(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0022133
(43) 공개일자 2025년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) *A61K 31/504* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 31/504 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000441
(22) 출원일자(국제) 2023년06월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068235
(87) 국제공개번호 WO 2023/240263
국제공개일자 2023년12월14일
(30) 우선권주장
63/351,146 2022년06월10일 미국(US)
63/455,649 2023년03월30일 미국(US)

(71) 출원인
레볼루션 메디슨즈, 인크.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
(72) 발명자
크레그, 제임스
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
길, 아드리안, 엘.
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 80 항

(54) 발명의 명칭 **거대고리 RAS 억제제**

(57) 요 약

본 개시는 Ras 단백질을 억제할 수 있는 거대고리 화합물, 이의 약학 조성물과 단백질 복합체, 그리고 암 치료에서 이들의 용도를 특징으로 한다.

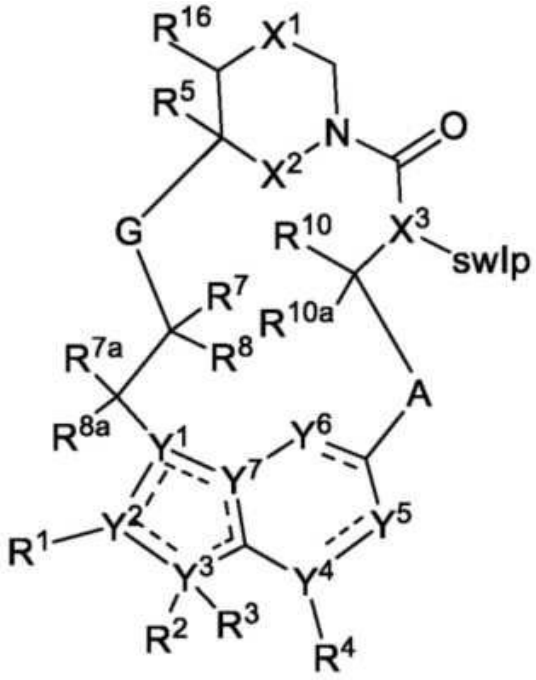
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
콜튼, 엘레나, 에스.
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
녹스, 존, 이.
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염으로서,



화학식 Ia

상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며;

A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

G는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

swIp(Switch I/P-loop)는 Ras 단백질의 스위치 I 결합 포켓과 P-루프의 잔기 12 또는 13 둘 다에 비공유적으로 결합하는 유기 모이어티이고,

X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 $S(O)_n$이고,

X^2는 O 또는 NH이고,

X^3은 N 또는 CH이고,

n은 0, 1 또는 2이고,

R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R' 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고,

각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

Y^1은 C, CH 또는 N이고,

Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R^3은 존재하지 않거나,

R^2및 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

$R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

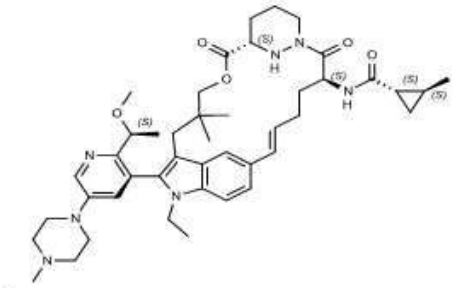
R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

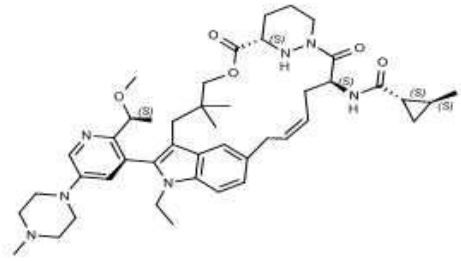
R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

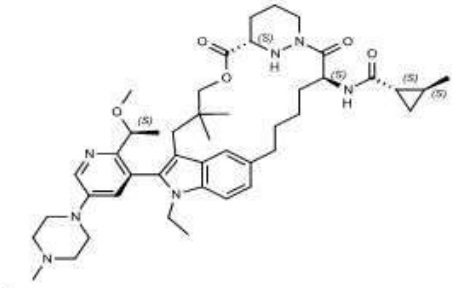
i. 상기 화합물은,



실시예 A,

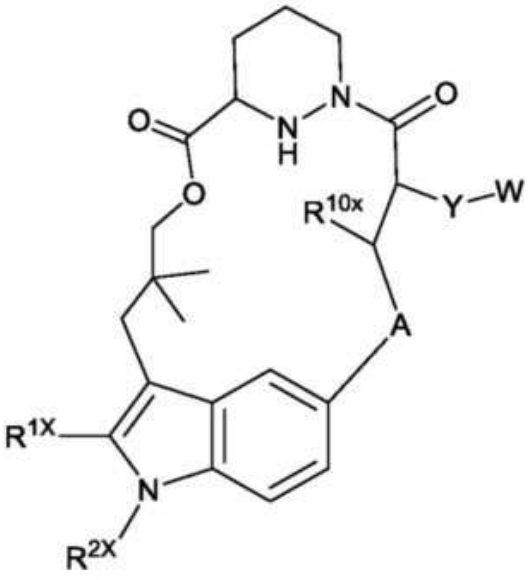


실시예 B 또는



실시예 C가 아니며; 또는

ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,



(화학식 X)

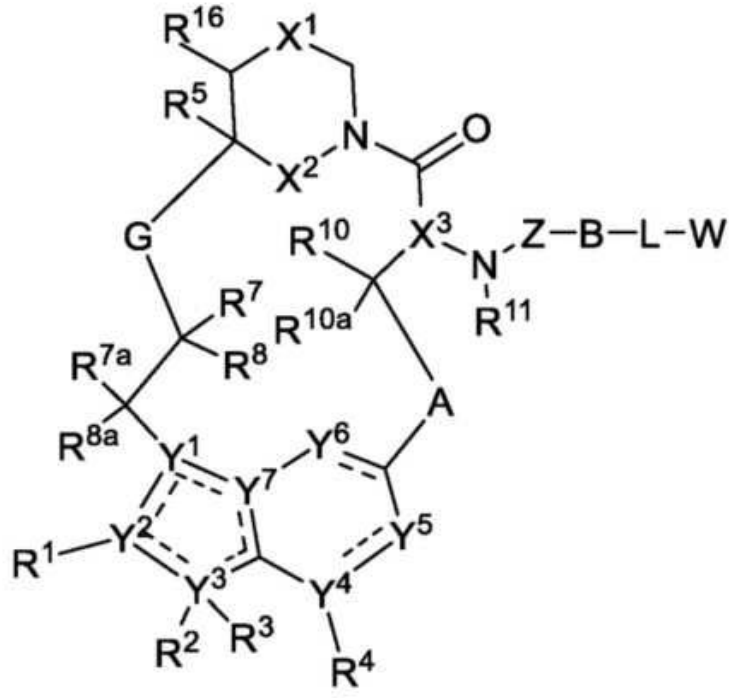
R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NCH_3-, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, -NHS$(O)_2$ 또는 -NHS$(O)_2$NH-인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 2

하기 화학식 Ib의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염으로서,



화학식 Ib

상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며;

A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

B는 존재하지 않거나, -NH-, -N(CH_3)-, -O-, -CH(R^9)- 또는 >C=C$R^9$$R^9$'이며, 여기서 탄소는 -N($R^{11}$)C(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

G는 선택적으로 치환된 C_1-C_{C4} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C($R^7$$R^8$)-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C($R^7$$R^8$)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

L은 존재하지 않거나 링커이고,

W는 수소, 시아노 또는 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로아릴이고,

Z는 -C(O)- 또는 -S(O)$_2$-이고,

X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 S(O)$_n$이고,

X^2는 O 또는 NH이고,

X^3은 N 또는 CH이고,

n은 0, 1 또는 2이고,

R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R' 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고,

각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

Y^1은 C, CH 또는 N이고,

Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환

된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

$R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^9는 수소, F, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

R^9 및 L은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

$R^{9'}$는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

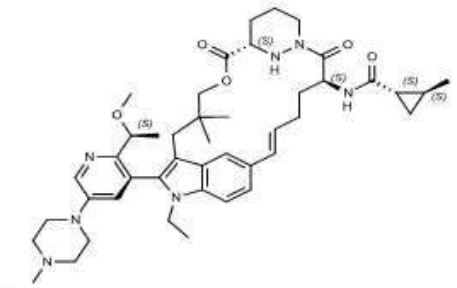
R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

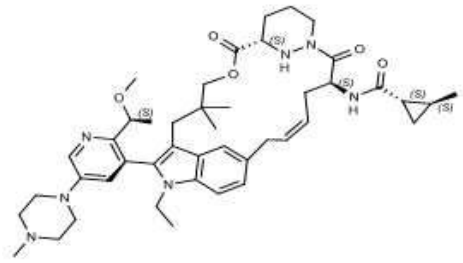
R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고,

R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

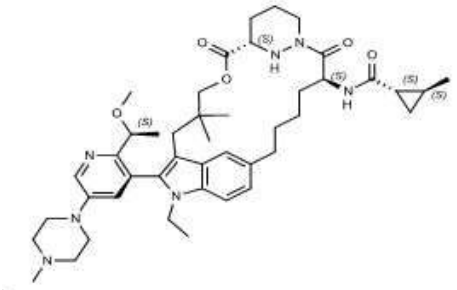
i. 상기 화합물은,



실시예 A,

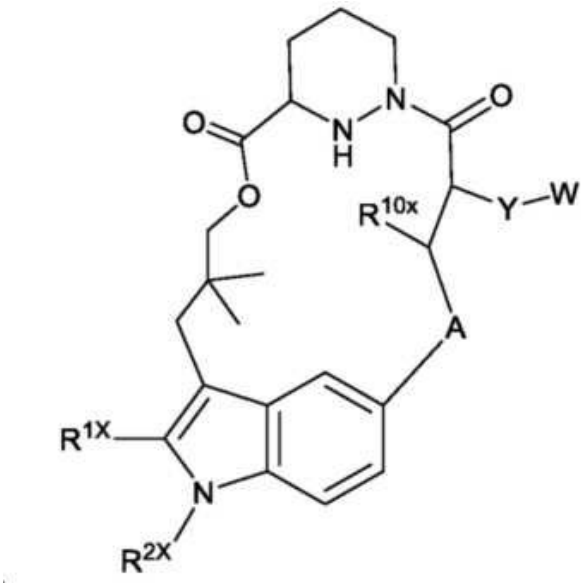


실시예 B 또는



실시예 C가 아니며; 또는

ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,



(화학식 X)

상기 식에서, R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

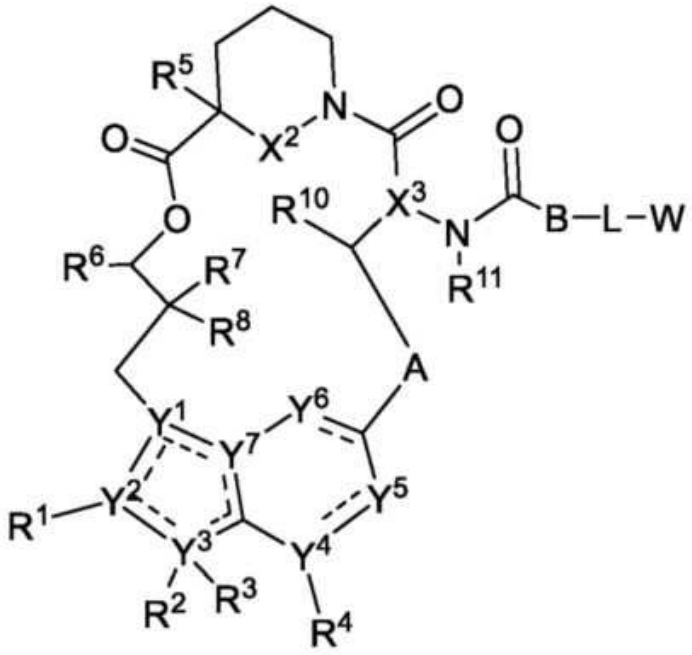
Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, $-NHC(O)NCH_3-$, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, $-NHS(O)_2$ 또는 $-NHS(O)_2NH-$인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염이며, Z는 -C(O)-인, 화합물 또는이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ic의 구조를 가지며,



화학식 Ic

Y^5 및 Y^6은 독립적으로 CH 또는 N이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

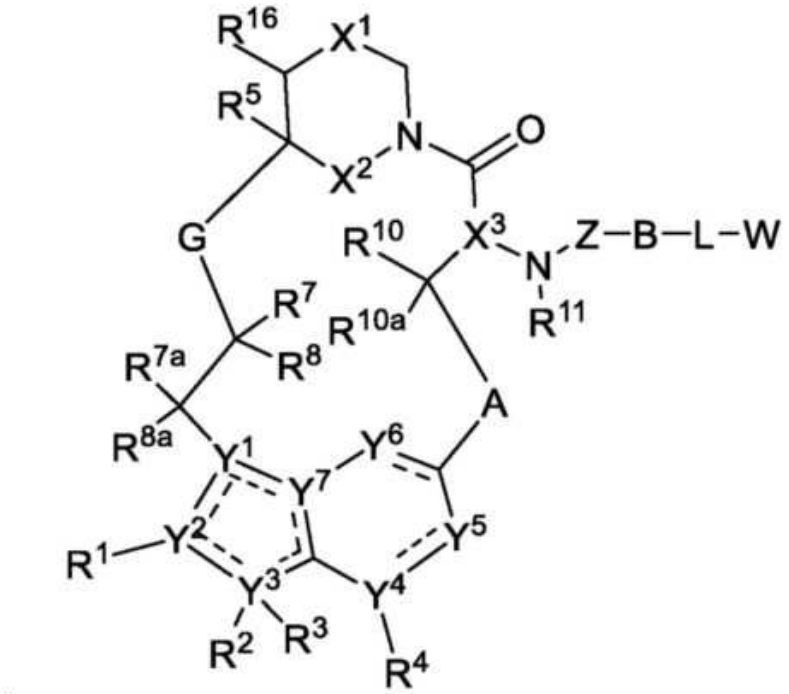
R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Id의 구조를 가지며,



화학식 Id

B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 상기 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노 알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

Y^5 및 Y^6은 독립적으로 CH 또는 N이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

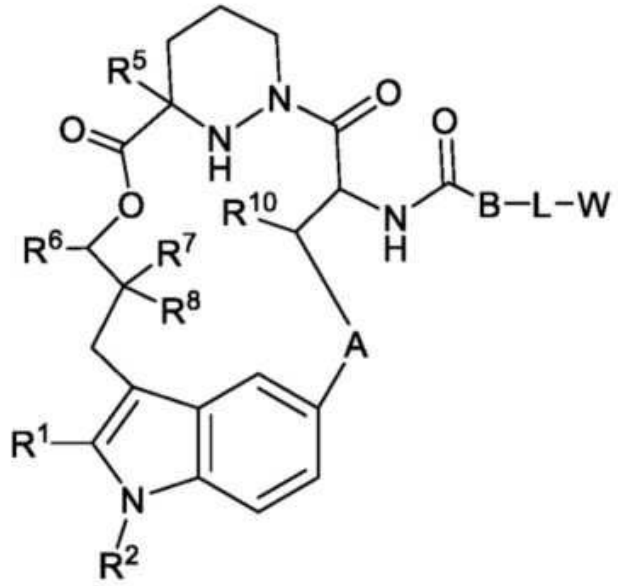
R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ie의 구조를 가지며,



화학식 Ie

B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

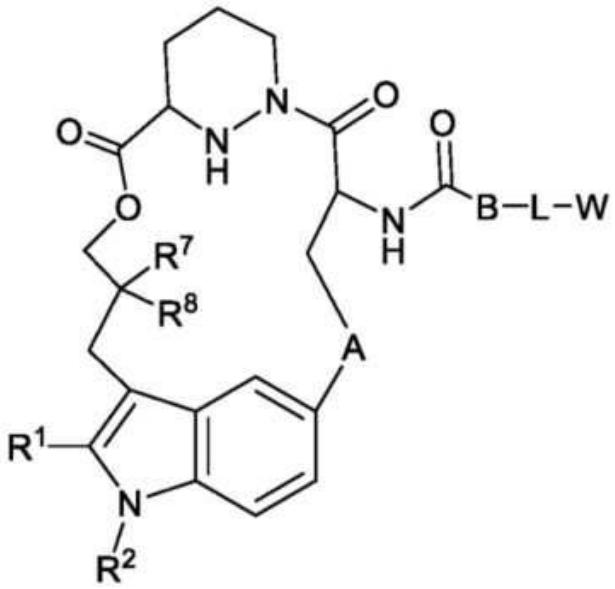
R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ie의 구조를 가지며,



화학식 If

B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6원 사이클로알킬이고,

R^7은 C_1-C_3 알킬이고,

R^8은 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

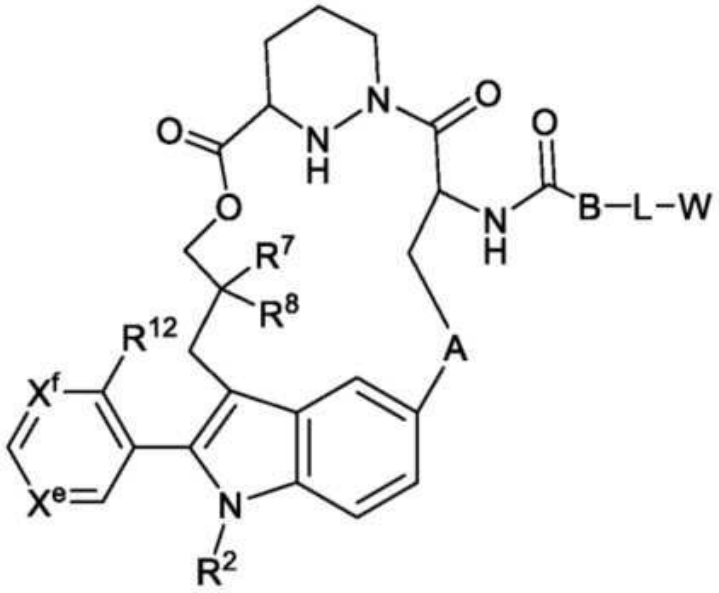
청구항 9

제8항의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염에 있어서,

R^1은 선택적으로 치환된 6원 아릴 또는 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 Ig의 구조를 가지며,



화학식 Ig

B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6원 사이클로알킬이고,

R^7은 C_1-C_3 알킬이고,

R^8은 C_1-C_3 알킬이고,

R^9 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

Xe는 N, CH 또는 CR^{17}이고,

X^f는 N 또는 CH이고,

R^{12}는 선택적으로 치환된 C_{1-C6} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 그리고

R^{17}은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이

클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7은 메틸인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8은 메틸인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 14

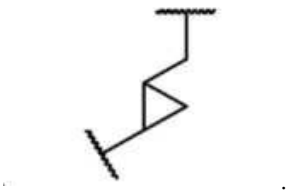
제13항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_3 알킬렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서,

A는 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염:



.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_3 알케닐렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 19

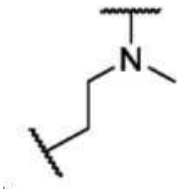
제18항에 있어서,

A는 선택적으로 치환된 C_2 헤테로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

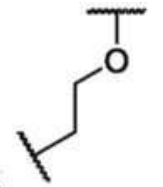
청구항 20

제19항에 있어서,

A는 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염:



또는

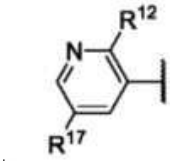


.

청구항 21

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

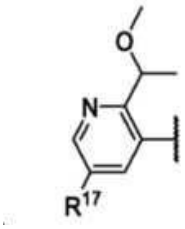
R^1은 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.



청구항 22

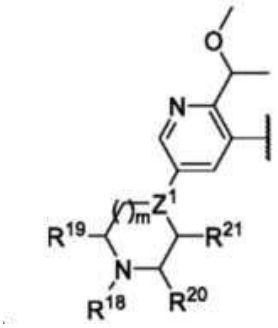
제21항에 있어서,

R^1은 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.



청구항 23

제22항에 있어서, R^1은 하기 화학식이며,



상기 식에서, Z^1은 N 또는 CH이고,

m은 1 또는 2이고,

R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

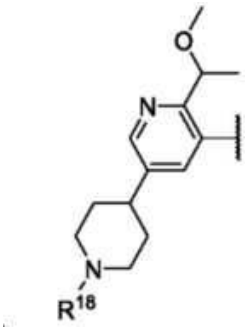
R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하거나,

R^{20} 및 R^{21}은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하거나,

R^{19} 및 R^{20}은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

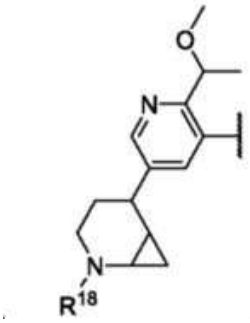
청구항 24

제22항에 있어서, R^1은 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.



청구항 25

제22항에 있어서, R^1은 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.



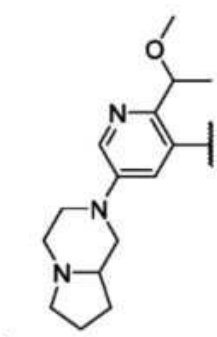
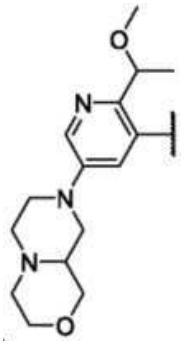
청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

R^{18}은 메틸인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 27

제22항에 있어서, R^1은 하기 화학식인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

또는

청구항 28

제2항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 CHR^9-인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 29

제28항에 있어서,

R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제2항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 선택적으로 치환된 6원 아릴렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 31

제2항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 존재하지 않는, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 32

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링크는 하기 화학식 II의 구조를 가지며,

A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

화학식 II

상기 식에서, A^1은 상기 링커와 B 사이 결합이고; A^2는 W와 상기 링커 사이 결합이고, B^1, B^2, B^3 및 B^4는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 선택으로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S 및 NR^N 중에서 선택되고; R^N은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고, C^1 및 C^2는 각각 독립적으로 카르보닐, 티오카보닐, 설포닐 또는 인산화물에서 선택되고; f, g, h, i, j 및 k는 각각 독립적으로 0 또는 1이고; 및 D^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐린, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌이거나, A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-를 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-

$(B^4)_k$-A^2에 연결하는 화학 결합인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

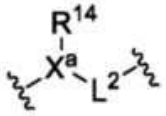
청구항 33

제2항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 비고리형인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 링커는 하기 화학식 IIa의 구조를 가지며,



화학식 IIa

상기 식에서, X^a는 존재하지 않거나 N이고,

R^{14}는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 사이클로알킬이고; 그리고

L^2는 존재하지 않거나, -C(O)-, -SO_2-, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이며,

X^a, R^{14} 또는 L^2 중 적어도 하나는 존재하는, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

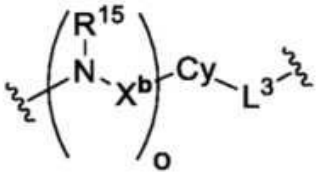
청구항 35

제2항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 고리형 기인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 36

제2항 내지 제32항 또는 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링크는 하기 화학식 IIb의 구조를 가지며,



화학식 IIb

상기 식에서, o는 0 또는 1이고,

X^b는 C(O) 또는 SO_2이고,

R^{15}는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

Cy는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴렌이고, 그리고

L^3은 존재하지 않거나, -C(O)-, -SO_2-, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 37

제2항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 존재하지 않는, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 38

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 수소인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 39

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 선택적으로 치환된 사이클로뷰틸, 선택적으로 치환된 사이클로펜틸, 선택적으로 치환된 사이클로헥실, 선택적으로 치환된 피페리딘, 선택적으로 치환된 피페라진, 선택적으로 치환된 피리딘, 또는 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 40

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 아미노인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 41

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 아미도인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 42

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 43

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 44

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드로알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 45

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 46

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 47

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 48

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로 C_0-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 49

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 50

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 51

제2항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴인, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 52

표 1의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 54

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항 또는 제53항의 조성물의 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 대장암, 비-소세포 폐암, 위암, 식도암, 난소암 또는 자궁암인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

상기 암은 Ras 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 Ras 돌연변이의 위치는 12, 13 또는 61인 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서,

상기 Ras 돌연변이의 위치는 12인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서,

상기 Ras 돌연변이는 G12C, G12D, G12V, G12R, G13C, G13D 및 Q61K 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 존재하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

상기 Ras 돌연변이는 G12D, G12V 및 G12R 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 존재하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서,

상기 Ras 돌연변이는 G12D 및 G12V 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 존재하는 방법.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 췌장암인 방법.

청구항 63

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 폐암인 방법.

청구항 64

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 대장암인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항 또는 제53항의 조성물의 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 상기 대상체에서 Ras 단백질-관련 장애를 치료하는 방법.

청구항 66

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염 또는 제53항의 약학적 조성물의 유효량을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 Ras 단백질을 억제하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 하나 이상의 Ras 단백질은 상기 세포에서 억제되는 방법.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 세포는 암 세포인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 암 세포는 췌장암 세포인, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 암 세포는 폐암 세포인 방법.

청구항 71

제68항에 있어서, 상기 암 세포는 대장암 세포인 방법.

청구항 72

제56항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Ras 단백질은 KRAS인 방법.

청구항 73

제54항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 추가 항암 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는 방법 또는 용도.

청구항 74

제73항에 있어서,

상기 추가 항암 요법은 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서,

상기 추가 항암 요법은 SHP2 억제제인 방법.

청구항 76

제73항 또는 제74항에 있어서,

상기 추가 항암 요법은 SHP2 억제제와 PD-L1 억제제를 포함하는 방법.

청구항 77

제73항 또는 제74항에 있어서,

상기 추가 항암 요법은 Ras 억제제와 PD-L1 억제제인 방법.

청구항 78

제74항 또는 제 75 항에 있어서,

상기 제2 Ras 억제제는 $KRAS^{G12C}$ 억제제인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서,

상기 제2 Ras 억제제는 $KRAS^{G12C}$(ON) 억제제인 방법.

청구항 80

제78항에 있어서,

상기 제2 Ras 억제제는 $KRAS^{G12C}$(OFF) 억제제인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원들에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 6월 10일자로 출원된 미국 출원 제63/351,146호와 2023년 3월 30일자로 출원된 미국 출원 제63/455,649호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 대다수의 소분자 약물은 표적 단백질에서 기능적으로 중요한 포켓을 결합하여 작용함으로써, 그 단백질의 활성을 조절한다. 예를 들어, 스타틴으로 알려진 콜레스테롤-저하 약물은 HMG-CoA 환원효소의 효소 활성 부위를 결합하고, 그래서 효소가 이의 기질과 관여하는 것을 방지한다. 그러한 약물/표적 상호작용 쌍이 많이 알려져 있다는 사실은 일부 사람들이 합리적인 시간, 노력 및 자원만 제공된다면, 모두는 아니지만 대부분의 단백질에서 발견될 수 있다고 믿게 만들 수 있다. 이것은 사실과 거리가 멀다. 현재 추정치는 모든 인간 단백질의 약 10%만이 소분자에 의해 표적가능하다는 것이다. Bojadzic 및 Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674-699(2019). 나머지 90%는 상기-언급된 소분자 약물 발견에 대해 다루기 어렵거나 다루기 힘든 것으로 현재 간주된다. 그러한 표적은 "약물치료할 수 없는" 것으로서 흔히 지칭된다. 이들 약물치료할 수 없는 표적은 의학적으로 중요한 인간 단백질의 방대하고 주로 미개발된 저장소를 포함한다. 그래서, 그러한 약물치료할 수 없는 표적의 기능을 조절할 수 있는 새로운 분자성 양식을 발견하는데 많은 관심이 있다.

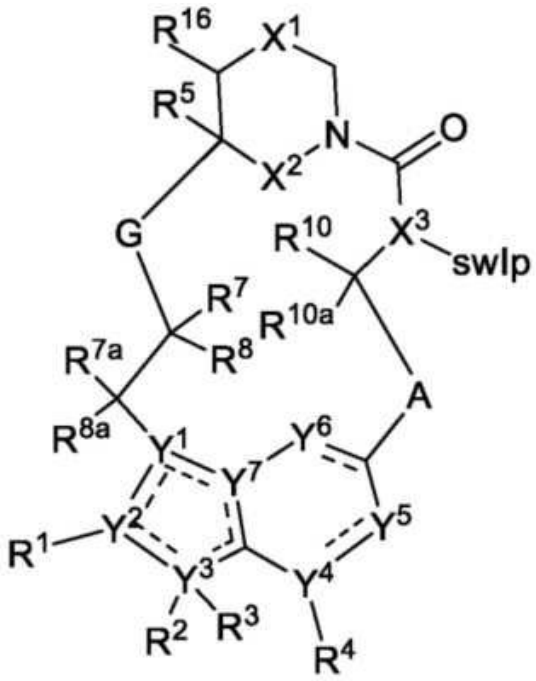
[0004] Ras 단백질(K-Ras, H-Ras 및 N-Ras)이 다양한 인간 암에서 필수적 역할을 하고 그러므로 항암 요법에 대하여 적합한 표적이라는 것이 문헌에서 잘 확립되었다. 실제로, Ras 단백질에서의 돌연변이는 미국에서 모든 인간 암의 대략 30%를 차지하고, 이들 중 다수는 치명적이다. 활성화 돌연변이에 의한 Ras 단백질의 조절장애, 과발현 또는 업스트림 활성화는 인간 종양에서 흔하고, Ras에서 활성화 돌연변이는 인간 암에서 빈번하게 발견된다. 예를 들어, Ras 단백질에서 코돈 12에 활성화 돌연변이는 양쪽 GTP의 GTPase-활성화 단백질(GAP)-의존적 및 내재적 가수분해 속도를 억제함으로써 기능하여, Ras 돌연변이체 단백질의 집단을 "온(on)"(GTP-결합된) 상태(Ras(ON))로 상당히 왜곡하여, 종양원성 MAPK 신호전달을 초래한다. 현저히, Ras는 GTP에 대하여 피코몰 친화성을 나타내어, 이러한 뉴클레오타이드의 저 농도의 존재 하에서 조차 Ras를 활성화되게 한다. Ras의 코돈 13(예를 들면, G13D) 및 61(예를 들면, Q61K)에서의 돌연변이는 일부 암에서 종양원성 활성의 원인이 된다.

[0005] 지난 수십 년 동안 RAS를 직접 겨냥한 약물 발견을 위한 광범위한 노력이 있었음에도, RAS의 '온' 형태를 직접 표적으로 하는 약물은 아직 승인되지 않았다. 다양한 Ras 돌연변이로 인한 암에 대한 추가 의약을 발견하려면 추가적인 노력이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본원에는 Ras 억제제가 제공된다. 이들 Ras 억제제는 Ras(ON)를 표적화한다. 즉, Ras(ON)에 선택적으로 결합하거나 이를 억제한다(예를 들어, Ras의 GDP-결합된 비활성 상태에 비해 선택적임). 본원에 기재된 접근법은, 정상 생리적 조건에서 상호작용하지 않는 2개 세포내 단백질: 관심의 표적 단백질(예를 들면, Ras) 및 세포에서 널리 발현된 세포질 샤페론(프리젠터 단백질)(예를 들면, 사이클로필린 A)과 합성 리간드 사이에 높은 친화성 3-성분 복합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 실시예에서 본원에 기재된 Ras의 억제제는 Ras 단백질과 널리 발현된 세포질 샤페론, 사이클로필린 A(CYPA) 사이에 높은 친화성 3-복합체의 형성을 유도함으로써 Ras에서 새로운 결합 포켓을 생성한다. 이론에 얽매이지 않고, 본 발명자는 Ras에 관한 억제 효과가 본 발명의 화합물 및 이들이 형성하는 복합체에 의해 영향받는 한 가지 방법은 종양발생 신호를 전파하는 데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 및 PI3K 사이 상호작용 부위의 입체 폐색(steric occlusion)에 의한 것으로 믿는다.

[0007] 이에 따라, 일부 실시예에서, 본 발명은 하기 구조식 Ia의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 특징으로 하고,



[0008]

[0009] 화학식 Ia

[0010] 상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며;

[0011] A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

[0012] G는 선택적으로 치환된 C_1-C_{C4} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

[0013] swIp(Switch I/P-loop)는 Ras 단백질의 Switch I 결합 포켓과 P-loop의 잔기 12 또는 13 모두에 비공유 결합하는 유기 부분이고(예: Johnson 등, 292:12981-12993(2017) 참조, 본원에 참조로 포함됨),

[0014] X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 S(O)$n_{이고}$,

[0015] X^2는 O 또는 NH이고,

[0016] X^3은 N 또는 CH이고,

[0017] n은 0, 1 또는 2이고,

[0018] R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R' 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고,

[0019] 각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

[0020] Y^1은 C, CH 또는 N이고,

[0021] Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

[0022] Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

[0023] Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

[0024] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

[0025] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0026] R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고,

[0027] R^3은 존재하지 않거나,

[0028] R^2및 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0029] R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

[0030] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

[0031] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0032] R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0033] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0034] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0035] R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

[0036] $R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0037] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

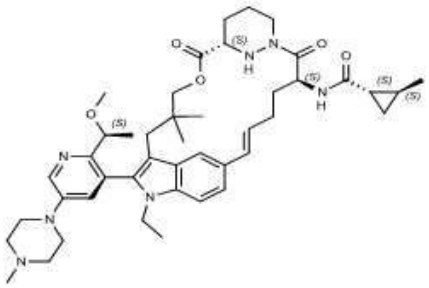
[0038] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

[0039] R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

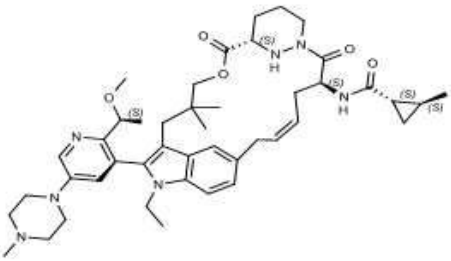
[0040] R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

[0041] 일부 실시예에서,

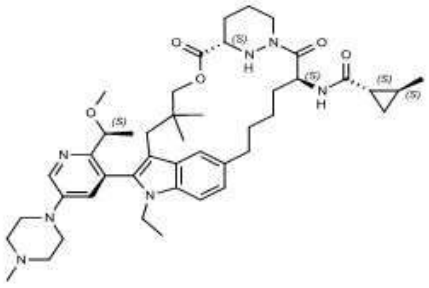
[0042] i. 상기 화합물은,



[0043] 실시예 A



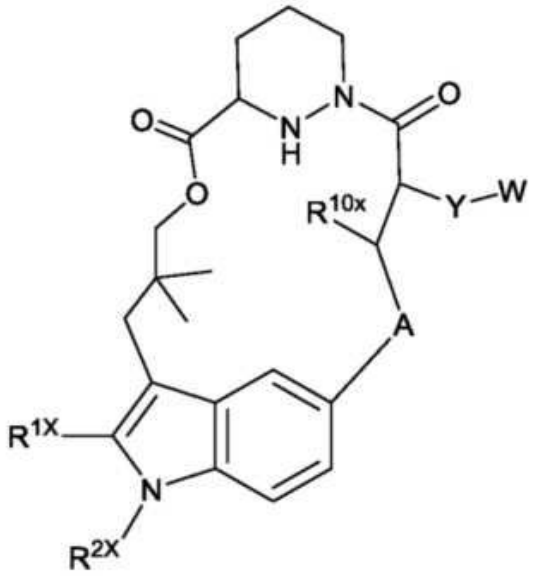
[0044] 실시예 B 또는



[0045] 실시예 C가 아니며;

[0046] 또는

[0047] ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,



[0048]

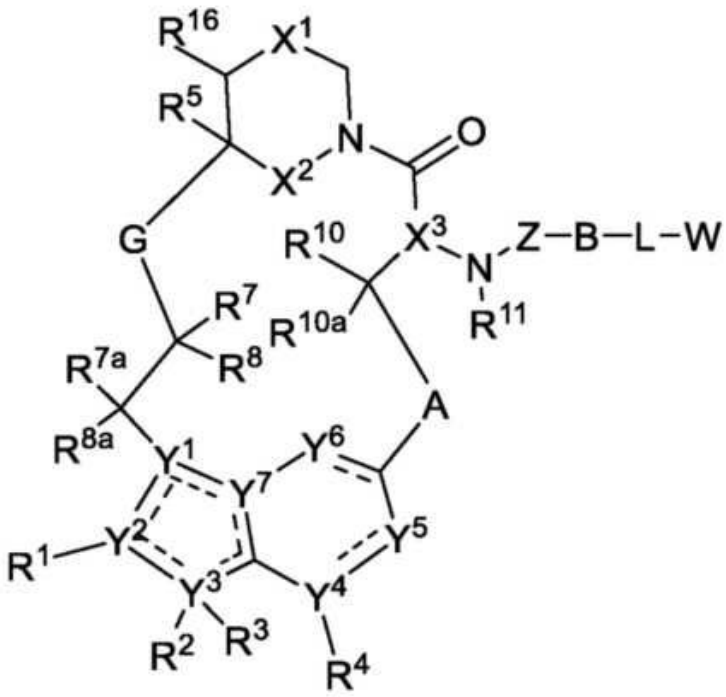
[0049] (화학식 X)

[0050] 상기 식에서, R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0051] R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

[0052] Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NCH_3-, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, -NHS$(O)_2$ 또는 -NHS$(O)_2$NH-이다.

[0053] 일부 실시예에서, 본 발명은 하기 구조식 Ib의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 특징으로 하고,



[0054]

[0055] 화학식 Ib

[0056] 상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며,

[0057] A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

[0058] B는 존재하지 않거나, -NH-, -N(CH_3)-, -O-, -CH(R^9)- 또는 >C=CR^9 $R^{9'}$이며, 여기서 탄소는 -N(R^{11})C(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0059] G는 선택적으로 치환된 C_1-C_{C4} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^{7R8})-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

[0060] L은 존재하지 않거나 링커이고,

[0061] W는 수소, 시아노 또는 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원

아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0062] Z는 -C(O)- 또는 $-S(O)_2-$이고,

[0063] X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 $S(O)_n$이고,

[0064] X^2는 O 또는 NH이고,

[0065] X^3은 N 또는 CH이고,

[0066] n은 0, 1 또는 2이고,

[0067] R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$ 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고,

[0068] 각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

[0069] Y^1은 C, CH 또는 N이고,

[0070] Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

[0071] Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

[0072] Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

[0073] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

[0074] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0075] R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2 -C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0076] R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

[0077] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

[0078] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0079] R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0080] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0081] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0082] R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

[0083] $R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0084] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0085] R^9는 수소, F, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0086] R^9 및 L은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0087] $R^{9'}$는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

[0088] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

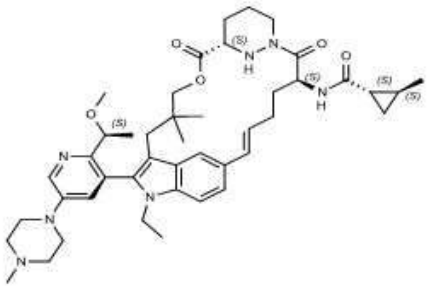
[0089] R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

[0090] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고,

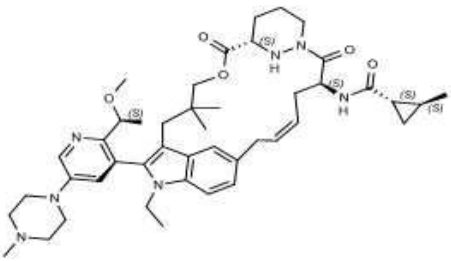
[0091] R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

[0092] 일부 실시예에서,

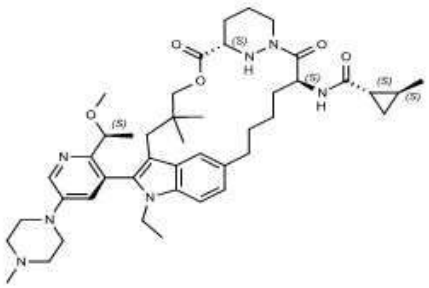
[0093] i. 상기 화합물은,



[0094] 실시예 A,



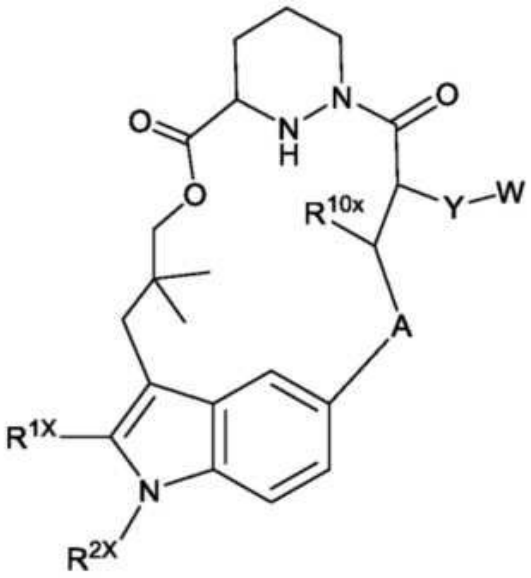
[0095] 실시예 B 또는



[0096] 실시예 C가 아니고,

[0097] 또는

[0098] ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,



[0099]

[0100] (화학식 X)

[0101] R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0102] R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

[0103] Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NCH_3-, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, -NHS$(O)_2$ 또는 -NHS$(O)_2$NH-이다.

[0104] 또한, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib 또는 이들의 약학상 허용가능한 염 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0105] 또한, 암을 치료해야 하는 대상체에게 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0106] 일부 실시예에서, Ras 단백질 관련 질환을 치료해야 하는 대상체에게 이를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0107] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0108] 본 발명의 일 실시예에 관하여 논의된 임의의 제한이 본 발명의 임의의 기타 실시예에 적용할 수 있다는 것이

구체적으로 고려된다. 게다가, 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물은 본 발명의 임의의 방법에서 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물을 생산하는데 또는 활용하는 데 사용될 수 있다.

[0109] *정의 및 화학적 용어*

[0110] 본 출원에서, 문맥상 달리 명확하지 않는 한,(i) 용어 "하나(a)"는 "하나 이상"을 의미하고,(ii) 용어 "또는"은 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적임을 명시적으로 표시하지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 데 사용된다. 그러나 본 개시는 대안 및 "및/또는"만을 지칭하는 정의를 뒷받침하고,(iii) 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 그 자체로 또는 하나 이상의 추가 구성요소 또는 단계와 함께 제시되는지와 관계없이 항목화된 구성요소 또는 단계를 포함하는 것으로 이해되고,(iv) 범위가 제공되는 경우 종료점이 포함된다.

[0111] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약"은 값을 결정하는데 이용되고 있는 장치 또는 방법에 대하여 오차의 표준 편차를 값이 포함한다는 것을 표시하는데 사용된다. 특정 실시예에서, 용어 "약"은 달리 명시되지 않거나 맥락상 명백하지 않은 한(예: 해당 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우) 명시된 값의 어느 방향으로든(크거나 작음) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 이하 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 경우에, 인접한 원자 설명하기의 맥락에서 용어 "인접한"은 공유 결합에 의해 직접적으로 연결되는 2가 원자를 지칭한다.

[0113] "본 발명의 화합물" 및 본원에 사용되는 유사한 용어는 명확하게 표시되어 있든 없든, 본원에 기재된 Ras 억제제, 즉 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 및 이들의 하위 화학식, 표 1의 화합물, 그리고 이들의 염(예: 약학상 허용가능한 염), 용매화물, 수화물, 입체이성질체(회전장애이성질체 포함) 및 호변이성질체(tautomer)를 지칭한다.

[0114] 용어 "야생형"은(돌연변이체, 이환된, 변경된, 등과 대조되는 경우에) "정상" 상태 또는 맥락으로 자연에서 발견된 대로 구조 또는 활성을 갖는 실체를 지칭한다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩타이드가 여러 상이한 형태(예를 들면, 대립유전자)로 종종 실재한다.

[0115] 당업자는 본원에 기재된 특정 화합물이 하나 이상의 상이한 이성질체성(예를 들면, 입체이성질체, 기하 이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체) 또는 동위원소성(예를 들면, 하나 이상의 원자가 원자의 상이한 동위원소로 치환된 것, 예컨대 중수소에 대하여 치환된 수소) 형태로 실재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 달리 표시되지 않는 한 또는 문맥으로부터 분명하지 않는 한, 묘사된 구조는 임의의 상기 이성질체성 또는 동위원소성 형태를 개별적으로 또는 조합으로 나타내도록 이해될 수 있다.

[0116] 본원에 기재된 화합물은 비대칭적(예를 들면, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 활성 출발 물질로부터 광학적으로 활성 형태를 어떻게 제조하는지에 관한 방법은 당업계에서, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 알려진다. 올레핀, C=N 이중 결합, 등의 많은 기하 이성질체는 본 명세서에서 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 그리고 모든 그와 같은 안정한 이성질체는 본 개시내용에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0117] 일부 실시예에서, 본원에 묘사된 하나 이상의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 실재할 수 있다. 문맥에서 분명해질 수 있듯이, 명시적으로 제외되지 않는 한, 이러한 화합물 지칭은 모든 이러한 호변이성질체 형태를 포괄한다. 일부 실시예에서, 호변이성질체 형태는 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑 그리고 수반하는 양성자의 이동에서 비롯한다. 특정 실시예에서, 호변이성질체 형태는, 기준 형태와 동일한 경험식 및 총 전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인, 프로토트로픽 호변이성질체일 수 있다. 프로토트로픽 호변이성질체 형태를 가진 모이어티의 예는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍 및 양성자가 헤테로환식 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환상 형태, 예컨대, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌 및 1H- 및 2H-피라졸이다. 일부 실시예에서, 호변이성질체 형태는 평형에 있을 수 있거나 적합한 치환에 의해 입체적으로 잠금될 수 있다. 특정 실시예에서, 호변이성질체 형태는 아세탈 상호전환에서 비롯한다.

[0118] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부해진 원자의 존재 하에서만 상

이한 화합물을 포함하도록 또한 의미된다. 본 발명의 화합물로 편입될 수 있는 예시적 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I.를 포함한다. 동위원소적으로-표지화된 화합물(예를 들면, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지화된 것들)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 그들의 제조의 용이성 및 검출가능성으로 유용할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소(즉, ^{2}H)를 이용한 치환은 더 큰 대사적 안정성(예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 요건)에서 비롯하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 수소 원자는 ^{2}H 또는 ^{3}H에 의해 대체되거나, 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부해진 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유를 시험하기 위해 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 동위원소적으로 표지화된 화합물의 제조는 당업자에 알려진다. 예를 들어, 동위원소적으로 표지화된 화합물은, 비-동위원소적으로 표지화된 시약을 동위원소적으로 표지화된 시약으로 치환함으로써, 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대하여 개시된 것들과 유사한 절차를 따름으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

[0119] 당업계에서 알려진 바와 같이, 많은 화학적 실체는 다양한 상이한 고체 형태 예컨대, 예를 들어, 무정형 형태 또는 결정형 형태(예를 들면, 다형체, 수화물, 용매화물)를 채택할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 고체 형태를 포함하여 임의의 상기 형태로 활용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 기재된 또는 묘사된 화합물은 수화물 또는 용매화물 형태로 제공 또는 활용될 수 있다.

[0120] 본 명세서에서 다양한 위치에, 본 발명 화합물의 치환기는 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 본 개시에는 그러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 하위 조합이 포함되도록 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_6 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하기 위한 것이다. 또한, 화합물이 치환기가 그룹 또는 범위로 개시된 복수의 위치를 포함하는 경우, 달리 표시되지 않는 한, 본 개시는 각 위치에 각각의 개별 멤버의 하위 조합을 포함하는 개별 화합물 및 화합물 그룹(예: 속 및 아속)을 포괄하도록 의도된다.

[0121] 용어 "선택적으로 치환된 X"(예를 들면, "선택적으로 치환된 알킬")은 "X, 여기서 X는 선택적으로 치환됨"(예를 들면, "알킬, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 치환됨")과 등가이기 위한 것이다. 속성 "X"(예를 들면, 알킬)가 그 자체로 선택적인 것을 의미하기 위한 것은 아니다. 본원에 기재된 경우에, 관심의 특정 화합물은 하나 이상의 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"에 의해 선행되든 아니든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기, 예를 들면, 본원에 기재된 치환기 또는 기의 임의의 것으로 대체되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 특정된 기로부터 선택된 1개 초과 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 어느 한쪽 동일한 또는 상이한 것일 수 있다. 예를 들어, 용어 "선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬-C_2-C_9 헤테로아릴"에서, 알킬 부문, 헤테로아릴 부문, 또는 양쪽은 선택적으로 치환될 수 있다. 본 발명에 의해 구상된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물의 형성을 초래하는 조합이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 생산, 검출 및 특정 구현예에서는 회수, 정제 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 노출될 때 실질적으로 변화되지 않는 화합물을 의미한다.

[0122] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자에서 적합한 1가 치환기는 독립적으로 중수소; 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$;

[0123] $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; 추가로(예: 메틸로) 선택적으로 치환될 수 있는 4 내지 11원 포화 또는 불포화 헤테로사이클로알킬(예: 4 내지 8원 포화 또는 불포화 헤테로사이클로알킬(예: 피리딜)); 3 내지 8원 포화 또는 불포화 사이클로알킬 (예: 사이클로 프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸); $-NO_2$; -CN; $-N_3$;

[0124] $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR_2$;

[0125] $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$;

[0126] $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^\circ)-S(O)_2-R^\circ$;

[0127] $-C(NCN)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$;

[0128] $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$;

[0129] $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$;

[0130] $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$;

[0131] $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)NR^\circ_2$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-P(O)(OR^\circ)_2$;

[0132] $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)R^\circ$, $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)O-$N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-$N(R^\circ)_2$일 수 있으며, 각 R° 은 아래에 정의된 대로 치환될 수 있으며 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5 내지 6원 헤테로아릴 고리) 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이거나, 위의 정의에도 불구하고 R° 의 두 개의 독립적인 발생은 그 사이에 있는 원자와 함께 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노 또는 바이사이클릭 고리를 형성하며, 이는 아래에 정의된 대로 치환될 수 있다.

[0133] R° (또는 R° 의 두 개의 독립적인 발생과 그들 사이의 원자를 함께 취하여 형성된 고리)의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐 , $-(CH_2)_{0-2}R^1$, $-(haloR^1)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^1$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^1)_2$; $-O(haloR^1)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^1$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^1$, $-(CH_2)_{0-2}SR^1$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^1$, $-(CH_2)_{0-2}NR^1_2$, $-NO_2$, $-SiR^1_3$, $-OSiR^1_3$, $-C(O)SR^1$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^1$ 또는 $-SSR^1$일 수 있고, 여기서 각 R^1은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5 또는 6원 포화, 부분 불포화, 또는 질소, 산소 또는 유황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자에 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0134] "선택적으로 치환된" 기의 포화 탄소 원자에 적합한 2가 치환기는 =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$,

[0135] $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$를 포함하며, 여기서 R^*의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 근접 치환가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환기는 $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$를 포함하며, 여기서 R^*의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0136] R^*의 지방족 기에 적합한 치환기는 할로겐, $-R^1$, $-(할로R^1)$, $-OH$, $-OR^1$,

[0137] $-O(할로R^1)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NO_2$이며, 여기서 각 R^1은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0138] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능 질소에 적합한 치환기는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, †

[0139] $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$를 포함하고; 여기서 각 $R^{\dagger}$ 는 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 미치환된 -OPh, 또는 미치환된 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는, 위의 정의에도, $R^{\dagger}$의 두 개의 독립적인 출현은 그 사이의 원자와 함께 합쳐져 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 미치환된 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0140] $R^{\dagger}$의 지방족 기에 적합한 치환기는 할로겐, $-R^{1}$, -(할로R^{1}), -OH, $-OR^{1}$, -O(할로R^{1}), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{1}$, $-NH_2$, $-NHR^{1}$, $-NR^{1}_2$ 또는 $-NO_2$를 포함하며, 여기서 각 R^{1}은 비치환되거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 또는 그 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. $R^{\dagger}$의 포화 탄소 원자에 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0141] 용어 "아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 기 $-C(O)CH_3$을 지칭한다.

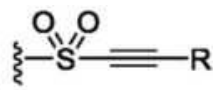
[0142] 용어 "알콕시"는, 본원에 사용된 경우에, $-O-C_1-C_{20}$ 알킬 기를 지칭하고, 식중 알콕시 기는 산소 원자를 통해서 화합물의 나머지에 부착된다.

[0143] 용어 "알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 1 내지 20개(예를 들면, 1 내지 10개 또는 1 내지 6개) 탄소를 함유하는 포화, 직선형 또는 분지형 1가 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 실시예에서, 알킬 기는 비분지형(즉, 선형)이고; 일부 실시예에서, 알킬 기는 분지형이다. 알킬 기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, *n*- 및 *이소*-프로필, *n*-, *sec*-, *이소*- 및 *tert*-부틸 및 네오펜틸에 의해 예시된다.

[0144] 용어 "알킬렌"은, 본원에 사용된 경우에, 2개 수소 원자의 제거에 의해 직선형 또는 분지형 쇄 포화 탄화수소에서 유래된 포화 2가 탄화수소 기를 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 및 기타 등등에 의해 예시된다. 용어 "C_x-C_y 알킬렌"은 x와 y 사이에 탄소를 갖는 알킬렌 기를 나타낸다. x에 대하여 예시적 값은 1, 2, 3, 4, 5 및 6이고, y에 대하여 예시적 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20(예를 들면, C_1-C_6, C_1-C_{10}, C_2-C_{20}, C_2-C_6, C_2-C_{10}, 또는 C_2-C_{20} 알킬렌)이다. 일부 실시예에서, 알킬렌은 본원에 정의된 경우에 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0145] 용어 "알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소(예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타내고 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐 및 2-부테닐에 의해 예시된다. 알케닐은 양쪽 시스 및 트란스 이성질체를 포함한다. 용어 "알케닐렌"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소(예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 2가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타낸다.

[0146] 용어 "알키닐"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 원자(예를 들면, 2 내지 4개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타내고 에티닐 및 1-프로피닐에 의해 예시된다.

[0147] 용어 "알키닐 설폰"은 본원에 사용된 경우에,  구조를 포함하는 기를 나타내며, 여기서 R은 본원에 기재된 임의의 화학적으로 실현가능한 치환기이다.

[0148] 용어 "아미노"는, 본원에 사용된 경우에, $-N(R^{\text{쩔}})_2$, 예를 들면, $-NH_2$ 및 $-N(CH_3)_2$를 나타낸다.

[0149] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 상에서 하나 이상의 아미노 모이어티로 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0150] 용어 "아미노산"은, 본원에 기재된 경우에, 측쇄, 아미노 기 및 산 기(예를 들면, $-CO_2H$ 또는 $-SO_3H$)를 갖는 분자를 지칭하고, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기, 또는 산 기(예를 들면, 측쇄)에 의해 모체 분자성 기에 부착된다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "아미노산"은 이의 가장 넓은 의미에서, 예를 들면, 하나 이상의 펩타이드 결합의 형성을 통해서 폴리펩타이드 쇄에 편입될 수 있는 임의의 화합물 또는 서브스턴스를 지칭한다. 일부 실시예에서, 아미노산은 일반 구조 $H_2N-C(H)(R)-COOH$를 갖는다. 일부 실시예에서, 아미노산은 자연-발생 아미노산이다. 일부 실시예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 실시예에서, 아미노산은 D-아미노산이고; 일부 실시예에서, 아미노산은 L-아미노산이다. "표준 아미노산"은 자연 발생 펩타이드에서 흔히 발견된 20개 표준 L-아미노산들 중 임의의 것을 지칭한다. 예시적 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 선택적으로 치환된 하이드록실노르발린, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 노르발린, 오르니틴, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤리신, 셀레노시스테인, 세린, 타우린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다.

[0151] 용어 "아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소 원자에 의해 형성된 1가 단환, 이환, 또는 다환식 고리 시스템을 나타내고, 여기서 현수 기에 부착된 고리는 방향족이다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 페난트레닐 및 안트라세닐이다. 아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.

[0152] 용어 "C_0"은, 본원에 사용된 경우에, 결합을 나타낸다. 예를 들어, 용어 $-N(C(O)-(C_0-C_5$ 알킬렌-H)-의 부분은, $-N(C(O)-H)-$에 의해 또한 표시되는, $-N(C(O)-(C_0$ 알킬렌-H)-를 포함한다.

[0153] 용어 "탄소환식" 및 "카보사이클릴"은, 본원에 사용된 경우에, 1가의 선택적으로 치환된C_3-C_{12} 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 구조를 지칭하며, 이는 가교형, 융합형 또는 스피로사이클릭일 수 있으며, 여기서 모든 고리는 탄소 원자에 의해 형성되고 적어도 하나의 고리는 비방향족이다. 탄소환식 구조는 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐 기를 포함한다. 카보사이클릴 기의 예는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로옥티닐, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인데닐, 인다닐, 데칼리닐 및 기타 등등이다. 탄소환식 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.

[0154] 용어 "카보닐"은, 본원에 사용된 경우에, C=O로서 또한 표시될 수 있는, C(O) 기를 나타낸다.

[0155] 용어 "카복실"은, 본원에 사용된 경우에, $-CO_2H$,(C=O)(OH), COOH, 또는 C(O)OH 또는 미양성자화된 대응물을 의미한다.

[0156] 용어 "시아노"는, 본원에 사용된 경우에, -CN 기를 나타낸다.

[0157] 용어 "사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 3 내지 8개의 고리 탄소를 갖는 가교형, 융합형 또는 스피로사이클릭일 수 있는 1가 포화 고리 탄화수소 기를 나타내며, 달리 명시되지 않는 한 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로헵틸로 예시된다.

[0158] 용어 "사이클로알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 3 내지 8개의 고리 탄소를 가지며, 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 가교형, 융합형 또는 스피로사이클릭일 수 있는 1가의 비방향족 포화 고리 탄화수소 기를 나타낸다.

[0159] 용어 "부분입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 서로의 거울상이 아니고 서로에서 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[0160] 용어 "거울상이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 적어도 80%(즉, 하나의 거울상이성질체의 적어도 90% 및 다른 하나의 거울상이성질체의 최대 10%), 바람직하게는 적어도 90% 및 더욱 바람직하게는 적어도 98%의(당업계에서 표준 방법에 의해 결정된 경우에) 광학 순도 또는 거울상이성질체성 과량을 갖는, 본 발명의 화합물의 각 개별 광학적으로 활성 형태를 의미한다.

[0161] 용어 "할로아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 수소들 중 적어도 하나가 할로겐에 의해 대체된 아세틸 기를 지칭한다.

[0162] 용어 "할로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 상이한 할로겐 모이어티의 동일한 것의 하나 이상으로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0163] 용어 "할로겐"은, 본원에 사용된 경우에, 브롬, 염소, 요오드, 또는 불소로부터 선택된 할로겐을 나타낸다.

[0164] 용어 "헤테로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들면, O, N, 또는 S 원자)로 대체된, 본원에 정의된 경우에, "알킬" 기를 지칭한다. 헤테로원자는 라디칼의 중간 또는 말단에 나타날 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로알킬렌"은 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N 또는 S 원자)로 대체된 2 내지 20개의 탄소(예를 들어, 2 내지 6 또는 2 내지 10개의 탄소)의 2가 알킬렌 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타낸다. 헤테로원자는 라디칼의 중간에서 또는 끝에 나타날 수 있다.

[0165] 용어 "헤테로아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 완전히 방향족 고리를 함유하는 1가, 단환 또는 다환 고리 구조를 나타낸다: 즉, 이들은 단환 또는 다환 고리 시스템 내에서 $4n+2$ 파이 전자를 함유하고 그 방향족 고리에서 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유한다. 예시적 미치환된 헤테로아릴 기는 1 내지 12개(예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로아릴"은 상기 헤테로방향족 고리들 중 임의의 것이 하나 이상의, 아릴 또는 탄소환식 고리, 예를 들면, 페닐 고리, 또는 사이클로헥산 고리에 융합되는 이환, 삼환식 및 사환식 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로, 피리딜, 피라졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 4-아자인돌릴을 포함한다. 헤테로아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 치환된다.

[0166] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 가교형, 융합형, 스피로사이클릭일 수 있는, 1가, 단환, 이환 또는 다환 고리 시스템을 나타내며, 여기서 적어도 하나의 고리는 비-방향족이고 여기서 비-방향족 고리는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개 헤테로원자를 함유한다. 5-원 고리는 0 내지 2개 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개 이중 결합을 갖는다. 예시적 미치환된 헤테로사이클로알킬 기는 1 내지 12개(예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자가 단환 고리, 예를 들면, 퀴누클리디닐 기의 2개 비-인접한 구성원을 연결하는 가교된 다환식 구조를 갖는 헤테로환식 화합물을 또한 나타낸다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 헤테로환식 고리의 임의의 것이 하나 이상의 방향족, 탄소환식, 헤테로방향족, 또는 헤테로환식 고리, 예를 들면, 아릴 고리, 사이클로헥산 고리, 사이클로헥센 고리, 사이클로펜탄 고리, 사이클로펜텐 고리, 피리딘 고리, 또는 피롤리딘 고리에 융합되는 이환, 삼환식 및 사환식 기를 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 디하이드로피롤로피리딘 및 데카하이드로나프티리디닐이다. 헤테로사이클로알킬 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.

[0167] 용어 "하이드록시"는, 본원에 사용된 경우에, -OH 기를 나타낸다.

[0168] 용어 "하이드록시알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 하나 이상의 -OH 모이어티로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0169] 용어 "이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 본 발명의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 아트로피오스머, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심 또는 이중 결합을 가질 수 있고, 그러므로, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체(즉, 기하 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체(예를 들면, 거울상이성질체(즉,(+) 또는(-)) 또는 시스/트란스 이성질체)로서 실재한다는 것이 인지된다. 본 발명에 따라, 본원에 묘사된 화학적 구조 및 그러므로 본 발명의 화합물은 모든 상응하는 입체이성질체, 즉, 양쪽 입체이성질체적으로 순수한 형태(예를 들면, 기하적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물, 예를 들면, 라세미체를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물은 잘-알려진 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 복합체로서 화합물 결정화하기, 또는 키랄 용매에서 화합물 결정화하기에 의해 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 전형적으로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 잘-알려진 비대칭적 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 거

울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 또한 수득될 수 있다.

[0170] 본 명세서에서, 용어 "링커"는 제1 부분(예를 들어, 거대고리 부분)과 제2 부분(예를 들어, 가교-결합 그룹)를 연결하는 2가의 유기 부분을 지칭한다. 일부 실시예에서, 링커는 하기 실시예에서 제공되고 여기서 제공된 Ras-RAF 파괴 분석 프로토콜에서 2 μM 이하의 IC50을 달성할 수 있는 화합물을 생성한다.

[0171] 이 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드 로딩된 Ras 이소형과 사이클로필린 A 사이의 삼원 복합체 형성을 촉진하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이고; 생성된 삼원 복합체는 BRAFRBD 작제물에 대한 결합을 파괴하여 RAF 효과기를 통한 Ras 신호전달을 억제한다.

[0172] 25 mM HEPES pH 7.3, 0.002% Tween20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl 및 5 mM $MgCl_2$를 함유하는 검정 완충액에서, 태그가 없는 사이클로필린 A, His6-K-Ras-GMPPNP(또는 다른 Ras 변이체) 및 GST-BRAFRBD는 각각 25 μM, 12.5 nM 및 50 nM의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트에 조합된다. 화합물은 30 μM의 최종 농도에서 시작하여 10-점 3-배 희석 시리즈로 플레이트 웰에 존재한다. 25℃에서 3시간 동안 인큐베이션한 후, 항-His Eu-W1024와 항-GST 알로피코시아닌의 혼합물을 각각 10 nM 및 50 nM의 최종 농도에서 검정 샘플 웰에 첨가하고 반응을 추가 1.5시간 동안 인큐베이션한다. TR-FRET 신호는 마이크로플레이트 판독기(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)에서 판독된다. Ras:RAF 복합체의 파괴를 촉진하는 화합물은 DMSO 대조 웰에 비해 TR-FRET 비율의 감소를 유발하는 것으로 식별된다.

[0173] 일부 실시예에서, 링커는 20개 이하의 선형 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 15개 이하의 선형 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 10개 이하의 선형 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 500 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 링커는 400 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 링커는 300 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 링커는 200 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 링커는 100 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 링커는 50 g/mol 미만의 분자량을 갖는다.

[0174] 용어 "입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 모든 가능한 상이한 이성질체성 뿐만 아니라 화합물이 소유할 수 있는 형태적 형태(예를 들면, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 모든 가능한 입체이성질체적으로 및 형태적으로 이성질체성 형태, 회전장애이성질체를 포함하는, 기본 분자성 구조의 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 형태이성질체를 지칭한다. 본 발명의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 실재할 수 있고, 후자들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0175] 용어 "술포닐"은, 본원에 사용된 경우에, $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.

[0176] 용어 "티오카보닐"은, 본원에 사용된 경우에, -C(S)- 기를 지칭한다.

[0177] 당업자는, 본 발명을 판독하면, 본원에 기재된 특정 화합물이 임의의 다양한 형태 예컨대, 예를 들어, 염 형태, 보호된 형태, 전구-약물 형태, 에스터 형태, 이성질체성 형태(예를 들면, 광학적 또는 구조적 이성질체), 동위원소성 형태 등으로 제공 또는 활용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시예에서, 특정한 화합물 지칭은 그 화합물의 특이적 형태에 관련할 수 있다. 일부 실시예에서, 특정한 화합물 지칭은 임의의 형태로 그 화합물에 관련할 수 있다. 일부 실시예에서, 예를 들어, 화합물의 단일 입체이성질체의 제조물은 화합물의 라세미 혼합물보다 화합물의 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고, 화합물의 특정한 염은 화합물의 또 다른 염 형태와 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고, 이중 결합의 1개 형태적 이성질체((Z) 또는(E))를 함유하는 제조물은 이중 결합의 다른 형태적 이성질체((E) 또는(Z))를 함유하는 것과 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고, 하나 이상의 원자가 참조 제조물에서 존재하는 것과 상이한 동위원소인 제조물은 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0178] **화합물**

[0179] 본원에는 Ras 억제제가 제공된다. 이들 Ras 억제제는 Ras(ON)를 표적화한다. 즉, Ras(ON)에 선택적으로 결합하거나 이를 억제한다(예를 들어, Ras의 GDP-결합된 비활성 상태에 비해 선택적임). 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "RAS(ON) 억제제"는 RAS의 GTP-결합된 활성 상태(예를 들어, RAS의 GDP-결합된 비활성 상태에 비해 선택적임)를 표적화하는, 즉 선택적으로 이에 결합하거나 억제하는 억제제를 지칭한다. RAS의 GTP-결합된 활성 상태의 억제는, 예를 들어, RAS의 GTP-결합된 활성 상태로부터 발암성 신호전달의 억제를 포함한다. 일부 실시

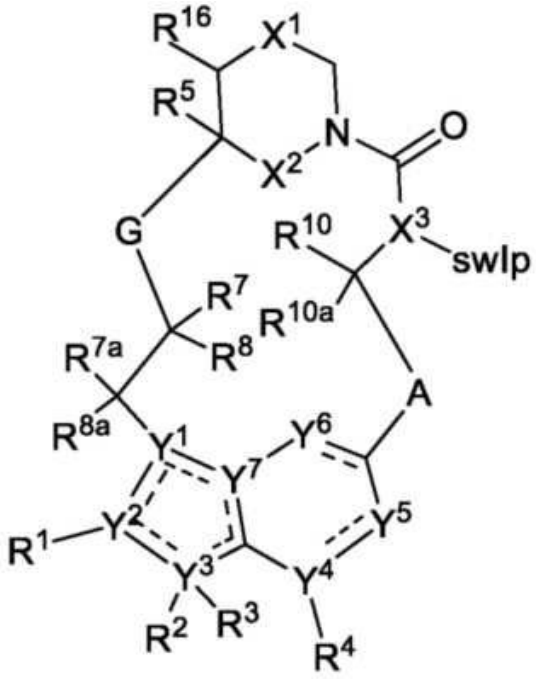
형태에서, RAS(ON) 억제제는 RAS의 GTP-결합된 활성 상태에 선택적으로 결합하고 이를 억제하는 억제제이다. 특정 실시예에서, RAS(ON) 억제제는 또한 RAS의 GDP-결합된 비활성 상태(예를 들어, RAS의 GTP-결합된 활성 상태보다 더 낮은 친화도 또는 억제 상수로)에 결합하거나 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, RAS(ON) 억제제는 800 내지 1100 Da의 분자량을 갖는다. 따라서, 예를 들어, 용어 "KRAS(ON) 억제제"는 그의 GTP-결합된 "ON" 위치에서 KRAS에 결합하는 임의의 억제제를 지칭한다. "$KRAS^{G12C}$(ON) 억제제"는 KRAS의 G12C 돌연변이체 형태에 선택적으로 결합하거나 이를 표적화하는 KRAS 억제제이다. 일부가$KRAS^{G12C}$(ON) 억제제인 RAS(ON) 억제제의 비제한적 예는 WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 및 WO 2020132597에 제공된다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "RAS(ON) 억제제"는 RAS의 GTP-결합된 활성 상태(예를 들어, RAS의 GDP-결합된 비활성 상태에 비해 선택적임)를 표적화하는, 즉 선택적으로 이에 결합하거나 억제하는 억제제를 지칭한다. RAS의 GDP-결합된, 비활성 상태의 억제는 예를 들어 GDP가 GTP로 교환되는 것을 억제하여 비활성 상태를 격리하고, 이를 통해 RAS가 활성 형태를 취하는 것을 억제하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, RAS(ON) 억제제는 또한 RAS의 GDP-결합된 비활성 상태(예를 들어, RAS의 GTP-결합된 활성 상태보다 더 낮은 친화도 또는 억제 상수로)에 결합하거나 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, RAS(OFF) 억제제는 700 Da 미만의 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, RAS(OFF) 억제제는 700 Da 미만의 분자량을 갖는다. 따라서, 예를 들어, 용어 "KRAS(ON) 억제제"는 이의 GDP-결합된 "OFF" 위치에서 KRAS에 결합하는 임의의 억제제를 지칭한다. "$KRAS^{G12C}$(OFF) 억제제"는 KRAS의 G12C 돌연변이체 형태에 선택적으로 결합하거나 이를 표적화하는 KRAS 억제제이다. $KRAS^{G12C}$(OFF) 억제제는 당업계에 공지되어 있고, 비제한적 예는 아다그라시브 및 소토라시브를 포함한다. 추가 KRAS(OFF) 억제제가 본원에 제공된다.

[0181] 용어 "억제제"는 생체분자(예를 들어, 단백질)가 반응을 완료하거나 개시하는 것을 방지하는 화합물 또는 제제(예를 들어, 펩타이드, 항체)를 의미한다. 억제제는 경쟁적, 비경쟁적 또는 불경쟁적 수단에 의해 반응을 억제할 수 있다. 본원에 기재된 접근법은, 정상 생리적 조건에서 상호작용하지 않는 2개 세포내 단백질: 관심의 표적 단백질(예를 들면, Ras) 및 세포에서 널리 발현된 세포질 샤페론(프리젠터 단백질)(예를 들면, 사이클로필린 A)과 합성 리간드 사이에 높은 친화성 3-성분 복합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 실시예에서 본원에 기재된 Ras의 억제제는 Ras 단백질과 널리 발현된 세포질 샤페론, 사이클로필린 A(CYPA) 사이에 높은 친화성 3-복합체의 형성을 유도함으로써 Ras에서 새로운 결합 포켓을 생성한다. 이론에 얽매이지 않고, 본 발명자는 Ras에 관한 억제 효과가 본 발명의 화합물 및 이들이 형성하는 복합체에 의해 영향받는 한 가지 방법은 종양발생 신호를 전파하는 데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 사이 상호작용 부위의 입체 폐색에 의한 것으로 믿는다.

[0182] 이론에 얽매이지 않고, 본 발명자는 본 발명 화합물의 Ras 및 샤페론 단백질(예를 들면, 사이클로필린 A)과의 비-공유 상호작용이 Ras 활성의 억제에 기여할 수 있다고 가정한다. 예를 들어, 반 데르 발스, 소수성, 친수성 및 수소 결합 상호작용, 그리고 이들의 조합은 복합체를 형성하고 Ras 억제제로 작용하는 본 발명의 화합물의 능력에 기여할 수 있다. 따라서 다양한 Ras 단백질은 본 발명의 화합물(예를 들면, 야생형 Ras 또는 Ras^{amp}, 또는 K-Ras, N-Ras, H-Ras 및 위치 12, 13 및 61에서 이들의 돌연변이체, 예컨대 G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D 및 Q61L 및 본원에 기재된 다른 것들, 그리고 Ras 단백질들의 조합)에 의해 억제될 수 있다.

[0183] 따라서 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염이 본원에 제공된다.



[0184]

[0185] 화학식 Ia

[0186] 상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며;

[0187] A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

[0188] G는 선택적으로 치환된 C_1-C_{C4} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^{7R8})-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

[0189] swIp(Switch I/P-loop)는 Ras 단백질의 Switch I 결합 포켓과 P-loop의 잔기 12 또는 13 모두에 비공유 결합하는 유기 부분이고(예: Johnson 등, 292:12981-12993(2017) 참조, 본원에 참조로 포함됨),

[0190] X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 $S(O)_n$이고,

[0191] X^2는 O 또는 NH이고,

[0192] X^3은 N 또는 CH이고,

[0193] n은 0, 1 또는 2이고,

[0194] R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', $S(O)_2$R' 또는 $S(O)_2$N(R')$_2$이고,

[0195] 각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

[0196] Y^1은 C, CH 또는 N이고,

[0197] Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

[0198] Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

[0199] Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

[0200] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

[0201] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0202] R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고,

[0203] R^3은 존재하지 않거나,

[0204] R^2및 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0205] R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

[0206] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

[0207] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0208] R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0209] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0210] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0211] R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

[0212] $R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0213] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

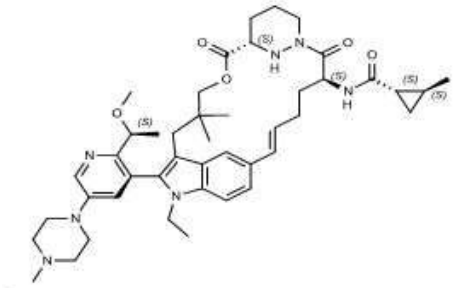
[0214] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

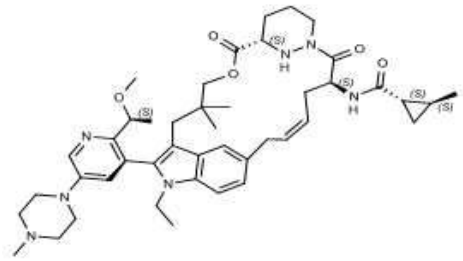
[0215] R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

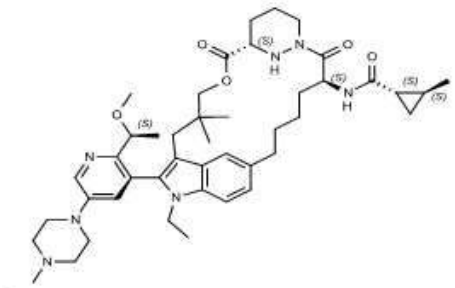
[0216] R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

[0217] 일부 실시예에서,

[0218] i. 상기 화합물은,

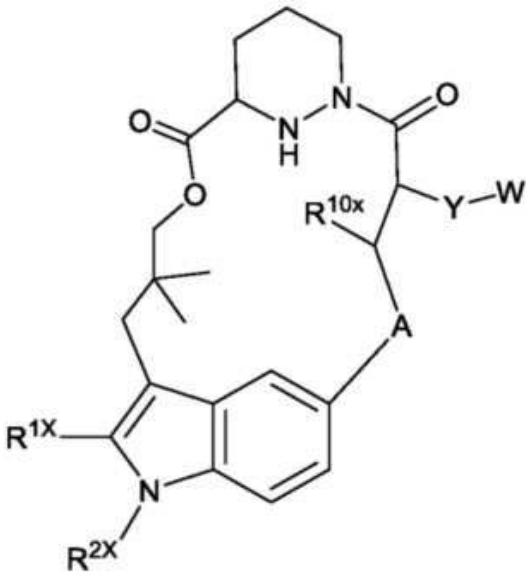
[0219]  예 A,

[0220]  예 B 또는

[0221]  예 C가 아니고;

[0222] 또는

[0223] ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,

[0224] 

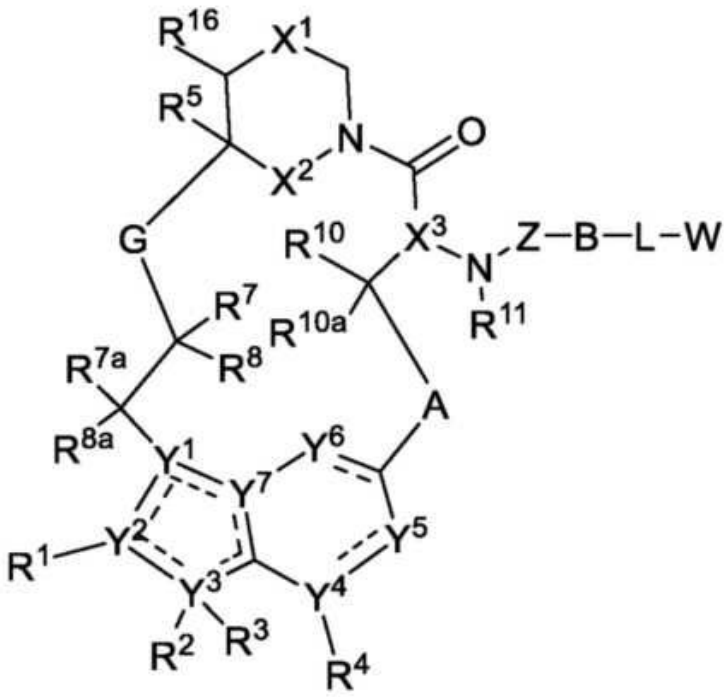
[0225] (화학식 X)

[0226] R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0227] R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

[0228] Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NCH_3-, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, -NHS$(O)_2$ 또는 -NHS$(O)_2$NH-이다.

[0229] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 Ib의 구조를 가지며,



[0230]

[0231] 화학식 Ib

[0232] 상기 식에서, 점선은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 인접하지 않은 이중 결합을 나타내며;

[0233] A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고,

[0234] B는 존재하지 않거나, -NH-, -N(CH_3)-, -O-, -CH(R^9)- 또는 >C=CR^9 R^9'이며, 여기서 탄소는 -N(R^{11})C(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0235] G는 선택적으로 치환된 C_1-C_{C4} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{C1}-C_{C4} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, -C(O)O-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^{7R8})-에 결합됨), -C(O)NH-**C**H(R^6)-(여기서 **C**는 -C(R^7R^8)-에 결합됨), 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌 또는 3 내지 8원 헤테로아릴렌이고,

[0236] L은 존재하지 않거나 링커이고,

[0237] W는 수소, 시아노 또는 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알

킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0238] Z는 -C(O)- 또는 -$S(O)_2$-이고,

[0239] X^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O 또는 $S(O)_n$이고,

[0240] X^2는 O 또는 NH이고,

[0241] X^3은 N 또는 CH이고,

[0242] n은 0, 1 또는 2이고,

[0243] R은 수소, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', $S(O)_2$R' 또는 $S(O)_2$N(R')$_2$이고,

[0244] 각 R'은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

[0245] Y^1은 C, CH 또는 N이고,

[0246] Y^2, Y^3, Y^4 및 Y^7은 독립적으로 C 또는 N이고,

[0247] Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고,

[0248] Y^6은 C(O), CH, CH_2 또는 N이고,

[0249] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

[0250] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 조합되어 선택적으로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0251] R^2는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2 -C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0252] R^4는 존재하지 않거나, 수소, 할로겐, 시아노 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸이고,

[0253] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록시 또는 C_1-C_4 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,

[0254] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0255] R^6 및 R^7은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0256] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택

적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0257] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), $C=N(O-C_1-C_3$ 알킬), C=O, C=S, C=NH, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0258] R^{7a} 및 R^{8a}는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 탄소와 조합되어 카보닐을 형성하고,

[0259] $R^{7'}$은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, $R^{8'}$은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이거나,

[0260] R^7 및 R^8은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0261] R^9는 수소, F, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0262] R^9 및 L은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0263] $R^{9'}$는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

[0264] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

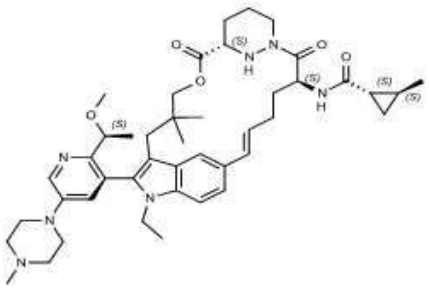
[0265] R^{10a}는 수소 또는 할로이고,

[0266] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고,

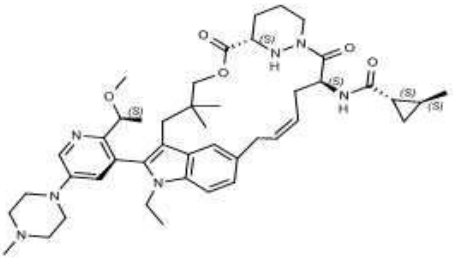
[0267] R^{16}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

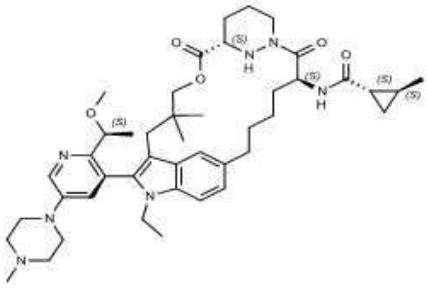
[0268] 일부 실시예에서,

[0269] i. 상기 화합물은,



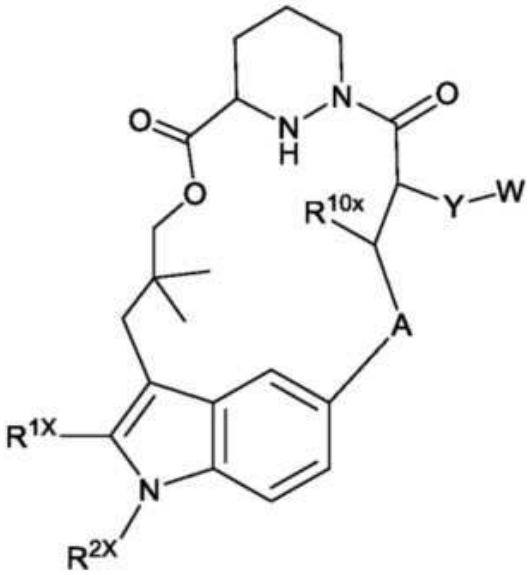
[0270] 예 A,

[0271]  예 B 또는

[0272]  예 C가 아니며;

[0273] 또는

[0274] ii. W가 사이클로프로필인 경우, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물이 아니고, 상기 화학식 X는 하기 화학식이고,

[0275] 

[0276] (화학식 X)

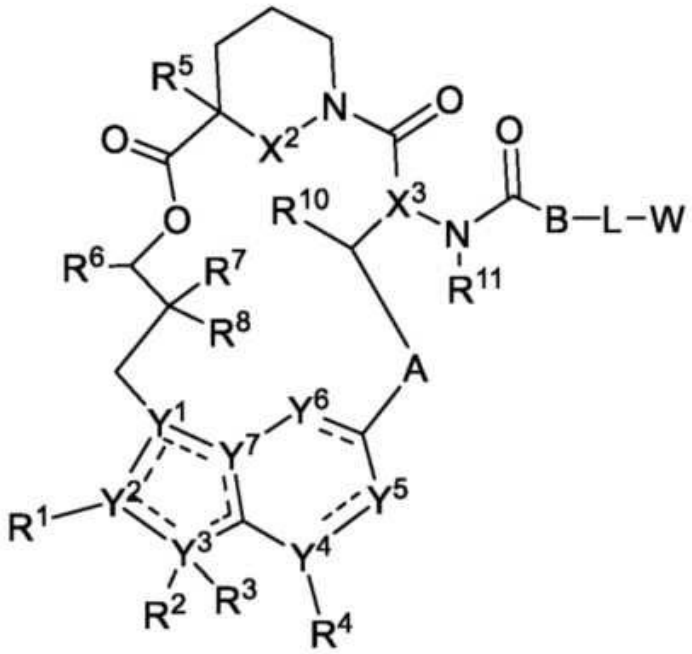
[0277] R^{1X}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 15원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0278] R^{2X}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 그리고

[0279] Y는 -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NCH_3-, -NHC(O)O-, -NHS(O)-, -NHS(O)NH-, -NHS$(O)_2$ 또는 -NHS$(O)_2$NH-이다.

[0280] 일부 실시예에서, Z는 -C(O)-이다.

[0281] 일부 실시예에서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 Ic의 구조를 가지며,



[0282]

[0283] 화학식 Ic

[0284] Y^5 및 Y^6은 독립적으로 CH 또는 N이고,

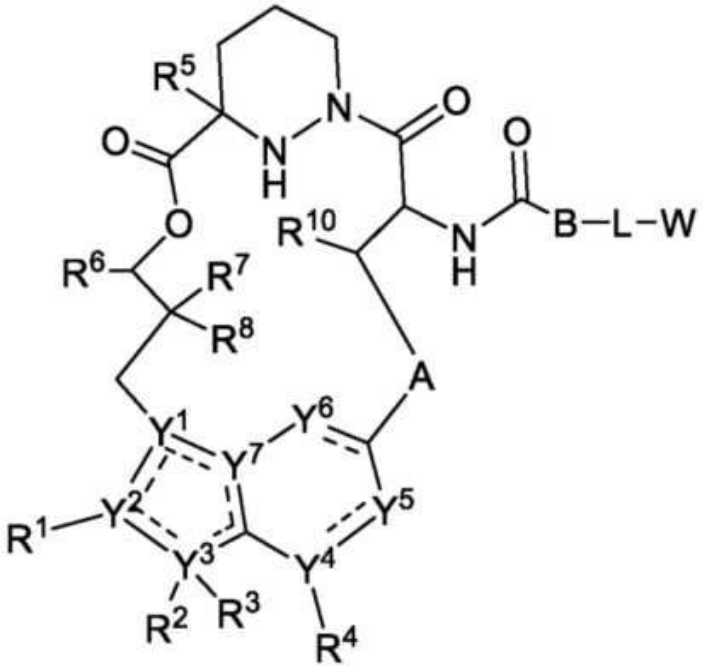
[0285] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0286] R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0287] R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0288] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

[0289] 일부 실시예에서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 Id의 구조를 가지며,



[0290]

[0291] 화학식 Id

[0292] B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0293] W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

[0294] Y^5 및 Y^6은 독립적으로 CH 또는 N이고,

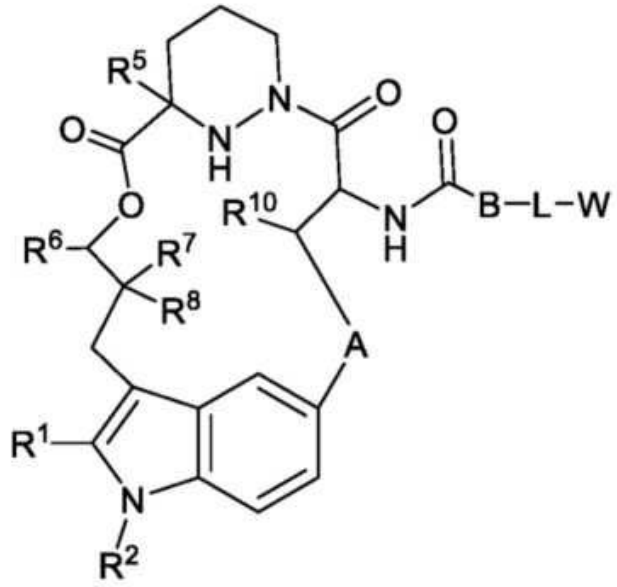
[0295] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0296] R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0297] R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0298] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이고,

[0299] 일부 실시예에서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 Ie의 구조를 가지며,



[0300]

[0301] 화학식 Ie

[0302] B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0303] W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

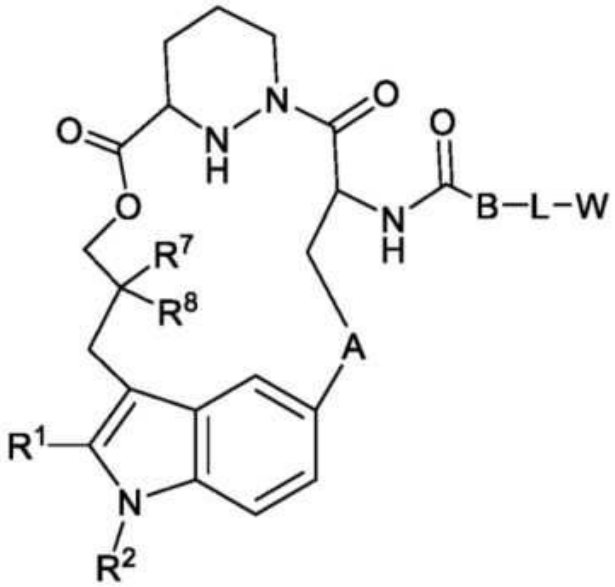
[0304] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0305] R^2는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6원 아릴, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, R^3은 존재하지 않거나 R^2와 R^3은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0306] R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0307] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0308] 일부 실시예에서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 If의 구조를 가지며,



[0309]

[0310] 화학식 If

[0311] B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0312] W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

[0313] R^1은 시아노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이고,

[0314] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6원 사이클로알킬이고,

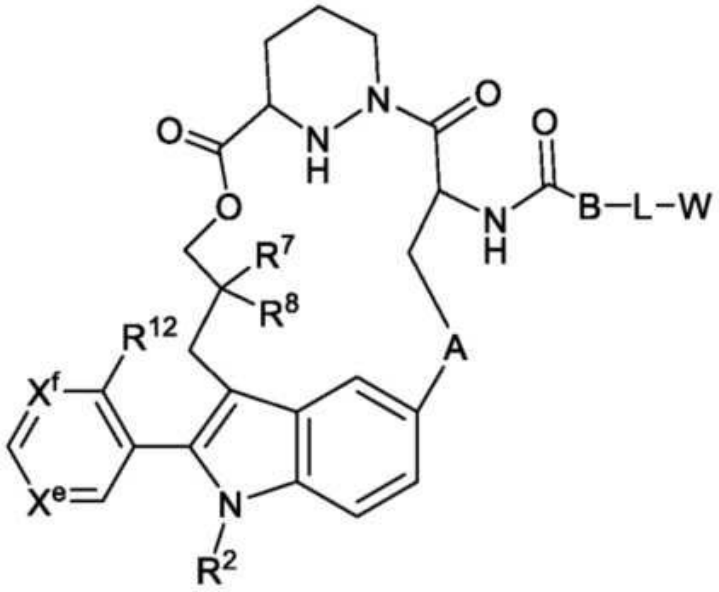
[0315] R^7은 C_1-C_3 알킬이고,

[0316] R^8은 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

[0317] R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이다.

[0318] 일부 실시예에서, R^1은 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시예에서, R^1은 선택적으로 치환된 6원 아릴 또는 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴이다.

[0319] 일부 실시예에서, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 하기 화학식 Ig의 구조를 가지며,



[0320]

[0321] 화학식 Ig

[0322] B는 존재하지 않거나, -CH(R^9)이며, 여기서 탄소는 -NHC(O)-의 카보닐 탄소, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6원 아릴렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌에 결합되고,

[0323] W는 수소, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시,선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 구아니디노알킬, C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로아릴이고,

[0324] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6원 사이클로알킬이고,

[0325] R^7은 C_1-C_3 알킬이고,

[0326] R^8은 C_1-C_3 알킬이고,

[0327] R^9 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고,

[0328] $Xe^{는}$ N, CH 또는 CR^{17}이고,

[0329] X^f는 N 또는 CH이고,

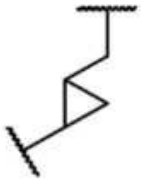
[0330] R^{12}는 선택적으로 치환된 C_{1-C6} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 그리고

[0331] R^{17}은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.

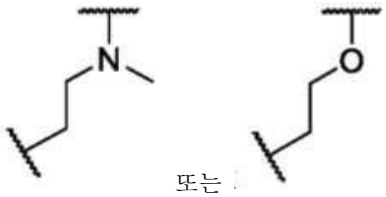
[0332] 일부 실시예에서, R^7은 메틸이다. 일부 실시예에서, R^8은 메틸이다.

[0333] 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알킬렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_3 알킬렌

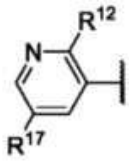
이다. 일부 실시예에서, A는 하기 화학식이다.

[0334] 

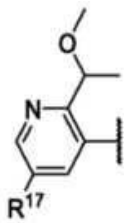
[0335] 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_3 알케닐렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_2 헤테로알킬렌이다. 일부 실시예에서, A는 하기 화학식이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_3 알케닐렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이다. 일부 실시예에서, A는 선택적으로 치환된 C_2 헤테로알킬렌이다. 일부 실시예에서, A는 하기 화학식이다.

[0336]  또는

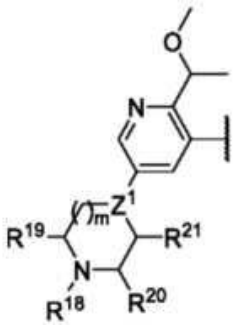
[0337] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

[0338] 

[0339] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

[0340] 

[0341] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

[0342] 

[0343] 상기 식에서, Z^1은 N 또는 CH이고,

[0344] m은 1 또는 2이고,

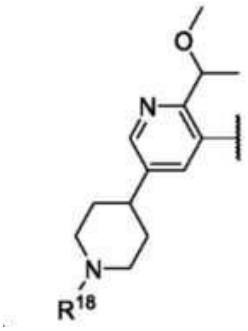
[0345] R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이거나,

[0346] R^{18} 및 R^{20}은 이들이 부착된 탄소 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하거나,

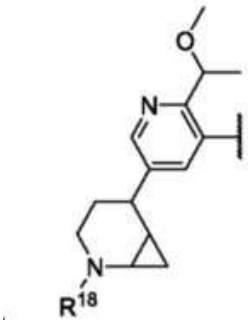
[0347] R^{20} 및 R^{21}은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하거나,

[0348] R^{19} 및 R^{20}은 이들이 부착된 원자와 조합하여 선택적으로 치환된 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 형성하고,

[0349] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

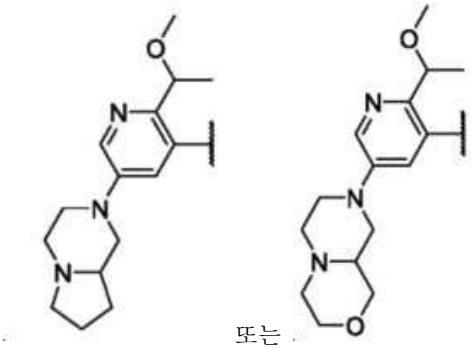
[0350] 

[0351] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

[0352] 

[0353] 일부 실시예에서, R^{18}은 메틸이다.

[0354] 일부 실시예에서, R^1은 하기 화학식이다.

[0355]  또는

[0356] 일부 실시예에서, B는 $-CHR^9-$이다. 일부 실시예에서, R^9는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환

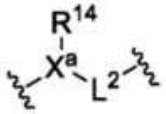
된 3 내지 6원 사이클로알킬이다. 일부 실시예에서, B는 선택적으로 치환된 6원 아릴렌이다. 일부 실시예에서, Y는 존재하지 않는다. 일부 실시예에서, 링커는 하기 화학식 II의 구조를 가지며,

[0357] $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

[0358] 화학식 II

[0359] 여기서 A^1은 링커와 B 사이 결합이고; A^2는 W와 링커 사이 결합이고, B^1, B^2, B^3 및 B^4는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 선택으로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S 및 NR^N 중에서 선택되고; R^N은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고, C^1 및 C^2는 각각 독립적으로 카르보닐, 티오카보닐, 설포닐 또는 인산화물에서 선택되고; f, g, h, i, j 및 k는 각각 독립적으로 0 또는 1이고; 및 D^1은 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐린, 선택적으로 치환된 3 내지 14원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴렌, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌이거나, $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$를 $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$에 연결하는 화학 결합이다.

[0360] 일부 실시예에서, 링커는 비고리형이다. 일부 실시예에서, 링커는 하기 화학식 IIa의 구조를 갖는다.

[0361] 

[0362] 화학식 IIa

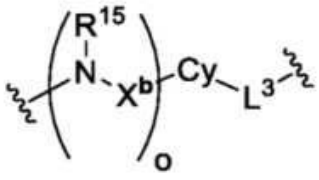
[0363] 여기서, X^a는 존재하지 않거나 N이고,

[0364] R^{14}는 존재하지 않거나, 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 사이클로알킬이고; 그리고

[0365] L^2는 존재하지 않거나, -C(O)-, $-SO_2-$, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이며,

[0366] 여기서, X^a, R^{14} 또는 L^2 중 적어도 하나가 존재한다.

[0367] 일부 실시예에서, 링커는 고리형 기이거나 고리형 기를 포함한다. 일부 실시예에서, 링커는 하기 화학식 IIb의 구조를 갖는다.

[0368] 

[0369] 화학식 IIb

[0370] 상기 식에서, o는 0 또는 1이고,

[0371] X^b는 C(O) 또는 SO_2이고,

[0372] R^{15}는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

[0373] Cy는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴렌이고, 그리고

[0374] L^3은 존재하지 않거나, -C(O)-, $-SO_2-$, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_4, 헤테로알킬렌이다.

[0375] 일부 실시예에서, Y는 존재하지 않는다.

[0376] 일부 실시예에서, W는 수소이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 선택적으로 치환된 사이클로펜틸, 선택적으로 치환된 사이클로헥실, 선택적으로 치환된 피페리딘, 선택적으로 치환된 피페라진, 선택적으로 치환된 피리딘 또는 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 아미노이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 아미도이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알콕시이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 하이드록시알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 아미노알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 할로알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 C_1-C_4 그아니디노알킬이다. 일부 실시예에서, W는 C_0-C_4 알킬 선택적으로 치환된 3 내지 11원 헤테로사이클로 알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시예에서, W는 선택적으로 치환된 6 내지 10원 아릴이다.

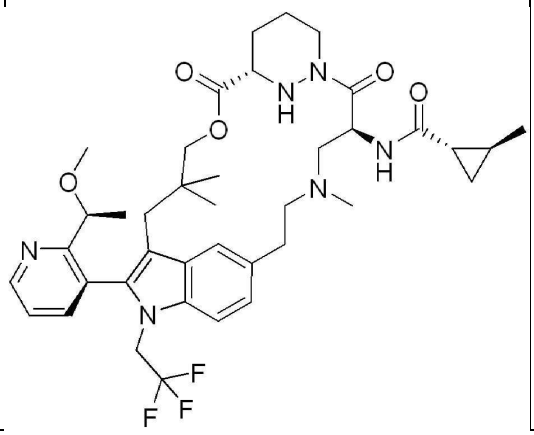
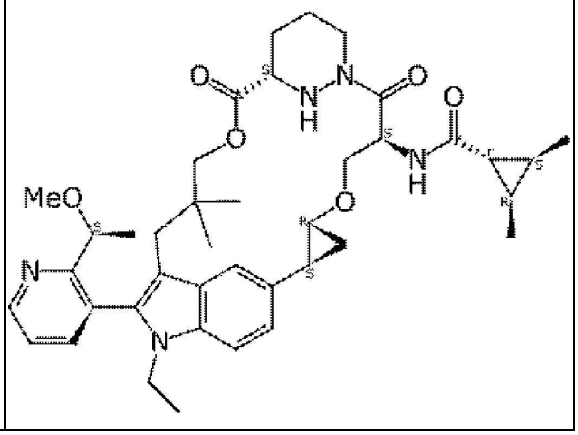
[0377] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 표 1, 또는 이들의 약학상 허용가능한 염 또는 입체이성질체로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 표 1, 또는 이들의 약학상 허용가능한 염 또는 회전장애이성질체로부터 선택된다.

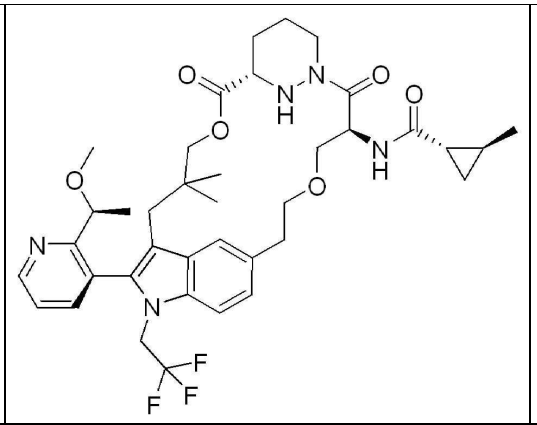
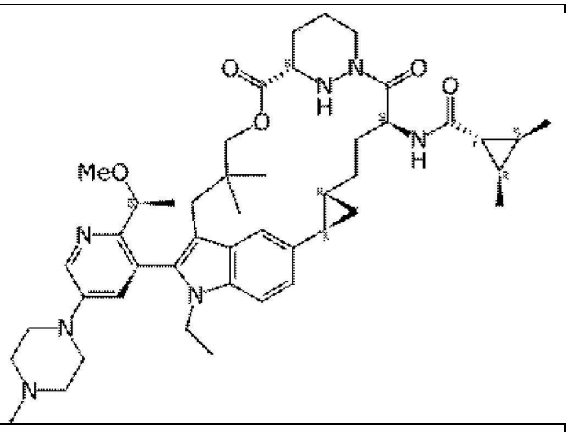
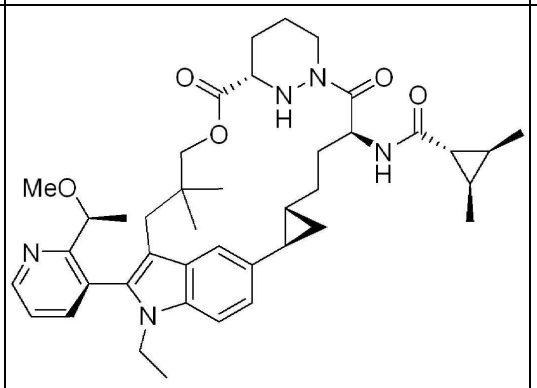
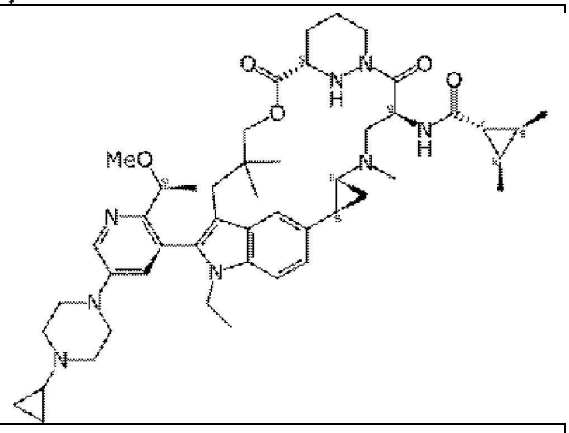
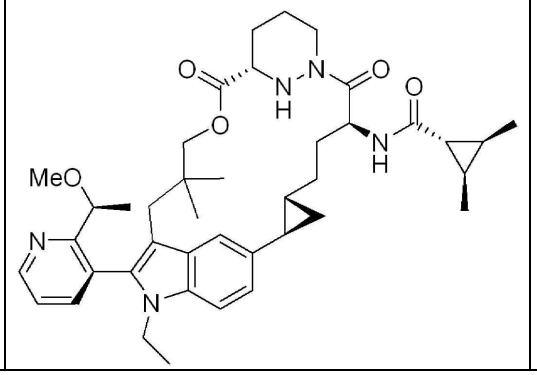
[0378] **표 1**

[0379] **본 발명의 특정 화합물**

표 2

[0380]

실시예 #	구조	실시예 #	구조
A1		A5	

A2		A6	
A3		A7	
A4			

[0381] 일부 화합물은 결합이 평평하거나 쐐기로 표시되어 있음에 유의한다. 일부 경우에, 입체이성질체의 상대적 입체화학이 결정되었고, 일부 경우에, 절대적인 입체화학이 결정되었다. 전술한 표의 화합물의 모든 입체이성질체는 본 발명에 의해 고려된다. 특정 실시예에서, 전술한 표의 화합물의 회전장애이성질체가 고려된다.

[0382] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 경구 생체이용률(%F)이 개선되었다. 경구 생체이용률을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 방법 중 하나가 하기에 제공된다.

[0383] 경구 생체이용률은 BALB/c 마우스에서 결정될 수 있다. 테스트 화합물을 정맥내(IV) 볼루스 및 경구 위관영양법(PO) 투여한 후, 약 30 μL의 전혈 샘플을 지정된 시점에 K_2EDTA 함유 튜브에 수집한다. 혈액 샘플을 4℃에서 4600 rpm으로 약 5분간 원심분리하고 혈장 샘플을 생물분석 전에 -80℃에 보관한다. 혈장 샘플은 단백질 침전에 의해 추출되고, 예를 들어 전기분무 양이온화를 사용하는 API 5500 시스템에서 탠덤 질량 분석법(UPLC MS/MS)으로 분석한다.

[0384] 모든 PK 매개변수는 WinNonlin을 사용한 비구획 분석을 통해 시간 경과에 따른 혈장 농도 데이터에서 유래될 수 있다. 생체이용률(F%, %F라고도 함)은 다음 방정식을 사용하여 추정된다.

[0385] $$F\% = \frac{AUC_{inf,PO}}{AUC_{inf,IV}} \cdot \frac{용량_{IV}}{용량_{PO}}$$

[0386] $AUC_{inf,PO}$는 PO 투여 후 0시간부터 무한대까지 시간 경과에 따른 혈장 농도 아래 면적이다.

[0387] $AUC_{inf,IV}$는 IV 투여 후 0시간부터 무한대까지 시간 경과에 따른 혈장 농도 아래 면적이다.

[0388] $용량_{IV}$는 IV 투여의 총 용량이다.

[0389] $용량_{PO}$는 PO 투여의 총 용량이다.

[0390] 일반적으로, 30% 초과의 F%(또는 %F) 값이 바람직하고, 50% 초과의 값이 더 바람직하다.

[0391] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체에 대해 선택적이다. 이러한 선택성을 측정하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 Ras-Raf 결합 검정과 같은 프로토콜이 아래 실시예에 제공된다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G12C}$에 대해 선택적이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G12D}$에 대해 선택적이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G12V}$에 대해 선택적이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G12D}$에 대해 선택적이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G61K}$에 대해 선택적이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 $KRAS^{G12D}$및 $KRAS^{G12V}$에 대해 선택적이다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 대해 더 큰 선택성을 나타낼 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 상기 기술된 Ras-Raf 결합 검정에서 본원에 기술된 하나 이상의 Ras 돌연변이체에 대해 30 nm 미만의 IC50 값을 나타낸다.

[0392] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체에 대해 더 강력하다. 이러한 효능을 측정하는 방법, 예컨대 pERK 검정은 당업계에 공지되어 있으며, 이에 대한 프로토콜은 하기 실시예에 제공되어 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것보다 $KRAS^{G12D}$에 대해 더 큰 효능을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것보다$KRAS^{G12V}$에 대해 더 큰 효능을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것보다 $KRAS^{G12C}$에 대해 더 큰 효능을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것보다 $KRAS^{G12D}$와 $KRAS^{G12V}$ 둘 다에 대해 더 큰 효능을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 대해 더 큰 효능을 나타낼 수 있다.

[0393] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체와 관련하여 세포 생존성에 더 큰 유해한 효과를 나타낸다. 세포 생존력을 측정하는 방법은 CellTiter-Glo® Cell Viability Assay 검정과 같이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 아래의 실시예에 이에 대한 프로토콜이 제시되어 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여 $KRAS^{G12D}$에 대한 세포 생존율의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여$KRAS^{G12V}$에 대한 세포 생존율의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여 $KRAS^{G12C}$에 대한 세포 생존율의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여 $KRAS^{G12D}$ 및 $KRAS^{G12V}$ 둘 다에 대한 세포 생존율의 더 큰 감소를 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 대한 세포 생존율의 더 큰 감소를 나타낼 수 있다.

[0394] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여 더 큰 대사 안정성, 투과성 또는 용해성, 또는 이들의 조합을 나타낼 수 있다. 이러한 특성을 측정하는 방법은 당해 기술 분야 에 알려져 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 알려진 것과 비교하여 선택성, 효능, 세포 생존력, 대사 안정성, 투과성 또는 용해성 특성 중 하나 또는 이들의 조합에 대한 개선을 나타낼 수 있다.

[0395] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 필요로 하는 세포에 또는 대상체에 투여에 관하여 전구약물이거나 상기로서 작용한다.

[0396] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0397] 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 암은, 예를 들어, 췌장암, 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 급성 골수양 백혈병, 다발성 골수종, 갑상선 선암종, 골수이형성 증후군, 또는 평평 세포 폐 암종일 수 있다. 일부 실시예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12S, K-Ras G13C, K-Ras G13D, K-Ras Q61H, K-Ras Q61R, K-Ras Q61K 또는 K-Ras Q61L, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras G12D, N-Ras Q61R, N-Ras Q61K, N-Ras Q61L, N-Ras Q61H 또는 N-Ras Q61P, 또는 이들의 조합을 포함한다. 기타 Ras 돌연변이는 본원에 기재된다.

[0398] 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0399] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 예를 들어, Ras 단백질은 K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12S, K-Ras G13C, K-Ras G13D, K-Ras Q61H, K-Ras Q61R, K-Ras Q61K 또는 K-Ras Q61L이다. Ras 단백질은 예를 들면 N-Ras G12D, N-Ras Q61R, N-Ras Q61K, N-Ras Q61L, N-Ras Q61H 또는 N-Ras Q61P일 수 있다. 기타 Ras 단백질은 본원에 기재된다. 세포는 췌장암 세포, 대장암 세포, 폐암(예: 비소세포 폐암 세포), 급성 골수성 백혈병 세포, 다발성 골수종 세포, 갑상선 선암 세포, 골수이형성증후군 세포, 흑색종 세포 또는 편평세포 폐암 세포와 같은 암 세포일 수 있다. 기타 암 유형은 본원에 기재된다. 세포는 생체내 또는 시험관내일 수 있다.

[0400] 본 발명의 화합물에 관하여, 하나의 입체이성질체는 또 다른 입체이성질체보다 양호한 억제를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 하나의 회전장애이성질체가 억제를 나타낼 수 있고, 반면에 다른 하나의 회전장애이성질체는 거의 또는 전혀 억제를 나타낼 수 없다.

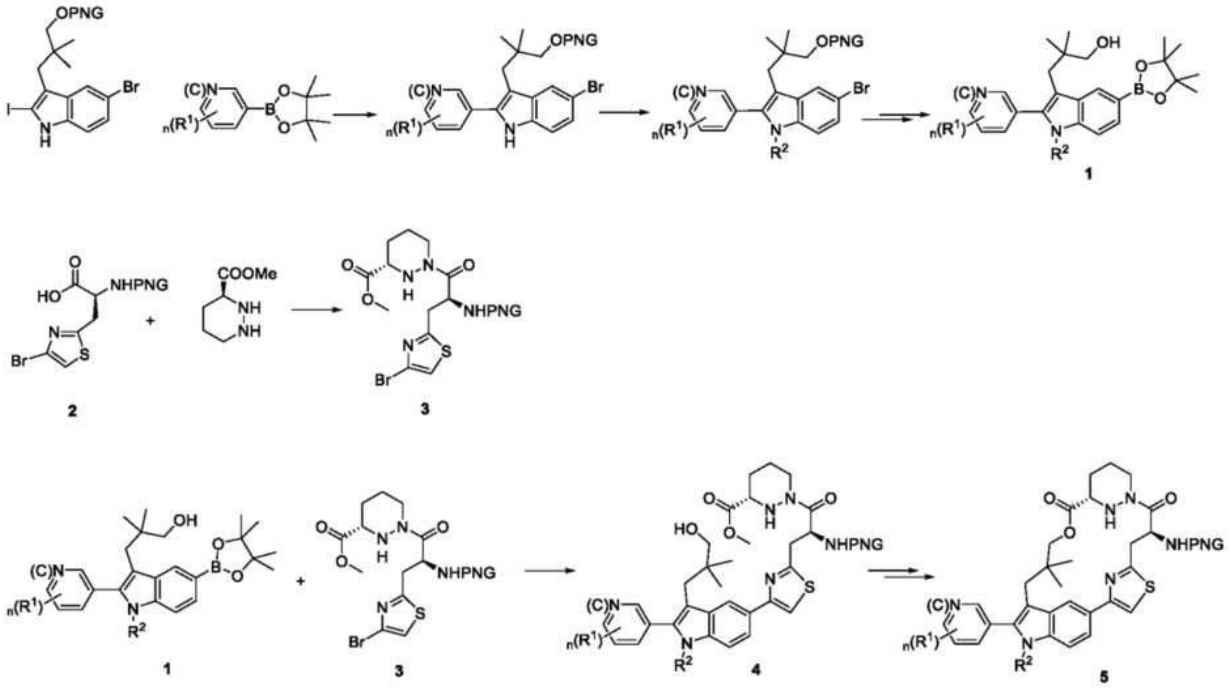
[0401] 일부 실시예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 추가의 항-암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 추가의 항암 요법은 HER2 억제제, EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, 추가의 항암 요법은 SHP2 억제제이다. 기타 추가의 항-암 요법은 본원에 기재된다.

[0402] **합성의 방법**

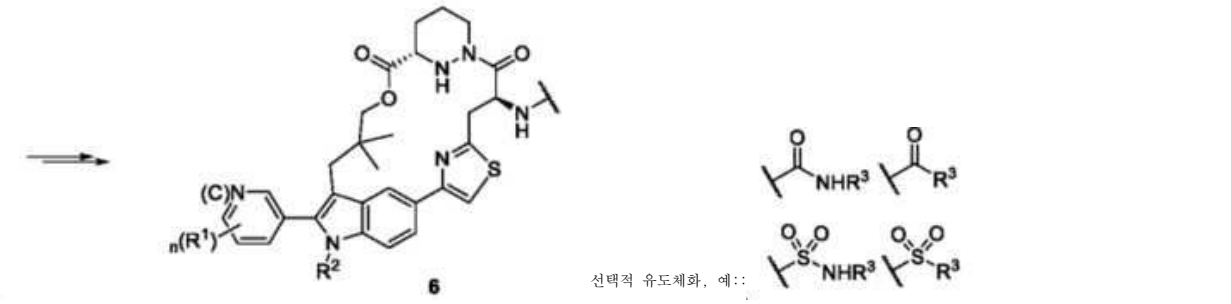
[0403] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 만들어질 수 있거나 알려진 유기, 무기, 또는 효소 공정을 이용하여 합성될 수 있다.

[0404] 본 발명의 화합물은 WO 2021/091956 및 WO 2022/060836에 개시된 것과 같은 당업자에게 알려진 방법과 알려진 합성 유기 화학 기술을 조합하여 제조할 수 있으며, 이들 각각의 개시 내용은 본원에 참조로 포함된다. 실시예로써, 본 발명의 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에서 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 인식된 경우에 그에 관한 변형과 함께, 하기 반응식에서 기재된 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 비제한적으로 하기 반응식에서 기재된 그들 방법을 포함한다.

[0405] **반응식 1.** 일반적인 거대고리 에스터 합성



[0406]



[0407]

선택적 유도체화, 예::

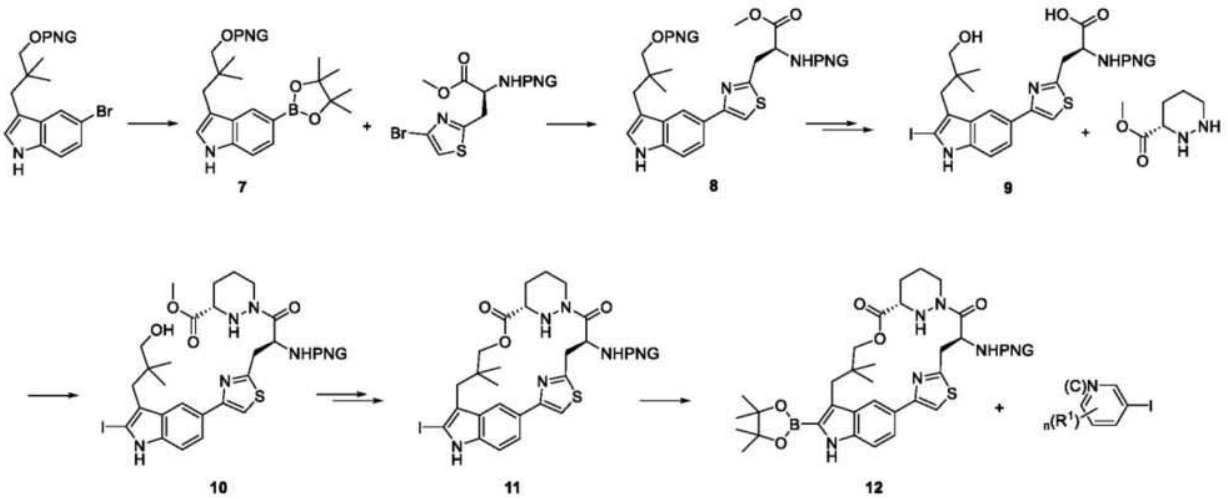
[0408] 일반적인 거대고리 에스터의 합성은 반응식 1에 요약되어 있다. 적절하게 치환된 인돌릴 보론산 에스터(**1**)는 보호된 3-(5-브로모-2-요오드-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올과 적절하게 치환된 보론산을 시작으로 팔라듐 매개 커플링, 알킬화, 탈보호 및 팔라듐 매개 보릴화 반응을 포함하는 4단계로 제조할 수 있다.

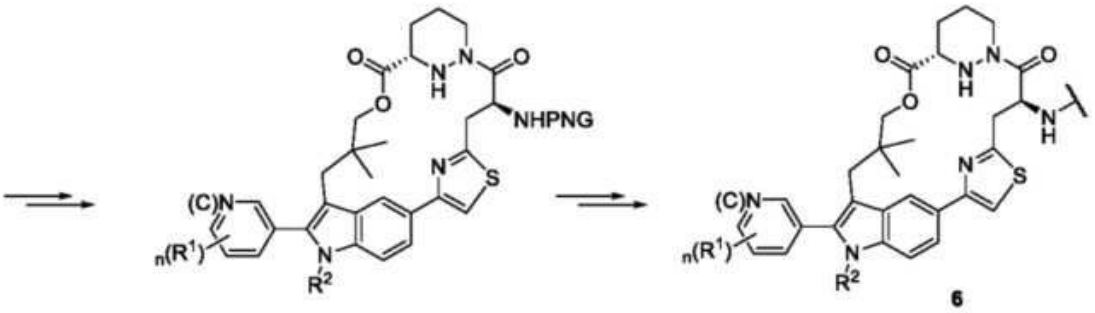
[0409] 메틸-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(**3**)는(S)-2-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노산(**2**)과 메틸(*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 커플링을 통해 제조될 수 있다.

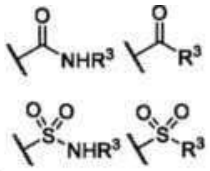
[0410] 최종 거대고리 에스터는 Pd 촉매의 존재 하에 메틸-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(**3**) 및 적절히 치환된 인돌릴 보론산 에스터(**1**)의 커플링에 이어서, 가수분해 및 거대락톤화 단계를 수행하여 적절히 보호된 거대고리 중간체(**5**)를 생성함으로써 제조될 수 있다. 탈보호 및 적절하게 치환된 카복실산(또는 다른 커플링 파트너)과의 커플링은 거대고리 생성물을 초래할 수 있다. 최종 화합물 **6**을 생산하기 위해 추가적인 탈보호 또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

[0411] 또한, 반응식 1과 관련하여, 티아졸은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌(예: 모르폴리노) 또는 선택적으로 치환된 6원 아릴렌(예: 페닐)으로 대체될 수 있다.

[0412] **반응식 2.** 거대고리 에스터의 대체 일반 합성

[0413] 

[0414] 

[0415] 선택적 유도체화, 예: 

[0416] 또는, 거대고리 에스터는 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절하게 치환 및 보호된 인돌릴 보론산 에스터(**7**)를 Pd 촉매의 존재 하에(S)-2-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로판산과 커플링한 후, 요오드화, 탈보호 및 에스터 가수분해할 수 있다. 메틸(*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트와의 후속 커플링, 이어서 가수분해 및 거대락톤화는 요오도 중간체(**11**)를 생성할 수 있다. 후속 팔라듐 매개 보릴화 반응과 Pd 촉매 존재하에 적절히 치환된 요오드 아릴 또는 요오드 헤테로아릴 중간체와의 커플링을 통해 적절히 보호된 거대고리 중간체를 얻을 수 있다. 알킬화, 탈보호 및 적절하게 치환된 카복실산(또는, 다른 커플링 파트너)과의 커플링을 통해 거대고리 생성물이 생성된다. 최종 화합물 **6**을 생산하기 위해 추가적인 탈보호 또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

[0417] 또한, 반응식 2와 관련하여, 티아졸은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬렌(예: 모르폴리노) 또는 선택적으로 치환된 6원 아릴렌(예: 페닐)으로 대체될 수 있다.

[0418] 본 표 1의 화합물은 여기에 개시된 방법을 사용하여 제조되었거나, 여기에 설명된 방법을 해당 분야의 숙련자의 지식과 결합하여 제조되었다.

[0419] **약학적 조성물 및 사용 방법**

[0420] *약학적 조성물 및 투여 방법*

[0421] 본 발명이 관련되는 화합물은 Ras 억제제이고, 암의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 일 실시예는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염과 약학상 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 조성물뿐만 아니라

이러한 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0422] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적 조성물"은 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화된 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0423] 일부 실시예에서, 화합물은 관련 집단에 투여되었을 때 미리 정해진 치료 효과를 달성할 통계적으로 유의미한 확률을 보이는 치료 요법에 투여하기에 적합한 단위 용량으로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 실시예에서, 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있으며, 여기에는 다음에 맞게 적용된 것들이 포함된다. 경구 투여, 예를 들어, 관주제(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어, 협측, 설하 및 전신 흡수를 목표로 하는 것, 볼러스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육 내, 정맥 내 또는 경막 주사에 의한 것, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 지속 방출 제형; 국소 적용, 예를 들어, 피부, 폐 또는 구강에 적용하는 크림, 연고 또는 지속 방출 패치 또는 스프레이; 질내 또는 직장내, 예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼; 설하; 안구; 경피; 또는 비강, 폐 및 기타 점막 표면.

[0424] "약학상 허용가능한 부형제"는, 본원에 사용된 경우에, 대상체에서 비독성 및 비-염증성의 특성을 갖는 임의의 불활성 구성성분(예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 분해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 전형적 부형제는, 예를 들어 접착방지제, 산화방지제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료(색소), 연화제, 유화제, 충전제(희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 방향제, 향료, 활택제(유동 향상제), 윤활제, 방부제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁 또는 분산 제제, 감미제, 또는 수화수를 포함한다. 부형제는, 비제한적으로 부틸화된 선택적으로 치환된 하이드록실톨루엔(BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘(이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 선택적으로 치환된 하이드록실프로필 셀룰로스, 선택적으로 치환된 하이드록실프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미정질 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 시트르산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 자일리톨을 포함한다. 당업자는 부형제로 유용한 다양한 제제 및 물질에 익숙하다. 예를 들면, [Ansel 등, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms 및 Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro 등, Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005] 참고. 일부 실시예에서, 조성물은 적어도 2개의 상이한 약학상 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0425] 본원에 기재된 화합물은, 분명하게 언급되든 아니든, 반대로 명확하게 언급되지 않는 한, 염 형태, 예를 들면, 약학상 허용가능한 염 형태로 제공 또는 활용될 수 있다. 용어 "약학상 허용가능한 염"은, 본원에 사용 경우에, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 등이 없이 인간 및 기타 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적당하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 본원에 기재된 이들 화합물의 염을 지칭한다. 약학상 허용가능한 염은 당업계에서 잘 알려졌다. 예를 들어, 약학상 허용가능한 염은 Berge 등, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 및 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, 및 Use*,(Eds. P.H. Stahl 및 C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008에 설명되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 중 또는 별도로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 현장에서 제조될 수 있다.

[0426] 본 발명의 화합물은 약학상 허용가능한 염으로서 제조될 수 있도록 이온화가능한 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가 염일 수 있거나 염은, 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에서, 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 약학상 허용가능한 산 또는 염기의 부가 생성물로 제조된 약학상 허용가능한 염으로 제조 또는 사용된다. 적합한 약학상 허용가능한 산 및 염기, 예컨대 산 부가 염을 형성하기 위하여 염산, 황산, 브롬화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산 또는 타르타르산, 그리고 염기성 염을 형성하기 위하여 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카페인, 각종 아민 및 기타 등이 당업계에서 잘 알려졌다. 적절한 염을 제조하는 방법은 해당 기술 분야에서 잘 확립되어 있다.

[0427] 대표적 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드,

하이드로요오다이드, 2-선택적으로 치환된 하이드록실-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 및 기타 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함되며, 이에 국한되지는 않지만 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등이 포함된 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온이 포함된다.

[0428] 본원에 사용된 경우에, 용어 "대상체"는 동물 왕국의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 실시예에서, "대상체"는 임의의 발달 시기에서 인간을 지칭한다. 일부 실시예에서, "대상체"는 인간 환자를 지칭한다. 일부 실시예에서, "대상체"는 비-인간 동물을 지칭한다. 일부 실시예에서, 비-인간 동물은 포유류(예를 들면, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 또는 돼지)이다. 일부 실시예에서, 대상체는, 비제한적으로, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류 또는 벌레를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 유전자이식 동물, 유전적으로-조작된 동물 또는 클론일 수 있다.

[0429] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투약 형태"는 대상체에 투여를 위하여 화합물의 물리적으로 별개의 단위(예를 들면, 본 발명의 화합물)를 지칭한다. 각 단위는 화합물의 미리 정해진 양을 함유한다. 일부 실시예에서, 그러한 양은 관련한 집단에 투여된 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 투여 요법에(즉, 치료적 투여 요법에) 따라 투여에 적합한 단위 투약 양(또는 이들의 전체 분획)이다. 당업자는 특정한 대상체에 투여된 치료적 조성물 또는 화합물의 총량이 1명 이상의 주치의에 의해 결정되고 다중 투약 형태의 투여를 포함할 수 있다는 것을 인식한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "투여 요법"은 시간의 기간에 의해 전형적으로 분리된, 대상체에 개별적으로 투여되는(전형적으로 1개 초과) 단위 용량의 한 세트를 지칭한다. 일부 실시예에서, 주어진 치료 화합물(예를 들면, 본 발명의 화합물)은 하나 이상의 용량을 포함할 수 있는, 권장된 투여 요법을 갖는다. 일부 실시예에서, 투여 요법은 각각 동일한 길이의 시간 간격에 의해 분리된 복수의 투여량을 포함한다. 일부 실시예에서, 투여 요법은 복수의 투여량과 개별 투여량을 분리하는 적어도 두 개의 서로 다른 시간 간격을 포함한다. 일부 실시예에서, 투여 요법 내에서 모든 용량은 동일한 단위 용량 양이다. 일부 실시예에서, 투여 요법 내에서 상이한 용량은 상이한 양이다. 일부 실시예에서, 투여 요법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 상이한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가 용량을 포함한다. 일부 실시예에서, 투여 요법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 동일한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가 용량을 포함한다. 일부 실시예에서, 투여 요법은 관련한 집단에 걸쳐서 투여된 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있다(즉, 치료 투여 요법이다).

[0430] "치료 요법"은 관련한 집단에 걸쳐서 투여가 원하는 또는 유익한 치료 성과와 상관관계가 있는 투여 요법을 지칭한다.

[0431] 가장 넓은 의미에서 "치료"(또한 "치료하다" 또는 "치료하는")라는 용어는 특정 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징 또는 원인을 부분적 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 억제, 발병 지연, 중증도 감소 또는 발생률을 감소시키는 물질(예: 본 발명의 화합물)의 투여를 의미한다. 일부 실시예에서, 그러한 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체에, 또는 상기 질환, 장애 또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 대안으로 또는 추가로, 일부 실시예에서, 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태로 고통받는 것으로 진단된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태 발병의 증가된 위험과 통계적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체에 대한 것일 수 있다.

[0432] 용어 "치료 유효량"은, 치료 투여 요법에 따라 질환, 장애 또는 병태로 고통받거나 이에 취약한 집단에 투여된 때, 상기 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 충분한 양을 의미한다. 일부 실시예에서, 치료 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 또는 중증도를 감소시키거나 이의 발병을 지연시키는 양이다. 당업자는 용어 "치료 유효량"이 사실상 특정한 개체에서 달성되도록 성공적 치료를 요구하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 치료 유효량은 그러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여된 때 상당한 수의 대상체에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 그 양일 수 있다. 특정한 대상체가, 사실상, "치료 유효량"에 "치료불응성"일 수 있다는 것이 구체적으로 이해된다. 일부 실시예에서, 치료 유효량에 대한 언급은 하나 이상의 특이적 조직(예를 들면, 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향받는 조직) 또는 체액(예를 들면, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물,

소변)에서 측정된 양의 언급일 수 있다. 당업자는, 일부 실시예에서, 치료 유효량이 단일 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시예에서, 치료 유효량은, 예를 들어, 투여 요법의 부분으로서 복수의 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다.

[0433] 대상체의 치료로 사용을 위하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 약학적 또는 수의학적 조성물로 제형화될 수 있다. 치료될 대상체, 투여 방식 및 원하는 치료의 유형, 예를 들면, 예방, 예방법 또는 요법에 따라, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 이들 매개변수와 맞는 방식으로 제형화된다. 그러한 기법의 개요는 [*Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy*, *21st Edition*, Lippincott Williams & Wilkins,(2005); 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York]에서 찾아질 수 있고, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0434] 조성물은 종래 혼합, 과립화 또는 코팅 방법 각각에 따라 제조될 수 있고, 본 약학적 조성물은, 중량 또는 부피 기준으로, 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90% 또는 약 1% 내지 약 20%의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 조성물, 예컨대 약학적 조성물 총 중량의 1 내지 95 중량%에 달하는 양으로 존재할 수 있다.

[0435] 본 조성물은 관절내, 경구, 비경구(예: 정맥내, 근육내), 직장, 피부, 피하, 국소, 경피, 설하, 비강, 질, 방광내, 요도내, 척추강내, 경막외, 귀 또는 눈 투여에 적합한 투여 형태이거나, 주사, 흡입 또는 비강, 비뇨생식기, 생식기 또는 구강 점막에 직접 접촉하여 제공될 수 있다. 따라서, 약학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 현탁액, 유제, 용액, 하이드로젤을 포함하는 겔, 페이스트, 연고, 크림, 석고, 침투제, 삼투압 전달 장치, 좌약, 관장제, 주사제, 임플란트, 스프레이, 이온전달에 적합한 제제 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 조성물은 종래 약학적 관행에 따라 제형화될 수 있다.

[0436] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투여"는 대상체 또는 계통에 조성물(예를 들면, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물을 포함하는 제조물)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체(예를 들면, 인간)에 대한 투여는 임의의 적합한 경로에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 투여는 기관지(기관지 주입 포함), 협측, 장관, 피하, 동맥내, 피내, 위내, 골수내, 근육내, 비강, 복강내, 척추강내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관(기관내 주입 포함), 경피, 질 또는 유리체를 통한 투여일 수 있다.

[0437] 제형은 전신 투여 또는 국부 또는 국소 투여에 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 전신 제형은 주사(예를 들면, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위하여 설계된 것들을 포함하거나 경피, 경점막 또는 경구 투여를 위하여 제조될 수 있다. 제형은 일반적으로 희석제뿐만 아니라, 일부 경우에서, 보조제, 완충액, 방부제 및 기타 등을 포함할 것이다. 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 리포솜 조성물 또는 마이크로에멀젼으로도 투여될 수 있다.

[0438] 주사의 경우에, 제형은 액체 용액 또는 현탁액으로서 또는 주사에 앞서 액체내 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서 또는 유탁액으로서 종래 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 덱스트로스, 글리세롤 및 기타 등을 포함한다. 이러한 조성물은 또한 습윤제나 유화제, pH 완충제 등과 같은 무독성 보조 물질을 다량 함유할 수 있으며, 예를 들어 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트 등이 있다.

[0439] 약물의 지속적 방출을 위한 다양한 시스템도 고안되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,677를 참고한다.

[0440] 전신 투여는 상대적으로 비침습적 방법 예컨대 좌약의 사용, 경피 패치, 경점막 전달 및 비강내 투여를 또한 포함할 수 있다. 경구 투여는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염에 또한 적당하다. 적합한 형태는, 당업계에서 이해되는 바와 같이, 시럽, 캡슐 및 정제를 포함한다.

[0441] 본원에 기재된 각 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 해당 기술 분야에 알려진 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법의 제1 및 제2 작용제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 병용 요법의 다른 양식은 본원에 기재된다.

[0442] 개별적으로 또는 별도로 제형화된 제제는 키트로 함께 패키징될 수 있다. 비-제한 예는, 비제한적으로, 예를 들면, 2개 환제, 환제 및 분말, 바이알내 좌약 및 액체, 2개 국부 크림, 등을 함유하는 키트를 포함한다. 키트는 대상체에 단위 용량의 투여에 일조하는 선택적 구성요소, 예컨대 분말 형태를 재구성하기 위한 바이알, 주사를 위한 주사기, 맞춤화된 IV 전달 시스템, 흡입기, 등을 포함할 수 있다. 추가적으로, 단위 용량 키트는 조성물의 제조 및 투여를 위한 지침을 함유할 수 있다. 키트는 하나의 대상체를 위한 단일 용도 단위 용량,(일정한 용량에서 또는 요법이 진행함에 따라 개별 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 효력에서 다양할 수 있

는) 특정한 대상체에 대하여 여러 용도로서 제작될 수 있거나; 키트는 여러 대상체에 투여에 적합한 다중 용량을 함유할 수 있다("벌크 패키징"). 키트 구성요소는 카톤, 블리스터 팩, 병, 튜브 및 기타 등으로 조립될 수 있다.

[0443] 경구 사용을 위한 제형은 비-독성 약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물에서 활성 구성성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 충전제(예를 들면, 수크로스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 감자 전분을 포함하는 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화 및 붕해 제제(예를 들면, 미세결정성 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 포함하는 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 알기네이트, 또는 알긴산); 결합 제제(예를 들면, 수크로스, 글루코스, 소르비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 전호화 전분, 미세결정성 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 선택적으로 치환된 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글리콜); 및 윤활 제제, 활택제 및 항부착제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화된 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다. 기타 약학상 허용가능한 부형제는 착색제, 방향 제제, 가소제, 보습제, 완충 제제 및 기타 등일 수 있다.

[0444] 2개 이상의 화합물은 정제, 캡슐 또는 기타 비히클에서 함께 혼합될 수 있거나, 구획될 수 있다. 하나의 예에서, 제1 화합물은 정제의 내부에서 함유되고, 제2 화합물은 외부에 있고, 이로써 제2 화합물의 실질적 부문이 제1 화합물의 방출에 앞서 방출된다.

[0445] 경구 사용을 위한 제형은 저작가능한 정제로서, 또는 활성 구성성분이 불활성 고체 희석제(예를 들면, 감자 전분, 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린)와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 구성성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있다. 분말, 과립 및 펠렛은, 예를 들면, 혼합기, 유동층 기구 또는 분무 건조 장비를 이용하여 종래 방식으로 정제 및 캡슐에서 상기 언급된 구성성분을 이용하여 제조될 수 있다.

[0446] 용해 또는 확산-제어된 방출은 정제, 캡슐, 펠렛, 또는 화합물의 과립 제형의 적합하게 코팅시킴으로써, 또는 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 적합한 매트릭스에 편입시킴으로써 달성될 수 있다. 제어된 방출 코팅물은 상기 언급된 코팅 서브스턴스들 중 하나 이상 또는, 예를 들면, 셸락, 밀랍, 글리코왁스, 피마자 왁스, 카나우바 왁스, 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 에틸셀룰로스, 아크릴 수지, dl-폴리락트산, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 2-선택적으로 치환된 하이드록실메타크릴레이트, 메타크릴레이트 하이드로겔, 1,3 부틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 메타크릴레이트, 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 제어된 방출 매트릭스 제형에서, 매트릭스 물질은, 예를 들면, 수소화된 메틸셀룰로스, 카나우바 왁스 및 스테아릴 알코올, 카보폴 934, 실리콘, 글리세릴 트리스테아레이트, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 또는 할로겐화된 플루오로카본을 또한 포함할 수 있다.

[0447] 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염 및 본 발명의 조성물이 경구로 투여를 위하여 편입될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적당히 방향화된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용유 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭서 및 유사한 약학적 비히클을 가진 방향화된 유탁액을 포함한다.

[0448] 일반적으로, 인간에 투여된 경우, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염의 임의의 것의 경구 투약량은 화합물의 성질에 의존할 것이고, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 투약량은, 예를 들어, 1일에 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg, 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 1일에 약 5 mg 내지 약 500 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 또는 그안에서 유도가능한 임의의 범위일 수 있다. 일부 실시예에서, 경구 투여를 위한 1일 용량 범위는 예를 들어 단일 또는 분할 용량으로 인간 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg 범위 내에 있을 수 있다. 다른 한편으로는, 일부 경우에, 이러한 한도를 벗어나는 투약량을 사용해야 할 수도 있다.

[0449] 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 항증식성 활성을 갖는 추가의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 투여 방식에 따라, 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 손쉬운 전달을 허용하기에 적합한 조성물로 제형화될 것이다. 병용 요법의 각 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 당업계에서 알려지는 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법의 제1 및 제2 제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 제1 및 제2 제제는 제제의 동시 또는 거의 동시 투여를 위하여 함께 제형화된다.

[0450] 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물이 제형화될 수 있고 병용 요법에서 이용될 수 있다는 것, 즉, 화합물 및 약학적 조성물이 하나 이상의 기타 원하는 치료학 또는 의학적 절차로 제형화될 수 있거나 이와 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 조합 용법에서 이용하기 위한 요법(치료학 또는 절차)의 특정한 조합은 원하는 치료학 또는 절차의 달성되고자 하는 원하는 치료적 효과와의 양립성을 고려할 것이다. 이용된 요법이 동일한 장애에 대하여 원하는 효과를 달성할 수 있다는 것, 또는 이들이 상이한 효과(예를 들면, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다.

[0451] 병용 요법에서 각 약물의 투여는, 본원에 기재된 경우에, 독립적으로, 1일 내지 1년 동안 날마다 1 내지 4회일 수 있고, 심지어 대상체의 평생 동안일 수 있다. 만성, 장기 투여가 지시될 수 있다.

[0452] *사용 방법*

[0453] 일부 실시예에서, 본 발명은 Ras 돌연변이체로 인한 이상 Ras 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료 방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0454] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시예에서, 암은 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 소-세포 폐암, 췌장암, 충수암, 흑색종, 급성 골수양 백혈병, 소장암, 팽대부암, 생식 세포암, 자궁경부암, 미지 1차 기원의 암, 자궁내막암, 식도위암, GI 신경내분비암, 난소암, 성삭 기질 종양 암, 간담도암, 또는 방광암이다. 일부 실시예에서, 암은 충수, 자궁내막 또는 흑색종이다. 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.

[0455] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물 및 본원에 제공된 방법은 종양 예컨대 폐, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종, 등을 포함하는 매우 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 더욱 특히, 화합물 또는 이의 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물 및 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암은, 비제한적으로, 종양 유형 예컨대 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선 및 갑상선 암종 및 육종을 포함한다. 기타 암은, 예를 들어,

[0456] 심장, 예를 들어, 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종;

[0457] 폐, 예를 들어, 기관지형성 암종(평평 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종;

[0458] 위장, 예를 들어, 식도(평평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관샘암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종);

[0459] 비뇨생식기관, 예를 들어, 신장(선암종, 윌름스 종양(신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(평평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정액종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종);

[0460] 간, 예를 들어, 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종;

[0461] 담도, 예를 들어, 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종;

[0462] 골, 예를 들어, 골형성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종(골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골양 골종 및 거대 세포 종양;

[0463] 신경계, 예를 들어, 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 기형 골염), 뇌막(수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 배아세포종(송과체종)), 다형 교모세포종, 희소돌기신경교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양, 척수 신경섬유종, 제1형 신경섬유종증, 수막종, 신경교종, 육종);

[0464] 부인과, 예를 들어, 자궁(자궁내막 암종, 자궁 암종, 자궁 체부 자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 종양

전 자궁경부 이형성증), 난소(난소 암종(장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종), 과립막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 생식이상종, 악성 기형종), 외음부(평평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 평평 세포 암종, 보트로이드 육종(난관 횡문근육종), 나팔관(암종);

[0465] 혈액학적, 예를 들어, 혈액(골수양 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환(예를 들면, 골수섬유증 및 골수증식성 신생물), 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종(악성 림프종);

[0466] 피부, 예를 들어, 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 평평 세포 암종, 카포시 육종, 두더지 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신, 예를 들어, 신경모세포종을 포함한다.

[0467] 일부 실시예에서, Ras 단백질은 야생형이다.(Ras^{WT}). 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 Ras^{WT}(예를 들면, $K\text{-}Ras^{WT}$, $H\text{-}Ras^{WT}$ 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$)를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 실시예에서, Ras 단백질은 Ras 증폭(예를 들면, $K\text{-}Ras^{amp}$)이다. 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 Ras amp($K\text{-}Ras^{amp}$, $H\text{-}Ras^{amp}$ 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$)를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 실시예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 본원에 기재된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 돌연변이는,

[0468] (a) 하기 K-Ras 돌연변이체: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V 및 이들의 조합;

[0469] (b) 하기 H-Ras 돌연변이체: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R 및 이들의 조합; 및

[0470] (c) 하기 N-Ras 돌연변이체: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T 및 이들의 조합; 또는 전술한 것 중 임의의 것의 조합에서 선택된다. 일부 실시예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어진 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어진 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 적어도 2개 포함한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 둘 이상의 Ras 돌연변이체를 억제한다. 예를 들면, 화합물은 K-Ras G12D 및 K-Ras G12C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12V 및 K-Ras G12C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12C 및 K-Ras G13C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12D 및 K-Ras G12V 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12V 및 K-Ras G12S 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 돌연변이는 K-Ras, N-Ras 또는 H-Ras의 G12A, G12C, G12D, G12E, G12F, G12H, G12I, G12K, G12L, G12M, G12N, G12P, G12Q, G12R, G12S, G12T, G12V, G12W 및 G12Y 또는 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 실시예에서, 돌연변이는 K-Ras, N-Ras 또는 H-Ras의 G12H, G12I, G12K, G12M, G12N, G12P, G12Q, G12T, G12W 및 G12Y 또는 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 실시예에서, 화합물은 야생형 K-Ras, 야생형 H-Ras 또는 야생형 N-Ras를 억제하고, 선택적으로 본원에 기재된 돌연변이를 함유하는 돌연변이된 Ras 단백질을 추가로 억제한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소세포 폐암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 대장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras G12D를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소세포 폐암이고 Ras 단백질은 $K\text{-}Ras^{amp}$이다.

[0471] 추가로, 일부 실시예에서, 암은 G12C, G12D, G13C, G12V, G13D, G12R, G12S, Q61H, Q61K 및 Q61L로 이루어진 군으로부터 선택된 K-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 G12C, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P 및 Q61R로 이루어진 군으로부터 선택된 N-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 Q61H 및 Q61L로 이루어진 군으로부터 선택된 H-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어진 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어진 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 적어도 2개 포함한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 둘 이상의 Ras 돌연변이체를 억제한다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12C 및 K-Ras G13C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 N-Ras G12C 및 K-Ras G12C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12C 및 K-Ras G12D 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-Ras G12V 및 K-Ras G12C 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 화합물은 K-

Ras G12V 및 K-Ras G12S 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가 Ras 돌연변이 외에도 Ras^{WT}를 억제한다(예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ 및 K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V; K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ alc H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R; 또는 K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ 및 N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T). 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가 Ras 돌연변이 외에도 Ras^{amp}를 억제한다(예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V; K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R; 또는 K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T).

[0472] Ras 돌연변이를 검출하는 방법은 당해 기술 분야에 알려져 있다. 이러한 수단에는 직접 시퀀싱 및 고감도 진단 검사(CE-IVD 마크 포함)의 활용이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 예를 들어, Domagala 등, Pol J Pathol 3: 145-164(2012)에 기술되어 있으며, 본 명세서에 참조로 전체적으로 포함되며, 여기에는 TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; 및 TheraScreen Pyro가 포함된다. 또한, 예를 들면, WO 2020/106640, 참고.

[0473] 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C, K-Ras G12V 또는 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 대장암이고, Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C, K-Ras G12V 또는 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D 또는 K-Ras G12V를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras G12D를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 흑색종이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras Q61R 또는 N-Ras Q61K를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소세포 폐암이고 Ras 단백질은 $K\text{-}Ras^{amp}$이다. 앞서 명시되지 않은 경우, 화합물은 Ras^{WT}(예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$) 또는Ras^{amp}(예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$)도 억제할 수 있다.

[0474] 일부 실시예에서, 암은 Ras 돌연변이 및 $STK11^{LOF}$, KEAP1, EPHA5 또는 NF1 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이, $STK11^{LOF}$ 돌연변이 및 KEAP1 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이 및 $STK11^{LOF}$ 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이 및 $STK11^{LOF}$ 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 K-Ras G13C Ras 돌연변이 및 $STK11^{LOF}$, KEAP1, EPHA5 또는 NF1 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12D 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12V 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 대장암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 췌장암이고 K-Ras G12D 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 췌장암이고 K-Ras G12V 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 자궁내막암이며 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 실시예에서, 암은 위암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 상술한 임의의 것에서, 화합물은 $Ras^{WT(}$예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$) 또는Ras^{amp}(예: K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$)도 억제할 수 있다.

[0475] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 화합물 또는 이의 약학상 허용가능한 염은 세포에서 하나 초과의 Ras 단백질 유형을 억제할 수 있다. RAF-Ras 결합의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학상 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 세포는 암 세포일

수 있다. 암 세포는 본원에 기재된 암들 중 임의의 유형일 수 있다. 세포는 생체내 또는 시험관내일 수 있다.

[0476] **병용 요법**

[0477] 본 발명의 방법은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 요법(예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제)과 조합하여 사용된 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 추가 요법(예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제) 중 하나 이상의 투약량은 단독으로 투여된 때 표준 투약량으로부터 감소될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 실증적으로 결정될 수 있거나 등각선 분석(예를 들면, Black 등, *Neurology* 65:S3-S6(2005))에 의해 추론될 수 있다.

[0478] 본 발명의 화합물은 상기 추가 요법들 중 하나 이상 전에, 후에, 또는 동시에 투여될 수 있다. 조합된 경우, 본 발명의 화합물의 투약량 및 하나 이상의 추가 요법(예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제)의 투약량은 치료적 효과(예를 들면, 상승작용적 또는 부가 치료적 효과)를 제공한다. 본 발명의 화합물과 항암제와 같은 추가 요법은 단일 약학 조성물과 같이 함께 투여될 수 있고, 또는 별도로 투여되는 경우 동시에 또는 순차적으로 이루어질 수 있다. 그러한 순차적 투여는 시간상 가깝거나 멀 수 있다.

[0479] 일부 실시예에서, 추가 요법은 부작용 제한 제제(예를 들면, 치료의 부작용 발생 또는 중증도를 약화시키기 위한 제제)의 투여이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 메스꺼움을 치료하는 치료제와 결합하여 또한 사용될 수 있다. 메스꺼움을 치료하는 데 사용될 수 있는 제제의 예는 드로나비놀, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 온단세트론 및 프로클로르페라진, 또는 이들의 약학상 허용가능한 염을 포함한다.

[0480] 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 비-약물 치료(예를 들면, 수술 또는 방사선 요법)를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 치료제(예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 비-약물 치료(예를 들면, 수술 또는 방사선 요법) 및 치료제(예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 다른 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 2개 치료제를 포함한다. 더욱 다른 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 3개 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 4개 이상 치료제를 포함한다.

[0481] 이 병용 요법 섹션에서, 명시적으로 언급되었는지에 관계없이, 모든 참고문헌은 기재된 제제, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체에 대해 참조로 포함된다.

[0482] *비-약물 요법*

[0483] 비-약물 치료의 예는, 비제한적으로, 방사선 요법, 냉동요법, 온열요법, 수술(예를 들면, 종양 조직의 외과적 절제) 및 T 세포 입양 전이(ACT) 요법을 포함한다.

[0484] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 보조제 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 수술에 앞서 네오-보조제 요법으로서 사용될 수 있다.

[0485] 방사선 요법은 대상체(예를 들면, 포유동물(예를 들면, 인간))에서 초증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는데 또는 비정상 세포 성장을 억제시키는 데 사용될 수 있다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기법은 당업계에서 알려져 있다. 방사선 요법은, 제한 없이, 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구 또는 임시 간질 브라키 요법을 포함하는 몇몇 방법들 중 하나, 또는 방법들의 조합을 통해서 투여될 수 있다. 용어 "브라키 요법"은, 본원에 사용된 경우에, 종양 또는 기타 증식성 조직 질환 부위에서 또는 근처에서 신체에 삽입된 공간적으로 국한된 방사성 물질에 의해 전달된 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는, 제한 없이, 방사성 동위원소(예를 들면, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 및 Lu의 방사성 동위원소)에 노출을 포함하기 위한 것이다. 본 발명의 세포 컨디셔너로서 사용에 적합한 방사선원은 양쪽 고체 및 액체를 포함한다. 비-제한 예의 방식으로써, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 고체원으로서 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체원으로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 선, 또는 기타 치료적 광선을 방출하는 기타 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들면, I-125 또는 I-131의 용액으로 만들어진 유체일 수 있거나, 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, 또는 Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 이용하여 생산될 수 있다. 더욱이, 방사성 핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소 구체로 구현될 수 있다.

[0486] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 상기 세포의 성장 억제 또는 사멸의 목적을 위하여 방사선

을 이용한 치료에 더욱 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로, 그 양이 방사선을 이용한 치료에 비정상 세포를 감작시키는 데 효과적인, 본 발명의 화합물의 양을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 방사선을 이용한 치료에 포유동물에서의 비정상 세포를 감작시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법에서 화합물의 양은 본원에 기재된 상기 화합물의 유효량을 확정하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법 후 보조제 요법으로서 또는 방사선 요법에 앞서 네오-보조제 요법으로서 사용될 수 있다.

[0487] 일부 실시예에서, 비-약물 치료는 T 세포 입양 전이(ACT) 요법이다. 일부 실시예에서, T 세포는 활성화된 T 세포이다. T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현시키기 위해 변형될 수 있다. CAR 변형된 T(CAR-T) 세포는 당업계에서 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, CAR-T 세포는 T 세포에 CAR을 인코딩하는 적합한 발현 벡터를 도입함으로써 생성될 수 있다. T 세포의 확장 및 유전적 변형에 앞서, T 세포의 공급원은 대상체로부터 수득된다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염의 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 실시예에서, 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 바람직한 단백질(예를 들면, CAR)을 발현시키기 위해 T 세포의 유전적 변형 이전 또는 이후든, T 세포는, 예를 들어, 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 및 6,867,041에 기재된 경우에 방법을 일반적으로 이용하여 활성화 및 확장될 수 있다.

[0488] *치료제*

[0489] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 화합물일 수 있다.

[0490] 예를 들어, 치료제는 스테로이드일 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 스테로이드를 포함한다. 적합한 스테로이드는, 비제한적으로, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코톨론, 디푸프레드네이트, 에녹솔론, 플루자코르트, 피우클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드 및 이들의 염 또는 유도체를 포함할 수 있다

[0491] 본 발명의 화합물과 병용 요법에서 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 하기 특허: 미국 특허 번호 6,258,812, 6,630,500, 6,515,004, 6,713,485, 5,521,184, 5,770,599, 5,747,498, 5,990,141, 6,235,764 및 8,623,885 및 국제 특허 출원 WO01/37820, WO01/32651, WO02/68406, WO02/66470, WO02/55501, WO04/05279, WO04/07481, WO04/07458, WO04/09784, WO02/59110, WO99/45009, WO00/59509, WO99/61422, WO00/12089 및 WO00/02871에 기재된 화합물을 포함한다.

[0492] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 생물제(예를 들면, 사이토카인(예를 들면, 인터페론 또는 인터류킨 예컨대 IL-2))일 수 있다. 일부 실시예에서, 생물제는 표적을 효능화시켜 항-암 반응을 자극하거나 암에 중요한 항원을 길항시키는 면역글로불린-기반된 생물제, 예를 들면, 단클론성 항체(예를 들면, 인간화된 항체, 완전히 인간 항체, Fc 융합 단백질, 또는 이들의 기능적 단편)이다. 항체-약물 접합체가 또한 포함된다

[0493] 치료제는 T-세포 관문 억제제일 수 있다. 일 실시예에서, 관문 억제제는 억제성 항체(예를 들면, 단일특이적 항체 예컨대 단클론성 항체)이다. 항체는, 예를 들면, 인간화된 또는 완전히 인간일 수 있다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 융합 단백질, 예를 들면, Fc-수용체 융합 단백질이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 관문 단백질과 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 관문 단백질의 리간드와 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 CTLA-4(예를 들면, 항-CTLA-4 항체 또는 융합 단백질)의 억제제(예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 PD-1의 억제제 또는 길항제(예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 PD-L1의 억제제 또는 길항제(예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 PD-L2(예를 들면, PD-L2/Ig 융합 단백질)의 억제제 또는 길항제(예를 들면, 억제성 항체 또는 Fc 융합 또는 소

분자 억제제)이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 이들의 조합의 억제제 또는 길항제(예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001(NVS), REGN2810(Sanofi/Regeneron), PD-L1 항체 *예컨대*, 예를 들면, 아벨루맙, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 피딜리주맙, JNJ-63723283(JNJ), BGB-A317(BeiGene & Celgene), 또는, 제한 없이, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, AMP224, AMP514/ MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, 릴리루맙, IPH2101, 1-7F9 및 KW-6002를 포함하는, Preusser, M. 등.(2015) Nat. Rev. Neurol.에 개시된 관문 억제제이다.

[0494] 치료제는 항-TIGIT 항체, 예컨대 MBSA43, BMS-986207, MK-7684, COM902, AB154, MTIG7192A 또는 OMP-313M32(에티길리맙)일 수 있다.

[0495] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상을 치료하는 제제(예를 들면, 세포독성 제제, 비-펩타이드 소 분자, 또는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 유용한 기타 화합물, 집합적으로, "항암제")일 수 있다. 항암제는, 예를 들면, 화학치료제 또는 표적화된 요법 제제일 수 있다.

[0496] 항암제는 유사분열 억제제, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 알킬화 제제, 대사 억제제, 엽산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 복합체, 안트라센디온 치환된 요소, 메틸 하이드라진 유도체, 부신피질 억압제, 부신피질 스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐 및 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 추가 항암제는 류코보린(LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 2개 이상의 항암제를 포함한다. 2개 이상의 항암제는 조합으로 투여되도록 또는 별도로 투여되도록 칵테일에서 사용될 수 있다. 조합 항암제의 적합한 투여 요법은 당업계에서 알려지고, 예를 들어, Saltz 등, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a(1999) 및 Douillard 등, *Lancet* 355(9209):1041-1047(2000)에 기재된다.

[0497] 항암제의 기타 비-제한 예는 Gleevec®(이마티닙 메실레이트); Kyprolis®(카르필조밉); Velcade®(보르테조밉); Casodex(비칼루타미드); Iressa®(제피티닙); 알킬화 제제 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 그리고 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에티일렌티오포스포르아미드 및 트리메틸롤로멜라민을 포함하는 메틸아멜라민; 아세토게닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인 A; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네디인 항생제(예를 들면, 칼리케아미신, 예컨대 칼리케아미신 감마1 및 칼리케아미신 오메가1(예를 들면, *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186(1994) 참고); 다이네미신 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 발색단백질 에네디인 항생물질 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조- 5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 데옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항- 부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐루라

실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론 예컨대 에포틸론 B; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체(JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 예컨대 T- 2 톡신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, Taxol®(파클리탁셀), Abraxane®(파클리탁셀의 크로모포-없는, 알부민-조작된 나노입자 제형) 및 Taxotere®(독세탁셀); 클로란부실; 타목시펜(Nolvadex™); 랄록시펜; 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸; 4-하이드록시타목시펜; 트리옥시펜; 케옥시펜; LY 117018; 오나프리스톤; 토레미펜(Fareston®); 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 고세렐린; 클로람부실; Gemzar® 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 백금 배위 복합체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine®(비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 이리노테칸(예를 들면, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈(예를 들면, Xeloda®); 및 상기 중 임의의 것의 약학상 허용가능한 염을 포함한다.

[0498] 항암제의 추가의 비-제한 예는 트라스투주맙(Herceptin®), 베바시주맙(Avastin®), 세툭시맙(Erbitux®), 리툭시맙(Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, 아비신, 아바고보맙, 아크리딘 카복사미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카르바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항종양제(예를 들면, 세포-주기 비특이적 항신생물성 제제 및 본원에 기재된 기타 항신생물제), 항종양원성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 술폭시민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에리불린, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 용법, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0499] 항암제의 추가 비-제한 예는 자연 산물 예컨대 빈카 알칼로이드(예를 들면, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈), 에피디포도필로톡신(예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드), 항생제(예를 들면, 닥티노마이신(악티노마이신 D), 다우노루비신 및 이다루비신), 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신), 미토마이신, 효소(예를 들면, L-아스파라긴을 전신적으로 대사하고 그들의 자체 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않는 세포를 박탈하는 L-아스파라기나아제), 항혈소판 제제, 항증식성/항유사분열성 알킬화 제제 예컨대 질소 머스타드(예를 들면, 메클로레타민, 사이클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란 및 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들면, 헥사메틸멜라아민 및 티오테파), CDK 억제제(예를 들면, CDK4/6 억제제 예컨대 아베마시클립, 리보시클립, 팔보시클립; 셀리시클립, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, 디나시클립, P27-00, AT-7519, RGB286638 및 SCH727965), 알킬 술포네이트(예를 들면, 부술판), 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴(BCNU) 및 유사체 및 스트렙토조신), 트라젠-다카르바지닌(DTIC), 항증식성/항유사분열 항대사물질 예컨대 엽산 유사체, 피리미딘 유사체(예를 들면, 플루오로우라실, 플록수리딘 및 사이타라빈), 퓨린 유사체 및 관련된 억제제(예를 들면, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신), 아로마타제 억제제(예를 들면, 아나스트로졸, 엑세메스탄 및 레트로졸) 및 백금 배위 복합체(예를 들면, 시스플라틴 및 카보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제(예를 들면, 트리코스타틴, 나트륨 부티레이트, 아피시단, 수베로일 아닐리드 하이드로암산, 보리노스타트, 벨리노스타트, LBH 589, 로미뎁신, ACY-1215 및 파노비노스타트), mTOR 억제제(예를 들면, 비스투저팁, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스 및 시롤리무스), KSP(Eg5) 억제제(예를 들면, Array 520), DNA 결합 제제(예를 들면, Zalypsis®), PI3K 억제제 예컨대 PI3K 델타 억제제(예를 들면, GS-1101 및 TGR-1202), PI3K 델타 및 감마 억제제(예를 들면, CAL-130), 코판리십, 알펠리십 및 이델랄리십; 다중-키나제 억제제(예를 들면, TG02 및 소라페닙), 호르몬(예를 들면, 에스트로겐) 및 호르몬 효능제 예컨대 황체형성호르몬 방출 호르몬(LHRH) 효능제(예를 들면, 고세렐린, 류프롤리드 및 트립토렐린), BAFF-중화 항체(예를 들면, LY2127399), IKK 억제제, p38MAPK 억

제제, 항-IL-6(예를 들면, CNT0328), 텔로머라제 억제제(예를 들면, GRN 163L), 오로라 키나제 억제제(예를 들면, MLN8237), 세포 표면 단클론성 항체(예를 들면, 항-CD38(HUMAX-CD38), 항-CSI(예를 들면, 엘로투주맙), HSP90 억제제(예를 들면, 17 AAG 및 KOS 953), P13K / Akt 억제제(예를 들면, 페리포신), Akt 억제제(예를 들면, GSK-2141795), PKC 억제제(예를 들면, 엔자스타우린), FTI(예를 들면, Zarnestra™), 항-CD138(예를 들면, BT062), Torc1/2 특이적 키나제 억제제(예를 들면, INK128), ER/UPR 표적화 제제(예를 들면, MKC-3946), cFMS 억제제(예를 들면, ARRY-382), JAK1/2 억제제(예를 들면, CYT387), PARP 억제제(예를 들면, 올라파립 및 벨리파립(ABT-888)) 및 BCL-2 길항제를 포함한다.

[0500] 일부 실시예에서, 항암제는 메클로레타민, 캄프토테신, 이포스파미드, 타목시펜, 랄록시펜, 젬시타빈, Navelbine®, 소라페닙, 또는 상술의 임의의 유사체 또는 유도체 변이체로부터 선택된다.

[0501] 일부 실시예에서, 항암제는 HER2 억제제이다. HER2 억제제의 비-제한 예는 단클론성 항체 예컨대 트라스투주맙(Herceptin®) 및 퍼투주맙(Perjeta®); 소 분자 티로신 키나제 억제제 예컨대 제피티닙(Iressa®), 에를로티닙(Tarceva®), 필리티닙, CP-654577, CP-724714, 카네르티닙(CI 1033), HKI-272, 라파티닙(GW-572016; Tykerb®), PKI-166, AEE788, BMS-599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543 및 JNJ-26483327을 포함한다.

[0502] 일부 실시예에서, 항암제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제의 비-제한 예는 세리티닙, TAE-684(NVP-TAE694), PF02341066(크리조티닙 또는 1066), 알렉티닙; 브리가티닙; 엔트렉티닙; 엔사르티닙(X-396); 로를라티닙; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005 및 AP26113을 포함한다. ALK 키나제 억제제의 추가의 예는 WO 05016894의 실시예 3 내지 39에 기재되어 있다.

[0503] 일부 실시예에서, 항암제는 수용체 티로신 키나제(RTK)/성장 인자 수용체의 하류 구성원의 억제제(예를 들어, SHP2 억제제(예를 들어, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, ERAS-601, SH3809, PF-07284892, 또는 BBP-398, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체), SOS1 억제제(예를 들어, BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293 또는 RMC-5845, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체)), Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, 또는 mTOR 억제제(예를 들어, mTORC1 억제제 또는 mTORC2 억제제)이다. 일부 실시예에서, 항암제는 JAB-3312이다.

[0504] 일부 실시예에서, 항암제는 SOS1 억제제이다. 일부 실시예에서, SOS1 억제제는 WO 2021173524, WO 2021130731, WO 2021127429, WO 2021092115, WO 2021105960, WO 2021074227, WO 2020180768, WO 2020180770, WO 2020173935, WO 2020146470, WO 2019201848, WO 2019122129, WO 2018172250 및 WO 2018115380에 개시된 것, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0505] 일부 실시예에서, 항암제는 추가의 Ras 억제제 또는 Ras 백신, 또는 Ras의 종양원성 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키도록 고안된 또 다른 치료적 양상이다. 일부 실시예에서, 항암제는 추가 Ras 억제제이다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 활성 상태 또는 GTP 결합 상태의 Ras를 표적으로 한다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 활성 상태 또는 GDP 결합 상태의 Ras를 표적으로 한다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 K-Ras G12C 억제제, 예컨대 AMG 510(소토라십), MRTX1257, MRTX849(아다그라십), JNJ-74699157, LY3499446, ARS-1620, ARS-853, BPI-421286, LY3537982, JDQ443, JAB-3312, JAB-21000, JAB-21822, ERAS-3490, BI 1823911, D-1553, D3S-001, HBI-2438, HS-10370, MK-1084, YL-15293, GFH925(IBI351), RMC-6291 또는 GDC-6036, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체 같은 것이다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 MRTX1133, MRTX282, JAB-22000, ERAS-4, HRS-4642, BI-2852, ASP3082, TH-Z827, TH-7835 또는 KD-8과 같은 K-Ras G12D 억제제이거나, 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 K-Ras G12V 억제제, 예컨대 JAB-23000, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, KRAS(OFF) 억제제는 pan-RAS(OFF) 억제제이다. 특정 실시예에서, pan-RAS(OFF) 억제제는 JAB-23400이다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 RMC-6236, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, Ras 억제제는 본원에 참조로 전체적으로 포함된 다음에 개시된 Ras(ON) 억제제, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체로부터 선택된다. WO 2023060253, WO 2022/060836, WO 2022/235864, WO 2022/235/870, WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 및 WO 2020132597. 본 발명의 Ras 억제제와 조합될 수 있는 Ras 억제제의 다른 예는 하기에 제공되며 그 전문이 참조

로 본원에 포함된다: WO 2023287896, WO 2023287730, WO 2023284881, WO 2023284730, WO 2023284537, WO 2023283933, WO 2023283213, WO 2023280280, WO 2023280136, WO 2023280026, WO 2023278600, WO 2023274383, WO 2023327324, WO 2023040989, WO 2023039240, WO 2023039020, WO 2023036282, WO 2023034290, WO 2023030517, WO 2023030495, WO 2023030385, WO 2023025116, WO 2023020523, WO 2023020521, WO 2023020519, WO 2023020518, WO 2023020347, WO 2023018812, WO 2023018810, WO 2023018809, WO 2023018699, WO 2023014979, WO 2023014006, WO 2023004102, WO 2023003417, WO 2023001141, WO 2023001123, WO 2022271658, WO 2022269508, WO 2022266167, WO 2022266069, WO 2022266015, WO 2022265974, WO 2022261154, WO 2022261154, WO 2022251576, WO 2022251296, WO 2022237815, WO 2022232332, WO 2022232331, WO 2022232320, WO 2022232318, WO 2022223037, WO 2022221739, WO 2022221528, WO 2022221386, WO 2022216762(예: 화합물 44 또는 화합물 66a), WO 2022192794, WO 2022192790, WO 2022188729, WO 2022187411, WO 2022184178, WO 2022173870, WO 2022173678, WO 2022135346, WO 2022133731, WO 2022133038, WO 2022133345, WO 2022132200, WO 2022119748, WO 2022109485, WO 2022109487, WO 2022066805, WO 2022002102, WO 2022002018, WO 2021259331, WO 2021257828, WO 2021252339, WO 2021248095, WO 2021248090, WO 2021248083, WO 2021248082, WO 2021248079, WO 2021248055, WO 2021245051, WO 2021244603, WO 2021239058, WO 2021231526, WO 2021228161, WO 2021219090, WO 2021219090, WO 2021219072, WO 2021218939, WO 2021217019, WO 2021216770, WO 2021215545, WO 2021215544, WO 2021211864, WO 2021190467, WO 2021185233, WO 2021180181, WO 2021175199, WO 2021173923, WO 2021169990, WO 2021169963, WO 2021168193, WO 2021158071, WO 2021155716, WO 2021152149, WO 2021150613, WO 2021147967, WO 2021147965, WO 2021143693, WO 2021142252, WO 2021141628, WO 2021139748, WO 2021139678, WO 2021129824, WO 2021129820, WO 2021127404, WO 2021126816, WO 2021126799, WO 2021124222, WO 2021121371, WO 2021121367, WO 2021121330, WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO 2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659, 및 WO 2013155223, 또는 이들의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체.

[0506] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료제는 MAP 키나제(MAPK) 경로의 억제제(또는 "MAPK 억제제")이다. MAPK 억제제는, 비제한적으로, Cancers(Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 MAPK 억제제를 포함한다. 예를 들어, MAPK 억제제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, LErafAON(NeoPharm), ISIS 5132; 베무라페닙, 피마세르팁, TAK733, RO4987655(CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 레파메티닙(RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766(Roche, PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)에 기재됨); 및 GSK1120212(또는 JTP-74057, Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000에 기재됨) 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. MAPK 억제제는 PLX8394, LXH254, GDC-5573, 또는 LY3009120일 수 있다.

[0507] 일부 실시예에서, 항암제는 RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 또는 PI3K-AKT 신호전달 경로의 붕괴제 또는 억제제이다. PI3K/AKT 억제제는, 비제한적으로, Cancers(Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 PI3K/AKT 억제제를 포함한다. 예를 들어, PI3K/AKT 억제제는 NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0508] 일부 실시예에서, 항암제는 PD-1 또는 PD-L1 길항제이다.

[0509] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 ALK 억제제, HER2 억제제, EGFR 억제제, IGF-1R 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, TOR 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, 프로테아솜 억제제 및 면역 요법을 포함한다. 일부 실시예에서, 치료제는 pan-RTK 억제제, 예컨대 아파티닙일 수 있다.

[0510] IGF-1R 억제제는 린시티닙, 또는 이의 약학상 허용가능한 염을 포함한다.

[0511] EGFR 억제제는, 비제한적으로, 소분자 길항제, 항체 억제제, 또는 특이적 안티센스 뉴클레오타이드 또는 siRNA를 포함한다. EGFR의 유용한 항체 억제제는 세툭시맙(Erbitux®), 파니투무맙(Vectibix®), 잘루투무맙, 니모투

주맙 및 마투주맙을 포함한다. 추가 항체-기반된 EGFR 억제제는 이의 자연 리간드에 의해 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단시킬 수 있는 임의의 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체-기반된 EGFR 억제제의 비-제한 예는 Modjtahedi 등, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto 등, Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein 등, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang 등, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; 및 Yang 등, Cancer Res.1999, 59:1236-1243에 기재된 것들을 포함한다. EGFR 억제제는 단클론성 항체 Mab E7.6.3(Yang, 1999 상동), 또는 Mab C225(ATCC Accession No. HB-8508), 또는 이들의 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항체 단편일 수 있다.

[0512] EGFR의 소 분자 길항제는 제피티닙(Iressa®), 에를로티닙(Tarceva®) 및 및 라파티닙(TykerB®)을 포함한다. 예를 들면, Yan 등, Pharmacogenetics 및 Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; 및 Paez 등, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500, 참고. 일부 실시예에서, EGFR 억제제는 오시머티닙(Tagrisso®)이다. 소 분자 EGFR 억제제의 추가 비-제한 예는 하기 특허 공보에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것 및 상기 EGFR 억제제의 모든 약학상 허용가능한 염을 포함한다: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; 미국 특허 번호 5,747,498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; 미국 특허 번호 5,789,427; 미국 특허 번호 5,650,415; 미국 특허 번호 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; 및 WO92/20642. 소분자 EGFR 억제제의 추가 비-제한 예는 Traxler 등, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것을 포함한다. 일부 실시예에서, EGFR 억제제는 ERBB 억제제이다. 인간에서, ERBB 패밀리는 HER1(EGFR, ERBB1), HER2(NEU, ERBB2), HER3(ERBB3) 및 HER(ERBB4)을 함유한다.

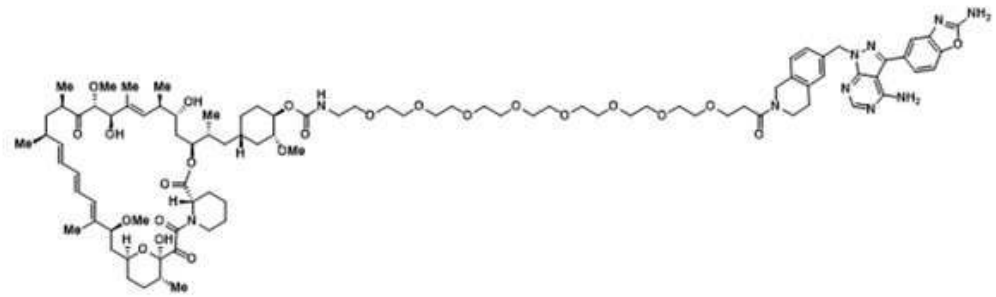
[0513] MEK 억제제는, 비제한적으로, 피마세르팁, 셀루메티닙, 코비메티닙(Cotellic®), 트라메티닙(Mekinist®) 및 비니메티닙(Mektovi®)을 포함한다. 일부 실시예에서, MEK 억제제는 D67N; P124L; P124S; 및 L177V로부터 선택된 부류 I MEK1 돌연변이인 MEK 돌연변이를 표적화한다. 일부 실시예에서, MEK 돌연변이는 △E51-Q58; △F53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N으로부터 선택된 부류 II MEK1 돌연변이이다.

[0514] PI3K 억제제는, 비제한적으로, 보르트만닌; WO06/044453에 기재된 17-하이드록시보르트만닌 유사체;(픽틸리십 또는 GDC-0941로서 또한 알려지고 WO09/036082 및 WO09/055730에 기재된) 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린;(BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로서 또한 알려지고, WO06/122806에 기재된) 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오니트릴;(WO08/070740에 기재된)(S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온; LY294002(2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온(Axon Medchem으로부터 이용가능); PI 103 하이드로클로라이드(3-[4-(4-모르폴리닐피리도-[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일] 페놀 하이드로클로라이드(Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 75(2-메틸-5-니트로-2-[(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌]-1-메틸하이드라지드-벤젠설폰산, 모노하이드로클로라이드)(Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 90(N-(7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-니코틴아미드(Axon Medchem으로부터 이용가능); AS-252424(5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온(Axon Medchem으로부터 이용가능); TGX-221(7-메틸-2-(4-모르폴리닐)-9-[1-(페닐아미노)에틸]-4H-피리도-[1,2-a]피리르니딘-4-온(Axon Medchem으로부터 이용가능); XL-765; 및 XL-147을 포함한다. 기타 PI3K 억제제는 데메톡시비리딘, 페리포신, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 및 AEZS-136을 포함한다.

[0515] AKT 억제제는, 비제한적으로, Akt-1-1(Aktl 억제시킴)(Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2(Akl 및 2 억제시킴)(Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome(예를 들면, Jin 등, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12); 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물(예를 들면, WO 05/011700); 인돌-3-카르비놀 및 이의 유도체(예를 들면, 미국 특허 번호 6,656,963; Sarkar 및 Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); 페리포신(예를 들면, Akt 막 국소화 방해; Dasmahapatra 등. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); 포스파티딜이노시톨 에테르 지질 유사체(예를 들면, Gills 및 Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); 및 트리시리빈(TCN 또는 API-2 또는 NCI 식별자: NSC 154020; Yang

등, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)을 포함한다.

[0516] mTOR 억제제는, 비제한적으로, ATP-경쟁적 mTORC1/mTORC2 억제제, 예를 들면, PI-103, PP242, PP30; Torin 1; FKBP12 향상제; 4H-1-벤조피란-4-온 유도체; 및 템시롤리무스(Torisel®); 에베롤리무스(Afinitor®; WO94/09010);(데로롤리무스 또는 AP23573으로서 또한 알려진) 리다포롤리무스를 포함하는(시롤리무스로서 또한 알려진) 라파마이신 및 이의 유도체; 예를 들면, WO98/02441 및 WO01/14387에 개시된 경우에 라팔로그, 예를 들면 AP23464 및 AP23841; 40-(2-하이드록시에틸)라파마이신;(CC1779로서 또한 알려진) 40-[3-하이드록시(하이드록시메틸)메틸프로파노에이트]-라파마이신;(ABT578로서 또한 불리는) 40-에피-(테트라졸리트)-라파마이신; 32-데옥소라파마이신; 16-펜티닐옥시-32(S)-디하이드로라파나이신; WO05/005434에 개시된 유도체; 미국 특허 번호 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842 및 5,256,790에, 그리고 WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807 및 WO2018204416에 개시된 유도체; 및 인-함유 라파마이신 유도체(예를 들면, WO05/016252)를 포함한다. 일부 실시예에서, mTOR 억제제는 비스테릭 억제제(예를 들면, WO2018204416, WO2019212990 및 WO2019212991, 참고), 예컨대 다음 구조를 갖는 RMC-5552이다.

[0517] 

[0518] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 BRAF 억제제는 예를 들어, 베무라페닙, 다브라페닙 및 엔코라페닙을 포함한다. BRAF는 부류 3 BRAF 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 부류 3 BRAF 돌연변이는 인간 BRAF에서 하기 아미노산 치환들 중 하나 이상으로부터 선택된다: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R; 및 A762E.

[0519] MCL-1 억제제는, 비제한적으로, AMG-176, MIK665 및 S63845를 포함한다. 골수양 세포 백혈병-1(MCL-1) 단백질은 B-세포 림프종-2(BCL-2) 단백질 패밀리의 핵심 항-세포자살 구성원들 중 하나이다. MCL-1의 과-발현은 전통적 화학요법 뿐 아니라 BCL-2 억제제 예컨대 ABT-263을 포함하는 표적화된 치료제에 대한 내성과 뿐만 아니라 종양 진행과 밀접하게 관련되어 있다.

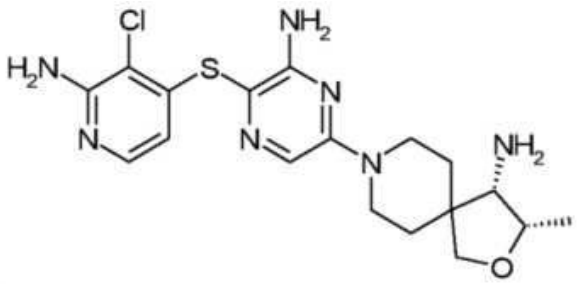
[0520] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 SHP2 억제제이다. SHP2는 증식, 분화, 세포 주기 유지 및 이주를 포함하는 여러 세포성 기능에 기여하는 PTPN11 유전자에 의해 인코딩된 비-수용체 단백질 티로신 포스파타제이다. SHP2는 2개 N-말단 Src 상동성 2 도메인(N-SH2 및 C-SH2), 촉매적 도메인(PTP) 및 C-말단 꼬리를 갖는다. 2개 SH2 도메인은 SHP2의 아세포성 국소화 및 기능적 조절을 제어한다. 분자는 양쪽 N-SH2 및 PTP 도메인으로부터 잔기를 포함하는 결합 네트워크에 의해 안정화된 비활성, 자가-억제된 형태로 실재한다. 예를 들어, 수용체 티로신 키나제(RTK)를 통해서 작용하는 사이토카인 또는 성장 인자에 의한 자극은 SHP2의 효소적 활성화를 초래하는 촉매적 부위의 노출로 이어진다.

[0521] SHP2는 RAS-미토겐-활성화된 단백질 키나제(MAPK), JAK-STAT 또는 포스포이노시톨 3-키나제-AKT 경로를 통해서 신호전달에 관여된다. PTPN11 유전자에서 그리고 후속적으로 SHP2에서 돌연변이는 몇몇 인간 발달성 질환, 예컨대 누난 증후군 및 레오파드 증후군, 뿐만 아니라 인간 암, 예컨대 소아 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수양 백혈병 및 유방, 폐 및 결장의 암에서 식별되었다. 이들 돌연변이의 일부는 SHP2의 자동-억제된 형태를 불안정하게 만들고 SHP2의 자동활성화 또는 향상된 성장 인자 구동된 활성화를 촉진시킨다. SHP2는, 그러므로, 암을 포함하는 다양한 질환의 치료를 위하여 신규한 요법의 개발에 대하여 매우 매력적인 목표를 나타낸다. RAS 경로 억제제(예를 들면, MEK 억제제)와 결합하여 SHP2 억제제(예를 들면, RMC-4550 또는 SHP099)는 시험관내 여러 암 세포주(예를 들면, 췌장, 폐, 난소 및 유방 암)의 증식을 억제시키는 것으로 나타났다. 그래서, RAS 경로 억제제와 SHP2 억제제를 포함하는 병용 요법은 넓은 범위의 악성종양에서 종양 내성을 예방하기 위한 일반 전략일 수 있다.

[0522] 당업계에서 알려진 SHP2 억제제의 비-제한 예는 Chen 등. *Mol Pharmacol*. 2006, *706*, 562; Sarver 등, *J. Med.*

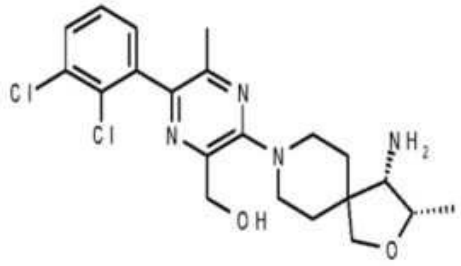
Chem. 2017, 62, 1793; Xie 등, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; 및 Igbe 등, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; 및 PCT 출원: WO 2023282702, WO 2023280283, WO 2023280237, WO 2023018155, WO 2023011513, WO 2022271966, WO 2022271964, WO 2022271911, WO 2022259157, WO 2022242767, WO 2022241975, WO 2022237676, WO 2022237367, WO 2022237178, WO 2022235822, WO 20222084008, WO 2022135568, WO 2021176072, WO 2021171261, WO 2021149817, WO 2021148010, WO 2021147879, WO 2021143823, WO 2021143701, WO 2021143680, WO 2021121397, WO 2021119525, WO 2021115286, WO 2021110796, WO 2021088945, WO 2021073439, WO 2021061706, WO 2021061515, WO 2021043077, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021018287, WO 2020259679, WO 2020249079, WO 2020210384, WO 2020201991, WO 2020181283, WO 2020177653, WO 2020165734, WO 2020165733, WO 2020165732, WO 2020156243, WO 2020156242, WO 2020108590, WO 2020104635, WO 2020094104, WO 2020094018, WO 2020081848, WO 2020073949, WO 2020073945, WO 2020072656, WO 2020065453, WO 2020065452, WO 2020063760, WO 2020061103, WO 2020061101, WO 2020033828, WO 2020033286, WO 2020022323, WO 2019233810, WO 2019213318, WO 2019183367, WO 2019183364, WO 2019182960, WO 2019167000, WO 2019165073, WO 2019158019, WO 2019152454, WO 2019051469, WO 2019051084, WO 2018218133, WO 2018172984, WO 2018160731, WO 2018136265, WO 2018136264, WO 2018130928, WO 2018129402, WO 2018081091, WO 2018057884, WO 2018013597, WO 2017216706, WO 2017211303, WO 2017210134, WO 2017156397, WO 2017100279, WO 2017079723, WO 2017078499, WO 2016203406, WO 2016203405, WO 2016203404, WO 2016196591, WO 2016191328, WO 2015107495, WO 2015107494, WO 2015107493, WO 2014176488, WO 2014113584, CN 115677661, CN 115677660, CN 115611869, CN 115521305, CN 115490697, CN 115466273, CN 115394612, CN 115304613, CN 115304612, CN 115300513, CN 115197225, CN 114957162, CN 114920759, CN 114716448, CN 114671879, CN 114539223, CN 114524772, CN 114213417, CN 114195799, CN 114163457, CN 113896710, CN 113248521, CN 113248449, CN 113135924, CN 113024508, CN 112920131, CN 112823796, CN 112409334, CN 112402385, CN 112174935, 111848599, CN 111704611, CN 111393459, CN 111265529, CN 110143949, CN 108113848, US 11179397, US 20210085677, US 10858359, US 10934302, US 10954243, US 10988466, US 11001561, US 11033547, US 11034705, 또는 US 11044675 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체를 포함하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0523] 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 활성 부위에서 결합한다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 혼합된-유형 비가역적 억제제이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 알로스테릭 부위 예를 들면, 비-공유 알로스테릭 억제제를 결합시킨다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 공유 SHP2 억제제, 예컨대 포스파타제의 활성 부위 밖에 있는 시스테인 잔기(C333)를 표적하는 억제제이다. 일부 실시예에서 SHP2 억제제는 가역적 억제제이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 비가역적 억제제이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 SHP099이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 TNO155,



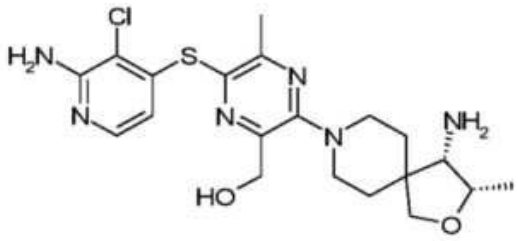
[0524] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다.

[0525] 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 RMC-4550,



[0526] ,

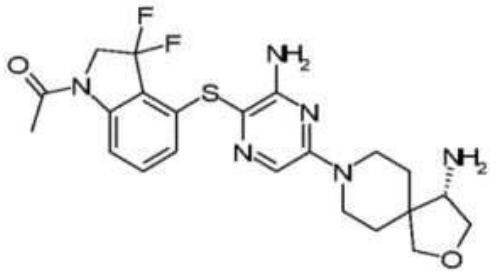
[0527] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 RMC-4630,



[0528] ,

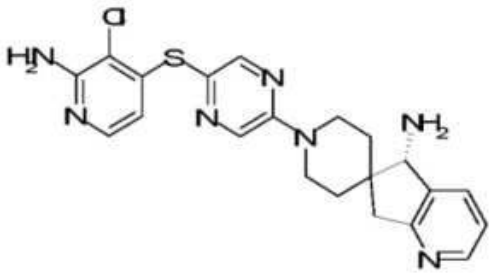
[0529] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다.

[0530] 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 JAB-3068:



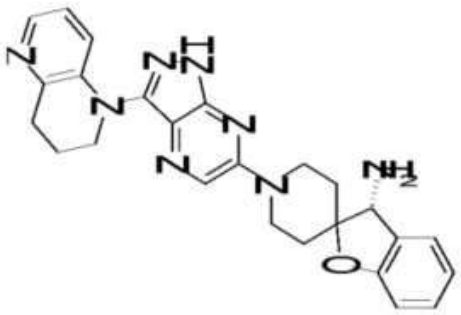
[0531] ,

[0532] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 JAB-3312이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 화합물,



[0533] ,

[0534] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 RLY-1971,

[0535] ,

[0536] 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 ERAS-601, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 BBP-398, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 SH3809이다. 일부 실시예에서, SHP2 억제제는 PF-07284892, 또는 이의 약학상 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체(예: 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다.

[0537] 일부 실시예에서, 추가 치료제는 MEK 억제제, HER2 억제제, SHP2 억제제, CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, SOS1 억제제 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 추가 치료제는 MEK 억제제, SHP2 억제제 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 예를 들면, Hallin 등, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290(2019년 10월 28일) 및 Canon 등, Nature, 575:217(2019), 참고. 일부 실시예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SOS1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PD-L1 억제제 및 SOS1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PD-L1 억제제 및 SHP2 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SHP2 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 실시예에서, 암은 대장암이고, 치료는 본 발명의 Ras 억제제를 두 번째 또는 세 번째 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0538] 프로테아솜 억제제는, 비제한적으로, 카르필조밉(Kyprolis®), 보르테조밉(Velcade®) 및 오프로조밉을 포함한다.

[0539] 면역 요법은, 비제한적으로, 단클론성 항체, 면역조절성 이미드(IMiD), GITR 작용제, 유전적으로 조작된 T-세포(예를 들면, CAR-T 세포), 이중특이적 항체(예를 들면, BiTE) 및 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA4, 항-LAG1 및 항-OX40 제제)를 포함한다.

[0540] 면역조절성 제제(IMiD)는 이미드 기를 함유하는 면역조절성 약물(면역 반응을 조정하는 약물)의 한 부류이다. IMiD 부류는 탈리도미드 및 이의 유사체(레날리도미드, 포말리도미드 및 아프레밀라스트)를 포함한다.

[0541] 예시적 항-PD-1 항체 및 그들의 사용 방법은 Goldberg 등, Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson 등, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761; 및 WO06/121168 A1)에 의해 기재되고, 뿐만 아니라 본원에 다른 곳에 기재된다.

[0542] GITR 작용제는, 비제한적으로, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체(예: 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호 6,111,090, 미국 특허 번호 8,586,023, WO2010/003118 및 WO2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질; 또는 예를 들면, 미국 특허 번호 7,025,962, EP 1947183, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 미국 특허 번호 7,618,632, EP 1866339 및 WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451 및 WO2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[0543] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 항-혈관형성 제제이다. 항-혈관형성 제제는, 비제한적으로, 시험관내 합성적으로 제조된 화학적 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성핵종, 그리고 이들의 조합 및 접합체를 포함한다. 항-혈관형성 제제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조절제, 독소일 수 있거나, 더욱 일반적으로, 이의 표적(예를 들면, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제)를 억제 또는 자극하는 역할을 할 수 있고, 이에 의해 세포 사멸을 촉진 또는 세포 성장을 정지시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 항-혈관형성 제제를 포함한다.

[0544] 항-혈관형성 제제는 MMP-2(매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억

제제 및 COX-II(사이클로옥시게나제 11) 억제제일 수 있다. 항-혈관형성 제제의 비-제한 예는 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD001), 소라페닙, 수니티닙 및 베바시주맙을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 알레콕십, 발데콕십 및 로페콕십을 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578 및 US20090012085, 그리고 미국 특허 번호 5,863,949 및 5,861,510에 기재된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제시키는 활성을 거의 또는 전혀 없는 것들이다. 더욱 바람직하게는, 기타 매트릭스-메탈로프로테이나제(즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 또는 AMP-9를 선택적으로 억제시키는 것들이다. MMP 억제제의 일부 특이적 예는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.

[0545] 추가 예시적 항-혈관형성 제제는 KDR(키나제 도메인 수용체) 억제성 제제(예를 들면, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역), 항-VEGF 제제(예를 들면, VEGF(예: 베바시주맙), 또는 가용성 VEGF 수용체를 특이적으로 결합시키는 항체 또는 항원 결합 영역 또는 이들의 리간드 결합 영역) 예컨대 VEGF-TRAP™및 항-VEGF 수용체 제제(예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), EGFR 억제성 제제(예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 예컨대 Vectibix®(파니투무맙), 에를로티닙(Tarceva®), 항-Angl 및 항-Ang2 제제(예를 들면, 거기에 또는 그들의 수용체, 예를 들면, Tie2/Tek에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 및 항-Tie2 키나제 억제성 제제(예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 기타 항-혈관형성 제제는 Campath, IL-8, B-FGF, Tek 길항제(US2003/0162712; US6,413,932), 항-TWEAK 제제(예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항제; US6,727,225 참고), 인테그린의 이의 리간드에의 결합을 길항시키는 ADAM 디스트인테그린 도메인(US 2002/0042368), 특이적으로 결합하는 항-eph 수용체 또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역(미국 특허 번호 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 및 이들의 특허 패밀리 구성원) 및 항-PDGF-BB 길항제(예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역 및 PDGFR 키나제 억제성 제제(예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 추가 항-혈관형성 제제는 SD-7784(Pfizer, USA); 실렌지티드(Merck KGaA, Germany, EPO 0770622); 페갑타닙 옥타소듐(Gilead Sciences, USA); 알파스타틴(BioActa, UK); M-PGA(Celgene, USA, US 5712291); 일로마스타트(Arriva, USA, US5892112); 에막사닙(Pfizer, USA, US 5792783); 바탈라닙(Novartis, Switzerland); 2-메톡시에스트라디올(EntreMed, USA); TLC ELL-12(Elan, Ireland); 아네코르타브 아세테이트(Alcon, USA); 알파-D148 Mab(Amgen, USA); CEP-7055 2(Cephalon, USA); 항-Vn Mab(Crucell, Netherlands), DAC항혈관신생(ConjuChem, Canada); 안지오시딘(InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550(Kyowa Hakko, Japan); SU-0879(Pfizer, USA); CGP-79787(Novartis, Switzerland, EP 0970070); ARGENT technology(Ariad, USA); YIGSR-Stealth(Johnson & Johnson, USA); 피브리노겐-E 단편(BioActa, UK); 혈관형성 억제제(Trigen, UK); TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236(Pfizer, USA); ABT-567(Abbott, USA); 메타스타틴(EntreMed, USA); 마스핀(Sosei, Japan); 2-메톡시에스트라디올(Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00(IV AX, USA); BeneFin(Lane Labs, USA); Tz-93(Tsumura, Japan); TAN-1120(Takeda, Japan); FR-111142(Fujisawa, Japan, JP 02233610); 혈소판 인자 4(RepliGen, USA, EP 407122); 혈관 내피 성장 인자 길항제(Borean, Denmark); 베바시주맙(pINN)(Genentech, USA); 혈관형성 억제제(SUGEN, USA); XL 784(Exelixis, USA); XL 647(Exelixis, USA); MAb, 알파5베타3 인테그린, 2 세대(Applied Molecular Evolution, USA and Medlmmune, USA); 엔자스타우린 하이드로클로라이드(Lilly, USA); CEP 7055(Cephalon, USA and Sanofi-Synthelabo, France); BC 1(Genoa Institute of Cancer Research, Italy); rBPI 21 및 BPI-유래된 항혈관형성(XOMA, USA); PI 88(Progen, Australia); 실렌지티드(Merck KGaA, German; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); AVE 8062(Ajinomoto, Japan); AS 1404(Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292,(Telios, USA); 엔도스타틴(Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161(Attenuon, USA); 2-메톡시에스트라디올(Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474,(AstraZeneca, UK); ZD 6126,(Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458,(Praecis, USA); AZD 9935,(AstraZeneca, UK); AZD 2171,(AstraZeneca, UK); 바탈라닙(pINN),(Novartis, Switzerland and Schering AG, Germany); 조직 인자 경로 억제제,(EntreMed, USA); 페갑타닙(Pinn),(Gilead Sciences, USA); 크산토르히졸,(Yonsei University, South Korea); 백신, 유전자-기반된, VEGF-2,(Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2,(Supratek, Canada); SDX 103,(University of California at San Diego, USA); PX 478,(ProlX, USA); METASTATIN,(EntreMed, USA); 트로포닌 I,(Harvard University, USA); SU

6668,(SUGEN, USA); OXI 4503,(OXiGENE, USA); o-구아니딘,(디mensional Pharmaceuticals, USA); 모투포라민 C,(British Columbia University, Canada); CDP 791,(Celltech 그룹, UK); 아티프리모드(pINN),(GlaxoSmithKline, UK); E 7820,(Eisai, Japan); CYC 381,(Harvard University, USA); AE 941,(Aeterna, Canada); 백신, 혈관형성,(EntreMed, USA); 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 억제제,(Dendreon, USA); 오글루파니드(pINN),(Melmotte, USA); HIF-lalfa 억제제,(Xenova, UK); CEP 5214,(Cephalon, USA); BAY RES 2622,(Bayer, Germany); 안지오시딘,(InKine, USA); A6,(Angstrom, USA); KR 31372,(Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286,(GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101,(ExonHit, France); CP 868596,(Pfizer, USA); CP 564959,(OSI, USA); CP 547632,(Pfizer, USA); 786034,(GlaxoSmithKline, UK); KRN 633,(Kirin Brewery, Japan); 약물 전달 시스템, 안내, 2-메톡시에스트라디올; 안지넥스(Maastricht University, Netherlands 및 Minnesota University, USA); ABT 510(Abbott, USA); AAL 993(Novartis, Switzerland); VEGI(ProteomTech, USA); 종양 괴사 인자-알파 억제제; SU 11248(Pfizer, USA 및 SUGEN USA); ABT 518,(Abbott, USA); YH16(Yantai Rongchang, China); S-3APG(Boston Childrens Hospital, USA and EntreMed, USA); MAb, KDR(ImClone Systems, USA); MAb, 알파5 베타(Protein Design, USA); KDR 키나제 억제제(Celltech Group, UK, and Johnson & Johnson, USA); GFB 116(South Florida University, USA 및 Yale University, USA); CS 706(Sankyo, Japan); 콤브레타스타틴 A4 전구약물(Arizona State University, USA); 콘드로이티나제 AC(IBEX, Canada); BAY RES 2690(Bayer, Germany); AGM 1470(Harvard University, USA, Takeda, Japan 및 TAP, USA); AG 13925(Agouron, USA); 테트라티오몰리브데이트(University of Michigan, USA); GCS 100(Wayne State University, USA) CV 247(Ivy Medical, UK); CKD 732(Chong Kun Dang, South Korea); 이르소글라딘,(Nippon Shinyaku, Japan); RG 13577(Aventis, France); WX 360(Wilex, Germany); 스쿠알라민,(Genaera, USA); RPI 4610(Sirna, USA); 헤파라나제 억제제(InSight, Israel); KL 3106(Kolon, South Korea); Honokiol(Emory University, USA); ZK CDK(Schering AG, Germany); ZK Angio(Schering AG, Germany); ZK 229561(Novartis, Switzerland, and Schering AG, Germany); XMP 300(XOMA, USA); VGA 1102(Taisho, Japan); VE-카드헤린-2 길항제(ImClone Systems, USA); 바소스타틴(National Institutes of Health, USA); Flk-1(ImClone Systems, USA); TZ 93(Tsumura, Japan); 톰스타틴(Beth Israel Hospital, USA); 절두된 가용성 FLT 1(혈관 내피 성장 인자 수용체 1)(Merck & Co, USA); Tie-2 리간드(Regeneron, USA); 및 트롬보스폰딘 1 억제제(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)를 포함한다.

[0546] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 성장 인자의 활성을 특이적으로 결합시키고 억제시키는 제제(예를 들면, 항체, 항원 결합 영역, 또는 가용성 수용체), 예컨대 간세포 성장 인자(HGF, 산란 인자로서 또한 알려짐)의 길항제, 그리고 이의 수용체, c-Met를 특이적으로 결합시키는 항체 또는 항원 결합 영역을 포함한다.

[0547] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 자가포식 억제제이다. 자가포식 억제제는 비제한적으로 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록사이클로로퀸(Plaquenil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복사미드 리보시드(AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스파타제를 억제시키는 자가포식-억압성 조류 독소, cAMP의 유사체 및 cAMP 수준의 상승시키는 약물 예컨대 아데노신, LY204002, N6-메르캅토퓨린 리보시드 및 빈블라스틴을 포함한다. 이외에도,(자가포식에 연루되는) ATG5를 비제한적으로 포함하는 단백질의 발현을 억제시키는 안티센스 또는 siRNA가 또한 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 자가포식 억제제를 포함한다.

[0548] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 항-종양제이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가 요법은 항-종양제를 포함한다. 항-신생물성 제제의 비-제한 예는 아세만난, 아클라루비신, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레불린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안세르, 안세스팀, 아르글라빈, 삼산화비소, BAM-002(Novelos), 벡사로텐, 비칼루타미드, 브록수리딘, 카페시타빈, 셀몰류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트리마졸, 사이타라빈 옥포스페이트, DA 3030(Dong-A), 다클리주맙, 데닐류킨 디프티톡스, 데슬로렐린, 덱스라족산, 딜라제프, 도세탁셀, 도코사놀, 독서칼시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카르무스틴, 사이타라빈, 플루오로우라실, HIT 디클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플로르니틴, 에미에푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포시드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 파드로졸, 필그라스팀, 피나스테리드, 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄, 포테무스틴, 질산갈륨, 젬시타빈, 젬투주맙 조가미신, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합, 글리코핀, 고세렐린, 헵타플라틴, 인간 융모막 성선자극호르몬, 인간 태아 알파 태아단백질, 이반드론산, 이다루비신,(이미퀴모드, 인터페론 알파, 인터페론 알파, 자연, 인터페

론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-NI, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, 자연, 인터페론 베타, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 베타-Ib, 인터페론 감마, 자연 인터페론 감마-Ia, 인터페론 감마-Ib, 인터류킨-1 베타, 아이오벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 란레오티드, LC 9018(Yakult), 레플루노미드, 레노그라스팀, 황산렌티난, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미솔 + 플루오로우라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스팀, 미스매치된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토락톨, 미톡산트론, 몰그라모스팀, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스팀, 네다플라틴, 닐루타미드, 노스카핀, 신규 적혈구생성 자극 단백질, NSC 631570 옥트레오티드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드론산, 페가스파르가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리술페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼 항흉선세포 다클론성 항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 랄록시펜, 랄티트렉스드, 라스부리엠보디멘트, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티나미드, 리툭시맙, 로무르티드, 사마륨(153 Sm) 렉시드로남, 사르그라모스팀, 시조피란, 소부족산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테트라클로로데카옥시드, 탈리도미드, 티말파신, 티로트로핀 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오술판, 트레티노인, 트리로스탄, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 종양 괴사 인자 알파, 자연, 우베니멕스, 방광암 백신, 마루야마 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비룰리진, 지노스타틴 스티말라머, 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941(Aeterna), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오티드, bcl-2(Genta), APC 8015(Dendreon), 데시타빈, 덱사미노글루테티미드, 디아지쿠온, EL 532(Elan), EM 800(Endorecherche), 에닐우라실, 에타니다졸, 펜레티니드, 필그라스팀 SD01(Amgen), 풀베스트란트, 갈로시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 요법(Vical), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스타민 다하이드로클로라이드, 이브리투모맙 티욱세탄, 일로마스타트, IM 862(Cytran), 인터류킨-2, 이프록시펜, LDI 200(Milkhaus), 레리디스팀, 린투주맙, CA 125 MAb(Biomira), 암 MAb(Japan Pharmaceutical Development), HER-2 및 Fc MAb(Medarex), 유전자형 105AD7 MAb(CRC Technology), 유전자형 CEA MAb(Trilex), LYM-1-요오드 131 MAb(Techni clone), 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb(Antisoma), 마리마스타트, 메노가릴, 미투모맙, 모텍사핀 가돌리늄, MX 6(Galderma), 넬라라빈, 놀락트렉스드, P 30 단백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903(Shire), 루비테칸, 사트라플라틴, 페닐아세트산나트륨, 스파르포스산, SRL 172(SR Pharma), SU 5416(SUGEN), TA 077(Tanabe), 테트라티오몰리브데이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, 암 백신(Biomira), 흑색종 백신(New York University), 흑색종 백신(Sloan Kettering Institute), 흑색종 종양용해물 백신(New York Medical College), 바이러스성 흑색종 세포 용해물 백신(Royal Newcastle Hospital), 또는 발스포다르를 포함한다.

[0549] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가의 예는 이필리무맙(Yervoy®), 트레멜리무맙; 갈릭시맙; BMS-936558(Opdivo®)로서 또한 알려진, 니볼루맙; 펨브롤리주맙(Keytruda®); 아벨루맙(Bavencio®); AMP224; BMS-936559; RG7446으로서 또한 알려진, MPDL3280A; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; 항-OX40(Providence Health Services); huMAbOX40L; 아타시셉트; CP-870893; 루카투무맙; 다세투주맙; 무로모납-CD3; 이필루무맙; MEDI4736(Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; 아달리무맙(Humira®); 아도-트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla®); 아플리버셉트(Eylea®); 알렘투주맙(Campath®); 바실릭시맙(Simulect®); 벨리무맙(Benlysta®바실릭시맙(Simulect®); 벨리무맙(Benlysta®); 브렌툭시맙 베도틴(Adcetris®); 카나키누맙(Ilaris®); 세르톨리주맙 페골(Cimzia®); 다클리주맙(Zenapax®);다라투무맙(Darzalex®); 데노수맙(Prolia®); 에쿨리주맙(Soliris®); 에팔리주맙(Raptiva®); 젬투주맙 오조가미신(Mylotarg®); 골리무맙(Simponi®); 이브리투모맙 티욱세탄(Zevalin®); 인플릭시맙(Remicade®); 모타비주맙(Numax®); 나탈리주맙(Tysabri®); 오비누투주맙(Gazyva®); 오파투무맙(Arzerra®); 오말리주맙(Xolair®); 팔리비주맙(Synagis®); 페르투주맙(Perjeta®); 페르투주맙(Perjeta®); 라니비주맙(Lucentis®); 락시바쿠맙(Abthrax®); 토실리주맙(Actemra®); 토시투모맙; 토시투모맙-i-131; 토시투모맙 및 토시투모맙-i-131(Bexxar®); 우스테키누맙(Stelara®AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; 및 AMG 951을 포함한다.

[0550] 본원에 기재된 화합물은, 치료 중인 병태에 의존하여, 본원에 개시된 제제 또는 기타 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 그래서, 일부 실시예에서 본 발명의 하나 이상의 화합물은 본원에 기재된 경우에 기타 요법과 공-투여될 것이다. 병용 요법에서 사용된 경우, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 이러한 조합으로의 투여는 동일한 투약 형태로 2개 제제의 동시 투여, 별도 투약 형태로 동시 투여 및 별도 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 본원에 기재된 제제들 중 임의의 것은 동일한 투약 형태로 함께 제형화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된

요법들 중 임의의 것은 동시에 투여될 수 있고, 여기서 양쪽 제제는 별도 제형으로 존재한다. 또 다른 대안으로, 본 발명의 화합물 이어서 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것이 투여될 수 있고, 그 반대도 마찬가지이다. 별도 투여 프로토콜의 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것은 몇 분 떨어져서, 또는 몇 시간 떨어져서, 또는 몇 일 떨어져서 투여된다.

[0551] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 실시예에서, 제1 요법(예를 들면, 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 추가 요법은 동시에 또는, 어느 한쪽 순서로 순차적으로 투여된다. 제1 치료제는 하나 이상의 추가 요법 이전 또는 이후 즉시, 최대 1시간, 최대 2 시간, 최대 3 시간, 최대 4 시간, 최대 5 시간, 최대 6 시간, 최대 7 시간, 최대, 8 시간, 최대 9 시간, 최대 10 시간, 최대 11시간, 최대 12 시간, 최대 13 시간, 14 시간, 최대 시간 16, 최대 17 시간, 업 18 시간, 최대 19 시간 최대 20 시간, 최대 21시간, 최대 22 시간, 최대 23 시간, 최대 24 시간, 또는 최대 1 내지 7, 1 내지 14, 1 내지 21 또는 1 내지 30일 투여될 수 있다.

[0552] 본 발명은 또한(a) 본원에 기재된 제제(예를 들면, 본 발명의 화합물)을 포함하는 약학적 조성물 및(b) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특성화한다. 일부 실시예에서, 키트는(a) 본원에 기재된 제제(예를 들면, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약학적 조성물,(b) 하나 이상의 추가 요법(예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제) 및(c) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0553] 본 발명의 일 양태가 별도로 투여될 수 있는 약학적으로 활성 화합물들의 조합으로 질환 또는 이와 연관된 증상의 치료를 고려함에 따라, 본 발명은 추가로 키트 형태로 별도 약학적 조성물들을 조합하는 것에 관련한다. 키트는 2개 별도 약학적 조성물: 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 요법을 포함할 수 있다. 키트는 별도 조성물을 함유하기 위한 용기 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함할 수 있다. 용기의 추가의 예는 주사기, 박스 및 백을 포함한다. 일부 실시예에서, 키트는 별도 성분의 사용을 위하여 지시를 포함할 수 있다. 키트 형태는 별도 성분이 상이한 투약 형태(예를 들면, 경구 및 비경구)로 바람직하게는 투여되는, 상이한 투약 간격으로 투여되는 경우, 또는 조합의 개별 성분들의 적정이 처방 건강 관리 전문가에 의해 요구되는 경우 특히 유리하다.

[0554] **실시예**

[0555] 본 개시내용은 본 개시내용을 본 명세서에 기재된 특정 절차에 대한 범위 또는 정신으로 한정되는 것을 해석되어서는 안 되는 이하의 실시예 및 합성 실시예에 의해 더 예시된다. 실시예들은 특정 실시예를 예시하기 위하여 제공되며, 개시내용의 범위에 대한 제한은 따라서 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용의 정신 또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나는 일 없이 당업자에게 제시될 수 있는 각종 기타 실시예, 변형 및 이의 등가물에 대한 의존을 가질 수 있는 것이 더욱 이해되어야 한다.

[0556] **화학적 합성**

[0557] 하기 실시예 및 본원의 다른 곳에 사용된 정의는 다음과 같다.

표 1

[0558]

B_2핀$_2$ BINAP CH_2Cl_2, DCM	비스(피나콜라토)디보론 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 염화메틸렌, 디클로로메탄
CH_3CN, MeCN	아세토니트릴
CuI	요오드화구리(I)
DIPEA, DIEA	디이소프로필에틸 아민
DMF EA EDCI	N,N-디메틸포름아미드 에틸 아세테이트 N-에틸-N'-카보디이미드 염산염
EtOAc	에틸 아세테이트
h	시간
H2O	물
HCl HOBt	염산 하이드록시벤조트리아졸
K_3PO_4	인산칼륨(3염기성)

MeOH	메탄올
Na_2SO_4	황산나트륨
NMM	엔-메틸모르폴린
NMP	N-메틸 피롤리돈
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
PE	석유 에터
rt	실온
TFA	트라이플루오로아세트산

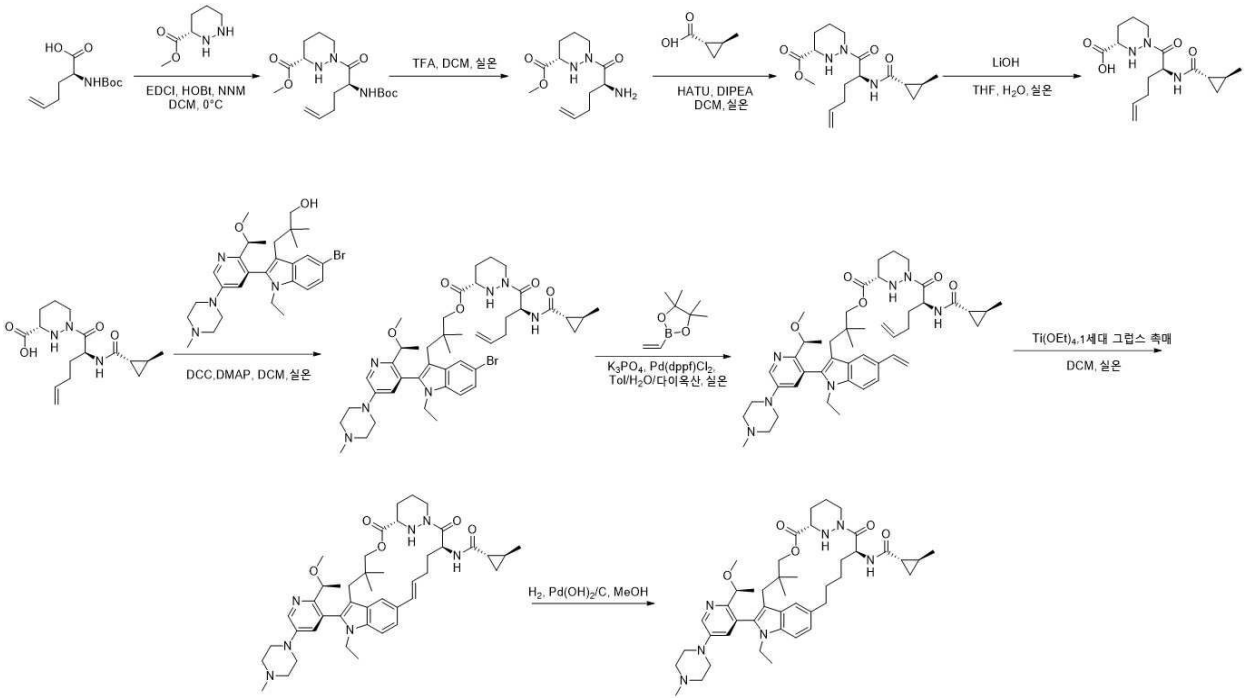
[0559] **기기**

[0560] 질량 분광 분석 데이터 수집은 QDa 검출기 또는 SQ 검출기 2와 함께 Shimadzu LCMS-2020, Agilent 1260LC-6120/6125MSD, Shimadzu LCMS-2010EV 또는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 샘플을 액상으로 C-18 역상에 주입하였다. 아세토니트릴 구배를 사용하여 칼럼으로부터 화합물을 용리하고, 질량 분석기에 공급하였다. 초기 데이터 분석은 Agilent ChemStation, Shimadzu LabSolutions 또는 Waters MassLynx를 사용하여 수행하였다. NMR 데이터는 Bruker AVANCE III HD 400MHz, Bruker Ascend 500MHz 기기 또는 Varian 400MHz로 수집하였고, 미가공 데이터는 TopSpin 또는 Mestrelab Mnova로 분석하였다.

[0561] **실시예 1. 화합물의 합성**

[0562] 표 1의 화합물 및 이를 합성하는 중간체는 합성 유기 화학 분야의 숙련자에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들어 공지진 기술과 WO 2021/091956 및 WO 2022/060836의 실시예 섹션에 자세히 설명된 실험 절차를 결합할 수 있으며, 이들 각각은 본원에 전체적으로 참조로 포함된다. 추가 합성 제제는 아래와 같다.

[0563] **실시예 C:(1*S*,2*S*)-*N*-((7^3*S*,9*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-^{1}1H-5-옥사-1(3,5)-인돌라-7(3,1)-피리다지나사이클로트리데카판-9-일)-2-메틸사이클로프로판-1-카복사미드의 합성**



[0564]

[0565] **단계 1.** 메틸(*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(1.47 g, 4.36 mmol)와 NMM(43.6 mmol)을 20 mL DCM에 교반한 용액에(*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)헥스-5-엔산(1 g, 4.36 mmol)과 EDCI(1.67 g, 8.72 mmol)/HOBT(0.87 mmol)를 공기 분위기 하에 0℃에서 나누어 첨가했다. 생성된 혼합물은 2시간 동안 25℃로 공기 분위기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 H_2O(3 x 20 mL)로 세척했다. 수층을 DCM(3 x 20 mL)로 추출했다.

유기상은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 메틸(*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)헥스-5-에노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(782 mg, 50.44%)를 황색 오일로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{17}H_{30}N_3O_5$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 356.2; 측정값 356.0.

[0566] **단계 2.** (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)헥스-5-에노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(500 mg)와 DCM(10 mL)의 교반된 용액/혼합물에 실온에서 TFA(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0567] **단계 3.** 메틸(*S*)-1-((*S*)-2-아미노헥스-5-에노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(500 mg, 1.96 mmol) 및 (1*S*,2*S*)-2-메틸사이클로프로판-1-카복실산(196.06 mg, 1.96 mmol)을 10 mL DCM에 교반한 용액에 실온에서 HATU(744.62 mg, 1.96 mmol)와 DIPEA(2531.02 mg, 19.56 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물은 H_2O(3 x 100 mL)로 세척했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸(S)-1-((*S*)-2-((*1S,2S)-2-메틸사이클로프로판*-1-카복사미도)헥스-5-에노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(500 mg, 75.67%)를 백색 고체로 수득했다.

[0568] **단계 4.** *THF(10 mL)와 H_2O(10 mL)에 메틸(3S)*-1-[(2*S*)-2-{[(1 *S*,2S)-2-메틸사이클로프로필]포름아미도}헥스-5-에노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트(500 mg, 1.48 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH(177.43 mg, 7.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 N HCl(수성)을 사용하여 pH 5로 산성화했다. 수층을 DCM(3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 혼합물을 감압 하에 농축하여 420 mg 조 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS(ESI): $C_{16}H_{26}N_3O_4$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 324.2; 측정값 324.3.

[0569] **단계 5.** (*S*)-1-((*S*)-2-((1*S*,2*S*)-2-메틸사이클로프로판-1-카복사미도)헥스-5-에노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산(320mg, 0.99mmol) 및(*S*)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(537.85mg, 0.99mmol)을 10 mL DCM에 교반한 용액에 DCC(408.32 mg, 1.98 mmol)과 DMAP(24.18mg, 0.20mmol)을 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시 에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-다이메틸프롭일(*S*)-1-((*S*)-2-((1*S*,2*S*)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복사미도)헥스-5-엔오일) 헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(720 mg, 85.71%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{44}H_{63}BrN_7O_5$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 848.4; 측정값 848.5.

[0570] **단계 6.** 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시 에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-다이메틸프롭일(*S*)-1-((*S*)-2-((1*S*,2*S*)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복사미도)헥스-5-엔오일) 헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(640 mg, 0.75 mmol)과 2-에텐일-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란(1161.14 mg, 7.54 mmol)을 톨루엔(9 mL), 다이옥세인(3 mL) 및 H_2O(3 mL)에서 교반하여 K_3PO_4(400 mg, 1.88 mmol)와 Pd(dppf)Cl_2(122 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 추가했다. 반응물을 70 °C에서 밤새 교반했다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1-에틸-2--(2-((*S*)-1-메톡시 에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-비닐-1*H*-인돌-3-일)-2,2-다이메틸프롭일(*S*)-1-((*S*)-2-((1*S*,2*S*)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복사미도)헥스-5-엔오일) 헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(500 mg, 83.31%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{46}H_{66}N_7O_5$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 796.5; 측정값 796.5.

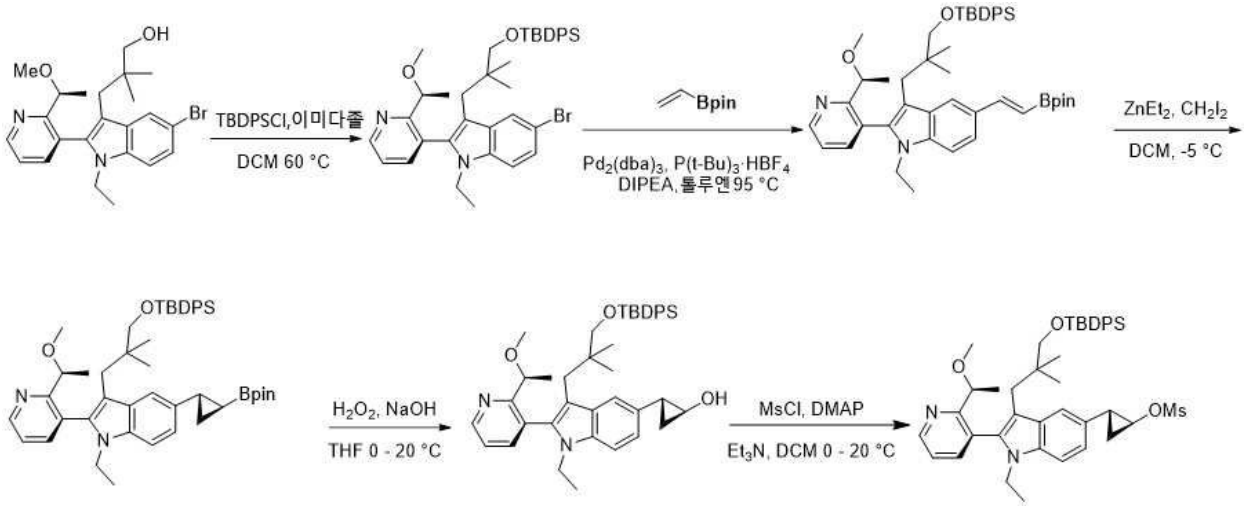
[0571] **단계 7.** 3-(1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-비닐-1*H*-인돌-3-일)-2,2-다이메틸프롭일(S)-1-((S)-2-((*1S*,2S)-2-메틸사이클로프로판-1-카르복사*미*도)헥스-5-엔오일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(800 mg, 1.01 mmol)와 티타늄 테트라아이소프로폭사이드(142.81 mg, 0.50 mmol)를 100 mL DCM에 교반한 용액에 벤질리덴-비스(트라이사이클로헥실포스핀)다이클로로루테늄(0.17 g, 0.20mmol)을 25℃에서 공기 분위기 하에 분할하여 첨가했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 분취용-HPLC로

정제하여(1*S*,2*S*)-N-((7^3*S*,9*S*,*E*)-11-에틸-1^2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-5-옥사-1(3,5)-인돌라-7(3,1)-피리다지나사이클로트

리데카판-12-엔-9-일)-2-메틸사이클로프로판-1-카복사미드(17 mg, 2.17%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{44}H_{62}N_7O_5$에 대해 계산된 m/z [M+H]$^+$ 값 768.5; 측정값 768.5.

[0572] **단계 8.** 3 mL MeOH 중(1*S*,2*S*)-N-((7^3*S*,9*S*,*E*)-11-에틸-12-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-5-옥사-1(3,5)-인돌라-7(3,1)-피리다지나시클로트리데카판-12-엔-9-일)-2-메틸시클로프로판-1-카르복사미드(260 mg, 0.13 mmol)의 용액에 압력 용기의 $Pd(OH)_2/C$(20%, 0.26 g)를 첨가했다. 혼합물을 30 psi의 H_2 하에 1시간 동안 실온에서 수소화하여 생성하고, 모래 코어 깔때기로 여과한 후 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여(1*S*,2*S*)-((7^3*S*,9S)-1^1-에틸-1^2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,3-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-5-옥사-1(3,5)-인돌라-7(3,1)-피리다지나사이클로트리데카판-9-일)-2-메틸사이클로프로판-1-카복사미드(30 mg, 29.08%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{44}H_{64}N_7O_5$에 대해 계산된 m/z [M+H]$^+$ 값 770.5; 측정값 770.6. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d6) δ8.51 - 8.43(d, 1H), 8.01 - 7.93(m, 1H), 7.43 - 7.34(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24 - 7.18(m, 1H), 7.03 - 6.95(m, 1H), 5.48 - 5.38(m, 1H), 5.34 - 5.23(m, 1H), 4.40 - 4.28(m, 1H), 4.16 - 3.97(m, 2H), 3.95 - 3.81(m, 1H), 3.71 - 3.47(m, 3H), 3.28 - 3.21(m, 4H), 3.00 - 2.79(m, 4H), 2.66 - 2.58(m, 1H), 2.48 - 2.43(m, 4H), 2.28 - 2.21(m, 4H), 1.92 - 1.76(m, 3H), 1.69 - 1.41(m, 7H), 1.40 - 1.32(m, 5H), 1.18 - 1.06(m, 3H), 1.04 - 0.95(m, 4H), 0.88 - 0.72(m, 4H),(s, 4H), 0.57(s, 3H), 0.47 - 0.36(m, 1H).

[0573] **(1*S*,2*R*)-2-(3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)시클로프로필 메탄설포네이트의 합성**



[0574]

[0575] **단계 1.** DCM(150 mL)과 DMF(30 mL)에 용해된 3-(5-브로모-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(15 g, 33.7 mol)을 교반한 용액에 이미다졸(6.88 g, 101.1 mol) 및 TBDPSCl(13.89 g, 50.5 mol)을 20 °C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 DCM(300 mL)과 H_2O(300 mL)로 희석했다. 층을 분리하고 유기층을 H_2O(100 mL × 3), 염수(300 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌(19.8 g, 81% 수득률)을 무색 오일로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$에 대해 계산된 m/z [M + H]$^+$ 값 683.3; 측정값: 683.2.

[0576] **단계 2.** 건조 톨루엔(320 mL)에 피나콜 비닐보로네이트(10.4 g, 67.5 mmol), 5-브로모-3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌(42 g, 61.4 mmol), DIPEA(15.87 g, 122.8 mmol), $Pd_2(dba)_3$(5.62 g, 6.1 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$(3.56 g, 12.2 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에서 95℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 침전물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에

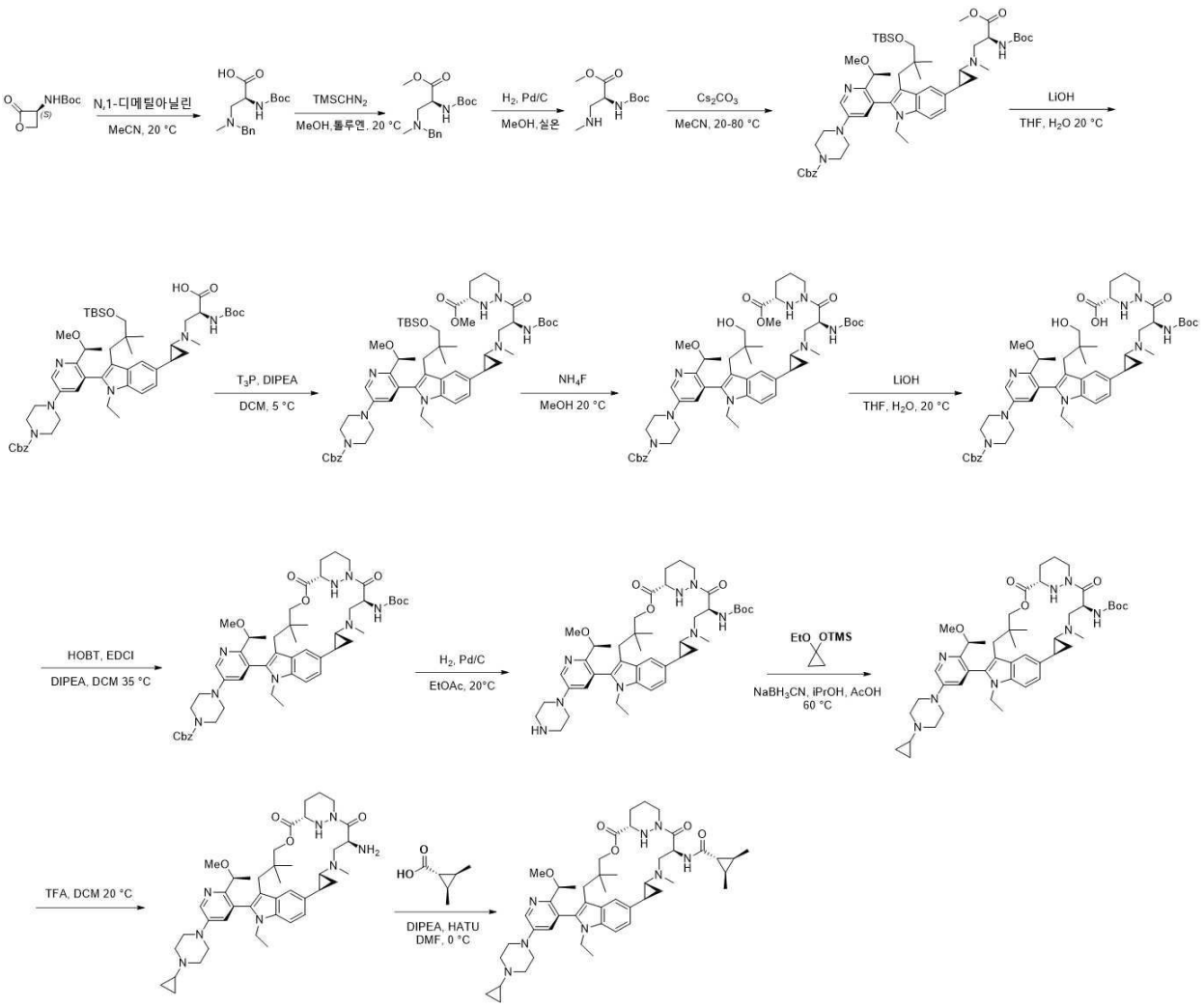
증발시켜 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-5-[(1*E*)-프로프-1-엔-1-일]인돌(37 g, 84% 수득률)을 녹색 세미-오일로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{47}H_{61}BN_2O_4$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 757.5; 측정값 757.5.

[0577] **단계 3.** 화염 건조 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 교반 막대를 장착하고, 용기에 $ZnEt_2$(헥산 중 1 M 용액, 39.8 mL, 39.8 mmol)와 DCM(160 mL)을 채웠다. CH_2I_2(21.3 g, 79.5 mmol)를 -5℃에서 반응 혼합물에 주사기를 통해 적가하였다. 생성된 혼합물 을 -5℃에서 1시간 동안 교반한 다음 3-{3-[(*tert*-부틸다이페닐실일)옥시]-2,2-디메틸프랍필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-5-[(*E*)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보레인-2-일)에텐일]인돌(12g, 15.9 mmol)을 DCM(30 mL) 용액으로 플라스크에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃로 데운 후 16시간 동안 강하게 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH4Cl(수성)로 켄칭하고, DCM(50 x 2 mL)으로 추출하고, 염수(50 x 2 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-다이메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-5-[(1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로프로필]인돌(10 g, 77% 수득률)을 담황색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{48}H_{63}BN_2O_4$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 771.5; 측정값 771.4.

[0578] **단계 4.** THF(120 mL) 및 NaOH(12 mL) 중 3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프롭필)-1-에틸-2-(2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-5-[(1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보레인-2-일)사이클로프로필]인돌(12g, 15.6 mmol)의 용액에 30%H_2O_2(6 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 수성으로 켄칭하고, EtOAc(20 x 3 mL)로 추출하고, 염수(30 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 수집하여 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여(1*S*,2*R*)-2-(3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)사이클로프로판-1-올(10 g, 92% 수득률)을 연녹색 반고체로 얻었다. LCMS(ESI): $C_{42}H_{52}N_2O_3Si$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 661.4; 측정값 661.3.

[0579] **단계 5.** DCM(72 mL)에 용해된(1*S*,2*R*)-2-(3-{3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)사이클로프로판-1-올(7.2 g, 10.9 mmol, 1.0 당량)의 용액에 Et_3N(2.21 g, 21.8 mmol), DMAP(0.27 g, 2.18 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 메탄술포닐 클로라이드(1.86 g, 16.4 mmol)를 0° C에서 적가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$(수성)로 켄칭하고, DCM(50 x 2 mL)으로 추출하고, 염수(50 x 2 mL)로 추출했다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여(1*S*,2*R*)-2-(3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)사이클로프로필 메탄술포네이트(2개의 부분입체이성질체 혼합물, 비 1:1.6, 6.8 g, 80% 수득률)를 연녹색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{43}H_{54}N_2O_5SSi$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 739.4; 측정값 739.3.

[0580] **실시예 A7:(1*SR*,2*RS*,3*SR*)-*N*-((2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-1^2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1^1-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드의 합성**



[0581]

[0582] **단계 1.** MeCN(100 mL) 중 *tert*-부틸 N-[(3S)-2-옥소옥세탄-3-일]카바메이트(20 g, 0.107 mol)의 용액에 20℃에서 N,1-디메틸아닐린(13 g, 0.11 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피에 의해 정제하여,(R)-3-(벤질(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산의 원하는 생성물(25 g, 65% 수득률)을 담황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{16}H_{25}N_2O_4$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 309.2; 측정값 309.2.

[0583] **단계 2.** MeOH(70 mL) 및 톨루엔(210 mL) 중 *rac*-(*R*)-3-(벤질(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산(29 g, 0.09 mol)의 교반된 용액에 20°C에서(트리메틸실릴)디아조메탄(21g, 0.19mol)을 첨가했다. 생성된 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반했다. 그 후 H_2O(20 mL)로 냉각하고 농축 건조하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 EtOAc(800 mL) 및 H_2O(100 mL)로 희석했다. 유기층을 H_2O(100 mL × 3), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸(*R*)-3-(벤질(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(23 g, 72% 수득률)를 담황색 오일로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{16}H_{25}N_2O_4$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 323.2; 측정값 323.3.

[0584] **단계 3.** MeOH(50 mL) 중 *rac*-메틸(*R*)-3-(벤질(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(7.1 g, 0.02 mol)의 용액에 Pd/C(1 g, 14 중량%)를 20°C에서 첨가했다. 생성된 용액을H_2 분위기(1기압) 하에 20°C에서16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 메틸(R)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(메틸아미노)프로파노에이트(4 g, 순도 > 90%)의 조 목적 생성물을 담황색 오일로 수득했다. 이 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0585] **단계 4.** MeCN(5 mL) 중에(3-{4-[5-(3-{3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-2,2-디메틸프랍필}-1-에틸-5-[(1*S*,2*R*)-2-(메탄술폰산옥시)사이클로프로필]인돌-2-일)-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]피페라진-1-일}페닐)메틸 포르메이트(3.28g, 0.004 mol)와 *rac*-메틸(*R*)-3-(벤질(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산염(4.55g, 0.02 mol)의 교반한 용액에 Cs_2CO_3(3.81g, 0.012 mol)을 20°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기하에 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc(600 mL) 및 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 H_2O(50 mL × 3), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 4-(5-(5-((1*RS*,2*SR*)-2-((*RS*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)사이클로프로필)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-2-일)-6-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(1.8g, 순도 50%)의 원하는 생성물을 담황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{54}H_{80}N_6O_8Si$에 대해 계산된 m/z [M^+ H] + 값 969.6; 측정값 969.4.

[0586] **단계 5.** THF(18 mL) 및 H_2O(6 mL) 중 벤질 4-(5-(5-((1*RS*,2*SR*)-2-(((*RS*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프랍필)(메틸)아미노)사이클로프로필)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프랍필)-1-에틸-1*H*-인돌-2-일)-6-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(1.7g, 0.002 mol)의 교반 용액에 20℃에서 LiOH(0.09 g, 0.004 mol)를 첨가했고, 그 생성 용액을 2시간 동안 교반했다. 5℃에서 1N HCl로 pH를 7로 조정하고 농축한 후, 잔류물을 DCM(200 ml)으로 용해하고, H_2O(20 mL)와 염수(50 mL)로 세척하고,Na_2SO_4로 건조하고,
농축하여(*RS*)-3-(((1*SR*,2*RS*)-2-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)사이클로프로필)(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산(1.7 g, 순도 50%)을 회색 거품으로 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용했다.

[0587] **단계 6.** DCM(16mL)에 용해된(*RS*)-3-(((1*SR*,2*RS*)-2-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)사이클로프로필)(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산(1.9g, 1.67mmol) 및 메틸(3*S*)-1,2-디아지난-3-카복실레이트 디하이드로클로라이드(363mg, 1.67mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.08g, 8.37mmol)를 첨가한 다음 T_3P(1.28g, 2.01mmol)를 5℃에서 첨가하고 1시간 동안 교반했다. 용액을 DCM(300 mL)과 H_2O(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 H_2O(30 mL × 3), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인 메틸(*S*)-1-((*RS*)-3-(((1*SR*,2*RS*)-2-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)사이클로프로필)(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(두 개의 부분입체이성질체 분리됨, V-0173-03-P1; 590 mg, 수득률 30%; V-0173-03-P2: 470 mg, 수득률 23%)를 담황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{59}H_{88}N_8O_9Si$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값1081.6; 측정값 541.4 $[M/2+H]^+$

[0588] **7단계.** MeOH(3mL) 중 메틸(*S*)-1-((*RS*)-3-(((1*SR*,2*RS*)-2-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)사이클로프로필)(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(300 mg, 0.28mmol)의 교반 용액에 NH_4F(410mg, 11.2mol)을 20℃에서 첨가했다. 생성된 용액을 60℃에서 48시간 동안 교반했다. 이 용액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 EtOAc(40 mL) 및 H_2O(20 mL)로 희석했다. H_2O(20 mL × 3), 염수(30 mL)로 유기물을 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 용매를 감압 하에 제거하여 메틸(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[*tert*-부틸(포르밀)-$1^{3}-옥시다닐]아미노}-3-{[(1*R*,2*S*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}사이클로프로필](메틸)아미노}프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트(200mg, 순도 70%)을 연한 녹색의 세미 오일로 얻었다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0589] **단계 8.** DCM(30 mL)에 용해된 메틸(*S*)-1-((*RS*)-3-(((1*SR*,2*RS*)-2-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)사이클로프

로필)(메틸)아미노)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트(300 mg, 0.31 mmol), HOBT(424.3 mg, 3.1 mmol) 및 DIPEA(1.62 g, 12.4 mmol)를 교반한 용액에 EDCI(1.81 g, 9.3 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 35℃에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O(60 mL)로 켄칭하고, 수득된 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-(5-((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-5-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-12-일)-6-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(50 mg, 수득률 16%)를 옅은 황색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{52}H_{70}N_8O_8$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 935.5; 측정값 936.1.

[0590] **단계 9.** EtOAc(2mL) 중 벤질 4-(5-((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-5-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-12-일)-6-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(120mg, 0.13mmol)의 용액에 Pd/C(50% w/w, 60 mg)를 첨가하였다. 이어서, H_2분위기(1 기압) 하에, 반응 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터링한 후, 여과액을 감압 하에 농축하여 *tert*-부틸((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-1[1]-에틸-1[2]-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-5-일)카바메이트(90mg, 70% 순도)를 연황색 고체로 수득했다. 추가 정제 과정 없이 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

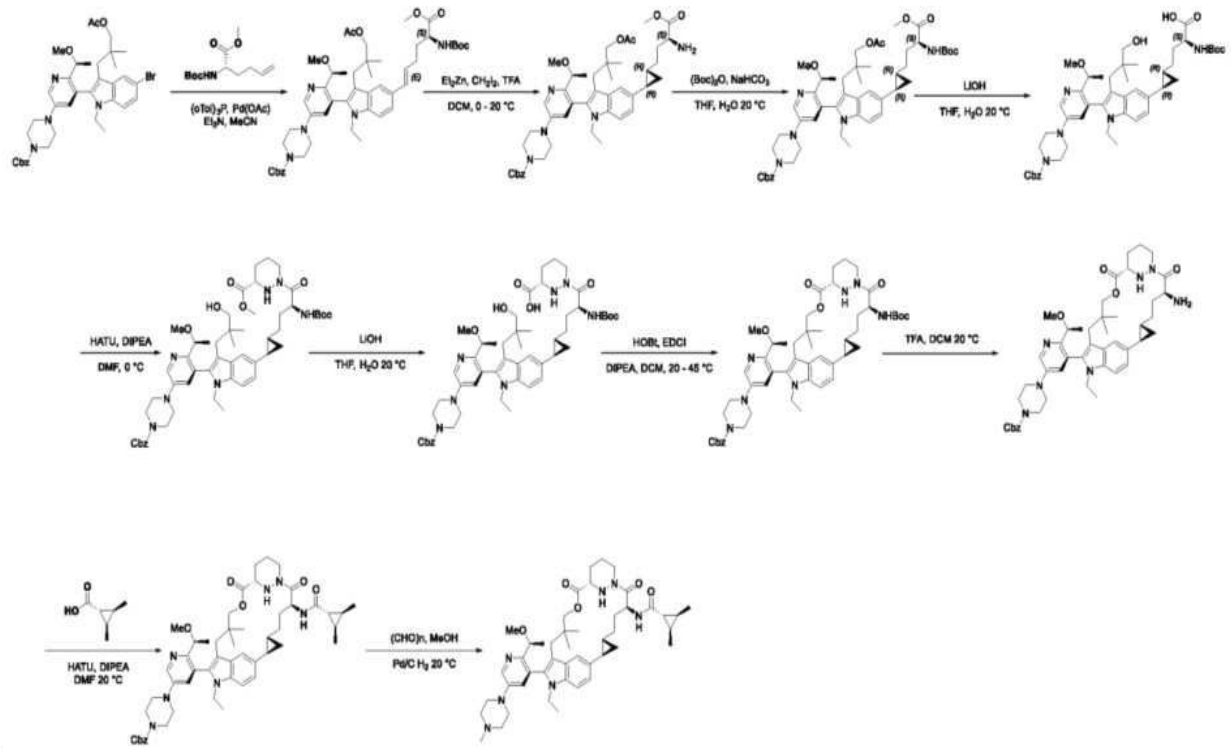
[0591] **단계 10.** ^{i}PrOH(2mL) 중 *tert*-부틸((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-1[1]-에틸-1[2]-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-5-일)카바메이트(45mg, 0.06mmol) 용액에(1-에톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란(586mg, 3.37mmol)의 용액을 20℃에서 교반한 후, AcOH(5.1mg, 0.08mmol) 및 시안보로히드라이드 나트륨(14.1mg, 0.24mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 H_2O(10 mL x 2)와 염수(20 mL)로 세척했다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-5-일)카바메이트(20mg, 수득률 38%) 를 연녹색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{47}H_{68}N_8O_6$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 841.5; 측정값 841.2.

[0592] **단계 11.** DCM(0.5 mL)에 용해된 *tert*-부틸((2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-5-일)카바메이트(20 mg, 0.02 mmol)의 용액을 20℃에서 TFA(0.2 mL)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조하여(2[1]*RS*2[2]*SR*,7[3]*S*, 5*RS*)-5-아미노-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-6,8-디온(20 mg TFA 염, 순도 90%)을 연녹색 오일을 수득했다. 추가 정제 과정 없이 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

[0593] **단계 12.** DMF(0.5mL) 중(2[1]*RS*,2[2]*SR*,7[3]*S*,5*RS*)-5-아미노-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1[1]-에틸-3,11,11-트리메틸-7[1],7[2],7[3],7[4],7[5],7[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-6,8-디온(6.2mg, 0.06mmol)의 용액을 0℃에서 교반한 다음 HATU(15.4mg, 0.05mmol)와 DIPEA(34.9mg, 0.30mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간

동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 H_2O(20 mL x 2)와 염수(20 mL)로 세척했다. 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여(1*SR*,2*RS*,3*SR*)-*N*-((2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-1^2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1^1-에틸-3,11,11-트리메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-3-아자-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드(5.0 mg, 21% 수득률)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{48}H_{68}N_8O_5$에 대한 m/z [M+ H]$^+$ 계산값 837.5; 측정값 837.5. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ8.40(d, *J* = 2.8, 1H), 7.95(s, 1H), 7.37 - 7.30(m, 2H), 7.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.63(m, 1H), 6.31 - 6.24(m, 1H), 5.66 - 5.62(m, 1H), 4.48(d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.12(m, 2H), 4.06 - 3.88(m, 3H), 3.77 - 3.75(m, 1H), 3.48 - 3.40(m, 1H), 3.28 - 3.08(m, 6H), 2.93 - 2.70(m, 8H), 2.60 - 2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.19 - 2.15(m, 1H), 1.93 - 1.90(m, 1H), 1.75 - 1.60(m, 3H), 1.40(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.19(m, 4H), 1.16 - 0.99(m, 10H), 0.81(s, 3H), 0.66(s, 3H), 0.56 - 0.45(m, 4H).

[0594] **실시예 A6:(1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((2^{1}R,2^{2}R,7^{3}S,5S)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드의 합성**



[0595]

[0596] **단계 1.** MeCN(100 mL)에 용해된 3-(5-브로모-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트(10g, 0.014 mol) 및 메틸(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}헥스-5-에노에이트(10.2 g, 0.042 mol) 용액에 트리-오-톨릴포스핀(3.4 g, 0.011 mol),Et_3N(4.25 g, 0.042 mol) 및 $Pd(OAc)_2$(1.9 g, 0.008 mol)을 20℃에서 첨가하였다. 용액을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀀칭하고 EtOAc(30 mL × 3)로 추출했다. 모아진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 메틸(2*S*,5*E*)-6-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필-1-에틸-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}헥스-5-에노에이트(10g, 수득률 75%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{49}H_{65}N_5O_9$ 에 대해 계산된 m/z [M+H]$^+$ 값 868.5; 측정값 868.5.

[0597] **단계 2.** DCM(160 mL)에 용해된 Et_2 Zn(92 mL, 92 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(10.5 g, 92 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 0℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 0℃에서 CH_2I_2(24.6 g, 92 mmol) 를 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 메틸(2*S*,5*E*)-6-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}헥스-5-에노에이트(8 g, 9.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 20°C에서N_2 하에 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 켄칭하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출했다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조하고, 농축하여 조 생성물을 얻고 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 메틸(*2S*)-4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}사이클로프로필]-2-아미노부타노에이트(5.4g, 수득률 59%)을 연황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C^{45}H$ 59 N_5O_7 에 대해 계산된 m/z [M+H]+값 782.4; 측정값 782.3.

[0598] **단계 3.** THF/H_2O(1:1, 60 mL) 중에 용해된 메틸(2*S*)-4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}시클로프로필]-2-아미노부타노에이트(5.5 g, 7 mmol) 및 $NaHCO_3$(2.9g, 35 mmol) 용액에 20℃에서 $(Boc)2_0$(4.58 g, 21 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀀칭하고 EtOAc(30 mL × 3)로 추출했다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 조 생성물을 얻고 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 메틸(2*S*)-4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}시클로프로필]-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}부타노에이트(5.4g, 수득률 61%)을 연황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{50}H_{67}N_5O_9$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 882.5; 측정값 882.4.

[0599] **단계 4.** THF/H_2O(5:1, 60 mL)에 용해된 메틸(2*S*)-4-[(1*R*,2*R*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일}시클로프로필]-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}부타노에이트(5.3 g, 0.006 mol)의 용액에 20°C에서 LiOH(2.16 g, 0.09 mol)를 첨가하였다. 이 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1 M HCl로 켄칭하고 EtOAc(50 mL × 3)로 추출했다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시 카보닐]아미노}-4-[(1*R*,2*R*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}사이클로프로필]부탄산(5.7g, LCMS로부터 얻은 두 이성질체 혼합물, 순도 70%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{47}H_{63}N_5O_8$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 826.4; 측정값 826.4.

[0600] **단계 5.** DMF(55 mL)에 용해된(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-4-[(1*R*,2*R*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르미옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(*1S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프랍필)인돌-5-일}사이클로프로필]부타노산(5.5g, 6.7mmol)과 메틸(3*S*)-1,2-디아지나네-3-카복실레이트(1.9g, 13.4mmol)의 용액에 DIPEA(25.98g, 0.2mol) 및 HATU(3.8g, 0.01mol)를 0℃에서 추가하고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O(200 mL)로 켄칭하고 EtOAc(100 mL × 3)로 추출했다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻고, 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 메틸(3*S*)--1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}-4-[(1*R*,2*R*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}사이클로프로필]부타노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트(5g, 수득률 58%)를 황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{53}H_{73}N_7O_9$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 952.6; 측정값 952.4.

[0601] **단계 6.** THF/H_2O(3:1, 24 mL)에 용해된 메틸(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-4-[(1*R*,2*R*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르미옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프랍필)인돌-5-일}사이클로프로필]부탄오일]-1,2-디아지나네-3-카복실레이트(2.5g, 2.6mmol) 용액에 LiOH(0.19g, 7.8mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을

1N HCl을 이용하여 pH 7로 조정하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출했다. 합친 유기층을 염수로 세척(20 mL)하고, Na_2SO_4로 건조한 후 감압 하에 농축하여(3*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-{[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로필]포름아미도}-3-에톡시-3-[(3*R*)-1-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}피롤리딘-3-일]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실산(2.5 g, 순도 70%)을 황색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{52}H_{71}N_7O_9$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 938.5; 측정값 938.4.

[0602] **단계 7.** DCM(250 mL)에 용해된(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-4-[(1*R*,2*R*)-2-{1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포르미옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}사이클로프로필]부탄오일]-1,2-디아지나네-3-카복실산(2.5g, 2.7mmol)의 용액에 DIPEA(10.47g, 81mmol), HOBt(3.65g, 27mmol) 및 EDCI(15.5g, 81mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 이 용액을 N_2 하에서 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용-HPLC로 정제하여 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-1^1-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-12-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(120mg, 4.8% 수득률)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{52}H_{69}N_7O_8$에 대한 m/z $[M+H]^+$ 값 920.5; 측정값 920.5.

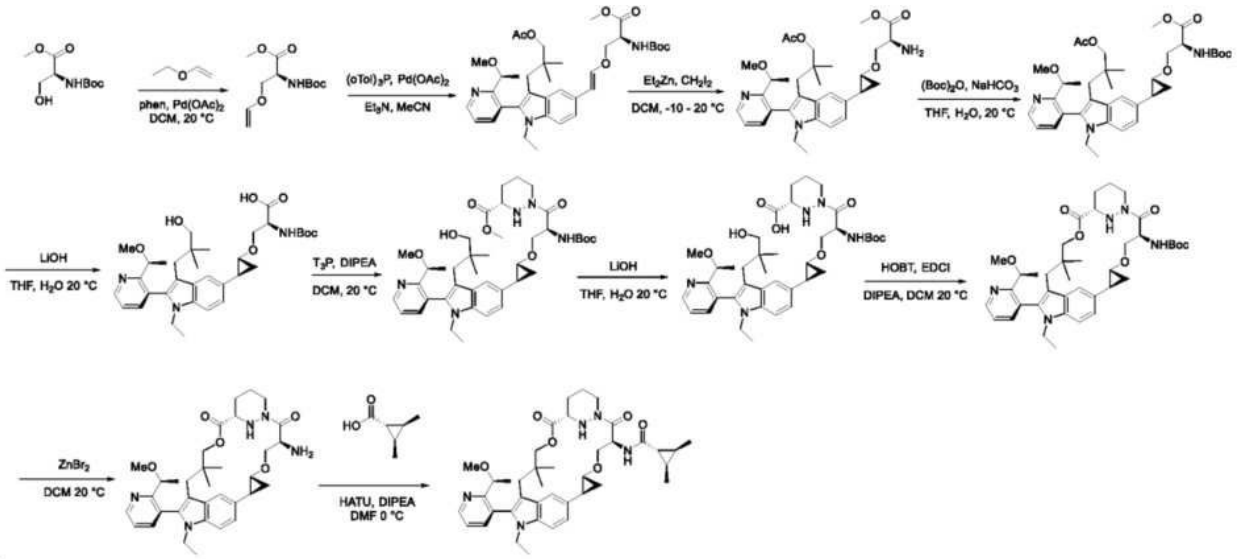
[0603] **단계 8.** DCM(3 mL)에 용해된 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-11-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-12-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(80mg, 0.087mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 20℃에서 추가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 켄칭하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출했다. 합친 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 농축하여 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-아미노-1^1-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(116 mg, 순도>90%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{47}H_{61}N_7O_6$ 에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$값 820.5; 측정값 820.4.

[0604] **단계 9.** DMF(2 mL)에 용해된 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-아미노-11-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-*11H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-1^2-yl)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(96 mg, 0.12 mmol) 및(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복실산(27 mg, 0.23 mmol) 용액에 DIPEA(151 mg, 1.17 mmol) 및 HATU(66 mg, 0.17 mmol)를 0℃에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀀칭하고 EtOAc(30 mL × 3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조제품을 얻었다. 이 조제품은 분취용-TLC로 정제하여 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-((1r,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미도)-1^1-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)-사이클로프로판아사이클로도데카판-1^2-yl)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(80mg, 67% 수득률)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{53}H_{69}N_7O_7$에 대해 계산된 m/z [M+H]+ 값 916.5; 측정값 916.4.

[0605] **단계 10.** MeOH(1 mL)에 용해된 벤질 4-(5-((2^1*R*,2^2*R*,7^3*S*,5*S*)-5-((1r,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미도)-1^1-에틸-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-11H-*9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다진-2(1,2)*-사이클로프로판아사이클로도데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(70mg, 0.076mmol)와 파라포름알데히드(3.2mg, 0.107mmol)의 용액에 Pd/C(23.2 mg, 50% w/w)를 20℃에서

첨가하였다. 이 용액을 20°C에서 H_2(1 기압) 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 조 생성물을 얻었으며, 이를 분취용-TLC로 정제하여(1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((2^{1}R,2^{2}R,7^{3}S,5S)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-9-옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드(40.5mg, 수득률 64%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{46}H_{65}N_7O_5$에 대해 계산된 m/z [M+H]$^+$ 값 796.5; 측정값 796.4. ^{1}H NMR(400 MHz, MeOD) δ8.44(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.38(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.71(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.43(s, 1H), 4.08 - 3.97(m, 3H), 3.86 - 3.69(m, 3H), 3.36(d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 3.24(d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.98(s, 3H), 2.88(s, 1H), 2.70(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.41(s, 3H), 2.09(t, *J* = 15.0 Hz, 2H), 1.98(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.90(dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 3H), 1.66(dd, *J* = 23.0, 8.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.45(m, 1H), 1.42(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.32(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26(t, *J* = 7.0 Hz, 5H), 1.08(dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 8H), 0.92(s, 3H), 0.68 - 0.62(m, 4H), 0.51(dt, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H).

[0606] **실시예 A5:(1*SR*,2*RS*,3*SR*)-*N*-((2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-3,9-디옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드의 합성**



[0607]

[0608] **단계 1.** 에틸 비닐 에테르/DCM(375:225 mL) 용액이 담긴 교반 플라스크에 $Pd(OAc)_2$(3.07 g, 13.6 mmol) 및 1,10-페난트롤린(2.47 g, 13.6 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. N_2 분위기 하에서 30분 동안 교반한 후, 메틸 (2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-하이드록시프라마노산에스터(60 g, 273.7 mmol)를 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물은 20℃에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물은 감압 하에 농축되어 잔여물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 메틸(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-(에테닐옥시)프로파노에이트(30 g, 43% 수득률)를 무색 오일로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{11}H_{19}NO_5$에 대해 계산된 m/z [M+H]$^+$ 값 246.1; 측정값 268.1 [M+Na]$^+$;

[0609] **단계 2.** MeCN(50 mL)에 용해된 3-(5-브로모-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트(5.0 g, 10.26 mmol), 메틸(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}-3-(에테닐옥시)프로파노에이트(6.29 g, 25.65 mmol), $Pd(OAc)_2$(1.38 g, 6.2 mmol), 트리-오-톨릴포스핀(2.5 g, 8.21 mmol) 및 Et3N(3.12 g, 30.78 mmol)을 넣고 N_2 하에서 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸(2*S*)-3-{[(*E*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}에테닐]옥시}-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로파노에이트(0.9 g, 14% 수득률)를 녹색 반-오일로 수

득했다. LCMS(ESI): $C_{36}H_{49}N_3O_8$ 에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 652.4; 측정값 652.4.

[0610] **단계 3.** 교반 막대가 구비된 화염 건조된 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 $ZnEt_2$(헥산 중 1 M 용액, 11.1 mL, 11.1 mmol) 및 DCM(13 mL)으로 충전하였다. CH_2I_2(5.91 g, 22.1 mmol)를 -10℃에서 반응 혼합물에 주사기를 통해 적가하고 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 메틸(2*S*)-3-{[(*E*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}에테닐]옥시}-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트(900 mg, 1.38 mmol)를 DCM(5 mL) 용액으로 플라스크에 적가했다. 상기 반응 혼합물을 20℃로 가온하고, 11시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득했다. 이 잔류물을 EtOAc(50 mL)에서 용해하고, H_2O(50 mL x 2)로 세척했다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 메틸(2*S*)-3-[(1*R*,2*S*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}사이클로프로폭시]-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로파노에이트(400 mg, 51% 수득률)를 황색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{32}H_{43}N_3O_6$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 566.3; 측정값 566.3.

[0611] **단계 4.** THF(15 mL) 및 H2O(5 mL)에 용해된 메틸(2*S*)-3-[(1*R*,2*S*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}사이클로프로폭시]-2-아미노프로파노에이트(0.73 g, 1.3 mmol) 및$(Boc)_2O$(850 mg, 3.9 mmol)의 용액에NaHCO3(330 mg, 3.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 유기 상을 분리하고, Na2SO4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에 제거하여 메틸(2*S*)-3-[(1*R*,2*S*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}사이클로프로폭시]-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로파노에이트(0.9 g)를 녹색 반고체로 수득했다. 추가 정제없이 이를 다음 단계에 바로 사용했다.

[0612] **단계 5.** THF(10 mL) 및 H_2O(2 mL)에 용해된 메틸(2*S*)-3-[(1*R*,2*S*)-2-{3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일}시클로프로폭시]-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트(0.9 g, 1.57 mmol)를 녹인 용액에 LiOH(0.16 g, 6.75 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)에 부었다. 혼합물에 1 N HCl을 pH 값 7까지 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 수집하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-[(*1R,2S*)-2-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]사이클로프로폭시]프로판산(0.85g, 수득률 90%)을 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{34}H_{47}N_3O_7$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 610.3; 측정값 610.4.

[0613] **단계 6.** DCM(7 mL)에 용해된(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-[(1*R*,2*S*)-2-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프랍필)-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]사이클로프로폭시]프라파노산(700 mg, 1.15 mmol), 메틸(3S)-1,2-디아지나네-3-카복실레이트(248.3 mg, 1.72 mmol) 및 DIPEA(445 mg, 3.44 mmol)의 용액에 T3P(1.46 g, 2.30 mmol)를 0℃에서 추가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)로 켄칭하고, 수득된 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 메틸(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-[(1*R*,2*S*)-2-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]시클로프로폭시]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트(0.45 g, 수득률 48%)를 연녹색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{40}H_{57}N_5O_8$ 에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 736.4'; 측정값 736.4.

[0614] **단계 7.** THF(4.5 mL)와 H_2O(0.9 mL)에 용해된 메틸(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-3-[(1*R*,2*S*)-2-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프랍필)-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]사이클로프로폭시]프로파노일]-1,2-디아지나네-3-카복실레이트(450mg, 0.61mmol)의 용액에 LiOH(73 mg, 3.1 mmol)를 추가한 후, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50 mL)에 부었다. 혼합물에 1 N HCl을 pH 값 7까지 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 수집하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여

과하고, 감압 하에 농축하여(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}-3-[(1*R*,2*S*)-2-[1-에틸-3-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]시클로프로폭시]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실산(440 mg, 수득률 90%)을 수득하였다. LCMS(ESI): $C_{39}H_{55}N_5O_8$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 722.4; 측정값 722.4.

[0615] **단계 8.** DCM(45 mL)에 용해된(3*S*)-1-[(2*S*)-2-{[(*tert*-부톡시카보닐]아미노}-3-[(1*R*,2*S*)-2-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프랍필)-2-{2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일]사이클로프로폭시]프로파노일]-1,2-디아지나네-3-카복실산(450 mg, 0.62 mmol), HOBT(842 mg, 6.2 mmol) 및 DIPEA(3.22 g, 24.9 mmol)의 용액에 EDCI(3.59 g, 18.6 mmol)를 추가한 후, 반응 혼합물을 20℃에서12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(60 mL)로 켄칭하고, 수득된 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸((2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-3,9-디옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-5-일)카바메이트(180 mg, 수득률 37%)를 옅은 황색 반고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{39}H_{53}N_5O_7$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 704.3; 측정값 704.4.

[0616] **단계 9.** DCM(10mL)에 용해된 메틸(3*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-{[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로필]포름아미도}-3-에톡시-3-[3-({1-에틸-2-[5-(4-{3-[(포밀옥시)메틸]페닐}피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)인돌-5-일}옥시)사이클로부틸]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트(180mg, 0.26mmol)의 용액에 $ZnBr_2$(1.15 g, 5.11 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 mL)과 H_2O(10 mL)으로 희석했다. 유기상을 수집하여 Na_2SO_4로 건조한 후 여과하고 감압하에서 농축하여(2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-5-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-3,9-디옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로파나사이클로도데카판-6,8-디온(170 mg, 순도 90%)을 연녹색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{34}H_{45}N_5O_5$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 604.3'; 측정값 604.3.

[0617] **단계 10.** DMF(1.7mL)에 용해된(2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-5-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-3,9-디옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-6,8-디온(170mg, 0.28mmol),(1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복실산(63mg, 0.56mmol)의 용액에 0°C에서 교반한 다음 HATU(129.3 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA(361 mg, 2.8 mmol)를 적가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 물(20 mL x 2)과 염수(20 mL)로 세척했다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축하여 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피로 정제하여(1*SR*,2*RS*,3*SR*)-*N*-((2^1*RS*,2^2*SR*,7^3*RS*,5*RS*)-1^1-에틸-12-(2-((*RS*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11,11-디메틸-6,8-디옥소-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-헥사하이드로-1^1*H*-3,9-디옥사-1(5,3)-인돌라-7(1,3)-피리다지나-2(1,2)-사이클로프로판사이클로도데카판-5-일)-2,3-디메틸사이클로프로판-1-카복사미드(5.8mg, 수득률 2.6%)를 백색 고체로 수득했다. LCMS(ESI): $C_{40}H_{53}N_5O_6$에 대해 계산된 m/z $[M+H]^+$ 값 700.3; 측정값 700.4. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ8.72(dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.86(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.52(dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70(dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 4.47(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.47(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.02(m, 2H), 3.95 - 3.89(m, 1H), 3.84 - 3.80(m, 2H), 3.72 - 3.67(m, 1H), 3.59 - 3.56(m, 1H), 3.36 - 3.33(m, 1H), 3.14(s, 3H), 2.99 - 2.96(m, 1H), 2.86 - 2.80(m, 1H), 2.51 - 2.48(m, 1H), 2.28 - 2.21(m, 2H), 1.98 - 1.93(m, 1H), 1.81 - 1.64(m, 2H), 1.45(d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.32 - 1.29(m, 2H), 1.23 - 1.18(m, 2H), 1.13 - 1.04(m, 10H), 0.72 - 0.71(m, 6H).

[0618] **생체외 및 생체내 실험:**

[0619] 본 발명의 화합물의 다양한 특성을 평가하기 위해 하기 검정을 수행할 수 있다. 본원의 화합물 A1 내지 A6은(i) 8 μM 미만의 pERK(Capan-1, K-Ras G12V) IC50, (ii) 30 μM 미만의 MOA(G13C) IC50 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두를 나타낸다.

[0620] ***효능 검정: pERK***

[0621] 본 검정의 목적은 세포에서 K-Ras를 억제시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이었다. 활성화된 K-Ras는 트레오닌 202 및 티로신 204(pERK)에서 ERK의 증가된 인산화를 유도한다. 이러한 절차는 테스트 화합물에 반응하여 세포성 pERK에서 감소를 측정한다. NCI-H358 세포에서 하기 기재된 절차는 K-Ras G12C에 적용가능하다.

[0622] *참고: 이 프로토콜은 다른 RAS 변형체의 억제제를 특성화하기 위해 다른 세포주를 대체하여 실행될 수 있다. 여기에는 AsPC-1(K-Ras G12D), Capan-1(K-Ras G12V), NCI-H1355(K-Ras G13C), Hs 766T(K-Ras Q61H), NCI-H2347 또는 KU-19-19(N-Ras Q61R) 또는 SK-MEL-30(N-Ras Q61K)이 포함된다.*

[0623] NCI-H358 세포는 ATCC에 의해 권장된 배지 및 절차를 이용하여 성장 및 유지되었다. 화합물 첨가 전날에, 세포는 384-웰 세포 배양 플레이트(40 μl/웰)에 플레이팅되었고 37℃, 5% CO2 인큐베이터에서 밤새 성장되었다. 테스트 화합물은, 10 mM의 고 농도로, DMSO에 10, 3-배 희석으로 제조되었다. 검정 당일에, 40 nl의 테스트 화합물은 Echo550 액체 핸들러(LabCyte®)를 이용하여 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 테스트 화합물의 농도는 이중으로 테스트되었다. 화합물 첨가 후, 플레이트를 300 rpm에서 15초 동안 흔들고, 원심분리하고, 세포를 37℃, 5% CO2에서 4시간 동안 배양하였다. 인큐베이션 이후, 배양 배지는 제거되었고 세포는 인산염 완충된 식염수로 1회 세정되었다.

[0624] 일부 실험에서는 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 Assay Kit(PerkinElmer)를 사용하여 세포 pERK 수치를 결정했다. 세포는, 600 RPM으로 실온에 진탕하면서, 25 μl 용해 완충액에서 용해되었다. 용해물(10 μl)은 384-웰 Opti-플레이트(PerkinElmer)로 옮겨졌고 5 μl 수령체 믹스가 첨가되었다. 어둠에서 2-시간 인큐베이션 후, 5 μl 공여체 믹스가 첨가되었고, 플레이트는 밀봉되었고, 실온에 2시간 인큐베이션되었다. 신호는 표준 AlphaLISA 셋팅을 이용하여 Envision 플레이트 판독기(PerkinElmer)에서 판독되었다. 미가공 데이터의 분석은 Excel(Microsoft) 또는 Prism(GraphPad)에서 실시되었다. 신호는 화합물 농도의 십진수 로그에 대해 플롯되었으며, IC_{50}은 4-매개변수 시그모이드 농도 반응 모델에 맞추거나 b) Genedata Screener(Genedata)를 사용하여 결정되었다. 정규화된 신호는 화합물 농도의 십진수 로그에 대해 표시되었으며, IC_{50}은 4개 매개변수 시그모이드 농도 반응 모델을 맞추어 결정되었다.

[0625] 다른 실험에서, 세포 pERK는 In-Cell Western에 의해 결정되었다. 화합물 처리 후, 세포를 200 μl 트리스 완충 식염수(TBS)로 2회 세척하고, TBS 중 150 ㎕ 4% 파라포름알데하이드로 15분 동안 고정하였다. 고정된 세포는 0.1% Triton X-100이 포함된 TBS(TBST)로 5분 동안 4회 세척한 후, 실온에서 100 μl의 Odyssey 차단 완충액(LI-COR)으로 60분 동안 차단하였다. 1차 항체(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)는 차단 완충액에서 1:200으로 희석한 후, 각 웰에 50 μl를 추가하고 4℃에서 하룻밤 동안 빙전 배양했다. 세포를 TBST로 5분 동안 4회 세척하였다. 2차 항체(IR-800CW 토끼, LI-COR, 1:800으로 희석)와 DNA 염색제 DRAQ5(LI-COR, 1:2000으로 희석)를 추가하고 실온에서 1-2시간 동안 배양하였다. 세포를 TBST로 5분 동안 4회 세척하였다. 플레이트는 Li-COR Odyssey CLx Imager로 스캔되었다. 미가공 데이터의 분석은 Excel(Microsoft) 및 Prism(GraphPad)에서 실시되었다. 신호는 화합물 농도의 10진수 로그에 대해 플롯팅되었고, IC_{50}은 4-파라미터 S자형 농도 반응 모델을 맞춤화시킴으로써 결정되었다.

[0626] ***본 발명의 화합물에 의한 B-Raf Ras-결합 도메인($BRAF^{RBD}$)의 K-Ras와의 상호작용 파괴(MOA 검정으로도 공지됨)***

[0627] *참고 - 다음 프로토콜은본 발명의 화합물에 의한 $BRAF^{RBD}$에 대한 K-Ras G12C(GMP-PNP) 결합의 방해를 모니터링하기 위한 절차를 설명한다. 본 프로토콜은 다른 Ras 단백질 또는 뉴클레오타이드를 대체하여 또한 시행될 수 있다.*

[0628] 이 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오티드가 적재된 K-Ras 동형체와 사이클로필린 A 사이의 3차 복합체 형성을 촉진하는 시험 화합물의 능력을 측정하는 것이었다. 생성된 3차 복합체는 $BRAF^{RBD}$ 구조와의 결합을 방해하여 RAF 효과기를 통해 K-Ras 신호전달을 억제한다. 데이터는 IC_{50} 값으로 보고되었다.

[0629] 25 mM HEPES pH 7.3, 0.002% Tween20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl 및 5 mM $MgCl_2$를 함유하는 검정 완충액에서, 태

그가 없는 사이클로필린 A, His6-K-Ras-GMPPNP 및 GST-BRAFRBD는 각각 25 μM, 12.5 nM 및 50 nM의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트에 조합된다. 화합물은 30 μM의 최종 농도에서 시작하여 10-점 3-배 희석 시리즈로 플레이트 웰에 존재했다. 25℃에서 3시간 동안 인큐베이션한 후, 항-His Eu-W1024와 항-GST 알로피코시아닌의 혼합물을 각각 10 nM 및 50 nM의 최종 농도에서 검정 샘플 웰에 첨가하고 반응을 추가 1.5시간 동안 배양했다. TR-FRET 신호는 마이크로플레이트 판독기(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)에서 판독되었다. K-Ras:RAF 복합체의 파괴를 촉진하는 화합물은 DMSO 대조 웰에 비해 TR-FRET 비율의 감소를 유발하는 것으로 식별되었다.

[0630] ***RAS 돌연변이 암 세포주에서의 세포 생존율 측정***

[0631] 프로토콜: CellTiter-Glo®세포 생존력 검정

[0632] *주목 - 다음 프로토콜은 본 발명의 화합물에 반응하여 K-Ras 돌연변이 암 세포주의 세포 생존성을 모니터링하는 절차를 설명한다. 다른 RAS 이소형도 이용될 수 있지만 시딩할 세포의 수는 사용된 세포주에 따라 달라질 것이다.*

[0633] 이 세포 검정의 목적은 CellTiter-Glo® 2.0 시약(Promega)을 사용하여 종료 지점에 존재하는 ATP의 양을 정량화함으로써 5일간의 처리 기간 동안 3가지 인간 암 세포주(NCI-H358(KRAS G12C), AsPC-1(KRAS G12D), Capan-1(KRAS G12V))의 증식에 대한 시험 화합물의 영향을 결정하는 것이다.

[0634] 세포를 384-웰 검정 플레이트의 40 μl의 성장 배지에 250개의 세포/웰로 시딩하고 37℃에서 5% CO_2의 가습된 분위기에서 밤새 인큐베이션한다. 검정 당일, 시험 화합물은 DMSO에 3배 희석하여 9가지 농도로 제조하며, 적절한 경우 1 mM 또는 10 mM의 고농도를 사용한다. 시험 화합물(40 nl)은 Echo550 액체 핸들러(LabCyte®)를 사용하여 세포 배양 플레이트의 각 웰에 직접 분배된다. 플레이트를 300 rpm에서 15초 동안 진탕하고, 원심분리하고, 5% CO_2의 가습된 분위기에서 37℃에서 5일 동안 배양한다. 5일차에, 검정 플레이트와 그 내용물을 약 30분 동안 실온에서 평형화한다. CellTiter-Glo®2.0 Reagent(25 μl)을 첨가하고, 플레이트 내용물을 회전식 진탕기에서 2분간 혼합한 후, 실온에서 10분간 인큐베이션한다. 발광성은 PerkinElmer Enspire를 사용하여 측정된다. 데이터는 다음과 같이 정규화된다:(샘플 신호/평균 DMSO)*100. 데이터는 네 개의 매개변수를 사용하는 로지스틱 곡선 적합을 통해 분석된다.

[0635] 본 발명이 이의 구체적 실시예과 관련하여 설명되었어도, 추가 수정이 가능하고 본 출원이, 일반적으로, 본 발명의 원리에 따르고 본 발명이 속하며 본원에 제시된 필수 속성에 적용될 수 있는 기술 분야 내에서 공지되거나 관례적인 관행 내에 있는 본 개시내용으로부터의 그러한 이탈을 포함하는 본 발명의 임의의 변형, 용도, 또는 개조를 포함하기 위한 것이 이해될 것이다.

[0636] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 이의 전체가 참고로 편입되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 그들 전체가 참고로 본원에 편입된다.