내지 10-원) 헤테로아릴로부터 선택된다.

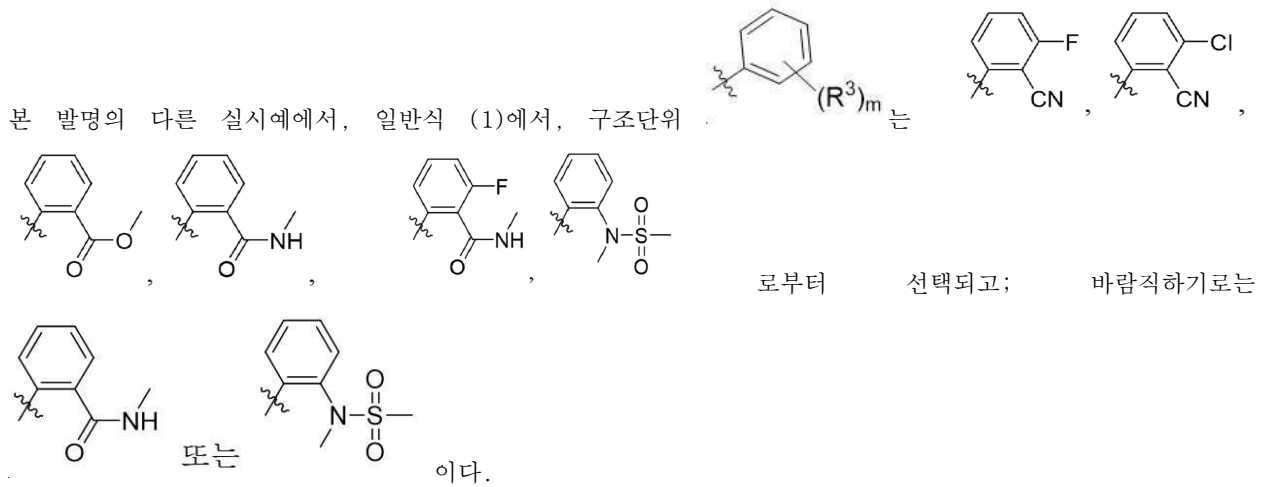
[0032] 본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, R^3 는 -H, -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



로부터 선택되고; R^3 는 바람직하기로는 -H, -D, -F, -Cl, -CN,



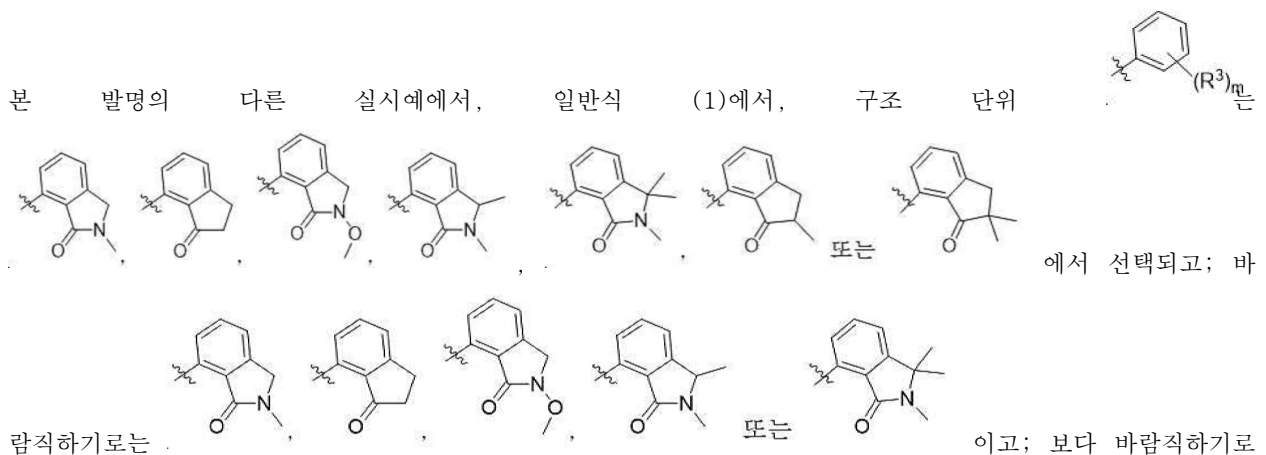
[0033]

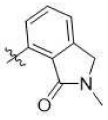


[0034]

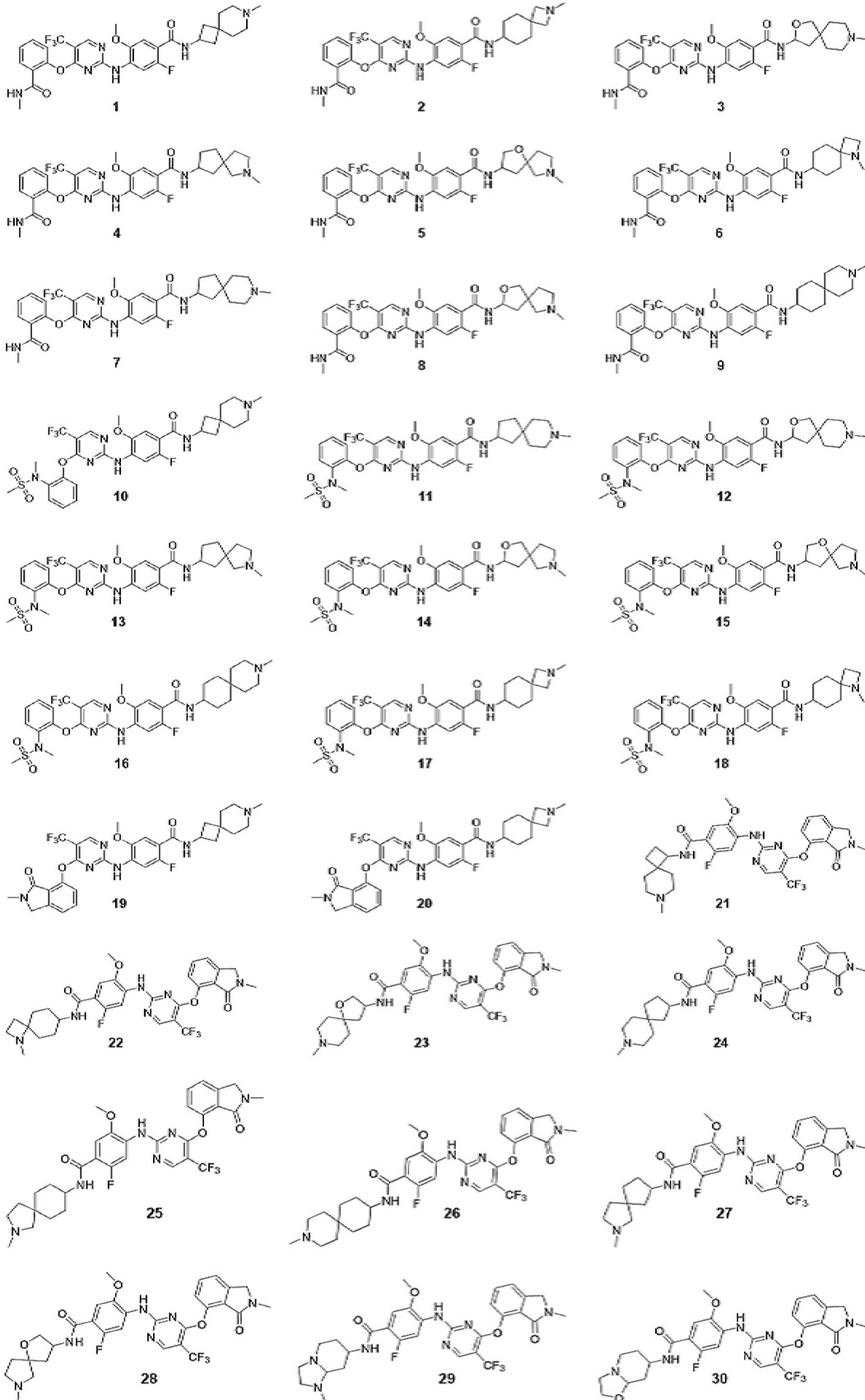
본 발명의 다른 실시예에서, 일반식 (1)에서, 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 부분 불포화 (C4-C7) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (4- 내지 7-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -H, -D, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃ 또는 -OCH₃, 바람직하기로는 -H, -CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 또는 동일한 원자에 부착된 2 개의 치환체는 1 개의 옥소를 형성할 수 있고; 바람직하기로는 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 여기서 상기 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -D, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 또는 3 개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 상기 치환체는 바람직하기로는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 -CH₃ 또는 -OCH₃ 이고; 보다 바람직하기로는, 2 개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2 개의 R^3 는, 이들이 부착된 상기 2 개의 인접한 탄소 원자와 함께, 1 개의 옥소로 치환된 1 개의 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 1 개의 옥소로 치환된 1 개의 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 여기서 상기 1 개의 옥소로 치환된 부분 불포화 (C5) 사이클로알킬 또는 1 개의 옥소로 치환된 부분 불포화 (5-원) 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 -CH₃ 또는 -OCH₃ 중 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

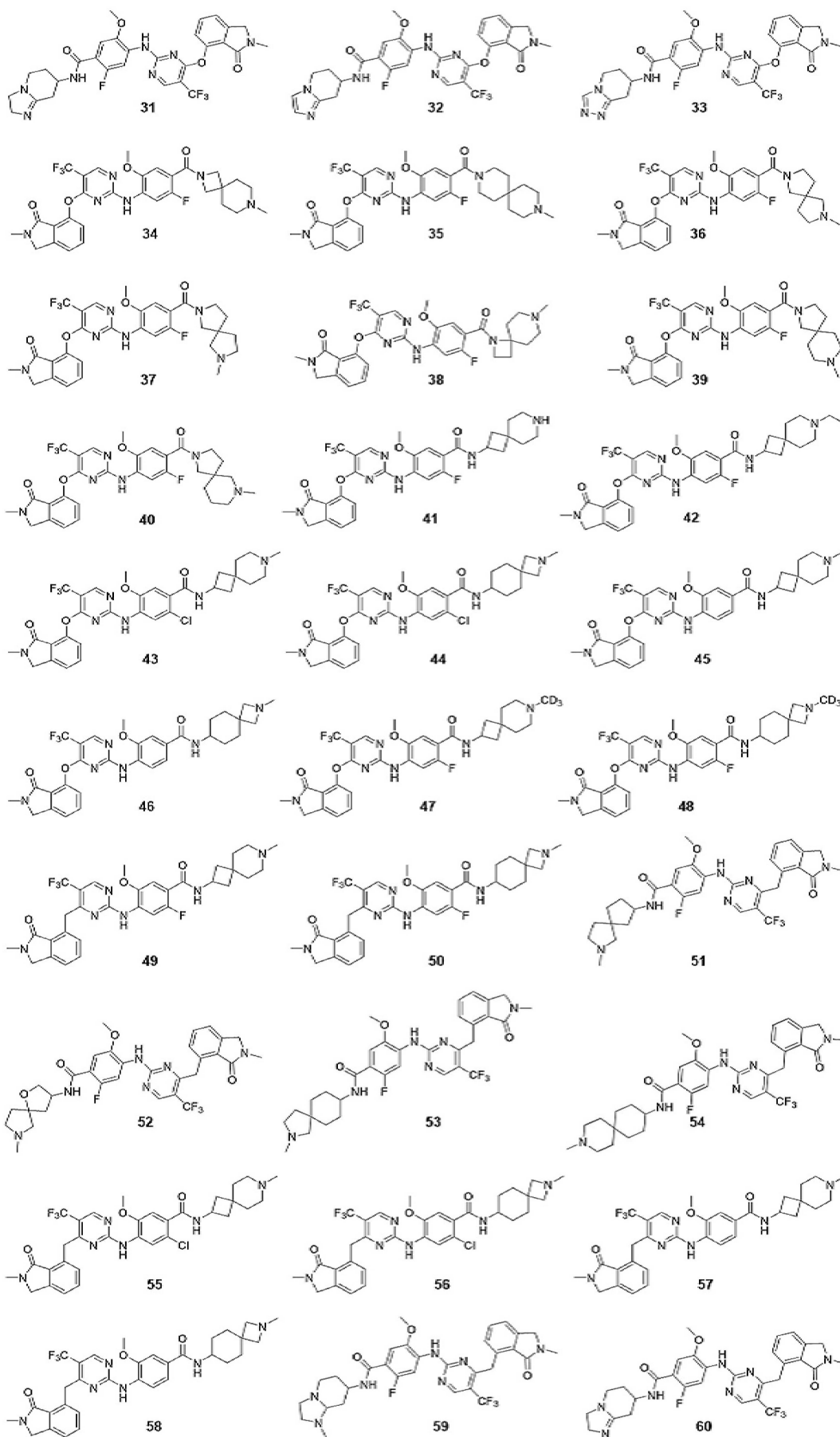
[0035]

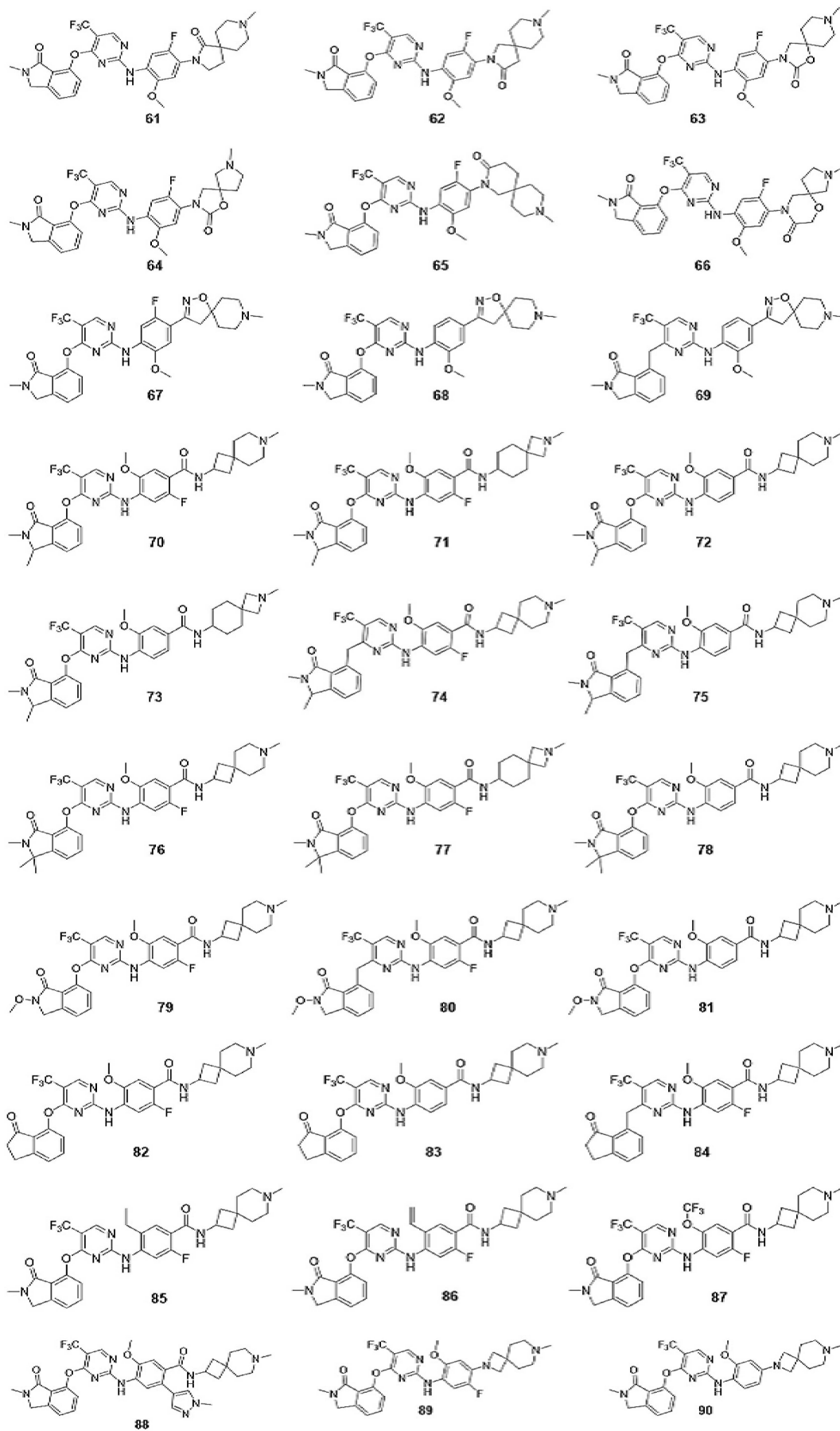



 는 이다.

[0036] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 일반식 (1)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



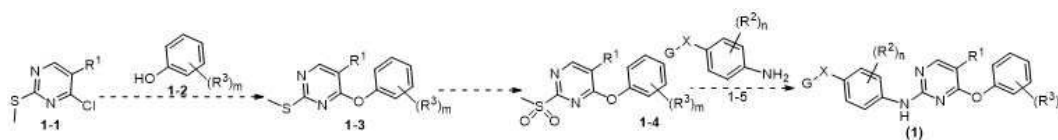




[0043] 상기 기재된 일반식 (1)의 화합물들은 표준 합성 기술 또는 공지된 기술을 본원에 기재된 방법과 조합하여 사용하여 합성할 수 있다. 또한, 본원에 언급된 용매, 온도 및 기타 반응 조건들은 다양할 수 있다. 이들 화합물의 합성을 위한 출발 물질들은 합성하거나 또는 시판 제품을 사용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물들 및 다른 치환기들을 갖는 기타 관련 화합물들은 March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 및 Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., Vols. A 및 B (Plenum 2000, 2001); 및 Green 및 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., (Wiley 1999) 에 공지된 기술 및 출발 물질들을 사용하여 합성할 수 있다. 이들 화합물을 제조하는 일반적인 방법은 본원에 제공된 분자식에 다양한 기를 도입하기 위한 적절한 시약 및 조건을 사용하여 변경할 수 있다.

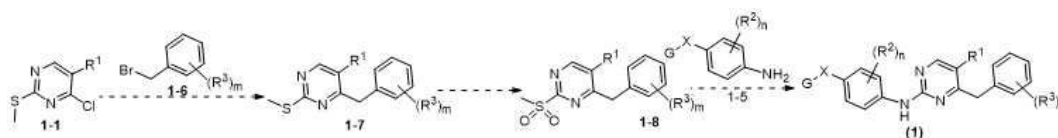
[0044] 일 측면에서, 본원에 기재된 화합물들은 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 제조된다. 그러나, 반응물, 용매, 염기, 사용된 화합물의 양, 반응온도 및 반응에 소요되는 시간 등 이들 방법의 조건들은 하기 설명에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물들은 또한 본원에 기재되거나 또는 당업계에 공지된 다양한 합성 방법들을 임의 조합함으로써 편리하게 제조될 수 있으며, 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 일 측면에서, 본 발명은 하기 일반 반응식 1 내지 3 을 사용하여 제조되는 일반식 (1)의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다:

[0045] 일반 반응식 1



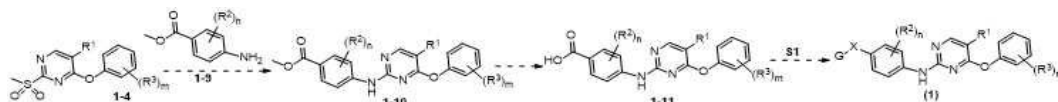
[0047] 일반식 (1)의 화합물은 일반 반응식 1 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , X, G, m 및 n 은 위에서 정의한 바와 같다. 일반 반응식 1 에 보이는 바와 같이, 화합물 1-1 은 알칼리 조건 하에서 화합물 1-2 와 반응하여 화합물 1-3 을 생성하고, 화합물 1-3 은 산화되어 화합물 1-4 를 생성하며, 화합물 1-4 는 적절한 조건 하에서 화합물 1-5 와 반응하여 목적 화합물(1)을 생성한다.

[0048] 일반 반응식 2



[0050] 일반식 (1)의 화합물은 일반 반응식 2 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , X, G, m 및 n 은 위에서 정의한 바와 같다. 일반 반응식 2 에 보이는 바와 같이, 화합물 1-1 을 화합물 1-6 과 커플링 반응시켜 화합물 1-7 을 생성하고, 화합물 1-7 을 산화시켜 화합물 1-8 을 생성하고, 화합물 1-8 을 적절한 조건 하에서 화합물 1-5 와 반응시켜 목적 화합물 (1)을 생성한다.

[0051] 일반 반응식 3



[0053] 일반식 (1)의 화합물은 일반 반응식 3 에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , X, G, m 및 n 은 위에서 정의한 바와 같다. 일반 반응식 2 에 보이는 바와 같이, 화합물 1-4 는 적절한 조건에서 화합물 1-9 와 반응하여 화합물 1-10 을 생성하고, 화합물 1-10 은 가수분해되어 화합물 1-11 을 생성하며, 화합물 1-11 은 단편 S1 과 축합 반응을 거쳐 목적 화합물(1)을 생성한다.

[0054] 추가 형태의 화합물

[0055] 본원에서 "약학적으로 허용가능한"은 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미하며, 이는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성의 손실을 초래하지 않으며 상대적으로 독성이 없다. 예를 들어, 어느 한 개체에 물질을 투여 시, 상

기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 또는 그 안에 포함된 구성 요소와 유해한 방식으로 상호 작용하지 않는다.

[0056] "약학적으로 허용 가능한염"이라는 용어는 투여를 받는 유기체에 심각한 자극을 야기하거나 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 형태를 의미한다. 특정 구체적 측면에서, 약학적으로 허용 가능한염은 일반식의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 얻으며, 여기서 산 또는 염기는 Stahl 및 Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, 및 Use*, 1st Ed., (Wiley, 2002)에 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0057] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급에는 용매 첨가 형태 또는 결정형, 특히 용매화물 또는 다형(polymorphs)이 포함된다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하며 물 및 에탄올과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매에서 결정화 중에 선택적으로 형성된다. 용매가 물일 경우에는 수화물이 형성되고, 용매가 에탄올일 경우에는 알코올레이트(alcoholates)가 형성된다. 일반식 (1)의 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 방법에 따라 편리하게 제조 및 형성된다. 예를 들어, 일반식 (1)의 화합물의 수화물은 물/유기용매 혼합용매에서 재결정화하여 편리하게 제조되며, 여기서, 사용되는 상기 유기 용매는 테트라히드로푸란, 아세톤, 에탄올 또는 메탄올을 포함하나 이들에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 기재된 화합물들은 비용매화된 형태 또는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 상기 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물들 및 방법들의 목적상 비용매화된 형태들과 동등한 것으로 간주된다.

[0058] 다른 구체적인 예에서, 상기 일반식 (1)의 화합물은 비정질 형태, 분쇄된 형태 및 나노입자 형태를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 형태로 제조된다. 또한, 상기 일반식 (1)의 화합물은 결정형을 포함하며, 다형체일 수도 있다. 다형체는 화합물의 동일한 요소들의 서로 다른 격자 배열을 포함한다. 다형체는 일반적으로 X 선 회절 스펙트럼, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정형, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도가 다르다. 재결정화 용매, 결정화 속도 및 보관 온도와 같은 다양한 요인들로 인해 단일 지배적인 결정형(single dominant crystalline form)이 나타날 수 있다.

[0059] 다른 측면에서, 상기 일반식 (1)의 화합물은 키랄 중심 및/또는 축 키랄성을 가질 수 있으며, 따라서 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체 이성질체 화합물(diastereomeric compound), 단일 부분입체 이성질체(single diastereomer) 및 시스-트랜스 이성질체(cis-trans isomer)의 형태로 존재할 수 있다. 각 키랄 중심 또는 축 키랄성은 두 개의 광학 이성질체를 독립적으로 생성하며, 모든 가능한 광학 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 순수 또는 부분 순수 화합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명은 이들 화합물의 이러한 이성질체 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다.

[0060] 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비천연 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 및 C-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 표시될 수 있다. 또 다른 예로서, 중수소는 수소 원자를 대체하여 중수소화된(deuterated) 화합물을 형성하는 데 사용될 수 있다. 중수소와 탄소에 의해 형성된 결합은 일반적인 수소와 탄소에 의해 형성된 결합보다 훨씬 강하다. 중수소화되지 않은(undeuterated) 약제들에 비해 중수소화된(deuterated) 약제들은 일반적으로 독성 및 부작용 감소, 약학적 안정성 증가, 효능 강화, 약물의 생체 내 반감기 연장 등의 장점을 갖고 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형(isotopic variations)은 방사성이든(radioactive) 아니든 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0061] 용어(Terminology)

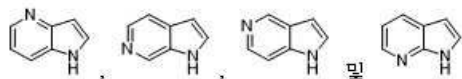
[0062] 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위를 포함하여 본원에서 사용되는 용어들의 정의는 다음과 같다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 하나("a" 및 "an")는 달리 명확히 표시되지 않는 한 복수 의미를 포함한다는 점에 유의하여야 한다. 달리 명시하지 않는 한, 질량 분석법, 핵자기공명 분광법, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학에 관한 기존 방법이 사용된다. 본원에서 사용된 '또는' 이나 '및' 은 달리 명시하지 않는 한 '및/또는' 을 의미한다.

[0063] 달리 명시하지 않는 한, "알킬"은 1 개 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, *n*-부틸, 이소부틸, 또는 *tert*-부틸과 같이 1 개 내지 4 개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬기가 바람직하다. 본원에서 사용된 "알킬"은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 특히 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬을 포함한다. 바람직한 알킬은 CH₃, CH₃CH₂, CF₃, CHF₂,

CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)\text{CH}$, ^iPr , ^nPr , ^iBu , ^nBu 또는 ^tBu 에서 선택된다.

- [0064] 달리 명시하지 않는 한, "알킬렌"은 상기 정의된 2 가 알킬을 의미한다. 알킬렌의 예로서 메틸렌과 에틸렌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0065] 달리 명시하지 않는 한, "알케닐"은 1 개 내지 14 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 기를 포함하는, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 불포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 비닐, 1-프로페닐, 1-부테닐, 또는 2-메틸프로페닐과 같은 1 개 내지 4 개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알케닐기가 바람직하다.
- [0066] 달리 명시하지 않는 한, "알케닐렌"은 상기 정의된 바와 같이 2 가 알케닐을 의미한다.
- [0067] 달리 명시하지 않는 한, "알키닐"은 1 개 내지 14 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 기를 포함하는, 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 불포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 에티닐, 1-프로피닐, 또는 1-부티닐과 같은 1 개 내지 4 개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알키닐기가 바람직하다.
- [0068] 달리 명시하지 않는 한, "알키닐렌"은 상기 정의된 바와 같이 2 가 알키닐을 의미한다.
- [0069] 달리 명시하지 않는 한, "사이클로알킬"은 비방향족 탄화수소 고리계(모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭)를 의미하며, 카르보사이클릭 고리가 이중 결합을 적어도 하나 포함하면 부분 불포화 사이클로알킬은 "사이클로알케닐"을 의미할 수 있고, 또는 상기 카르보사이클릭 고리가 삼중 결합을 적어도 하나 포함하면 "사이클로알키닐"을 의미할 수 있다. 사이클로알킬은 모노사이클릭 또는 2 개, 3 개, 또는 4 개의 융합 고리를 가짐) 및 스피로 링을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 모노사이클릭이다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 사이클로알킬의 고리 탄소 원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 티오기를 형성할 수 있다. 사이클로알킬은 추가로 사이클로알킬렌을 포함한다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 0 개, 1 개, 또는 2 개의 이중 결합을 포함한다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 1 개 또는 2 개의 이중 결합(부분 불포화 사이클로알킬)을 포함한다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬에 융합될 수 있다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬에 융합될 수 있다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 아릴 및 헤테로사이클로알킬에 융합될 수 있다. 일부 실시예에서, 사이클로알킬은 아릴 및 사이클로알킬에 융합될 수 있다. 사이클로알킬의 예로서는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타디에닐, 노르캄파닐, 노르피나닐, 노르카르닐, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실 등을 포함한다.
- [0070] 달리 명시하지 않는 한, "사이클로알킬렌"은 상기에서 정의한 2 가의 사이클로알킬리를 의미한다.
- [0071] 달리 명시하지 않는 한, "알콕시"는 에테르 산소 원자를 통해 상기 분자의 나머지 부분에 결합하는 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, *sec*-부톡시 및 *tert*-부톡시와 같은, 1 개 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 기이다. 본원에서 사용되는 "알콕시"는 비치환 및 치환된 알콕시, 특히 하나 이상의 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알콕시를 포함한다. 바람직한 알콕시는 OCH_3 , OCF_3 , CHF_2O , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, ^iPrO , ^nPrO , ^iBuO , ^nBuO 또는 ^tBuO 중에서 선택된다.
- [0072] 달리 명시하지 않는 한, "아릴"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭인 방향족 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 모노사이클릭 아릴 고리는 하나 이상의 카르보사이클릭 방향족기와 융합된다. 아릴의 예로서 페닐, 나프틸 및 페난트릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0073] 달리 명시하지 않는 한, "아릴옥시"는 에테르 산소 원자를 통해 상기 분자의 나머지 부분에 결합하는 아릴기를 의미한다. 아릴옥시의 예로서 페녹시 및 나프톡시를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0074] 달리 명시하지 않는 한, "아릴렌"은 상기 정의된 2 가 아릴을 의미한다. 아릴렌의 예로서 페닐렌, 나프틸렌 및 페난트릴렌을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0075] 달리 명시하지 않는 한, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(O, S, 또는 N)를 포함하는 방향족기를 의미하며, 상기 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭이다. 예를 들어, 모노사이클릭 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 카르보사이클릭 방향족기 또는 기타 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이기에 융합된다. 헤테로아릴의 예로서, 피리디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리

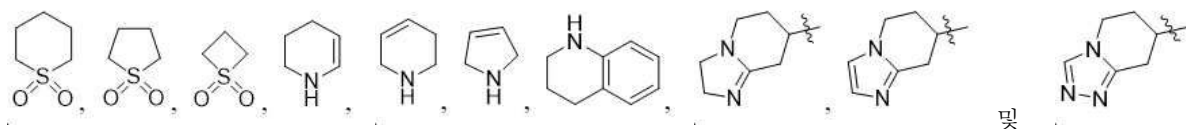
닐, 푸라닐, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조피리디닐, 피롤로피리미디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐,



를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0076]

달리 명시하지 않는 한, "헤테로사이클로알킬"은 비방향족 고리 또는 고리계를 의미하는 것으로서, 상기 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 알케닐렌을 선택적으로 포함할 수 있고, 붕소, 인, 질소, 황, 산소 및 인 중에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 고리 구성원(ring member)을 가질 수 있다. 부분 불포화 헤테로 사이클로알킬은 상기 헤테로사이클로알킬이 적어도 하나의 이중 결합을 가지면 "헤테로사이클로알케닐"을 의미할 수 있고, 또는 상기 헤테로사이클로알킬이 적어도 하나의 삼중 결합을 가지면 "헤테로사이클로알키닐"을 의미할 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 스피로 고리, 또는 폴리사이클릭계(예: 2 개의 융합되거나 또는 브리지된 고리를 가짐)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로사이클로알킬은 질소, 황, 산소 중에서 독립적으로 선택되는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 헤테로 원자를 갖는 모노사이클릭 기이다. 상기 헤테로사이클로알킬의 고리 탄소 원자들 및 헤테로 원자들은 선택적으로 산화되어 옥소 또는 티오기 또는 기타 산화된 결합(예: C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)₂, N-산화물 등), 또는 상기 질소 원자들은 4 차화(quaternized) 될 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로사이클로알킬은 0 개 내지 3 개의 이중 결합을 포함한다. 일부 실시예에서, 헤테로사이클로알킬은 0 개 내지 2 개의 이중 결합을 포함한다. 헤테로사이클로알킬의 정의는 추가로 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된(즉, 결합을 공유하는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 부분(moiety) (부분 불포화 헤테로사이클릭 고리로 불리기도 함), 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 아제핀, 티에닐 등의 벤조-유도체를 포함한다. 융합된 방향족 고리를 포함하는 헤테로사이클로알킬은 상기 융합된 방향족 고리의 고리 원자를 포함하여 임의의 고리 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예로서, 아제티디닐, 아제피닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, N-모르폴리닐, 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데실, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]테실, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥스피페라지닐, 피라닐, 피롤리디닐, 퀴니닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 트로파닐, 4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘, N-메틸피페리디닐, 테트라히드로이미다졸릴, 피라졸리디닐, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디노닐, 히단토이닐, 디옥솔라닐, 프탈리미딜, 피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-S-옥사이드, 티오모르폴리닐-S,S-옥사이드, 피페라지닐, 피라닐, 피리도닐, 3-피롤리닐, 티오피라닐, 피로닐, 테트라히드로티에닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 인돌리닐,



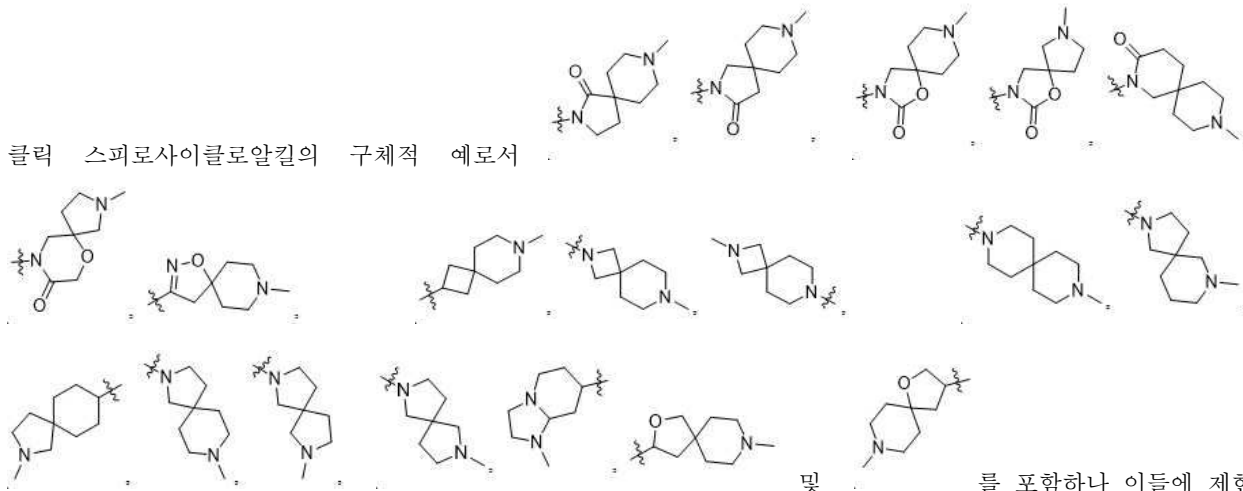
를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0077]

달리 명시하지 않는 한, "헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬"은 2 개 이상의 포화된 또는 부분 불포화 모노사이클릭 고리 사이에 하나의 탄소 원자(스피로 원자라고 불리움)를 공유하여 형성된 폴리사이클릭 하이드로카빌을 의미하며, 여기서 1 개 이상(예: 1 개, 2 개, 또는 3 개)의 고리 원자는 질소, 산소 또는 S(O)_p (여기서 p 는 0 에서 2 사이의 정수) 중에서 선택되고 그 나머지 고리 원자는 탄소 원자다. 상기 헤테로 원자가 질소 원자인 경우, 상기 질소 원자는 치환되거나 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR 이고, R 은 수소 또는 본원에서 이미 정의된 다른 치환기임). 각 모노사이클릭 고리는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 이들 고리 중 어느 것도 완전히 컨쥬게이트된 π -전자 시스템을 갖지 않는다. 상기 고리들 사이에 공유되는 스피로 원자의 수에 따라 상기 스피로헤테로사이클릭은 모노스피로헤테로사이클릭, 바이스피로헤테로사이클릭 또는 폴리스피로헤테로사이클릭일 수 있다. 상기 용어 "(5-원 내지 15-원) 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬"은 5 개 내지 15 개의 고리 원자를 갖는 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬을 의미하며, 여기서 스피로 원자를 공유하는 상기 모노사이클릭 고리는 3-원 내지 8-원 모노사이클릭 고리이며, 적어도 하나의 모노사이클릭 고리는 헤테로사이클로알킬 고리이다. 바람직하기로는 9 개 내지 18 개의 고리 원자(여기서, 이들 고리 원자 중 1 개 내지 3 개의 고리 원자는 헤테로 원자임)를 갖는 6-원 내지 18-원 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬이다. 더욱 바람직하기로는 9 개 내지 15 개의 고리 원자(여기서, 이들 고리 원자 중 1 개 내지 3 개의 고리 원자는 헤테로 원자임)를 갖는 7-원 내지 15-원 헤테로사이클릭 스피로사이클로알킬이다. 가장 바람직하기로는 9-원 (4-원 모노사이클릭 (헤테

로사이클릴) 고리/6-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리, 5-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리/5-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리) 모노스피로헤테로사이클릴, 10-원 (5-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리/6-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리) 모노스피로헤테로사이클릴, 또는 11-원 (6-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리/6-원 모노사이클릭 (헤테로사이클릴) 고리) 모노스피로헤테로사이클릴이다. 헤테로사이

클릭 스피로사이클로알킬의 구체적 예로서



되지 않는다.

[0078]

달리 명시하지 않는 한, "옥소"는 =O 를 의미하며; 예를 들어, 탄소를 1 개의 옥소로 치환하여 형성된 기는 "카

르보닐 ()"이고; 황을 1 개의 옥소로 치환하여 형성된 기는 "설피닐 ()" 이고; 황을 2 개의 옥소

로 치환하여 형성된 기는 "설폰닐 ()" 이다.

[0079]

달리 명시하지 않는 한, "할로젠" (또는 할로)는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 기(group) 이름 앞 의 용어 "할로" (또는 "할로겐화된")는 상기 기의 일부 또는 전체가 할로겐화된 것, 즉, F, Cl, Br 또는 I, 바 람직하기로는 F 또는 Cl 과 임의의 조합으로 치환된 것을 의미한다.

[0080]

"임의의(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 이후에 기재된 사건 또는 상황이 꼭 필연적인 것은 아니 지만 발생할 수 있음을 의미하며, 이러한 기재는 해당 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0081]

상기 치환기 "-O-CH₂-O-" 는 상기 치환기에 있는 2 개의 산소 원자가 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아

릴에서 인접한 두 개의 탄소 원자에 연결되어 있음을 의미하며, 예를 들면: 이다.

[0082]

-(CH₂)₀- 와 같이 링커기(linker group)의 개수가 0 인 경우, 이는 상기 링커기가 단일결합임을 의미한다.

[0083]

변수 중 하나를 화학결합에서 선택하면, 이 변수에 의해 연결된 2 개의 기가 직접 연결된다는 의미이다. 예를 들어, X-L-Y 의 L 이 화학결합을 나타내는 경우, 상기 구조가 실제로 X-Y 라는 의미이다.

[0084]

"-원 고리(membered ring)"라는 용어는 모든 사이클릭 구조를 포함한다. "-원 (membered)"이라는 용어는 고리를 형성하는 백본 원자(backbone atoms)의 수를 지칭하려는 의도이다. 예를 들어, 사이클로헥실, 피리디닐, 피라닐, 티오피라닐은 6-원 고리들이고, 사이클로펜틸, 피롤릴, 푸라닐 및 티에닐은 5-원 고리들이다.

[0085]

"모이어티(moiety)"라는 용어는 분자의 특정 부분 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 일반적으로 분자 에 부착되거나 그 안에 포함된 화학적 실체로 간주된다.

[0086]

달리 언급되지 않는 한, 입체 중심(stereogenic center)의 절대적인 구성(absolute configuration)은 쉼기 모 양의 단단한 결합() 및 쉼기 모양의 점선 결합()으로 표시되며, 입체 중심의 상대적 구성(relative

configuration)은 곧은 단단한 결합() 및 곧은 점선 결합()으로 표시된다. 물결선()은 쉼기 모양의 단단한 결합() 또는 쉼기 모양의 점선 결합()을 나타내며, 또는 물결선()은 곧은 단단한 결합() 또는 곧은 점선 결합()을 나타낸다.

[0087] 달리 언급되지 않는 한, 단일 결합 또는 이중 결합은 --- 로 표시된다.

[0088] 구체적 약학 및 의학 용어

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "허용가능한(acceptable)"은 제제 성분 또는 활성 성분이 일반적인 치료 대상의 건강에 부당하게 악영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[0090] 본원에서 사용된 용어 "치료", "치료 과정" 및 "요법(therapy)"은 질병의 증상이나 상태를 완화시키거나, 억제하거나, 개선시키는 것; 합병증의 발생을 억제하는 것; 근원적인(underlying) 대사증후군을 개선하거나 예방하는 것; 질병 또는 증상의 진전을 억제하는 것(예: 질병 또는 상태의 진행을 제어하는 것); 질병 또는 증상을 완화하는 것; 질병 또는 증상의 퇴행을 야기하는 것; 및 질병 또는 증상으로 인한 합병증을 완화하는 것, 또는 질병 또는 증상으로 인한 징후(sign)를 예방하거나 치료하는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물 또는 약학 조성물은 투여 시 질병, 증상, 또는 상태를 개선할 수 있으며, 이는 특히 중증도를 개선하는 것, 발병을 지연시키는 것, 진행을 늦추는 것, 또는 질병의 지속 기간을 줄이는 것을 의미한다. 고정적(fixed) 또는 일시적 투여, 또는 지속적 또는 간헐적 투여는 또는 투여와 관련된 것으로 간주될 수 있다.

[0091] "활성 성분(active ingredient)"은 일반식(1)의 화합물, 및 일반식(1)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염을 의미한다. 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 비대칭 중심(키랄 중심 또는 축 키랄성)을 포함할 수 있으므로, 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 화합물 및 단일 부분입체이성질체의 형태로 발생한다. 존재할 수 있는 비대칭 중심은 분자의 다양한 치환기 특성에 따라 달라진다. 이들 비대칭 중심 각각은 독립적으로 2 개의 광학 이성질체를 생성하게 되며, 모든 가능한 광학 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 순수 또는 부분적으로 순수한 화합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명은 이들 화합물의 이러한 이성질체 형태를 모두 포함한다.

[0092] "화합물", "조성물", "작용제(agent)", 또는 "약물(medicine) 또는 제약(medicament)"과 같은 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 이들 용어 모두는 개체(인간 또는 동물)에게 투여 시 국소적 및/또는 전신적 작용에 의해 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 반응을 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[0093] 본원에서 "투여되는, 투여하는, 또는 투여"라는 용어는 화합물 또는 조성물의 직접적인 투여, 또는 활성 화합물의 전구약물, 유도체, 유사체 등의 투여를 의미한다.

[0094] 본 발명의 넓은 범위를 정의하는 수치 범위들 및 매개변수들은 근사치들(approximations)이지만, 특정 실시예에 제시된 관련 수치 값들은 본원에서 아주 정확하게 제시되었다. 그러나 모든 수치 값에는 본질적으로 특정 테스트 방법으로 인해 필연적으로 발생하는 표준 편차가 포함되어 있다. 여기서, "약"은 일반적으로 실제 수치가 특정 수치 또는 범위 $\pm 10\%$, 5% , 1% , 또는 0.5% 내에 있음을 의미한다. 대안적으로, 용어 "약"은 당업자가 고려하는 바와 같이 실제 수치 값이 평균의 허용 가능한 표준 오차 내에 속함을 나타낸다. 본원에서 사용된 모든 범위, 수량, 수치 및 백분율(예: 물질의 양, 시간 길이, 온도, 작동 조건, 정량 비율 등을 설명하기 위함)은 달리 명시적으로 표시된 실험예들을 제외하고는 "약"이라는 단어로 변경되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치적 매개변수들은 모두 원하는 대로 변경될 수 있는 근사치들이다. 최소한 이러한 수치 매개변수들은 표시된 유효 숫자들(significant digits) 또는 기존의 반올림 규칙을 사용하여 얻은 수치들로 이해하여야 한다.

[0095] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 과학 및 기술 용어들은 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본 명세서에 사용된 단수형 명사는 문맥상 모순되지 않는 한 복수형도 포함한다: 사용된 복수형 명사는 이들의 단수형도 포함한다.

[0096] 치료 용도

[0097] 본 발명은 일반식 (1) 또는 본 발명의 약학 조성물을 사용하여 FAK 단백질 키나제와 관련된 관련 질환(예; 암)

을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0098] 일부 실시예에서, 구조적 일반식 (1)의 화합물을 포함하는 상기 임의의 약학 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 암은 FAK 키나제와 관련된다. 다른 실시예에서, 상기 암은 백혈병, 유방암, 폐암, 췌장암, 대장암, 방광암, 뇌암, 요로상피암, 전립선암, 간암, 난소암, 두경부암, 위암, 중피종 또는 모든 암 전이를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈액암 또는 고형 종양이다.

[0099] 투여 경로

[0100] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 안전하고 유효한 양의 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 다양한 제제로 제조될 수 있으며, 여기서 상기 "안전하고 유효한 양"은 상기 화합물의 양이 심각한 부작용을 일으키지 않고 해당 상태를 상당히 개선하기에 충분하다는 것을 의미한다. 상기 화합물의 안전하고 유효한 양은 치료 대상의 연령, 상태, 치료 과정 및 기타 특정 상태들에 따라 결정된다.

[0101] 상기 "약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체"는 인간에게 사용하기 적합하고 순도가 충분하고 독성이 충분히 낮아야 하는 하나 이상의 호환가능한(compatible) 고체 또는 액체 충전제 또는 겔 물질을 의미한다. "호환가능한"이란 상기 조성물의 성분들이 상기 화합물의 약학적 효능을 상당히 감소시키지 않으면서 본 발명의 화합물 및 성분들 간에 상호 혼합될 수 있음을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체의 예로서 셀룰로오스 및 이의 유도체(예: 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 소듐 에틸셀룰로오스, 또는 셀룰로오스 아세테이트), 젤라틴, 탈크, 고체 윤활제(예: 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘), 칼슘 스테arate, 식물성 기름(예: 콩기름, 참기름, 땅콩기름, 또는 올리브유), 폴리올(예: 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 만니톨, 또는 소르비톨), 유화제(예: Tween®), 습윤제(예: 소듐 라우릴 설페이트), 착색제, 향료, 안정제, 항산화제, 방부제, 발열원 없는 물(pyrogen-free water) 등이 포함된다.

[0102] 본 발명의 화합물을 투여 시, 이는 경구, 직장, 비경구(정맥내, 근육내, 또는 피하), 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

[0103] 경구 투여용 고형제로서는 캡슐, 정제, 알약, 가루약(pulvises), 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물은 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 또는 하기 성분과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 부형제(또는 담체)와 혼합된다: (a) 충전제 또는 증량제(예: 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 실리식산); (b) 결합제(예: 히드록시메틸 셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아); (c) 습윤제(예: 글리세롤); (d) 붕해제(예: 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염 및 탄산 나트륨); (e) 용해 지연제(예: 파라핀); (f) 흡수 촉진제(예: 4 차 암모늄 화합물); (g) 습윤제(예: 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트); (h) 흡착제(예: 카올린); 및 (i) 윤활제(예: 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합물). 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 버퍼를 추가로 포함할 수 있다.

[0104] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립과 같은 고형 투여 형태는 장용 코팅과 같은 코팅과 셀 및 당업계에 잘 알려진 기타 물질들을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 제제는 불투명화제(opacifying agents)를 포함할 수 있으며, 이러한 조성물의 활성 화합물 또는 화합물은 소화관의 특정 부분에서 지연된 방식으로 방출될 수 있다. 사용할 수 있는 내장 구성 성분들(embedding components)의 예로는 고분자 물질 및 왁스-계 물질들이 있다. 필요 시, 상기 활성 화합물은 상기 기재된 하나 이상의 부형제들과 함께 마이크로캡슐 형태일 수도 있다.

[0105] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태로서 약학적으로 허용 가능한 유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함된다. 상기 활성 화합물 외에도, 상기 액체 투여 형태는 물 또는 기타 용매와 같이 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 가용화제 및 유화제(예: 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부탄디올, 디메틸포름아미드, 및 오일(특히 면실유, 땅콩기름, 옥수수배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름)) 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 불활성 희석제 외에, 상기 조성물은 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제 및 향수제(perfuming agents)와 같은 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0106] 현탁액으로서, 상기 활성 화합물 외에도 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메틸레이트 및 한천, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0107] 비경구 주사용 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 멸균 수성 또는 무수 용액, 분산액, 현탁액 또는 유제, 및

멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재용해하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 부형제로서는 물, 에탄올, 폴리올 및 이들의 적합한 혼합물이 포함된다.

[0108] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 투여 형태로서는 연고, 가루약(pulvises), 패치, 스프레이 및 흡입제(inhalants)가 포함된다. 상기 활성 성분은 멸균 조건에서 생리학적으로 허용 가능한 담체 및 필요 시 요구될 수 있는 임의의 방부제, 버퍼, 또는 추진제와 혼합된다.

[0109] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 조성물이 사용되는 경우, 본 발명의 화합물의 안전하고 유효한 양은 치료할 포유동물(예: 인간)에게 투여되며, 여기서 상기 투여 용량은 약학적으로 유효한 투여 용량이다. 60 kg의 인간의 경우, 일일 투여량은 일반적으로 1-2,000 mg이고, 바람직하기로는 50-1,000 mg 이다. 구체적인 투여량을 결정함에 있어서, 숙련된 의사에게 잘 알려진 투여 경로, 환자의 건강 상태 등과 같은 요인들도 고려될 수 있다.

[0110] 본 발명에서 언급된 상기 특징들 또는 실시예에서 언급된 특징들은 임의로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 모든 특징들은 임의의 조성물 형태로 사용될 수 있으며, 본 명세서에 개시된 다양한 기능들은 동일하거나, 동등한, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적 기능들로 대체될 수 있다. 따라서 달리 명시하지 않는 한, 본원에 개시된 특징들은 단지 동등한 또는 유사한 특징들의 일반적인 예들일 뿐이다.

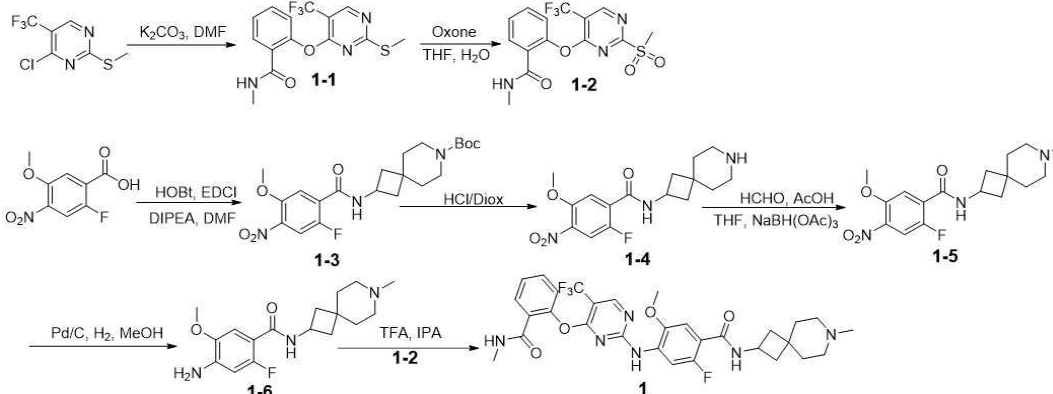
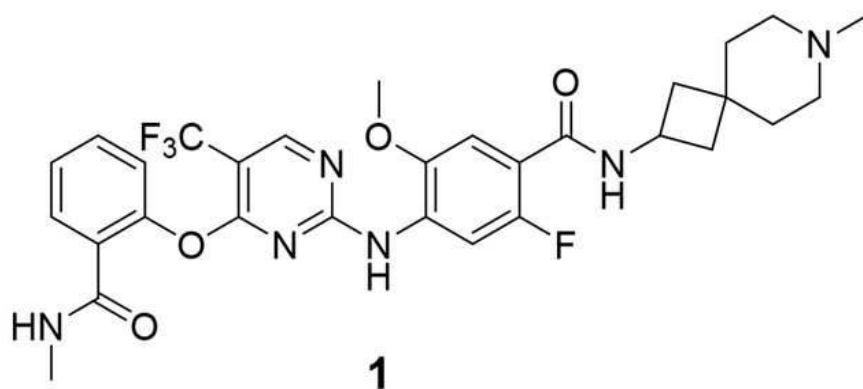
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 상기 기재된 화합물들, 방법들 및 약학적 조성물들의 다양한 특정 측면, 특징, 및 이점들은 하기에서 상세히 설명될 것이며, 이는 본 발명의 내용을 매우 명확하게 할 것이다. 하기의 상세한 기재 및 실시예들은 단지 참조용으로 특정 구현예들을 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 기재를 읽은 후, 당업자는 본 발명에 대해 다양한 변경 또는 수정을 가할 수 있으며, 그러한 등가물들도 본원에 정의된 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0112] 모든 실시예에서, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Varian Mercury 400 핵자기공명 분광계를 사용하여 기록되었으며 화학적 이동(chemical shifts)은 δ (ppm)로 표시되었고; 분리용 실리카겔은 별도의 규정이 없으면 200-300 메쉬 실리카겔을 사용하였고, 용리액의 비율은 부피비로 하였다.

[0113] 본 발명에서는 다음 약어들이 사용된다: 아세트니트릴은 ACN; 빙초산은 AcOH; 다-*tert*-부틸 디카보네이트는 $(\text{Boc})_2\text{O}$; 벤조일 퍼옥사이드는 BPO; 사염화탄소는 CCl_4 ; 중수소화 클로로포름은 CDCl_3 ; 중수소화 요오도메탄은 CD_3I ; 브롬화구리는 CuBr_2 ; 무수 탄산세슘은 Cs_2CO_3 ; 디클로로메탄은 DCM; 디이소프로필에틸아민은 DIPEA; 1,4-디옥산은 디옥산; N,N-디메틸포름아미드는 DMF; 4-(디메틸아미노)피리딘은 DMAP; 디메틸 설펡사이드는 DMSO; 에틸 아세테이트는 EA; 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염은 EDCI; 플래쉬 제조 중압 액체 크로마토그래피에 의한 정제는 플래쉬(Flash); 수소는 H_2 ; 포름알데히드는 HCHO; *n*-헥산은 헥산; 1-히드록시벤조트리아졸은 HOBt; 고성능 액체 크로마토그래피는 HPLC; h는 시간; 1,4-디옥산 내 염화수소 용액은 HCl/Diox; 이소프로판올은 IPA; 정맥내 투여는 IV; 탄산칼륨은 K_2CO_3 ; 아세트산칼륨은 KOAc; 인산칼륨은 K_3PO_4 ; 수산화리튬은 LiOH; 분(minute)은 분; 메탄올은 MeOH; 밀리리터는 mL; 질량분석법은 MS; 메탄술폰산은 MsOH; *m*-클로로퍼옥시벤조산은 *m*-CPA; 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드는 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; 아질산나트륨은 NaNO_2 ; N-브로모숙신이미드는 NBS; *n*-부틸리튬은 *n*-BuLi; 소듐 보로하이드라이드는 NaBH_4 ; *n*-부탄올은 *n*-BuOH; 테트라히드로푸란 내 암모니아 용액은 NH_3/THF ; N-메틸피롤리돈은 NMP; 핵자기공명은 NMR; 칼륨 퍼옥시모노술포네이트는 옥손(oxone); 탄소 상 팔라듐은 Pd/C; 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐은 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)은 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 석유 에테르는 PE; 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트는 PPTS; 경구 투여는 PO; 1일 1회 투여는 QD; 주 1회 투여는 QW; 티오닐 클로라이드는 SOCl_2 ; 트리플루오로아세트산은 TFA; 테트라히드로푸란은 THF; 박층 크로마토그래피는 TLC; 메틸벤젠은 톨루엔; 1-프로판포스폰산 무수물은 T_3P ; 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐은 산트포스(XantPhos); 2-디사이클로헥실포스포늄-2',4',6'-트리이소프로필비페닐은 XPhos; 아연분말은 Zn.

[0114] 실시예 1. 2-플루오로-5-메톡시-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)-4-((4-(2-(메틸카르바모일)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드의 합성 (화합물 1)



1-1 의 합성:

2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (250 mg, 1.65 mmol) 및 무수탄산칼륨 (456 mg, 3.3 mmol)을 DMF (11 mL)에 첨가 후, 혼합용액을 아르곤으로 퍼징하였다. DMF (5 mL) 내 **4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘** (378 mg, 1.65 mmol) 용액을 상온에서 적가하였다. 적가가 완료된 후, 상기 혼합용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 시스템을 물 (30 mL)로 웬칭하였다. 상기 혼합용액을 상온에서 30 분 교반 후 여과하여 불순물이 섞인 생성물을 얻었다. 상기 불순물이 섞인 생성물을 플래시 (Flash)로 정제하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (299 mg, 수율: 53%).

ESI-MS m/z : 344.0 $[M+H]^+$.

1-2 의 합성:

화합물 **1-1** (200 mg, 0.583 mmol)을 THF (10 mL)/물 (2 mL)의 혼합용액에 첨가 후, 옥손 (Oxone, 1.8 g, 2.93 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 시스템에 물(20 mL)을 첨가하고 EA(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액(20 mL)으로 2 회 세척 후, 무수 황산나트륨으로 건조 및 여과하고, 여액을 농축 건조하여 밝은 갈색 고체의 조 생성물을 얻었다 (248 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$.

1-3 의 합성:

2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤조산 (610 mg, 2.08 mmol), *tert*-부틸 2-아미노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트 (500 mg, 2.08 mol), HOBt (420 mg, 3.1 mmol), EDCI (598 mg, 3.1 mg) 및 DIPEA (1.1 mL) 를 DMF (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액에 물(20 mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 상온에서 30 분 교반 후 여과하였다. 상기 필터 케이크를 물로 세척 후 진공 건조하여 생성물을 얻었다 (930 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$.

[0125] 1-4 의 합성:

[0126] 상기 기재된 **1-3** (930 mg, crude, 2.08 mmol)를 EA (10 mL)에 첨가하였다. 용해가 완료된 후, 4 M HCl/Diox (10 mL, 40 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합물을 농축 건조시켰다. EA (20 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액(20 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반 후 분액(liquid separation)을 수행하였다. 수성상을 EA (20 mL X 2)로 2 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 상기 여액을 농축 건조하여 갈색을 띤 황색 오일을 얻었다 (508 mg, 수율: 72.4%).

[0127] ESI-MS m/z: 338.1 [M+H]⁺.

[0128] 1-5 의 합성:

[0129] 상기 기재된 화합물 **1-4** (508 mg, 1.51 mmol)를 상온에서 THF (10 mL), 및 빙초산 (136 mg, 2.265 mmol) 및 포름알데히드 수용액(147 mg, 37%, 1.8 mmol)에 첨가하였다. 이후, 상기 혼합용액을 상온에서 30 분 교반하였다. NaBH(OAc)₃ (479 mg, 2.26 mmol) 를 첨가 후, 혼합용액을 상온에서 20 시간 더 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, EA (20 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL) 를 상기 혼합용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 20 분 교반 후, 분액을 수행하였다. 상기 수성상을 EA (20 mL X 2)로 2 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 상기 여액을 농축 건조하여 갈색 오일의 조 생성물을 얻었다 (630 mg, 수율: > 100%).

[0130] ESI-MS m/z: 352.1 [M+H]⁺.

[0131] 1-6 의 합성:

[0132] 상기 기재된 **1-5** (630 mg, crude, 1.51 mmol) 및 10% 젖은 Pd/C (100 mg, 50%-55% 수분 함유)를 MeOH (20 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 수소로 3 회 퍼징 후 상온, 상압에서 20 시간 격렬히 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 MeOH 로 세척 후, 상기 여액을 농축 건조하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (433 mg, 수율: 89%).

[0133] ESI-MS m/z: 322.1 [M+H]⁺.

[0134] 화합물 1 의 합성:

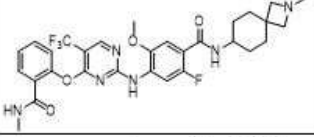
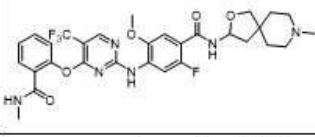
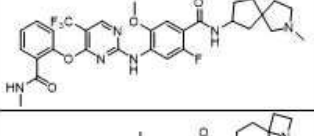
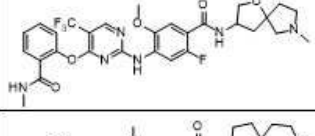
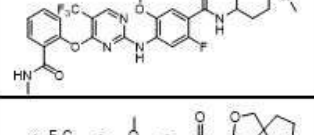
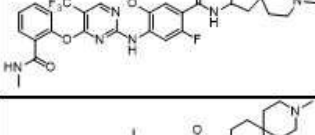
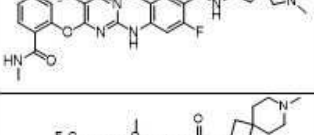
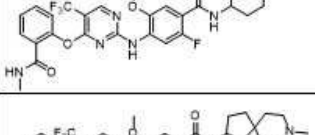
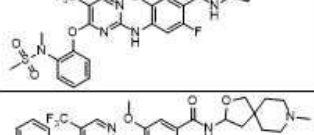
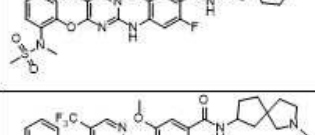
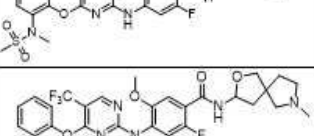
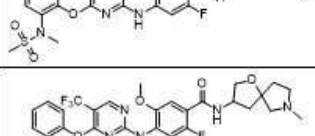
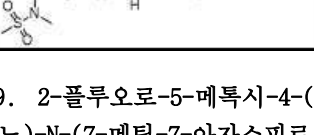
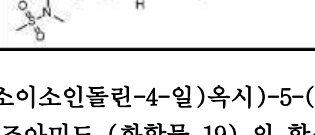
[0135] 상기 기재된 화합물 **1-6** (50 mg, 0.156 mmol) 및 화합물 **1-2** (70 mg, 0.187 mmol)를 이소프로판올 (5 mL)에 첨가 후, TFA (35.6 mg, 0.312 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C 로 가열한 후, 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (18 mg, 수율: 18.7%).

[0136] ESI-MS m/z: 617.2 [M+H]⁺.

[0137] 실시예 2 내지 18. 화합물 2 내지 18 의 합성

[0138] 표 1 의 목적 화합물 2 내지 18 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 1 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

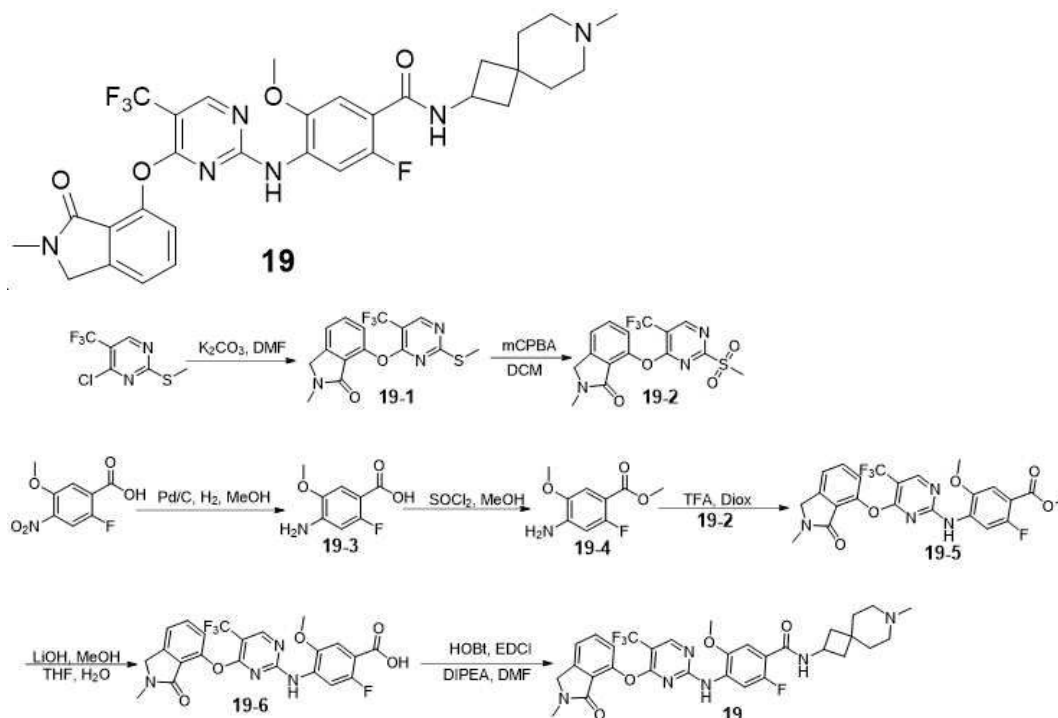
[0139] 표 1

화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺	화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺
2		617.2	3		633.2
4		617.2	5		619.2
6		617.2	7		631.2
8		619.2	9		645.2
10		667.2	11		681.2
12		683.2	13		667.2
14		669.2	15		669.2

[0140]

[0141] 실시예 19. 2-플루오로-5-메톡시-4-((4-((2-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)벤즈아미드 (화합물 19) 의 합성

[0142]



[0143] 19-1 의 합성:

[0144] 7-히드록시-2-메틸이소인돌린-1-온 (1.7 g, 10.44 mmol) 및 무수 포타슘 카보네이트 (2.42 g, 17.5 mmol)를 DMF (60 mL)에 첨가하고, 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, DMF (10 mL) 내 4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (2 g, 8.7 mmol)의 용액을 상온에서 적가하였다. 적가가 완료된 후, 상기 혼합용액을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 시스템을 물 (30 mL)로 웬칭하였다. 상기 혼합용액을 상온에서 30 분 교반 후 여과하였다. 상기 필터 케이크를 물로 세척 후 진공 하에 건조시켜 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (3.048 g, 수율: 98%).

[0145] ESI-MS m/z: 356.0 [M+H]⁺.

[0146] 19-2 의 합성:

[0147] 화합물 19-1 (3.048 g, 8.6 mmol)를 DCM (50 mL)에 첨가 후, mCPBA (6.1 g, 30.1 mmol)을 얼음조 하에서 소량씩 첨가하였다(added in batches). 상기 혼합용액을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 포화 티오황산나트륨 (50 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 웬칭하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 15 분 교반한 후 분액을 수행하였다. 상기 수성상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(50 mL X 2)으로 2 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였고, 상기 여액을 농축 건조하여 흰색 고체의 조 생성물을 얻었다 (3.38 g, 수율: > 100%).

[0148] ESI-MS m/z: 388.0 [M+H]⁺.

[0149] 19-3 의 합성:

[0150] 2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤조산 (32 g, 0.149 mol) 및 10% 젖은 Pd/C (3 g, 50%-55% 수분 함유)를 MeOH (300 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 수소로 3 회 퍼징 후 상온, 상압에서 20 시간 격렬히 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 MeOH 로 세척 후, 상기 여액을 농축 건조하여 연한 회색 생성물을 얻었다 (29 g, 수율: > 100%).

[0151] ESI-MS m/z: 186.0 [M+H]⁺.

[0152] 19-4 의 합성:

[0153] 상기 기재된 화합물 19-3 (29 g, 0.149 mol)를 MeOH (300 mL)에 첨가 후, SOCl₂ (35.7 g, 0.3 mol)를 얼음조 하에서 천천히 적가하였다. 상기 적가가 완료된 후, 상기 혼합용액을 40 ° C 의 일정한 온도에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고 잔류물에 EA (300 mL)를 첨가하였다. 이후, 포화 중탄산나트륨 용액 (300 mL)를 조심스럽게 첨가하여 pH 를 7-8 로 조정하였다. 상기 혼합용액을 상온에서 10 분 교반 후 분액을 수행하였다. 수성상을 EA(100mL)로 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(200 mL X 2)으로 세척하였고, 무수황산나트륨으로 건조 후 여과하고, 여액을 농축 건조하여 갈색 고체 생성물을 얻었다 (27 g, 수율: 91%).

[0154] ESI-MS m/z: 200.0 [M+H]⁺.

[0155] 19-5 의 합성:

[0156] 상기 기재된 화합물 19-4 (1.028 g, 5.2 mmol) 및 화합물 19-2 (2 g, crude, 5.2 mmol) 을 Diox (20 mL)에 첨가한 후, TFA(593 mg, 5.2 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 95 ° C 로 가열 후 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (1.432 g, 수율: 43%).

[0157] ESI-MS m/z: 507.1 [M+H]⁺.

[0158] 19-6 의 합성:

[0159] 상기 기재된 화합물 19-5 (1.4 g, 2.76 mmol)을 THF (20 mL)/MeOH (10 mL)/물 (10 mL)에 첨가한 후, 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (464 mg, 11.06 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 6 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 소량으로 농축하고 물(10 mL)을 첨가하였다. 2 N HCl 수용액을 사용하여 pH 를 2-3 으로 조정하였고 생성된 혼합물을 EA(30 mL X 3)로 3

회 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(20 mL X 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고, 여액을 농축 건조시켜 연갈색 고체 생성물을 얻었다, (1.029 g, 수율: 71%).

ESI-MS m/z : 493.0 $[M+H]^+$.

화합물 19 의 합성:

상기 기재된 화합물 19-6 (100 mg, 0.203 mmol), 7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-아민 (32 mg, 0.208 mmol), HOBt (42 mg, 0.31 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA (0.11 mL)를 DMF (5 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 플래쉬(Flash)로 정제하고 동결건조하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (56 mg, 수율: 44%).

ESI-MS m/z : 629.2 $[M+H]^+$.

실시예 20 내지 48. 화합물 20 내지 48 의 합성

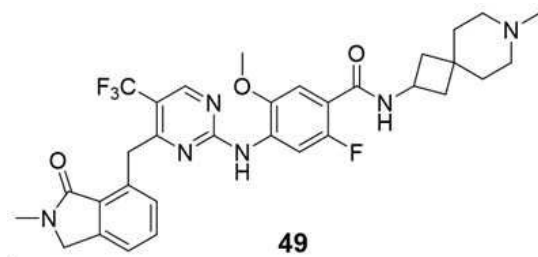
표 2 의 목적 화합물 20 내지 48 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 2 와 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 2

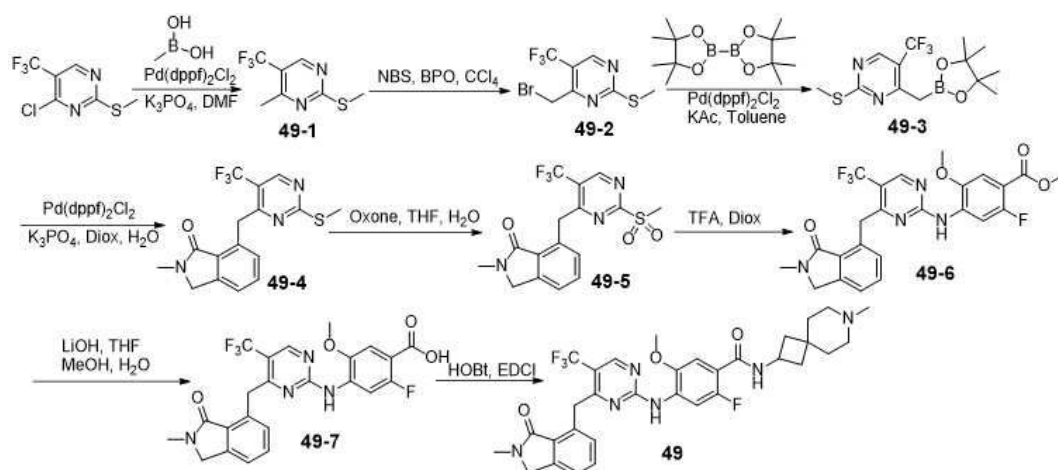
화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$	화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$
20		629.2	21		629.2
22		629.2	23		645.2
24		643.2	25		643.2
26		657.2	27		629.2
28		631.2	29		630.2

30		617.2	31		614.2
32		612.1	33		613.1
34		615.2	35		643.2
36		615.2	37		615.2
38		615.2	39		629.2
40		629.2	41		614.2
42		643.2	43		645.1
44		645.1	45		611.2
46		611.2	47		632.2
48		632.2			

[0168] 실시예 49. 2-플루오로-5-메톡시-4-((4-((2-메틸-3-옥소소인돌린-4-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)벤즈아미드 (화합물 49) 의 합성



[0169]



49-1 의 합성:

4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (5 g, 21.93 mmol), 무수 포타슘 포스페이트 (13.9 g, 65.8 mmol) 및 메틸보로닉산 (4 g, 65.8 mmol)을 DMF (100 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)₂Cl₂ (1.61 g, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합용액을 100 ° C로 가열 후 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 상온으로 식힌 후 셀라이트로 여과하고, 필터케이크를 EA (50 mL)로 세척하였다. 상기 여액을 농축 후, 상기 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다 (3.28 g, 수율: 72%).

ESI-MS m/z: 209.0 [M+H]⁺.

49-2 의 합성:

상기 기재된 화합물 49-1 (3.2 g, 15.38 mmol) 및 BPO (372 mg, 1.538 mmol)를 사염화탄소 (100 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, NBS (3.29 g, 18.456 mmol)를 소량씩 첨가하였다(added in batches). 상기 혼합용액을 80 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 플래쉬(Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다 (1.62 g, 수율: 36.8%).

ESI-MS m/z: 287.0/289.0 [M+H]⁺.

49-3 의 합성:

상기 기재된 화합물 49-2 (1.62 g, 5.644 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (2.15 g, 8.467 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (1.66 g, 16.932 mmol)를 톨루엔 (50 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)₂Cl₂ (402 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 50 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다 (1.31 g, 수율: 69.5%).

ESI-MS m/z: 335.1 [M+H]⁺.

49-4 의 합성:

상기 기재된 화합물 49-3 (1.22 g, 3.653 mmol), 7-브로모-2-메틸이소인돌린-1-온 (0.991 g, 4.383 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (2.323 g, 10.96 mmol)를 Diox (50 mL)/물 (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)₂Cl₂ (270 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 100 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래쉬(Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다(735 mg, 수율: 57%).

ESI-MS m/z: 354.1 [M+H]⁺.

49-5 의 합성:

- [0183] 상기 기재된 화합물 **49-4** (700 mg, 1.983 mmol)을 THF (10 mL)/물 (2 mL) 혼합용액에 첨가 후, 옥손(Oxone, 4.9 g, 7.93 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 6 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 물(20 mL)을 상기 시스템에 첨가한 후 EA(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액(20 mL)으로 2 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고, 여액을 농축 건조시켜 밝은 갈색 고체의 조 생성물을 얻었다 (760 mg, 수율: > 100%).
- [0184] ESI-MS m/z: 386.0 [M+H]⁺.
- [0185] **49-6 의 합성:**
- [0186] 상기 기재된 화합물 **49-5** (500 mg, 1.3 mmol) 및 화합물 **19-4** (259 mg, 1.3 mmol)를 Diox (10 mL)에 첨가하였고, TFA(296 mg, 2.6 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 95° C로 가열하고 5 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (472 mg, 수율: 72%).
- [0187] ESI-MS m/z: 505.1 [M+H]⁺.
- [0188] **49-7 의 합성:**
- [0189] 상기 기재된 화합물 **49-6** (450 mg, 0.893 mmol)을 THF (10 mL)/MeOH (5 mL)/물 (5 mL)에 첨가하였고, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (188 mg, 4.465 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 6 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 소량으로 농축하고, 물(10 mL)을 첨가하였다. 2 N HCl 수용액을 사용하여 pH 를 2-3 으로 조정하였고 생성된 혼합물을 EA(20 mL X 3)로 3 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(20 mL X 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고, 여액을 농축 건조시켜 연갈색 고체 생성물을 얻었다 (271 mg, 수율: 62%).
- [0190] ESI-MS m/z: 491.0 [M+H]⁺.
- [0191] **화합물 49 의 합성:**
- [0192] 상기 기재된 화합물 **49-7** (50 mg, 0.102 mmol), 7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-아민 (16 mg, 0.104 mol), HOBt (21 mg, 0.155 mmol), EDCI (30 mg, 0.155 mg) 및 DIPEA (39 mg, 0.302 mmol)를 DMF (5 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 pre-TLC (DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 백색 고체 생성물을 얻었다(12 mg, 수율: 18.8%).
- [0193] ESI-MS m/z: 627.2 [M+H]⁺.
- [0194] **실시예 50 내지 60. 화합물 50 내지 60 의 합성**
- [0195] 표 3 의 목적 화합물 50 내지 60 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 49 와 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

61-2 의 합성:

상기 기재된 화합물 **61-1** (321 mg, 0.953 mmol) 및 10% 젖은 Pd/C (50 mg, 50%-55% 수분 함유)를 MeOH (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액에 수소를 3 회 퍼징 후 상온, 상압에서 20 시간 격렬히 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 MeOH 로 세척 후, 여액을 농축 건조하여 흑갈색 고체 생성물을 얻었다 (320 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z: 308.1 [M+H]⁺.

화합물 61 의 합성:

상기 기재된 화합물 **61-2** (50 mg, 0.163 mmol) 및 **19-2** (50 mg, 0.129 mmol) 를 Diox (5 mL)에 첨가하였고, TFA(18.6 mg, 0.163 mmol) 를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Pre-TLC (DCM:MeOH = 20:1) 로 정제하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (9 mg, 수율: 11.4%).

ESI-MS m/z: 615.2 [M+H]⁺.

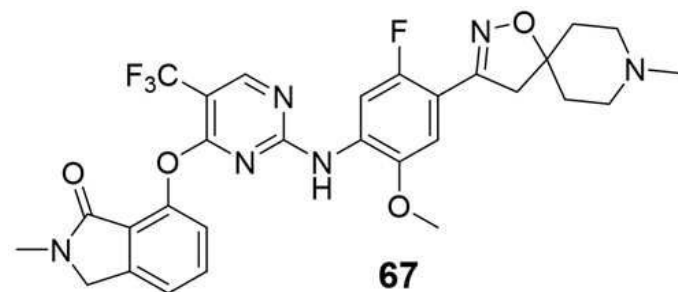
실시예 62 내지 66. 화합물 62 내지 66 의 합성

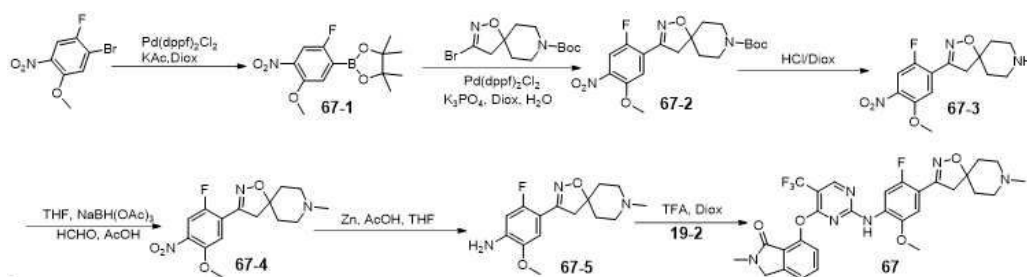
표 4 의 목적 화합물 62 내지 66 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 61 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 4

화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺	화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺
62		614.2	63		617.2
64		603.1	65		629.2
66		617.2			

실시예 67. 2-(2-플루오로-5-메톡시-4-((4-((2-메틸-3-옥소이소인돌-4-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-8-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온 (화합물 67) 의 합성





[0215] 67-1 의 합성:

[0216] 상기 기재된 화합물 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠 (1.0 g, 4.016 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (2.04 g, 8.032 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (1.41 g, 16 mmol)를 Diox (20 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (293 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 100°C 로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다 (620 mg, 수율: 52%).

[0217] ESI-MS m/z : 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0218] 67-2 의 합성:

[0219] 상기 기재된 화합물 67-1 (280 mg, 0.943 mmol), *tert*-부틸 3-브로모-1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데크-2-엔-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.629 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (400 mg, 1.887 mmol)를 Diox (10 mL)/물 (2 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 100°C 로 가열 후, 아르곤 분위기 하에서 5 시간 동안 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다 (122 mg, 수율: 47.4%).

[0220] ESI-MS m/z : 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0221] 67-3 의 합성:

[0222] 상기 기재된 67-2 (122 mg, 0.298 mmol)를 EA (5 mL)에 첨가하였다. 용해가 완료된 후, 4 M HCl/Diox (2 mL, 8 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 2 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합물을 농축 건조시켰다. EA (20 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)를 상기 잔류물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반 후 분액을 수행하였다. 상기 수성상을 EA (20 mL X 2)로 2 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 상기 여액을 농축 건조하여 갈색을 띤 황색 오일을 얻었다 (95 mg, 수율: > 100%).

[0223] ESI-MS m/z : 310.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0224] 67-4 의 합성:

[0225] 상기 기재된 화합물 67-3 (95 mg, 0.298 mmol)를 THF (10 mL)에 첨가한 후, 빙초산 (30 mg, 0.5 mmol) 및 포름알데히드 수용액 (122 mg, 37%, 1.5 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 30 분 교반하였다. 이후, NaBH(OAc)_3 (318 mg, 1.5 mmol)를 첨가 후 혼합용액을 상온에서 2 시간 더 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, EA (20 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL)을 상기 혼합용액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 20 분 교반 후 분액을 수행하였다. 상기 수성상을 EA (20 mL X 2)로 2 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 상기 여액을 농축 건조하여 갈색 오일의 조 생성물을 얻었다 (110 mg, 수율: > 100%).

[0226] ESI-MS m/z : 324.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0227] 67-5 의 합성:

[0228] 상기 기재된 화합물 67-4 (110 mg, 0.298 mmol) 및 아연 분말 (192 mg, 3.0 mmol)을 THF (10 mL) 첨가 후, THF (3 mL) 내 빙초산 (180 mg, 3 mmol) 용액을 천천히 적가하였다. 상기 적가가 완료된 후, 상기 혼합물을 상온에

서 5 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔류물을 플래쉬(Flash)로 정제하고 동결건조하여 연한 갈색 고체 생성물을 얻었다 (47 mg, 수율: 53.8%).

ESI-MS m/z : 294.1 $[M+H]^+$.

화합물 67 의 합성:

상기 기재된 화합물 67-5 (47 mg, 0.160 mmol) 및 화합물 19-2 (50 mg, 0.129 mmol)를 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(18.6 mg, 0.163 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Pre-TLC (DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (13 mg, 수율: 16.8%).

ESI-MS m/z : 601.2 $[M+H]^+$.

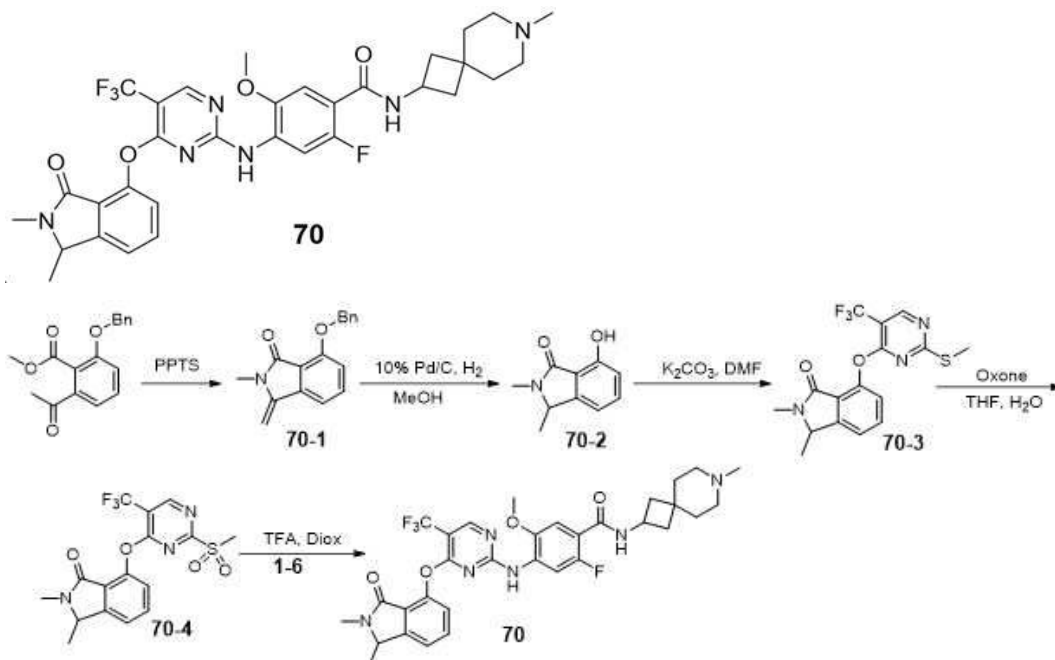
실시예 68 및 69. 화합물 68 및 69 의 합성

표 5 의 목적 화합물 68 및 69 는 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 67 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 5

화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$	화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$
68		583.2	69		581.2

실시예 70. 4-((4-((1,2-디메틸-3-옥소이소인돌-4-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)벤즈아미드 (화합물 70) 의 합성



70-1 의 합성:

메틸 2-아세틸-6-(벤질옥시)벤조에이트 (1.0 g, 3.52 mmol), 메틸아민/에탄올 용액 (2 mL) 및 PPTS (250 mg, 1.0 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 100 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)를 상기 혼합용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반 후 분액을 수행하였다. 수성상을 EA (20 mL)로 추출하였다. 유기상들을

합한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 농축 건조하여 조 생성물을 얻었다 (1.1 g, 수율: > 100%).

[0241] ESI-MS m/z : 266.1 $[M+H]^+$.

[0242] **70-2 의 합성:**

[0243] 상기 기재된 **70-1** (1.1 g, 조 생성물, 3.52 mmol) 및 10% 젖은 Pd/C (100 mg, 50%-55% 수분 함유)를 MeOH (20 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액에 수소를 3 회 퍼징 후 상온, 상압에서 20 시간 격렬히 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 MeOH 로 세척 후, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (442 mg, 수율: 71%).

[0244] ESI-MS m/z : 178.0 $[M+H]^+$.

[0245] **70-3 의 합성:**

[0246] 상기 기재된 **화합물 70-2** (400 mg, 2.26 mmol) 및 무수 포타슘 카보네이트 (624 mg, 4.52 mmol)를 DMF (10 mL) 첨가 후, 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징하였다. DMF (5 mL) 내 **4-클로로-2-(메틸티오)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘** (518 mg, 2.26 mmol) 용액을 을 상온에서 적가하였다. 상기 적가가 완료된 후, 혼합 용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 시스템을 물로 키텅하였다 (30 mL). 상기 혼합용액을 상온에서 30 분 교반 후 여과하여 불순물이 섞인 생성물을 얻었다. 상기 불순물이 섞인 생성물을 플래시(Flash)로 정제하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (509 mg, 수율: 61%).

[0247] ESI-MS m/z : 370.1 $[M+H]^+$.

[0248] **70-4 의 합성:**

[0249] 상기 기재된 **화합물 70-3** (455 mg, 1.232 mmol)를 THF (10 mL)/물 (2 mL) 혼합용액에 첨가 후, 옥손(Oxone, 3.78 g, 6.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 물 (20 mL)을 상기 시스템에 첨가 후, EA (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액(20 mL)으로 2 회 세척 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 후, 여액을 농축 건조하여 연한 갈색 고체의 조 생성물을 얻었다 (480 mg, 수율: > 100%).

[0250] ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$.

[0251] **화합물 70 의 합성:**

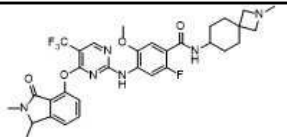
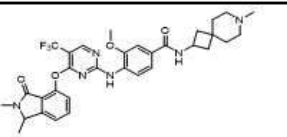
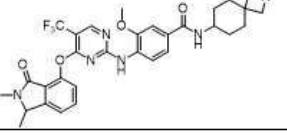
[0252] 상기 기재된 **화합물 70-4** (100 mg, crude) 및 **화합물 1-6** (50 mg, 0.156 mmol)를 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(35.6 mg, 0.312 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 희백색의 고체 생성물을 얻었다 (12 mg, 수율: 12%).

[0253] ESI-MS m/z : 643.2 $[M+H]^+$.

[0254] **실시예 71 내지 73. 화합물 71 내지 73 의 합성**

[0255] 표 6 의 목적 화합물 71 내지 73 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 70 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

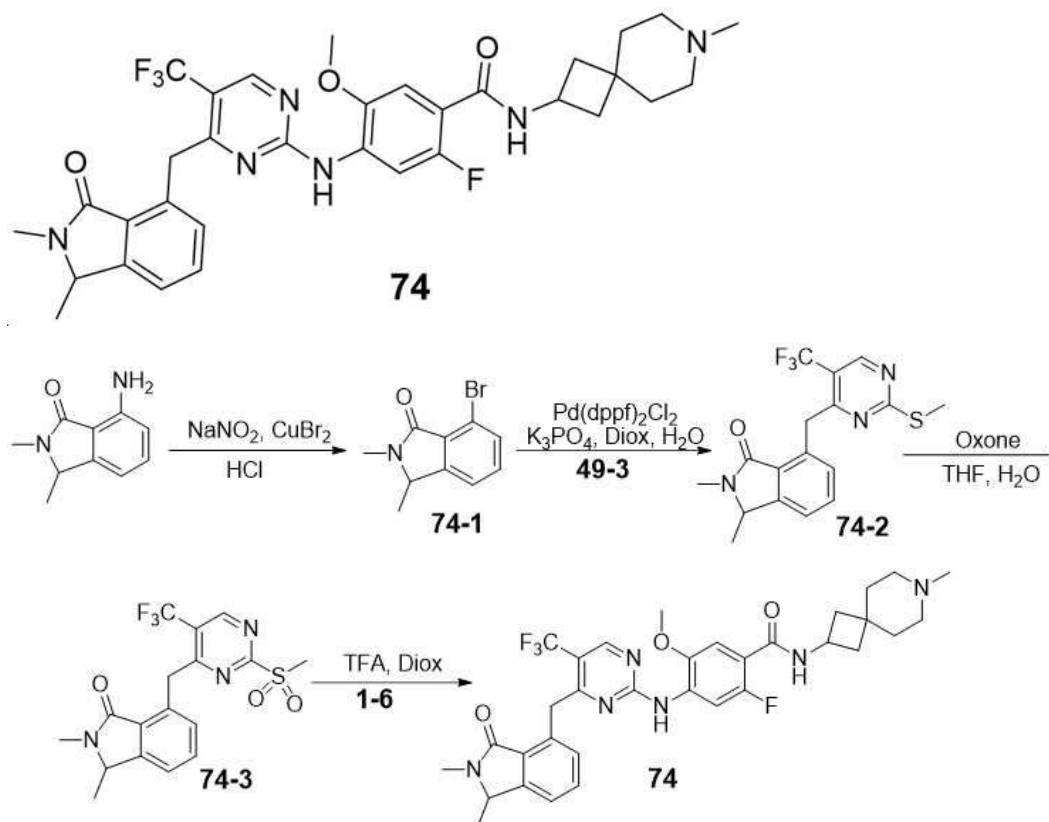
[0256] 표 6

화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺	화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺
71		643.2	72		625.2
73		625.2			

[0257]

[0258]

실시예 74. 4-((4-((1,2-디메틸-3-옥소이소인돌-4-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)벤즈아미드 (화합물 74) 의 합성



[0259]

[0260]

74-1 의 합성:

[0261]

7-아미노-2,3-디메틸이소인돌린-1-온 (250 mg, 1.42 mmol)를 THF (10 mL) 및 1 N HCl (3 mL)에 첨가 후, NaNO₂ (196 mg, 2.84 mmol) 수용액을 상온에서 적가하였다. 상기 적가가 완료된 후, 상기 혼합물을 상온에서 10 분 동안 교반 후 CuBr₂ (636 mg, 2.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 가열하고 8 시간 반응시켰다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다(162 mg, 수율: 47.5%).

[0262]

ESI-MS m/z: 240.0/242.0 [M+H]⁺.

[0263]

74-2 의 합성:

[0264]

상기 기재된 화합물 74-1 (162 mg, 0.675 mmol)와 화합물 49-3 (225 mg, 0.675 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (430 mg, 2.025 mmol)을 Diox (10 mL)/물 (2 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)₂Cl₂ (73 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 100 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간

교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래시 (Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다(86 mg, 수율: 34.7%).

ESI-MS m/z : 368.1 $[M+H]^+$.

74-3 의 합성:

상기 기재된 화합물 **74-2** (86 mg, 0.234 mmol)을 THF (10 mL)/물 (2 mL) 혼합용액에 첨가 후, 옥손(723 mg, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 6 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 물 (10 mL)을 상기 시스템에 첨가 후 EA(10 mL)로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액(10 mL)으로 2 회 세척 후, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였고, 여액을 농축 건조하여 연한 갈색 고체의 조 생성물을 얻었다 (110 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z : 400.1 $[M+H]^+$.

화합물 74 의 합성:

상기 기재된 화합물 **74-3** (50 mg, crude) 및 화합물 **1-6** (40 mg, 0.125 mmol)를 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(28 mg, 0.25 mmol) 를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Pre-TLC 에 정제하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (8 mg, 수율: 10%).

ESI-MS m/z : 641.2 $[M+H]^+$.

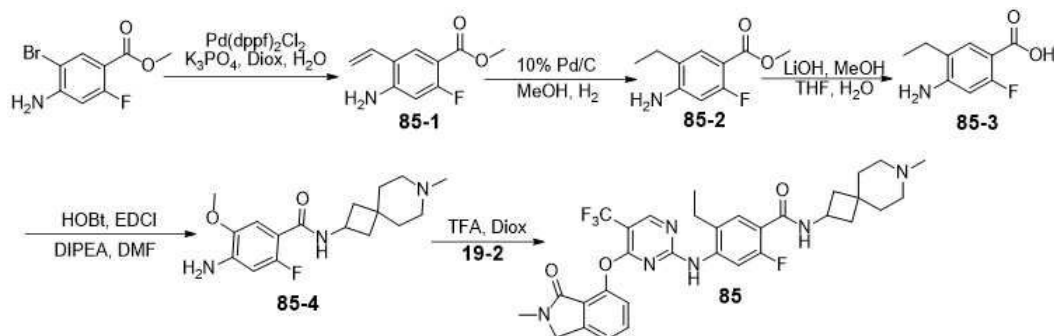
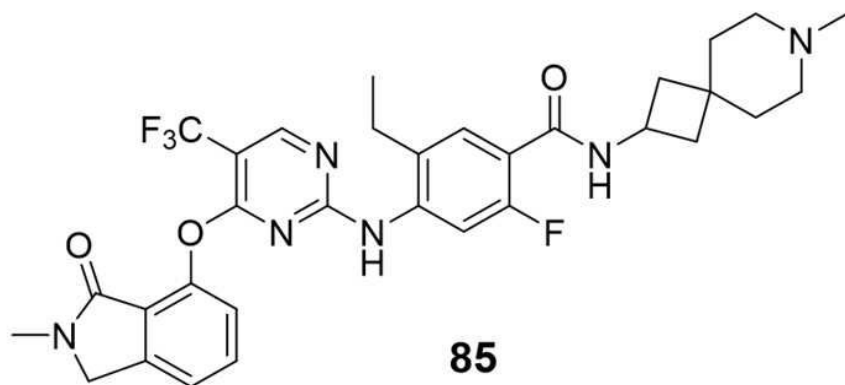
실시예 75 내지 84: 화합물 75 내지 84 의 합성

표 7 의 목적 화합물 75 내지 84 는 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 70 내지 74 와 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 7

화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$	화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$
75		623.2	76		657.2
77		657.2	78		639.2
79		645.2	80		643.2
81		627.2	82		614.2
83		596.2	84		612.2

실시예 85. 2-플루오로-4-((4-((2-메틸-3-옥소이소인돌-4-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-N-(7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)-5-에틸벤즈아미드 (화합물 85) 의 합성



85-1 의 합성:

메틸 4-아미노-5-브로모-2-플루오로벤조에이트 (1.0 g, 4.032 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (1.08 g, 8.06 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (2.54 g, 12 mmol)를 Diox (50 mL)/물 (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)₂Cl₂ (293 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합용액을 100 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하여 생성물을 얻었다(512 mg, 수율: 65%).

ESI-MS m/z: 196.0 [M+H]⁺.

85-2 의 합성:

상기 기재된 **85-1** (200 mg, 1.026 mmol) 및 10% 젖은 Pd/C (30 mg, 50%-55% 수분 함유)를 MeOH (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액에 수소를 3 회 퍼징 후 상온, 상압에서 20 시간 격렬히 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 필터 케이크를 MeOH 로 세척 후, 여액을 농축하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (212 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z: 198.0 [M+H]⁺.

85-3 의 합성:

상기 기재된 화합물 **85-2** (212 mg, 1.026 mmol)를 THF (10 mL)/MeOH (5 mL)/물 (5 mL)에 첨가 후, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (188 mg, 4.465 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 6 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 소량으로 농축하고 물(10 mL)을 첨가하였다. 2 N HCl 수용액을 사용하여 pH 를 2-3 으로 조정하였고 생성된 혼합물을 EA(20 mL X 3)로 3 회 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(20 mL X 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고, 여액을 농축 건조시켜 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (135 mg, 수율: 72%).

ESI-MS m/z: 184.0 [M+H]⁺.

85-4 의 합성:

상기 기재된 화합물 **85-3** (65 mg, 0.355 mmol), 7-메틸-7-아자스피로[3.5]노난-2-아민 (55 mg, 0.355 mol), HOBt (68 mg, 0.5 mmol), EDCI (97 mg, 0.5 mg) 및 DIPEA (129 mg, 1.0 mmol)를 DMF (10 mL)에 첨가하였다.

상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합 용액을 플래시(Flash)로 정제하여 흰색 고체 생성물을 얻었다 (55 mg, 수율: 48.2%).

ESI-MS m/z : 322.1 $[M+H]^+$.

화합물 85 의 합성:

상기 기재된 화합물 85-4 (55 mg, 0.171 mmol) 및 화합물 19-2 (50 mg, 0.129 mmol)을 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(28 mg, 0.25 mmol) 를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 80 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Pre-TLC 로 정제하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (16 mg, 수율: 19.8%).

ESI-MS m/z : 627.2 $[M+H]^+$.

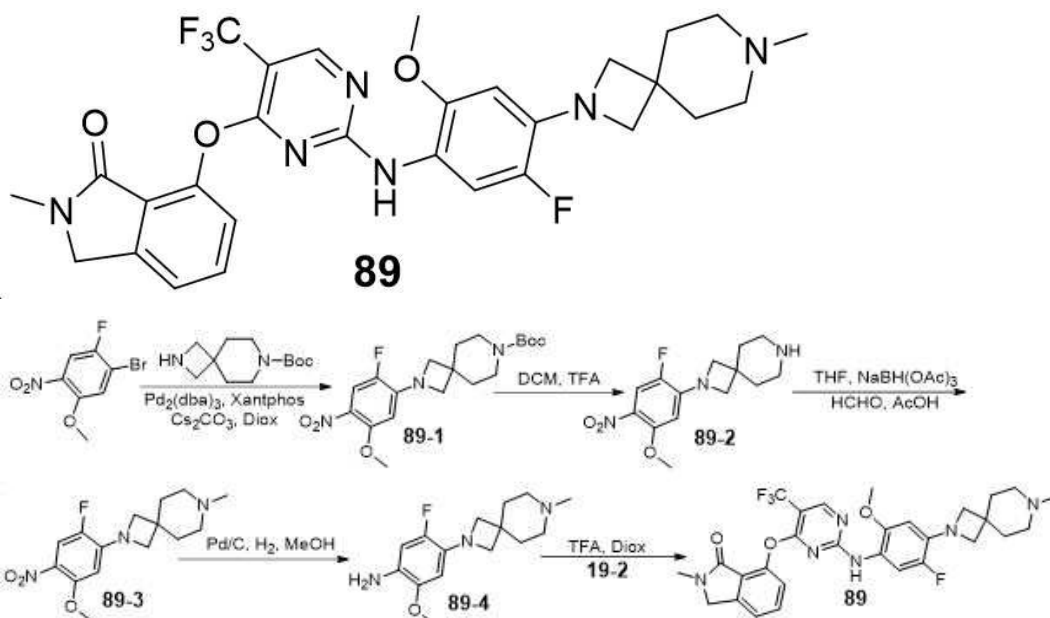
실시예 86 내지 88. 화합물 86 내지 88 의 합성

표 8 의 목적 화합물 86 내지 88 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 85 와 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 8

화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$	화합물	구조식	MS: $[M+H]^+$
86		625.2	87		683.2
88		691.2			

실시예 89. 7-((2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(7-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 89) 의 합성



89-1 의 합성:

상기 기재된 화합물 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠 (770 mg, 3.079 mmol), *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (697 mg, 3.079 mmol), Xantphos (178 mg, 0.308 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2.0 g, 6.158 mmol)를 Diox (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, $Pd_2(dba)_3$ (141 mg, 0.154 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합용액을 100 ° C로 가열하고 아르곤 분위기 하에서 20 시간 교반하였다.

LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합 용액을 여과하였다. 필터 케이크를 EA(40mL)로 세척 후, 물(20 mL)을 여액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반 후 분액을 수행하였다. 수성상을 EA(20 mL)로 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액으로 세척 후 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다 (890 mg, 수율: 73.1%).

[0301] ESI-MS m/z: 396.2 [M+H]⁺.

[0302] **89-2 의 합성:**

[0303] 상기 기재된 화합물 **89-1** (450 mg, 1.138 mmol) 및 TFA(1 mL)를 DCM (2 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후 및 상온에서 2 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합 용액을 농축하여 조 생성물을 얻었다 (737 mg, 수율: > 100%).

[0304] ESI-MS m/z: 296.1 [M+H]⁺.

[0305] **89-3 의 합성:**

[0306] 상기 기재된 화합물 **89-2** (737 mg, crude, 1.138 mmol) 및 DIPEA (455 mg, 3.527 mmol)를 THF (10 mL)/MeOH (2 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 10 분 교반하였다. 이후, 빙초산 (137 mg, 2.276 mmol) 및 포름알데히드 수용액(111 mg, 수중(in water) 37%, 1.366 mmol)을 첨가한 후, 혼합용액을 상온에서 20 분 교반하였다. 이후, NaBH(OAc)₃ (482 mg, 2.276 mmol)를 첨가 후, 혼합용액을 상온에서 1 시간 더 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 농축하고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하여 노란색 고체 생성물을 얻었다 (335 mg, 수율: 95%).

[0307] ESI-MS m/z: 310.1 [M+H]⁺.

[0308] **89-4 의 합성:**

[0309] 상기 기재된 화합물 **89-3** (335 mg, 1.083 mmol) 및 10% Pd/C (34 mg)를 MeOH (10 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 H₂ 로 3 회 퍼징 후, 상온, 상압에서 2 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 여과하고, 여액을 농축 건조하여 진한 보라색 오일상 생성물을 얻었다 (303 mg, 수율: 100%).

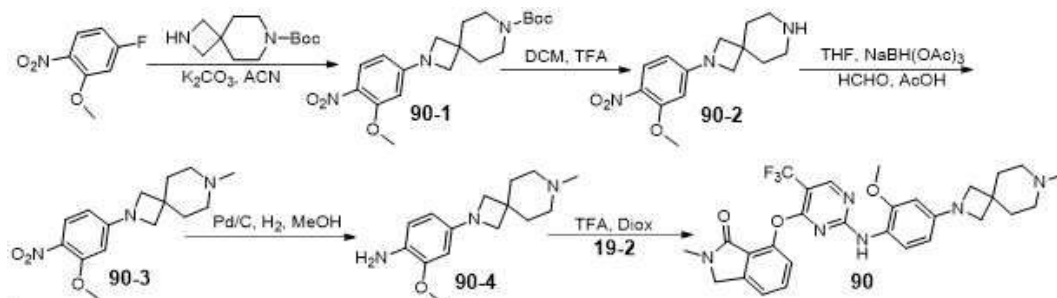
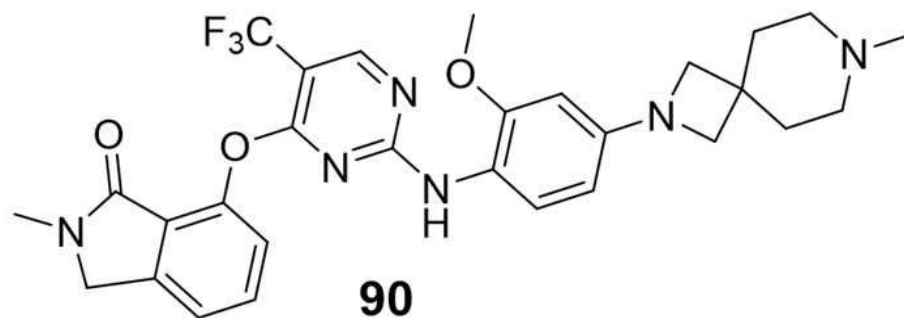
[0310] ESI-MS m/z: 280.1 [M+H]⁺.

[0311] **화합물 89 의 합성:**

[0312] 상기 기재된 화합물 **89-4** (270 mg, 0.966 mmol) 및 화합물 **19-2** (374 mg, 0.966 mmol)을 Diox (10 mL)에 첨가 후, TFA(110 mg, 0.966 mmol) 를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 90 ° C로 가열하고 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (195 mg, 수율: 34.4%).

[0313] ESI-MS m/z: 587.2 [M+H]⁺.

[0314] 실시예 90. 7-((2-((2-메톡시-4-(7-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 90) 의 합성

**90-1 의 합성:**

상기 기재된 화합물 **4-플루오로-2-메톡시-1-니트로벤젠** (794 mg, 4.64 mmol), *tert*-부틸 2,7-디아자스피로 [3.5]노난-7-카복실레이트 (1 g, 4.42 mmol) 및 무수 포타슘 카보네이트 (1.3 g, 9.28 mmol)를 아세트니트릴 (10 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 85 ° C로 가열하고 40 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 혼합용액을 농축하였다. EA (20 mL) 및 water (20 mL)를 상기 잔류물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반 후 분액을 수행하였다. 수성상을 EA(20 mL)로 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액으로 세척 후 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 얻었다 (1.5 g, 수율: 90%).

ESI-MS m/z : 378.2 $[M+H]^+$.

90-2 의 합성:

상기 기재된 화합물 **90-1** (680 mg, 1.8 mmol) 및 TFA(2 mL)를 DCM (4 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후 및 상온에서 2 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 농축하였다. EA (5 mL) 및 PE (5 mL)를 상기 잔류물에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 상온에서 30 분 교반 후 여과하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 노란색 고체 생성물을 얻었다 (730 mg, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z : 278.1 $[M+H]^+$.

90-3 의 합성:

상기 기재된 화합물 **90-2** (730 mg, 1.8 mmol) 및 DIPEA (233 mg, 1.8 mmol)를 THF (20 mL)/MeOH (4 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 상온에서 10 분 교반하였다. 빙초산 (216 mg, 3.6 mmol) 및 포름알데히드 수용액(175 mg, 수중(in water) 37%, 2.16 mmol)을 첨가 후, 혼합용액을 상온에서 20 분 교반하였다. 이후 NaBH(OAc)₃ (763 mg, 3.6 mmol)를 첨가 후, 혼합용액을 상온에서 1 시간 더 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 농축하였고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하여 노란색 거품(foamy) 고체 생성물을 얻었다 (516 mg, 수율: 98%).

ESI-MS m/z : 292.1 $[M+H]^+$.

90-4 의 합성:

상기 기재된 화합물 **90-3** (512 mg, 1.757 mmol) 및 10% Pd/C (50 mg)를 MeOH (10 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 H₂ 로 3 회 퍼징 후, 상온, 상압에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 여과하고, 여액을 농축 건조하여 진한 보라색 오일상 생성물을 얻었다 (460 mg, 수율:

100%).

[0327] ESI-MS m/z: 262.1 [M+H]⁺.

[0328] **화합물 90 의 합성:**

[0329] 상기 기재된 화합물 **90-4** (220 mg, 0.843 mmol) 및 화합물 **19-2** (327 mg, 0.843 mmol)를 Diox (10 mL)에 첨가 후, TFA(96 mg, 0.843 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 90 ° C로 가열한 후 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 불순물이 섞인 생성물(210 mg)을 얻었다. 상기 불순물이 섞인 생성물을 pre-TLC (DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (127 mg, 수율: 26.5%).

[0330] ESI-MS m/z: 569.2 [M+H]⁺.

[0331] **실시예 91 내지 106. 화합물 91 내지 106 의 합성**

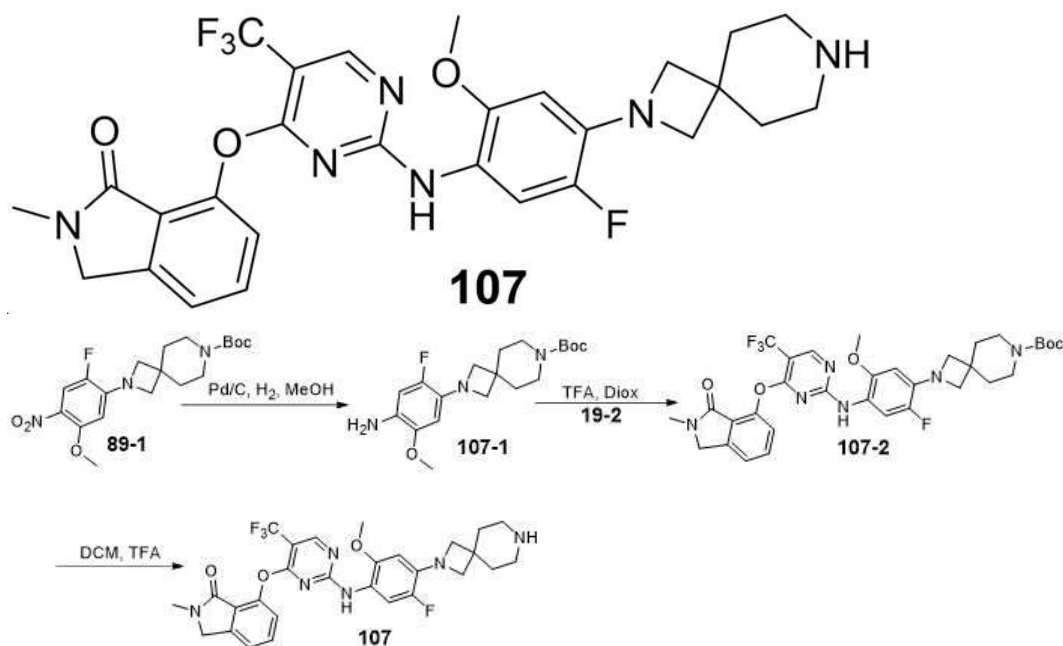
[0332] 표 9 의 목적 화합물 91 내지 106 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 89 및 실시예 90 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

[0333] **표 9**

화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺	화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺
91		587.2	92		569.2
93		615.2	94		597.2
95		583.2	96		583.2
97		569.2	98		569.2
99		569.2	100		583.2
101		597.2	102		555.2
103		583.2	104		595.2
105		609.2	106		609.2

[0334]

[0335] 실시예 107.
7-((2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 107) 의 합성



107-1 의 합성:

상기 기재된 화합물 **89-1** (150 mg, 0.38 mmol) 및 10% Pd/C (30 mg)를 MeOH (10 mL)에 첨가하였다. 혼합용액을 H₂로 3회 퍼징 후, 상온, 상압에서 2시간 교반하였다. LC-MS에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 혼합용액을 여과하고, 여액을 농축 건조하여 보라색 오일상 생성물을 얻었다 (142 mg, 수율: 100%).

107-2 의 합성:

상기 기재된 화합물 **107-1** (142 mg, 0.38 mmol) 및 화합물 **19-2** (147 mg, 0.38 mmol)를 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(43 mg, 0.38 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 90 °C로 가열한 후 3시간 교반하였다. LC-MS에 의해 검출되는 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 농축하여 흑갈색 고체 생성물을 얻었고, 생성된 조 생성물은 다음 단계에 사용하였다.

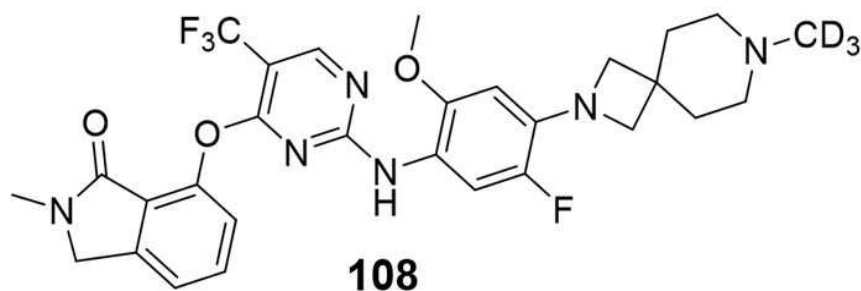
ESI-MS m/z: 673.2 [M+H]⁺.

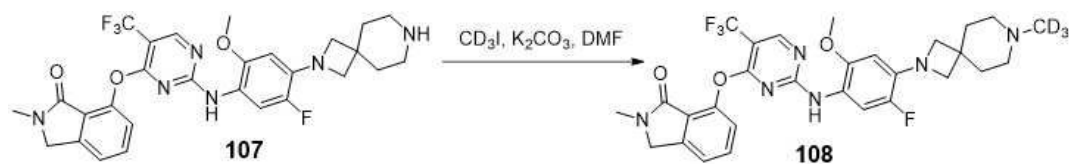
화합물 107 의 합성:

상기 기재된 화합물 **107-2** (450 mg, 0.38 mmol) 및 TFA(2 mL)를 DCM (5 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후 및 상온에서 2시간 교반하였다. LC-MS에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합용액을 농축하였고, 잔류물을 플래시(Flash)로 정제하고 동결건조시켜 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (78 mg, 수율: 35.8%).

ESI-MS m/z: 573.2 [M+H]⁺.

실시예 108. 7-((5-클로로-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(7-(메틸-d3)-2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 108)의 합성



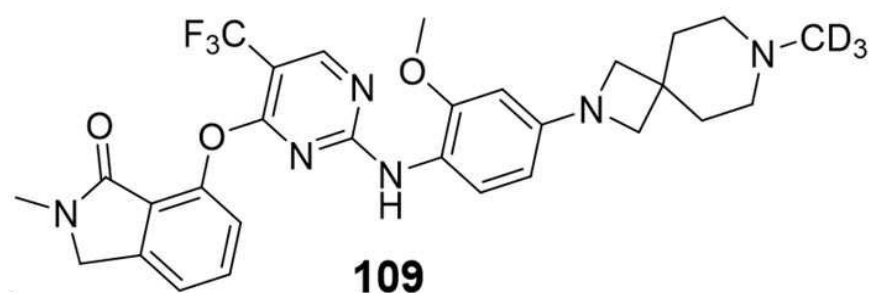


화합물 108 의 합성:

상기 기재된 화합물 **107** (65 mg, 0.114 mmol) 및 K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol)를 DMF (3 mL)에 첨가 후, CD_3I (18 mg, 0.125 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응이 기본적으로 완료된 후, 상기 혼합물을 직접 로딩하고 플래시(Flash)로 정제 후 동결건조시켜 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (23 mg, 수율: 34%).

ESI-MS m/z : 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

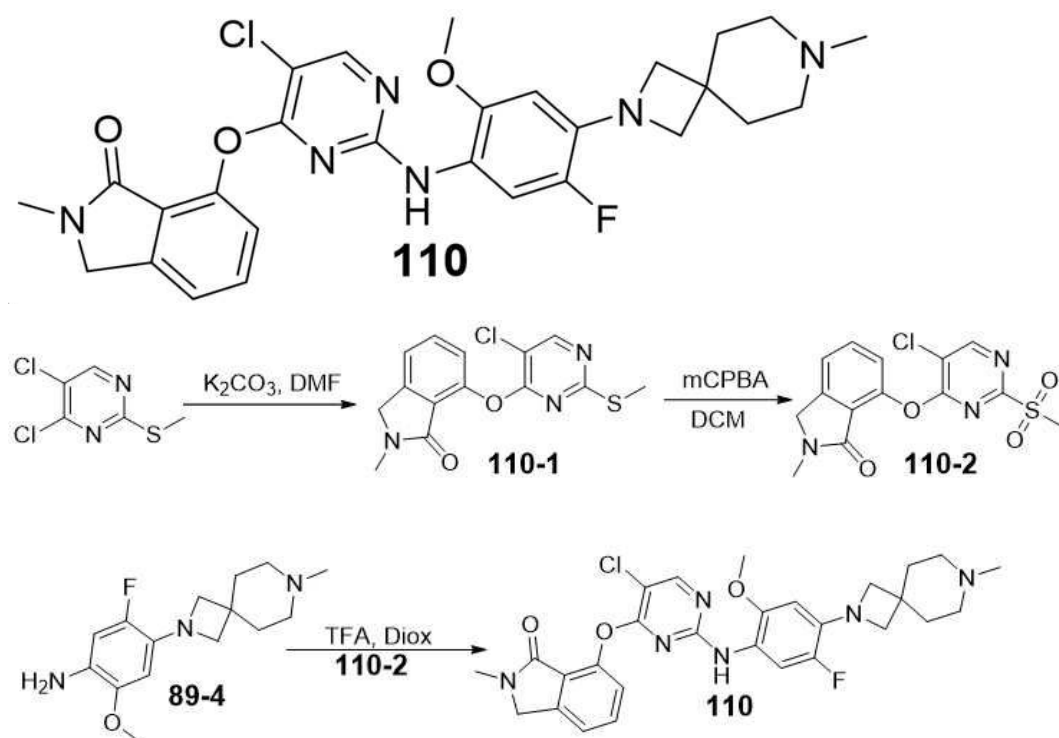
실시예 109. 7-((2-((2-메톡시-4-(7-(메틸-d3)-2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 109) 의 합성



목적 화합물 **109** 는 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 107 및 108 과 유사한 합성 방법들을 참고하여 얻었다.

ESI-MS m/z : 572.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 110. 7-((5-클로로-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(7-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]논-2-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-2-메틸이소인돌린-1-온 (화합물 110) 의 합성



110-1 의 합성:

7-히드록시-2-메틸이소인돌린-1-온 (0.85 g, 5.22 mmol) 및 무수 포타슘 카보네이트 (1.44 g, 10.44 mmol)를 DMF (10 mL)에 첨가 후, 상기 혼합용액을 아르곤으로 퍼징하였다. DMF (5 mL) 내 **4,5-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘** (1.02 g, 5.22 mmol) 수용액을 상온에서 적가하였다. 적가가 완료된 후, 상기 혼합용액을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 상기 시스템을 물로 퀀칭하였다 (30 mL). 상기 혼합용액을 상온에서 30 분 교반 후 여과하였다. 상기 필터 케이크를 물로 세척 후 진공 하에 건조시켜 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (1.42 g, 수율: 84.5%).

ESI-MS m/z: 322.0 [M+H]⁺.

110-2 의 합성:

화합물 **110-1** (1.40 g, 4.35 mmol)를 DCM (30 mL)에 첨가 후, mCPBA (3.5 g, 17.4 mmol)를 얼음조 하에서 소량씩 첨가하였다(added in batches). 상기 혼합용액을 상온에서 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바에 따라 반응의 완료 후, 혼합 용액을 포화 티오황산나트륨 (30 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 15 분 교반한 후 분액을 수행하였다. 상기 수성상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 유기상들을 합한 후, 포화 염화나트륨 용액(50 mL X 2)으로 2 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였고, 상기 여액을 농축 건조하여 흰색 고체의 조 생성물을 얻었다 (1.56 g, 수율: > 100%).

ESI-MS m/z: 354.0 [M+H]⁺.

화합물 110 의 합성:

상기 기재된 화합물 **110-2** (100 mg, 0.283 mmol) 및 화합물 **89-4** (79 mg, 0.283 mmol)를 Diox (5 mL)에 첨가 후, TFA(97 mg, 0.85 mmol) 를 상온에서 첨가하였다. 혼합용액을 아르곤으로 퍼징 후, 90 ° C로 가열하고 20 시간 교반하였다. LC-MS 에 의해 검출되는 바와 같이 소량의 출발 물질이 잔류하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래시로 정제 후 동결건조하여 회백색의 고체 생성물을 얻었다 (32 mg, 수율: 20.4%).

ESI-MS m/z: 553.2 [M+H]⁺.

실시예 111 내지 117. 화합물 111 내지 117 의 합성

표 10 의 목적 화합물 **111 내지 117** 은 다른 출발 물질들을 사용하여 실시예 110 과 유사한 합성 방법을 참고하여 얻었다.

표 10

화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺	화합물	구조식	MS: [M+H] ⁺
111		535.2	112		579.1
113		526.2	114		546.2
115		519.2	116		535.2
117		579.1			

본 발명의 일부 화합물의 핵자기 수소 스펙트럼(nuclear magnetic hydrogen spectra)을 하기 표 11 에 나타내었다:

[0370] 표 11

화합물	NMR (H 스펙트럼)
1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.60 (m, 8H)
19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.57 (m, 8H)
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.60 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 13.0 Hz, 2H)
49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H)
70	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H), 1.51 (d, J = 4.9 Hz, 3H)
89	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.84 (m, 4H).
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)
92	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 6.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.09 (m, 4H)
108	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).
109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.81 (m, 4H)
111	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.84 (t, J = 5.5 Hz, 4H).
113	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (t, J = 5.6 Hz, 4H).

[0371]

실시예 118. FAK 효소에 대한 본 발명의 화합물들의 억제 활성에 대한 분석

DMSO 로 연속 희석한 화합물과 FAK 재조합 단백질을 혼합 후 상온에서 10 분간 방치하였다. 이후, 비오틴-표지된 TK 기질(TK) 및 ATP 를 첨가하였다. 상온에서 40 분간 반응시킨 후 Sa-XL 665 및 Crytate 로 표지된 TK 항체를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1 시간 배양 후, 615 nm 및 665 nm에서 형광 강도를 측정하였다. 665 nm 및 615 nm 에서 형광 강도의 비율을 계산하였다. DMSO 대조군과 비교하여 화합물의 억제율 및 IC₅₀ 을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 12 에 나타내었다.

표 12. FAK 효소에 대한 본 발명의 화합물들의 억제 활성(IC₅₀, nM)

화합물	IC ₅₀	화합물	IC ₅₀	화합물	IC ₅₀	화합물	IC ₅₀	화합물	IC ₅₀
1	A	25	A	49	A	73	A	97	A
2	A	26	A	50	A	74	A	98	A
3	A	27	A	51	B	75	A	99	A
4	A	28	A	52	A	76	A	100	A
5	A	29	A	53	A	77	A	101	A
6	A	30	A	54	B	78	A	102	A
7	A	31	A	55	A	79	A	103	A
8	A	32	A	56	A	80	A	104	A
9	B	33	A	57	A	81	A	105	A
10	A	34	A	58	A	82	A	106	A
11	A	35	C	59	A	83	A	107	A
12	A	36	A	60	C	84	A	108	A
13	A	37	A	61	A	85	B	109	A
14	A	38	B	62	A	86	A	110	A
15	A	39	A	63	B	87	A	111	A
16	B	40	A	64	A	88	B	112	A
17	A	41	B	65	C	89	A	113	A
18	A	42	A	66	A	90	A	114	A
19	A	43	A	67	B	91	A	115	A
20	A	44	A	68	B	92	A	116	A
21	B	45	A	69	B	93	A	117	A
22	A	46	A	70	A	94	A	BI853520	A
23	A	47	A	71	A	95	A	화합물 A	A
24	A	48	A	72	A	96	A	화합물 B	A

A 는 IC₅₀ < 10 nM 를 나타냄

B 는 10 nM ≤ IC₅₀ ≤ 50 nM 를 나타냄

C 는 IC₅₀ > 50 nM 를 나타냄

실시예 119. PC3 세포 증식에 대한 본 발명의 화합물들의 억제 활성에 대한 분석

* 2D 활성 검출: 1,200 개의 PC3 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 밤새 부착 배양 후, 연속적으로 희석된 화합물을 첨가하였다. 첨가 72 시간 후, Cell Titer-Lumi(Beyotime C0068XL)를 첨가하여 세포 내 ATP 함량을 측정하였다. 세포의 성장을 평가하였고, 세포 성장에 대한 이들 화합물의 IC₅₀ 을 계산하였다.

* 3D 활성 검출: PC3 세포를 96-웰 플레이트에 1,200 세포/웰의 농도로 시딩하였고 3D 배양을 수행하였다. 연속 희석된 화합물을 첨가한 지 14 일 후에 세포의 성장을 측정하였다. DMSO 대조군과 비교하여 화합물의 억제 백분율 및 IC₅₀ 을 계산하였다.

본 발명의 화합물들의 PC3 세포에 대한 2D/3D 억제활성 결과를 하기 표 13 에 나타내었다.

[0383] 표 13. PC3 세포에 대한 본 발명의 화합물들의 2D/3D 억제활성(IC₅₀, nM)

화합물	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀	화합물	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀	화합물	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀
1	+	B	41	+	B	81	+	A
2	+	B	42	+	A	82	+	B
3	+	B	43	+	A	83	+	B
4	+	B	44	+	B	84	+	B
5	+	B	45	+	A	85	+	B
6	+	B	46	+	B	86	+	B
7	+	B	47	+	A	87	+	
8	+	B	48	+	B	88	+	B
9	+	B	49	+	A	89	>10000	0.84
10	+	A	50	+	B	90	>10000	0.80(4)*
11	+	B	51	+	B	91	+	A
12	+	A	52	+	A	92	>10000	0.83
13	+	B	53	+	B	93	+	A
14	+	A	54	+	B	94	+	A
15	+	A	55	+	A	95	+	A

[0384]

16	+	B	56	+	B	96	+	A
17	+	B	57	+	A	97	+	A
18	+	B	58	+	B	98	+	A
19	>10000	1.88 (3)*	59	+	B	99	+	A
20	>10000	4.23	60	+	C	100	+	2.22
21	>10000	1.32 (2)*	61	+	B	101	+	4.86
22	+	A	62	+	A	102	+	A
23	+	3.71	63	+	B	103	+	A
24	+	B	64	+	B	104	+	A
25	+	A	65	+	C	105	+	A
26	+	B	66	+	C	106	+	A
27	+	B	67	+	B	107	+	A

28	+	3.34(2)*	68	+	B	108	+	A
29	+	B	69	+	B	109	+	A
30	+	B	70	+	A	110	+	A
31	+	B	71	+	B	111	+	1.78(2)*
32	+	B	72	+	A	112	+	0.66
33	+	B	73	+	B	113	+	1.58
34	+	41.3	74	+	B	114	+	A
35	+	C	75	+	B	115	+	67
36	+	B	76	+	B	116	+	A
37	+	B	77	+	B	117	+	A
38	+	B	78	+	B	BI853520	>10000	6.49(5)*
39	+	B	79	+	A	화합물 A	>10000	10.45
40	+	B	80	+	B	화합물 B	>10000	6.85

[0385] A 는 IC₅₀ < 5 nM 를 나타냄

[0386] B 는 5 nM ≤ IC₅₀ ≤ 50 nM 를 나타냄

[0387] C 는 $IC_{50} > 50$ nM 를 나타냄

[0388] + 는 $IC_{50} > 2000$ nM 를 나타냄

[0389] *로 표시된 값들 중에서 괄호 안은 검출 횟수를 나타내고, IC_{50} 값들은 평균값들이다.

[0390] 상기 표의 데이터에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물들은 PC3 2D 세포들에 대해서는 실질적으로 억제활성이 없으나, PC3 3D 세포들에 대해서는 강한 억제활성을 가짐을 알 수 있다. 더욱이, 일부 화합물은 대조 화합물 BI853520 에 비해 훨씬 더 강한 억제 활성을 나타내었다.

[0391] 실시예 120. 본 발명의 화합물들에 의한 PC3 세포 부착 억제에 대한 분석

[0392] PC3 세포를 8,000 세포/웰의 농도로 첨가하였다. 이들 세포를 혼합물로 처리한 지 4 시간 후에 부착된 세포의 수를 세었다. 이들 화합물의 억제 백분율 및 IC_{50} 을 DMSO 군과 비교하여 계산하였다. 그 결과를 하기 표 14 에 나타내었다.

[0393] 표 14. PC-3 세포 부착에 대한 본 발명의 화합물들의 억제활성(IC_{50} , nM)

화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}
BI853520	10.78	21	8.50	66	7.01	94	2.58	111	1.62
화합물 A	16.84	34	86	89	0.73	100	1.33	112	0.93
화합물 B	12.50	62	2.88	90	1.86	101	2.26	113	3.56
19	4.23	64	3.33	92	3.05	102	3.01	114	2.63

[0394]

[0395] 상기 표의 데이터에서 알 수 있듯이, 본 발명의 일부 화합물의 PC3 세포 부착 억제 활성은 대조물질인 BI853520 에 비해 훨씬 더 우수함을 알 수 있다.

[0396] 실시예 121. 본 발명의 화합물들에 의한 FAK Y397 인산화 억제에 대한 분석

[0397] PC3 세포를 8,000 세포/웰의 농도로 첨가하였다. 이들 세포를 상기 화합물로 처리한 지 3 시간 후에, 세포 내 FAK Y397 부위의 인산화 수준은 FAK Y397 부위의 인산화를 특이적으로 인식하는 항체를 사용하는 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA; enzyme-linked immunosorbent assay)에 의해 검출되었다. 이들 화합물의 억제 백분율 및 IC_{50} 을 DMSO 군과 비교하여 계산하였다.

[0398] 실시예 122. 본 발명의 화합물들의 생체 내(In Vivo) 약동학적 실험

[0399] 7 내지 10 주령의 CD-1 암컷 마우스에 각각 2 mg/kg 및 10 mg/kg의 용량을 정맥주사 및 경구 투여하였다. 투여 전 최소 12 시간 동안 이들 마우스를 금식시켰고, 투여 4 시간 후 음식을 제공했으며, 실험기간 동안 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

[0400] 실험 당일에, 정맥 투여군의 동물에는 해당 화합물을 꼬리 정맥을 통해 10 mL/kg의 투여량으로 단일 주사하여 투여하였고, 경구 투여군의 동물에게는 상응하는 화합물을 10 mL/kg의 투여량으로 단일 위내 주사(intragastric injection)로 투여하였다. 투여 전 동물의 체중을 측정하였고, 체중에 따라 투여량을 계산하였다. 샘플 수집은 투여 후 0.083 시간, 0.167 시간, 0.5 시간, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간 및 24 시간에 수행하였다. 각 시점에서 안와정맥총(orbital venous plexus)을 통해 약 200 μ L의 전혈을 채취하여 고성능 액체 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(LC-MS/MS)를 통한 농도 측정용 혈장을 제조하는 데 사용하였다. 혈장 농도는 Winnolin 약동학 소프트웨어의 비구획 모델을 사용하여 처리하였고, 약동학 매개변수는 선형-대수 사다리꼴 방법을 사용하여 계산하였다. 마우스에서의 PK 특성 평가 결과를 표 15 에 나타내었다.

표 15. 본 발명의 일부 화합물들의 생체 내 약동학적 평가 결과

투여 경로	약동학적 매개변수	화합물 19	화합물 20	화합물 89*	화합물 90*	BI853520
주사 투여 (2 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	3.95	4.99	5.58	5.34	5.03
	T _{1/2} (h)	2.50	3.46	4.41	3.08	3.62
	Cl (mL/min/Kg)	23.79	26.79	16.95	20.53	22.53
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	1400.88	622.19	983.39	811.61	1479.26
구강 투여 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	648	189.67	754.33	634.67	635.67
	T _{max} (h)	4	2	2	4	4
	T _{1/2} (h)	2.98	1.97	5.81	2.82	3.10
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	6689.72	933.77	9400.85	7459.78	7449.81
	F%	95.51	30.02	95.6	91.95	100.72

*주의사항: 화합물 89 및 90 의 주사군은 1 mg/kg의 용량으로 투여하였다.

상기 표의 데이터에서 알 수 있듯이, 화합물 19, 화합물 89 및 화합물 90 은 우수한 경구 생체 이용률과 우수한 경구 흡수 특성을 갖고 있어서, 약물의 효능 향상, 투여 용량의 감소 및 투여 비용 절감 측면에서 큰 의미가 있다.

실시예 123. MiaPaCa-2 모델에서 본 발명의 화합물들의 생체 내(In Vivo) 효능 시험

암컷 BALB/c 누드 마우스(6 주령, 18 내지 22 g)를 Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.(중국)으로부터 제공받고, 격리 및 적응 1 주일 후 사용하였다. 모든 동물은 23±2℃, 상대습도 50±5% 의 방에 보관하였고, 매일 08:00 부터 20:00 까지 인공조명을 제공하였으며, 공기는 시간당 13 회 내지 18 회 교환 되었다. 이들 동물은 표준 실험실 식단과 물을 자유롭게 섭취하도록 허용되었다.

인간 췌장암 Mia PaCa-2 세포를 37° C/5% CO₂ 인큐베이터에서 10% 소 태아 혈청을 함유한 1640 배지에서 통상적 방법으로 배양하였다. 계대배양 후 원하는 양에 도달하면 세포를 수집하였다. 각 누드마우스의 왼쪽 등쪽에 1 X 10⁷ 개의 Mia PaCa-2 세포를 주사하였고, 종양이 100-200 mm³ 으로 성장한 후 투여를 위해 동물을 무작위로 분류하였다. 용매 대조군의 마우스에는 0.5% MC-Tween-80 을 하루 2 회 위내(intragastrically) 투여하였다; 화합물군들의 마우스에는 0.5% MC-Tween-80 현탁액을 1 일 1 회 위내 투여하였다. 매주 화요일과 목요일에 이들 마우스의 종양 부피 및 체중을 측정하였고, 투여 후 제 21 일에 이들 누드 마우스들을 희생시켰다.

화합물들의 종양 성장 억제 능력은 종양 성장 억제율(TGI)에 따라 평가되었다: 종양 성장 억제율(TGI) = 1 - (치료군의 제 28 일 종양 부피 - 치료군의 제 1 일 종양 부피)/(대조군의 제 28 일 투여량 - 대조군의 제 1 일 투여량). 화합물들의 독성은 마우스의 체중에 따라 평가하였다.

이들 군들은 하기와 같다:

1) 용매 대조군; 2) 대조 화합물 BI853520 군; 3) 대조 화합물 B 군; 4) 화합물 19 군; 5) 화합물 89 군; 6) 화합물 90 군; 7) 화합물 111 군.

그 결과는 하기 표 16 에 나타내었다.

표 16. MiaPaCa-2 모델에서 본 발명의 일부 화합물들의 생체 내 효능

군	화합물	투여량	투여 기간	투여 경로	TGI(%)	체중 변화
1	용매 대조군	--	QD (21 일)	PO	--	+18.9%
2	BI853520	25mg/kg	QD (21 일)	PO	73.51%	+6.48%
3	화합물 B	25mg/kg	QD (21 일)	PO	75.24%	+5.05%
4	화합물 19	25mg/kg	QD (21 일)	PO	80.54%	+1.86%
5	화합물 89	25mg/kg	QD (21 일)	PO	91.42%	+1.26%
6	화합물 90	25mg/kg	QD (21 일)	PO	83.72%	+3.67%
7	화합물 111	25mg/kg	QD (21 일)	PO	82.32%	+6.08%

상기에서 설명한 생체 내 실험 결과에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물들은 인간 췌장암 MiaPaCa-2 모델에서 종양 성장에 대해 상당한 억제 효과를 나타냈으며, 또한 대조군 화합물들에 비해 상당한 이점을 가지고 있었다. 또한, 모든 화합물은 독성에 대한 우수한 내성을 나타내었다.

실시예 124. PC-3 모델에서 본 발명의 화합물들의 생체 내 효능 시험

암컷 BALB/c 누드 마우스(6 주령, 18 내지 22 g)를 Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.(중국)으로부터 제공받고, 격리 및 적응 1 주일 후 사용하였다. 모든 동물은 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\pm 5\%$ 의 방에 보관하였고, 매일 08:00 부터 20:00 까지 인공조명을 제공하였으며, 공기는 시간당 13 회 내지 18 회 교환되었다. 이들 동물은 표준 실험실 식단과 물을 자유롭게 섭취하도록 허용되었다.

인간 전립선암 PC3 세포를 $37^{\circ}\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 인큐베이터에서 10% 소 태아 혈청을 함유한 1640 배지에서 통상적 방법으로 배양하였다. 계대배양 후 원하는 양에 도달하면 세포를 수집하였다. 각 누드마우스의 왼쪽 등쪽에 1×10^7 개의 PC3 세포를 주사하였고, 종양이 $100\sim 200\text{ mm}^3$ 으로 성장한 후 투여를 위해 동물을 무작위로 분류하였다. 용매 대조군의 마우스에는 0.5% MC-Tween-80 을 하루 2 회 위내(intragastrically) 투여하였다; 화합물군들의 마우스에는 0.5% MC-Tween-80 현탁액을 1 일 1 회 위내 투여하였다. 매주 화요일과 목요일에 이들 마우스의 종양 부피 및 체중을 측정하였고, 투여 후 제 21 일에 이들 누드 마우스들을 희생시켰다.

화합물들의 종양 성장 억제 능력은 종양 성장 억제율(TGI)에 따라 평가되었다: 종양 성장 억제율(TGI) = $1 - (\text{치료군의 제 28 일 종양 부피} - \text{치료군의 제 1 일 종양 부피}) / (\text{대조군의 제 28 일 투여량} - \text{대조군의 제 1 일 투여량})$. 화합물들의 독성은 마우스의 체중에 따라 평가하였다.

이들 군들은 하기와 같다:

1) 용매 대조군; 2) 대조 화합물 BI853520 군; 3) 화합물 89 군; 4) 화합물 90 군; 5) 화합물 111 군.

그 결과는 하기 표 17 에 나타내었다.

표 17. PC-3 모델에서 본 발명의 일부 화합물들의 생체 내 효능

군	화합물	투여량	투여 기간	투여 경로	TGI(%)	체중 변화
1	용매 대조군	--	QD (21 일)	PO	--	-0.2%
2	BI853520	25mg/kg	QD (21 일)	PO	74.48%	-2.3%
3	화합물 89	25mg/kg	QD (21 일)	PO	88.52%	-1.2%
4	화합물 90	25mg/kg	QD (21 일)	PO	81.65%	-0.5%
5	화합물 111	25mg/kg	QD (21 일)	PO	87.4%	-1.4%

상기에서 설명한 생체내 실험 결과에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물들은 인간 전립선암 PC3 모델에서 종양 성장에 대해 상당한 억제 효과를 나타냈으며, 또한 대조군 화합물에 비해 상당한 이점을 가지고 있었다. 또한, 모든 화합물은 독성에 대한 우수한 내성을 나타내었다.

실시예 125. MC38 모델에서 본 발명의 화합물들의 생체 내 효능 실험

암컷 BALB/c 누드 마우스(6 주령, 18 g 내지 22 g)를 Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.(중

국)으로부터 제공받고, 격리 및 적응 1 주일 후 사용하였다. 모든 동물은 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\pm 5\%$ 의 방에 보관하였고, 매일 08:00 부터 20:00 까지 인공조명을 제공하였으며, 공기는 시간당 13 회 내지 18 회 교환되었다. 이들 동물은 표준 실험실 식단과 물을 자유롭게 섭취하도록 허용되었다.

[0427] 마우스 대장암 MC38 세포를 $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 인큐베이터에서 10% 소 태아 혈청을 함유한 1640 배지에서 통상적 방법으로 배양하였다. 계대배양 후 원하는 양에 도달하면 세포를 수집하였다. BALB/c 마우스의 오른쪽에 1×10^6 개의 MC38 세포를 피하 주사하여 종양을 형성하였다. 종양이 약 100 mm^3 까지 성장한 후, 동물을 용매 대조군, 시험 화합물 단일 약물군, 시험 화합물 + PD-1 및 PD-1 단일약물 (Bio xCELL 에서 구입)의 복합군으로 무작위로 분류하였다. 이후, 투여를 개시하였다. 투여 후 제 3 일, 제 7 일, 제 10 일, 제 14 일, 제 17 일 및 제 21 일에 종양 부피를 캘리퍼로 측정하였다.

[0428] 화합물들의 종양 성장 억제 능력은 종양 성장 억제율(TGI)에 따라 평가되었다: 종양 성장 억제율(TGI) = $1 - (\text{치료군의 제 28 일 종양 부피} - \text{치료군의 제 1 일 종양 부피}) / (\text{대조군의 제 28 일 종양 부피} - \text{대조군의 제 1 일 종양 부피})$. 화합물들의 독성은 마우스의 체중에 따라 평가하였다.

[0429] 이들 군들은 하기와 같다:

[0430] 1) 용매 대조군; 2) 대조 화합물 BI853520 군; 3) PD-1 단일클론 항체군; 4) 화합물 89 군; 5) 화합물 90 군; 6) 화합물 111 군; 7) 대조 화합물 BI853520 + PD-1 단일클론 항체군; 8) 화합물 89 + PD-1 단일클론 항체군; 9) 화합물 90 + PD-1 단일클론 항체군; 10) 화합물 111 + PD-1 단일클론 항체군

[0431] 그 결과는 하기 표 18 에 나타내었다.

[0432] 표 18. MC38 모델에서 본 발명의 일부 화합물들의 생체 내 효능

군	화합물	투여량	투여 기간	투여 경로	TGI(%)	체중 변화
1	용매 대조군	--	QD (21 일)	PO	--	+30.81%
2	BI853520	50mg/kg	QD (21 일)	PO	52.64%	+18.74%
3	PD-1 단일클론 항체	1.5mg/kg	QW (21 일)	IV	65.49%	+20.53%
4	화합물 89	50mg/kg	QD (21 일)	PO	42.58%	+18.47%
5	화합물 90	50mg/kg	QD (21 일)	PO	59.02%	+13.54%
6	화합물 111	50mg/kg	QD (21 일)	PO	47.67%	+21.07%
7	BI853520 + PD-1 단일클론 항체	50mg/kg + 1.5mg/kg	QD (21 일) + QW (21 일)	PO + IV	70.50%	+18.66%
8	화합물 89 + PD-1 단일클론 항체	50mg/kg + 1.5mg/kg	QD (21 일) + QW (21 일)	PO + IV	77.94%	+17.34%
9	화합물 90 + PD-1 단일클론 항체	50mg/kg + 1.5mg/kg	QD (21 일) + QW (21 일)	PO + IV	83.43%	+9.50%
10	화합물 111 + PD-1 단일클론 항체	50mg/kg + 1.5mg/kg	QD (21 일) + QW (21 일)	PO + IV	78.59%	+16.78%

[0433]

[0434] 상기에서 설명한 생체내 실험 결과에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물과 PD-1 단클론 항체의 조합은 마우스 대장암 MC-38 모델에서 종양 성장에 대한 우수한 억제 효과를 나타낸 반면, 상기 모델에 대한 대조군 화합물의 조합 효과는 유의미하지 않았다. 또한, 모든 화합물은 독성에 대한 우수한 내성을 나타내었다.

[0435] 상기에서는 본 발명의 구체적인 실시예들에 대해 설명하였지만, 이들 실시예는 단지 예시일 뿐이며, 본 발명의 원리 및 정신에서 벗어나지 않으면서 이러한 실시예들에 많은 변형 또는 수정이 이루어질 수 있다는 것을 당업

자는 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 보호 범위는 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.