

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0111711
(43) 공개일자 2021년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5355 (2006.01) **A61K 31/4365**
 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/5355 (2013.01)
A61K 31/4365 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2021-0028396
 (22) 출원일자 2021년03월03일
 심사청구일자 없음
 (30) 우선권주장
 1020200026381 2020년03월03일 대한민국(KR)

(71) 출원인
웰마커바이오 주식회사
 서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동,
 엔에이치송파농협)
 (72) 발명자
신재식
 서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동,
 NH 송파농협)
고영욱
 서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동,
 NH 송파농협)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
제일특허법인(유)

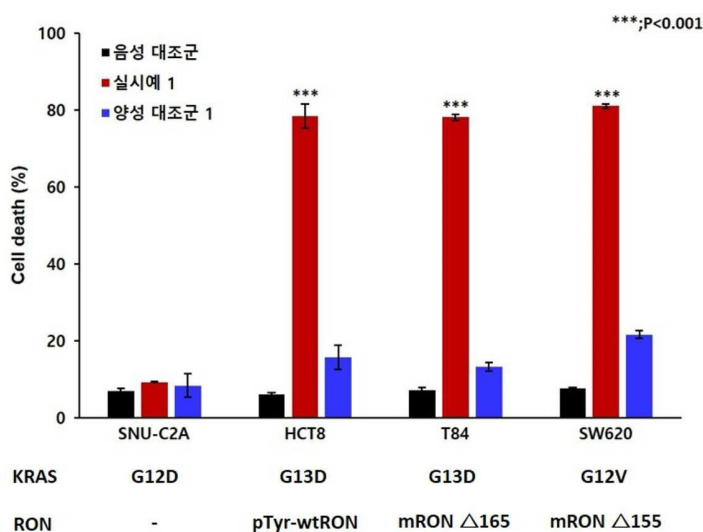
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요약

본 발명은 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은 KRAS G13 돌연변이 또는 KRAS G12 돌연변이 및 RON 돌연변이 또는 티로신이 인산화된 RON을 보유하는 암 세포에 대한 우수한 세포 사멸 유도능을 나타내는 항암제로서 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

이민기

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

김용석

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

최순진

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

임나정

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

김민화

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

이준형

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH
송파농협)

명세서

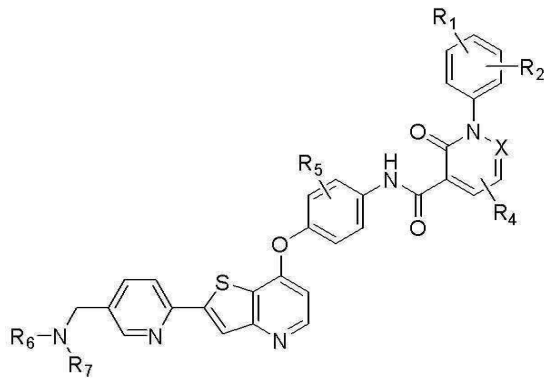
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 돌연변이 및 활성화된 RON(recepteur d'origine nantais)이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서,

상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 것인, 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-10} 알콕시 또는 C_{1-10} 할로알킬이고;

X는 $-C(-R_3)=$ 또는 $-N=$ 이고;

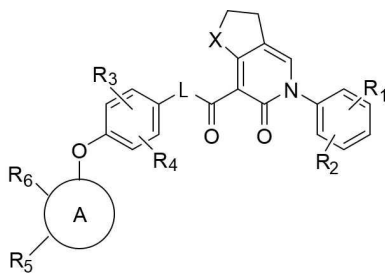
R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-10} 알킬, 또는 C_{1-10} 알콕시이고;

R_5 는 H, 할로젠, 또는 C_{1-10} 알킬이고;

R_6 및 R_7 은 이들이 결합된 N 원자와 함께 4 내지 10원의 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_6 는 $-C_2H_4-O-CH_3$ 이고, R_7 은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐이고;

상기 화학식 1의 치환기 정의 중에 언급된 헤테로사이클은 R_6 과 R_7 이 결합된 N 원자 이외에도 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 갖거나 갖지 않으며, 또한 상기 헤테로사이클은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 비치환되고,

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

L은 -NH- 또는 -CH₂-이고,

R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 9원의 헤테로아릴 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

X는 O, S, -CH(-R_x)- 또는 -N(-R_x)-이고,

R_x는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

A는 3원 내지 12원의 헤테로사이클이고,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고,

이때 R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬아미노-C₁₋₆ 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고,

상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 아미노, 디C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고,

상기 화학식 2의 치환기 정의 중에 언급된 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물이

4-에톡시-N-[3-플루오로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-에톡시-N-(3-플루오로-4-([2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드; 및

4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시]페닐}-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물인, 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물이

N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모르폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드; 및

N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물인, 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 활성화된 RON은 RON 유전자의 스플라이싱 변이체(splicing variant)이거나 티로신이 인산화된 RON 단백질인, 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 RON 유전자의 스플라이싱 변이체는 엑손 5, 6 및 11이 결손된 mRON Δ 155, 엑손 5 및 6이 결손된 mRON Δ 160 또는 엑손 11이 결손된 RON Δ 165인 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 KRAS 돌연변이는 12번째 위치의 글리신이 아스파르트산, 발린, 시스테인 및 히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 치환되는 것인, 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 KRAS 돌연변이는 13번째 위치의 글리신이 아스파르트산, 발린 및 아르기닌으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 치환되는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁암, 난소암, 신장암, 췌장암, 간암, 대장암, 피부암, 두경부암 및 갑상선암으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 9

개체에서 KRAS의 돌연변이 및 활성화된 RON을 확인하는 단계; 및

서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 발견되면 제 1 항에서 정의된 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 상기 개체의 항암 치료에 적합하다는 정보를 제공하는 단계를 포함하는, 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암 세포를 보유하고 있는 암 환자에 적용 가능한 암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 유전자는 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 등의 발생에 연관된 여러 유전자 중 하나이며, 세특시맙(cetuximab)과 같은 항암제의 효과 여부를 판단하는데 중요하게 고려되고 있다. 구체적으로 KRAS 유전자의 돌연변이 여부를 고려하여 암 환자의 약물의 반응 및 생존 기간을 의미 있게 개선시키는 것으로 알려져 있다.

[0003] 한편, RON(recepteur d'origine nantaïs)은 c-MET 계열에 속하는 단백질 수용체로서, 간에서 분비되며 대식세포의 작용을 조절하는 혈청 단백질(macrophage-stimulating protein; MSP)의 수용체이다. RON의 활성화 여부는 종양의 발생, 진행 및 전이에 중요한 역할을 한다. 특히, 대장암 및 유방암에서 과발현 또는 과활성되면 종양의 침윤 및 전이를 유도하고 세포사멸을 억제하는데 기여하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 RON의 비정상적인 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 물질은 RON과 관련된 여러 질환, 특히 대장암과 같은 종양을 효과적으로 치료할 수 있다.

[0004] 따라서, KRAS 돌연변이 및 비정상적으로 활성화된 RON을 보유하고 있는 암 환자의 암 세포를 특이적으로 사멸할 수 있는 물질에 관한 연구가 최근 지속적으로 활발하게 전개되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) Targeting Receptor Kinases in Colorectal Cancer, Cancers (2019), 11, 433-456.
- (비특허문헌 0002) Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer, Sig Transduct Target Ther (2020), 5, 22-51
- (비특허문헌 0003) New Strategies for Treatment of KRAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer, Clin Cancer Res., (2010), 16, 2921-2926.

발명의 내용

해결하려는 과제

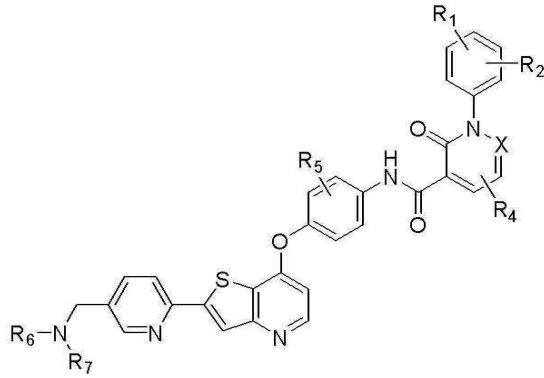
[0006] 본 발명자들은 KRAS 돌연변이 및 비정상적으로 활성화된 RON을 보유하고 있는 암 환자에 적용 가능한 암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개발하기 위해 노력한 결과, 특정 구조를 가지는 화합물들이 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON을 보유하고 있는 암 세포에 대하여 우수한 세포 사멸 효과를 나타내는 것을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0007] 본 발명의 과제는, KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 것인, 약학 조성물을 제공한다.

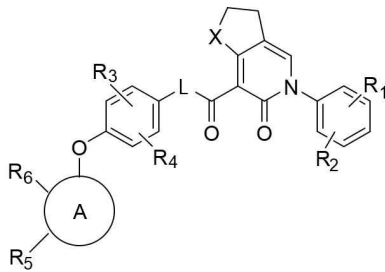
[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₇, 및 X는 후술하는 구체적인 설명에서 정의한 바와 같다.

[0012] [화학식 2]



[0013]

[0014] 상기 화학식 2에서, R₁ 내지 R₆, L 및 X는 후술하는 구체적인 설명에서 정의한 바와 같다.

발명의 효과

[0015]

본 발명에 따른 약학 조성물은 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON을 보유하고 있는 암 환자에 적용 가능하다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은 KRAS G13 돌연변이 또는 KRAS G12 돌연변이 및 RON 돌연변이(△155, △160, △165) 또는 티로신이 인산화된 RON(pTyr-RON)을 보유하는 암 세포에 대한 우수한 세포 사멸 유도능을 나타내는 항암제로서 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016]

도 1은 KRAS 돌연변이(G12V 또는 G13D)가 있고, 활성화된 RON을 가진 대장암 세포주에서 실시예 1 및 양성 대조군 1의 화합물의 세포 사멸 유도 효능을 확인한 결과이다.

도 2는 SW620 세포주(KRAS G12V/mRON △155)에 실시예 1, 양성 대조군 1, 양성 대조군 2 또는 양성 대조군 3의 화합물을 각각 처리한 후 세포 사멸율을 나타낸 것이다.

도 3은 다양한 대장암 환자 유래 세포주에서 면역형광 염색(immunofluorescence staining)을 통해 pTyr-RON의 발현을 확인한 결과이다.

도 4는 다양한 대장암 환자 유래 세포주에 실시예 1의 화합물을 처리하여, KRAS 돌연변이 및 RON 활성화 여부에 따른 세포 사멸 유도 효능을 비교한 결과이다.

도 5는 SW620 세포주를 이식한 마우스 모델에 실시예 1의 화합물을 경구로 4주 동안 투여하는 과정에서 종양 부피의 변화를 나타낸 것이다.

도 6은 SW620 세포주를 이식한 마우스 모델에 실시예 1의 화합물을 경구로 4주 동안 투여한 후, 종양 무게를 측정하여 종양 성장 억제율을 나타낸 것이다.

도 7은 SW620 세포주를 이식한 마우스 모델에 실시예 1의 화합물을 경구로 4주 동안 투여한 후에 단백질들의 발현 변화를 면역화학 염색(immunohistochemistry)을 통하여 확인한 결과이다.

도 8은 HCT8 세포주(KRAS G13D/pTyr-wtRON)를 이식한 마우스 모델에 실시예 1, 양성 대조군 1 및 양성 대조군 2의 화합물을 각각 경구로 4주 동안 투여한 결과, 상대적인 종양 부피의 차이를 나타낸 것이다.

도 9는 HCT8 세포주를 이식한 동물에 실시예 1, 양성 대조군 1 및 양성 대조군 2의 화합물을 각각 경구로 4주 동안 투여한 후 종양 조직에서 pTyr-mRON, mRON, cleaved caspase 3, Cyclin D1의 발현 변화를 분석한 결과이다.

도 10은 SW620 세포주에 β -카테닌(β -catenin)을 과발현시킨 후, 실시예 1의 화합물을 처리하여 세포 사멸에 미치는 영향을 분석한 결과이다.

도 11은 SW620 세포주에 β -카테닌을 과발현시킨 후, 실시예 1의 화합물을 처리하였을 때 각각의 단백질 발현의 변화를 웨스턴 블롯의 방법으로 확인한 결과이다.

도 12는 HCT15(KRAS G13D/mRON Δ 160) 세포주를 이식한 동물에 실시예 1의 화합물을 경구로 4주 동안 투여하는 과정에서 종양 부피의 변화를 나타낸 것이다.

도 13은 HCT15 세포주를 이식한 동물에 실시예 1의 화합물을 경구로 4주 동안 투여한 후 종양 조직에서 pTyr-mRON, mRON, cleaved caspase 3, Cyclin D1의 발현 변화를 분석한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 이하 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- [0018] 본 발명은 일 측면은, 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 것을 특징으로 하는 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용된 용어 "KRAS"는 K-Ras라고도 불리우며, 세포 성장, 세포 성숙 및 세포 사멸을 조절하는 세포 신호 전달 경로인 RAS/MAPK의 일부를 구성하는 인자이다. 상기 KRAS가 돌연변이된 형태는 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 등 다양한 고형암에서 발견된다. 이때, 상기 KRAS는 서열번호 1의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 용어 "KRAS 돌연변이"는 KRAS의 일부 아미노산이 치환, 결실 또는 삽입되어 있는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 12번째 아미노산 또는 13번째 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 KRAS 돌연변이는 12번째 위치의 글리신이 아스파르트산, 발린, 시스테인 및 히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 치환된 것일 수 있다. 또는, 상기 KRAS 돌연변이는 13번째 위치의 글리신이 아스파르트산, 발린 및 아르기닌으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 치환된 것일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 KRAS 돌연변이는 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 발린 또는 히스티딘으로 치환된 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 용어 "활성화된 RON"은 DNA 레벨, mRNA 레벨, 단백질 레벨 등 모든 발현 레벨에 있어 RON이 활성형임을 확인할 수 있는 모든 것을 포함하는 개념으로 이해될 수 있다. 구체적으로, RON 단백질에 인산화, 예를 들어 RON 단백질의 키나제 도메인에 인산화가 되어 있어 활성화된 형태로 존재하는 것일 수 있으며, MSP와 같은 리간드의 존재 하에 활성형으로 유도된 형태일 수 있다. 또한, 리간드 없이도 항상 활성화되어 있는 형태로서 RON 유전자의 스플라이싱 변이체(splicing variant) 또는 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0022] 이때, 상기 활성화된 RON은 RON 유전자의 스플라이싱 변이체이거나 티로신이 인산화된 RON 단백질인 것을 특징으로 할 수 있다. 이때, 상기 RON 유전자의 스플라이싱 변이체는 엑손(Exon) 5, 6 및 11로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이 스플라이싱에 의해서 결손된 것일 수 있다. 구체적으로, 엑손 5, 6 및 11이 결손된 mRON Δ 155, 엑손 5 및 6이 결손된 mRON Δ 160 또는 엑손 11이 결손된 RON Δ 165일 수 있다. 또한, mRON Δ 155의 cDNA는 서열번호 2의 염기서열, mRON Δ 160의 cDNA는 서열번호 3의 염기서열, RON Δ 165의 cDNA는 서열번호 4의 염기서열을 가질 수 있다.
- [0023] 본 발명에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁암, 난소암, 신장암, 췌장암, 간암, 대장암, 피부암, 두경부암 및 갑상선암으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 본 발명의 다른 측면은, 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공한다.

[0025] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0026] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 존재하는 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명은 또 다른 측면은, 개체가 KRAS에서 G13D, G13V, G13R, G12V, G12D, G12C 또는 G12H 돌연변이를 가지며, 활성화된 RON을 가지고 있는지 확인하는 단계; 및 활성화된 RON을 가지고 KRAS 돌연변이를 가지는 개체에 상기 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암제를 투여하는 단계를 포함하는 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON을 보유한 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0028] 본 발명의 또 다른 측면은, 개체에서 KRAS의 돌연변이 및 활성화된 RON을 확인하는 단계; 및 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환되거나 12번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 KRAS 돌연변이 및 활성화된 RON이 발견되면 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 상기 개체의 항암 치료에 적합하다는 정보를 제공하는 단계를 포함하는, 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

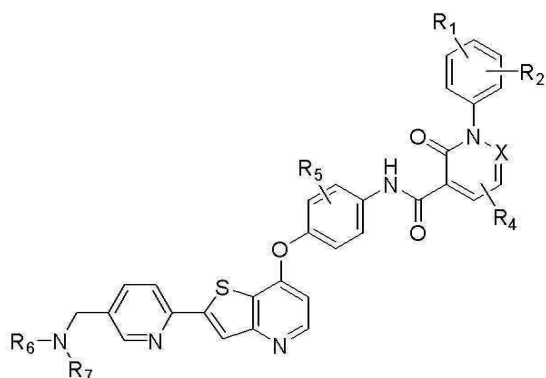
[0029] 본 명세서에서 "예방"이란 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 저해시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0030] 또한, "대상" 또는 "개체"란, 상기 KRAS 돌연변이와 관련된 암과 관련된 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간(환자)을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼, 기니아 피그 등의 모든 동물을 의미하며, 구체적으로 포유류를 의미할 수 있다. 또한, 상기 대상 또는 개체는 생체 시료(biological sample)를 의미할 수도 있다.

[0031] 또한, "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 이를 필요로 하는 대상에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 화합물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[0032] 본 발명에서 사용되는 화학식 1의 화합물은 아래와 같이 표시된다.

[0033] [화학식 1]



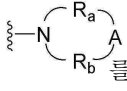
[0034]

[0035] 상기 화학식 1에서,

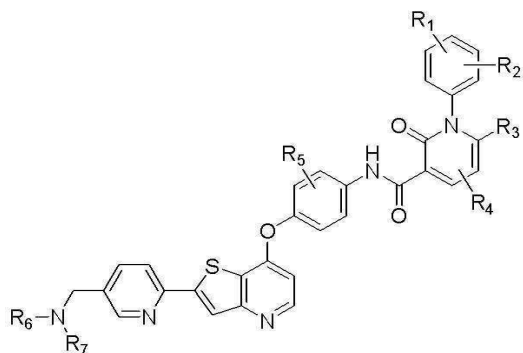
[0036] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₁₀알콕시, 또는 C₁₋₁₀할로알킬이고;

[0037] X는 -C(-R₃)= 또는 -N=이고;

[0038] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₁₋₁₀알콕시이고;

- [0039] R_5 는 H, 할로젠, 또는 C_{1-10} 알킬이고;
- [0040] R_6 및 R_7 은 이들이 결합된 N 원자와 함께 4 내지 10원의 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R_6 는 $-C_2H_4-O-CH_3$ 이고, R_7 은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐이고;
- [0041] 상기 헤테로사이클은 R_6 과 R_7 이 결합된 N 원자 이외에도 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 갖거나 갖지 않으며, 또한 상기 헤테로사이클은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬 중에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 비치환된다.
- [0042] 상기 C_{1-10} 알킬은 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬, C_{3-10} 알킬, C_{3-6} 알킬, C_{6-10} 알킬 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C_{1-10} 알콕시는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 알콕시, C_{3-10} 알콕시, C_{3-6} 알콕시, C_{6-10} 알콕시 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 4 내지 10원의 헤테로사이클은 4 내지 7원의 헤테로사이클, 4 내지 6원의 헤테로사이클, 5 내지 7원의 헤테로사이클, 5 또는 6원의 헤테로사이클 등을 포함할 수 있다.
- [0043] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메톡시, 또는 $-CF_3$ 일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0044] 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0045] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, X는 $-C(-R_3)=$ 이고; R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이며, 이때 R_3 및 R_4 는 동시에 H가 아니다.
- [0046] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, X는 $-N=$ 이고; R_4 는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0047] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_5 는 H 또는 할로젠일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0048] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_6 과 R_7 은 이들이 결합된 N 원자와 함께 를 형성하고; 여기서 R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 C_{1-3} 알킬렌이고; A는 $-N(-R_9)-$ 또는 $-O-$ 이고, R_9 는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 구체적인 예로서, R_6 과 R_7 은 이들이 결합된 N 원자와 함께 아제티딘일, 디아제티딘일, 피롤리딘일, 피롤릴, 이미다졸리딘일, 이미다졸릴, 피라졸리딘일, 피라졸릴, 옥사졸리딘일, 옥사졸릴, 이속사졸리딘일, 이속사졸릴, 티아졸리딘일, 티아졸릴, 이소티아졸리딘일, 이소티아졸릴, 피페리딘일, 피리딘일, 피페라진일, 디아진일, 모폴리노, 티오모폴리노, 아제판일, 디아제판일, 또는 이들에 C_{1-6} 알킬이 치환된 헤테로사이클 그룹을 형성할 수 있다. 또한, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 $-CH_2-$, $-C_2H_4-$ 또는 $-C_3H_6-$ 일 수 있다. 또한 R_9 는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 헥실 등일 수 있다.
- [0049] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메톡시, 또는 $-CF_3$ 이고; R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R_5 는 H 또는 할로젠이고; R_6 는 $-C_2H_4-O-CH_3$ 이고, R_7 은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐이거나, 또는 R_6 과 R_7 은 서로 결합하여 모폴리노 또는 메틸피페라진일을 형성할 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.
- [0050] 구체적인 일례에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1a로 표시될 수 있다.

[0051] [화학식 1a]



[0052]

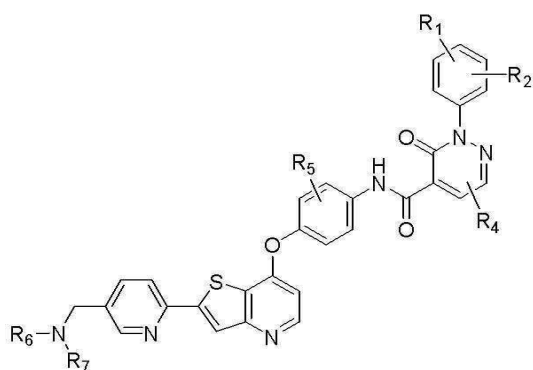
[0053] 상기 화학식 1a에서 R₁ 내지 R₇은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0054] 구체적으로, 상기 화학식 1a에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있으며, 이때 R₃ 및 R₄는 동시에 H가 아니다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다.

[0055] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1a에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃이고; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R₅는 H 또는 할로젠이고; R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고, R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐일 수 있다.

[0056] 구체적인 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1b로 표시될 수 있다.

[0057] [화학식 1b]



[0058]

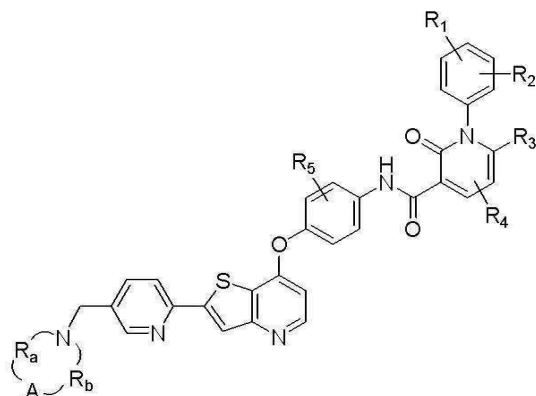
[0059] 상기 화학식 1b에서 R₁ 내지 R₇은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0060] 구체적으로, 상기 화학식 1b에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₄는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다.

[0061] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1b에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃이고; R₄는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R₅는 H 또는 할로젠이고; R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고; R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐일 수 있다.

[0062] 구체적인 또 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1c로 표시될 수 있다.

[0063] [화학식 1c]



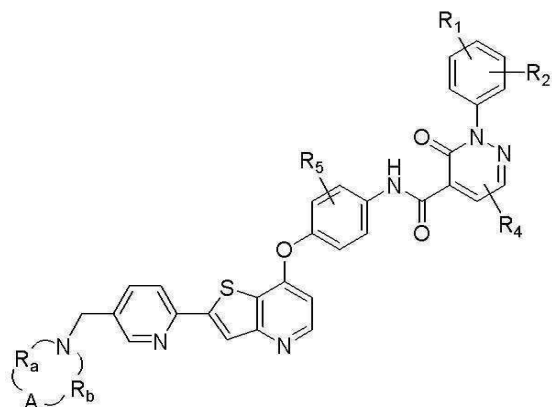
[0064]

[0065] 상기 화학식 1c에서 R₁ 내지 R₅은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 C₁₋₃알킬렌이고; A는 -N(-R₀)- 또는 -O-이고, R₀는 C₁₋₆알킬일 수 있다.

[0066] 구체적으로, 상기 화학식 1c에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있으며, 이때 R₃ 및 R₄는 동시에 H가 아니다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다. 또한, R_a 및 R_b는 이들이 결합된 N 및 A와 함께 모폴리노 또는 메틸피페라진일을 형성할 수 있다.

[0067] 구체적인 또 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1d로 표시될 수 있다.

[0068] [화학식 1d]



[0069]

[0070] 상기 화학식 1d에서 R₁ 내지 R₅은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 C₁₋₃알킬렌이고; A는 -N(-R₉)- 또는 -O-이고, R₉는 C₁₋₆알킬일 수 있다.

[0071] 구체적으로, 상기 화학식 1d에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₄는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다. 또한, R_a 및 R_b는 이들이 결합된 N 및 A와 함께 모폴리노 또는 메틸피페라진일을 형성할 수 있다.

[0072] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 아래와 같다:

[0073] a1) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

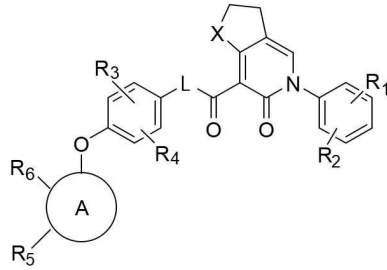
[0074] a2) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드;

[0075] a3) N-(3-플루오로-4-([2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐)-4-메톡시-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

- [0076] a4) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0077] a5) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0078] a6) t-부틸 {[6-(7-{4-[4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도]-2-플루오로페녹시}티에노[3,2-b]피리딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}(2-메톡시에틸)카바메이트;
- [0079] a7) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0080] a8) 1-(4-클로로페닐)-4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0081] a9) N-(3-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0082] a10) N-(2-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0083] a11) 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-N-(4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0084] a12) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0085] a13) 1-(4-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0086] a14) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0087] a15) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0088] a16) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(3-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0089] a17) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0090] a18) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-5-메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0091] a19) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0092] a20) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0093] a21) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0094] a22) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0095] a23) 5-브로모-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0096] a24) 5-클로로-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

- [0097] a25) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0098] a26) N-(2-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0099] a27) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0100] a28) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-4-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0101] a29) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0102] a30) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0103] a31) 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0104] a32) 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0105] a33) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0106] a34) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0107] a35) 1-(4-클로로페닐)-4-에톡시-N-[3-플루오로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0108] a36) N-[3-클로로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드; 및
- [0109] a37) N-[2-클로로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드.
- [0110] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은
- [0111] 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-{[2-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0112] 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드; 및
- [0113] 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-{[2-(5-{[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥시}페닐]-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물일 수 있다.
- [0114] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 1의 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.
- [0115] 본 발명에서 사용되는 화학식 2의 화합물은 아래와 같이 표시된다.

[0116] [화학식 2]



[0117]

[0118] 상기 식에서,

[0119] L은 -NH- 또는 -CH₂-이고,

[0120] R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 9원의 헤테로아릴 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

[0121] X는 O, S, -CH(-R_x)- 또는 -N(-R_x)-이고,

[0122] R_x는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

[0123] A는 3원 내지 12원의 헤테로사이클이고,

[0124] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고,

[0125] 이때 R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬; C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬아미노-C₁₋₆ 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고,

[0126] 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 아미노, 디C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고,

[0127] 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[0128] 또한, 상기 C₁₋₆ 알킬은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 알킬 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 알콕시 등을 포함할 수 있다.

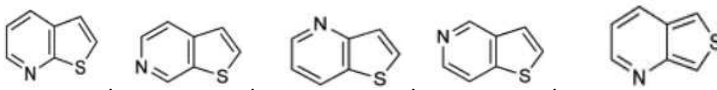
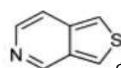
[0129] 또한, 상기 3원 내지 12원의 헤테로사이클은 4원 내지 12원의 헤테로사이클, 4원 내지 10원의 헤테로사이클, 4원 또는 7원의 헤테로사이클, 7원 내지 12원의 헤테로사이클 등을 포함할 수 있다. 또한 상기 헤테로사이클은 방향족 고리 또는 비방향족 고리를 포함할 수 있으며, 일례로서, 상기 3원 내지 12원의 헤테로사이클은 하나 이상의 방향족 고리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 헤테로사이클은 퀴놀린, 퀴나졸린, 피리딘, 피리미딘, 티에노피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피리미딘, 디히드로피롤로피리미딘, 퓨로피리딘, 피라졸로피리미딘, 퓨린, 인다졸, 아제티딘, 디아제티딘, 피롤리딘, 피롤, 이미다졸리딘, 이미다졸, 피라졸리딘, 피라졸, 옥사졸리딘, 옥사졸, 이속사졸리딘, 이속사졸, 티아졸리딘, 티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸, 피페리딘, 피리딘, 피페라진, 디아진, 모폴린, 티오모폴린, 아제판, 디아제판 등일 수 있다.

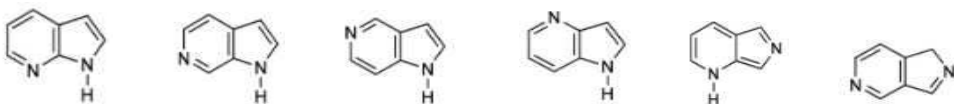
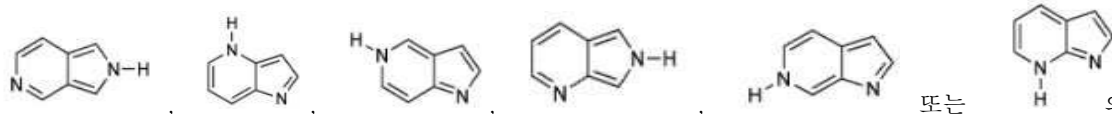
[0130] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₄ 할로알킬, 또는 할로젠일 수

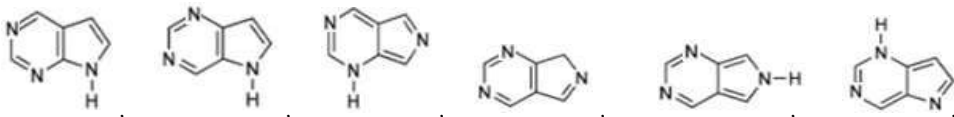
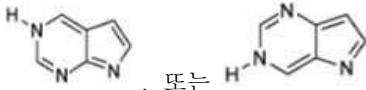
있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 구체적으로, R₁은 수소, 트리플루오로메틸, 또는 플루오로이고, R₂는 수소이고, R₃는 플루오로이고, R₄는 수소일 수 있다.

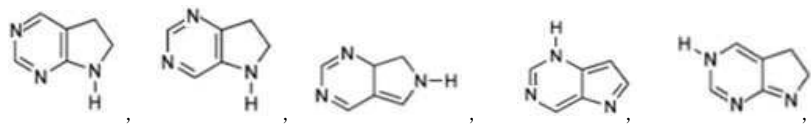
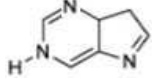
[0131] 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, X는 O 또는 -CH(-R_x)-이고, R_x는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

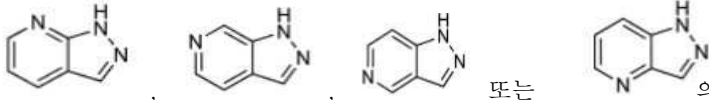
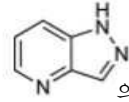
[0132] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, A는 퀴놀린, 티에노피리딘일 수 있다.

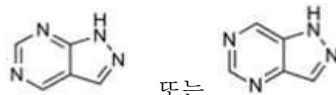
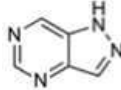
[0133] 상기 티에노피리딘은  또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

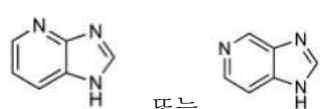
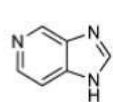
[0134] 상기 피롤로피리딘은  , 또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

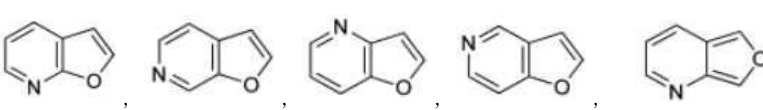
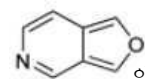
[0135] 상기 피롤로피리미딘은  , 또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

[0136] 상기 디히드로피롤로피리미딘은  , 또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

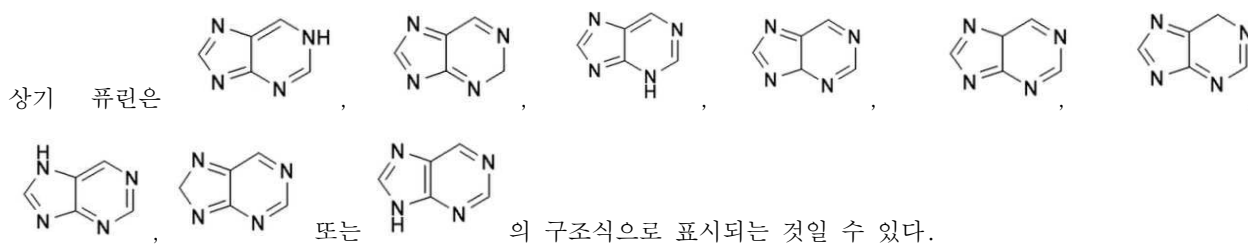
[0137] 상기 피라졸로피리딘은  또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

[0138] 상기 피라졸로피리미딘은  , 또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

[0139] 상기 이미다조피리딘은  또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

[0140] 상기 퓨로피리딘은  또는 의 구조식으로 표시되는 것일 수 있다.

[0141]



[0142]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노- C_{1-6} 알콕시, 아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 디 C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알콕시, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, 이때 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0143]

구체적으로, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 피라졸릴이고, 상기 헤테로사이클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피란릴, 모폴리노, 모폴리닐, 디옥시도티오모폴리노, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 옥세탄릴이고, 상기 사이클로알킬은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다.

[0144]

또한 상기 헤테로아릴 또는 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 N 원자를 포함하는 경우, 이들 중 어느 하나의 N 원자 위치에서 치환될 수 있으나, 특별히 한정되지는 않는다.

[0145]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 수소, C_{1-4} 할로알킬, 또는 할로젠이고, R_3 및 R_4 는 수소 또는 할로젠이며, X는 O 또는 $-CH(-R_x)-$ 이고, R_x 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, A는 퀴놀린, 티에노피리딘이며, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노- C_{1-6} 알콕시, 아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 디 C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알콕시, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, 이때 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0146]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노- C_{1-6} 알콕시, 아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 디 C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, 상기 아미노, 상기 알킬, 상기 알콕시, 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬아

미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0147]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₅ 및 R₆는 동시에 C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이 아닐 수 있다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₅ 및 R₆는 동시에 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬아미노-C₁₋₆ 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되지 않는 것은 아닐 수 있다. 구체적인 일례로서, R₅가 아릴, 헤테로아릴 등의 고리를 포함할 경우, R₆는 이들 고리를 동시에 포함하지는 않을 수 있다. 또한 R₅가 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 등의 고리를 포함하는 그룹으로 치환될 경우, R₆는 이들 고리를 포함하는 그룹으로 동시에 치환되지 않는 수 있다.

[0148]

보다 구체적인 일례로서, R₅는 C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, R₆는 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 또는 C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시일 수 있다. 이때 R₅는 C₁₋₆ 알킬; 또는 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬아미노-C₁₋₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 또한 R₆는 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 여기서 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 아미노, 디C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0149]

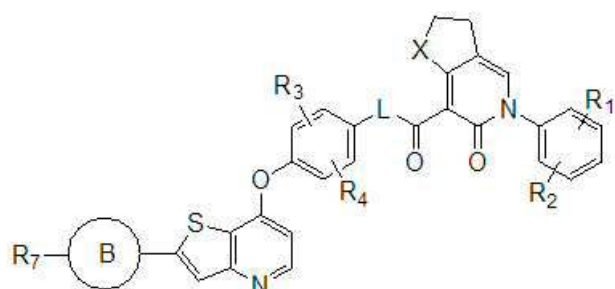
또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, 시아노, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬, 5원 내지 9원의 헤테로아릴, Ax-(CH₂)_a-L1-(CH₂)_b-L2-, 또는 Ax-(CH₂)_a-L1-(CH₂)_b-L2-피리디닐이고, Ax는 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, L1 및 L2는 각각 독립적으로 단일결합, -O-, -NH-, -C(=O)-NH-, 또는 -NH-C(=O)-이고, a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이되, b가 0인 경우에 L2는 단일결합이고, 상기 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시메틸, C₁₋₆ 알킬, 메톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노, 및 메톡시에틸아미노메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0150]

구체적인 일례에 따르면, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2a로 표시될 수 있다.

[0151]

[화학식 2a]



[0152]

- [0153] 상기 식에서
- [0154] X , L , R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 상기 화학식 2에서 정의한 바와 같고,
- [0155] B 는 N 원자를 1개 또는 2개 함유하는 5원 또는 6원의 방향족 헤테로사이클이고,
- [0156] R_7 은 C_{1-6} 알킬; 또는 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬이고,
- [0157] 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고,
- [0158] 상기 헤테로사이클로알킬은 N , O 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.
- [0159] 상기 화학식 2a로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 아래와 같다:
- [0160] b1) N -(3-플루오로-4-((2-(5-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0161] b2) N -(3-플루오로-4-((2-(5-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0162] b3) N -(3-플루오로-4-((2-(피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0163] b4) N -(3-플루오로-4-[(2-피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0164] b5) N -(3-플루오로-4-((2-(5-모폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0165] b6) N -(3-플루오로-4-((2-(5-모폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0166] b7) N -(3-플루오로-4-((2-(5-모폴리노메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-3,5,6,7-테트라히드로-2H-사이클로펜타[c]피리딘-4-카르복사미드;
- [0167] b8) N -(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0168] b9) N -(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0169] b10) N -(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0170] b11) N -(3-플루오로-4-((2-(5-((3-히드록시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0171] b12) N -(3-플루오로-4-((2-(5-((3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0172] b13) N -(3-플루오로-4-((2-(5-((3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0173] b14) N -(3-플루오로-4-((2-(5-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드;
- [0174] b15) N -(3-플루오로-4-((2-(5-((3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥

시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0175] b16) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0176] b17) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0177] b18) N-(4-((2-(5-((3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0178] b19) N-(4-((2-(5-((3-시아노아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0179] b20) N-(4-((2-(5-((3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0180] b21) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0181] b22) N-(4-((2-(5-((3,3-디메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0182] b23) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0183] b24) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0184] b25) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0185] b26) N-(3-플루오로-4-((2-(5-(피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0186] b27) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0187] b28) N-(4-((2-(5-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0188] b29) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0189] b30) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-히드록시피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0190] b31) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0191] b32) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((3-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0192] b33) N-(3-플루오로-4-((2-(5-(피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0193] b34) N-(3-플루오로-4-((2-(5-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0214] b44) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0215] b45) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0216] b46) N-(4-((6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0217] b47) N-(4-((6-카르바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0218] b48) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0219] b49) N-(4-((6-(디메틸카르바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0220] b50) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((2-모폴리노에틸)카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0221] b51) N-(4-((6-(에틸카르바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0222] b52) N-(4-((6-아세트아미도-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0223] b53) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(2-모폴리노아세트아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0224] b76) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0225] b77) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-3,5,6,7-테트라히드로-2H-사이클로펜타[c]피리딘-4-카르복스아미드;
- [0226] b78) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0227] b79) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0228] b80) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0229] b81) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0230] b82) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0231] b83) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0232] b84) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0233] b85) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0234] b86) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0235] b87) N-(4-((7-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0236] b88) N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0237] b89) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0238] b90) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0239] b91) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0240] b92) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0241] b93) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0242] b94) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0243] b95) N-(4-((7-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0244] b96) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0245] b97) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0246] b98) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0247] b99) N-(3-플루오로-4-(6-메톡시-7-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0248] b100) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0249] b101) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0250] b102) N-(4-((7-(3-(1,1-디옥시도티오모폴리노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0251] b103) N-(3-플루오로-4-(6-메톡시-7-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0252] b104) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0253] b105) N-(4-((7-(3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0254] b106) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0255] b107) N-(4-((7-(3-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0256] b108) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로부틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0257] b109) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((3-메톡시사이클로부틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0258] b110) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(옥세탄-3-일아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0259] b111) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((옥세탄-3-일메틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0260] b112) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로펜틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0261] b113) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로헥실)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0262] b114) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(((3-히드록시사이클로헥실)메틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0263] b115) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((테트라히드로-2H-파이란-4-일)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0264] b116) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(((테트라히드로-2H-파이란-4-일)메틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0265] b117) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0266] b118) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0267] b119) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0268] b120) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0269] b121) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0270] b122) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0271] b123) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0272] b124) N-(4-((7-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0273] b125) N-(4-((7-(2-(3-에틸닐아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0274] b126) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0275] b127) N-(4-((7-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0276] b128) N-(4-((7-(2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0277] b129) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0278] b130) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0279] b131) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0280] b132) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0281] b133) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0282] b134) N-(4-((7-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0283] b135) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-히드록시피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0284] b136) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0285] b137) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0286] b138) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0287] b139) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0288] b140) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-옥소피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0289] b141) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-옥소피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0290] b142) N-(4-((7-(2-(1,1-디옥시도티오모폴리노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0291] b143) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0292] b144) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0293] b145) N-(4-((7-(2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0294] b146) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0295] b147) N-(4-((7-(2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0296] b148) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로부틸)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0297] b149) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((3-메톡시사이클로부틸)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0298] b150) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0299] b151) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0300] b152) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((4-히드록시사이클로헥실)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0301] b153) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로헥실)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0302] b154) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로헥실)메틸)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0303] b155) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0304] b156) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0305] b157) N-(3-플루오로-4-((7(2-모폴리닐에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0306] b158) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0307] b159) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-3,5,6,7-테트라히드로-2H-사이클로펜타[c]피리딘-4-카르복스아미드;
- [0308] b160) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0309] b161) 7-(2-(3-플루오로-4-((7-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)아세틸)-5-(4-플루오로페닐)-3,5-디히드로퓨로[3,2-c]피리딘-6(2H)-온;
- [0310] b162) 7-(2-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)아세틸)-5-(4-플루오로페닐)-3,5-디히드로퓨로[3,2-c]피리딘-6(2H)-온;
- [0311] b163) N-(3-플루오로-4-((6-(메틸카르바모일)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0312] b164) N-(3-플루오로-4-((6-(메틸카르바모일)-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0313] b165) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0314] b166) N-(3-플루오로-4-((7-(메틸카르바모일)-6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0315] b167) N-(3-플루오로-4-((6-플루오로-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0316] b168) N-(3-플루오로-4-((6-플루오로-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0317] b169) N-(3-플루오로-4-((7-(2-모폴리노에톡시)-6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0318] b170) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)-6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0319] b171) N-4-((6-클로로-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0320] b172) N-4-((6-클로로-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0321] b173) N-(4-((6-시아노-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0322] b174) N-(4-((6-시아노-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0323] b175) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0324] b176) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0325] b177) N-(3-플루오로-4-((6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0326] b178) N-(3-플루오로-4-((6-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0327] b179) N-(4-((6-아미노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0328] b180) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(3-모폴리노프로판아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0329] b181) N-(4-((7-아미노-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0330] b182) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노아세트아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0331] b183) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로파나미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0332] b184) N-(4-((7-아세트아미도-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0333] b185) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((2-모폴리노에틸)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0334] b186) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((3-모폴리노프로필)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0335] b187) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-((2-모폴리노에틸)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드; 및
- [0336] b188) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-((3-모폴리노프로필)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드.
- [0337] 바람직하게는, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은
- [0338] N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0339] N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-

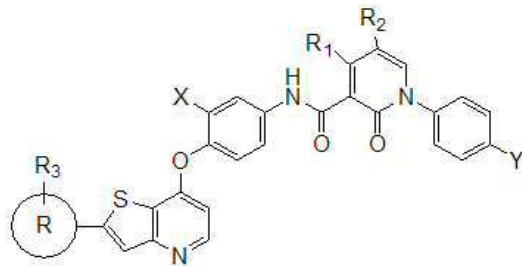
2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복사아미드; 및

[0340] N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복사아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물일 수 있다.

[0341] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 2의 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2021-0015730호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.

[0342] 구체적인 또 다른 예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물에 유효성분으로 포함되는 화합물은 아래 화학식 3으로 표시될 수 있다. 즉 본 발명에 따른 약학 조성물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0343] [화학식 3]



[0344]

[0345] 상기 식에서,

[0346] X는 수소 또는 할로젠이고;

[0347] Y는 수소 또는 할로젠이며;

[0348] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₁₀ 알콕시이거나, 또는 서로 연결되어 헤테로원자 0를 갖는 5원 내지 10원의 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0349] R은 1개 또는 2개의 헤테로원자 N을 갖는 5원 내지 7원의 헤테로아릴이며;

[0350] R₃는 수소 또는 -(CH₂)_n-R₄이고;

[0351] 여기서 n은 0 내지 10의 정수이며;

[0352] R₄는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원의 헤테로사이클이다.

[0353] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 3에서, X 및 Y는 각각 수소 또는 플루오로일 수 있다.

[0354] 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 3에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고 동시에 수소가 아닌, 또는 서로 연결되어 헤테로원자 0를 갖는 5원 내지 10원의 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0355] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 3에서, R은 1개 또는 2개의 헤테로원자 N을 갖는 5원 내지 6원의 헤테로아릴일 수 있다.

[0356] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 3에서, R₃는 수소 또는 -(CH₂)_n-R₄이고, 여기서 n은 0 내지 4의 정수이며, R₄는 N 및 O의 헤테로원자를 갖는 6원의 헤테로사이클일 수 있다.

[0357] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 3에서, X 및 Y는 플루오로이고; R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 에톡시 또는 수소이고 동시에 수소가 아닌, 또는 서로 연결되어 헤테로원자 0를 갖는 5원의 헤테로사이클로알킬이며; R은 피리딘 또는 이미다졸이고; R₃는 수소 또는 -(CH₂)_n-R₄이며; R₄는 N 및 O의 헤테로원자를 갖는 6원의 헤테로사이클일 수 있다.

- [0358] 상기 화학식 3의 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호 또는 제2021-0015730호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.
- [0359] 본 명세서에서, 용어 "할로젠"은 다른 언급이 없으면 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0360] 용어 "알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 예를 들어, "C₁₋₁₀ 알킬"은 1 내지 10개 탄소로 골격이 이루어진 알킬을 의미한다. 구체적으로 C₁₋₁₀ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함할 수 있다.
- [0361] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬을 의미한다. 구체적으로, 할로알킬은 동종의 할로젠이 2개 이상 치환되거나 2종 이상의 할로젠이 치환된 알킬일 수 있다.
- [0362] 용어 "알콕시"는, 달리 명시되지 않는 한, 앞에 정의한 알킬기가 산소 원자를 통하여 모 화합물에 부착되어 있는, 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미한다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C₁₋₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C₁₋₁₂ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C₁₋₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예로는 메톡시(-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시(-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시(-O-C(CH₃)₃ 또는 -O-tBu) 등이 있다.
- [0363] 용어 "아릴"은 모 방향족 고리 시스템을 구성하는 탄소원자로부터 1개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소원자, 6 내지 14개의 탄소원자, 또는 6 내지 10개의 탄소원자를 가질 수 있다.
- [0364] 용어 "사이클로알킬"은 고리 중에 탄소원자만을 포함하는 포화 모노사이클 또는 폴리사이클을 지칭한다. 사이클로알킬은, 모노사이클로서는 3 내지 7개의 탄소원자를, 바이사이클로서는 7 내지 12 탄소원자를, 폴리사이클로서는 최대 약 20개의 탄소원자를 가질 수 있다.
- [0365] 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족의 고리를 의미하며, 포화되거나 불포화될 수 있고, 단일고리 또는 다중고리일 수 있다. 예를 들어 "4 내지 10원의 헤테로사이클"은 헤테로원자 및 탄소원자를 포함하여 총 4 내지 10개의 원자로 골격이 이루어진 헤테로사이클을 의미한다. 구체적으로 4 내지 10원의 헤테로사이클은 아제티딘, 디아제티딘, 피롤리딘, 피롤, 이미다졸리딘, 이미다졸, 피라졸리딘, 피라졸, 옥사졸리딘, 옥사졸, 이속사졸리딘, 이속사졸, 티아졸리딘, 티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸, 피페리딘, 피리딘, 피페라진, 디아진, 모폴린, 티오모폴린, 아제판, 디아제판 등을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 "헤테로사이클"이 치환기로서 기재될 경우 "헤테로아릴" 및 "헤테로사이클로알킬"을 포괄하는 용어로 사용될 수 있다.
- [0366] 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예로는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 퓨라닐, 티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜닐, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질(이들은 고리에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음) 등이 있다.
- [0367] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 비방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬은 이중 결합의 존재로 인해 고리가 방향성(aromatic)을 갖지 않는 범위에서 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-헤테로원자 이중 결합을 가질 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 비제한적인 예로는 아제티딘일, 아지리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일, 모폴리노, 티오모폴리노, 테트라히드로퓨란일, 테트라히드로티오펜일, 테트라히드로피란일, 피란일(이들은 고리에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음) 등이 있다.
- [0368] 용어 "헤테로원자"는 탄소(C) 이외의 원자를 의미하며, 구체적으로 질소(N), 산소(O) 또는 황(S) 원자일 수 있다. 위에서 언급한 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 예를 들어 1개, 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0369] 용어 "치환"은, 지정된 원자 상의 원자가(valence)를 초과하지 않으면서 이러한 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물이 되도록, 분자 구조체 내의 수소 원자를 치환기로 대체하는 것을 지칭한다. 예를 들어 "그룹 A가 치

환기 B로 치환"된다거나 또는 "그룹 A가 치환기 B를 갖는다"는 것은, 그룹 A의 골격을 구성하는 탄소 등의 원자에 결합된 수소 원자가 치환기 B로 대체되어, 그룹 A와 치환기 B가 공유 결합을 형성함을 의미할 수 있다. 따라서 탈리가 가능한 수소 원자를 갖지 않는 그룹은 치환기를 갖는 것이 실질적으로 어렵거나 불가능하고, 이에 본 명세서에서 치환기를 가지기 어려운 그룹을 포함하는 다양한 그룹과 치환기의 조합의 범위를 예시하는 경우에는, 치환기 불가능한 것이 자명한 그룹과 치환기의 조합은 그 범위에서 제외하는 것으로 해석하여야 한다.

- [0370] 본 발명의 약학 조성물은 유효성분으로서 상기 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 구체적으로 약 0.5 중량% 내지 약 75 중량%, 보다 구체적으로 약 1 중량% 내지 약 50 중량%로 함유할 수 있다.
- [0371] 본 발명의 약학 조성물은, 통상적인 방법에 따라 제제로 배합되는 통상적이고 무독성인 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0372] 본 발명의 조성물에 사용되는 첨가제의 예는 감미제, 결합제, 용매, 용해 보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡수제, 붕해제, 산화방지제, 보존제, 윤활제, 활택제, 충전제, 향미제 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 첨가제는 락토오스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 글리신, 실리카, 활석, 스테아르산, 스테아린, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 알루미늄실리케이트, 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 한천, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 에센스, 딸기 에센스, 바닐라 향 등을 포함할 수 있다.
- [0373] 본 발명의 조성물은 경구 투여(예컨대, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전) 또는 비경구 투여(예컨대, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위한 다양한 제제 형태로 배합될 수 있다.
- [0374] 바람직하게는 본 발명의 조성물은 경구 투여용 제제로 배합될 수 있다. 이때 사용되는 첨가제로는 셀룰로스, 칼슘 실리케이트, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 칼슘 포스페이트, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 젤라틴, 활석, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등이 포함될 수 있다.
- [0375] 구체적으로, 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0376] 또한, 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0377] 또한, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0378] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 치료학적으로 유효한 양 또는 약학적으로 유효한 양으로 환자에 투여될 수 있다.
- [0379] 여기서 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"이란 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로서, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0380] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 최소한의 부작용 또는 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0381] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 200 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1회 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로, 본 발명의 범위는 이에 한정되지 않는다.

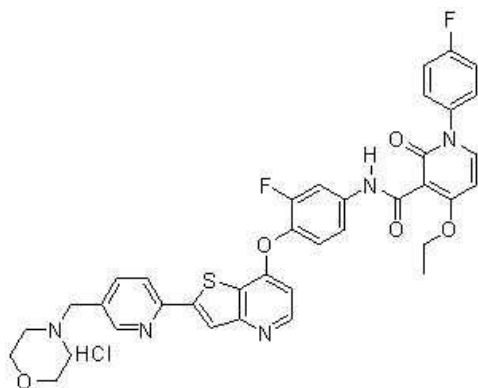
[0382] 바람직하게는, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 호르몬 치료, 골수 이식, 줄기세포 대체치료, 다른 생물학적 치료, 수술적 개입 또는 이들의 조합과 병용하여 종양 요법을 위해 투여될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 장기적으로 진행되는 다른 치료 전략과 함께 보조 요법으로 사용되거나, 중증 환자에서 종양 퇴행 또는 화학 예방 요법 후 환자의 상태를 유지하기 위해 사용될 수 있다.

[0383] 본 발명의 약학 조성물은 1종 이상의 유효성분을 추가로 포함할 수 있으며, 상기 추가의 유효성분은 항-증식 화합물 예컨대, 아로마타제 저해제, 항-에스트로겐, 토포이소머라제 I 저해제, 토포이소머라제 II 저해제, 미세소관 활성 화합물, 알킬화 화합물, 히스톤 데아세틸라제 저해제, 세포 분화 과정을 유도하는 화합물, 사이클로옥시게나제 저해제, MMP 저해제, mTOR 저해제, 항-신생물, 항-대사물질, 백금계 화합물, 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 항-혈관신생 화합물, 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 저해하는 화합물, 고나도렐린 효능제, 항-안드로겐, 메티오닌 아미노펩티다제 저해제, 비스포스포네이트, 생물학적 반응 개질제, 항-증식성 항체, 헤파라나제 저해제, Ras 종양원성 이소형의 저해제, 텔로머라제 저해제, 프로테아솜 저해제, 혈액계 악성종양의 치료에 사용되는 화합물, Flt-3의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 저해하는 화합물, Hsp90 저해제, 키네신 스핀들 단백질 저해제, MEK 저해제, 류코보린, EDG 결합제, 항-백혈병 화합물, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 저해제, S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 저해제, 지혈성 스테로이드, 코르티코스테로이드, 다른 화학요법 화합물, 광감작 화합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0384] 상기 추가의 유효성분은 공지의 항암제일 수 있다. 상기 항암제의 비제한적인 예는 DNA 알킬화제(DNA alkylating agents)로 메클로에타민(mechloethamine), 클로람부칠(chlorambucil), 페닐알라닌(phenylalanine), 무스타드(mustard), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴(carmustine: BCNU), 로무스틴(lomustine: CCNU), 스트렙토조토신(streptozotocin), 부숴판(busulfan), 티오테파(thiotepa), 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 항암 항생제(anti-cancer antibiotics)로 닥티노마이신(dactinomycin: actinomycin D), 독소루비신(doxorubicin: adriamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토크산트론(mitoxantrone), 플리카마이신(plicamycin), 마이토마이신 C(mitomycin C) 및 블레오마이신(bleomycin); 및 식물 알칼로이드(plant alkaloids)로 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan) 및 이리노테칸(irinotecan) 등을 포함한다.

[0385] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0386] 실시예 1:
4-에톡시-N-[3-플루오로-4-((2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 염산염



[0387]

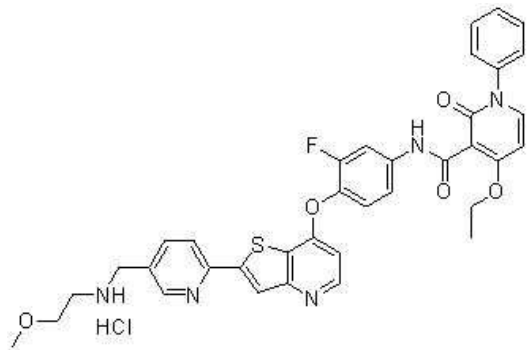
[0388] 표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 31에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0389] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43

(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (qt, J = 5.0 H, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.77 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.14 (qt, J = 10.0 2H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0390]

실시예 2: 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-[[2-(5-[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 염산염



[0391]

[0392]

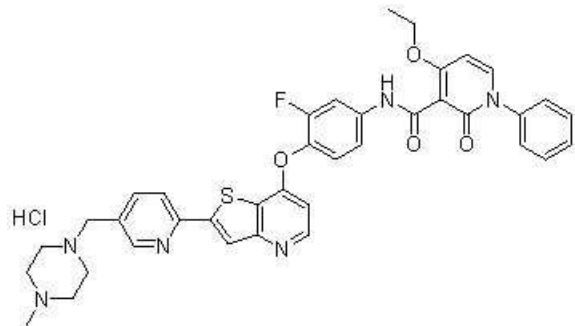
표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 1에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0393]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (brs, 1H), 9.50 (brs, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 10.0 and 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 7H), 6.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 4H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0394]

실시예 3: 4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 염산염



[0395]

[0396]

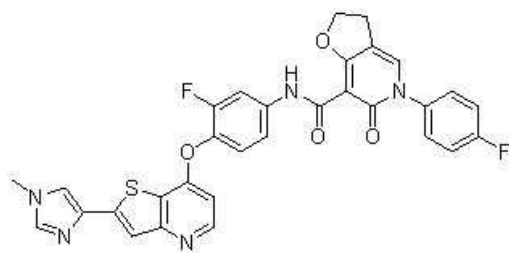
표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 34에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0397]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.42-7.40 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (qt, J = 5.0 H, 2H), 3.93 (brs, 8H), 3.58 (brs, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0398]

실시예 4: N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드



[0399]

[0400]

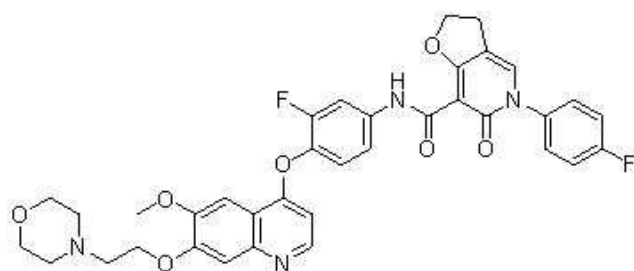
표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2021-0015730호의 실시예 8에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0401]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 4H), 6.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (t, J = 10.0 Hz, 2H)

[0402]

실시예 5: N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드



[0403]

[0404]

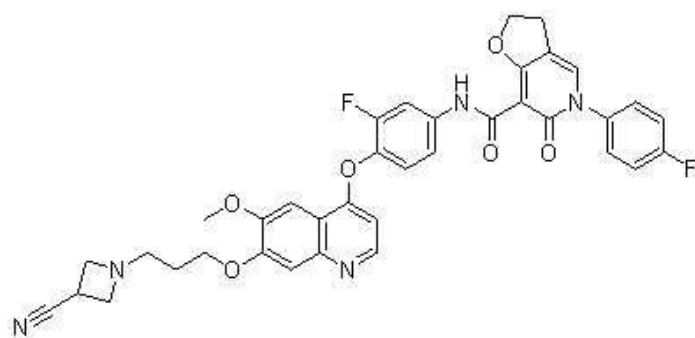
표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2021-0015730호의 실시예 78에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0405]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 5H), 6.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.32 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (brs, 4H), 3.11 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H, partially overlapped with DMSO), 2.50 (m, 4H, overlapped with DMSO)

[0406]

실시예 6: N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드



[0407]

[0408]

표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2021-0015730호의 실시예 88에서 기재된 방법으로 합성하였다.

[0409]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 3H)

[0410]

양성 대조군 1

[0411]

양성 대조군 1의 화합물로서, 미국 등록특허 제8,536,200 B2호에 개시되어 있는 화합물 1인 N-{4-[(2-아미노-3-

클로로-4-피리디닐)옥시]-3-플루오로페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3-피리딘카르복스아미드를 사용하였으며, 이는 BMS-777607로 잘 알려진 RON 저해제이다.

[0412] 양성 대조군 2

[0413] 양성 대조군 2의 화합물로서, PCT 국제공개 WO 2013/017989 A1에 개시되어 있는 화합물 1인 3-[(R)-1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)-에톡시]-5-[1-(피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)]-피리딘-2-아민을 사용하였으며, 이는 잘 알려진 항암제인 크리조티닙(crizotinib)이다.

[0414] 양성 대조군 3

[0415] 양성 대조군 3의 화합물로서, PCT 국제공개 WO 2014/165786 A1에 개시되어 있는 화합물 1인 N-(4-([6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복스아미드를 사용하였으며, 이는 잘 알려진 항암제인 카보잔티닙(cabozantinib)이다.

[0416] 음성 대조군

[0417] 음성 대조군의 화합물로서 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하였다.

[0418] 실험예 1. KRAS 돌연변이인 대장암 세포주의 RON 돌연변이 여부에 따른 화합물의 효능 분석

[0419] 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5, 실시예 6 및 양성 대조군 1의 화합물의 대장암 세포주에 대한 세포 독성을 비교하기 위하여, MTS 분석(assay)을 수행하고, 항암 활성을 비교하기 위하여 대장암 세포주에 대한 세포 사멸율을 분석하였다.

[0420] MTS 분석은 96 웰 플레이트에 웰 당 각각의 대장암 세포주를 1,000개씩 접종(seeding)하고 24시간 후에 각 웰 당 100 μ l의 10% FBS-RPMI 배지(Welgene)에서 다양한 농도(0.000001 μ M 내지 10 μ M)의 실시예 1 내지 6 및 양성 대조군 1의 화합물을 처리하였다. 그리고 72시간 동안 세포를 배양한 다음 MTS 용액(Promega)을 20 μ l씩 첨가하고 2시간 동안 배양한 다음 490 nm에서 흡광도를 측정하였으며 GraphPad PrismTM 5을 이용하여 실시예 1 내지 6 및 양성 대조군 1의 화합물에 대한 IC₅₀를 도출하여 세포 독성을 분석하였다. 실시예 1 내지 6의 화합물의 경우에는 RON 비활성인 SNUC2A를 제외하고는 대부분의 세포주들에서 높은 효능을 나타냈다. 그 중 실시예 4의 화합물은 SW620을 제외하고 대부분의 mRON을 발현하거나 활성화된 RON(pTyr-wtRON)을 발현하는 세포주(HCT8 및 DLD-1)에서 높은 효능을 나타내는 것을 확인했다. 반면에 양성 대조군 1의 화합물의 경우 대부분의 세포주에서 높은 IC₅₀ 값을 보여 약물에 대한 반응성이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[0421] MTS 분석을 진행한 결과는 하기의 표 1에 기재된 바와 같다.

표 1

세포주		SNUC2A	HCT8	DLD1	HCT15	SW480	SW620	T84
RON 돌연변이		negative	wt	wt	△160	△155	△155	△165
KRAS 돌연변이		G12D	G13D	G13D	G13D	G12V	G12V	G13D
MTS IC ₅₀ (μ M)	양성 대조군 1	>10	7.32	4.72	3.24	3.54	5.00	8.40
	실시예 1	5.78	0.42	0.24	0.23	0.34	0.32	0.35
	실시예 2	4.44	0.26	0.21	0.22	1.25	0.37	0.21
	실시예 3	4.60	0.48	0.30	0.39	0.66	0.26	0.22
	실시예 4	7.53	1.20	0.66	1.27	0.67	>10	0.17
	실시예 5	3.82	0.78	0.23	0.39	0.11	1.00	0.81
	실시예 6	1.32	0.33	0.17	0.14	0.32	0.11	0.20

[0423]

[0424] 위 결과를 바탕으로 대표적인 물질인 실시예 1 및 양성 대조군 1의 화합물의 세포 사멸 유도능을 확인하기 위해 대장암 세포주인 SNU-C2A, HCT8, T84, SW620 각각을 60 mm 플레이트에 3x10⁵개씩 접종하여 준비한 후, 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후에, 실시예 1 및 양성 대조군 1을 1 μ M씩 처리하고 48시간 동안 배양하였다.

[0425] 또한, SW620 세포주를 60 mm 플레이트에 3x10⁵개씩 접종하여 준비한 후, 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후에,

실시에 1, 양성 대조군 1, 양성 대조군 2, 양성 대조군 3을 각각 1 μ M씩 처리하였다.

[0426] 48시간 후에, 트립신으로 처리하여 세포와 세포액을 수거하고 1X PBS로 재현탁하여 트리판 블루 용액(Sigma, cat# T8154))을 사용하여 염색하였다. 염색된 세포를 혈구계산판(hemocytometer)을 사용하여 계수하였다. 세포 계수를 반복 수행하여 평균과 표준편차를 계산하였다.

[0427] KRAS 돌연변이 대장암 세포주 중 RON 돌연변이 여부에 따른 실시예 화합물, 양성 대조군 1의 화합물의 세포 사멸 유도 효능을 확인한 결과, 도 1에서 보듯이, RON 야생형(wild type)이지만 티로신이 인산화된 RON(pTyr-wtRON)을 발현하는 세포주인 HCT8의 경우에는 실시예 1의 화합물 처리에 따른 세포 사멸 효능을 확인할 수 있었다. 또한, RON 돌연변이인 세포주의 경우 실시예 1의 화합물을 처리했을 때 돌연변이 유형에 상관없이 세포 사멸 유도 효능을 확인할 수 있었다. 한편, RON 비활성인 SNUC2A 세포주의 경우 실시예 1의 화합물에 대한 반응성을 나타내지 않았으며, 양성 대조군 1의 화합물은 RON 돌연변이를 보유하는 T84, SW620 세포주에서도 반응성이 거의 없는 것을 확인하였다. 또한, SW620 세포주에 실시예 1의 화합물을 처리한 결과 높은 세포 사멸율을 나타낸 것을 확인하였다. 반면 도 2에서 보듯이, 양성 대조군 1, 양성 대조군 2 또는 양성 대조군 3의 화합물을 처리한 SW620 세포주에서는 세포 사멸을 유도하지 않는 것을 확인하였다.

[0428] **실험예 2. 대장암 환자 유래 세포주에서 화합물의 효능 분석**

[0429] 대장암 환자 유래 세포주에서 RON, KRAS, BRAF의 돌연변이 여부를 분석하였다. 각 환자의 정보는 하기의 표 2에, 유전자형을 분석한 결과는 하기의 표 3에 정리하였다.

표 2

구 분	환자 정보						
	Age	Gender	Stage	Grade	Surgery	treatment	Histogenic type
WMB-C-P2	27	Female	IV	G2	Palliative LAR	FOLFIRI #8 Bev/capecitabine #6	ADENOCARCINOMA, MD
WMB-C-P6	53	Male	IIIB	G2	RHC	No	ADENOCARCINOMA, MD

표 3

구 분	유전자형		
	RON	KRAS	BRAF
WMB-C-P2	Wild	G12V	Wild
WMB-C-P6	Δ 160	G12H	Wild

[0432]

[0433] 대장암 환자 유래 세포주에서 트리졸 시약(Trizol reagent)을 이용하여 RNA를 추출한 후 이를 역전사효소를 통해 역전사 과정을 진행하였다. 역전사된 샘플의 RON 돌연변이를 확인할 수 있는 프라이머를 이용하여 PCR을 진행하고 각 밴드(band)를 염기서열 분석을 하여 돌연변이 여부를 확인하였다. 사용한 프라이머의 염기 서열은 다음과 같다.

표 4

프라이머	염기 서열	서열번호
RON d5_6 sense primer	5' -GAGCTGGTCAGGTCCTAAAC-3'	서열번호 5
RON d5_6 antisense primer	5' -CAGACACTCAGTCCCATGAC-3'	서열번호 6
RON d11 sense primer	5' - ATCTGTGGCCAGCATCTAAC-3'	서열번호 7
RON d11 antisense primer	5' - AAAGGCAGCAGGATACCAAG-3'	서열번호 8

[0435]

[0436] KRAS의 경우에도 동일한 방법을 통해 분석하여 야생형 또는 돌연변이인지 확인하였다. 또한, 각 세포를 4% p-포름알데하이드로 고정한 후 면역염료 프로토콜에 따라 pTyr-RON을 염색하여 양성인지 또는 음성인지를 확인하였다. 그 후, 각 세포주에 1 μ M 농도의 실시예 1의 화합물을 처리하고, 세포 사멸 유도 효능을 보이는지를

cleaved caspase 3의 염색을 통해 확인하고, 세포 사멸율을 계산하였다.

[0437] 대장암 환자 유래 세포주에 대해 KRAS와 RON 돌연변이 여부를 분석한 후, RON이 야생형인 경우에는 pTyr-wtRON의 발현을 면역형광 염색을 통해 분석하였다(도 3 참조). 도 4에서 보듯이, RON 돌연변이 또는 pTyr-wtRON을 발현하는 세포주에서는 실시예 1의 화합물이 세포 사멸 효능을 나타내는 것을 확인하였고, RON 비활성인 세포주에서는 실시예 1의 화합물이 세포 사멸 유도 효능을 나타내지 않는 것을 확인하였다.

[0438] **실험예 3. SW620 세포주 이식 마우스 모델에서 화합물의 효능 분석**

[0439] 5주령 암컷 BALB/c nude 마우스를 구입하여 일주일 동안 순화시킨 후, 인간 대장암 환자 유래 세포주 SW620(KRAS G12V/mRON Δ 155) 5×10^6 cells/mice를 마우스의 오른쪽 배 측면에 피하(100 μ l)로 주사하였다. 종양의 크기가 약 100 mm³이 되었을 때 실시예 1의 화합물을 각각 경구로 투여하였다. 1일에 1회씩, 4주 동안 약물을 투여하였으며, 일주일에 2회씩 종양 크기와 마우스의 체중을 측정하였다. 약물 투여가 종료된 후, 실험 동물은 안락사시킨 후에 종양을 적출하여 무게를 측정하여 비교 분석하였다.

[0440] 적출한 종양 조직 중 일부를 10% 포르말린에 고정하고 파라핀 블록을 제작한 후 박편을 만들었다. 슬라이드에 대한 염색은 면역화학 염색을 통해 진행하였으며, 적출한 종양 조직 일부는 분해(lysis)한 후 웨스턴 블롯 분석 방법을 통해 각 단백질들의 발현 변화를 확인하였다.

[0441] SW620 세포주(KRAS G12V/mRON Δ 155) 이식 동물 모델에서 실시예 1의 화합물을 투여한 이후의 종양 성장 억제율을 하기 표 5에 기재하였다.

표 5

	실시예 1
투여량	30 mg/kg
종양 성장 억제율(TGI, %)	79.2 $\pm$ 2.2

[0443]

[0444] 상기 표 5, 도 5 및 도 6에서 보듯이, 실시예 1의 화합물을 투여한 경우에 높은 종양 성장 억제 효능을 나타내는 것을 확인하였다. 또한, 적출한 종양 조직에 대하여 면역화학 염색을 수행한 결과, 도 7에서 보듯이, 실시예 1의 화합물을 투여한 마우스 모델에서 pTyr-mRON의 발현이 감소하고, cleaved caspase 3의 발현이 유도되는 것을 확인할 수 있었다 또한 PD(pharmacodynamic) 마커인 Cyclin D1의 발현이 감소하는 것을 확인하였다.

[0445] **실험예 4. HCT8 세포주 이식 마우스 모델에서 화합물의 효능 분석**

[0446] 상기 실험예 3의 절차를 반복하되, 인간 대장암 환자 유래 세포주 SW620(KRAS G12V/mRON Δ 155)을 대신하여 인간 대장암 환자 유래 세포주 HCT8(KRAS G13D/pTyr-wtRON(+))을 사용하고, 실시예 1, 양성 대조군 1 및 양성 대조군 2의 화합물을 투여하였다. HCT8(KRAS G13D/pTyr-wtRON(+)) 이식 동물 모델에서 실시예 1, 양성 대조군 1 및 양성 대조군 2의 화합물을 투여한 이후의 종양 성장 억제율을 하기 표 6에 기재하였다.

표 6

	양성 대조군 1	양성 대조군 2	실시예 1
투여량	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
종양 성장 억제율(TGI, %)	-7.5 $\pm$ 36.3	23.2 $\pm$ 7.8	58.5 $\pm$ 9.1

[0448]

[0449] 상기 표 6 및 도 8에서 보듯이 양성 대조군 1 또는 양성 대조군 2의 화합물을 투여한 동물 모델과 비교하여, 실시예 1의 화합물을 투여한 동물 모델에서 높은 종양 성장 억제 효능을 나타내는 것을 확인하였다. 또한 약물 투여 종료 후 종양 조직을 면역화학염색법을 통해 분석한 결과, 도 9에서 보듯이 pTyr-mRON, Cyclin D1의 발현이 감소하고 cleaved caspase 3의 발현이 유도되는 것을 확인할 수 있었다.

[0450] **실험예 5. SW620 세포주에서 화합물의 작용 기전 분석**

[0451] 인간 대장암 환자 유래 세포주 SW620(KRAS G12V/mRON Δ 155)에 공백터(empty vector)와 β -카테닌

DNA(X87838.1, GENE ID: 1499)가 도입된 벡터인 human beta-카테닌 pcDNA3.1(Plasmid #16828, Addgene)를 각각 형질감염(transfection)한 후에 실시예 1의 화합물을 처리한 후, 48시간이 경과하였을 때 세포를 모두 수거하여 트리판 블루 배제 분석(trypan blue exclusion assay) 방법을 이용하여 세포 사멸 유도 효능을 비교 분석하였다. 이와 같이 SW620 세포주에 β -카테닌을 과발현한 후 실시예 1의 화합물을 처리하여 세포 사멸 유도 효능을 관찰한 결과, 도 10에서 보듯이, 세포 사멸 유도 효능이 감소되는 것을 확인하였다.

[0452] 또한 이와 같이 SW620 세포주에 β -카테닌을 과발현한 후 실시예 1의 화합물을 처리한 샘플을 이용하여, 웨스턴 블롯 방법을 통해 β -카테닌, p-ERK, ERK, c-myc, Cyclin D1, pTyr-mRON, mRON, cleaved caspase 3의 발현을 확인하였다. 그 결과, 도 11에서 보듯이, pTyr-mRON의 발현은 β -카테닌과 관계 없이 실시예 1의 화합물에 의해 감소되었고, p-ERK, c-myc, Cyclin D1은 공벡터로 형질감염된(transfected) 세포주에서는 감소되었으나, β -카테닌 과발현시에는 다시 증가하는 것을 확인하였다.

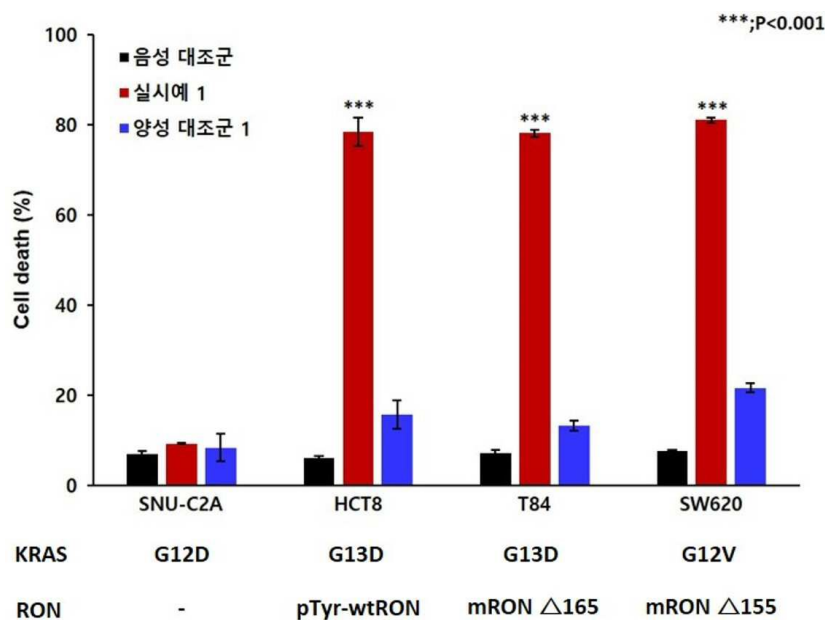
[0453] 실험예 6. HCT15 세포주 이식 마우스 모델에서 화합물의 효능 분석

[0454] 5주령 암컷 BALB/c nude 마우스를 구입하여 일주일 동안 순화시킨 후, 인간 대장암 환주 유래 세포주 HCT15(KRAS G13D/mRON Δ 160) 5×10^6 cells/mice를 마우스의 오른쪽 배 측면에 피하($100 \mu\text{l}$)로 주사하였다. 종양의 크기가 약 100 mm^3 이 되었을 때 실시예 1의 화합물을 경구로 투여하였다. 1일에 1회씩, 4주 동안 약물을 투여하였으며, 일주일에 2회씩 종양 크기와 마우스의 체중을 측정하였다. 그 결과 도 12에서 보듯이, 실시예 1의 화합물의 투여 그룹에서 높은 종양 성장 억제 효능이 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

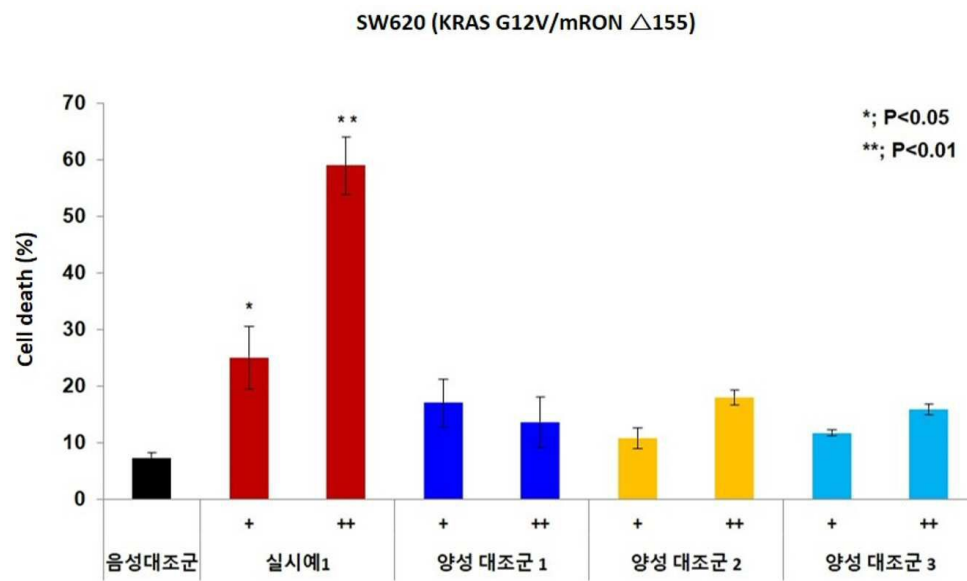
[0455] 약물 투여가 종료된 후 종양 조직을 분석한 결과, 도 13에서 보듯이, pTyr-mRON의 발현이 실시예 1의 화합물의 투여 그룹에서 감소하는 것을 확인할 수 있었고, cleaved caspase 3 발현이 유도되는 것을 확인할 수 있었다. 추가로 실시예 1의 PD 마커인 Cyclin D1의 발현이 실시예 1의 화합물을 투여한 그룹에서 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

도면

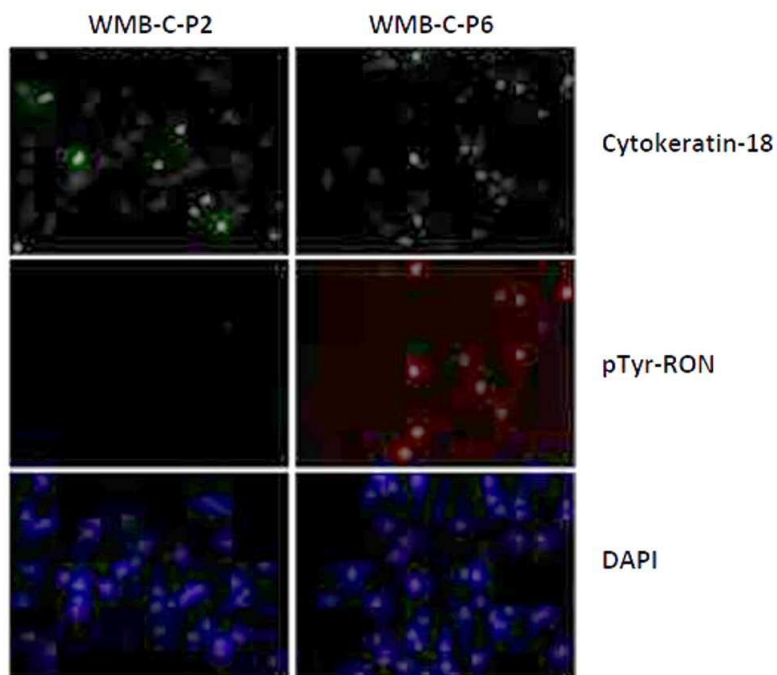
도면1



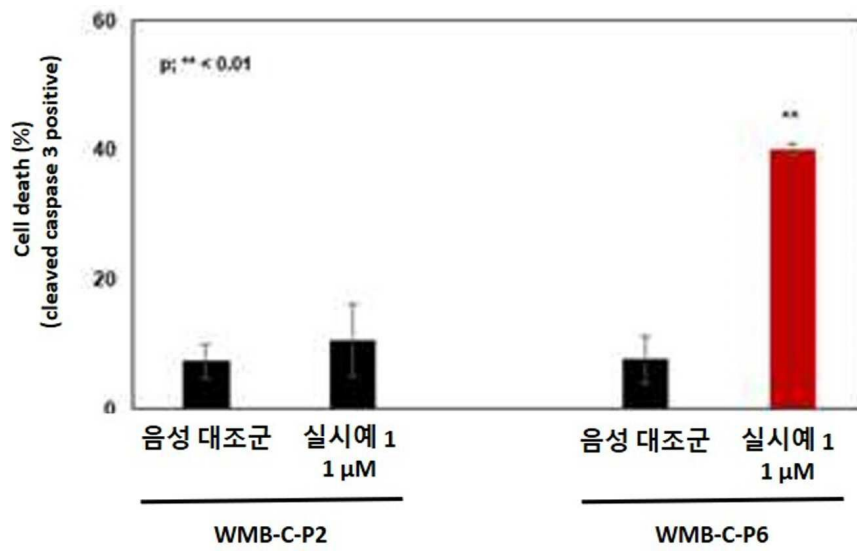
도면2



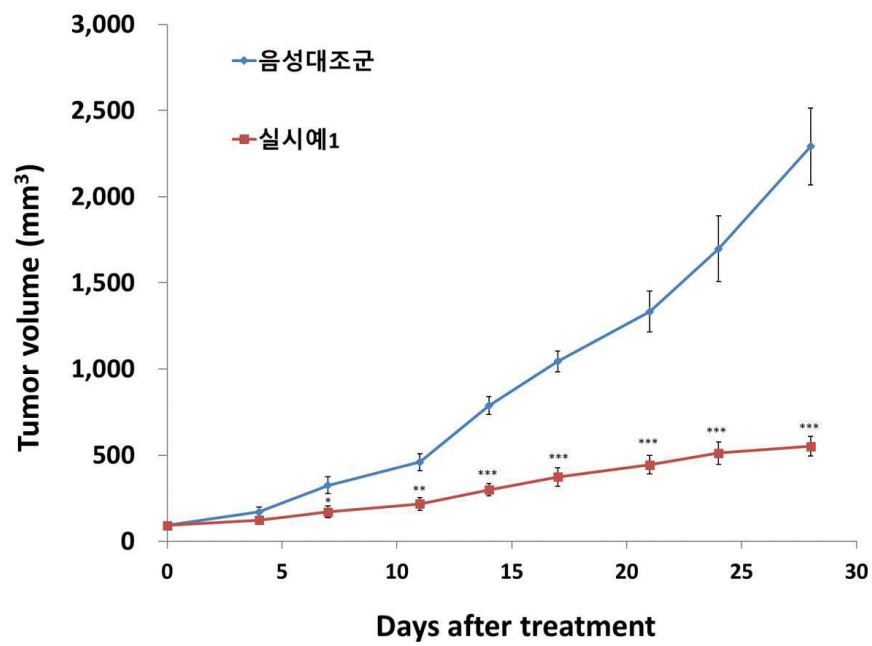
도면3



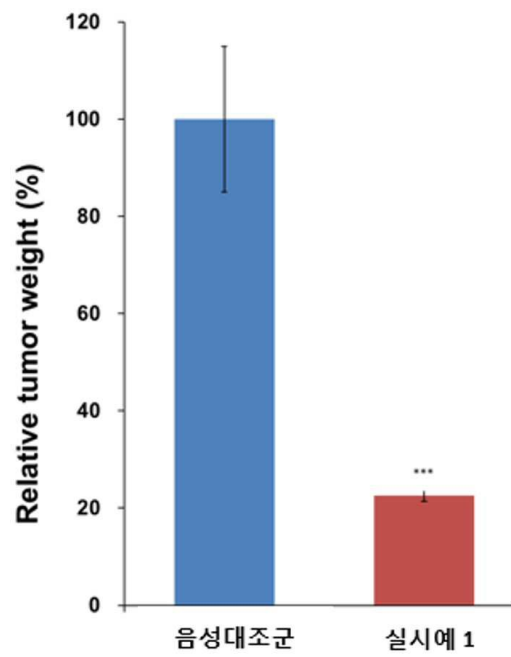
도면4



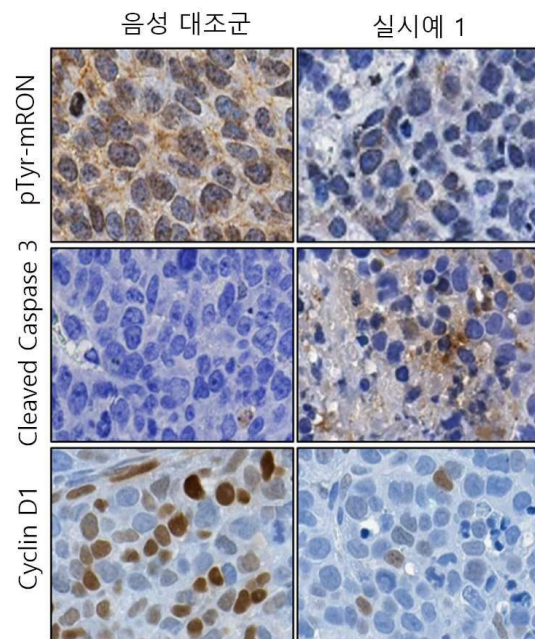
도면5



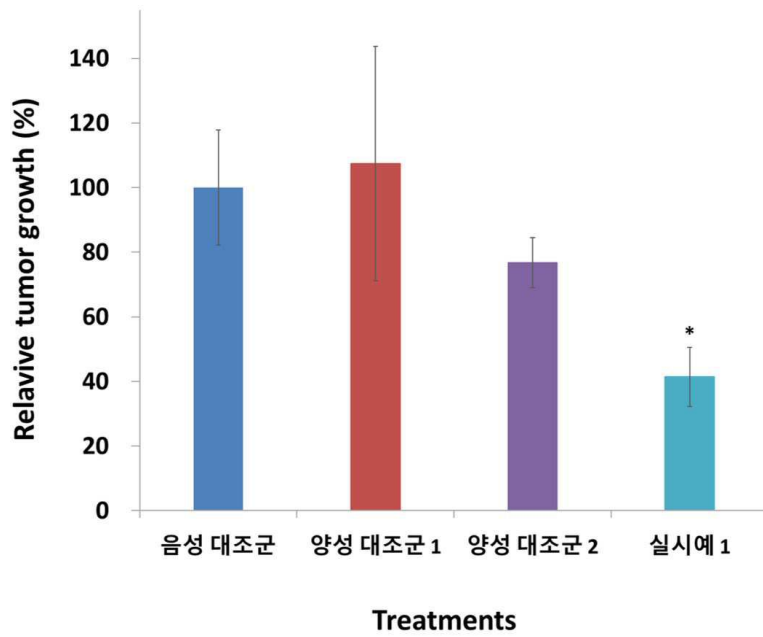
도면6



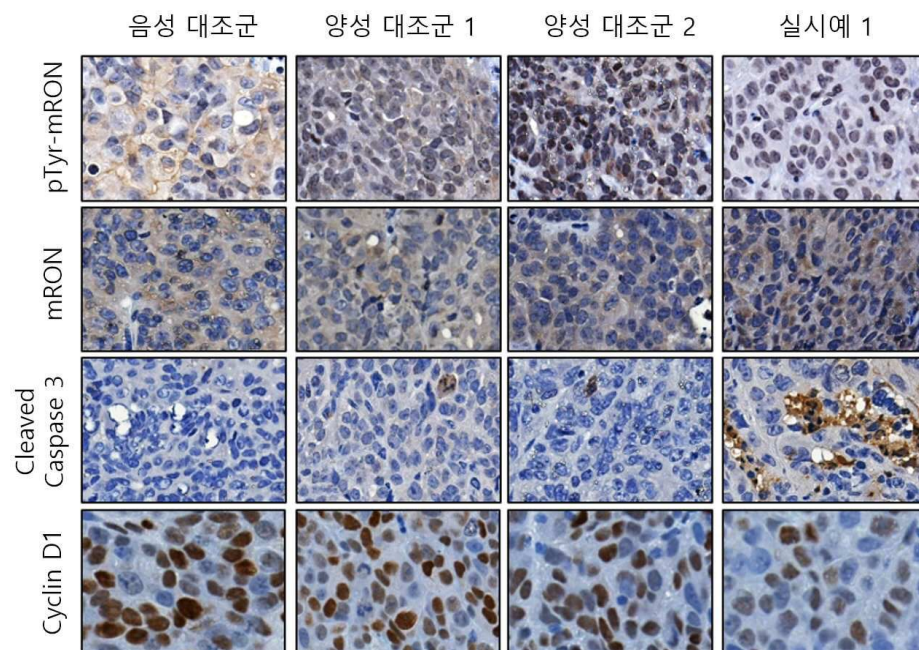
도면7



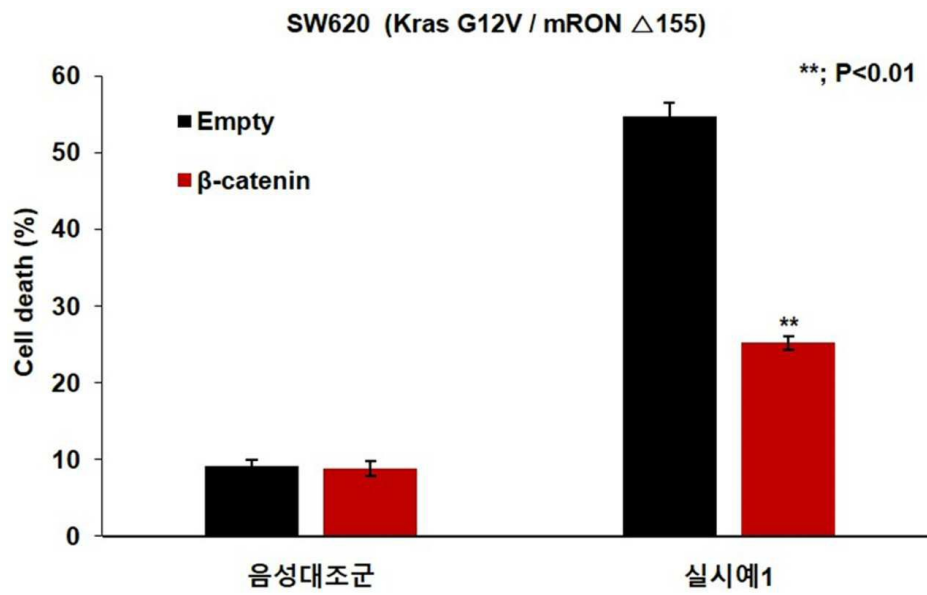
도면8



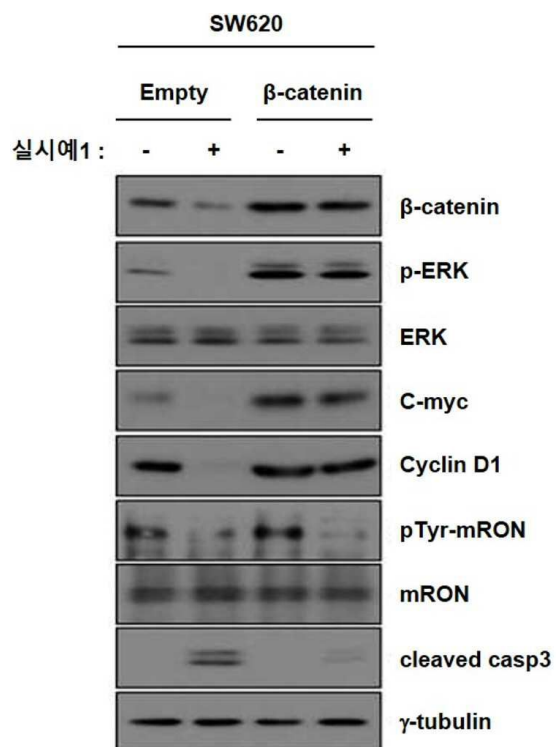
도면9



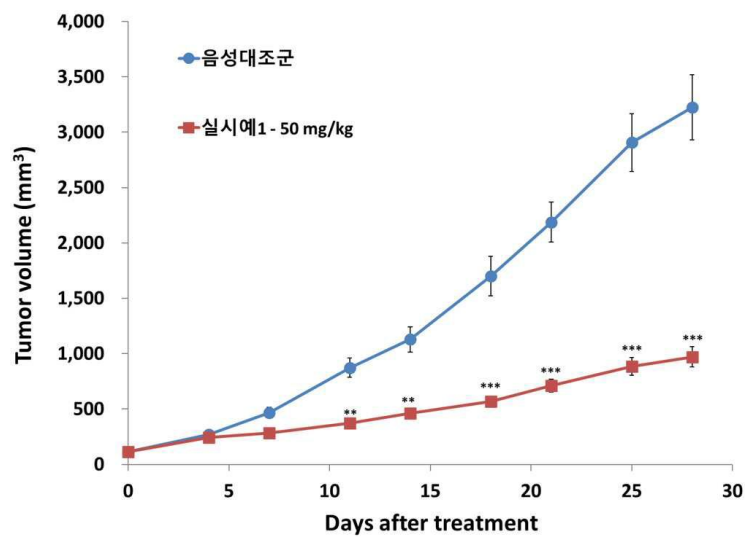
도면10



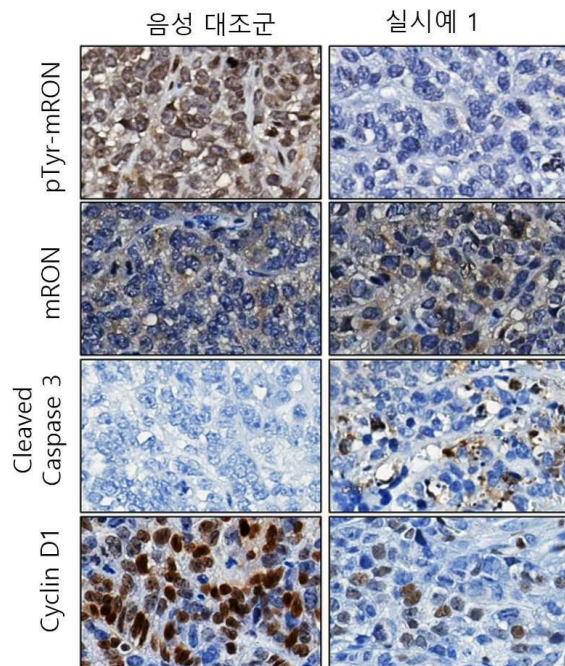
도면11



도면12



도면13



서열 목록

- <110> Wellmarker Bio Co., LTD.
- <120> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER WITH KRAS MUTATION AND ACTIVATED RON
- <130> FPD/202011-0012
- <150> KR 10-2020-0026381
- <151> 2020-03-03
- <160> 8
- <170> KoPatent In 3.0

<210> 1
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
 35 40 45
 Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
 50 55 60
 Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
 65 70 75 80
 Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
 85 90 95
 Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
 100 105 110
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
 115 120 125
 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
 130 135 140
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
 165 170 175
 Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
 180 185
 <210> 2
 <211> 3732
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON 155 cDNA

<400> 2

atggagctcc tcccgcgcgt gcctcagtc ttcctgttgc tgcctgtgtt gcctgccaag	60
cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcctg cgcacccctt acgcggcctc tcgcgacttt	120
gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtagagc catggtgacc	180
tacgaggcgg acagaaatga gaggctgtg tttgtagcca tacgcaatcg cctgcatgtg	240
cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agacctggc	300
tgccagacgt gtgcagcctg tggccagga cccacaggcc ctcccgtga cacagacaca	360
aagtgctgg tgcctgatcc cgcgtgcct gcctgtgtca gttgtggctc cagcctgcag	420
ggcgcgtgct tctgcatga cctagagccc caaggagacag ccgtgcatct ggcagcgcca	480
gcctgcctct ttcagccca ccataaccgg cccgatgact gcccgcactg tgtggccagc	540
ccattgggca cccgtgtaac tgtggttag caaggccagg cctcctattt ctacgtggca	600
tctcactgg acgcagcctg ggctgccagc ttcagccca cgtcagtgct tatcaggcgt	660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgccaag	720
catcttgtct cctacagtat tgaatactg cacagcttcc acacgggagc ctctgtgtac	780
ttctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacagcctg	840
gcacggctta gcgcactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc	900
agatttgctc caaaacgcag gcgcgggggg gcccagaag gcggacagcc ctacctgtg	960
ctgcgggtgg cccactccgc tccagtgggt gcccaacttg cactgagct gagcatgcc	1020
gagggccagg aagtactatt tggggtcttt gtgactggca aggatggtgg tcttggcgtg	1080
ggccccaact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag	1140
ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcgagg cctcgacttc	1200
ttccagtgc cagtttttg cccaaccg cctggcctgg aagccctcag cccaacacc	1260
agctccgcc acttccctct gctggtcagt agcagcttct cagtggtgga cctattcaat	1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cagccttga caacgtcaca	1380
gtggcacaca tgggcacaaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggt caggtcacta	1440
aactacttgc tgiatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg	1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc ttgcctctg gggaccaggt ttccaggtta	1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgctt aagggcattg	1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc	1680

tcctggcaac aggaccactg cccacctaag ctactgagg agccagtgt gatagcagt	1740
caaccctct ttggcccacg ggcaggaggc acctgtctca ctctgaagg ccagagtctg	1800
tctgtaggca ccagccgggc tgtgtgtgtc aatgggactg agtgtgtgt agcacgggtc	1860
agtgaggggc agcttttatg tgccacaccc cctggggcca cggaggccag tgtccccctt	1920
agcctgcagg tgggggtgtc ccaggtacct ggttcttga ccttcagta cagagaagac	1980
cctgtcgtgc taagcatcag cccaactgt ggtacatca actccacat caccatctgt	2040
ggccagcatc taacttcagc atggcactta gtgtgtcat tccatgacgg gcttagggca	2100
gtggaagca ggcagtgtga gaggcagctt ccagagcagc agtgtgtccg ctttctgaa	2160
tatgtgttc gagaccccca gggatgggtg gcagggaatc tgagtgtccg aggggatgga	2220
gctgtgtgtc ttacactgcc tggctttgc ttctacccc caccatcc acccagtgcc	2280
aacctagttc cactgaagcc tgaggagcat gccattaagt ttgaggtctg ctagatggt	2340
gaatgtcata tcttgggtag agtgggtgcg ccagggccag atgggtccc acagagcacg	2400
ctcttggta tctgtgtcc tttgtgtgt cttgtgtgt cactggcgac tgcactgtc	2460
ttcagctact ggtggcggag gaagcagta gttcttctc ccaacctgaa tgacctgca	2520
tccttgacc agactgtcg agccacaccc ctgcctattc tgtactcggg ctctgactac	2580
agaagtggc ttgactccc tgccattgat ggtctggatt ccaccactg tgtccatgga	2640
gcctcttct ccgatatga agatgaatcc tgtgtgccac tctgtcggaa agagtccatc	2700
cagctaaggg acctggactc tgcgtcttg gctgaggtca aggatgtgt gattccccat	2760
gagcgggtg taccacacag tgaccagtc attggcaaag gccactttg agttgtctac	2820
cacggagaat acatagacca ggcccagaat cgaatccaat gtgccatcaa gtcactaagt	2880
cgcatcacag agatgcagca ggtggaggcc ttctgtcag aggggtgtc catgctggc	2940
ctgaaccacc cgaatgtgt ggtctcatt ggtatcatgt tgccacctga gggcctgcc	3000
catgtgtgtc tgcctatat gtgccacgt gacctgtcc agttcatccg ctacactcag	3060
cgaacccca ccgtgaagga cctcatcagc ttggcctgc aggtagcccg cggcatggag	3120
tacctggcag agcagaagtt tgtgcacagg gacctggctg cgcggaactg catgctggac	3180
gagtcattca cagtcaaggt ggctgacttt ggtttgccc gcgacatcct ggacaggag	3240
tactatagt ttcaacagca tgcacacgt cgcctacctg tgaagtggat ggcgtggag	3300
agcctgcaga cctatagatt taccaccaag tctgatgtgt ggtcatttgg tgtgtgtgt	3360
tgggaactgc tgacacgggg tgccccacca taccgccaca ttgaccttt tgacctacc	3420
cacttcttg cccagggtg gcgcctgcc cagcctgagt attgccctga ttctctgtac	3480

caagtgatgc agcaatgctg ggaggcagac ccagcagtgcc gacccacctt cagagtacta 3540

gtgggggagg tggagcagat agtgtctgca ctgcttgggg accattatgt gcagctgcca 3600

gcaacctaca tgaacttggg cccagcacc tcgcatgaga tgaatgtgcg tccagaacag 3660

ccgcagttct caccatgcc agggaatgta cgccggcccc ggccactctc agagcctcct 3720

cggcccactt ga 3732

<210> 3

<211> 3879

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON 160 cDNA

<400> 3

atggagctcc tcccgccgt gcctcagtc ttcctgttgc tgcgtctgtt gcctgccaag 60

cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcccg cgcacccct acgcggcctc tcgcgacttt 120

gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtagagcc catggtgacc 180

tacgaggcgg acagaaatga gagtgtctgtg ttgttagcca tacgcaatcg cctgcatgtg 240

cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agacctggc 300

tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga cccacggcc ctcgccgtga cacagacaca 360

aaggtgctgg tgcgtgaccc cgcgtgcct gcgtgtgtca gttgtggctc cagcctgcag 420

ggccgtgct tctgcatga cctagagccc caaggacag ccgtgcatct ggcagcgcca 480

gcctgcctct tctcagccca ccataaccgg ccgatgact gcccgcactg tgtggccagc 540

ccattgggca cccgtgtaac tgtggtttag caaggccagg cctcctatct ctacgtggca 600

tcctcactgg acgcagccgt ggctgccagc ttcagccac gctcagtgct tatcaggcgt 660

ctcaaggctg acgcctcggg attcgcaccg ggctttgttg cgttgtcagt gctgccaag 720

catcttgtct cctacagtat tgaatactg cacagcttcc acacgggagc cttcgtgtac 780

ttcctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacagcctg 840

gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc 900

agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gcccagaag gcggacagcc ctacctgtg 960

ctgcgggtgg ccactccgc tccagtgggt gccaacttg cactgagct gagcatcgcc 1020

gagggccagg aagtactatt tgggtcttt gtgactggca aggatggtgg tcctggcgtg 1080

ggcccact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag 1140

ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcagg cctcgacttc 1200

ttccagtcgc ccagtttttg ccccaaccgc cctggcctgg aagccctcag ccccaacacc	1260
agctgccgcc acttccctct gctggctcag agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat	1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca	1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggt caggtcacta	1440
aactacttgc tgtatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg	1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc ttgtcctctg gggaccaggt tttccagta	1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgcct aagggcattg	1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc	1680
tcctggcaac aggaccactg cccacctaaag ctactgagg agccagtgt gatagcagt	1740
caaccctct ttggccacg ggcaggaggc acctgtctca ctctgaagg ccagagtctg	1800
tctgtaggca ccagccgggc tgtgtctgtc aatgggactg agtgtctgt agcacgggtc	1860
agtgaggggc agcttttatg tgccacacc cctggggcca cggtaggcag tgtccccctt	1920
agcctgcagg tgggggtgtc ccaggtacct ggttcttga ccttccagta cagagaagac	1980
cctgtctgtc taagcatcag cccaactgt ggtacatca actcccat caccatctgt	2040
ggccagcatc taacttcagc atggcactta gtgtgtcat tccatgacgg gcttagggca	2100
gtggaaagca ggcagtgtga gaggcagctt ccagagcagc agctgtgccg ctttctgaa	2160
tatgtgttc gagaccccca gggatgggtg gcagggaatc tgagtgccg aggggatgga	2220
gctgtgtgtt ttactgtcc tggctttgc ttctacccc caccatcc acccagtgc	2280
aacctagttc cactgaagcc tgaggagcat gccattaagt ttgagtatat tgggtgggc	2340
gctgtgtgt acgtgtgtg tatcaactg accgtgggtg gtgagagctg ccagcacgag	2400
ttccggggg acatggtgt ctgccccctg ccccatccc tgcagcttgg ccaggtggt	2460
gccccattgc aggtctgct agatggtgaa tgcataatc tgggtagagt ggtgcggcca	2520
gggcccagatg ggtgccaca gagcacgtc ctgtgtatcc tgcgtcttt gctgtgtctt	2580
gtggctgcac tggcactgc actgtcttc agtactggt ggcggaggaa gcagctagtt	2640
cttctccca acctgaatga cctggcatcc ctggaccaga ctgtggagc cacaccctg	2700
cctattctgt actcgggtc tgactacaga agtggcctt cactccctgc cattgatgt	2760
ctggattcca cacttgtgt ccatggagca tcttctccg atagtgaaga tgaatcctgt	2820
gtgccactgc tgcgaaaga gtccatccag ctaagggacc tggactctgc gctcttggct	2880
gaggtcaagg atgtgtgat tccccatgag cgggtgtca cccacagtga ccgagtcatt	2940
ggcaaaggcc actttggagt tgtctaccac ggagaatata tagaccagc ccagaatga	3000

atccaatgtg ccatcaagtc actaagtcgc atcacagaga tgcagcaggt ggaggccttc 3060

ctgcgagagg ggctgctcat gcgtggcctg aaccacccga atgtgctggc tctcattggt 3120

atcatgttgc cacctgaggg cctgccccat gtgctgctgc cctatatgtg ccacggtgac 3180

ctgctccagt tcatccgctc acctcagcgg aacccaccg tgaaggacct catcagcttt 3240

ggcctgcagg tagccccggg catggagtac ctggcagagc agaagtttgt gcacagggac 3300

ctggctgcgc ggaactgcat gctggacgag tcattcacag tcaaggtggc tgactttggt 3360

ttggccccgc acatcctgga caggagtagc tatagtgttc aacagcatcg ccacgctcgc 3420

ctacctgtga agtggatggc gctggagagc ctgcagacct atagatttac caccaagtct 3480

gatgtgtggt catttggtgt gctgctgtgg gaactgctga cacggggtgc cccaccatac 3540

cgccacattg acccttttga ccttaccac ttcttgccc agggctcggc cctgccccag 3600

cctgagtatt gccctgattc tctgtacaa gtgatgcagc aatgctggga ggcagaccca 3660

gcagtgcgac ccaccttcag agtactagt ggggaggtgg agcagatagt gtctgcactg 3720

cttggggacc attatgtgca gctgccagca acctacatga acttgggccc cagcacctcg 3780

catgagatga atgtgcgtcc agaacagccg cagttctcac ccatgccagg gaatgtacgc 3840

cggccccggc cactctcaga gcctcctcgg cccacttga 3879

<210> 4

<211> 4056

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON 165 cDNA

<400> 4

atggagctcc tcccgcgct gcctcagtc ttctgttgc tgcgtgtgt gcctgccaag 60

cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgccg cgcacccct acgcggcctc tcgcgacttt 120

gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtagagc catggtgacc 180

tacgaggcgc acagaaatga gagtgtgtg tttgtagcca tacgcaatcg cctgcatgtg 240

cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agaccctggc 300

tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga cccacggcc ctcccgtga cacagacaca 360

aaggtgctgg tgctggatcc cgcgtgcct gcgtgtgtca gttgtggctc cagcctgcag 420

ggccgtgctt tctgcatga cctagagccc caaggacag ccgtgcatct ggcagcgcca 480

gcctgcctct tctcagccca ccataaccgg ccgcatgact gcccgcactg tgtggccagc 540

ccattgggca cccgtgtaac tgtggttag caaggccagg cctcctatct ctactggca 600

tcctcactgg acgcagccgt ggctgccagc ttcagccac gctcagtgtc tatcaggcgt	660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgcccaag	720
catcttgtct cctacagtat tgaatactg cacagcttcc acacgggagc ctctgtatac	780
ttcctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgataccta gtgccctgca cacacgcctg	840
gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggc cctcgactgc	900
agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gccccagaag gcggacagcc ctacctgtg	960
ctgcgggtgg cccactccgc tccagtgggt gcccaacttg ccactgagct gagcatcgcc	1020
gagggccagg aagtactatt tggggtcttt gtgactggca aggatgggtg tcttggcgtg	1080
ggccccaact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag	1140
ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcgagg cctcgacttc	1200
tccagtcgc ccagtttttg ccccaaccgc cctggcctgg aagccctcag ccccaacacc	1260
agctgccgc acttccctct gctgttcagt agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat	1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca	1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggc caggtcacta	1440
aactacttgc tgtatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg	1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc ttgacctgtg gggaccaggt tttccaggtg	1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgcct aagggcattg	1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc	1680
tcctggcaac aggaccactg cccacctaaag ctactgagt tccacccca cagtggacct	1740
ctaaggggca gtacaaggct gacctgtgt gtctccaact tctaccttca cccttctggt	1800
ctggtgcctg agggaaacca tcagtcact gtgggcaaaa gtcctgcgc gccactgccc	1860
aaggacagct caaaactcag accagtgcc cggaaagact ttgtagagga gtttgagtgt	1920
gaactggagc ccttgggcac ccaggcagtg gggcctacca acgtcagcct caccgtgact	1980
aacatgccac cgggcaagca ctccgggtg gacggcacct ccgtgctgag aggccttctct	2040
ttcatggagc cagtgtgat agcagtcaa cccctctttg gccacgggc aggaggcacc	2100
tgtctcactc ttgaaggcca gagtctgtct gtaggcacca gccgggctgt gctggtaat	2160
gggactgagt gtctgctagc acgggtcagt gaggggcagc ttttatgtgc cacacccct	2220
ggggccacgg tggccagtgt ccccttagc ctgcaggtgg ggggtgccca ggtacctggt	2280
tcctggacct tccagtacag agaagacct gtctgtctaa gcatcagccc caactgtggc	2340
tacatcaact cccacatcac catctgtggc cagcatctaa cttcagcatg gcacttagtg	2400

ctgtcattcc atgacgggct tagggcagtg gaaagcaggt gtgagaggca gcttccagag 2460

cagcagctgt gccgccttcc tgaatatgtg gtccgagacc cccagggatg ggtggcaggg 2520

aatctgagtg cccgagggga tggagctgct ggctttacac tgcttgctt tcgcttccta 2580

ccccacccc atccaccag tgccaacctt gtccactga agcctgagga gcatgccatt 2640

aagtgtgagg tctgcgtaga tgggtgaatgt catatcctgg gtagagtggg gcgccaggg 2700

ccagatgggg tccacagag cacgtcctt ggtatcctgc tgcctttgct gctgcttgtg 2760

gctgcactgg cgactgcact ggtcttcagc tactgggtggc ggaggaagca gctagttctt 2820

cctcccaacc tgaatgacct ggcatccctg gaccagactg ctggagccac acccctgcct 2880

attctgtact cgggctctga ctacagaagt ggccttgca tccctgcat tgatggtctg 2940

gattccacca ctgtgtcca tggagcatcc ttctccgata gtgaagatga atcctgtgtg 3000

ccactgctgc ggaagagtc catccagta agggacctgg actctgcct ctgggctgag 3060

gtcaaggatg tgctgattcc ccatgagcgg gtggtcacc acagtaccg agtcattggc 3120

aaaggccact ttggagtgt ctaccacgga gaatacatag accaggcca gaatcgaatc 3180

caatgtgcca tcaagtcaat aagtcgcatc acagagatgc agcaggtgga ggccttcctg 3240

cgagaggggc tgctcatcg tggcctgaac caccgaatg tgctggctct cattggtatc 3300

atgttgccac ctgagggcct gcccctgtg ctgctgcct atatgtgcca cggtgacctg 3360

ctccagttca tccgtcacc tcagcggaa cccacctga aggacctcat cagctttggc 3420

ctgcaggtag cccgcggcat ggagtacctg gcagagcaga agtttgtgca cagggacctg 3480

gctgcgagg actgcatgct ggacagtgca ttcacagtca aggtggctga ctttggtttg 3540

gcccgcgaca tcttgacag ggagtactat agttttcaac agcatcgcca cgctcgcta 3600

cctgtgaagt ggatggcgt ggagagcctg cagacctata gatttaccac caagtctgat 3660

gtgtggtcat ttggtgtgct gctgtgggaa ctgctgacac ggggtgcccc accataccgc 3720

cacattgacc cttttgacct taccacttc ctggcccagg gtcgggcct gcccagcct 3780

gagtattgcc ctgattctct gtaccaagtg atgcagcaat gctgggaggc agaccagca 3840

gtgcgacca cttcagagt actagtgggg gaggtggagc agatagtgc tgcactgctt 3900

ggggaccatt atgtgcagct gccagcaacc tacatgaact tgggccccag cacctcgcat 3960

gagatgaatg tgcgtccaga acagccgag ttctaccca tgccaggga tgtacgccg 4020

ccccggccac tctcagagcc tctcggccc acttga 4056

<210> 5

<211> 21

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	RON d5_6 sense primer	
<400>	5	
	gagctgggtca ggtcactaaa c	21
<210>	6	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	RON d5_6 antisense primer	
<400>	6	
	cagacactca gtccattga c	21
<210>	7	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	RON d11 sense primer	
<400>	7	
	atctgtggcc agcatctaac	20
<210>	8	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	RON d11 antisense primer	
<400>	8	
	aaaggcagca ggataccaag	20