



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044266
(43) 공개일자 2025년03월31일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4709</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61K 47/55</i> (2017.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 417/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 413/14</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4709</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7002792</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년08월04일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년01월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/028510</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2024/029613
 국제공개일자 2024년02월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2022-125351 2022년08월05일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고</p> <p>(72) 발명자
 모리카와, 다카히로
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내
 이마다, 스나오
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장수길, 박보현</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하기 위한 복소환 화합물

(57) 요약

췌장암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명자들은, 췌장암 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물에 대하여 검토하여, 식 (I)에 나타내는 복소환 화합물이 우수한 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용을 갖는 것, 및 변이 KRAS 저해 활성, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해 활성을 갖는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하였다. 본 발명의 복소환 화합물 또는 그의 염은, 췌장암의 치료제로서 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 47/55 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

하마구치, 히사오

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

오쿠무라, 미츠아키

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

이마이즈미, 도모요시

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

고가네마루, 요헤이

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

혼조, 에리코

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

후지와라, 유타

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

가와미나미, 에이지

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

요시나리, 도모히로

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

이시오카, 히로키

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

구라모토, 가즈유키

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

니시조노, 요시히로

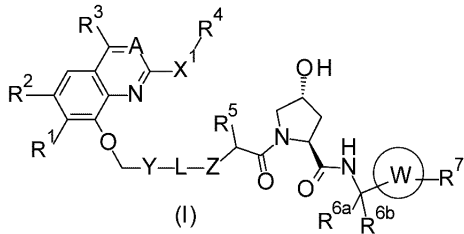
일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메
5반 1고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



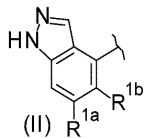
(식 중,

A는 CR^A 또는 N이며,

R^A는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

X¹은 -CH₂- 또는 -O-이며,

R¹은 OH로 치환되어 있어도 되는 나프틸, 또는 하기 식 (II)이며,

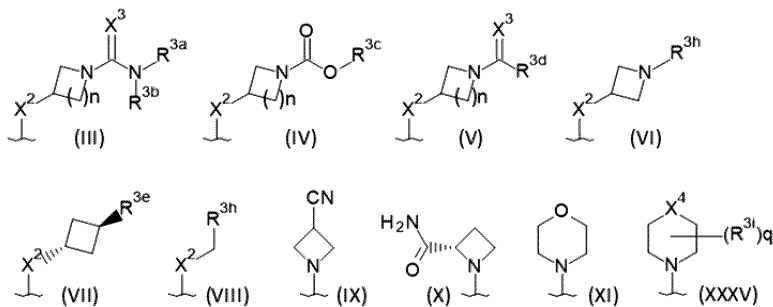


R^{1a}는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

R^{1b}는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이며,

R²는 H, 할로젠, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, 시클로프로필 또는 비닐이며,

R³은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X), 식 (XI) 및 식 (XXXV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a}는 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1, N2}R^{3g}; -(CH₂)_pCHR^{3f}-OR^{3g}; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1, N2}R^{3g} 및 -NR^{N1, N2}R^{3g}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬

렌-NR^{N1, N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{3b}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3c} 및 R^{3d}는 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1, N2}; -(CH₂)_pCHR^{3f}-OR^{3g}; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1, N2} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1, N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{3e}는 -O-C₂₋₃알킬렌-NR^{N1, N2}이며,

R^{3f}는 H, F 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3g}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3h}는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴이며,

R³ⁱ는 동일하거나 또는 서로 다르고, H, OH, 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, -O-치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, -NH-치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, -N-(치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬)₂, 할로젠, -CN 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며, 혹은

동일 탄소 원자 상에 존재하는 2개의 R³ⁱ가, 인접하는 당해 탄소 원자와 일체가 되어, C₃₋₆시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 스피로환을 형성해도 되고, 당해 스피로환은 C₁₋₃알킬, -O-(C₁₋₃알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

인접하는 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R³ⁱ가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, C₃₋₆시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 축합환을 형성해도 되고, 당해 축합환은 C₁₋₃알킬, -O-(C₁₋₃알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

인접하지 않은 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R³ⁱ가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 가교 구조를 형성해도 되고, 당해 가교 구조를 갖는 환인 식 (XXXV)의 기는, C₁₋₃알킬, -O-(C₁₋₃알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고,

R^{N1} 및 R^{N2}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C₁₋₃알킬이며, 혹은

R^{N1} 및 R^{N2}는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

R^{3f} 및 R^{N1}은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C₁₋₃알킬)-이며,

X^3 은 O 또는 S이며,

X^4 는 -CH₂-, -CH₂-CH₂- 또는 -O-CH₂-이며,

n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

q는 1 내지 8의 정수이며,

단, R^{3c} 가 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C₂₋₃알킬)-이며,

R^4 는 F, OH, OCH₃, R^{4a} , 시클로프로필, N(R^{4a})₂, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐이며,

R^{4a} 는 F로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,

R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C₁₋₃알킬이며,

R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, C₃₋₆시클로알킬메틸 또는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH₃ 및 N(CH₃)₂로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬이며, 혹은

R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알칸, 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환을 형성해도 되고,

R^7 은 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 6원 헤테로아릴이며,

W는 치환되어 있어도 되는 페닐렌 또는 환 구성 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아렌디일이며,

Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

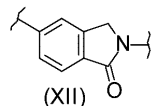
L은 -(L¹-L²-L³-L⁴)-이며,

L¹, L², L³, L⁴는 동일하거나 또는 서로 다르고, 결합, -O-, -NR^{L1}-, 치환되어 있어도 되는 피롤리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페라진디일, 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬렌, 및 C=O로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

R^{L1} 은 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

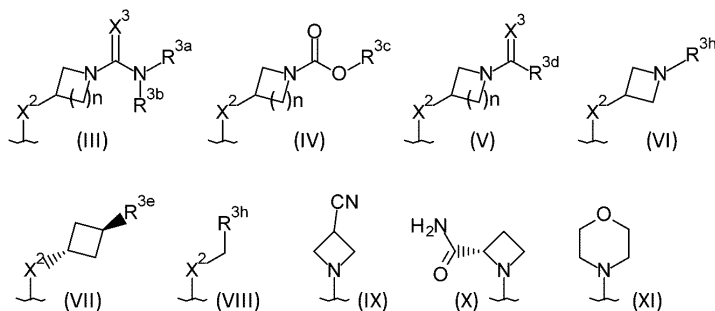
Z는 NH 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아렌디일이며,

혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)이다.)



청구항 2

제1항에 있어서, R³은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X) 및 식 (XI)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a}는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1}R^{N2} 및 -NR^{N1}R^{N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1}R^{N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1}R^{N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{3b}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3c} 및 R^{3d}는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1}R^{N2} 및 -NR^{N1}R^{N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1}R^{N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1}R^{N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{3e}는 -O-C₂₋₃알킬렌-NR^{N1}R^{N2}이며,

R^{3f}는 H, F 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3g}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{3h}는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴이며,

R^{N1} 및 R^{N2}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C₁₋₃알킬이며, 혹은

R^{N1} 및 R^{N2}는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

R^{3f} 및 R^{N1}은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소

로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화
복소환기를 형성해도 되고,

X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C₁₋₃알킬)-이며,

X^3 은 O 또는 S이며,

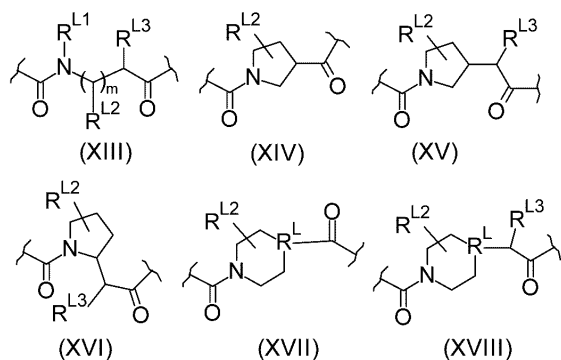
n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C₂₋₃알킬)-인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제2항에 있어서, Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

L은 결합, C₁₋₃알킬렌, C=O 또는 하기 식 (XIII), 식 (XIV), 식 (XV), 식 (XVI), 식 (XVII) 및 식 (XVIII)로 이
루어지는 군에서 선택되는 기이며,



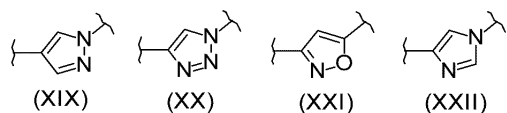
R^{L1} 은 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH₃ 또는 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,

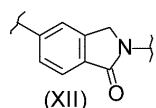
R^L 은 CH 또는 N이며,

m은 1 또는 2이며,

Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)



인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, A는 CR^A 또는 N이며,

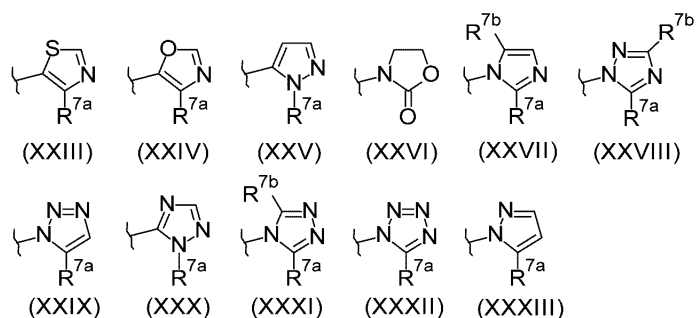
R^A 는 H이며,

X^1 은 -O-이며,

R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH_3 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며, 혹은

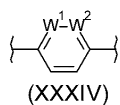
R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알칸을 형성해도 되고,

R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXV), 식 (XXVI), 식 (XXVII), 식 (XXVIII), 식 (XXIX), 식 (XXX), 식 (XXXI), 식 (XXXII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

W는 하기 식 (XXXIV)이며,

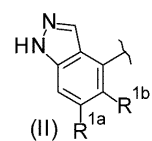


W^1 은 CH, CF, CCl, 또는 CCH_3 이며,

W^2 는 CH, CF, CCl, CCH_3 , 또는 N인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 은 하기 식 (II)이며,

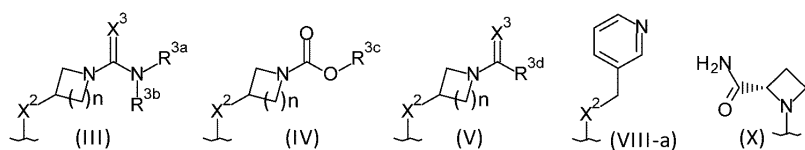


R^{1a} 는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

R^{1b} 는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이며,

R^2 는 할로젠, OH 및 OCH_3 으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 또는 비닐이며,

R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}$ 및 $-NR^{N1,N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1,N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3b} 는 H 또는 메틸이며,

R^{3c} 및 R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}$ 및 $-NR^{N1,N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1,N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

X^2 는 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-N(C_{1-3}알킬)-$ 이며,

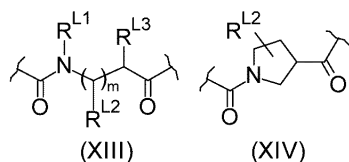
X^3 은 O 또는 S이며,

n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}$ 인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-N(C_{2-3}알킬)-$ 이며,

Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

L은 결합, C=O 또는 하기 식 (XIII) 및 식 (XIV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

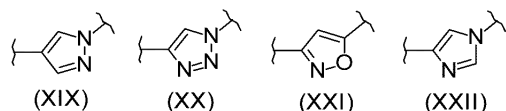


R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

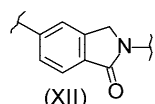
R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH_3 또는 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

m은 1 또는 2이며,

Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



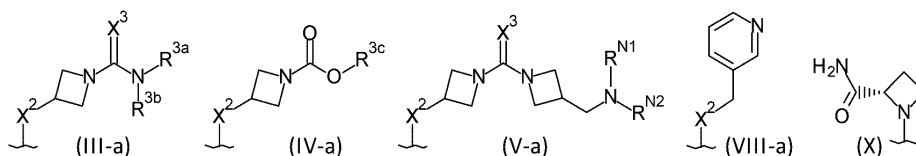
혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)



인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a), 식 (V-a), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3b} 는 H 또는 메틸이며,

R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소

로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화
 복소환기를 형성해도 되고,

X^2 는 -O- 또는 -NH- 또는 -N(CH₃)-이며,

X^3 은 O 또는 S이며,

p는 1 또는 2이며,

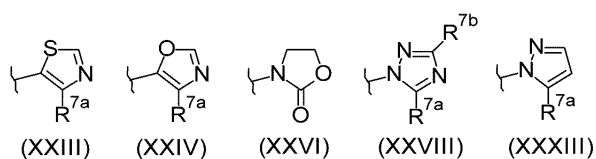
단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 인 경우, 식 (IV-a)의 X^2 는 -O- 또는 -NH-이며,

R^4 는 F, OH, OCH₃, R^{4a} , 시클로프로필, $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐
 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐;
 또는 테트라히드로피라닐이며,

R^{4a} 는 C₁₋₃알킬이며,

R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C₁₋₃알킬이며,

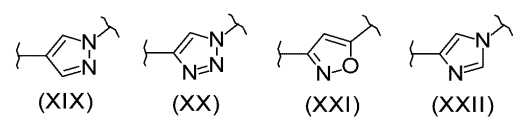
R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기
 이며,



R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,

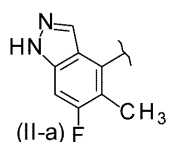
Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌이며,

Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는
 그의 염.



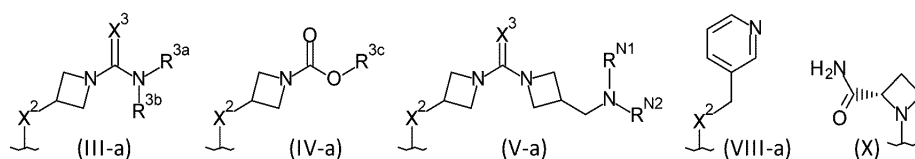
청구항 7

제6항에 있어서, R^1 은 하기 식 (II-a)이며,



R^2 는 시클로프로필이며,

R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a), 식 (V-a), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 또는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$ 이며,

R^{3b} 는 H이며,

R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; 또는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3f} 는 H이며,

R^{3g} 는 H이며,

R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

X^2 는 -O- 또는 -NH-이며,

X^3 은 0 또는 S이며,

p는 1 또는 2이며,

R^4 는 OCH_3 , R^{4a} , $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 테트라히드로피라닐이며,

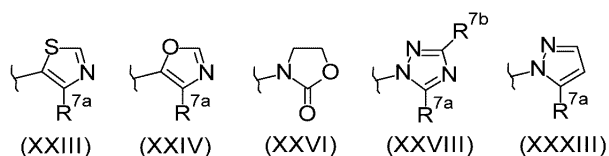
R^{4a} 는 C_{1-3} 알킬이며,

R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬이며,

R^5 는 이소프로필 또는 sec-부틸이며,

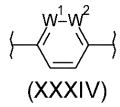
R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

W는 하기 식 (XXXIV)이며,



W^1 은 CH이며,

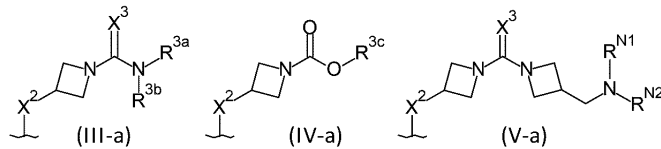
W^2 는 CH 또는 N이며,

Y는 페닐렌이며,

L은 결합, 또는 C=O인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a) 및 식 (V-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 이며,

R^{3b} 는 H이며,

R^{3c} 는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

R^{3f} 는 H이며,

R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 모두 C_{1-3} 알킬이며,

X^2 는 -O- 또는 -NH-이며,

X^3 은 O이며,

p는 1이며,

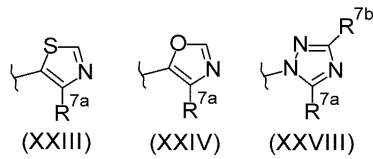
R^4 는 OCH_3 으로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

R^5 는 이소프로필이며,

R^{6a} 는 H이며,

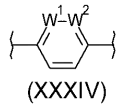
R^{6b} 는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

R⁷은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV) 및 식 (XXVIII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{7a}, R^{7b}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C₁₋₃알킬이며,

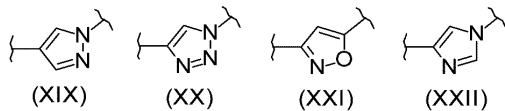
W는 하기 식 (XXXIV)이며,



W¹ 및 W²는 모두 CH이며,

L은 결합이며,

Z는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



청구항 9

제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이,

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드,

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일)옥시]

-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드,

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸, 및

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 췌장암 치료용 의약 조성물인 의약 조성물.

청구항 12

췌장암 치료용 의약 조성물의 제조를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 13

제1항에 있어서, 췌장암 치료에 사용하기 위한, 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

췌장암 치료를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 15

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, 의약 조성물, 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용이 우수하고, 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제로서 유용하고, 예를 들어 췌장암 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 복소환 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

췌관선암이 주인 췌장암은, 5년 생존율이 10% 이하(CA Cancer J. Clin., 2016, 66, p.7-30)로 매우 예후가 나쁜 암이며, 세계적으로 연간 46만명 정도가 새롭게 증례로서 보고되고 있다(CA Cancer J. Clin., 2018, 68, p.394-424). 췌장암의 치료에서 가장 유효한 요법은 외과적 수술인데, 조기에 알아내기가 어렵기 때문에 전이되어 있는 경우가 많아, 외과적 수술에 의한 치료 효과를 기대할 수 없는 경우가 많다. 수술 치료를 하지 않는 경우에는, 화학 요법이나 방사선 요법이 되지만 생존율은 좋지 않다. 현재, FOLFIRINOX 요법(5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 3종류의 화학 요법제에 레보폴리네이트를 첨가한 다제 병용 치료)이 췌장암의 표준 요법으로서 사용되고 있지만, 독성이 강하기 때문에, 처방되는 환자는 ECOG Performance Status가 1 이하로 한정되는 등, 환자 선택은 신중하게 행할 필요가 있다(J. Clin. Oncol., 2018, 36, p.2545-2556). 분자 표적 치료약으로서 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor)(EGFR) 저해제의 에를로티닙이 췌스타빈과의 병용 요법에서 승인되어 있지만, 전생존 기간 연장은 췌스타빈 단독과 비교하여 2주일 정도이고, 만족스러운 치

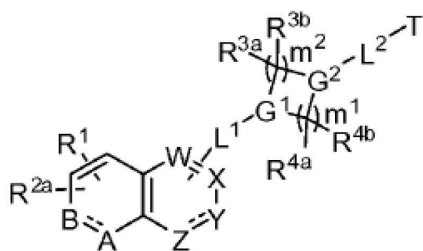
료 효과는 얻어지지 않아, 여전히 유효성이 높은 치료약이 요구되고 있다(J. Clin. Oncol., 2007, 25, p.1960-1966).

[0003] RAS 단백질은 188-189개의 아미노산을 포함하는 약 21kDa의 저분자 구아노신삼인산(GTP) 결합 단백질이며, KRAS 유전자, NRAS 유전자, HRAS 유전자의 3개의 유전자로부터 발생하는 4종류의 주요한 단백질(KRAS(KRAS4A 및 KRAS4B), NRAS, HRAS)이 존재한다. RAS 단백질에는 활성형인 GTP 결합형과, 불활성형인 GDP 결합형이 존재한다. RAS 단백질은, EGFR 등 세포막 수용체에의 리간드 자극 등에 의해, 구아노신2인산(GDP)과 GTP가 교환됨으로써, 활성화한다. 활성형 RAS는, RAF, PI3K, RALGDS 등 20종류에 달하는 이펙터 단백질과 결합하여, 하류의 시그널 캐스케이드를 활성화한다. 한편, 활성형 RAS는 내재성의 GTP 가수 분해(GTPase) 활성에 의해, GTP를 GDP로 변환함으로써 불활성형이 된다. 이 GTPase 활성은 GTPase 활성화 단백질(GAP)에 의해 증강된다. 이로부터, RAS는, EGFR 등의 세포 내 시그널 전달 경로에 있어서의 중요한 「분자 스위치」의 기능을 담당하고 있으며, 세포의 성장, 증식, 혈관 생성 등의 과정에 있어서, 중요한 역할을 하고 있다(Nature Rev. Cancer, 2011, 11, p.761-774, Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851, Nature Rev. Drug Discov., 2016, 15, p.771-785).

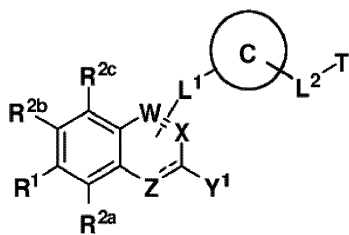
[0004] RAS 유전자의 돌연변이에 의해 아미노산 치환이 발생하면, RAS의 GTPase로서의 기능 저하나 GAP에 대한 반응 저하에 의해 항상적인 활성화 상태로 되고, 하류에 시그널을 계속 보낸다. 이 과정의 시그널이 발암이나 암의 증식 향진을 초래한다. 췌관선암은 췌장 상피 내 종양성 병변/pancreatic intraepithelial neoplasia(PanIN)에 있어서 기형적인 약한 단계로부터 강한 단계를 거쳐서 발생한다고 되어 있고, KRAS 유전자 변이는 초기 단계의 PanIN에서 이미 확인을 받았다. 그 후 종양 억제 유전자의 INK4A, p53이나 SMAD4의 이상이 발생하여, 악성화된 다(Nature Rev. Cancer, 2010, 10, p.683-695). 또한, 췌관선암의 90% 이상에 있어서 KRAS 유전자에 변이가 확인되고 있으며, 그 중에서 KRAS 엑손 2에 위치하는 코돈 12의 점 돌연변이가 대다수이다(Cancer Cell 2017, 32, p.185-203). 이로부터, KRAS는 췌장암의 발암이나 발전 과정에 있어서, 중요한 역할을 담당하고 있다.

[0005] KRAS 유전자 변이로서는, KRAS G12C 변이, KRAS G12D 변이 등이 알려져 있지만, G12C 변이 KRAS는 비소세포 폐암에서는 빈도가 높은 한편, 췌장암에서는 수%(Cancer Cell 2014, 25, p.272-281)이며, 다른 KRAS 변이에 대한 치료약이 요망되고 있다. G12D 변이 KRAS는 췌장암의 약 34%로 확인되고 있으며, KRAS 변이 중에서도 비율이 가장 높은 것이 보고되어 있다. 또한, G12V 변이 KRAS는 췌장암의 약 22%로 확인되고 있으며, KRAS 변이 중에서 비율이 G12D 변이에 이어 2번째로 높은 것이 보고되어 있다(Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777).

[0006] 특허문헌 1, 2 및 3에 RAS 저해제가 개시되어 있으며, 하기 식 (A) 및 식 (B)로 나타내지는 화합물이, 각각 특허문헌 2 및 3에 개시되어 있다(식 중의 기호의 의미는 당해 공보 참조). 특허문헌 1, 2 및 3에는, KRAS의 코돈 12의 변이가 존재하는 암에 유용하다고 기재되고, 그의 하나에 G12D 변이가 포함되어 있지만, G12D 변이 KRAS암에 대한 작용에 대해서는 기재되어 있지 않다.



(A)



(B)

[0008]

- [0009] 또한, 특허문헌 9, 10 및 11에 KRAS G12D 저해제가 개시되어 있다.
- [0010] 또한, 특허문헌 12에 pan-KRAS 저해제가 개시되어 있다.
- [0011] 근년, 표적으로 하는 단백질 분해를 유도하는 기술로서 PROTAC(Proteolysis-Targeting Chimera)나 SNIPER(Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser) 등으로 총칭되는 2관능성 화합물이 발견되었고, 신규 창약 모달리티의 하나로서 기대되고 있다(Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p15-27). 2관능성 화합물이 세포 내에서 표적 단백질과 E3 리가아제의 복합체 형성을 촉진시키고, 유비퀴틴-프로테아솜계를 이용함으로써 표적 단백질의 분해가 유도된다. 유비퀴틴-프로테아솜계는 세포 내에서의 단백질 분해 기구의 하나이다. E3 리가아제라고 불리는 단백질이, 분해되어야 할 단백질을 인식하여 유비퀴틴화를 행함으로써, 프로테아솜에서의 분해가 진행된다.
- [0012] E3 리가아제는 생체 내에 600종류 이상이 존재하고, HECT-domain E3s, U-box E3s, monomeric RING E3s 및 multi-subunit E3s의 4종류로 크게 구별된다. 현재, PROTAC나 SNIPER 등이라고 불리는 2관능성의 분해 유도제에 사용되고 있는 E3 리가아제는 한정되어 있으며, 대표적인 것으로서 본 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau)(VHL), 셀레브론(celebrin)(CRBN), 세포 사멸 단백질 억제제(inhibitor of apoptosis protein)(IAP), 마우스 더블 미닛 2호몰로그(mouse double minute 2homolog)(MDM2) 등을 들 수 있다. 특히 VHL은 특허문헌 4에, CRBN은 특허문헌 5에 각각 보고되어 있다.
- [0013] 2관능성 화합물은, 표적 단백질의 리간드와 E3 리가아제의 리간드를 링커로 연결시킨 화합물이며, 지금까지, KRAS 단백질을 분해하는 2관능성 화합물이 보고되어 있다(비특허문헌 1, 비특허문헌 2, 특허문헌 6, 특허문헌 7, 특허문헌 8, 특허문헌 13, 특허문헌 14, 특허문헌 15, 특허문헌 16, 특허문헌 17).

선행기술문헌

특허문헌

- [0014] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2016/049565호
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2016/049568호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2017/172979호
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2013/106643호
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2015/160845호
- (특허문헌 0006) 미국 특허 출원 공개 제2018/0015087호
- (특허문헌 0007) 국제 공개 제2019/195609호
- (특허문헌 0008) 국제 공개 제2020/018788호
- (특허문헌 0009) 국제 공개 제2021/041671호
- (특허문헌 0010) 국제 공개 제2021/106231호
- (특허문헌 0011) 국제 공개 제2021/107160호
- (특허문헌 0012) 국제 공개 제2022/132200호
- (특허문헌 0013) 국제 공개 제2021/051034호
- (특허문헌 0014) 국제 공개 제2022/087335호
- (특허문헌 0015) 국제 공개 제2022/061348호
- (특허문헌 0016) 국제 공개 제2022/148421호
- (특허문헌 0017) 국제 공개 제2022/173032호

비특허문헌

- [0015] (비특허문헌 0001) Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31
(비특허문헌 0002) ACS Cent. Sci., 2020, 6, p1367-1375

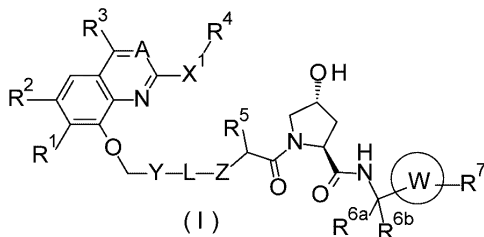
발명의 내용

해결하려는 과제

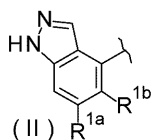
- [0016] 의약 조성물, 예를 들어 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용이 우수하고, 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제로서 유용하고, 췌장암, 특히 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 복소환 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명자들은, 췌장암 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물에 대하여 예의 검토한 결과, 식 (I)의 복소환 화합물, 특히 퀴나졸린 및 퀴놀린으로 이루어지는 군에서 선택되는 복소환 화합물 8위치의 치환기와 E3 리가아제의 리간드를 연결하는 것, 또는 퀴나졸린 및 퀴놀린으로 이루어지는 군에서 선택되는 복소환 화합물 8위치의 치환기와 E3 리가아제의 리간드를 링커로 연결하는 것을 특징으로 하는 식 (I)의 2관능성 화합물이 우수한 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용을 갖는 것, 및 변이 KRAS 저해 활성, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해 활성을 갖는 것을 알아내어 본 발명을 완성하였다.
- [0018] 즉, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 그리고 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.



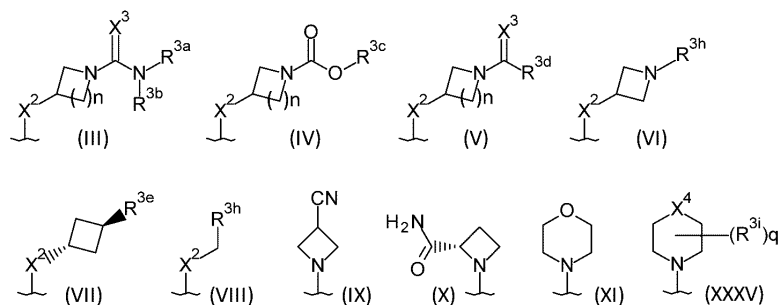
- [0019] (식 중,
[0020] A는 CR^A 또는 N이며,
[0021] R^A는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,
[0022] X¹은 -CH₂- 또는 -O-이며,
[0023] R¹은 OH로 치환되어 있어도 되는 나프틸, 또는 하기 식 (II)이며,



- [0025] R^{1a}는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,
[0026] R^{1b}는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이며,
[0027] R²는 H, 할로젠, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, 시클로프로필

또는 비닐이며,

[0029] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X), 식 (XI) 및 식 (XXXV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0030]

[0031] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^3$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^3$ 및 $NR^{N1,N2}R^3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^3$, OR^{3g} 및 $NR^{N1,N2}R^3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0032] R^{3b} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0033] R^{3c} 및 R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^3$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^3$ 및 $NR^{N1,N2}R^3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^3$, OR^{3g} 및 $NR^{N1,N2}R^3$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0034] R^{3e} 는 $-O-C_{2-3}$ 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^3$ 이며,

[0035] R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0036] R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0037] R^{3h} 는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴이며,

[0038] R^{3i} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H, OH, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, $-O$ -치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, $-NH$ -치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, $-N$ -(치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬)₂, 할로젠, $-CN$ 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며, 혹은

[0039] 동일 탄소 원자 상에 존재하는 2개의 R^{3i} 가, 인접하는 당해 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 스피로환을 형성해도 되고, 당해 스피로환은 C_{1-3} 알킬, $-O$ -(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0040] 인접하는 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R^{3i} 가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원

포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 축합환을 형성해도 되고, 당해 축합환은 C₁₋₃알킬, -O-(C₁₋₃알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0041] 인접하지 않은 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R³ⁱ가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 가교 구조를 형성해도 되고, 당해 가교 구조를 갖는 환인 식 (XXXV)의 기는, C₁₋₃알킬, -O-(C₁₋₃알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0042] R^{N1} 및 R^{N2}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C₁₋₃알킬이며, 혹은

[0043] R^{N1} 및 R^{N2}는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

[0044] R^{3f} 및 R^{N1}은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0045] X²는 -O-, -NH- 또는 -N(C₁₋₃알킬)-이며,

[0046] X³은 O 또는 S이며,

[0047] X⁴는 -CH₂-, -CH₂-CH₂- 또는 -O-CH₂-이며,

[0048] n은 1 또는 2, p는 1 또는 2이며,

[0049] q는 1 내지 8의 정수이며,

[0050] 단, R^{3c}가 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}인 경우, 식 (IV)의 X²는 -O-, -NH- 또는 -N(C₂₋₃알킬)-이며,

[0051] R⁴는 F, OH, OCH₃, R^{4a}, 시클로프로필, N(R^{4a})₂, R^{4a}로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 R^{4a}로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬; R^{4b}로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 R^{4a}로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐이며,

[0052] R^{4a}는 F로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,

[0053] R^{4b}는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C₁₋₃알킬이며,

[0054] R⁵는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, C₈₋₆시클로알킬메틸 또는 C₃₋₆시클로알킬이며,

[0055] R^{6a} 및 R^{6b}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH₃ 및 N(CH₃)₂로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬이며, 혹은

[0056] R^{6a}, R^{6b}는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알칸, 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환을 형성해도 되고,

[0057] R⁷은 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 6원 헤테

로아릴이며,

[0058] W는 치환되어 있어도 되는 페닐렌 또는 환 구성 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아렌디일이며,

[0059] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

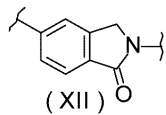
[0060] L은 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ 이며,

[0061] L^1, L^2, L^3, L^4 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 결합, $-O-$, $-NR^{L1}-$, 치환되어 있어도 되는 피롤리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페라진디일, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬렌, 및 $C=O$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

[0062] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0063] Z는 NH 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아렌디일이며,

[0064] 혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)이다.)



[0065]

[0066] 또한, 특별히 기재되지 않는 한, 본 명세서 중의 어느 화학식 중의 기호가 다른 화학식에 있어도 사용되는 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다.

[0067] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 어떤 양태로서는, 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는 전이성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 전이성의 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 특히 전이성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 특히 국소 진행성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 특히 재발 또는 난치성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 특히 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 췌장암, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제를 포함한다.

[0068] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 어떤 양태로서는, 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는 전이성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 전이성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제를 포함한다.

[0069] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약

조성물, 어떤 양태로서는, 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는 전이성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 전이성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제를 포함한다.

[0070] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 어떤 양태로서는, 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는 전이성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 전이성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제를 포함한다.

[0071] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물, 어떤 양태로서는, 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물, 어떤 양태로서는 전이성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 전이성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 당해 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료제를 포함한다.

[0072] 또한, 본 발명은, 췌장암, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성의 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 전이성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성의 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 국소 진행성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 재발 또는 난치성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 전이성의 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암, 어떤 양태로서는, 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0073] 또한, 본 발명은, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화

합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0074] 또한, 본 발명은, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12V 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0075] 또한, 본 발명은, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12D 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0076] 또한, 본 발명은, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 췌장암, 어떤 양태로서는, 전이성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 국소 진행성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 재발 또는 난치성의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암, 어떤 양태로서는, 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 췌장암, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 췌장암, 어떤 양태로서는, G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0077] 또한, 본 발명은, 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제에도 관계된다.

[0078] 또한, 본 발명은, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 저해제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 저해제에도 관계된다.

[0079] 또한, 본 발명은, G12V 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 KRAS 저해제인 식 (I)의 화합물 또는

그의 염, G12V 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 KRAS 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 G12V 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12V 변이 KRAS 저해제에도 관계된다.

[0080] 또한, 본 발명은, G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12D 변이 KRAS 저해제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12D 변이 KRAS 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 G12D 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12D 변이 KRAS 저해제에도 관계된다.

[0081] 또한, 본 발명은, G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12C 변이 KRAS 저해제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12C 변이 KRAS 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 G12C 변이 KRAS 단백 분해 유도제, 및/또는 G12C 변이 KRAS 저해제에도 관계된다.

[0082] 또한, 「대상」이란, 그 치료를 필요로 하는 인간 또는 기타 동물이며, 어떤 양태로서는, 그의 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간이다.

발명의 효과

[0083] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용 및 변이 KRAS 저해 활성을 갖고, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 및 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해 작용을 갖고, 체장암, 특히 변이 KRAS 양성 체장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 체장암의 치료제로서 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0085] 본 명세서에 있어서, 「치환되어 있어도 되는」이란, 비치환, 혹은 치환기를 1 내지 5개 갖고 있는 것을 의미한다. 어떤 양태로서는 비치환, 혹은 치환기를 1 내지 3개 갖고 있는 것을 의미한다. 또한, 복수개의 치환기를 갖는 경우, 그들의 치환기는 동일하여도, 서로 달라도 된다.

[0086] 「C₁₋₁₂알킬」이란, 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 1 내지 12인 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, 도데실 등이다(이후, 탄소수에 대해서는 마찬가지로 표기한다). 어떤 양태로서는 에틸 또는 도데실이다.

[0087] 마찬가지로, 「C₁₋₆알킬」이란, 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 1 내지 6인 알킬이며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실이며, 어떤 양태로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 sec-부틸이며, 어떤 양태로서는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸이며, 어떤 양태로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸이다.

[0088] 마찬가지로, 「C₁₋₃알킬」이란 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 1 내지 3인 알킬이며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 메틸 또는 에틸이며, 어떤 양태로서는 n-프로필 또는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 메틸 또는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 에틸 또는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 메틸이며, 어떤 양태로서는 에틸이며, 어떤 양태로서는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 n-프로필이다.

[0089] 마찬가지로, 「C₂₋₃알킬」이란 직쇄 또는 분지상의 탄소수가 2 내지 3인 알킬이며, 예를 들어 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 에틸이며, 어떤 양태로서는 이소프로필이며, 어떤 양태로서는 n-프로필이다.

[0090] 「C₃₋₆시클로알킬」이란, 탄소수가 3 내지 6인 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실이다. 어떤 양태로서는 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이며, 어떤 양태로서는 시클로부틸 또는 시클로펜틸이며, 어떤 양태로서는 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 어떤 양태로서는 시클로프로필 또는 시클로부틸이며, 어떤 양태로서는 시클로프로필이며, 어떤 양태로서는 시클로부틸이며, 어떤 양태로서는 시클로펜틸이며, 어떤 양태로서는 시클로헥실이다.

[0091] 「C₁₋₃알킬렌」이란, C₁₋₃알킬로부터 수소 원자를 제거하여 형성된 2가기이며, 직쇄 또는 분지상의 C₁₋₃알킬렌, 예

를 들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 메틸메틸렌, 메틸에틸렌, 1,1-디메틸메틸렌 등이다. 어떤 양태로서는 직쇄 또는 분지상의 C_{1-3} 알킬렌이며, 어떤 양태로서는, 메틸렌, 에틸렌 또는 트리메틸렌이며, 어떤 양태로서는 메틸렌 또는 에틸렌이며, 어떤 양태로서는 메틸렌이며, 어떤 양태로서는 에틸렌이다. 마찬가지로, 「 C_{2-3} 알킬렌」이란, C_{2-3} 알킬로부터 수소 원자를 제거하여 형성된 2가지이며, 직쇄 또는 분지상의 C_{2-3} 알킬렌, 예를 들어 에틸렌, 트리메틸렌, 메틸메틸렌, 메틸에틸렌, 1,1-디메틸메틸렌 등이다. 어떤 양태로서는, 에틸렌 또는 트리메틸렌이며, 어떤 양태로서는 에틸렌이며, 어떤 양태로서는 트리메틸렌이다.

[0092] 「포화 복소환기」란, 환 구성 원자로서, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하는, 포화된 탄화수소환기이다. 또한, 당해 포화 복소환기의 환 구성 원자로서의 황 원자는 산화되어 있어도 된다.

[0093] 따라서, 「4원 내지 6원 포화 복소환기」란, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기이다. 「4원 내지 6원 포화 복소환기」의 어느 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기이다. 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기의 어느 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기이며, 어떤 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기이며, 어떤 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 함유하는 4원 포화 복소환기이며, 어떤 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 포화 복소환기이며, 어떤 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 6원 포화 복소환기이며, 어떤 양태로서는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥스티오모르폴리닐이며, 어떤 양태로서는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥스티오모르폴리닐이며, 어떤 양태로서는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이며, 어떤 양태로서는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐이며, 어떤 양태로서는 피롤리디닐 또는 피페리디닐이며, 어떤 양태로서는 옥세타닐이며, 어떤 양태로서는 테트라히드로푸라닐이며, 어떤 양태로서는 테트라히드로피라닐이며, 어떤 양태로서는 피롤리디닐이며, 어떤 양태로서는 피페리디닐이며, 어떤 양태로서는 모르폴리닐이며, 어떤 양태로서는, 옥사졸리디닐이다.

[0094] 「헤테로아릴」이란, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하는 헤테로환기이다.

[0095] 따라서, 「5원 헤테로아릴」이란, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원환의 헤테로환기이다.

[0096] 「5원 헤테로아릴」의 어느 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 3개 함유하는 5원환의 헤테로환기이며, 어떤 양태로서는, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 이소옥사졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 이소옥사졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴 또는 티아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴 또는 트리아졸릴이며, 어떤 양태로서는 피라졸릴이며, 어떤 양태로서는 이미다졸릴이며, 어떤 양태로서는 옥사졸릴이며, 어떤 양태로서는 티아졸릴이며, 어떤 양태로서는 트리아졸릴이다. 또한, 「5원 헤테로아렌디일」이란, 「5원 헤테로아릴」로부터 임의의 1개의 수소를 제거한 2가지이다.

[0097] 「6원 헤테로아릴」이란, 환 구성 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 6원환의 헤테로환기이다. 「6원 헤테로아릴」의 어느 양태로서는, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐이며, 어떤 양태로서는 피리디닐 또는 피리다지닐이며, 어떤 양태로서는 피리디닐 또는 피리미디닐이며, 어떤 양태로서는 피리디닐

며, 어떤 양태로서는 피리미디닐이다. 또한, 「6원 헤테로아렌디일」이란, 「6원 헤테로아릴」로부터 임의의 1개의 수소를 제거한 2가지이다.

[0098] 「C₃₋₆시클로알칸」이란, 탄소수가 3 내지 6인 시클로알칸, 예를 들어 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산이다.

[0099] 「포화 복소환」이란, 환 구성 원자로서, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하는, 포화된 탄화수소환이다. 또한, 당해 포화 헤테로환의 환 구성 원자로서의 황 원자는 산화되어 있어도 된다. 따라서, 「4원 내지 6원 포화 복소환」이란, 환 구성 원자로서, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 함유하는, 4원환 내지 6원환의 포화된 탄화수소환이다. 또한, 당해 포화 헤테로환의 환 구성 원자로서의 황 원자는 산화되어 있어도 된다. 「4원 내지 6원 포화 복소환」의 어느 양태로서는, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환이다. 「4원 내지 6원 포화 복소환」의 어느 양태로서는, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥사졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 디옥소티오모르폴린이다.

[0100] 「스피로환」이란, 4급 탄소인 하나의 스피로 원자를 공유하여 2개의 환 구조가 결합된 다환식의 환 구조이다.

[0101] 「가교 구조를 갖는 환」이란, 하나의 환의 환 구성 원자 중 인접하지 않은 2개의 원자에 연결되는 2개의쇄 구조를 갖는 환 구조이다. 「가교 구조를 갖는 환」의 어느 양태로서는, 아자비시클로[3.2.1]옥탄, 아자비시클로[3.1.1]헵탄, 아자비시클로[2.2.1]헵탄 또는 아자옥사비시클로[3.2.1]옥탄이다.

[0102] 「할로젠」이란, F, Cl, Br 및 I를 의미한다. 어떤 양태로서는 F, Cl 또는 Br이며, 어떤 양태로서는 F 또는 Cl이며, 어떤 양태로서는 F 또는 Br이며, 어떤 양태로서는 F이며, 어떤 양태로서는 Cl이며, 어떤 양태로서는 Br이다.

[0103] 「치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬」 및 「치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬」에 있어서 허용되는 치환기의 어느 양태로서는, F, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬, 아자비시클로[3.3.0]옥타닐, 또는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기이다. 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 디플루오로에틸, 치환되어 있어도 되는 시클로프로필, 테트라히드로푸라닐, 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 치환되어 있어도 되는 피페리디닐 또는 아자비시클로[3.3.0]옥타닐이며, 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 치환되어 있어도 되는 시클로프로필, 테트라히드로푸라닐, 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐, 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐이며, 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, (히드록시메틸)시클로프로필, (메톡시메틸)시클로프로필, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, (히드록시메틸)테트라히드로피라닐, (메톡시메틸)테트라히드로피라닐, 피롤리디닐 또는 메틸피롤리디닐이며, 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃, (메톡시메틸)시클로프로필, 테트라히드로푸라닐 또는 메틸피롤리디닐이며, 어떤 양태로서는, F, OH 또는 시클로프로필이며, 어떤 양태로서는 F, OH 또는 OCH₃이며, 어떤 양태로서는 OH 또는 OCH₃이며, 어떤 양태로서는, F 또는 OCH₃이며, 어떤 양태로서는 OH이며, 어떤 양태로서는 F이며, 어떤 양태로서는 OCH₃이다.

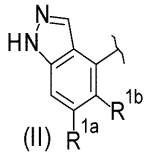
[0104] 「치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴」, 「치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴」, 「치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아렌디일」, 「치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬」, 「치환되어 있어도 되는 피라졸릴」, 「치환되어 있어도 되는 피리딜」, 「치환되어 있어도 되는 피리미디닐」, 「치환되어 있어도 되는 페닐렌」 및 「치환되어 있어도 되는 시클로프로필」에 있어서 허용되는 치환기의 어느 양태로서는, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, -SO₂CH₃, 할로젠, OH, OCH₃, 또는 C₃₋₆시클로알킬이다. 어떤 양태로서는 OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 OH로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 C₁₋₃알킬 또는 할로젠이며, 어떤 양태로서는, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 또는 F이며, 어떤 양태로서는, 메틸, 에틸 또는 F이다.

- [0105] 「치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기」, 「치환되어 있어도 되는 피롤리딘」, 「치환되어 있어도 되는 피페리딘」, 「치환되어 있어도 되는 옥세타닐」, 「치환되어 있어도 되는 테트라히드로푸라닐」 및 「치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐」에 있어서 허용되는 치환기의 어느 양태로서는, F, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, F, OH, OCH₃, 옥소 또는 옥세타닐이다. 어떤 양태로서는 F, OH 또는 OCH₃이며, 어떤 양태로서는, OH 또는 메틸이며, 어떤 양태로서는, F, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, F, 옥소 또는 옥세타닐이며, 어떤 양태로서는 F, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬 또는 옥소이며, 어떤 양태로서는 F, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 F로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 OH로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는 OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며, 어떤 양태로서는, C₁₋₃알킬이다.
- [0106] 「치환되어 있어도 되는 피롤리딘디일」, 「치환되어 있어도 되는 피페리딘디일」, 「치환되어 있어도 되는 페라진디일」, 「치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬렌」에 있어서 허용되는 치환기의 어느 양태로서는, F, OH, OCH₃ 또는 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이다. 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃, 메틸, 에틸, 히드록시메틸 또는 메톡시메틸이며, 어떤 양태로서는 F, OH, OCH₃ 또는 메틸이다.
- [0107] 「F로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬」의 어느 양태로서는, F로 치환되어 있어도 되는 메틸 또는 F로 치환되어 있어도 되는 에틸이다. 예를 들어 메틸, 에틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 모노플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸이다. 어떤 양태로서는 메틸, 에틸, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 디플루오로에틸이며, 어떤 양태로서는 모노플루오로메틸 또는 디플루오로메틸이며, 어떤 양태로서는 모노플루오로메틸 또는 디플루오로에틸이며, 어떤 양태로서는 디플루오로메틸 또는 디플루오로에틸이며, 어떤 양태로서는 디플루오로메틸이며, 어떤 양태로서는 디플루오로에틸이며, 어떤 양태로서는 2,2-디플루오로에틸이다.
- [0108] 「OH로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬」의 어느 양태로서는, 1개의 OH로 치환되어 있어도 되는 메틸 또는 1 내지 2개의 OH로 치환되어 있어도 되는 에틸이다. 예를 들어 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸이다. 어떤 양태로서는 메틸, 에틸 또는 히드록시메틸이며, 어떤 양태로서는 메틸 또는 히드록시메틸이며, 어떤 양태로서는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸이며, 어떤 양태로서는 히드록시메틸이며, 어떤 양태로서는 히드록시에틸이다.
- [0109] 「OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬」의 어느 양태로서는, 1개의 OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 메틸 또는 1 내지 2개의 OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 에틸, 1 내지 3개의 OCH₃으로 치환되어 있어도 되는 프로필이다. 예를 들어 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 1,2-디메톡시에틸, 2-메톡시프로필이다. 어떤 양태로서는 메톡시메틸 또는 메톡시에틸이며, 어떤 양태로서는 메톡시메틸이며, 어떤 양태로서는 메톡시에틸이며, 어떤 양태로서는 2-메톡시프로필이다.
- [0110] 「F로 치환되어 있어도 되는 페닐렌」의 어느 양태로서는, 1 내지 2개의 F로 치환되어 있어도 되는 페닐렌이다. 어떤 양태로서는 1개의 F로 치환되어 있어도 되는 페닐렌이며, 어떤 양태로서는 페닐렌 또는 플루오로페닐렌이며, 어떤 양태로서는 페닐렌이며, 어떤 양태로서는 2-플루오로-1,4-페닐렌이며, 어떤 양태로서는 3-플루오로-1,4-페닐렌이다.
- [0111] 「변이 KRAS」란, 변이를 갖는 KRAS이며, 예를 들어 G12V 변이 KRAS, G12D 변이 KRAS 및 G12C 변이 KRAS를 나타낸다.
- [0112] 「G12V 변이」란, 야생형 단백질에 있어서, 코돈 12번째에 해당하는 아미노산 잔기가 글리신으로부터 발린으로 변환되는 변이를 나타낸다.
- [0113] 「G12V 변이 KRAS」란, 상기 「G12V 변이」를 갖는 KRAS를 나타낸다.
- [0114] 「G12D 변이」란, 야생형 단백질에 있어서, 코돈 12번째에 해당하는 아미노산 잔기가 글리신으로부터 아스파르트산으로 변환되는 변이를 나타낸다.

- [0115] 「G12D 변이 KRAS」란, 상기 「G12D 변이」를 갖는 KRAS를 나타낸다.
- [0116] 「G12C 변이」란, 야생형 단백질에 있어서, 코돈 12번째에 해당하는 아미노산 잔기가 글리신으로부터 시스테인으로 변환되는 변이를 나타낸다.
- [0117] 「G12C 변이 KRAS」란, 상기 「G12C 변이」를 갖는 KRAS를 나타낸다.
- [0118] 「채장암」이란, 채장에 생기는 악성 종양이다. 예를 들어 췌관암 및 췌관선암이며, 어떤 양태로서는 췌관암이며, 어떤 양태로서는 췌관선암이다. 또한 어떤 양태로서는 전이성 채장암이며, 어떤 양태로서는 국소 진행성 채장암이며, 어떤 양태로서는 재발 또는 난치성의 채장암이며, 어떤 양태로서는 미치료 및/또는 치료 경력이 있는 환자의 채장암이다.
- [0119] 「변이 KRAS 양성 채장암」이란, 변이 KRAS 양성의 채장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성의 채장암이다. 예를 들어 KRAS G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이가 일어나고 있는 채장암이며, G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS의 양성률이 높은 채장암이다. 어떤 양태로서는 변이 KRAS 양성 췌관암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌관암이며, 어떤 양태로서는 G12D 변이 KRAS 양성 췌관선암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌관선암이다.
- [0120] 「G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 채장암」이란, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성의 채장암. 예를 들어 KRAS G12V 변이 및 G12D 변이가 일어나고 있는 채장암이며, G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS의 양성률이 높은 채장암이다. 어떤 양태로서는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌관암이며, 어떤 양태로서는 G12V 변이 및 G12D 변이 KRAS 양성 췌관선암이다.
- [0121] 「G12V 변이 KRAS 양성 채장암」이란, G12V 변이 KRAS 양성의 채장암이다. 예를 들어 KRAS G12V 변이가 일어나고 있는 채장암이며, G12V 변이 KRAS의 양성률이 높은 채장암이다. 어떤 양태로서는 G12V 변이 KRAS 양성 췌관암이며, 어떤 양태로서는 G12V 변이 KRAS 양성 췌관선암이다.
- [0122] 「G12D 변이 KRAS 양성 채장암」이란, G12D 변이 KRAS 양성의 채장암이다. 예를 들어 KRAS G12D 변이가 일어나고 있는 채장암이며, G12D 변이 KRAS의 양성률이 높은 채장암이다. 어떤 양태로서는 G12D 변이 KRAS 양성 췌관암이며, 어떤 양태로서는 G12D 변이 KRAS 양성 췌관선암이다.
- [0123] 「G12C 변이 KRAS 양성 채장암」이란, G12C 변이 KRAS 양성의 채장암이다. 예를 들어 KRAS G12C 변이가 일어나고 있는 채장암이며, G12C 변이 KRAS의 양성률이 높은 채장암이다. 어떤 양태로서는 G12C 변이 KRAS 양성 췌관암이며, 어떤 양태로서는 G12C 변이 KRAS 양성 췌관선암이다.
- [0124] 본 발명에 있어서의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 어느 양태를 이하에 나타낸다.
- [0125] (1-1)
- [0126] A는 CR^A 또는 N이며, R^A는 H 또는 C₁₋₃알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0127] (1-2)
- [0128] A는 CR^A 또는 N이며, R^A는 H인, 화합물 또는 그의 염.
- [0129] (1-3)
- [0130] A는 N인, 화합물 또는 그의 염.
- [0131] (1-4)
- [0132] A는 CH인, 화합물 또는 그의 염.
- [0133] (2-1)
- [0134] X¹은 -CH₂- 또는 -O-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0135] (2-2)
- [0136] X¹은 -O-인, 화합물 또는 그의 염.

[0137] (3-1)

[0138] R^1 은 OH로 치환되어 있어도 되는 나프틸, 또는 하기 식 (II)이며,



[0139]

[0140] R^{1a} 는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

[0141] R^{1b} 는 F, Cl, 메틸 또는 에틸인, 화합물 또는 그의 염.

[0142] (3-2)

[0143] R^1 은 식 (II)이며,

[0144] R^{1a} 는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

[0145] R^{1b} 는 F, Cl, 메틸 또는 에틸인, 화합물 또는 그의 염.

[0146] (3-3)

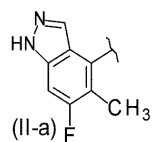
[0147] R^1 은 식 (II)이며,

[0148] R^{1a} 는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

[0149] R^{1b} 는 메틸인, 화합물 또는 그의 염.

[0150] (3-4)

[0151] R^1 은 하기 식 (II-a)인, 화합물 또는 그의 염.



[0152]

[0153] (4-1)

[0154] R^2 는 H, 할로젠, OH 및 OCH_3 으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 또는 비닐인, 화합물 또는 그의 염.

[0155] (4-2)

[0156] R^2 는 할로젠, OH 및 OCH_3 으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 또는 비닐인, 화합물 또는 그의 염.

[0157] (4-3)

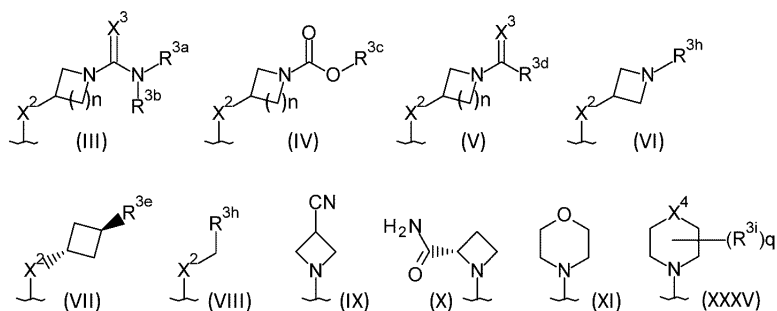
[0158] R^2 는 할로젠, C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 또는 비닐인, 화합물 또는 그의 염.

[0159] (4-4)

[0160] R^2 는 시클로프로필인, 화합물 또는 그의 염.

[0161] (5-1-1)

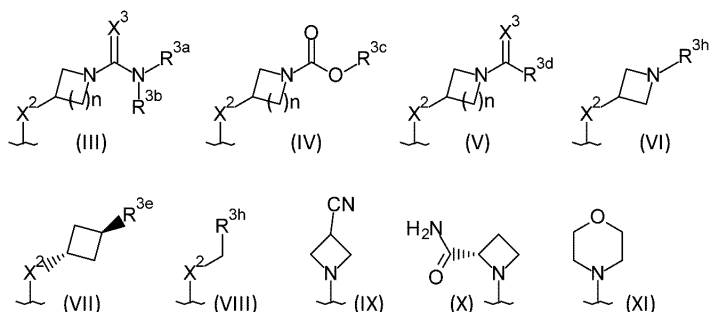
[0162] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X), 식 (XI) 및 식 (XXXV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0163]

[0164] (5-1-2)

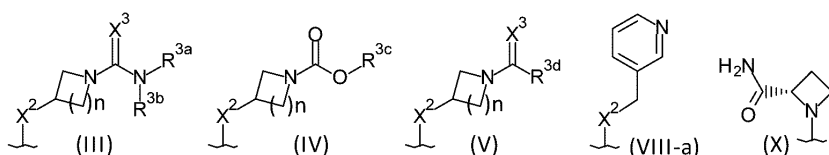
[0165] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X) 및 식 (XI)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0166]

[0167] (5-1-3)

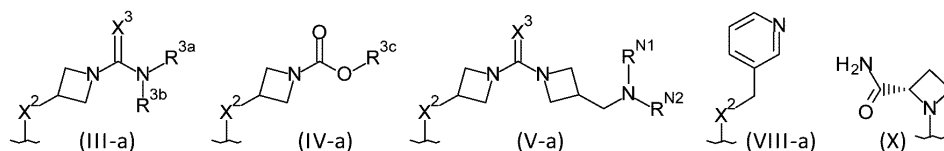
[0168] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0169]

[0170] (5-1-4)

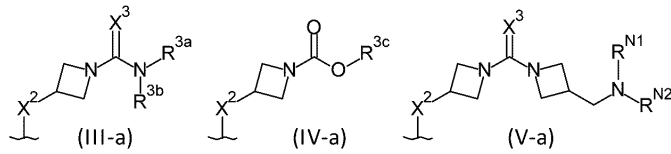
[0171] R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a), 식 (V-a), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0172]

[0173] (5-1-5)

[0174] R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a) 및 식 (V-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0175]

[0176] (5-2-1)

[0177] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0178] (5-2-2)

[0179] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0180] (5-2-3)

[0181] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 또는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$ 인, 화합물 또는 그의 염.

[0182] (5-2-4)

[0183] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 인, 화합물 또는 그의 염.

[0184] (5-3-1)

[0185] R^{3b} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0186] (5-3-2)

[0187] R^{3b} 는 H 또는 메틸인, 화합물 또는 그의 염.

[0188] (5-3-3)

[0189] R^{3b} 는 H인, 화합물 또는 그의 염.

[0190] (5-4-1)

[0191] R^{3c} 및 R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며, 단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{2-3} 알킬)-인, 화합물 또는 그의 염.

[0192] (5-4-2)

- [0193] R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^2$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^2$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1,N2}R^2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며, 단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^2$ 인 경우, 식 (IV-a)의 X^2 는 -O- 또는 -NH-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0194] (5-4-3)
- [0195] R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^2$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; 또는 $-NR^{N1,N2}R^2$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며, 식 (IV-a)의 X^2 는 -O- 또는 -NH-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0196] (5-4-4)
- [0197] R^{3c} 는 $-NR^{N1,N2}R^2$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0198] (5-4-5)
- [0199] R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}R^2$ 또는, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^2$ 및 $-NR^{N1,N2}R^2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기인, 화합물 또는 그의 염.
- [0200] (5-5-1)
- [0201] R^{3e} 는 $-O-C_{2-3}$ 알킬렌- $NR^{N1,N2}R^2$ 인, 화합물 또는 그의 염.
- [0202] (5-6-1)
- [0203] R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0204] (5-6-2)
- [0205] R^{3f} 는 H, 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0206] (5-6-3)
- [0207] R^{3f} 는 H인, 화합물 또는 그의 염.
- [0208] (5-7-1)
- [0209] R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0210] (5-7-2)
- [0211] R^{3g} 는 H인, 화합물 또는 그의 염.
- [0212] (5-8-1)
- [0213] R^{3h} 는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 염.
- [0214] (5-8-2)
- [0215] R^{3h} 는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 염.
- [0216] (5-9-1)

- [0217] R^{3i} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H, OH, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, -O-치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, -NH-치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, -N-(치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬)₂, 할로젠, -CN 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며, 혹은
- [0218] 동일 탄소 원자 상에 존재하는 2개의 R^{3i} 가, 인접하는 당해 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 스피로환을 형성해도 되고, 당해 스피로환은 C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은
- [0219] 인접하는 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R^{3i} 가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 축합환을 형성해도 되고, 당해 축합환은 C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은
- [0220] 인접하지 않은 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R^{3i} 가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 가교 구조를 형성해도 되고, 당해 가교 구조를 갖는 환인 식 (XXXV)의 기는, C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그의 염.
- [0221] (5-10-1)
- [0222] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은
- [0223] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은
- [0224] R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되는, 화합물 또는 그의 염.
- [0225] (5-10-2)
- [0226] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은
- [0227] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되는, 화합물 또는 그의 염.
- [0228] (5-10-3)
- [0229] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 모두 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0230] (5-10-4)
- [0231] R^{N1} 은 C_{1-3} 알킬이며, R^{N2} 는 H인, 화합물 또는 그의 염.
- [0232] (5-11-1)
- [0233] X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{1-3} 알킬)-인, 화합물 또는 그의 염.

- [0234] (5-11-2)
- [0235] X^2 는 -O- 또는 -NH- 또는 -N(CH₃)-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0236] (5-11-3)
- [0237] X^2 는 -O- 또는 -NH-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0238] (5-11-4)
- [0239] X^2 는 -NH-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0240] (5-11-5)
- [0241] X^2 는 -O-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0242] (5-12-1)
- [0243] X^3 은 O 또는 S인, 화합물 또는 그의 염.
- [0244] (5-12-2)
- [0245] X^3 은 O인, 화합물 또는 그의 염.
- [0246] (5-13-1)
- [0247] X^4 는 -CH₂-, -CH₂-CH₂- 또는 -O-CH₂-인, 화합물 또는 그의 염.
- [0248] (5-14-1)
- [0249] n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.
- [0250] (5-14-2)
- [0251] p는 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.
- [0252] (5-14-3)
- [0253] p는 1인, 화합물 또는 그의 염.
- [0254] (5-14-4)
- [0255] n은 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.
- [0256] (5-14-5)
- [0257] n은 1인, 화합물 또는 그의 염.
- [0258] (5-15-1)
- [0259] q는 1 내지 8의 정수인, 화합물 또는 그의 염.
- [0260] (6-1)
- [0261] R^4 는 F, OH, OCH₃, R^{4a} , 시클로프로필, $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₆알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐이며,
- [0262] R^{4a} 는 F로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,
- [0263] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C₁₋₃알킬인, 화합물 또는 그의 염.

- [0264] (6-2)
- [0265] R^4 는 F, OH, OCH_3 , R^{4a} , 시클로프로필, $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 테트라히드로피라닐이며,
- [0266] R^{4a} 는 C_{1-3} 알킬이며,
- [0267] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0268] (6-3)
- [0269] R^4 는 OCH_3 , R^{4a} , $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 테트라히드로피라닐이며,
- [0270] R^{4a} 는 C_{1-3} 알킬이며,
- [0271] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0272] (6-4)
- [0273] R^4 는 OCH_3 , 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; 또는 테트라히드로피라닐인, 화합물 또는 그의 염.
- [0274] (6-5)
- [0275] R^4 는 OCH_3 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬, 또는 테트라히드로피라닐인, 화합물 또는 그의 염.
- [0276] (6-6)
- [0277] R^4 는 OCH_3 으로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0278] (7-1)
- [0279] R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, C_{3-6} 시클로알킬메틸 또는 C_{3-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0280] (7-2)
- [0281] R^5 는 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 또는 C_{3-6} 시클로알킬인, 화합물 또는 그의 염.
- [0282] (7-3)
- [0283] R^5 는 이소프로필 또는 sec-부틸인, 화합물 또는 그의 염.
- [0284] (7-4)
- [0285] R^5 는 이소프로필인, 화합물 또는 그의 염.
- [0286] (8-1)
- [0287] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH_3 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며, 혹은

[0288] R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알칸, 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환을 형성해도 되는,

[0289] 화합물 또는 그의 염.

[0290] (8-2)

[0291] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH_3 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며, 혹은

[0292] R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알칸을 형성해도 되는,

[0293] 화합물 또는 그의 염.

[0294] (8-3)

[0295] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0296] (8-4)

[0297] R^{6a} 는 H이며, R^{6b} 는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬인,

[0298] 화합물 또는 그의 염.

[0299] (8-5)

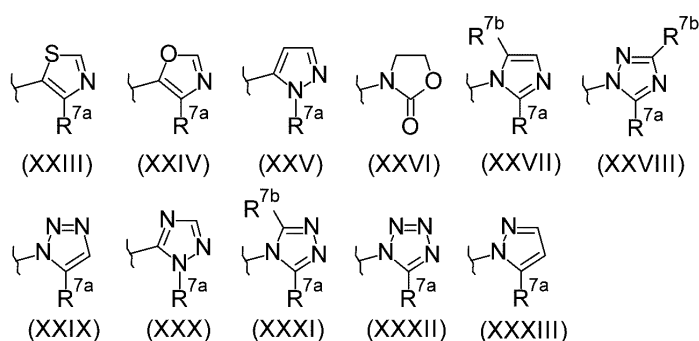
[0300] R^{6a} 는 H이며, R^{6b} 는 히드록시메틸인, 화합물 또는 그의 염.

[0301] (9-1)

[0302] R^7 은 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 염.

[0303] (9-2)

[0304] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXV), 식 (XXVI), 식 (XXVII), 식 (XXVIII), 식 (XXIX), 식 (XXX), 식 (XXXI), 식 (XXXII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

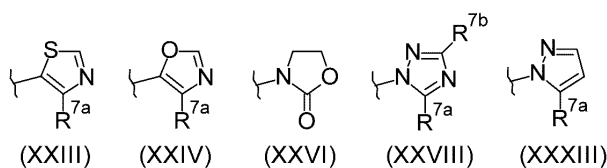


[0305]

[0306] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0307] (9-3)

[0308] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0309]

[0310] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

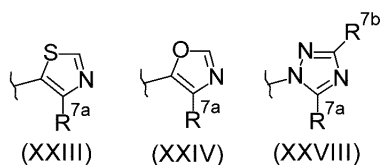
[0311] (9-4)

[0312] R^7 은 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

[0313] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0314] (9-5)

[0315] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV) 및 식 (XXVIII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

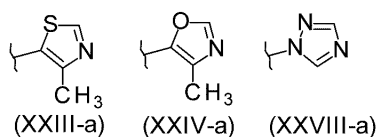


[0316]

[0317] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0318] (9-6)

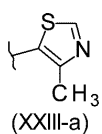
[0319] R^7 은 하기 식 (XXIII-a), 식 (XXIV-a) 및 식 (XXVIII-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0320]

[0321] (9-7)

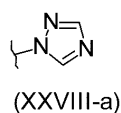
[0322] R^7 은 하기 식 (XXIII-a)인, 화합물 또는 그의 염.



[0323]

[0324] (9-8)

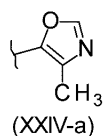
[0325] R^7 은 하기 식 (XXVIII-a)인, 화합물 또는 그의 염.



[0326]

[0327] (9-9)

[0328] R^7 은 하기 식 (XXIV-a)인, 화합물 또는 그의 염.



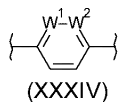
[0329]

[0330] (10-1)

[0331] W는 치환되어 있어도 되는 페닐렌 또는 환 구성 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아렌디일인, 화합물 또는 그의 염.

[0332] (10-2)

[0333] W는 하기 식 (XXXIV)이며,



[0334]

[0335] W^1 은 CH, CF, CCl, 또는 CCH₃이며,

[0336] W^2 은 CH, CF, CCl, CCH₃, 또는 N인, 화합물 또는 그의 염.

[0337] (10-3)

[0338] W는 식 (XXXIV)이며,

[0339] W^1 은 CH이며,

[0340] W^2 은 CH 또는 N인, 화합물 또는 그의 염.

[0341] (10-4)

[0342] W는 식 (XXXIV)이며,

[0343] W^1 및 W^2 은 모두 CH인, 화합물 또는 그의 염.

[0344] (11-1)

[0345] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일인, 화합물 또는 그의 염.

[0346] (11-2)

[0347] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌인, 화합물 또는 그의 염.

[0348] (11-3)

[0349] Y는 페닐렌인, 화합물 또는 그의 염.

[0350] (12-1)

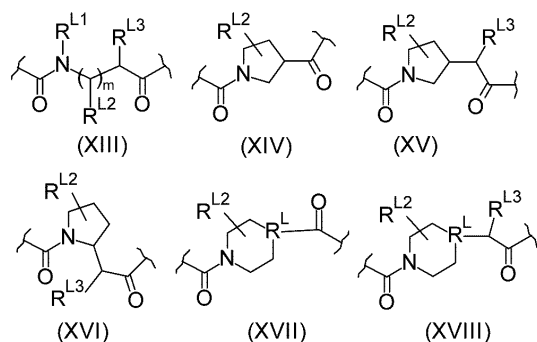
[0351] L은 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ 이며,

[0352] L^1 , L^2 , L^3 , L^4 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 결합, $-O-$, $-NR^{L1}-$, 치환되어 있어도 되는 피롤리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페라진디일, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬렌, 및 $C=O$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

[0353] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 그의 염.

[0354] (12-2)

[0355] L은 결합, C_{1-3} 알킬렌, $C=O$ 또는 하기 식 (XIII), 식 (XIV), 식 (XV), 식 (XVI), 식 (XVII) 및 식 (XVIII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0356]

[0357] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

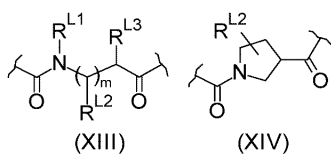
[0358] R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH_3 또는 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

[0359] R^L 은 CH 또는 N이며,

[0360] m은 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.

[0361] (12-3)

[0362] L은 결합, $C=O$ 또는 하기 식 (XIII) 및 식 (XIV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0363]

[0364] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0365] R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH_3 또는 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

[0366] m은 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 염.

[0367] (12-4)

[0368] L은 결합, $C=O$ 또는 식 (XIII) 및 식 (XIV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

[0369] R^{L1} 은 C_{1-3} 알킬이며,

[0370] R^{L2} 및 R^{L3} 은 모두 H이며,

[0371] m은 1인, 화합물 또는 그의 염.

[0372] (12-5)

[0373] L은 결합, 또는 C=O인, 화합물 또는 그의 염.

[0374] (12-6)

[0375] L은 결합인, 화합물 또는 그의 염.

[0376] (12-7)

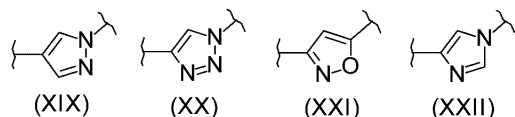
[0377] L은 C=O인, 화합물 또는 그의 염.

[0378] (13-1)

[0379] Z는 NH 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아렌디일인, 화합물 또는 그의 염.

[0380] (13-2)

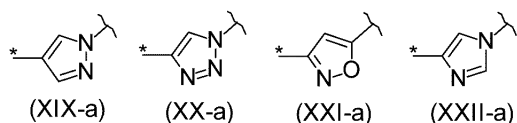
[0381] Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0382]

[0383] (13-3)

[0384] Z는 NH 또는 하기 식 (XIX-a), 식 (XX-a), 식 (XXI-a) 및 식 (XXII-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.



[0385]

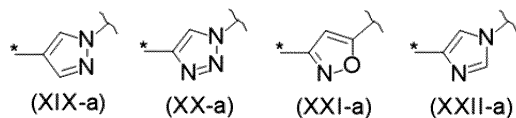
[0386] (식 중, *은 L과 결합하는 것을 나타낸다.)

[0387] (13-4)

[0388] Z는 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.

[0389] (13-5)

[0390] Z는 식 (XIX-a), 식 (XX-a), 식 (XXI-a) 및 식 (XXII-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 염.

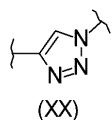


[0391]

[0392] (식 중, *은 L과 결합하는 것을 나타낸다.)

[0393] (13-6)

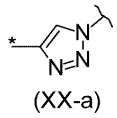
[0394] Z는 하기 식 (XX)인, 화합물 또는 그의 염.



[0395]

[0396] (13-7)

[0397] Z는 하기 식 (XX-a)인, 화합물 또는 그의 염.



[0398]

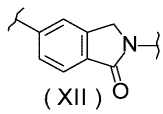
[0399] (식 중, *은 L과 결합하는 것을 나타낸다.)

[0400] (13-8)

[0401] Z는 NH인, 화합물 또는 그의 염.

[0402] (14-1)

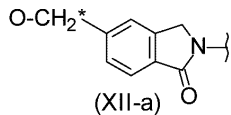
[0403] Y-L-Z는 하기 식 (XII)인, 화합물 또는 그의 염.



[0404]

[0405] (14-2)

[0406] Y-L-Z는 하기 식 (XII-a)인, 화합물 또는 그의 염.



[0407]

[0408] (식 중, O-CH₂*은 Y-L-Z에 결합하는 O-CH₂의 탄소 원자와 결합하는 것을 나타낸다.)

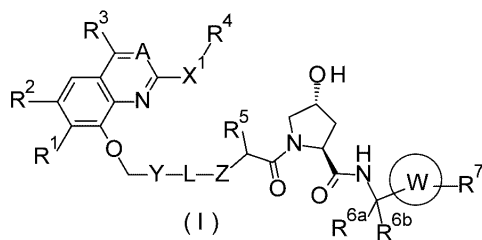
[0409] (15)

[0410] 상기 (1-1) 내지 (14-2)에 기재된 양태 중 모순되지 않는 임의의 2 이상의 조합인, 화합물 또는 그의 염.

[0411] 상기 (15)에 기재된 조합으로서, 구체적으로는, 예를 들어 이하의 양태를 들 수 있다.

[0412] (16-1)

[0413] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



[0414]

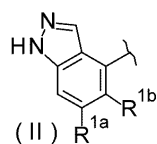
[0415] (식 중,

[0416] A는 CR^A 또는 N이며,

[0417] R^A는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

[0418] X¹은 -CH₂- 또는 -O-이며,

[0419] R^1 은 OH로 치환되어 있어도 되는 나프틸, 또는 하기 식 (II)이며,



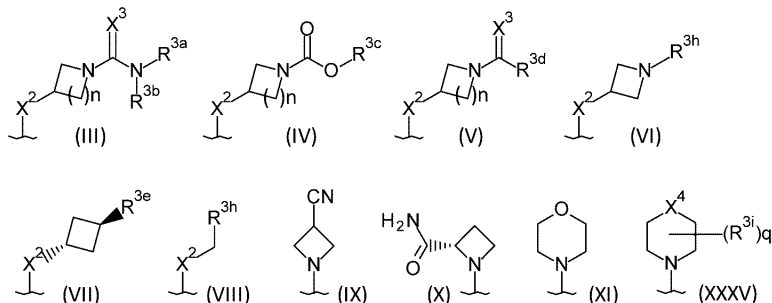
[0420]

[0421] R^{1a} 는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

[0422] R^{1b} 는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이며,

[0423] R^2 는 H, 할로젠, OH 및 OCH_3 으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 또는 비닐이며,

[0424] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X), 식 (XI) 및 식 (XXXV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0425]

[0426] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, OR^{3g} 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0427] R^{3b} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0428] R^{3c} 및 R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, OR^{3g} 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0429] R^{3e} 는 $-O-C_{2-3}$ 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 이며,

[0430] R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0431] R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0432] R^{3h} 는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴이며,

[0433] R^{3i} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H, OH, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, -O-치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬,

-NH-치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬, -N-(치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬)₂, 할로젠, -CN 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며, 혹은

[0434] 동일 탄소 원자 상에 존재하는 2개의 R^{3i} 가, 인접하는 당해 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 스피로환을 형성해도 되고, 당해 스피로환은 C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0435] 인접하는 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R^{3i} 가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, C_{3-6} 시클로알칸, 및 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환으로 이루어지는 군에서 선택되는 환을 형성하여, 식 (XXXV)의 기로서 축합환을 형성해도 되고, 당해 축합환은 C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고, 혹은

[0436] 인접하지 않은 2개의 탄소 원자 상에 존재하는 R^{3i} 가, 당해 2개의 탄소 원자와 일체가 되어, 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함하는 가교 구조를 형성해도 되고, 당해 가교 구조를 갖는 환인 식 (XXXV)의 기는, C_{1-3} 알킬, -O-(C_{1-3} 알킬), OH, 할로젠 및 옥소로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 2의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0437] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

[0438] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

[0439] R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0440] X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{1-3} 알킬)-이며,

[0441] X^3 은 O 또는 S이며,

[0442] X^4 는 -CH₂-, -CH₂-CH₂- 또는 -O-CH₂-이며,

[0443] n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

[0444] q는 1 내지 8의 정수이며,

[0445] 단, R^{3c} 가 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{2-3} 알킬)-이며,

[0446] R^4 는 F, OH, OCH₃, R^{4a} , 시클로프로필, N(R^{4a})₂, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 테트라히드로피라닐이며,

[0447] R^{4a} 는 F로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

[0448] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬이며,

[0449] R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, C_{3-6} 시클로알킬메틸 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0450] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH_3 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며, 혹은

[0451] R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알칸, 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환을 형성해도 되고,

[0452] R^7 은 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기, 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 6원 헤테로아릴이며,

[0453] W는 치환되어 있어도 되는 페닐렌 또는 환 구성 원자로서 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아렌디일이며,

[0454] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

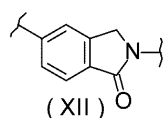
[0455] L은 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ 이며,

[0456] L^1 , L^2 , L^3 , L^4 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 결합, $-O-$, $-NR^{L1}-$, 치환되어 있어도 되는 피롤리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페리딘디일, 치환되어 있어도 되는 피페라진디일, 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬렌, 및 $C=O$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

[0457] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0458] Z는 NH 또는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아렌디일이며,

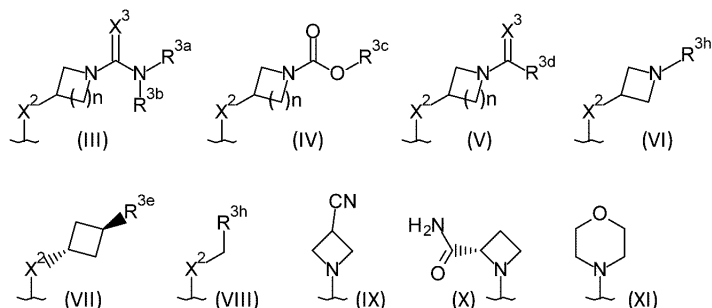
[0459] 혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)이다.)



[0460]

[0461] (16-2)

[0462] R^3 은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VI), 식 (VII), 식 (VIII), 식 (IX), 식 (X) 및 식 (XI)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0463]

[0464] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬

렌-NR^{N1, N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

[0465] R^{3b}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

[0466] R^{3c} 및 R^{3d}는 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1, N2}; -(CH₂)_pCHR^{3f}-OR^{3g}; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1, N2} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1, N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1, N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

[0467] R^{3e}는 -O-C₂₋₃알킬렌-NR^{N1, N2}이며,

[0468] R^{3f}는 H, F 또는 C₁₋₃알킬이며,

[0469] R^{3g}는 H 또는 C₁₋₃알킬이며,

[0470] R^{3h}는 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 치환되어 있어도 되는 5원 헤테로아릴, 또는 질소 원자를 1 내지 3개 함유하는 치환되어 있어도 되는 6원 헤테로아릴이며,

[0471] R^{N1} 및 R^{N2}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C₁₋₃알킬이며, 혹은

[0472] R^{N1} 및 R^{N2}는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

[0473] R^{3f} 및 R^{N1}은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0474] X²는 -O-, -NH- 또는 -N(C₁₋₃알킬)-이며,

[0475] X³은 O 또는 S이며,

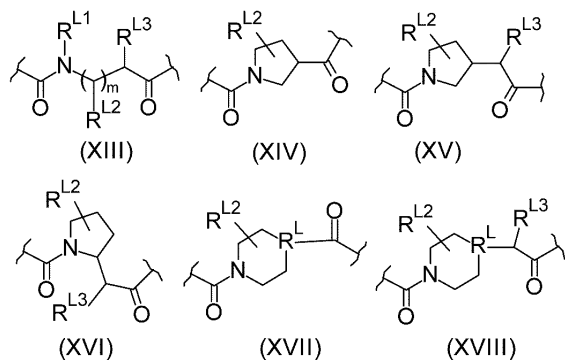
[0476] n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

[0477] 단, R^{3c}가 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1, N2}인 경우, 식 (IV)의 X²는 -O-, -NH- 또는 -N(C₂₋₃알킬)-인, 상기 (16-1)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0478] (16-3)

[0479] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

[0480] L은 결합, C₁₋₃알킬렌, C=O 또는 하기 식 (XIII), 식 (XIV), 식 (XV), 식 (XVI), 식 (XVII) 및 식 (XVIII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0481]

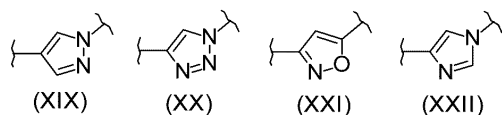
[0482] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0483] R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH_3 또는 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

[0484] R^L 은 CH 또는 N이며,

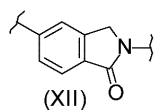
[0485] m은 1 또는 2이며,

[0486] Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0487]

[0488] 혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)



[0489]

[0490] 인, 상기 (16-2)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0491] (16-4)

[0492] A는 CR^A 또는 N이며,

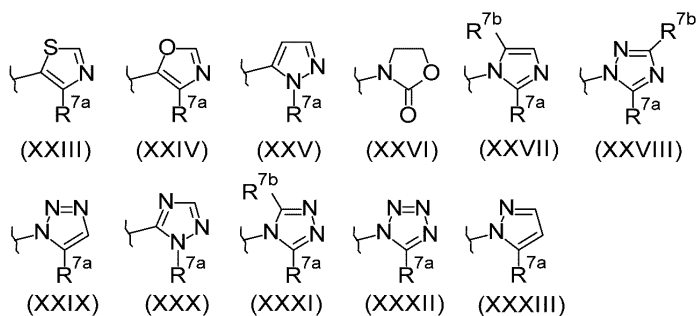
[0493] R^A 는 H이며,

[0494] X^1 은 -O-이며,

[0495] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 F, OH, OCH_3 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며, 혹은

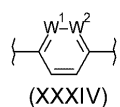
[0496] R^{6a} , R^{6b} 는 그들이 결합되어 있는 탄소와 일체가 되어 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알칸을 형성해도 되고,

[0497] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXV), 식 (XXVI), 식 (XXVII), 식 (XXVIII), 식 (XXIX), 식 (XXX), 식 (XXXI), 식 (XXXII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{7a}, R^{7b}는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬이며,

W는 하기 식 (XXXIV)이며,

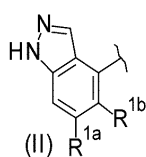


W¹은 CH, CF, CCl, 또는 CCH₃이며,

W²는 CH, CF, CCl, CCH₃, 또는 N인, 상기 (16-3)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

(16-5)

R¹은 하기 식 (II)이며,

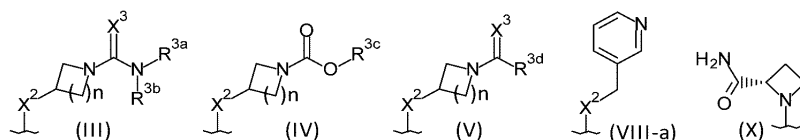


R^{1a}는 H, 메틸, F 또는 Cl이며,

R^{1b}는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이며,

R²는 할로젠, OH 및 OCH₃으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₁₋₃알킬, 시클로프로필 또는 비닐이며,

R³은 하기 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



R^{3a}는 -(CH₂)_pCHR^{3f}-NR^{N1,N2}; -(CH₂)_pCHR^{3f}-OR^{3g}; C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1,N2} 및 -NR^{N1,N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 5원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬렌-OR^{3g}, C₁₋₃알킬렌-NR^{N1,N2}, -OR^{3g} 및 -NR^{N1,N2}로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C₃₋₆시클로알킬이며,

R^{3b}는 H 또는 메틸이며,

[0514] R^{3c} 및 R^{3d} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$ 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 4원 내지 6원 포화 복소환기; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, OR^{3g} 및 $NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0515] R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0516] R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0517] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

[0518] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

[0519] R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0520] X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{1-3} 알킬)-이며,

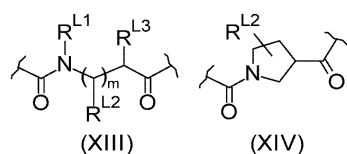
[0521] X^3 은 O 또는 S이며,

[0522] n은 1 또는 2이며, p는 1 또는 2이며,

[0523] 단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 인 경우, 식 (IV)의 X^2 는 -O-, -NH- 또는 -N(C_{2-3} 알킬)-이며,

[0524] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌, 또는 피리딘디일이며,

[0525] L은 결합, C=O 또는 하기 식 (XIII) 및 식 (XIV)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,

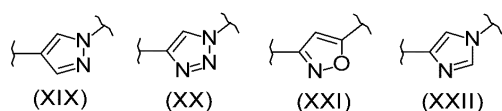


[0526] R^{L1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0528] R^{L2} 및 R^{L3} 은 동일하거나 또는 서로 다르고, H, F, OH, OCH₃ 또는 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

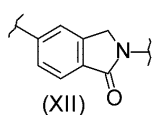
[0529] m은 1 또는 2이며,

[0530] Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0531]

[0532] 혹은, Y-L-Z는 하기 식 (XII)

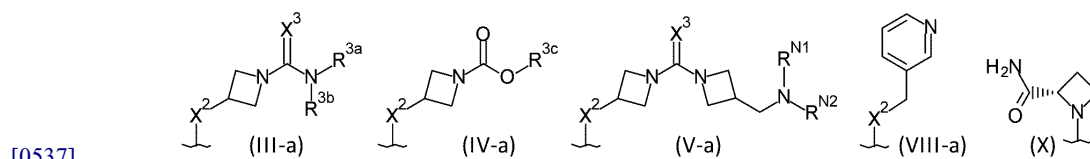


[0533]

[0534] 인, 상기 (16-4)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0535] (16-6)

[0536] R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a), 식 (V-a), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0538] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCH(R^{3f})-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCH(R^{3f})-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0539] R^{3b} 는 H 또는 메틸이며,

[0540] R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCH(R^{3f})-NR^{N1}R^{N2}$; $-(CH_2)_pCH(R^{3f})-OR^{3g}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬렌- OR^{3g} , C_{1-3} 알킬렌- $NR^{N1}R^{N2}$, $-OR^{3g}$ 및 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0541] R^{3f} 는 H, F 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0542] R^{3g} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0543] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

[0544] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고, 혹은

[0545] R^{3f} 및 R^{N1} 은 그들이 결합되어 있는 탄소 원자 및 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0546] X^2 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 또는 $-N(CH_3)-$ 이며,

[0547] X^3 은 O 또는 S이며,

[0548] p는 1 또는 2이며,

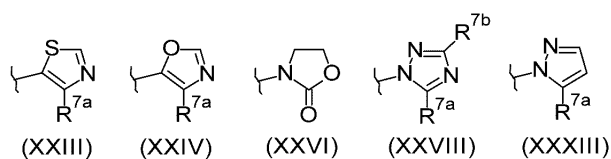
[0549] 단, R^{3c} 가 $-(CH_2)_pCH(R^{3f})-NR^{N1}R^{N2}$ 인 경우, 식 (IV-a)의 X^2 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이며,

[0550] R^4 는 F, OH, OCH_3 , R^{4a} , 시클로프로필, $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 테트라히드로피라닐이며,

[0551] R^{4a} 는 C_{1-3} 알킬이며,

[0552] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬이며,

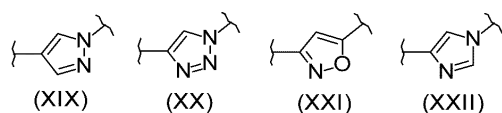
[0553] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0555] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-3} 알킬이며,

[0556] Y는 F 또는 Cl로 치환되어 있어도 되는 페닐렌이며,

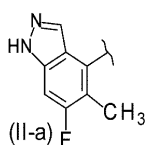
[0557] Z는 NH 또는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 상기 (16-5)에 기재된 화합물 또는 그의 염.



[0558]

[0559] (16-7)

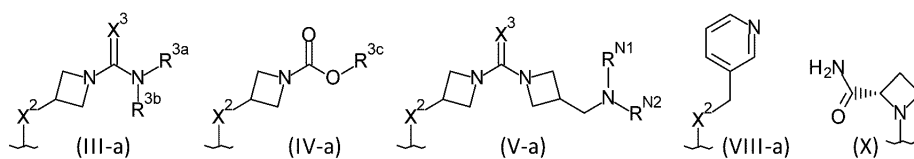
[0560] R^1 은 하기 식 (II-a)이며,



[0561]

[0562] R^2 는 시클로프로필이며,

[0563] R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a), 식 (V-a), 식 (VIII-a) 및 식 (X)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0564]

[0565] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 또는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$ 이며,

[0566] R^{3b} 는 H이며,

[0567] R^{3c} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$; C_{1-3} 알킬로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐; 또는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0568] R^{3f} 는 H이며,

[0569] R^{3g} 는 H이며,

[0570] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며, 혹은

[0571] R^{N1} 및 R^{N2} 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 일체가 되어, 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 2개 함유하는 치환되어 있어도 되는 4원 내지 6원 포화 복소환기를 형성해도 되고,

[0572] X^2 는 -O- 또는 -NH-이며,

[0573] X^3 은 0 또는 S이며,

[0574] p는 1 또는 2이며,

[0575] R^4 는 OCH_3 , R^{4a} , $N(R^{4a})_2$, R^{4a} 로 치환되어 있어도 되는 피롤리디닐, 및 테트라히드로푸라닐로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬; R^{4b} 로 치환되어 있어도 되는 피페리디닐; 또는 테트라히드로피라닐이며,

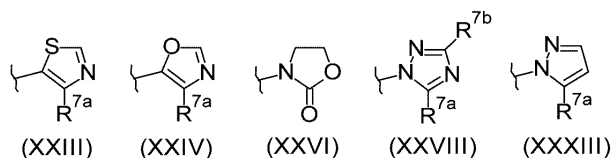
[0576] R^{4a} 는 C_{1-3} 알킬이며,

[0577] R^{4b} 는 1 내지 3개의 F로 치환되어 있는 C_{1-3} 알킬이며,

[0578] R^5 는 이소프로필 또는 sec-부틸이며,

[0579] R^{6a} 및 R^{6b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 OH 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

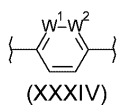
[0580] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV), 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0581]

[0582] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

[0583] W는 하기 식 (XXXIV)이며,



[0584]

[0585] W^1 은 CH이며,

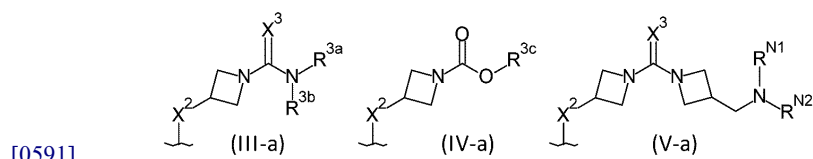
[0586] W^2 는 CH 또는 N이며,

[0587] Y는 페닐렌이며,

[0588] L은 결합, 또는 C=O인, 상기 (16-6)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0589] (16-8)

[0590] R^3 은 하기 식 (III-a), 식 (IV-a) 및 식 (V-a)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0592] R^{3a} 는 $-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$ 이며,

[0593] R^{3b} 는 H이며,

[0594] R^{3c} 는 $-NR^{N1}R^{N2}$ 로 치환되어 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0595] R^{3f} 는 H이며,

[0596] R^{N1} 및 R^{N2} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, 모두 C_{1-3} 알킬이며,

[0597] X^2 는 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이며,

[0598] X^3 은 O이며,

[0599] p 는 1이며,

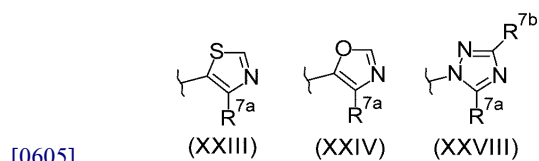
[0600] R^4 는 OCH_3 으로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

[0601] R^5 는 이소프로필이며,

[0602] R^{6a} 는 H이며,

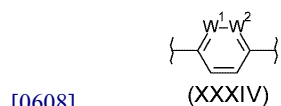
[0603] R^{6b} 는 OH로 치환되어 있어도 되는 C_{1-6} 알킬이며,

[0604] R^7 은 하기 식 (XXIII), 식 (XXIV) 및 식 (XXVIII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기이며,



[0606] R^{7a} , R^{7b} 는 동일하거나 또는 서로 다르고, H 또는 C_{1-3} 알킬이며,

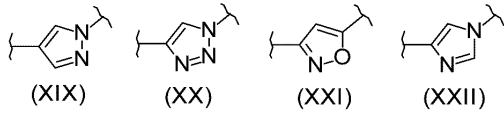
[0607] W 는 하기 식 (XXXIV)이며,



[0609] W^1 및 W^2 는 모두 CH이며,

[0610] L 은 결합이며,

[0611] Z 는 하기 식 (XIX), 식 (XX), 식 (XXI) 및 식 (XXII)로 이루어지는 군에서 선택되는 기인, 상기 (16-7)에 기재된 화합물 또는 그의 염.



[0612]

[0613]

본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 어떤 양태로서는, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0614]

3-((6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

[0615]

3-((6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

[0616]

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드,

[0617]

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드,

[0618]

3-((6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

[0619]

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드,

[0620]

3-((6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸, 및

[0621]

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드

[0622]

로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

[0623]

본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 어떤 양태로서는, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0624]

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

[0625]

3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-([4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르

복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

- [0626] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,
- [0627] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,
- [0628] 3-[({(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[({(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일]아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,
- [0629] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,
- [0630] 3-[({(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[({(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸, 및
- [0631] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드
- [0632] 로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.
- [0633] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 어떤 양태로서는, 이하의 화합물을 들 수 있다.
- [0634] 3-[({(7P)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[({(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일]아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,
- [0635] 3-[({(7P)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[({(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일]아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,
- [0636] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,
- [0637] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,
- [0638] 3-[({(7P)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[({(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-

2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸,

[0639] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드,

[0640] 3-[(7P)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸, 및

[0641] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐)아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드

[0642] 로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

[0643] 식 (I)의 화합물에는, 치환기의 종류에 의해, 호변 이성체나 기하 이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서 중, 식 (I)의 화합물이 이성체의 일 형태만으로 기재되는 경우가 있지만, 본 발명은 그 이외의 이성체도 포함하고, 이성체가 분리된 것, 혹은 그들의 혼합물도 포함한다.

[0644] 또한, 식 (I)의 화합물에는, 비대칭 탄소 원자나 축 비대칭을 갖는 경우가 있고, 이것에 기초하는 디아스테레오머가 존재할 수 있다. 본 발명은, 식 (I)의 화합물의 디아스테레오머가 분리된 것, 혹은 그들의 혼합물도 포함한다.

[0645] 추가로, 본 발명은, 식 (I)로 나타내지는 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등으로 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예를 들어 Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161이나, 「의약품의 개발」, 제7권 분자 설계, 히로카와 쇼텐, 1990년, p.163-198에 기재된 기를 들 수 있다.

[0646] 또한, 식 (I)의 화합물의 염이란, 식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이며, 치환기의 종류에 의해, 산 부가염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 예를 들어, P. Heinrich Stahl저, Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2008년에 기재된 염을 들 수 있다. 구체적으로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 만델산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파르트산, 글루탐산 등의 유기산과의 산 부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기 금속과의 염, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민 등의 유기 염기와의 염, 아세틸류신, 리신, 오르니틴 등의 각종 아미노산 및 아미노산 유도체와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0647] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 및 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물 및 결정 다형의 물질도 포함한다.

[0648] 또한, 본 발명은, 제약학적으로 허용되는, 1 이상의 방사성 또는 비방사성의 동위체로 라벨된 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 모두 포함한다. 본 발명 화합물의 동위체 라벨에 사용되는 적합한 동위체의 예로서는, 수소(^2H 및 ^3H 등), 탄소(^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 등), 질소(^{13}N 및 ^{15}N 등), 산소(^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 등), 불소(^{18}F 등), 염소(^{36}Cl 등), 요오드(^{123}I 및 ^{125}I 등), 황(^{35}S 등)의 동위체가 포함된다.

[0649] 동위체로 라벨된 본원 발명의 화합물, 약물 및/또는 기질의 조직 분포 연구 등의 연구 등에 사용할 수 있다. 예를 들어, 트리튬(^3H), 탄소 ^{14}C 등의 방사성 동위체는, 라벨의 용이함 및 검출의 간편함에서, 본 목적에 사용할 수 있다.

[0650] 보다 무거운 동위체로의 치환, 예를 들어 수소의 중수소(^2H)로의 치환은, 대사 안정성이 향상됨으로써 치료상 유

리(예를 들어, 생체 내에서의 반감기의 증가, 필요 용량의 감소, 약물 상호 작용의 감소)한 경우가 있다.

[0651] 양전자 방출 동위체(^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 등)로의 치환은, 기질 수용체 점유율을 시험하기 위해 포지트론 단층법(PET) 시험에서 사용할 수 있다.

[0652] 본 발명의 동위체로 라벨된 화합물은, 일반적으로, 당업자에게 알려진 종래의 방법에 의해, 또는 라벨되지 않은 시약 대신에 동위체 라벨된 적절한 시약을 사용하여, 실시예 또는 제조예와 마찬가지로의 제법 등에 의해 제조할 수 있다.

[0653] (제조법)

[0654] 식 (I)의 화합물 및 그의 염은, 그의 기본 구조 혹은 치환기의 종류에 기초하는 특징을 이용하여, 각종 공지된 합성법을 적용하여 제조할 수 있다. 그 때, 관능기의 종류에 따라서는, 당해 관능기를 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 당해 관능기로 전화 가능한 기)로 치환해두는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 보호기로서는, 예를 들어 P. G. M. Wuts 및 T. W. Greene저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제5판, John Wiley & Sons Inc., 2014년에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 이들의 반응 조건에 따라서 적절히 선택하여 사용하면 된다. 이러한 방법에서는, 당해 보호기를 도입하여 반응을 행한 후, 필요에 따라서 보호기를 제거함으로써, 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

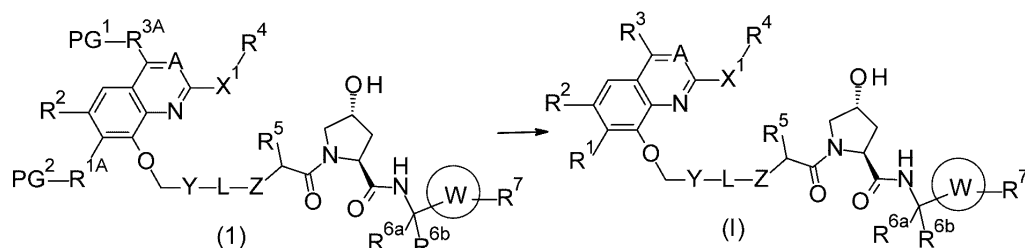
[0655] 또한, 식 (I)의 화합물의 프로드러그는, 상기 보호기와 마찬가지로, 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입, 혹은 얻어진 식 (I)의 화합물을 사용하여 추가로 반응을 행함으로써 제조할 수 있다. 반응은 통상의 에스테르화, 아마이드화, 탈수 등, 당업자에게 공지된 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.

[0656] 이하, 식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제법은, 당해 설명에 첨부한 참고 문헌을 참조하여 행할 수도 있다. 또한, 본 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예에 한정되지는 않는다.

[0657] 본 명세서에 있어서, 이하의 약호를 사용하는 경우가 있다.

[0658] DMF: N,N-디메틸포름아미드, DMAc: N,N-디메틸아세트아미드, THF: 테트라히드로푸란, MeCN: 아세토니트릴, MeOH: 메탄올, EtOH: 에탄올, iPrOH: 이소프로필알코올, tBuOH: tert-부탄올, DOX: 1,4-디옥산, DMSO: 디메틸설폭사이드, TFA: 트리플루오로아세트산, TEA: 트리에틸아민, DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민, tBuOK: 칼륨 tert-부톡사이드, $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드·디클로로메탄 부가물, Pd/C: 팔라듐 탄소, PyBOP: (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로인산, TBAF: 불화테트라-n-부틸암모늄, DABCO: 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄, CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸, HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로인산염, Tr: 트리틸.

[0659] (제조 방법 1)



[0660]

[0661] (식 중, R^{1A} , R^{3A} 는 R^1 , R^3 으로부터 보호기의 도입이 가능한 관능기로부터 H가 탈리된 2가기를 나타낸다. PG^1 , PG^2 는 보호기를 나타낸다. 어느 한쪽의 보호기가 없는 경우도 있다. 이하 마찬가지로)

[0662] 식 (I)의 화합물은, 화합물 (1)을 탈보호 반응에 부침으로써 얻을 수 있다. 또한, 탈보호 반응에 부침 후, R^3 에 포함되는 NH_2 를 알킬화 반응에 부침으로써 얻을 수 있는 경우도 있다. 여기에서 나타내는 보호기의 예에는, tert-부톡시카르보닐기, 트리페닐메틸기, 테트라히드로-2H-피란-2-일기, 메톡시메틸기, 디메틸메탄디일기, tert-부틸술피닐기 등을 들 수 있다.

[0663] 탈보호 반응은, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예

로서는, 특별히 한정되지는 않지만, MeOH, EtOH, iPrOH 등의 알코올류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 혹은 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 디에틸에테르, THF, DOX, 디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMSO, MeCN 또는 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 탈보호 시약의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 염화수소(DOX 용액), 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 인산 등의 산을 들 수 있다.

[0664] 보호기를 선택함으로써, 접촉 수소화 반응에 의해 탈보호를 행할 수도 있다. 보호기의 예에는, 벤질기, p-메톡시벤질기, 벤질옥시카르보닐기 등을 들 수 있다. 또한, 불화테트라-n-부틸암모늄 등의 불화물 이온원에 의해 탈보호를 행할 수도 있다. 보호기의 예에는, tert-부틸(디메틸)실릴기, (트리메틸실릴)에톡시메틸기 등을 들 수 있다. 또한, 염기성 조건에서 탈보호 가능한 보호기의 예에는, 아세틸기, 트리플루오로아세틸기, 벤조일기 등을 들 수 있다. 또한, PG¹, PG²로서, 다른 탈보호 조건에서 탈보호할 수 있는 보호기를 각각 선택하여, 단계적으로 탈보호를 행할 수도 있다.

[0665] 알킬화 반응은, 포름알데히드 혹은 포르말기를 갖는 알킬을 사용하여, 환원제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, -45℃ 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란(THF), 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원제로서는, 시안화수소화붕소나트륨, 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다. 분자체 등의 탈수제, 또는 아세트산, 염산, 티타늄(IV)이소프로폭시드 착체 등의 산 존재 하에서 반응을 행하는 것이 바람직한 경우가 있다.

[0666] 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[0667] P. G. M. Wuts 및 T. W. Greene저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제5판, John Wiley & Sons Inc., 2014년

[0668] A. R. Katritzky 및 R. J. K. Taylor저, 「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」, 제2권, Elsevier Pergamon, 2005년

[0669] 또한, 원료인 화합물 (1)이 축 비대칭을 갖는 경우, 화합물 (1)을 일단 분리하여 얻어진 입체 이성체를 사용하여 본 반응을 행해도 된다.

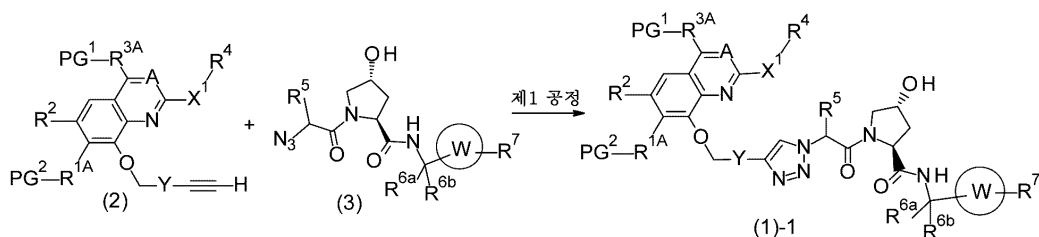
[0670] 식 (I)의 화합물에, 조염 반응으로서, 예를 들어 하기 조작을 가함으로써, 식 (I)의 화합물의 염산염을 얻을 수 있다.

[0671] 그 화학 구조의 특징으로부터 염산과 염을 형성한다고 생각되는 식 (I)의 화합물을 CH₂Cl₂ 및 MeOH에 용해시켜, 빙랭 하에 염화수소(4M DOX 용액, 10 당량)를 첨가하고, 빙랭 하에 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 얻어진 잔사에 디에틸에테르를 첨가하여, 생성된 고체를 여과 취출하여 감압 하에 건조시켜, 당해 식 (I)의 화합물의 염산염을 얻는다.

[0672] 식 (I)의 화합물의 염산염은, 탈염 반응으로서, 예를 들어 하기 조작을 가함으로써, 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있지만, 이 방법에 한정되는 것은 아니다.

[0673] 식 (I)의 화합물의 염산염을 ODS 칼럼 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적물을 포함하는 프랙션을 모으고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 염기성으로 한 후, CHCl₃/MeOH(5/1)로 추출한다. 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 용액을 감압 하에 농축하여 얻어진 고체를 디에틸에테르로 세정, 감압 하에 건조시켜, 식 (I)의 화합물을 얻는다.

[0674] (원료 합성 1)



[0675]

[0676] 본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 화합물 (1)-1을 제조하는 제1 방법이다.

[0677] (제1 공정)

[0678] 본 공정은 화합물 (2)와 화합물 (3)의 환화 부가 반응에 의해 화합물 (1)-1을 제조하는 방법이다.

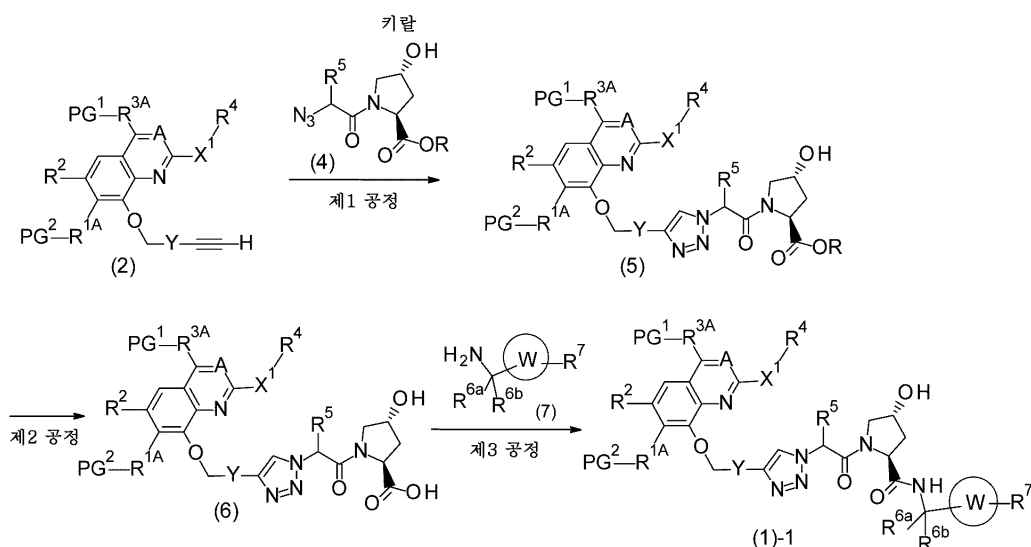
[0679] 본 반응은 화합물 (2)와 화합물 (3)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 바람직하게는 구리 염의 존재 하, 더욱 바람직하게는 구리염과 환원제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠 화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN, tBuOH, 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 구리염으로서, CuI, CuSO₄, 트리플루오로메탄술포산구리(I)(CuOTf) 등을 들 수 있다. 환원제로서는, 아스코르브산나트륨 등을 들 수 있다. TEA, DIPEA, N-메틸모르폴린(NMM), 2,6-루티딘, 트리스[(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]아민(TBTA) 등의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0680] [문헌]

[0681] Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, p.2596-2599.

[0682] 또한, 화합물 (2)의 PG²를 최초로 탈보호 반응에 부처 얻어진 화합물을 사용하여, 본 반응을 행해도 된다.

[0683] (원료 합성 2)



[0684]

[0685] (식 중 R은 C₁₋₃알킬기를 나타낸다. 이하 마찬가지)

[0686] 본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 화합물 (1)-1을 제조하는 제2 방법이다.

[0687] (제1 공정)

[0688] 본 공정은 화합물 (2)와 화합물 (4)의 환화 부가 반응에 의해 화합물 (5)를 제조하는 방법이다.

[0689] 반응 조건은 원료 합성 1의 제1 공정과 마찬가지이다.

[0690] (제2 공정)

[0691] 본 공정은 화합물 (5)를 가수 분해함으로써 화합물 (6)을 제조하는 방법이다.

[0692] 본 반응은, 화합물 (5)를 냉각 하 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 알코올류, 아세톤, DMF나 THF 등을 들 수 있다. 또한, 상기 용매와 물의 혼합 용매로 함으로써 반응에 적합한 경우가 있다. 가수 분해 시약의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액, 수산화 트리메틸주석 등을 들 수 있다.

[0693] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[0694] 일본 화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 16권(2005년)(마루젠)

[0695] Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.

[0696] (제3 공정)

[0697] 본 공정은 화합물 (6)과 화합물 (7)의 amid화 반응에 의해 화합물 (1)-1을 제조하는 방법이다.

[0698] 본 반응은, 화합물 (6)과 화합물 (7)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 축합제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20°C 내지 60°C 에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, THF, DOX 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로젠화탄화수소류, 알코올류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 축합제의 예로서는, 헥사플루오로인산(벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄(PyBOP), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로인산염(HATU), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 또는 그의 염산염, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 디페닐인산아지드(DPPA) 등을 들 수 있다. 첨가제(예를 들어 1-히드록시벤조트리아졸)를 사용하는 것이 반응에 바람직한 경우가 있다. TEA, DIPEA 혹은 NMM 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨 혹은 수산화칼륨 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

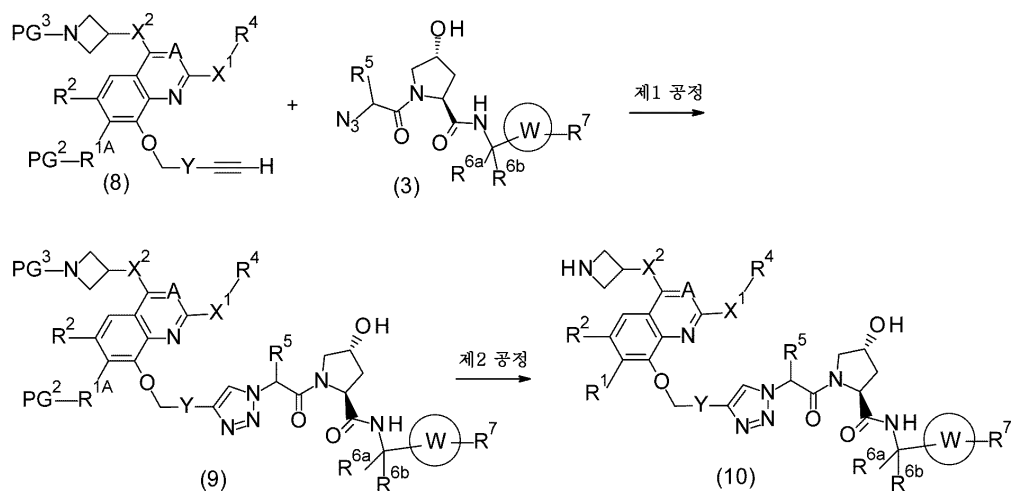
[0699] 또한, 화합물 (6)을 반응성 유도체로 변환한 후에 아실화 반응시키는 방법도 사용할 수 있다. 카르복실산의 반응성 유도체의 예로서는, 옥시염화인, 염화티오닐 등의 할로젠화제와 반응하여 얻어지는 산할로젠화물, 클로로포름산이소부틸 등과 반응하여 얻어지는 혼합 산무수물, 1-히드록시벤조트리아졸 등과 축합하여 얻어지는 활성 에스테르 등을 들 수 있다. 이들의 반응성 유도체와 화합물 (7)의 반응은, 할로젠화탄화수소류, 방향족 탄화수소류, 에테르류 등의 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20°C 내지 120°C 에서 행할 수 있다.

[0700] [문헌]

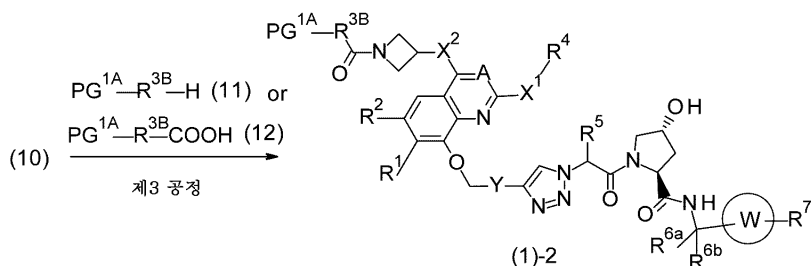
[0701] S. R. Sandler 및 W. Karo저, 「Organic Functional Group Preparations」, 제2판, 제1권, Academic Press Inc., 1991년

[0702] 일본 화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 16권(2005년)(마루젠)

[0703] (원료 합성 3)



[0704]



[0705]

[0706] (식 중, R^{3B}는 NR^{3aa}R^{3bb}, OR^{3cc}, R^{3dd}를 나타내고, PG^{1A}, PG³는 보호기를 나타낸다. R^{3B}는 NR^{3a}R^{3b}, OR^{3c}, R^{3d} 중 어느 것으로부터, 보호기의 도입이 가능한 관능기와, 카르보닐기나 카르복실기의 도입이 가능한 관능기로부터, 각각 H가 탈리된 2가기를 나타낸다. R¹은 PG²를 갖고 있어도 된다. 이하 마찬가지)

[0707]

본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 화합물 (1)-2를 제조하는 제2 방법이다.

[0708]

(제1 공정)

[0709]

본 공정은 화합물 (8)과 화합물 (3)의 환화 부가 반응에 의해 화합물 (9)를 제조하는 방법이다.

[0710]

반응 조건은 원료 합성 1의 제1 공정과 마찬가지이다.

[0711]

(제2 공정)

[0712]

본 공정은 화합물 (9)를 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (10)을 제조하는 방법이다.

[0713]

반응 조건은 제조 방법 1의 탈보호 반응과 마찬가지이다.

[0714]

(제3 공정)

[0715]

본 공정은 화합물 (10)과 카르보닐화 시약의 반응 후, 화합물 (11)을 가함으로써 화합물 (1)-2를 제조하는 방법, 혹은 화합물 (10)과 화합물 (12)의 아마이드화 반응에 의해 화합물 (1)-2를 제조하는 방법이다.

[0716]

본 공정은, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 화합물 (10)을 등량 혹은 과잉량의 카르보닐화 시약과 통상 0.1시간 내지 1일 정도 반응시킴으로써 행해진다. 계속해서, 얻어진 반응 혼합물에 등량 혹은 과잉량의 화합물 (11)을 첨가하여, 이 혼합물을 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서 0.1시간 내지 1일 정도 반응시킴으로써 행해진다. 카르보닐화 시약의 예로서는, 1,1'-카르보닐디이미다졸, 클로로포름산 4-니트로페닐, 디포스젠, 트리포스젠, 클로로포름산페닐 등을 들 수 있다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세트산에틸, 아세트니트릴 혹은 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한, 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0717]

화합물 (10)과 화합물 (12)의 아마이드화 반응의 반응 조건은, 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지이다.

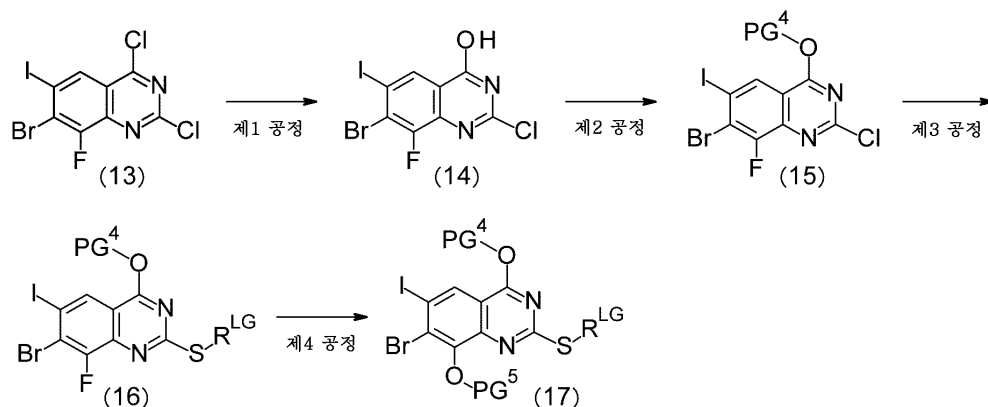
[0718]

[문헌]

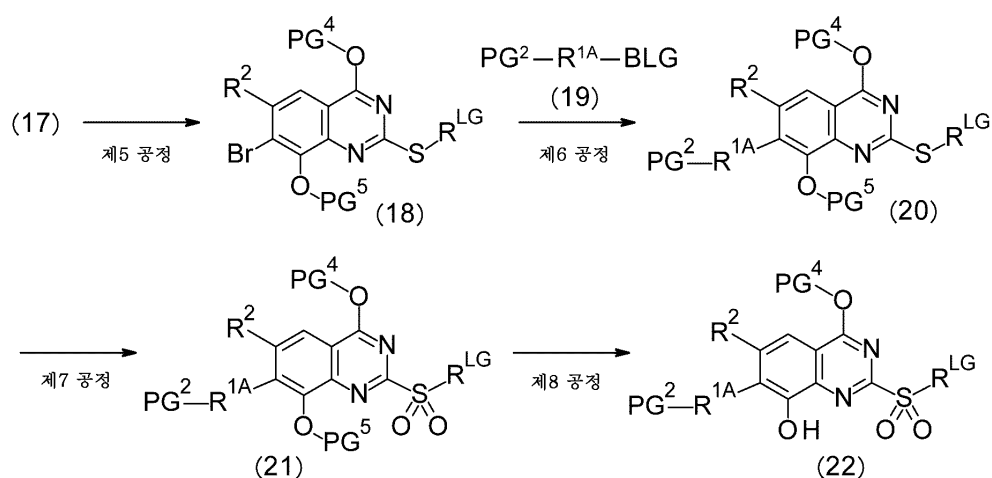
[0719]

S. R. Sandler 및 W. Karo저, 「Organic Functional Group Preparations」, 제2판, 제2권, Academic Press Inc., 1991년

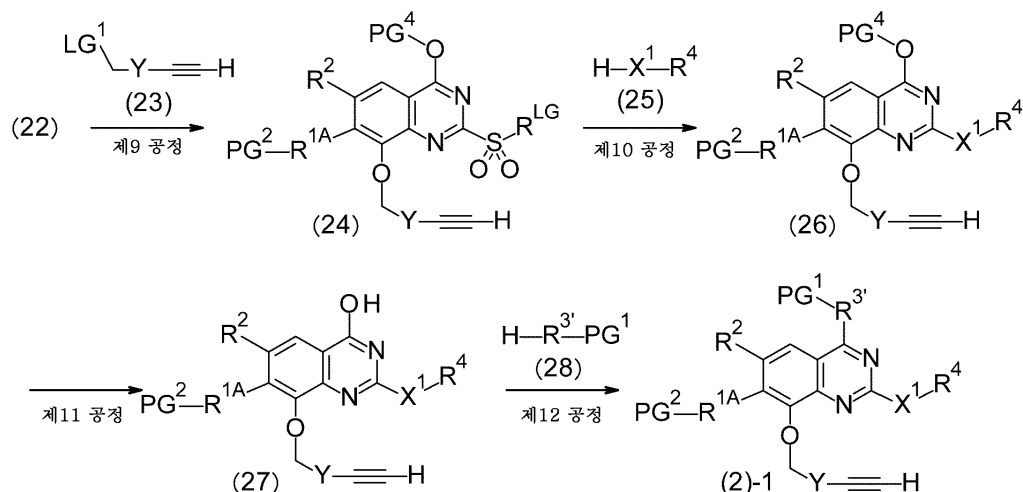
[0720] (원료 합성 4)



[0721]



[0722]



[0723]

[0724] (식 중, PG⁴, PG⁵는 보호기를 나타낸다. R^{LG}는 C₁₋₁₂알킬기, LG¹은 탈리기, BLG는 보론산기, 보론산피나콜에스테르기 등의 보론산의 보호기에 의해 보호된 보론산기, 또는 트리플루오로보산염기(이하, 보론산기 등이라 기재하는 경우가 있음)를 나타낸다. 여기에서 나타내는 탈리기의 예에는, Cl, Br, 메탄술포닐옥시기, p-톨루엔술포닐옥시기 등을 들 수 있다.)

[0725] 본 제법은 원료 화합물 (2)에 포함되는 화합물 (2)-1을 제조하는 방법이다.

[0726] (제1 공정)

- [0727] 본 공정은 화합물 (13)을 가수 분해함으로써 화합물 (14)를 제조하는 방법이다.
- [0728] 본 반응은, 화합물 (13)을 냉각 하 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 알코올류, 아세톤, DMF나 THF 등을 들 수 있다. 또한, 상기 용매와 물의 혼합 용매로 함으로써 반응에 적합한 경우가 있다. 가수 분해 시약의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액 등을 들 수 있다.
- [0729] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0730] 일본 화학회편 「실험 화학 강좌(제5판)」 16권(2005년)(마루젠)
- [0731] Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.
- [0732] (제2 공정)
- [0733] 본 공정은 화합물 (14)의 수산기를 보호기에 의해 보호함으로써 화합물 (15)를 제조하는 방법이다.
- [0734] 일례로서 tert-부틸기에 의해 보호하는 경우, 본 반응은, 화합물 (14)를 냉각 하 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, THF, DOX 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로젠화탄화수소류, tBuOH나 DMF 등을 들 수 있다. tert-부틸 보호 시약의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 이소부텐, 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소요소 등을 들 수 있다.
- [0735] 또한, 화합물 (15)는 화합물 (14)와 tBuOH의 탈수 축합 반응에 의해 제조할 수 있다.
- [0736] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0737] P. G. M. Wuts 및 T. W. Greene저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제5판, John Wiley & Sons Inc., 2014년
- [0738] Org. Lett., 2012, 14, 17, p.4678-4681
- [0739] (제3 공정)
- [0740] 본 공정은 화합물 (15)와 R^{LG}-SH의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (16)을 제조하는 방법이다.
- [0741] 여기에서 사용되는 R^{LG}-SH의 예로서는, C₁₋₁₂알킬티올, 예를 들어 에탄티올, 도데칸티올을 들 수 있다. 본 반응은, 화합물 (15)와 R^{LG}-SH를 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMAc, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. TEA, DIPEA, N-메틸모르폴린(NMM), 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄(DABCO), tBuOK 등의 유기 염기, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.
- [0742] (제4 공정)
- [0743] 본 공정은 화합물 (16)과 PG⁵-OH의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (17)을 제조하는 방법이다. 여기에서 사용되는 PG⁵-OH의 예로서는, 벤질알코올, p-메톡시벤질알코올 및 1-페닐에탄올을 들 수 있다.
- [0744] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.
- [0745] (제5 공정)
- [0746] 본 공정은 화합물 (17)과 R²-보론산기 등을 포함하는 보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (18)을 제조하는 방법이다.
- [0747] 여기에서 사용되는 보론산기 등의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않지만, 보론산기, 보론산에스테르기, 보론산

피나콜에스테르기, 트리올보레이트염기 및 트리플루오로붕산염기를 들 수 있다.

[0748] 본 반응은, 화합물 (17)과 R^2 -보론산기 등을 포함하는 보론산 유도체를 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 실온 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 20℃ 내지 140℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, MeOH, EtOH, 이소프로필알코올, 부탄올, 아밀알코올 등의 알코올류, DMF, DMSO, MeCN, 1,3-디메틸이미다졸리딘-2-온, 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로서는, 인산3칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화바륨 등의 무기 염기를 들 수 있다. 팔라듐 촉매로서는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드·디클로로메탄 부가물, (1E,4E)-1,5-디페닐헨타-1,4-디엔-3-온/팔라듐(3:2), (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)메탄술폰산염, 아세트산팔라듐(II) 등을 들 수 있다. 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀, 디시클로헥실(2',6'-디이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 등의 배위자의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 혼합물을 마이크로파조사에 의해 가열하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0749] [문헌]

[0750] J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p.4685-4696

[0751] Org. Lett. 2011, 13, p.3948-3951

[0752] Org. Lett. 2012, 14, p.1278-1281

[0753] 화합물 (17)의 Pd 촉매와 환원제를 사용하는 탈할로젠화 반응에 의해, 화합물 (18)(여기에서 R^2 는 수소)을 제조할 수 있다.

[0754] [문헌]

[0755] J. Org. Chem., 1977, 42, p.3491-3494

[0756] Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

[0757] (제6 공정)

[0758] 본 공정은 화합물 (18)과 화합물 (19)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (20)을 제조하는 방법이다.

[0759] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0760] 또한, 화합물 (18)이 축 비대칭을 갖는 경우, 입체 이성체의 혼합물로서 얻어지지만, 통상의 분할 조작, 예를 들어 ODS 칼럼 크로마토그래피나 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용한 분할을 행함으로써 각각의 입체 이성체를 분리할 수 있다.

[0761] (제7 공정)

[0762] 본 공정은 화합물 (20)의 산화 반응에 의해 화합물 (21)을 제조하는 방법이다.

[0763] 본 반응은, 화합물 (22)를 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 3일간, 등량 혹은 과잉량의 산화제로 처리한다. 본 반응에 있어서는, m-클로로파벤조산, 과벤조산, 과아세트산, 차아염소산나트륨 또는 과산화수소를 사용한 산화가 적합하게 사용된다. 용매의 예로서는, 방향족 탄화수소류, 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로젠화탄화수소류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 다른 산화제의 예로서는, 쿠멘히드로퍼옥시드, 옥손, 활성 이산화망간, 크롬산, 과망간산칼륨, 과요오드산나트륨 등을 들 수 있다.

[0764] [문헌]

[0765] 일본 화학회편, 「실험 화학 강좌」, 제5판, 제17권, 마루젠, 2004년

- [0766] 또한, 화합물 (21)이 축 비대칭을 갖는 경우, 입체 이성체의 혼합물로서 얻어지는 경우가 있지만, 통상의 분할 조작, 예를 들어 ODS 칼럼 크로마토그래피나 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용한 분할을 행함으로써 각각의 입체 이성체를 분리할 수 있다.
- [0767] 또한, 후에 도입되는 보호기 PG¹과 다른 조건에서 탈보호할 수 있도록, 화합물 (21)은 탈보호 반응에 부친 후에, PG²를 다른 보호기로 변환하는 경우가 있다.
- [0768] 여기에서 사용되는 탈보호 반응의 반응 조건은, 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.
- [0769] 계속해서 변환되는 PG²의 보호기의 예에는, 테트라히드로-2H-피란-2-일기 등을 들 수 있다.
- [0770] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0771] P. G. M. Wuts 및 T. W. Greene저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제5판, John Wiley & Sons Inc., 2014년
- [0772] (제8 공정)
- [0773] 본 공정은 화합물 (21)의 접촉 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (22)를 제조하는 방법이다.
- [0774] 본 반응은, 화합물 (21)을 수소 분위기 하에 상압 내지 가압 하에, MeOH, EtOH, 아세트산에틸, THF 등의 반응에 불활성인 용매 중, 금속 촉매 존재 하에서, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 실온에서, 1시간 내지 5일간 교반함으로써 행할 수 있다. 금속 촉매로서는, Pd/C, 팔라듐 흑색 등의 팔라듐 촉매, 백금판, 산화백금 등의 백금 촉매, 환원 니켈, 레이니 니켈 등의 니켈 촉매 등이 사용된다.
- [0775] (제9 공정)
- [0776] 본 공정은 화합물 (22)와 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (24)를 제조하는 방법이다.
- [0777] 본 반응은, 화합물 (22)와 화합물 (23)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 염기의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 반응시킴으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, MeOH, EtOH 등의 알코올류, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 TEA, DIPEA, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, n-부틸리튬, tBuOK 등의 유기 염기, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨 등의 무기 염기를 들 수 있다. 염화 테트라-n-부틸암모늄 등의 상간 이동 촉매의 존재 하에서 반응을 행하는 것이 유리한 경우가 있다.
- [0778] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0779] 일본 화학회편, 「실험 화학 강좌」, 제5판, 제14권, 마루젠, 2005년
- [0780] 또한, 화합물 (24)는 LG¹에 해당하는 부분이 히드록시기인 화합물을 할로젠화함으로써 LG¹이 할로젠인 화합물을 제조할 수 있다. 여기에서 사용되는 할로젠화제의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 염화티오닐, 옥시염화인, 브롬화수소산, 3브롬화인 등을 들 수 있다.
- [0781] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0782] 일본 화학회편, 「실험 화학 강좌」, 제5판, 제13권, 마루젠, 2004년
- [0783] 추가로 화합물 (24)는 LG¹에 해당하는 부분이 히드록시기인 화합물을 염기의 존재 하, 술폰화함으로써 LG¹이 술폰옥시기인 화합물을 제조할 수 있다. 여기에서 사용되는 술폰화 시약의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메탄술폰닐클로라이드, p-톨루엔술폰닐클로라이드, 메탄술폰산무수물 등을 들 수 있다. 염기의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 TEA, DIPEA, 피리딘, 테트라메틸에틸렌디아민 등을 들 수 있다.
- [0784] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [0785] Synthesis 1999, 9, p.1633-1636

[0786] (제10 공정)

[0787] 본 공정은 화합물 (24)와 화합물 (25)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (26)을 제조하는 방법이다.

[0788] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0789] (제11 공정)

[0790] 본 공정은 화합물 (26)을 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (27)을 제조하는 방법이다.

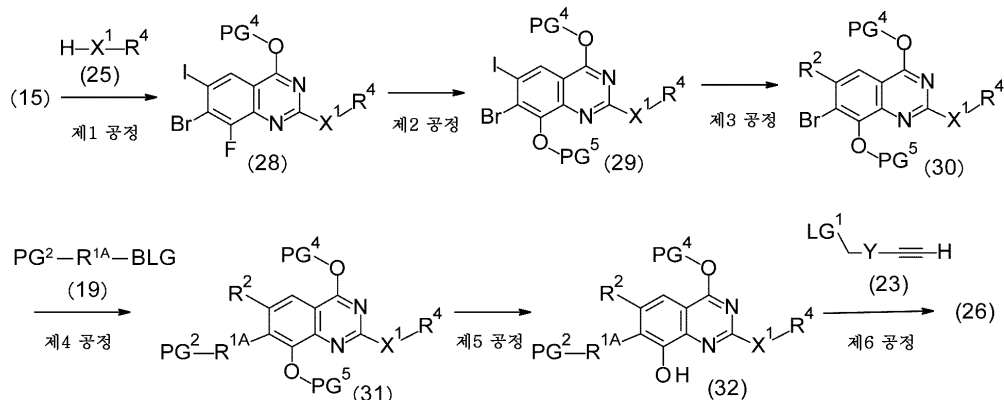
[0791] 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[0792] (제12 공정)

[0793] 본 공정은 화합물 (27)과 화합물 (28)의 반응에 의해 화합물 (2)-1을 제조하는 방법이다.

[0794] 본 반응은, 화합물 (27)과 화합물 (28)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 축합제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20°C 내지 60°C 에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, THF, DOX 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로겐화탄화수소류, 알코올류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 축합제의 예로서는, PyBOP, HATU, CDI 등을 들 수 있다. TEA, DIPEA 혹은 NMM 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 혹은 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0795] (원료 합성 5)



[0796]

[0797] 본 제법은 원료 화합물 (26)을 제조하는 방법이다.

[0798] (제1 공정)

[0799] 본 공정은 화합물 (15)와 화합물 (25)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (28)을 제조하는 방법이다.

[0800] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0801] 또한, 화합물 (25)의 수소 원자를 할로겐으로 변환한 화합물과 화합물 (15)의 네기시 커플링에 의해 화합물 (28)을 제조할 수 있다.

[0802] (제2 공정)

[0803] 본 공정은 화합물 (28)과 $\text{PG}^5\text{-OH}$ 의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (29)를 제조하는 방법이다.

[0804] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0805] (제3 공정)

[0806] 본 공정은 화합물 (29)와 R^2 -보론산기 등을 포함하는 보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (30)을 제조하는 방법이다.

[0807] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0808] 화합물 (29)의 Pd 촉매와 환원제를 사용하는 탈할로겐화 반응에 의해, 화합물 (30)(여기에서 R^2 는 수소)을 제조할 수 있다.

[0809] [문헌]

[0810] J. Org. Chem., 1977, 42, p.3491-3494

[0811] Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

[0812] (제4 공정)

[0813] 본 공정은 화합물 (30)과 화합물 (19)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (31)을 제조하는 방법이다.

[0814] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0815] (제5 공정)

[0816] 본 공정은 화합물 (31)의 접촉 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (32)를 제조하는 방법이다.

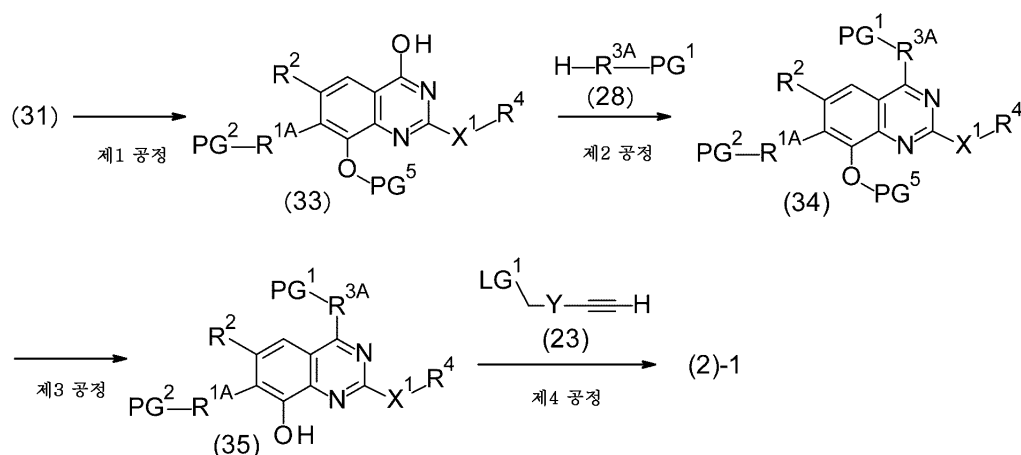
[0817] 반응 조건은 원료 합성 4의 제8 공정과 마찬가지로이다.

[0818] (제6 공정)

[0819] 본 공정은 화합물 (32)와 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (26)을 제조하는 방법이다.

[0820] 반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.

[0821] (원료 합성 6)



[0822]

[0823] 본 제법은 원료 화합물 (2)-1을 제조하는 방법이다.

[0824] (제1 공정)

[0825] 본 공정은 화합물 (31)을 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (33)을 제조하는 방법이다.

[0826] 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[0827] 또한, 화합물 (31)이 축 비대칭을 갖는 경우, 입체 이성체의 혼합물로서 얻어지는 경우가 있지만, 통상의 분할 조작, 예를 들어 ODS 칼럼 크로마토그래피나 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용한 분할을 행함으로써 각각의 입체 이성체를 분리할 수 있다.

[0828] 또한, 후에 도입되는 보호기 PG^1 과 다른 조건에서 탈보호할 수 있도록, 화합물 (31)은 탈보호 반응에 부침 후에, PG^2 를 다른 보호기로 변환하는 경우가 있다.

[0829] (제2 공정)

[0830] 본 공정은 화합물 (33)과 화합물 (28)의 반응에 의해 화합물 (34)를 제조하는 방법이다.

[0831] 반응 조건은 원료 합성 4의 제12 공정과 마찬가지로이다.

[0832] (제3 공정)

[0833] 본 공정은 화합물 (34)의 접촉 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (35)를 제조하는 방법이다.

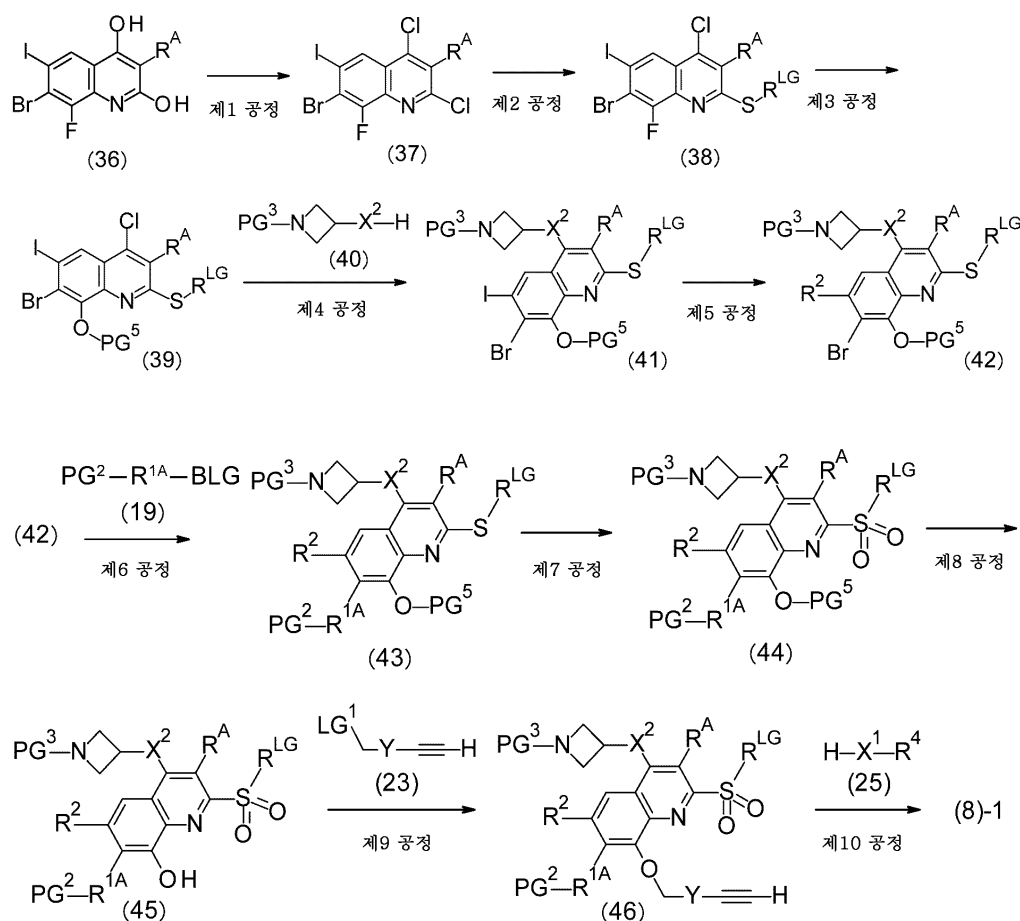
[0834] 반응 조건은 원료 합성 4의 제8 공정과 마찬가지로이다.

[0835] (제4 공정)

[0836] 본 공정은 화합물 (35)와 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (2)-1을 제조하는 방법이다.

[0837] 반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.

[0838] (원료 합성 7)



[0840]

[0841] 본 제법은 원료 화합물 (8)에 포함되는 화합물 (8)-1을 제조하는 방법이다.

[0842] (제1 공정)

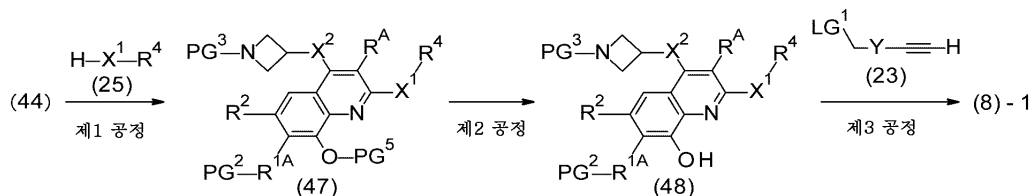
[0843] 본 공정은 화합물 (36)의 염소화 반응에 의해 화합물 (37)을 제조하는 방법이다.

[0844] 본 반응은, 화합물 (36)과 염소화제를 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 60℃ 내지 가열 환류 하에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, THF, DMSO 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로젠화탄화수소류 등을 들 수 있다. 염소화제의 예로서는, 옥시염화인, 염화티오닐 등을 들 수 있다. TEA, DIPEA 혹은 NMM 등의 유기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0845] (제2 공정)

- [0846] 본 공정은 화합물 (37)과 $R^{LG}-SH$ 의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (38)을 제조하는 방법이다.
- [0847] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.
- [0848] (제3 공정)
- [0849] 본 공정은 화합물 (38)과 PG^5-OH 의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (39)를 제조하는 방법이다.
- [0850] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.
- [0851] (제4 공정)
- [0852] 본 공정은 화합물 (39)와 화합물 (40)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (41)을 제조하는 방법이다.
- [0853] 본 반응은, 화합물 (39)와 화합물 (40)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMAc, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. TEA, DIPEA, N-메틸모르폴린(NMM), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), tBuOK 등의 유기 염기, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.
- [0854] (제5 공정)
- [0855] 본 공정은 화합물 (41)과 R^2 -보론산기 등을 포함하는 보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (42)를 제조하는 방법이다.
- [0856] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.
- [0857] (제6 공정)
- [0858] 본 공정은 화합물 (42)와 화합물 (19)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (43)을 제조하는 방법이다.
- [0859] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.
- [0860] (제7 공정)
- [0861] 본 공정은 화합물 (43)의 산화 반응에 의해 화합물 (44)를 제조하는 방법이다.
- [0862] 반응 조건은 원료 합성 4의 제7 공정과 마찬가지로이다.
- [0863] (제8 공정)
- [0864] 본 공정은 화합물 (44)의 겹축 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (45)를 제조하는 방법이다.
- [0865] 반응 조건은 원료 합성 4의 제8 공정과 마찬가지로이다.
- [0866] (제9 공정)
- [0867] 본 공정은 화합물 (45)와 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (46)을 제조하는 방법이다.
- [0868] 반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.
- [0869] (제10 공정)
- [0870] 본 공정은 화합물 (46)과 화합물 (25)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (8)-1을 제조하는 방법이다.
- [0871] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0872] (원료 합성 8)



[0873]

[0874] 본 제법은 원료 화합물 (8)에 포함되는 화합물 (8)-1을 제조하는 방법이다.

[0875] (제1 공정)

[0876] 본 공정은 화합물 (44)와 화합물 (25)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (47)을 제조하는 방법이다.

[0877] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0878] (제2 공정)

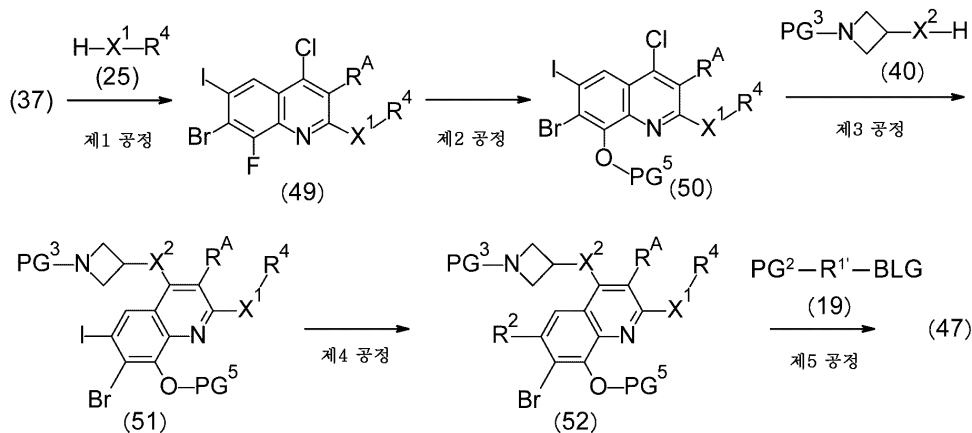
[0879] 본 공정은 화합물 (47)의 접촉 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (48)을 제조하는 방법이다.

[0880] 반응 조건은 원료 합성 4의 제8 공정과 마찬가지로이다.

[0881] (제3 공정)

[0882] 본 공정은 화합물 (48)과 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (8)-1을 제조하는 방법이다.

[0883] (원료 합성 9)



[0884]

[0885] 본 제법은 원료 화합물 (47)을 제조하는 방법이다.

[0886] (제1 공정)

[0887] 본 공정은 화합물 (37)과 화합물 (25)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (49)를 제조하는 방법이다.

[0888] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0889] 또한, 화합물 (25)의 수소 원자를 할로젠으로 변환한 화합물과 화합물 (37)의 네기시 커플링에 의해 화합물 (49)를 제조할 수 있다.

[0890] (제2 공정)

[0891] 본 공정은 화합물 (49)와 PG^5-OH 의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (50)을 제조하는 방법이다.

[0892] 반응 조건은 원료 합성 4의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0893] (제3 공정)

[0894] 본 공정은 화합물 (50)과 화합물 (40)의 입소 치환 반응에 의해 화합물 (51)을 제조하는 방법이다.

[0895] 반응 조건은 원료 합성 7의 제4 공정과 마찬가지로이다.

[0896] (제4 공정)

[0897] 본 공정은 화합물 (51)과 R²-보론산기 등을 포함하는 보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (52)를 제조하는 방법이다.

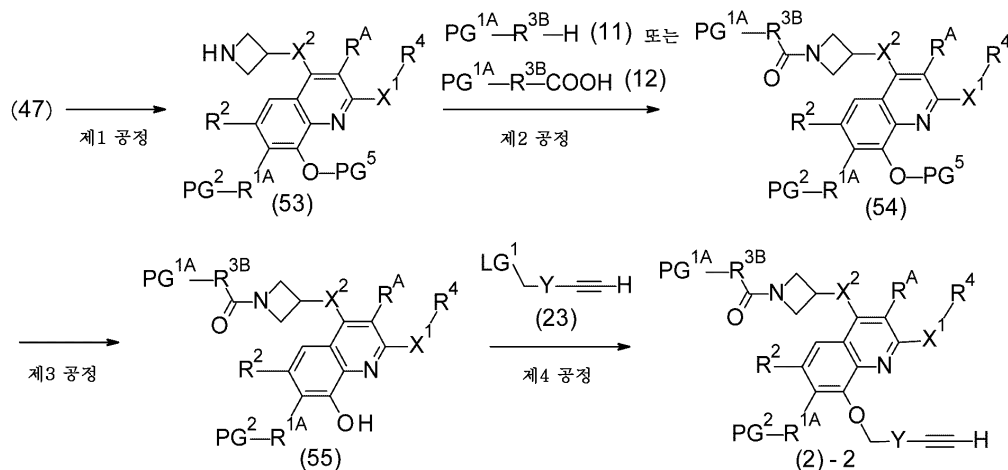
[0898] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0899] (제5 공정)

[0900] 본 공정은 화합물 (52)와 화합물 (19)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (47)을 제조하는 방법이다.

[0901] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0902] (원료 합성 10)



[0903]

[0904] 본 제법은 원료 화합물 (2)에 포함되는 화합물 (2)-2를 제조하는 방법이다.

[0905] (제1 공정)

[0906] 본 공정은 화합물 (47)을 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (53)을 제조하는 방법이다.

[0907] 반응 조건은 제조 방법 1의 탈보호 반응과 마찬가지로이다.

[0908] (제2 공정)

[0909] 본 공정은 화합물 (53)과 카르보닐화 시약의 반응 후, 화합물 (11)을 가함으로써 화합물 (54)를 제조하는 방법, 혹은 화합물 (53)과 화합물 (12)의 amid화 반응에 의해 화합물 (54)를 제조하는 방법이다.

[0910] 반응 조건은 원료 합성 3의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0911] (제3 공정)

[0912] 본 공정은 화합물 (54)의 접촉 수소화 반응에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물 (55)를 제조하는 방법이다.

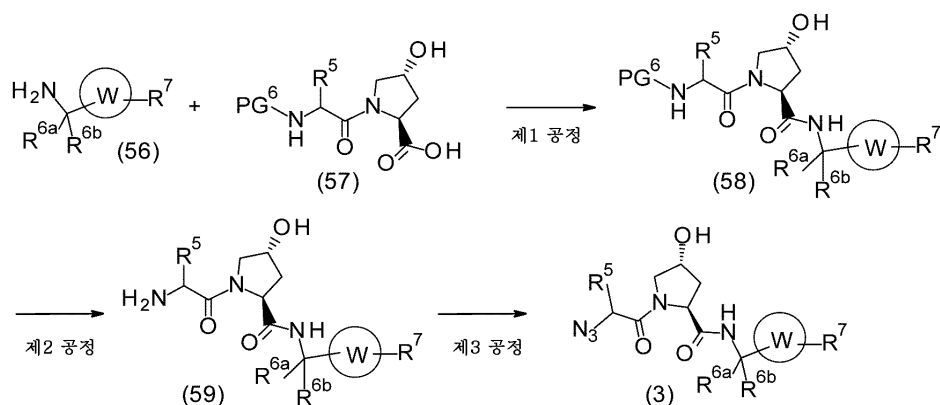
[0913] 반응 조건은 원료 합성 4의 제8 공정과 마찬가지로이다.

[0914] (제4 공정)

[0915] 본 공정은 화합물 (55)와 화합물 (23) 반응에 의해 화합물 (2)-2를 제조하는 방법이다.

[0916] 반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.

[0917] (원료 합성 11)



[0918]

[0919] (식 중 PG⁶은 보호기를 나타낸다.)

[0920] 본 제법은 원료 화합물 (3)을 제조하는 방법이다.

[0921] (제1 공정)

[0922] 본 공정은 화합물 (56)과 화합물 (57)의 아마이드화 반응에 의해 화합물 (58)을 제조하는 방법이다.

[0923] 반응 조건은 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0924] (제2 공정)

[0925] 본 공정은 화합물 (58)을 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (59)를 제조하는 방법이다.

[0926] 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[0927] (제3 공정)

[0928] 본 공정은 화합물 (59)와 디아조 전이 시약의 반응에 의해 화합물 (3)을 제조하는 방법이다.

[0929] 본 반응은, 화합물 (59)를 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃에서, 통상 0.1시간 내지 3일간, 등량 혹은 과잉량의 디아조 전이 시약으로 처리한다. 디아조 전이 시약의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 트리플루오로메탄술폰닐아지드, 이미다졸-1-술폰닐아지드 또는 그의 염, 2-아지드-1,3-디메틸이미다졸리늄헥사플루오로인산염(ADMP) 등을 들 수 있다. TEA, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 2,6-루티딘 등의 유기 염기, 촉매량의 CuSO₄ 등의 구리염의 존재 하에서 반응을 행하는 것이 유리한 경우가 있다. 용매의 예로서는, THF, 디클로로메탄 등의 할로겐화탄화수소류, MeCN, 알코올류, 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

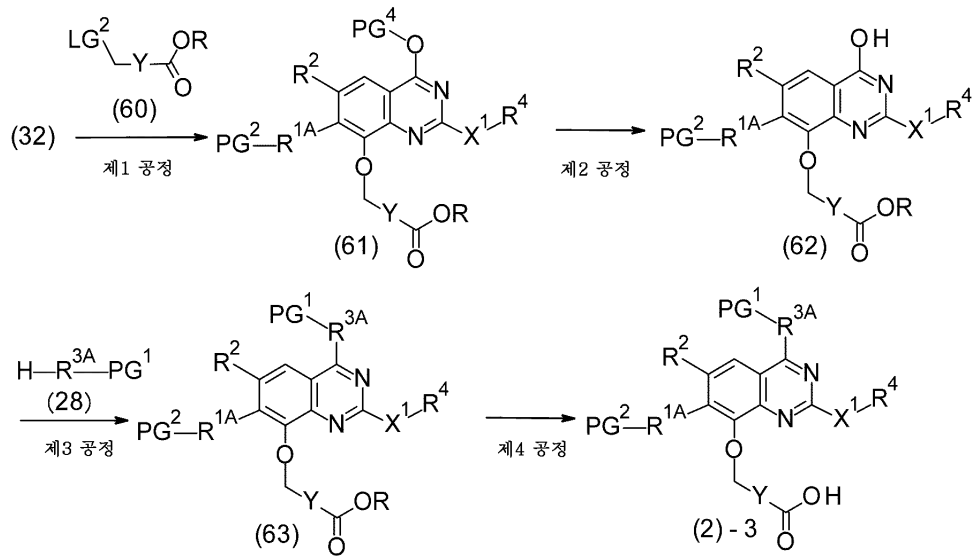
[0930] [문헌]

[0931] J. Org. Chem. 2012, 77, p.1760-1764

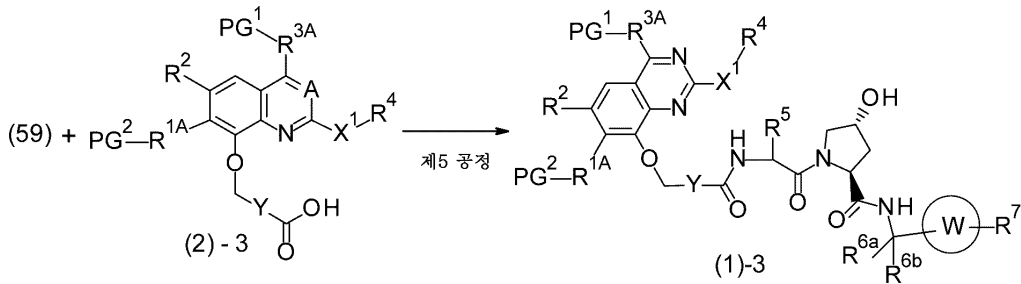
[0932] Nature 2019, 574, p.86-89

[0933] Org. Biomol. Chem. 2014, 12, p.4397-4406

[0934] (원료 합성 12)



[0935]



[0936]

[0937] (식 중, LG²는 탈리기를 나타낸다.)

[0938] 본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 원료 화합물 (1)-3을 제조하는 방법이다.

[0939] (제1 공정)

[0940] 본 공정은 화합물 (32)와 화합물 (60)의 반응에 의해 화합물 (61)을 제조하는 방법이다.

[0941] 반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.

[0942] (제2 공정)

[0943] 본 공정은 화합물 (61)을 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (62)를 제조하는 방법이다.

[0944] 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[0945] (제3 공정)

[0946] 본 공정은 화합물 (62)와 화합물 (28)의 반응에 의해 화합물 (63)을 제조하는 방법이다.

[0947] 반응 조건은 원료 합성 4의 제12 공정과 마찬가지로이다.

[0948] (제4 공정)

[0949] 본 공정은 화합물 (63)을 가수 분해함으로써 화합물 (2)-3을 제조하는 방법이다.

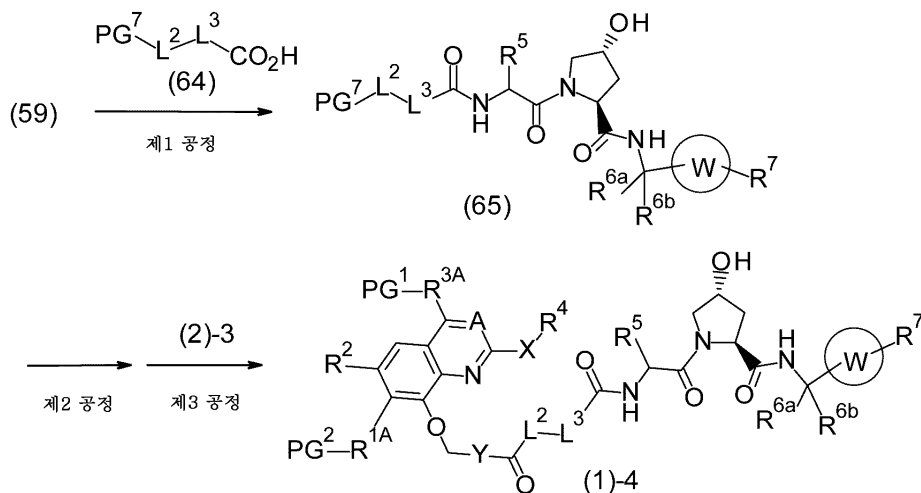
[0950] 반응 조건은 원료 합성 2의 제2 공정과 마찬가지로이다.

[0951] (제5 공정)

[0952] 본 공정은 화합물 (2)-3과 화합물 (59)의 아미드화 반응에 의해 화합물 (1)-3을 제조하는 방법이다.

[0953] 반응 조건은 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0954] (원료 합성 13)



[0955]

[0956] (식 중, PG⁷은 NH의 보호기를 나타낸다.)

[0957] 본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 원료 화합물 (1)-4를 제조하는 방법이다. 여기서, 당해 원료 화합물 (1)-4는, L²가 NR^{L1}, 피롤리딘디일, 피페리딘디일, 또는 피페라진디일인 경우의 제조 방법을 나타낸다.

[0958] (제1 공정)

[0959] 본 공정은 화합물 (59)와 화합물 (64)의 아미드화 반응에 의해 화합물 (65)를 제조하는 방법이다.

[0960] 반응 조건은 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지로이다.

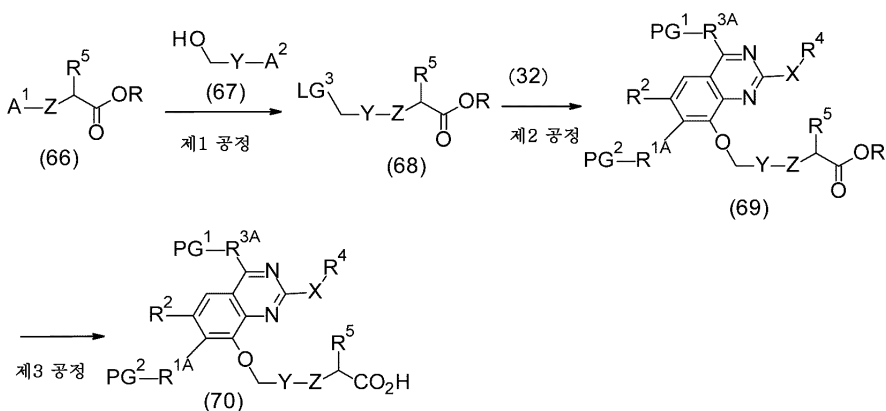
[0961] (제2 공정, 제3 공정)

[0962] 본 공정은 화합물 (65)의 탈보호 반응을 행함으로써 얻어지는 화합물과 화합물 (2)-3의 아미드화 반응에 의해 화합물 (1)-4를 제조하는 방법이다.

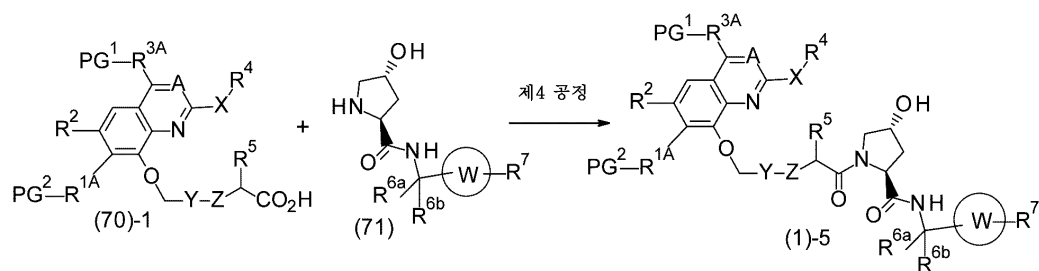
[0963] 탈보호 반응의 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[0964] 아미드화 반응의 반응 조건은 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0965] (원료 합성 14)



[0966]



[0967]

[0968]

(식 중, LG³은 탈리기를 나타낸다. Z가 NH인 경우, A¹은 수소 원자, A²는 할로젠을 나타내고, Z가 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아렌디일인 경우, A¹이 Cl, Br 및 I로 이루어지는 군에서 선택되는 기일 때, A²는 보론산기 등을 나타내고, A¹이 보론산기 등일 때, A²는 Cl, Br 및 I로 이루어지는 군이 선택되는 기를 나타낸다.)

[0969]

본 제법은 원료 화합물 (1)에 포함되는 원료 화합물 (1)-5를 제조하는 방법이다.

[0970]

(제1 공정)

[0971]

본 공정은 Z가 NH인 경우, 화합물 (66)과 화합물 (67)의 입소 반응 혹은 부호발트·하트워 아미노화 반응에 의해 화합물 (68)을 제조하는 방법이다.

[0972]

입소 반응의 반응 조건은 원료 합성 7의 제4 공정과 마찬가지로이다.

[0973]

부호발트·하트워 아미노화 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[0974]

J. Am. Chem. Soc., 2020, 142, p.15027-15037

[0975]

또한, 본 공정은 Z가 환 구성 원자로서 산소, 황 및 질소로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5원 헤테로아릴인 경우, 화합물 (66)과 화합물 (67)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (68)을 제조하는 방법이다.

[0976]

반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[0977]

여기서 Z가 식 (XXIX)인 경우의 반응 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[0978]

J. Org. Chem., 2000, 65, p.1516-1524

[0979]

Chemical Communications 2014, 50, p.1867-1870

[0980]

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, p.2061-2065

[0981]

(제2 공정)

[0982]

본 공정은 화합물 (68)과 화합물 (32)의 반응에 의해 화합물 (69)를 제조하는 방법이다.

[0983]

반응 조건은 원료 합성 4의 제9 공정과 마찬가지로이다.

[0984]

또한, 본 공정은 화합물 (68)의 LG³에 상당하는 부분이 히드록시기인 화합물과 화합물 (32)의 미츠노부 반응에 의해 화합물 (69)를 제조할 수도 있다.

[0985]

여기서 미츠노부 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[0986]

Chem. Asian J. 2007, 2, p.1340-1355

[0987]

(제3 공정)

[0988]

본 공정은 화합물 (69)를 가수 분해함으로써 화합물 (70)을 제조하는 방법이다.

[0989]

반응 조건은 원료 합성 2의 제2 공정과 마찬가지로이다.

[0990]

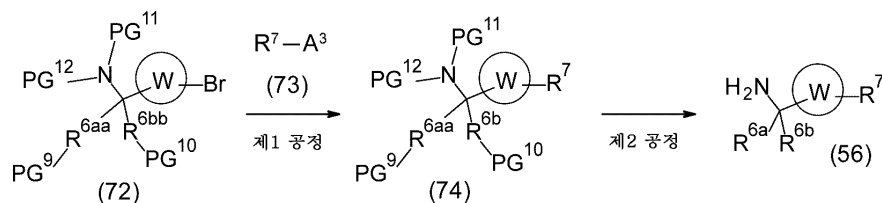
(제4 공정)

[0991]

본 공정은 화합물 (70)-1과 화합물 (71)의 아미드화 반응에 의해 화합물 (1)-4를 제조하는 방법이다.

[0992] 반응 조건은 원료 합성 2의 제3 공정과 마찬가지로이다.

[0993] (원료 합성 15)



[0994]

[0995] (식 중, R^{6aa}, R^{6bb}는 R^{6a}, R^{6b}로부터 보호기의 도입이 가능한 관능기로부터 H가 탈리된 2가기를 나타낸다. PG⁹, PG¹⁰, PG¹¹은 동일하거나 또는 서로 다르며 수소 원자 또는 보호기, PG¹²는 보호기, A³은 수소 원자, 카르복실기 또는 보론산기 등을 나타낸다.)

[0996] 본 제법은 원료 화합물 (56)을 제조하는 방법이다.

[0997] (제1 공정)

[0998] 본 공정은 A³이 수소 원자인 경우, 예를 들어 R⁷이 식 (XXIII)인 화합물 (73)과 화합물 (72)의 미조로키-헵크 반응에 의해 화합물 (74)를 제조하는 방법이다.

[0999] 본 반응은, 화합물 (72)와 화합물 (73)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 실온 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 20℃ 내지 140℃에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 디에틸에테르, THF, DOX, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMAc, DMSO, MeCN, 1,3-디메틸이미다졸리딘-2-온, 아세트산에틸, 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로서는, 인산3칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨 등의 염기를 들 수 있다. 팔라듐 촉매로서는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드·디클로로메탄 부가물, (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온/팔라듐(3:2), (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)메탄술폰산염, 아세트산팔라듐(II) 등을 들 수 있다. 또한, 혼합물을 마이크로파조사에 의해 가열하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[1000] 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1001] Synthesis 2020, 52, p.2521-2527

[1002] PNAS 2016, 113, p.7124-7129

[1003] 또는, 예를 들어 R⁷이 식 (XXVI), 식 (XXVIII) 및 식 (XXXIII)으로 이루어지는 군에서 선택되는 기인 화합물 (73)과 화합물 (72)의 올만 반응에 의해 화합물 (74)를 제조하는 방법이다.

[1004] 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1005] Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, p.5400-5449

[1006] 또한, 본 공정은 A³이 카르복실기인 경우, 예를 들어 R⁷이 식 (XXIV)인 화합물 (73)과 화합물 (72)의 탈탄산 커플링 반응에 의해 화합물 (74)를 제조하는 방법이다.

[1007] 반응의 참고 문헌으로서, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1008] Science, 2006, 313, p.662-664

[1009] 추가로, 본 공정은 A³이 보론산기 등인 경우, 예를 들어 R⁷이 식 (XXIII)인 화합물 (73)과 화합물 (72)의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (74)를 제조하는 방법이다.

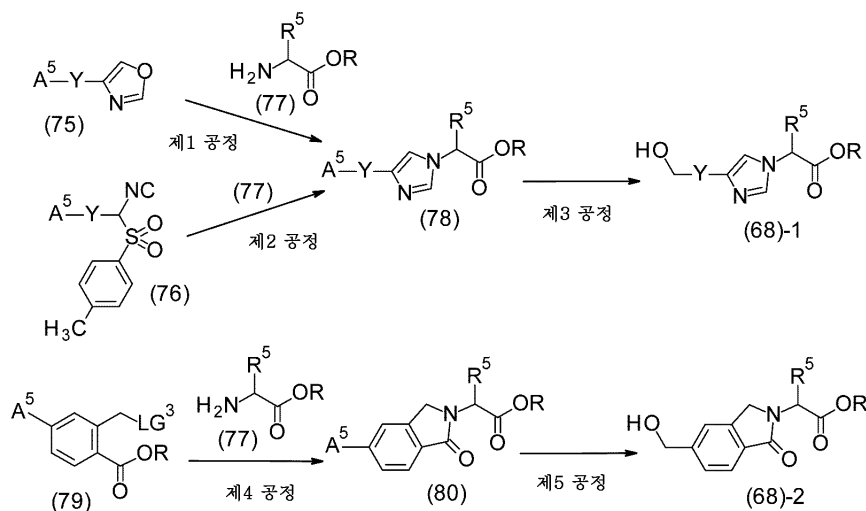
[1010] 반응 조건은 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[1011] (제2 공정)

[1012] 본 공정은 화합물 (74)를 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (56)을 제조하는 방법이다.

[1013] 반응 조건은 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다.

[1014] (원료 합성 16)



[1015]

[1016] (식 중 A⁵는 Cl, Br, 메실레이트 및 트리플레이트로 이루어지는 군에서 선택되는 기, LG³은 탈리기를 나타낸다.)

[1017] 본 제법은 원료 화합물 (68)에 포함되는 원료 화합물 (68)-1 및 원료 화합물 (68)-2를 제조하는 방법이다.

[1018] (제1 공정)

[1019] 본 공정은 화합물 (75)와 화합물 (77)의 반응에 의해 화합물 (78)을 제조하는 방법이다.

[1020] 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1021] Chem. Commun., 2014, 50, 15, p.1867-1870

[1022] (제2 공정)

[1023] 본 공정은 아릴 치환된 톨루엔술포닐메틸이소시아나이드(TosMIC) 시약을 사용한 화합물 (77)과 글리옥실산의 반응에 의해 화합물 (78)을 제조하는 방법이다.

[1024] 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1025] J. Org. Chem., 2000, 65, 5, p.1516-1524

[1026] J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 3, p.490-491

[1027] (제3 공정)

[1028] 본 공정은 화합물 (78)과 알콕시메틸보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 이어, 산성 조건에서의 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (68)-1을 제조하는 방법이다.

[1029] 스즈키-미야우라 커플링 반응의 반응 조건은, 원료 합성 4의 제5 공정과 마찬가지로이다.

[1030] 여기에서 사용되는 알콕시메틸보론산 유도체의 예로서는, (2-트리메틸실릴)-에톡시메틸트리플루오로보산칼륨을 들 수 있다.

[1031] 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.

[1032] Org. Lett., 2008, 10, 11, p.2135-2128

[1033] Org. Lett., 2011, 13, 15, p.3948-3951

[1034] 계속해서 행해지는 산성 조건에서의 탈보호 반응의 반응 조건은, 제조 방법 1에 기재된 공정과 마찬가지로이다. 여기에서 사용되는 산의 예에는, 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다.

- [1035] 탈보호 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [1036] P. G. M. Wuts 및 T. W. Greene저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, 제5판, John Wiley & Sons Inc., 2014년
- [1037] 또한, 본 공정은 화합물 (78)과 아세톡시메틸보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (68)-1을 제조할 수 있다.
- [1038] 반응의 참고 문헌으로서는, 예를 들어 이하를 참조할 수 있다.
- [1039] Org. Lett., 2012, 14, 5, p.1278-1281
- [1040] (제4 공정)
- [1041] 본 공정은 화합물 (79)와 화합물 (77)의 반응에 의해 화합물 (80)을 제조하는 방법이다.
- [1042] 본 반응은, 화합물 (79)와 화합물 (77)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 사용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성 인 용매 중, 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 실온 내지 가열 환류 하에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에서 사용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되는 되지 않지만, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, THF, DOX 등의 에테르류, 디클로로메탄 등의 할로젠화탄화수소류, DMF, DMSO, 아세트산에틸, MeCN 등을 들 수 있다. TEA, DIPEA 혹은 NMM 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 혹은 탄산세슘 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.
- [1043] (제5 공정)
- [1044] 본 공정은 화합물 (80)과 알콕시메틸보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 이어, 산성 조건에서의 탈보호 반응에 부침으로써 화합물 (68)-2를 제조하는 방법이다.
- [1045] 반응 조건은 원료 합성 16의 제3 공정과 마찬가지로이다.
- [1046] 또한, 본 공정은 화합물 (80)과 아세톡시메틸보론산 유도체의 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의해 화합물 (68)-2를 제조할 수 있다.
- [1047] 식 (I)의 화합물은, 유리 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 혹은 결정 다형, 또는 비정질의 고체 형태의 물질로서 분리되어, 정제된다. 식 (I)의 화합물의 염은, 통상의 방법의 조염 반응에 부침으로써 제조할 수도 있다.
- [1048] 단리, 정제는, 추출, 분별 결정화, 각종 분획 크로마토그래피 등, 통상의 화학 조작을 적용하여 행해진다.
- [1049] 각종 이성체는, 적당한 원료 화합물을 선택함으로써 제조할 수 있고, 혹은 이성체간의 물리 화학적 성질의 차를 이용하여 분리할 수 있다. 예를 들어, 광학 이성체는, 라세미체의 일반적인 광학 분할법(예를 들어, 광학 활성의 염기 또는 산과의 디아스테레오머염으로 유도하는 분별 결정화나, 키랄 칼럼 등을 사용한 크로마토그래피 등)에 의해 얻어지고, 또한 적당한 광학 활성의 원료 화합물로부터 제조할 수도 있다.
- [1050] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 중간체는 축 비대칭을 갖는 경우가 있고, 입체 이성체의 혼합물로서 얻어지지만, 통상의 분할 조작, 예를 들어 옥타데실실릴(ODS) 칼럼 크로마토그래피나 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용한 분할을 행함으로써 각각의 입체 이성체를 분리할 수 있다.
- [1051] 식 (I)의 화합물의 약리 활성은, 이하의 시험에 의해 확인하였다.
- [1052] 시험예 1-1 인간 KRAS G12V 변이 양성 체장암주 PA-TU-8902에 대한 RAS G12V 분해 작용의 평가
- [1053] RAS G12V 발현량을 Cell ELISA법에 의해 측정함으로써, 피험 화합물에 의한 RAS G12V 분해 작용을 평가하였다.
- [1054] PA-TU-8902 세포(DSMZ, ACC 179)를 1웰당 1.5×10^4 세포가 되도록, 36 μ L씩 384웰 플레이트(Greiner bio-one 사)에 파종하였다. 세포 배양 조건은, 10% 소태아 혈청(Cytiva사)을 포함하는 DMEM 배지(Sigma-Aldrich사)를 사용하여, 5% CO₂존재 하 37°C에서 행하였다.
- [1055] 다음날, 피험 화합물(최종 농도 3 μ M으로부터 0.1nM의 범위에서 10점), 양성 대조로서 최종 농도 1 μ M의 실시예 화합물 17, 및 음성 대조로서 피험 화합물의 용매인 디메틸설폭시드(DMSO)를 신선한 배지로 100배 희석하고, 4

μL씩 각 웰에 첨가 후, 24시간 배양하였다.

[1056] 다음날, 배양 상청을 제거하고, 각 웰에 4% 파라포름알데히드인산 완충액(FUJIFILM Wako사)을 20 μL 첨가하고, 30분 실온에서 정치함으로써 세포를 고정하였다. 그 후, 상청을 제거하고, 0.1% Triton X-100(Amersham Biosciences사) 함유 인산 완충 생리 식염수(Phosphate buffered saline)(PBS)를 20 μL씩 각 웰에 첨가하였다. 실온에서 10분간 정치 후, 상청을 제거하고, PBS를 25 μL씩 각 웰에 첨가하고, 상청을 제거함으로써 각 웰을 세정하는 것을 계 2회 행하였다. 이후의 세정 조작은 마찬가지로 하여 실시하였다. 이어서, 상청을 제거하고, 0.5% 나트륨도데실황산염(sodium dodecyl sulfate)(SDS; ThermoFisher Scientific사) 함유 PBS를 20 μL씩 각 웰에 첨가하여, 실온에서 10분간 정치 후, 플레이트를 원심함으로써 상청을 제거하였다. PBS에 의한 세정을 행한 후, 원심에 의해 상청을 제거하고, 블로킹 용액(PVDF Blocking Reagent for Can Get Signal; TOYBO사)을 20 μL씩 각 웰에 첨가하였다. 30분간 실온에서 정치 후, 원심에 의해 상청을 제거하고, 1차 항체로서 항 Ras(G12V Mutant Specific) 항체(Ras(G12V Mutant Specific)(D2H12) Rabbit mAb; Cell Signaling Technology 사; 500배 희석)와 항 β-액틴 항체(Anti-beta Actin antibody; Abcam사; 5,000배 희석)를 Can Get Signal Solution 2(TOYBO사)로 희석한 용액을 15 μL씩 각 웰에 첨가하고, 밤새 4℃에서 정치하였다.

[1057] 다음날, 원심에 의해 상청을 제거하고, PBS에 의한 세정을 행하였다. 원심에 의해 상청을 제거하고, 2차 항체로서 항토끼 IgG 항체(IRDye 800CW Goat anti-Rabbit IgG; LI-COR Biosciences사)와 항마우스 IgG 항체(IRDye 680RD Donkey anti-Mouse IgG; LI-COR Biosciences사)를 Can Get Signal Solution 2로 1,000배 희석한 용액을 15 μL씩 각 웰에 첨가하였다. 실온에서 1시간 정치 후, 원심에 의해 상청을 제거하고, PBS에 의한 세정을 행하였다. 상청을 제거한 후에, 그대로 플레이트를 실온에서 2시간 이상 풍건시켜, Aeries(LI-COR Biosciences사)에서 700nm과 800nm의 형광 시그널을 측정하였다.

[1058] β-액틴의 시그널값으로 보정한, DMSO 첨가 시의 RAS G12V 시그널값을 0%, 최종 농도 1 μM의 실시예 화합물 17 첨가 시의 RAS G12V 시그널값을 100%로 하고, RAS G12V의 분해율을 산출하였다. 50% 분해값(DC₅₀)은 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석으로 산출하였다. Dmax는 가장 높은 분해 작용을 나타낸 화합물 농도에 있어서의 분해율을 나타낸다. 몇가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 하기 표에 나타낸다.

[1059] [표 1-1]

Ex	DC ₅₀ (nM)	Ex	DC ₅₀ (nM)
1	31	18	69
2	18	19	26
4	45	20	48
5	26	21	35
6	22	23	112 (Dmax=62%)
9	21	25	14
11	13	26	19
12	37	29	8
13	11	35	23
14	10	40	76
15	89	41	30
17	41	42	30

[1060]

[1061] 시험예 1-2 인간 KRAS G12D 변이 양성 췌장암주 AsPC-1에 대한 RAS G12D 분해 작용의 평가

[1062] RAS G12D 발현량을 Cell ELISA법에 의해 측정함으로써, 피험 화합물에 의한 RAS G12D 분해 작용을 시험예 1-1과 마찬가지로 평가하였다.

[1063] AsPC-1 세포(ATCC, CRL-1682)를 1웰당 2.0×10^4 세포가 되도록, 36 μL씩 384웰 플레이트에 파종하였다. 세포 배양 조건은, 10% 소태아 혈청을 포함하는 RPMI-1640 배지(Sigma-Aldrich사)를 사용하여, 5% CO₂존재 하 37℃에서 행하였다.

[1064] 다음날, 피험 화합물(최종 농도 3 μM으로부터 0.1nM의 범위에서 10점), 및 음성 대조로서 피험 화합물의 용매인 DMSO를 신선한 배지로 100배 희석하고, 4 μL씩 각 웰에 첨가 후, 24시간 배양하였다.

[1065] 다음날, 시험예 1-1과 마찬가지로의 방법으로 세포의 고정화로부터 블로킹 용액 첨가 전까지 실시하였다. 블로킹

용액(Intercept Blocking Buffer; LI-COR Biosciences사)을 20 μ L씩 각 웰에 첨가하였다. 30분간 실온에서 정치 후, 원심에 의해 상청을 제거하였다. 양성 대조가 되는 웰에는, 1차 항체로서 항 β -액틴 항체(1,000배 희석)를 블로킹 용액으로 희석한 용액을, 기타 웰에는 1차 항체로서 항Ras(G12D Mutant Specific) 항체(Ras(G12D Mutant Specific)(D8H7) Rabbit mAb; Cell Signaling Technology사; 1,000배 희석)와 항 β -액틴 항체(1,000배 희석)를 블로킹 용액으로 희석한 용액을 15 μ L씩 각 웰에 첨가하고, 밤새 4°C에서 정치하였다.

[1066] 다음날, 원심에 의해 상청을 제거하고, PBS에 의한 세정을 행하였다. 원심에 의해 상청을 제거하고, 2차 항체로서 항토끼 IgG 항체와 항마우스 IgG 항체를 블로킹 용액으로 1,000배 희석한 용액을 15 μ L씩 각 웰에 첨가하였다. 실온에서 1시간 정치 후, 원심에 의해 상청을 제거하고, PBS에 의한 세정을 행하였다. 상청을 제거한 후에, 그대로 플레이트를 실온에서 2시간 이상 풍건시켜, Aeries에서 700nm과 800nm의 형광 시그널을 측정하였다.

[1067] β -액틴의 시그널값으로 보정한, DMSO 첨가 시의 RAS G12D 시그널값을 0%, 항 β -액틴 항체만으로 염색한 조건에서의 RAS G12D 시그널값을 100%로 하고, RAS G12D의 분해율을 산출하였다. 50% 분해값(DC₅₀)은 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석으로 산출하였다. 몇가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 하기 표에 나타낸다.

[1068] [표 1-2]

Ex	DC ₅₀ (nM)	Ex	DC ₅₀ (nM)
1	5	18	26
2	5	19	4
4	20	20	16
5	6	21	8
6	5	23	1
9	5	25	3
11	4	26	6
12	3	29	21
13	6	35	16
14	2	40	47
15	146	41	3
17	11	42	6

[1069]

[1070] 시험에 2 인간 KRAS G12V 변이 양성 채장암주 PA-TU-8902에 대한 ERK 인산화 저해 작용의 평가

[1071] KRAS 시그널의 하류에 있는 ERK의 202번째의 트레오닌(Thr202) 및 204번째의 티로신(Tyr204)의 인산화를 Cell ELISA에 의해 측정함으로써, 피험 화합물에 의한 ERK 인산화 저해 작용을 평가하였다.

[1072] PA-TU-8902 세포를 1웰당 5.0×10^3 세포가 되도록, 36 μ L/웰씩 384웰 플레이트(Greiner bio-one사)에 파종하였다. 세포 배양 조건은, 시험에 1-1과 동일 조건에서 행하였다.

[1073] 다음날, 피험 화합물(최종 농도 3 μ M으로부터 0.3nM의 범위에서 9점), 양성 대조로서 최종 농도 300nM의 트라메티닙(MEK 저해제), 및 음성 대조로서 피험 화합물의 용매인 DMSO를 신선한 배지로 100배 희석하고, 4 μ L씩 각 웰에 첨가 후, 24시간 배양하였다. 배양 후 빠르게, 각 웰에 30% 글리옥살액(40% 글리옥살[나카라이테스크 가부시키가이샤]을 PBS로 희석)을 30 μ L 첨가하고, 1시간 30분 실온에서 정치함으로써 세포를 고정하였다. 그 후, 플레이트를 원심(110xg, 7초간, 이하 특기하지 않는 한 원심은 동일한 조건에서 행함)함으로써 상청을 제거하고, 0.1% Triton X-100 함유 PBS를 20 μ L씩 각 웰에 첨가하였다. 10분간 실온 정치 후, 원심에 의해 상청을 제거하고, 추가로 동일한 조작을 반복하였다. 이어서, 0.5% SDS 함유 PBS를 20 μ L씩 각 웰에 첨가하여, 실온에서 30분간 정치 후, 원심함으로써 상청을 제거하였다. 계속해서, 블로킹 용액(Intercept Blocking Buffer)을 20 μ L씩 각 웰에 첨가하여 1시간 실온에서 정치하였다. 원심에 의해 상청을 제거하고, 1차 항체로서 블로킹 용액으로 2,500배 희석한 ERK(Thr202/Tyr204)의 인산화 항체(Phospho-p44/42 MAPK(Erk1/2)(Thr202/Tyr204)(D13.14.4E) XP Rabbit mAb; Cell Signaling Technology사)를 15 μ L씩 각 웰에 첨가하고, 4°C에서 밤새 정치하였다.

[1074] 다음날, 플레이트를 원심하여 상청을 제거하고, 0.05% Tween-20 함유 PBS(Thermo Scientific사; 20x PBS Tween-20을 이온 교환수로 20배 희석하여 사용)를 50 μ L씩 각 웰에 첨가하고, 원심에 의해 상청을 제거함으로써

각 웰을 세정하였다. 세정은 계 3회 행하였다. 세정 후, 2차 항체로서 블로킹 용액으로 1,000배 희석한 항토끼 IgG 항체를 15 μ L씩 각 웰에 첨가하고, 1시간 실온에서 정치하였다. 플레이트를 원심함으로써 상청을 제거하고, 0.05% Tween-20 함유 PBS로 1차 항체 반응 후와 마찬가지로 하여, 각 웰을 3회 세정하였다. 3회째의 세정 후의 원심은, 171xg, 17초간 행하였다. 상청을 제거한 후에, 그대로 플레이트를 실온에서 3시간 이상 풍건시켜, Aeries에서 800nm의 형광 시그널을 측정하였다.

[1075] DMSO 첨가 시의 시그널값을 0% 저해, 300nM의 트라메티닙 첨가 시의 시그널값을 100% 저해로 하고, 50% 저해값(IC₅₀)을 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석으로 산출하였다. 몇가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 하기 표에 나타낸다.

[1076] [표 2]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	19	18	33
2	16	19	31
4	48	20	34
5	8	21	19
6	7	23	107
9	12	25	13
11	14	26	15
12	18	29	15
13	9	35	11
14	10	40	53
15	42	41	24

[1077]

[1078] 시험에 3 인간 KRAS G12V 변이 양성 췌장암주 PA-TU-8902 또는 인간 KRAS G12D 변이 양성 췌장암주 AsPC-1 또는 인간 KRAS G12C 변이 양성 췌장암주 MIA PaCa-2에 대한 스캐폴딩 비의존적 세포 증식 저해 작용의 평가

[1079] 스페로이드 3차원 배양에 의해, 피험 화합물에 의한 스캐폴딩 비의존적인 세포 증식 저해 작용을 평가하였다.

[1080] PA-TU-8902 세포 또는 AsPC-1 세포 또는 MIA PaCa-2 세포(RIKEN BRC, RCB2094)를 1웰당 5×10^2 세포가 되도록, 36 μ L/웰씩 세포 저흡착 U 바닥 384웰 플레이트(Prime Surface: 스미토모 베이크라이트사)에 파종하였다. PA-TU-8902 세포는 시험에 1-1, AsPC-1 세포는 시험에 1-2와 동일 조건, MIA PaCa-2 세포는 10% 소태아 혈청을 포함하는 RPMI-1640 배지를 사용하여, 5% CO₂존재 하 37℃에서 행하였다.

[1081] 다음날, 피험 화합물(최종 농도 3 μ M으로부터 0.3nM의 범위에서 6-9점), 및 음성 대조로서 피험 화합물의 용매인 DMSO를 신선한 배지로 100배 희석하고, 4 μ L씩 각 웰에 첨가하였다. 6일간, 5% CO₂존재 하 37℃에서 배양한 후, CellTiter-Glo 2.0(Promega사)을 20 μ L씩 각 웰에 첨가하였다. 상온에서 1시간 플레이트 믹서(FINEPCR사)를 사용하여 교반한 후, ARVO X3(PerkinElmer사)에서 발광 시그널을 측정하였다.

[1082] DMSO 처리에 있어서의 시그널값을 0% 저해, 세포 비존재 하 배지만에 있어서의 시그널값을 100% 저해로 하고, 50% 저해값(IC₅₀)을 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석으로 산출하였다. 몇가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 하기 표에 나타낸다.

[1083] [표 3]

Ex	PA-TU-8902 IC ₅₀ (nM)	AsPC-1 IC ₅₀ (nM)	MIA PaCa-2 IC ₅₀ (nM)
1	57	28	11
2	33	11	12
3	160	N. T.	N. T.
4	72	38	22
5	29	8	5
6	32	14	7
7	81	N. T.	N. T.
8	102	N. T.	N. T.
9	53	19	9
10	69	N. T.	N. T.
11	45	11	13
12	36	17	20
13	36	18	13
14	47	19	10
15	161	126	6
16	261	N. T.	N. T.
17	46	16	10
18	69	32	26
19	58	16	27
20	63	68	14
21	60	43	11
22	65	N. T.	N. T.
23	182	9	17
24	125	N. T.	N. T.
25	41	14	16
26	41	15	7
27	122	N. T.	N. T.
28	159	N. T.	N. T.
29	63	25	5
30	235	N. T.	N. T.
31	67	N. T.	N. T.
32	105	N. T.	N. T.
33	103	N. T.	N. T.
34	109	N. T.	N. T.
35	32	10	5
36	143	N. T.	N. T.
37	78	N. T.	N. T.
38	177	N. T.	N. T.
39	52	N. T.	N. T.
40	100	62	20
41	52	29	23
42	32	10	9
43	61	N. T.	N. T.

N.T.=테스트하지 않음(Not tested)

[1084]

[1085]

시험예 4 인간 KRAS G12V 변이 양성 췌장암주 PA-TU-8902 또는 인간 KRAS G12D 변이 양성 췌장암주 PK-59 담압 마우스에 있어서의 항종양 작용의 평가

[1086]

PA-TU-8902 세포 또는 PK-59 세포(RIKEN BRC, RCB1901)를, 각각 10% 소태아 혈청을 포함하는 DMEM 배지 또는 RPMI-1640 배지를 사용하여, 5% CO₂존재 하 37℃에서 배양하였다. PA-TU-8902 세포 또는 PK-59 세포를 회수하여 PBS로 현탁시키고, 2 등량의 VitroGel Hydrogel Matrix(TheWell Bioscience사)를 첨가하여 1.0-2.0x10⁷개/mL로 조제한 세포 현탁액을 4-6주령의 웅성 누드 마우스(BALB/c-nu(nu/nu),), 잭슨·래버리토리·재팬 가부시 키가이샤) 피하에 100 μL의 용량으로 식부하였다. 식부 약 2주일 후, 각 군간의 종양 체적 및 체중이 거의 동 등해지도록 군 분류를 행하고, 다음날부터 피험 화합물의 투여를 개시하였다. 시험은 용매군 및 피험 화합물 투여군 각 5마리로 행하였다. 용매는 에탄올(FUJIFILM Wako사), (2-히드록시프로필)-β-시클로텍스트린(HP-β CD) 수용액(ROQUETTE사), HCO-40(닛코 케미컬즈사)을 각각 4%, 0.5%, 9%의 비율로 5% 포도당액(오즈카 세이 야쿠사)에 용해시킨 것을 사용하고, 그 용매를 사용하여 화합물을 용해시켰다. 용매에 의해 용해시킨 피험 화

합물 또는 용매를 꼬리 정맥 내 투여하였다. 투여는 1주일에 1 또는 2회로, 2주일 투여하였다. 종양 직경 및 체중의 측정은 1주일에 2회 행하였다. 종양 체적의 산출에는 이하의 식을 사용하였다.

$$[\text{종양 체적}(\text{mm}^3)] = [\text{종양의 긴 직경}(\text{mm})] \times [\text{종양의 짧은 직경}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

시험 화합물에 의한 종양 증식 저해율(%)은 투여 개시 전일의 시험 화합물 투여군의 종양 체적을 100% 저해, 최종 측정일의 용매군의 종양 체적을 0% 저해로 하여 산출하였다. 몇가지의 식 (I)의 시험 화합물의 결과를 하기 표에 나타낸다.

[표 4-1]

Ex	투여량(mg/kg)	투여 빈도	최종 측정 시의 항종양 작용 (PA-TU-8902 담암 마우스)
1	30	2 회/주	69%저해
5	30	2 회/주	56%저해
11	30	2 회/주	73%저해
12	30	2 회/주	61%저해
13	30	2 회/주	57%저해

[표 4-2]

Ex	투여량(mg/kg)	투여 빈도	최종 측정 시의 항종양 작용 (PK-59 담암 마우스)
1	10	1 회/주	68%저해
5	10	1 회/주	92%저해
11	10	1 회/주	95%저해
12	10	1 회/주	63%저해
13	10	1 회/주	78%저해

상기 시험의 결과, 몇가지의 식 (I)의 화합물에 있어서 G12V 변이 KRAS 분해 작용 및 G12D 변이 KRAS 분해 작용이 확인되었다(시험예 1-1, 1-2). 또한, 몇가지의 식 (I)의 화합물에 있어서 KRAS 시그널의 하류에 있는 ERK의 인산화 저해 작용이 확인되었다(시험예 2). 또한, 몇개의 식 (I)의 화합물에 있어서 인간 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암주, 인간 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암주 및 인간 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암주에 대한 세포 증식 저해 작용이 확인되었다(시험예 3). 또한, 몇개의 식 (I)의 화합물에 있어서 인간 G12V 변이 KRAS 양성 췌장암주 또는 인간 G12D 변이 KRAS 양성 췌장암주를 담암한 마우스에 있어서의 항종양 작용이 확인되었다(시험예 4). 따라서, 식 (I)의 화합물은, 췌장암, 특히 변이 KRAS 양성 췌장암, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 양성 췌장암의 치료 등에 사용할 수 있다.

식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 당분야에 있어서 통상 사용되고 있는 부형제, 즉, 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 사용하여, 통상 사용되고 있는 방법에 의해 조제할 수 있다.

투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 관절 내, 정맥 내, 근육 내 등의 주사제, 경점막제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중 어느 형태여도 된다.

경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 사용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 1종 또는 2종 이상의 유효 성분을, 적어도 1종의 불활성의 부형제와 혼합된다. 조성물은, 통상법에 따라서, 불활성의 첨가제, 예를 들어 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있어도 된다. 정제 또는 환제는 필요에 따라서 당의 또는 위용성 혹은 장용성 물질의 필름으로 피막해도 된다.

경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하고, 일반적으로 사용되는 불활성의 희석제, 예를 들어 정제수 또는 EtOH를 포함한다. 당해 액체 조성물은 불활성의 희석제 이외에도 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 된다.

비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 용액제, 현탁제 또는 유탁제를 함유한다. 수성의 용

제로서는, 예를 들어 주사용 증류수 또는 생리 식염액이 포함된다. 비수성의 용제로서는, 예를 들어 EtOH와 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은, 추가로 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 또는 용해 보조제를 포함해도 된다. 이들은 예를 들어 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁시켜 사용할 수도 있다.

[1099] 흡입제나 경비제 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체상의 것이 사용되고, 종래 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 예를 들어 공지된 부형제나, 또한 pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절히 첨가되어 있어도 된다. 투여는, 적당한 흡입 또는 취송을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예를 들어, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지된 디바이스나 분무기를 사용하고, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 혹은 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합하여 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회의 투여용의 것이어도 되고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 혹은, 적당한 구출제, 예를 들어 클로로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등의 적합한 기체를 사용한 가압 에어로졸 스프레이 등의 형태여도 된다.

[1100] 통상 경구 투여의 경우, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.001 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 30mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10mg/kg가 적당하고, 이것을 1회로 혹은 2회 내지 4회로 나누어 투여한다. 정맥 내 투여되는 경우에는, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.0001 내지 10mg/kg가 적당하고, 1일 1회 내지 복수회로 나누어 투여한다. 또한, 경점막제로서는, 체중당 약 0.001 내지 100mg/kg를 1일 1회 내지 복수회로 나누어 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라서 적절히 결정된다.

[1101] 투여 경로, 제형, 투여 부위, 부형제나 첨가제의 종류에 따라서 상이하지만, 본 발명의 의약 조성물은 0.01 내지 100중량%, 어떤 양태로서는 0.01 내지 50중량%의 유효 성분인 1종 또는 그 이상의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유한다.

[1102] 식 (I)의 화합물은, 전술한 식 (I)의 화합물이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 다양한 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 당해 병용은, 동시 투여, 혹은 별개로 연속해서, 혹은 원하는 시간 간격을 두고 투여해도 된다. 동시 투여 제제는 배합제여도 별개로 제제화되어 있어도 된다.

[1103] 실시예

[1104] 이하, 실시예에 기초하여, 식 (I)의 화합물의 제조법을 더욱 상세하게 설명한다. 또한, 본 발명은 하기 실시예에 기재된 화합물에 한정되는 것은 아니다. 또한, 원료 화합물의 제법을 제조예에 각각 나타낸다. 또한, 식 (I)의 화합물의 제조법은, 이하에 나타내지는 구체적 실시예의 제조법에만 한정되는 것은 아니며, 식 (I)의 화합물은 이들 제조법의 조합, 혹은 당업자에게 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[1105] 또한, 본 명세서에 있어서, 화합물의 명명에 ACD/Name(등록 상표, Advanced Chemistry Development, Inc.) 등의 명명 소프트웨어를 사용하는 경우가 있다.

[1106] 또한, 편의상, 농도 mol/L을 M으로서 나타낸다. 예를 들어, 1M 수산화나트륨 수용액은 1mol/L의 수산화나트륨 수용액인 것을 의미한다.

[1107] 본 명세서에 기재되는 「비정질의 고체 형태」란, 분말 X선 회절(XRD) 패턴으로 피크를 나타내지 않는 형태, 및 낮은 결정화도를 갖는 형태의 양쪽을 포함한다.

[1108] 제조예 1

[1109] 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(30.9g)을 THF(310mL)에 현탁시키고, 빙랭 하에 수산화나트륨(1M 수용액, 147mL)을 내온 12℃ 이하로 되도록 적하하고, 빙랭 하에 2시간 교반하였다. 염화수소(1M 수용액, 147mL) 및 물(700mL)을 포함하는 삼각 플라스크 중에, 빙랭 하에 반응액을 주입하고, 2시간 실온에서 교반하였다. 불용물을 물로 세정하면서 여과 취출하고, 40℃에서 철야 감압 건조시킴으로써 7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-올(24.6g)을 고체로서 얻었다.

[1110] 제조예 2

[1111] 질소 분위기 하에 60℃로 가열한 7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린-4-올(24.6g)과 THF(260mL)의 혼합물에, 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소요소(73.4g)를 15분에 걸쳐 적하하고, 동일 온도에서 2.5시간 교반하였다. 실온까지 방랭시키고, 불용물을 THF(500mL)로 세정하면서 여과 분별하였다. 여액을 농축하여 얻어진

고체에 MeOH(210mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하여 현탁 세정하였다. MeOH(100mL)를 사용하여 불용물을 여과 취출하고, 7-브로모-4-tert-부톡시-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(23.2g)을 고체로서 얻었다.

[1112] 제조예 3

[1113] 실온에서, 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-요오도벤조산(30g)의 N-메틸-2-피롤리돈(60mL) 현탁액에 대하여, 오르토아세트산트리메틸(32mL)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 110℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌린 후, MeOH를 첨가하여 현탁시켰다. 불용물을 여과 취출하고, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, 2-아세트아미드-4-브로모-3-플루오로-5-요오도벤조산메틸(21.5g)을 고체로서 얻었다.

[1114] 제조예 4

[1115] 아르곤 분위기 하에 빙랭 하에 2-아세트아미드-4-브로모-3-플루오로-5-요오도벤조산메틸(21.5g)의 THF(250mL) 현탁액에 대하여, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(1M THF 용액, 160mL)를 적하 깔때기를 사용하여 20분간에 걸쳐서 첨가하였다. 그 후, 아르곤 분위기 하에 40℃에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 물을 첨가하여 반응을 정지시키고, 아세트산에틸 및 물로 희석, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 2회 물로 추출하였다. 모은 수층에 빙랭 하, 염화수소(1M 수용액, 200mL)를 천천히 첨가한 바 고체가 석출되었다. 불용물을 여과 취출하고, 물 및 MeOH로 씻은 후, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, 7-브로모-8-플루오로-6-요오도퀴놀린-2,4-디올(17.7g)을 고체로서 얻었다.

[1116] 제조예 5

[1117] 질소 분위기 하에 7-브로모-8-플루오로-6-요오도퀴놀린-2,4-디올(21.24g)의 염화포스포릴(95.2mL) 현탁액에 빙랭 하에 DIPEA(30mL)를 5분에 걸쳐 적하하고, 110℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭 후, MeCN(100mL)을 첨가하고, 빙랭 하에 30분 교반하였다. 불용물을 MeCN(100mL) 사용하여 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 MeCN(50mL) 및 빙수(200mL)에 현탁시켜, 30분간 교반하였다. 불용물을 물/MeCN(5/1, 250mL)을 사용하여 여과 취출한 바, 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로-6-요오도퀴놀린(18.95g)을 고체로서 얻었다.

[1118] 제조예 6

[1119] 7-브로모-4-tert-부톡시-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(29g)의 디클로로메탄(300mL) 현탁액에, 에탄티올(5mL) 및 DABCO(11g)를 실온에서 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 빙랭 하, 물을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 클로로포름을 첨가하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 감압 하 농축하여, 7-브로모-4-tert-부톡시-2-(에틸술폰닐)-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(32g)을 고체로서 얻었다.

[1120] 제조예 7

[1121] 7-브로모-4-tert-부톡시-2-클로로-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(5g)의 DMF(25mL) 및 THF(25mL) 현탁액에, 실온에서, 4-히드록시테트라히드로피란(1.45mL), DABCO(120mg) 및 탄산세슘(7g)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 첨가하여 희석하고, 불용물을 셀라이트(등록 상표) 여과에 의해, 여과 분별하였다. 여액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하 농축하여, 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/아세트산에틸)로 정제하여, 7-브로모-4-tert-부톡시-8-플루오로-6-요오도-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린(3.9g)을 고체로서 얻었다.

[1122] 제조예 8

[1123] 아르곤 분위기 하에 7-브로모-2,4-디클로로-8-플루오로-6-요오도퀴놀린(4.4g)의 N-메틸-2-피롤리돈(45mL) 현탁액에 DABCO(1.3g)를 첨가하고, 40℃에서 2시간 교반 후, 에탄티올(850 μ L)을 첨가하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물(200mL)을 첨가하여 실온에서 30분 교반하였다. 불용물을 여과 취출하고, 감압 하 건조시킴으로써 7-브로모-4-클로로-2-(에틸술폰닐)-8-플루오로-6-요오도퀴놀린(4.33g)을 고체로서 얻었다.

[1124] 제조예 9

[1125] 7-브로모-4-tert-부톡시-2-(에틸술폰닐)-8-플루오로-6-요오도퀴나졸린(32g) 및 (1S)-1-페닐에탄-1-올(11mL)의 THF(400mL) 용액에, 빙랭 하에 tBuOK(10g)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 빙랭 하에 1시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 빙랭 하에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 물 및 아세트산에틸을 첨가하여, 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하에

농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 7-브로모-4-tert-부톡시-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(36.6g)을 유상물로서 얻었다.

[1126] 제조예 12

[1127] 질소 분위기 하에 7-브로모-4-클로로-2-(에틸술폰닐)-8-플루오로-6-요오도퀴놀린(4.3g)을 THF(40mL)에 용해시키고, 실온에서 (1S)-1-페닐에탄-1-올(1.28mL)을 첨가하고, 빙염육 중, tBuOK(1.14g)를 첨가하여 동일 온도에서 3시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액에 얼음과 아세트산에틸을 첨가한 시점에, 반응 혼합물을 주입한 후, 교반하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과 분리 후, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 7-브로모-4-클로로-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린(4.85g)을 유상물로서 얻었다.

[1128] 제조예 13

[1129] 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시아제티딘(1g)을 DMAc(10mL)에 녹이고, 아르곤 분위기 하에 tBuOK(600mg)를 첨가하여 실온에서 10분 교반하여, 알콕시드 용액을 조제하였다. 7-브로모-4-클로로-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린(2.12g)을 DMAc(10mL)에 녹이고, 아르곤 분위기 하에 빙염육 중, 조제한 알콕시드 용액을 적하하고, 동온에서 30분간 교반하였다. 빙랭 하에 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 동일 온도에서 30분 교반하고, 불용물을 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름으로부터 클로로포름/MeOH)로 정제하여, 3-({7-브로모-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(2.48g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1130] 제조예 14

[1131] 실온에서, 7-브로모-4-tert-부톡시-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(36.6g), 시클로프로필보론산(7.5g), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(7.6g), 인산3칼륨(53g), MeCN(440mL) 및 물(80mL)을 혼합하고, 아르곤 분위기 하에 90℃에서 4시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 되돌린 후, 아세트산에틸 및 물로 희석하였다. 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 7-브로모-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(22.9g)을 유상물로서 얻었다.

[1132] 제조예 17

[1133] 아르곤 분위기 하에 3-({7-브로모-2-(에틸술폰닐)-6-요오도-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(2.48g), 시클로프로필보론산(500mg), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(300mg), 인산3칼륨(2.9g), MeCN(40mL), 물(8mL)의 혼합물을, 90℃에서 6시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 아세트산에틸 및 물을 첨가하여, 셀라이트(등록 상표) 여과하여, 여액을 아세트산에틸로 추출하고, 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과 분리 후, 감압 하 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름)로 정제하여, 3-({7-브로모-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(2.09g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1134] 제조예 18

[1135] 4-브로모-6-플루오로-1H-인다졸(235g), TEA(183mL), 디클로로메탄(1880mL)의 혼합물에, 1,1',1''-(클로로메탄트리일)트리벤젠(335g)을 첨가하고, 25℃에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(1.5 L)에 부어넣어, 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 디클로로메탄(400mL)으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후, 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사에 석유 에테르(550mL)를 첨가하여 분말화(0℃, 2시간)한 후, 여과 취출, 감압 하에 건조시켜 4-브로모-6-플루오로-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(508.98g)을 고체로서 얻었다.

[1136] 제조예 19

[1137] 4-브로모-6-플루오로-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(100g)의 2-메틸테트라히드로푸란(1000mL)의 혼합물에, -78℃, 질소 분위기 하에 리튬디이소프로필아미드(2M THF 용액, 214.28mL)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2.5시간 교반하였다. -78℃에서 요오드화메틸(26.68mL)을 첨가하고, 25℃에서 2.5시간 교반하였다. 물(2000mL)을 첨가하여 반응을 정지시키고, 아세트산에틸(800mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시킨

후, 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸(50mL)/석유 에테르(50mL)을 첨가하여 분말화한 후, 여과 취출, 감압 하에 건조시켜 4-브로모-6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(81g)을 고체로서 얻었다.

[1138] 제조예 20

[1139] 4-브로모-6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(100g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(61.42g), 트리페닐포스핀(10.57g), 아세트산칼륨(59.34g), DOX(1000mL)의 혼합물에, 질소 분위기 하에 실온에서 아세트산팔라듐(II)(4.52g)을 첨가하였다. 반응 혼합물의 탈기와 질소 가스 충전을 3회씩 행한 후, 질소 분위기 하 100℃에서 12시간 교반하였다. 냉각 후에 물(1500mL)을 첨가하고, 아세트산에틸(900mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후, 불용물을 여과 제거하였다. 얻어진 용액에 활성탄(50g)을 첨가하여 20℃에서 1시간 교반하고, 아세트산에틸(50mL)로 3회 씻어넣으면서 여과하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사에 MeOH(200mL)를 첨가하여 분말화하고, 여과 취출, 감압 하에 건조시켜 6-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(110g)을 고체로서 얻었다.

[1140] 제조예 21

[1141] 7-브로모-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(14.21g)에, 6-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(19.3g), 아세트산팔라듐(II)(0.67g), 디시클로헥실(2',6'-디이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀(2.67g), 무수수산화바륨(14.6g), DOX(500mL) 및 물(100mL)을 첨가하고, 탈기와 아르곤 가스 치환 조작을 수회 실시한 후, 아르곤 분위기 하에 50℃에서 철야 가열 교반하였다. 방랭시킨 반응 현탁액을 아세트산에틸로 세정하면서 셀라이트(등록 상표) 여과하고, 회색 불용물을 여과 제거하였다. 여액을 감압 하에 1/4 정도까지 농축한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하에 농축하고, 발생한 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(축 비대칭에 유래하는 약 3.3:1의 디아스테레오머 혼합물, 16.44g)을 고체로서 얻었다.

[1142] 제조예 24

[1143] 3-({7-브로모-6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(4.98g)을 DOX(100mL)에 용해시키고, 실온에서 6-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(5.7g), 아세트산팔라듐(II)(238mg), 디시클로헥실(2',6'-디이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀(1g), 수산화바륨(4.3g) 및 물(10mL)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하 50℃에서 1시간 교반하였다. 동온에서 반응 혼합물에, 6-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸(1g)을 추가하고, 아르곤 분위기 하 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭시키고, 아세트산에틸을 첨가하여 셀라이트(등록 상표)로 여과, 아세트산에틸 세정, 여액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 여액을 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름)로 정제하여, 3-({6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(축 비대칭에 유래하는 약 3.5:1의 디아스테레오머 혼합물, 5.98g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1144] 제조예 25

[1145] 3-({6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(축 비대칭에 유래하는 약 3.5:1의 디아스테레오머 혼합물, 5.98g)에 MeOH(120mL)를 첨가하고, 50℃에서 1시간 교반한 후, 실온에서 철야 교반하였다. 불용물인 3-({6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(축 비대칭에 유래하는 약 1:1의 디아스테레오머 혼합물, 1.82g)을 MeOH로 세정하면서 여과 분별하고, 여액을 감압 하 농축하여, 목적으로 하는 3-({(7M)-6-시클로프로필-2-(에틸술파닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(단일의 디아스테레오머, 3.43g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1146] 제조예 27

[1147] 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(축 비대칭에 유래하는 약 3.7:1의 디아스테레오머 혼합물, 22.6g)을 디클로로메탄(300mL)에 용해시키고, 빙랭 하에 m-클로로로파벤조산(약 30% 함수, 15g)을 첨가하여(내온: 5-10℃), 질소 분위기 하에 2시간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙랭 하에 티오황산나트륨 5수화물(14g)의 수용액(300mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(300mL)을 주입하고, 30분간 실온에서 교반한 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하였다. 얻어진 잔사에 iPrOH(600mL)를 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 발생한 불용물을 여과 취출하고, iPrOH로 세정, 감압 하에 건조시켜, 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(축 비대칭에 유래하는 약 1:1의 디아스테레오머 혼합물, 9.45g)을 고체로서 얻었다. 여액을 농축하여, 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(축 비대칭의 입체 배치가 미결정인 단일의 디아스테레오머, 15.5g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1148] 제조예 29

[1149] 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸(2.93g)을 MeOH(30mL)에 현탁시키고, 실온에서 메탄술폰산(1.1mL)을 첨가하여, 실온에서 30분 교반하고, 40℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출하고, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 잔사를 THF(40mL)에 용해시키고, 실온에서 4-메틸벤젠-1-술폰산 1수화물(740mg) 및 3,4-디히드로-2H-피란(3mL)을 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔을 첨가하여 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름)로 정제하여, (7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린(1.65g)을 유상물로서 얻었다.

[1150] 제조예 30

[1151] (7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린(1.65g)을 DMF(15mL)에 용해시키고, 빙랭 하에 TEA(825 μL) 및 N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]카르보닐옥시]숙신이미드(750mg)를 첨가하여 질소 분위기 하에 빙랭 하에 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 동일 온도에서 30분 교반 후, 발생한 분말을 여과 취출, 감압 건조시킴으로써 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산 2-(트리메틸실릴)에틸(2.11g)을 고체로서 얻었다.

[1152] 제조예 31

[1153] 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에틸술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산 2-(트리메틸실릴)에틸(2.1g)을 디클로로메탄(50mL)에 용해시키고, 빙랭 하에 m-클로로로파벤조산(약 30% 함수, 1.6g)을 첨가하고, 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 빙랭 하에 티오황산나트륨 수용액을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반 후, 클로로포름으로 2회 추출, 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산 2-(트리메틸실릴)에틸(1.57g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1154] 제조예 33

[1155] 아르곤 분위기 하에 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린(3g)의 MeOH(70mL) 및 THF(70mL) 용액에, 실온에서 탄산수소나트륨(1.55g) 및 10% Pd/C(약 50% 함수, 994mg)를 첨가하였다. 수소 분위기 하에 상온 상압에서 철야 교반하였다. 아르곤으로 치환한 후, 반응 혼합물을 클로로포름/iPrOH(4/1, 100mL) 및 EtOH/물(10/1, 100mL)을 사용하여 셀라이트(등록 상표) 여과하고, 농축하였다. 잔사에 아세트산에틸을 첨가하여, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과 및 농축하여, 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린-8-올(2.7g)을 기포상 고체

로서 얻었다.

[1156] 제조예 36

[1157] 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(1.57g)을 MeOH(20mL) 및 THF(20mL)에 용해시키고, 실온에서 10% Pd/C(약 50% 함수, 800mg)를 첨가하여, 수소 분위기 하에 상온 상압에서 철야 교반하였다. 실온에서, 10% Pd/C(약 50% 함수, 1200mg)를 추가하고, 추가로 수소 분위기 하에 상온 상압에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 아르곤 치환하고, 셀라이트(등록 상표) 및 클로로포름을 첨가하여, 셀라이트(등록 상표) 여과, 클로로포름으로 세정, 여액을 농축함으로써 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-히드록시퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(1.42g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1158] 제조예 37

[1159] 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린-8-올(8.25g)을 DMF(50mL)에 용해시키고, 실온에서 탄산세슘(14g) 및 1-(클로로메틸)-4-에티닐벤젠(1.95g)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린(6.07g)을 고체로서 얻었다.

[1160] 제조예 40

[1161] 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-히드록시퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(1.41g)을 DMF(30mL)에 용해시키고, 실온에서 탄산세슘(3.2g) 및 1-(클로로메틸)-4-에티닐벤젠(0.32g)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출, 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 여액을 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(1.19g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1162] 제조예 41

[1163] 4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린(2g) 및 (2S)-2-메톡시프로판-1-올(0.35mL)의 THF(30mL) 용액에, 빙랭 하에 tBuOK(340mg)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 빙랭 하에 30분간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 빙랭 하에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 물 및 아세트산에틸을 첨가하여, 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 2회 아세트산에틸로 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, (7M)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로판-1-올]퀴나졸린(2.09g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1164] 제조예 50

[1165] (7M)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로판-1-올]퀴나졸린(2.09g)의 THF(25mL) 용액에, 4-메틸벤젠-1-술포나1수화물(380mg) 및 3,4-디히드로-2H-피란(0.5mL)을 빙랭 하에 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 빙랭 하에 TEA(2mL)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, (7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로판-1-올]퀴나졸린-4-올(1.35g)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1166] 제조예 58

[1167] (2S)-2-메톡시프로판-1-올(70mg)을 THF(2mL)에 용해시키고, 실온에서 tBuOK(85mg)를 첨가하여, 질소 분위기 하

에 실온에서 10분 교반하여, 알콕시드 용액을 조제하였다. 3-((7M)-6-시클로프로필-2-(에탄술폰닐)-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(400mg)을 THF(8mL)에 용해시키고, MeOH 빙욕 중, 조제한 알콕시드 용액을 첨가하여, 질소 분위기 하에 동일 온도에서 30분 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 주입하여 아세트산에틸로 2회 추출, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(361mg)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1168] 제조예 63

[1169] 빙랭 하, [(1s,3s)-3-히드록시시클로부틸]카르복산tert-부틸(3.6g)의 DMF(60mL) 용액에 대하여, DIPEA(15mL) 및 탄산비스(4-니트로페닐)(5.8g)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 아제티딘-3-일카르복산벤질(3g)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 2시간 교반하였다. 빙랭 하, 반응 혼합물을 아세트산에틸 및 물로 희석하였다. 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제한 바, 3-[[벤질옥시]카르보닐]아미노}아제티딘-1-카르복실산(1s,3s)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(4.81g)을 불순물을 포함하고, 고체로서 얻었다.

[1170] 제조예 67

[1171] 빙랭 하, 2-[(옥산-2-일)옥시]에탄-1-아민(700mg)의 THF(30mL) 용액에 대하여, CDI(940mg)을 첨가하여, 실온에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔사에 대하여 실온에서 iPrOH(30mL) 및 3-[[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시]아제티딘(1.8g)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 80℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 3-[[tert-부틸디(메틸)실릴]옥시]-N-{2-[(옥산-2-일)옥시]에틸}아제티딘-1-카르복시아미드(1.96g)을 유상물로서 얻었다.

[1172] 제조예 74

[1173] 빙랭 하, N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(1100mg)의 디클로로메탄(30mL) 용액에 대하여, DIPEA(4.1mL) 및 트리포스젠(630mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 아제티딘-3-일카르복산벤질(1.5g), 피리딘(1mL) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(150mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐}아제티딘-3-일)카르복산벤질(2050mg)을 불순물을 포함하고, 유상물로서 얻었다.

[1174] 제조예 76

[1175] 빙랭 하, N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(700mg)의 디클로로메탄(20mL) 용액에 대하여, DIPEA(2.6mL) 및 티오포스젠(0.29mL)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 아제티딘-3-일카르복산tert-부틸(780mg), 피리딘(0.6mL), 4-(디메틸아미노)피리딘(90mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제한 바, (1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보티오일}아제티딘-3-일)카르복산tert-부틸(432mg)을 유상물로서 얻었다.

[1176] 제조예 77

[1177] 아제티딘-3-일(메틸)카르복산벤질(2.4g), 4-(디메틸아미노)부탄산염산염(2.19g)의 DMF(30mL) 현탁액에, 빙랭 하에, DIPEA(8.6mL)를 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 5분간 교반하였다. 빙랭 하에, HATU(4.56g)를 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 5회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조 후, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 후, 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제한 바, {1-[4-(디메틸아미노)부타노일]아제티딘-3-일}메틸카르복산벤질(2504mg)을 유상물로서 얻었다.

[1178] 제조예 78

[1179] [(1r,3r)-3-히드록시시클로부틸]카르복산tert-부틸(200mg)과 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드(143mg)의

DMF(5mL) 용액에 빙랭 하에 수소화나트륨(60%, 유동 파라핀에 분산, 85mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 실온에서 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과 및 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸로부터 클로로포름/MeOH)로 정제하여, {(1r,3r)-3-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]시클로부틸}카르바산tert-부틸(131mg)을 고체로서 얻었다.

[1180] 제조예 79

[1181] 실온에서, 3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}아제티딘-1-카르복실산(1s,3s)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(4.81g)의 THF(50mL) 및 MeOH(50mL) 용액에 대하여, 10% Pd/C(약 50% 함수, 1.5g)를 첨가하여, 수소 분위기 하에 상온 상압에서 철야 교반하였다. 아르곤으로 치환한 후, 소량의 셀라이트(등록 상표) 및 함수 EtOH를 첨가한 후, 실온에서 10분간 교반하였다. 함수 EtOH를 사용하여 셀라이트(등록 상표) 여과하여, 여액에 톨루엔을 첨가하여 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH/28% 암모니아수)로 정제한 바, 3-아미노아제티딘-1-카르복실산(1s,3s)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(2.19g)을 고체로서 얻었다.

[1182] 제조예 84

[1183] 빙랭 하, 3-[(tert-부틸디(메틸)실릴)옥시]-N-{2-[(옥산-2-일)옥시]에틸}아제티딘-1-카르복시아미드(1.96g)의 THF(25mL) 용액에 대하여, TBAF(1M THF 용액, 11mL)를 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 3-히드록시-N-{2-[(옥산-2-일)옥시]에틸}아제티딘-1-카르복사미드(1.46g)를 유상물로서 얻었다.

[1184] 제조예 85

[1185] (1-{[2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)카르바산tert-부틸(1100mg)의 디클로로메탄(15mL) 용액에, 실온에서 TFA(3mL)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 3-아미노-N-[2-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-1-카르복사미드n(트리플루오로아세트산)염(3000mg)을 유상물로서 얻었다.

[1186] 제조예 86

[1187] [(3S)-1-{[2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}피롤리딘-3-일](메틸)카르바산tert-부틸(1600mg)의 디클로로메탄(16mL) 및 MeOH(16mL) 용액에, 빙랭 하에, 염화수소(4M DOX 용액, 14mL)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 바, (3S)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복시아미드n염산염(1800mg)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1188] 제조예 89

[1189] 질소 분위기 하에 {(1r,3r)-3-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]시클로부틸}카르바산tert-부틸(131mg)의 THF(10mL) 용액에, 실온에서 보란황화디메틸 착체(2M THF 용액, 361 μ L)를 첨가하여, 실온에서 8시간 교반하였다. 질소 분위기 하에 실온에서 보란황화디메틸 착체(2M THF 용액, 361 μ L)를 추가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸로부터 클로로포름/MeOH)로 정제한 바, {(1r,3r)-3-[2-(디메틸아미노)에톡시]시클로부틸}카르바산tert-부틸(115mg)을 고체로서 얻었다.

[1190] 제조예 91

[1191] (2R)-2-아미노-2-(6-클로로피리딘-3-일)에탄-1-올이염산염(3.58g)의 MeOH(10mL) 및 TEA(10mL) 용액에 대하여, 2탄산디-tert-부틸(4.77g)을 첨가하고, 25°C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/MeOH)로 정제한 바, [(1R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2-히드록시에틸]카르바산tert-부틸(4.3g)을 고체로서 얻었다.

[1192] 제조예 92

[1193] 질소 분위기 하에 3불화붕소디에틸에테르 착체(520 μ L)를 [(1R)-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸]카르바산tert-부틸(20g)과 2,2-디메톡시프로판(66mL)의 아세톤(300mL) 현탁액에 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다.

TEA(1.3mL)를 첨가하여 실온에서 10분간 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, (4R)-4-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸-1,3-옥사아졸리딘-3-카르복실산tert-부틸(21.4g)을 고체로서 얻었다.

[1194] 제조예 94

[1195] (4R)-4-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸-1,3-옥사아졸리딘-3-카르복실산tert-부틸(3g)을 DMSO(10mL)에 현탁시키고, 실온에서 1,2,4-트리아졸(1.4g), 요오드화구리(I)(315mg), 8-퀴놀리놀(495mg), 탄산칼륨(2.4g)을 첨가하여, 질소 분위기 하 150℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출, 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, (4R)-2,2-디메틸-4-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-옥사아졸리딘-3-카르복실산tert-부틸(2.45g)을 고체로서 얻었다.

[1196] 제조예 97

[1197] [(1R)-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸]카르밤산tert-부틸(5.01g)의 DMAc(80mL) 용액에, 실온에서 4-메틸-1,3-티아아졸(2.88mL), 아세트산칼륨(3.11g)을 첨가하고, 탈기와 아르곤 치환을 3회씩 행한 후, 아세트산팔라듐(II)(356mg)을 실온에서 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 100℃에 16시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물에 아세트산에틸과 물을 첨가하여, 셀라이트(등록 상표) 여과에 의해 불용물을 제거하였다. 여액에 물을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 농축 후, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, {(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르밤산tert-부틸(4.66g)을 고체로서 얻었다.

[1198] 제조예 100

[1199] {(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르밤산tert-부틸(4.41g)의 디클로로메탄(50mL)과 MeOH(40mL) 용액에, 빙랭 하에, 염화수소(4M DOX 용액, 20mL)를 조금씩 첨가하여, 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합물에 디에틸에테르를 첨가하고, 고체를 여과 취출, 디에틸에테르로 세정하여, 감압 하에 건조시켜, (2R)-2-아미노-2-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에탄-1-올n염산염(2.12g)을 고체로서 얻었다. 여액을 감압 하에 농축하고, 감압 하에 가열 건조시켜, (2R)-2-아미노-2-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에탄-1-올n염산염(2.01g)을 고체로서 얻었다.

[1200] 제조예 101

[1201] 빙랭 하, (4R)-2,2-디메틸-4-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-옥사아졸리딘-3-카르복실산tert-부틸(1.54g)의 디클로로메탄(15mL) 용액에 대하여, 염화수소(4M DOX 용액, 11mL)을 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 바, (2R)-2-아미노-2-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에탄-1-올n염산염(1.1g)을 고체로서 얻었다.

[1202] 제조예 106

[1203] [(1R)-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸]카르밤산tert-부틸(15g)의 디클로로메탄(100mL) 현탁액을 빙랭시키고, TEA(9mL), 메탄술포닐클로라이드(4.4mL)를 첨가하여 아르곤 분위기 하에 동온에서 1시간 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름으로 추출, 무수황산마그네슘으로 건조, 여과 및 감압 하 농축한 바, 메탄술포산(2R)-2-(4-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸(19g)을 고체로서 얻었다.

[1204] 제조예 107

[1205] 메탄술포산(2R)-2-(4-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸(13g), 디메틸아민(9.5M 수용액, 37mL), THF(30mL) 혼합물을 실온에서 1시간, 50℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭 후, 물을 첨가하여 클로로포름으로 추출하고, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제함으로써, [(1R)-1-(4-브로모페닐)-2-(디메틸아미노)에틸]카르밤산tert-부틸(7.89g)을 고체로서 얻었다.

[1206] 제조예 110

[1207] 실온에서, (4R)-4-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸-1,3-옥사아졸리딘-3-카르복실산tert-부틸(3g), 4-메틸-1,3-옥사아졸-5-카르복실산(2.16g), 염화테트라-n-부틸암모늄(2.34g), 탄산세슘(4.11g), 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐

(0)(225mg), N-메틸-2-피롤리돈(30mL)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하 160℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방랭시키고, 아세트산에틸 및 물을 첨가하여, 셀라이트(등록 상표) 여과, 여액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, (4R)-2,2-디메틸-4-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]-1,3-옥사아졸리딘-3-카복실산tert-부틸(1.51g)을 유상물로서 얻었다.

[1208] 제조예 112

[1209] 빙랭 하, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-L-프롤린(10g), (2R)-2-아미노-2-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에탄-1-올n염산염(9.3g), DIPEA(21mL)의 DMF(150mL) 용액에 대하여, HATU(13.8g)를 첨가하고, 빙랭 하에 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 반응 혼합물을 아세트산에틸 및 물로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(16.47g)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1210] 제조예 113

[1211] 빙랭 하, (2R)-2-아미노-2-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에탄-1-올n염산염(1.1g)과 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-L-프롤린(3g)의 디클로로메탄(20mL) 현탁액에 대하여, DIPEA(4mL) 및 HATU(2.2g)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(1.77g)를 고체로서 얻었다.

[1212] 제조예 118

[1213] 빙랭 하, 아지드화나트륨(4g)의 메틸tert-부틸에테르(70mL), 물(60mL), MeCN(10mL)의 용액에 대하여, 트리플루오로메탄술폰산1-(플루오로술포닐)-2,3-디메틸-1H-이미다졸-3-이움(14.8g)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 메틸tert-부틸에테르와 물을 사용하여 분액 깔때기에 옮기고, 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 1회 물로 씻고, 아지드화 시약의 용액을 조제하였다. 빙랭 하, N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(16.47g)의 디클로로메탄(200mL) 용액에 대하여, TFA(23mL)를 첨가하여, 실온에서 4시간 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔사에 대하여 빙랭 하, DMSO(150mL), 물(30mL), 탄산수소칼륨(12.5g)을 첨가하고, 빙랭 하에 10분간 교반하였다. 빙랭 하, 반응 혼합물에 대하여 조제한 아지드화 시약의 용액을 분액 깔때기로부터 적하하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 및 물로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세정, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(11.6g)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1214] 제조예 119

[1215] 아지드화나트륨(373mg), 메틸tert-부틸에테르(6mL), 물(6mL)의 혼합물에, 빙랭 하에 트리플루오로메탄술폰산1-(플루오로술포닐)-2,3-디메틸-1H-이미다졸-3-이움(2304mg)과 MeCN(0.3mL)을 첨가하고, 동일 온도에서 30분간 교반하여, 실온에서 1시간 정치하였다. 수층을 피펫으로 흡수하고 제거하여 아지드화 시약의 용액을 조제하였다. N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(2417mg)의 디클로로메탄(15mL) 용액에 대하여, TFA(3mL)를 첨가하여, 실온에서 철야 교반하여, 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔사를 DMSO(6mL), 물(3mL)에 용해시키고, 실온에서 탄산수소칼륨(7026mg) 및 조제한 아지드화 시약의 용액을 메틸tert-부틸에테르(3mL) 사용하여 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반하여, 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 6회 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과, 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로부터 클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(1503mg)를 고체로서 얻었다.

[1216] 제조예 123

- [1217] N-(tert-부톡시카르보닐)-L-발릴-(4R)-N-((1R)-2-(디메틸아미노)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-4-히드록시-L-프롤린아미드(1.89g)의 MeOH(5mL) 용액에 염화수소(4M DOX 용액, 5mL)을 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축한 바, L-발릴-(4R)-N-((1R)-2-(디메틸아미노)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-4-히드록시-L-프롤린아미드(2.14g)를 고체로서 얻었다.
- [1218] 제조예 124
- [1219] 아르곤 분위기 하에 (4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시-L-프롤린(1.76g), (2R)-2-아미노-2-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에탄-1-올(2.12g), DMF(22mL)의 혼합물을 빙랭시키고, DIPEA(4.7mL) 및 HATU(3.02g)를 내온이 5℃ 이하를 유지하도록 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙랭 하에 1시간, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭시키고, 물(120mL)과 포화 염화나트륨 수용액(50mL)을 첨가한 후, 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 수층을 아세트산에틸/iPrOH(9/1)로 3회 추출하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 유기층을 맞추고, 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 바, (2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실산tert-부틸(3.09g)을 유상물로서 얻었다.
- [1220] 제조예 125
- [1221] (2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실산tert-부틸(38.5g)을 EtOH(100mL)에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산(26mL)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(27.01g)를 고체로서 얻었다.
- [1222] 제조예 129
- [1223] 빙랭 하, N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸-1,2-에틸렌디아민(60mg)의 THF(3mL) 용액에, CDI(55mg)를 첨가하여, 질소 분위기 하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 하 농축하고, 잔사에 대하여 실온에서 (7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린(100mg)의 iPrOH(3mL) 용액을 첨가하여, 질소 분위기 하 90℃에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸로부터 헥산/클로로포름, 또한 클로로포름/MeOH)로 정제하여, (2-[[3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴놀린-4-일)옥시]아제티딘-1-카르보닐]아미노)에틸)메틸카르바산tert-부틸(117mg)을 기포상 고체로서 얻었다.
- [1224] 제조예 132
- [1225] L-발릴-(4R)-N-((1R)-2-(디메틸아미노)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-4-히드록시-L-프롤린아미드(1.34g)의 iPrOH(13mL) 및 물(2mL) 용액에, 실온에서 탄산칼륨(1.6g), 황산구리(II)5수화물(67mg), 1H-이미다졸-1-술포닐=아지드=모노(테트라플루오로붕산)염(715mg)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 iPrOH를 첨가하여 셀라이트(등록 상표) 여과, iPrOH 세정에 의해 얻어진 여액을 감압 하 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 바, (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-N-((1R)-2-(디메틸아미노)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-4-히드록시-L-프롤린아미드(725mg)를 기포상 고체로서 얻었다.
- [1226] 제조예 133
- [1227] 8-(벤질옥시)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린(30g)을 톨루엔(300mL)에 용해시켜, 4-메틸벤젠-1-술폰산1수화물(759mg)을 25℃에서 첨가하여, 질소 분위기 하에 60℃에서 2시간 교반하였다. 마찬가지로 하여 행한 반응 혼합물(원료 화합물 13g 사용)과 함께, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸)로 정제하여, 생성물(21.95g)을 얻었다.
- [1228] 얻어진 생성물의 일부(4g)와 트라이소프로필실란(3.29mL)의 디클로로메탄(20mL) 용액에 대하여, 0℃에서

TFA(4.74mL)를 첨가하고, 25℃에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 감압 하 농축하였다. 동일 조건에서 반응을 다시 실시하고, 2개의 배치로부터 얻어진 조생성물을 합한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/MeOH)로 2회 정제하였다. 잔사를 디클로로메탄(24mL)에 현탁시켜, 25℃에서 12시간 교반하고, 불용물을 여과 분별하여, 여액을 감압 하 농축하였다. 잔사를 초임계 유체 크로마토그래피(Cellulose-2칼럼, 0.1% 암모니아수/MeOH)로 정제하여, 고극성층의 피크를 포함하는 프랙션을 모으고, 생성물(단일의 디아스테레오머, 2.8g)을 얻었다.

[1229] 얻어진 생성물의 일부(500mg)와 3,4-디히드로-2H-피란(127 μ L)의 디클로로메탄(5mL) 용액에 대하여, 4-메틸벤젠-1-술폰산1수화물(48mg)을 첨가하고, 25℃에서 52시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸)로 정제하여, (7M)-8-(벤질옥시)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-4-올(480mg)을 고체로서 얻었다.

[1230] 제조예 134

[1231] (7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-올(380mg)의 THF(15mL) 용액에, 빙랭 하에 PyBOP(560mg) 및 탄산세슘(340mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하에 3-아미노아제티딘-1-카르복실산(1s,3s)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(600mg) 및 DIPEA(1.3mL)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름을 사용하여 셀라이트(등록 상표) 여과하였다. 여액을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(573mg)을 고체로서 얻었다.

[1232] 제조예 162

[1233] 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(573mg), (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(320mg), 아스코르브산나트륨(320mg)의 tBuOH(5mL), 물(5mL) 및 THF(5mL) 용액에, 실온에서 황산구리(II)5수화물(170mg)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 실온에서 에틸렌디아민4아세트산이나트륨(1.2g)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름을 사용하여 셀라이트(등록 상표) 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(773mg)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1234] 제조예 186

[1235] 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(120mg)과 (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(90mg)의 tBuOH(1mL), THF(1mL), 물(1mL)의 혼합물에, 실온에서 무수황산구리(II)(25mg) 및 아스코르브산나트륨(66mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔을 첨가하여 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/클로로포름으로부터 클로로포름/MeOH)로 정제하여, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(197mg)을 고체로서 얻었다.

- [1236] 제조예 188
- [1237] 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에틸페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산tert-부틸(700mg)과 (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(350mg)의 tBuOH(5mL), THF(10mL), 물(5mL) 용액에, 실온에서 무수황산구리(II)(126mg) 및 아스코르브산나트륨(350mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔을 첨가하여 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 감압 하 농축하였다.
- [1238] 잔사를 MeOH(10mL)에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산(469 μ L) 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 30분, 40℃에 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 대하여, 실온에서 DIPEA(1.4mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(723mg)를 고체로서 얻었다.
- [1239] 제조예 190
- [1240] 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에틸페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산2-(트리메틸실릴)에틸(47mg)과 (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(33mg)의 tBuOH(1mL), THF(1mL), 물(1mL)의 용액에 대하여, 실온에서 무수황산구리(II)(11mg) 및 아스코르브산나트륨(30mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔을 첨가하여 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다.
- [1241] 잔사를 THF(3mL)에 용해시키고, 실온에서 TBAF(1M THF 용액, 300 μ L)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 40℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(54mg)를 고체로서 얻었다.
- [1242] 제조예 192
- [1243] 빙랭 하, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-{[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(773mg)의 iPrOH(15mL) 용액에 대하여, 메탄술폰산(2mL)을 첨가하고, 40℃에서 4시간 교반하였다. 빙랭 하, TEA(15mL)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 바, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-{[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-아미노시클로부틸(769mg)을 고체로서 얻었다.
- [1244] 제조예 193
- [1245] 빙랭 하, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-{[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]기노린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복산2-(트리메틸실릴)에틸(195mg)의 THF(4mL) 용액에 대하여, TBAF(1M THF 용액, 300 μ L)를 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 실온에서 TBAF(1M THF 용액, 300 μ L)를 추가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-

(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드(157mg)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1246] 제조예 195

[1247] 4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[(4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]퀴나졸린-2-일}옥시]피페리진-1-카르보산-2-(트리메틸실릴)에틸(317mg)의 THF(6mL) 용액에 실온에서 TBAF(1M THF 용액, 800 μ L) 및 아세트산(30 μ L)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하, 60℃에서 15시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 클로로포름/MeOH(5/1) 및 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여, 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드(348mg)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1248] 제조예 196

[1249] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-L-프롤린메틸에스테르(820mg)를 1,2-디클로로에탄(15mL)에 용해시키고, 수산화 트리메틸주석(681mg)을 첨가하여, 85℃에서 24시간 교반하였다. 실온에서 물, 포화 염화암모늄 수용액, 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 5회 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시켜, 여과 및 농축한 바, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-L-프롤린(1119mg)을 기포상 고체로서 얻었다.

[1250] 제조예 197

[1251] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-L-프롤린(50mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 실온에서 HATU(27mg), DIPEA(64 μ L), (2R)-2-아미노-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에탄-1-올n염산염(26mg)을 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸로부터 클로로포름/MeOH)로 정제하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드(34mg)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1252] 제조예 198

[1253] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(피페리딘-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드(50mg)의 DMF(2mL) 용액에 병행 하, DIPEA(40 μ L) 및 2,2-디플루오로에틸트리플레이트(15 μ L)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하, 동온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화나트륨 수용액, 클로로포름/MeOH(4/1)를 첨가하여, 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조, 여과하여, 여액을 감압 하 농축하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-2-[(1-(2,2-지플루오로에틸)피페리딘-4-일]옥시]-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸}페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드(58.5mg)를 유상물로서 얻었다.

[1254] 제조예 199

- [1255] 4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]벤조산메틸(81mg)의 THF(1mL), MeCN(1mL) 용액에 실온에서 수산화나트륨(1M 수용액, 500 μ L)을 첨가하고, 50℃에서 5시간 교반하였다. 염화수소(1M 수용액, 0.5mL)와 물을 첨가한 후, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 추출하여, 유기층을 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 감압 하 농축한 바, 4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]벤조산(72mg)을 고체로서 얻었다.
- [1256] 상기에 나타난 제조예의 제조 방법과 마찬가지로 하여, 후술하는 표에 나타내는 화합물을 제조하였다. 또한, 각 제조예 화합물의 제조법, 구조 및 물리화학적 데이터를 후술하는 표에 나타낸다.
- [1257] 또한, 제조예 화합물 27, 33, 37, 196, 197, 199의 축 비대칭에 관한 입체 배치는, 이하와 같이 확인되었다.
- [1258] 제조예 27 (7M)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]-8-[(1S)-1-페닐에톡시]퀴나졸린
- [1259] 제조예 33 (7M)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린-8-올
- [1260] 제조예 37 (7M)-4-tert-부톡시-6-시클로프로필-2-(에탄술포닐)-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-2-(트리페닐메틸)-2H-인다졸-4-일]퀴나졸린
- [1261] 제조예 196 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-L-프롤린
- [1262] 제조예 197 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드
- [1263] 제조예 199 4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일)아제티딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]벤조산
- [1264] 실시예 1
- [1265] 병행 하, 3-[(7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(95mg)의 iPrOH(5mL) 용액에 대하여, 메탄술포산(180 μ L)을 첨가하고, 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석 후, 염기성 실리카겔을 충전한 쇼트 칼럼에서 클로로포름/MeOH(9/1)을 사용하여 여과하여, 여액을 감압 하 농축하였다.
- [1266] 잔사에 대하여, 병행 하, THF(5mL), 포름알데히드(37% 수용액, 50 μ L), 트리아세톡시수소화붕소나트륨(60mg)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 병행 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 정지하였다. 클로로포름/iPrOH(3/1)로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(0.1% 포름산MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적물을 포함하는 프랙션을 모아서, 실온에서 클로로포름/iPrOH(3/1)로 희석 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 소량의 디클로로메탄/iPrOH(10/1)에 녹여, 핵산을 첨가한 바, 고체가 석출되었다. 불용물을 여과 취출하여, 물로 씻은 후, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, 3-[(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸(33.9mg)을 고체로서 얻었다.

- [1267] 실시예 2
- [1268] 빙랭 하, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]시클로부틸(52mg)의 iPrOH(5mL) 용액에 대하여, 메탄술폰산(0.13mL)을 첨가하고, 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석 후, 염기성 실리카겔을 충전한 쇼트 칼럼에서 클로로포름/MeOH(9/1)을 사용하여 여과하여, 여액을 감압 하 농축하였다.
- [1269] 잔사에 대하여, 빙랭 하, THF(5mL), 포름알데히드(37% 수용액, 30 μL), 트리아세톡시수소화붕소나트륨(40mg)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 정지하였다. 클로로포름/iPrOH(3/1)로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(0.1% 포름산MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적물을 포함하는 프랙션을 모아서, 실온에서 클로로포름/iPrOH(3/1)로 희석 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 소량의 디클로로메탄/iPrOH(10/1)에 녹여, 헥산을 첨가한 바, 고체가 석출되었다. 불용물을 여과 취출하여, 물로 씻은 후, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]페닐]메톡시)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸(38.2mg)을 고체로서 얻었다.
- [1270] 실시예 5
- [1271] N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(60mg)의 디클로로메탄(3mL) 혼합물에, 빙랭 하에서 DIPEA(220 μL)와 트리포스젠(31mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하에서, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(60mg)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름으로 3회 추출하고, 페이지 세퍼레이터를 사용하여 유기층을 모아서, 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다.
- [1272] 잔사를 MeOH(2mL)에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산(100 μL)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사를 MeCN 및 물에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출하고, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과, 여액을 농축하였다. 잔사를 아세트산에틸에 현탁시키고, 불용물을 여과 취출하여, 감압 하 건조시킨 바, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(33mg)를 고체로서 얻었다.
- [1273] 실시예 6
- [1274] N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(68mg)의 디클로로메탄(3mL) 혼합물에, 빙랭 하에서 DIPEA(250 μL)와 트리포스젠(35mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하에서, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(52mg)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름으로 3회 추출하고, 페이지 세퍼레이터를 사용하여 유기층을 모아서, 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마

토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다.

[1275] 잔사를 MeOH(3mL)에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산(150 μ L)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사를 MeCN 및 물에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출하고, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과, 여액을 농축하였다. 잔사를 아세트산에틸에 현탁시키고, 불용물을 여과 취출하여, 감압 하 건조시킨 바, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-옥사아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(30mg)를 고체로서 얻었다.

[1276] 실시예 11

[1277] 빙랭 하, 3-({(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-아미노시클로부틸(769mg)의 THF(15mL) 용액에 대하여, 포름알데히드(37% 수용액, 0.4mL) 및 트리아세톡시수소화붕소나트륨(500mg)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 정지하였다. 실온에서 클로로포름/iPrOH(3/1)로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(0.1% 포름산MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 2회 정제하여, 목적물을 포함하는 프랙션을 모아서, 실온에서 클로로포름/iPrOH(3/1) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 소량의 아세트산에틸/iPrOH(10/1)에 녹여, 헥산을 첨가한 바, 고체가 석출되었다. 불용물을 여과 취출하여, 물로 씻은 후, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, 3-({(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}카르바모일]피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸(370mg)을 고체로서 얻었다.

[1278] 실시예 12

[1279] N,N-디메틸에틸렌디아민(230 μ L)을 THF(15mL)에 용해시키고, 빙랭 하에서 CDI(335mg)를 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하에서, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(720mg)의 iPrOH(15mL) 용액을 첨가하여, 실온에서 30분, 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 방랭시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출, 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 10mL 정도가 될 때까지 농축하였다. 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 불용물을 여과 취출하여, 물로 세정, 감압 하 40℃에서 건조시켜 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸}카르바모일]아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(501mg)를 고체로서 얻었다.

[1280] 실시예 13

[1281] 트리포스겐(215mg)을 디클로로메탄(30mL)에 용해시키고, 빙랭 하에서 (1s, 3s)-3-(디메틸아미노)시클로부탄-1-올(265mg)과 DIPEA(1.28mL)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 빙랭 하에서 20분, 실온에서 30분간 교반함으로써 활성화체의 용액을 조제하였다. 빙랭 하, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐}-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(800mg)의 디클로로메탄(20mL) 혼합물에, 조제한 활성화체의 용액을 적하하고, 질소 분

위기 하, 빙랭 하 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 피페리딘(160 μ L)을 첨가하고, 빙랭 하에서 10분, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출하고, 페이스 세퍼레이터를 사용하여 유기층을 모아서, 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 5mL 정도가 될 때까지 농축하였다. 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 불용물을 여과 취출하여, 감압 하 건조시킴으로써 3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-{[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시}-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일}옥시)아제티딘-1-카르복실산(1s,3R)-3-(디메틸아미노)시클로부틸(635mg)을 고체로서 얻었다.

[1282] 실시예 14

[1283] N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(47mg)을 디클로로메탄(2mL)에 현탁시키고, 빙랭 하에서 DIPEA(200 μ L)와 트리포스겐(24mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(90mg)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 빙랭 하에서 1시간 교반하였다. 다른 플라스크에서, N,N-디메틸-3-아제티딘메탄아민이염산염(47mg)을 디클로로메탄(2mL)에 현탁시키고, 빙랭 하에서 DIPEA(200 μ L)와 트리포스겐(24mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 1시간 교반하였다. 이것을 빙랭 하, 반응 혼합물에 추가하고, 질소 분위기 하, 빙랭 하에서 1시간, 실온에서 30분간 교반하였다. 빙랭 하, 피페리딘(60 μ L)을 첨가하고, 빙랭 하에서 10분, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출, 페이스 세퍼레이터를 사용하여 유기층을 모아서, 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사를 MeCN/물에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 여액을 농축하여, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카르보닐]아제티딘-3-일}옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(28mg)를 고체로서 얻었다.

[1284] 실시예 15

[1285] (4R)-1-[(2S)-2-[4-(4-{[(6-시클로프로필-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일)옥시]-4-[[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]아미노]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(76mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 실온에서, TFA(300 μ L)를 첨가하여, 질소 분위기 하, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔사에 대하여, THF(3mL), 얼음, 포화 탄산수소나트륨 수용액(3mL)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름/MeOH(10/1)로 3회 추출하고, 페이스 세퍼레이터를 사용하여, 여과하였다. 여액을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제한 바, (4R)-1-[(2S)-2-[4-(4-{[(6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(옥산-4-일)옥시]-4-[[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]아미노]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(37mg)를 기포상 고체로서 얻었다.

[1286] 실시예 28

[1287] 빙랭 하, (4R)-1-[(2S,3S)-2-[4-(4-{[(6-시클로프로필-4-[(3S)-1-[[2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일]피롤리딘-3-일]옥시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-메틸헵타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(260mg)의 디클로로메탄(10mL) 용액에 대하여, TFA(0.3mL)를 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 THF(5mL)에 녹여, 빙랭 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 빙랭 하에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 및 물로 희석하여, 분액 조작으로 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 클로로포름/iPrOH(3/1)로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(0.1% 포름산

MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하고, 저극성측의 피크를 포함하는 프랙션을 모아서, 액량이 2-5mL이 될 때까지 감압 하 농축하였다. 잔사에 대하여, 병행 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 바, 고체가 석출되었다. 불용물을 여과 취출하여, 물로 씻은 후, 감압 하 50℃에서 철야 건조시킨 바, (4R)-1-((2S,3S)-2-[4-(4-((6-시클로프로필-4-((3S)-1-([2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일)피롤리딘-3-일]옥시))-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일]옥시)메틸}페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-메틸펜타노일)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(축 비대칭의 입체 배치가 미결정인 단일의 디아스테레오머, 41.2mg)를 고체로 얻었다.

[1288] 실시예 34

[1289] 3-((7M)-6-시클로프로필-8-[4-(에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산2-(디메틸아미노)에틸(35mg)의 THF(1mL), tBuOH(1mL), 물(1mL)의 혼합물에, 실온에서 (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-L-프롤린아미드(21mg), 아스코르브산나트륨(19mg), 무수황산구리(II)(7mg)를 첨가하였다. 아르곤 분위기 하, 실온에서 2시간 교반하여, 반응 혼합물에 에틸렌디아민4아세트산이나트륨(15mg) 및 아세트산에틸(약 5mL)을 첨가하여, 실온에서 1시간 격렬하게 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하였다.

[1290] 얻어진 잔사를 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, TFA(1mL)를 실온에서 첨가하여, 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사에 THF(3mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 1시간 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액과 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 클로로포름/iPrOH(4/1)로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 모아서, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켜, 여과 농축한 바, 3-((7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-8-[[4-(1-((2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]카르바모일)피롤리딘-1-일]-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]메톡시]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-4-일}아미노)아제티딘-1-카르복실산2-(디메틸아미노)에틸(12mg)을 고체로서 얻었다.

[1291] 실시예 39

[1292] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-((6-시클로프로필-4-((1-([2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일)아제티딘-3-일]옥시))-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(옥산-4-일]옥시]퀴나졸린-8-일]옥시)메틸}페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-L-프롤린(50mg), DIPEA(50 μL), (3S)-3-아미노-3-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]프로판-1-올n염산염(30mg), HATU(30mg), 디클로로메탄(3mL)의 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하였다.

[1293] 얻어진 고체의 디클로로메탄(3mL) 용액에, TFA(75 μL)을 첨가하여 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, 잔사를 THF(3mL)에 녹여, 병행 하, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로포름 및 물을 첨가하고, 페이즈 세퍼레이터로 분리하여, 수층을 클로로포름/MeOH(4/1)로 3회 추출하였다. 여액을 감압 하 농축하여, 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(5/1)로 2회 추출하여, 모든 유기층을 감압 하 농축시킴으로써, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-((6-시클로프로필-4-((1-([2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일)아제티딘-3-일]옥시))-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(옥산-4-일]옥시]퀴나졸린-8-일]옥시)메틸}페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-((1S)-3-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]프로필)-L-프롤린아미드(14.8mg)를 고체로서 얻었다.

[1294] 실시예 40

[1295] 4-((6-시클로프로필-4-((1-([2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일)아제티딘-3-일]옥시))-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일]옥시)메틸}벤조산(29mg)의 DMF(2mL) 용액에 병행 하, L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-((1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸)-

L-프롤린아미드(26mg), DIPEA(60 μ L), PyBOP(25mg)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 클로로포름/MeOH(7/1)을 첨가하고, 페이스 세퍼레이터를 사용하여 클로로포름/MeOH(7/1)로 2회 추출하였다. 여액을 감압 하 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하였다.

[1296] 얻어진 기포상 고체를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 실온에서 TFA(220 μ L)을 첨가하여, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔사에 THF(3mL), 얼음, 포화 탄산수소나트륨 수용액(3mL)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름/MeOH(7/1)로 3회 추출하고, 페이스 세퍼레이터를 사용하여 여과, 감압 하 농축하였다. 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeOH/탄산수소암모늄 수용액)로 정제하여, N-{4-[(6-시클로프로필-4-[(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일)옥시]메틸]벤조일}-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(5mg)를 고체로서 얻었다.

[1297] 실시예 41

[1298] (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(아제티딘-3-일)옥시]-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일)옥시]메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(80mg), 4-(디메틸아미노)부탄산염(25mg)의 DMF(2mL) 용액에 DIPEA(90 μ L), 1-히드록시벤조트리아졸(15mg), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드염산염(21mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에 실온에서 철야 교반하였다. 클로로포름/iPrOH(4/1)을 첨가하고, 물 및 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층과 수층을 분리하여, 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 감압 하 농축하여, 잔사를 ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하였다. 목적으로 하는 프랙션에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(4/1)로 2회 추출하여, 유기층을 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 감압 하 농축하였다. 잔사를 헥산으로 세정하고, 감압 하 건조시켰으로써, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-[4-(디메틸아미노)부타노일]아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일)옥시]메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(28mg)를 고체로서 얻었다.

[1299] 실시예 43

[1300] (2-{[3-[(7M)-6-시클로프로필-8-[(4-에티닐페닐)메톡시]-7-[6-플루오로-5-메틸-1-(옥산-2-일)-1H-인다졸-4-일]-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-4-일)옥시]아제티딘-1-카르보닐]아미노}에틸)메틸카르바미드tert-부틸(60mg)과 (4R)-1-[(2S)-2-아지드-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(40mg)의 tBuOH(1mL), THF(1mL), 물(1mL)의 용액에, 실온에서 무수황산구리(II)(13mg) 및 아스코르브산나트륨(33mg)을 첨가하여, 질소 분위기 하에 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 혼합물에 염기성 실리카겔을 첨가하여 농축하여, 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다.

[1301] 잔사를 MeOH(2mL)에 용해시키고, 실온에서 메탄술폰산(50 μ L)을 첨가하여, 실온에서 30분, 50℃에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, ODS 크로마토그래피(MeCN/0.1% 포름산 수용액)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사를 MeCN/물에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 2회 추출, 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축하였다.

[1302] 잔사를 THF(2mL)에 현탁시키고, 실온에서 포름알데히드(37% 수용액, 50 μ L) 및 트리아세톡시수소화붕소나트륨(45mg)을 첨가하여, 실온에서 10분 교반 후, 물(0.1mL) 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 클로로포름/iPrOH(9/1)로 3회 추출, 합한 유기층을 페이스 세퍼레이터로 분리하여, 농축하였다. 잔사를 염기성 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 목적으로 하는 프랙션을 농축하였다. 잔사를 물에서 현탁시키고, 여과 및 감압 하 건조시켰으로써, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{[2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴놀린-8-일)옥시]메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-{(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸}-L-프롤린아미드(15mg)를 고체로서 얻었다.

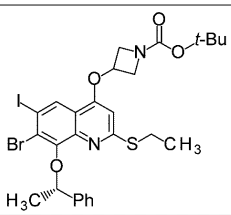
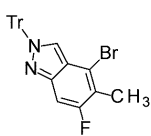
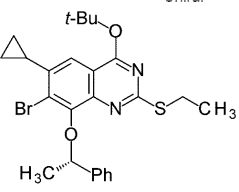
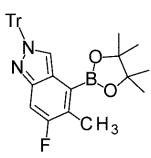
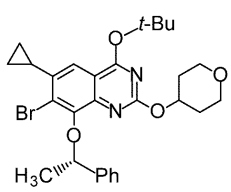
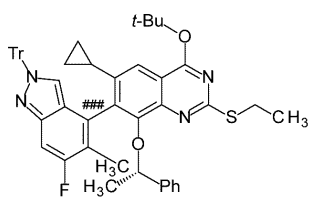
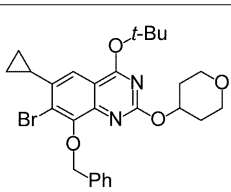
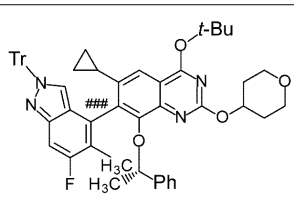
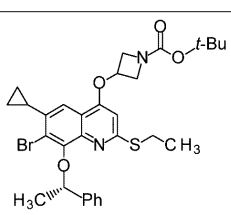
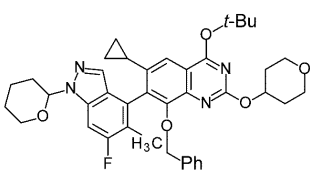
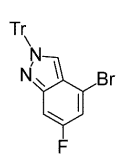
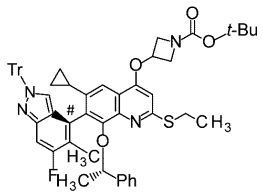
- [1303] 상기에 나타난 실시예의 제조 방법과 마찬가지로 하여, 후술하는 표에 나타내는 실시예 화합물을 제조하였다. 또한, 각 실시예 화합물의 제조법 및 물리 화학적 데이터를 후술하는 표에 나타낸다.
- [1304] 또한, 실시예 화합물 15, 28, 39, 40의 축 비대칭에 관한 입체 배치는, 이하와 같이 확인되었다.
- [1305] 실시예 화합물 15 (4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-시클로프로필-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(옥산-4-일)옥시]-4-{[1-(피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]아미노}퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드
- [1306] 실시예 화합물 28 (4R)-1-[(2S,3S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(3S)-1-{2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}피롤리딘-3-일}옥시)-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸 펜타노일]-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드
- [1307] 실시예 화합물 39 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(옥산-4-일)옥시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]페닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(1S)-3-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]프로필]-L-프롤린아미드
- [1308] 실시예 화합물 40 N-{4-[(7M)-6-시클로프로필-4-[(1-{2-(디메틸아미노)에틸]카르바모일}아제티딘-3-일)옥시]-7-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-[(2S)-2-메톡시프로폭시]퀴나졸린-8-일}옥시)메틸]벤조일]-L-발릴-(4R)-4-히드록시-N-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아아졸-5-일)페닐]에틸]-L-프롤린아미드
- [1309] 또한, 후기 표 중에 있어서, 이하의 약호를 사용하는 경우가 있다.
- [1310] PEx: 제조예 번호, Ex: 실시예 번호, PSyn: 동일한 방법으로 제조한 제조예 번호, Syn: 동일한 방법으로 제조한 실시예 번호(예를 들어, Syn 1은 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 제조한 것을 나타낸다.), Str: 화학 구조식(화학 구조식 중에 「#」가 붙은 화합물은, 그 화합물의 축 비대칭이 약 3.5:1의 디아스테레오머 혼합물인 것을 나타낸다. 화학 구조식 중에 「##」가 붙은 화합물은, 그 화합물의 축 비대칭이 단일이지만 입체는 미결정인 것을 나타낸다. 화학 구조식 중에 「###」가 붙은 화합물은, 그 화합물의 축 비대칭이 약 3.5:1의 디아스테레오머 혼합물이지만 입체는 미결정인 것을 나타낸다.). nHCl: n염산염(제조예 번호가 붙은 화합물은 1염산염 내지 3염산염인 것을 나타낸다.), nTFA: n트리플루오로아세트산염(제조예 번호가 붙은 화합물은 1트리플루오로아세트산염 내지 3트리플루오로아세트산염인 것을 나타낸다.), DAT: 물리 화학적 데이터, ESI+: 질량 분석에 있어서의 m/z값(이온화법 ESI, 언급이 없는 경우 $[M+H]^+$), ESI-: 질량 분석에 있어서의 m/z값(이온화법 ESI, 언급이 없는 경우 $[M-H]^-$), NMR: DMSO-d₆ 중 27℃의 ¹H-NMR(500 MHz)에 있어서의 피크의 δ 값(ppm), NMR(100℃): DMSO-d₆ 중 100℃의 ¹H-NMR(500 MHz)에 있어서의 피크의 δ 값(ppm), s: 일중선(스펙트럼), d: 이중선(스펙트럼), dd: 이중의 이중선(스펙트럼), ddd: 이중의 이중의 이중선(스펙트럼), t: 삼중선(스펙트럼), dt: 이중의 삼중선(스펙트럼), q: 사중선(스펙트럼), m: 다중선(스펙트럼), br: 광폭선(스펙트럼).

[1311] [표 5-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

[1312]

[1313] [표 5-2]

PEx	Str	PEx	Str
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

[1314]

[1315] [표 5-3]

PEX	Str
25	
26	
27	
28	
29	
30	

[1316]

[1317] [표 5-4]

PEx	Str
31	
32	
33	
34	
35	
36	

[1318]

[1319] [표 5-5]

PEx	Str
37	
38	
39	
40	
41	

[1320]

[1321] [표 5-6]

PEx	Str
42	
43	
44	
45	
46	

[1322]

[1323] [표 5-7]

PEx	Str
47	
48	
49	
50	
51	
52	

[1324]

[1325] [丑 5-8]

PEx	Str
53	
54	
55	
56	
57	
58	

[1326]

[1327] [표 5-9]

PEx	Str
59	
60	
61	
62	
63	
64	

[1328]

[1329]

[표 5-10]

PEx	Str	PEx	Str
65		72	
66		73	
67		74	
68		75	
69		76	
70		77	
71		78	

[1330]

[1331] [표 5-11]

PEx	Str	PEx	Str
79		87	
80		88	
81		89	
82		90	
83		91	
84		92	
85		93	
86		94	

[1332]

[1333] [표 5-12]

PEx	Str	PEx	Str
95		102	
96		103	
97		104	
98		105	
99		106	
100		107	
101		108	

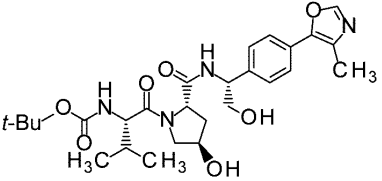
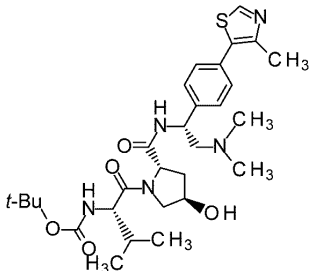
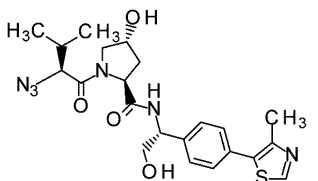
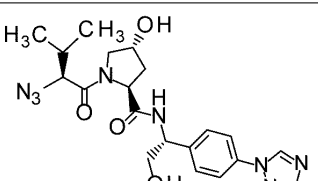
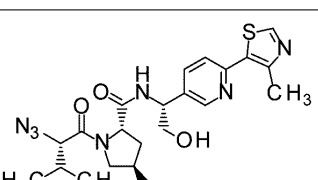
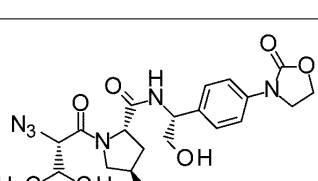
[1334]

[1335] [표 5-13]

PEx	Str
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

[1336]

[1337] [표 5-14]

PEx	Str
116	
117	
118	
119	
120	
121	

[1338]

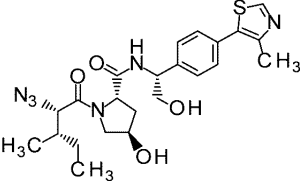
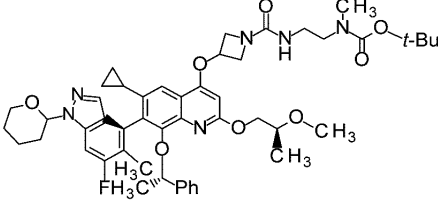
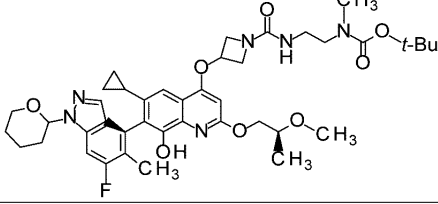
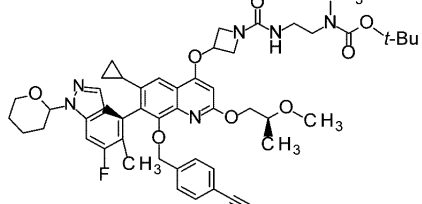
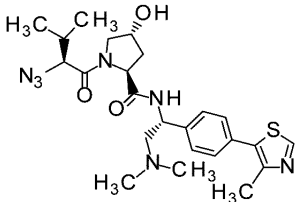
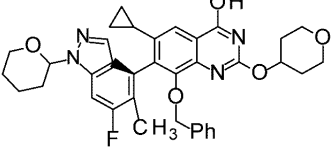
[1339]

[표 5-15]

PEx	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	

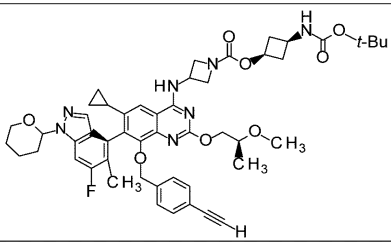
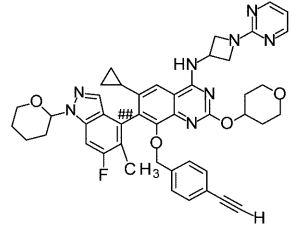
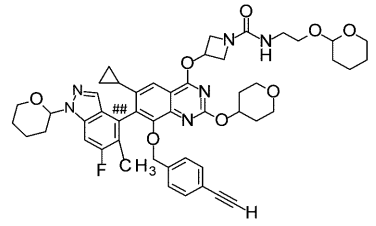
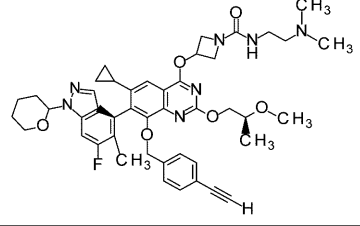
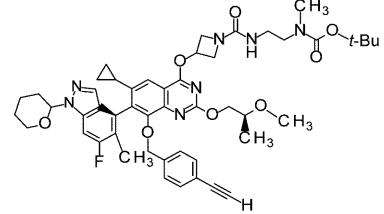
[1340]

[1341] [표 5-16]

PEx	Str
128	
129	
130	
131	
132	
133	

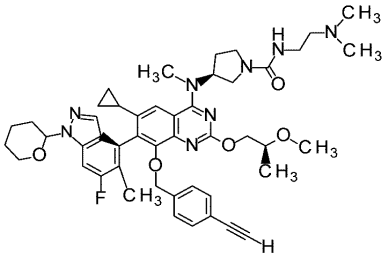
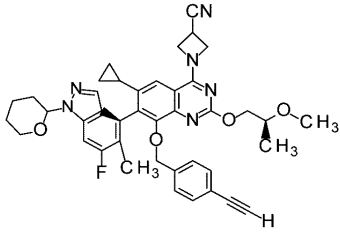
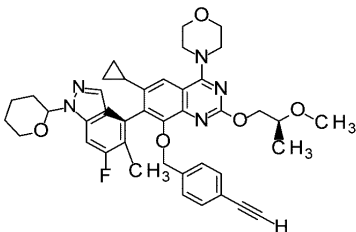
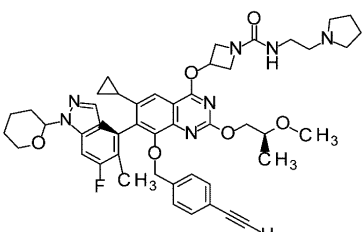
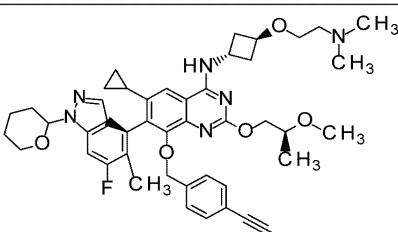
[1342]

[1343] [표 5-17]

PEx	Str
134	
135	
136	
137	
138	

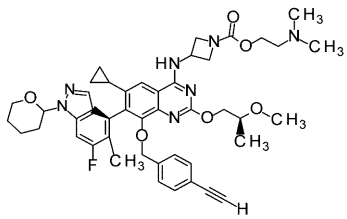
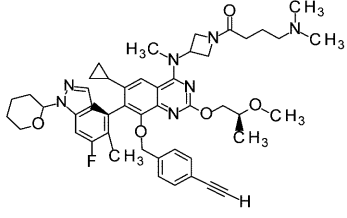
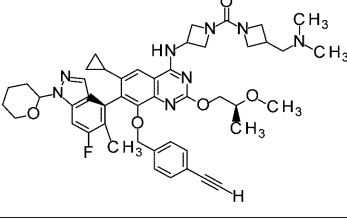
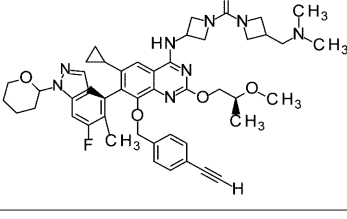
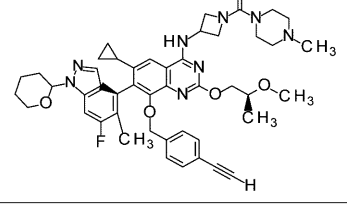
[1344]

[1345] [표 5-18]

PEx	Str
139	
140	
141	
142	
143	

[1346]

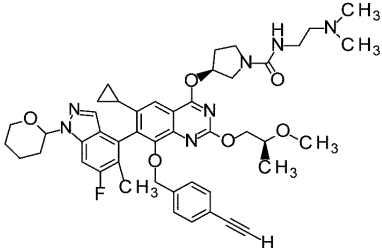
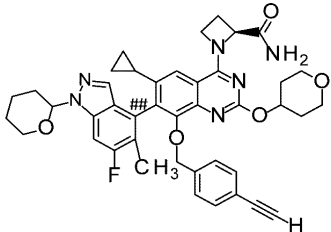
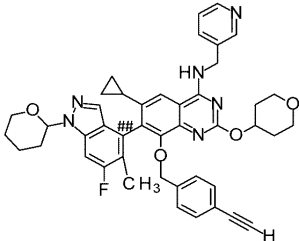
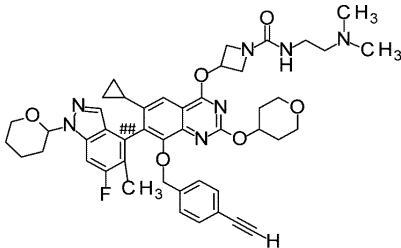
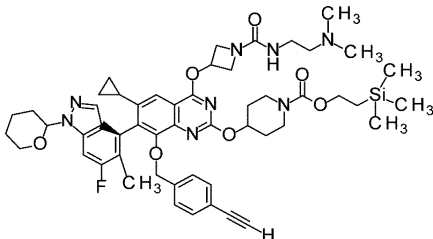
[1347] [표 5-19]

PEx	Str
144	
145	
146	
147	
148	

[1348]

[1349]

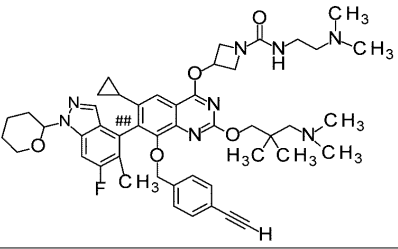
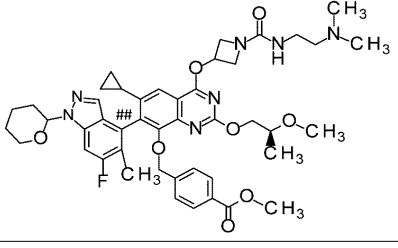
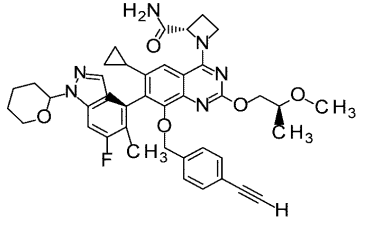
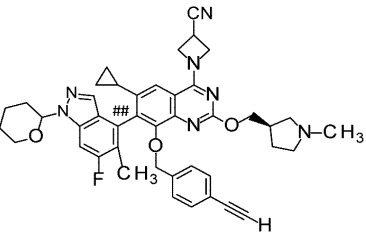
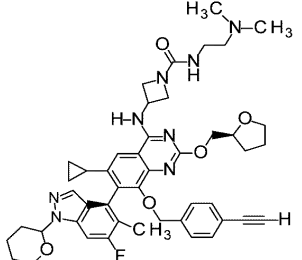
[표 5-20]

PEx	Str
149	
150	
151	
152	
153	

[1350]

[1351]

[표 5-21]

PEx	Str
154	
155	
156	
157	
158	

[1352]

[1353]

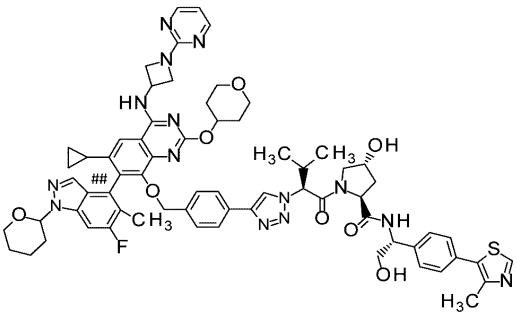
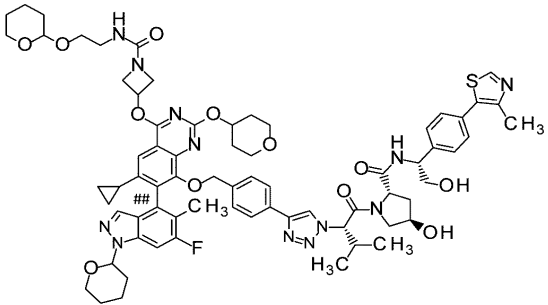
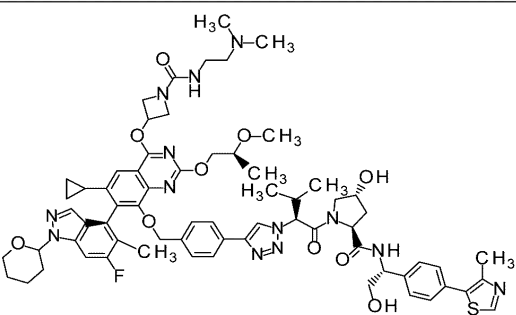
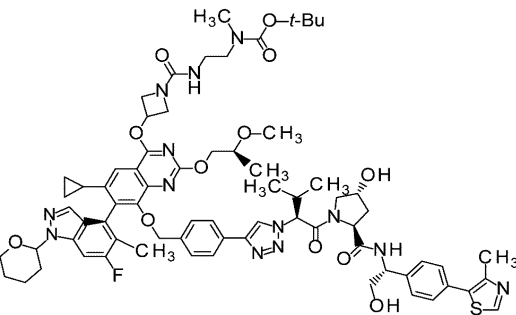
[표 5-22]

PEx	Str
159	
160	
161	
162	

[1354]

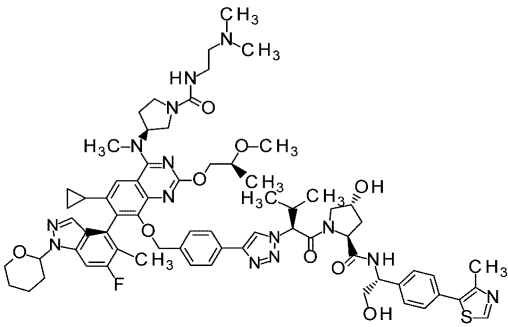
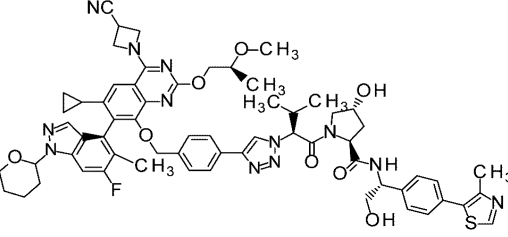
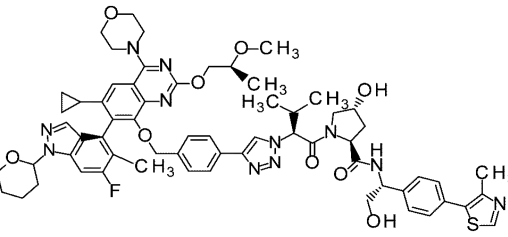
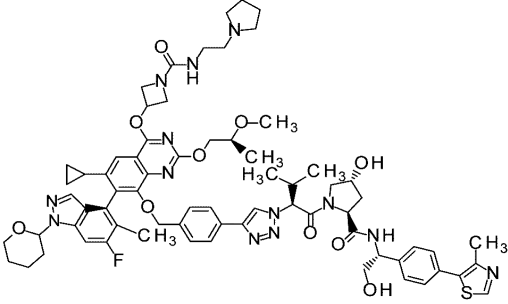
[1355]

[표 5-23]

PEx	Str
163	
164	
165	
166	

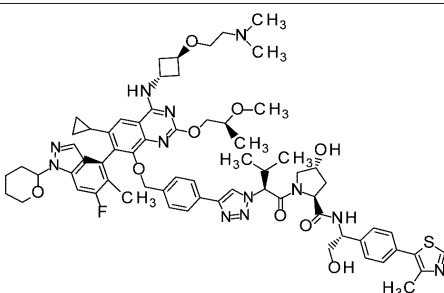
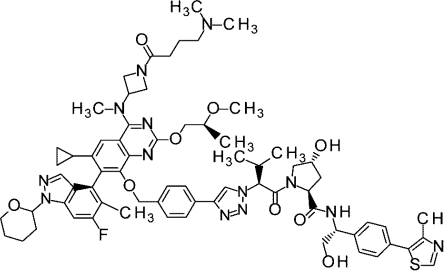
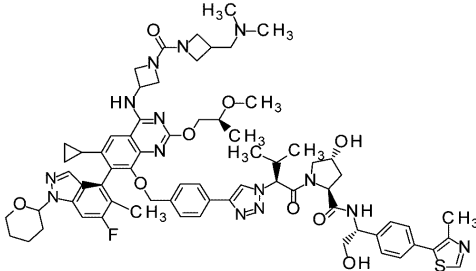
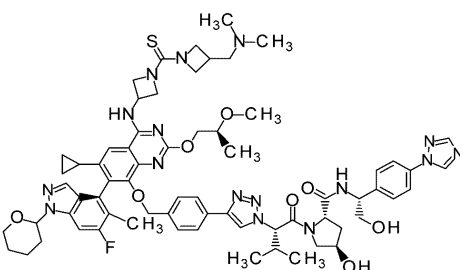
[1356]

[1357] [표 5-24]

PEx	Str
167	
168	
169	
170	

[1358]

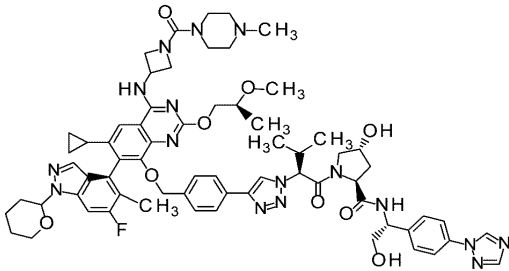
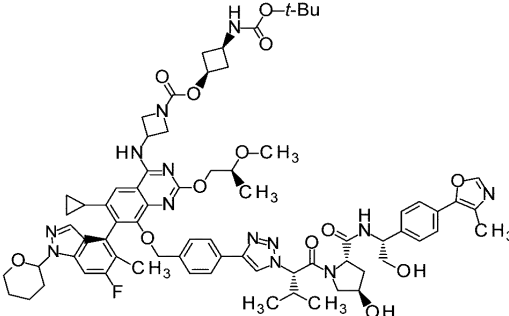
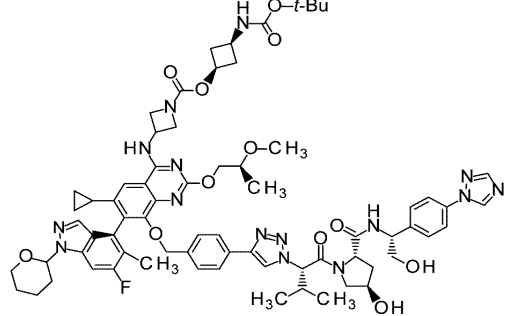
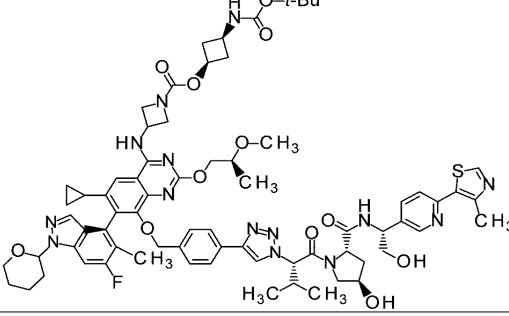
[1359] [표 5-25]

PEx	Str
171	
172	
173	
174	

[1360]

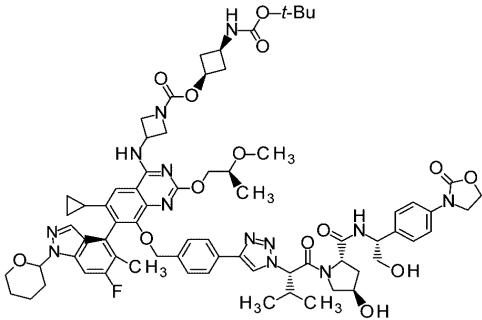
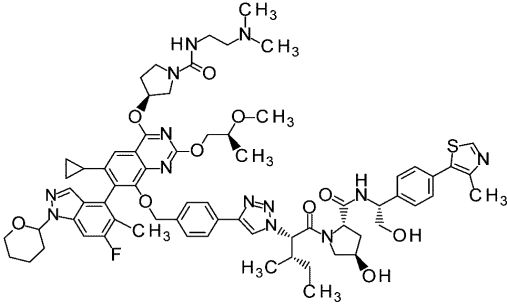
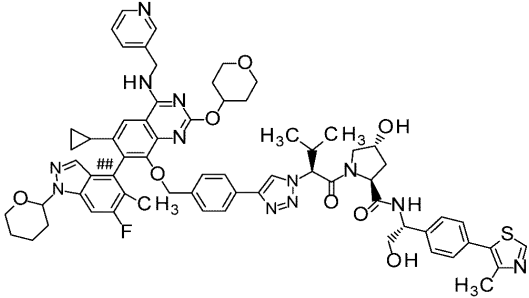
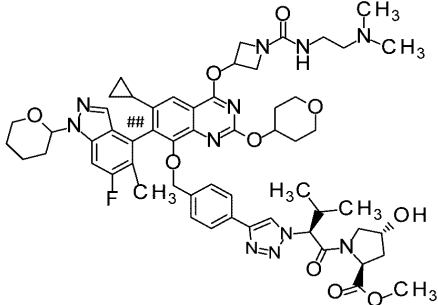
[1361]

[표 5-26]

PEx	Str
175	
176	
177	
178	

[1362]

[1363] [표 5-27]

PEx	Str
179	
180	
181	
182	

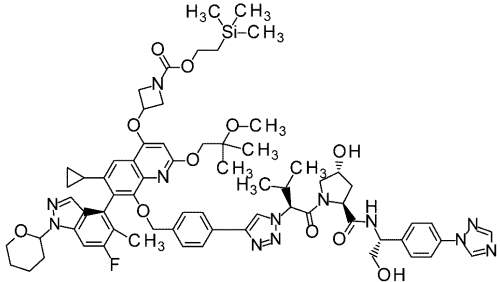
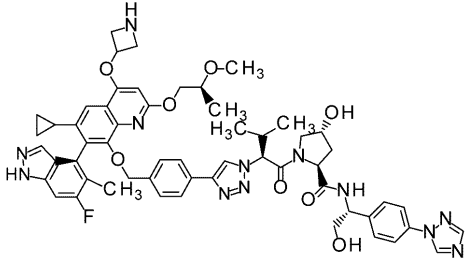
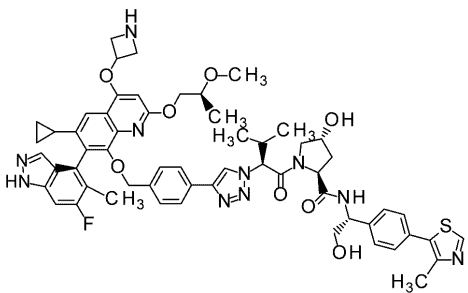
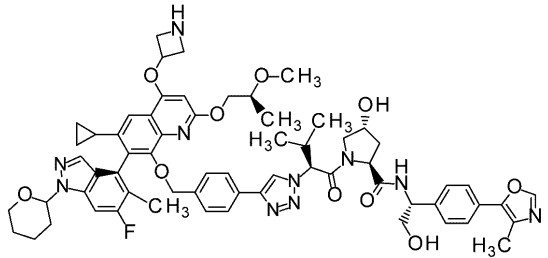
[1364]

[1365] [표 5-28]

PEx	Str
183	
184	
185	
186	

[1366]

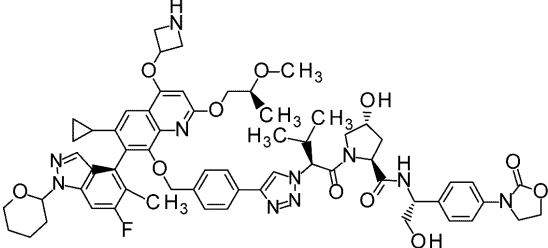
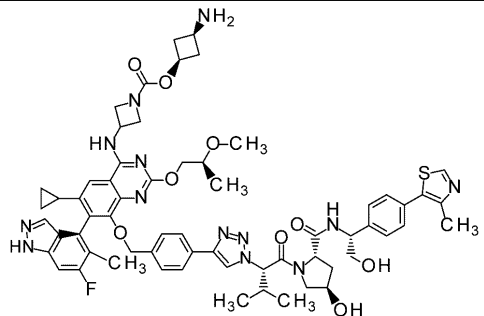
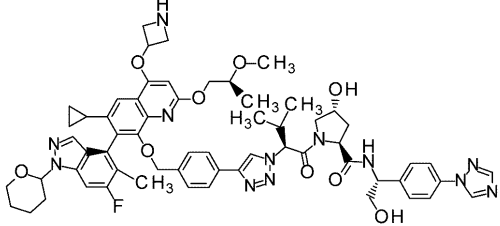
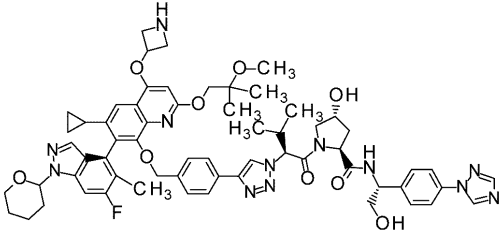
[1367] [표 5-29]

PEx	Str
187	
188	
189	
190	

[1368]

[1369]

[표 5-30]

PEx	Str
191	
192	
193	
194	

[1370]

[1371] [표 5-31]

PEx	Str
195	
196	
197	
198	

[1372]

[1373] [표 5-32]

PEx	Str
199	

[1374]

[1375] [표 6-1]

PEx	PSyn	DAT
1	1	ESI+: 402.9, 404.9
2	2	ESI+: 480.9, 482.8 [M+Na] ⁺
3	3	ESI+: 416.1
4	4	ESI+: 383.9
5	5	ESI+: 419.9, 421.8
6	6	ESI+: 509.0 [M+Na] ⁺
7	7	ESI+: 527.0
8	8	ESI+: 446.0, 447.9
9	9	ESI+: 587.2
10	9	ESI+: 629.0
11	9	ESI+: 615.1
12	12	ESI+: 548.0, 550.1
13	13	ESI+: 707.1, 709.2 [M+Na] ⁺
14	14	ESI+: 503.4
15	14	ESI+: 543.2
16	14	ESI+: 529.3
17	17	ESI+: 601.5
18	18	NMR: 7.08–7.15 (m, 6H), 7.36–7.44 (m, 10H), 7.49–7.54 (m, 1H), 7.89 (d, 1H)
19	19	NMR: 2.34 (d, 3H), 7.07–7.13 (m, 6H), 7.36–7.43 (m, 9H), 7.51 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)
20	20	NMR: 1.21 (s, 12H), 2.44 (d, 3H), 7.04–7.11 (m, 6H), 7.34–7.44 (m, 9H), 7.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H)
21	21	ESI+: 813.4
22	21	ESI+: 853.6
23	21	ESI+: 681.5
24	24	ESI+: 911.5
25	25	ESI+: 911.5
26	25	ESI+: 853.4
27	27	ESI+: 867.5 [M+Na] ⁺
28	27	ESI+: 867.5 [M+Na] ⁺
29	29	ESI+: 653.5
30	30	ESI+: 797.6
31	31	ESI+: 829.7
32	31	ESI+: 965.5 [M+Na] ⁺
33	33	ESI+: 763.5 [M+Na] ⁺
34	33	ESI+: 749.4
35	33	ESI+: 763.5 [M+Na] ⁺

[1376]

[1377] [표 6-2]

PE _x	PSyn	DAT
36	36	ESI+: 725.4
37	37	ESI+: 877.5 [M+Na] ⁺
38	37	ESI+: 863.4
39	37	ESI+: 877.6 [M+Na] ⁺
40	40	ESI+: 839.8
41	41	ESI+: 851.5
42	41	ESI+: 851.6
43	41	ESI+: 1006.9
44	41	ESI+: 892.5
45	41	ESI+: 841.6
46	41	ESI+: 876.6
47	41	ESI+: 863.5
48	33	ESI+: 737.7
49	37	ESI+: 885.7
50	50	ESI+: 637.5
51	50	ESI+: 649.3
52	50	ESI+: 637.4
53	50	ESI+: 814.8 [M+Na] ⁺
54	50	ESI+: 678.5
55	50	ESI+: 671.5
56	50	ESI+: 662.7
57	50	ESI+: 649.4
58	58	ESI+: 835.6
59	58	ESI+: 939.6
60	58	ESI+: 849.5
61	33	ESI+: 835.7
62	40	ESI+: 949.5
63	63	ESI+: 442.4 [M+Na] ⁺
64	63	ESI+: 322.4
65	29	ESI+: 681.6
66	63	ESI+: 348.3
67	67	ESI+: 381.3 [M+Na] ⁺
68	67	ESI+: 188.1
69	67	ESI+: 274.4
70	67	ESI+: 214.2

[1378]

[1379] [표 6-3]

PEx	PSyn	DAT
71	67	ESI+: 315.3
72	67	ESI+: 202.2
73	67	ESI+: 287.3
74	74	ESI+: 347.4
75	74	ESI+: 299.3
76	76	ESI+: 329.2
77	77	ESI+: 334.3
78	78	ESI+: 295.2 [M+Na] ⁺
79	79	ESI+: 286.4
80	79	ESI+: 188.1
81	79	ESI+: 214.3
82	79	ESI+: 213.3
83	79	ESI+: 200.2
84	84	ESI+: 267.1 [M+Na] ⁺
85	85	ESI+: 187.1
86	86	ESI+: 215.2
87	85	ESI+: 199.1
88	85	ESI+: 229.2
89	89	NMR: 1.37 (s, 9H), 2.02-2.22 (m, 4H), 2.53 (s, 6H), 2.88 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 7.17 (d, 1H)
90	85	ESI+: 159.2
91	91	ESI+: 273.1
92	92	ESI+: 380.2 [M+Na] ⁺
93	92	ESI+: 313.1
94	94	ESI+: 345.4
95	94	ESI+: 344.2
96	94	ESI+: 385.2 [M+Na] ⁺
97	97	ESI+: 335.2
98	97	ESI+: 376.2
99	97	ESI+: 349.2
100	100	ESI+: 235.2
101	101	ESI+: 205.3
102	101	ESI+: 236.1
103	101	ESI+: 226.2 [M+Na] ⁺
104	101	ESI+: 245.1 [M+Na] ⁺
105	100	ESI+: 249.2

[1380]

[1381] [표 6-4]

PEx	PSyn	DAT
106	106	ESI+: 416.1, 418.0 [M+Na] ⁺
107	107	ESI+: 345.1
108	97	ESI+: 362.3
109	100	ESI+: 262.3
110	110	ESI+: 359.3
111	101	ESI+: 219.2
112	112	ESI+: 547.6
113	113	ESI+: 517.6
114	112	ESI+: 548.3
115	113	ESI+: 535.5
116	113	ESI+: 531.4
117	112	ESI+: 574.6
118	118	ESI+: 473.5
119	119	ESI+: 443.5
120	119	ESI+: 474.3
121	119	ESI+: 461.4
122	119	ESI+: 457.3
123	123	ESI+: 474.4
124	124	ESI+: 448.3
125	125	ESI+: 348.2
126	123	ESI+: 447.3
127	112	ESI+: 583.5 [M+Na] ⁺
128	118	ESI+: 487.3
129	129	ESI+: 881.7
130	36	ESI+: 777.7
131	40	ESI+: 891.8
132	132	ESI+: 500.5
133	133	ESI+: 625.2
134	134	ESI+: 904.6
135	134	ESI+: 781.4
136	134	ESI+: 875.4
137	134	ESI+: 806.7
138	134	ESI+: 892.5
139	134	ESI+: 833.8
140	134	ESI+: 701.5

[1382]

[1383] [표 6-5]

PEx	PSyn	DAT
141	134	ESI+: 706.5
142	134	ESI+: 832.4
143	134	ESI+: 777.7
144	134	ESI+: 806.8
145	134	ESI+: 818.6
146	134	ESI+: 831.5
147	134	ESI+: 847.5
148	134	ESI+: 817.7
149	134	ESI+: 820.8
150	134	ESI+: 731.5
151	134	ESI+: 739.7
152	134	ESI+: 818.7
153	134	ESI+: 961.8
154	134	ESI+: 847.7
155	134	ESI+: 840.7
156	134	ESI+: 719.5
157	134	ESI+: 726.7
158	134	ESI+: 817.5
159	134	ESI+: 820.6
160	33	ESI+: 730.7
161	37	ESI+: 844.7
162	162	ESI+: 1398.8 [M+Na] ⁺
163	162	ESI+: 1253.3
164	162	ESI+: 1370.6 [M+Na] ⁺
165	162	ESI+: 1278.9
166	162	ESI+: 1365.1
167	162	ESI+: 1305.6
168	162	ESI+: 1173.9
169	162	ESI+: 1178.7
170	162	ESI+: 1304.6
171	162	ESI+: 1250.1
172	162	ESI+: 1290.7
173	162	ESI+: 1326.1 [M+Na] ⁺
174	162	ESI+: 1311.5 [M+Na] ⁺
175	162	ESI+: 1281.7 [M+Na] ⁺

[1384]

[1385] [표 6-6]

PEx	PSyn	DAT
176	162	ESI-: 1358.7
177	162	ESI+: 1368.7 [M+Na] ⁺
178	162	ESI-: 1375.8
179	162	ESI+: 1364.6
180	162	ESI+: 1328.7 [M+Na] ⁺
181	162	ESI+: 1211.1
182	162	ESI+: 1088.9
183	162	ESI+: 1433.6
184	162	ESI+: 1259.9
185	162	ESI-: 1314.8
186	186	ESI+: 1299.5 [M+Na] ⁺
187	186	ESI+: 1292.4
188	188	ESI+: 1050.7
189	188	ESI+: 1080.5
190	190	ESI+: 1147.4
191	190	ESI+: 1151.6
192	192	ESI+: 1214.4 [M+Na] ⁺
193	193	ESI+: 1155.7 [M+Na] ⁺
194	193	ESI+: 1147.6
195	195	ESI+: 1290.8
196	196	ESI-: 1072.6
197	197	ESI+: 1260.1
198	198	ESI+: 1354.3
199	199	ESI+: 826.7

[1386]

[1387]

[표 7-1]

Ex	Str
1	
2	
3	

[1388]

[1389] [표 7-2]

Ex	Str
4	
5	
6	

[1390]

[1391]

[표 7-3]

Ex	Str
7	
8	
9	

[1392]

[1393]

[표 7-4]

Ex	Str
10	
11	
12	

[1394]

[1395]

[표 7-5]

Ex	Str
13	
14	
15	

[1396]

[1397]

[표 7-6]

Ex	Str
16	
17	
18	

[1398]

[1399]

[표 7-7]

Ex	Str
19	
20	
21	

[1400]

[1401] [표 7-8]

Ex	Str
22	
23	
24	

[1402]

[1403]

[표 7-9]

Ex	Str
25	
26	
27	

[1404]

[1405] [표 7-10]

Ex	Str
28	
29	
30	

[1406]

[1407]

[표 7-11]

Ex	Str
31	
32	
33	

[1408]

[1409]

[표 7-12]

Ex	Str
34	
35	
36	

[1410]

[1411] [표 7-13]

Ex	Str
37	
38	
39	

[1412]

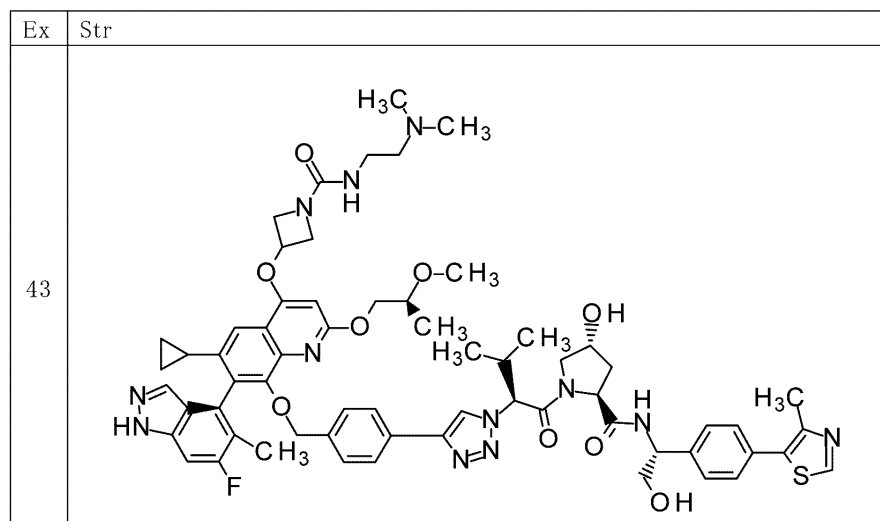
[1413]

[표 7-14]

Ex	Str
40	
41	
42	

[1414]

[1415] [표 7-15]



[1416]

[1417] [표 8-1]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 1204.7 NMR: 0.53-0.62 (m, 1H), 0.68-0.82 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.01-2.11 (m, 7H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.41-2.56 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 4.24-4.40 (m, 5H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 3H), 4.95-5.03 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 13.07 (br, 1H)
2	2	ESI+: 1190.5 NMR: 0.53-0.61 (m, 1H), 0.67-0.83 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.00-2.11 (m, 7H), 2.29 (br, 1H), 2.41-2.56 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.74 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 4.24-4.38 (m, 5H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.83-4.90 (m, 3H), 4.92-5.03 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
3	2	ESI+: 1221.6
4	2	ESI+: 1208.8
5	5	ESI+: 1211.7 [M+Na] ⁺ NMR: 0.51-0.62 (m, 1H), 0.64-0.79 (m, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.00 (d, 3H), 2.04-2.17 (m, 7H), 2.42 (d, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 5H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.26-4.40 (m, 3H), 4.40-4.51 (m, 3H), 4.81-4.94 (m, 3H), 5.16 (d, 1H), 5.21-5.37 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.08 (br, 1H)

[1418]

[1419] [표 8-2]

Ex	Syn	DAT
6	6	ESI-: 1201.6 NMR: 0.53-0.59 (m, 1H), 0.66-0.76 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 2.04-2.14 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (d, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.25-4.39 (m, 3H), 4.39-4.50 (m, 3H), 4.81-4.90 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.24-5.36 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
7	6	ESI+: 1189.9
8	6	ESI+: 1229.5 [M+Na] ⁺
9	6	ESI-: 1201.6
10	6	ESI+: 1203.8
11	11	ESI+: 1242.7 [M+Na] ⁺ NMR: 0.54-0.63 (m, 1H), 0.67-0.84 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.01-2.12 (m, 7H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.56-3.76 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.95-4.13 (m, 2H), 4.22-4.41 (m, 5H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 3H), 4.90-5.03 (m, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.59-7.72 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.08 (br, 1H)
12	12	ESI+: 1163.9 NMR: 0.51-0.61 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.00 (d, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.44-2.57 (m, 1H), 3.11 (dt, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.54-3.89 (m, 5H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 5H), 4.46 (dd, 1H), 4.83-4.92 (m, 3H), 5.17 (d, 1H), 5.24-5.37 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.09 (br, 1H)

[1420]

[1421] [표 8-3]

Ex	Syn	DAT
13	13	ESI+: 1190.6 NMR: 0.51-0.61 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.00 (d, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.56-3.86 (m, 5H), 4.13 (br, 2H), 4.26-4.41 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 3H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.81-5.01 (m, 3H), 5.07-5.39 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.10 (br, 1H)
14	14	ESI-: 1217.8 NMR: 0.52-0.61 (m, 1H), 0.64-0.77 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 2.03-2.14 (m, 7H), 2.42 (d, 2H), 2.44-2.55 (m, 4H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 3H), 4.39-4.49 (m, 3H), 4.81-4.89 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.23-5.35 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.35-7.52 (m, 7H), 7.67(d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
15	15	ESI+: 1169.8
16	15	ESI+: 1180.4
17	15	ESI+: 1194.8
18	15	ESI+: 1202.8 [M+Na] ⁺
19	15	ESI-: 1219.4
20	15	ESI+: 1089.7
21	15	ESI+: 1094.7
22	15	ESI-: 1218.8
23	15	ESI+: 1165.6
24	15	ESI-: 1205.0
25	15	ESI+: 1219.6
26	15	ESI-: 1203.7
27	15	ESI+: 1197.6 [M+Na] ⁺
28	28	ESI-: 1220.6
29	15	ESI+: 1127.6
30	15	ESI+: 1175.6

[1422]

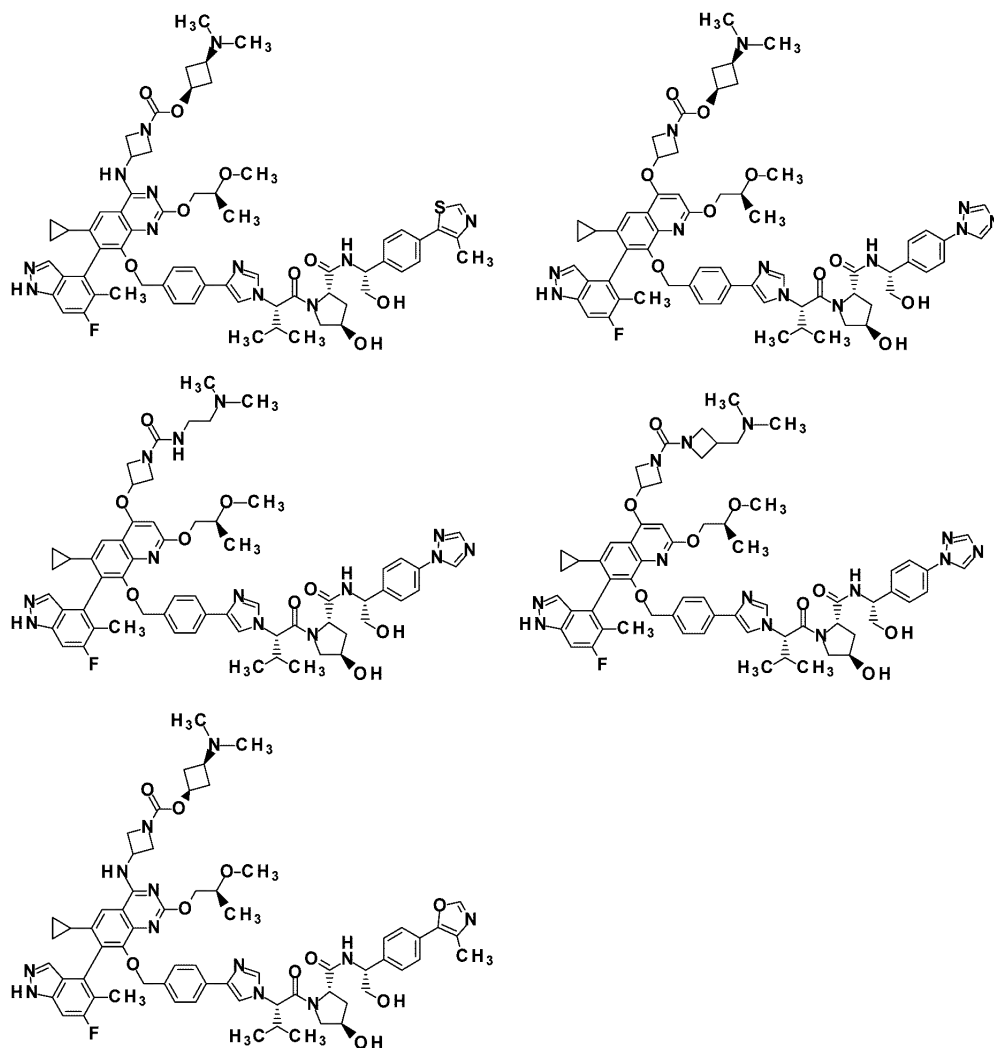
[1423] [표 8-4]

31	15	ESI+: 1269.4
32	15	ESI+: 1175.5
33	15	ESI+: 1232.6
34	34	ESI+: 1194.8
35	34	ESI+: 1119.7
36	34	ESI+: 1235.9
37	34	ESI+: 1156.5 [M+Na] ⁺
38	34	ESI+: 1114.6
39	39	ESI+: 1220.9
40	40	ESI+: 1170.7
41	41	ESI+: 1163.5
42	41	ESI+: 1168.4 [M+Na] ⁺
43	43	ESI+: 1193.8

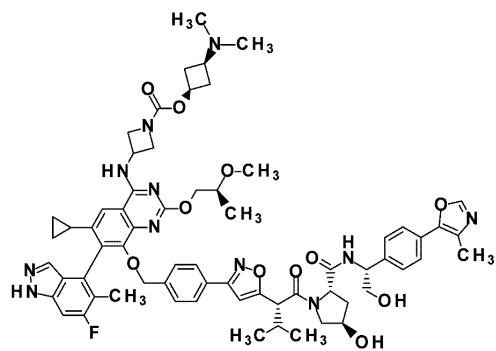
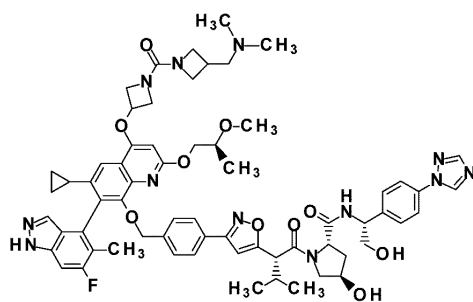
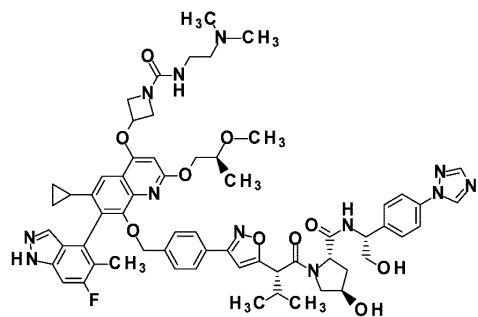
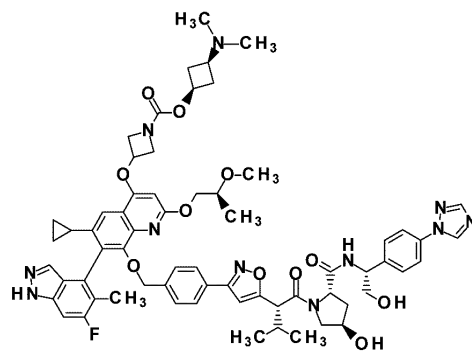
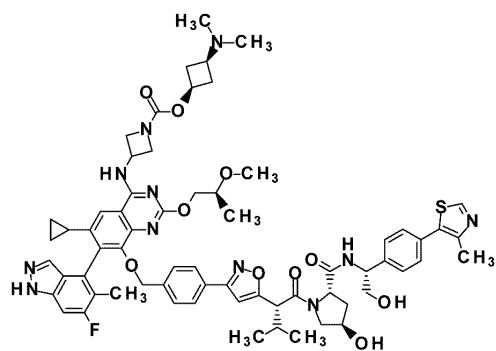
[1424]

[1425] 또한, 본 발명에 포함되는 식 (I)의 구체적 화합물의 예로서, 하기 구조의 어느 것을 갖는 화합물을 나타낸다. 이들 화합물은, 상기에 나타낸 대표적인 제조 방법, 제조에 및 실시예의 제조법, 또는 이들 제조법의 조합, 혹은 당업자에게 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

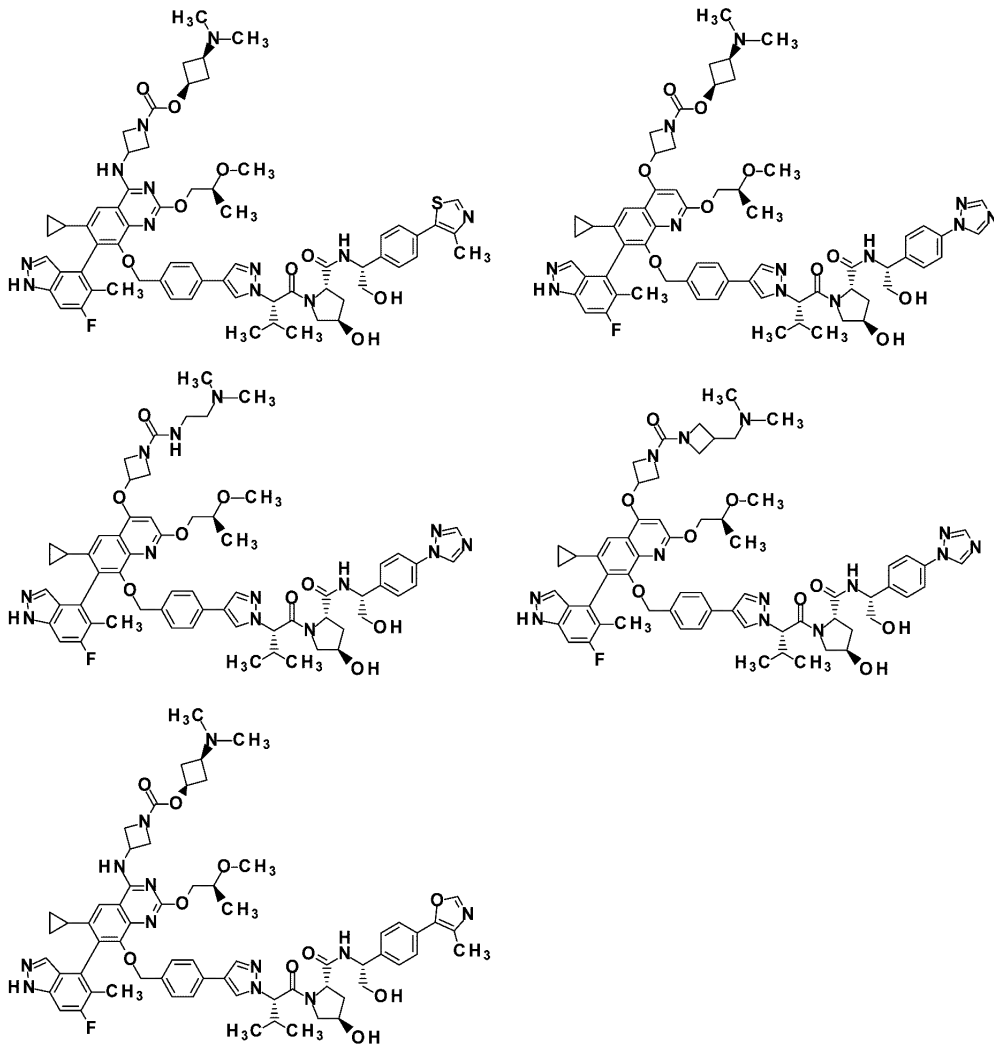
[1426] 추가로, 이들 화합물은, 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용이 우수하고, 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제로서 유용하여, 의약 조성물, 예를 들어 췌장암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.



[1427]



[1428]



[1429]

산업상 이용가능성

[1430]

본 발명 화합물 또는 그의 염은, 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 단백질의 분해를 유도하는 작용이 우수하고, 변이 KRAS 저해제, 특히 G12V 변이, G12D 변이 및 G12C 변이 KRAS 저해제로서 유용하여, 의약 조성물, 예를 들어 췌장암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.