



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0045998  
(43) 공개일자 2021년04월27일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/10 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)<br/>A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 487/10 (2013.01)<br/>A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7004766</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년08월01일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년02월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/044729</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/028706<br/>국제공개일자 2020년02월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/713,371 2018년08월01일 미국(US)<br/>62/713,298 2018년08월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>아락세스 파마 엘엘씨<br/>미국, 캘리포니아 92121, 샌디에고, 스위트 220,<br/>3033 사이언스 파크 로드</p> <p>(72) 발명자<br/>리 리안생<br/>미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 13569 아로<br/>요 테일 레인</p> <p>펑 준<br/>미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 6160 퀘일<br/>런 스트리트<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인한얼</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

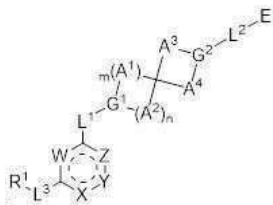
전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 헤테로사이클릭 스피로 화합물 및 암 치료를 위한 그의 사용 방법

(57) 요약

G12C 돌연변이 KRAS 단백질의 억제제로서 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 동위원소 형태 또는 전구약물은 하기 화학식 I을 갖는다:

화학식 I



상기 식에서, R<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, E, W, X, Y, Z, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. 상기과 같은 화합물의 제조와 관련된 방법 및 용도, 상기과 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 암과 같은 질환의 치료를 위해 G12C 돌연변이 KRAS 단백질의 활성을 조절하는 방법을 또한 제공한다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/506** (2013.01)

**A61K 31/5377** (2013.01)

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**우 타오**

미국, 캘리포니아 92009, 칼스배드, 2355 테라자  
기타라

**리우 유안**

미국, 캘리포니아 92122, 샌 디에고, 3871 카미노  
린도

**왕 이**

미국, 캘리포니아 92122, 샌 디에고, 아파트먼트  
1732, 7556 샤르망 드라이브

**보름 알라나 케이.**

미국, 캘리포니아 92024, 엔시니타스, 3442 부만  
로드

**렌 핑다**

미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 5534 헤이븐  
리지 웨이

**리우 이**

미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 4841 발로우  
스 랜딩 코브

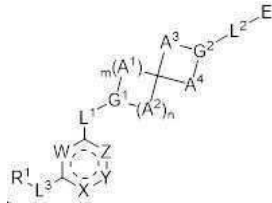
## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 형태(isotopic form), 입체이성질체 또는 전구약물(prodrug):

화학식 I



상기 식에서,



는 방향족 고리를 나타내고;

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 각각의 경우에, 독립적으로  $CR^{4a}R^{4b}$  또는  $NR^5$ 이고;

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N,  $CR^{3a}$  또는  $NR^{3b}$ 이며, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 적어도 하나는 N 또는  $NR^{3b}$ 이고;

W는  $CR^2$  또는 N이고;

$G^1$  및  $G^2$ 는 각각 독립적으로  $CR'$  또는 N이며, 단  $A^1$  및  $A^2$  중 적어도 하나가  $NR^5$ 인 경우  $G^1$ 은  $CR'$ 이고,  $A^3$  및  $A^4$  중 적어도 하나가  $NR^5$ 인 경우  $G^2$ 는  $CR'$ 이고;

$L^1$ 은 결합 또는  $-NR^5-$ 이고;

$L^2$ 는 결합 또는  $C_1-C_6$  알킬렌이고;

$L^3$ 은 결합, 알케닐렌, 사이클로알킬렌, 알킬닐렌,  $CR^{4a}R^{4b}$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $C(=O)$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(=O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^5-$ ,  $-NR^5C(=O)NR^5-$ ,  $-NR^5S(O)_2NR^5-$  또는  $-NR^5-$ 이고;

$R'$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알킬닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  시아노알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬;  $C_3-C_8$  사이클로알킬알킬이고;

$R^1$ 은 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

$R^2$ 는 H, 시아노, 하이드록실, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알킬닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  시아노알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  할로알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐, 아미닐카보닐,  $C_3-C_8$  사이클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$R^{3a}$ 는 H, 시아노, 아미노, 옥소, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알킬닐, 알케닐, 아미닐카보닐, 아미닐카보닐알콕시, 아미닐설폰, 알킬설폰아미닐, 알킬카보닐, 아미닐알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알콕시, 알킬설폰, 아미닐알킬설폰, 사이클로알킬설폰, 헤테로사이클릴설폰, 알킬티오에테르, 아미닐알킬티오에테르, 사이클로알킬티오에테르, 헤테로사이클릴티오에테르, 아미닐알킬, 아미닐알킬닐, 아미닐알킬아미닐, 아미닐알콕시, 알킬카보닐아미닐, 헤테로사이클릴, 헤테로

사이클릴아미닐, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬아미닐, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴카보닐아미닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬아미닐, 아릴알콕시, 아릴알킬아미닐, 아릴알콕시, 아릴 카보닐아미닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬아미닐, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴카보닐아미닐이고;

$R^{3b}$ 는 H, 시아노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알키닐, 알케닐, 아미닐카보닐, 아미닐설폰, 알킬카보닐, 아미닐알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 알킬설폰, 아미닐알킬설폰, 사이클로알킬설폰, 헤테로사이클릴설폰, 알킬티오에테르, 아미닐알킬티오에테르, 사이클로알킬티오에테르, 헤테로사이클릴티오에테르, 아미닐알킬, 아미닐알키닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

$R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 할로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 시아노알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬 또는 아미닐카보닐이거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 동일한 탄소에 부착시 결합하여 옥소 또는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 상이한 탄소에 부착시 결합하여 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$R^5$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 시아노알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬알킬이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

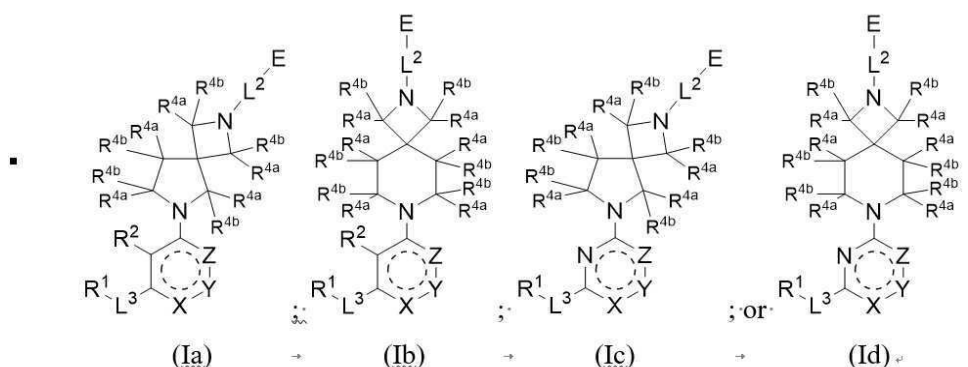
n은 1 또는 2이고;

E는 친전자성 모이어티(electrophilic moiety)이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

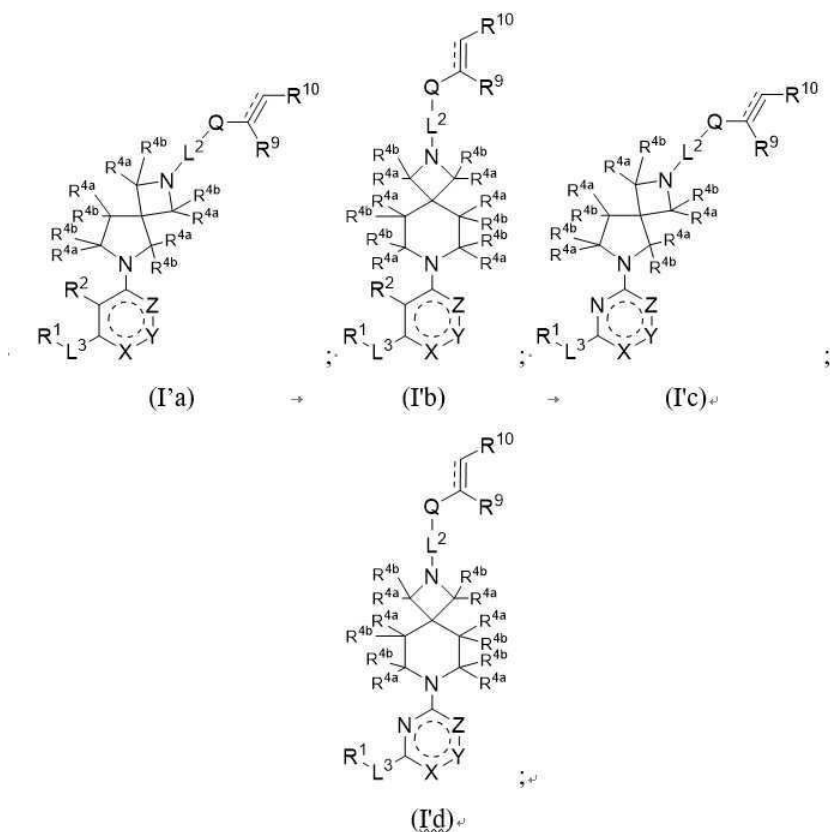
하기 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id 중 하나를 갖는 화합물:



## 청구항 3

제2항에 있어서,

하기 화학식 I'a, I'b, I'c 또는 I'd 중 하나를 갖는 화합물:



상기 식들에서,

$\equiv$  은 이중 또는 삼중 결합을 나타내고;

Q는  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR^{8'})-$ ,  $-NR^8C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-NR^8S(=O)_2-$ 이고;

$R^8$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

$R^{8'}$ 은 H,  $-OH$ ,  $-CN$  또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$\equiv$  이 이중 결합일 때  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 카복실,  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시카보닐, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 하이드록시알킬이거나, 또는  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 결합하여 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

$\equiv$  이 삼중 결합일 때  $R^9$ 는 존재하지 않고  $R^{10}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬 또는 하이드록시알킬이고, 여기에서

각각의 경우의 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 알콕시카보닐, 헤테로아릴, 및 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 고리는 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

$R'$ 가 H이고, m이 2이고, X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 존재가  $CR^{3a}$ 이고, 여기에서  $R^{3a}$ 가 H가 아니거나, 또는 X, Y

및 Z 중 적어도 하나의 존재가  $NR^{3b}$  이고, 여기에서  $R^{3b}$  가 H가 아닌 화합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가 N이고, Y가  $CR^{3a}$  이고 Z가  $CR^{3a}$  인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $CR^{3a}$  이고, Y가  $CR^{3a}$  이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $CR^{3a}$  이고, Y가 N이고 Z가  $CR^{3a}$  인 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가 N이고, Y가  $CR^{3a}$  이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가 N이고, Y가 N이고 Z가  $CR^{3a}$  인 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $CR^{3a}$  이고, Y가 N이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $NR^{3b}$  이고, Y가  $CR^{3a}$  이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가 N이고, Y가  $CR^{3a}$  이고 Z가  $NR^{3b}$  인 화합물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $CR^{3a}$  이고, Y가  $NR^{3b}$  이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
X가  $CR^{3a}$  이고, Y가  $NR^{3b}$  이고 Z가  $CR^{3a}$  인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

X가  $\text{NR}^{3b}$  이고, Y가  $\text{CR}^{3a}$  이고 Z가  $\text{CR}^{3a}$  인 화합물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R'가 H이고, m이 2이고, X, Y 및 Z가 각각 독립적으로 CH 또는 N이며, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 적어도 하나가 N인 화합물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

X가 N이고, Y가 CH이고 Z가 CH인 화합물.

#### 청구항 18

제16항에 있어서,

X가 CH이고, Y가 N이고 Z가 CH인 화합물.

#### 청구항 19

제16항에 있어서,

X가 CH이고, Y가 CH이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 20

제16항에 있어서,

X가 N이고, Y가 N이고 Z가 CH인 화합물.

#### 청구항 21

제16항에 있어서,

X가 N이고, Y가 CH이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 22

제16항에 있어서,

X가 CH이고, Y가 N이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 23

제16항에 있어서,

X가 N이고, Y가 N이고 Z가 N인 화합물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

W가  $\text{CR}^2$ 인 화합물.

#### 청구항 25

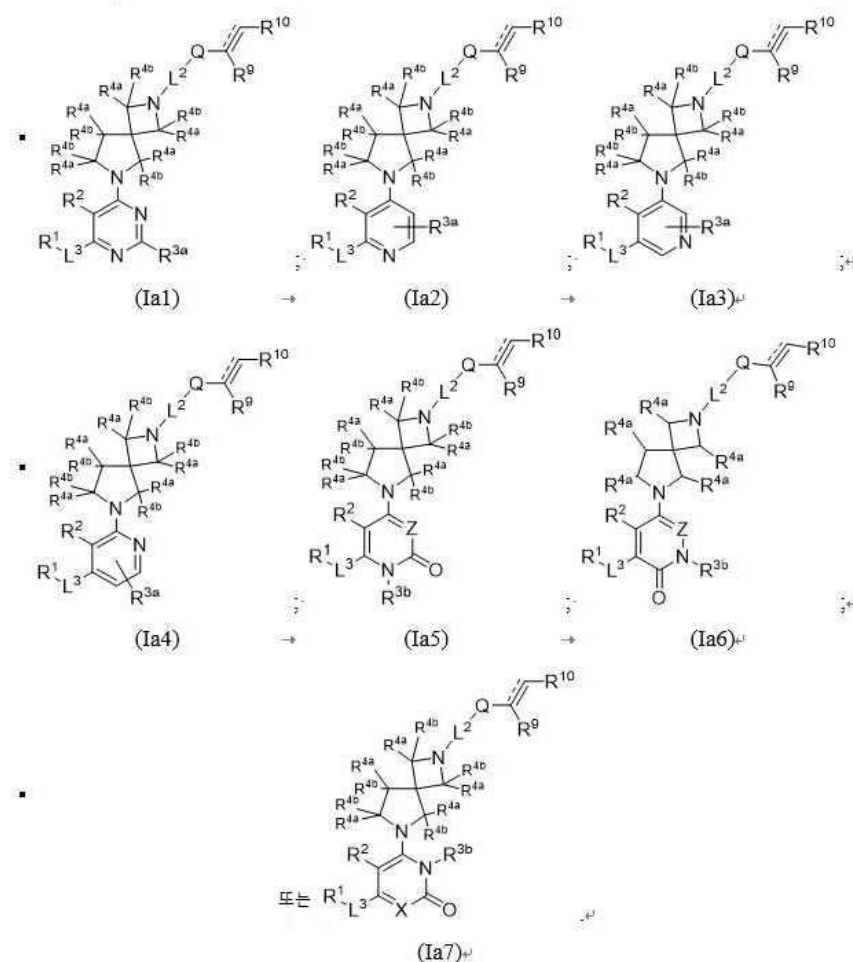
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 N인 화합물.

### 청구항 26

제1항 내지 제15항, 제24항 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

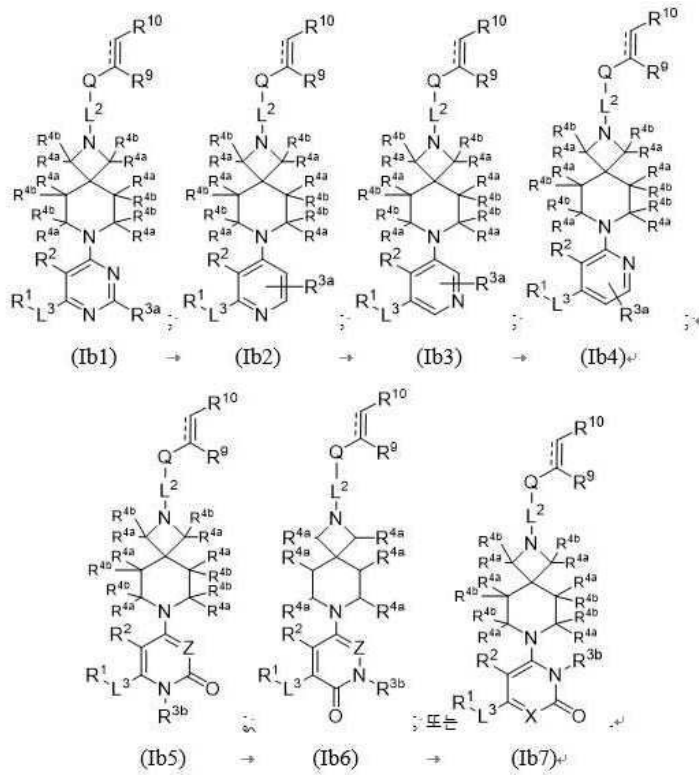
하기 화학식 Ia1, Ia2, Ia3, Ia4, Ia5, Ia6 또는 Ia7 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 27

제1항 내지 제15항, 제24항 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

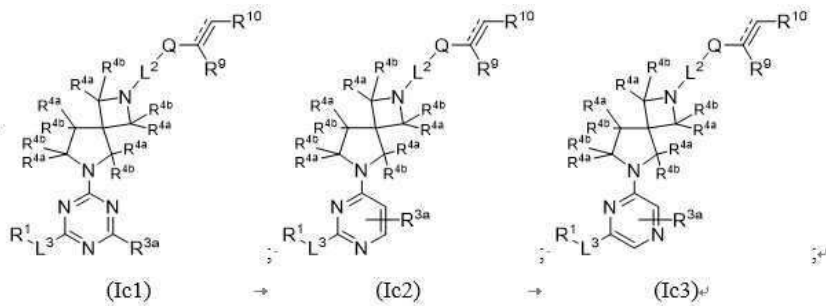
하기 화학식 Ib1, Ib2, Ib3, Ib4, Ib5, Ib6 또는 Ib7 중 하나를 갖는 화합물:

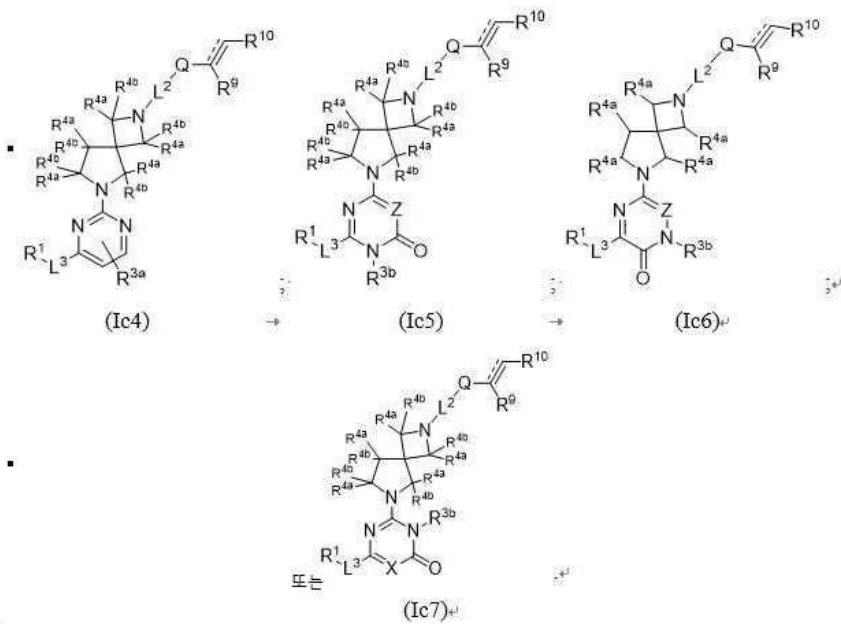


## 청구항 28

제1항 내지 제15항, 제24항 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

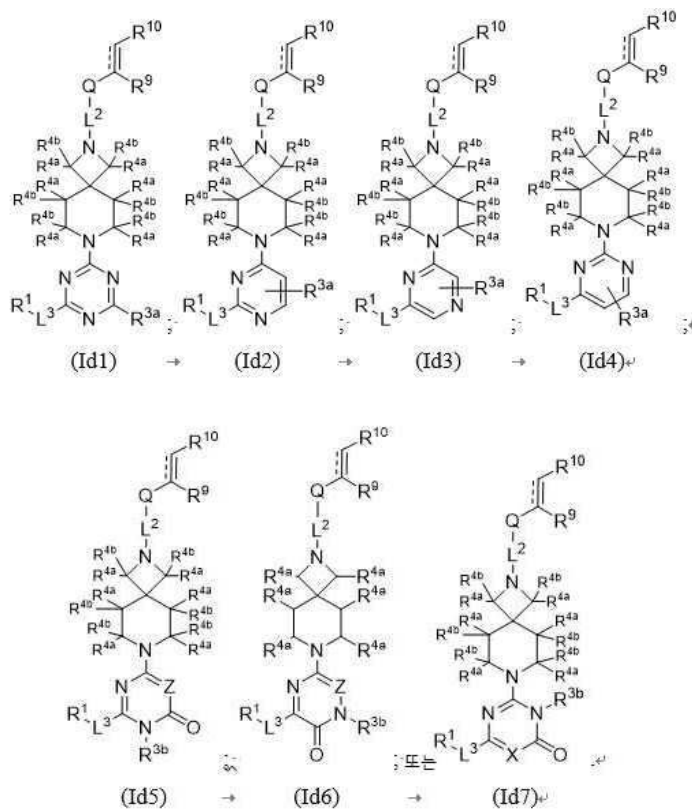
하기 화학식 Ic1, Ic2, Ic3, Ic4, Ic5, Ic6 또는 Ic7 중 하나를 갖는 화합물:





### 청구항 29

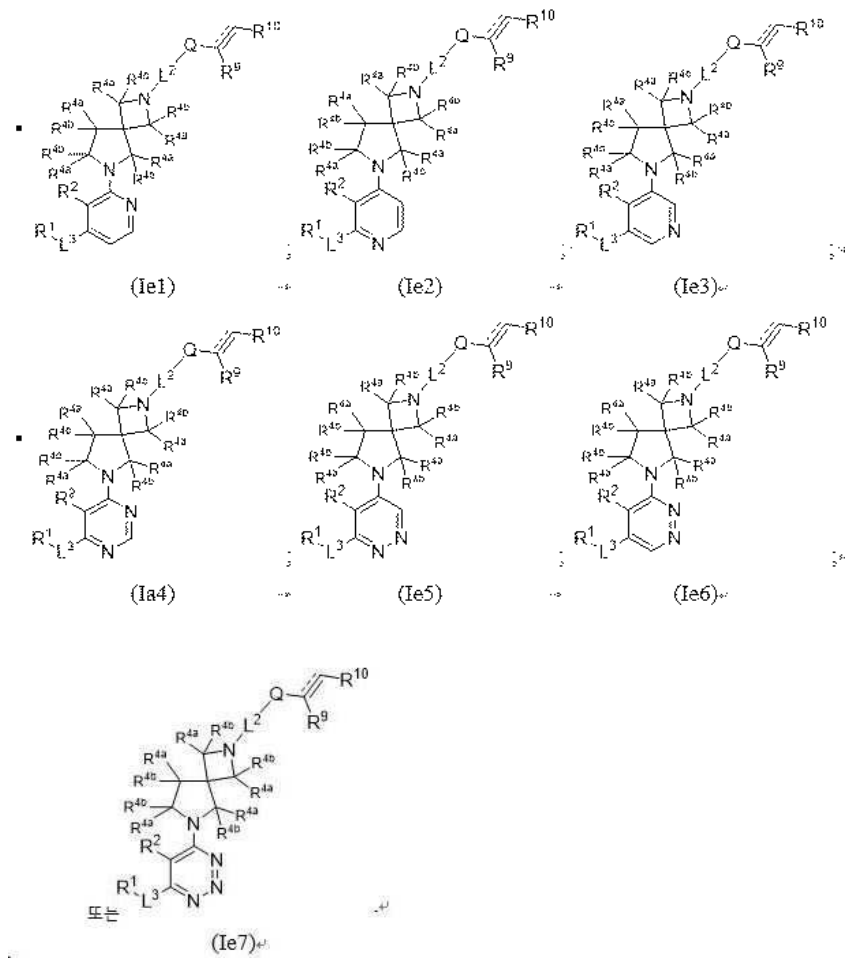
제1항 내지 제15항, 제24항 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서,  
하기 화학식 Id1, Id2, Id3, Id4, Id5, Id6 또는 Id7 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 30

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

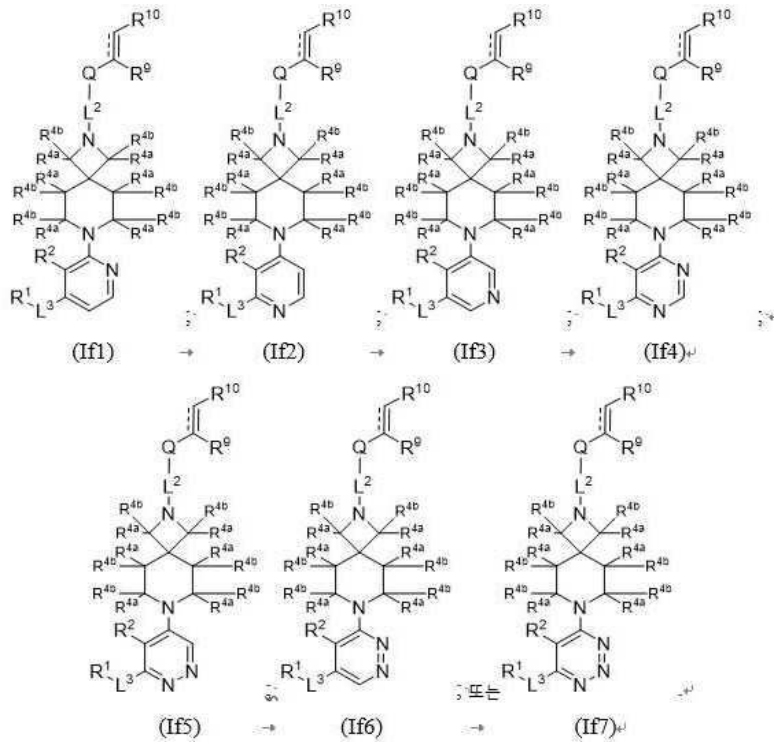
하기 화학식 Ie1, Ie2, Ie3, Ie4, Ie5, Ie6 또는 Ie7 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 31

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

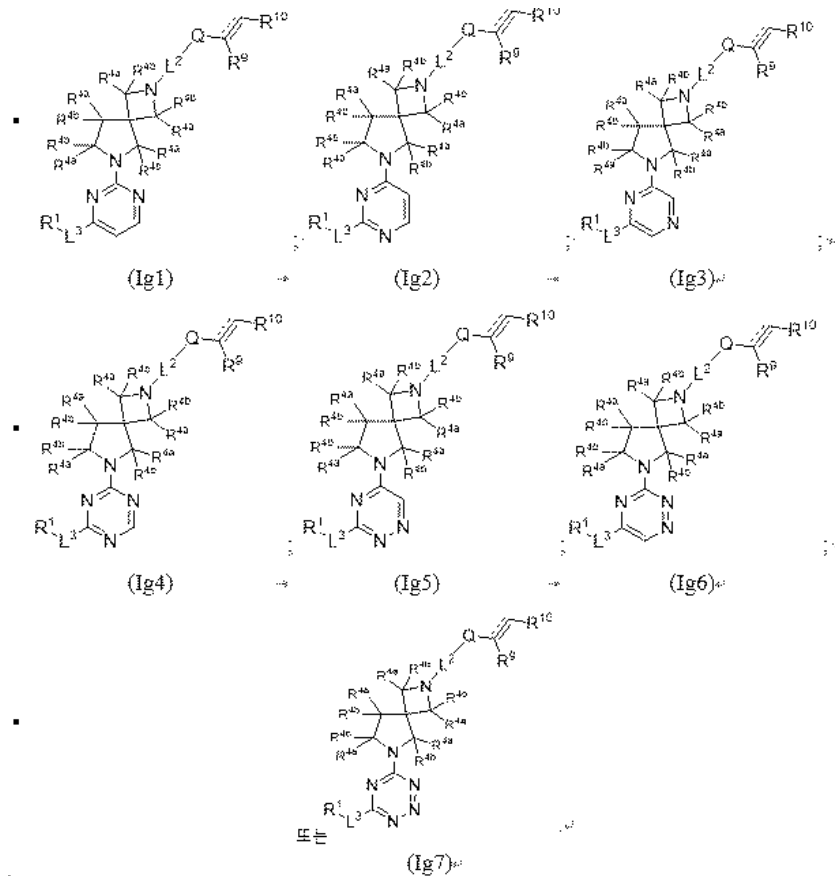
하기 화학식 If1, If2, If3, If4, If5, If6 또는 If7 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 32

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

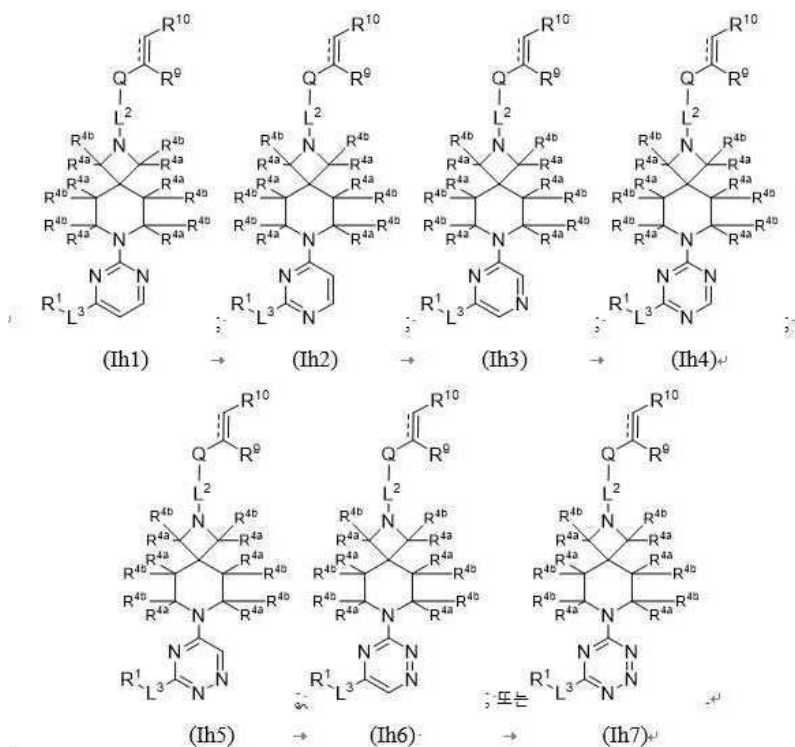
하기 화학식 Ig1, Ig2, Ig3, Ig4, Ig5, Ig6 또는 Ig7 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 33

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 Ih1, Ih2, Ih3, Ih4, Ih5, Ih6 또는 Ih7 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 아릴인 화합물.

#### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 페닐 또는 나프틸인 화합물.

#### 청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하나 이상의 치환체로 치환되는 화합물.

#### 청구항 37

제36항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 할로, 아미노, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 알킬아미닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 포스페이트, 포스포알콕시, 보론산, 보론산 에스테르, -OC(=O)R 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐옥시, 또는 이들의 조합으로 치환되며, 여기에서 R이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서,

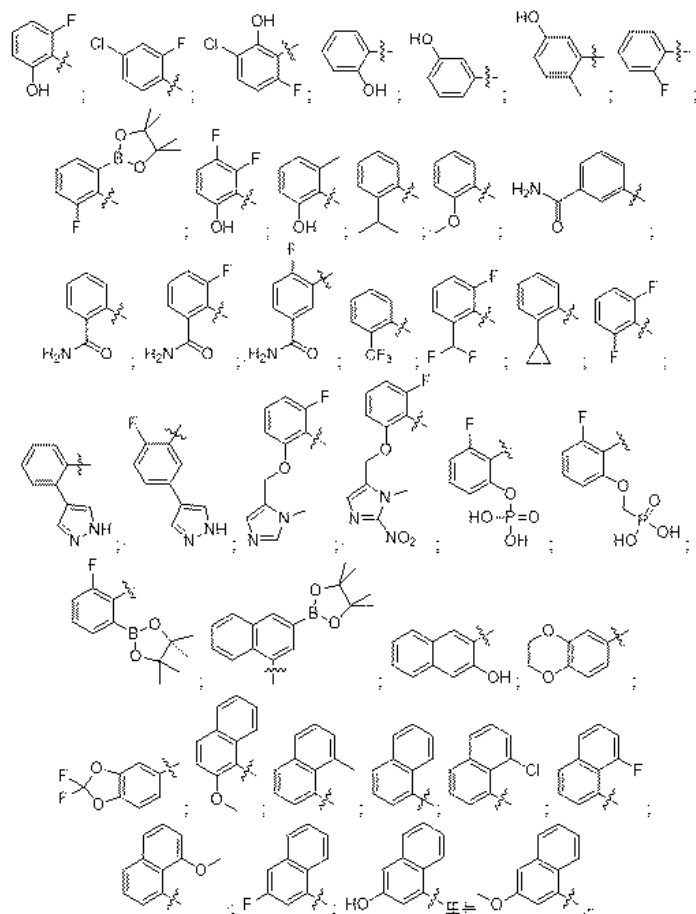
R<sup>1</sup>이 플루오로, 클로로, 하이드록실, 메틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 메톡시, 또는

이들의 조합으로 치환되는 화합물.

### 청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



### 청구항 40

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 헤테로아릴인 화합물.

### 청구항 41

제40항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 인다졸릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피롤로피리디닐 또는 퀴놀리닐인 화합물.

### 청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하나 이상의 치환체로 치환되는 화합물.

### 청구항 43

제42항에 있어서,

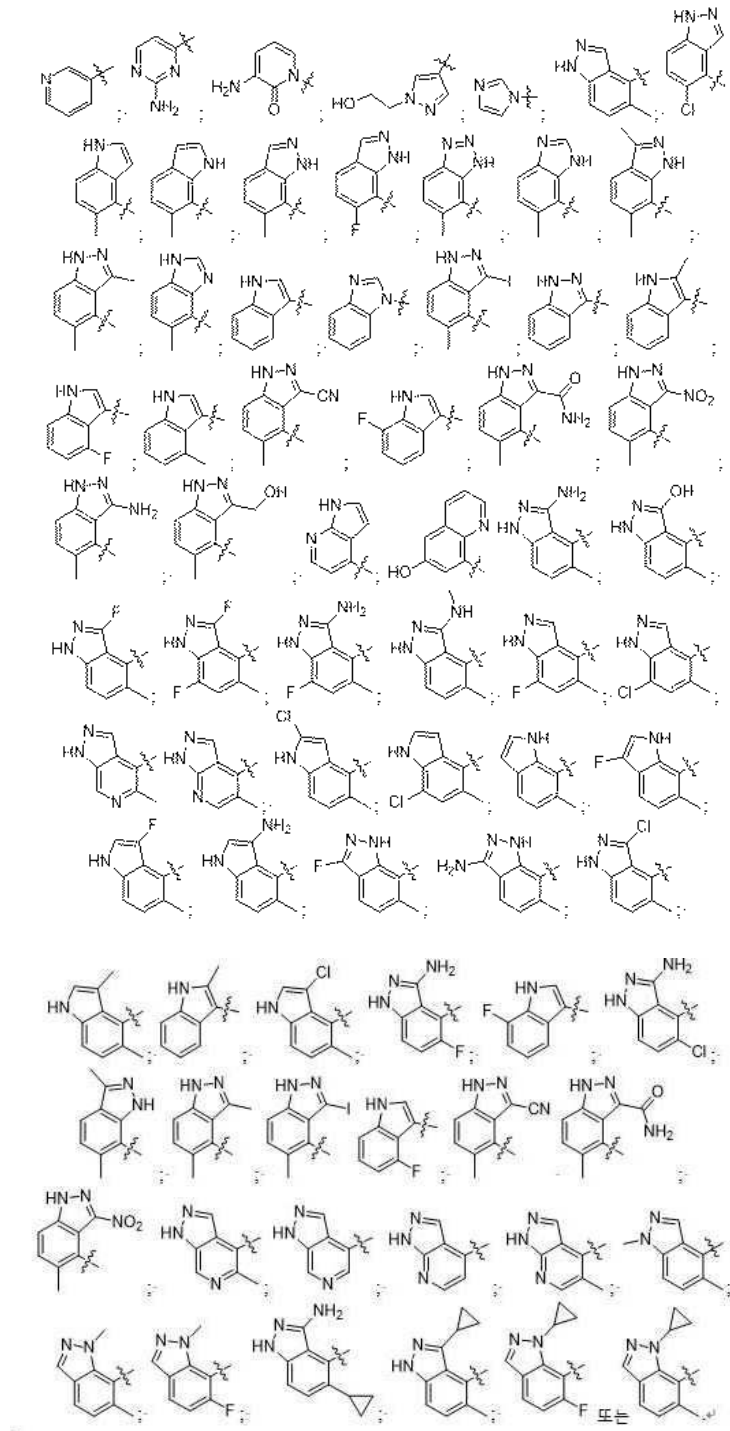
R<sup>1</sup>이 시아노, 니트로, -NH<sub>2</sub>, -(C=O)NH<sub>2</sub>, 하이드록실, 알킬하이드록시, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이들의 조합으

로 치환되는 화합물.

#### 청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 45

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 헤테로사이클릴인 화합물.

#### 청구항 46

제45항에 있어서,

$R^1$ 이 치환되는 화합물.

#### 청구항 47

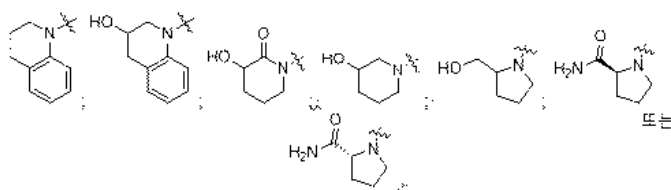
제46항에 있어서,

$R^1$ 이 하이드록실, 하이드록시알킬, 옥소 및 아미닐카보닐 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 화합물.

#### 청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 49

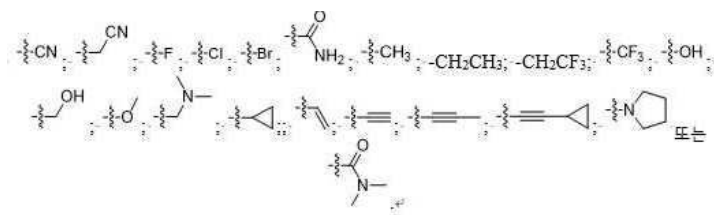
제1항 내지 제24항, 제26항, 제27항, 제30항, 제31항 또는 제34항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 H, 시아노, 하이드록실, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  시아노알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  하이드록실알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐 또는 아미닐카보닐인 화합물.

#### 청구항 50

제49항에 있어서,

$R^2$ 가 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 51

제50항에 있어서,

$R^2$ 가 시아노인 화합물.

#### 청구항 52

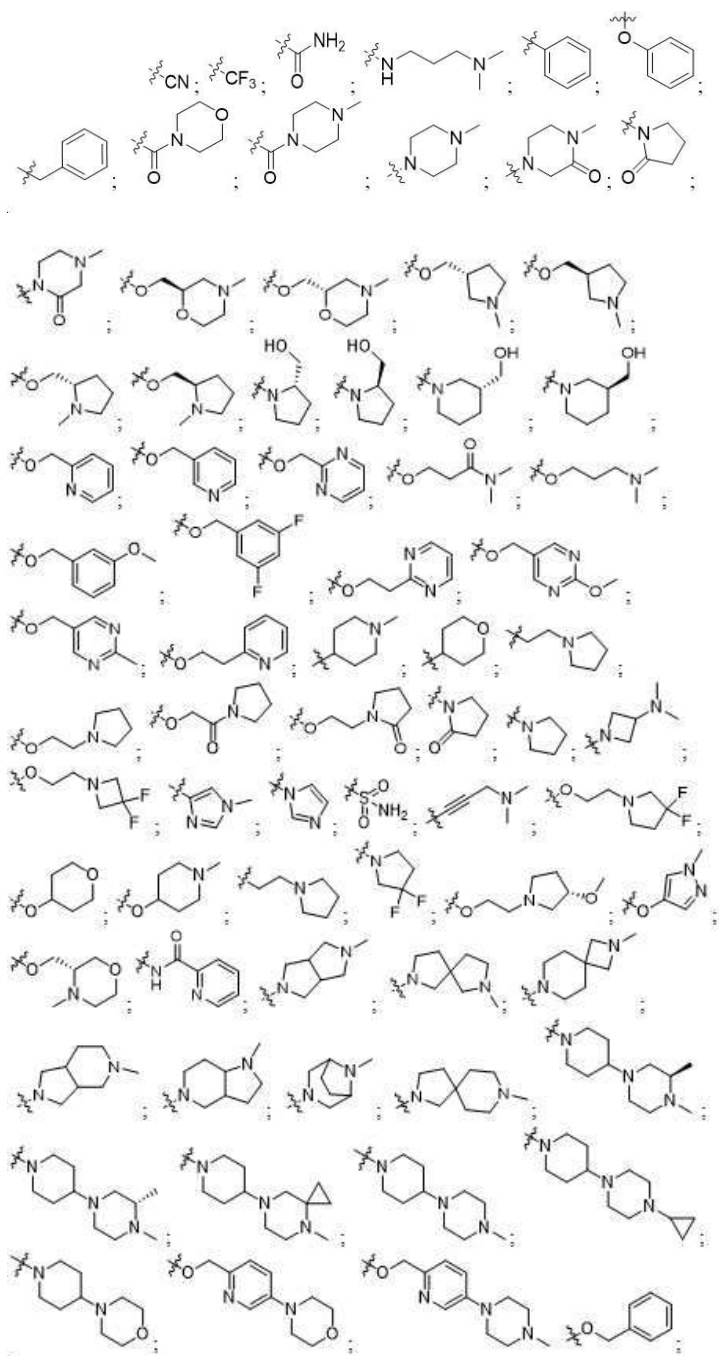
제1항 내지 제29항 또는 제34항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

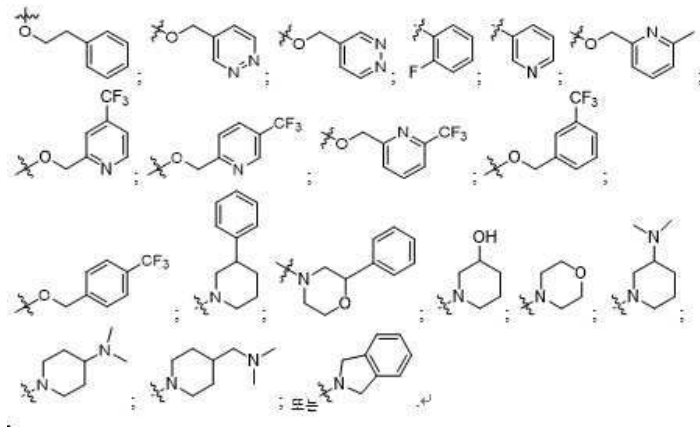
$R^{3a}$  중 적어도 하나의 존재가 시아노, 옥소, 할로알킬, 아미닐카보닐, 아미닐카보닐알콕시, 아미닐설폰, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알콕시, 아미닐알킬, 알킬아미닐알콕시, 아미닐알킬, 아미닐알킬아미닐 헤테로사이클릴, 알킬아미닐헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시 또는 헤테로아릴카보닐아미닐인 화합물.

## 청구항 53

제52항에 있어서,

R<sup>3a</sup> 중 적어도 하나의 존재가 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:





#### 청구항 54

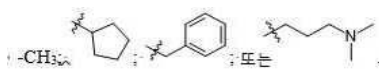
제52항에 있어서,

$R^{3a}$  중 적어도 하나의 존재가 옥소인 화합물.

#### 청구항 55

제1항 내지 제4항, 제11항 내지 제15항, 제24항 내지 제29항 또는 제34항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{3b}$  가 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$  가 각각의 경우에 H인 화합물.

#### 청구항 57

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의  $R^{4a}$  가 H가 아닌 화합물.

#### 청구항 58

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 2개의  $R^{4a}$  가 H가 아닌 화합물.

#### 청구항 59

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의  $R^{4a}$  가  $C_1$ - $C_6$  알킬인 화합물.

#### 청구항 60

제59항에 있어서,

$C_1$ - $C_6$  알킬이 메틸인 화합물.

#### 청구항 61

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{4a}$  및  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재가  $R^{4b}$ 와 결합하여 옥소를 형성하는 화합물.

#### 청구항 62

제3항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-C(=O)-$ 인 화합물.

#### 청구항 63

제3항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-S(=O)_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 64

제3항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-NR^8C(=O)-$ 인 화합물.

#### 청구항 65

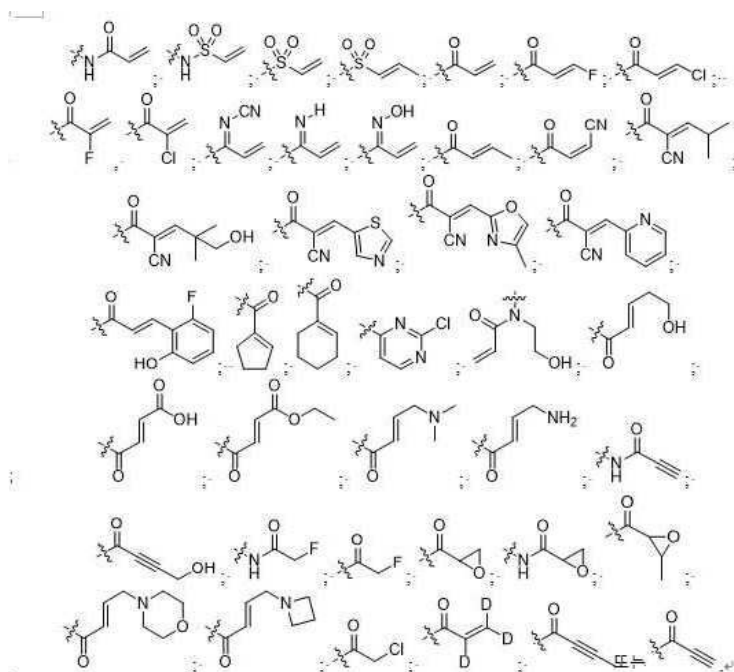
제3항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-NR^8S(=O)_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

E가 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 67

제66항에 있어서,

E가  인 화합물.

#### 청구항 68

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

E가  인 화합물.

#### 청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

$L^1$ 이 결합인 화합물.

#### 청구항 70

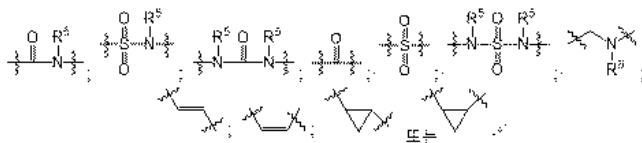
제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

$L^2$ 가 결합인 화합물.

#### 청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

$L^3$ 가 하기의 구조 중 하나를 갖는 화합물:



#### 청구항 72

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

$L^3$ 가  $-NR^5-$ 인 화합물.

#### 청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서,

$R^5$ 가 H인 화합물.

#### 청구항 74

제71항 또는 제72항에 있어서,

$R^5$ 가 메틸인 화합물.

#### 청구항 75

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

$L^3$ 가 결합인 화합물.

#### 청구항 76

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $L^3$ 가 -0-인 화합물.

#### 청구항 77

제1항에 있어서,  
 표 1의 화합물 중에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 실질적으로 정제된 회전장애이성질체(atropisomer).

#### 청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 80

유효량의 제79항의 약학 조성물을 암의 치료가 필요한 대상체(subject)에게 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법.

#### 청구항 81

제80항에 있어서,  
 암이 KRAS G12C, HRAS G12C 또는 NRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 방법.

#### 청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서,  
 암이 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증(MYH associated polyposis), 결장직장암(colorectal cancer) 또는 폐암인 방법.

#### 청구항 83

유효량의 제79항의 약학 조성물을 종양 전이의 억제가 필요한 대상체에게 투여함을 포함하는, 종양 전이의 억제 방법.

#### 청구항 84

제79항에 있어서, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 85

제84항에 있어서,  
 암이 KRAS G12C, HRAS G12C 또는 NRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 약학 조성물.

#### 청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서,  
 암이 혈액암, 췌장암, MYH 연관된 폴립증, 결장직장암 또는 폐암인 약학 조성물.

#### 청구항 87

제1항 또는 제2항에 있어서,  
 E가 표적 단백질(target protein)의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티인 화합물.

#### 청구항 88

제87항에 있어서,

E가 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티인 화합물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명의 구현에는 일반적으로 신규의 화합물 및 그의 제조 방법, 및 예를 들어 암의 치료를 위한 치료제 또는 예방제로서의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] RAS는 원형질막과 연관되고 GDP 또는 GTP에 결합하는 189 아미노산(21 kDa 분자질량)의 밀접하게 관련된 단량체 성 구상 단백질들의 그룹을 나타낸다. RAS는 분자 스위치(molecular switch)로서 작용한다. RAS가 결합된 GDP를 함유하는 경우, 상기는 안정 또는 오프 위치에 있으며 "불활성"이다. 몇몇 성장 촉진성 자극에 세포의 노출에 반응하여, RAS는 그의 결합된 GDP를 GTP로 교환하도록 유도된다. GTP 결합된 경우, RAS는 "스위치 온(turned on)"되고 다른 단백질(그의 "하류 표적")과 상호작용하여 이를 활성화할 수 있다. RAS 단백질 자체는 GTP를 GDP로 다시 가수분해하고, 따라서 자신을 오프 상태로 돌려 놓는 본래의 능력이 매우 낮다. RAS의 스위치 오프는, RAS와 상호작용하고 GTP의 GDP로의 전환을 대단히 가속화하는 GTPase-활성화 단백질(GAP)이라 칭하는 외부 단백질을 필요로 한다. GAP와 상호작용하거나 또는 GTP를 다시 GDP로 전환시키는 능력에 영향을 미치는 RAS 중의 임의의 돌연변이는 상기 단백질의 연장된 활성화 및 결과적으로 세포에게 계속해서 성장하고 분열하라고 말하는 연장된 신호를 생성시킬 것이다. 상기 신호는 세포 성장 및 분열을 생성시키기 때문에, 과활성의 RAS 신호전달은 결국 암으로 이어질 수 있다.

[0003] 구조적으로, RAS 단백질은, RAS의 효소 활성 - 구아닌 뉴클레오티드 결합 및 가수분해(GTPase 반응)를 담당하는 G 도메인을 함유한다. 상기 단백질은 또한 CAAX 박스로서 공지된 C-말단 연장부(이는 번역후 변형될 수 있으며 상기 단백질의 세포막 표적화를 담당한다)를 함유한다. G 도메인은 크기가 대략 21-25 kDa이며 포스페이트 결합 루프(P-루프)를 함유한다. P-루프는 포켓을 나타내는데 상기 포켓에서 뉴클레오티드가 단백질 중에 결합되며, 상기 루프는 뉴클레오티드 결합 및 가수분해에 필수적인 보존된 아미노산 잔기(글리신 12, 쓰레오닌 26 및 리신 16)를 갖는 상기 도메인의 강성 부분이다. G 도메인은 또한 소위 스위치 I(잔기 30-40) 및 스위치 II(잔기 60-76) 영역을 함유하며, 이 둘은 모두 상기 단백질의 동적인 부분이고 종종, 안정 상태 및 로딩된 상태 사이를 스위칭하는(switch) 능력으로 인해 "스프링-로딩된(spring-loaded)" 기전으로서 표현된다. 핵심적인 상호작용은, 스위치 1 및 스위치 2 영역을 각각 활성 입체형태로 함유하는 GTP의  $\gamma$ -포스페이트와 쓰레오닌-35 및 글리신-60에 의해 형성된 수소 결합이다. GTP의 가수분해 및 포스페이트의 방출 후에, 이들 둘은 불활성 GDP 입체형태로 이완된다.

[0004] RAS 하위부류의 가장 현저한 구성원은 주로 다수 유형의 암에 연루되는 HRAS, KRAS 및 NRAS이다. 그러나, DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS 및 RRAS2를 포함한 다수의 다른 구성원이 존재한다.

[0005] RAS의 3개의 주요 동형(HRAS, NRAS, 또는 KRAS) 유전자 중 어느 하나의 돌연변이가 인간 종양발생의 가장 흔한 사건들 사이에 존재한다. 모든 인간 종양의 약 30%가 RAS 유전자에 일부 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀졌다. 현저하게, KRAS 돌연변이는 종양의 25-30%에서 검출된다. 대조적으로, NRAS 및 HRAS 패밀리 구성원 중에 발생하는 종양형성 돌연변이의 비율은 훨씬 더 낮다(각각 8% 및 3%). 가장 흔한 KRAS 돌연변이는 P-루프 중의 잔기 G12 및 G13, 및 잔기 Q61에서 발견된다.

[0006] G12C는 KRAS 유전자의 흔한 돌연변이(글리신-12에서 시스테인으로)이다. 상기 돌연변이는 암 발생의 약 13%, 폐암 발생의 약 43%, 및 MYH-연관된 폴립증(MYH-associated polyposis)(가족성 결장암 증후군)의 거의 100%에서 발견되었다. 그러나, 소분자에 의한 상기 유전자의 표적화는 도전이다.

### 발명의 내용

## 해결하려는 과제

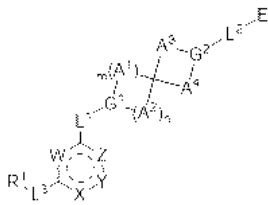
[0007] 상응하게, 이 분야에서 진보가 이루어졌지만, 당해 분야에서는, 예를 들어 KRAS, HRAS 또는 NRAS의 억제에 의한, 개선된 암 치료 화합물 및 방법이 여전히 필요하다. 본 발명의 구현에는 상기 필요성을 충족시키며 관련된 장점을 추가로 제공한다.

## 과제의 해결 수단

[0008] 간단히, 본 발명의 구현에는 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 및/또는 NRAS 단백질을 조절할 수 있는 화합물, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 형태(isotopic form), 입체이성질체 또는 전구약물(prodrug)을 제공한다. 일부의 예에서, 상기 화합물은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치에서 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자체로서 작용한다. 다양한 질병 또는 상태, 예를 들어 암의 치료를 위한 상기와 같은 화합물의 사용 방법을 또한 제공한다.

[0009] 하나의 구현예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 동위원소 형태 또는 전구약물을 제공한다:

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] 상기 식에서,  $R^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $E$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$  및  $n$ 은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 또한 다양한 다른 구현예에서 제공한다.

[0013] 다른 구현예에서, 본 발명은 암 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화학식 I 화합물 중 임의의 하나 이상을 포함하는 약학 조성물을 상기가 필요한 대상체(subject)에게 투여함을 포함한다.

[0014] 다른 제공되는 방법은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 활성을 조절하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질을 화학식 I 화합물 중 어느 하나와 반응시킴을 포함한다. 다른 구현예에서, 세포 집단의 증식을 억제하는 방법으로, 상기 세포 집단을 화학식 I 화합물 중 어느 하나와 접촉시킴을 포함하는 방법을 또한 제공한다.

[0015] 다른 구현예에서, 본 발명은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 질환의 치료가 필요한 대상체에서 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은

[0016] 상기 대상체가 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이를 갖는지의 여부를 측정하고;

[0017] 상기 대상체가 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀지면, 상기 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여함

[0018] 을 포함한다.

[0019] 더욱 추가의 구현예에서, 본 발명은 표지된 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이체를 화학식 I의 화합물과 반응시켜 표지된 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 단백질을 생성시킴을 포함한다.

[0020] 본 발명의 상기 및 다른 태양은 하기의 상세한 설명 참조시 자명해질 것이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 하기의 설명에서, 개시내용의 다양한 구현예의 철저한 이해를 제공하기 위해 몇몇 구체적인 세부사항을 제시한다. 그러나, 당업자는 개시내용이 이들 세부사항 없이도 실행될 수 있음을 알 것이다.

[0022] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구항 전체를 통해, "포함하다"란 단어 및 그의 변형, 예를 들어

"포함하는"은 열린, 포괄적인 의미, 즉 "비제한적으로 포함하는"으로 해석되어야 한다.

- [0023] 본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 달리 지시되지 않는 한, 인용된 범위내의 임의의 정수값, 및 적합한 경우, 그의 분수(예를 들어 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 임의의 물리적 특징, 예를 들어 중합체 서브유닛, 크기 또는 두께와 관련하여 본원에 인용된 임의의 숫자 범위는 달리 지시되지 않는 한, 인용된 범위내의 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "약" 및 "대략적으로"란 용어는 달리 지시되지 않는 한, 표시된 범위, 값 또는 구조의  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ , 또는  $\pm 1\%$ 를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "하나"란 용어는 나열된 성분의 "하나 이상"을 지칭한다. 대안의(예를 들어 "또는") 사용은 대안 중 하나, 둘 다 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해해야 한다.
- [0024] 본 명세서 전체를 통해 "하나의 구현예" 또는 "구현예"는 구현예와 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체를 통해 다양한 곳에서 "하나의 구현예에서" 또는 "구현예에서"란 어구의 출현은 반드시 모든 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 더욱 또한, 특정한 특징, 구조 또는 특성을 하나 이상의 구현예에서, 임의의 적합한 방식으로 조합할 수 있다.
- [0025] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 청구항에 사용되는 바와 같이, "하나" 및 "그"란 단수형은 문맥상 명백히 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.
- [0026] "아미디닐"은  $-(C=NR_a)NR_bR_c$  (여기에서  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다) 형태의 라디칼을 지칭한다.
- [0027] "아미노"는  $-NH_2$  라디칼을 지칭한다.
- [0028] "아미닐설폰"은  $-S(O)_2NH_2$  라디칼을 지칭한다.
- [0029] "카복시" 또는 "카복실"은  $-CO_2H$  라디칼을 지칭한다.
- [0030] "시아노"는  $-CN$  라디칼을 지칭한다.
- [0031] "구아니디닐"은  $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$  (여기에서  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  및  $R_d$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다) 형태의 라디칼을 지칭한다.
- [0032] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은  $-OH$  라디칼을 지칭한다.
- [0033] "이미노"는  $=NH$  치환체를 지칭한다.
- [0034] "니트로"는  $-NO_2$  라디칼을 지칭한다.
- [0035] "옥소"는  $=O$  치환체를 지칭한다.
- [0036] "티옥소"는  $=S$  치환체를 지칭한다.
- [0037] "알킬"은 오직 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 1 내지 12개의 탄소 원자( $C_1-C_{12}$  알킬), 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자( $C_1-C_8$  알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자( $C_1-C_6$  알킬)를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는 포화된, 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇠 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 지칭한다. "아미디닐알킬"은 적어도 하나의 아미디닐 치환체를 포함하는 알킬기를 지칭한다. "구아니디닐알킬"은 적어도 하나의 구아니디닐 치환체를 포함하는 알킬기를 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 알킬, 아미디닐알킬 및/또는 구아니디닐알킬기는 임의로 치환된다.
- [0038] "알케닐"은 오직 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자( $C_2-C_{12}$  알케닐), 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소 원자( $C_2-C_8$  알케닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자( $C_2-C_6$  알케닐)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는 불포화된, 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇠 라디칼, 예를 들어 에틸, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 알케닐기는 임의로 치환된다.

- [0039] "알킬닐"은 오직 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자( $C_2-C_{12}$  알킬닐), 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소 원자( $C_2-C_8$  알킬닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자( $C_2-C_6$  알킬닐)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는 불포화된, 직쇄 또는 분지된 탄화수소쇄 라디칼, 예를 들어 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 알킬닐기는 임의로 치환된다.
- [0040] "알킬렌" 또는 "알킬렌쇄"는 오직 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 포화되거나 불포화되며(즉 하나 이상의 이중 또는 "알케닐렌" 및/또는 삼중 결합 또는 "알키닐렌"을 함유하며), 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼기에 연결시키는 직쇄 또는 분지된 2가 탄화수소쇄, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등을 지칭한다. 알킬렌쇄는 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에, 및 단일 또는 이중 결합을 통해 라디칼기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼기에 대한 알킬렌쇄의 부착 지점은쇄내부의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통해서 있을 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬렌쇄는 임의로 치환된다.
- [0041] "알킬사이클로알킬"은 화학식  $-R_bR_d$ (여기에서  $R_b$ 는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬이고  $R_d$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬사이클로알킬기는 임의로 치환된다.
- [0042] "알킬카보닐"은 화학식  $-C(=O)R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬카보닐기는 임의로 치환된다.
- [0043] "알콕시"는 화학식  $-OR_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. "아미디닐알킬옥시"는 알킬기상에 적어도 하나의 아미디닐 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. "구아니디닐알킬옥시"는 알킬기상에 적어도 하나의 구아니디닐 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. "알킬카보닐아미닐알킬옥시"는 알킬기상에 적어도 하나의 알킬카보닐아미닐 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. "헤테로사이클릴알킬옥시"는 알킬기상에 적어도 하나의 헤테로사이클릴 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. "헤테로아릴알킬옥시"는 알킬기상에 적어도 하나의 헤테로아릴 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. "아미닐알킬옥시" 또는 "아미닐알콕시"는 알킬기상에  $-NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다) 형태의 적어도 하나의 치환체를 포함하는 알콕시기를 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알콕시, 아미디닐알킬옥시, 구아니디닐알킬옥시, 알킬카보닐아미닐알킬옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시 및/또는 아미닐알킬옥시기는 임의로 치환된다.
- [0044] "알콕시알킬"은 화학식  $-R_bOR_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고,  $R_b$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알콕시알킬기는 임의로 치환된다.
- [0045] "알콕시카보닐"은 화학식  $-C(=O)OR_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알콕시카보닐기는 임의로 치환된다.
- [0046] "알킬포스포릴"은 화학식  $-P(=O)(R_a)$ (여기에서 각각의  $R_a$ 는 독립적으로 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬포스포릴기는 임의로 치환된다.
- [0047] "알킬포스포릴아미닐"은 화학식  $-NR_bP(=O)(R_a)$ (여기에서 각각의  $R_a$ 는 독립적으로 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고,  $R_b$ 는 H 또는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬포스포릴아미닐기는 임의로 치환된다.
- [0048] "아릴옥시"는 화학식  $-OR_a$ (여기에서  $R_a$ 는 본원에 정의된 바와 같은 아릴이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아릴옥시기는 임의로 치환된다.
- [0049] "알킬아미닐"은 화학식  $-NHR_a$  또는  $-NR_aR_a$ (여기에서 각각의  $R_a$ 는 독립적으로, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하

는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. "할로알킬아미닐"기는 알킬기상에 적어도 하나의 할로 치환체를 포함하는 알킬아미닐기이다. "하이드록시알킬아미닐"기는 알킬기상에 적어도 하나의 하이드록실 치환체를 포함하는 알킬아미닐기이다. "아미디닐알킬아미닐"기는 알킬기상에 적어도 하나의 아미디닐 치환체를 포함하는 알킬아미닐기이다. "구아니디닐알킬아미닐"기는 알킬기상에 적어도 하나의 구아니디닐 치환체를 포함하는 알킬아미닐기이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬아미닐, 할로알킬아미닐, 하이드록실알킬아미닐, 아미디닐알킬아미닐 및/또는 구아니디닐알킬아미닐기는 임의로 치환된다.

[0050] "아미닐알킬"은 적어도 하나의 아미닐 치환체( $-NR_aR_b$ , 여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)를 포함하는 알킬기를 지칭한다. "아미닐알킬닐"은 적어도 하나의 아미닐 치환체를 포함하는 알킬닐기를 지칭한다. 아미닐 치환체는 3차, 2차 또는 1차 탄소일 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알킬 또는 아미닐알킬닐기는 임의로 치환된다.

[0051] "아미닐알킬아미닐"은 화학식  $-NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고  $R_b$ 는 아미닐알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알킬아미닐기는 임의로 치환된다.

[0052] "아미닐알킬카보닐"은 화학식  $-C(=O)R_aNR_bR_c$ (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이고  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알킬카보닐기는 임의로 치환된다.

[0053] "아미닐알콕시"는 화학식  $-OR_aNH_2$ (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알콕시기는 임의로 치환된다.

[0054] "알킬아미닐알콕시"는 화학식  $-OR_aNR_bR_c$ (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이고  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이나, 단  $R_b$  또는  $R_c$  중 하나는  $C_1-C_6$  알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬아미닐알콕시기는 임의로 치환된다.

[0055] "알킬카보닐아미닐"은 화학식  $-NH(C=O)R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬카보닐아미닐기는 임의로 치환된다. "알케닐카보닐아미닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬카보닐아미닐이다. 알케닐카보닐아미닐기는 임의로 치환된다.

[0056] "알킬카보닐아미닐알콕시"는 화학식  $-OR_bNH(C=O)R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고  $R_b$ 는 알킬렌이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬카보닐아미닐알콕시기는 임의로 치환된다.

[0057] "알킬아미닐알킬"은 적어도 하나의 알킬아미닐 치환체를 포함하는 알킬기를 지칭한다. 알킬아미닐 치환체는 3차, 2차 또는 1차 탄소상에 있을 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬아미닐알킬기는 임의로 치환된다.

[0058] "아미닐카보닐"은 화학식  $-C(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐카보닐기는 임의로 치환된다.

[0059] "알킬아미닐카보닐"은 화학식  $-C(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이나, 단  $R_a$  또는  $R_b$  중 적어도 하나는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬아미닐카보닐기는 임의로 치환된다.

[0060] "아미닐카보닐알킬"은 화학식  $-R_cC(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고  $R_c$ 는 알킬렌이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐카보닐알킬기는 임의로 치환된다.

[0061] "아미닐카보닐알콕시"는 화학식  $-OR_cC(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고  $R_c$ 는 알킬렌이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐카보닐알콕시기는 임의로 치환된다.

[0062] "아미닐카보닐사이클로알킬"은 화학식  $-R_cC(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고  $R_c$ 는

사이클로알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐카보닐사이클로알킬기는 임의로 치환된다.

[0063] "아미닐설폰"은 화학식  $-S(O)_2NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐설폰기는 임의로 치환된다.

[0064] "알킬설폰"은 화학식  $-S(O)_2R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬설폰기는 임의로 치환된다.

[0065] "알킬설폰아미닐"은 화학식  $-NR_aS(O)_2R_b$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는 알킬이고  $R_b$ 는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬설폰아미닐기는 임의로 치환된다.

[0066] "아미닐알킬설폰"은 화학식  $-S(O)_2R_aNR_bR_c$ (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이고  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알킬설폰기는 임의로 치환된다.

[0067] "방향족 고리"는 동일한 원자 세트를 갖는 다른 결합 배열에 비해 증가된 안정성을 나타내는 공명 결합의 고리를 갖는 분자(즉 라디칼)의 환상 평면 부분을 지칭한다. 일반적으로, 방향족 고리는 일련의 공유 결합된 동일-평면 원자를 함유하고, 짝수이지만 4의 배수는 아닌 다수의  $\pi$ -전자(예를 들어 교번하는 이중 및 단일 결합)(즉,  $4n + 2\pi$ -전자, 여기에서  $n=0, 1, 2, 3$  등)를 포함한다. 방향족 고리는 비제한적으로 페닐, 나프테닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리도닐, 피리다지닐, 피리미도닐을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, "방향족 고리"는 임의로 치환된 모든 라디칼을 포함한다.

[0068] "아릴"은 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 카보사이클릭 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 구현예를 목적으로, 아릴 라디칼은 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이며, 축합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 비제한적으로 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 펜알렌, 펜안트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, "아릴"이란 용어 또는 "아르-"(예를 들어 "아르알킬"에서)란 접두어는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함함을 의미한다.

[0069] "아릴알킬"은 화학식  $-R_b-R_c$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다)의 라디칼, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸 등을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아릴알킬기는 임의로 치환된다.

[0070] "아릴알킬옥시" 또는 "아릴알콕시"는 화학식  $-OR_b-R_c$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다)의 라디칼, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸 등을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아릴알킬옥시기는 임의로 치환된다.

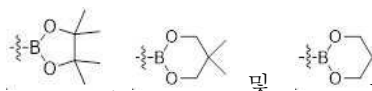
[0071] "아릴알킬아미닐"은 화학식  $-N(R_a)R_b-R_c$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고,  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다)의 라디칼, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸 등을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아릴알킬아미닐기는 임의로 치환된다.

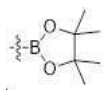
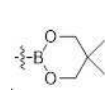
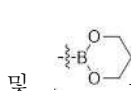
[0072] "아릴카보닐아미닐"은 화학식  $-N(R_a)R_bC(=O)R_c$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고,  $R_b$ 는 알킬렌 쇠 또는 직접 결합이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아릴카보닐아미닐기는 임의로 치환된다.

[0073] "보론산"은  $-B(OH)_2$  기를 지칭한다.

[0074] "붕소 에스테르"는  $-B(OR_a)(OR_b)$  기를 지칭하며, 여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬이거나; 또는

$R_a$  및  $R_b$ 가 함께 결합하여  구조의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 곡선 결합은 임의로 치환된



알킬렌기를 나타낸다. 붕소 에스테르의 예는 비제한적으로 ,  및  을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 붕소 에스테르기는 임의로 치환된다.

- [0075] "카복시알킬"은 화학식  $-R_b-R_c$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌쇄이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 카복실기이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 카복시알킬기는 임의로 치환된다.
- [0076] "시아노알킬"은 화학식  $-R_b-R_c$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌쇄이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 시아노기이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 시아노알킬기는 임의로 치환된다.
- [0077] "카보사이클릭" 또는 "카보사이클"은 고리 시스템을 지칭하며, 여기에서 각각의 고리 원자는 탄소이다.
- [0078] "사이클로알킬"은 오직 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 축합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있으며, 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 포화되거나 불포화되며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 라디칼을 지칭한다. 모노사이클릭 라디칼은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 라디칼은 예를 들어 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. "사이클로알케닐"은 고리내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 사이클로알킬이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬(또는 사이클로알케닐)기는 임의로 치환된다.
- [0079] "사이클로알킬렌"은 상기에 정의된 바와 같은 2가 사이클로알킬기를 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬렌기는 임의로 치환된다.
- [0080] "시아노사이클로알킬"은 화학식  $-R_b-R_c$ (여기에서  $R_b$ 는 사이클로알킬이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 시아노기이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 시아노사이클로알킬기는 임의로 치환된다.
- [0081] "사이클로알킬카보닐"은 화학식  $-C(=O)R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬카보닐기는 임의로 치환된다.
- [0082] "사이클로알킬설폰"은 화학식  $-S(O)_2R_a$ (여기에서  $R_a$ 는 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬설폰기는 임의로 치환된다.
- [0083] "사이클로알킬아미닐카보닐"은 화학식  $-C(=O)NR_aR_b$ (여기에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 각각 독립적으로 H 또는 사이클로알킬이나, 단  $R_a$  또는  $R_b$  중 적어도 하나는 사이클로알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, n-사이클로알킬아미닐카보닐기는 임의로 치환된다.
- [0084] "사이클로알킬알킬"은 화학식  $-R_bR_d$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌쇄이고,  $R_d$ 는 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬알킬기는 임의로 치환된다.
- [0085] "축합된"은 본 발명 화합물 중의 기존의 고리 구조에 축합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 축합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우, 축합된 헤테로사이클릴 고리 또는 축합된 헤테로아릴 고리의 부분이 되는 기존의 고리 구조상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 교체된다.
- [0086] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오드를 지칭한다.
- [0087] "할로알킬"은 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. "퍼할로알킬"은 각각의 H 원자가 할로젠으로 교체된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 할로알킬기는 임의로 치환된다.

- [0088] "할로알콕시"는 화학식  $-OR_a$  (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 본원에 정의된 바와 같은 할로 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 할로알콕시기는 임의로 치환된다.
- [0089] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 1 내지 12개의 고리 탄소 원자(예를 들어 2 내지 12개) 및 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는, 안정한 3- 내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 축합된, 스피로사이클릭("스피로-헤테로사이클릴") 및/또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이며, 헤테로사이클릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화되고; 질소 원자는 임의로 4급화되며; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 상기와 같은 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 비제한적으로 3,4-디하이드로퀴놀리닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. "헤테로사이클릴옥시"는 산소 결합( $-O-$ )을 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로사이클릴기를 지칭한다. "헤테로사이클릴아미닐"은 질소 결합( $-NR_a-$ , 이때  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)을 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로사이클릴기를 지칭한다. "헤테로사이클릴카보닐"은 카보닐 탄소( $-C(=O)-$ )를 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로사이클릴기를 지칭한다. "헤테로사이클릴설포닐"은 설포닐기( $-S(O)_2-$ )를 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시 및/또는 헤테로사이클릴아미닐기는 임의로 치환된다.
- [0090] "N-헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭하며 이때 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점은 헤테로사이클릴 라디칼 중의 질소 원자를 통해서이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, N-헤테로사이클릴기는 임의로 치환된다.
- [0091] "헤테로사이클릴렌"은 상기에 정의된 바와 같은 2가 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴렌기는 임의로 치환된다.
- [0092] "아미닐헤테로사이클릴렌"은 화학식  $-N(R_a)R_b-$  (여기에서  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고,  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴렌이다)의 2가 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐헤테로사이클릴렌기는 임의로 치환된다.
- [0093] "알킬헤테로사이클릴렌"은 화학식  $-R_aR_b-$  (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이고,  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴렌이다)의 2가 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 알킬헤테로사이클릴렌기는 임의로 치환된다.
- [0094] "헤테로알킬헤테로사이클릴렌"은 화학식  $-R_aR_b-$  (여기에서  $R_a$ 는 헤테로알킬렌이고,  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴렌이다)의 2가 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로알킬헤테로사이클릴렌기는 임의로 치환된다.
- [0095] "헤테로사이클릴알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 화학식  $-R_bR_c$  (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쉐이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬렌 쉐에 임의로 부착된다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬기는 임의로 치환된다.
- [0096] "헤테로사이클릴알킬옥시"는 화학식  $-OR_bR_c$  (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쉐이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬옥시기는 임의로 치환된다.
- [0097] "헤테로사이클릴카보닐알콕시"는 화학식  $-OR_b-C(=O)-R_c$  (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쉐이고,

$R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬렌 쇠에 임의로 부착된다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴카보닐알콕시기는 임의로 치환된다.

[0098] "헤테로사이클릴알킬아미닐"은 화학식  $-N(R_c)R_bR_c$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착되고,  $R_c$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬아미닐기는 임의로 치환된다.

[0099] "헤테로사이클릴카보닐아미닐"은 화학식  $-N(R_a)R_b(C=O)R_c$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는 알킬이고,  $R_b$ 는 알킬렌 쇠 또는 직접 결합이고,  $R_c$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이고, 헤테로사이클릴이 질소-함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 카보닐기에 임의로 부착된다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴카보닐아미닐기는 임의로 치환된다.

[0100] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 고리 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1 내지 6개의 고리 헤테로원자, 및 헤테로원자를 포함하는 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 구현예의 목적을 위해서, 헤테로아릴 라디칼은 축합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있으며; 헤테로아릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예로는 비제한적으로, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토피라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조퓨라닐, 디벤조티오페닐, 퓨라닐, 퓨라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉 티에닐)이 있다. "헤테로아릴옥시"는 산소 결합( $-O-$ )을 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로아릴기를 지칭한다. "헤테로아릴아미닐"은 질소 결합( $-NR_a-$ , 이때  $R_a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)을 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로아릴기를 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 및/또는 헤테로아릴아미닐기는 임의로 치환된다.

[0101] "N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하며 이때 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 헤테로아릴 라디칼 중의 질소 원자를 통해서이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, N-헤테로아릴기는 임의로 치환된다.

[0102] "헤테로아릴알킬"은 화학식  $-R_bR_f$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴알킬기는 임의로 치환된다.

[0103] "헤테로아릴아미닐"은 화학식  $-N(R_a)R_f$ (여기에서  $R_a$ 는 H 또는 상기에 정의된 바와 같은 알킬이고,  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴아미닐기는 임의로 치환된다.

[0104] "헤테로아릴옥시"는 화학식  $-OR_f$ (여기에서  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴옥시기는 임의로 치환된다.

[0105] "헤테로아릴알킬옥시" 또는 "헤테로아릴알콕시"는 화학식  $-OR_bR_f$ (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이고, 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬렌 쇠에 임의로 부착된다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술

되지 않는 한, 헤테로아릴알킬옥시 또는 헤테로아릴알콕시기는 임의로 치환된다.

- [0106] "헤테로아릴알킬아미닐"은 화학식  $-NR_cR_bR_f$  (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고,  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이고, 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬렌 쇠에 임의로 부착되고,  $R_c$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴알킬아미닐기는 임의로 치환된다.
- [0107] "헤테로아릴카보닐아미닐"은 화학식  $-NR_cR_b(C=O)R_f$  (여기에서  $R_b$ 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠 또는 직접 결합이고,  $R_f$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이고, 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 카보닐기에 임의로 부착되고,  $R_c$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로아릴카보닐아미닐기는 임의로 치환된다.
- [0108] "하이드록시알킬"은 적어도 하나의 하이드록실 치환체를 포함하는 알킬기를 지칭한다. -OH 치환체는 1차, 2차 또는 3차 탄소상에 있을 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 하이드록시알킬기는 임의로 치환된다.
- [0109] "하이드록시알킬아미닐"은 1차, 2차 또는 3차 탄소상에 있는 적어도 하나의 -OH 치환체를 포함하는 알킬아미닐기이다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 하이드록시알킬아미닐기는 임의로 치환된다.
- [0110] "포스페이트"는  $-OP(=O)(R_a)R_b$  기(여기에서  $R_a$ 는 OH,  $O^-$  또는  $OR_c$ 이고,  $R_b$ 는 OH,  $O^-$ ,  $OR_c$ , 또는 추가의 포스페이트기(예를 들어 디- 또는 트리포스페이트를 형성시키기 위한)이며,  $R_c$ 는 대이온(예를 들어  $Na^+$  등)이다)를 지칭한다.
- [0111] "포스포알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 포스페이트기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 포스포알콕시기는 임의로 치환된다.
- [0112] "티오알킬" 또는 "알킬티오에테르"는 화학식  $-SR_a$  (여기에서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 티오알킬 또는 알킬티오에테르기는 임의로 치환된다.
- [0113] "아미닐알킬티오에테르"는 화학식  $-SR_aNR_bR_c$  (여기에서  $R_a$ 는 알킬렌이고  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 아미닐알킬티오에테르기는 임의로 치환된다.
- [0114] "사이클로알킬티오에테르"는 화학식  $-SR_a$  (여기에서  $R_a$ 는 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 사이클로알킬티오에테르기는 임의로 치환된다.
- [0115] "헤테로사이클릴티오에테르"는 화학식  $-SR_a$  (여기에서  $R_a$ 는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다)의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 서술되지 않는 한, 헤테로사이클릴티오에테르기는 임의로 치환된다.
- [0116] 본원에 사용되는 바와 같은 "치환된"이란 용어는 상기 기(예를 들어 알킬, 알킬렌, 알킬사이클로알킬, 알콕시, 알킬포스포릴, 알킬포스포릴아미닐, 아미디닐알킬옥시, 구아니디닐알킬옥시, 알킬카보닐아미닐알킬옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아미닐알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 할로알킬아미닐, 하이드록실알킬아미닐, 아미디닐알킬아미닐, 구아니디닐알킬아미닐, 아미닐알킬, 아미닐알킬아미닐, 아미닐알콕시, 알킬아미닐알콕시, 아릴옥시, 알킬아미닐, 알킬카보닐아미닐, 알킬아미닐알킬, 아미닐카보닐, 알킬아미닐카보닐, 알킬카보닐아미닐알콕시, 아미닐카보닐알킬, 아미닐카보닐사이클로알킬, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알킬옥시, 아릴알킬아미닐, 카복시알킬, 시아노알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬아미닐, 시아노사이클로알킬, 사이클로알킬아미닐카보닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴아미닐, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬옥시, 헤테로사이클릴알킬아미닐, 헤테로아릴, N-헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬아미닐, 하이드록시알킬아미닐, 포스포알콕시 및/또는 하이드록시알킬) 중 어느 하나에서 적어도 하나의 수소 원자(예를 들어 1, 2, 3 또는 모든 수소 원자)가 비-수소 원자, 예를 들어 비제한적

으로 F, Cl, Br 및 I와 같은 할로젠 원자; 하이드록실기, 알콕시기 및 에스테르기와 같은 기 중 산소 원자; 티올기, 티오알킬기, 설펜기, 설펜기 및 설펜사이드기와 같은 기 중 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 기 중 질소 원자; 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 및 트리아릴실릴기와 같은 기 중 규소 원자; 보론산, 보론산 에스테르 및 붕소 에스테르와 같은 기 중 붕소 원자; 및 다양한 다른 기 중 다른 헤테로원자에 대한 결합에 의해 교체된 것을 의미한다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소 원자가 고차 결합(예를 들어 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 헤테로원자, 예를 들어 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스테르 기 중의 산소; 및 이민, 옥심, 히드라존 및 니트릴과 같은 기 중의 질소로 교체된 상기 기 중 어느 하나를 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$ , 및  $-SO_2NR_gR_h$ 로 교체된 상기 기 중 어느 하나를 포함한다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소 원자가  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R_g$ ,  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 교체된 상기 기 중 어느 하나를 의미한다. 상기에서,  $R_g$  및  $R_h$ 는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미닐, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로, 하나 이상의 수소 원자가 아미닐, 시아노, 하이드록실, 이민노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미닐, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬기에의 결합에 의해 교체된 상기 기 중 어느 하나를 의미한다. 또한, 각각의 상기 치환체는 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다.

[0117]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  및 E에 대한 각각의 선택은 달리 구체적으로 서술되지 않는 한 상술한 바와 같이 임의로 치환되나, 단 모든 원자가는 상기 치환에 의해 충족되어야 하는 것으로 생각된다. 구체적으로,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  및 E에 대한 각각의 선택은 달리 구체적으로 서술되지 않는 한 상술한 바와 같이 임의로 치환되나, 단 상기와 같은 치환은 안정한 분자를 생성시켜야 한다(예를 들어 H 및 할로와 같은 기는 임의로 치환되지 않는다).

[0118] "친전자체" 또는 "친전자성 모이어티(electrophilic moiety)"은 친핵체와 반응할 수 있는 임의의 모이어티(예를 들어 고립 전자쌍, 음전하, 부분적인 음전하 및/또는 과잉 전하, 예를 들어  $-SH$ 기를 갖는 모이어티)이다. 친전자체는 전형적으로 전자 부족이거나 또는 전자 부족인 원자를 포함한다. 몇몇 구현예에서 친전자체는 양전하 또는 부분 양전하를 함유하거나, 양전하 또는 부분 양전하를 함유하는 공명 구조를 갖거나, 또는 전자의 비편재화 또는 분극이 양전하 또는 부분 양전하를 함유하는 하나 이상의 원자를 생성시키는 모이어티이다. 일부 구현예에서, 친전자체는 공액 이중 결합, 예를 들어  $\alpha, \beta$ -불포화된 카보닐 또는  $\alpha, \beta$ -불포화된 티오카보닐 화합물을 포함한다.

[0119] "유효량" 또는 "치료 유효량"이란 용어는 의도된 용도, 예를 들어 비제한적으로 하기에 정의되는 바와 같은 질병 치료를 수행하기에 충분한 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 의도되는 치료 용도(생체 내) 또는 치료되는 대상체 및 질병 상태, 예를 들어 당업자에 의해 쉽게 측정될 수 있는 대상체의 체중 및 연령, 질병 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 변할 수 있다. 상기 용어를 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들어 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도하는 용량에 적용한다. 구체적인 용량은 선택되는 특정한 화합물, 이어지는 투여 섭생, 다른 화합물과 병용 투여의 여부, 투여의 타이밍, 상기가 투여되는 조직, 및 상기를 운반하는 물리적 전달 시스템에 따라 변할 것이다.

[0120] 본원에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 질병, 질환 또는 의학적 상태에 관하여 이득이 되는 또는 목적하는 결과, 예를 들어 비제한적으로 치료학적 이득 및/또는 예방학적 이득을 획득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료학적 이득은 치료되는 근원 질환의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료학적 이득은, 대상체가 근원 질환에 여전히 걸려있을 수도 있음에도 불구하고, 상기 대상체에서 개선이 관찰되도록 하는 상기 근원 질환과 연관된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 성취된다. 몇몇 구현예에서, 예방학적 이득을 위해서, 조성물을, 특정 질병의 진단이 이루어지지 않았을 수도 있지만, 상기 질병의 발병 위험이 있는 대상체에게, 또는 질병의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상체에게 투여한다.

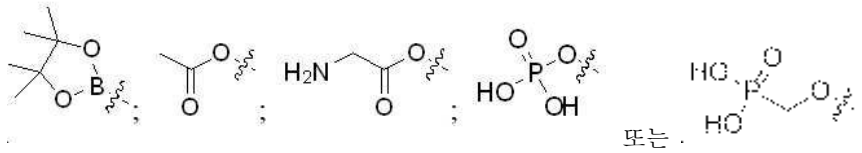
[0121] 본원에 사용되는 바와 같은 "치료학적 효과"란 용어는 상술한 바와 같은 치료학적 이득 및/또는 예방학적 이득을 포함한다. 예방학적 효과는 질병 또는 상태의 출현의 지연 또는 제거, 질병 또는 상태의 증상 개시의 지연 또는 제거, 질병 또는 상태의 진행의 지연, 중지, 또는 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0122] 본원에 사용되는 바와 같은 "공-투여", "병용 투여"란 용어 및 그의 문법적 등가어는 2개 이상의 작용제 및/또는 그의 대사산물이 모두 동시에 대상체 중에 존재하도록, 상기 작용제들을 모두 인간을 포함한 동물에게 투여함을 포함한다. 공-투여는 별도의 조성물 중의 동시 투여, 별도의 조성물 중의 상이한 시기에서의 투여, 또는 2개의 작용제가 모두 존재하는 조성물의 투여를 포함한다.
- [0123] "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가염을 모두 포함한다.
- [0124] "약학적으로 허용 가능한 산부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하고, 생물학적으로나 달리 바람직하지 않지 않으며, 무기산, 예를 들어 비제한적으로 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예를 들어 비제한적으로 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티신산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바크산, 스테아르산, 숙신산, 타타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 형성되는 염을 지칭한다.
- [0125] "약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 유리산의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하며, 생물학적으로나 달리 바람직하지 않지 않은 염을 지칭한다. 상기 염은 무기 염기 또는 유기 염기의 유리산에의 첨가로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염은 비제한적으로 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 치환 아민을 포함한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0126] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 4급 암모늄 염, 예를 들어 4급 아민 알킬 할라이드 염(예를 들어 메틸 브로마이드)을 포함한다.
- [0127] "길항물질" 및 "억제제"란 용어는 호환 가능하게 사용되며, 단백질, 예를 들어 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성 또는 발현의 억제에 의해서든, 표적 단백질(target protein)의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 상응하게, "길항물질" 및 "억제제"란 용어는 표적 단백질의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 길항물질은 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들어 결합)하지만, 표적 단백질이 한 구성원인 신호전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 상기 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물도 또한 상기 정의내에 특별히 포함된다. 길항물질에 의해 억제되는 바람직한 생물학적 활성은 종양의 발생, 성장 또는 확산과 연관된다.
- [0128] 본원에 사용되는 바와 같은 "작용물질"이란 용어는 표적 단백질의 활성 또는 발현의 억제에 의해서든, 표적 단백질의 생물학적 기능을 개시 또는 증대시키는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 상응하게, "작용물질"이란 용어는 표적 폴리펩티드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 작용물질은 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들어 결합)하지만, 표적 폴리펩티드가 한 구성원인 신호전달 경로의 다른 구성원과 상호작용함으로써 상기 표적 폴리펩티드의 생물학적 활성을 개시 또는 증대시키는 화합물도 또한 상기 정의내에 특별히 포함된다.
- [0129] 본원에 사용되는 바와 같이, "작용제" 또는 "생물학적 활성제"는 생물학적, 약학적, 또는 화학적 화합물 또는 다른 모이어티를 지칭한다. 비제한적인 예는 간단한 또는 복잡한 유기 또는 무기 분자, 펩티드, 단백질, 올리고뉴클레오티드, 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학요법 화합물을 포함한다. 다양한 화합물, 예를 들어 소분자 및 올리고머(예를 들어 올리고펩티드 및 올리고뉴클레오티드), 및 다양한 코어 구조에 기초한 합성 유기 화합물을 합성할 수 있다. 또한, 다양한 천연 공급원, 예를 들어 식물 또는 동물

추출물 등이 선별을 위한 화합물을 제공할 수 있다.

- [0130] "신호전달"은 자극 또는 억제 신호를 세포에 및 세포내에 전달하여 세포내 반응을 이끌어내는 과정이다. 신호전달 경로의 조절제는 동일한 특정 신호전달 경로에 맵핑된(mapping) 하나 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절제는 신호전달 분자의 활성을 증대(작용물질) 또는 억제(길항물질)할 수 있다.
- [0131] "항암제", "항-종양제" 또는 "화학요법제"는 신생물 상태의 치료에 유용한 임의의 작용제를 지칭한다. 항암제의 한 부류는 화학요법제를 포함한다. "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 구강, 또는 흡입 또는 좌약의 형태를 포함한 다양한 방법에 의해 암 환자에게 하나 이상의 화학요법 약물 및/또는 다른 작용제를 투여함을 의미한다.
- [0132] "세포 증식"이란 용어는 세포수가 분열의 결과로서 변화된 현상을 지칭한다. 상기 용어는 또한 세포 형태가 증식 신호와 연관되게 변화한(예를 들어 크기가 증가한) 세포 성장을 또한 포함한다.
- [0133] "선택성 억제" 또는 "선택적으로 억제하는"이란 용어는 표적과의 직접적인 또는 간접적인 상호작용을 통한, 표적-의 신호전달 활성화와 비교하여 표적 신호전달 활성을 우선적으로 감소시키는 작용제의 능력을 지칭한다.
- [0134] "대상체"는 포유동물, 예를 들어 인간과 같은 동물을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및 수의학적으로 모두에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이며, 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0135] "포유동물"은 인간 및 가축, 예를 들어 실험용 동물 및 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비-가축, 예를 들어 야생동물 등을 포함한다.
- [0136] "방사선요법"은 전문 종사자에게 공지된 통상적인 방법 및 조성물을 사용하여, 대상체를 방사선 방사체, 예를 들어 알파-입자 방출 방사성핵종(예를 들어 액티늄 및 토륨 방사성핵종), 낮은 선에너지 전달(LET) 방사선 방사체(즉 베타 방사체), 전환 전자 방사체(예를 들어 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP, 또는 고-에너지 방사선, 예를 들어 비제한적으로 x-선, 감마선, 및 중성자)에 노출시킴을 의미한다.
- [0137] "항암제", "항-종양제" 또는 "화학요법제"는 신생물 상태의 치료에 유용한 임의의 작용제를 지칭한다. 항암제의 한 부류는 화학요법제를 포함한다. "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 구강, 또는 흡입 또는 좌약의 형태를 포함한 다양한 방법에 의해 암 환자에게 하나 이상의 화학요법 약물 및/또는 다른 작용제를 투여함을 의미한다.
- [0138] "전구약물"은 생리학적 조건하에서 또는 가용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물(예를 들어 화학식 I의 화합물)로 전환될 수 있는 화합물을 가리키고자 한다. 따라서, "전구약물"이란 용어는 약학적으로 허용 가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 일부 태양에서, 전구약물은 대상체에게 투여시 불활성이지만, 생체내에서, 예를 들어 가수분해에 의해 활성 화합물로 전환된다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 장점을 제공한다(예를 들어 문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)]을 참조하시오). 전구약물의 논의는 하기의 문헌에 제공되어 있다: Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(이 둘은 모두 내용 전체가 본원에 참고로 인용된다). "전구약물"이란 용어는 또한 상기와 같은 전구약물을 포유동물 대상체에게 투여할 때 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유결합된 담체를 포함하고자 한다. 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물의 전구약물은 전형적으로, 활성 화합물 중에 존재하는 작용기를, 통상적인 조작으로 또는 생체내에서 모 활성 화합물로 변형이 절단되도록 하는 방식으로 변형시킴으로써 제조된다. 전구약물은 하이드록시, 아미노 또는 머캅토기가, 활성 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토기를 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 비제한적으로, 활성 화합물 중의 하이드록시 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 작용기의 아세트아미드, 포름아미드 및 벤즈아미드 유도체 등을 포함한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 전구약물은 포스페이트, 포스포알콕시, 에스테르 또는 붕소 에스테르 치환체를 갖는 화학식 I의 화합물을 포함한다. 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 상기와 같은 치환체는 생리학적 조건하에서 하이드록실기로 전환되는 것으로 여겨진다. 상응하게, 구현예는 하이드록실기가 포스페이트, 포스포알콕시, 에스테르 또는 붕소 에스테르기, 예를 들어 포스페이트 또는 포스포알콕시기로 교체된 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 R<sup>1</sup> 모이어티상의 하이드록실기는 포스페이트, 포스포알콕시,

에스테르 또는 붕소 에스테르기, 예를 들어 포스페이트 또는 알콕시 포스페이트기로 교체된다. 따라서 몇몇 구현예의 예시적인 전구약물은 하기의 치환체 중 하나로 치환된  $R^1$  모이어티를 포함한다:



[0140]

[0141] "생체내"란 용어는 대상체의 신체에서 발생하는 사건을 지칭한다.

[0142] 본원에 개시된 발명의 구현예는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 교체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소-표지되는 모든 약학적으로 허용 가능한 화학식 I의 화합물(즉 화학식 I 화합물의 "동위원소 형태")을 포함하고자 한다. 개시된 화합물내에 통합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 붕소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들어 각각  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{123}I$ , 및  $^{125}I$ 를 포함한다. 이들 방사성표지된 화합물은, 예를 들어 작용 부위 또는 방식, 또는 약물학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는데 도움을 줄 수 있다. 화학식 I의 몇몇 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 것들이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉  $^3H$  및 탄소-14, 즉  $^{14}C$ 가, 통합의 용이성 및 즉시 검출 수단에 비추어 상기 목적에 특히 유용하다.

[0143] 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소, 즉  $^2H$ 에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구로부터 생성되는 몇몇 치료학적 장점을 제공할 수 있으며, 따라서 이는 일부 상황에 바람직하다.

[0144] 양전자 방출 동위원소, 예를 들어  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}O$  및  $^{13}N$ 에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물을 일반적으로, 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 하기에 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 기법과 유사한 공정에 의해 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적합한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조할 수 있다.

[0145] 몇몇 구현예는 또한 개시된 화합물의 생체내 대사 생성물을 포함하고자 한다. 상기와 같은 생성물은, 예를 들어 주로 효소적 과정으로 인한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 상응하게, 구현예는 본 발명의 화합물을 그의 대사 생성물을 제공하기에 충분한 기간 동안 포유동물에게 투여함을 포함하는 과정에 의해 생성되는 화합물을 포함한다. 상기와 같은 생성물을 전형적으로는, 본 발명의 방사성표지된 화합물을 검출가능한 용량으로 포유동물, 예를 들어 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이, 또는 인간에게 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 허용하고, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 그의 전환 생성물을 분리함으로써 식별한다.

[0146] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 분리, 및 효능있는 치료제로의 제형화를 건디기에 충분히 확고한 화합물을 가리키고자 한다.

[0147] 종종 결정화는 본 발명 화합물의 용매화물을 생성시킨다. 본원에 사용되는 바와 같이, "용매화물"이란 용어는 본 발명 화합물의 하나 이상의 분자와 용매의 하나 이상의 분자를 포함하는 응집체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용매는 수(water)이며, 이 경우에 용매화물은 수화물이다. 한편으로, 다른 구현예에서, 용매는 유기 용매이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 모노하이드레이트, 디하이드레이트, 헤미하이드레이트, 세스퀴하이드레이트, 트리하이드레이트, 테트라하이드레이트 등을 포함한 수화물뿐만 아니라, 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 일부의 태양에서, 본 발명의 화합물은 진성 용매화물이지만, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 우연한 수를 유지하거나 또는 수 + 일부 우연한 용매의 혼합물이다.

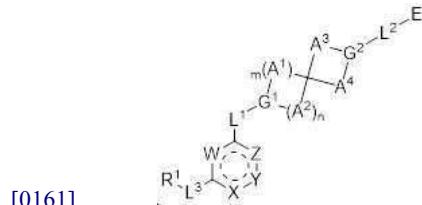
[0148] "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재되는 상황의 사건이 발생할 수도, 발생하지 않을 수도 있고, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 발생하지 않은 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수도, 또는 치환되지 않을 수도 있고, 상기 기재가 치환된 아릴 라디칼 및 치환이 없는 아릴 라디칼을 모두 포함함을 의미한다.

- [0149] "약학 조성물"은 본 발명의 화합물 및 생물학적 활성 화합물의 포유동물, 예를 들어 인간에의 전달에 대해 당해 분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제형을 지칭한다. 상기와 같은 매질은 그의 모든 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0150] "약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 비제한적으로, 인간 또는 가축에의 사용이 허용되는 것으로서 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 임의의 항원보강제, 담체, 부형제, 활주제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 풍미 향상제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0151] 본 발명의 화합물(즉 화학식 I의 화합물 및 그의 구현예), 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 기하학적 비대칭 중심을 함유할 수 있으며 따라서 절대 입체화학에 의해, (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서 정의되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 따라서 구현예는 모든 가능한 상기와 같은 이성질체뿐만 아니라, 그들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체를 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분리할 수 있다. 개별적인 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세메이트(또는 염 또는 유도체의 라세메이트)의 분해능을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토이토머 형태도 또한 포함하고자 한다.
- [0152] 본 발명의 구현예는 모든 방식의 본 발명 화합물의 회전이성질체 및 입체형태적으로 제한된 상태를 포함한다. 단일 결합 둘레의 장애 회전으로 인해 발생하는 입체이성질체인 회전장애이성질체(atropisomer)(이 경우 입체 변형 또는 다른 기여인자로 인한 에너지 차이가 개별적인 형태이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 높은 회전 장벽을 생성시킨다)가 또한 포함된다. 일례로서, 본 발명의 몇몇 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물로서 존재하거나 또는 하나의 회전장애이성질체가 정제되거나 풍부할 수 있다.
- [0153] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 실질적으로 정제된 회전장애이성질체이다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 실질적으로 정제된 R-회전장애이성질체이다. 일부 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 실질적으로 정제된 S-회전장애이성질체이다.
- [0154] "입체이성질체"는, 동일한 결합에 의해 결합되지만 상이한 3차원 구조(호환가능하지 않다)를 갖는 동일한 원자로 구성된 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 고려하며, "거울상이성질체"(서로 겹쳐지지 않는 거울상인 분자를 갖는 2개의 입체이성질체를 지칭한다)를 포함한다.
- [0155] "토이토머"는 하나의 분자의 하나의 원자에서 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 따라서 구현예는 개시된 화합물의 토이토머를 포함한다.
- [0156] 본원에 사용되는 화학적 네이밍 프로토콜 및 화학식 도표는 ACD/Name 버전 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra 버전 11.0.1 소프트웨어 네이밍 프로그램(CambridgeSoft)을 사용하는, I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형된 형태이다. 본원에 사용되는 복잡한 화학 명칭의 경우, 치환기는 전형적으로는 부착되기 전의 기호 명명된다. 예를 들어, 사이클로프로필에틸은 사이클로프로필 치환체를 갖는 에틸 주쇄를 포함한다. 하기에 기재되는 바를 제외하고, 모든 결합은, 원자가를 완성시키기에 충분한 수소 원자에 결합되는 것으로 가정되는 일부 탄소원자상의 모든 결합을 제외하고, 본원의 화학식 도표에서 식별된다.
- [0157] 화합물
- [0158] 하나의 태양에서, 본 발명은 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질에 선택적으로 결합하고/하거나 이를 조절할 수 있는 화합물을 제공한다. 화합물은 아미노산과의 반응에 의해 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질을 조절할 수 있다. 이론에 얽매이지 않는 것은 아니지만, 본 출원인은 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물이 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질의 12번 위치에서 시스테인과 공유 결합을 형성함으로써 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질과 선택적으로 반응하는 것으로 여긴다. 시스테인 12에 결합함으로써, 본 발명의 화합물은 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS의 스위치 II를 불활성 단계로 잠글 수 있다. 상기 불활성 단계는 GTP 및 GDP 결합된 KRAS, HRAS 또는 NRAS에 대해 관찰되는 것들과 별개일 수 있다. 본 발명의 일부 화합물은 또한 스위치 I 입체형태를 섭동시킬 수 있다. 본 발명의 일부 화합물은 GTP보다는 GDP에 대한, 결합된 KRAS, HRAS 또는 NRAS의 결합을 촉진할 수 있으며 따라서 KRAS, HRAS 또는 NRAS를 불활성 KRAS, HRAS 또

는 NRAS GDP 상태로 격리시킬 수 있다. KRAS, HRAS 또는 NRAS에의 효과기 결합은 스위치 I 및 II의 입체형태에 매우 민감하기 때문에, 이들 화합물의 비가역적인 결합은 KRAS, HRAS 또는 NRAS 하류 신호전달을 방해할 수 있다.

[0159] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 하나의 구현예에서, G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질의 조절제로서 활성을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 동위원소 형태, 입체이성질체 또는 전구약물을 제공하며, 상기 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다:

[0160] 화학식 I



[0162] 상기 식에서,

[0163] 는 방향족 고리를 나타내고;

[0164]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 는 각각의 경우에, 독립적으로  $CR^{4a}R^{4b}$  또는  $NR^5$ 이고;

[0165] X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N,  $CR^{3a}$  또는  $NR^{3b}$ 이며, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 적어도 하나는 N 또는  $NR^{3b}$ 이고;

[0166] W는  $CR^2$  또는 N이고;

[0167]  $G^1$  및  $G^2$ 는 각각 독립적으로  $CR'$  또는 N이며, 단  $A^1$  및  $A^2$  중 적어도 하나가  $NR^5$ 인 경우  $G^1$ 은  $CR'$ 이고,  $A^3$  및  $A^4$  중 적어도 하나가  $NR^5$ 인 경우  $G^2$ 는  $CR'$ 이고;

[0168]  $L^1$ 은 결합 또는  $-NR^5-$ 이고;

[0169]  $L^2$ 는 결합 또는  $C_1-C_6$  알킬렌이고;

[0170]  $L^3$ 은 결합, 알케닐렌, 사이클로알킬렌, 알킬닐렌,  $CR^{4a}R^{4b}$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $C(=O)$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(=O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^5-$ ,  $-NR^5C(=O)NR^5-$ ,  $-NR^5S(O)_2NR^5-$  또는  $-NR^5-$ 이고;

[0171]  $R'$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  시아노알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬;  $C_3-C_8$  사이클로알킬알킬이고;

[0172]  $R^1$ 은 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0173]  $R^2$ 는 H, 시아노, 하이드록실, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  시아노알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  할로알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐, 아미닐카보닐,  $C_3-C_8$  사이클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0174]  $R^{3a}$ 는 H, 시아노, 아미노, 옥소, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알키닐, 알케닐, 아미닐카보닐, 아미닐카보닐알콕시, 아미닐설폰닐, 알킬설폰닐아미닐, 알킬카보닐, 아미닐알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알콕시, 알킬설폰닐, 아미닐알킬설폰닐, 사이클로알킬설폰닐, 헤테로사이클릴설폰닐, 알킬티오에테르, 아미닐알킬티오에테르, 사이클로알킬티오에테르, 헤테로사이클릴티오에테르, 아미닐알킬, 아미닐알키닐, 아미닐알킬아미닐, 아미닐알콕시, 알킬카보닐아미닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴아미닐, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬아미닐, 헤테로사이클릴알콕시,

헤테로사이클릴카보닐아미닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬아미닐, 아릴알콕시, 아릴알킬아미닐, 아릴알콕시, 아릴카보닐아미닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬아미닐, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴카보닐아미닐이고;

[0175]  $R^{3b}$ 는 H, 시아노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알키닐, 알케닐, 아미닐카보닐, 아미닐설폰, 알킬카보닐, 아미닐알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 알킬설폰, 아미닐알킬설폰, 사이클로알킬설폰, 헤테로사이클릴설폰, 알킬티오에테르, 아미닐알킬티오에테르, 사이클로알킬티오에테르, 헤테로사이클릴티오에테르, 아미닐알킬, 아미닐알키닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0176]  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 할로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 시아노알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬 또는 아미닐카보닐이거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 동일한 탄소에 부착시 결합하여 옥소 또는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 상이한 탄소에 부착시 결합하여 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0177]  $R^5$ 는 각각의 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 시아노알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬알킬이고;

[0178] m은 1, 2 또는 3이고;

[0179] n은 1 또는 2이고;

[0180] E는 친전자성 모이어티이다.

[0181] 일부의 경우에, E는 표적 단백질의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다. 몇몇 보다 특정한 구현예에서, 표적 단백질은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질이다. 일부 구현예에서, 시스테인 잔기는 표적 단백질의 12번 위치에 있다. 보다 특정한 구현예에서, 시스테인 잔기와 공유 결합은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치에 있다. 일부 보다 특정한 구현예에서, E는 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자성 모이어티이다.

[0182] 상기의 일부 구현예에서, 각각의 경우의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 시아노알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 카복시알킬, 아미닐설폰, 알킬설폰아미닐, 알킬카보닐, 아미닐알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 알킬설폰, 아미닐알킬설폰, 사이클로알킬설폰, 헤테로사이클릴설폰, 알킬티오에테르, 아미닐알킬티오에테르, 사이클로알킬티오에테르, 헤테로사이클릴티오에테르, 아미닐카보닐알킬, 아미닐카보닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미닐알킬아미닐, 아미닐알콕시, 알킬카보닐아미닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴아미닐, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬아미닐, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴카보닐아미닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴아미닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬아미닐, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴카보닐아미닐 및 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 고리는 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0183] 화학식 I의 화합물에서 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  및 E는 달리 구체적으로 서술되지 않는 한 임의로 치환되거나 또는 상기와 같은 치환은 불안정한 구조 또는 부적합한 원자가를 생성시킬 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서 임의로 치환되는 각각의 경우의 알킬, 알키닐, 알케닐, 알킬렌, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 알킬아미닐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 헤테로사이클릴알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐, 아미닐카보닐알킬, 및 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 고리는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0184] 일부 구현예에서,  $A^1$ 은 CR<sup>4a, 4b</sup>이다. 다른 구현예에서,  $A^1$ 은 NR<sup>5</sup>이다. 일부 구현예에서,  $A^2$ 은 CR<sup>4a, 4b</sup>이다. 다른 구

현예에서,  $A^2$ 는  $NR^5$ 이다. 일부 구현예에서,  $A^3$ 는  $CR^{4a}R^{4b}$ 이다. 다른 구현예에서,  $A^3$ 는  $NR^5$ 이다. 일부 구현예에서,  $A^4$ 는  $CR^{4a}R^{4b}$ 이다. 다른 구현예에서,  $A^4$ 는  $NR^5$ 이다.

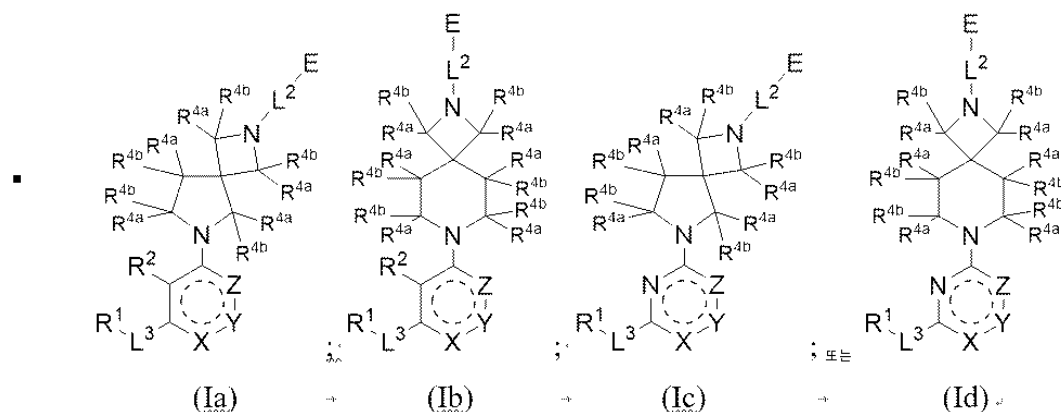
[0185] 일부 구현예에서,  $R'$ 는 H이다.

[0186] 일부 구현예에서,  $m$ 은 1이다. 일부 구현예에서,  $m$ 은 2이다. 일부 구현예에서,  $m$ 은 3이다.

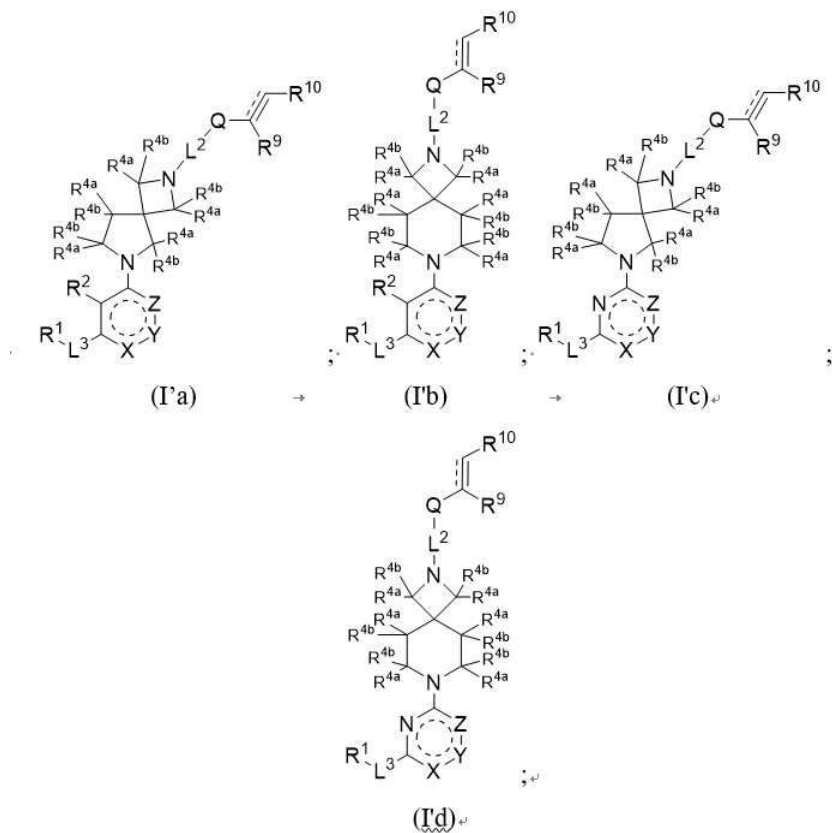
[0187] 일부 구현예에서,  $n$ 은 1이다. 일부 구현예에서,  $n$ 은 2이다.

[0188] 일부 구현예에서,  $m$ 은 2이고  $n$ 은 1이다. 다른 구현예에서,  $m$ 은 2이고  $n$ 은 2이다.

[0189] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 Id 중 하나를 갖는다:



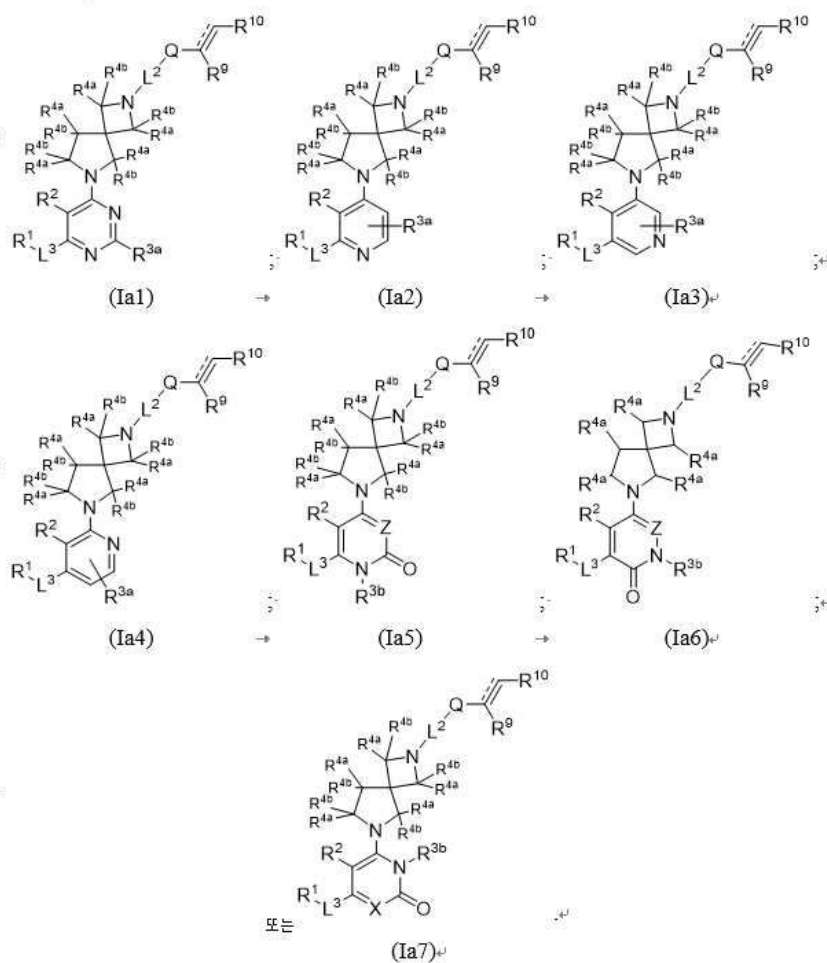
[0191] 다른 특정한 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 I'a, I'b, I'c 또는 I'd 중 하나를 갖는다:



[0193] 상기 식들에서,

[0194]  $\equiv$  은 이중 또는 삼중 결합을 나타내고;

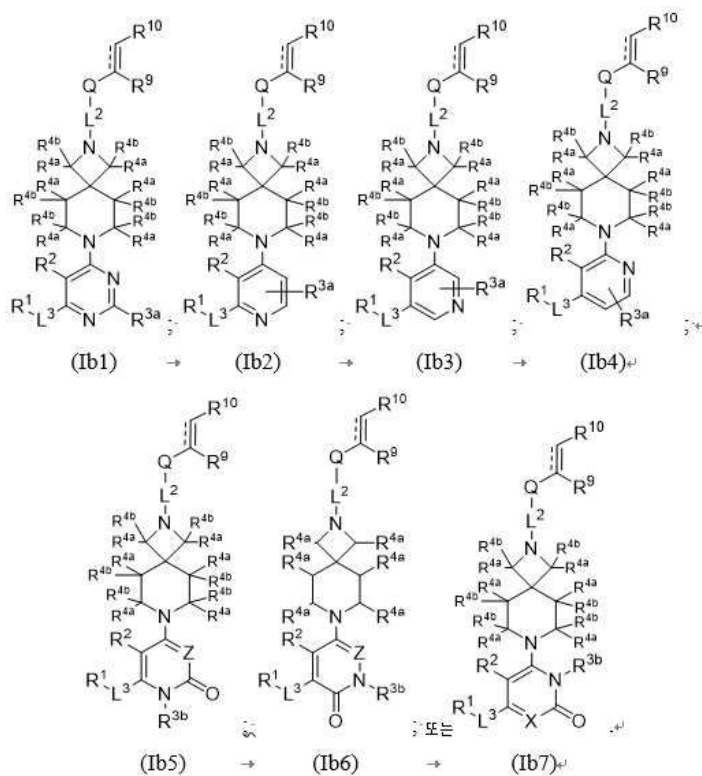
- [0195] Q는  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR^{8'})-$ ,  $-NR^8C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-NR^8S(=O)_2-$ 이고;
- [0196]  $R^8$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0197]  $R^{8'}$ 은 H,  $-OH$ ,  $-CN$  또는  $C_1-C_6$  알킬이고;
- [0198]  $\equiv$  이 이중 결합일 때  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 카복실,  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시카보닐, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 하이드록시알킬이거나, 또는  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 결합하여 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0199]  $\equiv$  이 삼중 결합일 때  $R^9$ 는 존재하지 않고  $R^{10}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬 또는 하이드록실알킬이고, 여기에서
- [0200] 각각의 경우의 알킬, 하이드록실알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 알콕시카보닐, 헤테로아릴, 및 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 고리는 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0201] 일부 구현예에서, R'는 H이고, m은 2이고, X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 존재는  $CR^{3a}$ 이고, 여기에서  $R^{3a}$ 는 H가 아니거나, 또는 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 존재는  $NR^{3b}$ 이고, 여기에서  $R^{3b}$ 는 H가 아니다. 일부 구현예에서, X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 존재는  $CR^{3a}$ 이고, 여기에서  $R^{3a}$ 는 H가 아니거나, 또는 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 존재는  $NR^{3b}$ 이고, 여기에서  $R^{3b}$ 는 H가 아니다. 일부 구현예에서, X는 N이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는  $CR^{3a}$ 이다. 다른 구현예에서, X는  $CR^{3a}$ 이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는 N이다. 몇몇 다른 구현예에서, X는  $CR^{3a}$ 이고, Y는 N이고 Z는  $CR^{3a}$ 이다. 더욱 다른 구현예에서, X는 N이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는 N이다. 일부 보다 특정한 구현예에서, X는 N이고, Y는 N이고 Z는  $CR^{3a}$ 이다. 일부 구현예에서, X는  $CR^{3a}$ 이고, Y는 N이고 Z는 N이다. 일부 구현예에서, X는  $NR^{3b}$ 이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는 N이다. 몇몇 구현예에서, X는 N이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는  $NR^{3b}$ 이다. 일부 구현예에서, X는  $CR^{3a}$ 이고, Y는  $NR^{3b}$ 이고 Z는 N이다. 일부 구현예에서, X는  $CR^{3a}$ 이고, Y는  $NR^{3b}$ 이고 Z는  $CR^{3a}$ 이다. 몇몇 특정한 구현예에서, X는  $NR^{3b}$ 이고, Y는  $CR^{3a}$ 이고 Z는  $CR^{3a}$ 이다.
- [0202] 일부 구현예에서, R'는 H이고, m은 2이고, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 적어도 하나는 N이다. 다른 특정한 구현예에서, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며, 단 X, Y 및 Z 중 적어도 하나의 적어도 하나는 N이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, X는 N이고, Y는 CH이고 Z는 CH이다. 다른 구현예에서, X는 CH이고, Y는 N이고 Z는 CH이다. 더욱 다른 구현예에서, X는 CH이고, Y는 CH이고 Z는 N이다. 더욱 상이한 구현예에서, X는 N이고, Y는 N이고 Z는 CH이다. 추가의 구현예에서, X는 N이고, Y는 CH이고 Z는 N이다. 추가의 구현예에서, X는 CH이고, Y는 N이고 Z는 N이다. 다른 예시적인 구현예에서 X는 N이고, Y는 N이고 Z는 N이다.
- [0203] 상기 구현예 중 일부에서, W는  $CR^2$ 이다. 상기 중 다른 구현예에서, W는 N이다.
- [0204] 일부 추가의 특정한 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ia1, Ia2, Ia3, Ia4, Ia5, Ia6 또는 Ia7 중 하나를 갖는다:



[0205]

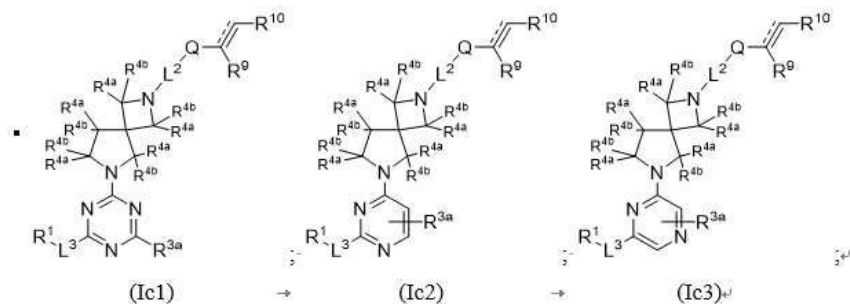
[0206]

다른 특정한 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ib1, Ib2, Ib3, Ib4, Ib5, Ib6 또는 Ib7 중 하나를 갖는다:

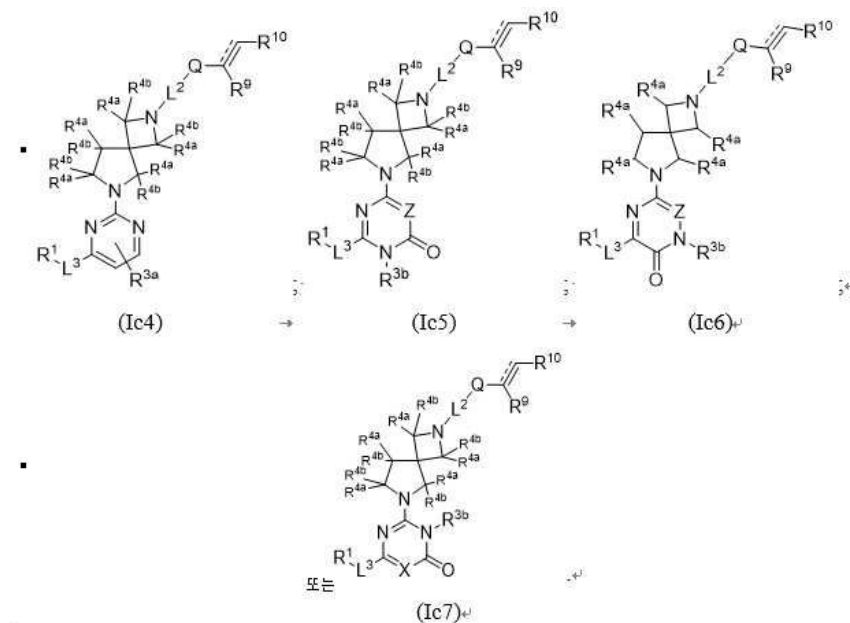


[0207]

[0208] 일부의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ic1, Ic2, Ic3, Ic4, Ic5, Ic6 또는 Ic7 중 하나를 갖는다:



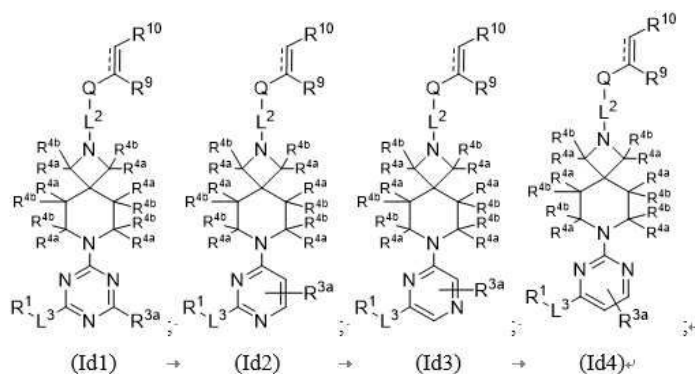
[0209]



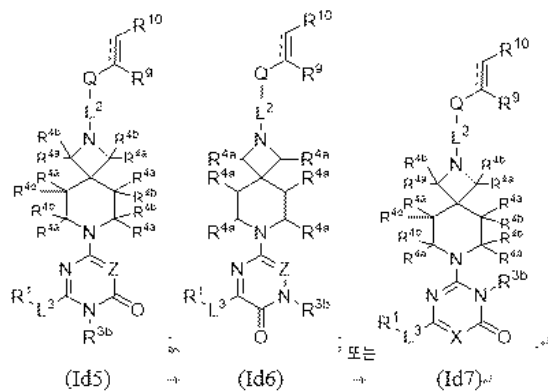
[0210]

[0211] 다른 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Id1, Id2, Id3, Id4, Id5, Id6 또는 Id7 중 하나를 갖는다:

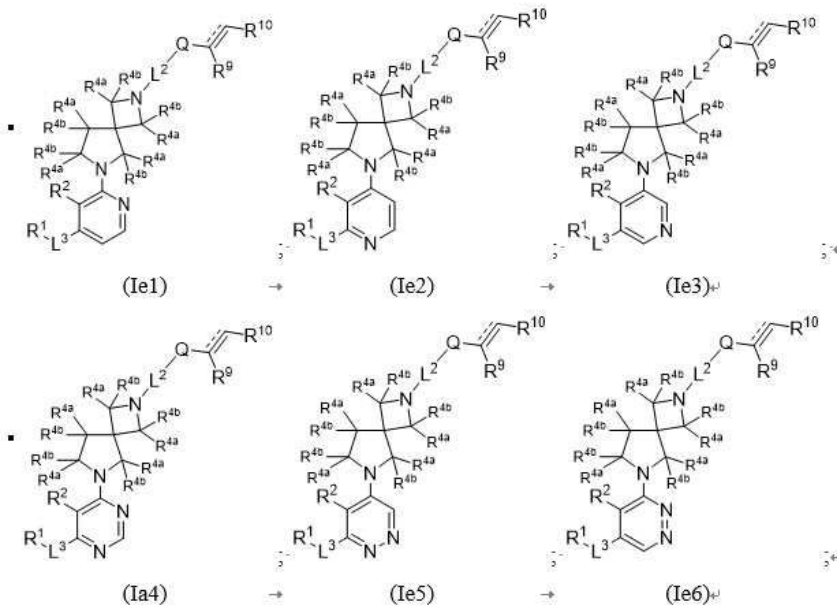
[0212]



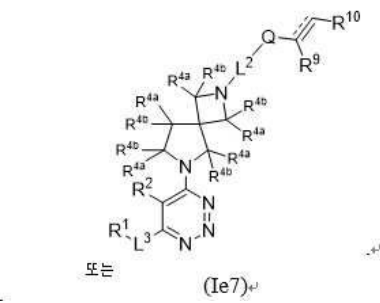
[0213]



[0214] 일부 다른 특정한 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ie1, Ie2, Ie3, Ie4, Ie5, Ie6 또는 Ie7 중 하나를 갖는다:

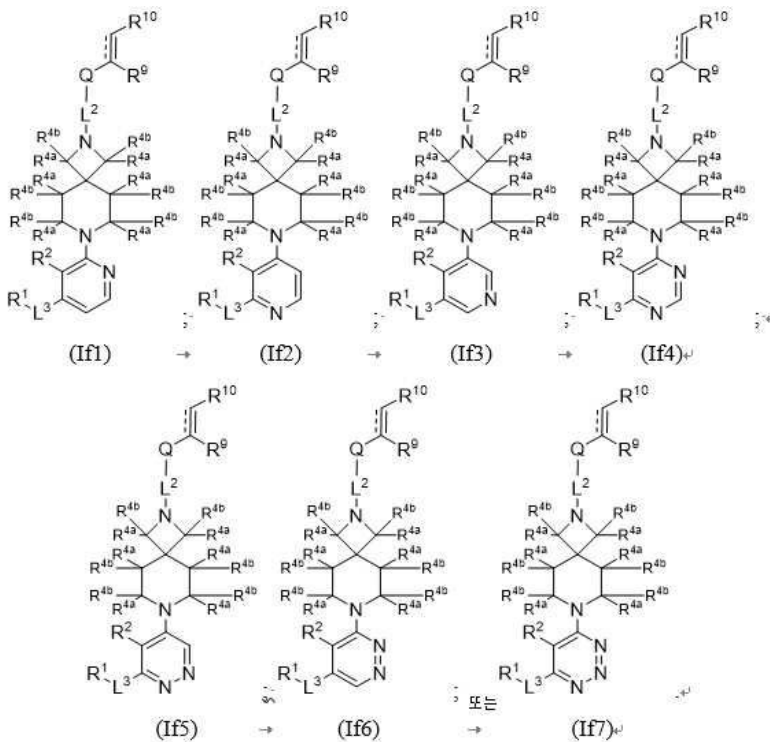


[0215]



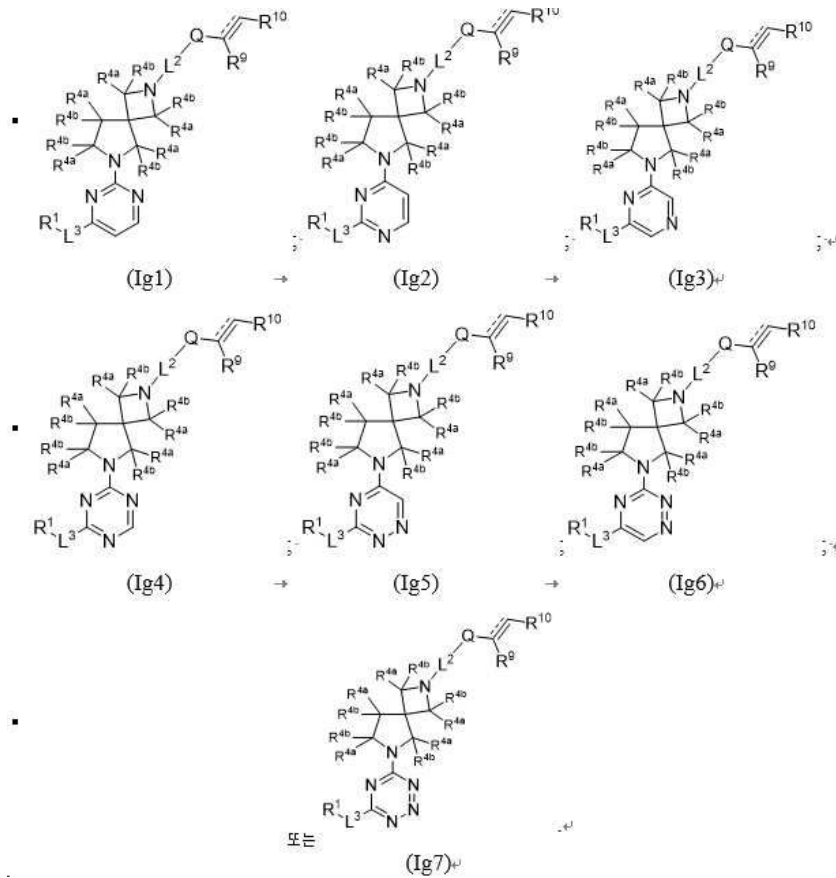
[0216]

[0217] 다른 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 If1, If2, If3, If4, If5, If6 또는 If7 중 하나를 갖는다:



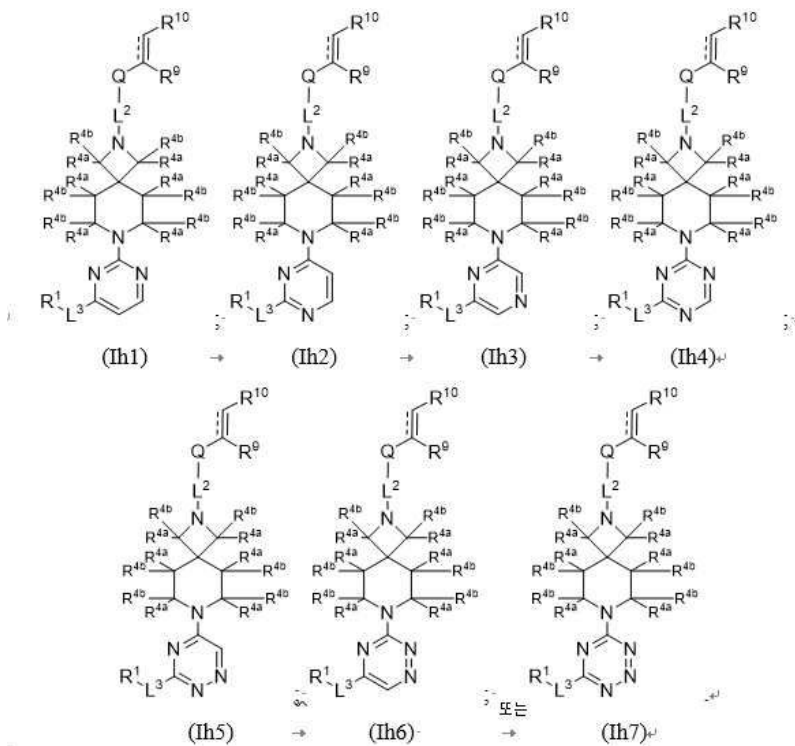
[0218]

[0219] 일부 추가의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ig1, Ig2, Ig3, Ig4, Ig5, Ig6 또는 Ig7 중 하나를 갖는다:



[0220]

[0221] 몇몇 다른 특정한 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 Ih1, Ih2, Ih3, Ih4, Ih5, Ih6 또는 Ih7 중 하나를 갖는다:



[0222]

[0223] 몇몇 구현예에서, E는 하기의 화학식을 갖는다:



[0225] 상기 식에서,

[0226]  은 이중 또는 삼중 결합을 나타내고;

[0227] Q는  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR^{8'})-$ ,  $-NR^{8'}C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-NR^{8'}S(=O)_2-$ 이고;

[0228]  $R^8$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0229]  $R^{8'}$ 은 H,  $-OH$ ,  $-CN$  또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0230]  이 이중 결합일 때  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 카복실,  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시카보닐, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 하이드록시알킬이거나, 또는  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 결합하여 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

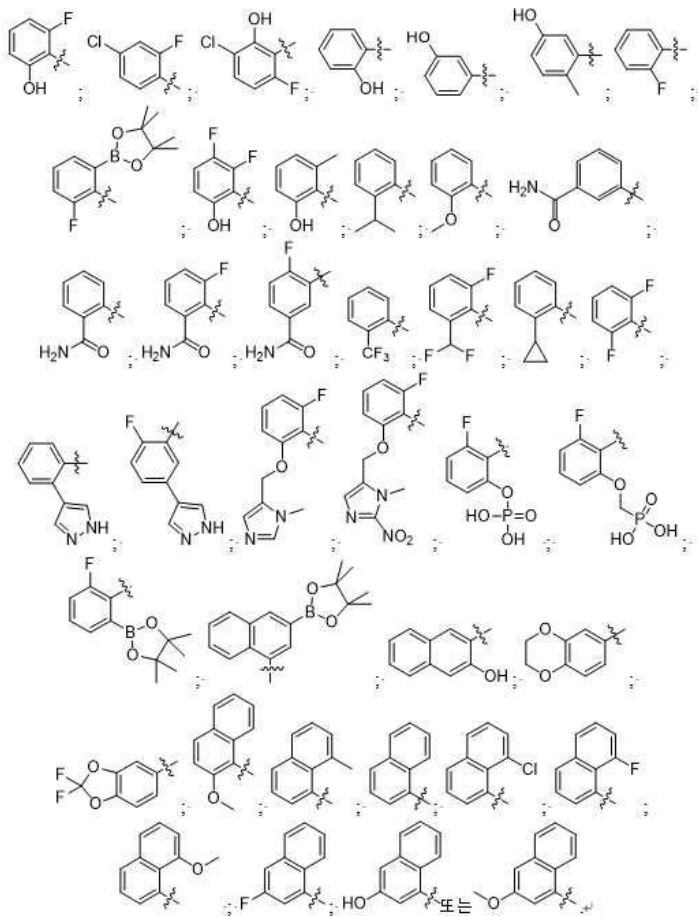
[0231]  이 삼중 결합일 때  $R^9$ 은 존재하지 않고  $R^{10}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬 또는 하이드록실알킬이고, 여기에서

[0232] 각각의 경우의 알킬, 하이드록실알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬, 시아노알킬, 카복시알킬, 아미닐카보닐알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 알콕시카보닐, 헤테로아릴, 및 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 고리는 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0233] 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이 단백질과 가역적으로 상호작용할 수 있다. 일부 구현예에서  $R^1$ 은 KRAS, HRAS 또는 NRAS에 대해 높은 친화성을 가지며 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS에 대해 매우 특이성이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C와 소수성 상호작용이 가능하다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질의 다양한 잔기와 수소 결합을 형성할 수 있다.

[0234] 상기 구현예 중 어느 하나에서,  $R^1$ 은 아릴, 예를 들어 페닐 또는 나프틸이다. 일부 상기와 같은 구현예에서,  $R^1$ 은 하나 이상의 치환체로 치환된다. 예를 들어, 예시적인 구현예에서  $R^1$ 은 할로, 아미노, 하이드록실,  $C_1-C_6$  알킬, 시아노,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 알킬아미닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 포스페이트, 포스포알콕시, 보론산, 보론산 에스테르,  $-OC(=O)R$ ,  $-C(=O)NH_2$  또는  $C_1-C_6$  알킬카보닐옥시, 또는 이들의 조합으로 치환되며, 여기에서 R은  $C_1-C_6$  알킬이다. 다른 구현예에서,  $R^1$ 은 플루오로, 클로로, 하이드록실, 메틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 메톡시, 또는 이들의 조합으로 치환된다.

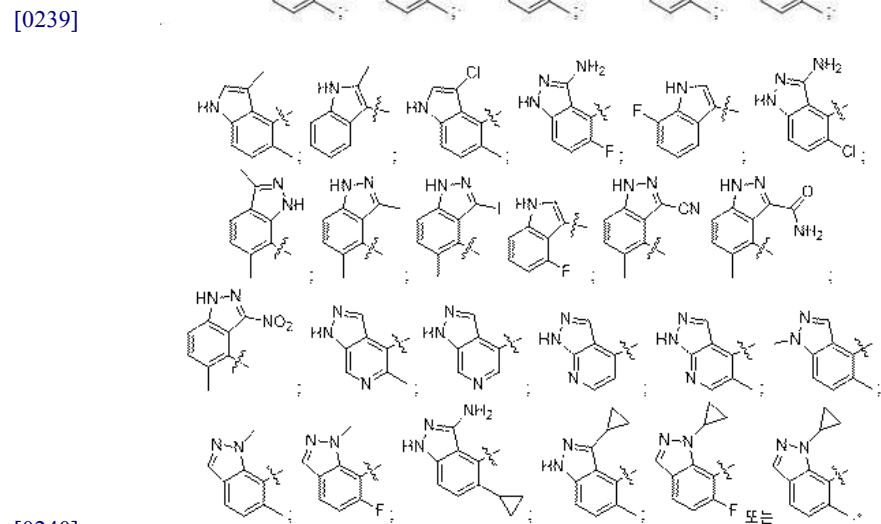
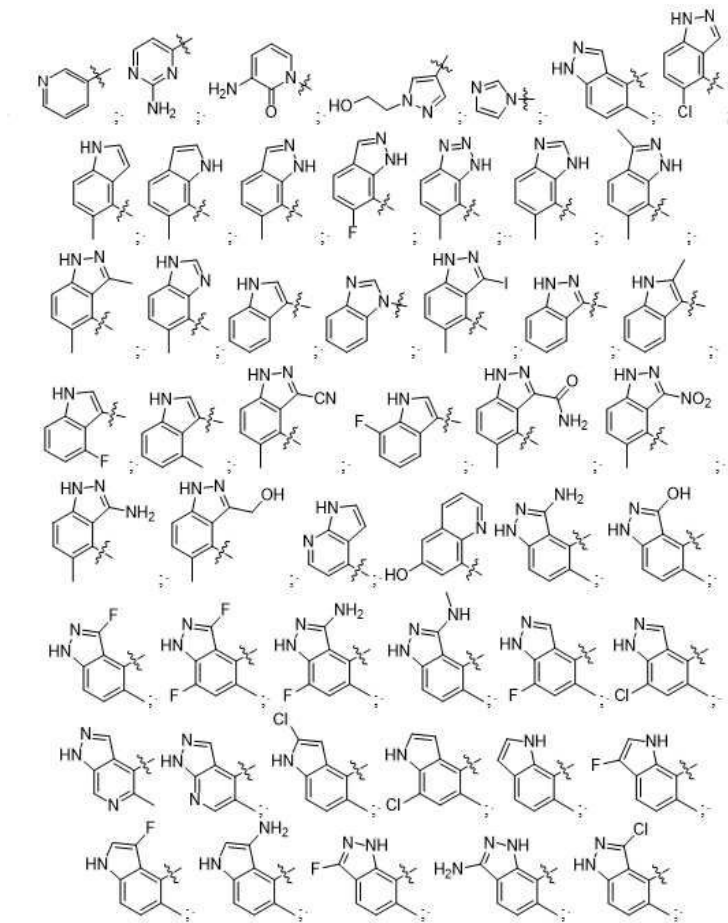
[0235] 몇몇 구현예에서, R<sup>1</sup>은 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



[0236]

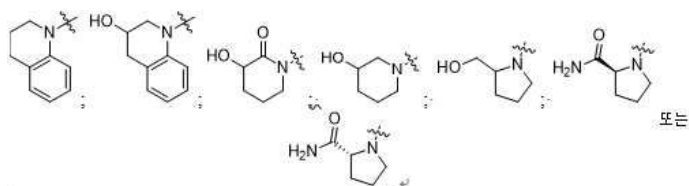
[0237] 상이한 구현예에서, R<sup>1</sup>은 헤테로아릴, 예를 들어 인다졸릴, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피롤로피리딜 또는 퀴놀리닐이다. 이들 구현예 중 일부에서 R<sup>1</sup>은 하나 이상의 치환체로 치환된다, 예를 들어 시아노, 니트로, -NH<sub>2</sub>, -(C=O)NH<sub>2</sub>, 하이드록실, 알킬하이드록시, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이들의 조합으로 치환된다.

[0238] 일부 상이한 구현예에서,  $R^1$ 은 하기의 구조 중 하나를 갖는다:

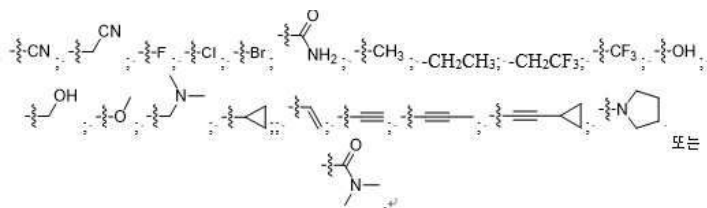


[0241] 훨씬 추가의 구현예에서  $R^1$ 은 헤테로사이클릴, 예를 들어 치환된 헤테로사이클이다. 일부 구현예에서 헤테로사이클은 하이드록실, 하이드록실알킬, 옥소 및 아미닐카보닐 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0242] 다른 예시적인 구현예에서,  $R^1$ 은 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



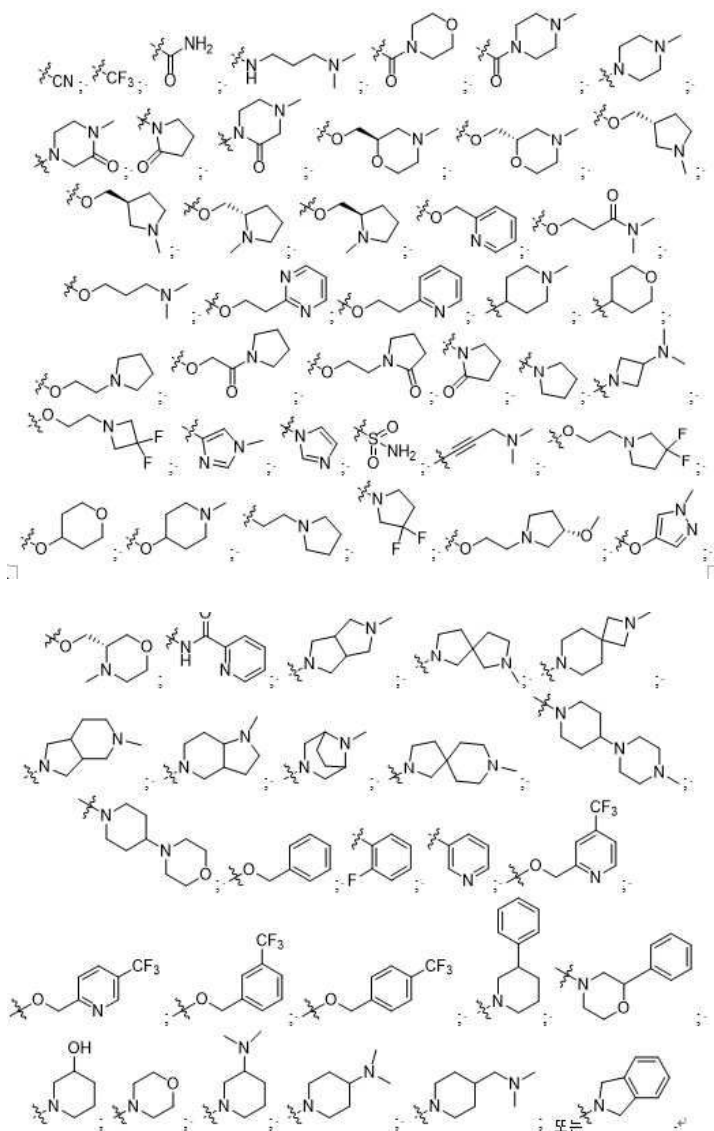
[0244] 일부 다른 구현예에서,  $R^2$ 는 H, 시아노, 하이드록실, 할로,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  시아노알킬,  $C_1$ - $C_6$  알콕시,  $C_1$ - $C_6$  할로알콕시,  $C_1$ - $C_6$  할로알킬,  $C_1$ - $C_6$  하이드록실알킬,  $C_3$ - $C_8$  사이클로알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐 또는 아미닐카보닐이다. 예를 들어, 예시적인 구현예에서  $R^2$ 는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



[0245]

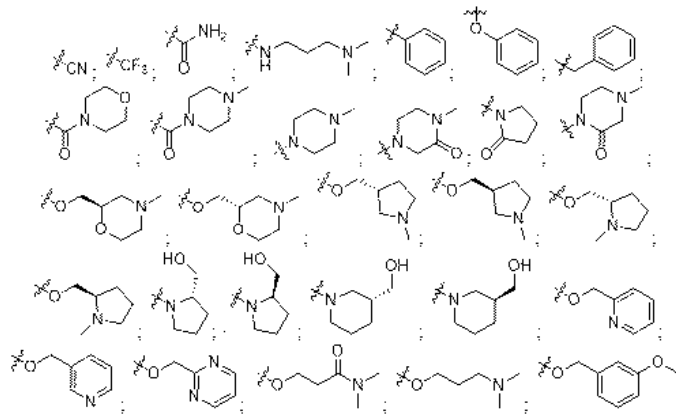
[0246] 일부 구체적인 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 H이다. 일부 구현예에서, R<sup>3b</sup>는 H이다. 다른 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 시아노, 옥소, 할로알킬, 아미닐카보닐, 아미닐카보닐알콕시, 아미닐설포닐, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로사이클릴카보닐알콕시, 아미닐알킬, 알킬아미닐알콕시, 아미닐알킬닐, 아미닐알킬아미닐 헤테로사이클릴, 알킬아미닐헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시 또는 헤테로아릴카보닐아미닐이다.

[0247] 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:

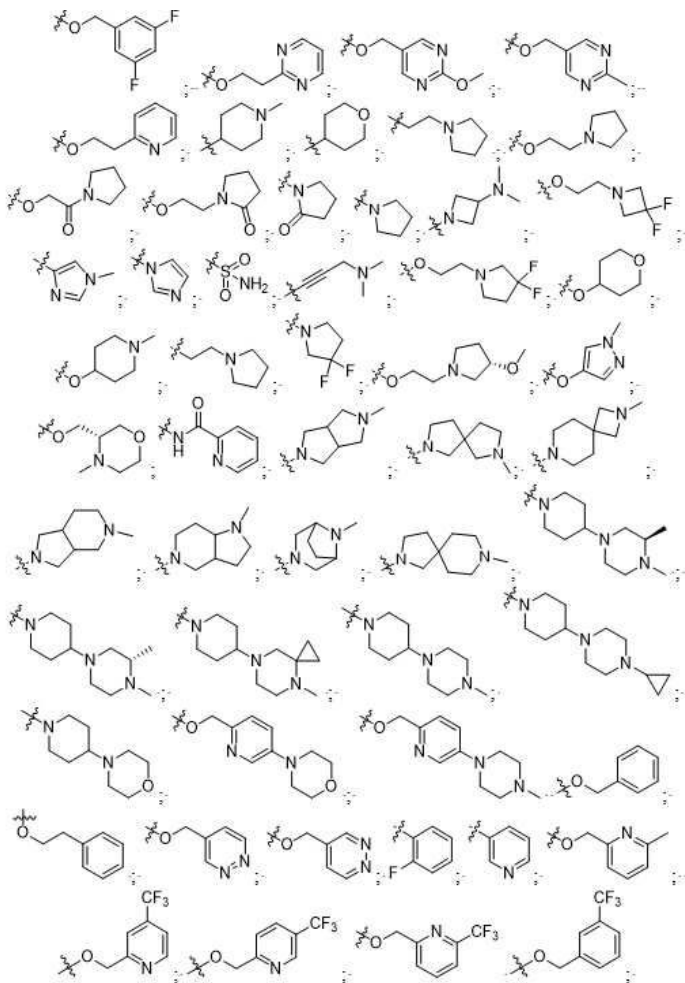


[0249]

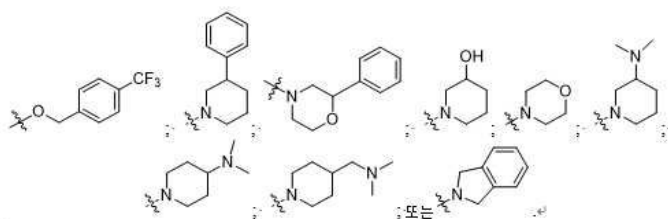
[0250] 다른 보다 특정한 구현예에서, R<sup>3a</sup>는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



[0251]

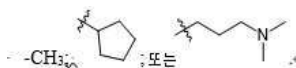


[0252]



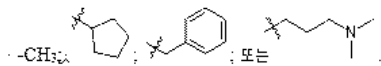
[0253]

[0254] 몇몇 구현예에서,  $R^{3a}$ 는 옥소이다. 다른 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



[0255]

[0256] 다른 구현예에서,  $R^{3b}$ 는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:



[0257]

[0258] 상기 화학식 I의 화합물 중 어느 하나의 추가의 구현예 및 그의 하위-구현예에서,  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에 H이다. 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재는 H가 아니다. 상이한 구현예에서,  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  존재 중 적어도 하나는  $C_1$ - $C_6$  알킬이다, 예를 들어 일부 구현예에서,  $C_1$ - $C_6$  알킬은 메틸이다.

[0259] 몇몇 구현예에서,  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 할로, 시아노, 하이드록실알킬, 아미널알킬, 시아노알킬, 카복시알킬 또는 아미닐카보닐이다.

[0260] 상기 구현예 중 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OH, 하이드록실알킬, 시아노 또는 아미닐카보닐이다.

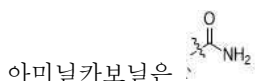
[0261] 몇몇 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, 할로, 시아노, 하이드록실알킬, 아미널알킬, 시아노알킬, 카복시알킬 또는 아미닐카보닐이다.

[0262] 상이한 구현예에서,  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$  중 적어도 하나는  $C_1$ - $C_6$  시아노알킬, 예를 들어 시아노메틸이다.

[0263] 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  중 적어도 하나의 존재는  $R^{4b}$ 와 결합하여 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

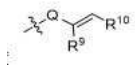
[0264] 더욱 추가의 구현예에서,  $R^{4a}$ 의 적어도 하나의 존재는  $R^{4b}$ 와 결합하여 옥소를 형성한다.

[0265] 더욱 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재는 아미닐카보닐이다. 예를 들어, 몇몇 구현예에서,



아미닐카보닐은  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재는 시아노이다. 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재는 -OH이다. 다른 구현예에서,  $R^{4a}$  또는  $R^{4b}$  중 적어도 하나의 존재는 하이드록실알킬, 예를 들어 하이드록실메틸이다.

[0266] 상기 구현예 중 더욱 추가의 어느 한 구현예에서, E는 하기의 구조를 갖는다:



[0267]

[0268] 상기 식에서

[0269] Q는 -C(=O)-, -C(=NR<sup>8'</sup>)-, -NR<sup>8</sup>C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>-이고;

[0270] R<sup>8</sup>은 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬 또는 하이드록실알킬이고;

[0271] R<sup>8'</sup>은 H, -OH, -CN 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이고;

[0272] R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 카복실,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 알콕시카보닐, 아미널알킬, 알킬아미널알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 하이드록실알킬이거나, 또는 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 결합하여

카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0273] 상기 구현예 중 더욱 다른 어느 한 구현예에서, E는 하기의 구조를 갖는다:



[0275] 상기 식에서

[0276] Q는  $-C(=O)-$ ,  $-NR^8C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-NR^8S(=O)_2-$ 이고;

[0277]  $R^8$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬 또는 하이드록실알킬이고;

[0278]  $R^{10}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 아미닐알킬, 알킬아미닐알킬 또는 하이드록실알킬이다.

[0279] Q 모이어티는 전형적으로 E의 반응성(즉 친전자성)을 최적화하도록 선택된다. 상기 구현예 중 일부에서 Q는  $-C(=O)-$ ,  $-NR^8C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-NR^8S(=O)_2-$ 이다. 상기 구현예 중 몇몇 구현예에서, Q는  $-C(=O)-$ 이다. 다른 구현예에서, Q는  $-S(=O)_2-$ 이다. 더욱 추가의 구현예에서, Q는  $-NR^8C(=O)-$ 이다. 더욱 더 상이한 구현예에서, Q는  $-NR^8S(=O)_2-$ 이다.

[0280] 상기 구현예 중 일부 다른 구현예에서, Q는  $-C(=NR^{8'})-$ 이고, 여기에서  $R^{8'}$ 은 H,  $-OH$ ,  $-CN$  또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서,  $R^{8'}$ 은 H이다. 다른 구현예에서,  $R^{8'}$ 은  $-CN$ 이다. 다른 구현예에서,  $R^{8'}$ 은  $-OH$ 이다.

[0281] 상기 구현예 중 일부에서,  $R^8$ 은 H이다. 이들 구현예 중 다른 구현예에서,  $R^8$ 은 하이드록실알킬이고, 일부 구현예에서 하이드록실알킬은 2-하이드록실알킬이다.

[0282] 상기 구현예 중 어느 하나 중 일부 구현예에서,  $R^9$  또는  $R^{10}$  중 적어도 하나는 H이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H이다.

[0283] 상기 구현예 중 다른 구현예에서,  $R^{10}$ 은 알킬아미닐알킬이다. 이들 구현예 중 일부에서,  $R^{10}$ 은 하기의 구조를 갖는다:

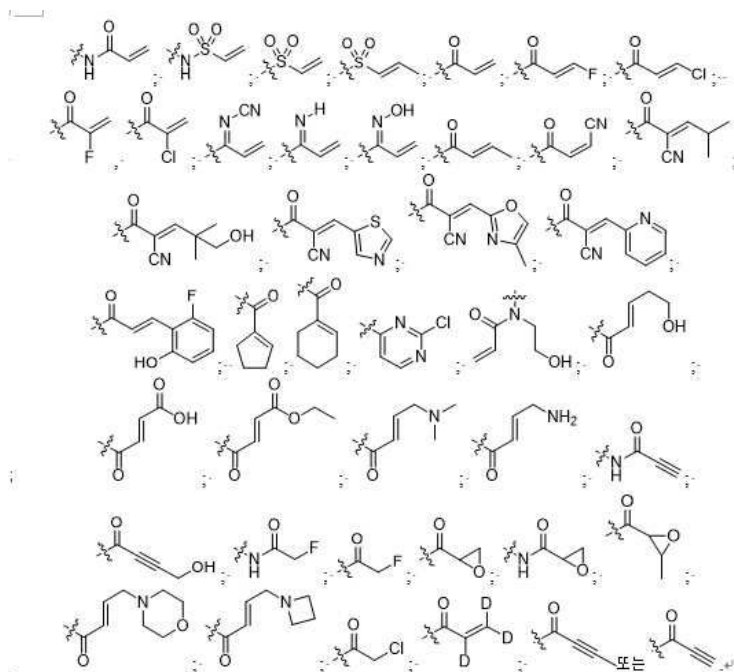


[0285] 다른 구현예에서,  $R^{10}$ 은 하이드록실알킬, 예를 들어 2-하이드록실알킬이다.

[0286] 상기 구현예의 일부 다른 상이한 구현예에서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 결합하여 카보사이클릭 고리를 형성한다. 예를 들어, 이들 구현예 중 일부에서, 카보사이클릭 고리는 사이클로펜텐, 사이클로헥센 또는 페닐 고리이다. 다른 구현예에서, 카보사이클릭 고리는 사이클로펜텐 또는 사이클로헥센 고리이다. 다른 구현예에서, 카보사이클릭 고리는 페닐 고리, 예를 들어 하기 화학식을 갖는 페닐 고리이다:



[0288] 상기 구현예 중 어느 하나의 일부 구현예에서, E는 G12C 돌연변이를 포함하는 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질과 결합할 수 있는 친전자체이다. 일부 구현예에서, 친전자체 E는 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질과 비가역적인 공유 결합을 형성할 수 있다. 일부의 경우에, 친전자체 E는 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질의 12번 위치의 시스테인 잔기와 결합할 수 있다. 상기 중 어느 하나의 다양한 구현예에서, E는 하기의 구조 중 하나를 갖는다:

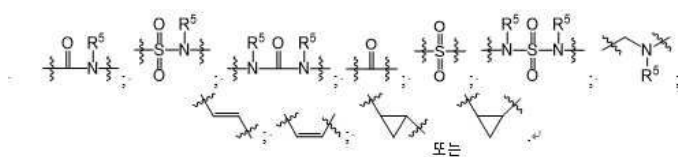


[0290] 일부 구현예에서 E는 이다. 일부 구현예에서 E는 이다. 일부 구현예에서 E는 이다. 일부 구현예에서 E는 이다.

[0291] 상기 구현예 중 어느 하나에서,  $L^1$ 은 결합이다. 다른 구현예에서,  $L^1$ 은  $-NR^5-$ 이다.

[0292]  $L^2$ 는 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질과 결합을 형성하도록 E기에 적합한 이격 및/또는 배향을 제공하도록 선택될 수 있다. 상기 구현예 중 일부에서,  $L^2$ 는 결합이다. 상기 구현예의 다른 구현예에서,  $L^2$ 는 알킬렌이다.

[0293] 상기 구현예 중 어느 한 구현예에서,  $L^3$ 은  $-O-$ 이다. 일부 구현예에서,  $L^3$ 은 결합이다. 다른 구현예에서,  $L^3$ 은  $-NR^5-$ , 예를 들어  $-NH-$  또는  $-NCH_3-$ 이다. 일부 구현예에서,  $L^3$ 은 하기의 구조 중 하나를 갖는다:

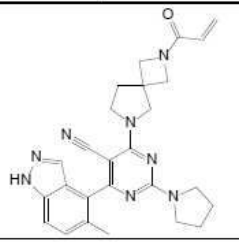
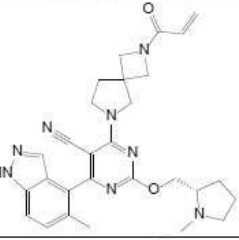
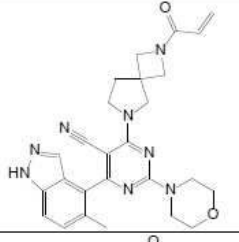
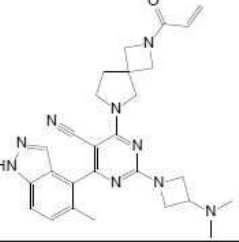


[0295] 화합물의 일부 구현예는 하나 초과와 입체이성질체를 포함한다. 다른 구현예는 단일 입체이성질체에 관한 것이다. 일부 구현예에서 화합물은 라세믹(예를 들어 회전장애이성질체의 혼합물)인 반면, 다른 구현예에서 화합물은 실질적으로 단일 이성질체, 예를 들어 실질적으로 정제된 회전장애이성질체이다. 일부 구현예에서, 화합물은 실질적으로 정제된 S-회전장애이성질체이다. 일부 상이한 구현예에서, 화합물은 실질적으로 정제된 R-회전장애이성질체이다.

[0296] 다양한 상이한 구현예에서, 화합물은 하기 표 1에 제시된 구조 중 하나를 갖는다. 표 1의 예시적인 화합물은 표 1의 방법 또는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조되고 질량 분광분석 및/또는  $^1H$  NMR에 의해 분석되었다.

[표 1]

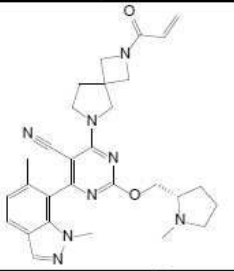
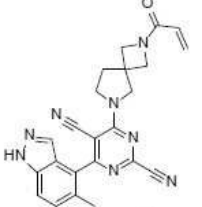
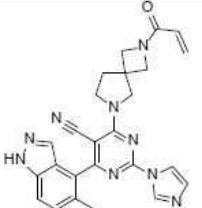
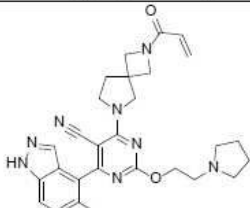
[0298] 화학식 I의 전형적인 화합물

| 번호  | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                   | [M+H] <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-1 |   | 1-(6-(5-에티닐-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온     | 469.5              |
| I-2 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 513.7              |
| I-3 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                   | 485.4              |
| I-4 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴    | 498.5              |

[0299]

| 번호  | 구조 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-5 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴        | 501.5              |
| I-6 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 513.4              |
| I-7 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴    |                    |
| I-8 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리미딘-5-카보니트릴        | 521.4              |

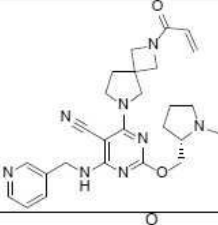
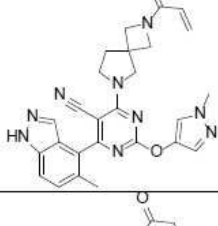
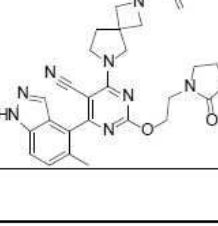
[0300]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                              | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-9  |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(((5S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-10 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2,5-디카보니트릴                            | 425.4              |
| I-11 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(1H-이미다졸-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴               | 466.4              |
| I-12 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-5-카보니트릴           | 514.0              |

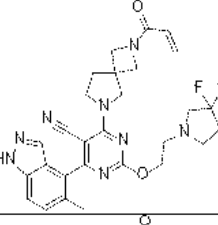
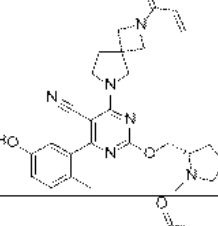
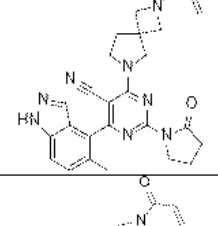
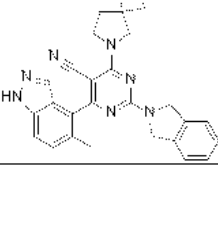
[0301]

| 번호   | 구조 | 명칭                                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-13 |    | 4-(2-옥소헥소알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-2-((5-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닉트릴  | 482.5              |
| I-14 |    | 4-(2-옥소헥소알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((2-((피리미딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닉트릴    | 523.0              |
| I-15 |    | 4-(2-옥소헥소알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닉트릴         | 507.4              |
| I-16 |    | (5)-4-(2-옥소헥소알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-5-카보닉트릴 | 527.4              |

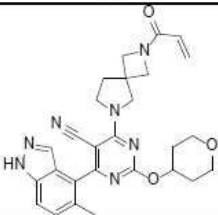
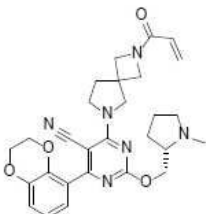
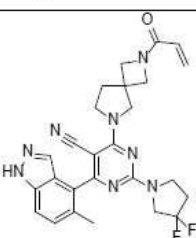
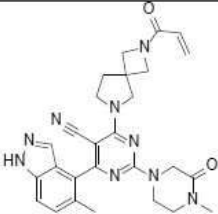
[0302]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-17 |   | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]다옥솔-4-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 | 539.6              |
| I-18 |   | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일메틸)아미노피리미딘-5-카보닐트릴               | 489.5              |
| I-19 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴             | 496.4              |
| I-20 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((2-옥소피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-5-카보닐트릴                | 527.7              |

[0303]

| 번호   | 구조                                                                                  | 명칭                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-21 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(2-(3,3-디플루오로벤질-1-일)에톡시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보닐트릴   | 549.3              |
| I-22 |  | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-하이드록시-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-2-일)아미노피리미딘-5-카보닐트릴 | 489.5              |
| I-23 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((2-옥소피롤리딘-1-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴        | 483.4              |
| I-24 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(이소부틸-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-yl)카보닐트릴                   | 517.4              |

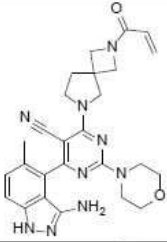
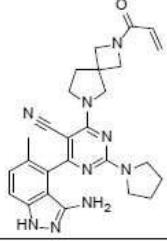
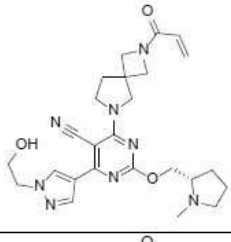
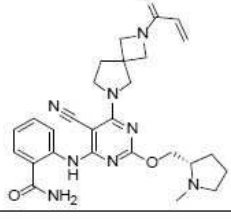
[0304]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-25 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)피리미딘-5-카보니트릴            | 500.5              |
| I-26 |   | (5)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다옥신-5-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 517.4              |
| I-27 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴                | 505.5              |
| I-28 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-5-카보니트릴                | 512.5              |

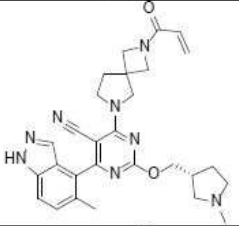
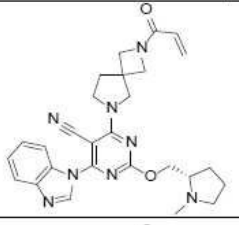
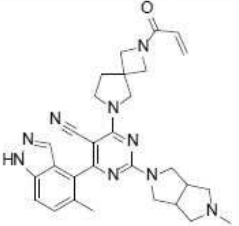
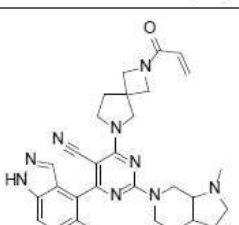
[0305]

| 번호   | 구조 | 명칭                                                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-29 |    | 4-(2-(4-옥소헥하이드로피리미딘-5-일)-2-옥소에틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-벤조[d]아미다졸-4-일)-2-((5-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴            | 513.5              |
| I-30 |    | 4-(2-(4-옥소헥하이드로피리미딘-5-일)-2-옥소에틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-벤조[d]아미다졸-4-일)-2-((4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카보니트릴)               | 498.5              |
| I-31 |    | (5)-4-(2-(4-옥소헥하이드로피리미딘-5-일)-2-옥소에틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1H-아미다졸-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                  | 449.5              |
| I-32 |    | 4-(2-(4-옥소헥하이드로피리미딘-5-일)-2-옥소에틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-벤조[d]아미다졸-4-일)-2-((8-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)피리미딘-5-카보니트릴) | 552.5              |

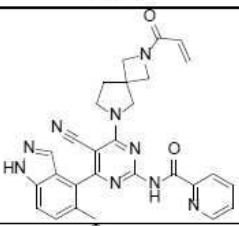
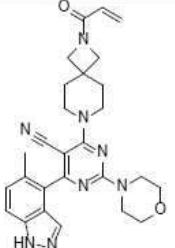
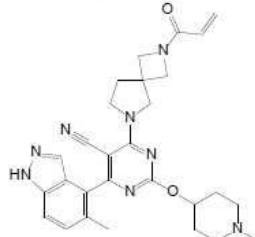
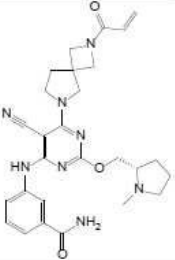
[0306]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-33 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                               | 500.3              |
| I-34 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴                          | 484.7              |
| I-35 |   | ( <i>S</i> )-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1-(2-하이드록시에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 493.5              |
| I-36 |  | ( <i>S</i> )-2-((6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드                       | 517.4              |

[0307]

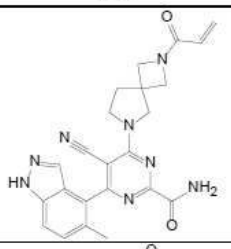
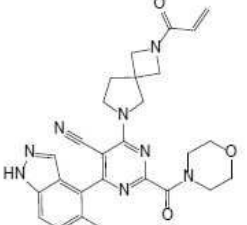
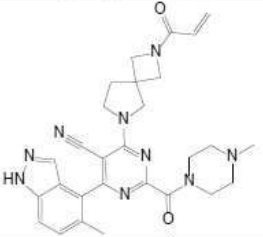
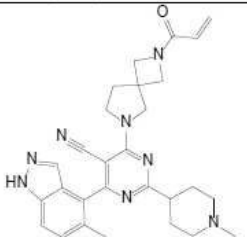
| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-37 |   | 4-(2-아크틸로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-((( <i>R</i> )-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                    | 513.9              |
| I-38 |   | ( <i>S</i> )-4-(2-아크틸로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                   | 499.5              |
| I-39 |   | 4-(2-아크틸로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-(5-메틸헥사하이드로피롤로[3,4- <i>c</i> ]피롤-2(1 <i>H</i> )-일)피리미딘-5-카보니트릴  | 524.5              |
| I-40 |  | 4-(2-아크틸로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-4-일)-2-(1-메틸옥타하이드로-6 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>c</i> ]피리딘-6-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 538.5              |

[0308]

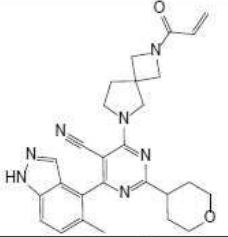
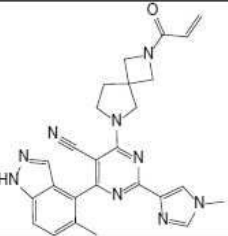
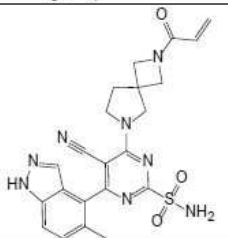
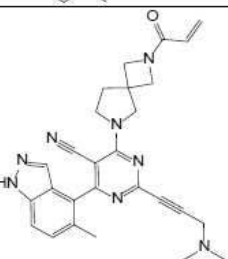
| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                      | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-41 |   | N-(4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-일)벤즈아미드            | 520.3              |
| I-42 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.5]난-7-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보닐트릴                | 499.4              |
| I-43 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)피리미딘-5-카보닐트릴  | 513.4              |
| I-44 |  | (S)-3-((6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드 | 517.4              |

[0309]

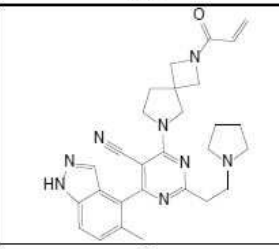
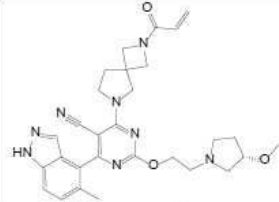
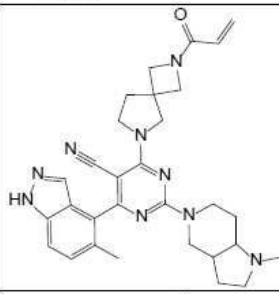
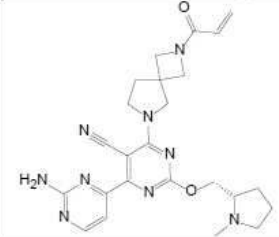


| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                   | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-49 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-카복사미드              |                    |
| I-50 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(모르폴린-4-카보닐)피리미딘-5-카보니트릴     |                    |
| I-51 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-52 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)피리미딘-5-카보니트릴   |                    |

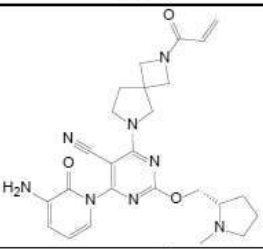
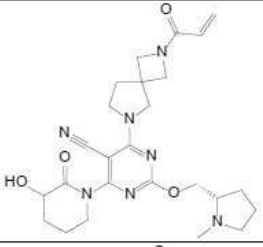
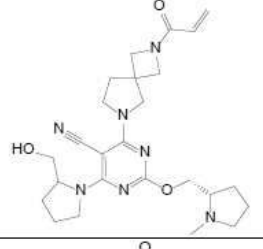
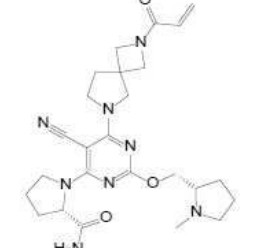
[0311]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                      | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-53 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-54 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴  |                    |
| I-55 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-설폰아미드                 |                    |
| I-56 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((디메틸아미노)에틸)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴        |                    |

[0312]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-57 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피리미딘-5-카보니트릴                  |                    |
| I-58 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)에톡시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴        |                    |
| I-59 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(1-메틸옥타하이드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-60 |  | (S)-6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2'-아미노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-[4,4'-비피리미딘]-5-카보니트릴               |                    |

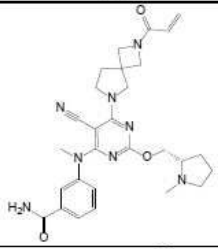
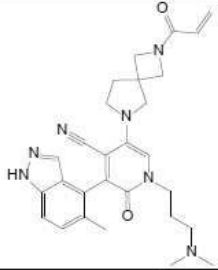
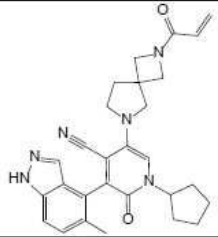
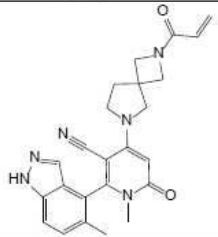
[0313]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-61 |   | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 |                    |
| I-62 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시-2-옥소피페리딘-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴  |                    |
| I-63 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴   |                    |
| I-64 |  | (S)-1-(6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)피롤리딘-2-카복사미드     |                    |

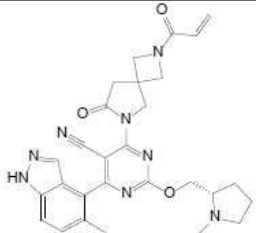
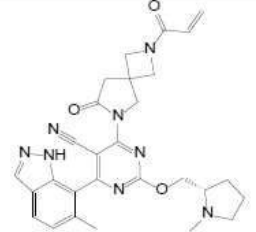
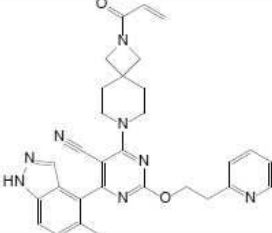
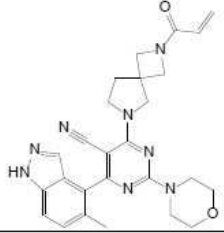
[0314]

| 번호   | 구조 | 명칭                                                                                            | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-65 |    | (R)-1-(6-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)피롤리딘-2-카복스아미드 |                    |
| I-66 |    | (S)-2-((6-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)옥시)벤즈아미드        |                    |
| I-67 |    | (S)-2-((6-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)벤즈아미드   |                    |
| I-68 |    | (S)-3-((6-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)옥시)벤즈아미드        |                    |

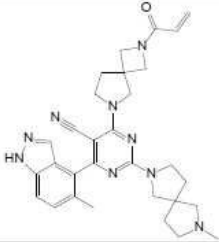
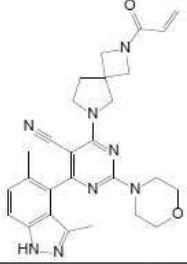
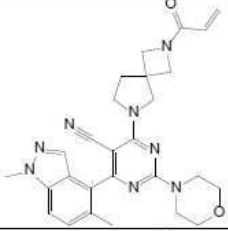
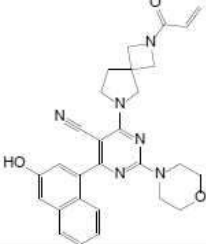
[0315]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-69 |   | (S)-3-((6-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리딘-4-일)(메틸)아미노)벤즈아미드        |                    |
| I-70 |   | 5-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다하이드로피리딘-4-카보니트릴 |                    |
| I-71 |   | 5-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-사이클로펜틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다하이드로피리딘-4-카보니트릴          |                    |
| I-72 |  | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-메틸-2-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-옥소-1,6-다하이드로피리딘-3-카보니트릴              |                    |

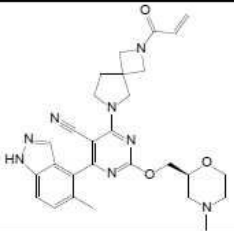
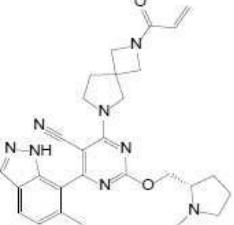
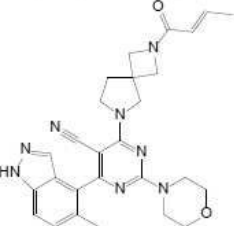
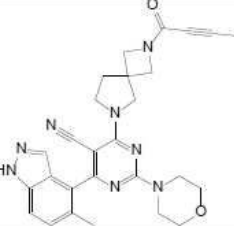
[0316]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-73 |   | 4-(2-아크릴로일-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-74 |   | 4-(2-아크릴로일-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 |                    |
| I-75 |   | 4-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리미딘-5-카보니트릴             | 535.3              |
| I-76 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                        | 485.5              |

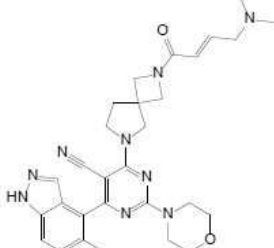
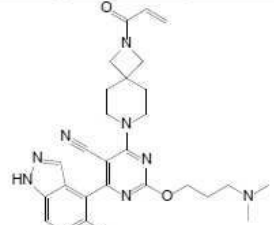
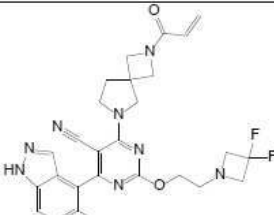
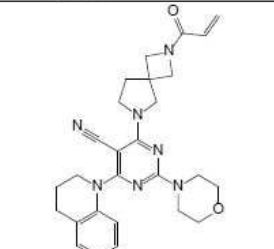
[0317]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-77 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(7-메틸-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 538.5              |
| I-78 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3,5-디메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                     | 499.5              |
| I-79 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,5-디메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                     | 499.4              |
| I-80 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                        | 497.3              |

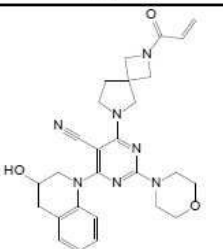
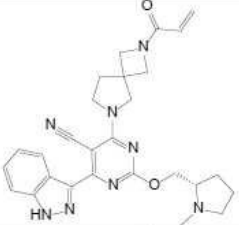
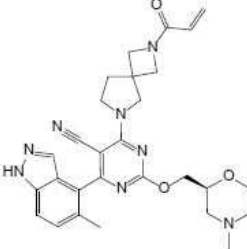
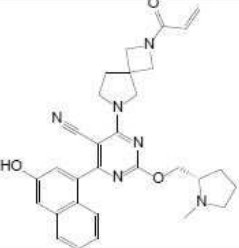
[0318]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-81 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-4-메틸모르폴린-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 | 529.4              |
| I-82 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 | 513.4              |
| I-83 |   | (E)-4-(2-(부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보닐트릴          | 499.4              |
| I-84 |  | 4-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보닐트릴              | 497.4              |

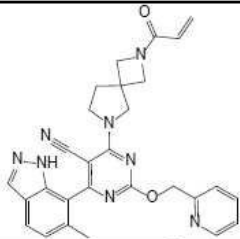
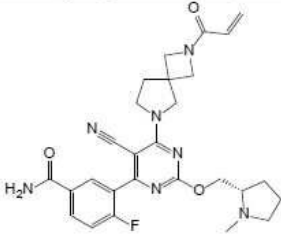
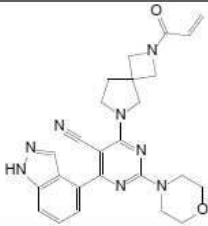
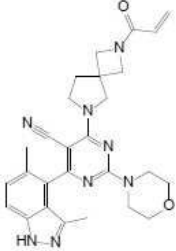
[0319]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-85 |   | (E)-4-(2-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-2-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴   | 542.4              |
| I-86 |   | 4-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴           | 515.4              |
| I-87 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 535.5              |
| I-88 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3,4-다하이드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                 | 486.2              |

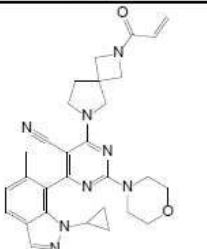
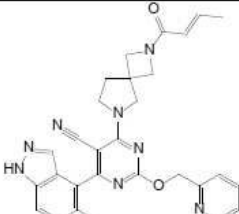
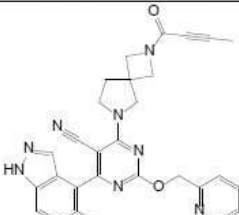
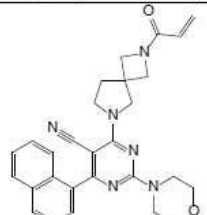
[0320]

| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-89 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시-3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴      | 502.2              |
| I-90 |   | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1H-인다졸-3-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴      | 499.6              |
| I-91 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-4-메틸모르폴린-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 529.4              |
| I-92 |  | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 525.4              |

[0321]

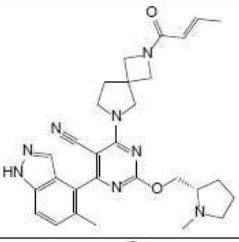
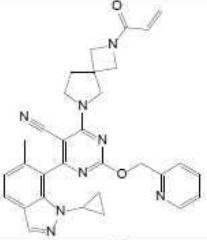
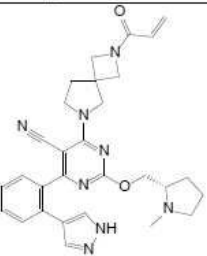
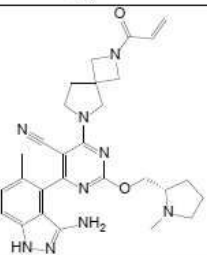
| 번호   | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                        | [M+H] <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-93 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴          | 507.4              |
| I-94 |   | (S)-3-(6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드 | 520.4              |
| I-95 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                      | 471.4              |
| I-96 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3,5-디메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴              | 499.5              |

[0322]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                        | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-97  |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1-사이클로프로필-1H-인다졸-7-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴            | 525.3              |
| I-98  |   | (E)-4-(2-(부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 521.5              |
| I-99  |   | 4-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴     | 519.5              |
| I-100 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-모르폴리노-6-(나프탈렌-1-일)피리미딘-5-카보니트릴                        | 481.3              |

[0323]

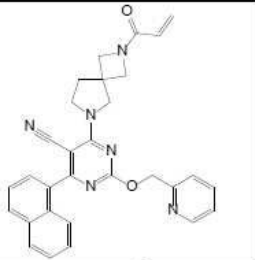
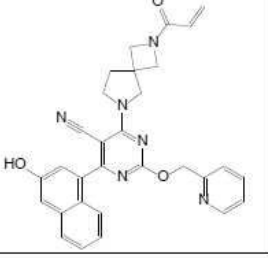
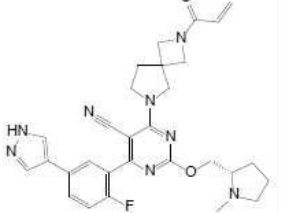
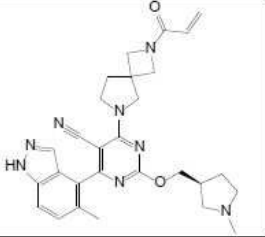


| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                   | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-105 |   | 4-(2-((E)-부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 527.5              |
| I-106 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1-사이클로프로필-6-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴           | 547.4              |
| I-107 |   | (S)-4-(2-(1H-피라졸-4-일)페닐)-6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴        | 525.5              |
| I-108 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴    | 528.4              |

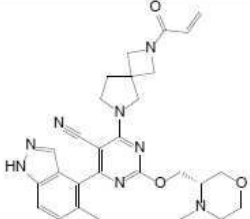
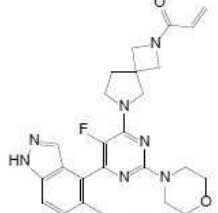
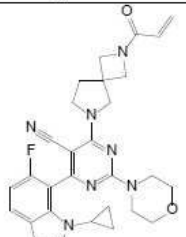
[0325]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-109 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-페닐모르폴리노)피리미딘-5-카보니트릴                  | 561.2              |
| I-110 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴         | 526.3              |
| I-111 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)피리미딘-5-카보니트릴          | 512.6              |
| I-112 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 538.5              |

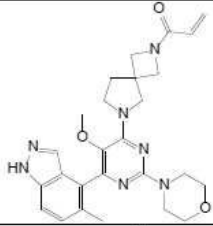
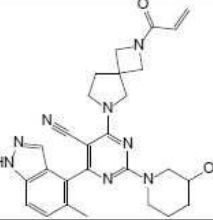
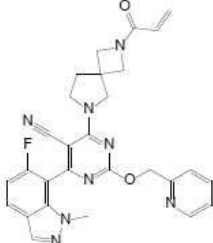
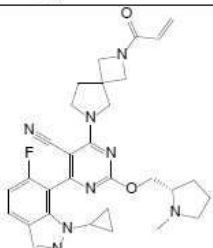
[0326]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                  | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-113 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(나프탈렌-1-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                           | 503.4              |
| I-114 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                    | 519.4              |
| I-115 |   | (S)-4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페닐)-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 543.4              |
| I-116 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴         | 513.5              |

[0327]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-117 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-4-메틸모르폴린-3-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 529.5              |
| I-118 |   | 1-(6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로판-2-엔-1-온         | 478.5              |
| I-119 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴            | 503.4              |
| I-120 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1-사이클로프로필-6-플루오로-1H-인다졸-7-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴       | 529.3              |

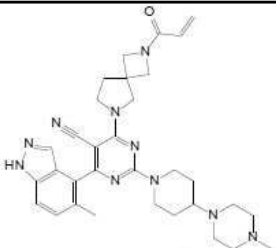
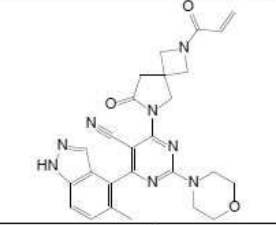
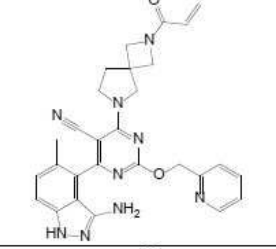
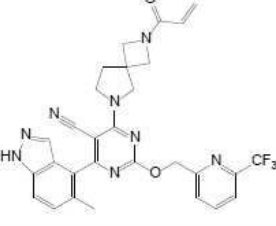
[0328]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                      | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-121 |   | 1-(6-(5-메톡시-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온                      | 490.5              |
| I-122 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3-하이드록시피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보닐트릴                   | 499.2              |
| I-123 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴                 | 525.4              |
| I-124 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1-사이클로프로필-6-플루오로-1H-인다졸-7-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 | 557.4              |

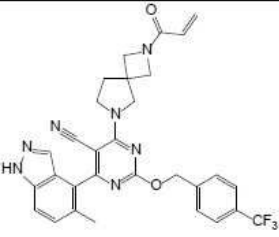
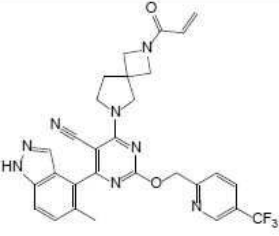
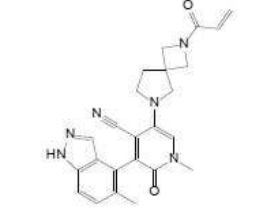
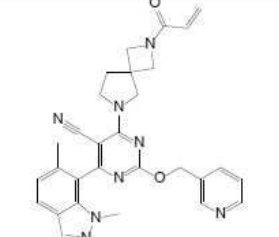
[0329]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-125 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(벤질옥시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴                 | 506.4              |
| I-126 |    | 3-((4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-N,N-디메틸프로판아미드  | 515.4              |
| I-127 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 527.5              |
| I-128 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴   | 526.5              |

[0330]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                              | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-129 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카보닐트릴 | 581.5              |
| I-130 |   | 4-(2-아크릴로일-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보닐트릴                  | 499.6              |
| I-131 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴          | 522.4              |
| I-132 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴  | 575.3              |

[0331]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-133 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)피리미딘-5-카보니트릴       | 574.2              |
| I-134 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 575.5              |
| I-135 |   | 5-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카보니트릴           | 429.4              |
| I-136 |  | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴            | 521.4              |

[0332]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-137 |    | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)아소니코티노니트릴               | 506.4              |
| I-138 |    | 2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-모르폴리노니코티노니트릴                        | 484.5              |
| I-139 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 540.5              |
| I-140 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)피리미딘-5-카보니트릴    | 574.4              |

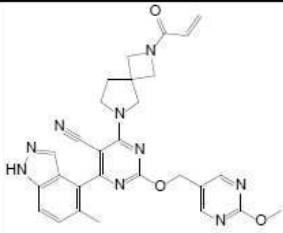
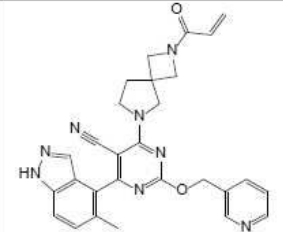
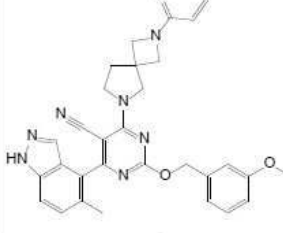
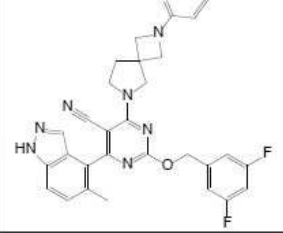
[0333]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-141 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴                           | 400.6              |
| I-142 |    | 2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                   | 485.5              |
| I-143 |    | 1-(6-(4-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 473.4              |
| I-144 |    | 1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-모르폴리노피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온                | 460.4              |

[0334]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-145 |    | 2-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴                              | 400.4              |
| I-146 |    | 1-(6-(4-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온        | 476.6              |
| I-147 |    | 2-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴       | 498.5              |
| I-148 |    | (S)-1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 488.5              |

[0335]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                       | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-149 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((2-메톡시피리미딘-5-일)메톡시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 538.4              |
| I-150 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((피리딘-3-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴       | 507.4              |
| I-151 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((3-메톡시벤질)옥시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴        | 536.4              |
| I-152 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((3,5-디플루오로벤질)옥시)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴    | 542.4              |

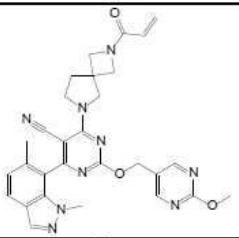
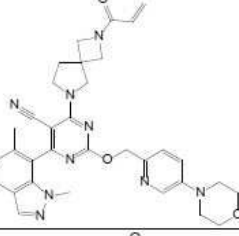
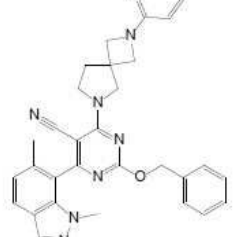
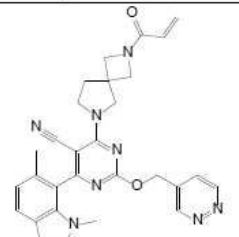
[0336]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-153 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((5-모르폴리노피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴         | 592.4              |
| I-154 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리미딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴                 | 508.4              |
| I-155 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 589.4              |
| I-156 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 589.4              |

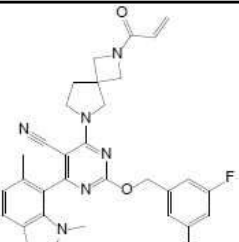
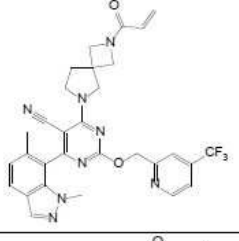
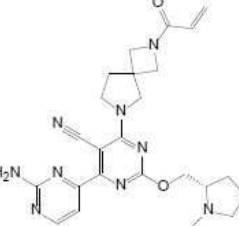
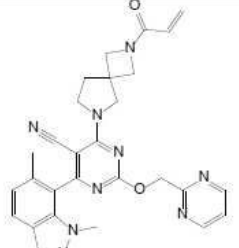
[0337]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-157 |    | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)피리미딘-5-카보니트릴       | 588.3              |
| I-158 |    | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((3-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)피리미딘-5-카보니트릴       | 588.3              |
| I-159 |    | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((3-(메톡시벤질)옥시)피리미딘-5-카보니트릴             | 550.4              |
| I-160 |    | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 595.4              |

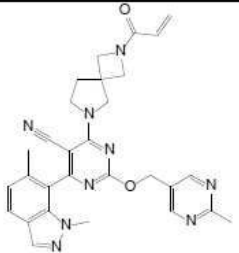
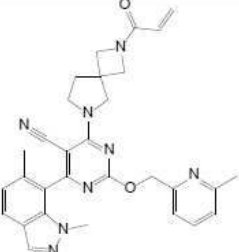
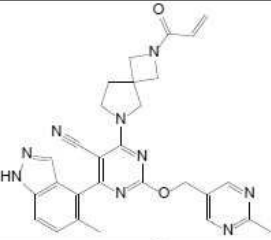
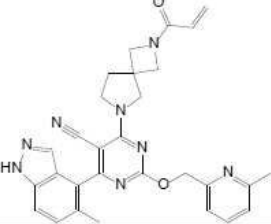
[0338]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                           | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-161 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((2-메톡시피리미딘-5-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴  | 552.3              |
| I-162 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((5-모르폴리노피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴 | 606.5              |
| I-163 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(벤질옥시)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)피리미딘-5-카보닐트릴                | 520.4              |
| I-164 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리다진-4-일메톡시)피리미딘-5-카보닐트릴         | 522.5              |

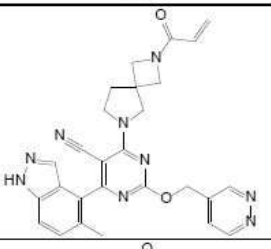
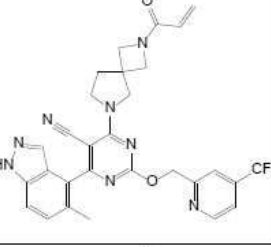
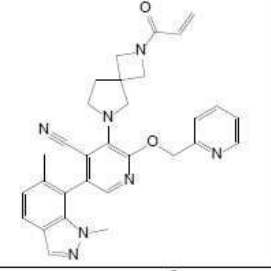
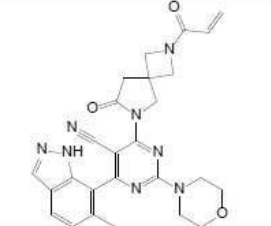
[0339]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-165 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리다진-4-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴              | 556.4              |
| I-166 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 589.3              |
| I-167 |   | (S)-6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2'-아미노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-[4,4'-비피리미딘]-5-카보니트릴           | 476.3              |
| I-168 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리미딘-2-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴              | 522.4              |

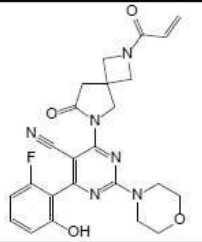
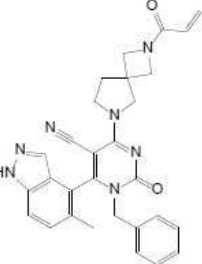
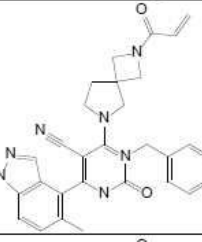
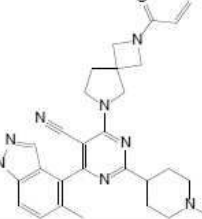
[0340]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-169 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((2-메틸피리미딘-5-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 536.4              |
| I-170 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴  | 535.4              |
| I-171 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((2-메틸피리미딘-5-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴    | 522.4              |
| I-172 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴     | 521.3              |

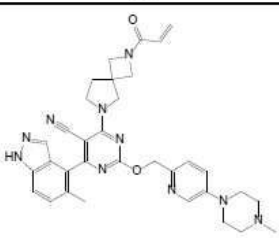
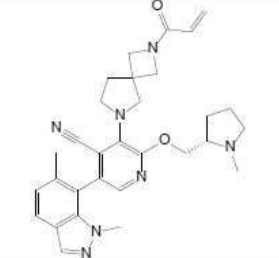
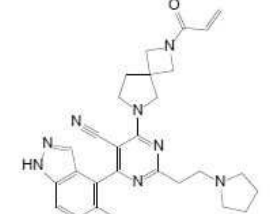
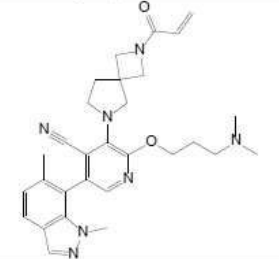
[0341]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-173 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피리다진-4-일메톡시)피리미딘-5-카보니트릴              | 508.6              |
| I-174 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 575.4              |
| I-175 |   | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(피리딘-2-일메톡시)이소니코티노니트릴               | 520.4              |
| I-176 |  | 4-(2-아크릴로일-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                 | 499.4              |

[0342]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-177 |   | 4-(2-아크릴로일-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴        | 480.3              |
| I-178 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-벤질-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다하이드로피리미딘-5-카보니트릴  | 506.2              |
| I-179 |   | 6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-벤질-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-2H-1,4,3B-피리미딘-5-카보니트릴 | 506.2              |
| I-180 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)피리미딘-5-카보니트릴     | 497.5              |

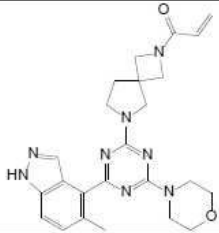
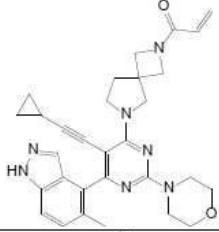
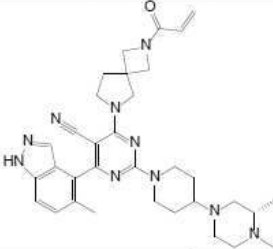
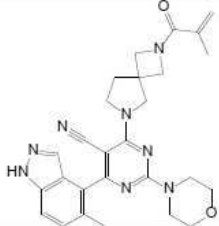
[0343]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                  | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-181 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보노이트릴 | 605.4              |
| I-182 |   | 3-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)이소니코티노니트릴         | 526.5              |
| I-183 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피리미딘-5-카보노이트릴               | 497.4              |
| I-184 |  | 3-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이소니코티노니트릴                | 514.4              |

[0344]

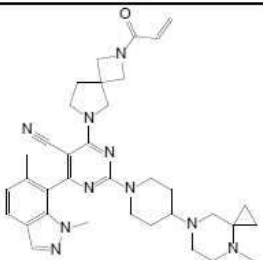
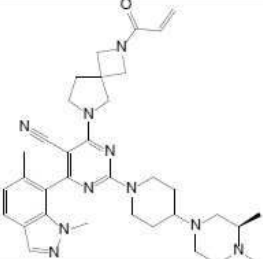
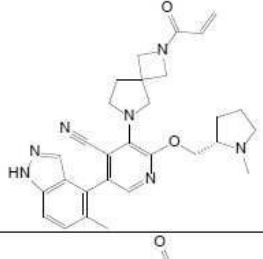
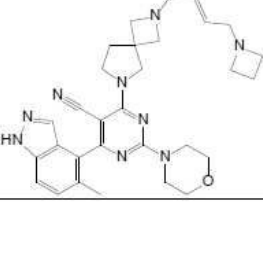
| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-185 |    | 2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)니코티노니트릴                | 512.4              |
| I-186 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 619.3              |
| I-187 |    | 2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)니코티노니트릴                   | 497.4              |
| I-188 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(4-((R)-3,4-디메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 595.4              |

[0345]

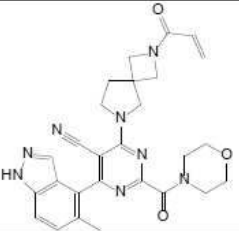
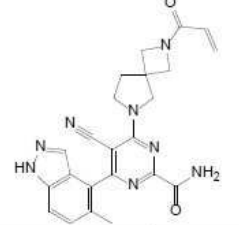
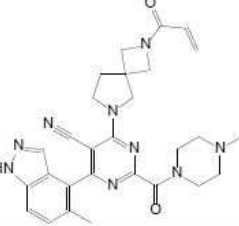
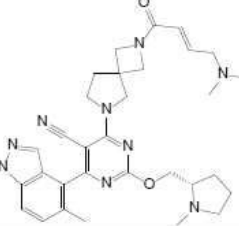
| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-189 |   | 1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온                   | 461.4              |
| I-190 |   | 1-(6-(5-(사이클로프로필에틸)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온            | 524.5              |
| I-191 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(4-((S)-3,4-디메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 595.6              |
| I-192 |  | 4-(2-메트아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                           | 499.5              |

[0346]

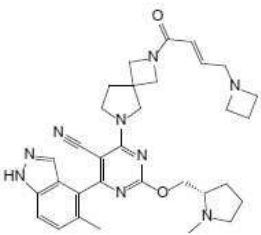
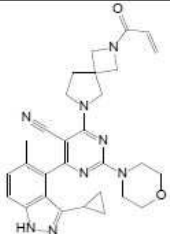
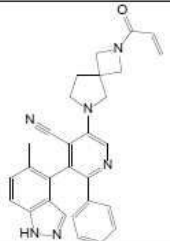
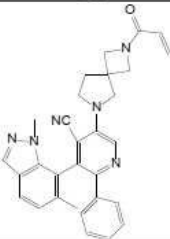


| 번호    | 구조                                                                                  | 명칭                                                                                                              | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-197 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(4-(4-메틸-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 621.4              |
| I-198 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-(4-((R)-3,4-디메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴        | 610.0              |
| I-199 |   | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)아소니코티노니트릴                        | 512.0              |
| I-200 |  | (E)-4-(2-(4-(아제티딘-1-일)부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                  | 554.0              |

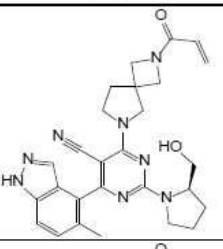
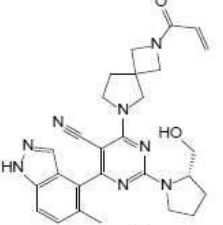
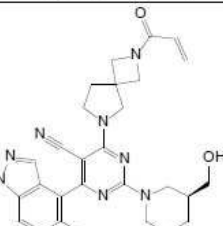
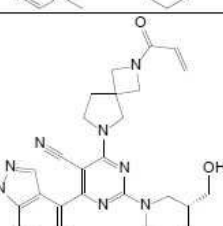
[0348]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                             | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-201 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-알)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-알)-2-(모르폴린-4-카보닐)피리미딘-5-카보니트릴                               | 513.8              |
| I-202 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-알)-5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-알)피리미딘-2-카복스아미드                                       | 443.6              |
| I-203 |   | 4-(2-아크릴로알-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-알)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-알)-2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리미딘-5-카보니트릴                           | 526.0              |
| I-204 |  | 4-(2-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노알)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-알)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-알)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-알)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 570.7              |

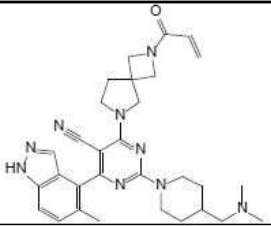
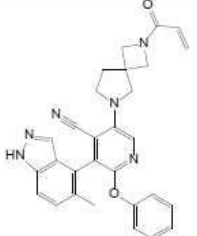
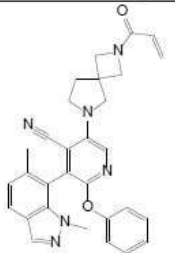
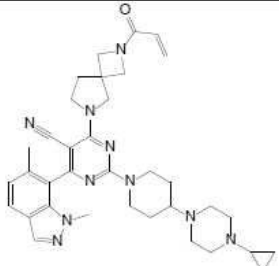
[0349]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-205 |   | 4-(2-((E)-4-(아제티딘-1-일)부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-5-카보니트릴 | 582.0              |
| I-206 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-사이클로프로필-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-5-카보니트릴                              | 525.9              |
| I-207 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-페닐이소니코티노니트릴                                              | 475.9              |
| I-208 |  | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-페닐이소니코티노니트릴                                           | 489.0              |

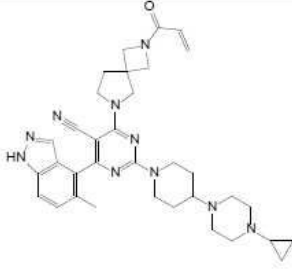
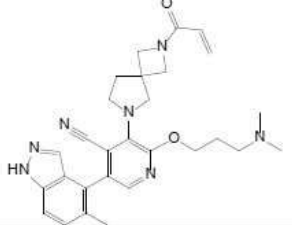
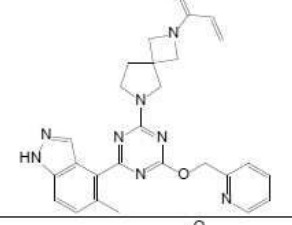
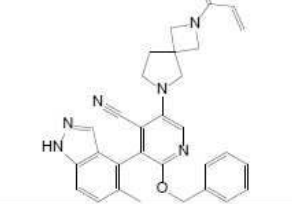
[0350]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                            | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-209 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((R)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 499.2              |
| I-210 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 499.2              |
| I-211 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 513.2              |
| I-212 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-((R)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 513.2              |

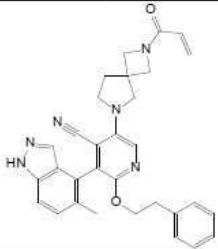
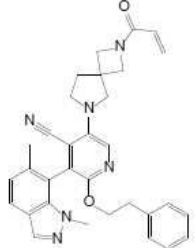
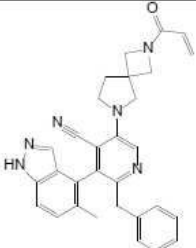
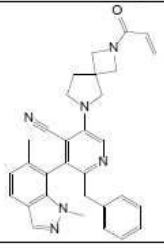
[0351]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-213 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-4-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴           | 540.2              |
| I-214 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-페녹시피리딘-5-카보니트릴                                | 491.4              |
| I-215 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-페녹시피리딘-5-카보니트릴                             | 505.4              |
| I-216 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-6-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 621.6              |

[0352]

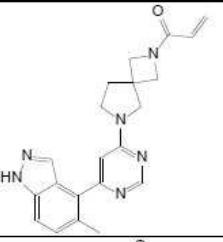
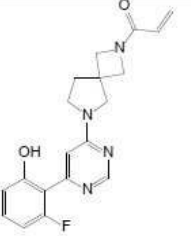
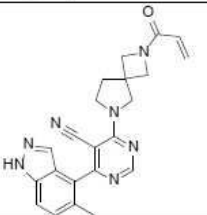
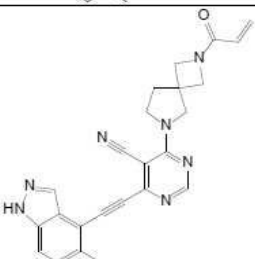
| 번호    | 구조                                                                                  | 명칭                                                                                                  | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-217 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 607.4              |
| I-218 |    | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소시코티노니트릴                   | 500.9              |
| I-219 |    | 1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-(피리딘-2-일메톡시)-1,3,5-트리아진-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로판-2-엔-1-온          | 483.4              |
| I-220 |  | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(벤질옥시)-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소시코티노니트릴                             | 505.3              |

[0353]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                       | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-221 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-펜에톡시이소니코티노트리틸    | 519.4              |
| I-222 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-3-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)-2-펜에톡시이소니코티노트리틸 | 533.4              |
| I-223 |   | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-벤질-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소니코티노트리틸      | 489.4              |
| I-224 |  | 5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-벤질-3-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)이소니코티노트리틸   | 503.5              |

[0354]



| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-229 |   | 1-(6-(6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온  | 375.4              |
| I-230 |   | 1-(6-(6-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 355.5              |
| I-231 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴     | 400.6              |
| I-232 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-((5-메틸-1H-인다졸-4-일)에틸)피리미딘-5-카보니트릴 | 423.2              |

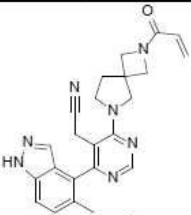
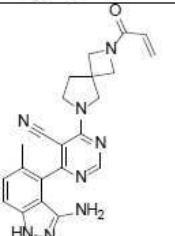
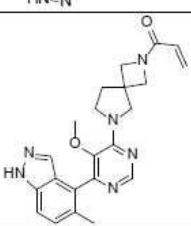
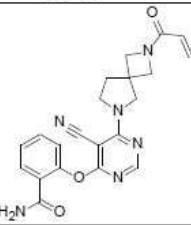
[0356]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-233 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-하이드록시나프탈렌-1-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 412.4              |
| I-234 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-5-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 400.4              |
| I-235 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-6-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 400.5              |
| I-236 |    | 4-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 414.7              |

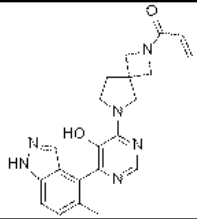
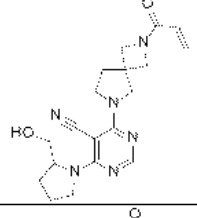
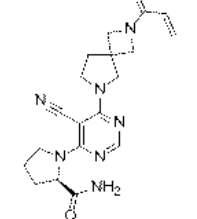
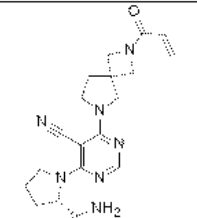
[0357]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                          | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-237 |    | 4-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-6-(6-메틸-1H-인다졸-7-일)피리미딘-5-카보니트릴           | 414.5              |
| I-238 |    | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-사이클로프로필-5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 440.5              |
| I-239 |    | 1-(6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 393.5              |
| I-240 |    | 4-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-6-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)피리미딘-5-카보니트릴          | 394.5              |

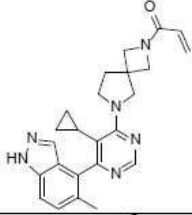
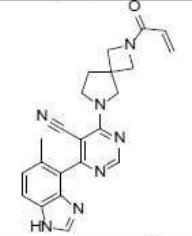
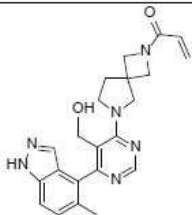
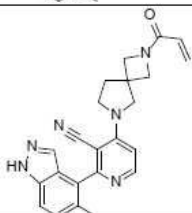
[0358]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-241 |   | 2-(4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-일)아세트 니트릴   | 414.9              |
| I-242 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(3-아미노-5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보 니트릴   | 416.5              |
| I-243 |   | 1-(6-(5-메톡시-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 405.9              |
| I-244 |  | 2-((6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노피리미딘-4-일)옥시)벤즈아미드               | 405.4              |

[0359]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                            | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-245 |   | 1-(6-(5-(하이드록시-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-일-1-온 | 391.4              |
| I-246 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카보닐리드         | 369.2              |
| I-247 |   | (R)-1-(6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노피리미딘-4-일)피롤리딘-2-카복사미드           | 382.2              |
| I-248 |  | (S)-1-(6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노피리미딘-4-일)피롤리딘-2-카복사미드           | 383.3              |

[0360]

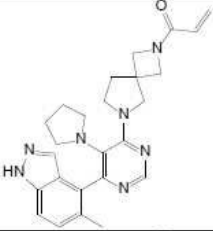
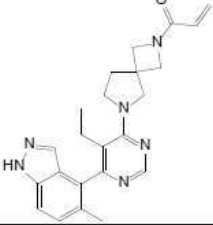
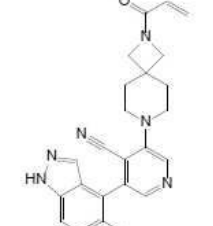
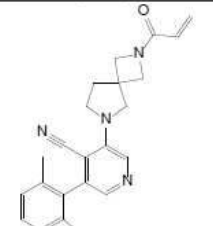
| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                               | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-249 |   | 1-(6-(5-사이클로프로필-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온   | 415.5              |
| I-250 |   | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴          |                    |
| I-251 |   | 1-(6-(5-(하이드록시메틸)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 405.3              |
| I-252 |  | 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-2-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)니코티노니트릴                     | 399.5              |

[0361]

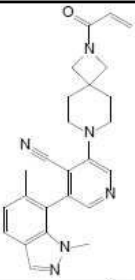
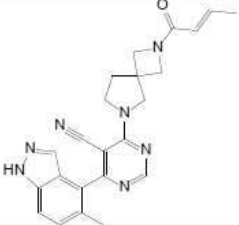
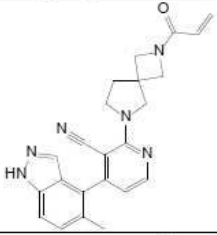
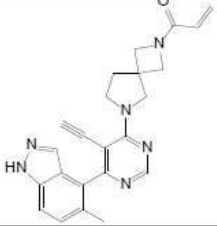


| 번호    | 구조 | 명칭                                                                                      | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-257 |    | 1-(6-(5-메틸-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온               | 389.8              |
| I-258 |    | 1-(6-(5-((디메틸아미노)메틸)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온     | 432.4              |
| I-259 |    | 1-(6-(6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 457.4              |
| I-260 |    | 1-(6-(6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온       | 443.3              |

[0363]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-261 |   | 1-(6-(6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 444.4              |
| I-262 |   | 1-(6-(5-에틸-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온         | 403.4              |
| I-263 |   | 3-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소니코티노니트릴                    | 413.4              |
| I-264 |  | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)이소니코티노니트릴                 | 413.4              |

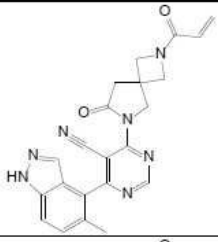
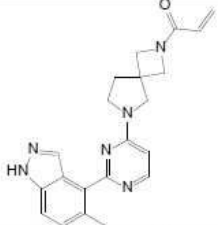
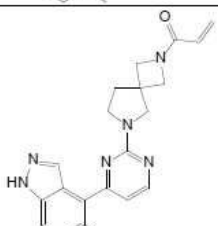
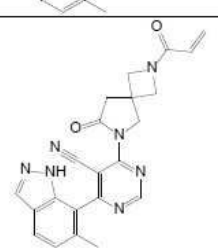
[0364]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-265 |   | 3-(2-아크릴로일-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)이소니코티노니트릴          | 427.4              |
| I-266 |   | (E)-4-(2-(부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 414.4              |
| I-267 |   | 2-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)니코티노니트릴               | 399.5              |
| I-268 |  | 1-(6-(5-에티닐-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 | 399.5              |

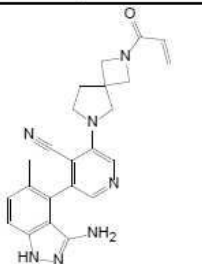
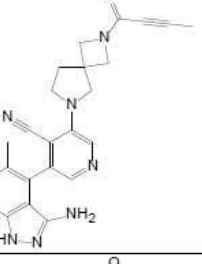
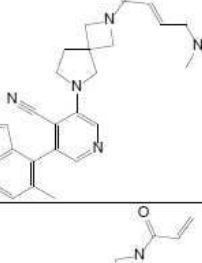
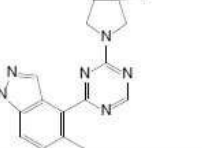
[0365]

| 번호    | 구조 | 명칭                                                                    | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|----|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-269 |    | 3-(2-(2-아크릴로일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)이소코티노니트릴    | 379.5              |
| I-270 |    | 3-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)이소코티노니트릴   | 391.6              |
| I-271 |    | 3-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(1,6-디메틸-1H-인다졸-7-일)이소코티노니트릴 | 425.4              |
| I-272 |    | 3-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소코티노니트릴    | 411.4              |

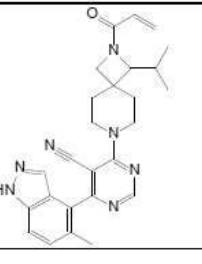
[0366]

| 번호    | 구조                                                                                 | 명칭                                                                     | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-273 |   | 4-(2-아크릴로알-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 414.4              |
| I-274 |   | 1-(6-(2-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온   | 375.8              |
| I-275 |   | 1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온   | 375.4              |
| I-276 |  | 4-(2-아크릴로알-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 414.4              |

[0367]

| 번호    | 구조                                                                                  | 명칭                                                                                | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-277 |    | 3-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(3-아미노-5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소니코티노니트릴              | 414.4              |
| I-278 |    | 3-(3-아미노-5-메틸-1H-인다졸-4-일)-5-(2-(부트-2-이노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)이소니코티노니트릴         | 426.1              |
| I-279 |   | (E)-3-(2-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)이소니코티노니트릴 | 456.5              |
| I-280 |  | 1-(6-(4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로판-2-일-1-온       | 376.5              |

[0368]

| 번호    | 구조                                                                                  | 명칭                                                                        | [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| I-281 |  | 4-(2-아크릴로일-1-이소프로필-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-5-카보니트릴 | 456.2              |

[0369]

[0370]

본 설명에서, 묘사된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 오직 상기와 같은 기여인자가 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 허용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0371]

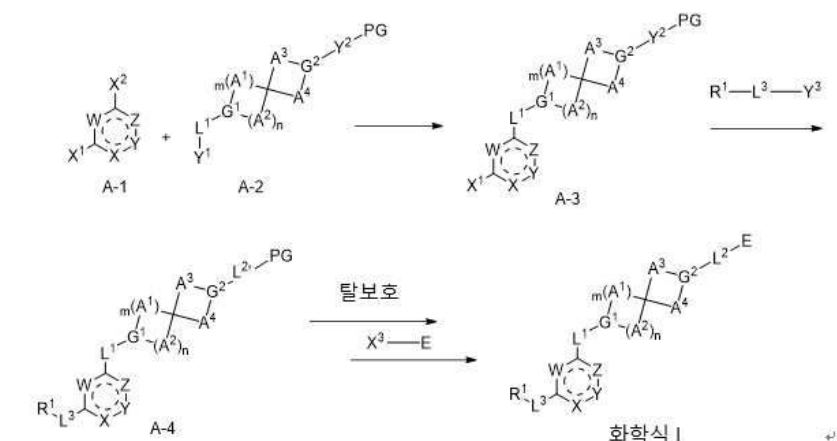
더욱 또한, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물을 당업자에게 공지된 방법에 의한 적합한 무기 또는 유기 염기 또는 산 처리에 의해 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킬 수 있다. 본 발명 화합물의 염을 표준 기법에 의해 그의 유리 염기 또는 산 형태로 전환시킬 수 있다.

[0372]

화학식 I의 화합물을 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 WO 2015/054572(전체 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다)에 개시된 바와 유사한 방법에 따라 제조할 수 있다. 일반적으로, 출발 성분을 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA 등과 같은 출처로부터 획득하거나 또는 당업자에게 공지된 출처에 따라 합성하거나(예를 들어 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)]을 참조하시오) 또는 본원에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0373] [반응식 1]

[0374] ("방법 A")



[0375]

[0376] 화학식 I 화합물의 구현예를 반응식 1("방법 A")(여기에서  $R^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $E$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$ , 및  $n$ 은 본원에 정의된 바와 같다)에 따라 제조할 수 있다.  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$  및  $Y^3$ 은 전체 반응식 및 목적하는 반응 선택성 및 위치와의 양립성에 기초하여 선택된 반응성 작용기(예를 들어,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ , 보론산/에스테르, 산 염화물 등)이다.  $PG$ 는 보호기(예를 들어  $Boc$ ,  $Fmoc$  등)를 나타내며, 그의 용도는 당해 분야에 공지되어 있다. 반응식 1에 도시된 바와 같이, 화합물 A-1을 공지된 방법에 따라 제조하거나 또는 상업적인 시약으로서 구매하고 적합한 친핵체(예를 들어 A-2, 여기에서  $Y^1$ 은 2차 아민이다)와 결합시켜 A-3을 형성시킨다. 이어서 목적하는  $-L^3-R^1$  치환체를 스즈키 커플링(예를 들어 여기에서  $Y^3$ 은 보론산 모이어티이고  $X^1$ 은  $Cl$ 이다)에 의해 부가하여 A-4를 생성시킬 수 있다. 보호기를 제거한 다음(예를 들어  $Boc$ 를  $TFA$  또는 염산으로 제거한다), 적합하게 치환된  $E$  모이어티(예를 들어 이때  $X^3-E$ 는 아크릴로일 클로라이드 또는 아크릴산 무수물이다)과 반응시켜 목적하는 화학식 I의 화합물을 생성시킨다. 한편으로, 상기 반응식을,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  및/또는  $Z$ 로 표시한 위치에 치환체를 부가하기 위해 임의의 단계에서 변형시킬 수 있다.

[0377] 또한, 당업자는 본원에 기재된 화합물의 제조 방법에서, 중간체 화합물의 작용기를 적합한 보호기에 의해 보호할 필요가 있을 수 있음을 알 것이다. 상기과 같은 작용기는 비제한적으로 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예를 들어  $t$ -부틸디메틸실릴,  $t$ -부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는  $t$ -부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기는  $-C(O)-R''$ (이때  $R''$ 는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다),  $p$ -메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기를 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 바와 같은 표준 기법에 따라 임의로 가하거나 제거한다. 보호기의 용도는 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세히 기재되어 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 보호기는 또한 중합체 수지, 예를 들어 Wang 수지, Rink 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0378] 또한, 당업자는 본 발명 화합물의 상기과 같이 보호된 유도체가 그 자체로서 약물학적 활성을 갖지 않을 수도 있지만, 상기 유도체가 포유동물에게 투여되고 그 후에 체내에서 대사되어 약물학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있음을 알 것이다. 따라서, 상기과 같은 유도체를 "전구약물"로서 기재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 구현예의 범위내에 포함된다.

[0379] 약학 조성물

[0380] 다른 구현예는 약학 조성물에 관한 것이다. 약학 조성물은 상기 화합물 중 어느 하나(또는 하나 이상) 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물을 경구 투여용으로 제형화한다. 다른 구현예에서, 약학 조성물을 주사용으로 제형화한다. 더욱 추가의 구현예에서, 약학 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 추가적인 치료제(예를 들어 항암제)를 포함한다. 상기과 같은 치료제의 비제한적인 예를 본원에서

하기에 기재한다.

- [0381] 적합한 투여 경로는 비제한적으로 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 코 및 국소 투여를 포함한다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사뿐만 아니라, 척추강내, 직접적인 뇌실내, 복강내, 림프내, 및 비내 주사를 포함한다.
- [0382] 몇몇 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 전신 방식보다는 국소적으로, 예를 들어 종종 데포 제제 (depot preparation) 또는 서방성 제형(sustained release formulation)으로 기관에 직접 화합물의 주사를 통해 투여한다. 특정한 구현예에서, 오래 작용하는 제형을 이식(예를 들어 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여한다. 더욱 또한, 다른 구현예에서, 약물을 표적화된 약물 전달 시스템에서, 예를 들어 기관-특이적인 항체로 코팅된 리포솜 중에서 전달한다. 상기와 같은 구현예에서, 리포솜은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 더욱 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 빠른 방출 제형의 형태로, 연장된 방출 제형의 형태로, 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공한다. 더욱 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 국소적으로 투여한다.
- [0383] 본 발명에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 유효하다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 일부 구현예에서 사용되는 투여량의 예는 하루에 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 하루에 5 내지 40 mg의 투여량이다. 예시적인 투여량은 하루에 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중, 및 주치의의 선호 및 경험에 따라 변할 것이다.
- [0384] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 단일 용량으로 투여한다. 전형적으로, 상기와 같은 투여는 작용제의 신속한 도입을 위해 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의할 것이다. 그러나, 적합한 대로 다른 경로가 사용된다. 단일 용량의 본 발명 화합물이 또한 급성 상태의 치료에 사용될 수 있다.
- [0385] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 수회 용량으로 투여한다. 일부 구현예에서, 투여는 대략 하루에 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회를 초과한다. 다른 구현예에서, 투여는 대략 1개월에 1회, 2주일마다 1회, 1주일에 1회, 또는 이틀마다 1회이다. 또 다른 구현예에서 본 발명의 화합물 및 또 다른 작용제를 하루에 약 1회 내지 하루에 약 6회로 함께 투여한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 작용제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 더욱 또 다른 구현예에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년을 초과하여 계속된다. 일부의 경우에, 계속 투여가 가능한 한 오래 성취되고 유지된다.
- [0386] 본 발명의 화합물의 투여는 필요한 한 오래 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일을 초과하여 투여한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만으로 투여한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을, 예를 들어 만성적인 효과의 치료를 위해서 만성적으로 지속적으로 투여한다.
- [0387] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 투여량으로 투여한다. 당해 분야에서는 화합물 약동학에 있어서 대상체간 변동성으로 인해, 최적의 치료법을 위해 투여 섭생의 개별화가 필요한 것으로 공지되어 있다. 본 발명 화합물의 투여는 본 개시내용에 비추어 통상적인 실험에 의해 밝혀질 수 있다.
- [0388] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 약학 조성물로 제형화한다. 특정한 구현예에서, 약학 조성물을, 활성 화합물의 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화한다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 변한다. 임의의 약학적으로 허용 가능한 기법, 담체 및 부형제를 본원에 기재된 약학 조성물의 제형화에 적합하게 사용한다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
- [0389] 본원은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 몇몇 구현예에서, 기재된 화합물을, 병용 요법에서와 같이 화학식 I의 화합물이 다른 활성 성분과 혼합된 약학 조성물로서 투여한다. 본원은 하기의 병용 요법 섹션 및 본 개시내용 전체를 통해 제시된 활성물질의 모든 조합을 포함한다. 특정한 구현예에서, 약학 조성물은 화학식 I의 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0390] 본원에 사용되는 바와 같은 약학 조성물은 화학식 I의 화합물과, 다른 화학적 성분, 예를 들어 담체, 안정제,

회석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 구현예에서, 약학 조성물은 화합물의 유기체에서의 투여를 촉진한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시에서 치료 유효량의 본원에 제공된 화학식 I의 화합물을 약학 조성물로, 치료하고자 하는 질병, 질환 또는 의학적 상태를 갖는 포유동물에게 투여한다. 특정한 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 몇몇 구현예에서, 치료 유효량은 질병의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 다른 인자에 따라 변한다. 본원에 기재된 화합물을 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께 사용한다.

[0391] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 화합물을 수용액으로 제형화한다. 특정한 구현예에서, 수용액은 단지 예로서, 생리학적으로 상용성인 완충제, 예를 들어 헵스 용액, 링거액, 또는 생리식염수 중에서 선택된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 화합물을 경점막 투여를 위해 제형화한다. 특정한 구현예에서, 경점막 제형은 침투하고자 하는 장벽에 적합한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물을 다른 비경구 주사를 위해 제형화하는 더욱 다른 구현예에서, 적합한 제형은 수성 또는 비-수성 용액을 포함한다. 특정한 구현예에서, 상기와 같은 용액은 생리학적으로 상용성인 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.

[0392] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 경구 투여를 위해 제형화한다. 본원에 기재된 화합물을, 활성 화합물을 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 합하여 제형화한다. 다양한 구현예에서 본원에 기재된 화합물을, 단지 예로서 정제, 분말, 환제, 당의정(dragee), 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 엘릭서(elixir), 슬러리, 현탁액 등을 포함한 경구 투여형으로 제형화한다.

[0393] 몇몇 구현예에서, 경구용 약학 제제를, 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상과 혼합하고, 생성 혼합물을 임의로 분쇄하고, 혼합물을 과립으로 가공하고, 경우에 따라 적합한 보조제를 가한 후에, 정제 또는 당의정 코어(dragee core)를 수득함으로써 수득한다. 적합한 부형제는 특히 충전제(filler), 예를 들어 락토스, 슈크로스, 만니톨, 또는 솔비톨을 포함한 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀전분, 쌀전분, 감자전분, 젤라틴, 검 트라가칸트(gum tragacanth), 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 칼슘 포스페이트이다. 특정한 구현예에서, 봉해제를 임의로 가한다. 봉해제는 단지 예로서 가교결합된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨 알기네이트를 포함한다.

[0394] 하나의 구현예에서, 투여형, 예를 들어 당의정 코어 및 정제에 하나 이상의 적합한 코팅제를 제공한다. 특정한 구현예에서, 농축된 당 용액이 투여형의 코팅에 사용된다. 당 용액은 추가적인 성분, 예를 들어 단지 예로서 아라비아검, 활석(talc), 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화 티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유한다. 염료 및/또는 안료를 또한 식별 목적으로 코팅제에 임의로 가한다. 추가로, 염료 및/또는 안료를 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 특성화하는데 임의로 사용한다.

[0395] 몇몇 구현예에서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 중 적어도 하나를 다른 경구 투여형으로 제형화한다. 경구 투여형은 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 솔비톨로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 특정한 구현예에서, 푸시-핏 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는 단지 예로서 락토스, 결합제, 예를 들어 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어 활석 또는 마그네슘 스테아레이트 및 임의로 안정제를 포함한다. 다른 구현예에서, 연질 캡슐은 적합한 액체 중에 용해되거나 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는 단지 예로서 하나 이상의 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정제를 임의로 가한다.

[0396] 다른 구현예에서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 중 적어도 하나를 구강 또는 설하 투여를 위해 제형화한다. 구강 또는 설하 투여에 적합한 제형은 단지 예로서 정제, 로젠지(lozenge), 또는 젤을 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을, 일시 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 포함하여 비경구 주사를 위해 제형화한다. 특정한 구현예에서, 주사용 제형을 단위 투여형(예를 들어 앰풀) 또는 수회-용량 용기 중에서 제공한다. 보조제를 주사 제형에 임의로 가한다. 더욱 다른 구현예에서, 약학 조성물을 유성 또는 수성 비히클(vehicle) 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화한다. 비경구 주사 제형은 제형보조제, 예를 들어 현탁제, 안정제 및/또는 분산제를 임의로 함유한다. 특정한 구현예에서, 비경구 투여용 약학 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 구현예에서, 활성 화합물(예를 들어 화학식 I의 화합물)의 현탁액을 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조한다. 본원에 기재된 약학 조성물에 사용하기에 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 단지 예로서 지방 오일, 예를 들어 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 몇몇 특정한 구현예에

서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 솔비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 적합한 안정제, 또는 매우 농축된 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유한다. 한편으로, 다른 구현예에서, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 무-발열원 수(sterile pyrogen-free water)로 환원되는 분말 형태이다.

[0397] 더욱 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 국소로 투여한다. 본원에 기재된 화합물을 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예를 들어 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트(paste), 약물처리된 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제형화한다. 상기와 같은 약학 조성물은 용해제, 안정제, 긴장성 향상제, 완충제 및 보존제를 임의로 함유한다.

[0398] 더욱 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 경피 투여를 위해 제형화한다. 특정한 구현예에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며 중합체 또는 접착제 중에 용해 및/또는 분산된 친지성 유화액 또는 완충된 수용액일 수 있다. 다양한 구현예에서, 상기와 같은 패치를 약제의 연속, 맥동성, 또는 온 디맨드(on demand) 전달을 위해 구성한다. 추가적인 구현예에서, 화학식 I 화합물의 경피 전달을 이온영동 패치 등에 의해 수행한다. 몇몇 구현예에서, 경피 패치는 화학식 I 화합물의 조절된 전달을 제공한다. 특정한 구현예에서, 흡수 속도를, 속도-조절 멤브레인을 사용하거나 또는 화합물을 중합체 기질 또는 젤내에 포집함으로써 늦춘다. 대안의 구현예에서, 흡수 향상제를 사용하여 흡수를 증가시킨다. 흡수 향상제 또는 담체는 피부 통과를 지원하는 흡수성의 약학적으로 허용 가능한 용매를 포함한다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, 경피 장치는 배면 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 수용조, 임의로, 화합물을 호스트의 피부에 연장된 기간에 걸쳐 조절 및 예정된 속도로 전달하기 위한 속도 조절 장벽, 및 상기 장치를 피부에 고정시키는 수단을 포함하는 봉대의 형태이다.

[0399] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 흡입에 의한 투여를 위해 제형화한다. 흡입에 의한 투여에 적합한 다양한 형태는 비제한적으로 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함한다. 화학식 I의 화합물 중 어느 하나의 약학 조성물을 편의상, 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화 탄소 또는 다른 적합한 기체)의 사용과 함께, 가압 팩 또는 네블라이저(nebulizer)로부터의 에어로졸 스프레이 제공 형태로 전달한다. 특정한 구현예에서, 가압 에어로졸의 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 측정된다. 몇몇 구현예에서, 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예를 들어 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하는, 예를 들어 단지 예로서 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 카트리지 및 캡슐을 제형화한다.

[0400] 더욱 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 직장 조성물(rectal composition), 예를 들어 통상적인 좌약 베이스(suppository base), 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드뿐만 아니라, 합성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 함유하는 관장제, 직장젤, 직장 폼, 직장 에어로졸, 좌약, 젤리 좌약, 또는 정제 관장제로 제형화한다. 좌약 형태의 조성물에서, 저-용융 왁스, 예를 들어 비제한적으로, 임의로 코코아 버터와 함께 지방산 글리세라이드의 혼합물이 먼저 용융된다.

[0401] 몇몇 구현예에서, 약학 조성물을, 활성 화합물의 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제형화한다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 변한다. 임의의 약학적으로 허용 가능한 기법, 담체 및 부형제를 적합한 대로 임의로 사용한다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 통상적인 방식으로, 예를 들어 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 압착 공정에 의해 제조한다.

[0402] 약학 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본원에 기재된 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 활성 성분은 무-산(free-acid) 또는 무-염기 형태, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약학 조성물은 N-산화물, 결정성 형태(또한 다형체로서 공지됨)뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 갖는 상기 화합물의 활성 대사산물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 토오토머가 본원에 제공된 화합물의 범위내에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한 용매, 예를 들어 수, 에탄올 등으로 용매화된 형태를 포함한다. 본원에 제공된 화합물의 용매화된 형태가 또한 본원에 개시되는 것으로 고려된다. 또한, 약학 조성물은 다른 의학적 또는 약학적 작용제, 담체, 보조제, 예를 들어 보존제, 안정제, 습윤 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 및/또는 다른 치료학적으로 귀중한 물질을 임의로 포함한다.

[0403] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 하나 이상의 불활성, 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 화합물을 제형화하여 고체, 반-고체 또는 액체를 형성시킴을 포함한다. 고체 조성물은 비제한적으

로 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세제 및 좌약을 포함한다. 액체 조성물은 화합물이 용해되어 있는 용액, 화합물을 포함하는 유화액, 또는 리포솜, 미셀 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반-고체 조성물은 비제한적으로 젤, 현탁액 및 크림을 포함한다. 본원에 기재된 약학 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 유화액을 포함한다. 상기 조성물은 또한 소량의 무독성의 보조 물질, 예를 들어 습윤 또는 유화제, pH 완충제 등을 임의로 함유한다.

[0404] 일부 구현예에서, 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 예시적으로, 작용제가 용액, 현탁액 또는 이 둘 모두 중에 존재하는 액체의 형태를 취한다. 전형적으로 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 경우 상기 작용제의 제1 부분은 용액 중에 존재하고 상기 작용제의 제2 부분은 액체 기질 중의 현탁액 중에 미립자 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 액체 조성물은 젤 제형을 포함한다. 다른 구현예에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0405] 몇몇 구현예에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예를 들어 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수-불용성 중합체, 예를 들어 가교결합된 카복실-함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 몇몇 약학 조성물은 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메트아크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 텍스트란 중에서 선택된 점막접착성 중합체를 포함한다.

[0406] 유용한 약학 조성물은 또한, 화학식 I 화합물의 용해를 지원하는 용해제를 임의로 포함한다. "용해제"란 용어는 일반적으로 상기 작용제의 미셀 용액 또는 진성 용액을 형성시키는 작용제를 포함한다. 몇몇 허용 가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 용해제로서 유용하며, 안과학적으로 허용 가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르가 있을 수 있다.

[0407] 더욱 또한, 유용한 약학 조성물은 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제, 예를 들어 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화 나트륨, 인산 나트륨, 붕산 나트륨, 시트르산 나트륨, 아세트산 나트륨, 락트산 나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 나트륨 비카보네이트 및 염화 암모늄과 같은 완충제를 임의로 포함한다. 상기와 같은 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위에서 유지시키는데 필요한 양으로 포함된다.

[0408] 추가로, 유용한 조성물은 또한 조성물의 오스몰농도를 허용 가능한 범위로 만들기에 필요한 양의 하나 이상의 염을 임의로 포함한다. 상기와 같은 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 셀페이트, 티오셀페이트 또는 비셀파이트 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화 나트륨, 염화 칼륨, 나트륨 티오셀페이트, 나트륨 비셀파이트 및 암모늄 셀페이트를 포함한다.

[0409] 다른 유용한 약학 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적합한 보존제는 수-함유 물질, 예를 들어 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 이산화 염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0410] 더욱 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자 오일; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0411] 더욱 다른 유용한 조성물은 필요한 경우 화학 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 적합한 산화방지제는 단지 예로서 아스코르브산 및 나트륨 메타비셀파이트를 포함한다.

[0412] 몇몇 구현예에서, 수성 현탁액 조성물은 단일-용량의 재밀폐가능하지 않은 용기에 패키징된다(packaging). 한편으로, 수회-용량의 밀폐가능한 용기가 사용되며, 이 경우에는 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다.

[0413] 대안의 구현예에서, 소수성 약학 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용한다. 리포솜 및 유화액이 본원에 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 몇몇 구현예에서, 유기 용매, 예를 들어 N-메틸피롤리돈이 또한 사용된다. 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 서방성 시스템, 예를 들어 치료제를 함유하는 고흡수성 중합체의 반투과성 기질을 사용하여 전달한다. 다양한 서방성 물질이 본원에 유용하다. 일부 구현예에서, 서방성 캡슐은 화합물을 수주일에서 100일까지 방출한다. 치료 시약의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안

정화를 위한 추가적인 전략이 사용된다.

- [0414] 몇몇 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정제를 포함한다. 상기와 같은 안정제의 예는 비제한적으로 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들어 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합을 포함한다.
- [0415] 일부 구현예에서, 본 발명의 약학 조성물 중에 제공된 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0416] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.
- [0417] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40 %, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.
- [0418] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.
- [0419] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g 이하이다.
- [0420] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g 초과이다.

- [0421] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g, 또는 1-3 g의 범위이다.
- [0422] 키트/제조 물품
- [0423] 본원에 기재된 치료학적 용도에 사용하기 위해서, 키트 및 제조 물품을 또한 제공한다. 일부 구현예에서, 상기와 같은 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지 또는 용기를 포함하며, 상기 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 별도의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로 형성된다.
- [0424] 본원에 제공된 제조 물품은 패키징 물질을 함유한다. 약학 제품의 패키징에 사용하기 위한 패키징 물질은 예를 들어 미국특허 제 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252 호에서 발견되는 것을 포함한다. 약학 패키징 물질의 예는 비제한적으로 블리스터팩(blistersack), 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 주머니, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 물질을 포함한다. 예를 들어 용기(들)는, 임의로 조성물 중의 또는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 작용제와 함께 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 용기(들)는 임의로 멸균 출입구를 갖는다(예를 들어 용기는 정맥내 용액 주머니, 또는 피하주사바늘에 의해 관통될 수 있는 마개가 있는 바이알이다). 상기와 같은 키트는 임의로 화합물을, 본원에 기재된 방법에서의 그의 용도에 관한 식별 기재 또는 표지 또는 설명서와 함께 포함한다.
- [0425] 예를 들어, 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가적인 용기를 포함하며, 각각의 용기는 본원에 기재된 화합물의 사용에 대한 상업적인 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 물질(예를 들어, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치) 중 하나 이상을 갖는다. 상기와 같은 물질의 비제한적인 예는 비제한적으로 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물 및/또는 사용 설명서를 나열하는 튜브 표지, 및 사용 설명이 있는 패키지 삽입지를 포함한다. 설명서 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다. 표지는 임의로 용기 상에 있거나 또는 용기와 연관된다. 예를 들어, 표지는 상기 표지를 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 캐릭터가 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나 식각된 경우 용기상에 있는 것이고; 용기를 또한 유지하는 수용조 또는 캐리어내에 존재할 때 상기 용기와 연관되는 것이다(예: 패키지 삽입지). 또한, 표지를 사용하여 내용물이 특정한 치료 용도에 사용됨을 가리킨다. 또한, 표지는 본원에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용 방향을 가리킨다. 몇몇 구현예에서, 약학 조성물을 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 함유하는 팩 또는 분배 장치에 제공한다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터팩을 함유한다. 또는, 팩 또는 분배 장치는 투여 설명서를 동반한다. 또는, 팩 또는 분배기는 약제의 제조, 용도 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 처방된 형태로 용기와 연관된 안내문(상기 안내문은 인간 또는 수의학적 투여를 위한 상기 약물의 형태에 대한 상기 당국에 의한 승인을 반영한다)을 동반한다. 상기와 같은 안내문은 예를 들어 처방 약물에 대해 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입지이다. 일부 구현예에서, 상용성 약학적 담체 중에서 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 제조하고, 적합한 용기에 넣고, 지시된 상태의 치료를 표지한다.
- [0426] 방법
- [0427] 본 발명의 구현예는 세포를 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물과 접촉시킴을 포함하는 RAS-매개된 세포 신호전달의 억제 방법을 제공한다. RAS-매개된 신호전달의 억제를 당해 분야에 공지된 광범위하게 다양한 방법에 의해 평가하고 입증할 수 있다. 비제한적인 예는 (a) RAS의 GTPase 활성의 감소; (b) GTP 결합 친화성의 감소 또는 GDP 결합 친화성의 증가; (c) GTP의 K 오프의 증가 또는 GDP의 K 오프의 감소; (d) RAS 경로에서 하류 신호전달 분자 수준의 감소, 예를 들어 pMEK 수준의 감소; 및/또는 (e) RAS 복합체의, 하류 신호전달 분자, 예를 들어 비제한적으로 Raf에의 결합의 감소를 나타냄을 포함한다. 키트 및 상업적으로 입수할 수 있는 분석을 상기 중 하나 이상의 측정에 사용할 수 있다.
- [0428] 구현예는 또한 질병 상태, 예를 들어 비제한적으로 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이, G12C HRAS 돌연변이 및/또는 G12C NRAS 돌연변이에 의해 나타나는 상태(예를 들어 암)를 치료하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물의 사용 방법을 제공한다.
- [0429] 일부 구현예에서, 암의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 약학 조성물 중 어느 하나를 암 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이에 의해 매개된다. 다른 구현예에서, 암은 췌장암, 결장암, MYH 연관 폴립종, 결장직장암

(colorectal cancer) 또는 폐암이다.

- [0430] 일부 구현예에서 본 발명은 질환의 치료가 필요한 대상체에서 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 방법은 상기 대상체가 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이를 갖는지의 여부 및 상기 대상체가 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀졌는지의 여부를 측정하고, 이어서 상기 대상체에게 치료 유효 용량의 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 토오토머, 용매 화물, 수화물 또는 유도체를 투여함을 포함한다.
- [0431] 개시된 화합물은 부착-독립적인 세포 성장을 강하게 억제하며 따라서 종양 전이 억제 능력을 갖는다. 상응하게, 또 다른 구현예에서 개시내용은 종양 전이의 억제 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 상기 억제가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다.
- [0432] KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이는 또한 혈액암(예를 들어 혈액, 골수 및/또는 림프절을 침범하는 암)에서 식별되었다. 상응하게, 몇몇 구현예는 개시된 화합물(예를 들어 약학 조성물의 형태)을 혈액암의 치료가 필요한 환자에게 투여함에 관한 것이다. 상기와 같은 암은 비제한적으로 백혈병 및 림프종을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물을 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 작은 림프구성 백혈병(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL) 및/또는 다른 백혈병의 치료에 사용할 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은 림프종, 예를 들어 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종의 모든 하위유형의 치료에 유용하다.
- [0433] 종양 또는 암이 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이를 포함하는지의 여부의 측정은 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 평가하거나, KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 또는 추정적인 KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이 단백질의 특징을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS, HRAS 또는 NRAS의 서열은 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어 수납번호 NP203524).
- [0434] KRAS, HRAS 또는 NRAS 뉴클레오타이드 서열 중 돌연변이의 검출 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 상기 방법은 비제한적으로 폴리머라제 쉘 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 폴리머라제 쉘 반응-단일 가닥 입체 형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 서열분석, 돌연변이 대립유전자-특이성 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접적인 서열분석, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오타이드 결합 분석, 하이브리드화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전자형 분석, 고분해능 용융 분석 및 미세배열 분석을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플을 실시간 PCR에 의해 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이에 대해 평가한다. 실시간 PCR에서, KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이에 특이적인 형광 탐침을 사용한다. 돌연변이가 존재하는 경우, 탐침이 결합하고 형광이 검출된다. 일부 구현예에서, KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 돌연변이를 KRAS, HRAS 또는 NRAS 유전자 중의 특정 영역(예를 들어 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접적인 서열분석 방법을 사용하여 식별한다. 상기 기법은 서열분석된 영역 중의 모든 가능한 돌연변이를 식별할 것이다.
- [0435] KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질 중의 돌연변이의 검출 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 상기 방법은 비제한적으로 돌연변이 단백질에 특이적인 결합체(예를 들어 항체), 단백질 전기영동 및 웨스턴 블롯팅, 및 직접적인 펩티드 서열분석을 사용하는 KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이의 검출을 포함한다.
- [0436] 종양 또는 암이 G12C KRAS, HRAS 또는 NRAS 돌연변이를 포함하는지의 여부를 측정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플을 종양 또는 암이 있는 대상체로부터 채취한다. 일부 구현예에서, 샘플을 암 또는 종양이 있는 대상체로부터 채취한다. 일부 구현예에서, 샘플은 신선한 종양/암 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플은 포르말린-고정된 파라핀-포매된 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플을 세포 용해물로 처리한다. 일부 구현예에서, 샘플을 DNA 또는 RNA로 처리한다.
- [0437] 본 발명의 구현예는 또한 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 과증식성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 암, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련된 암(예를 들어 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 부속기암(appendix cancer), 성상세포종(astrocytomas), 비정형 기형종(atypical teratoid), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 담관암(bile duct cancer), 방광암, 골암, 뇌간 신경교종(brain stem glioma), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 유암종(carcinoid tumor), 비정형 기형종, 배아 종양(embryonal tumor), 생식세포 종양(germ cell tumor), 원발성 림프종(primary lymphoma), 자궁경부암, 소아암, 척색종

(chordoma), 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 질환, 결장암, 결장직장암, 두개인두종(craniopharyngioma), 피부 T-세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma), 상피내 관상암종(extrahepatic ductal carcinoma in situ)(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막 세포종(ependymoma), 식도암, 감각신경모세포종(esthesioneuroblastoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 두개의 생식세포 종양(extracranial germ cell tumor), 생식샘외 생식세포 종양(extragenital germ cell tumor), 안암, 골 섬유성 조직구종(fibrous histiocytoma of bone), 담낭암, 위암, 위장 유암종(gastrointestinal carcinoid tumor), 위장 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor)(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양막 종양(gestational trophoblastic tumor), 털세포 백혈병(hairy cell leukemia), 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암(hypopharyngeal cancer), 안내 흑색종(intraocular melanoma), 섬세포 종양(islet cell tumor), 췌장 신경내분비 종양(pancreatic neuroendocrine tumor), 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 소엽성 상피내 암종(lobular carcinoma in situ)(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복성 원발성 전이성 편평 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary), 중선관 암종(midline tract carcinoma), 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군(multiple endocrine neoplasia syndromes), 다발성 골수종/형질세포 종양(multiple myeloma/plasma cell neoplasm), 균상 식육종(mycosis fungoides), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndromes), 골수이형성/골수증식성 신생물(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms), 다발성 골수종(multiple myeloma), 메르켈 세포암종(merkel cell carcinoma), 악성 중피종(malignant mesothelioma), 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종(malignant fibrous histiocytoma of bone and osteosarcoma), 비강 및 부비동 암(nasal cavity and paranasal sinus cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 신경모세포종(neuroblastoma), 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구강인두암(oropharyngeal cancer), 난소암, 췌장암, 유두종종(papillomatosis), 부신절종(paraganglioma), 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종(pleuropulmonary blastoma), 1차 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암(transitional cell cancer), 망막모세포종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 침샘암(salivary gland cancer), 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 이행세포암(transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter), 영양모세포 종양(trophoblastic tumor), 소아 비정상암, 요도암, 자궁육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스-유발암의 치료에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 비-암성 과증식성 질환, 예를 들어 피부의 양성 과형성(예를 들어 건선), 재협착증(restenosis), 또는 전립선(예를 들어 양성 전립선 비대(BPH))의 치료에 관한 것이다.

[0438] 몇몇 특정한 구현예에서, 본 발명은 폐암의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 상술한 화합물 중 어느 하나(또는 이를 포함하는 약학 조성물)를 상기 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 구현예에서 폐암은 비-소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평세포 폐암종 또는 대세포 폐 암종이다. 다른 구현예에서, 폐암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물로 치료될 수 있는 다른 폐암은 비제한적으로 선성 종양, 유암종 및 미분화 암종을 포함한다.

[0439] 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 토오토머, 수화물 또는 유도체로 치료될 수 있는 대상체는 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 소아 부신피질 암종, AIDS-관련된 암(예를 들어 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 부속기암, 성상 세포종, 비정형 기형종, 기저세포암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 유암종, 비정형 기형종, 배아 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 질환, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 상피내 관상암종(DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막암, 뇌실막 세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식세포 종양, 생식샘외 생식세포 종양, 안암, 골 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장 유암종, 위장 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 영양막 종양, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 소엽성 상피내 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복성 원발성 전이성 편평 경부암, 중선관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동 암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종종, 부신절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 1차 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선

종 및 흉선암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 이행세포암, 영양모세포 종양, 소아 비정상암, 요도암, 자궁육종, 질암, 외음부암, 또는 바이러스-유발암이 있는 것으로 진단된 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 대상체는 비-암성 과증식성 질환, 예를 들어 피부의 양성 과형성(예를 들어 건선), 재협착증, 또는 전립선(예를 들어 양성 전립선 비대(BPH))이 있는 것으로 진단된 대상체를 포함한다.

[0440] 본 발명의 구현예는 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질을 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 단백질 활성을 조절하는 방법을 추가로 제공한다. 조절은 단백질 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질을 유효량의 본 발명의 화합물과 용액 중에서 접촉시킴으로써 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 관심 단백질을 발현하는 세포, 조직, 기관과의 접촉에 의해 G12C 돌연변이 KRAS, HRAS 또는 NRAS 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어 비제한적으로 설치류 및 포유동물(예를 들어 인간)에 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 상기 대상체에서 단백질 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 조절 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다. 일부 구현예에서, 억제 백분율은 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%를 초과한다.

[0441] 일부 구현예에서, 본 발명은 세포를, 상기 세포에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 세포에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 조직을, 상기 조직에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 조직에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 유기체를, 상기 유기체에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 유기체에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 동물을, 상기 동물에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 동물에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 포유동물을, 상기 포유동물에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 포유동물에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 인간을, 상기 인간에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 상기 인간에서 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 KRAS, HRAS 또는 NRAS G12C 활성에 의해 매개되는 질병의 치료가 필요한 대상체에서 상기과 같은 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0442] 다른 구현예는 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 심지어 표적 효소의 중복 세트를 조절하는 것으로 공지된 작용제를 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 토오토머, 수화물 또는 유도체와 함께 사용하는 병용 요법을 제공한다. 하나의 태양에서, 상기과 같은 요법은 비제한적으로, 상승작용적 또는 부가적 치료 효과를 제공하기 위한 본 발명의 하나 이상의 화합물과 화학요법제, 치료 항제 및 방사선 치료와의 조합을 포함한다.

[0443] 다수의 화학요법은 현재 당해 분야에 공지되어 있으며 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 대사길항제, 삼입 항제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 국소이성화효소 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항-호르몬, 혈관형성 억제제 및 항-안드로겐으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0444] 비제한적인 예는 화학요법제, 세포독성제, 및 비-펩티드 소분자, 예를 들어 Gleevec®(이마티닙 메실레이트), Velcade®(보르테조미드), Casodex(비칼루타미드), Iressa®(제피티닙), 및 아드리아마이신뿐만 아니라 다수의 화학요법제이다. 화학요법제의 비제한적인 예는 알킬화제, 예를 들어 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예를 들어 부설판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예를 들어 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아미드, 트리에틸렌티오포스포아미드 및 트리메틸올로멜라민; 질소 머스터드, 예를 들어 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스타머스틴, 이포스포아미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비신, 펜에스테린, 프레드니머스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스터드; 니트로소우레아, 예를 들어 카머스틴, 클로로조토신, 포테머스틴, 로머스틴, 니머스틴, 라니머스틴; 항생제, 예를 들어 아클라시노마이신, 액티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리키아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, Casodex®, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-

5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 펄플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 유베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 대사길항물질, 예를 들어 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예를 들어 데노프테린, 메토틱렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예를 들어 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카모퓨어, 시타라빈, 디데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록슈리딘, 안드로겐, 예를 들어 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-아드레날, 예를 들어 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예를 들어 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK.RTM.; 라죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노머스틴; 미토브로니톨; 미도라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들어 페클리탁셀(TAXOL<sup>TM</sup>, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 도세탁셀(TAXOTERE<sup>TM</sup>, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한, 적합한 화학요법 세포 컨디셔너로서 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예를 들어 항-에스트로겐, 예를 들어 타목시펜(Nolvadex<sup>TM</sup>), 탈록시펜, 아로마타제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(Fareston); 및 항-안드로겐, 예를 들어 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 클로람부실; 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱렉세이트; 백금 유사체, 예를 들어 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캄토테신-11(CPT-11); 국소이성화효소 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMF0)이 포함된다. 경우에 따라, 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 통상적으로 처방되는 항암 약물, 예를 들어 Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙, 아크리딘 카복사미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카복살데히드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라세네디온, 항-CD22 면역독소, 항종양제, 종양발생억제성 약초, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다머스틴, BIBW 2992, 비리코다, 브로스타리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭스이민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 세포-주기 비특이성 항종양제, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리블린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로테신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 섭생, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로폴벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포(Pawpaw), 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스텐포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가퓨어-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트룩사시타빈, 우라머스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르와 함께 사용할 수 있다.

[0445] 구현예는 추가로 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물을, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장의 억제 또는 과증식성 질환의 치료를 위해 방사선 요법과 함께 사용하는 방법에 관한 것이다. 방사선 요법을 투여하는 기법은 당해 분야에 공지되어 있으며, 상기 기법을 본원에 기재된 병용 요법에 사용할 수 있다. 상기 병용 요법에서 본 발명 화합물의 투여는 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0446] 방사선 요법을 다수의 방법 중 하나 또는 방법들의 조합, 예를 들어 비제한적으로 외부-광선 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구 또는 일시 조직내 근접요법을 통해 투여할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 "근접요법"이란 용어는 종양 또는 다른 증식성 조직 질병 부위에 또는 상기 부위에 가깝게 신체내에 삽입된 공간적으로 한정된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는 비제한적으로 방사성 동위원소(예를 들어 At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에의 노출을 포함한다. 본 발명의 세포 컨디셔너로서 사용하기에 적합한 방사선 공급원은 고체 및 액체를 모두 포함한다. 비제한적인 예로서, 방사선 공급원은 방사성 핵종, 예를 들어 고체 공급원으로서 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급원으로서 I-125, 또는 광자, 베

타 입자, 감마선, 또는 다른 치료선을 방출하는 다른 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들어 I-125 또는 I-131의 용액으로부터 제조된 유체이거나, 또는 방사성 유체를 고체 방사성핵종, 예를 들어 Au-198, Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생성시킬 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)을 젤 또는 방사성 미소구에 포함시킬 수 있다.

[0447] 임의의 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를, 상기와 같은 세포의 사멸 및/또는 그의 성장의 억제를 목적으로 방사선에 의한 치료에 보다 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 포유동물 중의 비정상 세포를 방사선에 의한 치료에 감작시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 포유동물에게, 비정상 세포를 방사선에 의한 치료에 민감하게 하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여함을 포함한다. 상기 방법에서 화합물, 염 또는 용매화물의 양을 본원에 기재된 상기와 같은 화합물의 유효량을 확인하기 위한 수단에 따라 측정할 수 있다.

[0448] 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 일정량의, 혈관형성 방지제, 신호전달 억제제, 증식방지제, 해당 억제제, 또는 자가포식 억제제 중에서 선택된 하나 이상의 물질과 함께 사용할 수 있다.

[0449] 혈관형성 방지제, 예를 들어 MMP-2(기질-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9(기질 메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-11(사이클로옥시게나제 11) 억제제를 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용할 수 있다. 혈관형성 방지제는 예를 들어 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주마를 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 CELEBREX™(알레콕시브), 발데콕시브 및 로페콕시브를 포함한다. 유용한 기질 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172(1996년 10월 24일자로 공개됨), WO 96/27583(1996년 3월 7일자로 공개됨), 유럽특허출원 97304971.1(1997년 7월 8일자로 출원됨), 유럽특허출원 99308617.2(1999년 10월 29일자로 출원됨), WO 98/07697(1998년 2월 26일자로 공개됨), WO 98/03516(1998년 1월 29일자로 공개됨), WO 98/34918(1998년 8월 13일자로 공개됨), WO 98/34915(1998년 8월 13일자로 공개됨), WO 98/33768(1998년 8월 6일자로 공개됨), WO 98/30566(1998년 7월 16일자로 공개됨), 유럽특허공보 606,046(1994년 7월 13일자로 공개됨), 유럽특허공보 931,788(1999년 7월 28일자로 공개됨), WO 90/05719(1990년 5월 31일자로 공개됨), WO 99/52910(1999년 10월 21일자로 공개됨), WO 99/52889(1999년 10월 21일자로 공개됨), WO 99/29667(1999년 6월 17일자로 공개됨), PCT 국제출원 PCT/IB98/01113(1998년 7월 21일자로 출원됨), 유럽특허출원 99302232.1(1999년 3월 25일자로 출원됨), 영국특허출원 9912961.1(1999년 6월 3일자로 출원됨), 미국 가특허출원 60/148,464(1999년 8월 12일자로 출원됨), 미국특허 제 5,863,949 호(1999년 1월 26일자로 허여됨), 미국특허 제 5,861,510 호(1999년 1월 19일자로 허여됨), 및 유럽특허공보 780,386(1997년 6월 25일자로 공개됨)(이들 특허문헌은 모두 내용 전체가 본원에 참고로 인용됨)에 기재되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1 억제 활성이 거의 또는 전혀 없는 것들이다. 다른 기질 메탈로프로테이나제(즉 MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 것들이 보다 바람직하다. 본 발명에 유용한 MMP 억제제의 일부 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0450] 자가포식 억제제는 비제한적으로 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸(Plaquenil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복시아미드 리보사이드(AICAR), 오카다익산, 2A형 또는 1형 단백질 포스파타제를 억제하는 자가포식-억제성 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준을 상승시키는 약물, 예를 들어 아데노신, LY204002, N6-머캅토피린 리보사이드, 및 빈블라스틴을 포함한다. 또한, 비제한적으로 ATG5(자가포식에 관련됨)를 포함하는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA를 또한 사용할 수 있다.

[0451] 구현에는 또한 일정량의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 토오토머, 수화물 또는 유도체, 또는 그의 동위원소-표지된 유도체, 및 일정량의 심혈관 질병의 치료에 사용되는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 포유동물에서 심혈관 질병의 치료를 위한 방법 및 약학 조성물에 관한 것이다.

[0452] 심혈관 질병 용도에 사용하기 위한 예시적인 작용제는 혈전방지제, 예를 들어 프로스타사이클린 및 살리실레이트, 혈전용해제, 예를 들어 스트렙토키나제, 유로키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제(TPA) 및 아니소일화된 플라즈미노겐-스트렙토키나제 활성화제 복합체(APSAC), 항-혈소판제, 예를 들어 아세틸-살리실산(ASA) 및 클로피드로겔, 혈관확장제, 예를 들어 니트레이트, 칼슘 채널 차단 약물, 증식방지제, 예를 들어 콜히친 및 알킬화제, 삼입제, 성장조절 인자, 예를 들어 인터류킨, 형질전환 성장인자-베타 및 혈소판 유래된 성장인자의 동류물, 성장인자에 대한 단클론 항체, 스테로이드성 및 비스테로이드성 소염제, 및 혈관 긴장, 기능, 동맥경화증, 및 중재

후 혈관 또는 기관 손상에 대한 치유 반응을 조절할 수 있는 다른 작용제이다. 항생제가 또한 본 발명에 의해 포함되는 조합 또는 코팅에 포함될 수 있다. 더욱이, 코팅을 사용하여 혈관벽내 병소로의 치료제 전달에 영향을 미칠 수 있다. 팽창성 중합체 중 활성제의 혼입에 의해, 상기 활성제는 상기 중합체 팽창시 방출될 것이다.

[0453] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 운반체로서 또한 공지된 액체 또는 고체 차단제와 함께 제형화하거나 투여한다. 조직 차단제는 비제한적으로 폴리스카라이드, 폴리글리칸, 세프라필름, 인터시드 및 히알루론산을 포함한다.

[0454] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물과 함께 투여되는 약제는 흡입에 의해 유용하게 전달되는 임의의 적합한 약물, 예를 들어 진통제, 예를 들어 코데인, 디하이드로모르핀, 에르고타민, 펜타닐 또는 모르핀; 협심증 제제, 예를 들어 딜티아젬; 알리지방지제, 예를 들어 크로모글리케이트, 케토티펜 또는 네도크로밀; 감염방지제, 예를 들어 세팔로스포린, 페니실린, 스트렙토마이신, 설펜아미드, 테트라사이클린 또는 펜타미딘; 항히스타민제, 예를 들어 메타피릴렌; 소염제, 예를 들어 베클로메타손, 플루니솔리드, 부테소니드, 티프레단, 트리암시놀론 아세토니드 또는 플루티카손; 진해제, 예를 들어 노스카핀; 기관지확장제, 예를 들어 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 피르부테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 살부타몰, 살메테롤, 테르부탈린, 이소에타린, 톨로부테롤, 오르시프레날린 또는 (-)-4-아미노-3,5-디클로로- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-피리디닐)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올; 이노제, 예를 들어 아밀로리드; 항콜린제, 예를 들어 이프라트로피움, 아트로핀 또는 옥시트로피움; 호르몬, 예를 들어 코르티손, 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론; 잔틴, 예를 들어 아미노필린, 콜린 테오필리네이트, 리신 테오필리네이트 또는 테오필린; 및 치료학적 단백질 및 펩티드, 예를 들어 인슐린 또는 글루카곤을 포함한다. 적합한 경우, 상기 약제가 그의 활성 및/또는 안정성의 최적화를 위해 염의 형태로(예를 들어 알칼리 금속 또는 아민 염으로서 또는 산부가염으로서) 또는 에스테르(예를 들어 저급 알킬 에스테르)로서 또는 용매화물(예를 들어 수화물)로서 사용됨은 당업자에게 명백할 것이다.

[0455] 병용 요법에 유용한 다른 예시적인 치료제는 비제한적으로 상술한 바와 같은 작용제, 방사선 요법, 호르몬 길항물질, 호르몬 및 그의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로세스틴, 안드로겐, 부신피질자극호르몬; 부신피질 스테로이드 및 그의 합성 유사체; 부신피질 호르몬, 합성 및 작용 억제제, 인슐린, 경구 혈당강화제, 및 내분비 체계의 약물학, 석회화 및 골 턴오버에 영향을 미치는 작용제: 칼슘, 포스페이트, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예를 들어 수용성 비타민, 비타민 B 복합체, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K 및 E, 성장인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린 수용체 작용물질 및 길항물질; 콜린에스테라제 방지제; 신경근접합부 및/또는 자율신경절에서 작용하는 작용제; 카테콜아민, 교감신경흥분약물, 및 아드레날린 수용체 작용물질 또는 길항물질; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 작용물질 및 길항물질을 포함한다.

[0456] 치료제는 또한 통증 및 염증 작용제, 예를 들어 히스타민 및 히스타민 길항물질, 브래디키닌 및 브래디키닌 길항물질, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해 산물의 생물형질전환에 의해 생성되는 지질 물질, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트리엔, 아스피린, 비스테로이드성 소염제, 진통제-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 억제하는 작용제, 유도성 사이클로옥시게나제의 선택성 억제제, 유도성 사이클로옥시게나제-2의 선택성 억제제, 오타코이드, 주변분비 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 체액 및 세포 면역 반응에 관련된 상호작용을 매개하는 사이토카인, 지질-유래된 오타코이드, 에이코사노이드,  $\beta$ -아드레날린 작용물질, 이프라트로피움, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드 수용체 작용물질, 칼슘 채널 차단제, 막 안정제 및 류코트리엔 억제제를 포함할 수 있다.

[0457] 본원에서 고려되는 추가적인 치료제는 이노제, 바소프레신, 신장의 수 보전에 영향을 미치는 작용제, 레닌, 안지오텐신, 심근 허혈의 치료에 유용한 작용제, 고혈압치료제, 안지오텐신 전환 효소 억제제,  $\beta$ -아드레날린 수용체 길항물질, 고콜레스테롤혈증의 치료제, 및 이상지질혈증의 치료제를 포함한다.

[0458] 고려되는 다른 치료제는 위 산도 조절에 사용되는 약물, 소화성 궤양의 치료제, 위식도 역류성 질환 치료제, 위장운동촉진제, 구토방지제, 과민성 장 증후군에 사용되는 작용제, 설사에 사용되는 작용제, 변비에 사용되는 작용제, 염증성 장 질환에 사용되는 작용제, 담즙 질병에 사용되는 작용제, 췌장 질병에 사용되는 작용제를 포함한다. 원생동물 감염 치료에 사용되는 치료제, 말라리아, 아메바증, 지아르디아증, 트리코모나스증, 트리파노소마증, 및/또는 리슈마니아증의 치료에 사용되는 약물, 및/또는 기생충증의 화학요법에 사용되는 약물. 다른 치료제는 항균제, 설펜아미드, 트리메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 및 요로감염 치료제, 페니실린, 세팔로스포린, 및 다른  $\beta$ -락탐 항생제, 아미노글리코사이드를 포함하는 작용제, 단백질 합성 억제제, 결핵, 마이코박테리움

아비움 복합 질병 및 한센병의 화학요법에 사용되는 약물, 항진균제, 비-레트로바이러스제 및 항레트로바이러스제를 포함한 항바이러스제를 포함한다.

- [0459] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 치료학적 항체의 예는 비제한적으로 항-수용체 티로신 키나제 항체(세톡시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙), 항 CD20 항체(리툰시맙, 토시투모맙), 및 다른 항체, 예를 들어 알렘투주맙, 베마시주맙 및 켄투주맙을 포함한다.
- [0460] 더욱이, 면역조절에 사용되는 치료제, 예를 들어 면역조절제, 면역억제제, 면역허용원, 및 면역자극제가 본원의 방법에 의해 고려된다. 또한, 혈액 및 혈액-형성 기관상에 작용하는 치료제, 조혈제, 성장인자, 무기질 및 비타민, 항응고제, 혈전용해제, 및 항혈소판 약물.
- [0461] 신장 암종의 치료를 위해서, 본 발명의 화합물을 소라페닙 및/또는 아바스틴과 병용할 수 있다. 자궁내막 질환의 치료를 위해서, 본 발명의 화합물을 독소루비신, 탁소테레(탁솔), 및/또는 시스플라틴(카보플라틴)과 병용할 수 있다. 난소암의 치료를 위해서, 본 발명의 화합물을 시스플라틴(카보플라틴), 탁소테레, 독소루비신, 토포테칸 및/또는 타목시펜과 병용할 수 있다. 유방암의 치료를 위해서, 본 발명의 화합물을 탁소테레(탁솔), 켄시타빈(카페시타빈), 타목시펜, 레트로졸, 타세바, 라파티닙, PD0325901, 아바스틴, 허셉틴, OSI-906, 및/또는 OSI-930과 병용할 수 있다. 폐암의 치료를 위해서, 본 발명의 화합물을 탁소테레(탁솔), 켄시타빈, 시스플라틴, 페메트렉시드, 타세바, PD0325901, 및/또는 아바스틴과 병용할 수 있다.
- [0462] 다른 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 화합물과의 병용 요법을 위한 방법에 유용한 작용제는 비제한적으로 예를로티닙, 아파티닙, 이레사, GDC0941, MLN1117, BYL719(알렐리십), BKM120(부파리리십), CYT387, GLPG0634, 바리시티닙, 레스타우르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 록솔리티닙, TG101348, 크리조티닙, 티반티닙, AMG337, 카보잔티닙, 포레티닙, 오나르투주맙, NVP-AEW541, 다사티닙, 포나티닙, 사라카티닙, 보스투티닙, 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, PD0325901, R05126766, 악시티닙, 베마시주맙, 보수티닙, 세톡시맙, 크리조티닙, 포스타마티닙, 제피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 이브루티닙, 닐로티닙, 파니투무맙, 파조파닙, 페가프타닙, 라니비주맙, 록솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, SU6656, 트라스투주맙, 토파시티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 이리노테칸, 탁솔, 도세탁셀, 라파마이신 또는 MLN0128을 포함한다.
- [0463] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 추가의 치료제는 문헌[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman] 또는 문헌[Physician's Desk Reference](이 둘은 모두 내용 전체가 본원에 참고로 인용된다)에서 발견된다.
- [0464] 본원에 기재된 화합물을 치료되는 상태에 따라, 본원에 개시된 작용제 또는 다른 적합한 작용제와 함께 사용할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서 본 발명의 하나 이상의 화합물을 상술한 바와 같은 다른 작용제와 공-투여할 것이다. 병용 요법에 사용시, 본원에 기재된 화합물을 제2 작용제와 동시에 또는 별도로 투여한다. 상기 병용 투여는 동일한 투여형 중의 2개의 작용제의 동시 투여, 별도 투여형 중의 동시 투여, 및 별도 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상술한 작용제 중 어느 하나를 동일한 투여형으로 함께 제형화하고 동시에 투여할 수 있다. 한편으로, 본 발명의 화합물 및 상술한 작용제 중 어느 하나를 동시에 투여할 수 있으며, 여기에서 상기 두 작용제는 모두 별도의 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 본 발명의 화합물을 투여한 바로 다음 상술한 작용제 중 어느 하나를 투여하거나, 또는 이와 역도 가능하다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 상술한 작용제 중 어느 하나를 수분(few minutes) 떨어져서, 또는 수 시간 떨어져서, 또는 수일 떨어져서 투여한다.
- [0465] 하기에 제공된 실시예 및 제제는 본 발명의 화합물 및 상기와 같은 화합물의 제조 방법을 추가로 예시한다. 본 발명의 범위가 하기의 실시예 및 제조의 범위에 의해 어떠한 식으로도 제한되지 않음을 알아야 한다. 하기의 실시예에서, 및 명세서 및 특허 전체를 통해, 달리 나타내지 않는 한 단일 입체중심을 갖는 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 2개 이상의 입체중심을 갖는 분자는 달리 나타내지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체를 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득할 수 있다.
- [0466] 실시예
- [0467] 하기의 실시예를 예시를 목적으로 제공한다. 화학식 I 화합물의 제조 방법은 당해 분야에 공지되거나 또는 당업자에 의해 유도될 수 있다.
- [0468] 실시예 1
- [0469] 화합물의 생화학적 분석

- [0470] 시험 화합물을 DMSO(Fisher cat. #BP-231-100) 중의 10 mM 모액으로서 제조한다. KRAS G12C 1-169, his-태그된 단백질(GDP-로딩된)을 완충제(20 mM Hepes, 150 mM NaCl, 1 mM  $MgCl_2$ ) 중에서 2  $\mu$ M 또는 0.5  $\mu$ M로 희석한다. 화합물을 하기와 같이 활성화에 대해 시험한다:
- [0471] 화합물을 96-웰 보관 플레이트에서 DMSO 중에 50x 최종 시험 농도로 희석한다. 화합물 모액을 사용전에 와동시키고 침전의 임의의 징후에 대해서 조심스럽게 관찰한다. 희석은 하기와 같다:
- [0472] · 32  $\mu$  최종 화합물 농도의 경우, 화합물을 1600  $\mu$ M(3  $\mu$ l 10 mM 화합물 모액 + 15.75  $\mu$ l DMSO)로 희석하고 피펫팅에 의해 충분히 혼합한다.
- [0473] · 8  $\mu$  최종 화합물 농도의 경우, 화합물을 400  $\mu$ M(2  $\mu$ l 10 mM 화합물 모액 + 48  $\mu$ l DMSO)로 희석하고 피펫팅에 의해 충분히 혼합한다.
- [0474] 49  $\mu$ l의 단백질 모액을 96-웰 PCR 플레이트(Fisher cat# 1423027)의 각 웰에 가한다. 1  $\mu$ l의 희석된 50x 화합물을 12-채널 피펫터를 사용하여 PCR 플레이트의 적합한 웰에 가한다. 반응물을 200  $\mu$ l 다-채널 피펫터로 위아래 피펫팅하여 조심스럽고 철저히 혼합한다. 플레이트를 알루미늄 플레이트 썬로 잘 밀봉하고, 단백질 및 화합물을 목적하는 양의 시간 동안 반응시킨다. 이어서 탈-이온화된  $H_2O$  중의 2% 포름산(Fisher cat#A117) 5  $\mu$ l를 각 웰에 가한 다음 피펫으로 혼합하여 반응을 급냉시킨다. 이어서 플레이트를 알루미늄 썬로 재밀봉하고 하기에 기재하는 바와 같이 분석시까지 드라이 아이스상에서 동결 보관한다.
- [0475] 상술한 분석을 하기의 2개의 과정 중 하나에 따라 질량 분광분석에 의해 분석한다:
- [0476] RapidFire/TOF 분석:
- [0477] MS 장비를 양성 극성, 2 GHz 분해능, 및 저 질량(1700) 모드로 설정하고 30분간 평형화시킨다. 이어서 상기 장비를 영점조정하고, 획득 모드로 전환시키고 적합한 방법을 로딩한다.
- [0478] 추가로 30분의 평형화 시간 후에, 블랭크 배치(즉 완충제)를 실행하여 장비가 적합하게 작동하게 한다. 샘플을 37°C에서 10분간 해동시키고, 간단히 원심분리하고, 벤치 탑으로 옮긴다. 웰 A1 및 H12를 1  $\mu$ l 500  $\mu$ M 내부 표준 펩티드로 스파이크하고, 플레이트를 2000 x g에서 5분간 원심분리한다. 이어서 방법을 실행하고 각각의 개별적인 웰의 질량을 기록한다.
- [0479] 각각의 웰에 대한 질량(통합 데이터를 원하는 경우)을 플레이트맵에 붙이고 분석에서 내보낸다. 내부 표준에 대한 질량도 또한 내보낸다. 50 ppm의 데이터를 +19 충전 상태에 대해 추출하고 웰 A1의 정체를 내부 표준 스파이크를 사용하여 할당하고 통합한다. 피크 데이터를 TOF 목록으로서 내보내고 상기 단계를 +20, +21, +22, +23, +24, 및 +25 충전 상태에 대해 개별적으로 반복한다.
- [0480] Q-Exactive 분석:
- [0481] KRAS G12C 단백질 중의 질량 및 피크 강도를 Q Exactive Plus 질량 분광계(Thermo Scientific)에 연결된 Dionex RSLCnano 시스템(Thermo Scientific)을 사용하여 측정한다.
- [0482] 20  $\mu$ l의 샘플을 각각, 40°C에서 80% 용매 A( $H_2O$  중의 0.1% 포름산) 및 20% 용매 B(아세토니트릴 중의 0.1% 포름산)와 함께 600  $\mu$ l/분의 유량으로 유지된 Aeris<sup>TM</sup> 3.6  $\mu$ m WIDEPORE C4 200Å, LC 컬럼 50 x 2.1 mm 컬럼상에 로딩한다. 액체 크로마토그래피 조건은 1분간 20% 용매 B, 1.5분간 20% 내지 60% 용매 B, 0.5분간 60% 내지 90% 용매, 0.2분간 90% 용매 B, 0.2분간 90% 내지 20% 용매 B이며, 하기의 샘플 주입 전에 1.6분간 평형화시킨다. 유량을 샘플 분석 전체를 통해 600  $\mu$ l/분으로 유지시킨다.
- [0483] 질량 분광계를 50 msec 최대 주입 시간 및  $1 \times 10^6$ 의 AGC 표적을 사용하여 17500, 5 마이크로스캔의 분해능에서 프로파일 모드로 작동시키고, 800 내지 1850 m/z의 전체 질량 범위를 기록한다. 온전한 단백질을 최적의 이온 전달 및 최대 감도를 위해 적용한다. 이온화 방법은 전기분무 이온화이며, 이는 4 kV의 분무 전압, 50 AU로 설정된 시스 기류, 10 AU로 설정된 보조 기류 및 1 AU로 설정된 스윙 기류를 사용하였다. 모세관 이온 전달 온도는 320°C이고 S-렌즈 RF 수준은 50 전압으로 설정된다. 단백질 디콘볼루션 소프트웨어(Thermo Scientific)를 샘플 중 각 단백질 중의 전하 외막의 정량적인 디콘볼루션에 사용하여 각각의 모 종(변형되거나 변형되지 않은 단백질)의 질량 및 강도를 측정한다. 변형 백분율을 디콘볼루션된 피크 강도에 기초하여 계산한다. 다른 시험관내 분석은 하기와 같다:

- [0484] 세포 성장의 억제:
- [0485] RAS-매개된 세포 성장을 억제하는 주 화합물의 능력을 하기와 같이 평가하고 입증한다. 야생형 또는 돌연변이 RAS를 발현하는 세포를 백색 투명 바닥 96 웰 플레이트에 웰당 5,000 세포의 밀도로 도말한다. 세포를 도말 후 약 2시간 동안 부착되게 한 후에 본원에 개시된 화합물을 가한다. 일정 시간(예를 들어 24시간, 48시간, 또는 72시간의 세포 성장) 후에, 세포 증식을 제조사의 설명에 따라 Cell Titer Glo 시약(Promega)을 사용하여 총 ATP 함량을 측정함으로써 측정한다. 증식  $EC_{50}$ 을 100  $\mu$ M로부터 감소하는 절반-로그 간격으로 8 포인트 화합물 용량 반응을 분석함으로써 측정한다.
- [0486] RAS-매개된 신호전달의 억제:
- [0487] RAS-매개된 신호전달의 억제에서 본원에 개시된 화합물의 능력을 하기와 같이 평가하고 입증한다. 야생형 또는 돌연변이 RAS(예를 들어 G12C, G12V 또는 G12A)를 발현하는 세포를 주 화합물로 또는 상기 화합물 없이(대조용 세포) 처리한다. 하나 이상의 주 화합물에 의한 RAS 신호전달의 억제는 대조용 세포와 비교된 바와 같은, 주 화합물 중 하나 이상으로 처리된 세포에서 정상상태 수준의 인산화된 MEK, 인산화된 ERK, 인산화된 RSK, 및/또는 Raf 결합의 감소에 의해 입증된다.
- [0488] 표 1의 전형적인 화합물을 상기 방법에 따라 시험하였으며 상기 화합물은 KRAS G12C에 공유 결합하는 것으로 밝혀졌다. 전형적인 데이터를 표 2에 제공한다.
- [0489] [표 2]

[0490] 진형적인 화합물의 변형 활성

| 3No.  | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| I-1   | +++ | I-2   | +++ | I-3   | +++ | I-4   | +++ | I-5   | +++ |
| I-8   | +++ | I-7   | --  | I-8   | +++ | I-9   | --  | I-10  | ++  |
| I-11  | +++ | I-12  | ++  | I-13  | +   | I-14  | ++  | I-15  | +++ |
| I-16  | +   | I-17  | +   | I-18  | +   | I-19  | ++  | I-20  | ++  |
| I-21  | ++  | I-22  | +   | I-23  | ++  | I-24  | ++  | I-25  | +   |
| I-26  | +   | I-27  | +++ | I-28  | +++ | I-29  | +   | I-30  | +++ |
| I-31  | +   | I-32  | ++  | I-33  | +++ | I-34  | +++ | I-35  | +   |
| I-36  | +   | I-37  | +   | I-38  | +   | I-39  | +   | I-40  | +++ |
| I-41  | +++ | I-42  | --  | I-43  | +++ | I-44  | +   | I-45  | +   |
| I-46  | +++ | I-47  | +++ | I-48  | --  | I-49  | --  | I-50  | --  |
| I-51  | --  | I-52  | --  | I-53  | --  | I-54  | --  | I-55  | --  |
| I-56  | --  | I-57  | --  | I-58  | --  | I-59  | --  | I-60  | --  |
| I-61  | --  | I-62  | --  | I-63  | --  | I-64  | --  | I-65  | --  |
| I-66  | --  | I-67  | --  | I-68  | --  | I-69  | --  | I-70  | --  |
| I-71  | --  | I-72  | --  | I-73  | --  | I-74  | --  | I-75  | ++  |
| I-76  | ++  | I-77  | +++ | I-78  | +++ | I-79  | +   | I-80  | +++ |
| I-81  | +++ | I-82  | +   | I-83  | +   | I-84  | +   | I-85  | +   |
| I-86  | ++  | I-87  | ++  | I-88  | +   | I-89  | +   | I-90  | +   |
| I-91  | ++  | I-92  | ++  | I-93  | +++ | I-94  | +   | I-95  | +   |
| I-96  | +++ | I-97  | +   | I-98  | +   | I-99  | +   | I-100 | +   |
| I-101 | +   | I-102 | ++  | I-103 | +   | I-104 | +   | I-105 | +   |
| I-106 | +   | I-107 | +   | I-108 | ++  | I-109 | ++  | I-110 | +++ |
| I-111 | +   | I-112 | +++ | I-113 | +   | I-114 | +++ | I-115 | +   |
| I-116 | ++  | I-117 | ++  | I-118 | ++  | I-119 | ++  | I-120 | +++ |
| I-121 | ++  | I-122 | ++  | I-123 | +   | I-124 | +   | I-125 | --  |
| I-126 | --  | I-127 | +   | I-128 | --  | I-129 | --  | I-130 | ++  |
| I-131 | --  | I-132 | --  | I-133 | --  | I-134 | --  | I-135 | --  |
| I-136 | --  | I-137 | --  | I-138 | --  | I-139 | --  | I-140 | --  |
| I-141 | +   | I-142 | +   | I-143 | +   | I-144 | +   | I-145 | +   |
| I-146 | +   | I-147 | +   | I-148 | +   | I-149 | +++ | I-150 | ++  |
| I-151 | ++  | I-152 | ++  | I-153 | ++  | I-154 | ++  | I-155 | ++  |
| I-156 | ++  | I-157 | ++  | I-158 | ++  | I-159 | ++  | I-160 | ++  |
| I-161 | ++  | I-162 | ++  | I-163 | ++  | I-164 | ++  | I-165 | ++  |
| I-166 | ++  | I-167 | +   | I-168 | +   | I-169 | ++  | I-170 | ++  |
| I-171 | +++ | I-172 | +++ | I-173 | ++  | I-174 | ++  | I-175 | ++  |
| I-176 | +   | I-177 | +   | I-178 | +   | I-179 | +   | I-180 | ++  |
| I-181 | ++  | I-182 | +   | I-183 | +   | I-184 | +   | I-185 | +++ |
| I-186 | +   | I-187 | +   | I-188 | +++ | I-189 | +   | I-190 | +   |

[0491]

| 3No.  | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% | No.   | 결합% |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| I-191 | +++ | I-192 | +   | I-193 | +++ | I-194 | +++ | I-195 | +   |
| I-196 | ++  | I-197 | +++ | I-198 | +++ | I-199 | ++  | I-200 | ++  |
| I-201 | +   | I-202 | +   | I-203 | +   | I-204 | +   | I-205 | +   |
| I-206 | +   | I-207 | ++  | I-208 | +   | I-209 | ++  | I-210 | +   |
| I-211 | ++  | I-212 | ++  | I-213 | +++ | I-214 | ++  | I-215 | ++  |
| I-216 | ++  | I-217 | ++  | I-218 | ++  | I-219 | +   | I-220 | ++  |
| I-221 | ++  | I-222 | ++  | I-223 | ++  | I-224 | ++  | I-225 | ++  |
| I-226 | +   | I-227 | +   | I-228 | +   | I-229 | +   | I-230 | +   |
| I-231 | +   | I-232 | +   | I-233 | +   | I-234 | +   | I-235 | +   |
| I-236 | +   | I-237 | +   | I-238 | +   | I-239 | +   | I-240 | +   |
| I-241 | +   | I-242 | ++  | I-243 | +   | I-244 | +   | I-245 | +   |
| I-246 | +   | I-247 | +   | I-248 | +   | I-249 | +   | I-250 | +   |
| I-251 | +   | I-252 | +   | I-253 | +   | I-254 | +   | I-255 | +   |
| I-256 | +++ | I-257 | +   | I-258 | +   | I-259 | +   | I-260 | +   |
| I-261 | +   | I-262 | +   | I-263 | +   | I-264 | ++  | I-265 | +   |
| I-266 | +   | I-267 | +   | I-268 | +   | I-269 | +   | I-270 | +   |
| I-271 | +   | I-272 | +   | I-273 | +   | I-274 | +   | I-275 | +   |
| I-276 | +   | I-277 | ++  | I-278 | +   | I-279 | +   | I-280 | +   |
| I-281 | +   |       |     |       |     |       |     |       |     |

+는 0% 초과 50% 이하의 결합 활성을 가리킨다

++는 50 내지 85%의 결합 활성을 가리킨다

+++는 85% 초과와 결합 활성을 가리킨다

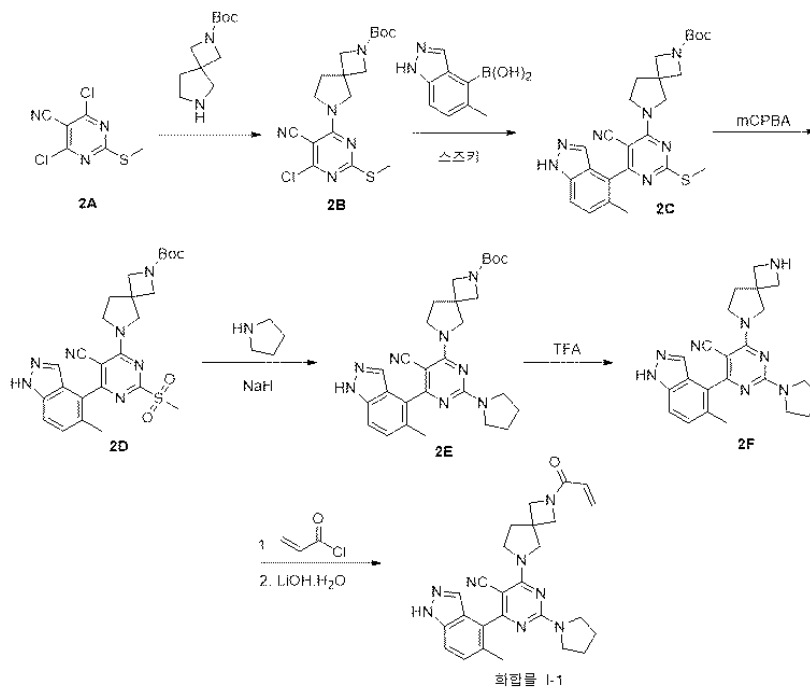
[0492]

[0493]

실시예 2

[0494]

화합물 I-1의 합성



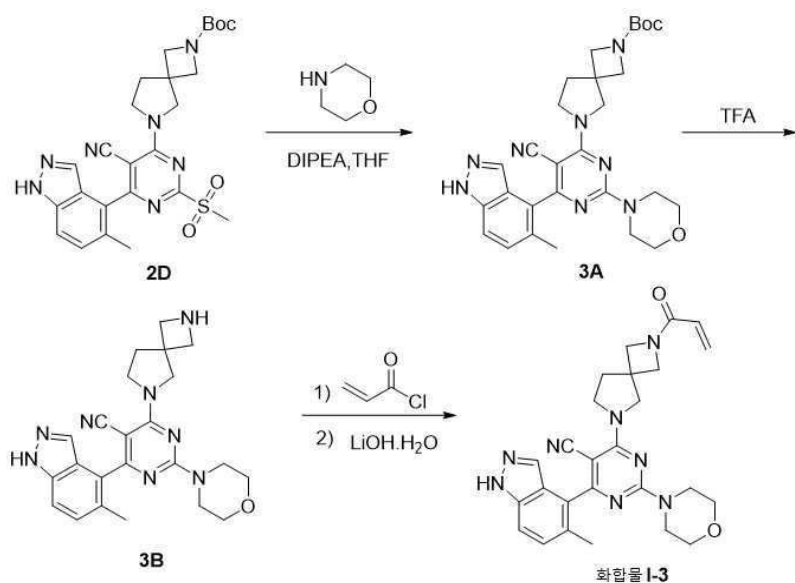
[0495]

- [0496] 화합물 I-1을 하기의 과정에 따라 제조하였다.
- [0497] **3급-부틸 6-(6-클로로-5-시아노-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(2B)**
- [0498] 0℃에서 디클로로메탄(40 ml) 중의 4,6-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카보니트릴(**2A**)(550 mg, 2.52 mmol) 용액에, Et<sub>3</sub>N(764 mg, 7.56 mmol) 및 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(479 mg, 2.26 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **2B**(826 mg, 82.8% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 396[M+H]<sup>+</sup>.
- [0499] **3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(2C)**
- [0500] 질소하에 1,4-디옥산(24 ml) 및 H<sub>2</sub>O(6 ml) 중의 화합물 **2B**(1 g, 2.52 mmol)의 교반된 용액에, (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산(1.7 g, 10.1 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(291 mg, 0.25 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.07 g, 10.1 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **2C**(986 mg, 80% 수율)를 제공하였다.
- [0501] **3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(2D)**
- [0502] 디클로로메탄(40 ml) 중의 화합물 **2C**(986 mg, 2.0 mmol)의 용액에 mCPBA(1.03 g, 6.02 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수성 NaCHO<sub>3</sub> 용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(2% CH<sub>3</sub>OH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **2D**(602 mg, 57.5% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 468[M+H]<sup>+</sup>.
- [0503] **3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(2E)**
- [0504] 0℃에서 THF(6 ml) 중의 피롤리딘(54 mg, 0.76 mmol)의 교반된 용액에 NaH(61 mg, 1.52 mmol, 60% 수율)를 가하고 생성 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 -70℃로 냉각시키고, 화합물 **2D**(80 mg, 0.15 mmol)를 가하고, 생성 혼합물을 -70℃에서 15분간 교반하였다. 혼합물을 빙-H<sub>2</sub>O로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 조 생성물 **2E**(64 mg, 82% 수율)를 제공하였다.
- [0505] **4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)-6-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-5-카보니트릴(2F)**
- [0506] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 **2E**(64 mg, 0.124 mmol)의 교반된 용액에, 트리플루오로아세트산(1 ml)을 가하고 생성 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 용매를 제거하고 잔사를 수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물 **2F**(41 mg, 80% 수율)를 제공하였다.
- [0507] **4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카보니트릴(화합물 I-1)**
- [0508] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 **2F**(41 mg, 0.099 mmol)의 교반된 용액에, Et<sub>3</sub>N(50 mg, 0.495 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(27 mg, 0.297 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 30분간 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 THF(10 ml)에 용해시키고, 수 및 수(10 ml) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(81 mg, 1.98 mmol)를 0℃에서 가하였다. 생성 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을

에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/MeOH = 15:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성 화합물 **I-1**(23 mg, 50% 수율)을 제공하였다. **ESI-MS** *m/z*: 469 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.14-6.09 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.81-3.80 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H).

[0509] 실시예 3

[0510] 화합물 I-3의 합성

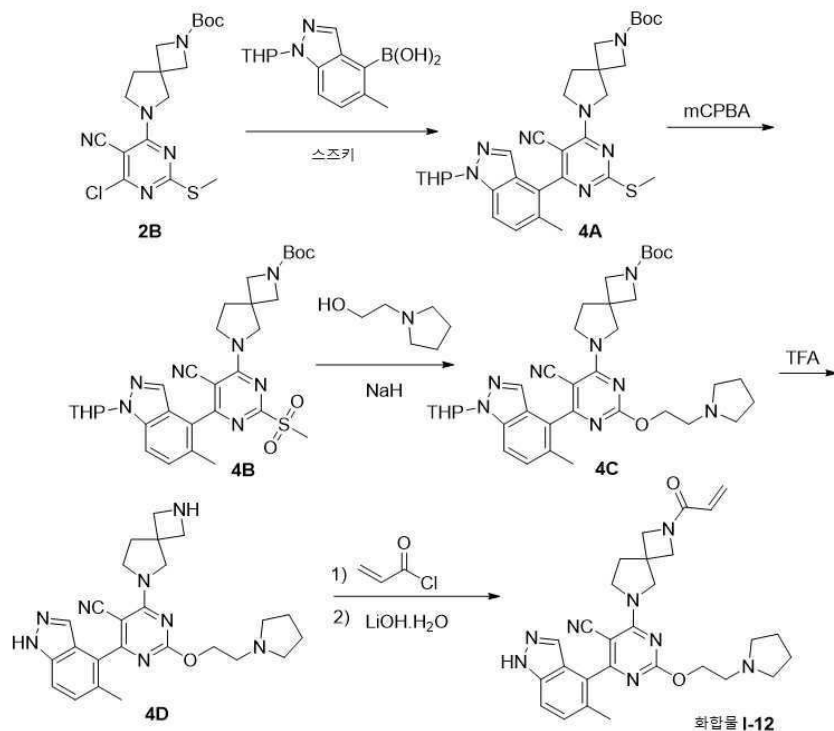


[0511]

[0512] 화합물 I-3을 상기에 예시된 반응 시퀀스에 나타난 시약 및 반응 조건을 사용하여 제조하였다.

[0513] 실시예 4

[0514] 화합물 I-12의 합성



[0515]

[0516]

화합물 I-12를 하기의 과정에 따라 제조하였다.

[0517]

**3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(4A)**

[0518]

1,4-디옥산(24 ml) 및 H<sub>2</sub>O(6 ml) 중의 3급-부틸 6-(6-클로로-5-시아노-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(2B)(1 g, 2.52 mmol)의 교반된 용액에 (5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)보론산(1.9 g, 7.56 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(291 mg, 0.252 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.07 g, 10.1 mmol)를 가하였다. 생성 혼합물을 탈기시키고 N<sub>2</sub>로 다수의 주기로 역 충전하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(100 ml)를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 4A(1.2 g, 83% 수율)를 제공하였다.

[0519]

**3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(4B)**

[0520]

0℃에서 디클로로메탄(40 ml) 중의 4A(1.2 g, 2.08 mmol)의 용액에 mCPBA(1.07 g, 6.24 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml x 2)로 추출하고, NaHCO<sub>3</sub>(aq) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(2% MeOH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 4B(757 mg, 60% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 608[M+H]<sup>+</sup>.

[0521]

**3급-부틸 6-(5-시아노-6-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(4C)**

[0522]

0℃에서 THF(6 ml) 중의 2-(피롤리딘-1-일)에탄올(45 mg, 0.393 mmol)의 교반된 용액에 NaH(60%, 52 mg, 1.31 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 30분간 교반하였다. 화합물 4B(80 mg, 0.131 mmol)를 -70℃에서 가하고 혼합물을 15분간 교반하였다. 혼합물을 빙-H<sub>2</sub>O로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하고 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물, 4C(72 mg, 86% 수율)를 제공하였다.

ESI-MS  $m/z$ : 643[M+H]<sup>+</sup>.

[0523] 4-(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-6-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-5-카보니트릴(4D)

[0524] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 조 4C(72 mg, 0.112 mmol)의 교반된 용액에 TFA(2 ml)를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 용매를 제거하고, 병-H<sub>2</sub>O에 서서히 붓고 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물, 4D(48 mg, 94% 수율)를 제공하였다.

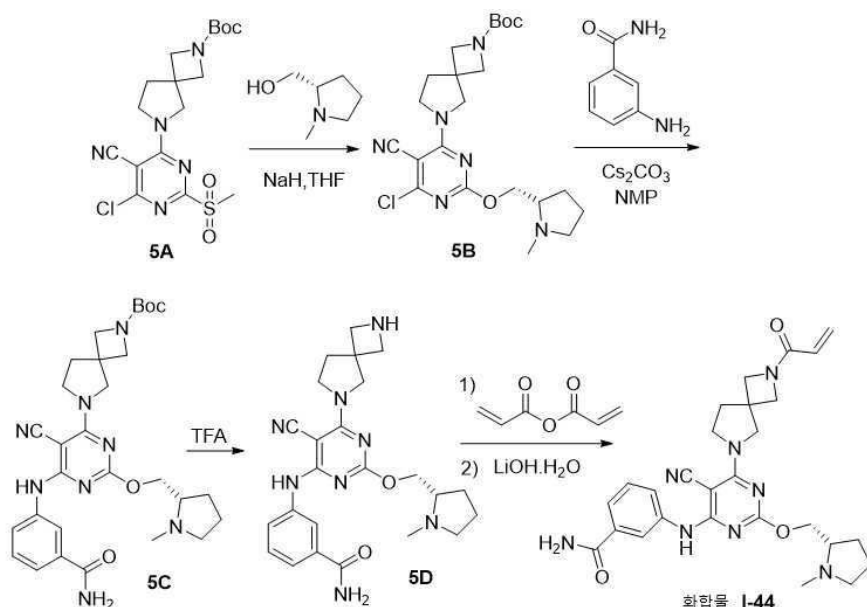
[0525] 4-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)피리미딘-5-카보니트릴(화합물 I-12)

[0526] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 4D(48 mg, 0.105 mmol)의 교반된 용액에, Et<sub>3</sub>N(32 mg, 0.315 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(19 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0527] 상기에서 수득된 조 생성물을 THF(10 ml)에 용해시키고, H<sub>2</sub>O(4 ml) 및 LiOH 용액(43 mg, 6 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 1.05 mmol)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고 이어서 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시키고, 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:MeOH = 15:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 화합물 I-12(18 mg, 33% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 514 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 4.62(m, 2H), 4.30-4.20 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 5H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H).

[0528] 실시예 5

[0529] 화합물 I-44의 합성



[0530]

[0531] 화합물 I-44를 하기의 과정에 따라 제조하였다.

[0532] (S)-3급-부틸 6-(6-클로로-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(5B)

[0533] 0℃에서 THF(20 ml) 중의 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(1.78 g, 15.45 mmol)의 교반된 용액에 NaH(60%,

1.24 g, 30.9 mmol)를 가하고, 혼합물을 RT에서 30분간 교반하였다. -70℃로 냉각시킨 후에, t-부틸 6-(6-클로로-5-시아노-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(5A)(2.2 g, 5.15 mmol)를 가하였다. 생성 혼합물을 -70℃에서 15분간 교반하고 이어서 혼합물을 빙-H<sub>2</sub>O로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(5% MeOH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 5B(1.9 g, 80% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 463.4[M+H]<sup>+</sup>.

[0534] (S)-3급-부틸 6-(6-((3-카바모일페닐)아미노)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(5C)

[0535] NMP(6 ml) 중의 화합물 5B(150 mg, 0.32 mmol) 및 3-아미노벤즈아미드(48.5 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(318 mg, 0.125 mmol)를 RT에서 가하였다. 생성 혼합물을 100℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(2% MeOH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 5C(30 mg, 15.6% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 563.6[M+H]<sup>+</sup>.

[0536] (S)-3급-((5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드(5D)

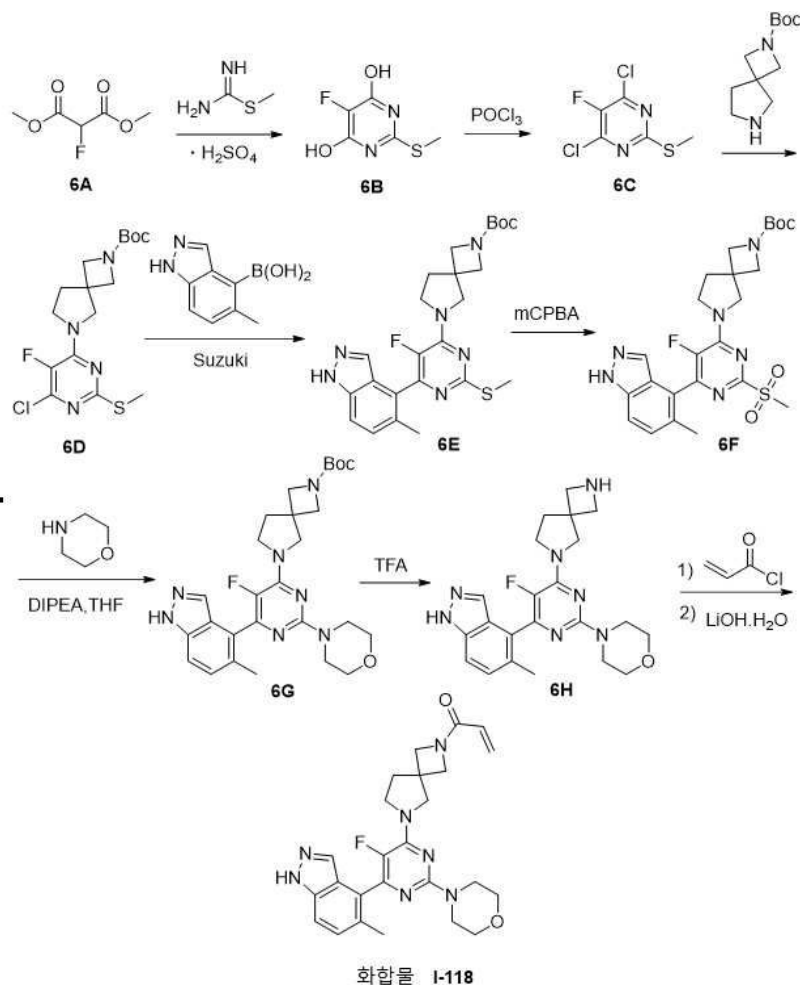
[0537] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 5C(30 mg, 0.05 mmol)의 교반된 용액에 TFA를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 조 생성물 5D(25 mg)를 제공하였으며 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0538] (S)-3급-((6-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-5-시아노-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드(화합물 I-44)

[0539] -78℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 조 5D(25 mg, 0.051 mmol)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(25.7 mg, 0.255 mmol) 및 아크릴 무수물(6.5 mg, 0.051 mmol)을 가하고 생성 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 THF(10 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O 및 LiOH.H<sub>2</sub>O를 가하였다. 생성 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고 이어서 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 예비-TLC 플레이트(디클로로메탄/MeOH = 20/1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, 화합물 I-44(8 mg, 31% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 517.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49~7.41 (m, 1H), 6.42~6.36 (m, 1H), 6.31~6.26 (m, 1H), 5.79~5.77 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.11~4.01 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.31~2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).

[0540] 실시예 6

[0541] 화합물 I-118의 합성



[0542]

[0543] 화합물 I-118을 하기의 과정에 따라 제조하였다.

[0544] 5-플루오로-6-하이드록시-2-메틸티오-4(1H)-피리미딘(6B)

[0545] 0℃(빙욕)에서 MeOH(60 ml) 중의 2-메틸-2-티오슈도우레아 설페이트(4.17 g, 15 mmol) 및 디메틸 플루오로말로네이트(6A)(4.5 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe(4.86 g, 90 mmol)를 나누어 가하였다. 첨가 완료 후에, 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 거의 건조되도록 농축시키고, 수(5 ml)로 희석하고, 6N HCl(15 ml)로 pH 2로 산성화하여 생성물을 침전시켰다. 여과 후에, 고체를 1N HCl(2 x 10 ml)로 세척하고 진공하에서 건조시켜 목적하는 생성물 6B(3.57 g, 68% 수율)를 제공하였다.

[0546] 4,6-디클로로-5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘(6C)

[0547] CH<sub>3</sub>CN(20 ml) 중의 화합물 6B(3.57 g, 20.2 mmol)의 교반된 용액에 POCl<sub>3</sub>(10 ml)를 가하고 생성 혼합물을 80℃에서 4h 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(20 ml)에 붓고 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 6C(1.88 g, 44% 수율)를 제공하였다.

[0548] 3급-부틸 6-(6-클로로-5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(6D)

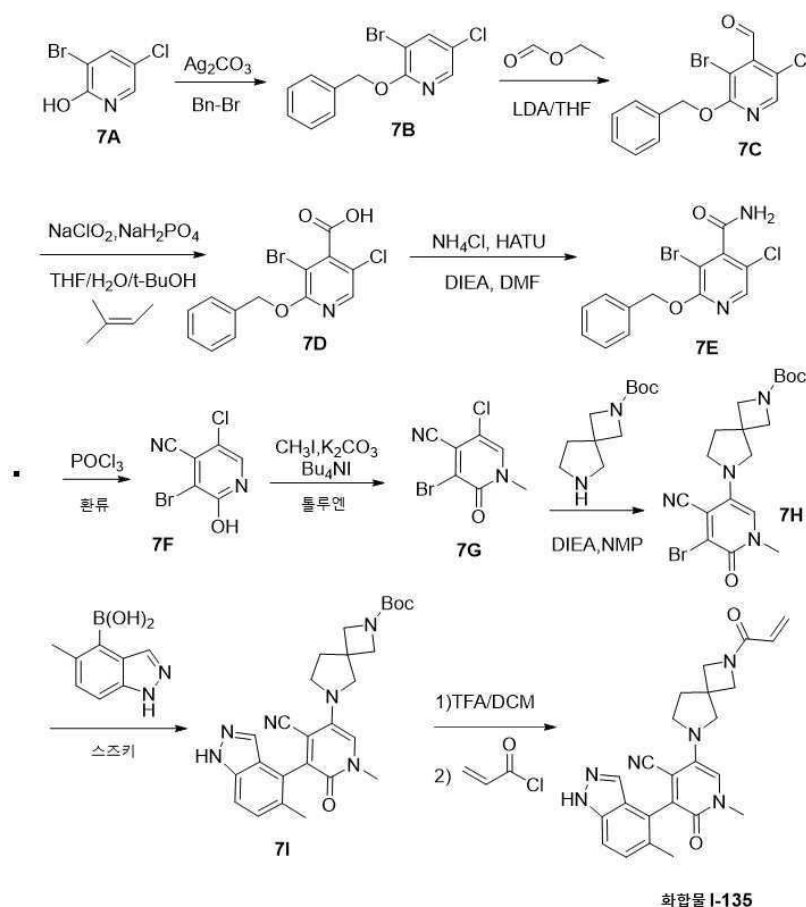
[0549] 0℃에서 디클로로메탄(40 ml) 중의 조 6C(500 mg, 2.36 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(718 mg, 7.10 mmol) 및 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(500 mg, 2.36 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 0℃에서 60분간 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(aq) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시키고, 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피(5% CH<sub>3</sub>OH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 6D(758 mg, 82.8% 수율)를 제공하였다. ESI-MS m/z: 389[M+H]<sup>+</sup>.

[0550] 3급-부틸 6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-

**카복실레이트(6E)**

- [0551] 1,4-디옥산(24 ml) 및 H<sub>2</sub>O(6 ml) 중의 **6D**(758 mg, 1.95 mmol)의 교반된 용액에, (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산(683 mg, 3.9 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(225 mg, 0.195 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(620 mg, 5.8 mmol)를 가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 이어서 100℃에서 밤새 교반하였다. 수(100 ml)를 혼합물에 가하고 이어서 에틸 아세테이트(50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, **6E**(755 mg, 80% 수율)를 제공하였다.
- [0552] **3급-부틸 6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(6F)**
- [0553] 0℃에서 디클로로메탄(40 ml) 중 **6E**(755 mg, 1.55 mmol)의 용액에 mCPBA(800 mg, 4.67 mol)를 가하였다. 생성 혼합물을 RT에서 30분간 교반하고 이어서 에틸 아세테이트(50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 NaHCO<sub>3</sub>(aq) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시키고 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(2% MeOH/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, **6F**(479 mg, 60% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 517[M+H]<sup>+</sup>.
- [0554] **3급-부틸 6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(6G)**
- [0555] RT에서 부틸 알콜(6 ml) 중의 화합물 **6F**(200 mg, 0.387 mmol)의 교반된 용액에 모르폴린(1 ml) 및 DIPEA(1 ml)를 가하고 생성 혼합물을 150℃에서 12h 동안 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 냉각 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물, **6G**(113 mg, 56% 수율)를 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 524[M+H]<sup>+</sup>.
- [0556] **4-(5-플루오로-4-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린(6H)**
- [0557] 0℃에서 디클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 **6G**(113 mg, 0.21 mmol)의 교반된 용액에 TFA(2 ml)를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 45분간 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 용매를 제거하고, Bing-H<sub>2</sub>O에 서서히 붓고 이어서 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 조 생성물, **6H**(80 mg, 90% 수율)를 제공하였다.
- [0558] **1-(6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 I-118)**
- [0559] 0℃에서 디클로로메탄(10 ml) 중의 화합물 **6H**(80 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(57 mg, 0.57 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(17 mg, 0.19 mmol)를 가하고, 생성 혼합물을 0℃에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다.
- [0560] 조 생성물을 0℃에서 THF(10 ml)에 용해시키고, H<sub>2</sub>O(4 ml) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O(60 mg, 6 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 1.52 mmol)를 가하였다. 생성 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고 이어서 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄:MeOH = 15:1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 화합물 **I-118**(20 mg, 22% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 478 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 2H).
- [0561] 실시예 7

[0562] 화합물 I-135의 합성



[0563]

[0564] 화합물 I-135를 하기의 과정에 따라 제조하였다.

[0565] 2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로피리딘(7B)

[0566] 톨루엔 80 ml 중의 3-브로모-5-클로로피리딘-2-올(7A)(4.2 g, 20 mmol)의 교반된 현탁액에, 은 카보네이트(6.07 g, 22.0 mmol) 및 벤질 브로마이드(3.79 g, 22.0 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 1h 동안 환류하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 EtOAc로 세정하였다. 여액을 수로 세척하고, 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(5.1 g, 86% 수율)을 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 298[M+H]<sup>+</sup>.

[0567] 2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로이소니코틴알데히드(7C)

[0568] -78℃에서 THF 20 ml 중의 LDA(4.0 ml)의 용액에 THF 10 ml 중의 화합물 7B(2.0 g, 6.7 mmol)를 적가하고 생성 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. THF 15 ml 중의 에틸 포르메이트(4.96 g, 67 mmol)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1.5h 동안 교반하고, NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 급냉시키고 이어서 EtOAc(30 ml x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물, 7C(1.2 g, 60% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 326.3[M+H]<sup>+</sup>.

[0569] 2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로이소니코틴산(7D)

[0570] 0℃에서 THF/H<sub>2</sub>O/t-BuOH(10 ml/10 ml/5 ml) 중의 화합물 7C(1.0 g, 3.06 mmol)의 용액에, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(1.5 g, 12.2 mmol) 및 NaClO<sub>2</sub>(1.1 g, 12.2 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 0℃에서 1h 동안 교반하였다. 2-메틸부트-2-엔(1.5 g, 21.4 mmol)을 가하고 생성 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수로 희석하고, 1N HCl로 pH 3으로 조절하고, EtOAc(30 ml x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하

에서 농축시켰다. 조 생성물, **7D**(1.8 g)를 다음 단계에 직접 사용하였다. ESI-MS  $m/z$ : 342.2[M+H]<sup>+</sup>.

[0571] **2-(벤질옥시)-3-브로모-5-클로로이소니코틴아미드(7E)**

[0572] 25 mL의 DMF 중의 화합물 **7D**(2.0 g, 5.84 mmol), NH<sub>4</sub>Cl(3.1 g, 58.4 mmol), HATU(3.3 g, 8.76 mmol) 및 DIEA(2.3 g, 17.5 mmol)의 용액에 RT에서 4h 동안 교반하였다. 혼합물을 수 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, **7E**(500 mg, 25% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 341.2[M+H]<sup>+</sup>.

[0573] **3-브로모-5-클로로-2-하이드록시이소니코티노니트릴(7F)**

[0574] 화합물 **7E**(500 mg, 1.46 mmol)를 POCl<sub>3</sub>(15 mL)에 용해시키고 환류하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 이어서 빙-NaHCO<sub>3</sub>(aq)에 서서히 부었다. 혼합물을 디클로로메탄(20 mL x 3)으로 추출하고 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **7F**(200 mg, 58% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 233[M+H]<sup>+</sup>.

[0575] **3-브로모-5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카보니트릴(7G)**

[0576] 톨루엔 15 mL 중의 화합물 **7F**(250 mg, 1.07 mmol), Bu<sub>4</sub>Ni(40 mg, 0.107 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(740 mg, 5.35 mmol)의 용액에 CH<sub>3</sub>I(1.52 g, 10.7 mmol)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수에 붓고 이어서 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, **7G**(220 mg, 83% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 246.9[M+H]<sup>+</sup>.

[0577] **3급-부틸 6-(5-브로모-4-시아노-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(7H)**

[0578] NMP(12 mL) 중의 화합물 **7G**(220 mg, 0.89 mmol) 및 DIEA(345 mg, 2.67 mmol)의 용액에 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(280 mg, 1.34 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 80℃에서 2h 동안 교반하였다. 혼합물을 수에 붓고 EtOAc(25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, **7H**(340 mg, 90% 수율)를 제공하였다.

[0579] **3급-부틸 6-(4-시아노-1-메틸-5-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(7I)**

[0580] 톨루엔/수(16 mL/2 mL) 중의 화합물 **7H**(200 mg, 0.473 mmol), (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산(120 mg, 0.71 mmol), S-PHOS(50 mg, 0.12 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(44 mg, 0.0473 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(250 mg, 2.37 mmol)의 용액에 밤새 환류하에서 교반하였다. 혼합물을 수에 붓고 EtOAc(25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **7I**(40 mg, 18% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 475.2[M+H]<sup>+</sup>.

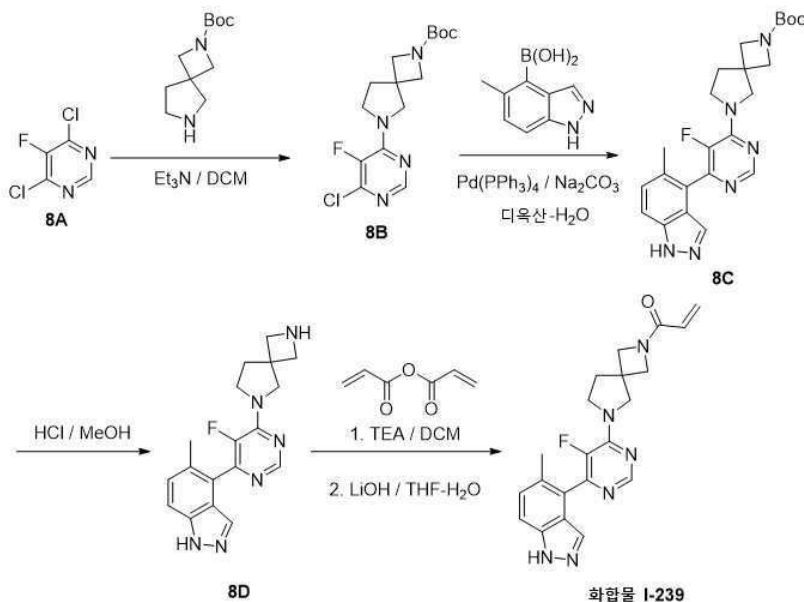
[0581] **5-(2-아크릴로일-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-1-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카보니트릴(화합물 I-135)**

[0582] 디클로로메탄(6 mL) 중의 화합물 **7I**(80 mg, 0.17 mmol)의 교반된 용액에 TFA(2 mL)를 가하고 생성 혼합물을 RT에서 1h 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 디클로로메탄 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 0℃로 냉각하였다. Et<sub>3</sub>N(36 mg, 0.36 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(24 mg, 0.27 mmol)을 가하고 생성 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 세척하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물, 화합물 **I-135**(20 mg, 36% 수율)를 제공하였다. ESI-MS  $m/z$ : 429 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ

13.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 3.91-4.08 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (m, 2H).

[0583] 실시예 8

[0584] 화합물 I-239의 합성



[0585]

[0586] 화합물 I-239를 하기의 과정에 따라 제조하였다.

[0587] 3급-부틸-6-(6-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(8B)

[0588] 0℃에서 디클로로메탄(20 ml) 중의 4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘(8A)(200 mg, 1.2 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(363 mg, 3.6 mmol) 및 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(229 mg, 1.08 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 8B(370 mg, 90% 수율)를 제공하였다.

[0589] 3급-부틸 6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(8C)

[0590] 실온에서 디옥산(20 ml) 및 H<sub>2</sub>O(5 ml) 중의 화합물 8B(370 mg, 1.08 mmol)의 용액에 (5-메틸-1H-인다졸-4-일)보론산(1.52 g, 8.63 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(915 mg, 8.63 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(127 mg, 0.11 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 질소하에 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 8C(473 mg, 100% 수율)를 제공하였다. ESI-MS m/z: 439.35[M+H]<sup>+</sup>.

[0591] 4-(5-플루오로-6-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-4-일)-5-메틸-1H-인다졸(8D)

[0592] 화합물 8C(473 mg, 1.08 mmol)에 HCl/MeOH(15 ml)를 가하고 생성 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 목적하는 생성물 8D(365 mg, 100% 수율)를 제공하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0593] 1-(6-(5-플루오로-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)피리미딘-4-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 I-239)

[0594] 0℃에서 디클로로메탄(15 ml) 중의 화합물 8D(365 mg, 1.08 mmol)의 용액에, Et<sub>3</sub>N(566 mg, 5.6 mmol) 및 아크릴

무수물(141 mg, 1.12 mmol)를 가하고 생성 혼합물을 10분간 교반하였다. 혼합물을 수 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기층을 진공하에서 농축시키고 잔사를 THF(10 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. LiOH.H<sub>2</sub>O(376 mg, 8.96 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL)를 가하고 혼합물을 0℃에서 20분간 교반하였다. 혼합물을 수 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 예비-TLC 플레이트에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 **I-239**(125 mg, 28.5% 수율)를 제공하였다. **ESI-MS *m/z***: 393.45 [M+H]<sup>+</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.11 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 5.44-5.67 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.28-6.32 (m, 1H), 6.10-6.14 (m, 1H), 5.67-5.69 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.19 (m, 2H).

[0595] 본 명세서 또는 첨부된 출원 데이터 시트에 언급된 미국특허, 미국특허출원 공보, 미국특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비-특허 간행물은 모두 내용 전체가 본 기재와 일치하는 정도로 본원에 참고로 인용된다.

[0596] 본원이 우선권을 주장하는, 2018년 8월 1일자로 출원된 미국 가 특허출원 제 62/713,371 호, 및 2018년 8월 1일자로 출원된 미국 가 특허출원 제 62/713,298 호는 내용 전체가 본원에 참고로 인용된다.

[0597] 상기로부터, 본 발명의 특정한 구현예를 예시를 목적으로 본원에 기재하였지만 다양한 변형을 본 발명의 진의 및 범위로부터 이탈됨 없이 수행할 수 있음을 알 것이다. 상응하게, 본 발명은 첨부된 청구항에 의한 경우를 제외하고 제한되지 않는다.