(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0022140
(43) 공개일자 2025년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000505
(22) 출원일자(국제) 2023년06월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068133
(87) 국제공개번호 WO 2023/240189
국제공개일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
63/351,134 2022년06월10일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
콘다케스, 매튜 레오
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
시빌로, 리타 리
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS 억제제로서의 테트라하이드로피리도 3,4-D 피리미딘 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 이 화합물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
브론슨, 조앤 제벳
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
펑크, 브라이언, 에드워드
미국 08543 뉴저지 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

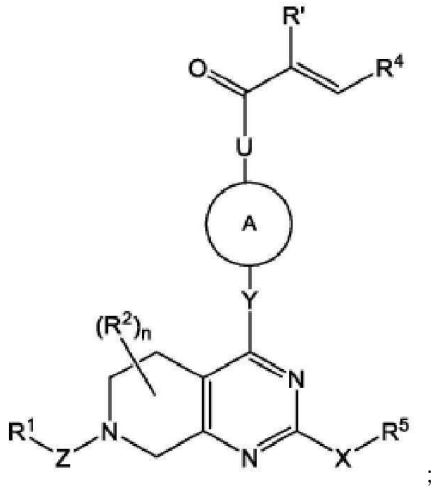
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



;

[식에서,

U는 결합 또는 NH이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

Z는 결합, C(O), 또는 CR^eR^f이고(여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고(여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환됨);

각각의 R^2는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬)$_2$, 하이드록시, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되고;

Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고(여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 10원 질소-함유 단환식 또는 이환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화, 불포화, 또는 부분 불포화 고리 시스템이고(여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노메틸, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환됨);

R'은 할로이고;

R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 방향족 고리이고(여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨);

X는 O 또는 NR^{16}이고(여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로부터 선택되거나(여기서 아릴, 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로환기를 형성하고;

R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택됨].

청구항 2

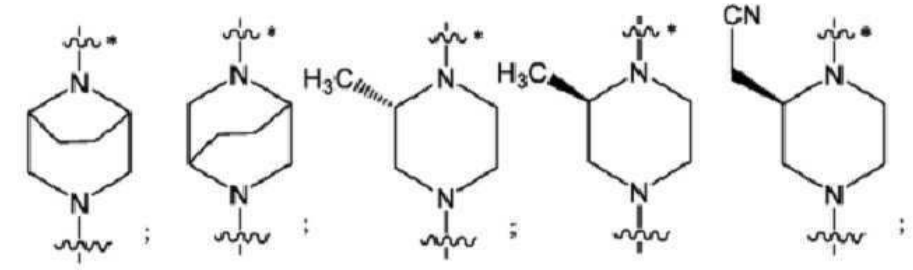
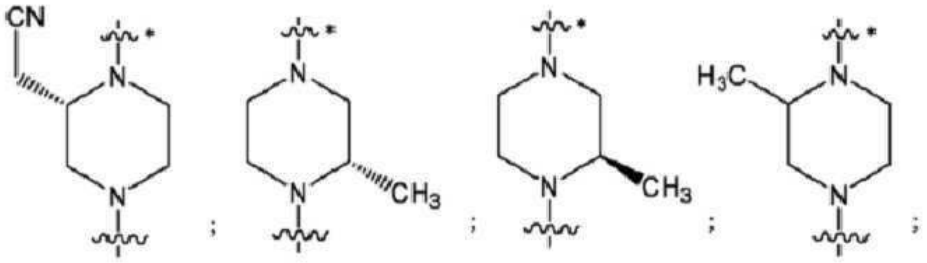
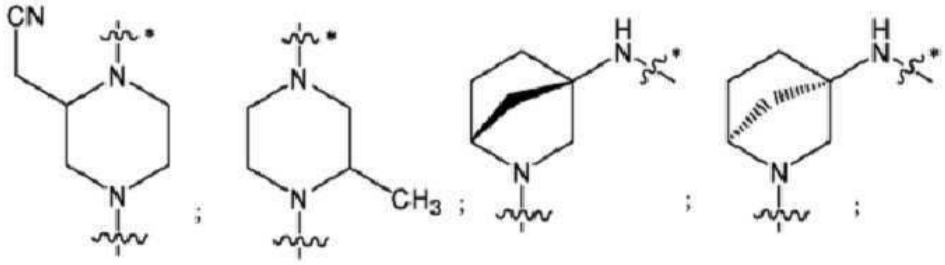
제1항에 있어서, Y는 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

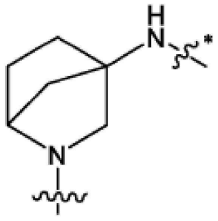
제1항 또는 제2항에 있어서, A는 1 또는 2개의 질소 원자를 임의로 함유하는 4 내지 9원 단환식 또는 이환식 가교 또는 융합 포화 고리 시스템인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는

또는



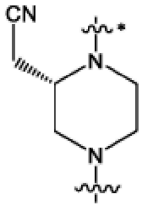
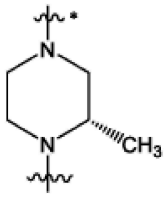
이고;

여기서

~~*~~는 카보닐기에 대한 부착점을 나타내고;

~~~~는 Y에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A-U는  ; 또는  이고; 여기서

~~*~~는 카보닐기에 대한 부착점을 나타내고;

~~~~는 Y에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

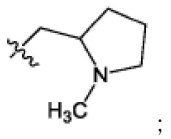
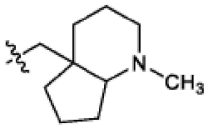
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 메틸 또는 할로로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

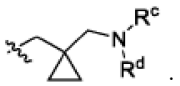
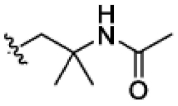
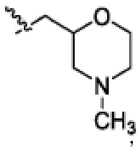
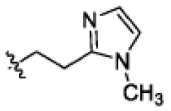
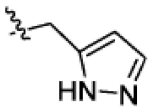
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는


;

;

;

;

;

;

;

; 및

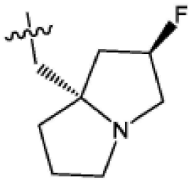
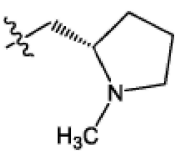
로부터 선택되고;

각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, 여기서 R^6은 3 내지 5원 단환식 고리 시스템, 8 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 또는 10원 삼환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개의 질소 원자를 임의로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로기로 추가로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

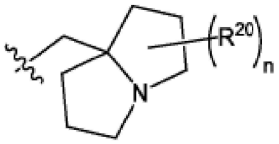
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는

또는

이고;

〰 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는



이고;

여기서 n은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^{20}은 할로이고;

〰 는 X에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

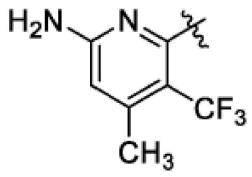
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



이고;

여기서 〰 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_6-C_{10}아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제14항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

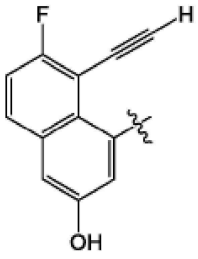
청구항 19

제1항 내지 제14항, 제17항, 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 나프틸이고, 여기서 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되는, 화합물 또는 이의

약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제14항, 및 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



이고;

여기서 는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

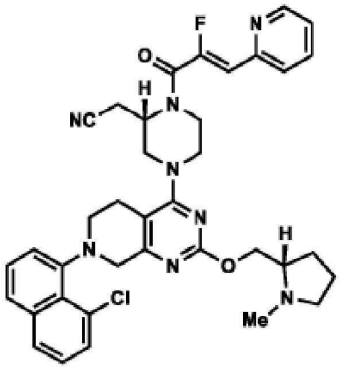
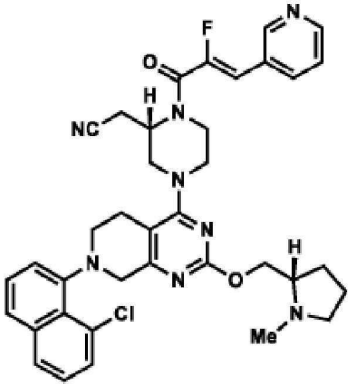
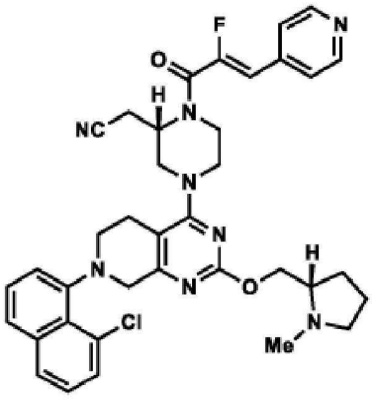
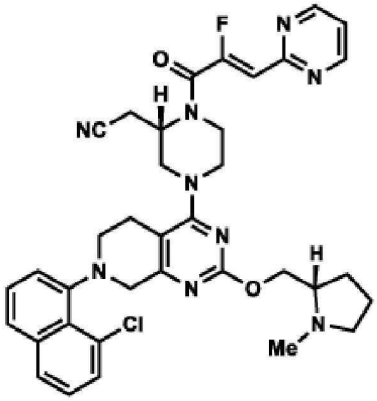
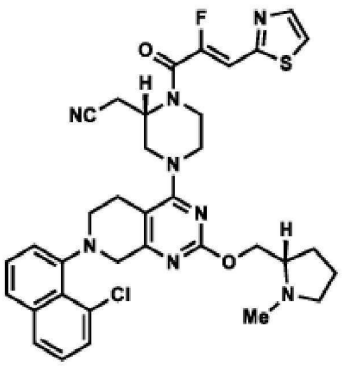
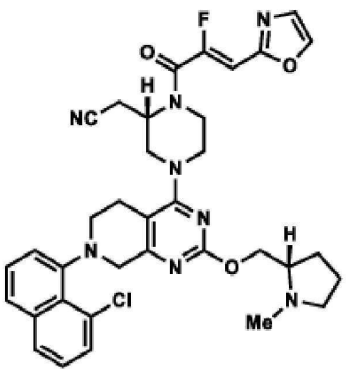
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R'은 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

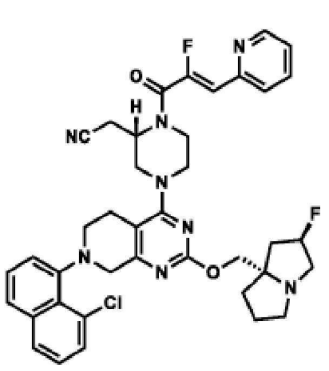
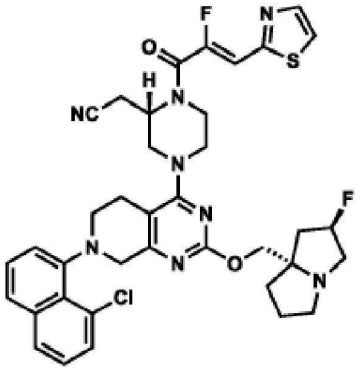
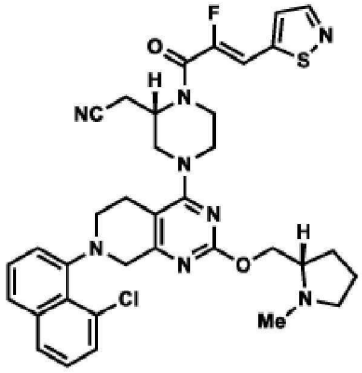
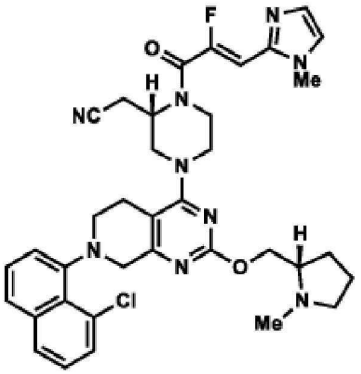
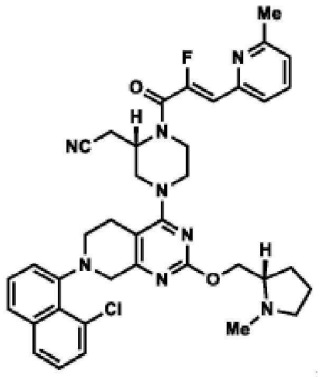
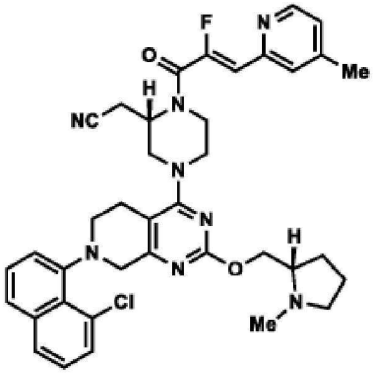
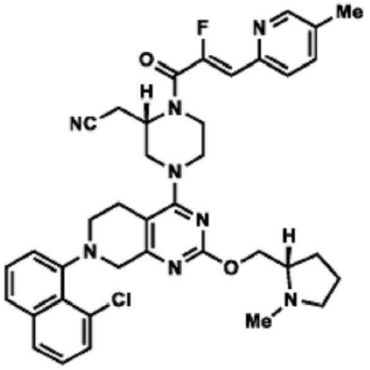
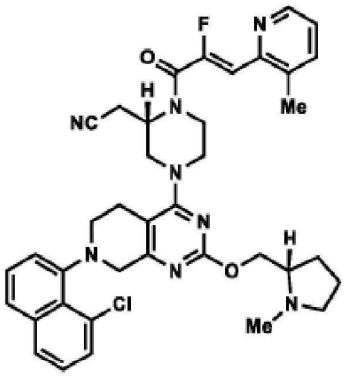
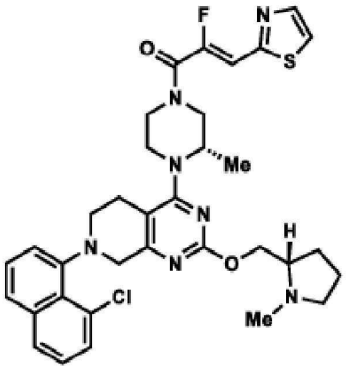
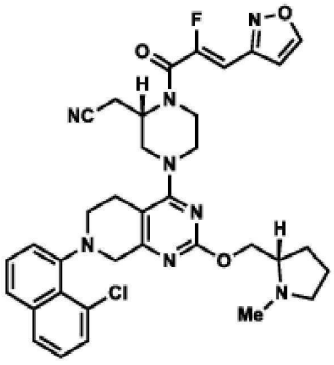
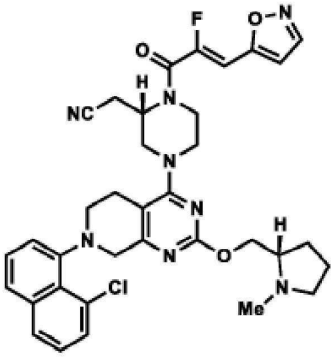
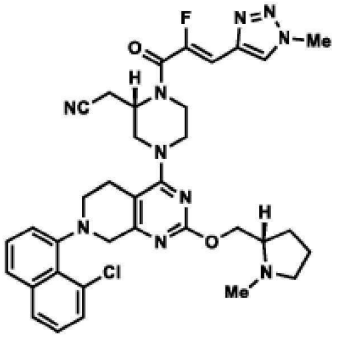
청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R'은 클로로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

다음으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:


;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; 및

.

청구항 24

다음으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-(2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)피페라진-2-일)아세토니트릴; 및

2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투약 형태.

청구항 27

KRAS G12C, G12D, 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

KRAS G12C 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암, 또는 자궁암인, 방법.

청구항 31

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 암은 비소세포폐암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 63/351,134호의 우선권 이익을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 KRAS 억제제를 제공한다. 이 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

배 경 기 술

[0005] KRAS 종양유전자는 다양한 세포 신호전달 과정에 관여하는 GTPase의 RAS 계열의 구성원이다. KRAS 돌연변이는 췌장암의 무려 90%를 포함하여 모든 종양의 최대 30%에 존재하는 기능 획득 돌연변이이다. KRAS는 비활성(GDP-결합 또는 $G12C^{(OFF)}$) 상태와 활성(GTP-결합 또는 $G12C^{(ON)}$) 상태 사이를 순환하는 분자 스위치 역할을 하여, 다수의 티로신 키나제로부터 수신된 상류 세포 신호를 하류 이펙터로 전달하여 세포 증식을 포함한 매우 다양한 과정을 조절한다. KRAS 1차 아미노산 서열의 코돈 12 및 13에서 미스센스 돌연변이를 일으키는 단일 뉴클레오티드 치환은 폐 선암종에서 KRAS 유도 돌연변이의 약 40%를 차지하며, G12C 전환이 가장 일반적인 활성화 돌연변이이다. KRAS G12C 돌연변이는 폐 선암종의 약 13%에서 발생하고 결장직장 선암종의 약 3%에서 발생하며, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 췌장암, 및 자궁암에도 존재한다.

[0006] KRAS를 표적화하기 위한 여러 시도가 실패하기는 했지만, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자와 같은 이펙터를 방해하고 KRAS G12C를 표적화하는 화합물을 포함하여, KRAS 활성을 억제하는 화합물은 매우 바람직하다. KRAS 억제제, 특히 KRAS G12C와 같은 KRAS 돌연변이 활성화 억제제를 개발하려는 관심과 노력이 계속되고 있음은 분명하다.

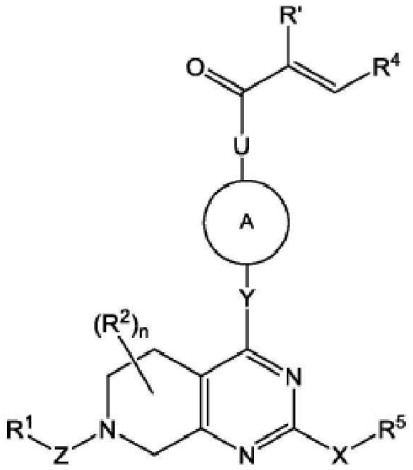
발명의 내용

[0007] 본 발명은, 다른 KRAS G12C 억제제와 달리, 본 발명의 화합물이 KRAS G12C 단백질의 활성 $KRAS\ G12C^{(ON)}$ 형태를

표적화한다는 발견에 부분적으로 기초한다. KRAS G12C의 $G12C^{ON}$ 형태를 억제함으로써, 청구된 화합물은 KRAS G12C 억제에 대한 암의 내성을 감소시키고/시키거나 임상에서 증가된 효력을 나타낼 것으로 예상된다. 이론에 구애됨이 없이, KRAS G12C의 $G12C^{ON}$ 형태에 대한 억제는 화학식 I의 테트라하이드로피리도피리미딘 고리의 4번 위치에 있는 치환기의 결과일 수 있다.

[0008] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물:

[0009] [화학식 I]

[0010] 

;

[0011] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식에서

[0012] U는 결합 또는 NH이고;

[0013] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0014] Z는 결합, C(O), 또는 CR^eR^f이고(여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

[0015] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고(여기서 아릴 및 헤테로아릴은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환됨);

[0016] 각각의 R^2는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_3알킬), $-C(O)N(C_1$-C_3알킬)$_2$, 하이드록시, 및 옥소로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] Y는 결합, O, $NR^g(CR^eR^f)_m$, NR^f, 또는 CR^eR^f이고(여기서 m은 1, 2, 또는 3이고, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

[0018] A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 10원 질소-함유 단환식 또는 이환식 가교, 융합, 또는 스피로환식 포화, 불포화, 또는 부분 불포화 고리 시스템이고(여기서 고리 시스템은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 시아노, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환됨);

[0019] R'은 할로이고;

[0020] R^4는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원 방향족 고리이고(여기서 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 시아노, 시아노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨);

[0021] X는 O 또는 NR^{16}이고(여기서 R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3알킬임);

[0022] R^5는 수소, C_1-C_6알콕시C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, 아릴, 아릴C_1-C_6알킬, 카복시C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬, 디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬, 할로C_1-C_6알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬, 하이드록시C_1-C_6알킬, NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬), $NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬로부터 선택되거나(여기서 아릴, 아릴$C_1$-$C_6$알킬의 아릴 부분, C_3-C_6시클로알킬, C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬의 시클로알킬 부분, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_1-C_6알킬의 헤테로아릴 부분, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_6알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, (C_1-C_6알킬)아미노, (C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 카복시, 시아노, 디(C_1-C_6알킬)아미노, 디(C_1-C_6알킬)아미노C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 헤테로시클릴, 헤테로시클릴C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, 할로, 및 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 추가로 임의로 치환됨); 또는

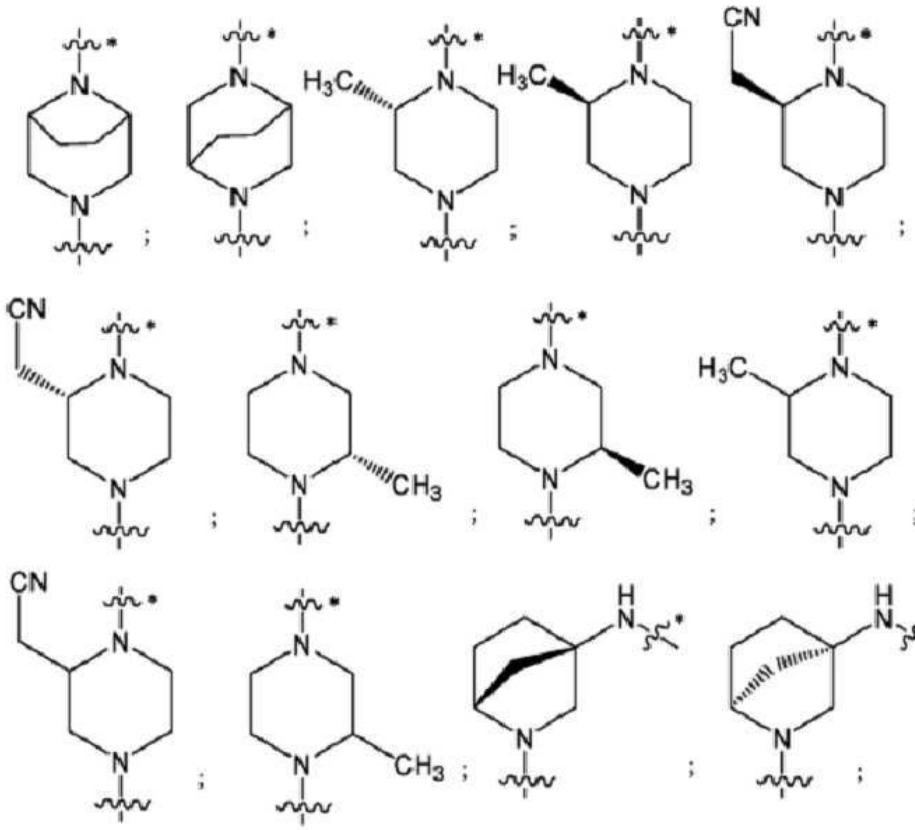
[0023] R^5 및 R^{16}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시알킬, C_1-C_3알킬, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의로 치환된 헤테로환기를 형성하고;

[0024] R^a 및 R^b 중 하나는 수소 및 C_1-C_3알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 수소, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시카보닐, C_1-C_3알킬카보닐, 아릴C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, 및 C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬로부터 선택된다.

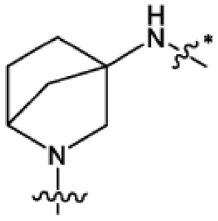
[0025] 일부 양태에서, Y는 결합이다.

[0026] 일부 양태에서, A는 1 또는 2개의 질소 원자를 임의로 함유하는 4 내지 9원 단환식 또는 이환식 가교 또는 융합 포화 고리 시스템이다.

[0027] 일부 양태에서, A-U는



[0028] 또는

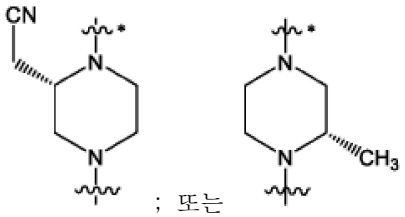


이고;

[0029] 여기서

[0030] * 는 카보닐기에 대한 부착점을 나타내고;

[0031] 는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.



[0032] 일부 양태에서, A-U는 ; 또는 이고; 여기서

[0033] * 는 카보닐기에 대한 부착점을 나타내고;

[0034] 는 Y에 대한 부착점을 나타낸다.

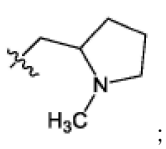
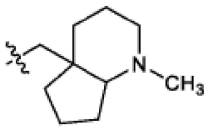
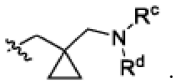
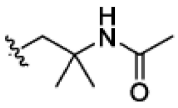
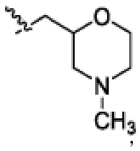
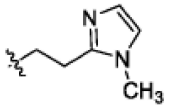
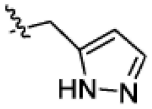
[0035] 일부 양태에서, n은 0이다.

[0036] 일부 양태에서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 C_2-C_4알케닐, C_1-C_3알킬, 할로, 할로C_1-C_3알콕시, 할로C_1-C_3알킬, 니트로, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0037] 일부 양태에서, R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 메틸 또는 할로로 임의로 치환된다.

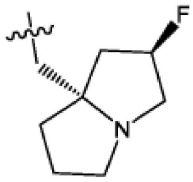
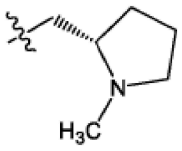
[0038] 일부 양태에서, X는 O이다.

[0039] 일부 양태에서, R^5는

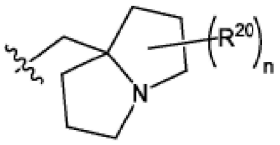
[0040]  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; 및  로부터 선택되고;

[0041] 각각의 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_1-C_3알킬, 벤질, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 하이드록시C_1-C_3알킬, 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0042] 일부 양태에서, R^5는 -(C_1-C_3알킬)-R^6이고, 여기서 R^6은 3 내지 5원 단환식 고리 시스템, 8 또는 9원 이환식 융합 포화 고리 시스템, 또는 10원 삼환식 포화 고리 시스템이고, 각각의 고리 시스템은 1개의 질소 원자를 임의로 함유하고, 각각의 고리 시스템은 C_1-C_3알킬, 할로, 및 (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환되고; (4 내지 6원 헤테로시클릴)C_1-C_3알킬의 헤테로시클릴 부분은 할로기로 추가로 임의로 치환된다.

[0043] 일부 양태에서, R^5는  또는  이고;

[0044] 여기서 는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0045] 일부 양태에서, R^5는  이고; 여기서

[0046] n은 0, 1, 또는 2이고;

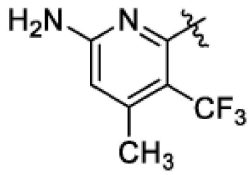
[0047] 각각의 R^{20}은 할로이고;

[0048]  는 X에 대한 부착점을 나타낸다.

[0049] 일부 양태에서, Z는 결합이다.

[0050] 일부 양태에서, R^1은 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 함유하는 단환식 헤테로아릴 고리이고, 여기서 고리는 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0051] 일부 양태에서, R^1은



[0052] 이고;

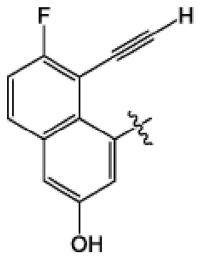
[0053] 여기서  는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0054] 일부 양태에서, R^1은 C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, 아미노, 아미노C_1-C_3알킬, 시아노, C_3-C_4 시클로알킬, 할로, 할로C_1-C_3알킬, 하이드록시, 및 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_6-C_{10}아릴이다.

[0055] 일부 양태에서, R^1은 C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 치환된 나프틸이다.

[0056] 일부 양태에서, R^1은 나프틸이고, 여기서 나프틸은 C_2-C_4알키닐, 할로, 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환된다.

[0057] 일부 양태에서, R^1은



[0058] 이고;

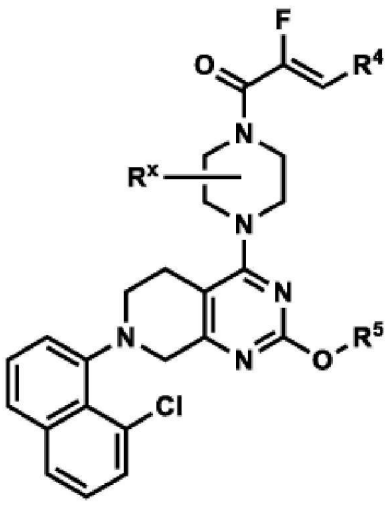
[0059] 여기서  는 모 분자 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다.

[0060] 일부 양태에서, R'은 플루오로이다.

[0061] 일부 양태에서, R'은 클로로이다.

[0062] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물:

[0063] [화학식 Ia]

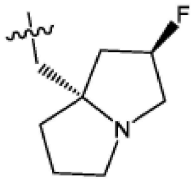
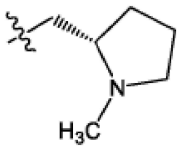


[0064] ;

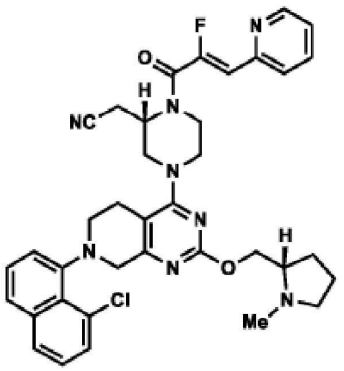
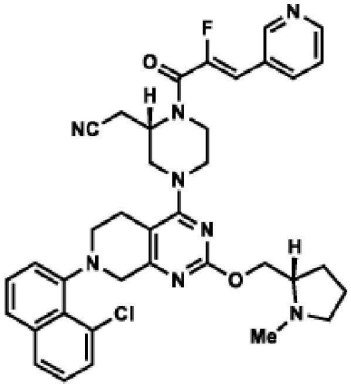
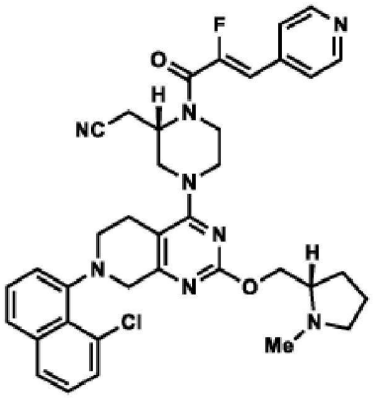
[0065] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식에서

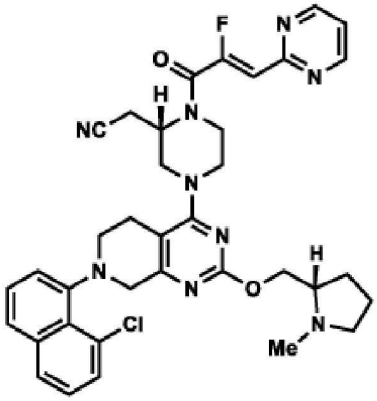
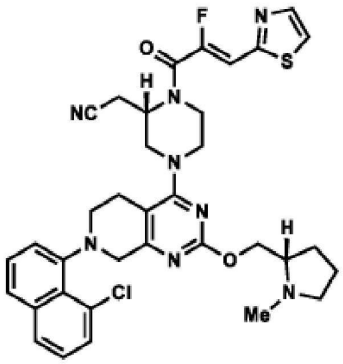
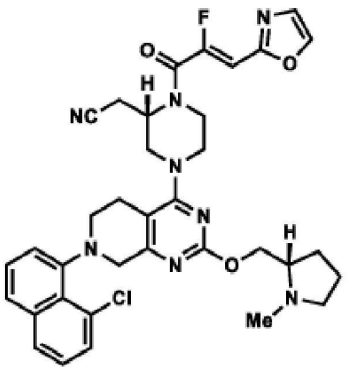
[0066] R^x는 $-CH_2CN$ 및 메틸로부터 선택되고;

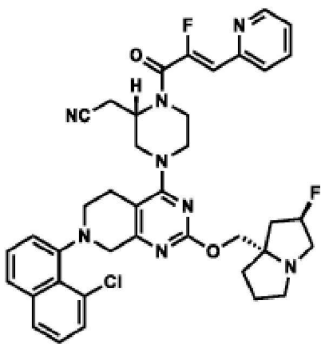
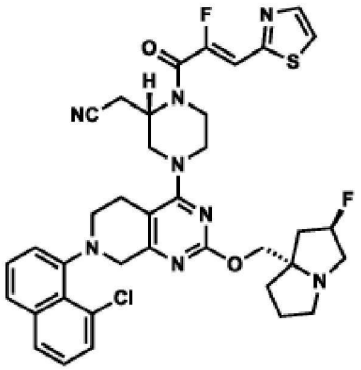
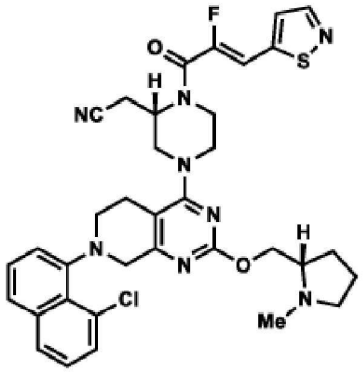
[0067] R^4는 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 각각의 고리는 메틸 또는 할로로 임의로 치환되고;

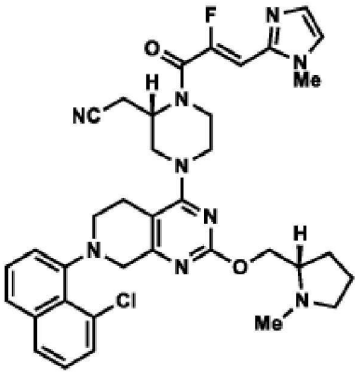
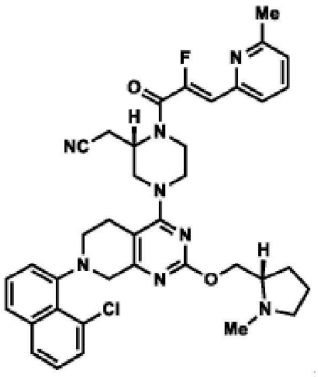
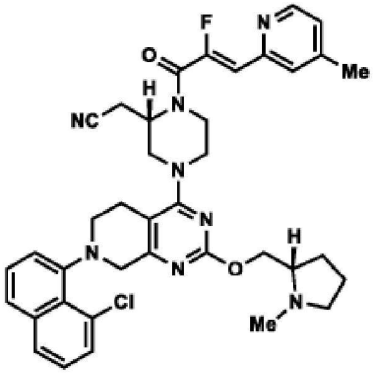
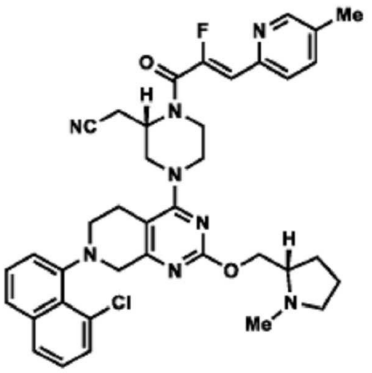
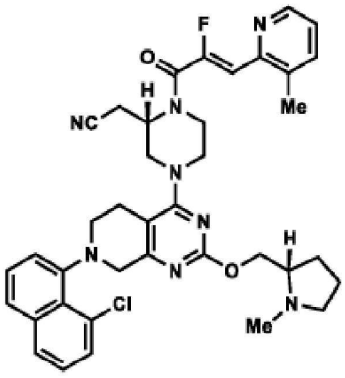
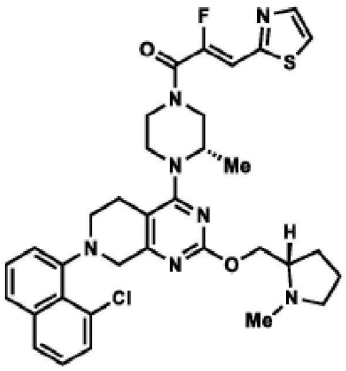
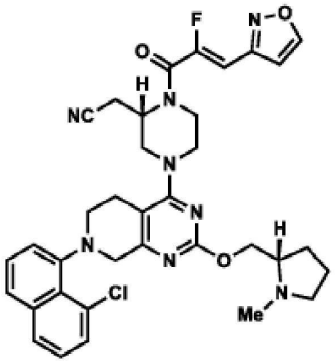
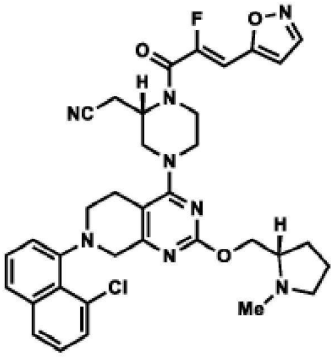
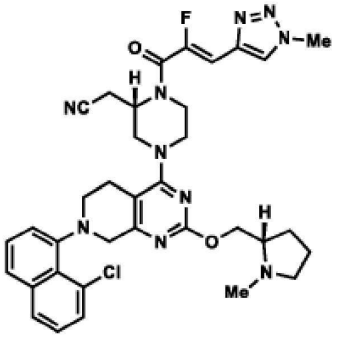
[0068] R^5는  또는  이다.

[0069] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 화합물:

[0070]  ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;


;

;

;

;

;

;

;

; 및

;

[0071] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0072] 일부 양태에서, 본 발명은 다음으로부터 선택되는 화합물:

[0073] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0074] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0075] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0076] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0077] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0078] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0079] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡

시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0080] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0081] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-(2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0082] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0083] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0084] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0085] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0086] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0087] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온;

[0088] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0089] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)피페라진-2-일)아세토니트릴; 및

[0090] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;

[0091] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0092] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물의 회전장애이성질체를 제공한다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0093] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0094] 일부 양태에서, 본 발명은 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 경구 투약 형태를 제공한다.

[0095] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C, G12D, 및/또는 G12V 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0096] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C 돌연변이를 발현하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0097] 일부 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C 억제에 민감한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0098] 일부 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 폐암, 결장직장암, 췌

장암, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 난소암, 위암, 또는 자궁암인, 방법을 제공한다.

[0099] 일부 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 임의의 양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 암은 비소세포폐암인, 방법을 제공한다.

[0100] 방법의 일부 양태에서, 화합물은 상기 임의의 양태의 화합물의 회전장애이성질체이다. 특정 양태에서, 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 안정한 회전장애이성질체이다.

[0101] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 KRAS G12C 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물의 치료 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일 양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다.

[0102] 일부 양태에서, 본 발명은 시험관내 또는 생체내 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물의 치료 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0103] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C의 억제에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0104] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.

[0105] 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 암은 폐암이다. 일부 양태에서, 암은 비소세포폐암이다.

[0106] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C 활성 억제용 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0107] 다른 양태에서, 본 발명은 KRAS G12C-관련 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108] 달리 명시되지 않는 한, 충족되지 않는 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖고 있는 것으로 가정한다.

[0109] 단수 형태는 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0110] 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"이라는 용어는 논리합(즉, 및/또는)이고, 용어 "둘 중 하나", "아닌 한", "대안적으로", 및 이와 유사한 효과를 가진 단어와 함께 나타내는 등 명시적으로 나타내지 않는 한, 배타적 논리합을 나타내지 않는다.

[0111] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 적어도 하나의 화합물, 또는 화합물의 적어도 하나의 염, 또는 이들의 조합을 의미한다. 예를 들어, "화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 2종의 화합물, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 약학적으로 허용되는 염, 및 화학식 I의 화합물의 2종 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0112] 본원에서 사용되는 용어 "C_2-C_4알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자와 하나의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알콕시카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알콕시기를 지

칭한다.

[0116] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0117] 본원에서 사용되는 용어 "C_1-C_3알킬카보닐"은 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "C_2-C_4알키닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자와 하나의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "아미노C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노기를 지칭한다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 페닐기를 지칭하거나, 고리 중 하나 또는 둘 모두가 페닐기인 이환식 융합 고리 시스템을 지칭한다. 이환식 융합 고리 시스템은 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 탄소환 고리에 융합된 페닐기로 구성된다. 본 발명의 아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착될 수 있다. 아릴기의 대표적인 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "카복시"는 $-CO_2H$를 지칭한다.

[0124] 본원에서 사용되는 용어 "카복시C_1-C_6알킬"은 1, 2, 또는 3개의 카복시기로 치환된 C_1-C_6알킬기를 지칭한다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0126] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_4시클로알킬"은 3 또는 4개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 단환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0127] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_6시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 단환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0128] 본원에서 사용되는 용어 "C_3-C_6시클로알킬C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C_3-C_6시클로알킬을 지칭한다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "디(C_1-C_6알킬)아미노"는 $-NR^zR^{z'}$(여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬기임)를 지칭한다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어 "디(C_1-C_3알킬)아미노C_2-C_6알킬"은 $-(C_2$-C_6알킬)$NR^zR^{z'}$(여기서 R^z 및 $R^{z'}$는 동일하거나 상이한 C_1-C_6알킬기임)를 지칭한다.

[0131] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.

[0132] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_3알콕시"는 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알콕시기를 지칭한다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_3알킬"은 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_3알킬기를 지칭한다.

[0134] 본원에서 사용되는 용어 "할로C_1-C_6알킬"은 1 내지 6개의 할로겐 원자로 치환된 C_1-C_6알킬기를 지칭한다.

[0135] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 N, O, 및 S로부터 선택되고 나머지 원자는 탄소인 방향족 5 또는 6원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 고리에 헤테로아릴 고리가 융합된 이환식

시스템; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 추가 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 고리에 이환식 시스템이 융합된 삼환식 시스템을 포함한다. 헤테로아릴기는 기 내의 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 헤테로아릴기의 대표적인 예는 알록사진, 벤조[1,2-*d*:4,5-*d*']비스티아졸, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 퓨린, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노피리디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 및 트리아지닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0136] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로아릴기를 지칭한다.

[0137] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12원 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 헤테로시클릴 고리가 1, 2, 또는 3개의 4 내지 6원 방향족 또는 비방향족 탄소환 고리 또는 단환식 헤테로시클릴기에 융합된 기를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 스피로 탄소를 통해 헤테로시클릴기에 부착된 하나 이상의 스피로환기로 추가로 치환된 전술한 바와 같은 단환식 또는 다환식 헤테로시클릴기를 포함한다. 헤테로시클릴기의 예는 디하이드로-1'H,3'H,5'H-디스피로[시클로프로판-1,2'-피롤리진-6',1''-시클로프로판], 헥사하이드로-2H-1,4-디옥사-2a1-아자시클로펜타[cd]펜탈레닐, 헥사하이드로피롤리지닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌리지닐, 옥타하이드로퀴놀리지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 티오모르폴리닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클릴C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헤테로시클릴기를 지칭한다.

[0139] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0140] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시C_1-C_3알킬"은 C_1-C_3알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "NR^aR^b-C(O)"는 카보닐기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6알킬"은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b-C(O)- 기를 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용되는 용어 "$NR^aR^b$$C_1$-$C_6$알킬은 C_1-C_6알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 NR^aR^b 기를 지칭한다.

[0145] 본원에서 사용되는 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0147] 본 발명은 본 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자번호는 같지만 질량수가 다른 원자를 포함한다. 제한 없이 일반적인 예를 들면, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상적인 기술에 의해, 또는 달리 이용된 비표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 본원에 기술된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 생물학적 활성 측정에서의 표준물질 및 시약과 같은 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변경할 수 있는 잠재력을 가질 수 있다.

[0148] 본원에 기술된 요지의 추가 양태는 리간드 결합 분석법의 개발 또는 생체내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배열의 모니터링을 위한 방사성 표지 리간드로서의 개시된 화합물의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 방사성 동위원소를 사용하여 제조될 수 있으며, 생성된 방사성 표지 화합물은 결합 분석법 개발 또는 대사 연구에 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적을 위해, 본원에 기술된 화합물은

당업자에게 알려진 방법을 사용하여 촉매적 삼중수소화를 통해 방사성 표지 형태로 전환될 수 있다.

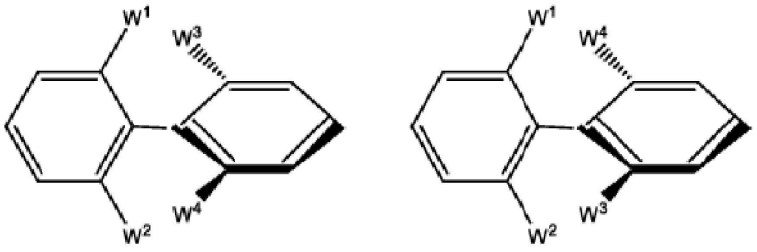
[0149] 본 발명의 특정 화합물은 입체이성질체로서 존재한다. 입체화학이 지정되지 않은 경우, 본 발명은 KRAS G12C 억제 능력을 가지고 있는 모든 입체화학 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 포함하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물 제조 후의 분리, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물로의 변환 후의 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에서의 거울상이성질체의 직접적인 분리에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업계에 알려진 기술에 의해 제조되고 분할될 수 있다.

[0150] 본 발명의 특정 화합물은 회전장애이성질체로서 존재한다. 용어 "회전장애이성질체"는 분자의 다른 부분과의 입체적 상호작용의 결과로 분자의 단일 결합을 중심으로 한 회전이 방지되거나 크게 느려지고 단일 결합의 양 말단의 치환기가 비대칭적(즉, 비대칭 탄소 중심 또는 입체중심의 필요 없이 광학 활성이 발생)일 때 일어나는 입체형태적 입체이성질체를 지칭한다. 단일 결합을 중심으로 한 회전 장벽이 충분히 높고 입체형태 간의 상호전환이 충분히 느린 경우, 이성질체 종의 분리 및 단리가 허용될 수 있다. 회전장애이성질체는 단일 비대칭 원자를 갖지 않는 거울상이성질체(또는 에피머)이다.

[0151] 실온에서 적어도 1주일 동안 회전장애이성질체가 거의 또는 전혀 상호전환되지 않을 만큼 상호전환에 대한 장벽이 충분히 높은 경우, 회전장애이성질체는 안정한 것으로 간주될 수 있다. 일부 양태에서, 회전장애이성질체는 실온에서 적어도 1년 동안 상호전환이 거의 또는 전혀 일어나지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 회전장애이성질체 화합물이 실질적으로 순수한 형태(일반적으로 고체 상태)인 경우 실온에서 1주일 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 실온(약 25℃)에서 1년 동안 그 반대 회전장애이성질체로의 상호전환이 약 5% 초과로는 진행되지 않는다. 일부 양태에서, 본 발명의 회전장애이성질체 화합물은 0℃에서 적어도 1주일 동안 유지된 수성 약학적 제형에서 약 5% 이하의 상호전환이 진행될 정도로 충분히 안정적이다. 본 발명의 화학물질, 약학적 조성물, 및 방법은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 에피머 혼합물, 광학적으로 순수한 형태의 단일 회전장애이성질체, 및 중간 혼합물을 포함한 모든 이러한 가능한 회전장애이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

[0152] 회전장애이성질체의 열 라세미화에 대한 에너지 장벽은 키랄 축을 형성하는 하나 이상의 결합의 자유 회전에 대한 입체 장애에 의해 결정될 수 있다. 특정 바이아릴 화합물은 C2 대칭성이 결여된 고리간 결합을 중심으로 한 회전이 제한된 회전장애이성질 현상을 나타낸다. 이성질체화(거울상이성질체화)에 대한 자유 에너지 장벽은 회전에 대한 고리간 결합 안정성의 척도이다. 광학적 여기 및 열적 여기는 전자적 인자 및 입체적 인자에 따라 이러한 이성질체의 라세미화를 촉진할 수 있다.

[0153] 오르토-치환된 바이아릴 화합물은 이러한 유형의 입체형태적 회전 이성질 현상을 나타낼 수 있다. 이러한 바이아릴은, 아릴 고리 사이의 sp^2-sp^2 탄소-탄소 고리간 결합이 회전을 방지할 만큼 충분히 높은 에너지 장벽을 가지며 치환기 $W^1 \neq W^2$ 및 $W^3 \neq W^4$가 분자를 비대칭으로 만드는 거울상이성질체적, 키랄 회전장애이성질체이다.

[0154] 

[0155] W^1:W^3, W^1:W^4, 및/또는 W^2:W^4, W^2:W^3 사이의 입체 상호작용은 평면 형태를 에너지 최대로 만들 만큼 충분히 크다. 이에 따라 2개의 비평면, 축방향 키랄 거울상이성질체는 서로 단리되어 독립적으로 존재할 수 있을 정도로 이들의 상호전환이 느릴 때 회전장애이성질체로서 존재한다. 위에 나타낸 그림에서 굵은선 및 파선은 회전 에너지 장벽으로 인해 입체적으로 제한되는 모이어티, 또는 분자의 부분을 나타낸다. 굵게 표시한 모이어티는 페이지 평면 위에 직각으로 존재하고, 파선으로 표시한 모이어티는 페이지 평면 아래에 직각으로 존재한다. 분자의 '평평한' 부분(도시된 2개의 바이아릴 각각에서 왼쪽 고리)은 페이지 평면에 있다.

[0156] 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하면서 임의의 원치 않는 독성학적 효과를 나타내지 않는 염을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)] 참조). 염은 본원에 기술된 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 얻을 수 있거나, 또는 화합물의 유리 염기 기능을 적합한 산과 반응시키거나 화합물의 산성기를 적합한 염기와 반응시켜 개별적으로 얻을 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무독성 무기산으로부터 유래된 것들, 및 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속으로부터 유래된 것들, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 무독성 유기 아민으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0157] *약학적 조성물*

[0158] 다른 양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된, 본 발명 내에 기술된 하나의 화합물 또는 화합물의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 본원에 기술된 바와 같이 병용 요법으로, 즉 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 투여)에 적합하다. 투여 경로에 따라 활성 화합물은 산의 작용 및 화합물을 불활성화시킬 수 있는 다른 자연 조건으로부터 화합물을 보호하는 재료로 코팅될 수 있다.

[0160] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물에 대한 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[0161] 멸균 주사 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분의 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 활성 화합물을 필요한 양으로 혼입한 후, 멸균 정밀여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 일부 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 필요한 성분의 분말을 생성하는 감압 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.

[0162] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 및 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0163] 약학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 상용성이 없는 경우를 제외하고, 본 발명의 약학적 조성물에서 이들의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0164] 치료 조성물은 일반적으로 제조 및 보관 조건하에서 멸균 상태이고 안정적이어야 한다. 조성물은 용액으로 제형화되거나 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 맞춤 구조의 액체로 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 만니톨, 소르비톨과 같은 다가알코올, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 주사용 조성물의 장시간 흡수를 일으킬 수 있다.

[0165] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 국소, 표피, 또는 점막 투여 경로와 같은 장관내 경로를 통해, 예를 들어 비강내, 경구, 질내, 직장내, 설하, 또는 국소 투여될 수 있다.

[0166] 본원에서 고려되는 임의의 약학적 조성물은 예를 들어 임의의 허용가능한 적합한 경구 제제를 통해 경구 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액상 캡슐, 시럽, 및 엘릭서를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 경구 투여용 약학적 조성물은 경구 투여용 약학적 조성물을 제조하기 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 맛이 적합한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 감미제, 착향제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 하나의 제제를 함유할 수 있다.

[0167] 정제는 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 정제의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 무독성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0168] 수성 현탁액은 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 하나의 부형제(예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔트 검, 및 아카시아 검과 같은 현탁제; 예를 들어 자연발생적 포스파티드(예: 레시틴)와 같은 분산제 또는 습윤제; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은, 알킬렌옥사이드와 지방산의 축합 생성물; 예를 들어 헵타데카틸렌옥시세타놀과 같은, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물; 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물; 및 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와 같은, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물을 포함하나 이에 한정되지 않음)와 혼합하여 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트와 같은 적어도 하나의 보존제; 적어도 하나의 착색제; 적어도 하나의 착향제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파탐을 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 감미제를 함유할 수 있다.

[0169] 예를 들어, 유성 현탁액은 예를 들어 아라키스 오일, 참깨 오일, 및 코코넛 오일과 같은 식물성 오일; 또는 예를 들어 액상 파라핀과 같은 미네랄 오일에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 현탁시켜 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올과 같은 적어도 하나의 증점제를 함유할 수 있다. 맛이 적합한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 본원에 이미 기술된 감미제 중 적어도 하나, 및/또는 적어도 하나의 착향제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은 예를 들어 부틸화 하이드록시아니솔 및 알파-토코페롤과 같은 항산화제를 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0170] 분산성 분말 및 과립은 예를 들어 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 적어도 하나의 염을 적어도 하나의 분산제 및/또는 습윤제, 적어도 하나의 현탁제, 및/또는 적어도 하나의 보존제와 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁제는 위에 이미 설명되어 있다. 예시적인 보존제는 예를 들어 항산화제(예: 아스코르브산)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은 예를 들어 감미제, 착향제, 및 착색제를 포함하되 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 부형제를 함유할 수도 있다.

[0171] 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머를 사용할 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허받았거나, 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)] 참조.

[0172] 치료 조성물은 당업계에 알려진 의료 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 양태에서 본 발명의 치료 조성물은 미국 특허번호 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824, 또는 4,596,556에 개시된 장치와 같은 무바늘 피하 주사 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 유용한 잘 알려진 임플란트 및 모듈의 예는 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식형 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허번호 4,487,603; 피부를 통해 약물을 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 주입 펌프를 개시하는 미국 특허번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유량 이식형 주입 장치를 개시하는 미국 특허번호 4,447,224; 다중 챔버 구획을 갖춘 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허번호 4,439,196; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허번호 4,475,196을 포

함한다. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 그 외 많은 이러한 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈이 당업자에게 알려져 있다.

[0173] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 비경구적으로, 즉 주사(정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및/또는 주입을 제한 없이 포함함)를 통해 투여될 수 있다.

[0174] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로, 즉 젤라틴 캡슐, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 액상 캡슐을 통해 투여될 수 있다.

[0175] *KRAS 억제제의 사용/치료 방법*

[0176] 본원에 기술된 치료제의 투여는 치료제의 치료 유효량 투여를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 본원에 기술된 KRAS 억제제를 포함하는 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 병태를 치료하기 위한 치료제의 양을 제한 없이 나타낸다. 그 양은 감지가능한 치료적 또는 완화적 효과를 나타내기에 충분한 양이다. 이러한 효과는 예를 들어 본원에 나열된 병태의 치료를 제한 없이 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강 상태, 치료되는 병태의 성격과 정도, 치료 의사의 권장 사항, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다.

[0177] 본원에 기술된 화합물 투여의 경우, 투여량은 숙주 체중을 기준으로 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 0.01 내지 40 mg/kg이다. 예시적인 치료 요법은 1일 1회, 주 2회, 주 3회, 매주, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 1개월에 1회, 3개월에 1회, 또는 3~6개월에 1회의 투여를 수반한다.

[0178] 개시된 화합물은 부착 비의존성 세포 성장을 강력히 억제하므로 종양 전이를 억제할 가능성이 있다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 종양 전이를 억제하는 방법으로서, 본원에 개시된 임의의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0179] KRAS 돌연변이를 포함하되 이에 한정되지 않는 Ras 돌연변이는 혈액학적 악성종양(예를 들어, 혈액, 골수, 및/또는 림프절에 영향을 미치는 암)에서도 확인되었다. 따라서, 특정 양태는 개시된 화합물(예를 들어, 약학적 조성물 형태)을 혈액학적 악성종양의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 관한 것이다. 이러한 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프모구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 및/또는 기타 백혈병과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 다른 양태에서, 화합물은 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 모든 아형과 같은 림프종의 치료에 유용하다.

[0180] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 것은 KRAS 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, KRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 KRAS 돌연변이 단백질의 특성을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS 단백질의 서열은 당업계에 알려져 있다.

[0181] KRAS 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 중합효소 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 입체형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립유전자-특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 라이게이션 분석, 혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전자형 분석, 고분해능 용융 분석, 및 마이크로어레이 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의한 것을 포함하여 KRAS 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서는, KRAS 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하면, 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 양태에서, KRAS 돌연변이는 예를 들어 KRAS 유전자의 특정 영역(예: 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 시퀀싱 방법을 사용하여 식별된다. 이 기술은 시퀀싱 영역의 모든 가능한 돌연변이를 식별할 것이다.

[0182] KRAS 단백질의 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이들 방법은 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예: 항체), 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접 펩티드 시퀀싱을 사용한 KRAS 돌연변이 검출을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0183] 종양 또는 암이 KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 샘플은 종양 또는 암이 있는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 암 또는 종양이 있는 대상체로부터 채취된다. 일부 양태에서, 샘플은 신선 종양/암 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플

이다. 일부 양태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매 샘플이다. 일부 양태에서, 샘플은 세포 용해물로 처리된다. 일부 양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 처리된다. 본 발명은 또한, 포유류에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 유도체의 치료 유효량을 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예: 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형체, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형체, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 근육증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양배엽 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 상피내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 갖는 전이성 편평 경부암, 중심관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 위암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양배엽 종양, 소아기의 비정상적인 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암과 같은 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과다증식성 장애의 치료에 관한 것이다.

[0184] 특정 양태에서, 본 발명은 폐암의 치료 방법으로서, 상기 임의의 화합물(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 폐암은 비소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평세포 폐암종, 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료할 수 있는 다른 폐암은 선종양, 유암종, 및 미분화 암종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물, 또는 유도체로 치료될 수 있는 대상체는 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예: 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형체, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형체, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 근육증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 상피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 유암종, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양배엽 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 상피내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 갖는 전이성 편평 경부암, 중심관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 위암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 영양배엽 종양, 소아기의 비정상적인 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스성 암이 있는 것으로 진단받은 적이 있는 대상체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 대상체는 피부의 양성 과다형성(예를 들어, 건선), 재발협착증, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과다증식성 장애가 있는 것으로 진단받은 적이 있는 대상체를 포함한다. 본 발명은 또한, 돌연변이 KRAS 단백질을 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 단백질 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 단백질

활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 돌연변이 KRAS 단백질을 용액 중의 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시켜 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 관심 단백질을 발현하는 세포, 조직, 기관을 접촉시켜 돌연변이 KRAS 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 설치류 및 포유류(예를 들어, 인간)를 포함하는(이에 한정되지 않음) 대상체에게 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하여 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 억제 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 본 발명은 세포에서 KRAS 돌연변이의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 세포를 접촉시켜 상기 세포에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 조직에서 돌연변이 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 조직을 접촉시켜 상기 조직에서 돌연변이 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 유기체에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 유기체를 접촉시켜 상기 유기체에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 동물에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 동물을 접촉시켜 상기 동물에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 포유류에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 포유류를 접촉시켜 상기 포유류에서 KRAS를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 인간에서 KRAS의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 인간을 접촉시켜 상기 인간에서 KRAS 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 KRAS 활성에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 다른 경로를 조절하거나 동일 경로의 다른 구성요소를 조절하는 것으로 알려진 제제, 또는 심지어 중복되는 세트의 표적 효소가 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 호변이성질체, 수화물, 또는 유도체와 조합하여 사용되는 병용 요법을 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 이러한 요법은 본 발명의 하나 이상의 화합물과 화학요법제, 치료용 항체, 및 방사선 치료의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0185] 많은 화학요법제가 현재 당업계에 알려져 있으며, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬제, 혈관신생 억제제, 및 항안드로겐제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0186] 본원에 기술된 화합물은 치료되는 병태에 따라, 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 전술한 바와 같은 다른 제제와 공동 투여될 것이다. 병용 요법에 사용시, 본원에 기술된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여된다. 이러한 병용 투여는 두 제제를 동일한 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 개별 투약 형태로 동시에 투여하는 것, 및 개별적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기술된 화합물과 상기 임의의 제제는 동일한 투약 형태로 함께 제형화되어 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물과 상기 임의의 제제는 동시에 투여될 수 있으며, 이때 두 제제는 개별 제형으로 존재한다. 다른 대안에서, 본 발명의 화합물은 상기 임의의 제제가 투여되기 바로 전에 투여될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 개별 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 발명의 화합물과 상기 임의의 제제는 수 분 간격, 또는 수 시간 간격, 또는 수일 간격으로 투여된다.

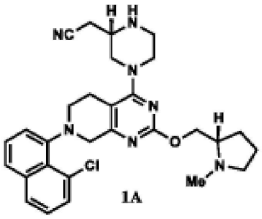
[0187] 화합물은 아래 기술된 것들 및 당해 기술 범위 내의 변형을 포함하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에 알려져 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 입수가능한 재료를 사용하여 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물의 합성을 설명하는 데 사용된 임의의 변수(예를 들어, 넘버링된 "R" 치환기)는 화합물 제조 방법을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 청구범위 또는 명세서의 다른 섹션에서 사용된 변수와 혼동되어서는 안 된다. 하기 방법은 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다.

[0188] 합성

[0189] 본원에 기술된 양태는 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 제공된다는 점을 이해해야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 당업자는 본원에 기술된 양태의 본질적 특징을 확인할 수 있으며, 그 사상 및 범위를 벗어남 없이 다양한 용도 및 조건에 맞도록 다양하게 변경하고 수정할 수 있다. 결과적으로, 본원에 기술된 양태는 본원에서 아래에 제시되는 예시적인 실시예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 정의된다.

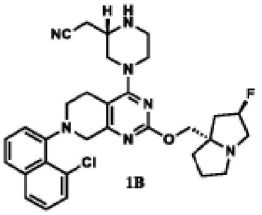
[0190] *약어*

[0191] 아래의 실시예 섹션 및 본원의 다른 곳에서 다음의 약어가 사용된다: 디이소프로필에틸아미드에 대해 DIPEA; N,N-디메틸포름아미드에 대해 DMF; 디메틸설폭사이드에 대해 DMSO; 아세토니트릴에 대해 MeCN 또는 ACN; 트리플루오로아세트산에 대해 TFA;

[0192] 

[0193] *중간체 A*

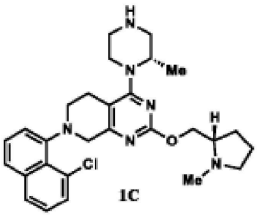
[0194] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴;*

[0195] 

[0196] *중간체 B*

[0197] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴);*

[0198] *및*

[0199] 

[0200] *중간체 C*

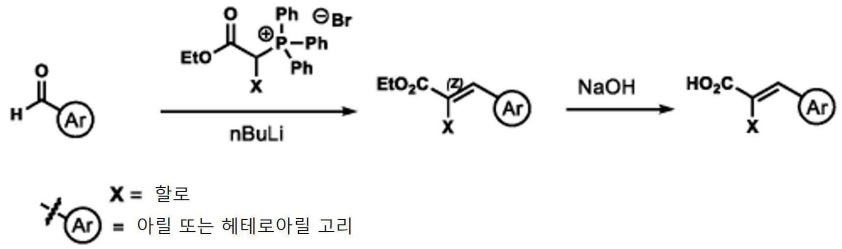
[0201] 세 가지 화합물 모두 미국 특허번호 10,689,377 B2에 기술된 합성 절차에 따라 제조하였다.

[0202] *헤테로아릴 중간체의 제조*

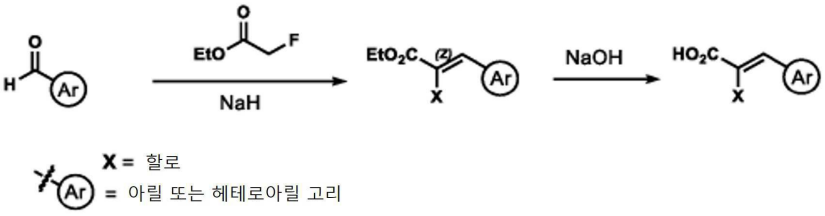


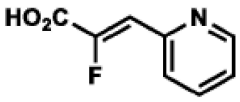
[0203]

[0204] ; 또는

[0205] 

; 또는

[0206] 

[0207] 

[0208] *중간체 D*

[0209] *(Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산*

[0210] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0211] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.5 g, 6.2 mmol)를 THF(31 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.25 g, 6.2 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 피콜린알데하이드(0.66 g, 6.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(15 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(^{1}H NMR로 추정시 3:1 E/Z 혼합물, 910 mg, 4.6 mmol, 75% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 계산치 196.1; 실측치 196.1; 보고된 E 이성질체: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.9, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

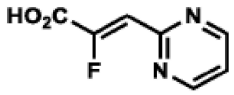
[0212] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0213] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(420 mg, 2.1 mmol)를 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 요오드(27 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(240 mg, 1.2 mmol, 58% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 계산치 196.1; 실측치 196.1; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (ddd, *J*=5.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*=7.8, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=34.9 Hz, 1H), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0214] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0215] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴레이트(415 mg, 2.1 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(2.0 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 2.1 mL, 2.1 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과를 통해 수집

하고 Et_2O로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(235 mg, 1.4 mmol, 66% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_7FNO_2$에 대한 계산치 168.0; 실측치 167.8. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (ddd, *J*=4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J*=8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.0, 1.1, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=35.3 Hz, 1H).

[0216] 

[0217] *중간체 E*

[0218] *(Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산*

[0219] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

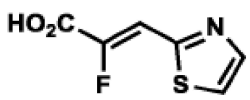
[0220] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.6 g, 6.6 mmol)를 THF(50 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.26 g, 6.6 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 피리미딘-2-카브알데하이드(0.71 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 90% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(1H NMR로 추정시 5:1 E/Z, 592 mg, 3.0 mmol, 46% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.2; 실측치 197.1; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0221] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0222] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(592 mg, 3.0 mmol)를 톨루엔(15 mL)에 용해시키고, 요오드(38 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(253 mg, 1.3 mmol, 43% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{10}FN_2O_2$에 대한 계산치 197.2; 실측치 196.6; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.21 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=30.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0223] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0224] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴레이트(253 mg, 1.3 mmol)를 MeOH(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(1.0 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과를 통해 수집하고, 진공 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(190 mg, 1.1 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_6FN_2O_2$에 대한 계산치 169.1; 실측치 168.8; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=31.5 Hz, 1H).

[0225] 

[0226] *중간체 F*

[0227] *(Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산*

[0228] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

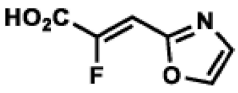
[0229] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(1.1 g, 4.5 mmol)를 THF(25 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.18 g, 4.5 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 티아졸-2-카브알데하이드(0.51 g, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 60% 아세톤/헥산)로 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(^{1}H NMR로 추정시 10:1 E/Z, 620 mg, 3.1 mmol, 68% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_2S$에 대한 계산치 202.0; 실측치 202.2; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=22.2 Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0230] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0231] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(620 mg, 3.1 mmol)를 톨루엔(15 mL)에 용해시키고, 요오드(39 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(509 mg, 2.5 mmol, 82% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_2S$에 대한 계산치 202.0; 실측치 202.0; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, *J*=3.2, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=33.3, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0232] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0233] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴레이트(510 mg, 2.5 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(1.5 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과를 통해 수집하고 MeCN으로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(337 mg, 1.9 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_2S$에 대한 계산치 174.0; 실측치 173.8; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 2H), 7.29 (d, *J*=34.5 Hz, 1H).

[0234] 

[0235] *중간체 G*

[0236] *(Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산*

[0237] *단계 1: 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0238] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 옥사졸-2-카브알데하이드(100 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(1H NMR로 추정시 6:1 E/Z, 165 mg, 0.89 mmol, 86% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.0; 실측치 186.0; 보고된 E 이성질체: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=0.7 Hz, 1H),

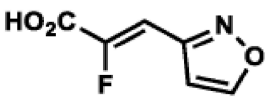
6.62 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0239] *단계 2: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0240] 에틸 (E)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(165 mg, 0.89 mmol)를 톨루엔(2 mL)에 용해시키고, 요오드(11 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 용액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(0 → 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(22 mg, 0.12 mmol, 13% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.0; 실측치 185.9 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=31.0 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0241] *단계 3: (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0242] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴레이트(22 mg, 0.12 mmol)를 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(0.3 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 적가하였다. 용액을 동결시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(18 mg, 0.12 mmol, 정량적 수율 추정; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_3$에 대한 계산치 158.0; 실측치 157.8; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=32.2 Hz, 1H).

[0243] 

[0244] *중간체 H*

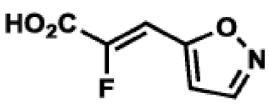
[0245] *(Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴산*

[0246] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴레이트의 제조*

[0247] (2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(922 mg, 2.06 mmol)를 0℃의 THF(10 mL)에서 교반하였다. 혼합물에 nBuLi 용액(헥산 중 2.5 M, 0.82 mL, 2.06 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 이속사졸-3-카브알데하이드(100 mg, 1.030 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)로 바로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴레이트(21 mg, 0.11 mmol, 11% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.1; 실측치 185.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=33.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=2.9, 1.7 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0248] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴산의 제조*

[0249] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴레이트(21 mg, 0.11 mmol)를 MeOH(1.1 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 160 μL, 0.16 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이(정량적 수율 추정) 나트륨 염으로서 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_3$에 대한 계산치 158.1; 실측치 157.8.

[0250] 

[0251] *중간체 I*

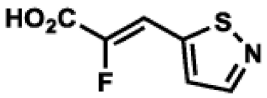
[0252] *(Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴산*

[0253] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴레이트의 제조*

[0254] (2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(922 mg, 2.06 mmol)를 0℃의 THF(10 mL)에서 교반하였다. 혼합물에 nBuLi 용액(헥산 중 2.5 M, 0.82 mL, 2.06 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 이속사졸-5-카브알데하이드(100 mg, 1.030 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)로 바로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴레이트(31 mg, 0.11 mmol, 16% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_3$에 대한 계산치 186.1; 실측치 185.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=31.6 Hz, 1H), 6.71 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0255] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴산의 제조*

[0256] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴레이트(31 mg, 0.11 mmol)를 MeOH(1.7 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 230 μL, 0.23 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이(정량적 수율 추정) 나트륨 염으로서 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_3$에 대한 계산치 158.1; 실측치 157.9.

[0257] 

[0258] *중간체 J*

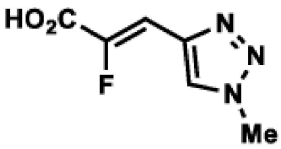
[0259] *(Z)-2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴산*

[0260] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴레이트의 제조*

[0261] (2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(790 mg, 1.77 mmol)를 0℃의 THF(9 mL)에서 교반하였다. 혼합물에 nBuLi 용액(헥산 중 2.5 M, 0.71 mL, 1.77 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 이소티아졸-5-카브알데하이드(100 mg, 0.88 mmol)를 THF(1 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)로 바로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴레이트(71 mg, 0.35 mmol, 40% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_9FNO_2S$에 대한 계산치 202.0; 실측치 201.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=33.4 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0262] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴산의 제조*

[0263] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴레이트(71 mg, 0.35 mmol)를 MeOH(3.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 420 μL, 0.420 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이(정량적 수율 추정) 나트륨 염으로서 다음 단계에 바로 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_5FNO_2S$에 대한 계산치 174.1; 실측치 173.9.

[0264] 

[0265] *중간체 K*

[0266] *(Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴산*

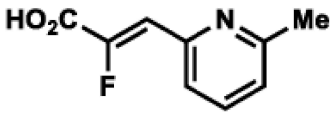
[0267] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴레이트의 제조*

[0268] (2-에톡시-1-플루오로-2-옥소에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(1.1 g, 2.5 mmol)를 0℃의 THF(10 mL)에서 교반하였다. 혼합물에 nBuLi 용액(헥산 중 2.5 M, 1.0 mL, 2.5 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한

후, *1*-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-yl-4-카브알데하이드(140 mg, 1.26 mmol)를 THF(2 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5 → 100% EtOAc/헥산)로 바로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴레이트(132 mg, 0.66 mmol, 53% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_{11}FN_3O_2$에 대한 계산치 200.1; 실측치 199.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=34.9 Hz, 1H), 4.33 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0269] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴산의 제조*

[0270] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴레이트(132 mg, 0.66 mmol)를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 920 μL, 0.92 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물(1 mL)로 희석하고, 염산 용액(1.0 M, 920 μL, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220, 254 nm)로 정제하여 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴산(11 mg, 0.06 mmol, 10% 수율)을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_6H_7FN_3O_2$에 대한 계산치 172.0; 실측치 171.9; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=34.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).

[0271] 

[0272] *중간체 L*

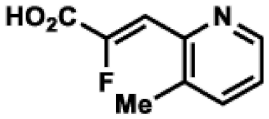
[0273] *(Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0274] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0275] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 6-메틸피리딘-2-카브알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 5 μm 입자; 구배: 5:95 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유] → 95:5 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(31 mg, 0.15 mmol, 14% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.1; 실측치 209.7; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0276] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0277] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-4-일)아크릴레이트(31 mg, 0.15 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 150 μL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물(1 mL)로 희석하고, 염산 용액(1.0 M, 150 μL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 동결건조시키고, 잔류 물질을 추가 정제 없이(정량적 수율 추정) 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_9FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 182.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=35.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

[0278] 

[0279] *중간체 M*

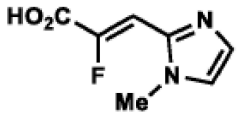
[0280] *(Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0281] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0282] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 3-메틸피리딘-2-카브알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 5 μm 입자; 구배: 5:95 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유] → 95:5 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(30 mg, 0.14 mmol, 13% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.1; 실측치 209.7; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, *J*=4.2, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=7.7, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=32.4 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0283] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0284] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-4-일)아크릴레이트(30 mg, 0.14 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 140 μL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물(1 mL)로 희석하고, 염산 용액(1.0 M, 140 μL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 동결건조시키고, 잔류 물질을 추가 정제 없이(정량적 수율 추정) 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_9FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 181.8; NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dd, *J*=4.3, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=7.7, 4.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=32.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[0285] 

[0286] *중간체 N*

[0287] *(Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산*

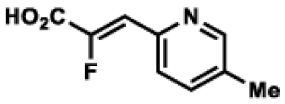
[0288] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0289] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 1-메틸이미다졸-2-카브알데하이드(114 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:10 mM AA → 100% 5:95 H_2O:MeCN:10 nM AA; λ = 220 nm)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트(16 mg, 0.08 mmol, 8% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_{12}FN_2O_2$에 대한 계산치 199.1; 실측치 198.9; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.84

(d, *J*=30.5 Hz, 1H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

[0290] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산의 제조*

[0291] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴레이트(16 mg, 0.08 mmol)를 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.08 mL, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(0.3 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 0.08 mL, 0.08 mmol)을 적가하였다. 용액을 동결시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산(13 mg, 0.08 mmol, 정량적 수율 추정; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_7H_8FN_2O_2$에 대한 계산치 171.0; 실측치 170.9; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=31.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

[0292] 

[0293] *중간체 O*

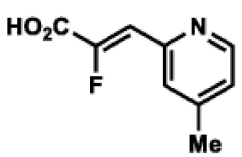
[0294] *(Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0295] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0296] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 5-메틸피콜린알데하이드(125 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(15 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(20 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC (컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:0.05% TFA → 100% 5:95 H_2O:MeCN:0.05% TFA; λ = 220 nm)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(12 mg, 0.06 mmol, 6% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.2; 실측치 210.1 ^1H NMR (500 MHz, $CDCL_3$) δ 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=35.3 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0297] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0298] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(12 mg, 0.06 mmol)를 MeOH(0.5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.06 mL, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(1.0 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 0.06 mL, 0.06 mmol)을 적가하였다. 용액을 동결시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산(10 mg, 0.06 mmol, 정량적 수율 추정; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_8FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 181.6; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=35.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[0299] 

[0300] *중간체 P*

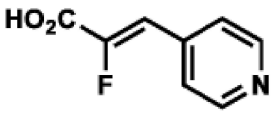
[0301] *(Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산*

[0302] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 제조*

[0303] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트(250 mg, 1.0 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 41 mg, 1.0 mmol)을 고체로서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 2-포르밀-4-피콜린(125 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였다. 용액을 물(10 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 30 mm x 100 mm, 5 μm 입자; 유량: 42.5 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 95:5 H_2O:MeCN:0.05% TFA → 5:95 H_2O:MeCN:0.05% TFA; λ = 220 nm)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(32 mg, 0.15 mmol, 15% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FNO_2$에 대한 계산치 210.2; 실측치 209.8; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0304] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산의 제조*

[0305] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트(32 mg, 0.15 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 수산화나트륨 용액(1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하여 메탄올을 제거하였다. 물(1.0 mL)을 추가로 첨가하고, 수용액을 0℃까지 냉각하였다. HCl 용액(1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 용액을 동결시키고 바로 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산(27 mg, 0.15 mmol, 정량적 수율 추정; 1 당량 NaCl 함유)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_9H_8FNO_2$에 대한 계산치 182.1; 실측치 182.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=35.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

[0306] 

[0307] *중간체 Q*

[0308] *(Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴산*

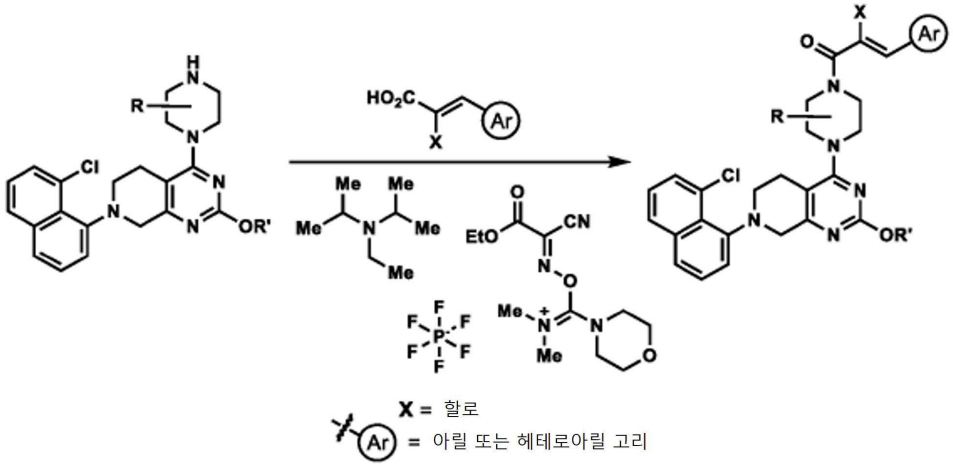
[0309] *단계 1: 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트의 제조*

[0310] 이소니코틴알데하이드(100 mg, 0.9 mmol) 및 에틸 2-플루오로아세테이트(200 mg, 1.9 mmol)를 THF(4.7 mL)에 용해시켰다. 에틸 2-플루오로아세테이트(198 mg, 1.867 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 염화암모늄 포화 수용액(5 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 에틸 아세테이트(5 mL)를 첨가하고 층들을 분리하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(30 → 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트(62 mg, 0.318 mmol, 34.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{11}FNO_2$에 대한 계산치 196.1; 실측치 195.6. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 - 8.65 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 6.85 (d, *J*=33.7 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

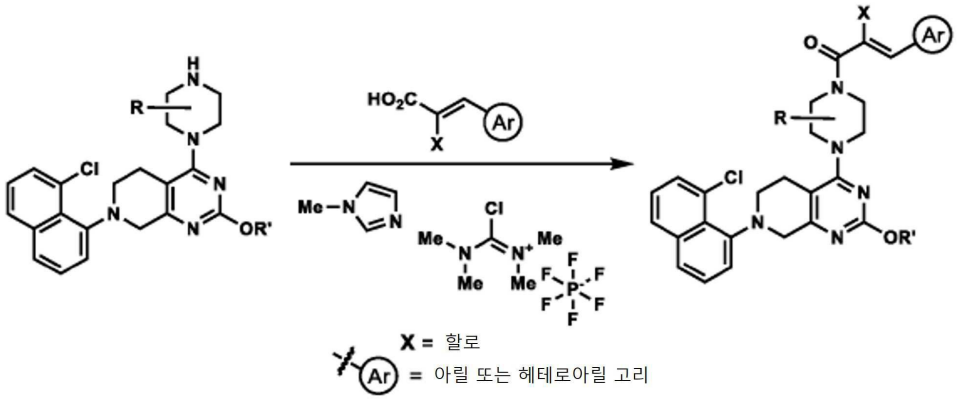
[0311] *단계 2: (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴산의 제조*

[0312] 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴레이트(60 mg, 0.3 mmol)를 MeOH(1.5 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액(1.0 M, 0.46 mL, 0.46 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축하였다. 염산 수용액(1.0 M, 0.46 mL, 0.46 mmol)을 적가하였다. 용액을 동결시키고 동결건조시켜 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴산을 백색 고체(정량적 수율 추정)로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_8H_7FNO_2$에 대한 계산치 168.0; 실측치 168.0.

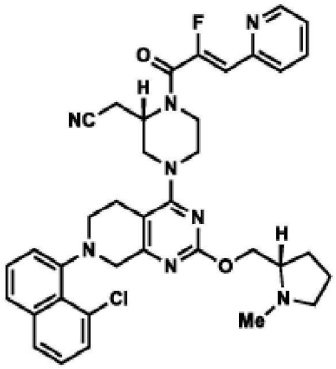
[0313] KRAS 억제제의 제조



[0314] ; 또는



[0315]



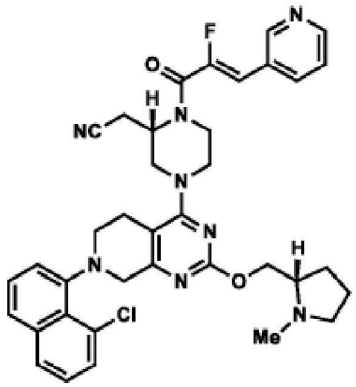
[0316]

[0317] *실시예 1*

[0318] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0319] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 A, 15 mg, 0.028 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(중간체 C, 14 mg, 0.085 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(1 mL)에 용해시켰다. DIPEA(0.020 mL, 0.113 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트)(36.2 mg, 0.085 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 바로 농축하고 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 5 μm 입자; 구배: 5:95 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유] → 95:5 MeCN:H_2O[0.05% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(2 TFA 염, 4.1 mg, 4.19 μmol, 15% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였

다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 681.3; 실측치 681.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.58 (dt, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 6.61 (d, *J*=38.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.58 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 3.88 (m, 4H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.31 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (qd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H).

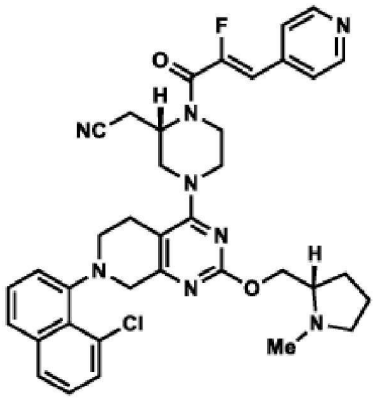


[0320]

[0321] *실시예 2*

[0322] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0323] 실시예 1에 사용된 것과 유사한 절차에 따라 제조. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 681.3; 실측치 681.2.



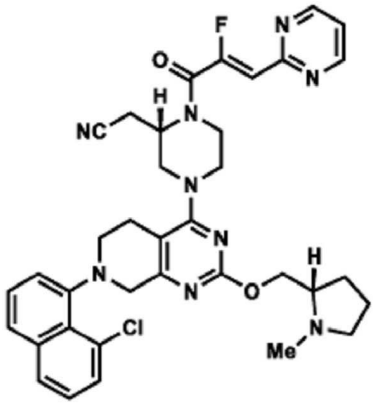
[0324]

[0325] *실시예 3*

[0326] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0327] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 A, 10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴산(6 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(300 μL)에 용해시켰다. DIPEA(10 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노모르폴리노카베늄 헥사플루오로포스페이트)(12 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 88% 5:95 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]/12% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-4-일)아크릴로일)피페라진-

2-일)아세토니트릴(TFA 염, 10.6 mg, 0.013 mmol, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 681.3; 실측치 681.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 2H), 7.93 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.79 (d, *J*=38.1 Hz, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.93 (br s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 3H).

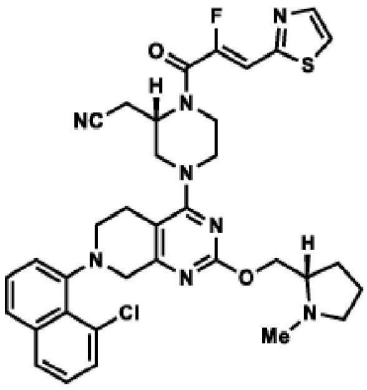


[0328]

[0329] *실시예 4*

[0330] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0331] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 A, 10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴산(중간체 D, 6 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(300 μL)에 용해시켰다. DIPEA(10 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트)(12 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]/21% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리미딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(TFA 염, 4.5 mg, 0.006 mmol, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}ClFN_9O_2$에 대한 계산치 682.3; 실측치 682.2 NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.58 (br d, *J*=35.2 Hz, 1H), 4.57 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 3.96 (m, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 5H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.93 (br s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H).

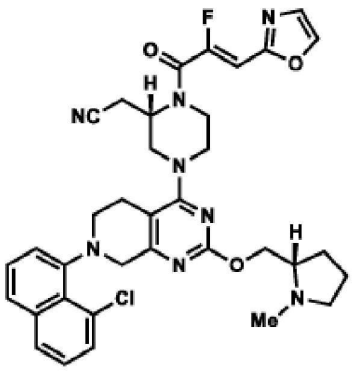


[0332]

[0333] *실시예 5*

[0334] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0335] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(20 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(중간체 E, 6 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(300 μL)에 용해시켰다. DIPEA(20 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트)(16 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/26% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(5.6 mg, 0.008 mmol, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}ClFN_8O_2S$에 대한 계산치 687.2; 실측치 687.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 3.89 (m, 6H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.19 - 2.88 (m, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.36 (br s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 3H).



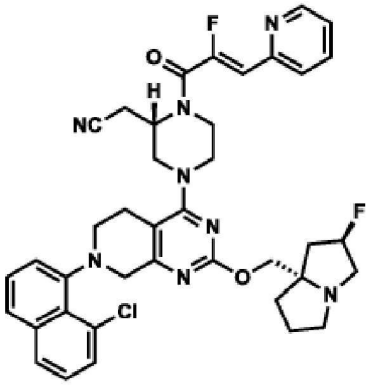
[0336]

[0337] *실시예 6*

[0338] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0339] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 A, 10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴산(중간체 F, 4 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸

(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 74% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/26% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(옥사졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(2.9 mg, 0.004 mmol, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$에 대한 계산치 671.3; 실측치 671.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 6.67 (br d, *J*=35.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.37 (m, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 3.92 (m, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H).



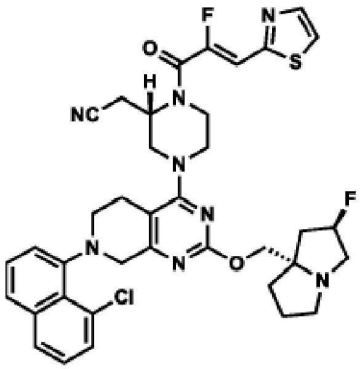
[0340]

[0341] *실시예 7*

[0342] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0343] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 B, 40 mg, 0.069 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(중간체 C, 5.8 mg, 0.035 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(3.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.055 mL, 0.69 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10 mg, 0.035 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 추가 분량의 (Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴산(5.8 mg, 0.035 mmol) 및 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(10 mg, 0.035 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이 과정을 추가로 6회 반복하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 65% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/35% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(8.5 mg, 0.012 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{39}H_{39}ClF_2N_8O_2$에 대한 계산치 725.3; 실측치 725.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (br d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.89 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.6, 4.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=39.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=53.7 Hz,

1H), 5.00 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.84 (m, 4H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 2.92 (m, 4H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 3H).

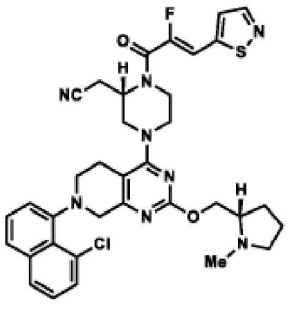


[0344]

[0345] *실시예 8*

[0346] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0347] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(중간체 B, 7 mg, 0.012 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(중간체 E, 1.1 mg, 0.006 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.6 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.01 mL, 0.122 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(1.7 mg, 0.006 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 추가 분량의 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(1.1 mg, 0.006 mmol) 및 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(1.7 mg, 0.006 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이 과정을 추가로 6회 반복하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/20% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2 (((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴(1.4 mg, 0.002 mmol, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{37}H_{38}ClF_2N_8O_2S$에 대한 계산치 731.2; 실측치 731.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (br d, *J*=38.8 Hz, 1H), 5.26 (br d, *J*=54.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.31 (m, 2H), 3.22 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 3H).

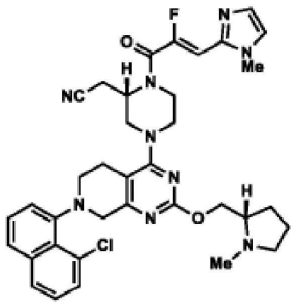


[0348]

[0349] *실시예 9*

[0350] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-(2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

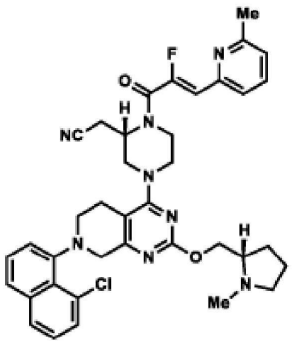
[0351] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 2-플루오로-3-(이소티아졸-5-일)아크릴산(Z/E 이성질체의 약 1.5:1 혼합물, 7 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(1 mL)에 용해시켰다. DIPEA(10 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노카베늄 헥사플루오로포스페이트)(12 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 80% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/20% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(9.1 mg, 0.013 mmol, 68% 수율, Z/E 이성질체의 약 1:1 혼합물)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}ClFN_8O_2S$에 대한 계산치 687.2; 실측치 687.2; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; (Z) 알켄 이성질체와 (E) 알켄 이성질체라는 두 가지 화합물이 존재함; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.28 (m, 11H), 5.05 - 4.73 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 4.12 - 3.91 (m, 3H), 3.87 - 3.69 (m, 4H), 3.66 - 3.34 (m, 2H), 3.23 - 3.05 (m, 7H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.74 (m, 4H).

[0352] 

[0353] *실시예 10*

[0354] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0355] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아크릴산(4 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 79% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/21% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(2.3 mg, 0.003 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{40}ClFN_9O_2$에 대한 계산치 684.3; 실측치 684.3; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=35.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.56 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.09 - 3.92 (m, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 3H), 3.56 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H).

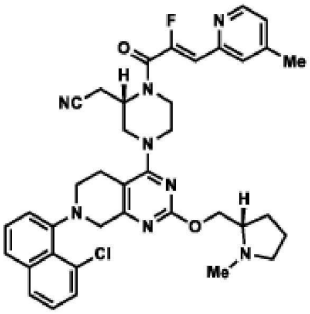


[0356]

[0357] *실시예 11*

[0358] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0359] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(6-메틸피리딘-2-일)아크릴산(5 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 68% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/32% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(7.4 mg, 0.011 mmol, 56% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.0; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.54 (br d, *J*=39.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.57 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).



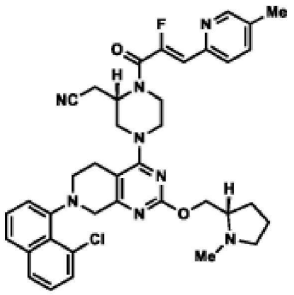
[0360]

[0361] *실시예 12*

[0362] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0363] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(4-메틸피리딘-2-일)아크릴산(5 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 69% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/31% 95:5

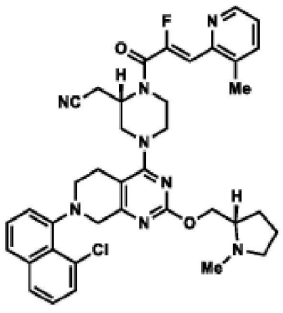
MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(7.7 mg, 0.011 mmol, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.0; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=40.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).

[0364] 

[0365] *실시예 13*

[0366] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

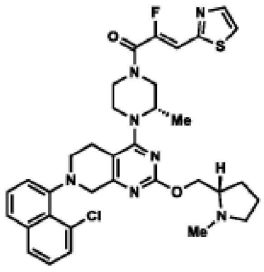
[0367] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴산(5 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/28% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(4.3 mg, 0.006 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.0; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=40.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.56 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 1H).

[0368] 

[0369] *실시예 14*

[0370] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

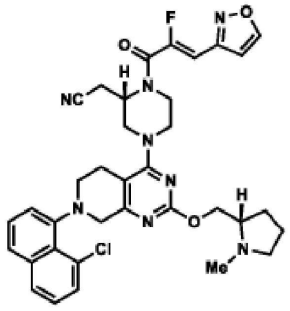
[0371] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(3-메틸피리딘-2-일)아크릴산(5 mg, 0.019 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.015 mL, 0.188 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 72% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/28% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(4.4 mg, 0.006 mmol, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$에 대한 계산치 695.3; 실측치 695.0; NMR: 참고: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.5, 4.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=36.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.60 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 1H).

[0372] 

[0373] *실시예 15*

[0374] *(Z)-1-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)프로프-2-엔-1-온*

[0375] 7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-4-((S)-2-메틸피페라진-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘(3 mg, 0.006 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(티아졸-2-일)아크릴산(3 mg, 0.018 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(0.3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.003 mL, 0.035 mmol)을 첨가한 다음, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5 mg, 0.018 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 69% 5:95 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]/31% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[10 mM AA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물(0.6 mg, 0.9 μmol, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{34}H_{38}ClFN_7O_2S$에 대한 계산치 662.2; 실측치 662.2.

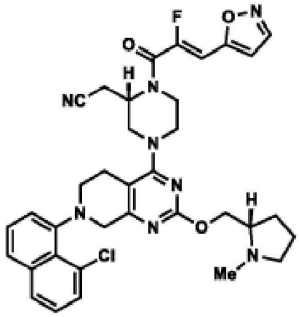


[0376]

[0377] *실시예 16*

[0378] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴로일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0379] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-3-일)아크릴산(Na+, 7 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. DIPEA(10 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노카베늄 헥사플루오로포스페이트)(12 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]/13% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물을 비스-TFA 염(8.7 mg, 0.010 mmol, 25% 수율)으로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$에 대한 계산치 671.3; 실측치 671.2; NMR: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 - 8.91 (m, 1H), 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=37.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.82 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H).



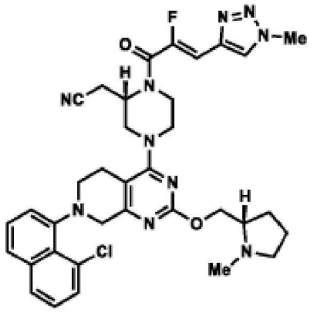
[0380]

[0381] *실시예 17*

[0382] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0383] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(10 mg, 0.019 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(이속사졸-5-일)아크릴산(Na+, 7 mg, 0.038 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. DIPEA(10 μL, 0.056 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노카베늄 헥사플루오로포스페이트)(12 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 87% 5:95 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]/13% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정

제하여 목적 생성물을 비스-TFA 염(4.4 mg, 0.005 mmol, 12% 수율)으로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$에 대한 계산치 671.3; 실측치 671.2; NMR: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 6.94 (d, J=36.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.01 - 4.68 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 4H), 2.95 - 2.88 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 2H).



[0384]

[0385] *실시예 18*

[0386] *2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-1-((Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴*

[0387] 2-((S)-4-(7-(8-클로로나프탈렌-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)피페라진-2-일)아세토니트릴(11 mg, 0.021 mmol)과 (Z)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아크릴산(10.6 mg, 0.062 mmol)을 고체로서 합하고 DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. DIPEA(14 μL, 0.083 mmol)를 첨가한 다음, COMU®((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노카베늄 헥사플루오로포스페이트)(27 mg, 0.062 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 HPLC(컬럼: Xbridge C18, 19 mm x 200 mm, 5 μm 입자; 유량: 20 mL/min; 컬럼 온도: 25℃; 구배: 85% 5:95 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]/15% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유] → 100% 95:5 MeCN:H_2O[0.1% TFA 함유]; λ = 220 nm)로 바로 정제하여 목적 생성물을 비스-TFA 염(6.6 mg, 0.007 mmol, 12% 수율)으로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ $C_{35}H_{39}ClFN_{10}O_2$에 대한 계산치 685.3; 실측치 685.0; NMR: 스펙트럼은 획득된 대로 보고됨; 수분 억제 방법이 사용됨; 회전장애이성질체와 아미드 회전이성질체로 인해 분석이 복잡해짐. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.78 (d, *J*=38.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 3H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H).

[0388] 생물학적 활성

[0389] *$KRAS^{G12C}$ RAF 분해 분석*

[0390] 이는 KRAS-G12C$^{(ON)}$, 즉 KRAS G12C의 활성 형태에 대한 화합물의 활성을 측정하는 기능적 분석법이다. 재조합 GMPPNP-로딩된 KRAS G12C(5 nM)를 분석 버퍼(50 mM Tris pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 100 ug/ml BSA)에서 20분 동안 실온에서 화합물로 처리하였다. 재조합 GST-RAF1 RBD(9 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 인큐베이션하였다. SA-Tb(0.25 nM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. HTRF 신호를 측정하고(PerkinElmer Envision), 신호비(λ_{em} 520/ λ_{em} 495)를 계산하고, 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0391] 본원에 기술된 화합물에 대한 IC_{50} 값은 표 1에 표시되어 있다.

표 1

실시예 번호	*KRASG12C RAF 분해 분석 (IC_{50})*
1	142 nM
2	40261 nM
3	329 nM
4	103 nM
5	58 nM
6	89 nM
7	74 nM
8	55 nM
9	57000 nM
10	24000 nM
11	144 nM
12	129 nM
13	192 nM
14	778 nM
15	7500 nM
16	63700 nM
17	10500 nM
18	92600 nM

[0392]

[0393] 발명의 내용 및 요약 섹션이 아닌 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 섹션이 청구범위를 해석하기 위해 사용되도록 의도된 것으로 이해되어야 한다. 발명의 내용 및 요약 섹션은 본 발명자(들)가 구상하는 본 발명의 하나 이상의 예시적 양태를 제시할 수 있지만 모든 예시적 양태를 제시하지는 않으므로, 본 발명 및 첨부된 청구범위를 어떤 식으로든 제한하려는 의도는 아니다.

[0394] 본 발명은 명시된 기능 및 그 관계의 구현을 설명하는 기능적 빌딩 블록을 사용하여 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 그 관계가 적절히 수행되는 한, 대체 경계를 정의할 수 있다.

[0395] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0396] 특정 양태에 대한 상기 설명은 본 발명의 일반적인 속성을 완전히 밝혀 제3자가 해당 분야 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 발명의 일반 개념을 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 특정 양태를 다양한 응용예에 맞도록 용이하게 수정 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 이러한 조정 및 수정은 개시된 양태의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본원에서의 어법 및 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명을 위한 것이므로 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[0397] 본 발명의 폭과 범위는 상기 임의의 예시적인 양태에 의해 제한되어서는 안 되며, 다음의 청구범위 및 그 균등물에 부합하도록 정의되어야 한다.