(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0128852
(43) 공개일자 2024년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/10 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/10 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7021664
(22) 출원일자(국제) 2022년11월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/083954
(87) 국제공개번호 WO 2023/099624
국제공개일자 2023년06월08일
(30) 우선권주장
63/284,754 2021년12월01일 미국(US)
63/284,778 2021년12월01일 미국(US)

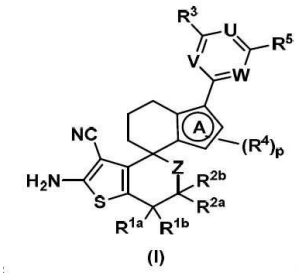
(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
벤더르빌트 유니버시티
미국, 테네시 37240, 내쉬빌, 웨스트 엔드 애비뉴 2201, 커클랜드 홀 305
(72) 발명자
브로커, 요아킴
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
애벗, 제이슨
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 고리형 2-아미노-3-시아노 티오펜 및 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물, KRAS의 억제제로서의 이의 용도, 이 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 제제, 및 의약/의학적 사용으로서의 이의 용도, 특히 종양학적 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제제로서의 이의 용도를 포함한다:



(I)

상기 식에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, Z, R^3 내지 R^5, A, p, U, V 및 W는 청구범위 및 명세서에 주어진 의미를 가진다.

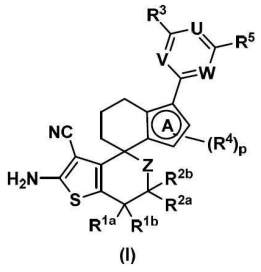
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
쿠이, 지안원
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
페식, 스티븐 더블유.
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
푹스, 줄리안
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
골너, 안드레아스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
헤르데이스, 로렌츠
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
호지스, 팀
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
리틀, 앤드류
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
만툴리디스, 안드레아스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
판, 제이슨
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
람하터, 위르겐
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
사르카르, 드루바
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
스메써스트, 크리스찬 알란 폴
사망자
소콜, 케빈
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
슈타트뮐러, 하인츠
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
선, 키
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
트리우, 마티아스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
워터슨, 알렉스
미국 37240 테네시 내쉬빌 웨스트 엔드 애비뉴 2201 커클랜드 홀 305 벤더르빌트 유니버시티
윌딩, 비르기트
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
원버그, 토비아스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코퍼레이트 펜턴츠 베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염:



(I)

상기 식에서,

R^{1a} 및 R^{1b}는 둘 다 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나;

선택적으로, R^{1a} 또는 R^{1b} 중 하나와 R^{2a} 또는 R^{2b} 중 하나는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고;

Z는 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$이고;

각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고;

n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, $-N_3$, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 $-OR^8$, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ 및 $-C(O)NR^{10}R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬 및 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되고;

W는 질소 (-N=) 또는 -CH=이고;

V는 질소 (-N=) 또는 -CH=이고;

U는 질소 (-N=) 또는 -C(R^{11})=이고;

R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되고;

고리 A는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

각각의 R^4는 존재하는 경우 독립적으로 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 시아노-C_{1-6}알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, -NH(C_{1-4}알킬), -N(C_{1-4}알킬)$_2$, -CN, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

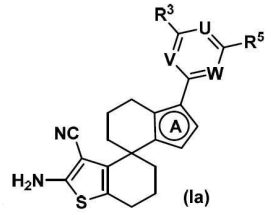
R^5는 하나 이상의 동일하거나 상이한 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴이고, 여기서 C_{1-6}알킬은 사이클로프로필로 임의로 치환되거나;

R^5는 3-11 원 헤테로사이클릴로 치환된 -O-C_{1-6}알킬이고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^{12}로 임의로 치환되고,

각각의 R^{12}는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로겐 및 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 염:



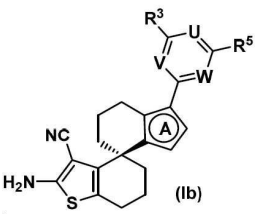
(Ia)

상기 식에서,

A, V, U, W, R^3 및 R^5는 제1항에서와 같이 정의된다.

청구항 3

화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 염:



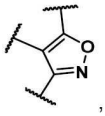
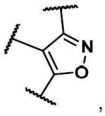
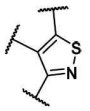
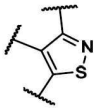
(Ib)

상기 식에서,

A, V, U, W, R^3 및 R^5는 제1항에서와 같이 정의된다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는

 ,  ,  및  중에서 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3은 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ 및 $-C(O)NR^{10}R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬 및 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3은 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 $-OR^8$, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

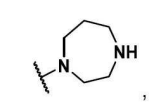
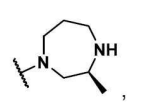
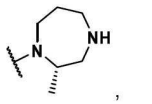
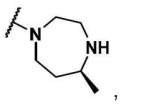
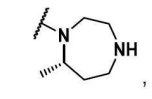
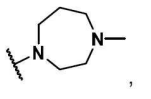
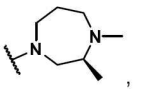
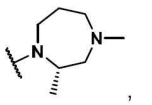
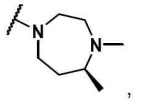
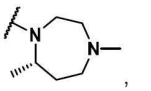
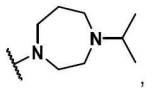
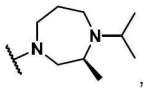
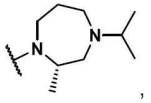
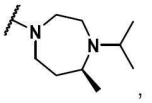
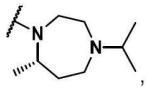
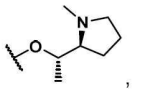
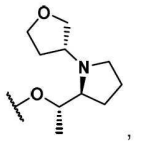
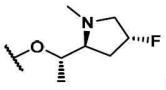
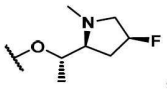
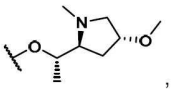
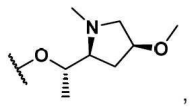
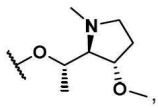
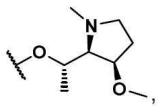
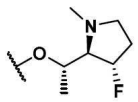
각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택

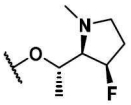
되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5는

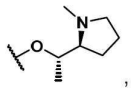
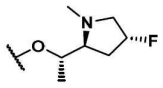
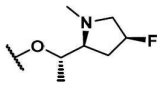
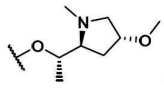
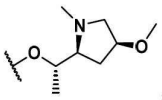
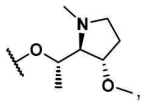
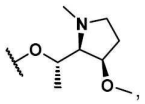
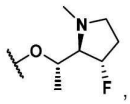
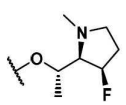
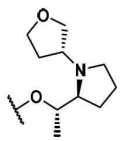
























및


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제7항에 있어서,

R^5는










및 
로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 질소 (-N=)이고;

V는 질소 (-N=)이고;

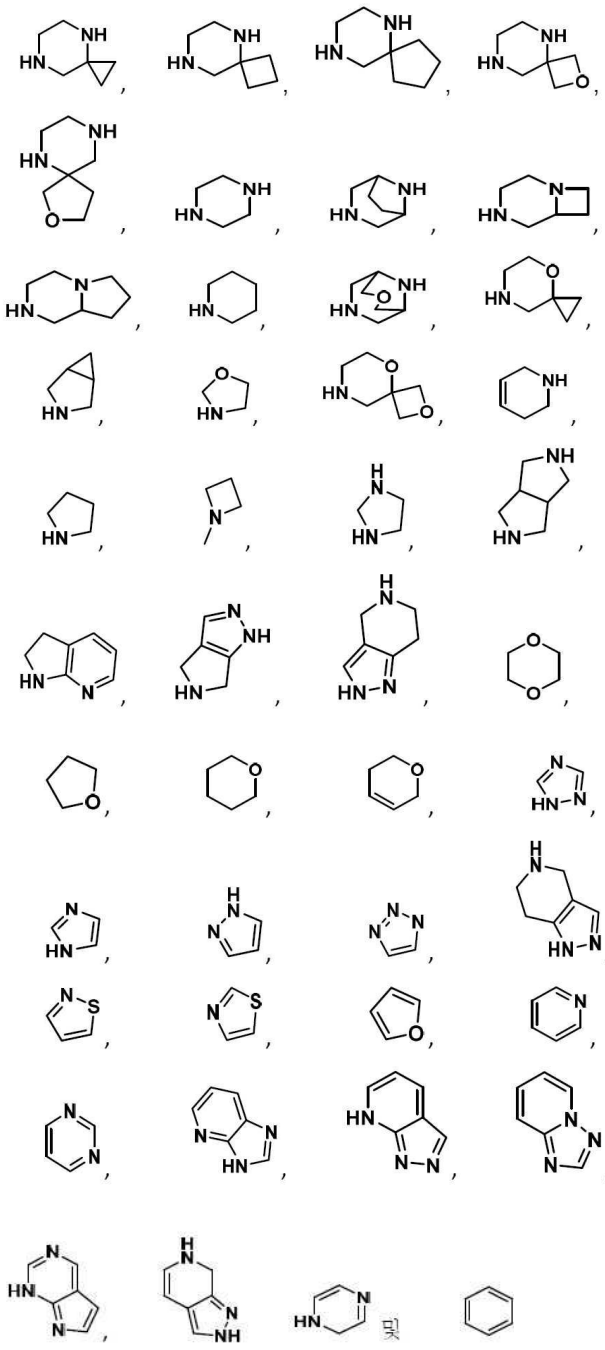
U는 =C(R^{11})-이고;

R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{3}은



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각 기는 수소 원자 제거로 임의의 고리 위치에서 화학식 (I)에 결합되고 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의

동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고, 여기서,

각각의 R^7은 독립적으로 $-OR^8$, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

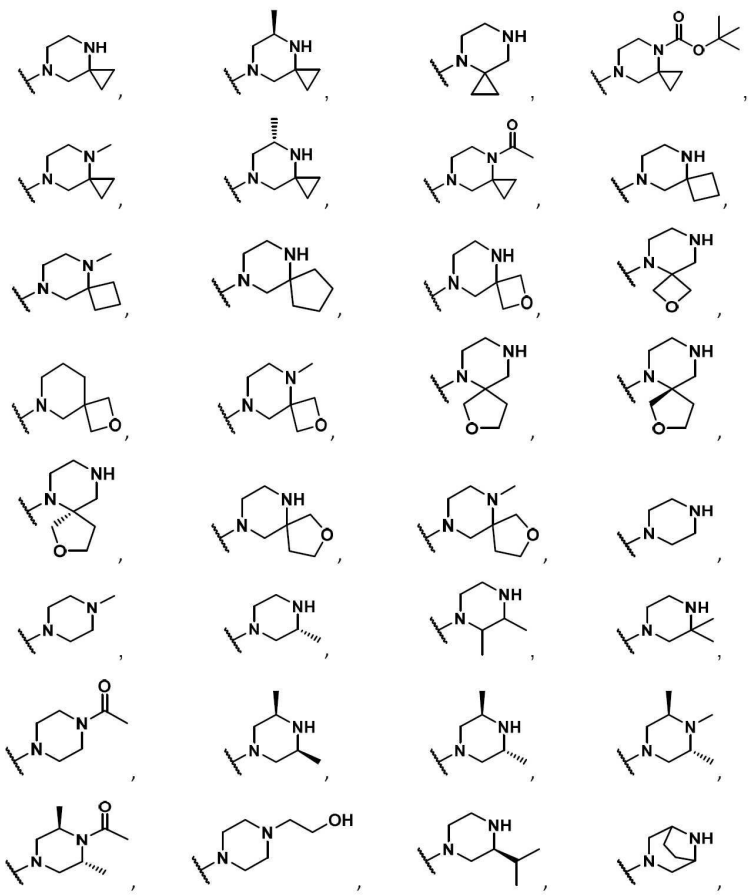
각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

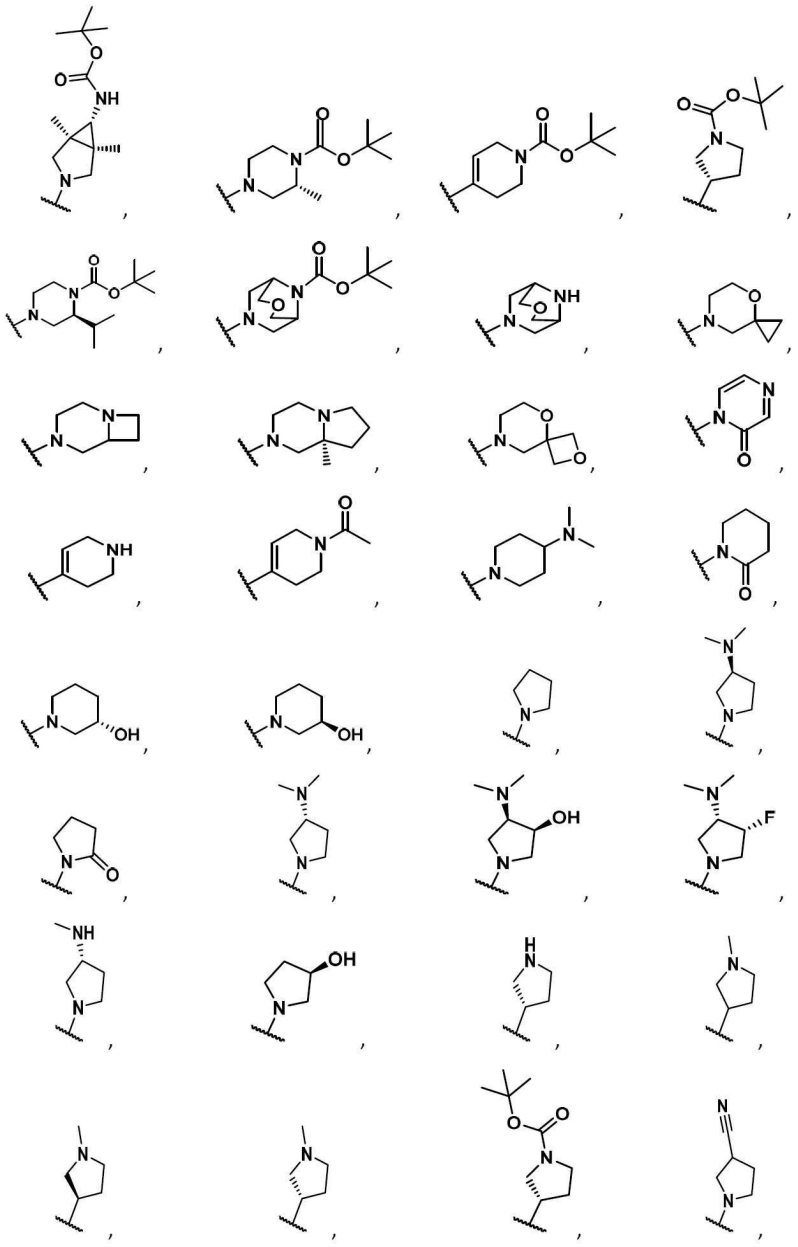
각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

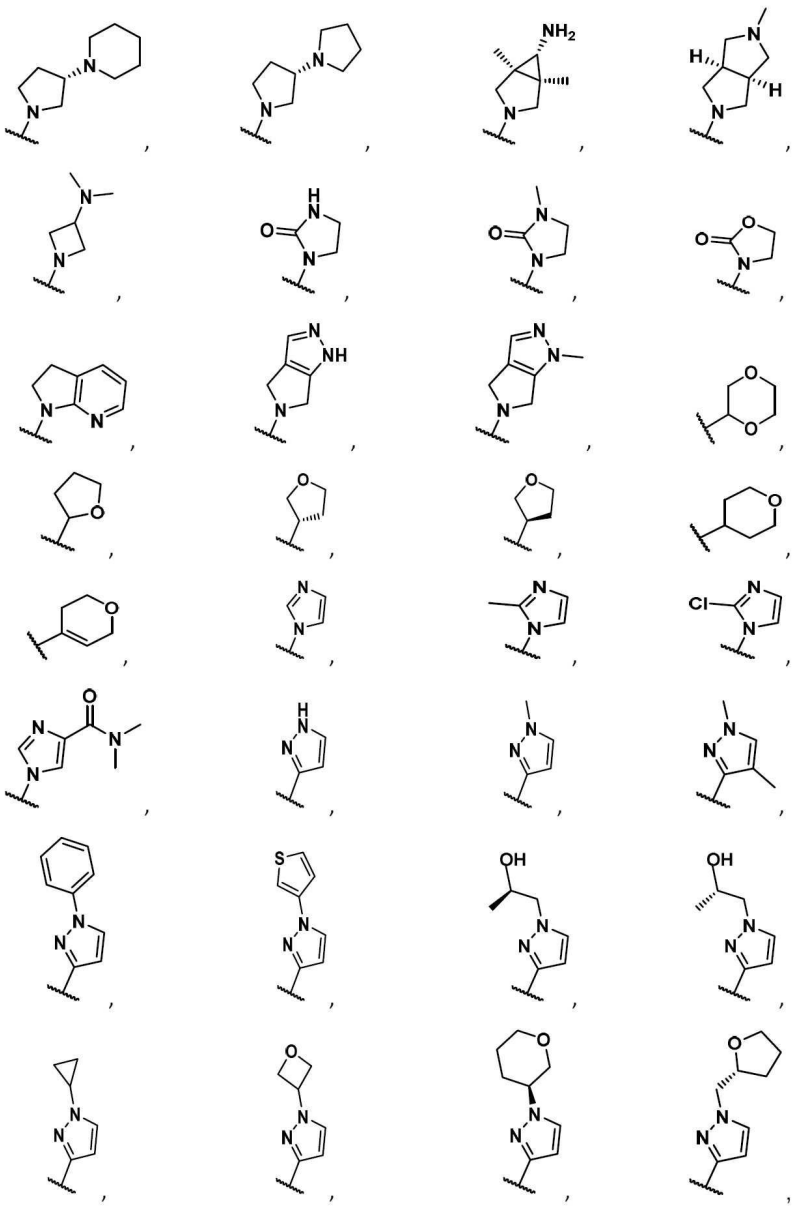
청구항 11

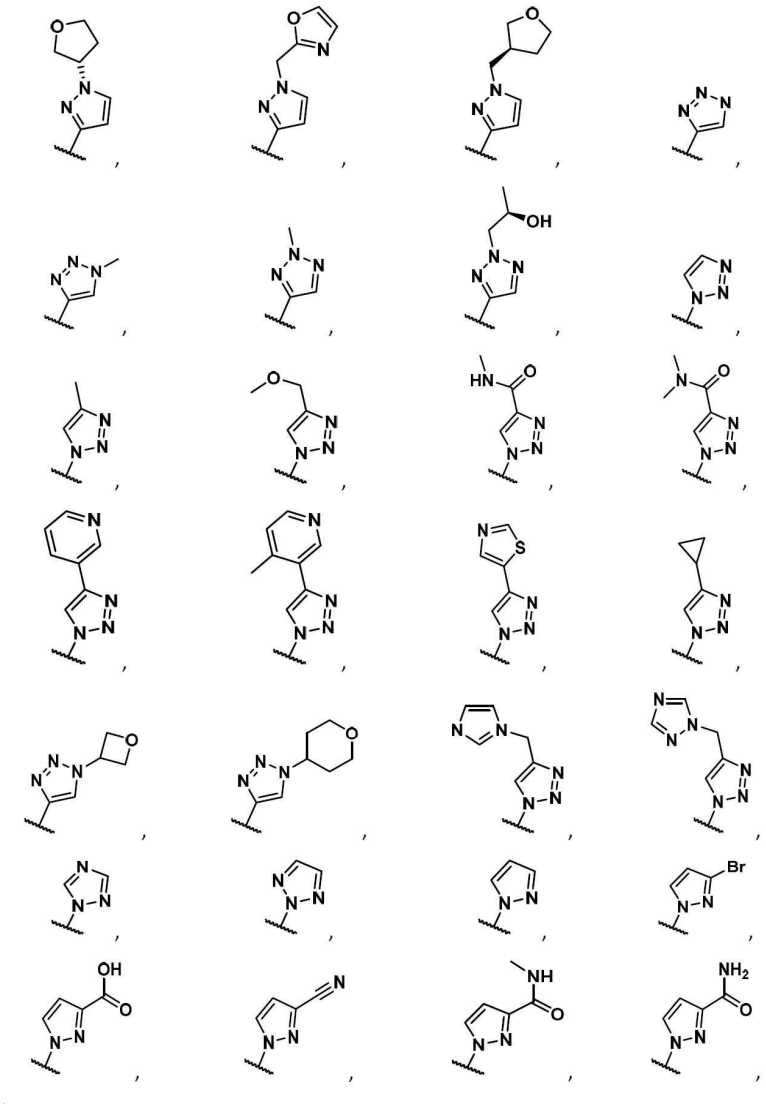
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

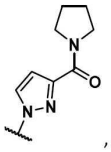
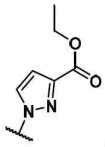
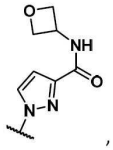
R^3은

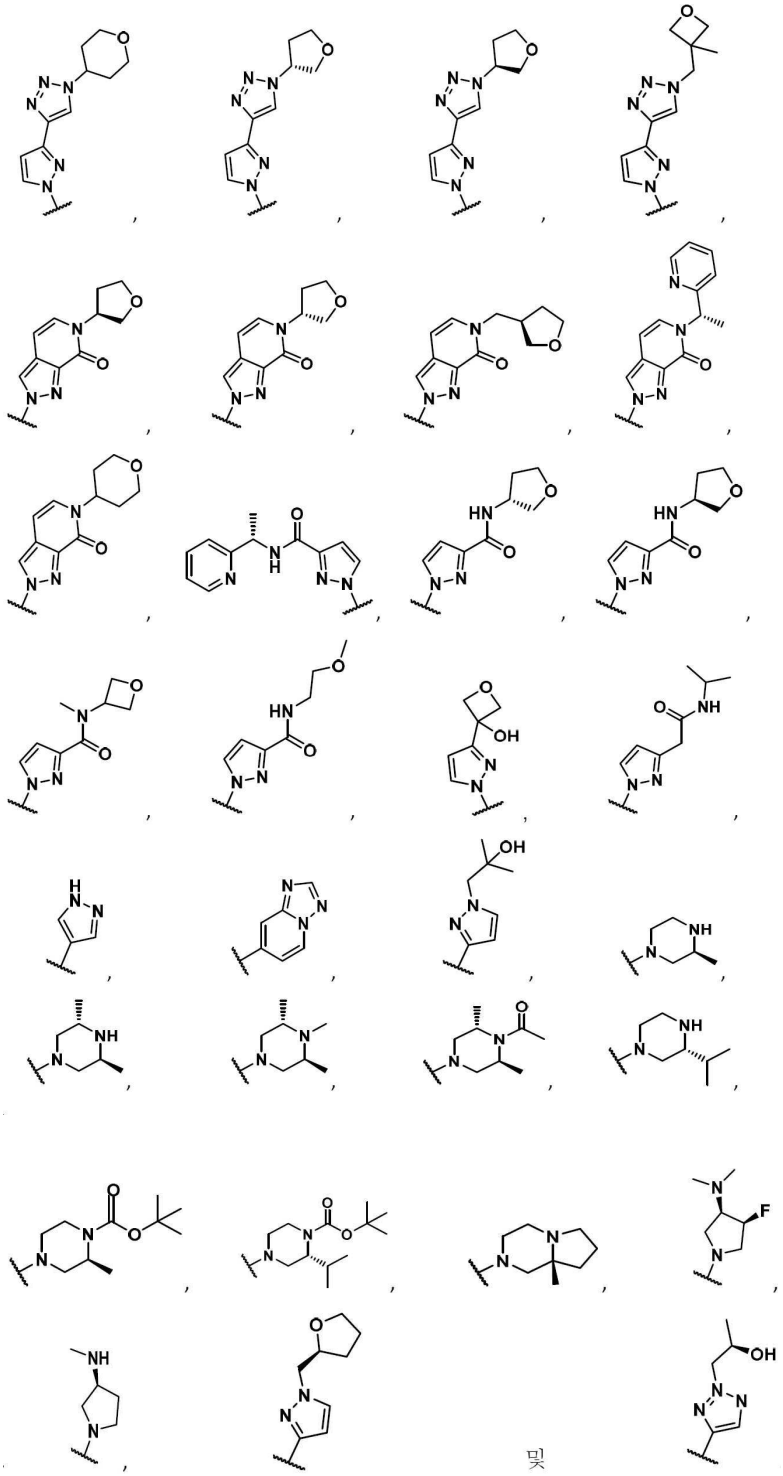









,

,

,



및

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 암은 췌장암, 폐암, 대장암, 담관암종, 충수암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁내막암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 자궁경부암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 위식도암, 만성 림프구성 백혈병, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 KRAS 돌연변이 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 종양 세포를 포함하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, KRAS 돌연변이는 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V 및 KRAS G13D로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

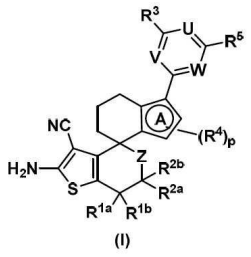
청구항 18

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 기타 약리학적 활성 물질(들)을 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 (I)의 고리형(annulated) 2-아미노-3-시아노 티오펜 및 유도체, KRAS 억제제로서의 이의 용도, 이 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 제제, 및 의약/의학적 사용으로서의 이의 용도, 특히 종양학적 질환, 예를 들어, 암의 치료 및/또는 예방을 위한 제제로서의 이의 용도에 관한 것이다:



(I)

[0002]

[0003] 상기 식에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, Z, R^{3} 내지 R^{5}, A, p, U, V 및 W는 청구범위 및 명세서에 주어진 의미를 가진다.

배 경 기 술

[0004] V-Ki-ras2 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 유전자 동족체(KRAS)는 GTP-결합 또는 GDP-결합 상태로 세포에 존재하는 Ras 계열 단백질의 작은 GTPase이다(McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Nimnual *et al.*, Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36). NF1과 같은 GTPase 활성화 단백질(GAP)의 결합은 Ras 계열 단백질의 GTPase 활성을 증가시킨다. SOS1(Son of Sevenless 1)과 같은 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF)의 결합은 Ras 계열 단백질로부터 GDP의 방출을 촉진하여 GTP 결합을 허용한다(Chardin *et al.*, Science, 1993, 260(5112):1338-43). GTP 결합 상태에 있을 때, Ras 계열 단백질은 활성화되어 C-RAF 및 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)를 포함한 이펙터 단백질과 결합하여 RAF/미토겐 또는 세포외 신호 조절 키나제(MEK/ERK) 경로, PI3K/ AKT/포유동물의 라파마이신 표적(mTOR) 경로 및 RalGDS(Ral 구아닌 뉴클레오티드 해리 자극기) 경로

를 촉진한다(Ral guanine nucleotide dissociation stimulator) pathway (McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana *et al.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6). 이들 경로는 증식, 생존, 대사, 운동성, 혈관신생, 면역 및 성장과 같은 다양한 세포 과정에 영향을 미친다(Young *et al.*, Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana *et al.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6).

[0005] Ras 계열 단백질에서 암 관련 돌연변이는 고유한 GAP 유발 GTPase 활성을 억제하여 GTP-결합/활성 돌연변이 Ras 계열 단백질의 집단을 증가시키게 된다(McCormick *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter *et al.*, Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). 이는 돌연변이 Ras 계열 단백질의 하류에 이펙터 경로(예를 들어, RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS 경로)의 지속적인 활성화로 이어진다. KRAS 돌연변이(예를 들어, 아미노산 G12, G13, Q61, A146)는 폐암, 대장암 및 췌장암을 포함한 비롯한 다양한 인간 암에서 발견된다(Cox *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Ras 계열 단백질/Ras 유전자에서의 변경 (예를 들어, 돌연변이, 과발현, 유전자 증폭)은 또한 암 약물, 예컨대 EGFR 항체 세툭시맙 및 파니투무맙(Leto *et al.*, J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22) 및 EGFR 티로신 키나제 억제제 오시머티닙/AZD9291(Ortiz-Cuaran *et al.*, Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein *et al.*, Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500)에 대한 내성 메커니즘으로 기술되어 있다.

[0006] 위암, 위식도 접합부암 및 식도암과 같은 종양 적응증의 하위 집합에서 야생형(WT) KRAS 원발암 유전자의 현저한 증폭은 동인 변경 역할을 하며 이 유전자형을 보유하는 종양 모델이 시험관 내 및 생체 내에서 KRAS에 중독되도록 만든다(Wong et al. Nat Med., 2018, 24(7):968-977). 대조적으로, 증폭되지 않은 KRAS WT 세포주는 KRAS의 활성화를 간접적으로 유발하는 유전자에 2차 변경을 전달하지 않는 한 KRAS 독립적이다(Meyers et al., Nat Genet., 2017, 49:1779-1784). 이러한 데이터를 바탕으로 KRAS WT 표적화 활성을 갖는 KRAS 표적화제에 대한 치료 창이 예상된다.

[0007] 예를 들어 KRAS의 코돈 12에 영향을 미치는 유전자 변경은 이 위치에서 자연적으로 발생하는 글리신 잔기를 특히 아스파르트산(G12D 돌연변이 또는 KRAS G12D), 시스테인(G12C 돌연변이 또는 KRAS G12C), 발린(G12V 돌연변이 또는 KRAS G12V)와 같은 다른 아미노산으로 대체한다. 유사하게, KRAS의 코돈 13, 61 및 146 내의 돌연변이는 KRAS 유전자에서 흔히 발견된다. 전체적으로 KRAS 돌연변이는 폐암에서 35%, 대장암에서 45%, 그리고 췌장암에서 최대 90%까지 검출 가능하다(Herdeis et al., Curr Opin Struct Biol., 2021, 71:136-147).

[0008] 요약하면, 야생형 또는 돌연변이 KRAS(예를 들어, G12D, G12V 및 G12C)의 결합제/억제제는 항암 효능을 전달할 것으로 예상된다.

발명의 내용

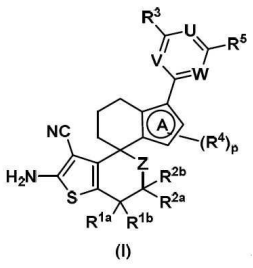
해결하려는 과제

[0009] 따라서, KRAS, 특히 12번 또는 13번 위치에서 돌연변이된 KRAS에 의해 매개되는 암 및/또는 야생형 증폭 KRAS 매개 암의 치료에 효과적이고 대사 안정성, 혈장 단백질 결합, 용해성 및 투과성을 포함하나 이에 제한되지 않는 바람직한 약리학적 특성을 또한 보유하는 새로운 화합물을 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 상세한 설명

[0011] 놀랍게도, 본 발명에 따라 화학식 (I)의 화합물이 KRAS의 억제제로서 작용하고 세포 증식 조절에 관여한다는 것이 밝혀졌다:

[0012] 

(I)

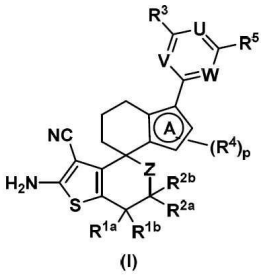
[0013] 상기 식에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, Z, R^3 내지 R^5, A, p, U, V 및 W는 이하에서 주어지는 의미를 가진다.

[0014] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0015] 놀랍게도, 본원에 기술된 화합물은 항종양 활성을 갖고, 악성 질환으로부터 발생하는 제어되지 않는 세포 증식을 억제하는데 유용한 것으로 밝혀졌다. 이러한 항종양 활성은 특히 위치 12 또는 13에서 돌연변이된 KRAS, 바람직하게는 G12D, G12V 또는 G13D 돌연변이 KRAS의 억제, 또는 WT KRAS, 특히 증폭된 KRAS WT의 억제로부터 유래되는 것으로 여겨진다. 유리하게는, 화합물은 특정 KRAS 돌연변이체, 바람직하게는 KRAS G12D에 대해 선택적일 수 있거나 증폭된 KRAS 야생형을 포함하는 KRAS 돌연변이체 패널에 대해 효과적일 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명의 화합물은 유리하게는 대사 안정성, 혈장 단백질 결합, 용해성 및 투과성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 바람직한 약리학적 특성을 보유한다.

[0017] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



(I)

[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] R^{1a} 및 R^{1b}는 둘 다 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나;

[0022] 선택적으로, R^{1a} 또는 R^{1b} 중 하나와 R^{2a} 또는 R^{2b} 중 하나는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고;

[0023] Z는 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$이고;

[0024] 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0025] R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성하고;

[0026] n은 0, 1 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] R^3은 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, $-N_3$, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0028] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}로 임의로 치환되고;

[0030] 각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ 및 $-C(O)NR^{10}R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬 및 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되고;

[0032] W는 질소 (-N=) 또는 -CH=이고;

[0033] V는 질소 (-N=) 또는 -CH=이고;

[0034] U는 질소 (-N=) 또는 $-C(R^{11})$=이고;

[0035] R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되고;

[0036] 고리 A는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

[0037] 각각의 R^4는 존재하는 경우 독립적으로 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 시아노-C_{1-6}알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, -CN, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0038] p는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039] R^5는 하나 이상의 동일하거나 상이한 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴이고, 여기서 C_{1-6}알킬은 사이클로프로필로 임의로 치환되거나;

[0040] R^5은 3-11 원 헤테로사이클릴로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬이고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^{12}로 임의로 치환되고,

[0041] 각각의 R^{12}는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로겐 및 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 다른 측면에서, 본 발명은 R^{1a} 및 R^{1b}가 둘 다 독립적으로 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0043] 다른 측면에서, 본 발명은 R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 독립적으로 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0044] 다른 측면에서, 본 발명은 R^{1a} 및 R^{1b}가 둘 다 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0045] 다른 측면에서, 본 발명은 R^{2a} 및 R^{2b}가 둘 다 독립적으로 수소 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0046] 다른 측면에서, 본 발명은 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} 및 R^{2b}가 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0047] 다른 측면에서, 본 발명은 n이 0인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0048] 다른 측면에서, 본 발명은 n이 1이고;

[0049] 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0050] 다른 측면에서, 본 발명은 Z가 $-CH_2-$인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

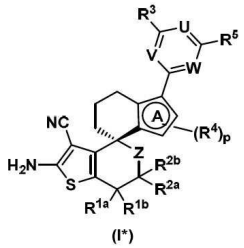
[0051] 다른 측면에서, 본 발명은

[0052] n이 2이고;

[0053] 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$알킬), $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, C_{3-5}사이클로알킬 및 3-5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0054] 다른 측면에서, 본 발명은 p가 0인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I^*)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

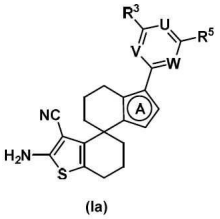
[0056] 

(I*)

[0057] 상기 식에서,

[0058] R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, Z, U, V, W, 고리 A 및 p는 본원에서 상기 또는 하기에 정의된 바와 같다.

[0059] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

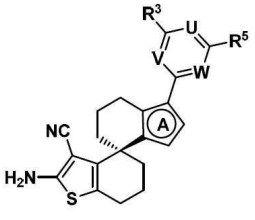
[0060] 

(Ia)

[0061] 상기 식에서,

[0062] A, V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0063] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0064] 

(Ib)

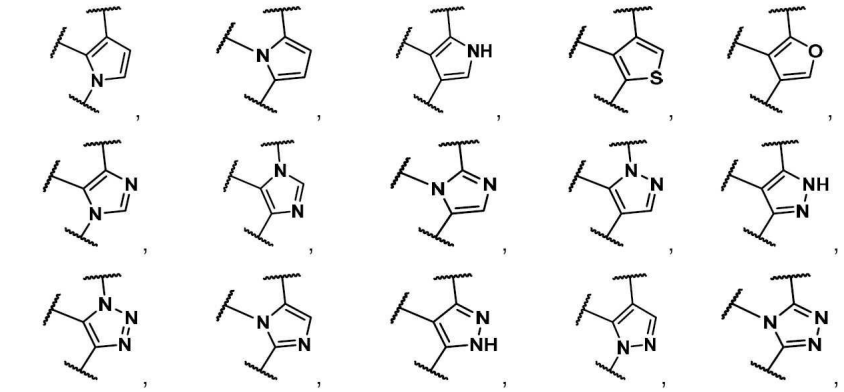
[0065] 상기 식에서,

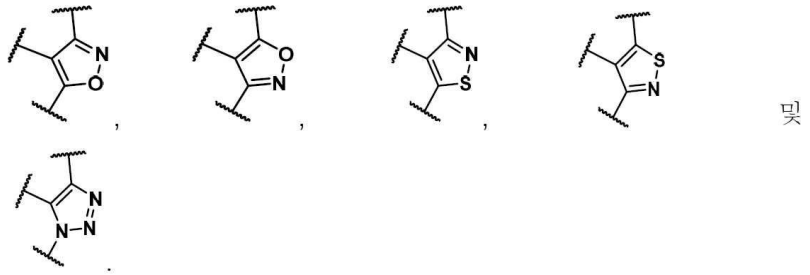
[0066] A, V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0067] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 고리인 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

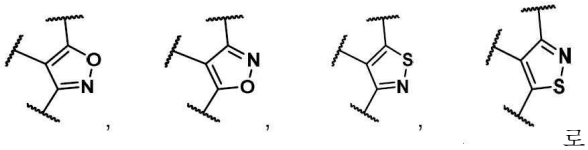
[0068] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 고리인 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

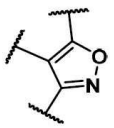
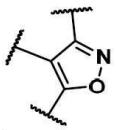
[0069] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0070] 

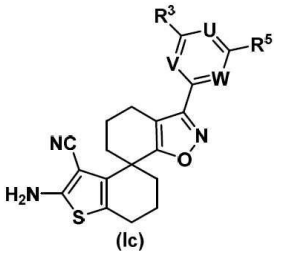
[0071] 

[0072] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가 이속사졸 또는 이소티아졸인 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0073] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가  로 이루어진 군으로부터 선택된 고리인 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0074] 다른 측면에서, 본 발명은 고리 A가  또는  인 본 발명의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

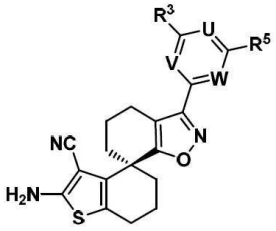
[0075] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0076] 

[0077] 상기 식에서,

[0078] V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0079] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



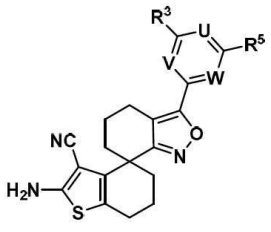
(Id)

[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0083] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



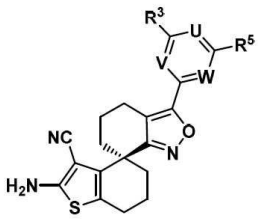
(Ie)

[0084]

[0085] 상기 식에서,

[0086] V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0087] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



(If)

[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090] V, U, W, R^3 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0091] 또 다른 측면에서, 본 발명은 W, V 및 U의 적어도 하나가 질소인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0092] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0093] W는 질소 (-N=)이고;

[0094] V는 질소 (-N=)이고;

[0095] U는 =C(R^{11})-이고;

[0096] R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)

의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0097] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0098] W가 -CH=이고;

[0099] V는 질소 (-N=)이고;

[0100] U는 $=C(R^{11})-$이고;

[0101] R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0102] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0103] V가 -CH=이고;

[0104] W는 질소 (-N=)이고;

[0105] U는 $=C(R^{11})-$이고;

[0106] R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0107] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^{11}이 수소, 불소, 염소 및 $-O-CH_3$으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0108] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0109] V가 질소 (-N=)이고;

[0110] W는 -CH=이고;

[0111] U는 질소 (-N=)인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0112] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0113] W가 질소 (-N=)이고;

[0114] V는 -CH=이고;

[0115] U는 질소 (-N=)인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0116] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0117] W가 -CH=이고;

[0118] V는 -CH=이고;

[0119] U는 질소 (-N=)인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0120] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0121] W가 질소 (-N=)이고;

[0122] V는 질소 (-N=)이고;

[0123] U는 질소 (-N=)인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0124] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0125] W가 질소 (-N=)이고;

[0126] V는 질소 (-N=)이고;

[0127] U는 =C(R^{11})-이고;

[0128] R^{11}은 수소, 할로겐 및 C_{1-4}알콕시로부터 선택되거나; 또는

[0129] V가는 질소 (-N=)이고;

[0130] W는 -CH=이고;

[0131] U는 질소 (-N=)인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0132] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0133] R^5가 하나 이상의 동일하거나 상이한 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시 또는 5-6 원 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 6-11 원 헤테로사이클릴이고, 여기서 C_{1-6}알킬은 사이클로프로필로 임의로 치환된 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0134] 또 다른 측면에서, 본 발명은

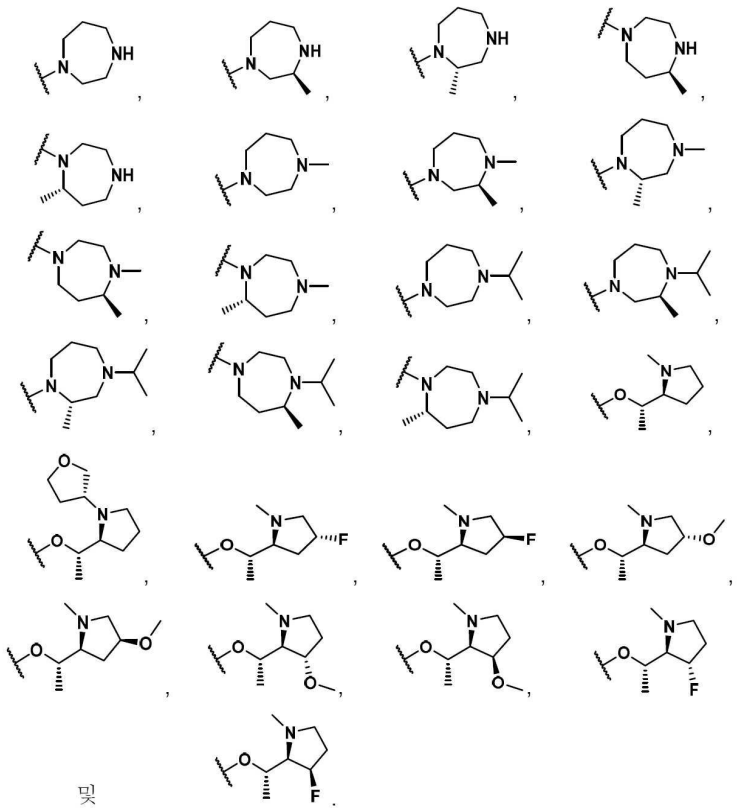
[0135] R^5가 하나 이상의 동일하거나 상이한 C_{1-4}알킬로 임의로 치환된 7 원 헤테로사이클릴인 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0136] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0137] R^5는 5-8 원 헤테로사이클릴로 치환된 -O-C_{1-6}알킬이고, 여기서 5-8 원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^{12}로 임의로 치환되고,

[0138] 각각의 R^{12}는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로겐 및 5 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

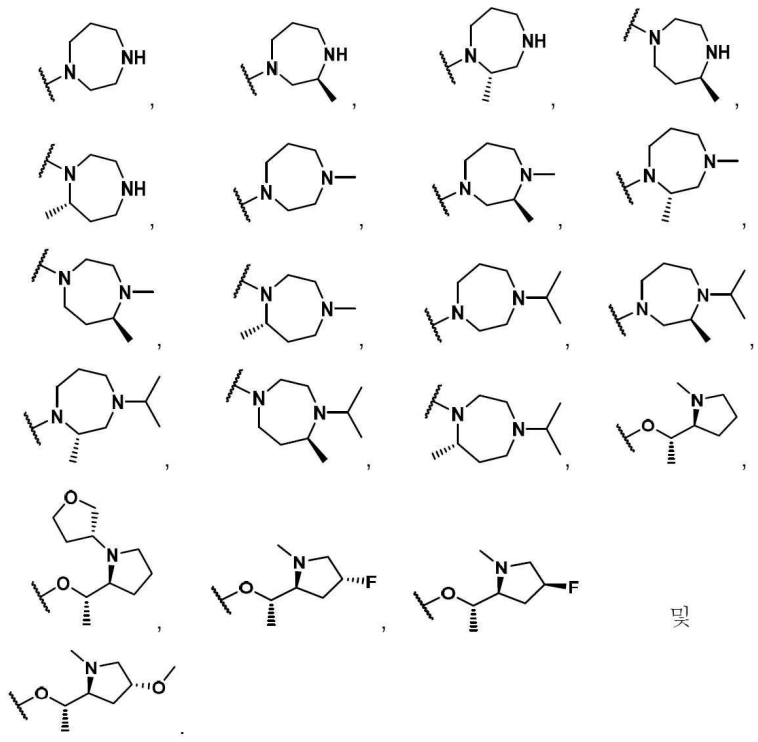
[0139] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



및

[0140]

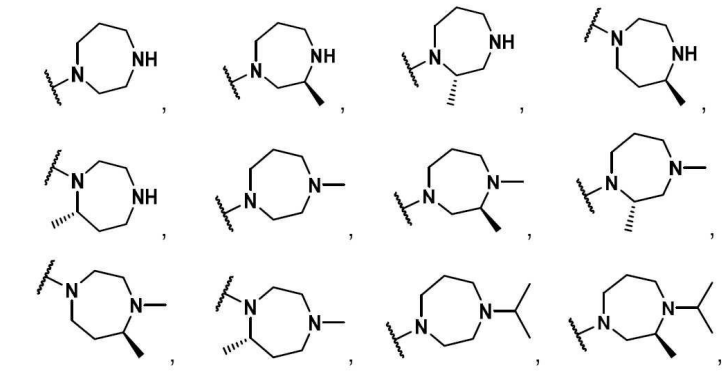
[0141] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

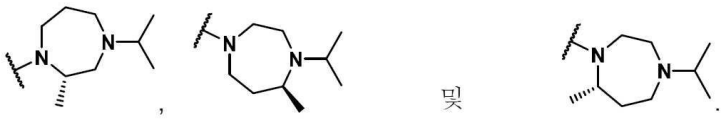


및

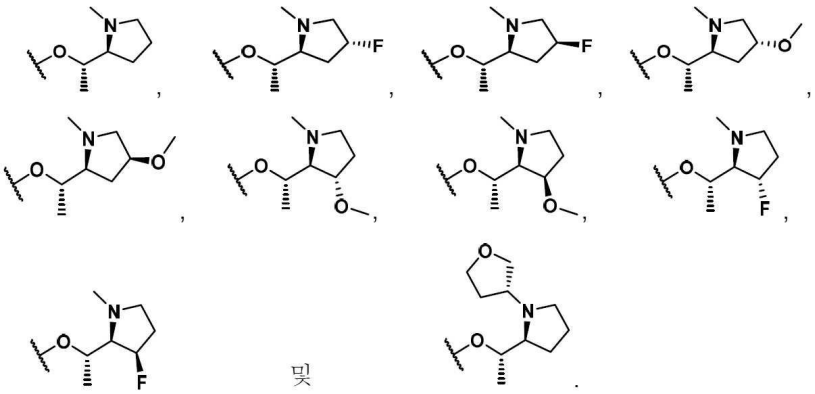
[0142]

[0143] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

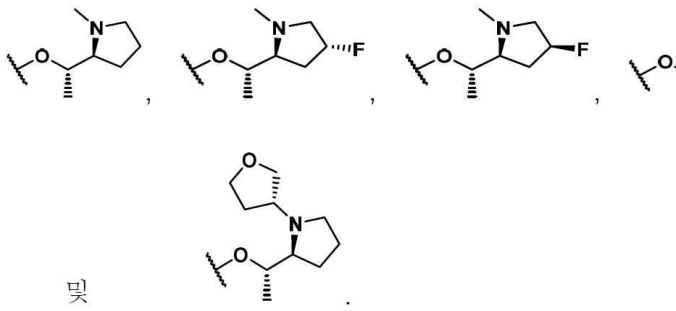
[0144] 

[0145] 

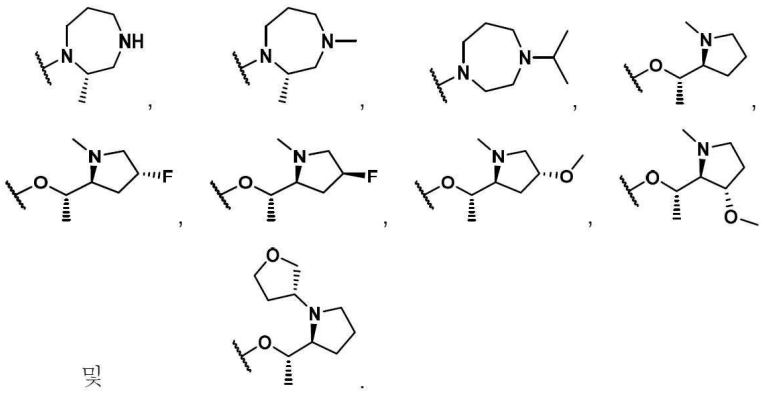
[0146] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0147] 

[0148] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0149] 

[0150] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^5가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



[0151]

[0152] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0153] R^3이 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, $-N_3$, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0154] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0155] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}로 임의로 치환되고;

[0156] 각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0157] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0158] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0159] R^3이 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, $-N_3$, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0160] 각각의 R^7은 독립적으로 $-OR^8$, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0161] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}로 임의로 치환되고;

[0162] 각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0163] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터

선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0164] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^3이 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬 및 $-N_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0165] 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^3이 염소, 메틸, $-CF_3$ 및 $-N_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0166] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0167] R^3이 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0168] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0170] 각각의 R^9는 독립적으로 $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ 및 $-C(O)NR^{10}R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0171] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬 및 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0172] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0173] R^3이 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0174] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0176] 각각의 R^9는 독립적으로 OR^{10}으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0178] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0179] R^3이 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로

사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0180] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0181] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0182] 각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0183] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0184] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0185] R^3이 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 선택적이고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0186] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

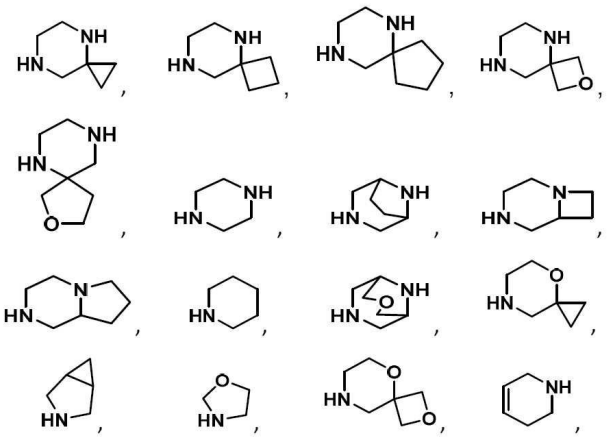
[0187] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

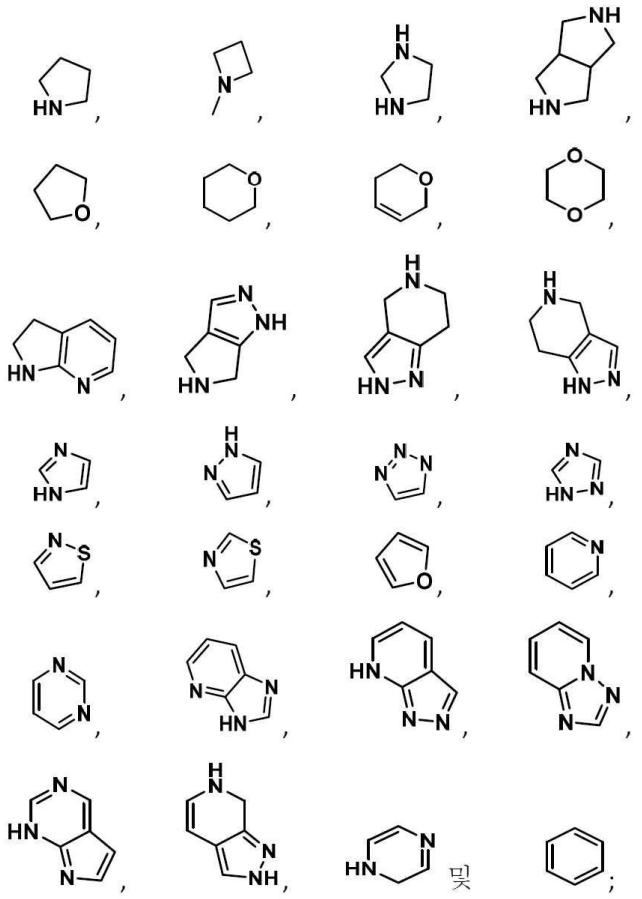
[0188] 각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0189] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0190] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0191] R^3이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0192] 



[0193]

[0194] 각 기는 수소 원자의 제거로 임의의 고리 위치에서 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)에 결합되고, 선택적으로 그리고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고,

[0195] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

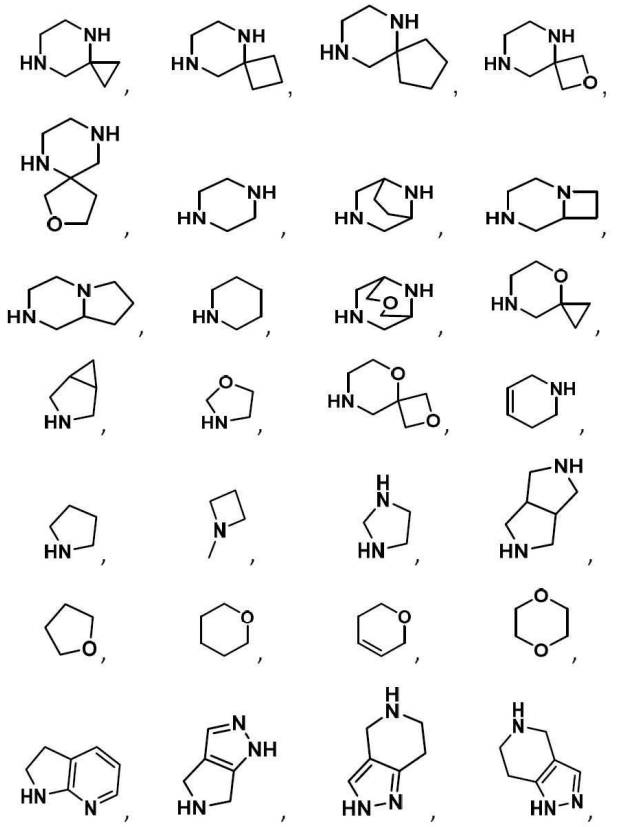
[0196] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0197] 각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

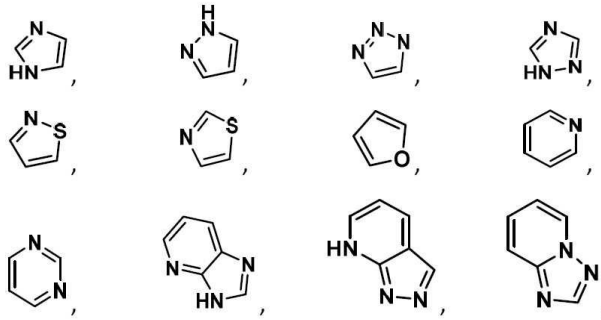
[0198] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If) 또는 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0199] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0200] R^3이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0201]



[0202]



및

[0203]

[0204] 각 기는 선택적으로 그리고 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고,

[0205] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

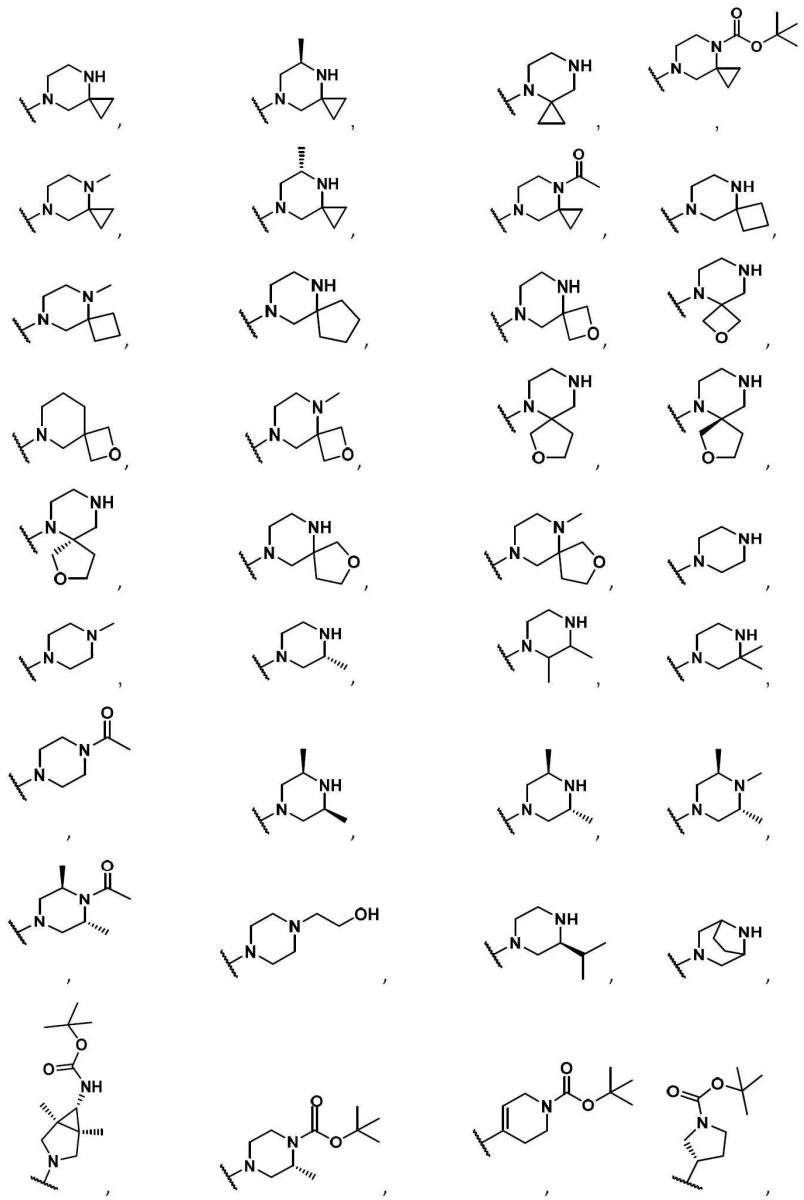
[0206] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0207] 각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

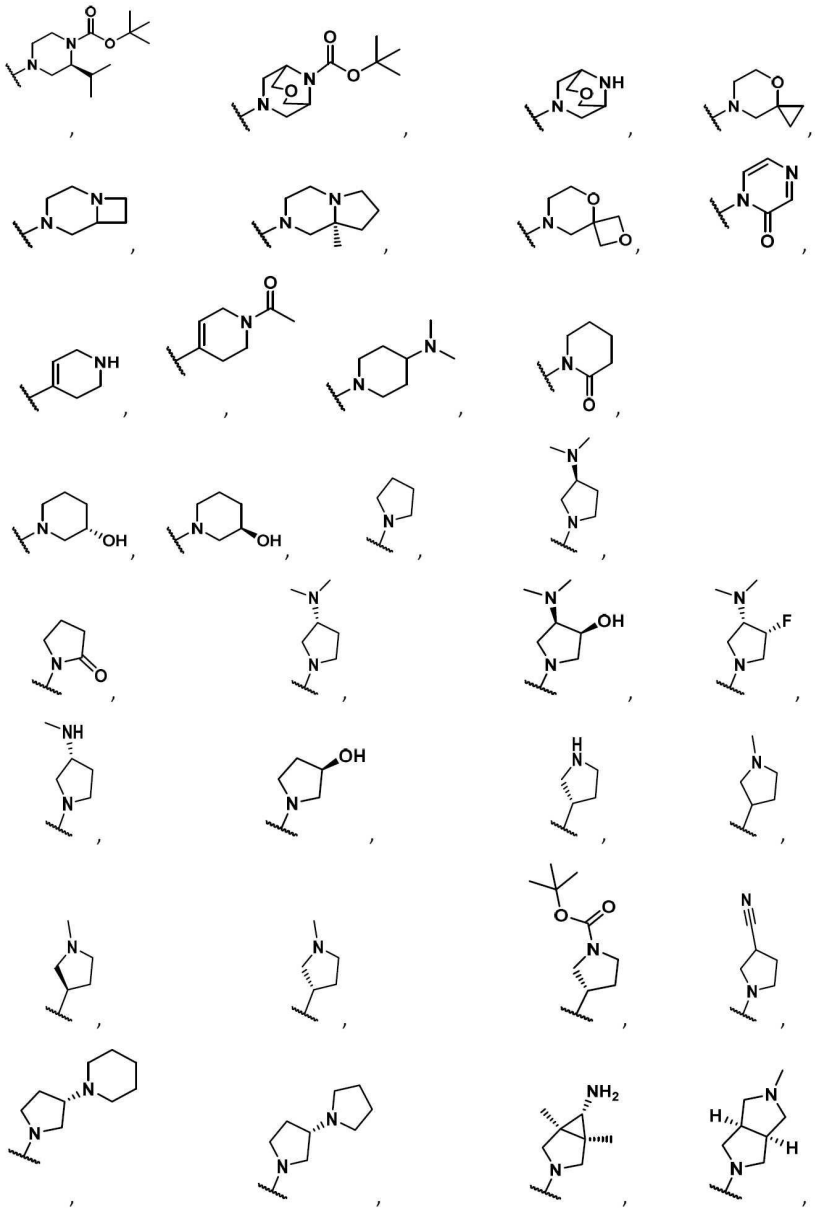
[0208] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*) (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If) 또는 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0209] 또 다른 측면에서, 본 발명은

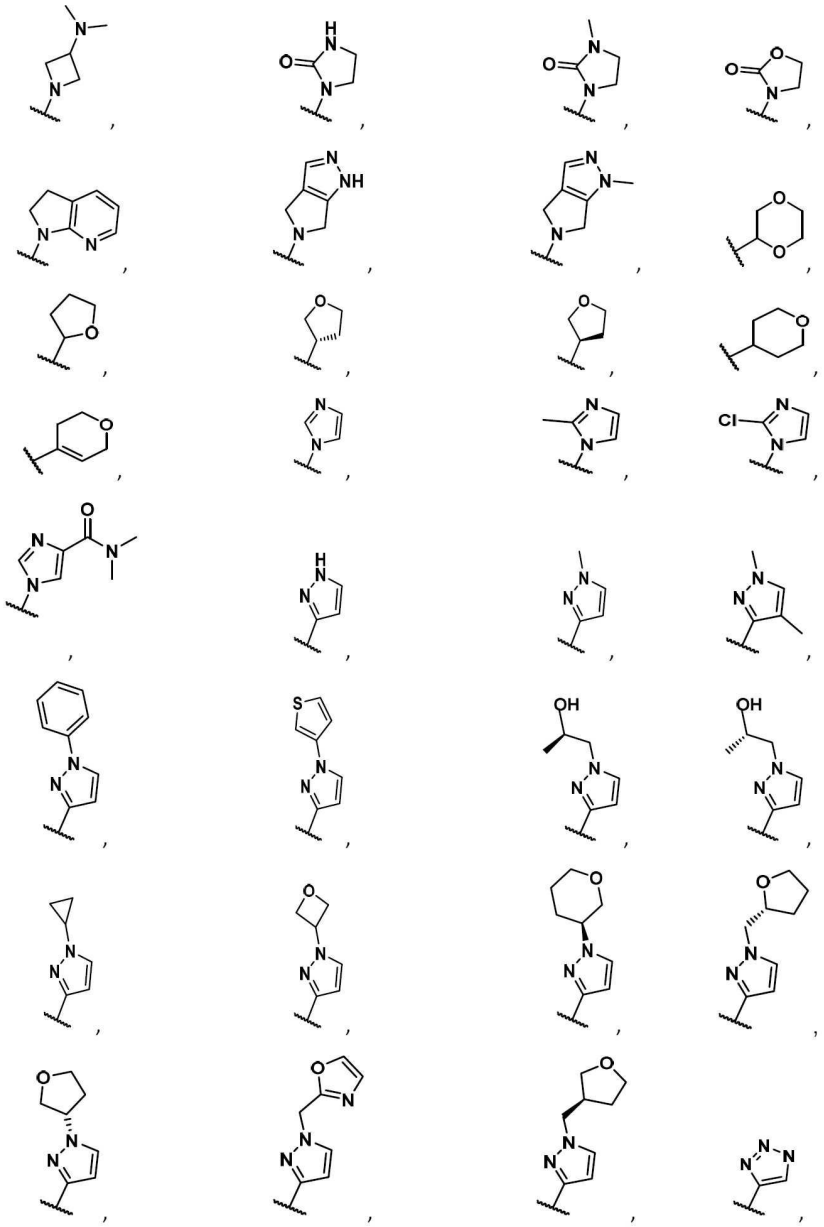
[0210] R^3이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*) (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If) 또는 또는 이의 염에 관한 것이다:



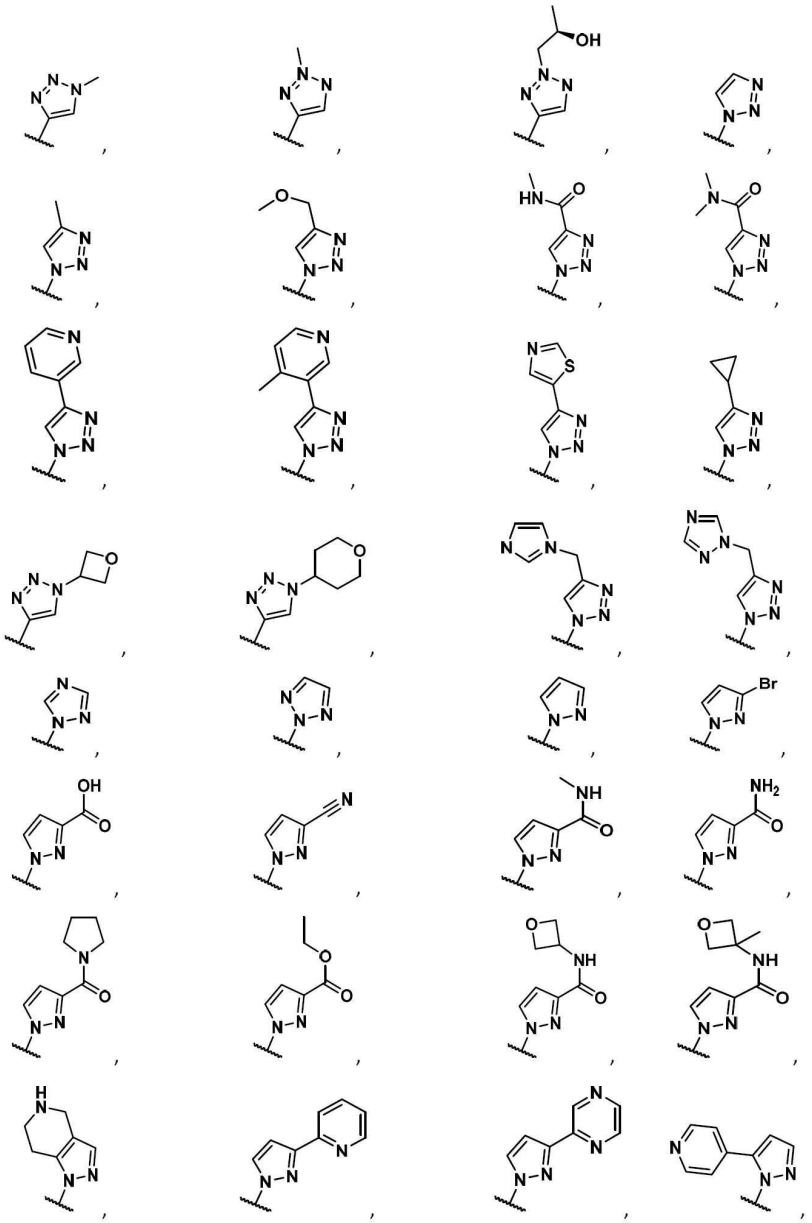
[0211]



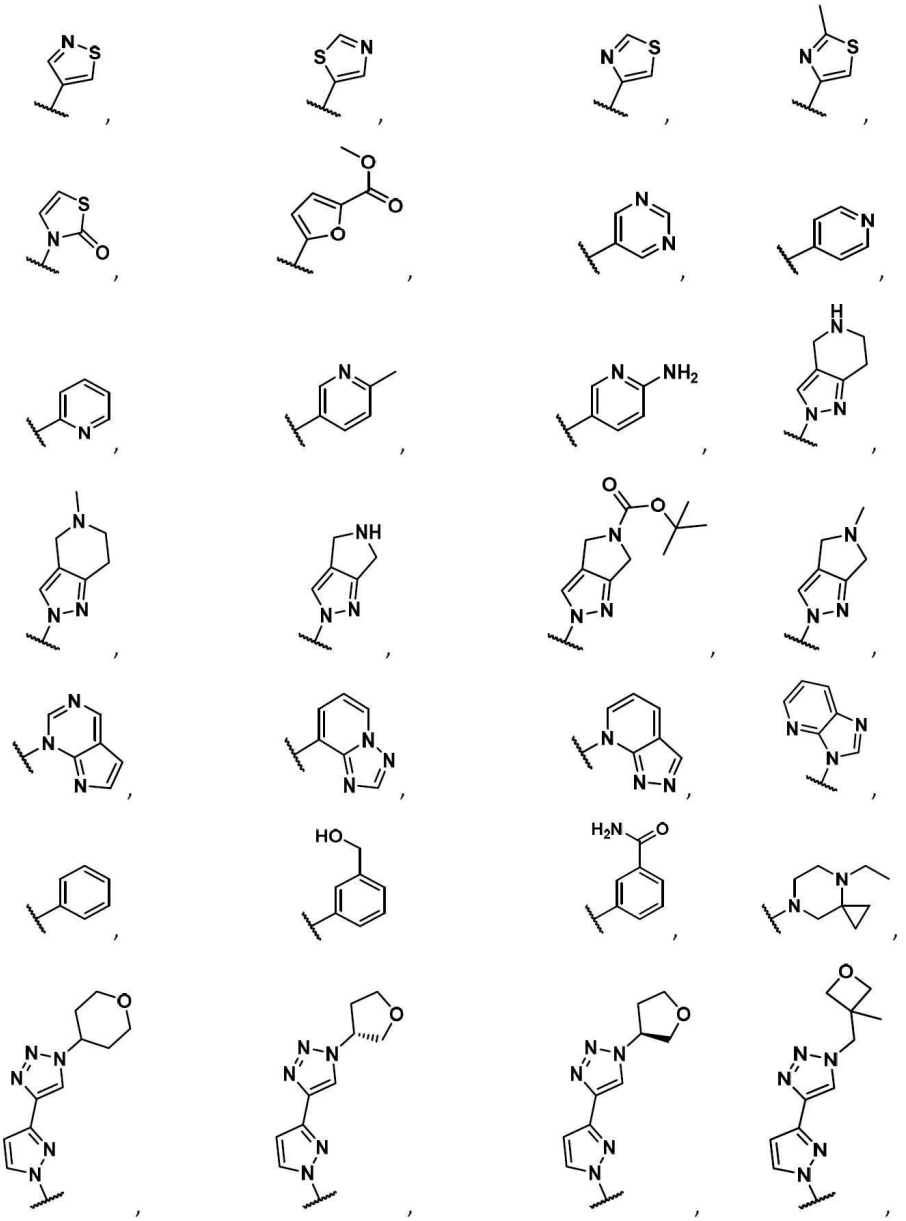
[0212]



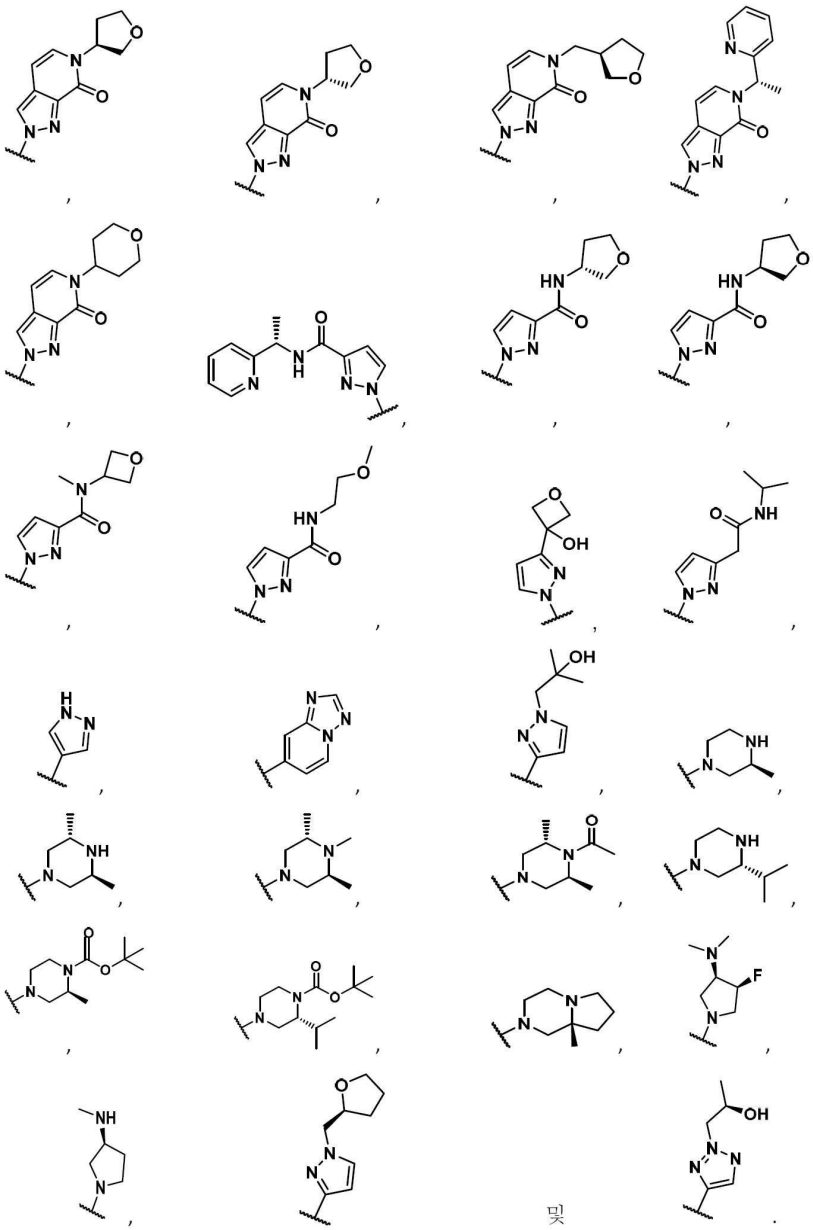
[0213]



[0214]



[0215]



[0216]

[0217] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0218] R^3이 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴이고;

[0219] 각각의 R^7은 독립적으로 -OH, C_{1-6}알콕시, -C(=O)R^8 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0220] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0221] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0222] R^3이 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 임의로 치환된 3-11 원 헤테로사이클릴이고;

[0223] 각각의 R^7은 독립적으로 -OH, C_{1-6}알콕시, -C(=O)R^8 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0224] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이

루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0225] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0226] R^3이 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환된 질소를 갖는 5-원 헤테로사이클릴이고;

[0227] 각각의 R^7은 독립적으로 -OH, C_{1-6}알콕시, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0228] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬 및 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0229] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0230] R^3이 산소를 갖는 3-11 원 헤테로사이클릴인 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0231] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0232] R^3이 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0233] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -OH, C_{1-6}알콕시, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0234] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0235] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0236] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0237] R^3이 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0238] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -OH, C_{1-6}알콕시, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0239] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0240] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

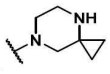
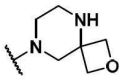
[0241] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0242] R^3이 $-C(=O)NR^8R^8$로 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴이고;

[0243] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬 및 3-11 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선

택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 3-11 원 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

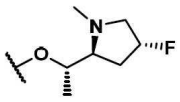
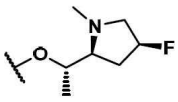
[0244] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0245] R^3이 둘 다 선택적으로 및 독립적으로 C_{1-6}알킬로 치환된  또는  이고;

[0246] W는 질소 (-N=)이고;

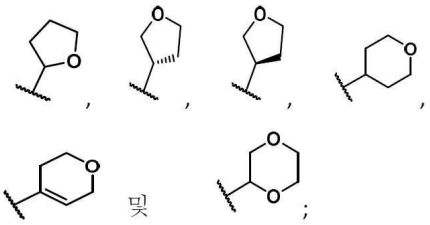
[0247] V는 질소 (-N=)이고;

[0248] U는 $-C(R^{11})=$이고; 여기서 R^{11}은 수소 또는 불소이고;

[0249] R^5는  또는  인 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0250] 또 다른 측면에서, 본 발명은

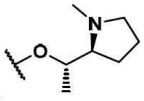
[0251] R^3이



[0252] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

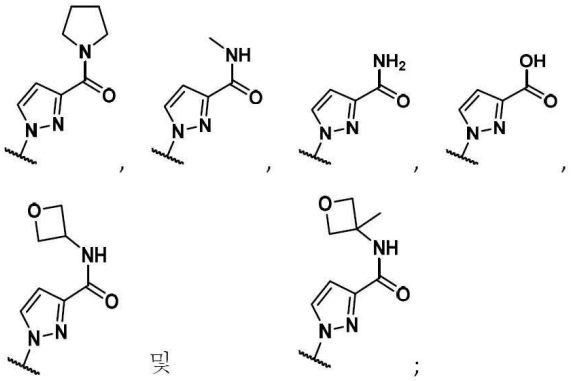
[0253] V는 질소 (-N=)이고;

[0254] U는 -CH=이고;

[0255] R^5는  인 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0256] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0257] R^3이

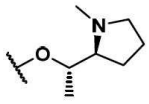


[0258] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0259] W는 -N=이고;

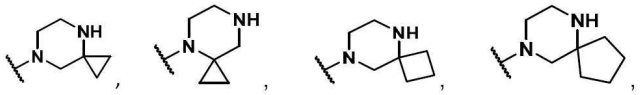
[0260] V는 -N=이고;

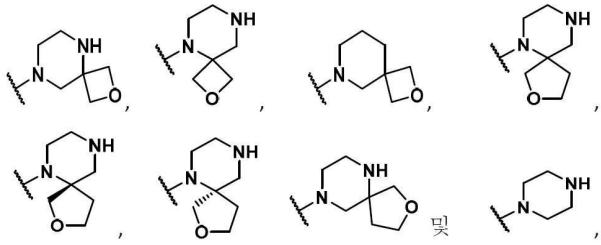
[0261] U는 -CH=이고;

[0262] R^5는  인 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0263] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0264] R^3이

[0265] 

[0266]  , 및 , 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3-11 원 헤테로사이클릴이고;

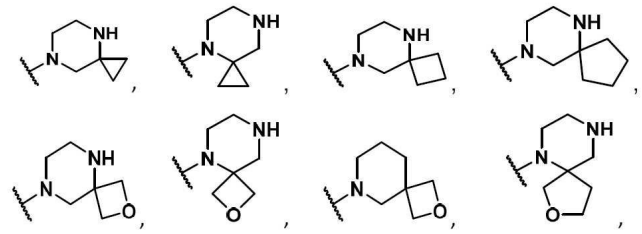
[0267] 각각의 3-11 원 헤테로사이클릴은 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

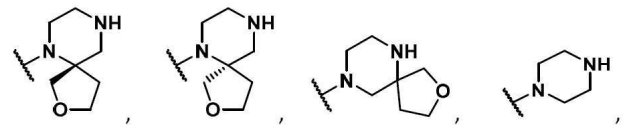
[0268] 각각의 R^7은 독립적으로 -OH, C_{1-6}알콕시, -C(=O)R^8 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

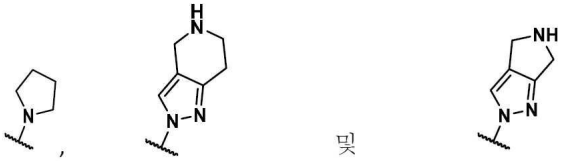
[0269] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0270] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0271] R^3이

[0272] 

[0273] 

[0274]  , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 3-11 원 헤테로사이클릴

또는 8-9 원 헤테로아릴이고;

[0275] 각각의 3-11 원 헤테로사이클릴 또는 8-9 원 헤테로아릴은 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

[0276] 각각의 R^7은 독립적으로 $-OR^8$, $-NR^8R^8$, 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

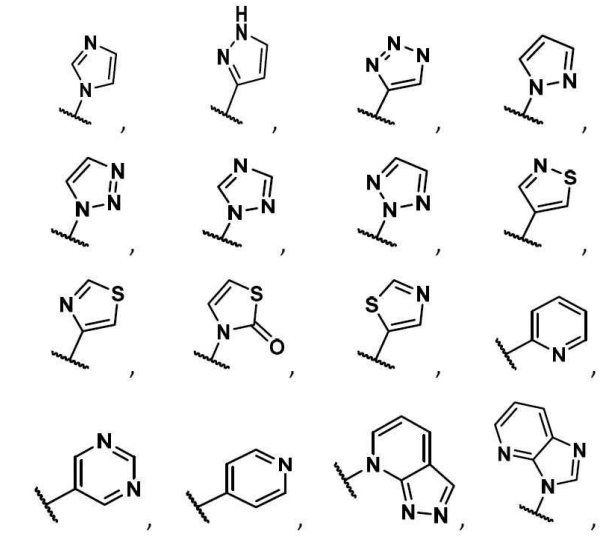
[0277] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴, C_{6-10}아릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9 및/또는 R^{10}으로 임의로 치환되고;

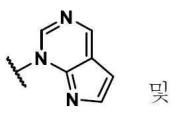
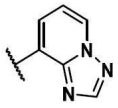
[0278] 각각의 R^9는 -OH 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0279] 각각의 R^{10}은 독립적으로 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

[0280] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0281] R^3이

[0282] 

[0283]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-10 원 헤테로아릴이고;

[0284] 각각의 5-10 원 헤테로아릴은 선택적으로 및 독립적으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^7 및/또는 R^8로 치환되고;

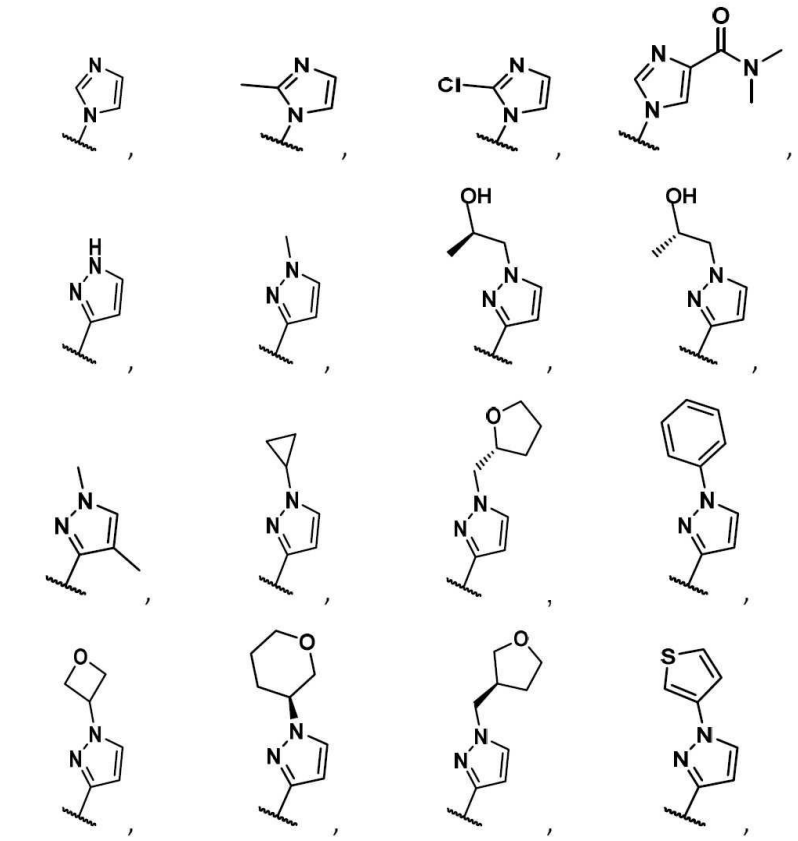
[0285] 각각의 R^7은 독립적으로 할로겐, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, 및 2가 치환체 =O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

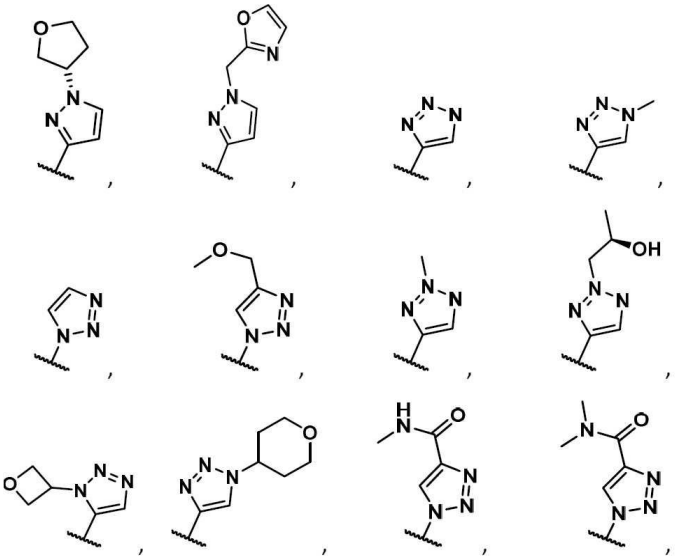
[0286] 각각의 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{3-10}사이클로알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴은 모두 하나 이상의 동일하거나 상이한 R^9로 임의로 치환되고;

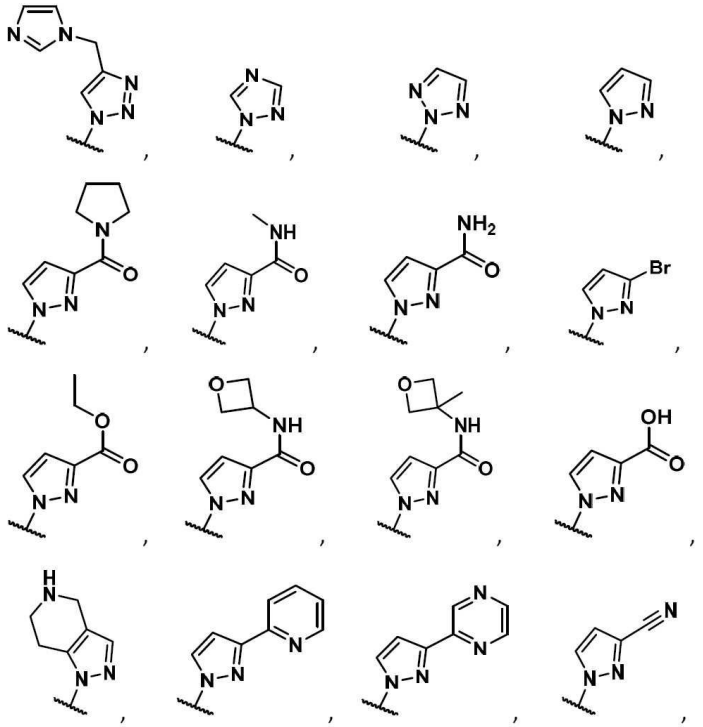
[0287] 각각의 R^9는 독립적으로 C_{1-6}알킬 및 3-11 원 헤테로사이클릴 및 5-10 원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

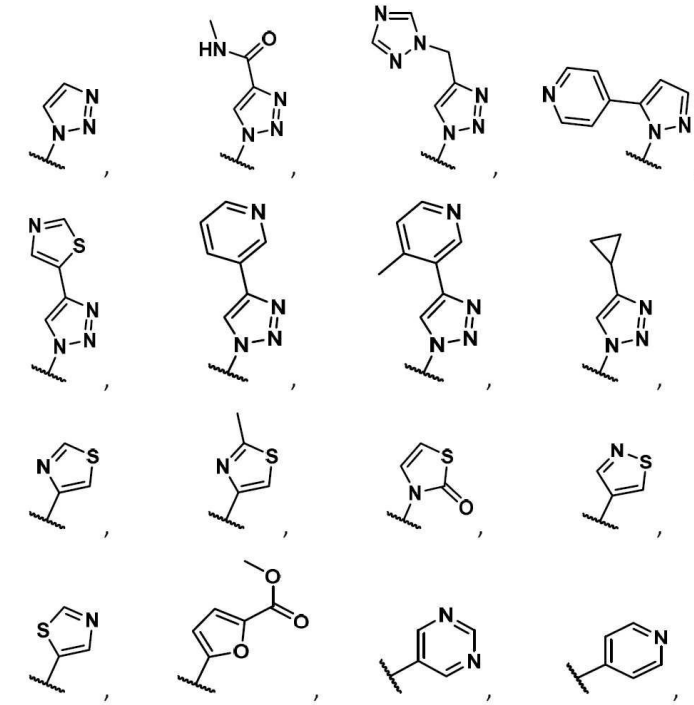
[0288] 또 다른 측면에서, 본 발명은

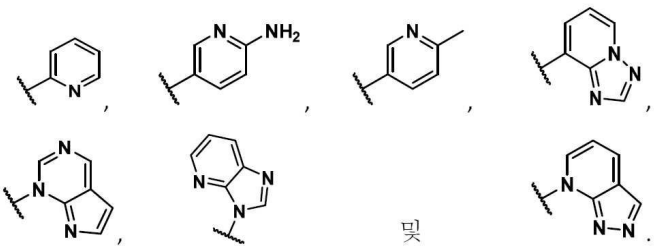
[0289] R^3이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:

[0290] 

[0291] 

[0292] 

[0293] 

[0294] 
및

[0295] 본 발명의 바람직한 실시양태는 실시예 화합물 I-1 내지 I-61, II-1 내지 II-214 및 이의 임의의 하위세트이다.

[0296] 특히, 본 발명의 바람직한 실시양태는 실시예 화합물 I-1 내지 I-45, II-1 내지 II-178 및 이의 임의의 하위세

트이다.

[0297] 화학식 (I)의 임의의 2개 이상의 측면 및/또는 바람직한 실시양태 또는 이의 하위 화학식은 화학적으로 안정한 구조로 이어지는 임의의 방식으로 조합되어 화학식 (I) 또는 이의 하위 화학식의 추가 측면 및/또는 바람직한 실시양태를 얻을 수 있음이 이해되어야 한다.

[0298] 본 발명은 또한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)의 수화물, 용매화물, 다형체, 대사산물, 유도체, 입체이성질체 및 전구약물에 관한 것이다.

[0299] 본 발명은 또한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)의 수화물에 관한 것이다.

[0300] 본 발명은 또한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)의 용매화물에 관한 것이다.

[0301] 예를 들어, 에스테르기를 갖는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)은 생리학적 조건에서 에스테르가 절단되는 잠재적 전구 약물이며 이들 또한 본 발명의 일부이다.

[0302] 본 발명은 추가로 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0303] 본 발명은 또한 무기 또는 유기산 또는 염기와의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0304] ***약학적 조성물***

[0305] 본 발명의 추가 목적은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0306] 한 측면에서, 상기 약학적 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)을 포함한다. 상기 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)은 본원에 정의된 약리학적 활성 물질 또는 조합 파트너일 수 있다.

[0307] 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 투여하기에 적합한 약학적 조성물은 당업자에게 자명할 것이며, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 로젠지, 트로키제, 용액제, 현탁액 - 특히 주사 (s.c., i.v., i.m.) 및 주입용 (주사형) 용액제, 현탁액 또는 다른 혼합물 -, 엘릭시르, 시럽, 샤세, 에멀젼, 흡입제 또는 분산성 분말을 포함한다. 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물의 함량은 전체 조성물의 0.1 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 50 중량% 범위에 있어야 하며, 즉, 아래 명시된 복용량 범위를 달성하기에 충분한 양이어야 한다. 지정된 용량은 필요한 경우 하루에 여러 번 투여될 수 있다.

[0308] 적합한 정제는 예를 들어, 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 공지된 약학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 불활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 혼합함으로써 얻을 수 있다. 정제는 또한 여러 층을 포함할 수 있다.

[0309] 그에 따라 코팅된 정제는 정제와 유사하게 생성된 코어를 정제 코팅에 일반적으로 사용되는 부형제, 예를 들어, 콜리돈 또는 셸락, 아라비아 검, 활석, 이산화티타늄 또는 당으로 코팅함으로써 제조될 수 있다. 지연된 방출을 달성하거나 비호환성을 방지하기 위해 코어는 여러 층으로 구성될 수도 있다. 유사하게, 정제 코팅은 지연 방출을 달성하기 위해 가능하게는 정제에 대해 상기 언급된 부형제를 사용하여 다수의 층으로 구성될 수 있다.

[0310] 하나 이상의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 하나 이상의 다른 약학적 활성 물질(들)과의 조합을 함유하는 시럽 또는 엘릭서는 추가로 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당과 같은 감미료 및 풍미 증강제, 예를 들어, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제 등의 부형제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 소듐 카복시메틸 셀룰로스와 같은 현탁 보조제 또는 증점제, 예를 들어, 지방 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물과 같은 습윤제, 또는 p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제를 함유할 수 있다.

[0311] 주사 및 주입용 용액제는 통상적인 방법에 의해서, 예를 들어, 등장제, p-하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염과 같은 안정화제를 첨가하고, 선택적으로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 제조되며, 물을 희석제로서 사용하는 경우, 예를 들어, 유기 용매가 임의로 용매화제 또는

용해 보조제로서 사용될 수 있고 주사용 바이알 또는 앰풀 또는 주입병으로 옮겨질 수 있다.

[0312] 하나 이상의 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 또는 하나 이상의 다른 약학적 활성 물질(들)과의 조합을 함유하는 캡슐은 예를 들어, 활성 물질(들)을 락토스 또는 소르비톨과 같은 불활성 부형제와 혼합하고 이를 젤라틴 캡슐에 포장함으로써 제조될 수 있다.

[0313] 적합한 좌제는 예를 들어, 이러한 목적으로 제공되는 부형제, 예컨대 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0314] 사용될 수 있는 부형제로는, 예를 들어, 물, 약학적으로 허용되는 유기 용매, 예컨대 파라핀 (예: 석유 분획물), 식물성 오일 (예: 땅콩유 또는 참기름), 일작용성 또는 다작용성 알콜 (예: 에탄올 또는 글리세롤); 담체, 예컨대 천연 미네랄 분말 (예: 카올린, 점토, 탈크, 초크), 합성 미네랄 분말 (예: 고분산 규산 및 규산염), 당 (예: 사탕수수 당, 락토스 및 글루코스), 유화제 (예: 리그닌, 아황산 폐용액 (spent sulphite liquors), 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제 (예: 스테아르산마그네슘, 탈크, 스테아르산 및 소듐 라우릴 설페이트) 등을 포함한다.

[0315] 약학적 조성물은 통상적인 방법, 바람직하게는 경구 또는 비경구 경로, 가장 바람직하게는 경구 경로로 투여된다. 경구 투여의 경우, 정제는 물론 위에 언급된 부형제 외에도, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘과 같은 추가 부형제를 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 같은 각종 부형제들과 함께 포함할 수 있다. 또한, 타정 공정에서 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제가 동시에 사용될 수 있다. 수성 현탁액의 경우, 활성 물질은 위에 언급된 부형제 외에도 각종 풍미 증진제 또는 착색제와 배합될 수 있다.

[0316] 비경구 사용을 위해, 적합한 액상 부형제를 갖는 활성 물질 용액이 사용될 수 있다.

[0317] 하루에 적용할 수 있는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물의 투여량 범위는 일반적으로 1 ㎎ 내지 2000 ㎎, 바람직하게는 250 내지 1250 ㎎이다.

[0318] 그러나 때로는 체중, 연령, 투여 경로, 질환의 중증도, 약물에 대한 개별 반응, 제형의 특성 및 약물이 투여되는 시간 또는 간격(하루 단일 용량 또는 복수 용량으로 연속적 또는 간헐적 치료)에 따라 지정된 양에서 벗어나는 것이 필요할 수도 있다. 따라서, 일부의 경우에는 상기 제시된 최저 용량 미만을 사용하는 것으로도 충분할 수도 있고, 다른 경우에는, 상한선을 초과해야 할 수도 있다. 다량으로 투여되는 경우, 소량으로 나누어 하루에 여러 번 투여하는 것이 좋다.

[0319] 따라서, 추가 측면에서 본 발명은 적어도 하나(바람직하게는 하나)의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0320] 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약학적 조성물은 또한 다른 약리학적 활성 물질, 예를 들어, 다른 항신생물성 화합물(예: 화학요법제)과 함께 공동 투여될 수 있으며, 즉 조합하여 사용될 수 있다(추가로 아래 조합 치료 참조).

[0321] 이러한 조합의 요소는 당업자에게 통상적인 방법에 의해, 그리고 단일요법에 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 경구, 장, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사, 또는 이식), 비강, 질, 직장 또는 국소 투여 경로에 의해 (의존적으로 또는 독립적으로) 투여될 수 있으며, 단독으로 또는 함께, 각 투여 경로에 적절한 통상적인 무독성의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다.

[0322] 조합은 치료적으로 효과적인 단일 또는 분할된 1일 용량으로 투여될 수 있다. 조합의 활성 성분은 단일요법에서 치료학적으로 효과적인 용량으로, 또는 조합 시 원하는 (공동) 치료적 유효량을 산출하는, 단일요법에서 사용되는 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.

[0323] 그러나, 두 가지 이상의 활성 물질 또는 원리의 조합 사용이 상승 효과로 이어질 때, 투여할 물질 또는 원리의 하나 이상 또는 전체의 양을 줄이는 동시에 여전히 원하는 치료 작용을 달성하는 것이 가능할 수도 있다. 이것은 예를 들어, 원하는 약리학적 또는 치료적 효과를 얻으면서 하나 이상의 물질 또는 원리를 평소 양으로 사용할 때 그 사용과 관련된 원치 않는 부작용을 피하거나 제한하거나 줄이는 데 유용할 수 있다.

[0324] 따라서, 추가 측면에서 본 발명은 또한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상(바람직하게는 하나 또는 둘, 가장 바람직하게는 하나)의 기타 약리학적 활성 물질(들)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0325] 추가 측면에서, 본 발명은 또한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상(바람직하게는 하나 또는 둘, 가장 바람직하게는 하나)의 기타 약리학적 활성 물질(들)을 포함하는 약학적 제제에 관한 것이다.

[0326] 공동 투여되거나 조합되어 사용되는 약학적 조성물은 또한 키트의 형태로 제공될 수 있다.

[0327] 따라서, 추가 측면에서 본 발명은 또한 다음을 포함하는 키트에 관한 것이다:

[0328] · 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 및, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제1 약학적 조성물 또는 투여 형태, 및

[0329] · 또 다른 약리학적 활성 물질 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제2 약학적 조성물 또는 투여 형태.

[0330] 한 측면에서, 이러한 키트는 또 다른 약리학적 활성 물질 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제3 약학적 조성물 또는 투여 형태를 포함한다.

[0331] ***의학적 용도 - 치료 방법***

[0332] 적응증 - 환자 집단

[0333] 본 발명은 KRAS를 억제하는 화합물, 바람직하게는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 예컨대 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A 및 KRAS G12R 억제제, 바람직하게는 KRAS G12C 및/또는 KRAS G12D의 억제제, 또는 KRAS G12D에 선택적인 억제제뿐만 아니라 KRAS 야생형을 억제하는 화합물, 바람직하게는 잔기 13에서 돌연변이된 증폭된 KRAS, 예컨대 KRAS G13D, 또는 잔기 61에서 돌연변이된 KRAS, 예컨대 KRAS Q61H에 관한 것이다. 특히, 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물(이의 모든 실시양태 포함)은 KRAS, 바람직하게는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, 보다 바람직하게는 G12D에 의해, KRAS 야생형 증폭에 의해, 또는 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어, KRAS G13D, 또는 잔기 61에서 돌연변이된 KRAS, 예컨대 KRAS Q61H에 의해 매개되는 질환 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방에 잠재적으로 유용하다.

[0334] 따라서, 추가 측면에서 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If)의 화합물 - 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0335] 추가 측면에서 본 발명은 인체 또는 동물체의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If)의 화합물 - 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0336] 추가 측면에서 본 발명은 KRAS, 바람직하게는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, 보다 바람직하게는 G12D에 의해, KRAS 야생형 증폭에 의해, 또는 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어, KRAS G13D에 의해 매개되는 질환 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If)의 화합물 - 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0337] 추가 측면에서 본 발명은 KRAS, 바람직하게는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, 보다 바람직하게는 G12D에 의해, KRAS 야생형 증폭에 의해, 또는 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어, KRAS G13D에 의해 매개되는 질환 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방용 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If)의 화합물 - 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0338] 추가 측면에서 본 발명은 치료 유효량의 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If)의 화합물 - 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, KRAS, 바람직하게는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, 보다 바람직하게는 G12D에 의해, KRAS 야생형 증폭에 의해, 또는 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 예를 들어, KRAS G13D에 의해 매개되는 질환 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0339] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic),

(Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이다.

[0340] 추가 측면에서, 본 발명은 인체 또는 동물체의 암 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이다.

[0341] 추가 측면에서, 본 발명은 암 치료 및/또는 예방용 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -의 용도에 관한 것이다.

[0342] 추가 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0343] 바람직하게는, 본원(상기 또는 이하)에 정의된 암은 KRAS 돌연변이를 포함한다. 특히, KRAS 돌연변이에는 예를 들어 KRAS 유전자 및 KRAS 단백질의 돌연변이, 예컨대 과발현된 KRAS, 증폭된 KRAS 또는 KRAS, 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 잔기 61에서 돌연변이된 KRAS, 잔기 146에서 돌연변이된 KRAS, 특히 KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12S, KRAS G13C, KRAS G13D, KRAS G13V, KRAS Q61H, KRAS Q61E, KRAS Q61P, KRAS A146P, KRAS A146T, KRAS A146V가 포함된다. KRAS는 이러한 돌연변이/변경 중 하나 이상을 나타낼 수 있다.

[0344] 바람직하게는, 본원(상기 또는 이하)에 정의된 암은 KRAS 돌연변이에 추가로 또는 대안적으로 BRAF 돌연변이를 포함한다. 상기 BRAF 돌연변이는 특히 예를 들어 Z. Yao, Nature, 2017, 548, 234-238에 정의된 바와 같은 클래스 III BRAF 돌연변이이다.

[0345] 바람직하게는, 본원(상기 또는 이하)에 정의된 암은 KRAS 돌연변이에 추가로 또는 대안적으로 EGFR, MET 및 ERBB2 돌연변이를 포함하는 수용체 티로신 키나제(RTK)의 돌연변이를 포함한다.

[0346] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS 돌연변이를 포함하고, 상기 KRAS 돌연변이는 바람직하게는 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; 또는 KRAS 야생형 증폭, *KRAS* 유전자의 증폭 또는 KRAS의 과발현으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방용 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -의 용도에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS 돌연변이를 포함하고, 상기 KRAS 돌연변이는 바람직하게는 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; 또는 KRAS 야생형 증폭, KRAS 유전자의 증폭 또는 KRAS의 과발현으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0348] 추가 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS 돌연변이를 포함하고, 상기 KRAS 돌연변이는 바람직하게는 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; 또는 KRAS 야생형 증폭, KRAS 유전자의 증폭 또는 KRAS의 과발현으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0349] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS G12D 돌연변이를 포함한다.

[0350] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS G12V 돌연변이를 포함한다.

[0351] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이며, 여기서 암은 KRAS G13D 돌연변이를 포함한다.

[0352] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이며, 여기서 암은 야생형 증폭 KRAS를 포함한다.

[0353] 또 다른 측면은 환자의 KRAS 상태와 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 사용한 치료에 대한 잠재적인 감수성 사이의 연관성을 확인하는 것을 기반으로 한다. 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물과 같은 KRAS 억제제는 다른 요법에 내성이 있을 수 있는 KRAS 돌연변이가 있는 환자를 치료하는 데 유리하게 사용될 수 있다. 따라서 이는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물로 치료하기 위한 환자, 특히 암 환자를 선택하기 위한 기회, 방법 및 도구를 제공한다. 선택은 치료할 종양 세포가 바람직하게는 증폭된 야생형, 또는 잔기 12에서 돌연변이된 KRAS, 바람직하게는 G12C, G12D 또는 G12V 유전자, 또는 잔기 13에서 돌연변이된 KRAS, 바람직하게는 G13D 유전자를 보유하는지 여부에 기초한다. 따라서, KRAS 유전자 상태는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물로의 치료를 선택하는 것이 유리할 수 있음을 제시하기 위한 바이오마커로 사용될 수 있다.

[0354] 한 측면에 따르면, 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물로 치료할 환자를 선택하는 방법이 제공되며, 이 방법은

[0355] · 환자로부터의 종양 세포 함유 샘플을 제공하는 단계;

[0356] · 환자의 종양 세포 함유 샘플에서 KRAS 유전자가 야생형(위치 12의 글리신) 또는 돌연변이(위치 12의 시스테인, 아스파르트산, 발린, 알라닌 또는 아르기닌, 위치 13의 아스파르트산, 증폭 및/ 또는 과발현) KRAS 단백질을 인코딩하는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0357] · 이를 기반으로 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물로 치료할 환자를 선택하는 단계를 포함한다.

[0358] 이 방법은 실제 환자 샘플의 단리 단계를 포함하거나 제외할 수 있다.

[0359] 또 다른 측면에 따르면, KRAS 돌연변이 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0360] 또 다른 측면에 따르면, G12C 돌연변이, G12D 돌연변이, G12V 돌연변이, G12A 돌연변이, G13D 돌연변이 또는 G12R 돌연변이 KRAS 유전자 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0361] 또 다른 측면에 따르면, G12C 돌연변이, G12D 돌연변이, G12V 돌연변이 또는 G13D 돌연변이 KRAS 유전자 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0362] 또 다른 측면에 따르면, G12D 돌연변이 KRAS 유전자를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0363] 또 다른 측면에 따르면, G12V 돌연변이 KRAS 유전자를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0364] 또 다른 측면에 따르면, G13D 돌연변이 KRAS 유전자를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0365] 또 다른 측면에 따르면, 야생형 증폭 KRAS 또는 과발현된 KRAS를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 제공된다.

[0366] 또 다른 측면에 따르면, 유효량의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 G12C 돌연변이, G12D 돌연변이, G12V 돌연변이, G12A 돌연변이, G13D 돌연변이 또는 G12R 돌연변이 KRAS 유전자 또는 KRAS 야생형 증폭 유전자를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0367] 또 다른 측면에 따르면, 유효량의 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또

는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 G12C 돌연변이, G12D 돌연변이, G12V 돌연변이, G12A 돌연변이 또는 G12R 돌연변이 KRAS 유전자 또는 KRAS 야생형 증폭 유전자를 보유하는 종양 세포를 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0368] 종양 또는 암이 G12C KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 것은 KRAS 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 평가하거나, KRAS 단백질의 아미노산 서열을 평가하거나, 추정 KRAS 돌연변이 단백질의 특성을 평가함으로써 수행될 수 있다. 야생형 인간 KRAS의 서열은 당업계에 공지되어 있다. KRAS 뉴클레오티드 서열에서 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 방법에는 중합효소 연쇄 반응-제한 단편 길이 다형성(PCR-RFLP) 분석, 중합효소 연쇄 반응-단일 가닥 형태 다형성(PCR-SSCP) 분석, 실시간 PCR 분석, PCR 시퀀싱, 돌연변이 대립유전자 특이적 PCR 증폭(MASA) 분석, 직접 시퀀싱, 프라이머 연장 반응, 전기영동, 올리고뉴클레오티드 결찰 분석, 혼성화 분석, TaqMan 분석, SNP 유전형 분석, 고해상도 용융 분석 및 마이크로어레이 분석이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 샘플은 실시간 PCR에 의해 G12C KRAS 돌연변이에 대해 평가된다. 실시간 PCR에서는 KRAS G12C 돌연변이에 특이적인 형광 프로브가 사용된다. 돌연변이가 존재하면 프로브가 결합하고 형광이 검출된다. 일부 실시양태에서, KRAS G12C 돌연변이는 KRAS 유전자에서 특정 영역(예를 들어, 엑손 2 및/또는 엑손 3)의 직접 서열분석 방법을 사용하여 확인된다. 이 기술은 시퀀싱된 영역에서 가능한 모든 돌연변이를 식별한다. KRAS 단백질에서 돌연변이를 검출하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 방법에는 돌연변이 단백질에 특이적인 결합제(예: 항체)를 사용한 KRAS 돌연변이의 검출, 단백질 전기영동, 웨스턴 블롯팅 및 직접 펩티드 시퀀싱이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0369] 종양 또는 암이 G12C KRAS 돌연변이를 포함하는지 여부를 결정하는 방법은 다양한 샘플을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 또는 암이 있는 대상체로부터 채취된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 새로운 종양/암 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 동결된 종양/암 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 포르말린-고정 파라핀-포매된 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 세포 용해물로 처리된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 DNA 또는 RNA로 처리된다. 일부 실시양태에서 샘플은 액체 생검이고, 혈액 내에서 순환하는 종양으로부터의 암세포 또는 혈액 내에 있는 종양 세포로부터의 DNA 조각을 찾기 위해 혈액 샘플에 대해 시험이 수행된다.

[0370] 유사하게, 종양 또는 암이 KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D 및 KRAS G12R 돌연변이를 포함하는지 또는 바람직하게는 증폭된 KRAS 야생형인지 여부를 결정할 수 있다.

[0371] 바람직하게는, 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 바와 같은 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -으로 치료/예방될 질환/상태/암/종양/암 세포는 췌장암, 폐 암, 대장암, 담관암, 충수암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁내막암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 위식도암, 만성 림프구성 백혈병, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0372] 바람직하게는, 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 바와 같은 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -으로 치료/예방될 질환/상태/암/종양/암 세포는 췌장암, 폐암, 난소암, 대장암(CRC), 위암, 위식도 접합부 암(GEJC) 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0373] 또 다른 측면에서, 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 바와 같은 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -으로 치료/예방될 질환/상태/암/종양/암 세포는 췌장암(바람직하게는 췌장관 선암종(PDAC)), 폐암(바람직하게는 비소세포폐암(NSCLC)), 위암, 담관암종 및 대장암(바람직하게는 대장 선암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 췌장암, 폐암, 담관암종, 대장암(CRC), 췌관 선암종(PDAC), 비소세포폐암(NSCLC) 또는 결장직장 선암종은 KRAS 돌연변이, 특히 KRAS G12D 또는 KRAS G12V 돌연변이를 포함한다. 바람직하게는(이전의 바람직한 실시양태와 대안적으로 또는 조합하여), 상기 비소세포폐암(NSCLC)은 *NF1* 유전자에 돌연변이(특히 기능 상실 돌연변이)를 포함한다.

[0374] 또 다른 측면에서, 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 바와 같은 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -으로 치료/예방될 질환/상태/암/종양/암 세포는 위암, 난소암 또는 식도암이고, 상기 위암 또는 식도암은 바람직하게는 위 선암종(GAC), 식도 선암종(EAC) 및 위식도 접합부암(GEJC)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 위암, 난소암, 식도암, 위 선암종(GAC), 식도 선암종(EAC) 또는 위식도 접합부 암(GEJC)은 KRAS 돌연변이 또는 야

생형 증폭 KRAS를 포함한다.

[0375] 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 바와 같은 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -으로 치료/예방될 질환/상태/암/종양/암 세포는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0376] · 위치 12에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G12C, G12D, G12V, G12A, G12R 돌연변이), 위치 13에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G13D) 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 폐 선암종(바람직하게는 비소세포폐암(NSCLC));

[0377] · 위치 12에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G12C, G12D, G12V, G12A, G12R 돌연변이), 위치 13에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G13D) 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 대장 선암종;

[0378] · 위치 12에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G12C, G12D, G12V, G12A, G12R 돌연변이), 위치 13에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G13D) 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 췌장 선암종(바람직하게는 췌관 선암종(PDAC)).

[0379] 바람직하게는, 본원(상기 또는 하기)에 사용된 "암"은 약물 내성 암 및 하나 이상의 항암제를 사용한 단일 요법 또는 병용 요법 중 1차, 2차 이상에 실패한 암을 포함한다. 특히, "암"(및 이의 임의의 실시양태)은 KRAS G12C 억제제를 사용한 치료에 내성이 있는 임의의 암(특히 상기 및 하기 정의된 암종)을 지칭한다.

[0380] 다양한 저항 메커니즘이 이미 보고되었다. 예를 들어, 다음 논문에서는 KRAS G12C 억제제 치료 후 환자에서 내성을 기술한다. (i) Awad mm, Liu S, Rybkin, II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, Etal. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. N Engl J Med 2021;384:2382-93 및 (ii) Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, Etal. Clinical acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation. Cancer Discov 2021;11:1913-22.

[0381] 또 다른 측면에서, 본원(상기 및 하기)에 정의되고 개시된 방법 및 용도에 따라 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -로 치료/예발될 질환/상태/암/종양/암 세포는 바람직하게는 신경섬유종증 1형(NF1), 누난 증후군(NS), 다발성 흑자를 동반한 누난 증후군(NSML)(LEOPARD 증후군이라고도 함), 모세혈관 기형-동정맥 기형 증후군(CM-AVM), 코스텔로 증후군(CS), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레지우스(Legius) 증후군(NF1 유사 증후군이라고도 함) 및 유전성 치은 섬유종증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 RASopathy이다.

[0382] 추가로, 하기 암, 종양 및 기타 증식성 질환이 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -로 치료될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 치료 방법, 방법, 용도, 사용을 위한 화합물 및 본원(상기 및 하기)에 개시된 바와 같은 사용을 위한 약학적 조성물은 위치 12에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G12C, G12D, G12V, G12A, G12R 돌연변이) 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하거나, 대안적으로 본원에 기술되고/되거나 언급된 바와 같은 위치 12에 KRAS 돌연변이(바람직하게는 G12C, G12D, G12V, G12A, G12R 돌연변이) 또는 KRAS 야생형 증폭을 보유하는 것으로 확인된 질환/상태/암/종양(즉, 각각의 세포)의 치료에 적용된다:

[0383] · 두경부의 암/종양/암종: 예를 들어, 비강, 부비동, 비인두, 구강 (입술, 치은, 치조 융선, 구치후 삼각, 입바닥, 혀, 경구개, 볼 점막 포함) 또는 구강인두 (혓바닥, 편도, 편도 기둥, 연구개, 편도와, 인두벽 포함), 중이, 후두 (상문상, 성문, 성문하, 성대 포함), 하인두, 침샘 (작은 침샘 포함)의 종양/암종/암;

[0384] · 폐의 암/종양/암종: 예를 들어, 비-소세포 폐암 (non-small cell lung cancer: NSCLC) (편평 세포 암종, 방추 세포 암종, 선암종, 대세포 암종, 투명 세포 암종, 기관지 폐포), 소세포 폐암 (small cell lung cancer: SCLC) (귀리 세포 암, 중간 세포 암, 복합 귀리 세포 암);

[0385] · 종격의 신생물: 예를 들어, 신경성 종양 (신경섬유종, 신경집종, 악성 신경초종, 신경 육종, 신경절신경모세포종, 신경절신경종, 신경모세포종, 크롬친화세포종, 부신경절종 포함), 생식 세포 종양 (정상피종, 기형종, 비정상피종 포함), 흉선 종양 (흉선종, 흉선 지방종, 흉선 암종, 흉선 유암종 포함), 중간엽 종양 (섬유종, 섬유육종, 지방종, 지방 육종, 점액종, 중피종, 평활근종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 황색 육아종, 중간엽종, 혈관종, 혈관 내피종, 혈관주위세포종, 림프관종, 림프관주위세포종, 림프관근종 포함);

[0386] · 위장 (gastrointestinal: GI) 관의 암/종양/암종: 예를 들어, 식도, 위 (위장암), 위식도 접합부, 췌장, 간 및 담도계 (간세포 암종 (epatocellular carcinoma: HCC), 예를 들어, 소아 HCC, 섬유층판성 HCC, 복합 HCC, 방추 세포 HCC, 투명 세포 HCC, 거대 세포 HCC, 암육종 HCC, 경화성 HCC; 간모세포종; 담관암종; 담관 세포 암

종; 간 낭선암종, 혈관 육종 (angiosarcoma), 혈관 내피종, 평활근 육종, 악성 신경초종, 섬유 육종, 담관 종양 포함), 담낭, 간외 담관, 소장 (십이지장, 공장, 회장 포함), 대장 (맹장, 결장, 직장, 항문; 대장암, 위장관 기질 종양 (gastrointestinal stroma tumor: GIST) 포함), 비뇨생식계 (신장, 예를 들어, 신우, 신세포 암종 (renal cell carcinoma: RCC), 신모세포종 (윌름스 종양), 부신종, 그라비츠 종양; 요관; 방광, 예를 들어, 요막관 암, 요로상피 암; 요도, 예를 들어, 원위, 구막양부, 전립선성; 전립선 (안드로겐 의존성, 안드로겐 비의존성, 거세 저항성, 호르몬 비의존성, 호르몬 불응성), 음경 포함), 위장의 종양/암종/암;

[0387] · 고환의 암/종양/암종: 예를 들어, 정상피종, 비정상피종;

[0388] · 부인과 암/종양/암종: 예를 들어, 난소, 난관, 복막, 자궁 경부, 외음부, 질, 자궁체 (자궁내막, 자궁저 포함)의 종양/암종/암;

[0389] · 유방의 암/종양/암종: 예를 들어, 유방 암종 (침윤성 관, 콜로이드, 소엽 침습성, 관상, 선낭성, 유두상, 수질성, 점액성), 호르몬 수용체 양성 유방암 (에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암), Her2 양성 유방암, 삼중 음성 유방암, 유방의 파제트병;

[0390] · 내분비계의 암/종양/암종: 예를 들어, 내분비선의 종양/암종/암, 갑상선의 종양/암종/암 (갑상선 암종/종양; 유두상, 여포성, 역형성, 수질성), 부갑상선의 종양/암종/암 (부갑상선 암종/종양), 부신 피질의 종양/암종/암 (부신 피질 암종/종양), 뇌하수체의 종양/암종/암 (프로락틴종, 두개인두종 포함), 흉선, 부신, 송과선, 경동맥체, 섬 세포 종양, 부신경절, 췌장 내분비 종양 (pancreatic endocrine tumor: PET; 비기능성 PET, PP종 (PPoma), 가스트린종, 인슐린종, VIP종 (VIPoma), 글루카곤종, 소마토스타틴종, GRF종 (GRFoma), ACTH종 (ACTHoma)), 카르시노이드 종양;

[0391] · 연조직의 육종: 예를 들어, 섬유 육종, 섬유성 조직구종, 지방 육종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 혈관 육종 (angiosarcoma), 림프관 육종, 카포시 육종, 사구 종양, 혈관주위세포종, 윤활막 육종, 건초의 거대 세포 종양, 흉막과 복막의 고립성 섬유성 종양, 미만성 중피종, 악성 말초 신경초 종양 (malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST), 과립 세포 종양, 투명 세포 육종, 멜라닌 세포성 신경초종, 위장관의 자율신경 종양 (plexosarcoma), 신경모세포종, 신경절신경모세포종, 신경상피종, 골외성 유잉 육종, 부신경절종, 골외성 연골육종, 골외성 골육종, 중간엽종, 포상 연부 육종, 상피모양 육종, 신외성 횡문성 종양, 결합조직 형성 소세포 종양;

[0392] · 뼈의 육종: 예를 들어, 골수종, 세망 세포 육종, 연골 육종 (중심성, 말초성, 투명 세포, 중간엽 연골 육종 포함), 골육종 (방골성, 골막성, 고등급 표면, 소세포, 방사선-유발성 골육종, 파제트 육종 포함), 유잉 종양, 악성 거대 세포 종양, 법랑종, (섬유성) 조직구종, 섬유 육종, 척삭종, 소원형세포 육종, 혈관 내피종, 혈관주위세포종, 골연골종, 유골 골종, 골모세포종, 호산구성 육아종, 연골모세포종;

[0393] · 중피종: 예를 들어, 흉막 중피종, 복막 중피종;

[0394] · 피부의 암: 예를 들어, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 메르켈 세포 암종, 흑색종 (피부성, 표재 확산성, 악성 흑자성, 말단 흑자성, 결절성, 안구내 흑색종 포함), 광선 각화증, 눈꺼풀 암;

[0395] · 중추 신경계 및 뇌의 신생물: 예를 들어, 성상세포종 (대뇌, 소뇌, 미만성, 원섬유성, 역형성, 모양세포성, 원형질성, 팽대세포성), 교모세포종, 신경교종, 핍지교종, 핍지교성상세포종, 뇌실막세포종, 뇌실막모세포종, 맥락얼기 종양, 수모세포종, 수막종, 신경초종, 혈관모세포종, 혈관종, 혈관주위세포종, 신경종, 신경절신경종, 신경모세포종, 망막모세포종, 신경집종 (예를 들어, 청각), 척추 종양;

[0396] · 림프종 및 백혈병: 예를 들어, B-세포 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin lymphoma: NHL) (소림프구 림프종 (small lymphocytic lymphoma: SLL), 림프형질세포모양 림프종 림프종 (lymphoplasmacytoid lymphoma: LPL), 외투 세포 림프종 (mantle cell lymphoma: MCL), 여포성 림프종 (follicular lymphoma: FL), 미만성 대세포 림프종 (diffuse large cell lymphoma: DLCL), 버킷 림프종 (Burkitt´s lymphoma: BL) 포함), T-세포 비호지킨 림프종 (역형성 대세포 림프종 (anaplastic large cell lymphoma: ALCL), 성인 T-세포 백혈병/림프종 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL), 피부 T-세포 림프종 (cutaneous T-cell lymphoma: CTCL), 말초 T-세포 림프종 (cutaneous T-cell lymphoma: PTCL) 포함), 림프아구성 T-세포 림프종 (lymphoblastic T-cell lymphoma: T-LBL), 성인 T-세포 림프종, 림프아구성 B-세포 림프종 (lymphoblastic B-cell lymphoma: B-LBL), 면역세포종, 만성 B-세포 림프구성 백혈병 (chronic B-cell lymphocytic leukemia: B-CLL), 만성 T-세포 림프구성 백혈병 (chronic T-cell lymphocytic leukemia: T-CLL) B-세포 소림프구성 림프종 (B-cell small lymphocytic lymphoma: B-SLL), 피부 T-세포 림프종 (cutaneous T-cell lymphoma: CTLC), 원발성 중추 신경계 림프종

(primary central nervous system lymphoma: PCNSL), 면역모세포종, 호지킨병 (Hodgkin's disease: HD) (결절성 림프구 우세형 HD (nodular lymphocyte predominance HD: NLPHD), 결절 경화형 HD (nodular sclerosis HD: NSHD), 혼합 세포형 HD (mixed-cellularity HD: MCHD), 림프구-풍부 클래식형 HD, 림프구-고갈형 HD (lymphocyte-depleted HD: LDHD), 거대 과립 림프구 백혈병 (large granular lymphocyte leukemia: LGL), 만성 골수성 백혈병 (chronic myelogenous leukemia: CML), 급성 골수성/골수모양 백혈병 (acute myelogenous/myeloid leukemia: AML), 급성 림프성/림프아구성 백혈병 (acute lymphatic/lymphoblastic leukemia: ALL), 급성 전골수성 백혈병 (acute promyelocytic leukemia: APL), 만성 림프구성/림프성 백혈병 (chronic lymphocytic/lymphatic leukemia: CLL), 전림프구성 백혈병 (prolymphocytic leukemia: PLL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수성/골수모양 백혈병 (chronic myelogenous/myeloid leukemia: CML), 골수종, 형질세포종, 다발성 골수종 (multiple myeloma: MM), 형질세포종, 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndromes: MDS), 만성 골수단구성 백혈병 (chronic myelomonocytic leukemia: CMML);

[0397] · 불명확한 원발 부위 (unknown primary site: CUP)의 암.

[0398] 체내의 특정 위치/기원을 특징으로 하는 상기에서 언급된 모든 암/종양/암종은 원발성 종양과 이로부터 유도되는 전이성 종양 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.

[0399] 상기에서 언급된 모든 암/종양/암종은 이들의 병리조직학적 분류에 의해 추가로 구별될 수 있다:

[0400] 상피암, 예를 들어, 편평 세포 암종 (squamous cell carcinoma: SCC) (제자리 암종, 표면 침습성, 사마귀모양 암종, 가성 육종, 역형성, 전이 세포, 림프상피), 선암종 (adenocarcinoma: AC) (고분화, 점액성, 유두상, 다형성 거대 세포, 관, 소세포, 반지 세포, 방추 세포, 투명 세포, 귀리 세포, 콜로이드, 선편평, 점막표피모양, 선양 낭성), 점액성 낭선암종, 세엽 세포 암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 신경 내분비 종양 (소세포 암종, 부신경절종, 유암종); 종양세포성 암종;

[0401] 비상피암, 예를 들어, 육종 (섬유 육종, 연골 육종, 횡문근 육종, 평활근 육종, 혈관 육종 (hemangiosarcoma), 거대 세포 육종, 림프 육종, 섬유성 조직구종, 지방 육종, 혈관 육종 (angiosarcoma), 림프관 육종, 신경섬유육종), 림프종, 흑색종, 생식 세포 종양, 혈액학적 신생물, 혼합 및 미분화 암종.

[0402] 본 발명의 화합물은 1차, 2차, 또는 임의 추가 치료와 관련하여 치료 요법에 사용될 수 있다.

[0403] 본 발명의 화합물은 상기 언급된 질환/병태/암/종양의 예방, 단기 또는 장기 치료를 위해, 임의로 또한 방사선 요법 및/또는 수술과 조합하여 사용될 수 있다.

[0404] 본원(상기 및 하기)에 개시된 바와 같은 치료 방법, 방법, 용도 및 화합물은 본원에 개시되거나 정의된 바와 같은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 임의의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 (각각은 화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물의 모든 개별 실시양태 또는 포괄적 하위 세트를 포함함)을 포함하는 임의 약학적 조성물 또는 키트로 수행될 수 있다.

[0405] 조합 치료

[0406] 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 이러한 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물은 또한 다른 약리학적 활성 물질, 예를 들어, 다른 항신생물성 화합물(예: 화학요법제)과 함께 공동 투여될 수 있거나, 수술 전 또는 수술 후에 보조제로 방사선 또는 외과적 개입과 같은 다른 치료와 함께 사용될 수 있다. 바람직하게는, 공동 투여를 위한 약리학적 활성 물질(들)은 항-신생물성 화합물(들)이다.

[0407] 따라서, 추가 측면에서 본 발명은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들) 전, 후에 또는 함께 투여되는, 상기 정의된 바와 같이 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이다.

[0408] 추가 측면에서 본 발명은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여되는, 상기 정의된 바와 같이 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것이다.

[0409] 추가 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들) 전, 후에 또는 함께 투여되는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로

허용되는 염 -의 용도에 관한 것이다.

[0410] 추가 측면에서, 본 발명은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들) 전, 후에 또는 함께 투여되는, 상기 정의된 바와 같은 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)에 관한 것이다.

[0411] 추가 측면에서, 본 발명은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -이 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여되는, 상기 정의된 바와 같은 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)에 관한 것이다.

[0412] 추가 측면에서, 본 발명은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여된다.

[0413] 추가 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 잔기 12 또는 13에서 돌연변이화된 KRAS 억제제, 예컨대 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D 및/또는 KRAS G12R 억제제, 바람직하게는 KRAS G12C, KRAS G12D 또는 선택적 KRAS G12D 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것으로, 여기서 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여된다.

[0414] 추가 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 증폭 또는 과발현된 KRAS 야생형 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것으로, 여기서 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여된다.

[0415] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것으로, 여기서 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여된다.

[0416] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 잔기 12 또는 13에서 돌연변이화된 KRAS 억제제, 예컨대 KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D 및/또는 KRAS G12R 억제제, 바람직하게는 KRAS G12C, KRAS G12D 또는 선택적 KRAS G12D 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것으로, 여기서 억제제 또는 - 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여된다.

[0417] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 증폭 또는 과발현된 KRAS 야생형 억제제 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -에 관한 것으로, 여기서 억제제 또는 - 이의 약학적으로 허용되는 염 -은 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)과 조합하여 투여된다.

[0418] 추가 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 키트에 관한 것으로, 다음을 포함하고:

[0419] · 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - - 및, 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제1 약학적 조성물 또는 투여 형태, 및

[0420] · 또 다른 약리학적 활성 물질, 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제2 약학적 조성물 또는 투여 형태,

[0421] 여기서 제1 약학적 조성물은 제2 및/또는 추가 약학적 조성물 또는 투여 형태와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여된다.

[0422] 한 측면에서, 상기 용도를 위한 키트는 또 다른 약리학적 활성 물질, 및 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제3 약학적 조성물 또는 투여 형태를 포함하는 제3 약학적 조성물 또는 투여 형태를 포함한다

[0423] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명(모든 실시양태 포함)에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉 조합 파트너)은 동시에 투여된다.

[0424] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명(모든 실시양태 포함)에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉 조합 파트너)은 동반하여 투여된다.

[0425] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명(모든 실시양태 포함)에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉, 조합 파트너)은 순차적으로 투여된다.

[0426] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명(모든 실시양태 포함)에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉, 조합 파트너)은 연속적으로 투여된다.

[0427] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명(모든 실시양태 포함)에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉, 조합 파트너)은 교대로 투여된다.

[0428] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 조합, 키트, 용도, 방법 및 화합물의 성분(즉, 조합 파트너)(모든 실시양태 포함)은 별도로 투여된다.

[0429] 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - (화합물의 모든 개별 실시양태 또는 일반 하위 세트 포함) -과 함께/조합하여 사용되거나 또는 본원(상기 및 하기)에서 정의된 바와 같은 의학적 용도, 용도, 치료 및/또는 예방 방법, 약학적 조성물에서의 약리학적 활성 물질(들)은 하기 중 어느 하나 이상으로부터 선택될 수 있다(바람직하게는 이들 모든 실시양태에서 사용되는 하나 또는 두 개의 추가 약리학적 활성 물질이 있음):

[0430] **1. EGFR 및/또는 ErbB2(HER2) 및/또는 ErbB3(HER3) 및/또는 ErbB4(HER4) 또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0431] a. 비가역적 억제제: 예를 들어, 아파티닙, 다코미티닙, 카네르티닙, 네라티닙, 아비티닙, 포지오티닙, AV 412, PF-6274484, HKI 357, 올무티닙, 오시머티닙, 알모네르티닙, 나자르티닙, 레이저티닙, 펠리티닙;

[0432] b. 가역적 억제제: 예를 들어, 에를로티닙, 제피티닙, 이코티닙, 사피티닙, 라파티닙, 바르리티닙, 반데타닙, TAK-285, AEE788, BMS599626/AC-480, GW 583340;

[0433] c. 항-EGFR 항체: 예를 들어, 네시투무맙, 파니투무맙, 세툭시맙, 아미반타맙;

[0434] d. 항-HER2 항체: 예를 들어, 페르투주맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신;

[0435] e. 돌연변이 EGFR의 억제제;

[0436] f. 엑손 20 돌연변이를 가진 HER2의 억제제;

[0437] g. 바람직한 비가역적 억제제는 아파티닙이고;

[0438] h. 바람직한 항-EGFR 항체는 세툭시맙이다.

[0439] **2. MEK 및/또는 이의 돌연변이체의 억제제**

[0440] a. 예를 들어, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙;

[0441] b 바람직한 것은 트라메티닙

[0442] c. WO 2013/136249에 개시된 MEK 억제제;

[0443] d. WO 2013/136254에 개시된 MEK 억제제

[0444] **3. SOS1 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**(즉, 예를 들어, SOS1에 결합하고 SOS1과 (돌연변이) Ras 단백질, 예를 들어, KRAS 간의 단백질-단백질 상호작용을 방지함으로써 SOS1의 GEF 기능을 조절/억제하는 화합물)

[0445] a. 예를 들어, BAY-293;

[0446] b. WO 2018/115380에 개시된 SOS1 억제제;

[0447] c. WO 2019/122129에 개시된 SOS1 억제제;

[0448] d. WO 2020/180768, WO 2020/180770, WO 2018/172250 및 WO 2019/201848에 개시된 SOS1 억제제.

[0449] **4. YAP1, WWTR1, TEAD1, TEAD2, TEAD3 및/또는 TEAD4의 억제제**

[0450] a. TEAD 전사 인자의 가역적 억제제(예를 들어 WO 2018/204532에 개시됨);

[0451] b. TEAD 전사 인자의 비가역적 억제제(예를 들어 WO 2020/243423에 개시됨);

[0452] c. YAP/TAZ::TEAD 상호작용의 단백질-단백질 상호작용 억제제(예를 들어 WO 2021/186324에 개시됨);

[0453] d. TEAD 팔미토일화 억제제.

[0454] **5. 종양 용해 바이러스**

[0455] **6. RAS 백신**

[0456] a. 예를 들어, TG02(타고백스).

[0457] **7. 세포 주기 억제제**

[0458] a. 예를 들어, CDK4/6 및/또는 이의 임의의 돌연변이체의 억제제

[0459] i. 예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 트리라시클립, PF-06873600;

[0460] ii. 바람직한 것은 팔보시클립 및 아베마시클립;

[0461] iii. 가장 바람직한 것은 아베마시클립.

[0462] b. 예를 들어, 빈카 알칼로이드

[0463] i. 예를 들어, 비노렐빈.

[0464] c. 예를 들어, 오로라 키나제 및/또는 이의 임의의 돌연변이체의 억제제

[0465] i. 예를 들어, 알리세르팁, 바라세르팁.

[0466] **8. PTK2(= FAK) 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0467] a. 예를 들어, TAE226, BI 853520.

[0468] **9. SHP2 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0469] a. 예를 들어, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, IACS-13909.

[0470] **10. PI3 키나제(= PI3K) 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0471] a. 예를 들어, PI3Kα 및/또는 이의 임의의 돌연변이체의 억제제

[0472] i. 예를 들어, 알펠리십, 세라벨리십, GDC-0077, HH-CYH33, AMG 511, 부팔리십, 닥톨리십, 픽틸리십, 타셀리십.

[0473] **11. FGFR1 및/또는 FGFR2 및/또는 FGFR3 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0474] a. 예를 들어, 포나티닙, 인피그라티닙, 닌테다닙.

[0475] **12. AXL 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0476] **13. 탁산**

[0477] a. 예를 들어, 파클리탁셀, 냅-파클리탁셀, 도세탁셀;

[0478] b. 바람직한 것은 파클리탁셀.

[0479] **14. 백금 함유 화합물**

[0480] a. 예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴

[0481] b. 바람직한 것은 옥살리플라틴.

[0482] **15. 항대사물질**

[0483] a. 예를 들어, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 플록수리딘, 시타라빈, 젬시타빈, 페메트렉세드, 트리플루리딘과

티피라실의 조합(= TAS102);

[0484] b. 바람직한 것은 5-플루오로우라실.

[0485] **16. 면역치료제**

[0486] a. 예를 들어, 면역 관문 억제제

[0487] i. 예를 들어, 항-CTLA4 mAb, 항-PD1 mAb, 항-PD-L1 mAb, 항-PD-L2 mAb, 항-LAG3 mAb, 항-TIM3 mAb;

[0488] ii. 바람직한 것은 항-PD1 mAb;

[0489] iii. 예를 들어, 이필리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 티슬레리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, 피딜리주맙, PDR-001(= 스파르탈리주맙), AMG-404, 에자벤리맙;

[0490] iv. 바람직한 것은 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 에자벤리맙 및 PDR-001(= 스파르탈리주맙);

[0491] v. 가장 바람직한 것은 에자벤리맙, 펨브롤리주맙 및 니볼루맙.

[0492] **17. 토포이소머라제 억제제**

[0493] a. 예를 들어, 이리노테칸, 리포솜 이리노테칸(nal-IRI), 토포테칸, 에토포사이드;

[0494] b. 가장 바람직한 것은 이리노테칸 및 리포솜 이리노테칸(nal-IRI).

[0495] **18. A-Raf 및/또는 B-Raf 및/또는 C-Raf 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0496] a. 예를 들어, 엔코라페닙, 다브라페닙, 베무라페닙, PLX-8394, RAF-709(= WO 2014/151616의 실시예 131), LXH254, 소라페닙, LY-3009120(= WO 2013/13424의 실시예 1), 리피라페닙, TAK-632, 아게라페닙, CCT196969, RO5126766, RAF265.

[0497] **19. mTOR의 억제제**

[0498] a. 예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스, 조타롤리무스, 사파니서팁, 토린 1, 닥톨리십, GDC-0349, VS-5584, 비투스터팁, AZD8055.

[0499] **20. 후성적 조절인자**

[0500] a. 예를 들어, BET 억제제

[0501] i. 예를 들어, JQ-1, GSK 525762, OTX-015, CPI-0610, TEN-010, OTX-015, PLX51107, ABBV-075, ABBV-744, BMS986158, TGI-1601, CC-90010, AZD5153, I-BET151, BI 894999.

[0502] **21. IGF1/2 및/또는 IGF1-R 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0503] a. 예를 들어, 젠투주맙(WO 2010/066868의 항체 60833), MEDI-573(= 두시기투맙), 린시티닙.

[0504] **22. Src 계열 키나제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0505] a. 예를 들어, SrcA 서브계열 및/또는 이의 임의의 돌연변이체의 키나제의 억제제, 즉 Src, Yes, Fyn, Fgr 및/또는 이의 임의의 돌연변이체의 억제제;

[0506] b. 예를 들어, SrcB 서브계열 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 키나제의 억제제, 즉 Lck, Hck, Blk, Lyn 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제;

[0507] c. 예를 들어, Frk 서브계열 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 키나제의 억제제, 즉 Frk 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제;

[0508] d. 예를 들어, 다사티닙, 포나티닙, 보수티닙, 반데타닙, KX-01, 사라카티닙, KX2-391, SU 6656, WH-4-023.

[0509] **23. 세포자멸사 조절제**

[0510] a. 예를 들어, MDM2 억제제, 예를 들어, p53(바람직하게는 기능성 p53, 가장 바람직하게는 wt p53)과 MDM2 및/또는 이의 임의 돌연변이체 간의 상호작용 억제제;

[0511] i. 예를 들어, HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115;

[0512] ii. 바람직한 것은 HDM-201, RG-7388 및 AMG-232;

[0513] iii. WO 2015/155332에 개시된 MDM2 억제제;

[0514] iv. WO 2016/001376에 개시된 MDM2 억제제;

[0515] v. WO 2016/026937에 개시된 MDM2 억제제;

[0516] vi. WO 2017/060431에 개시된 MDM2 억제제;

[0517] b. 예를 들어, PARP 억제제;

[0518] c. 예를 들어, MCL-1 억제제;

[0519] i. 예를 들어, AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845, A-1210477;

[0520] **24. c-MET 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0521] a. 예를 들어, 사볼리티닙, 카보잔티닙, 포레티닙;

[0522] b. MET 항체, 예를 들어, 에미베투주맙, 아미반타맙;

[0523] **25. ERK 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0524] a. 예를 들어, 울릭세르티닙, LTT462;

[0525] **26. 파르네실 트랜스퍼라제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제**

[0526] a. 예를 들어, 티피파닙;

[0527] 상기 기재된 바와 같은 (조합된) 용도 및 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)의 추가 실시양태에서, 하나의 다른 약리학적 활성 물질은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -의 전에, 후에 또는 함께 투여되며, 여기서, 다른 약리학적 활성 물질은 다음과 같다:

[0528] · SOS1 억제제; 또는

[0529] · MEK 억제제; 또는

[0530] · 트라메티닙 또는

[0531] · 항-PD-1 항체; 또는

[0532] · 에자벤리맙; 또는

[0533] · 세툭시맙; 또는

[0534] · 아파티닙; 또는

[0535] · 주어진 적응증의 치료 표준(SoC); 또는

[0536] · PI3 키나제 억제제;

[0537] · TEAD 팔미토일화 억제제; 또는

[0538] · YAP/TAZ::TEAD 억제제.

[0539] 상기 기재된 바와 같은 (조합된) 용도 및 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)의 추가 실시양태에서, 하나의 다른 약리학적 활성 물질은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -과 조합하여 투여되며, 여기서 상기 하나의 다른 약리학적 활성 물질은 다음과 같다:

[0540] · SOS1 억제제; 또는

[0541] · MEK 억제제; 또는

[0542] · 트라메티닙; 또는

[0543] · 항-PD-1 항체; 또는

[0544] · 에자벤리맙; 또는

[0545] · 세툭시맙; 또는

[0546] · 아파티닙; 또는

[0547] · 주어진 적응증의 치료 표준(SoC); 또는

[0548] · PI3 키나제 억제제.

[0549] · TEAD 팔미토일화 억제제; 또는

[0550] · YAP/TAZ::TEAD 억제제.

[0551] 상기 기재된 바와 같은 (조합된) 용도 및 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)의 추가 측면에서, 2개의 다른 약리학적 활성 물질은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -의 전에, 후에 또는 함께 투여될 것이며, 여기서 상기 두 가지 다른 약리학적 활성 물질은 다음과 같다:

[0552] · MEK 억제제 및 SOS1 억제제; 또는

[0553] · 트라메티닙 및 SOS1 억제제; 또는

[0554] · 항-PD-1 항체(바람직하게는 에자벤리맙) 및 항-LAG-3 항체; 또는

[0555] · 항-PD-1 항체(바람직하게는 에자벤리맙) 및 SOS1 억제제; 또는

[0556] · MEK 억제제 및 EGFR 억제제 및/또는 ErbB2(HER2) 억제제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 억제제; 또는

[0557] · SOS1 억제제 및 EGFR 억제제 및/또는 ErbB2(HER2) 억제제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 억제제; 또는

[0558] · MEK 억제제 및 아파티닙; 또는

[0559] · MEK 억제제 및 세툭시맙; 또는

[0560] · 트라메티닙 및 아파티닙; 또는

[0561] · 트라메티닙 및 세툭시맙; 또는

[0562] · SOS1 억제제 및 아파티닙; 또는

[0563] · SOS1 억제제 및 세툭시맙;

[0564] · SOS1 억제제 및 TEAD 팔미토일화 억제제; 또는

[0565] · SOS1 억제제 및 YAP/TAZ::TEAD 억제제.

[0566] 상기 기재된 바와 같은 (조합된) 용도 및 방법(예를 들어, 치료 및/또는 예방을 위한 방법)의 추가 측면에서, 2개의 다른 약리학적 활성 물질은 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -과 조합하여 투여되며, 여기서 상기 두 가지 다른 약리학적 활성 물질은 다음과 같다:

[0567] · MEK 억제제 및 SOS1 억제제; 또는

[0568] · 트라메티닙 및 SOS1 억제제; 또는

[0569] · 항-PD-1 항체(바람직하게는 에자벤리맙) 및 항-LAG-3 항체; 또는

[0570] · 항-PD-1 항체(바람직하게는 에자벤리맙) 및 SOS1 억제제; 또는

[0571] · MEK 억제제 및 EGFR 억제제 및/또는 ErbB2(HER2) 억제제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 억제제; 또는

[0572] · SOS1 억제제 및 EGFR 억제제 및/또는 ErbB2(HER2) 억제제 및/또는 이의 임의 돌연변이체의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 억제제; 또는

[0573] · MEK 억제제 및 아파티닙; 또는

[0574] · MEK 억제제 및 세툭시맙; 또는

[0575] · 트라메티닙 및 아파티닙; 또는

[0576] · 트라메티닙 및 세툭시맙; 또는

[0577] · SOS1 억제제 및 아파티닙; 또는

[0578] · SOS1 억제제 및 세툭시맙;

[0579] · SOS1 억제제 및 TEAD 팔미토일화 억제제; 또는

[0580] · SOS1 억제제 및 YAP/TAZ::TEAD 억제제.

[0581] 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - (화합물 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 의 모든 개별 실시양태 또는 포괄적 하위 세트 포함)과 함께/조합하여 사용될 수 있거나 또는 본원(상기 및 하기)에 정의된 바와 같은 의학적 용도, 용도, 치료 및/또는 예방 방법, 약학적 조성물, 키트에서의 추가적인 약리학적 활성 물질(들)에는 호르몬, 호르몬 유사체 및 항호르몬(예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 풀베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 아미노글루테티마이드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테라이드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시프로게스테론, 옥트레오타이드), 아로마타아제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄), LHRH 작용제 및 길항제(예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 루프롤라이드), 성장 인자 및/또는 이의 대응 수용체(예를 들어, 혈소판 유래 성장 인자(platelet derived growth factor: PDGF), 섬유아세포 성장 인자(fibroblast growth factor: FGF), 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor: VEGF), 표피 성장 인자(epidermal growth factor: EGF), 인슐린-유사 성장 인자(insuline-like growth factor: IGF), 인간 표피 성장 인자(human epidermal growth factor: HER, 예를 들어, HER2, HER3, HER4) 및 간세포 성장 인자(hepatocyte growth factor: HGF)와 같은 성장 인자 및/또는 이의 대응 수용체)의 억제제(억제제는, 예를 들어, (항-)성장 인자 항체, (항-)성장 인자 수용체 항체 및 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 세툭시맙, 제피티닙, 아파티닙, 닌테다닙, 이마티닙, 라파티닙, 보수티닙, 베바시주맙 및 트라스투주맙이다); 항대사물질(예를 들어, 항폴린산제, 예컨대 메토트렉세이트, 랄티트렉세드, 피리미딘 유사체, 예컨대 5-플루오로우라실(5-FU), 리보뉴클레오시드 및 데옥시리보뉴클레오시드 유사체, 카페시타빈 및 젬시타빈, 퓨린 및 아데노신 유사체, 예컨대 머캅토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 펜토스타틴, 사이타라빈(ara C), 플루다라빈); 항종양 항생제(예를 들어, 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신, 독실(페길화된 리포솜 독소루비신 하이드로클로라이드), 마이오세트(비-페길화된 리포솜 독소루비신), 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 스트렙토조신); 백금 유도체(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴); 알킬화제(예를 들어, 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 다카르바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 테모졸로미드, 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴 및 로무스틴, 티오테파); 항유사분열제(예를 들어, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 및 파클리탁셀, 도세탁셀과 같은 탁산); 혈관형성 억제제(예를 들어, 타스퀴니모드), 튜블린 억제제; DNA 합성 억제제, PARP 억제제, 토포아이소머라아제 억제제(예를 들어, 에토포사이드 및 에토포포스, 테니포사이드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸, 미톡산트론과 같은 에피포도필로톡신), 세린/트레오닌 키나제 억제제(예를 들어, PDK 1 억제제, Raf 억제제, A-Raf 억제제, B-Raf 억제제, C-Raf 억제제, mTOR 억제제, mTORC1/2 억제제, PI3K 억제제, PI3Kα 억제제, 이중 mTOR/PI3K 억제제, STK 33 억제제, AKT 억제제, PLK 1 억제제, CDK의 억제제, 오로라 키나제 억제제), 티로신 키나제 억제제(예를 들어, PTK2/FAK 억제제), 단백질 단백질 상호 작용 억제제(예를 들어, IAP 활성제/SMAC 모방체, Mcl-1, MDM2/MDMX), MEK 억제제, ERK 억제제, FLT3 억제제, BRD4 억제제, IGF-1R 억제제, TRAILR2 작용제, Bcl-xL 억제제, Bcl-2 억제제(예를 들어, 베네토클락스), Bcl-2/Bcl-xL 억제제, ErbB 수용체 억제제, BCR-ABL 억제제, ABL 억제제, Src 억제제, 라파마이신 유사체(예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스), 안드로겐 합성 억제제, 안드로겐 수용체 억제제, DNMT 억제제, HDAC 억제제, ANG1/2 억제제, CYP17 억제제, 방사성 의약품, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 카르필조밉), 면역 관문 억제제(예를 들어, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3, 및 TIM3 결합

분자/면역글로불린, 예컨대 이필리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙)와 같은 면역치료제, ADCC(항체 의존성 세포 매개 세포독성) 인핸서(예를 들어, 항-CD33 항체, 항-CD37 항체, 항-CD20 항체), T-세포 결합제(예를 들어, 이중특이성 T-세포 결합제(BiTEs®), 예를 들면 CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19 등), PSMA x CD3), 종양 백신, 면역조절제, 예를 들어 STING 작용제, 및 다양한 화학요법제, 예컨대 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로나트, 필그라스틴, 인터페론, 인터페론 알파, 류코보린, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포르피머가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0582] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조합, 조성물, 키트, 방법, 용도 약학적 조성물 또는 화합물은 활성 성분 또는 구성요소의 동시, 동반, 순차, 연속, 교대 또는 개별 투여를 구상할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)은 의존적으로 또는 독립적으로 투여될 수 있으며, 예컨대 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 기타 약리학적 활성 물질(들)은 동일한 약학적 조성물/투여 형태의 일부로서 또는 바람직하게는 별도의 약학적 조성물/투여 형태로 투여될 수 있음이 이해될 것이다.

[0583] 이러한 맥락에서, 본 발명의 의미내의 "조합" 또는 "조합된"은 1종 초과의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로 생성되는 생성물을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니며, 고정 및 비고정 (예를 들어, 유리) 조합 (키트 포함)과, 예를 들어, 구성요소 또는 성분의 동시적, 동반적, 순차적, 연속적, 교대적 또는 분리적 사용과 같은 사용을 모두 포함한다. "고정 조합"이라는 용어는, 활성 성분 둘 다가 단일 단위체 (entity) 또는 투약량의 형태로 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. "비고정 조합"이라는 용어는, 활성 성분 둘 다가 어떠한 특정 시간의 제한 없이 동시에, 동반하여 또는 순차적으로 개별 단위로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하며, 여기서, 이러한 투여는 환자의 체내에서 두 화합물의 치료적 유효 수준을 제공한다.

[0584] 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)의 투여는 활성 구성요소 또는 성분을 공동 투여함으로써, 예를 들어, 이들을 1개의 단일 또는 2개 이상의 개별 제형 또는 투여 형태로 동시에 또는 동반 투여함으로써 일어날 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물 - 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 - 및 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질(들)의 투여는 활성 구성요소 또는 성분을, 예를 들어, 2개 이상의 개별 제형 또는 투여 형태로 순차적으로 또는 교대로 투여함으로써 일어날 수 있다.

[0585] 예를 들어, 동시 투여는 실질적으로 동일 시간에 투여하는 것을 포함한다. 이러한 형태의 투여는 또한 "동반(concomitant)" 투여로서 지칭될 수 있다. 동반 투여는 활성제를 동일한 일반적인 기간내에, 예를 들어, 동일 날짜(들)에 투여하는 것을 포함하지만, 반드시 동시에는 아니다. 교대적 투여는, 특정 기간 동안, 예를 들어, 수일 또는 일주일 동안 하나의 제제를 투여한 후, 후속 기간 동안, 예를 들어, 수일 또는 일주일 동안 나머지 제제를 투여하고, 이어서 1 이상의 주기 동안 상기 패턴을 반복하는 것을 포함한다. 순차적 또는 연속적 투여는, 1 이상의 용량을 사용하여 제1 기간 동안 (예를 들어, 수일 또는 일주일 동안) 하나의 제제를 투여한 후, 1 이상의 용량을 사용하여 제2 및/또는 추가 기간 동안 (예를 들어, 수일 또는 일주일 동안) 나머지 제제(들)을 투여하는 것을 포함한다. 반드시 규칙적인 순서에 따르지 않고 치료 기간 동안 상이한 날에 활성제를 투여하는 것을 포함하는 중복 스케줄도 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 사용되는 제제 및 대상의 상태에 따라 이러한 일반적인 지침에 대한 변형이 또한 사용할 수 있다.

[0586] ***정의***

[0587] 본원에서 달리 정의되지 않는 용어는 개시 및 문맥에 비추어 당업자들에게 자명한 의미를 가진다. 그러나, 본원에서는 달리 언급되지 않으면 다음 용어들은 명시된 의미를 가지며 다음의 관례가 적용된다:

[0588] 접두사 C_{x-y} (여기에서, x 및 y는 각각 자연수 (x < y)를 나타낸다)는 전체로서 직접 조합에 기술되고 언급된 쇄 또는 고리 구조, 또는 쇄 및 고리 구조의 조합이 전체적으로 최대 y개 및 최소 x개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다.

[0589] 하나 이상의 헤테로원자(들)를 가지는 그룹 (예를 들어 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬)내에 표시된 멤버의 수는 모든 고리 멤버의 총 원자 수 또는 모든 고리 및 탄소 쇄 멤버의 총 수를 가리킨다.

[0590] 탄소 쇄 및 탄소 고리 구조의 조합으로 구성된 그룹 (예를 들어 사이클로알킬알킬, 아릴알킬)에서 표시된 탄소 원자수는 모든 탄소 고리 및 탄소 쇄 멤버의 총 탄소 원자 수를 가리킨다. 명백히, 고리 구조는 적어도 3개의

멤버를 갖는다.

[0591] 일반적으로, 2개 이상의 서브그룹을 포함하는 그룹 (예를 들어, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬)의 경우, 마지막으로 명명된 서브그룹은 라디칼 부착점이며, 예를 들어, 치환기 아릴-C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알킬 그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, C_{1-6} 알킬은 코어 또는 치환기가 부착된 그룹에 결합된다.

[0592] HO, H_2N, (O)S, $(O)_2S$, Nc(시아노), HOOC, F_3C 등의 그룹에서, 당업자는 그룹 자체의 자유 원자가로부터 분자에 대한 라디칼 부착점(들)을 알 수 있다.

[0593] 표현 "본 발명의 화합물" 및 이의 문법적 변형은 본원에 정의된 바와 같은 모든 염, 측면 및 바람직한 실시양태를 포함하는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 (If)의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 화학식 (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 (If)의 화합물에 대한 언급은 각각의 (하위)측면 및 실시예양태에 대한 언급을 포함하도록 의도된다.

[0594] 알킬은 직쇄(비분지) 및 분지형으로 존재할 수 있는 1가의 포화 탄화수소 쇄를 나타낸다. 알킬이 치환된 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다.

[0595] 용어 "C_{1-5}알킬"은 예를 들어 H_3C-, H_3C-CH_2-, $H_3C-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$-, $H_3C-C(CH_3)_2$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$-, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$-, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$-, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$-, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$- 및 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$-을 포함한다.

[0596] 알킬의 추가예는 메틸 (Me; $-CH_3$), 에틸 (Et; $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (*n*-프로필; *n*-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (*i*-Pr; *이소*-프로필; $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (*n*-부틸; *n*-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (*이소*-부틸; *i*-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (*sec*-부틸; *sec*-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (*tert*-부틸; *t*-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (*n*-펜틸; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 (*이소*-펜틸; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-디메틸-1-프로필 (*네오*-펜틸; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 (*n*-헥실; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 2,3-디메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$), 2,2-디메틸-1-부틸 ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3,3-디메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$), 2-메틸-1-펜틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-1-펜틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헵틸 (*n*-헵틸), 2-메틸-1-헥실, 3-메틸-1-헥실, 2,2-디메틸-1-펜틸, 2,3-디메틸-1-펜틸, 2,4-디메틸-1-펜틸, 3,3-디메틸-1-펜틸, 2,2,3-트리메틸-1-부틸, 3-에틸-1-펜틸, 1-옥틸 (*n*-옥틸), 1-노닐 (*n*-노닐); 1-데실 (*n*-데실) 등이다.

[0597] 용어 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수의 포화 탄화수소 그룹을 의미하며, 여기에서는 모든 이성질체가 포함된다.

[0598] 알킬이 예를 들어 C_{x-y}알킬아미노 또는 C_{x-y}알킬옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알킬에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0599] 용어 알킬렌이 또한 알킬로부터 파생될 수 있다. 알킬렌은 알킬과 달리 2가이며, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 알킬에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 $-CH_3$ 및 $-CH_2$-, $-CH_2CH_3$ 및 $-CH_2CH_2$- 또는 $>CHCH_3$ 등이다.

[0600] 용어 "C_{1-4}알킬렌"은 예를 들어 $-(CH_2)$-, $-(CH_2-CH_2)$-, $-(CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH_2-CH_2)$-, $-(C(CH_3)_2)$-, $-(CH(CH_2CH_3))$-, $-(CH(CH_3)-CH_2)$-, $-(CH_2-CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)$-, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))$-, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)$-, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)$-, $-(CH_2-C(CH_3)_2)$-, $-(C(CH_3)_2-CH_2)$-, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))$-, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))$-, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)$-, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))$-, $-(CHCH(CH_3)_2)$- 및 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)$-을 포함한다.

[0601] 알킬렌의 다른 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸에틸렌, 부틸렌, 1-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌,

1,2-디메틸에틸렌, 펜틸렌, 1,1-디메틸프로필렌, 2,2-디메틸프로필렌, 1,2-디메틸프로필렌, 1,3-디메틸프로필렌, 헥실렌 등이다.

[0602] 일반 용어 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수를 가지는 모든 가능한 이성질체를 의미하며, 즉 프로필렌은 1-메틸에틸렌을 포함하고, 부틸렌은 1-메틸프로필렌, 2-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌 및 1,2-디메틸에틸렌을 포함한다.

[0603] 알킬렌이 예를 들어 HO-C_{x-y}알킬렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y}알킬렌옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알킬렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0604] 알킬과 달리, 알케닐은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 이중결합에 의해 함께 연결되며, 탄소 원자는 하나의 C-C 이중결합 부분에서만 존재할 수 있다. 적어도 2개의 탄소 원자를 가지는 상기 정의된 바와 같은 알킬에서, 인접 탄소 원자상의 두 수소 원자가 공식적으로 제거되고 자유 원자가가 포화되어 제2 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알케닐이 생긴다.

[0605] 알케닐의 예는 비닐 (에테닐), 프로프-1-에닐, 알릴 (프로프-2-에닐), 이소프로페닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 2-메틸-프로프-2-에닐, 2-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸-프로프-2-에닐, 1-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸리덴프로필, 펜트-1-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-3-에닐, 펜트-4-에닐, 3-메틸-부트-3-에닐, 3-메틸-부트-2-에닐, 3-메틸-부트-1-에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐, 헥스-5-에닐, 2,3-디메틸-부트-3-에닐, 2,3-디메틸-부트-2-에닐, 2-메틸리덴-3-메틸부틸, 2,3-디메틸-부트-1-에닐, 헥사-1,3-디에닐, 헥사-1,4-디에닐, 펜타-1,4-디에닐, 펜타-1,3-디에닐, 부타-1,3-디에닐, 2,3-디메틸부타-1,3-디엔 등이다.

[0606] 일반 용어 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 옥타디에닐, 노나디에닐, 데카디에닐 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수의 모든 가능한 이성질체를 의미하며, 즉 프로페닐은 프로프-1-에닐 및 프로프-2-에닐을 포함하고, 부테닐은 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 1-메틸-프로프-1-에닐, 1-메틸-프로프-2-에닐 등을 포함한다.

[0607] 알케닐은 임의로 이중결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 또는 *E* 또는 *Z* 배향으로 존재할 수 있다.

[0608] 알케닐이 예를 들어 C_{x-y}알케닐아미노 또는 C_{x-y}알케닐옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알케닐에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0609] 알킬렌과 달리, 알케닐렌은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 이중결합에 의해 함께 연결되며, 탄소 원자는 하나의 C-C 이중결합 부분에서만 존재할 수 있다. 적어도 2개의 탄소 원자를 가지는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌에서, 인접 탄소 원자에서 두 수소 원자가 공식적으로 제거되고 자유 원자가가 포화되어 제2 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알케닐렌이 생긴다.

[0610] 알케닐렌의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 1-메틸에테닐렌, 부테닐렌, 1-메틸프로페닐렌, 1,1-디메틸에테닐렌, 1,2-디메틸에테닐렌, 펜테닐렌, 1,1-디메틸프로페닐렌, 2,2-디메틸프로페닐렌, 1,2-디메틸프로페닐렌, 1,3-디메틸프로페닐렌, 헥세닐렌 등이다.

[0611] 일반 용어 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 헥세닐렌 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수의 모든 가능한 이성질체를 의미하며, 즉 프로페닐렌은 1-메틸에테닐렌을 포함하고, 부테닐렌은 1-메틸프로페닐렌, 2-메틸프로페닐렌, 1,1-디메틸에테닐렌 및 1,2-디메틸에테닐렌을 포함한다.

[0612] 알케닐렌은 임의로 이중결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 또는 *E* 또는 *Z* 배향으로 존재할 수 있다.

[0613] 알케닐렌이 예를 들어 HO-C_{x-y}알케닐렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y}알케닐렌옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알케닐렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0614] 알킬과 달리, 알키닐은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 삼중결합에 의해 함께 연결된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 가지는 상기 정의된 바와 같은 알킬에서, 인접 탄소 원자에서 두 수소 원자가 공식적으로 제거되고 자유 원자가가 포화되어 2개의 추가 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알키닐이 생긴다.

[0615] 알키닐의 예는 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 1-메틸-프로프-2-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐, 펜트-4-이닐, 3-메틸-부트-1-이닐, 헥스-1-이닐, 헥스-2-이

닐, 헥스-3-이닐, 헥스-4-이닐, 헥스-5-이닐 등이다.

[0616] 일반 용어 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥닐, 노니닐, 데시닐 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수의 모든 가능한 이성질체를 의미하며, 즉 프로피닐은 프로프-1-이닐 및 프로프-2-이닐을 포함하고, 부티닐은 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 1-메틸-프로프-1-이닐,1-메틸-프로프-2-이닐 등을 포함한다.

[0617] 탄화수소 쇄가 적어도 하나의 이중결합 및 또한 적어도 하나의 삼중 결합을 모두 가지는 경우에는, 정의에 의해 알키닐 서브그룹에 속한다.

[0618] 알키닐이 예를 들어 C_{x-y}알키닐아미노 또는 C_{x-y}알키닐옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알키닐에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0619] 알킬렌과 달리, 알키닐렌은 적어도 2개의 탄소 원자로 구성되며, 여기에서 적어도 2개의 인접 탄소 원자는 C-C 삼중 결합에 의해 함께 연결된다. 적어도 2개의 탄소 원자를 가지는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌에서, 인접 탄소 원자에서 두 수소 원자가 공식적으로 제거되고 자유 원자가가 포화되어 2개의 추가의 결합을 형성하는 경우, 상응하는 알키닐렌이 생긴다.

[0620] 알키닐렌의 예는 에티닐렌, 프로피닐렌, 1-메틸에티닐렌, 부티닐렌, 1-메틸프로피닐렌, 1,1-디메틸에티닐렌, 1,2-디메틸에티닐렌, 펜티닐렌, 1,1-디메틸프로피닐렌, 2,2-디메틸프로피닐렌, 1,2-디메틸프로피닐렌, 1,3-디메틸프로피닐렌, 헥시닐렌 등이다.

[0621] 일반 용어 프로피닐렌, 부티닐렌, 펜티닐렌, 헥시닐렌 등은 추가적인 정의가 없으면 상응하는 탄소 원자수의 모든 가능한 이성질체를 의미하며, 즉 프로피닐렌은 1-메틸에티닐렌을 포함하고, 부티닐렌은 1-메틸프로피닐렌, 2-메틸프로피닐렌, 1,1-디메틸에티닐렌 및 1,2-디메틸에티닐렌을 포함한다.

[0622] 알키닐렌이 예를 들어 HO-C_{x-y}알키닐렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y}알키닐렌옥시와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 알키닐렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0623] 헤테로원자는 산소, 질소 및 황 원자를 의미한다.

[0624] 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)은 탄화수소 쇄의 하나 이상의 수소 원자가 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자로 대체되어 앞서 정의한 알킬 (알케닐, 알키닐)로부터 파생된다. 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)이 추가 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다.

[0625] 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ 등이다.

[0626] 앞서 정의된 바와 같은 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)로부터 용어 할로알킬렌 (할로알케닐렌, 할로알키닐렌)이 또한 파생된다. 할로알킬렌 (할로알케닐렌, 할로알키닐렌)은 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)과 달리 2가이며, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 할로알킬 (할로알케닐, 할로알키닐)에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다.

[0627] 상응하는 그룹은 예를 들어 $-CH_2F$ 및 -CHF-, $-CHFCH_2F$ 및 -CHFCHF- 또는 $>CFCH_2F$ 등이다.

[0628] 상응하는 할로겐-함유 그룹이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 상기 정의가 또한 적용된다.

[0629] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자를 나타낸다.

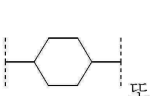
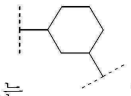
[0630] 사이클로알킬은 서브그룹 모노사이클릭 사이클로알킬, 바이사이클릭 사이클로알킬 및 스피로-사이클로알킬로 구성된다. 고리 시스템은 포화이고 연결된 탄소 원자에 의해 형성된다. 바이사이클릭 사이클로알킬에서는 2개의 고리가 함께 결합하고 따라서 적어도 2개의 탄소 원자를 공통으로 가진다. 스피로-사이클로알킬에서는 하나의 탄소 원자 (스피로원자)가 두 고리에 함께 속한다.

[0631] 사이클로알킬이 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다. 사이클로알킬 자체가 고리 시스템의 모든 적당한 위치에서 치환기로서 분자에 연결될 수 있다.

[0632] 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[2.2.0]헥실, 바이사이클로[3.2.0]헵틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[4.3.0]노닐 (옥타하이드로인데닐), 바이사이클로[4.4.0]데실 (데카하이드로나프틸), 바이사이클로[2.2.1]헵틸 (노보닐), 바이사이클로[4.1.0]헵틸 (노카라닐), 바이사이클로[3.1.1]헵틸 (피나닐), 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.3]헵틸 등이다.

[0633] 사이클로알킬이 예를 들어 C_{x-y}사이클로알킬아미노, C_{x-y}사이클로알킬옥시 또는 C_{x-y}사이클로알킬알킬에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 사이클로알킬에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0634] 사이클로알킬의 자유 원자가가 포화되면, 알리사이클릭 그룹이 얻어진다.

[0635] 따라서, 용어 사이클로알킬렌은 앞서 정의한 사이클로알킬로부터 파생된다. 사이클로알킬렌은 사이클로알킬과 달리 2가이고, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 사이클로알킬에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 사이클로헥실 및  또는  또는  (사이클로헥실렌)이다.

[0636] 사이클로알킬렌이 예를 들어 HO-C_{x-y}사이클로알킬렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y}사이클로알킬렌옥시에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 사이클로알킬렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

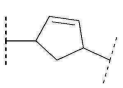
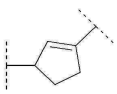
[0637] 사이클로알케닐은 서브그룹 모노사이클릭 사이클로알케닐, 바이사이클릭 사이클로알케닐 및 스피로-사이클로알케닐로 구성된다. 그러나, 시스템은 불포화이며, 즉 적어도 하나의 C-C 이중결합이 존재하나 방향족 시스템은 아니다. 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬에서, 인접 탄소 원자상의 두 수소 원자가 공식적으로 제거되고 자유 원자가가 포화되어 제2 결합을 형성하는 경우, 상응하는 사이클로알케닐이 생긴다.

[0638] 사이클로알케닐이 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다. 사이클로알케닐 자체가 고리 시스템의 모든 적당한 위치에서 치환기로서 분자에 연결될 수 있다.

[0639] 사이클로알케닐의 예는 사이클로프로프-1-에닐, 사이클로프로프-2-에닐, 사이클로부트-1-에닐, 사이클로부트-2-에닐, 사이클로펜트-1-에닐, 사이클로펜트-2-에닐, 사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥스-1-에닐, 사이클로헥스-2-에닐, 사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헵트-1-에닐, 사이클로헵트-2-에닐, 사이클로헵트-3-에닐, 사이클로헵트-4-에닐, 사이클로부타-1,3-디에닐, 사이클로펜타-1,4-디에닐, 사이클로펜타-1,3-디에닐, 사이클로펜타-2,4-디에닐, 사이클로헥사-1,3-디에닐, 사이클로헥사-1,5-디에닐, 사이클로헥사-2,4-디에닐, 사이클로헥사-1,4-디에닐, 사이클로헥사-2,5-디에닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디에닐 (노보나-2,5-디에닐), 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐 (노보네닐), 스피로[4,5]덱-2-에닐 등이다.

[0640] 사이클로알케닐이 예를 들어 C_{x-y}사이클로알케닐아미노, C_{x-y}사이클로알케닐옥시 또는 C_{x-y}사이클로알케닐알킬에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 사이클로알케닐에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0641] 사이클로알케닐의 원자가가 포화이면, 불포화된 알리사이클이 얻어진다.

[0642] 따라서, 용어 사이클로알케닐렌은 앞서 정의한 사이클로알킬로부터 파생된다. 사이클로알케닐렌은 사이클로알케닐과 달리 2가이고, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 사이클로알케닐에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 사이클로펜테닐 및  또는  또는  또는  (사이클로펜테닐렌) 등이다.

[0643] 사이클로알케닐렌이 예를 들어 HO-C_{x-y}사이클로알케닐렌아미노 또는 H_2N-C_{x-y}사이클로알케닐렌옥시에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 사이클로알케닐렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0644] 아릴은 적어도 하나의 방향족 카보사이클을 가지는 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 카보사이클을 나타낸다. 바

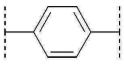
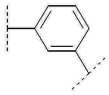
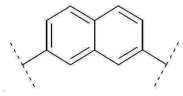
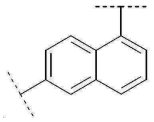
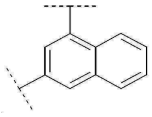
람직하게, 이는 6개의 탄소 원자를 가지는 모노사이클릭 그룹 (페닐) 또는 9개 또는 10개의 탄소 원자를 가지는 바이사이클릭 그룹 (2개의 6-원 고리 또는 5-원 환을 가지는 1개의 6-원 환)을 나타내고, 여기에서 제2 환은 또한 방향족일 수 있으나, 또한 부분 포화일 수도 있다.

[0645] 아릴이 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다. 아릴 자체가 고리 시스템의 모든 적당한 위치에서 치환기로서 분자에 연결될 수 있다.

[0646] 아릴의 예는 페닐, 나프틸, 인다닐 (2,3-디하이드로인데닐), 인데닐, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라하이드로나프틸 (1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 테트랄리닐), 디하이드로나프틸 (1,2-디하이드로나프틸), 플루오레닐 등이다. 페닐이 가장 바람직하다.

[0647] 아릴이 예를 들어 아릴아미노, 아릴옥시 또는 아릴알킬에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 아릴에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0648] 아릴의 자유 원자가가 포화이면, 방향족 그룹이 얻어진다.

[0649] 용어 아릴렌이 또한 앞서 정의한 아릴로부터 파생된다. 아릴렌은 아릴과 달리 2가이고, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 아릴에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 페닐 및  또는  또는  (*o*, *m*, *p*-페닐렌), 나프틸 및  또는  또는  등이다.

[0650] 아릴렌이 예를 들어 HO-아릴렌아미노 또는 H_2N-아릴렌옥시에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 아릴렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0651] 헤테로사이클릴은 탄화수소 환에서 하나 이상의 그룹 $-CH_2-$가 서로 독립적으로 그룹 -O-, -S- 또는 -NH-에 의해 대체되거나, 또는 하나 이상의 그룹 =CH-가 그룹 =N-에 의해 대체됨으로써 앞서 정의한 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 아릴로부터 유도되는 고리 시스템을 나타내는데, 여기에서는 총 5개 이하의 헤테로원자가 존재할 수 있고, 두 산소 원자 사이 및 두 황 원자 사이 또는 하나의 산소 및 하나의 황 원자 사이에 적어도 하나의 탄소 원자가 존재하여야 하며, 환은 전체로서 화학적으로 안정성을 가져야 한다. 헤테로원자는 임의로 모든 가능한 산화 단계로 존재할 수 있다(황 →설폭사이드 -SO-, 설폰-SO_2-; 질소 → N-옥사이드). 헤테로사이클릴에는 헤테로방향족 고리가 없으며, 즉 헤테로원자는 방향족 시스템의 일부가 아니다.

[0652] 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 아릴로부터 유도의 직접적인 결과는 헤테로사이클릴이 포화 또는 불포화 형태로 존재할 수 있는 서브그룹 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 바이사이클릭 헤테로사이클릴, 트리사이클릭 헤테로사이클릴 및 스피로-헤테로사이클릴로 구성될 수 있다는 것이다.

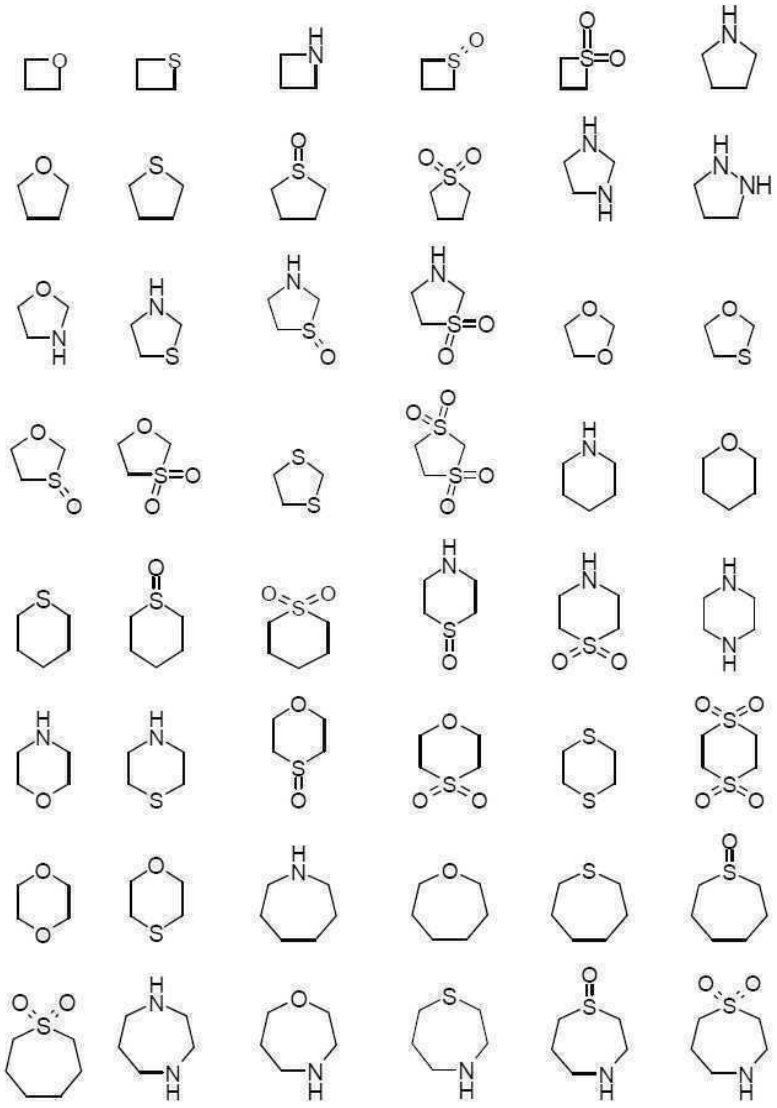
[0653] 불포화란 해당 고리 시스템내에 적어도 하나의 이중결합이 있으나, 헤테로방향족 시스템이 형성되지는 않음을 의미한다. 바이사이클릭 헤테로사이클릴에서 2개의 고리가 함께 연결되어 적어도 2개의 (헤테로)원자를 공동으로 가진다. 스피로-헤테로사이클릴에서는 하나의 탄소 원자 (스피로원자)가 두 고리에 함께 속한다.

[0654] 헤테로사이클릴이 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 및/또는 질소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다. 헤테로사이클릴 자체가 고리 시스템의 모든 적당한 위치를 통해 치환기로서 분자에 연결될 수 있다. 헤테로사이클릴 상의 치환기는 헤테로사이클릴 구성원의 수로 계산되지 않는다.

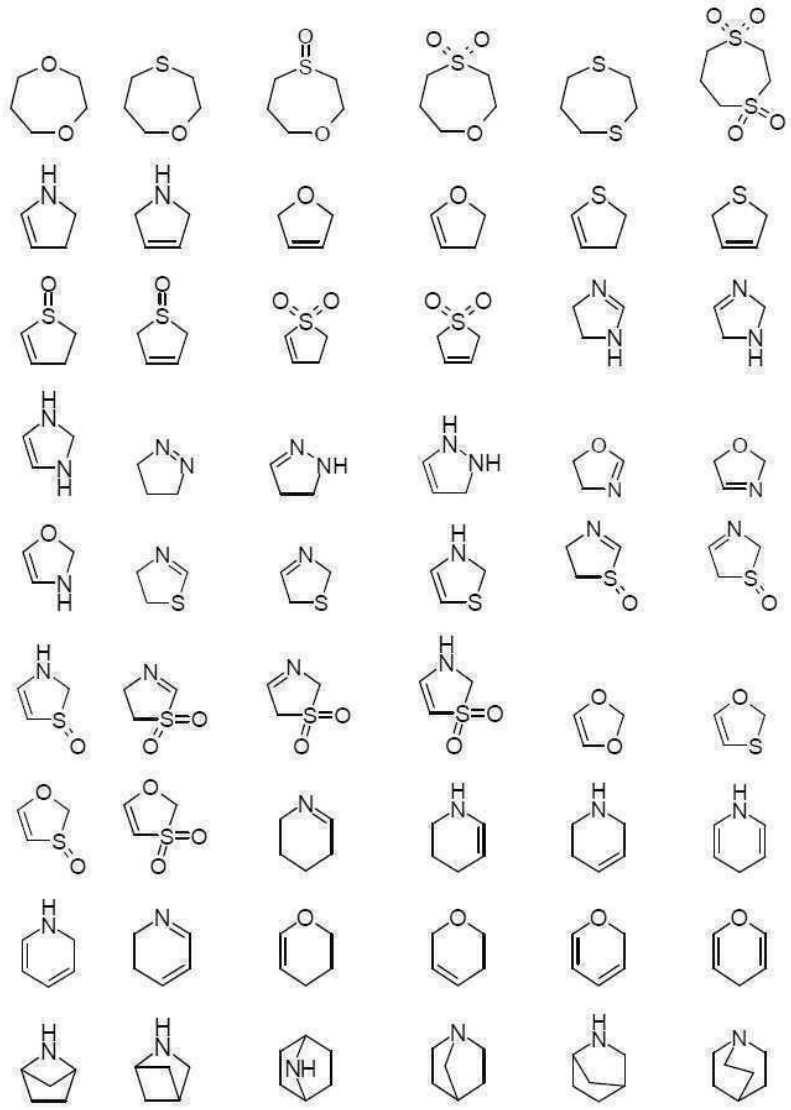
[0655] 헤테로사이클릴의 예는 테트라하이드로푸릴, 피롤리닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 아제파닐, 디아제파닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 호모티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-*S*-옥사이드, 티오모르폴리닐-*S*,*S*-디옥사이드, 1,3-디옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, [1,4]-옥사제파닐, 테트라하이드로티에닐, 호모티오모르폴리닐-*S*,*S*-디옥사이드, 옥사졸리디노닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피롤릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리딜, 디하이드로 -피

리미디닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐-*S*-옥사이드, 테트라하이드로티에닐-*S,S*-디옥사이드, 호모티오모르폴리닐-*S*-옥사이드, 2,3-디하이드로아제트, 2*H*-피롤릴, 4*H*-피라닐, 1,4-디하이드로피리디닐, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 8-아자-바이사이클로[5.1.0]옥틸, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 3,9-디아자-바이사이클로[4.2.1]노닐, 2,6-디아자-바이사이클로[3.2.2]노닐, 1,4-디옥사-스피로[4.5]데실, 1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데실, 2,6-디아자-스피로[3.3]헵틸, 2,7-디아자-스피로[4.4]노닐, 2,6-디아자-스피로[3.4]옥틸, 3,9-디아자-스피로[5.5]운데실, 2.8-디아자-스피로[4,5]데실 등이다.

[0656] 추가 예를 이하 구조에 나타내었으며, 이들은 각각 수소를 가지는 원자를 통해 부착될 수 있다(수소 교환):

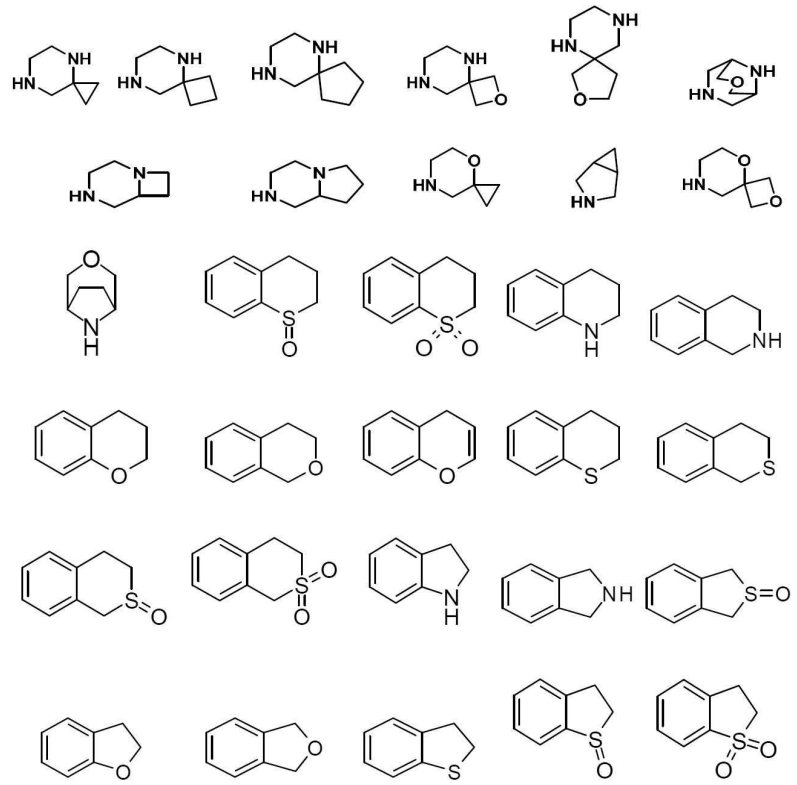


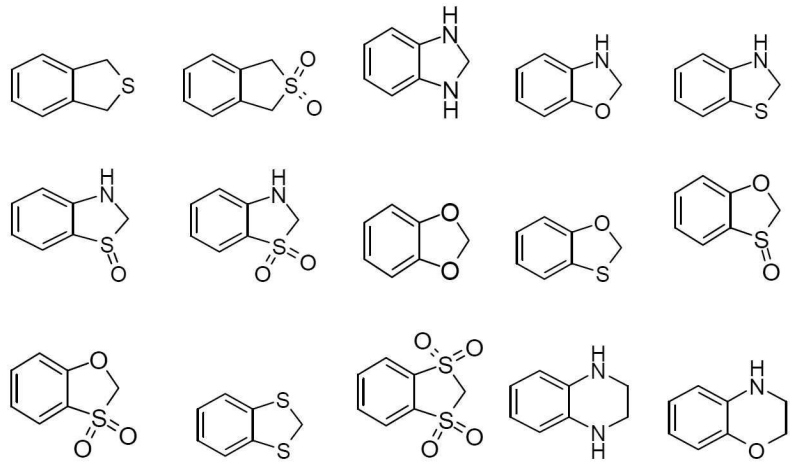
[0657]

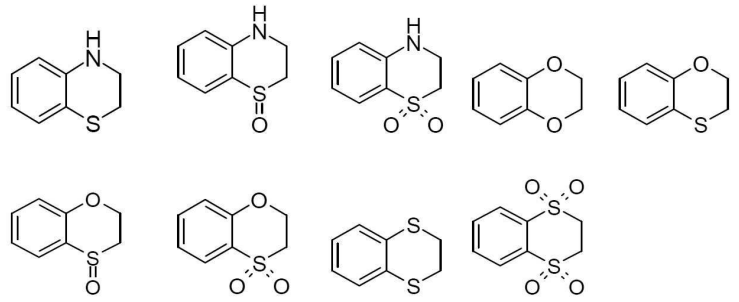


[0658]

[0659]

[0660] 

[0661] 

[0662] 

[0663] 바람직한 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 4 내지 7원이고 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0664] 바람직한 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐이다.

[0665] 바람직한 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 6 내지 10원이고 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는

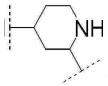
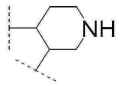
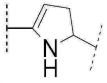
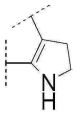
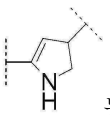
2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0666] 바람직한 트리사이클릭 헤테로사이클릴은 9원이고 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0667] 바람직한 스피로-헤테로사이클릴은 7 내지 11원이고 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0668] 헤테로사이클릴이 예를 들어 헤테로사이클릴아미노, 헤테로사이클릴옥시 또는 헤테로사이클릴알킬에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 헤테로사이클릴에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0669] 헤테로사이클릴의 자유 원자가가 포화이면, 헤테로사이클이 얻어진다.

[0670] 용어 헤테로사이클릴렌은 또한 앞서 정의한 헤테로사이클릴로부터 파생된다. 헤테로사이클릴렌은 헤테로사이클릴과 달리 2가이고, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 헤테로사이클릴에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 피페리디닐 및  또는  또는  , 2,3-디하이드로-1*H*-피롤릴 및  또는  또는  또는  등이다.

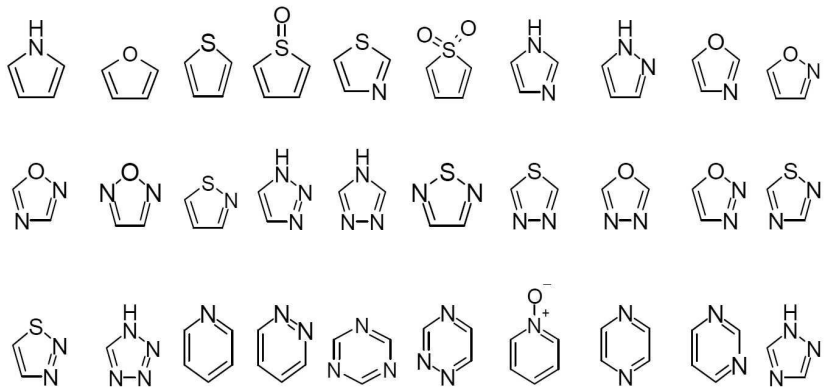
[0671] 헤테로사이클릴렌이 예를 들어 HO-헤테로사이클릴렌아미노 또는 H_2N-헤테로사이클릴렌옥시에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 헤테로사이클릴렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0672] 헤테로아릴은 상응하는 아릴 또는 사이클로알킬 (사이클로알케닐)과 비교하여 하나 이상의 탄소 원자 대신 질소, 황 및 산소 중에서 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하고 생성된 그룹이 화학적으로 안정하여야 하는 적어도 하나의 헤테로방향족 환을 가지는 모노사이클릭 헤테로방향족 고리 또는 폴리사이클릭 환을 나타낸다. 헤테로아릴의 존재에 대한 전제조건은 헤테로원자 및 헤테로방향족 시스템이다.

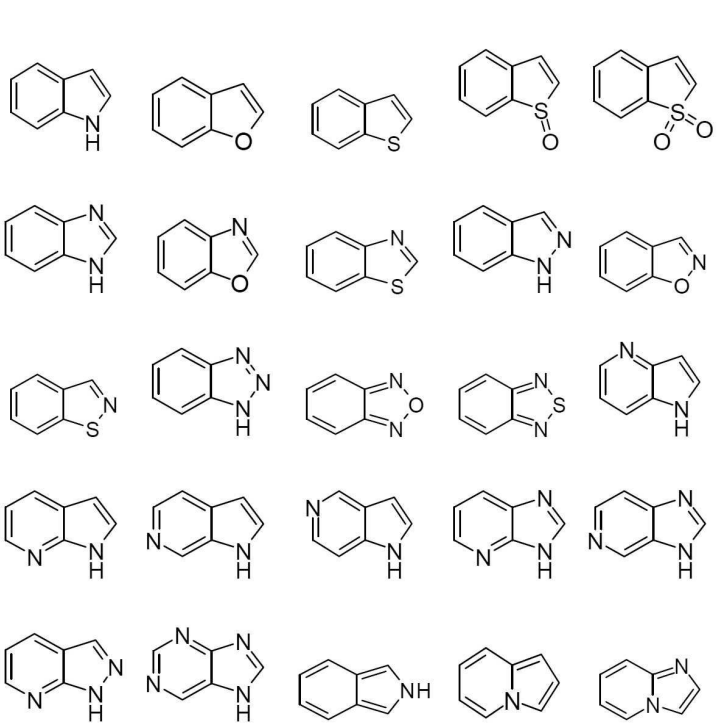
[0673] 헤테로아릴이 치환되는 경우, 치환은 수소를 가지는 모든 탄소 및/또는 질소 원자상에서 각 경우 일- 또는 다치환 형태로 서로 독립적으로 일어날 수 있다. 헤테로아릴 자체가 고리 시스템의 모든 적당한 위치를 통해, 탄소 및 질소 모두에서 치환기로서 분자에 연결될 수 있다. 헤테로사이클릴 상의 치환기는 헤테로사이클릴 구성원의 수로 계산되지 않는다.

[0674] 헤테로아릴의 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피리딜-*N*-옥사이드, 피롤릴-*N*-옥사이드, 피리미디닐-*N*-옥사이드, 피리다지닐-*N*-옥사이드, 피라지닐-*N*-옥사이드, 이미다졸릴-*N*-옥사이드, 이속사졸릴-*N*-옥사이드, 옥사졸릴-*N*-옥사이드, 티아졸릴-*N*-옥사이드, 옥사디아졸릴-*N*-옥사이드, 티아디아졸릴-*N*-옥사이드, 트리아졸릴-*N*-옥사이드, 테트라졸릴-*N*-옥사이드, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 벤조트리아지닐, 인돌리지닐, 옥사졸로피리딜, 이미다조피리딜, 나프티리디닐, 벤족사졸릴, 피리도피리딜, 피리미도피리딜, 퓨리닐, 프테리디닐, 벤조티아졸릴, 이미다조피리딜, 이미다조티아졸릴, 퀴놀리닐-*N*-옥사이드, 인돌릴-*N*-옥사이드, 이소퀴놀릴-*N*-옥사이드, 퀴나졸리닐-*N*-옥사이드, 퀴녹살리닐-*N*-옥사이드, 프탈라지닐-*N*-옥사이드, 인돌리지닐-*N*-옥사이드, 인다졸릴-*N*-옥사이드, 벤조티아졸릴-*N*-옥사이드, 벤즈이미다졸릴-*N*-옥사이드 등이다.

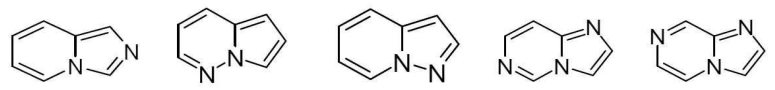
[0675] 추가 예를 이하 구조에 나타내었으며, 이들은 각각 수소를 가지는 원자를 통해 부착될 수 있다(수소 교환):

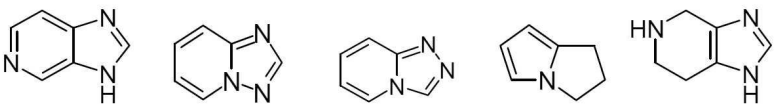


[0676]

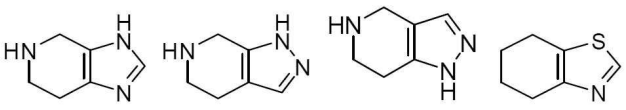


[0677]





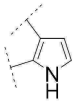
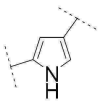
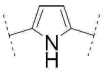
[0678]



[0679] 바람직하게는, 헤테로아릴은 5-6 원 모노사이클릭 또는 9-10 원 바이사이클릭이며, 각각 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 가진다.

[0680] 헤테로아릴이 예를 들어 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴알킬에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 헤테로아릴에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0681] 헤테로아릴의 자유 원자가가 포화이면, 헤테로방향족 그룹이 얻어진다.

[0682] 용어 헤테로아릴렌은 또한 앞서 정의한 헤테로아릴로부터 파생된다. 헤테로아릴렌은 헤테로아릴과 달리 2가이고, 2개의 결합 파트너를 필요로 한다. 공식적으로, 헤테로아릴에서의 수소 원자 제거로 제2 원자가가 생성된다. 상응하는 그룹은 예를 들어 피롤릴 및  또는  또는  또는  등이다.

[0683] 헤테로아릴렌이 예를 들어 HO-헤테로아릴렌아미노 또는 H_2N-헤테로아릴렌옥시에서와 같이 다른 (조합) 그룹의 일부인 경우, 헤테로아릴렌에 대한 상기 정의가 또한 적용된다.

[0684] 치환된이란 대상 원자에 직접 결합된 수소 원자가 다른 원자 또는 다른 원자 그룹 (치환기)으로 대체됨을 의미한다. 출발 조건 (수소 원자 수)에 따라, 하나의 원자상에서 일- 또는 다치환이 일어날 수 있다. 치환기 및 치환되는 원자의 허용 원자가가 서로 일치하고 치환으로 안정한 화합물 (즉, 예를 들면 재배열, 폐환 또는 제거에 의해 자발적으로 전환되지 않는 화합물)로 된다면, 특정 치환기로의 치환만이 가능하다.

[0685] =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, $=N_2$ 등과 같은 2가 치환기는 오직 탄소 원자 상에서의 치환기일 수 있고, 반면에 2가 치환기 =O 및 =NR은 또한 황 상에서의 치환기일 수 있다. 일반적으로, 치환은 고리 시스템에서만 2가 치환기로 일어날 수 있으며, 2개의 제미널 (geminal) 수소 원자, 즉 치환전에 포화되는 동일한 탄소 원자에 결합된 수소 원자의 대체를 필요로 한다. 따라서, 2가 치환기에 의한 치환은 고리 시스템의 그룹 $-CH_2-$ 또는 황 원자 (=O 만)에서만 가능하다(=O 그룹 또는 =NR 그룹만, 1 또는 2 개의 =O 그룹, 예를 들어 하나의 =O 그룹 및 하나의 =NR 그룹이 가능, 각 그룹이 자유 전자쌍 대체).

[0686] **동위원소:** 본 발명의 원자 또는 화합물에 대한 모든 개시 내용은 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 수소에 대한 언급에는 중수소도 포함된다.

[0687] **입체화학/용매화물/수화물:**

[0688] 달리 특정되지 않으면, 본원 명세서 및 청구범위에서 주어진 화학식 또는 명칭은 호변이성질체 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성질체(예를 들면, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, E/Z 이성질체 등) 및 이들의 라세메이트뿐 아니라 상이한 비율의 별개 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이성질체 및 거울상이성질체가 존재하는 상기 임의 형태의 혼합물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 및 예컨대 자유 화합물의 용매화물 및 수화물 또는 해당 화합물의 염의 용매화물 및 수화물을 포함하는 수화물과 같은 이들의 용매화물을 비롯한 염을 망라한다.

[0689] 일반적으로, 실질적으로 순수한 입체이성질체는 당업자에게 공지된 합성 원리에 따라, 예를 들어 상응하는 혼합물을 분리하고, 입체화학적으로 순수한 출발 물질을 사용하고/거나, 입체선택적 합성에 의해 수득할 수 있다. 예를 들어 라세미 형태의 분할 또는 예를 들어 광학 활성 출발 물질로부터 출발하고/거나 키랄 시약을 사용하는 합성에 의한 것과 같이 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0690] 본 발명의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 중간체는 비대칭 합성을 통해, 예를 들어 공지된 방법으로 분리될 수 있는 적절한 부분입체이성질체 화합물 또는 중간체의 제조 및 후속 분리에 의해 (예를 들어 크로마토그래피 분리 또는 결정화에 의해) 및/또는 키랄 시약, 예컨대 키랄 출발 물질, 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용하여 제조할 수 있다.

[0691] 또한, 키랄 정지상에서 상응하는 라세미 혼합물의 크로마토그래피 분리에 의해, 또는 적절한 분할제를 사용한 라세미 혼합물의 분할에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기로 라세미 화합물의 부분입체이성질체 염의 형성, 염의 후속 분할 및 염으로부터 목적 화합물의 방출에 의해, 또는 광학 활성 키랄 보조 시약으로 상응하는 라세미 화합물의 유도체화, 후속 부분입체이성질체 분리 및 키랄 보조 그룹의 제거에 의해, 또는 라세미체의 동역학적 분할 (예를 들면, 효소 분할)에 의해; 적합한 조건하에서 거울상이성질체 결정 집단으로부터 거울상선택적 결정화에 의해, 또는 광학 활성 키랄 보조제의 존재하에 적합한 용매로부터 (분획) 결정화에 의해, 상응하는 라세미 혼합물로부터 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 제조하는 방법이 당업자에게 공지되어 있다.

[0692] **염:** "약학적으로 허용되는"이란 문구는 본원에서 전문의 판단 범위내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합당한 유익/위험비에 알맞는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 가리키기 위해 사용된다.

[0693] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 만들어 변형된 개시된 화합물의 유도체를 가리킨다. 약학적으로 허용되는 염의 예에는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되나, 이들에만 제한되지는 않는다.

[0694] 예를 들어, 상기 염은 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 젠티신산, 하이드로브롬산, 염산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 4-메틸벤젠설폰산, 인산, 살리실산, 숙신산, 황산 및 타르타르산으로부터의 염을 포함한다.

[0695] 추가의 약학적으로 허용되는 염은 암모니아, L-아르기닌, 칼슘, 2,2'-이미노비스에탄올, L-리신, 마그네슘, N-메틸-D-글루카민, 칼륨, 나트륨 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로부터의 양이온과 형성될 수 있다.

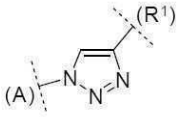
[0696] 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 가지는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 자유 산 또는 염기 형태를 물 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등의 유기 희석제중에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있다.

[0697] 본 발명의 화합물을 정제 또는 분리하는데 유용한 상기 언급된 것 이외의 다른 산의 염 (예를 들어, 트리플루오로 아세테이트 염) 또한 본 발명의 일부로 포함된다.

[0698] 예를 들어

[0699]  또는  또는  와 같은 표기에서, 문자 A는 예를 들어, 해당 고리가 다른 고리에 부착되어 있음을 쉽게 표시할 수 있도록 고리 지정 기능이 있다.

[0700] 결합하는 인접 그룹과 원자가를 결정하는 것이 중요한 2가 그룹의 경우 다음 표현에서와 같이 설명을 목적으로 필요한 경우 해당 결합 파트너를 괄호 안에 표시한다.

[0701]  또는 (R^2)-C(=O)NH- 또는 (R^2)-NHC(=O)-.

[0702] 이러한 설명이 누락된 경우 2가 그룹은 양방향으로 결합할 수 있으며, 즉, 예를 들어, -C(=O)NH-는 -NHC(=O)-도 포함한다(반대의 경우도 마찬가지).

[0703] 그룹 또는 치환기는 보통 해당 그룹 지정(예: R^a, R^b 등)이 있는 여러 대체 그룹/치환기 중에서 선택된다. 그러한 그룹이 분자의 상이한 부분에서 본 발명에 따른 화합물을 정의하기 위해 반복적으로 사용되는 경우, 다양한 사용은 서로 완전히 독립적인 것으로 간주되어야 함을 언급하고자 한다.

[0704] 본 발명의 목적상 치료적 유효량이란 질환 증상을 없애거나, 이들 증상을 예방 또는 완화시킬 수 있거나, 또는 치료 환자의 생존을 연장하는 물질의 양을 의미한다.

[0705] ***약어 목록***

[0706] Ac 아세틸

[0707] AcCN 아세토니트릴

[0708] aq. 수중, 수성

[0709] ATP 아데노신 트리포스페이트

[0710] Bn 벤질

[0711] Boc *tert*-부틸옥시카보닐

[0712] Bu 부틸

[0713] c 농도

[0714] CDI 1,1'-카보닐디이미다졸

[0715] d 일

[0716] TLC 박층 크로마토그래피

[0717] DCM 디클로로메탄

[0718] DIPEA *N*-에틸-*N*,*N*-디이소프로필아민 (휘니히(Huenig) 염기)

[0719] DMAP 4-*N*,*N*-디메틸아미노피리딘

[0720] DME 1,2-디메톡시에탄

[0721] DMF *N*,*N*-디메틸포름아미드

[0722] DMSO 디메틸 설폭사이드

[0723] dppf 1.1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0724] equiv. 당량

[0725] ESI 전자 분무 이온화

[0726] Et 에틸

[0727] Et_2O 디에틸 에테르

[0728] EtOAc 에틸 아세테이트

[0729] EtOH 에탄올

[0730] h 시간

[0731] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸-우로늄

[0732] 헥사플루오로포스페이트

[0733] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0734] *i*이소

[0735] conc. 농축

[0736] LC 액체 크로마토그래피

[0737] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0738] m-CPBA 메타클로로퍼옥시벤조산

[0739] Me 메틸

[0740] MeOH 메탄올

[0741] min 분

[0742] MS 질량 분석법

[0743] NP 순상(normal phase)

[0744] n.a. 해당 없음

[0745] PBS 포스페이트-완충 염수

[0746] Ph 페닐

[0747] Pr 프로필

[0748] Py 피리딘

[0749] rac 라세믹

[0750] red. 환원

[0751] Rf (R_f) 체류 인자

[0752] RP 역상

[0753] rt 주변 온도

[0754] s 초

[0755] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0756] S_N친핵성 치환

[0757] tBu *tert*-부틸

[0758] TEA 트리에틸아민

[0759] temp. 온도

[0760] *tert*삼차

[0761] Tf 트리플레이트

[0762] TFA 트리플루오로아세트산

[0763] THF 테트라하이드로푸란

[0764] TLC 박층 크로마토그래피

[0765] $t_{Ret.}$체류 시간 (HPLC)

[0766] Ts 토실레이트

[0767] UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피

[0768] UV 자외선

[0769] wt 중량

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0770] ***실시예***

[0771] 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 범위를 제한하지 않고 예로서 본 발명의 원리를 설명하는 다음의 상세한 실시예로부터 명백해질 것이다:

[0772] 본 발명에 따른 화합물의 제조

[0773] **일반사항**

[0774] 다른 언급이 없는 한, 모든 반응은 시중에서 입수할 수 있는 장비에서 화학 실험실에서 통상 사용되는 방법을 사용하여 실시하였다. 공기 및/또는 수분에 민감한 출발 물질은 보호 가스하에 보관하고 상응하는 반응 및 이들을 사용하는 조작은 보호 가스 (질소 또는 아르곤)하에서 실시하였다.

[0775] 화합물이 구조식 및 이의 명명 모두로 표시된 경우 상충되면 구조식으로 결정된다.

[0776] 마이크로웨이브 반응은 밀폐 용기 (바람직하게는 2, 5 또는 20 mL) 내에서 바람직하게는 교반하에 Biotage제 개시제/반응기, 또는 CEM제 Explorer 또는 Anton Paar제 Synthos 3000 또는 Monowave 3000에서 수행되었다.

[0777] **크로마토그래피**

[0778] 박층 크로마토그래피는 Merck사에서 제조한 (형광성 지시약 F-254을 포함하는) 유리 상에 미리 준비된 실리카겔 60 TLC 플레이트에서 수행하였다.

[0779] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 분취용 고압 크로마토그래피 (RP HPLC)은 Waters제 칼럼 (제품명: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 μm, 50 x 150 mm 또는 SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μm, 30 x 50 mm 또는 XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 μm, 50 x 150 mm 또는 XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 μm, 30 x 150 mm 또는 XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 μm, 30 x 50 mm) 및 YMc(제품명: Actus-Triart Prep C18, 5 μm, 30 x 50 mm)을 구비한 Agilent 또는 Gilson 시스템에서 수행하였다.

[0780] 화합물 용출을 위해 상이한 구배의 H_2O/ACN이 사용되었고 Agilent 시스템에는 5% 산성 개질제 (20 mL HCOOH 대 1 L H_2O/ACN (1/1))가 물에 첨가되었다(산성 조건). Gilson 시스템에는 0.1% HCOOH가 물에 첨가되었다.

[0781] Agilent 시스템의 경우에는 염기성 조건하의 크로마토그래피를 위해 H_2O/ACN 구배가 마찬가지로 이용되었으며, 이 경우에는 5% 염기성 개질제를 첨가하여 물을 알칼리성으로 만들었다(50 g NH_4HCO_3 + 50 mL NH_3 (H_2O 중 25%)을 H_2O로 1 L가 되도록). Gilson 시스템의 경우에는 5 mL NH_4HCO_3 용액 (1 L H_2O 중 158 g) 및 2 mL NH_3 (H_2O 중 28%)에 H_2O를 1 L가 되도록 채웠다.

[0782] 본 발명에 따른 실시예 화합물 및 중간체의 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)는 다음의 칼럼을 사용하여 JASCO SFC-시스템에서 수행하였다: Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 μm), Chiralpak AD (250 x 20 mm, 5 μm), Chiralpak AS (250 x 20 mm, 5 μm), Chiralpak Ic(250 x 20 mm, 5 μm), Chiralpak Ia(250 x 20 mm, 5 μm), Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 μm), Chiralcel OD (250 x 20 mm, 5 μm), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 mm, 5 μm).

[0783] 중간체 및 최종 화합물의 분석 HPLC(반응 제어)는 Waters제 칼럼 (제품명: XBridgeTM C18, 2.5 μm, 2.1 x 20 mm 또는 XBridgeTM C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm 또는 Aquity UPLC BEH C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm) 및 YMc(제품명: Triart C18, 3.0 μm, 2.0 x 30 mm) 및 Phenomenex (제품명: Luna C18, 5.0 μm, 2.0 x 30 mm)을 사용하여 수행하였다. 분석 장비에는 또한 각각 질량 검출기가 장착되었다.

[0784] **HPLC-질량 분광법/UV-분광분석**

[0785] 본 발명에 따른 실시예 화합물을 특성화하기 위한 체류 시간/MS-ESI^+는 HPLC-MS 장치 (질량 검출기를 구비한 고성능 액체 크로마토그래피)를 사용하여 얻었다. 주입 피크에서 용출하는 화합물의 체류 시간은 $t_{Ret.}$ = 0.00으로 주어진다.

[0786] ***방법 A***

[0787] HPLC Agilent 1100 시스템

[0788] MS 1200Series LC/MSD(API-ES+/-3000V, Quadrupol, G6140)

[0789] MSD 신호 설정 스캔 위치/neg 120 - 900 m/z

[0790] 검출 신호 315 nm (대역폭 170 nm, reference off)

[0791] 스펙트럼 범위 230 - 400 nm

[0792] 피크 폭 <0.01분

[0793] 컬럼 Waters, Xbridge C18, 2.5 μm, 2.1x20 mm 컬럼

[0794] 컬럼 온도 60℃

[0795] 용매 A: 20 mM aq. NH_4HCO_3/ NH3 pH 9

[0796] B: ACN HPLC 등급

[0797] 유량 1.00 mL/분

[0798] 구배 0.00 - 1.50분 10% - 95% B

[0799] 1.50 - 2.00분 95% B

[0800] 2.00 - 2.10분 95% - 10% B

[0801] ***방법 B***

[0802] HPLC Agilent 1260 시스템

[0803] MS 1200 Series LC/MSD (MM-ES+APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130)

[0804] 검출 UV: 254 nm (대역폭 8, reference off)

[0805] UV: 230 nm (대역폭 8, reference off)

[0806] UV 스펙트럼 범위: 190 - 400 nm; step: 4 nm

[0807] MS: 포지티브 및 네거티브 모드

[0808] 질량 범위 100 - 800 m/z

[0809] 컬럼 Waters; Part. No. 186003389; XBridge BEH C18, 2,5 µ m, 30 x 2.1 mm

[0810] 컬럼 온도 45℃

[0811] 용매 A: 5 mM NH_4HCO_3/19 mM NH_3, H_2O 중; B: ACN (HPLC 등급)

[0812] 유량 1.40 mL/분

[0813] 구배 0.00 - 1.00분: 5% B - 100% B

[0814] 1.00 - 1.37분: 100% B

[0815] 1.37 - 1.40분: 100% B - 5% B

[0816] ***방법 C***

[0817] HPLC Agilent 1260 Series

[0818] MS Agilent LC/MSD Quadrupole

[0819] 검출 MS: 포지티브 및 네거티브 모드

[0820] 질량 범위 100 - 750 m/z

[0821] 컬럼 Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm XP

[0822] 컬럼 온도 45℃

[0823] 용매 A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3, H_2O 중; B: ACN (HPLC 등급)

[0824] 유량 1.40 mL/분

[0825] 구배 0.00 - 1.00분: 15% B - 95% B

[0826] 1.00 - 1.30분: 95% B

[0827] ***방법 D***

[0828] HPLC Agilent 1100/1200 시스템

[0829] MS 1200 Series LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130B)

[0830] MSD 신호 설정 스캔 위치 150 - 750

[0831] 검출 신호 UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (대역폭 8, reference off)

[0832] 스펙트럼 범위: 190 - 400 nm; 슬릿: 4 nm

[0833] 피크 폭 > 0.0031분 (0.063 s 반응 시간, 80Hz)

[0834] 컬럼 Waters, Part.No. 186003389, XBridge BEH C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm) 컬럼

[0835] 컬럼 온도 45 ℃

[0836] 용매 A: 5 mM NH_4HCO_3/18 mM NH_3, H_2O 중 (pH = 9.2)

[0837] B: ACN (HPLC 등급)

[0838] 유량 1.4 mL/분

[0839] 구배 0.0 - 1.0분 15% - 95 % B

[0840] 1.0 - 1.1분 95 % B

[0841] 정지 시간: 1.3분

[0842] ***방법 E***

[0843] HPLC Agilent 1100/1200 시스템

[0844] MS 1200 Series LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130B)

[0845] MSD 신호 설정 스캔 위치/neg 150 - 750

[0846] 검출 신호 UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (대역폭 8, reference off)

[0847] 스펙트럼 범위: 190 - 400 nm; 슬릿: 4 nm

[0848] 피크 폭 > 0.0031분 (0.063 s 반응 시간, 80Hz)

[0849] 컬럼 Waters, Part.No. 186003389, XBridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm) 컬럼

[0850] 컬럼 온도 45 ℃

[0851] 용매 A: 5 mM NH_4HCO_3/18 mM NH_3, H_2O 중 (pH = 9.2)

[0852] B: ACN (HPLC 등급)

[0853] 유량 1.4 mL/분

[0854] 구배 0.0 - 1.0분 15% - 95 % B

[0855] 1.0 - 1.1분 95 % B

[0856] 정지 시간: 1.3분

[0857] ***방법 F***

[0858] HPLC Agilent 1100/1200 시스템

[0859] MS 1200 Series LC/MSD (API-ES +/- 3000/3500 V, Quadrupol, G6140A)

[0860] MSD 신호 설정 스캔 위치/neg 150 - 750

[0861] 검출 신호 UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (대역폭 10, reference off)

[0862] 스펙트럼 범위: 190 - 400 nm; 슬릿: 4 nm

[0863] 피크 폭 > 0.0031분 (0.063 s 반응 시간, 80Hz)

[0864] 컬럼 YMC; Part. No. TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 μm, 12 nm; 30 x 2.0 mm 컬럼

[0865] 컬럼 온도 45 ℃

[0866] 용매 A: H_2O + 0.11% 포름산

[0867] B: ACN + 0.1% 포름산 (HPLC 등급)

[0868] 유량 1.4 mL/분

[0869] 구배 0.0 - 1.0분 15% - 95 % B

[0870] 1.0 - 1.1분 95 % B

[0871] 정지 시간: 1.23분

[0872] ***방법 G***

[0873] UPLC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ 검출기-2

[0874] MSD 신호 설정 스캔 위치 & Neg 100 - 1500,

[0875] 소스 전압: 모세관 전압(kV)- 3.50, 콘(V): 50

[0876] 소스 온도: 탈용매화 온도(℃): 350

[0877] 소스 가스 유량: 탈용매화(L/Hr): 750, 콘(L/Hr): 50

[0878] 검출 신호 다이오드 어레이

[0879] 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm; 해상도: 1.2 nm

[0880] 샘플링 속도 10 포인트/초

[0881] 컬럼 AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1X50 mm

[0882] 컬럼 온도 35℃

[0883] 용매 A: ACN 중 0.07% 포름산

[0884] B: 물 중 0.07% 포름산

[0885] 유량 0.6 mL/분

[0886] 구배 0.0 - 0.30분 97% B

[0887] 0.30 - 2.20분 97 % - 2% B

[0888] 2.20 - 3.30분 2% B

[0889] 3.30 - 4.50분 2% - 97 % B

[0890] 4.50 - 4.51분 97 % B

[0891] ***방법 H***

[0892] UPLC-MS Waters Acquity-Binary Solvent Manager-UPLC-SQ 검출기-2

[0893] MSD 신호 설정 스캔 위치 & Neg 100 - 1500,

[0894] 소스 전압: 모세관 전압(kV)- 3.50, 콘(V): 50

[0895] 소스 온도: 탈용매화 온도(℃): 350

[0896] 소스 가스 유량: 탈용매화(L/Hr): 750, 콘(L/Hr): 50

[0897] 검출 신호 다이오드 어레이

[0898] 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm; 해상도: 1.2 nm

[0899] 샘플링 속도 10 포인트/초

[0900] 컬럼 AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1X50 mm

[0901] 컬럼 온도 35℃

[0902] 용매 A: ACN 중 0.07% 포름산

[0903] B: 물 중 0.07% 포름산

[0904] 유량 0.6 mL/분

[0905] 구배 0.0 - 0.40분 97% B

[0906] 0.40 - 2.50분 97 % - 2% B

[0907] 2.50 - 3.40분 2% B

[0908] 3.40 - 3.50분 2% - 97 % B

[0909] 3.50 - 4.0분 97 % B

[0910] ***방법 I***

[0911] LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ 검출기-2

[0912] MSD 신호 설정 ESI 스캔 위치 & neg

[0913] 모세관 전압 3.50 Kv 콘 전압 30V 탈용매화 가스 750L/hr 탈용매화 온도 350℃

[0914] 컬럼 X-Bridge C18, 4.6x 75 mm, 3.5 μ

[0915] 컬럼 온도 35℃

[0916] 용매 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄

[0917] B: ACN

[0918] 유량 1.0 mL/분

[0919] 구배 0.0 - 0.75분 5% B

[0920] 0.75 - 1.50분 5% - 40% B

[0921] 1.50 - 5.0분 40% - 98% B

[0922] 5.0 - 7.0분 98% B

[0923] ***방법 J***

[0924] LC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ 검출기-2

[0925] MSD 신호 설정 ESI 스캔 위치 & neg

[0926] 모세관 전압 3.50 Kv 콘 전압 50V 탈용매화 가스 750L/hr 탈용매화 온도 350℃

[0927] 컬럼 Waters Acquity-UPLC-SQ 검출기-2

[0928] 컬럼 온도 35℃

[0929] 용매 A: ACN 중 0.05% TFA

[0930] B: 물 중 0.05% TFA

[0931] 유량 0.6 mL/분

[0932] 구배 0.0 - 0.3분 97% B

[0933] 0.3 - 2.2분 97 % - 2% B

[0934] 2.2 - 3.3분 2% B

[0935] ***방법 K***

[0936] LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ 검출기-2

[0937] MSD 신호 설정 ESI 스캔 위치 & neg

[0938] 모세관 전압 3.50 Kv 콘 전압 30V 탈용매화 가스 750L/hr 탈용매화 온도 350℃

[0939] 컬럼 X-Bridge C18, 4.6x 50 mm, 3.5 μ

[0940] 컬럼 온도 35℃

[0941] 용매 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄

[0942] B: ACN

[0943] 유량 2.0 mL/분

[0944] 구배 0.0 - 0.2분 10% B

[0945] 0.2 - 2.50분 10% - 75% B

[0946] 2.50 - 3.0분 75% - 100% B

[0947] 3.0 - 4.8분 100% B

[0948] ***방법 L***

[0949] HPLC Agilent 1260 Series

[0950] MS Agilent LC/MSD Quadrupole

[0951] 검출 MS: 포지티브 및 네거티브 모드

[0952] 질량 범위 550 - 1200 m/z

[0953] 컬럼 Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm XP

[0954] 컬럼 온도 45℃

[0955] 용매 A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3, H_2O 중; B: ACN (HPLC 등급)

[0956] 유량 1.40 mL/분

[0957] 구배 0.00 - 1.50분: 50% B - 95% B

[0958] 1.50 - 2.00분: 95% B

[0959] ***방법 M***

[0960] HPLC Agilent 1260 Series

[0961] MS Agilent LC/MSD Quadrupole

[0962] 검출 MS: 포지티브 및 네거티브 모드

[0963] 질량 범위 550 - 1200 m/z

[0964] 컬럼 Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm XP

[0965] 컬럼 온도 45℃

[0966] 용매 A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3, H2O 중; B: ACN (HPLC 등급)

[0967] 유량 1.40 mL/분

[0968] 구배 0.00 - 1.00분: 50% B - 95% B

[0969] 1.00 - 1.30분: 95% B

[0970] ***방법 N***

[0971] HPLC Agilent 1260 Series

[0972] MS Agilent LC/MSD Quadrupole

[0973] 검출 MS: 포지티브 및 네거티브 모드

[0974] 질량 범위 100 - 750 m/z

[0975] 컬럼 YMC-Triart C18, 3 μm, 12 nm, 2.0x30 mm

[0976] 컬럼 온도: 45℃

[0977] 용매 A: H2O+0.11% 포름산; B: ACN (HPLC 등급)+0.1% 포름산

[0978] 유량: 1.40 mL/분

[0979] 구배: 0.00 - 1.00분: 15% B - 95% B

[0980] 1.00- 1.30분: 95% B

[0981] ***방법 O***

[0982] HPLC Waters - Alliance 2996

[0983] 검출 신호 PDA 검출기

[0984] 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm; 해상도: 1.2 nm

[0985] 샘플링 속도 1 포인트/초

[0986] ELSD 파라미터 가스 압력: 50 PSI, 드리프트 관 온도: 50℃, Gain: 500

[0987] 컬럼 Atlantis T3 (4.6 x 250 mm) 5.0 μm

[0988] 컬럼 온도 주변

[0989] 용매 A: 10 mM 아세트산암모늄

[0990] B: ACN

[0991] 유량 0.7 mL/분

[0992] 구배 0.0 - 1.20분 2% B

[0993] 1.2 - 10.0분 2% - 98% B

[0994] 10.0 - 12.0분 98% B

[0995] 12.0 - 14.0분 97% - 2% B

[0996] 14.0 - 16.0분 2% B

[0997] ***방법 P***

[0998] UPLC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ 검출기-2

[0999] MSD 신호 설정 스캔 포지티브 및 네거티브 100 - 1500,

[1000] 소스 전압: 모세관 전압(kV)- 3.50, 콘(V): 50

[1001] 소스 온도: 탈용매화 온도(℃): 350

[1002] 소스 가스 유량: 탈용매화(L/Hr): 650

[1003] 검출 신호 다이오드 어레이

[1004] 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm; 해상도: 1.2 nm

[1005] 샘플링 속도 10 포인트/초

[1006] ELSD 파라미터: 가스:2.0 SLM, 네뷸라이저 온도: 40℃, 증발 온도:45℃

[1007] 컬럼 AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1X 50 mm

[1008] 컬럼 온도 50℃

[1009] 용매 A: 물 중 0.05% 포름산

[1010] B: ACN 중 0.05% 포름산

[1011] 유량 0.6 mL/분

[1012] 구배 0.0 - 2.20분 3% - 98% B

[1013] 2.20 - 3.20분 98% B

[1014] 3.20 - 3.50분 98% - 3% B

[1015] 3.50 - 4.20분 2% B

[1016] ***방법 Q***

[1017] HPLC-MS 2998PDA 검출기 및 SQ 검출기-2를 갖춘 Waters Arc-HPLC

[1018] MSD 신호 설정 스캔 위치 & Neg 100 - 1500,

[1019] 소스 전압: 모세관 전압(kV)- 3.50, 콘(V): 30

[1020] 소스 온도: 탈용매화 온도(℃): 350

[1021] 소스 가스 유량: 탈용매화(L/Hr): 750

[1022] 검출 신호 PDA 검출기

[1023] 스펙트럼 범위: 200 - 400 nm; 해상도: 1.2 nm

[1024] 샘플링 속도 10 포인트/초

[1025] 컬럼 X-Bridge C18, 4.6x 50 mm, 3.5 μm

[1026] 컬럼 온도 35℃

[1027] 용매 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄

[1028] B: ACN

[1029] 유량 1.0 mL/분

[1030] 구배 0.0 - 0.75분 5% B

[1031] 0.75 - 1.50분 5% - 40% B

[1032] 1.50 - 5.0분 40% - 98% B

[1033] 5.0 - 7.0분 98% B

[1034] 7.0 - 9.0분 98% - 5% B

[1035] 9.0 - 10.01분 5% B

[1036] ***방법 R***

[1037] HPLC Agilent 1200 시스템

[1038] 컬럼 Chiralpak IE, 5.0 μm, 2.1x150 mm 컬럼

[1039] 컬럼 온도 40℃

[1040] 용매 EtOH/헵탄 1:1 + 0.1% 디에틸아민 (등용매)

[1041] 유량 0.60 mL/분

[1042] **GCMS**

[1043] *방법 U*

[1044] GC 7693 Auto Sampler 및 5977A MSD를 갖춘 Agilent Technologies-7890B GC 시스템

[1045] 주입 온도 230℃

[1046] 컬럼 유량 2.0 ml/분

[1047] 용매 지연 1.5분

[1048] 스플릿 비 10:01

[1049] 컬럼 오븐 온도 프로그램 100℃/1분, 20℃/분/310℃/5분

[1050] 총 실행 시간 16분

[1051] 인터페이스 온도 150℃

[1052] 이온 소스 온도 230℃

[1053] 가스 He

[1054] 컬럼 & 컬럼 치수 ZB-5 mS (30 m X 0.32 mm; 1 μm)

[1055] MSD 스캔 범위 50-900

[1056] ***방법 V***

[1057] GC 7693 Auto Sampler 및 5977A MSD를 갖춘 Agilent Technologies-7890B GC 시스템

[1058] 주입 온도 230℃

[1059] 컬럼 유량 2.0 mL/분

[1060] 용매 지연 1.5분

[1061] 스플릿 비 10:01

[1062] 컬럼 오븐 온도 프로그램 40℃/2분, 15℃ /분/200℃/1분, 25℃/분/310℃/0 분,

[1063] 총 실행 시간 18분

[1064] 인터페이스 온도 150℃

[1065] 이온 소스 온도 230℃

[1066] 가스 He

[1067] 컬럼 & 컬럼 치수 ZB-5 mS (30 m X 0.32 mm; 1 μm)

[1068] MSD 스캔 범위 50-900

[1069] ***방법 Ⅵ***

[1070] GC 7693 Auto Sampler 및 5977A MSD를 갖춘 Agilent Technologies-7890B GC 시스템

[1071] 주입 온도 230℃

[1072] 컬럼 유량 2.0 mL/분

[1073] 용매 지연 1.5분

[1074] 스플릿 비 10:01

[1075] 컬럼 오븐 온도 프로그램 60℃/3분, 20℃/분/310℃/2분

[1076] 총 실행 시간 18분

[1077] 인터페이스 온도 150℃

[1078] 이온 소스 온도 230℃

[1079] 가스 He

[1080] 컬럼 & 컬럼 치수 ZB-5 mS (30 m X 0.32 mm; 1 μm)

[1081] ***방법 SFC-1***

[1082] Make Waters UPC^2-MS

[1083] Soft Empower3

[1084] MS QDa

[1085] 컬럼 CHIRALCEL OX-3(4.6*150 mM) 3 μm

[1086] A-용매 CO2

[1087] B-용매 ACN

[1088] 총 유량 3 g/분

[1089] 공용매 % 15

[1090] ABPR 1500 psi

[1091] 컬럼 온도 30℃

[1092] PDA 범위 200 nm - 400 nm

[1093] 해상도 1.2 nm

[1094] MS 파라미터 -

[1095] QDa MS 스캔 범위 100Da - 1000Da

[1096] 콘 전압

[1097] 포지티브 스캔 20V

[1098] 네거티브 스캔 15V

[1099] ***방법 SFC-2***

[1100] Make Waters UPC^2-MS

[1101] Soft Empower3

[1102] MS QDa

[1103] 컬럼 (R,R) WHELK-01(4.6x150 mm)3.5 μm

[1104] A-용매 CO2

[1105] B-용매 이소프로판올 중 0.5% 이소프로필아민

[1106] 총 유량 3 g/분

[1107] 공용매 % 40

[1108] ABPR 1500 psi

[1109] 컬럼 온도 30℃

[1110] PDA 범위 200 nm - 400 nm

[1111] 해상도 1.2 nm

[1112] MS 파라미터 -

[1113] QDa MS 스캔 범위 100Da - 1000Da

[1114] 콘 전압

[1115] 포지티브 스캔 20V

[1116] 네거티브 스캔 15V

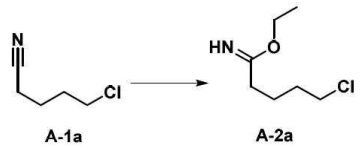
[1117] 본 발명에 따른 화합물 및 중간체는 이하에 기술된 합성 방법에 의해 제조하였으며, 화학식의 치환기들은 앞서 기술한 의미를 가진다. 이러한 방법은 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 대상 물질을 한정하지 않고 청구된 화합물 범위가 이들 실시예로 제한되지는 않는다. 출발 화합물의 제법이 기술되지 않은 경우에는, 상업적으로 입수할 수 있거나, 이의 합성은 선행 기술에 기재되어 있거나, 공지된 선행 화합물 또는 본 원에 기술된 방법과 유사하게 제조될 수 있으며, 즉 이들 화합물을 합성하는 것은 유기 화학자의 기술 내에 있다. 문헌에 기술된 물

질들은 공개된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1118] 이하 화학 구조가 입체 중심, 예를 들어 비대칭으로 치환된 탄소 원자의 정확한 구성 없이 묘사되는 경우, 두 구성은 모두 이러한 표현에 포함되고 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 라세미 형태의 입체 중심 표현은 항상 두 거울상이성질체(다른 정의된 입체 중심이 없는 경우) 또는 다른 모든 잠재적인 부분입체이성질체 및 거울상이성질체(추가, 정의 또는 정의되지 않은 입체 중심이 있는 경우)를 모두 포함하고 개시하는 것으로 간주해야 한다.

[1119] ***스피로케톤 중간체 A의 합성***

[1120] A-2a의 합성을 위한 실험 절차

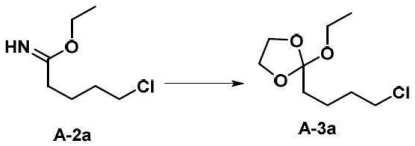


A-1a A-2a

[1121]

[1122] EtOH(136 mL) 중의 5-클로로펜탄니트릴(22.9 g, 195 mmol, 1.00 equiv.) 현탁액에 아세틸 클로라이드(111 mL, 1.56 mol, 8.00 equiv.)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 Et_2O로 세척한 뒤, 조 생성물 A-2a를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 HCl 염으로 사용하였다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.03분; $[M+H]^+$ = 164).

[1123] A-3a의 합성을 위한 실험 절차

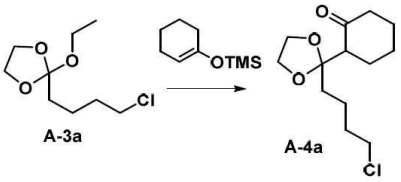


A-2a A-3a

[1124]

[1125] 조 A-2a(HCl 염)(28.0 g, 140 mmol, 1.00 equiv.) 및 에틸렌 글리콜(7.38 g, 119 mmol, 0.90 equiv.)을 DCM(300 mL)에 용해시키고 rt에서 6일 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 감압하에 농축하고, Et_2O(200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, DCM(200 mL)에 취한 뒤 KOH 용액(물 중 2 M, 150 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하여 상을 온전하게 유지하였다. 상을 분리하고, 수상을 DCM(2x)으로 추출하고, 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압하에 농축하였다. 조 오르토에스테르 A-3a를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.37분; $[M+H]^+$ = 163).

[1126] A-4a의 합성을 위한 실험 절차

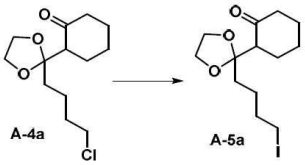


A-3a A-4a

[1127]

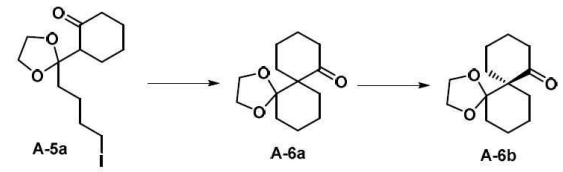
[1128] 조 A-3a(22.3 g, 107 mmol, 1.00 equiv.), 1-사이클로헥세닐옥시트리메틸실란(16.4 mL, 82.3 mmol, 0.80 equiv.) 및 염화아연(10.2 g, 74.8 mmol, 0.70 equiv.)을 DCM(120 mL)에 용해시키고 rt에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 처리하였다. 유기상을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 NP-크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물 A-4a를 얻었다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.25분; $[M+H]^+$ = 283).

[1129] A-5a의 합성을 위한 실험 절차

[1130] 

[1131] A-4a(14.9 g, 57.1 mmol, 1.00 equiv.) 및 요오드화나트륨(25.9 g, 171 mmol, 3.00 equiv.)을 아세톤(120 mL)에 용해시키고 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, DCM으로 희석하고 포화 티오황산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조 생성물 A-5a를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1132] A-6b의 합성을 위한 실험 절차

[1133] 

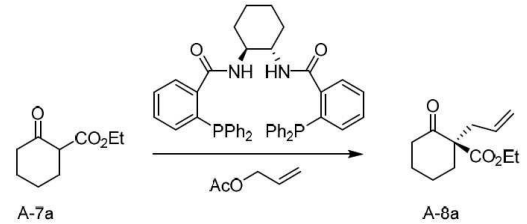
[1134] A-5a(30.0 g, 85.0 mmol, 1.00 equiv.)를 THF에 용해시켰다. 혼합물을 0℃에서 포타슘 *tert.*-부톡사이드(28.7 g, 256 mmol, 3.0 equiv.)로 처리하고 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)을 첨가하여 켄칭하고, Et_2O 및 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 희석시켰다. 유기상을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조생성물을 NP-크로마토그래피로 정제하여 (라세미) 화합물 A-6a를 수득하였다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.17분; $[M+H]^+$ = 225).

[1135] 반응 순서 A-1a → A-6a는 [Marko *et al.*, THL **2003**, *44*, 3333-3336] 및 [Maulide *et al.*, Eur. J. Org. Chem. **2004**, *19*:3962-3967]에 기초한다.

[1136] 이어 거울상이성질체 A-6b를 SFC(Lux Cellulose-4 컬럼(250x30 mm, 5 μm), 30℃ 컬럼 온도, 90% CO_2, 10% ACN을 공용매로 사용)을 통해 키랄 분리 후 얻을 수 있으며, 거울상이성질체 A-6b(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.17분; $[M+H]^+$ = 225/SFC 방법: SFC-1; t_{ret} = 2.99분)는 다른 거울상이성질체 다음에 제2 피크로 용출되었다.

[1137] A-6b의 합성을 위한 대안적 절차

[1138] 단계 1

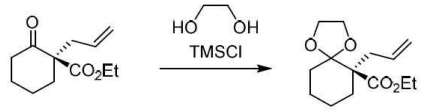
[1139] 

[1140] 건조된 깨끗한 반응기에 톨루엔(234L)을 질소하에 채웠다(참고: 이 반응의 경우 총 2.5V 톨루엔). 물(1.56 kg, 85.5 mol, H_2O:Pd = 160:1 유지)을 첨가한 후 질소하에 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(175.5 kg, 1527.6 mol, 2.0 equiv.)에 이어 톨루엔(13L)으로 충전 라인을 헹구었다. A-7a(130.0 kg, 763.8 mmol)를 질소하에 첨가한 후 톨루엔(13L)으로 헹구었다. 알릴 아세테이트(98.8 kg, 992.9 mmol, 1.3 equiv.)를 질소하에 첨가하고 톨루엔(13L)으로 헹구었다. 교반하에 혼합물을 0.5시간 내에 10℃로 냉각하였다. 약 30분 동안 용액에 질소를 살포하여 배치를 탈기하였다. 탈기된 톨루엔(13 L) 중 (S,S)-DACH-Ph Trost 리간드(0.429 kg, 0.619 mol, 0.081 mol%)(참고: Pd:리간드 = 1:1.15 유지)를 첨가한 후 탈기된 톨루엔(13L)으로 헹구었다. 탈기된 톨루엔(13L) 중 알릴팔라듐(II) 클로라이드 이량체(97.5 g, 267 mol, 0.035 mol%)를 첨가한 후 탈기된 톨루엔(13L)으로 헹구었

다. 배치를 10-15℃에서 최소 8시간 동안 유지하였다. HPLC에 의해 반응이 완료된 후, 25℃ 아래의 물(260L) 중 N-아세틸-L-시스테인(3.9kg, 22.9 mmol, 0.03 equiv.) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 20-25℃로 가온하고 적어도 1시간 동안 20-25℃에서 유지하였다. 상을 절단하여 하부 수성층을 버린 후, 10 중량% NH_4Cl 수용액(260 L)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 바닥 수성층을 배수시켰다. 유기상을 물(130 L)로 추가 세척하였다. 유기층을 매우 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하고 반응기와 셀라이트 베드를 톨루엔(65L)으로 헹구었다. 여액을 깨끗한 반응기에 넣은 다음 톨루엔을 진공하에 40-50℃에서 증류 제거하였다. 조 생성물을 다음 단계에 직접 사용하거나 최소량의 톨루엔(65 L)을 사용하여 생성물을 용기에 배출하고 20-23℃에서 보관하였다. 150 kg의 A-8a를 일반적으로 90:10 이상의 거울상이성질체 비율로 96% 수율의 밝은 노란색 오일로 얻었다.

[1141] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.75 (ddt, J = 14.8, 9.4, 7.5 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 207.7, 171.6, 133.5, 118.4, 61.3, 61.0, 41.3, 39.4, 35.9, 27.7, 22.6, 14.3. ESI-MS: m/z 211 $[M+H]^+$.

[1142] 단계 2



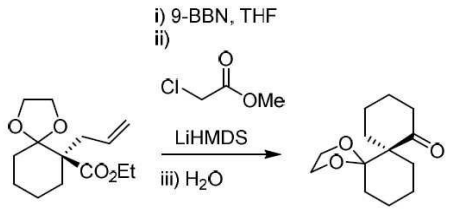
A-8a A-9a

[1143]

[1144] 단계 1로부터의 A-8a(150 kg, 713.4 mol)(사용되는 경우 1V 미만의 톨루엔)를 함유하는 반응기에 에틸렌 글리콜(600L)을 첨가하여 노란색 2상 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 10-15℃로 냉각시킨 후, TMSCl(193.5 kg, 1783.5 mol, 2.5 equiv.)을 내부 온도를 20-30℃로 유지하는 속도로 15분 이상 첨가하였다(오렌지 이상 혼합물 수득). 혼합을 위해서 충분한 교반이 필요하다. 배치를 20-25℃에서 2시간 동안 유지한 후 교반을 중지하고 20-25℃에서 최소 15분 동안 유지하였다. 배치를 0-5℃로 냉각하였다. 물(600L) 중 NaOH(96 kg, 1854.8 mmol, 2.6 equiv.)를 내부 온도를 20℃ 아래에서 유지하는 속도로 첨가하였다(밝은 노란색의 혼탁한 2상 혼합물 수득). 톨루엔(300L)을 첨가한 다음 배치를 10분 동안 교반하였다. 상 절단을 통해 하부 수성층을 배출한 후(참고: 중간상에서 일부 침전물이 형성될 수 있음), 유기층을 물(300L)로 2회 세척하였다. 유기상을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하여 불용성 고형물/중간상을 제거하였다. 유기 용액을 건조시킨 깨끗한 반응기에 넣은 다음 용매를 40-50℃에서 교반 가능한 최소 부피까지 증류 제거하였다. 조 생성물 A-9a(189 kg, 95.2 중량%, 100% 수율)를 최소량의 톨루엔을 사용하여 용기로 배출시켰다.

[1145] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.65 (ddt, J = 14.7, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 2.81 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.75-1.35 (m, 7H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7, 134.3, 117.6, 110.9, 65.0, 64.7, 60.5, 54.6, 36.2, 32.3, 30.3, 23.3, 20.9, 14.4. ESI-MS: m/z 255 $[M+H]^+$.

[1146] 단계 3



A-9a A-6b

[1147]

[1148] 건조시킨 깨끗한 반응기에 9-BBN(688.5 kg, 401 mol,1.2 equiv.)을 질소하에 첨가하였다. 용액을 0-5℃로 냉각하여 슬러리를 얻었다. 단계 2로부터의 A-9a(85.0 kg, 334.2 mol)를 0-5℃에서 첨가하고 THF(40L)로 헹구었다.

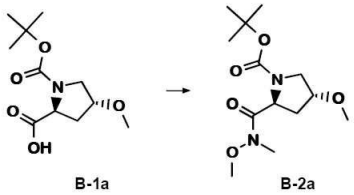
혼합물을 1시간 내에 20-23℃로 가열하고 1시간 이상 동안 20-23℃로 유지하였다. 그 후, 혼합물을 -45 내지 -40℃로 냉각시킨 후, 메틸 클로로아세테이트(69.6 kg, 1.3 equiv.)를 한번에 첨가한 후 온도를 -35℃ 아래에서 유지하면서 LiHMDS(909.5 kg, 1102.9 mmol)를 적가하였다. 그런 다음 배치를 1시간 내에 20-23℃로 가온하고 최소 18시간 동안 20-23℃로 유지하였다. ~12-13 V 용매를 진공하에서 가열(35℃) 증류하여 제거하였다. EtOH(255 kg)를 첨가한 후 H_2O(212.5L) 중 NaOH(13.4 kg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도(66-70℃)에서 적어도 14시간 동안 가열하였다.

[1149] 약 5-6V 용매를 환류 증류로 제거한 후 배치를 20-25℃로 냉각하고 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거한 후 헵탄(160L)으로 헹구었다. ~5-6V 용매(또는 대부분의 잔류 THF 및 에탄올)를 진공하에 40-50℃에서 증류하였다. 배치를 20-25℃로 냉각하였다. 그 후, 물(255L)을 첨가하고, 조 생성물을 헵탄(2364.8 kg)으로 2회 추출하였다. 합한 헵탄층을 물(85 L)로 1회 세척하였다. 40-50℃에서 진공 증류로 용매를 제거한 후 조 생성물(52.7 kg, 87.5 중량%)을 노란색 오일로 52.6% 분석 수율로 얻었다. 조 생성물 A-6b를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1150] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.01-3.82 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.382.34 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H). ESI-MS: m/z 225 $[M+H]^+$.

[1151] ***알콜-, 피라졸-, 및 토실레이트-중간체 B의 합성***

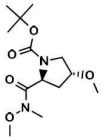
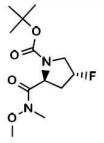
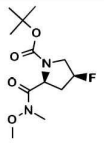
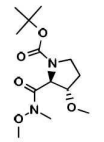
[1152] <u>B-2a의 합성을 위한 실험 절차</u>

[1153] 

[1154] B-1a(4.92 g, 19.1 mmol, 1.00 equiv.), N,N'-카보닐디이미다졸(5.14 g, 28.6 mmol, 1.50 equiv.) 및 분자체(3A, 500 mg)를 DCM(29.5 mL)에 용해시키고 rt에서 40분 동안 교반하였다. 활성화가 완료된 후, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.79 g, 28.6 mmol, 1.50 equiv.)를 첨가하고 반응물을 rt에서 2시간 동안 다시 교반하였다. 전환이 완료된 후 물(100 mL) 및 DCM(150 mL)을 첨가하여 상을 분리하고 수상을 DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 B-2a를 얻었다.

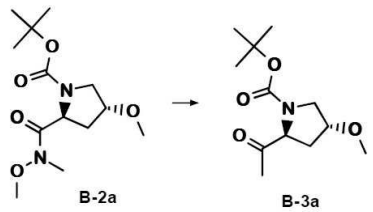
[1155] 다음 중간체 B-2(표 1)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 1

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-2a		0.43	189 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-2b		0.47	177 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-2c		1.47	177 ($[M+H-Boc]^+$)	H
B-2d		0.44	189 ($[M+H-Boc]^+$)	C

[1156]

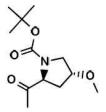
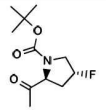
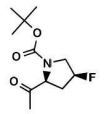
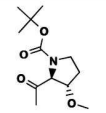
[1157] B-3a의 합성을 위한 실험 절차

[1158] 

[1159] B-2a(4.88 g, 16.9 mmol, 1.00 equiv.)를 아르곤 분위기하에 THF(15 mL)에 용해시키고 -10℃로 냉각하였다. 브로모(메틸)마그네슘(MeTHF 중 3.4 m, 6.46 mL, 22.0 mmol, 1.3 equiv.)을 첨가하고 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 -20℃로 냉각하고 염수를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하여 B-3a를 얻었다.

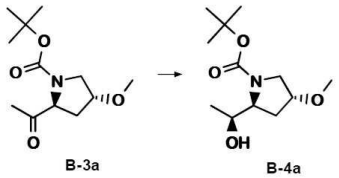
[1160] 다음 중간체 B-3(표 2)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 2

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-3a		0.97	144 ($[M+H-Boc]^+$)	A
B-3b		0.50	132 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-3c		1.56	132 ($[M+H-Boc]^+$)	H
B-3d		0.48	144 ($[M+H-Boc]^+$)	C

[1161]

[1162] B-4a의 합성을 위한 실험 절차

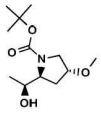
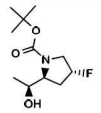
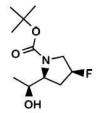
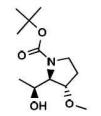


[1163]

[1164] (*R*)-메틸 옥사자보롤리딘(0.99 g, 3.3 mmol, 0.20 equiv.)을 아르곤 분위기하에 THF(2 mL)에 용해시키고 -5℃로 냉각하였다. 보란-디메틸 설파이드 복합체(1.0 M, 22 mL 22.0 mmol, 1.3 equiv.)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 -5℃로 냉각하고 B-3a(4.1 g, 17 mmol, 1 equiv.)를 천천히 적가하였다. 반응물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 전환된 후, 반응을 -10℃로 냉각하고 MeOH를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 물(150 mL) 및 포름산(0.5 mL)에 용해시키고 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 B-4a를 얻었다.

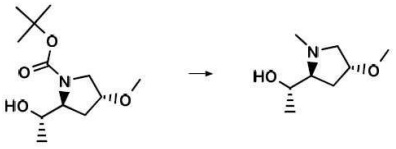
[1165] 다음 중간체 B-4(표 3)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 3

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-4a		0.44	190 ($[M+H-tBu]^+$)	C
B-4b		0.46	178 ($[M+H- tBu]^+$)	C
B-4c		1.96	178 ($[M+H- tBu]^+$)	H
B-4d		0.44	190 ($[M+H- tBu]^+$)	C

[1166]

[1167] B-5a의 합성을 위한 실험 절차



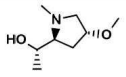
B-4a B-5a

[1168]

[1169] B-4a(306 mg, 12.5 mmol, 1.00 equiv.)를 아르곤 분위기하에 THF(30.6 mL)에 용해시켰다. 수소화리튬알루미늄(THF 중 1 M, 24.9 mL, 25.0 mmol, 2.00 equiv.)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 rt로 냉각하고, Rochelle 염 용액 및 KOH를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 존재하는 현탁액을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기상을 감압하에 농축하여 B-5a를 생성하였다.

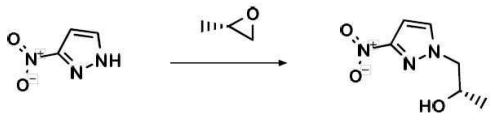
[1170] 다음 중간체 B-5(표 4)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 중수소화 중간체 B-5가 유사하게 얻어지지만 수소화리튬알루미늄은 중수소화리튬알루미늄으로 교환된다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 4

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-5a		0.92	160	A
B-5b		0.92	148	A
B-5c		0.24	148	H
B-5d		0.07	160	C
B-5e		5.34	149	V

[1171]

[1172] B-7a의 합성을 위한 실험 절차



B-6a

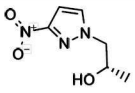
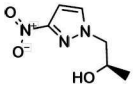
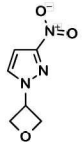
B-7a

[1173]

[1174] B-6a(502 mg, 4.22 mmol, 1.00 equiv.)를 ACN(6 mL)에 용해시키고, 탄산세슘(2.04 g, 6.24 mmol, 1.49 equiv.) 및 (2S)-2-메틸옥시란(420 μL, 5.93 mmol, 1.41 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, ACN으로 세척하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 혼합물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 B-7a를 생성하였다.

[1175] 중간체 B-7(표 5)이 상응하는 에폭사이드 또는 알킬 할라이드를 사용하여 유사한 방식으로 입수 가능하다. 조생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 5

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-7a		0.14	172	C
B-7b		0.15	172	C
B-7c		0.31	170	C

[1176]

[1177] B-8a의 합성을 위한 실험 절차



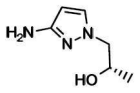
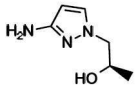
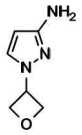
B-7a B-8a

[1178]

[1179] B-7a(545 mg, 3.18 mmol, 1.00 equiv.)를 EtOH(40 mL)에 용해시키고 팔라듐(탄소 중 10%, 40.0 mg, 0.04 mmol, 0.01 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기(3 bar)하에 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 감압하에 농축하여 B-8a를 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1180] 중간체 B-8(표 6)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 6

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-8a		0.08	142	C
B-8b		0.08	142	C
B-8c		0.14	140	A

[1181]

[1182] B-9a의 합성을 위한 실험 절차



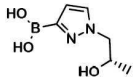
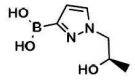
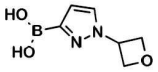
B-8a B-9a

[1183]

[1184] B-8a(222 mg, 1.57 mmol, 1.00 equiv.) 및 비스(피나콜레이토)디보론(450 mg, 1.73 mmol, 1.10 equiv.)을 ACN(5 mL)에 용해시켰다. *tert*-부틸 니트라이트(504 µL, 4.25 mmol, 2.70 equiv.)를 첨가하고 반응물을 질소 분위기하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 B-9a를 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

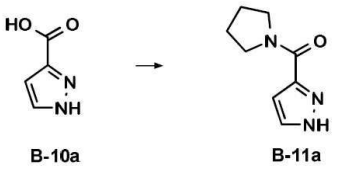
[1185] 중간체 B-9(표 7)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 7

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-9a		0.08	170	C
B-9b		0.07	170	C
B-9c		0.07	168	C

[1186]

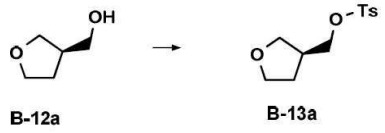
[1187] B-11a의 합성을 위한 실험 절차



[1188]

[1189] 1H-피라졸-3-카복실산(500 mg, 4.46 mmol, 1.00 equiv.)을 ACN(4.5 mL)에 용해시켰다. 피롤리딘(745 µL, 8.92 mmol, 2.00 equiv.), DIPEA(1.50 mL, 8.92 mmol, 2.00 equiv.) 및 1-프로판포스폰산 무수물(2.00 mL, 6.69 mmol, 1.50 equiv.)을 첨가하고 반응 혼합물을 전환이 완료될 때까지 1시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 DCM으로 추출하고 유기상을 건조시키고 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피를 통해 정제하여 B11a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.14분; $[M+H]^+$ = 166).

[1190] B-13a의 합성을 위한 실험 절차

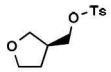
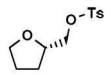
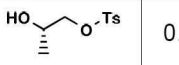


[1191]

[1192] DCM(50 mL) 중 B-12a(5.00 g, 4.90 mmol, 1.00 equiv.) 및 피리딘(7.75 g, 9.79 mmol, 2.00 equiv.)의 용액에 p-톨루엔설포닐 클로라이드(14.0 g, 73.4 mol, 1.5 equiv.)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 HCl(1 M)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시킨 후, 진공하에 농축하여 생성물 B-13a를 얻었다.

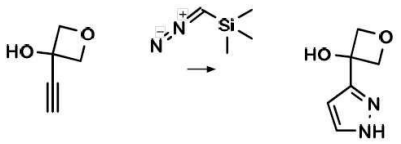
[1193] 중간체 B-13(표 8)도 유사한 방식으로 입수 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 8

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
B-13a		2.37	257	G
B-13b		0.63	257	C
B-13c		1.08	260	A
B-13d		1.14	274	A
B-13e		1.18	274	A
B-13f		0.96	231	A
B-13g		1.09	260	A
B-13h		0.60	278	C

[1194]

[1195] B-15a의 합성을 위한 실험 절차



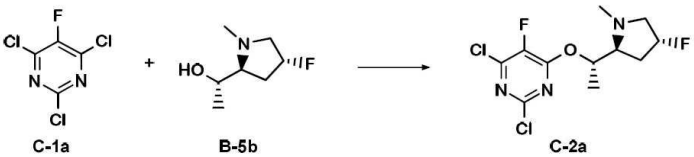
B-14a B-15a

[1196]

[1197] 3-에티닐록세탄-3-올(120 mg, 1.16 mmol, 1.00 equiv.) 및 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중 2 M 용액, 2.00 mL, 4.00 mmol, 3.46 equiv.)을 합하고 닫힌 바이알에서 완전히 전환될 때까지 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고 MeOH로 희석한 후 용매를 진공하에 제거하여 조 B-15a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.08분; $[M+H]^+$ = 141). 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1198] ***피리미딘 유도체 C의 합성***

[1199] 중간체 C-2a의 합성을 위한 실험 절차:



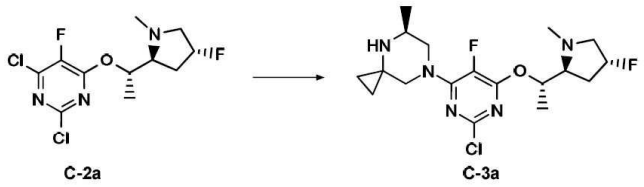
C-1a B-5b C-2a

[1200]

[1201] -78℃에서 THF(10 mL) 중 2,4,6-트리클로로-5-플루오로피리미딘(1.00 g, 4.87 mmol, 1.00 equiv.) 및 B5b(739 mg, 487 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드(1M, 5.00 mL, 5.00 mmol, 1.03 equiv.)를 적가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 유기상을 건조시키고, 여과한 후, 농축하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피를 통해 정제하여 C-2a를 얻

었다(HPLC 방법: B, t_{ret} = 1.00분; $[M+H]^+$ = 312).

[1202] 중간체 C-3a의 합성을 위한 실험 절차:



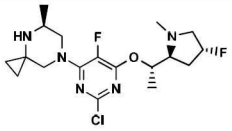
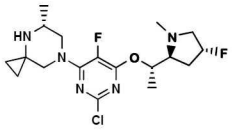
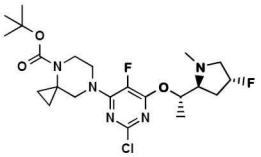
C-2a C-3a

[1203]

[1204] DMSO(1 mL) 중 C-2a(445 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 DIPEA(996 μL, 5.70 mmol, 4.00 equiv.) 및 (S)-5-메틸,4-7-디아자스피로[2.5]옥탄 디하이드로클로라이드(300 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv.)를 첨가하였다. rt에서 72시간 후 완전한 전환이 관찰되었다. 조 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 정제하여 C-3a를 생성하였다.

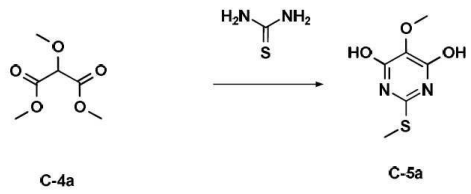
[1205] 다음 중간체 C-3(표 9)이 상응하는 아민을 사용하여 유사한 방식으로 입수 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 9

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
C-3a		0.99	402	B
C-3b		0.99	402	B
C-3c		1.20	488	B

[1206]

[1207] C-5a의 합성을 위한 실험 절차:



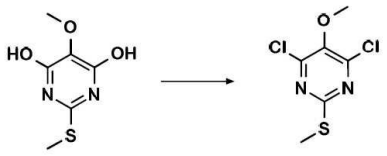
C-4a C-5a

[1208]

[1209] MeOH(360 mL) 중 2-메톡시-말론산 디메틸 에스테르(36.0 g, 222 mmol, 1.00 equiv.) 및 티오우레아(25.4 g, 333 mmol, 1.50 equiv.)의 교반 용액에 소듐 메톡사이드(27.8 g, 555 mmol, 2.5 equiv.)를 rt에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 요오도메탄(41.0 g, 289 mmol, 1.30 equiv.)을 rt에서 천천히 첨가하고, 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 생성물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 조 생성물 C-5a를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. (HPLC 방법: H, t_{ret} = 0.89분;

$[M+H]^+$ = 189).

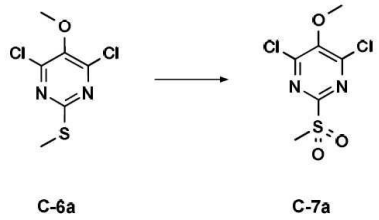
[1210] 중간체 C-6a의 합성을 위한 실험 절차:



[1211]

[1212] 0℃에서 C-5a(3.1 g, 16 mmol, 1.0 equiv.) 및 N,N-디에틸아닐린(0.4 mL)의 교반 혼합물에 $POCl_3$(13 g, 81 mmol, 5.0 equiv.)을 천천히 첨가하고 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 rt로 냉각하고, 과량의 $POCl_3$를 증발시킨 후, 물을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하여 분리하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피를 통해 정제하여 C-6a를 얻었다. (HPLC 방법: H, t_{ret} = 2.12분; $[M+H]^+$ = 225).

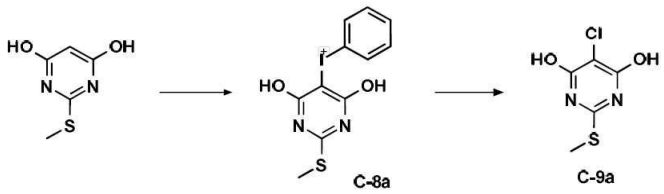
[1213] 중간체 C-7a의 합성을 위한 실험 절차:



[1214]

[1215] 0℃에서 DCM(240 mL) 중의 C-6a(24.0 g, 107 mmol, 1.00 equiv.)의 교반 용액에 m-CPBA(55.0 g, 321 mmol, 3.0 equiv.)를 첨가하고 혼합물을 실온에 도달하도록 한 후 추가로 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 $NaHCO_3$로 세척하고 유기층을 건조시키고, 여과한 후 농축하여 C-7a를 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. (HPLC 방법: H, t_{ret} = 1.68분; $[M+H]^+$ = 257).

[1216] C-9a의 합성을 위한 실험 절차:

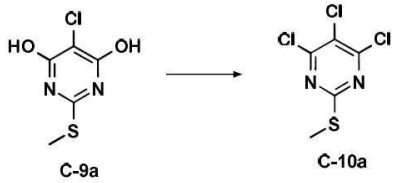


[1217]

[1218] 6-하이드록시-2-메틸설파닐-3H-피리미딘-4-온(120 g, 0.759 mmol, 1.00 equiv.) 및 탄산나트륨(80.4 g, 0.759 mmol, 1.00 equiv.)을 물(1898 mL)에 용해시켰다. (디아세톡시요오도)벤젠(244.3 g, 0.759 mol, 1.00 equiv.) 및 탄산나트륨(80.4 g, 0.759 mol, 1.00 equiv.)을 물(1898 mL)에 용해시켰다. 두 용액을 합하고 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 C-8a를 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1219] HCl(2.8 M, 140 mL, 0.389 mmol, 0.70 equiv.)을 에탄올(1000 mL) 중 조 C-8a(200 g, 0.555 mol, 1.00 equiv.)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 가열 환류시키고, 감압 농축하고, 얻은 잔류물을 석유 에테르로 세척하여 C-9a를 얻고(HPLC 방법: H, t_{ret} = 0.98분; $[M+H]^+$ = 193) 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

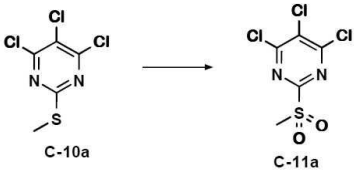
[1220] 중간체 C-10a의 합성을 위한 실험 절차:



[1221]

[1222] 조 C-9a(98.0 g, 0.509 mol, 1.00 equiv.)를 새로 증류시킨 $POCl_3$(356 mL, 3.816 mol, 7.50 equiv.) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 tr에 이르게 하였다. 혼합물을 빙냉수에 천천히 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 C-10a를 얻었다. (HPLC 방법: G, t_{ret} = 2.49분; $[M+H]^+$ = 229).

[1223] 중간체 C-11a의 합성을 위한 실험 절차:

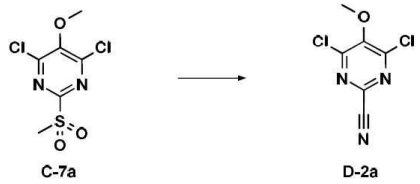


[1224]

[1225] 0℃에서 DCM(1200 mL) 중의 C-10a(60.0 g, 261 mmol, 1.00 equiv.)의 교반 용액에 m-CPBA(157.4 g, 915 mmol, 3.50 equiv.)를 첨가하고 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 추가로 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고 aq. 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, 유기층을 건조, 여과 및, 농축하여 C-11a을 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. (HPLC 방법: V, t_{ret} = 10.91분; $[M+H]^+$ = 260).

[1226] ***니트릴 중간체 D의 합성***

[1227] D-2a의 합성을 위한 실험 절차:

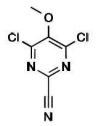
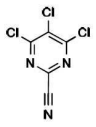


[1228]

[1229] 0℃에서 질소하에 ACN(216 mL) 및 물(24 mL) 중의 C-7a(24.0 g, 93.4 mmol, 1.0 equiv.)의 교반 용액에 NaCN(5.49 g, 112 mmol, 1.2 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에 도달하도록 하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조, 여과 및, 농축하고, 조 생성물을 NP 크로마토그래피를 통해 정제하여 D-2a를 생성하였다.

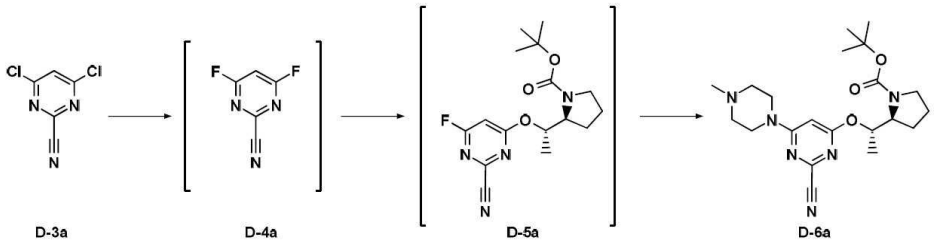
[1230] 다음 중간체 D-2(표 10)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 10

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
D-2a		1.85	204	H
D-2b		6.78	207	V

[1231]

[1232] D-6a의 합성을 위한 실험 절차

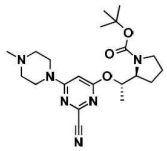
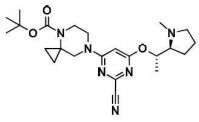
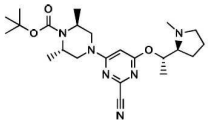
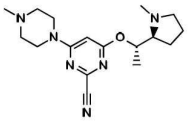
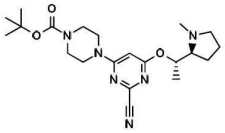


[1233]

[1234] 무수 DMSO(5 mL) 중의 4,6-디클로로피리미딘-2-카보니트릴 D-3a(2000 mg, 10.356 mmol, 90% 순도, 1.0 equiv.)의 용액에 불화세슘(6.286 g, 41.382 mmol, 4 equiv.)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 출발 물질이 4,6-디플루오로피리미딘-2-카보니트릴 D-4a로 완전히 전환된 것이 관찰될 때까지 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 남은 고체를 무수 ACN(2 mL)으로 세척하였다. 그런 다음 *tert*-부틸-(2S)-2-[(1S)-1-하이드록시에틸]피롤리딘-1-카복실레이트(2449 mg, 11.376 mmol, 1.1 equiv.) 및 DIPEA(3.517 mL, 20.684 mmol, 2 equiv.)를 여액(8 mL)에 첨가하고 60℃에서 1시간 동안 교반한 후 출발 물질의 완전한 전환이 관찰되면 N-메틸피페라진(1.262 mL, 11.376 mmol, 1.1 equiv.)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. D-5a로의 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 여과하고 조 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 정제하여 D-6a를 생성하였다.

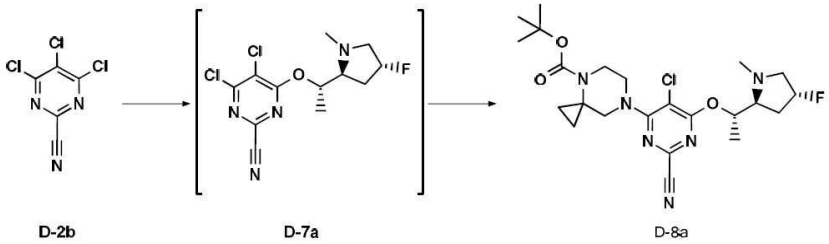
[1235] 다음 중간체 D-6(표 11)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 11

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
D-6a		1.46	417	A
D-6b		1.63	443	A
D-6c		0.91	445.2	B
D-6d		1.15	331	A
D-6e		0.83	417	C

[1236]

[1237] D-8a의 합성을 위한 실험 절차

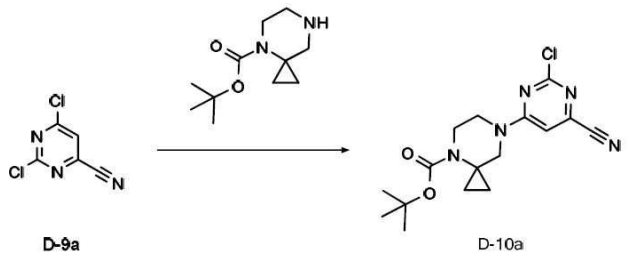


D-2b D-7a D-8a

[1238]

[1239] 무수 THF(0.5 mL) 중의 D-2b(100 mg, 0.478 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 B-5b(80 mg, 0.527 mmol, 1.10 equiv.) 및 DIPEA(0.10 mL, 0.569 mmol, 1.19 equiv.)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 중간체 D-7a로의 완전한 전환이 관찰된 후, 4-Boc-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄(115 mg, 0.525 mmol, 1.10 equiv.) 및 추가 DIPEA(0.10 mL, 0.569 mmol, 1.19 equiv.)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰된 후, 반응 혼합물을 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 D-8a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.74분; $[M+H]^+$ = 495).

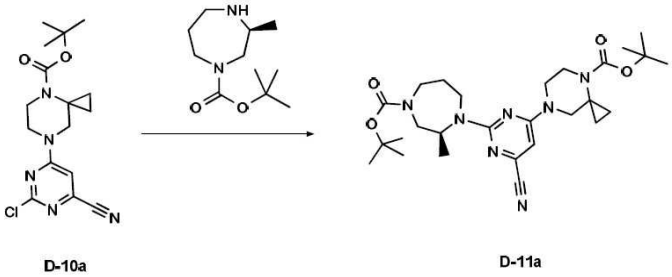
[1240] D-10a의 합성을 위한 실험 절차



[1241]

[1242] 2,6-디클로로피리미딘-4-카보니트릴 D-9a(3.0 g, 0.02 mol, 1.00 equiv.)를 DCM(21.4 mL)에 용해시키고 DIPEA(5.69 mL, 33.5 mmol, 2.00 equiv.)를 첨가하고 0℃로 냉각한 후, 4-Boc-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄(3.55 g, 0.02 mol, 1.00 equiv.)을 적가하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응물을 rt에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 D-10a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.47분; $[M+H]^+$ = 350).

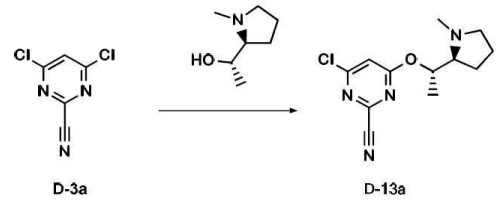
[1243] D-11a의 합성을 위한 실험 절차



[1244]

[1245] D-10a(4.7 g, 0.01 mol, 1.00 equiv.)를 DMSO(10 mL)에 용해시키고, (S)-*tert*-부틸-3-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트(6.30 g, 0.03 mol, 2.10 equiv.) 및 DIPEA(4.69 mL, 0.03 mol, 2.00 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 80℃에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 D-11a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.72분; $[M+H]^+$ = 528).

[1246] D-13a의 합성을 위한 실험 절차

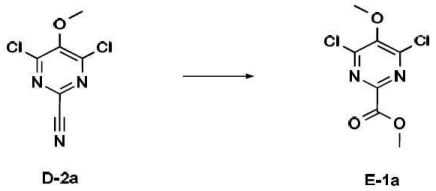


[1247]

[1248] 4,6-디클로로피리미딘-2-카보니트릴 D-3a(1.00 g, 5.74 mmol, 1.00 equiv.) 및 (1S)-1-[(2S)-1-메틸피롤린-2-일]에탄올(656 mg, 0.01 mol, 1.10 equiv.)을 DMSO(1 mL) 및 ACN(1 mL)에 용해시켰다. DIPEA(1.62 mL, 0.01 mol, 2.00 equiv.)를 첨가하고 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 DCM/$NaHCO_3$로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 D-13a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.31분; $[M+H]^+$ = 267).

[1249] ***에스테르 및 산 E의 합성***

[1250] 중간체 E-1a의 합성을 위한 실험 절차:

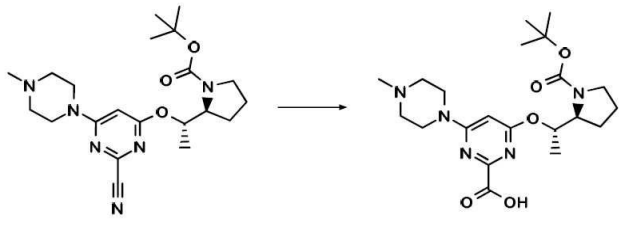


D-2a E-1a

[1251]

[1252] D-2a(7.00 g, 34.3 mmol, 1.0 equiv.)를 0℃에서 HCl(MeOH 중 4 M, 105 mL, 420 mmol, 12.4 equiv.)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 추가로 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 NP 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물 E-1a를 얻었다. (HPLC 방법: H, t_{ret} = 1.48분; $[M+H]^+$ = 237).

[1253] 중간체 E-2a의 합성을 위한 실험 절차:



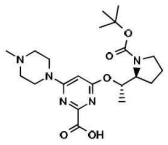
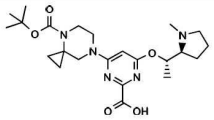
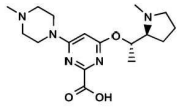
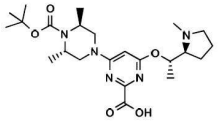
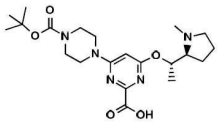
D-6a E-2a

[1254]

[1255] MeOH(5 mL) 중 D-6a(1.37 g, 3.29 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 수산화나트륨(물 중 4 M, 4.93 mL, 19.7 mmol, 6.00 equiv.) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 용매를 감압하에서 제거하고, 혼합물을 중화시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E-2a를 얻었다.

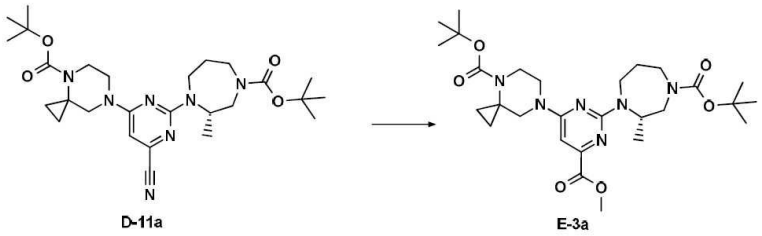
[1256] 다음 중간체 E-2(표 12)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 12

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-2a		0.41	436	C
E-2b		0.99	462	A
E-2c		0.16	350	C
E-2d		1.02	464	A
E-2e		0.43	436	C

[1257]

[1258] 중간체 E-3a의 합성을 위한 실험 절차:



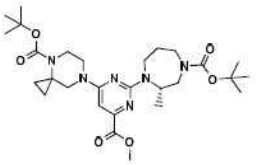
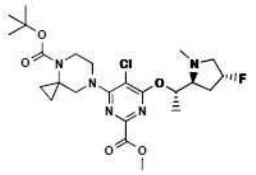
[1259]

[1260] MeOH(15 mL) 중의 D-11a(4.00 g, 7.58 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 수산화나트륨(물 중 10 M, 0.758 mL, 7.58 mmol, 1.00 equiv.) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, HCl(물 중 8 M, 3.79 mL, 30.3 mmol, 4.00 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 에스테르로 완전히 전환된 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고 DCM(3x)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 E-3a를 생성하였다.

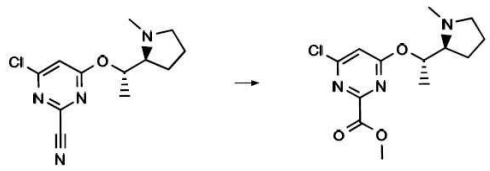
[1261] 다음 중간체 E-3(표 13)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 13

[1262]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-3a		0.96	561	C
E-3b		1.65	528	C

[1263] E-4a의 합성을 위한 실험 절차

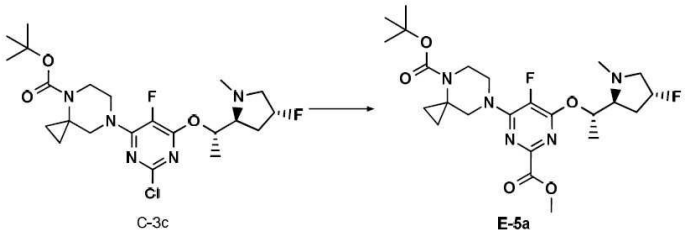


D-13a E-4a

[1264]

[1265] D-13a(400 mg, 1.49 mmol, 1.00 equiv.)를 MeOH(2 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 티오닐 클로라이드(0.13 mL, 0.2 mmol, 1.20 equiv.)를 적가하고 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 $NaHCO_3$로 켄칭한 후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 E-4a를 수득하였다. (HPLC 방법: K, t_{ret} = 1.69분; $[M+H]^+$ = 300).

[1266] E-5a의 합성을 위한 실험 절차:



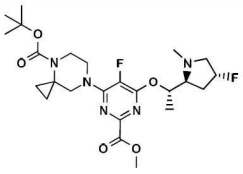
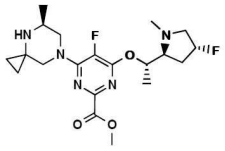
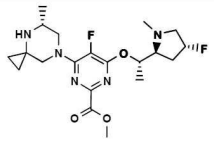
C-3c E-5a

[1267]

[1268] MeOH(15 mL) 중의 C-3c(980 mg, 2.01 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 TEA(0.835 mL, 6.03 mmol, 3.0 equiv.) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(166 mg, 0.201 mmol, 0.10 equiv.)를 첨가하였다. 혼합물을 압력 반응기에서 CO 압력(150 psi)하에 90℃에서 22시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조, 여과 및 농축시키고, 조 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 정제하여 E-5a를 생성하였다.

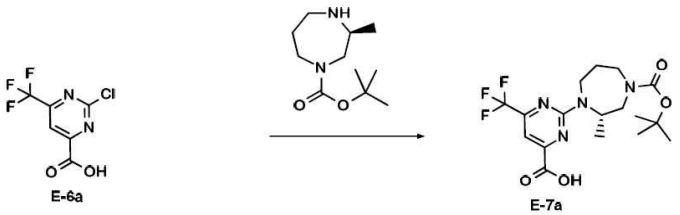
[1269] 다음 중간체 E-5(표 14)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 14

#	구조	tret [분]	[M+H]+	HPLC 방법
E-5a		1.11	512	B
E-5b		0.86	426	B
E-5c		0.86	426	B

[1270]

[1271] E-7a의 합성을 위한 실험 절차:

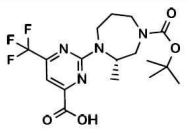
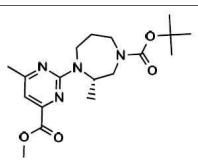


[1272]

[1273] 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-카복실산 E-6a(1.00 g, 4.19 mmol, 1.00 equiv.)를 DMSO(2 mL)에 용해시키고, (S)-*tert*-부틸-3-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트(1.97 g, 8.81 mmol, 2.1 equiv.) 및 DIPEA(1.83 mL, 0.01 mmol, 2.50 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 80℃에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 혼합물을 RP 크로마토그래피로 정제하였다.

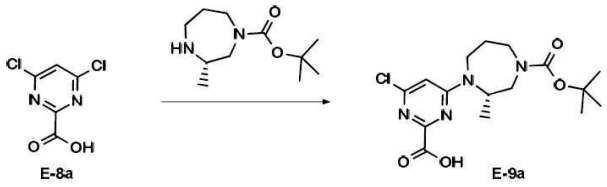
[1274] 다음 중간체 E-7(표 15)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 15

#	구조	tret [분]	[M+H]+	HPLC 방법
E-7a		0.53	349	C
E-7b		0.84	365	C

[1275]

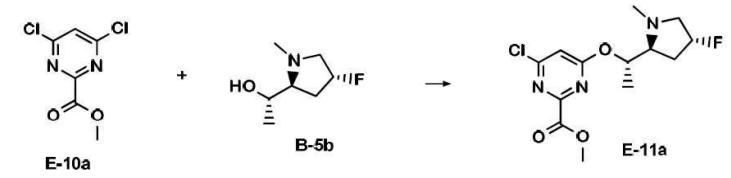
[1276] E-9a의 합성을 위한 실험 절차:



[1277]

[1278] 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실산 E-8a(900 mg, 4.66 mmol, 1.00 equiv.)를 DMSO(2 mL)에 용해시키고, DIPEA(1.5 mL, 8.8 mmol, 2.0 equiv.) 및 (S)-*tert*-부틸 3-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트(1.04 g, 4.896 mmol, 95% 순도, 1.05 equiv.)를 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 ACN으로 희석하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E-9a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 0.82분; $[M+H]^+$ = 371).

[1279] E-11a의 합성을 위한 실험 절차:

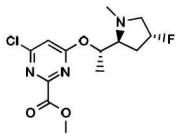
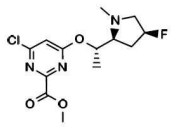
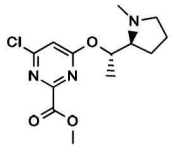
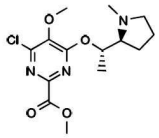


[1280]

[1281] E-10a(3.00 g, 14.5 mmol, 1.00 equiv.)를 DCM(30 mL)에 용해시키고, DIPEA(5.34 mL, 29 mmol, 2.0 equiv.) 및 B-5b(3.20 g, 21.8 mmol, 1.5 equiv.)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 농축하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출한 후, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과한 후 농축하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 E-11a를 생성하였다.

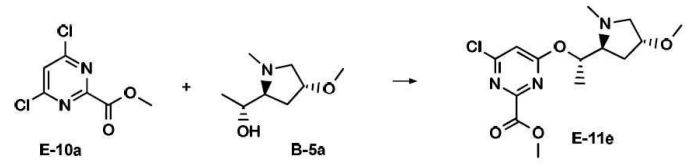
[1282] 다음 중간체 E-11(표 16)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 필요한 경우 조 생성물 E-11은 크로마토그래피로 정제된다.

표 16

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-11a		1.13	318	A
E-11b		1.02	318	H
E-11c		0.67	207	A
E-11d		1.09	330	H

[1283]

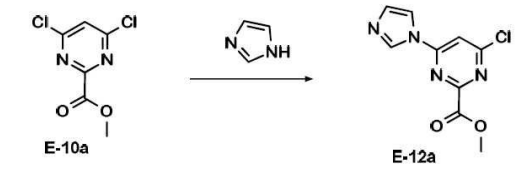
[1284] E-11e의 합성을 위한 실험 절차:



[1285]

[1286] B-5a(100 mg, 0.48 mmol, 1.00 equiv.)를 THF(500 μL)에 용해시키고, LiHMDS(591 μL, 0.59 mmol, 1.10 equiv.)를 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 한편 메틸 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실레이트(170 mg, 0.81 mmol, 1.5 equiv.)를 THF(500 μL)에 용해시켰다. B-5a의 용액을 메틸 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실레이트 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 25분 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 여과하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 E-11e를 제공하였다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.08분; $[M+H]^+$ = 330).

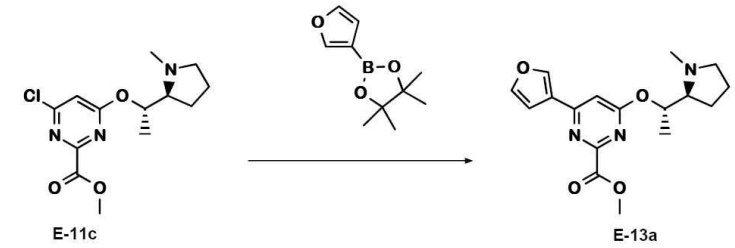
[1287] E-12a의 합성을 위한 실험 절차:



[1288]

[1289] 메틸 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실레이트(450 mg, 21.4 mmol, 1 equiv.)를 THF(18 mL)에 용해시켰다. 제2 플라스크에서 이미다졸(1.42 mg, 20.7 mmol, 0.97 equiv.)을 THF(18 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨 다음, LiHMDS(20.1 mL, 20.1 mmol, 0.94 equiv.)를 적가하였다. -30℃에서 LiHMDS/이미다졸 용액을 E-10a 용액에 적가하였다. 반응물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 E-12a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.23분; $[M+H]^+$ = 239).

[1290] E-13a의 합성을 위한 실험 절차

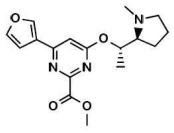
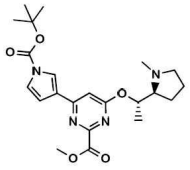


[1291]

[1292] 밀봉된 튜브에서 디옥산(4.5 mL) 중의 E-11c(50.0 mg, 0.166 mmol, 1.00 equiv.), 2-푸란-3-일-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤로안(0.04 g, 0.206 mmol, 1.2 equiv.) 및 탄산세슘(81.5 mg, 0.25 mmol, 1.50 equiv.)의 교반 혼합물에; 아르곤 가스를 10분 동안 퍼지한 후 Pd(dppf)Cl_2(36.6 mg, 0.05 mmol, 0.30 equiv.)를 rt에서 첨가하고 반응물을 18시간 동안 90℃로 가열하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E-13a를 얻었다.

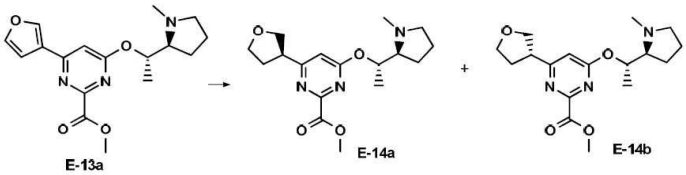
[1293] 중간체 E-13(표 17)이 유사한 방식으로 입수 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 17

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-13a		1.56	332	G
E-13b		1.57	431	H

[1294]

[1295] E-14a 및 E-14b의 합성을 위한 실험 절차

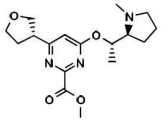
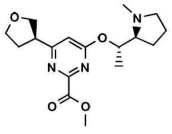
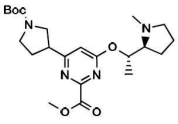
[1296] 

[1297] E-13a(6.10 g, 0.02 mol, 1.00 equiv.)를 MeOH에 용해시키고, 팔라듐(탄소 상 10%, 5.88 mg, 0.06 mmol, 3.00 equiv.)을 첨가하고, 반응물을 rt에서 수소 분위기하에 48시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 혼합물을 여과하고 DCM 중 10% MeOH로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다.

[1298] 중간체 E-14(표 18)도 유사한 방식으로 입수 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

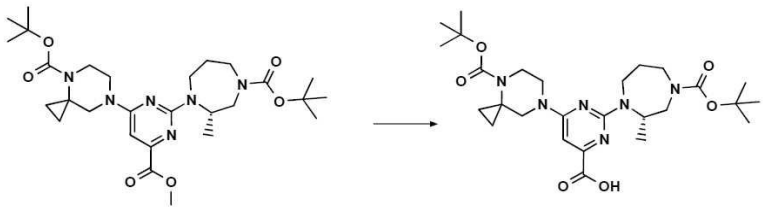
[1299] 부분입체이성질체 혼합물 E-14a/b를 키랄 HPLC로 정제하여(컬럼/치수: Lux Amylose-2(250 x 30)mm, 5 µm; 용매: n-헥산/에탄올(75:25); 컬럼 온도: 주변) 부분입체이성질체 E-14a 및 E-14b를 모두 제공하였다(E-14a는 피크 1로 용리되고, 이후 E-14b가 피크 2로 용리됨).

표 18

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-14a		1.44	336	G
E-14b		1.48	336	G
E-14c		1.39	435	H

[1300]

[1301] E-15a의 합성을 위한 실험 절차



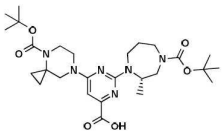
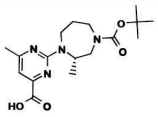
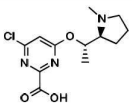
[1302]

[1303] ACN(5 mL) 중 E-3a(4.20 g, 7.49 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 수산화나트륨(물 중 1 M, 10.5 mL, 10.5 mmol, 1.40 equiv.) 용액을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 rt에서 1.5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 용매를 감압하에 제거하고 남은 수용액을 HCl(8 M) 수용액으로 조심스럽게 중화하였다. 혼합물을 ACN으로 희석하고 산성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E-15a를 얻었다.

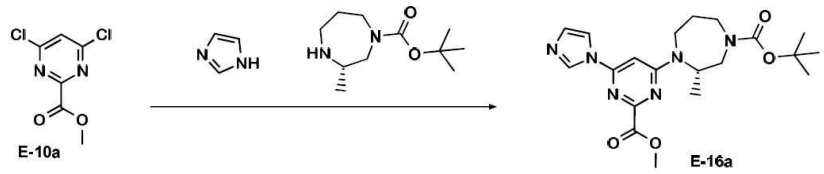
[1304] 다음 중간체 E-15(표 19)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 19

[1305]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
E-15a		1.22	547	A
E-15b		0.91	351	A
E-15c		0.08	386	C

[1306] E-16a의 합성을 위한 실험 절차



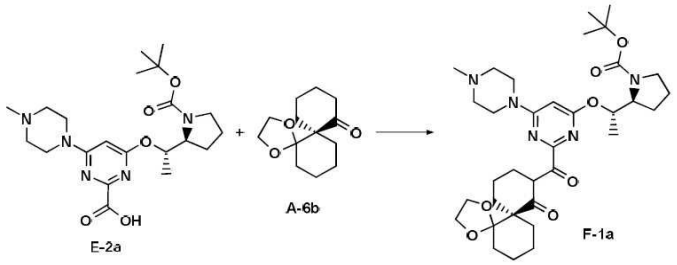
[1307]

[1308] DMSO(2.00 mL) 중의 메틸 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실레이트 E-10a(2.50, 11.8 mmol, 1.00 equiv.)의 용액에 ACN(2.00 mL) 중의 DIPEA(4.02 mL, 23.6 mmol, 2.00 equiv.) 및 이미다졸 용액(885 mg, 13.0 mmol, 1.10 equiv.)을 첨가하였다. 45℃에서 2시간 후에 완전한 전환이 관찰된 후, (*S*)-*tert*-부틸 3-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트(2.90 g, 13.0 mmol, 1.10 equiv.)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 45℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 E-16a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.16분; $[M+H]^+$ = 417).

[1309] ***디케톤 F의 합성***

[1310] 복수의 HPLC 체류 시간이 보고되면 이는 상이한 호변 이성질체가 존재한다는 의미이다.

[1311] F-1a의 합성을 위한 실험 절차



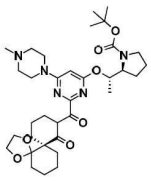
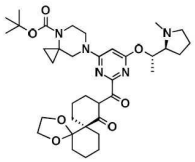
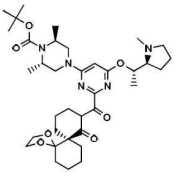
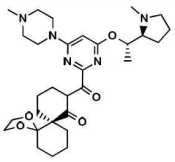
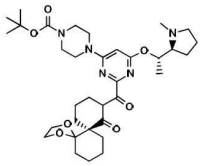
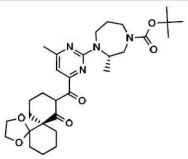
[1312]

[1313] E-2a(832 mg, 1.91 mmol, 1.0 equiv.) 및 1-(1H-이미다졸-1-카보닐)-1H-이미다졸(620 mg, 3.82 mmol, 2.0 equiv.)을 아르곤 분위기하에 THF(5 mL)에 용해시키고, rt에서 1시간 동안 교반하였다. 산이 완전히 활성화된 후, A-6b(473 mg, 2.01 mmol, 1.1 equiv.) 및 LiHMDS(THF 중 1.0 M, 4 mL, 4.01 mmol, 2.1 equiv.)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 THF(5 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 ACN 및 물에 용해시키고, 여과한 후, 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 F-1a를 얻었다.

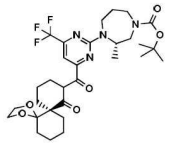
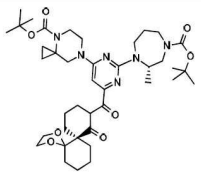
[1314] 중간체 F-1(표 20)도 유사한 방식으로 입수 가능하다. 필요한 경우 조 생성물 F-1은 크로마토그래피로 정제된다.

표 20

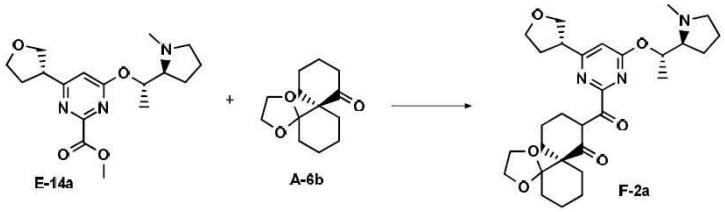
[1315]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-1a		0.89 0.92 1.02	642	C
F-1b		0.96 1.02 1.15	668	C
F-1c		1.74 1.80 1.94	670	A
F-1d		0.72 0.79 0.88	556	C
F-1e		0.92 0.99 1.05 1.08	642	C
F-1f		0.82 0.90 1.15	557	L

[1316]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-1g		1.03 1.09	611	C
F-1h		1.15 1.23 1.37	753	L

[1317] F-2a의 합성을 위한 실험 절차



[1318]

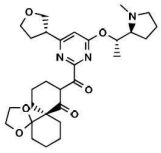
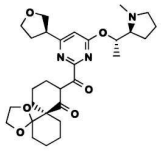
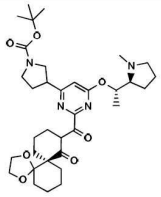
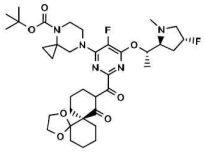
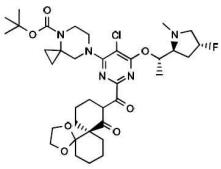
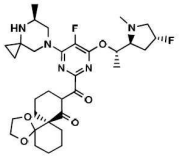
[1319] E-14a(203 mg, 0.58 mmol, 1.00 equiv.)를 THF(10 mL)에 용해시키고, 활성화된 분자체 3Å를 첨가하고 아르곤 분위기하에 50℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 브롬화마그네슘 에틸 에테레이트(225 mg, 0.87 mmol, 1.5 equiv.)를 첨가하고 50℃에서 30분 동안 추가로 교반하였다.

[1320] 한편, THF(5 mL)에서 50℃에서 20분 동안 활성화된 분자체 3Å를 사용하여 사전 건조된 A-6b(152 mg, 0.67 mmol, 1.17 equiv.)를 사용하여 제2 용액을 제조하였다. 그런 다음 LiHMDS(THF 중 1 M, 1.6 mL, 1.6 mmol, 2.77 equiv.)를 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 그 후 제2 용액을 제1 용액에 첨가하고 생성물로의 완전한 전환이 관찰될 때까지 50℃에서 1시간 동안 교반하였다.

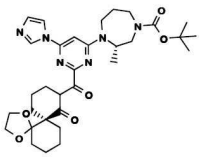
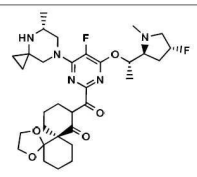
[1321] 혼합물을 $NaHCO_3$로 조심스럽게 켄칭하고, 감압하에 농축하고 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 F-2a를 얻었다.

[1322] 다음 중간체 F-2(표 21)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 21

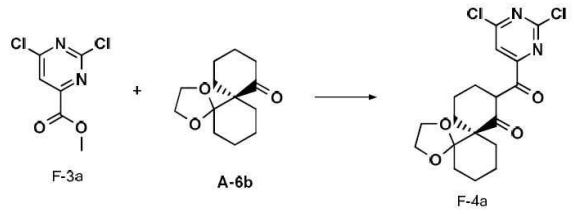
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-2a		0.71 0.77 0.83 0.89	528	C
F-2b		0.76 0.83 0.86	528	C
F-2c		2.13 2.21	627	G
F-2d		1.12 1.27 1.33	704	B
F-2e		1.27 1.31 1.36	721	B
F-2f		1.04 1.09 1.18	618	B

[1323]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-2g		0.74 0.81 0.89	609	C
F-2h		1.03 1.08 1.17	618	VAB

[1324]

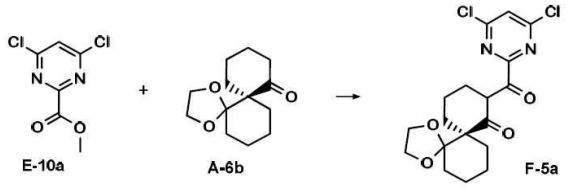
[1325] F-4a의 합성을 위한 실험 절차



[1326]

[1327] A-6b(1.4 g, 5.31 mmol, 1.1 equiv.) 및 브롬화마그네슘 디에틸 에테레이트(2.5 g, 9.66 mmol, 2.0 equiv.)를 DCM(10.0 mL)에 용해시켰다. DCM(10 mL)에 용해시킨 F-3a(1.0 g, 4.83 mmol, 1.0 equiv.)를 적가하였다. DIPEA(2.1 mL, 12.08 mmol, 2.5 equiv.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl로 켄칭하고, DCM 및 물로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 F-4a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.633분; $[M+H]^+$ = 399).

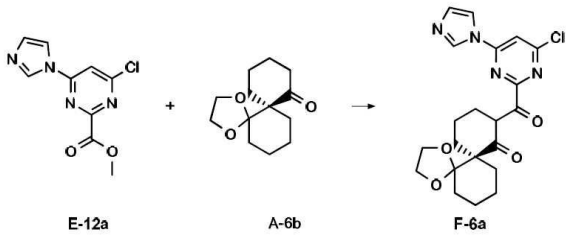
[1328] F-5a의 합성을 위한 실험 절차



[1329]

[1330] 4,6-디클로로피리미딘-2-카복실산 메틸 에스테르(2.00 g, 9.67 mmol, 1.00 equiv.)를 질소 분위기하에 건조 ACN(5 mL)에 용해시켰다. 브롬화마그네슘 디에틸 에테레이트(2.99 g, 11.6 mmol, 1.20 equiv.), ACN(5 mL) 중의 A-6b(2.38 g, 10.6 mmol, 1.10 equiv.) 용액 및 DIPEA(2.67 mL, 14.5 mmol, 1.50 equiv.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 HCl(1 M)로 조심스럽게 켄칭하고, 물로 희석하고, DCM으로 추출하고, 유기상을 건조, 여과 및 농축하여 조 F-5a를 얻었다. 조 화합물을 순상 크로마토그래피로 정제하였다(HPLC-방법: H, t_{ret} = 2.50분; [M+H]= 399/401).

[1331] F-6a의 합성을 위한 실험 절차

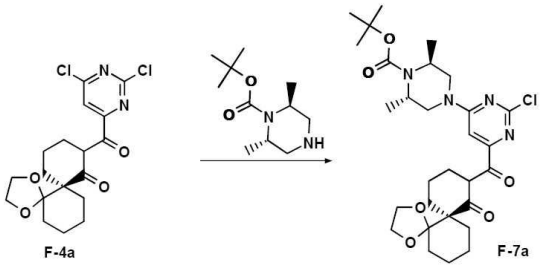


[1332]

[1333] A-6b(3.71 g, 0.02 mol, 1.05 equiv.)를 THF(10 mL)에 용해시키고, LiHMDS(THF 중 1 M, 31.3 mL, 31.3 mmol, 2 equiv.)를 rt에서 첨가한 뒤 10분 동안 교반하였다. E-12a(3.73 g, 0.02 mol, 1 equiv.) 및 브롬화마그네슘 디에틸 에테레이트(1.63 g,6.25 mmol 0.4 equiv.)를 THF(40 mL)에 용해시키고 아르곤 분위기하에 50℃에서 교반하였다. A-6b의 용액을 50℃에서 첨가하였다.

[1334] 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 물을 첨가하고 포름산으로 산성화한 다음 셀라이트로 여과하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 F-6a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.45, 0.62, 0.71분; $[M+H]^+$ = 431).

[1335] F-7a의 합성을 위한 실험 절차

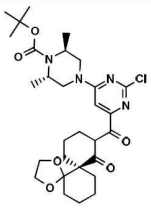
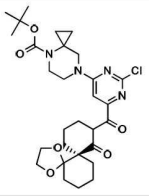


[1336]

[1337] F-4a(2.8 g, 7.01 mmol, 1 equiv.)를 DMSO(10 mL)에 용해시키고, (2S,6S)-tert-부틸 2,6-디메틸피페라진-1-카복실레이트(1.7 g, 7.71 mmol, 1.1 equiv.) 및 DIPEA(3.6 mL, 21.0 mmol, 3.0 equiv.)를 첨가한 다음 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 F-7a를 제공하였다.

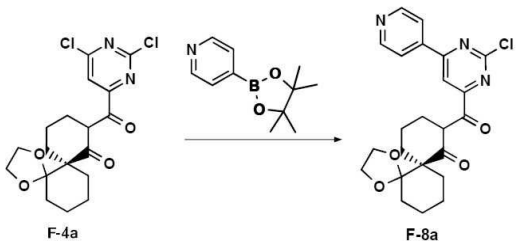
[1338] 다음 중간체 F-7(표 22)이 상이한 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 수득 가능하다.

표 22

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-7a		1.76 1.81	577	A
F-7b		1.04 1.08	575	C

[1339]

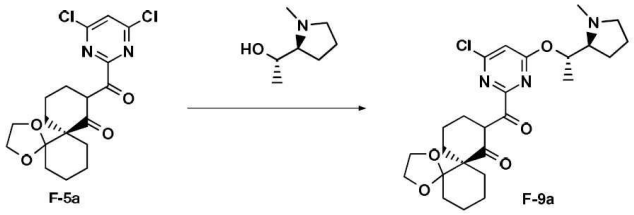
[1340] F-8a의 합성을 위한 실험 절차



[1341]

[1342] F-4a(1.27 g, 2.77 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(10 mL)에 용해시키고 탄산세슘 수용액(2 M, 3.46 mL, 6.93 mmol, 2.5 equiv.)을 첨가하고 80℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 피리딘-4-보론산(357 mg, 2.91 mmol, 1.1 equiv.) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(238 mg, 0.28 mmol, 0.1 equiv.)를 반응 혼합물에 첨가하고 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 90℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 물로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 DMF에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 F-8a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.80/86분; [M+H] = 440).

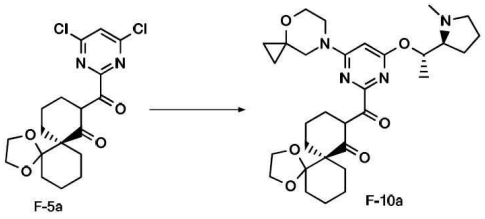
[1343] F-9a의 합성을 위한 실험 절차



[1344]

[1345] F-5a(10.0 g, 19.4 mmol, 1.00 equiv.)를 DMSO(10 mL)에 용해시키고, (1S)-1-[(2S)-1-메틸피로롤리딘-2-일]에탄올(2.76 g, 21.4 mmol, 1.10 equiv.) 및 DIPEA(6.78 mL, 38.8 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하고 용액을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 F-9a를 제공하였다. (HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.58/1.66분; [M+H]= 492).

[1346] F-10a의 합성을 위한 실험 절차

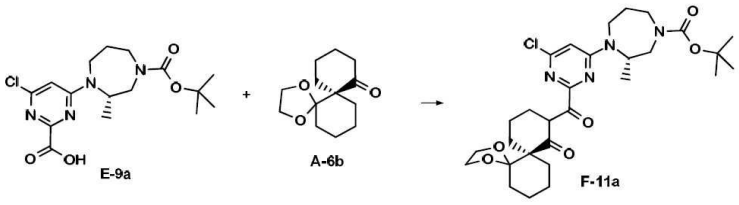


[1347]

[1348] (1S)-1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]에탄올(245 mg, 1.71 mmol, 1.10 equiv.)을 DMSO(2 mL)에 용해시키고, DIPEA(542 µL, 3.11 mmol, 2.00 equiv.)를 첨가하였다. DMSO(2 mL) 중의 F-5a(1.00 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다.

[1349] 4-옥소-7-아자스피로[2.5]옥탄(281 mg, 2.48 mmol, 1.60 equiv.) 및 DIPEA(271 µL, 1.55 mmol, 1.00 equiv.)를 첨가하고 반응물을 50℃에서 2일 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 혼합물을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 F-10a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.82/0.89분; [M+H]= 569).

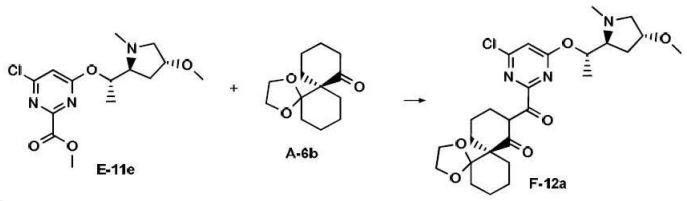
[1350] F-11a의 합성을 위한 실험 절차



[1351]

[1352] E-9a(1.05 g, 2.83 mmol, 1.00 equiv.) 및 1-(1H-이미다졸-1-카보닐)-1H-이미다졸(918 mg, 5.66 mmol, 2.00 equiv.)을 아르곤 분위기하에 THF(5 mL)에 용해시키고, rt에서 1시간 동안 교반하였다. 산이 완전히 활성화된 후, A-6b(1.34 mg, 5.98 mmol, 2.00 equiv.) 및 LiHMDS(THF 중 1.0 M, 5.95 mL, 5.95 mmol, 2.10 equiv.)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 THF(5 mL)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 ACN 및 물에 용해시키고, 여과한 후, 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 F-11a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.888/0.936/0.978분; [M+H]= 557).

[1353] F-12a의 합성을 위한 실험 절차

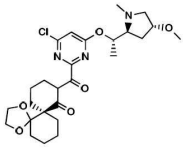
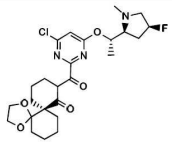
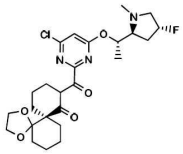
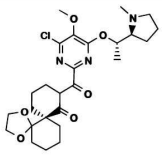


[1354]

[1355] E-11e(1.80 g, 0.01 mol, 1 equiv.)을 THF(18 mL)에 용해시키고, 활성화된 분자체 3Å을 첨가하고(200 mg 대 1 ml 용매) 아르곤 원자하에 50℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 브롬화마그네슘 에틸 에테레이트(2.11 g, 0.01 mol, 1.5 equiv.)를 첨가하고 50℃에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 한편, 제2 용액을 THF(8 ml)에서 50℃에서 20분 동안 활성화된 분자체 3Å를 사용하여 사전 건조시킨 A-6b(1.47 g, 0.01 mol, 1.5 equiv.)를 사용하여 제조하였다. 그런 다음 LiHMDS(THF 중 1 M, 13.7 mL, 0.01 mol, 2.5 equiv.)를 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 그 후, 제2 용액을 제1 용액에 첨가하고 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 조심스럽게 켄칭하고, THF를 감압하에 제거하였다. 1N HCl을 사용하여 잔류물의 pH를 7-8로 조정하고 DCM 중 5% MeOH로 추출하고(2x), 합한 유기층을 염수 용액으로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축하여 조 F-12a를 얻었다. 조 화합물을 NP 크로마토그래피로 정제하였다.

[1356] 다음 중간체 F-12(표 23)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

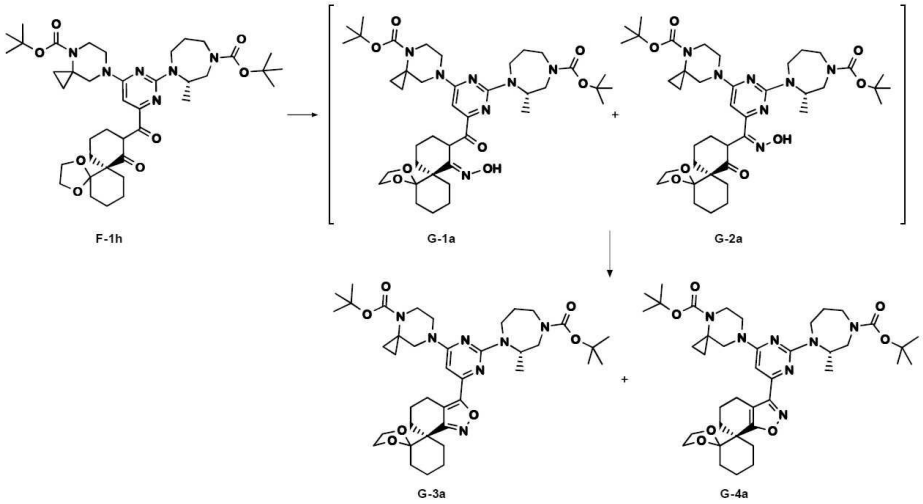
표 23

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
F-12a		5.69 6.00 6.13	522	I
F-12b		1.61 1.78	510	H
F-12c		1.62 1.75	510	H
F-12d		1.54 1.68	522	H

[1357]

[1358] *이속사졸-중간체 G의 합성*

[1359] G-4a의 합성을 위한 실험 절차



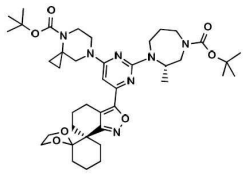
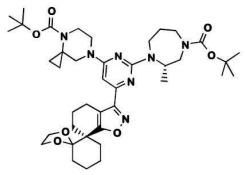
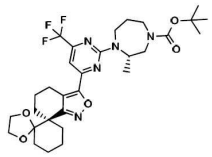
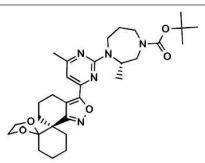
[1360]

[1361] F-1h(944 mg, 1.25 mmol, 1.00 equiv.)를 디옥산(5 mL)에 용해시키고 하이드록실 아민 용액(물 중 50%, 0.15 mL, 2.51 mmol, 2.00 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-1a와 G-2a의 혼합물을 얻었다.

[1362] G-1a와 G-2a의 혼합물(522 mg, 0.679 mmol, 1.00 equiv.)을 DCM(5 mL)에 용해시키고, DIPEA(260 µL, 1.5 mmol, 2.20 equiv.) 및 메탄설포닐 클로라이드(54.2 µL, 0.71 mmol, 1.04 equiv.)를 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 생성된 용액을 rt에서 교반하였다. 반응물을 증발시키고 DCM/물로 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-3a 및 G-4a를 얻었다.

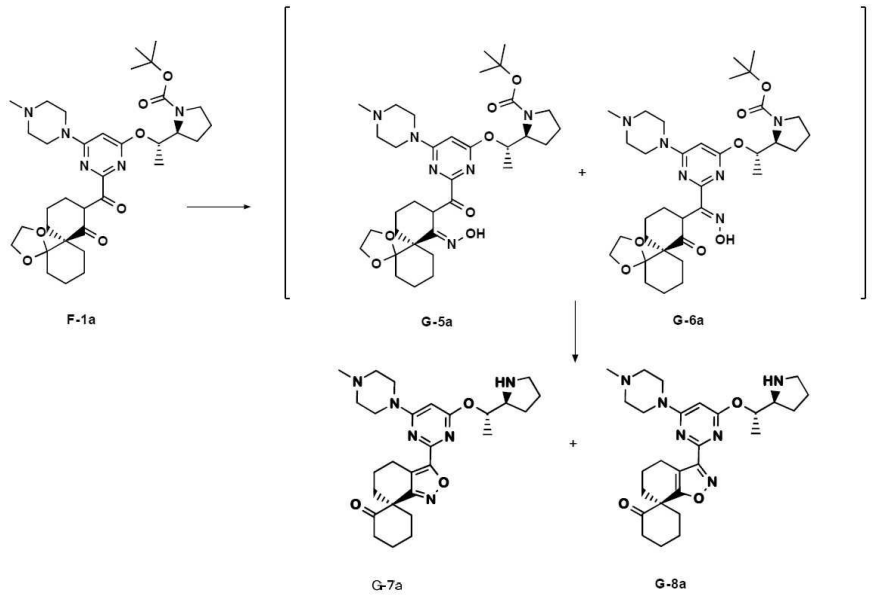
[1363] 다음 중간체 G-3 및 G-4(표 24)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 24

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-3a		1.42	750	M
G-4a		1.36	750	M
G-3b		1.00	608	C
G-3c		1.10	554	C

[1364]

[1365] G-7a 및 G-8a의 합성을 위한 실험 절차



[1366]

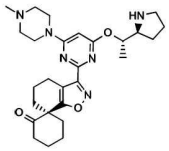
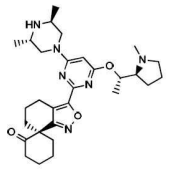
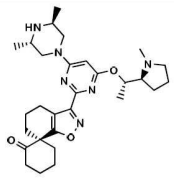
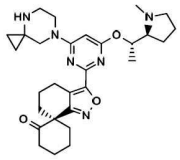
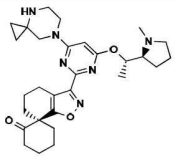
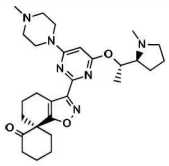
[1367] F-1a(541 mg, 0.843 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(5 mL)에 용해시키고 하이드록실아민을 첨가하였다(물 중 50%, 103 μL, 1.69 mmol, 2.0 equiv.). 반응 혼합물을 밤새 80℃에서 교반하였다. 출발 물질이 완전히 전환된 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, DCM(3x)으로 추출하였다. 유기상을 합해 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다.

[1368] G-5a와 G-6a의 혼합물(116 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.)을 디옥산(1.5 mL)에 용해시키고, HCl(디옥산 중 4 M, 177 μL, 0.71 mmol, 4.00 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 감압하에 농축하여 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-7a 및 G-8a를 얻었다.

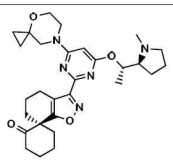
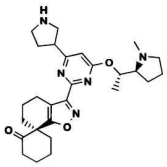
[1369] 다음 중간체 G-7 및 G-8(표 25)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 25

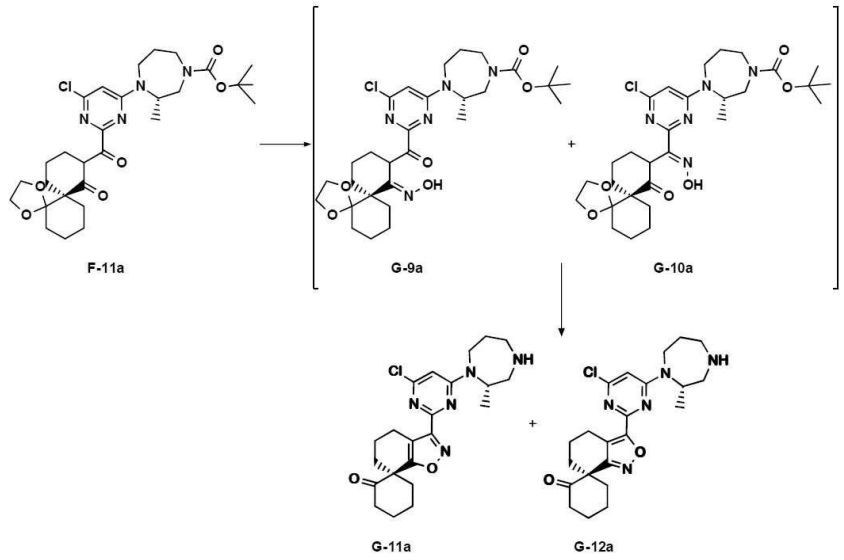
[1370]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-8a		0.63	495	C
G-7b		0.75	523	C
G-8b		1.35	523	A
G-7c		1.42	521	A
G-8c		1.36	521	A
G-8d		1.50	509	A

[1371]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-8e		0.81	522	C
G-8f		1.57	480	G

[1372] G-9a 및 G-10a의 합성을 위한 실험 절차



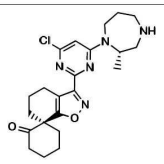
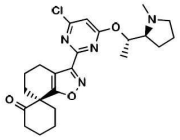
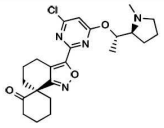
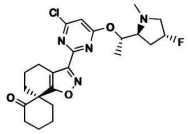
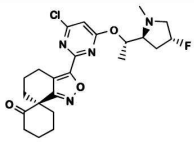
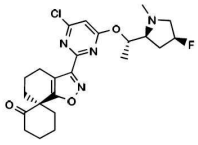
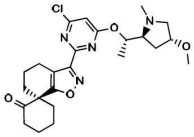
[1373]

[1374] F-11a(1.10 g, 1.91 mmol, 1.0 equiv.)를 1,4-디옥산(3 mL)에 용해시키고 하이드록실아민(물 중 50%, 140 μL, 2.29 mmol, 1.2 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 완전 전환 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다.

[1375] G-9a와 G-10a의 조 혼합물(1.0 g, 1.68 mmol,1.0 equiv.)을 1,4-디옥산(6 mL)에 용해시키고 HCl(물 중 4 M, 2.11 mL, 8.44 mmol, 5.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 완전 전환 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 ACN 및 물에 용해시키고, 여과한 후, 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-11a 및 G-12a를 얻었다.

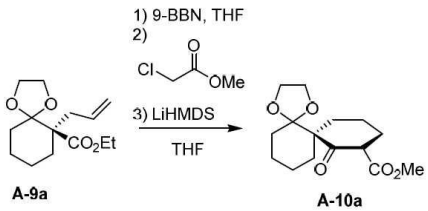
[1376] 다음 중간체 G-11 및 G-12(표 26)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 26

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-11a		0.67	430	C
G-11b		1.57	445	A
G-12b		1.62	445	A
G-11c		1.52	463	A
G-12c		1.55	463	A
G-11d		1.65	463	H
G-11e		3.01	475	K

[1377]

[1378] A-10a의 합성을 위한 실험 절차

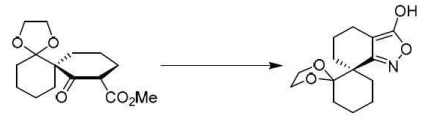


[1379]

[1380] 건조시킨 깨끗한 반응기에 9-BBN(387 mL, 193.5 mmol, 1.2 equiv., THF 중 0.5 M)을 질소하에 채웠다. 용액을 0-5℃로 냉각하여 슬러리를 얻었다. A-9a(41.0 g, 161.2 mmol)를 0-5℃에서 첨가하고 THF(20.5 mL)로 헹구었다. 혼합물을 1시간 내에 20-23℃로 가열하고 1시간 이상 동안 20-23℃로 유지하였다. 혼합물을 -45 내지 -40℃로 냉각한 후, 메틸 클로로아세테이트를 한번에 첨가하고 온도를 -35℃ 아래에서 유지하면서 LiHMDS(355 mL, 532.0 mmol, 3.3 equiv.)를 적가하였다. 그런 다음 배치를 1시간 내에 20-23℃로 가온하고 최소 18시간 동안 20-23℃로 유지하였다. 배치를 5-10℃로 냉각하고, AcOH(30.4 mL, 3.3 equiv.)를 20℃ 아래에서 첨가한 다음, 물(41 mL)을 20℃ 아래에서 첨가하였다. AcOH(30.4 mL, 3.3 equiv.)를 20℃ 아래에서 첨가하여 pH ~6-7로

만들었다. ~15-16V의 THF를 35℃ 아래 진공에서 제거하였다. MTBE(246 mL) 및 물(205 mL)을 첨가하였다. 상을 절단하여 바닥 수성층을 버린 후, 혼합물을 0-5℃로 냉각하고, 물(320 mL) 중 과탄산나트륨(37.2 g, 322.4 mmol, 2.0 equiv.)의 용액을 20℃ 아래에서 첨가하였다. 20-23℃에서 1시간 후, 20 중량% 아황산나트륨 용액(31 mL)을 첨가하였다. 20-23℃에서 15분 후, 바닥 수성층을 분리하여 버렸다. 유기층을 5 중량% 염화암모늄 용액(123 mL) 및 물(328 mL)로 세척하였다. 여과 전에 유기층을 30분 동안 5% 활성탄으로 처리하였다. ~4-5V의 용매를 35℃ 아래 진공하에서 제거한 후 조 생성물 A-10a를 주황색-갈색 오일로 얻었다(80% 수율, HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.84분; $[M+H]^+$ = 283).

[1381] G-70a의 합성을 위한 실험 절차

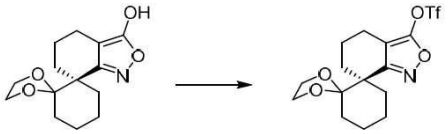


[1382]

[1383] 반응기에 A-10a(45.5 g, 161.2 mmol), 에탄올(91.0 mL), NaOAc(39.7 g, 483.6 mmol, 3.0 equiv.), 물(45.5 mL) 및 $NH_2OH \cdot HCl$(33.6 g, 483.6 mmol, 3.0 equiv.)을 채웠다. 혼합물을 73-78℃에서 16시간 이상 가열하였다. 배치를 20-23℃로 냉각한 후, 물(227.6 mL)을 0.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 그런 다음 MTBE(136.5 mL)를 0.5시간에 걸쳐 첨가하고 이어서 헵탄(113.8 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 20-23℃에서 0.5시간 후, 여과를 통해 고체를 수집하였다. 고체를 MTBE(45 mL) 및 물(91.0 mL)로 연속 세척하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 생성물 G-70a를 회백색 고체(18.27 g, 93.2중량%)로서 40% 수율로 얻었다.

[1384] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.48 (br s, 1H), 4.04 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.69-1.39 (m, 8H). ESI-MS: m/z 266 $[M+H]^+$.

[1385] G-71a의 합성을 위한 실험 절차

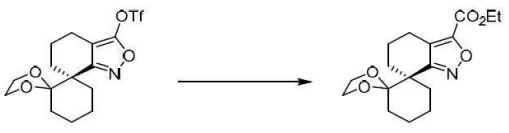


[1386]

[1387] 깨끗한 반응기에 물(499.0 g, 500.0 mL) 및 톨루엔(432.5 g, 500.0 mL) 중 G-70a(100.0 g, 376.9 mmol, 1.0 equiv.), 및 K_3PO_4(240.0 g, 1130.8 mmol, 3.0 equiv.)를 채웠다. 2상 혼합물을 충분히 혼합될 때까지 진탕하였다. 혼합물을 0-5℃로 냉각한 후, Tf_2O(186.0 g, 110.9 mL, 659.6 mmol, 1.750 equiv.)를 주사기 펌프를 사용하여 5℃ 아래에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 상 절단 후, 유기층을 Na_2SO_4를 사용하여 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 톨루엔(50 mL)으로 헹군 후, 조 생성물 G-71a(149.8 g, 100% 수율)를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1388] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95-3.91(m, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H), 1.77-1.48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 398 $[M+H]^+$.

[1389] G-72a의 합성을 위한 실험 절차



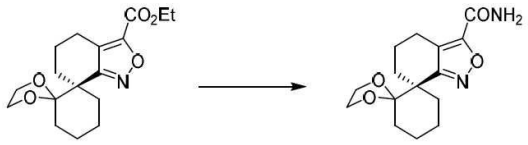
[1390]

[1391] 건조시킨 깨끗한 반응기에 G-71a(750 g, 1.89 mol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$(8.48 g, 37.7 mmol, 0.02 equiv.),

rac-BINAP(23.5 g, 37.7 mmol, 0.02 equiv), 2-MeTHF(3 L), EtOH(870 g, 18.9 mol, 10 equiv.) 및 DIPEA(293 g, 2.26 mol, 1.2 equiv.)를 채웠다. 반응기를 질소(100 psi)로 2회 퍼지한 후 CO(100 psi)로 2회 퍼지하였다. 반응기를 200 psi CO로 가압하고 55-60℃에서 12시간 이상 가열하였다. 혼합물을 반응기로 옮기고 오토클레이브 반응기를 2-MeTHF(0.75 L)로 반응기 내로 세정하였다. 혼합물을 물(3.75L)로 세척하였다. 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 용매를 진공 증류로 제거하여 조 생성물 G-72a(531.9 g, 87.7% 수율)를 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1392] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.85 (dt, J = 17.5, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 17.5, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.78-1.45 (m, 8H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 322 $[M+H]^+$.

[1393] G-73a의 합성을 위한 실험 절차



G-72a G-73a

[1394]

[1395] 건조시킨 깨끗한 반응기에 G-72a(482.0 g, 1.5 mol, 1 equiv.) 및 EtOH(3V)를 채우고 ~3V로 진공 증류하여 이전 카보닐화 단계에서 잔류하는 2-MeTHF를 제거하였다. EtOH(1.45L) 및 NH_4OH (1.93L)를 첨가하였다. 혼합물을 20-25℃에서 15시간 이상 유지하였다. 물(1.69L)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 20-25℃에서 30분 후, 고체를 수집하고 1:2 EtOH/물(0.96L) 및 물(0.48L)로 세척하였다. 고체를 1:1 MTBE/헥산(0.96L)에서 1시간 동안 슬러리화하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고 진공하에 40-45℃에서 밤새 건조하여 생성물 G-73a(332.4 g, 75.8% 수율, 칼 피셔 적정에 기초한 물 함량 ≤ 0.5%)를 황갈색 고체로서 얻었다.

[1396] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 17.1, 5.0 Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.70-1.42 (m, 8H). ESI-MS: m/z 293 $[M+H]^+$.

[1397] G-74a의 합성을 위한 실험 절차



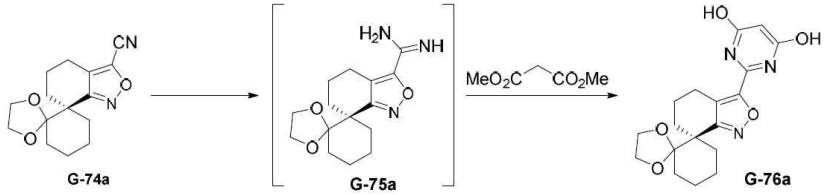
G-73a G-74a

[1398]

[1399] 건조시킨 깨끗한 반응기에 G-73a(383 g, 86.7 중량%, 1.137 mol, 1 equiv.), MeCN(1.15L) 및 피리딘(216 g, 0.19 L, 2.4 equiv.)을 채웠다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시킨 후, 트리플루오로아세트산 무수물(287 g, 1.36 mol, 1.2 equiv.)을 5℃ 아래에서 첨가하였다. 0-5℃에서 5분 후, 물(1.54 L)을 15℃ 아래에서 첨가하였다. 생성물을 MTBE(1.92 L)로 추출하고 5% 중탄산나트륨 용액(1.15 L)으로 세척하였다. 유기층을 실리카겔 패드(380 g)를 통해 여과하고 MTBE(0.58 L)로 헹구었다. 진공 증류에 의한 용매 제거 후, 생성물 G-74a(421.8 g, 97.8% 수율)를 주황색-갈색 오일로 얻었다.

[1400] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.98-3.85 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 17.0, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.0, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.82-1.48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 275 $[M+H]^+$.

[1401] G-76a의 합성을 위한 실험 절차

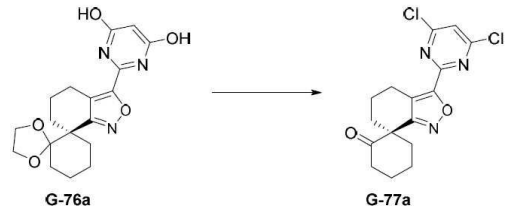


[1402]

[1403] 건조 플라스크에 MeOH (1590 mL) 중 조 G-74a(265 g, 72.3 중량%, 698.4 mmol) 및 cat. NaOMe(8.0 mL, MeOH 중 25%, 34.9 mmol)를 채웠다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하여 > 99% 전환을 달성하였다. 고체 NH_4Cl(52.0 g, 977.8 mmol, 1.4 equiv.)을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 rt에서 교반하여 > 95% 전환을 달성하였다(그렇지 않은 경우 NH_4Cl을 더 첨가하였다). 디메틸 말로네이트(168 g, 1047.7 mmol, 1.5 equiv.)를 rt에서 첨가한 후, NaOMe(377 g, MeOH 중 25%, 2.5 equiv.)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하여 > 95% 전환을 달성하였다. 혼합물을 23℃로 냉각한 후, 물(795 mL)을 첨가한 다음, 6N HCl(349 mL)을 20℃ 아래에서 천천히 첨가하여 pH ~3에 도달시켰다. 슬러리에 MTBE(530 mL)를 첨가하였다. rt에서 1시간 후, 여과를 통해 고체를 수집하고, 3V 물(796 mL) 및 MTBE(530 mL)로 세척하여 생성물 G-76a(178 g)를 71% 조 수율로 회백색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1404] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.82 (s, 1H), 3.96-3.74 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H). ESI-MS: m/z 360 $[M+H]^+$.

[1405] G-77a의 합성을 위한 실험 절차

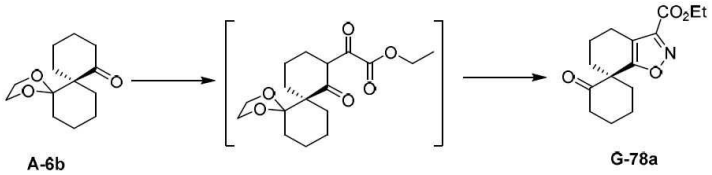


[1406]

[1407] 건조 플라스크에 G-76a(80.0 g, 253.7 mmol), DMAP(4.0 g), 테트라메틸 암모늄 클로라이드(4.0 g) 및 $POCl_3$(400 mL)을 채웠다. 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하여 > 99% 전환율을 달성하였다. $POCl_3$를 진공하에서 제거하여 농후한 연황색 슬러리를 얻었다. MTBE(160 mL)를 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 5℃로 냉각하였다. 물(800 mL)을 천천히 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 23℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여과를 통해 고체를 수집한 후 물(480 mL) 및 MTBE(160 mL)로 연속 세척하였다. 밤새 60℃에서 진공 건조시킨 후, 84.3 g의 생성물 G-77a를 > 99 순도 및 ~93% 수율로 흰색 고체로서 분리하였다.

[1408] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ 8.05(s, 1H),2.96-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.70-1.61 (m,1H), 1.52-1.41(m, 1H). 13C NMR (125 MHz, DMSO-d6): δ 209.8, 164.3,161.4, 157.3, 155.7, 120.8, 120.2, 50.3, 38.1, 37.5, 31.0, 26.6, 20.7,19.9, 18.0. ESI-MS: m/z 353 $[M+H]^+$.

[1409] G-78a의 합성을 위한 실험 절차



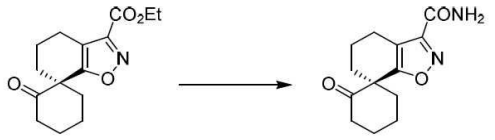
[1410]

[1411] 건조시킨 깨끗한 반응기에 LiHMDS(THF 중 1 M)(406.4 kg, 456.1 mol, 1.1 equiv.)를 채웠다. 용액을 0-5℃로 냉각하고, 조 A-6b(93.0 kg, 414.6 mol)를 5℃ 아래에서 첨가하고 THF(46.5 kg)로 헹구어 전달을 도왔다. 0-

5℃에서 30분 후, 디에틸 옥살레이트(72.5 kg, 497.5 mol, 1.2 equiv.)를 5℃ 아래에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 내에 20-25℃로 가온한 후, 혼합물을 3시간 이상 동안 20-25℃로 유지하였다. 배치를 10-15℃로 냉각한 후, 냉각된 HCl 용액[0-5℃에서 EtOH(293.9 kg)에 아세틸 클로라이드(73.6 kg, 932.9 mmol, 2.25 equiv.)를 첨가하여 제조]을 25℃ 아래에서 배치에 첨가하여 노란색 슬러리의 최종 pH ~6-7에 도달하도록 하였다. 고체 $NH_2OH \cdot HCl$(28.8 kg, 414.4 mol, 1.05 equiv.)을 한번에 첨가하고 생성된 혼합물을 6-10시간 동안 66-70℃에서 가열 환류시켰다. 그 후 66-70℃에서 환류하에 증류하여 5V의 용매를 제거하였다. EtOH(73.5 kg)를 사용하여 잔류 THF를 제거하였다. 물(372.0 kg) 및 EtOH(293.9 kg)를 첨가하였다. 70-75℃에서 3-6시간 후, 혼합물을 30-35℃로 냉각하였다. 0.5-1% G-78a 결정을 시딩하였다. 30-35℃에서 2-4시간 후, 헵탄(63.2 kg)을 1시간 이상동안 첨가하였다. 20-25℃에서 60분 후, 물(279.0 kg)을 4-6시간에 걸쳐 첨가하였다. 20-25℃에서 1시간 후, 고체를 수집하고 1:2 EtOH/물(51.2 kg EtOH 및 130.2 kg 물)로 세척한 다음 헵탄(63.2 kg)으로 2회 세척하였다. 고체를 질소 스트림하에 진공 건조시켜 생성물 G-78a(93.0 kg)를 65% 수율로 얻었다.

[1412] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (dt, J = 16.8, 5.1 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 278 $[M+H]^+$.

[1413] G-79a의 합성을 위한 실험 절차

[1414] 

G-78a G-79a

[1415] 건조시킨 깨끗한 반응기에 G-78a(72.0 kg, 259.6 mol), EtOH(56.9 kg) 및 NH_4OH(aq)(280.8 kg)를 채웠다. 혼합물을 16시간 이상 동안 20-25℃에서 유지하였다. 물(144.0 kg)을 30분에 걸쳐 첨가한 후, 슬러리를 30분 동안 20-25℃에서 유지하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고, 1:3 EtOH/물(28.5 kg EtOH 및 108 kg 물)로 세척한 다음 헵탄(97.9 kg)으로 세척하였다. 진공하에 23℃에서 1시간 동안 건조 후, 고체를 진공하에 50-55℃에서 밤새 건조하여 생성물 G-79a(61.4 kg, 87.2% 수율, 거울상이성질체 비율 ≥ 95:5(254 nm), 칼 피셔 적정에 기초해 물 함량 ≤ 0.5%)를 얻었다.

[1416] 건조시킨 깨끗한 반응기에 조 G-79a(60.0 kg, 1.0 equiv.), 1,4-디옥산(240.0 kg) 및 활성탄(3.0 kg, 5 중량%)을 채웠다. 혼합물을 55-65℃에서 2-4시간 동안 교반하였다. 고온(55-65℃)에서 여과한 후, 필터 케이크를 1,4-디옥산(33.0 kg)으로 세척하였다. 여액을 깨끗한 반응기로 옮겼다. 온도를 45-55℃로 조정하고 45-55℃에서 1-2시간 동안 교반하였다. 물(240.0 kg)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 온도를 45-55℃로 조정하고 45-55℃에서 1-2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 35-45℃로 냉각하고 35-45℃에서 2-4시간 동안 교반하였다. 물(87.0 kg)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 15-25℃로 냉각하고, 15-25℃에서 12-14시간 동안 교반하였다. 고체를 원심분리기로 수집하여 물(120.0 kg)로 세척하고 진공하에 50-55℃에서 밤새 건조하여 생성물 G-79a(44.8 kg, 71% 수율)를 연황색 내지 회백색 고체로서 얻었다. 원치 않는 이성질체는 0.5% 미만이었다.

[1417] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.48-1.39 (m, 1H). ESI-MS: m/z 249 $[M+H]^+$.

[1418] G-80a의 합성을 위한 실험 절차

[1419] 

G-79a G-80a

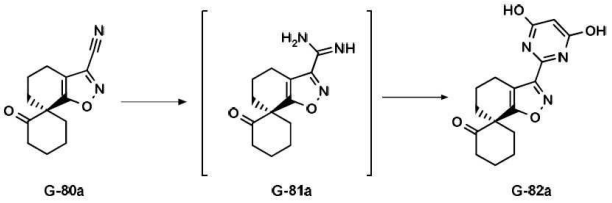
[1420] 건조시킨 깨끗한 반응기에 G-79a(40.0 kg, 161.1 mol), MeCN(96.0 kg) 및 피리딘(30.8 kg, 386.6 mol, 2.4

equiv.)을 채웠다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시킨 후, TFAA(40.8 kg, 193.3 mol, 1.2 equiv.)를 5℃ 아래에서 천천히 첨가하였다. 0-5℃에서 5분 후, 물(120.0 kg)을 0-5℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고 0.5% G-80a 결정으로 시딩하였다. 0-5℃에서 15분 후, 물(120.0 kg)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 30분 동안 0-5℃에서 30분 후, 여과를 통해 고체를 수집하고, 1:3 MeCN/물(15.6 kg 아세토니트릴 및 60.0 kg 물), 이어서 물(80.0 kg)로 세척하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 조 생성물(33.0 kg, 93.6% 수율)을 황갈색 고체로서 얻었다.

[1421] 건조시킨 깨끗한 반응기에 조 G-80a(32.5 kg, 1.0 equiv.) 및 MTBE(48.1kg)를 채우고, 슬러리를 20-25℃에서 30분 동안 교반하였다. 헵탄(132.6 kg)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 20-25℃에서 30분 후, 고체를 수집하고, 진공하에서 건조하여 생성물 G-80a(26.6 kg, 82.0% 수율)를 > 99:1 거울상이성질체 비율(254 nm) 및 > 순도 98%(220 nm)의 백색 고체로서 얻었다.

[1422] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 2.83-2.73 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.06-1.75 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 1H). ESI-MS: m/z 231 $[M+H]^+$.

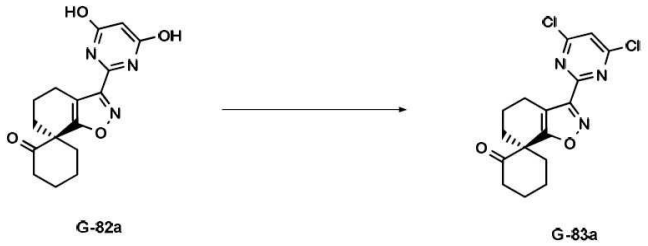
[1423] G-82a의 합성을 위한 실험 절차



[1424]

[1425] MeOH(150 mL) 중 G-80a(25.0 g, 108.6 mmol, 1.0 equiv.)의 교반 용액에 NaOMe(MeOH 중 30%, 4.89 g, 27.1 mmol, 0.25 equiv.)를 첨가하고 생성된 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 NH_4Cl(6.39 g, 119.4 mmol, 1.1 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 원하는 아미딘으로의 전환이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 DMF(125 mL)에 용해시키고, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(32.3 g, 212.3 mmol, 2.1 equiv.) 및 디에틸 말로네이트(13.4 g, 101.1 mmol, 1.0 equiv.)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 빙냉수를 첨가하고 혼합물을 1N HCl로 산성화한 후 여과를 통해 침전물을 수집하였다. 침전물을 감압하에 건조시켜 조 G-82a(HPLC-방법: H, t_{ret} = 1.51분; [M+H]= 316)를 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

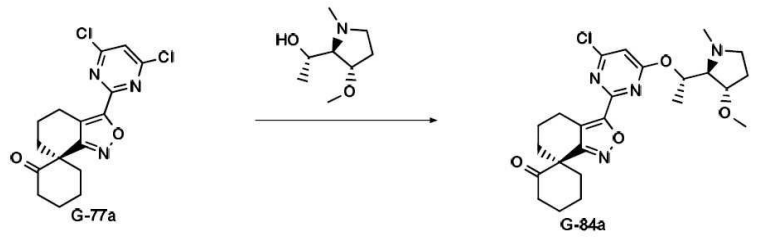
[1426] G-83a의 합성을 위한 실험 절차



[1427]

[1428] G-82a(10.0 g, 30.1 mmol, 1.0 equiv.) 및 $POCl_3$(48.0 g, 310.0 mmol, 10.3 equiv.)을 0℃에서 합하고 5분 동안 교반하였다. DIPEA(8.2 g, 63.2 mmol, 2.1 equiv.)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완전히 전환된 후, 혼합물에 빙냉수(1 L)를 0℃에서 천천히 첨가한 후 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 1시간 동안 교반하였다. 여과를 통해 침전물을 수집하고, 물 및 헥산으로 세척한 후, 진공하에서 건조하여 G-83a를 얻었다(HPLC-방법: H, t_{ret} = 2.22분; [M+H]= 352/354). 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1429] G-84a의 합성을 위한 실험 절차

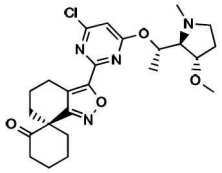
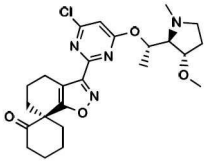
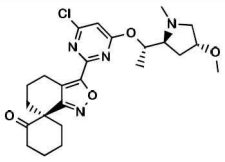
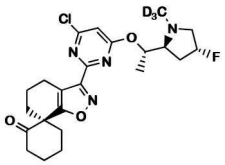


[1430]

[1431] B-5d(694 mg, 4.09 mmol, 1.2 equiv.)를 건조 THF(13 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. LiHMDS(THF 중 1.0 M, 5.11 mL, 5.11 mmol, 1.5 equiv.)를 0℃에서 적가하고 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. G-77a(1.20 g, 3.41 mmol, 1.0 equiv.)를 건조 THF(13 mL)에 용해시키고 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 65℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 여과하고, 감압하에 농축하여 G-84a를 얻었다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

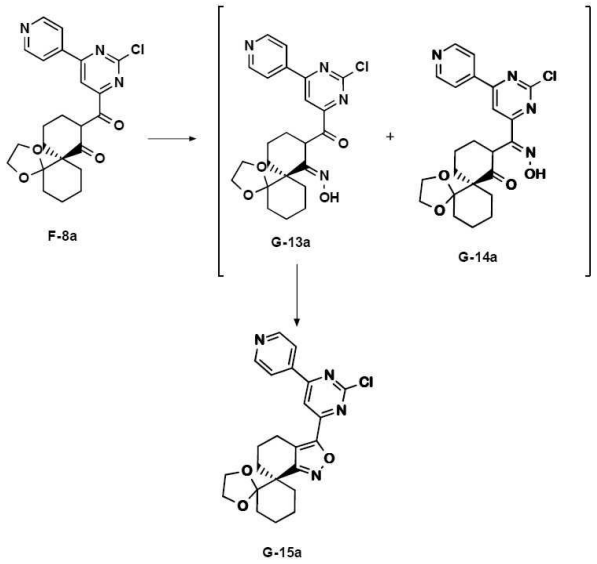
[1432] 다음 중간체 G-84(표 27)가 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 27

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-84a		0.89	475	C
G-84b		1.52	475	A
G-84c		1.52	475	A
G-84d		2.10	466	G

[1433]

[1434] G-15a의 합성을 위한 실험 절차

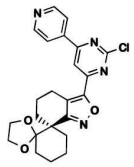
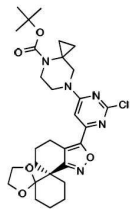
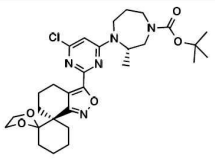


[1435]

[1436] F-8a(356 mg, 0.804 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(2 mL)에 용해시키고 하이드록실아민 용액(물 중 50%, 98.6 μL, 1.61 mmol, 2.0 equiv.)을 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 생성된 용액을 40℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-13a를 얻었다(G-14a가 부산물로서 관찰되었고 크로마토그래피로 분리하였다). G-13a(136.0 mg, 0.29 mmol 1.0 equiv.)를 DCM(2 mL)에 용해시키고 DIPEA(114.38 μL, 0.65 mmol, 2.2 equiv.) 및 메탄설포닐 클로라이드(34.2 μL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.)를 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 생성된 용액을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 DCM(3x) 및 물로 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-15a를 얻었다.

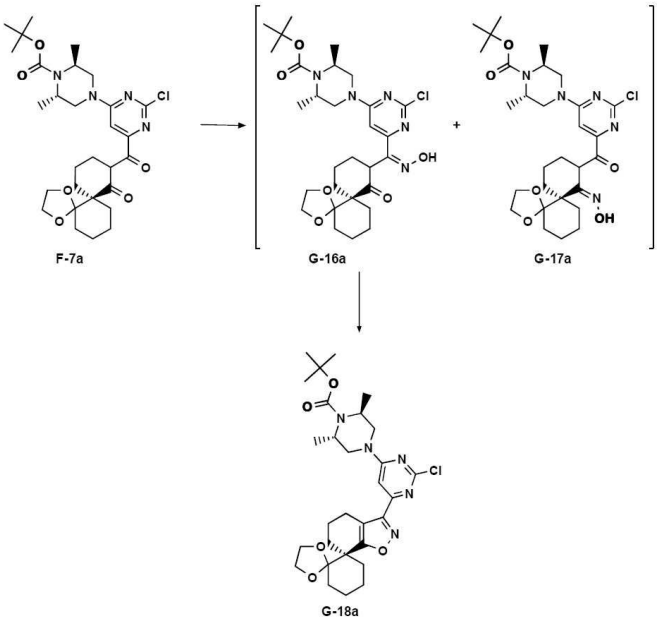
[1437] 다음 중간체 G-15(표 28)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 28

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-15a		1.64	439	A
G-15b		1.89	572	A
G-15c		0.99	574	C

[1438]

[1439] G-18a의 합성을 위한 실험 절차



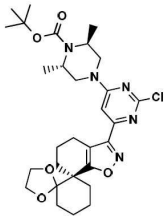
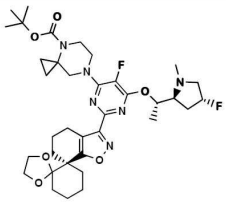
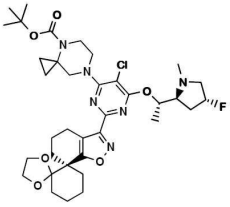
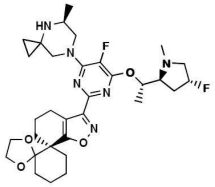
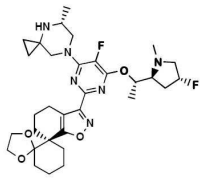
[1440]

[1441] F-7a(740 mg, 1.28 mmol, 1.00 equiv.)를 피리딘(5.0 mL)에 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(135 mg, 1.92 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가한 후, 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. rt로 냉각한 후, 반응 혼합물을 2 M HCl로 산성화하고 DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 1 M HCl로 세척하고, 용매를 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 G-16a를 제공하였다. G17a가 부산물로 관찰되었고 분리하지 않았다.

[1442] G-16a(425 mg, 0.65 mmol, 1.00 equiv.)를 아세트산(1.0 mL)에 용해시키고 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3로 켄칭하였다. 현탁액을 DCM으로 추출하고, 유기상을 분리하고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 G-18a를 얻었다.

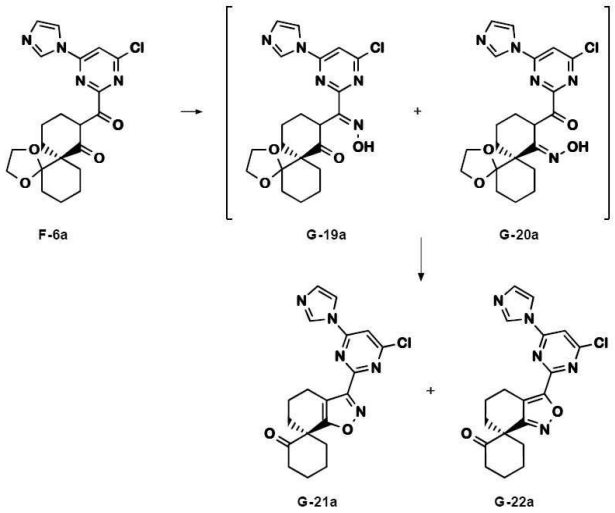
[1443] 다음 중간체 G-18(표 29)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 29

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-18a		1.89	574	A
G-18b		1.32	701	B
G-18c		1.34	717	B
G-18d		1.15	615	B
G-18e		1.13	615	B

[1444]

[1445] G-21a의 합성을 위한 실험 절차



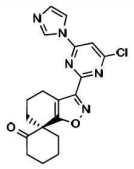
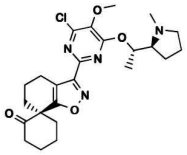
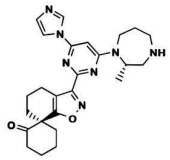
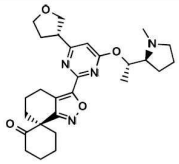
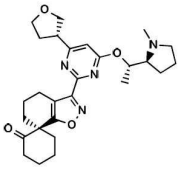
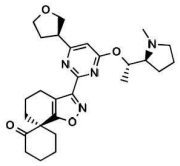
[1446]

[1447] F-6a(1.98 g, 4.60 mmol, 1 equiv.)를 디옥산(40 mL) 및 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 포름산(250 μL, 6.63 mmol, 1.44 mmol) 및 하이드록실아민 용액(물 중 50%, 310 μL, 5.05 mmol, 1.44 equiv.)을 첨가한 다음 밤새 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 G-19a 및 G-20a를 얻었다.

[1448] G-19a(350 mg, 0.78 mmol, 1.00 equiv.)를 HCl(디옥산 중 4 M, 2.5 mL)에 용해시키고 rt에서 5분 동안 교반하였다. 이어서 HCl(4 M, 2.5 mL)을 첨가하고 반응물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$로 염기화하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하여 생성물 G-21a를 얻었다.

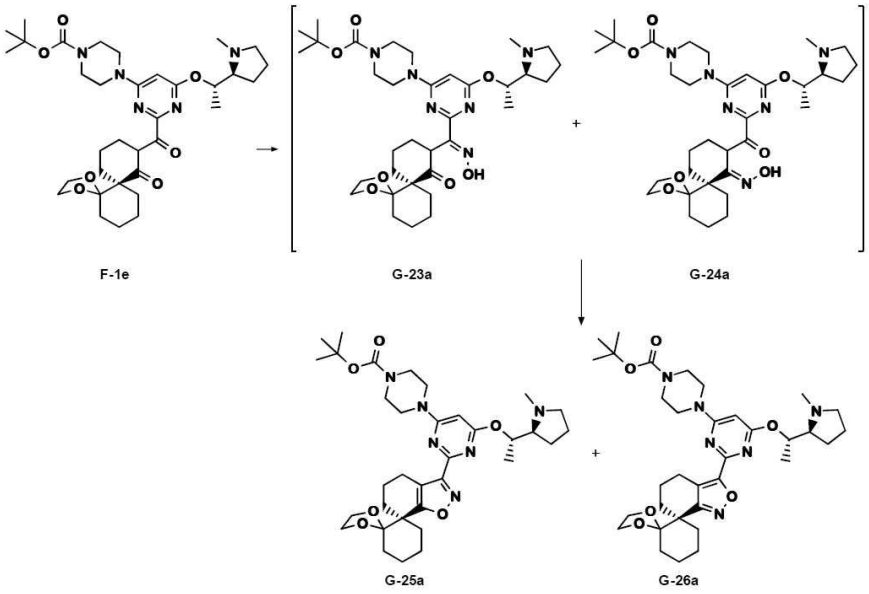
[1449] 다음 중간체 G-21 및 G-22(표 30)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 30

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-21a		0.63	384	C
G-21b		1.59	537	H
G-21c		1.19	462	A
G-22d		1.54	481	A
G-21d		0.79	481	C
G-21e		0.76	481	C

[1450]

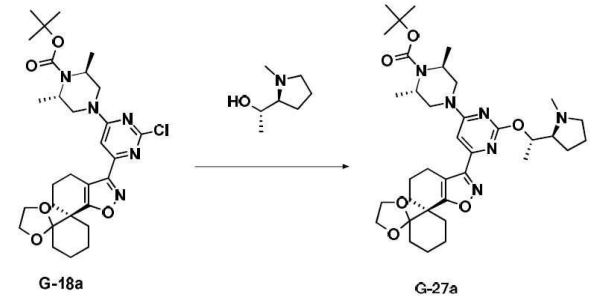
[1451] G-25a의 합성을 위한 실험 절차



[1452]

[1453] F-1e(350 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv.)를 피리딘(3 mL)에 용해시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(56.9 mg, 0.81 mmol, 1.5 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 3일 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 감압하에 농축하고 $NaHCO_3$/DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-25a를 얻었다. G-26a가 소량의 부산물로 관찰되었고 분리하지 않았다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 1.01분; [M+H]= 639).

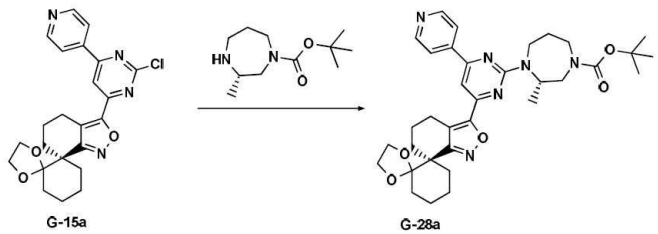
[1454] G-27a의 합성을 위한 실험 절차



[1455]

[1456] (1S)-1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]에탄-1-올(1.78 g, 10.5 mmol, 3.0 equiv.) 및 포타슘 *tert*-부톡사이드(1.17 g, 10.5 mmol, 3.0 equiv.)를 1,4-디옥산(500 mL)에 용해시키고 50℃에서 30분 동안 교반하였다. G-18a(2.0 g, 3.48 mmol, 1 equiv.)를 첨가하고 용액을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성된 잔류물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 G-27a를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.92분; [M+H]= 667).

[1457] G-28a의 합성을 위한 실험 절차

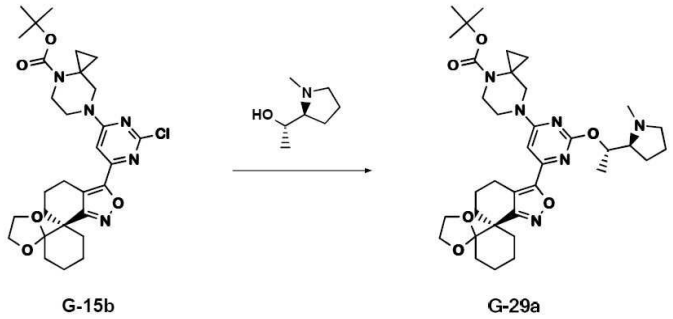


[1458]

[1459] G-15a(114 mg, 0.260 mmol, 1.0 equiv.)를 DMSO(1 mL)에 용해시키고 DIPEA(90.4 µL, 0.519 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하였다. 그런 다음 (S)-*tert*-부틸 3-메틸-1,4-디아제판-1-카복실레이트(121 mg, 0.545 mmol,

2.1 equiv.)를 반응 혼합물에 첨가하고 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 70℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-28a를 제공하였다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 1.06분; [M+H]= 617).

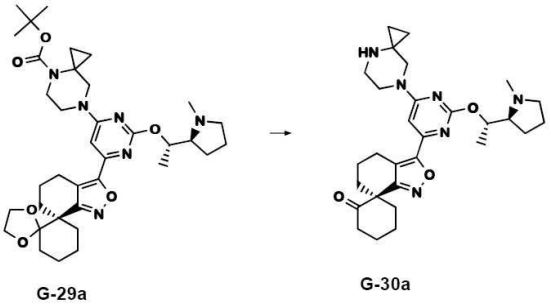
[1460] G-29a의 합성을 위한 실험 절차



[1461]

[1462] (1S)-1-[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]에탄-1-올(122 µL mg, 0.865 mmol, 3.0 equiv.) 및 포타슘 *tert.*-부톡사이드(97.0 mg, 0.865 mmol, 3.0 equiv.)를 THF(2 mL)에 용해시키고 50℃에서 30분 동안 교반하였다. G-15b(165 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.)를 첨가하고 용액을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-29a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 1.12분; [M+H]= 665).

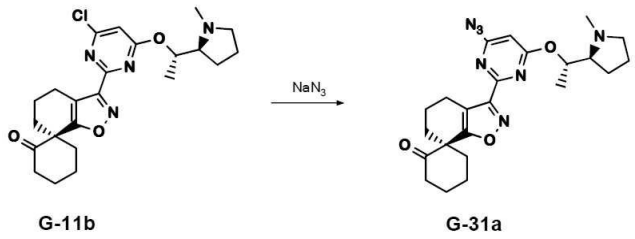
[1463] G-30a의 합성을 위한 실험 절차



[1464]

[1465] G-29a(183 mg, 275 µmol, 1.0 equiv.) 및 HCl(8 m, 172 µL, 1.38 mmol, 5.0 equiv.)을 MeOH(2.0 mL)에 용해시키고 완전히 전환될 때까지 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 EtOAc/$NaHCO_3$로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하여 G-30a를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.41분; [M+H]= 521).

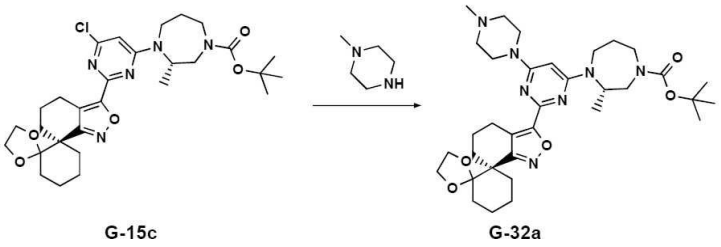
[1466] G-31a의 합성을 위한 실험 절차



[1467]

[1468] G-11b(3.00 g, 6.45 mmol,1.0 equiv.)를 DMF(7 mL)에 용해시키고 소듐 아지드(504 mg, 7.74 mmol, 1.2 equiv.)를 첨가한 후, 반응물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 전환이 완료된 후 반응물을 rt로 냉각하고 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하여 G31a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.88분; [M+H]= 452).

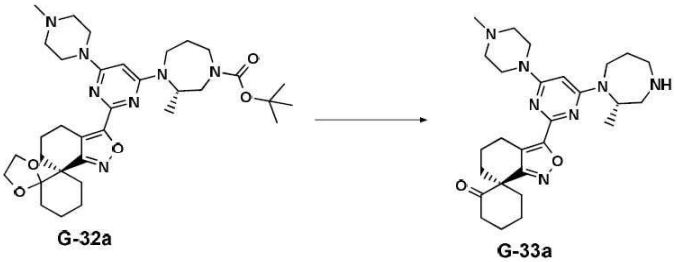
[1469] G-32a의 합성을 위한 실험 절차



[1470]

[1471] G-15c(80.0 mg, 0.139 mmol, 1.0 equiv.)를 DMSO(1 mL)에 용해시키고, DIPEA(47.4 μL, 0.279 mmol, 2.0 equiv.) 및 N-메틸피페라진(20.9 mg, 0.209 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 ACN에 용해시키고 염기성 RP 크로마토그래피(구배 용리: 물 중 40% 내지 98% ACN)로 정제하여 원하는 생성물 32a를 제공하였다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.953분; $[M+H]^+$ = 638).

[1472] G-33a의 합성을 위한 실험 절차

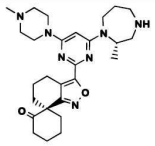
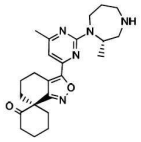
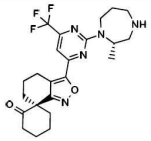
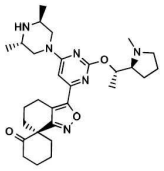


[1473]

[1474] G-32a(139 mg, 0.225 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(1 mL)에 용해시키고 HCl 용액(물 중 2 M, 0.79 mL, 1.58 mmol, 7.0 equiv.)을 첨가하였다. 생성된 용액을 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-33a를 얻었다.

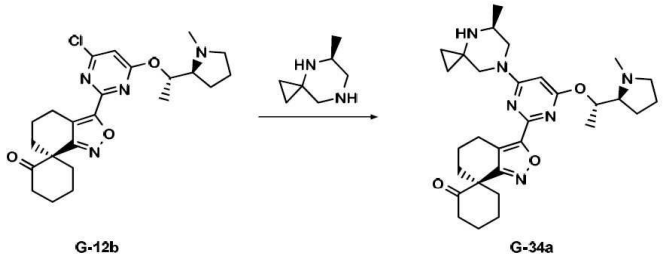
[1475] 다음 중간체 G-33(표 31)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 31

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-33a		1.46	494	A
G-33b		1.42	410	A
G-33c		0.88	464	C
G-33d		1.60	523	A

[1476]

[1477] G-34a의 합성을 위한 실험 절차



G-12b G-34a

[1478]

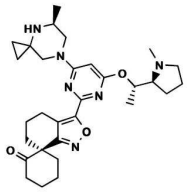
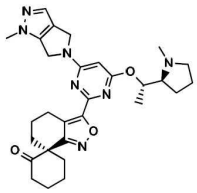
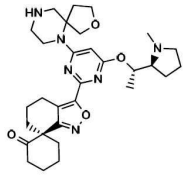
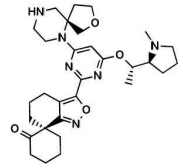
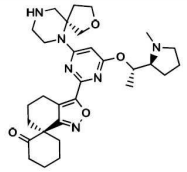
[1479] G-12b(100 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.), (S)-5-메틸-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄 2HCl(141 mg, 0.67 mmol, 3.0 equiv.) 및 DIPEA(230 μL, 0.67 mmol, 6.0 equiv.)를 DMSO(1 mL)에 용해시켰다. 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압하에서 제거하고 잔류물을 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-34a를 얻었다.

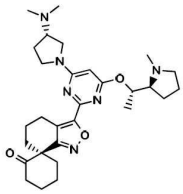
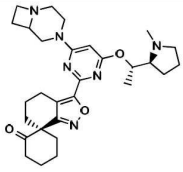
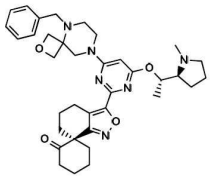
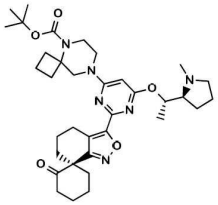
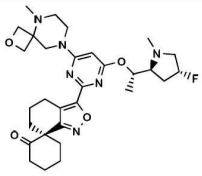
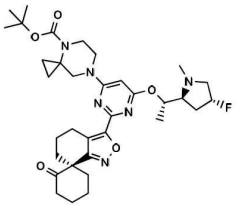
[1480] 다음 중간체 G-34(표 32)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

[1481] 부분입체이성질체 혼합물 G-34c를 키랄 HPLC(Chiralpack IE, 250X20 mm, 5 μ; 용매: 에탄올/헵탄 60:40 + 0.1% 디에틸 아민)를 통해 분리하여 G-34c1 (피크 1로 1차 용출) 및 G-34c2(나중에 피크 2로 용출)를 얻을 수 있다.

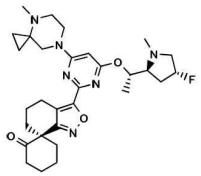
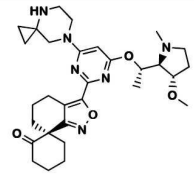
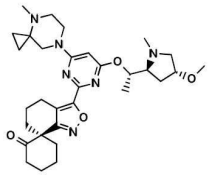
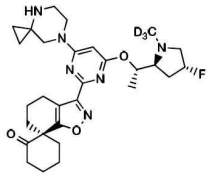
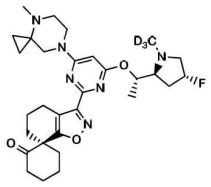
표 32

[1482]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-34a		1.51	535	A
G-34b		0.81	532	C
G-34c		1.33	551	A
G-34c1		2.12		R
G-34c2		2.82		R

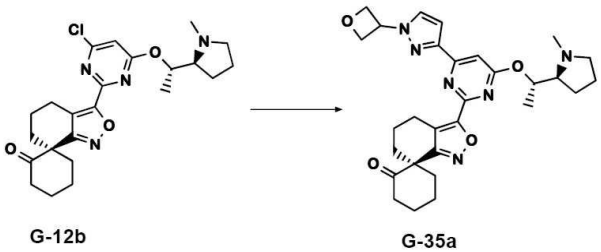
G-34d		1.53	523	A
G-34e		0.71	521	C
G-34f		0.99	627	C
G-34g		1.08	635	C
G-34h		1.01	569	B
G-34i		1.24	639	B

[1483]

G-34j		1.10	553	B
G-34k		1.02	551	B
G-34l		1.06	565	B
G-34m		0.99	542	B
G-34n		1.05	556	B

[1484]

[1485] G-35a의 합성을 위한 실험 절차



G-12b G-35a

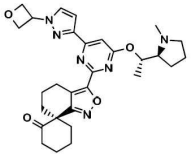
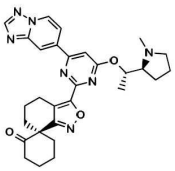
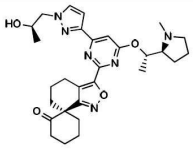
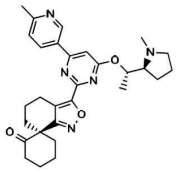
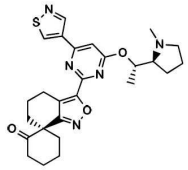
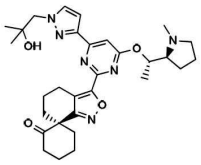
[1486]

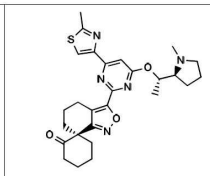
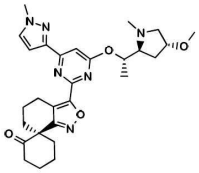
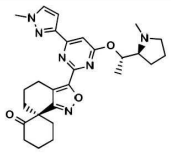
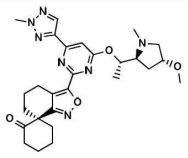
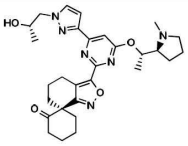
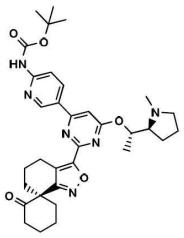
[1487] G-12b(140 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(2 mL)에 용해시켰다. [1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-3-일]보론산(B-9c)(66.3 mg, 0.38 mmol, 1.19 equiv.), XPHOS PD G3(29.9 mg, 0.03 mmol), 0.1 equiv.) 및 탄산세슘(400 μl, 0.80 mmol, 2.54 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤 분위기하에 80℃에서 10분 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고, ACN/물에 용해시칸 후, RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-35a를 얻었다.

[1488] 다음 중간체 G-35(표 33)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 33

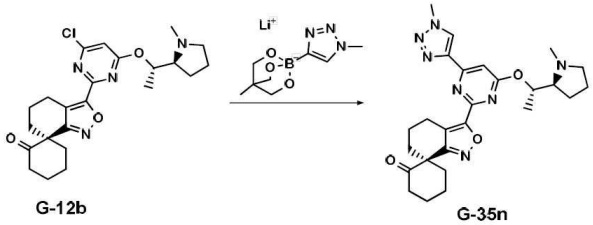
[1489]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-35a		0.81	533	C
G-35b		1.45	528	A
G-35c		0.74	535	C
G-35d		1.55	502	A
G-35e		0.86	494	C
G-35f		0.81	549	C

G-35g		1.70	508	A
G-35h		0.78	521	C
G-35i		1.51	491	A
G-35j		0.81	522	C
G-35k		0.76	535	C
G-35l		1.02	603	C

[1490]

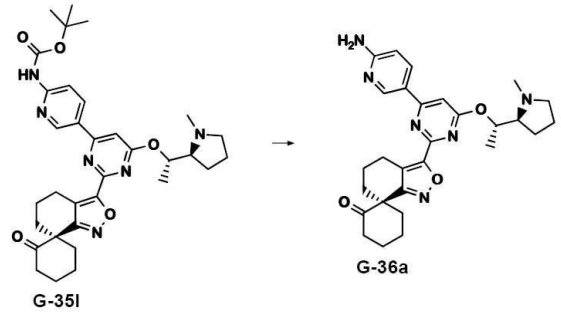
[1491] G-35n의 합성을 위한 실험 절차



[1492]

[1493] G-12b(118 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), 1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-보론산, 1,1,1-트리스(하이드록시메틸)에탄 리튬염과의 착물(69.0 mg, 0.32 mmol, 1.20 equiv.). Pd(dppf)Cl_2 DCM(45.6 mg, 0.05 mol, 0.20 equiv.)을 디옥산(1.5 mL)에 용해시키고, 물(165 μL)에 용해시킨 탄산세슘(190 mg, 0.58 mol. 2.2 equiv.)을 반응에 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 완전한 전환 후, 반응 혼합물을 여과하고 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-35n을 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.41분; [M+H]= 492).

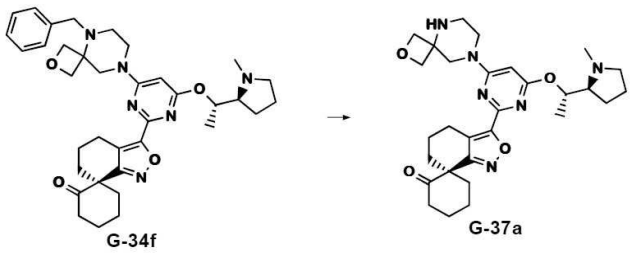
[1494] G-36a의 합성을 위한 실험 절차



[1495]

[1496] G-35l(61.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.)을 디옥산(1 mL)에 용해시키고, HCl(4 M, 101 µL, 0.4 mmol, 4.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비된 후, $NaHCO_3$를 첨가하여 반응을 켄칭하고 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 ACN에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-36a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.72분; [M+H]= 503).

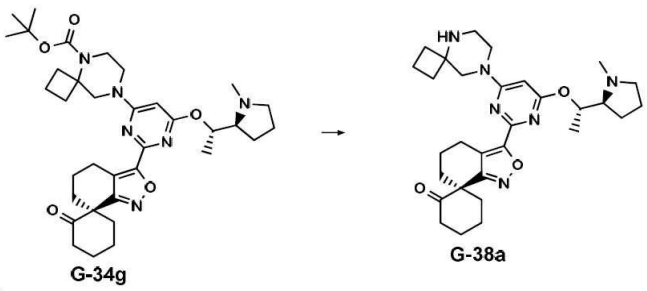
[1497] G-37a의 합성을 위한 실험 절차



[1498]

[1499] G-34f(157 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.)를 MeOH(2 mL)에 용해시키고 팔라듐(탄소 상 10%, 26.7 mg, 0.1 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 rt에서 5 bar 수소 분위기하에 17시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DMF에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 G-37a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.67 분; [M+H]= 537).

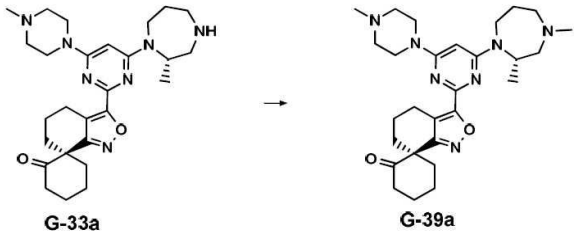
[1500] G-38a의 합성을 위한 실험 절차



[1501]

[1502] G-34g(185 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.)을 DCM(3 mL)에 용해시키고 TFA(110 µL, 1.48 mmol, 5.07 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 전환이 완료된 후, 반응물을 감압하에 농축하고, 염기화한 다음, DMSO에 용해시키고, RP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 G-38a를 얻었다(HPLC-방법 C, t_{ret} = 0.80 분; [M+H]= 535).

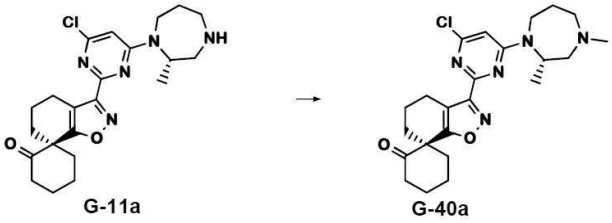
[1503] G-39a의 합성을 위한 실험 절차



[1504]

[1505] G-33a(52.0 mg, 0.105 mmol, 1.0 equiv.)를 아르곤하에 DCM(2 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 포름알데히드(9.47 μL, 0.126 mmol, 1.2 equiv.)를 첨가한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(94.0 mg, 0.443 mmol, 4 equiv.)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비된 후, 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 수성상을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-39a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.72분; $[M+H]^+$ = 508).

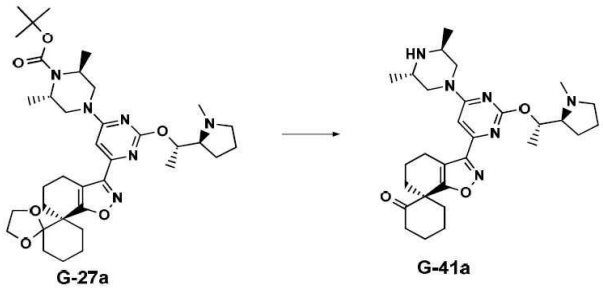
[1506] G-40a의 합성을 위한 실험 절차



[1507]

[1508] G-11a(500 mg, 1.07 mmol, 1.00 equiv.)를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 포름알데히드(403 μL, 5.36 mmol, 5 equiv.) 및 아세트산(27 μL, 0.54 mmol, 0.50 equiv.)을 첨가한 후 소듐 시아노보로하이드라이드(142 mg, 2.14 mmol, 2.00 equiv.)를 첨가하였다. 용액을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비된 후, 물 및 포화 $NaHCO_3$를 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 수성상을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 ACN에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-40a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.39분; $[M+H]^+$ = 444).

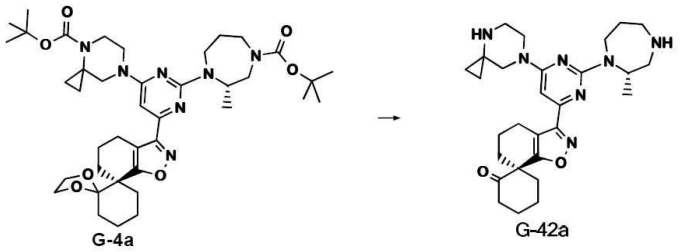
[1509] G-41a의 합성을 위한 실험 절차



[1510]

[1511] G-27a(1.00 g, 1.50 mmol, 1.00 equiv.)를 DCM(3.0 mL)에 용해시키고, TFA(500 μL, 6.48 mmol, 4.32 equiv.)를 첨가한 후 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 DCM 및 포화 수성 Na_2CO_3에 용해시켰다. 유기상을 분리하고, 남은 수성상을 DCM(2회)으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-41a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.34분; $[M+H]^+$ = 523).

[1512] G-42a의 합성을 위한 실험 절차

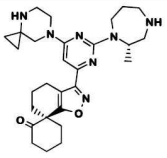
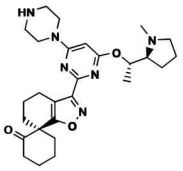
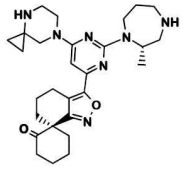


[1513]

[1514] G-4a(114 mg, 0.152 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(2 mL)에 용해시키고, 2 M HCl 수용액(0.38 mL, 0.76 mmol, 5.0 equiv.)을 첨가하였다. 생성된 용액을 출발 물질의 완전한 전환이 관찰될 때까지 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-42a를 얻었다.

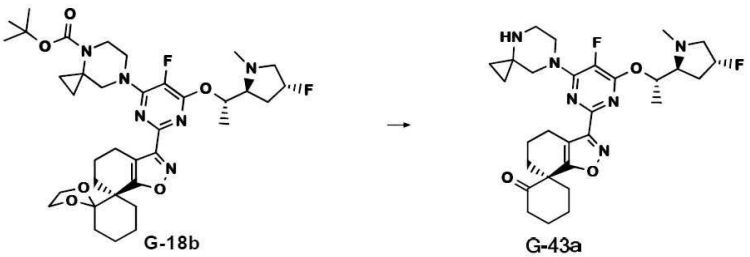
[1515] 다음 중간체 G-42(표 34)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 34

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-42a		1.29	506	A
G-42b		1.28	495	A
G-42c		1.39	506	A

[1516]

[1517] G-43a의 합성을 위한 실험 절차



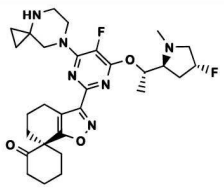
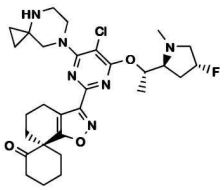
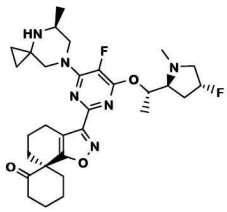
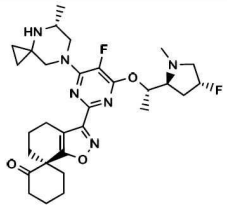
[1518]

[1519] G-18b(1.15 g, 1.64 mmol, 1.0 equiv.)를 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 15 mL, 60.0 mmol, 36.6 equiv.)로 처리하고 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정

제하여 G-43a를 얻었다.

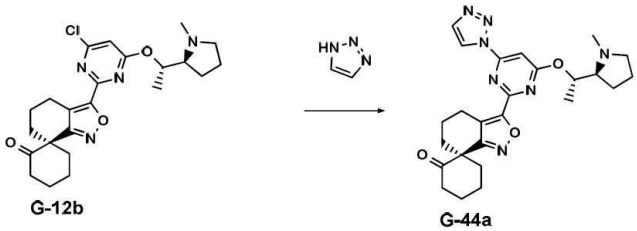
[1520] 다음 중간체 G-43(표 35)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 35

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-43a		1.01	557	B
G-43b		1.06	573	B
G-43c		1.04	571	B
G-43d		1.04	571	B

[1521]

[1522] G-44a의 합성을 위한 실험 절차

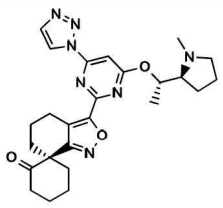
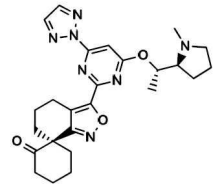
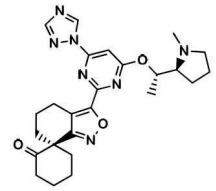
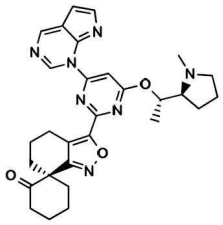
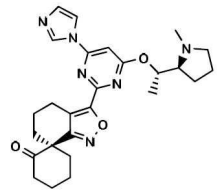


[1523]

[1524] G-12b(120 mg, 0.269 mmol, 1.0 equiv.), 1H-1,2,3-트리아졸(37.3 mg, 0.539 mmol, 2.0 equiv.) 및 탄산세슘(220 mg, 0.67 mmol, 2.5 equiv.)을 DMSO(1 mL)에 용해시키고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 DCM을 첨가하고 반응물을 물로 세척하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-44a를 얻었다.

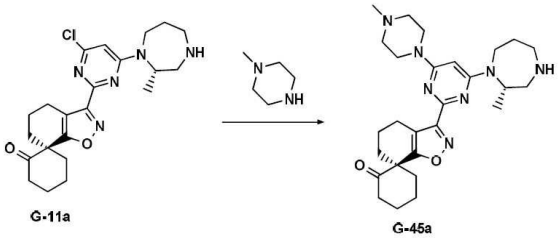
[1525] 다음 중간체 G-44(표 36)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 36

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-44a		1.50	478	A
G-44b		1.47	478	A
G-44c		1.47	478	A
G-44d		0.92	528	C
G-44e		1.40	477	A

[1526]

[1527] G-45a의 합성을 위한 실험 절차



[1528]

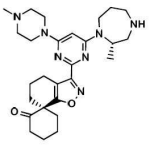
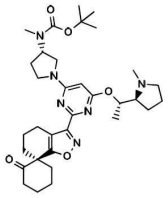
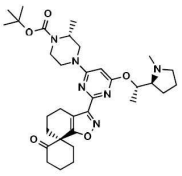
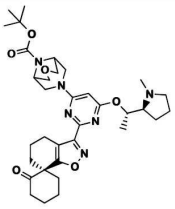
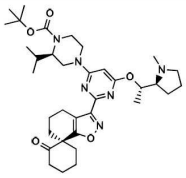
[1529] G-11a(217 mg, 0.505 mmol, 1.0 equiv.)를 DMSO(2 mL)에 용해시키고 DIPEA(172 μL, 1.01 mmol, 2.0 equiv.) 및 N-메틸피페라진(75.8 mg, 0.757 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 ACN에 용해시키고 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-45a를 얻었다.

[1530] 다음 중간체 G-45(표 37)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

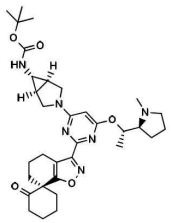
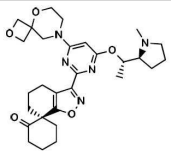
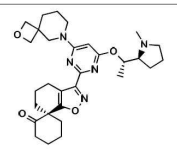
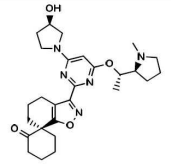
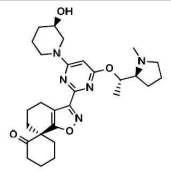
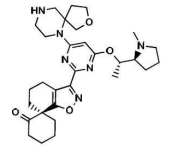
[1531] 부분입체이성질체 혼합물 G-45l을 키랄 HPLC(컬럼: Chiralpack IE, 250 X 20 mm, 5 μ; 용매: 에탄올/헵탄 1:1 + 0.1% 디에틸 아민)를 통해 분리하여 G-45I1(피크 1로서 1차 용출) 및 G-45I2(나중에 피크 2로 용출)를 얻었다.

표 37

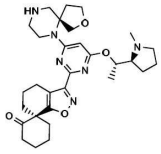
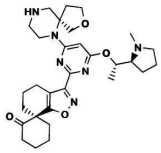
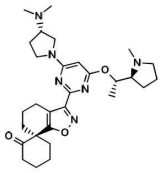
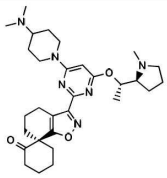
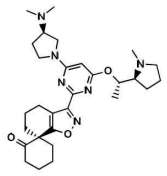
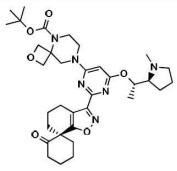
[1532]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45a		1.38	494	A
G-45b		0.76	609	A
G-45c		0.93	609	E
G-45d		0.88	637	E
G-45e		1.04	637	E

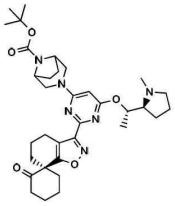
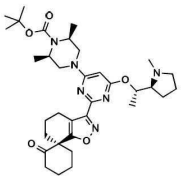
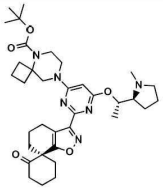
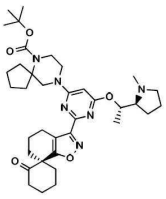
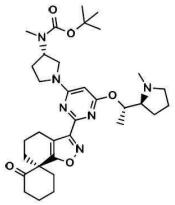
[1533]

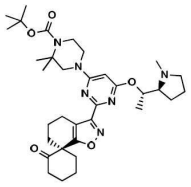
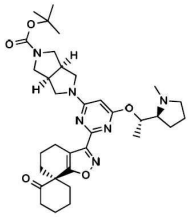
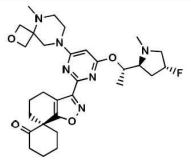
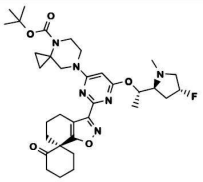
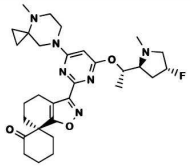
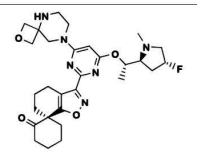
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45f		0.88	607	E
G-45h		1.38	538	A
G-45i		1.46	536	A
G-45j		0.64	496	C
G-45k		0.73	510	C
G-45l		1.28	551	A

[1534]

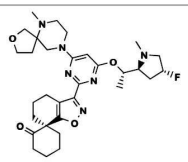
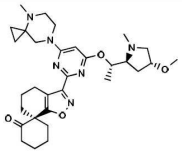
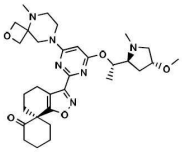
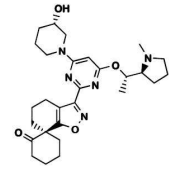
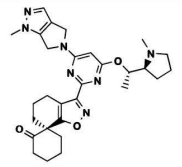
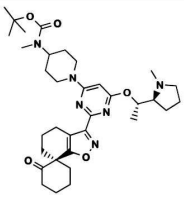
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45l1		2.84		R
G-45l2		3.25		R
G-45m		0.75	523	C
G-45n		0.74	537.4	C
G-45o		0.79	523	C
G-45p		0.91	637	C

[1535]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45q		1.77	621	A
G-45r		1.77	623	A
G-45s		1.06	635	C
G-45t		2.02	649	A
G-45u		1.76	609	A

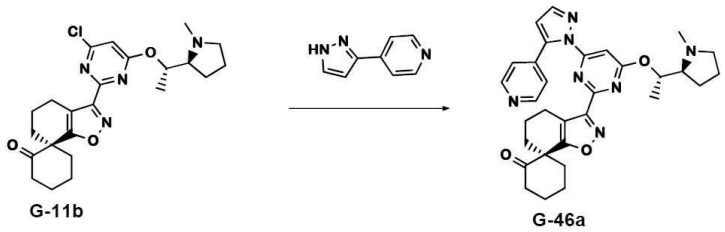
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45v		1.05	623	E
G-45w		1.15	621	B
G-45x		0.97	569	B
G-45y		1.21	639	B
G-45z		1.04	553	B
G-45aa		0.91	555	B

[1536]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-45ab		0.98	583	B
G-45ac		1.02	565	B
G-45ad		0.91	581	B
G-45ae		0.72	510	C
G-45af		0.75	532	C
G-45ag		0.98	623	C

[1537]

[1538] G-46a의 합성을 위한 실험 절차

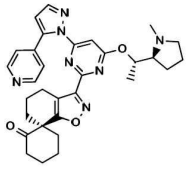
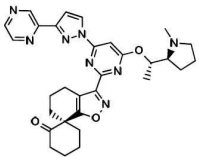
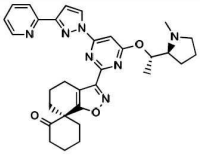
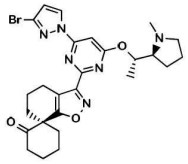
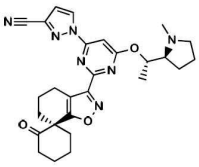
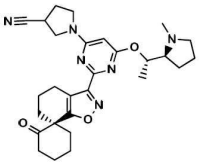


[1539]

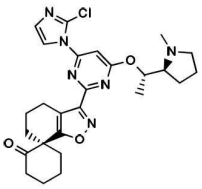
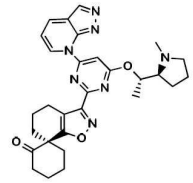
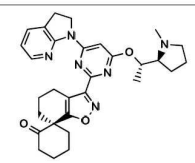
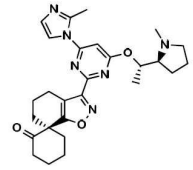
[1540] 4-(1H-피라졸-3-일)피리딘(73.4 mg, 0.51 mmol, 1.50 equiv.)을 DMF(1 mL)에 용해시키고 NaH(51.7 mg, 1.35 mmol 4.0 equiv.)를 첨가한 후 rt에서 20분 동안 교반하였다. G-11b(150 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.)을 첨가하고, 반응물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 EtOAc/물로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-46a를 얻었다.

[1541] 다음 중간체 G-46(표 38)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 38

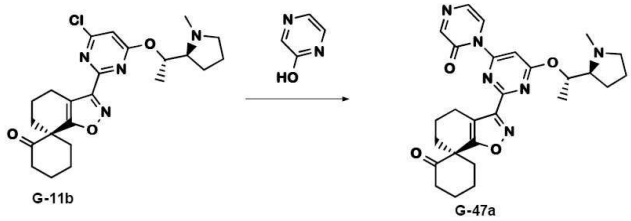
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-46a		1.60	554	A
G-46b		1.59	555	A
G-46c		1.66	554	A
G-46d		1.74	555	A
G-46e		1.62	502	A
G-46f		1.42	505	A

[1542]

G-46g		1.47	511	A
G-46h		1.59	608	A
G-46i		1.74	529	A
G-46j		0.72	491	C

[1543]

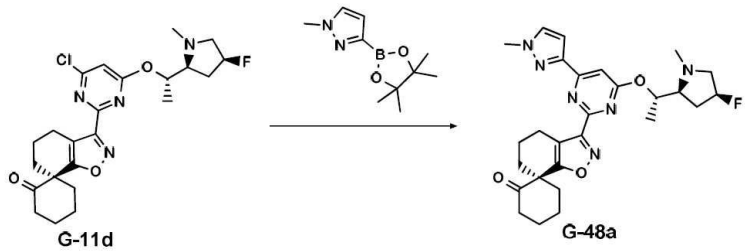
[1544] G-47a의 합성을 위한 실험 절차



[1545]

[1546] G-11b(150 mg, 271.7 μmol, 1.0 equiv.), 2-하이드록시피라진(31.3 mg, 326.1 μmol, 1.2 equiv.) 및 t-BuONa(THF 중 2 M, 190.20 μL, 0.38 mmol, 1.4 equiv.)를 THF(2 mL)에 용해시키고 65℃에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-47a를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.39 분; [M+H]= 505).

[1547] G-48a의 합성을 위한 실험 절차



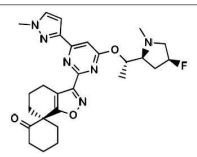
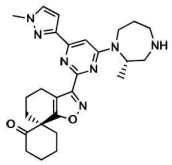
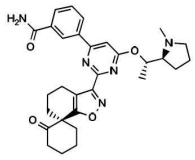
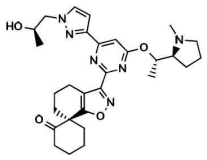
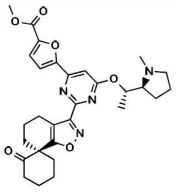
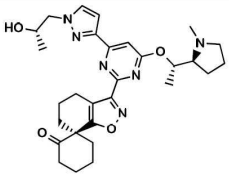
[1548]

[1549] G-11d(150 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(1.5 mL)에 용해시켰다. 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(82.7 mg, 0.39 mmol, 1.2 equiv.), XPHOS PD G3(26.0 mg, 0.03 mmol, 0.09 equiv.) 및 탄산세슘(0.4 ml, 0.80 mmol, 2.46 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고, ACN/물에 용

해시키고, RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-48a를 얻었다.

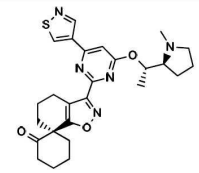
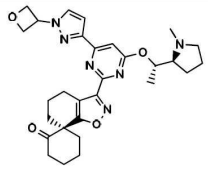
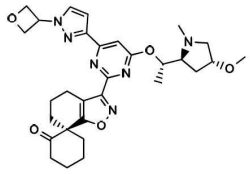
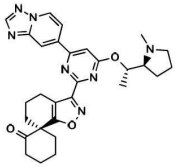
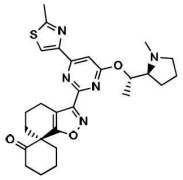
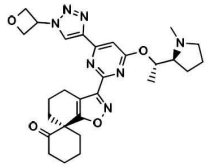
[1550] 다음 중간체 G-48(표 39)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 39

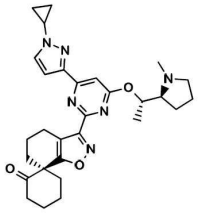
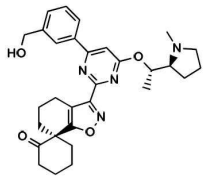
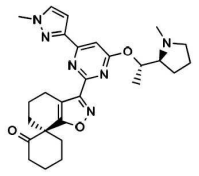
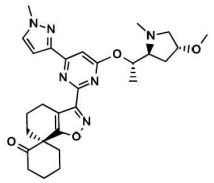
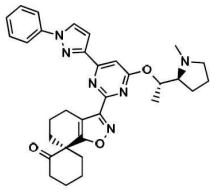
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48a		0.75	509	C
G-48b		1.21	476	A
G-48c		1.37	530	A
G-48d		0.73	535	C
G-48e		1.60	535	A
G-48f		0.70	535	C

[1551]

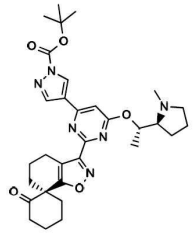
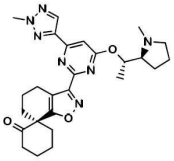
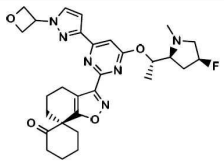
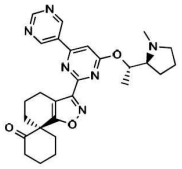
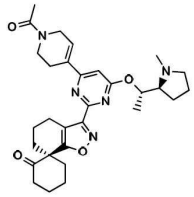
[1552]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48g		1.54	494	A
G-48h		0.77	533	C
G-48i		0.73	563	C
G-48j		0.74	528	C
G-48k		1.61	508	A
G-48l		0.79	534	C

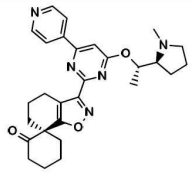
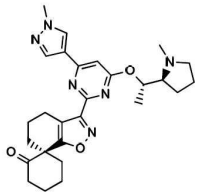
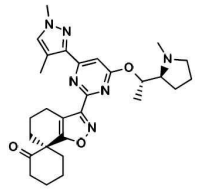
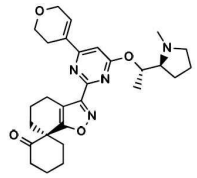
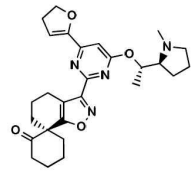
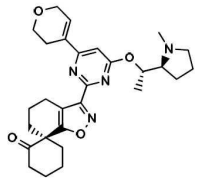
[1553]

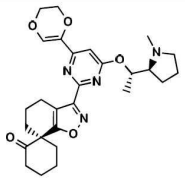
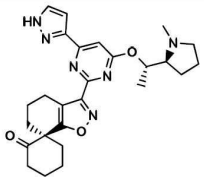
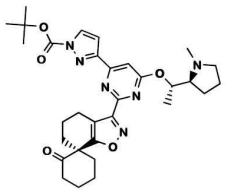
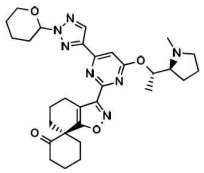
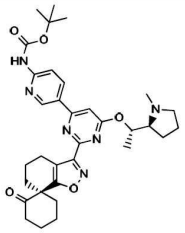
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48m		1.58	517	A
G-48n		1.47	517	A
G-48o		1.44	491	A
G-48p		0.74	521	C
G-48q		1.78	553	A

[1554]

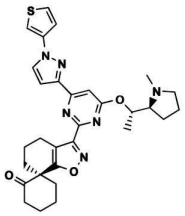
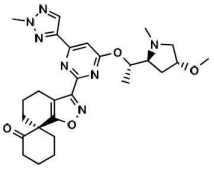
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48r		1.63	577	A
G-48s		1.50	492	A
G-48t		0.74	551	C
G-48u		1.36	489	A
G-48v		1.36	534	A

[1555]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48w		1.43	488	A
G-48x		1.39	491	A
G-48y		1.58	505	A
G-48z		1.51	493	A
G-48aa		0.91	479	C
G-48ab		1.51	493	A

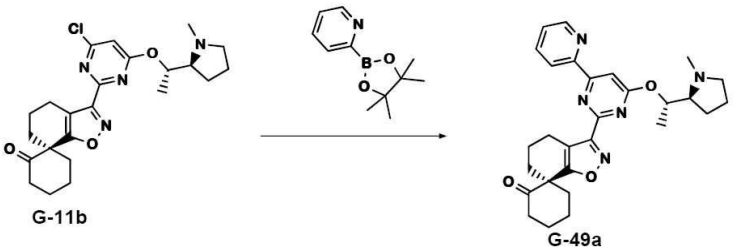
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48ac		0.85	495	C
G-48ad		1.37	477	A
G-48ae		1.70	577	A
G-48af		0.94	562	C
G-48ag		0.94	603	C

[1556]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-48ah		1.71	559	A
G-48ai		1.44	522	A

[1557]

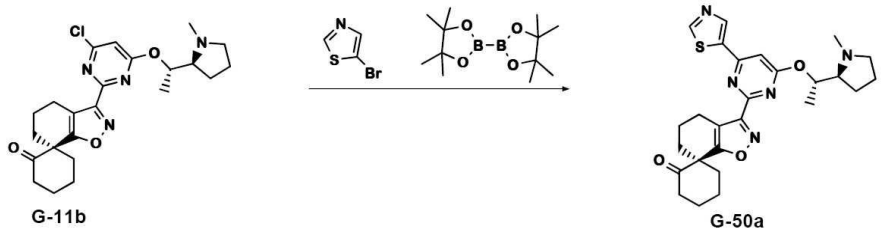
[1558] G-49a의 합성을 위한 실험 절차



[1559]

[1560] G-11b(50 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,4 디옥사보롤란-2-일)피리딘(41.39 mg, 0.19 mmol, 2.0 equiv.)), $Pd(dppf)Cl_2$(7 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.), 염화구리(I)(9.68 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) 및 탄산세슘(128 mg, 0.38 mmol, 4.0 equiv.)을 DMF(1 mL)에 용해시키고 아르곤 분위기하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM/물로 추출하고, 유기상을 감압하에 농축한 후, RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-49a를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.56분; [M+H]= 488).

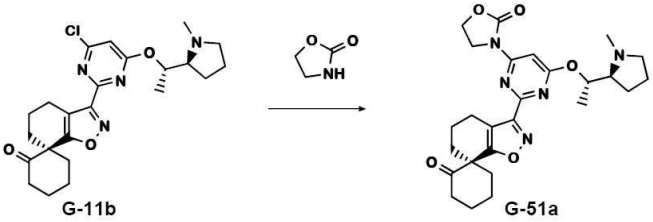
[1561] G-50a의 합성을 위한 실험 절차



[1562]

[1563] G-11b(148 mg 0.30 mmol, 1 equiv.), 5-브로모티아졸(50 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), 비스(피나콜레이토)디보론(163 mg, 0.63 mmol, 2.10 equiv.), APhos PD G3 메탄설포네이트(10.4 mg, 0.02 mmol, 0.06 equiv.), 아세트산칼륨(60.3 mg, 0.61 mmol, 2.06 equiv.) 및 인산삼칼륨(물 중 4 M, 161 μL, 0.64 mmol, 2.15 equiv.)을 디옥산(1 mL)에 용해시키고 질소하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 EtOAc/물로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-50a를 얻었다(HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.79분; [M+H]= 494).

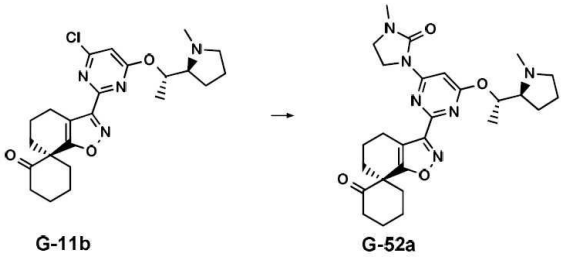
[1564] G-51a의 합성을 위한 실험 절차



[1565]

[1566] G-11b(150 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.)를 디옥산(18 mL)에 용해시키고, 2-옥사졸리돈(59.9 mg, 0.67 mmol, 2.0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$(24.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) 및 NaOtBu(THF 중 2.0 m, 185 μL, 0.37 mmol, 1.1 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. 완전한 전환이 관찰된 후, 반응물을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM/물로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G51a를 얻었다(HPLC-방법: C, t_{ret} = 0.78분; [M+H]= 496).

[1567] G-52a의 합성을 위한 실험 절차



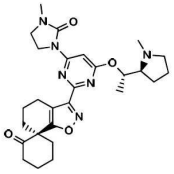
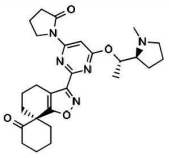
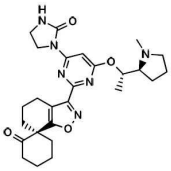
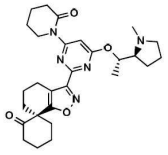
G-11b G-52a

[1568]

[1569] G-11b(120 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), 1-메틸이미다졸린-2-온(81.0 mg, 0.81 mmol, 3.0 equiv.), Xantphos PD G3(16.15 mg, 0.02 mmol, 0.06 equiv.) 및 탄산세슘(131 mg, 0.40 mmol, 1.5 equiv.)을 디옥산(960 μL)에 용해시키고 아르곤 분위기하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-52a를 얻었다.

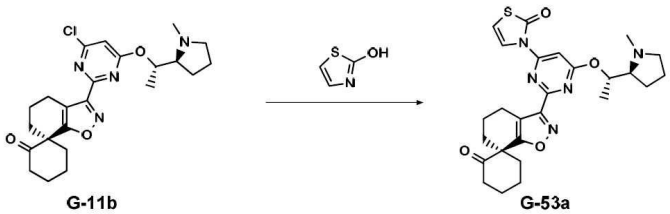
[1570] 다음 중간체 G-52(표 40)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 40

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-52a		0.75	509	C
G-52b		0.78	494	C
G-52c		0.67	495	C
G-52d		0.79	508	C

[1571]

[1572] G-53a의 합성을 위한 실험 절차



G-11b G-53a

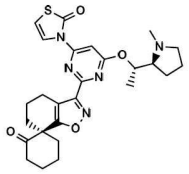
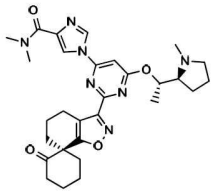
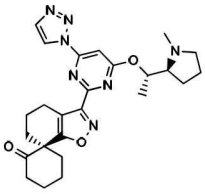
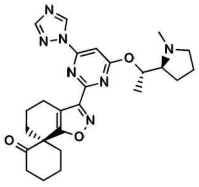
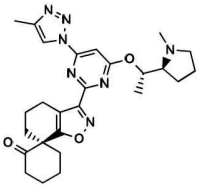
[1573]

[1574] G-11b(300 mg, 617 μmol, 1 equiv.), 2-하이드록시티아졸(125 mg, 1.23 mmol, 2.0 equiv.) 및 탄산세슘(402.

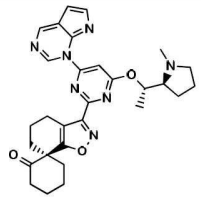
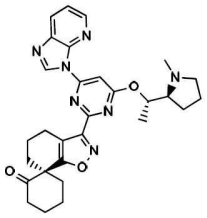
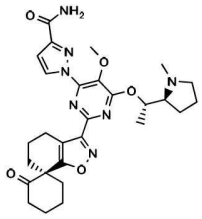
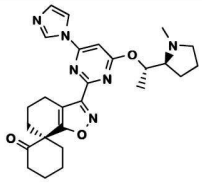
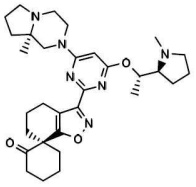
mg, 1.23 mmol, 2 equiv.)을 DMSO(3 mL)에 용해시켰다. 반응물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 DCM을 첨가하고 용액을 물로 세척하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-53a를 얻었다.

[1575] 다음 중간체 G-53(표 41)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

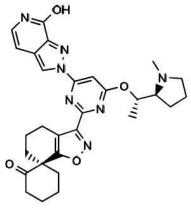
표 41

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-53a		1.58	510	A
G-53b		0.71	547	C
G-53c		1.43	478	A
G-53d		1.41	478	A
G-53e		0.83	493	C

[1576]

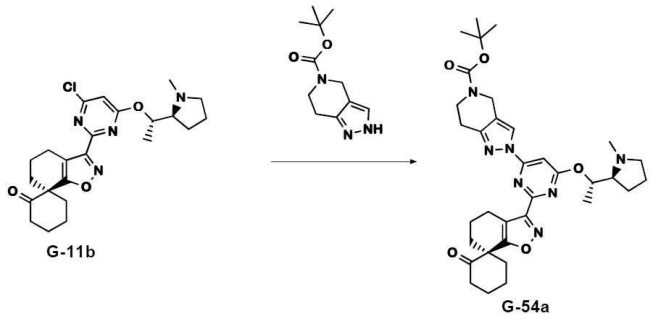
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-53f		1.59	528	A
G-53g		1.58	528	A
G-53h		1.34	550	A
G-53i		1.35	477	A
G-53j		1.79	549	A

[1577]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-53k		1.33	544	A

[1578]

[1579] G-54a의 합성을 위한 실험 절차

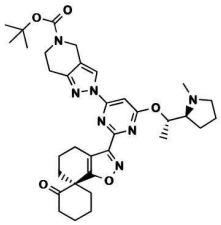
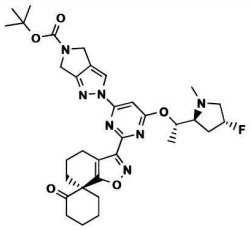


[1580]

[1581] G-11b(200 mg, 449 μmol, 1.0 equiv.), *tert*-부틸-6,7-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4*H*)-카복실레이트(148 mg, 629 μmol, 1.4 equiv.), 탄산세슘(293 mg, 0.899 mmol, 2.0 equiv.), CuI(17.1 mg, 90 μmol, 0.20 equiv.) 및 4,7-디메톡시-1,10-페난트롤린을 DMF(1 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 몇 방울의 암모니아수로 처리하고 생성물을 RP 크로마토그래피로 분리하여 G-54a를 얻었다.

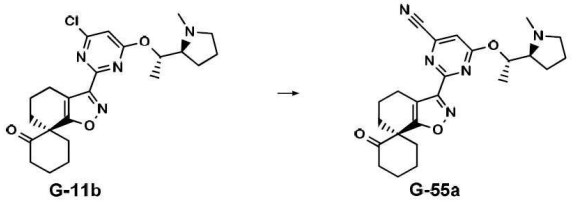
[1582] 다음 중간체 G-54(표 42)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 42

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-54a		1.01	632	D
G-54b		0.98	636	D

[1583]

[1584] G-55a의 합성을 위한 실험 절차

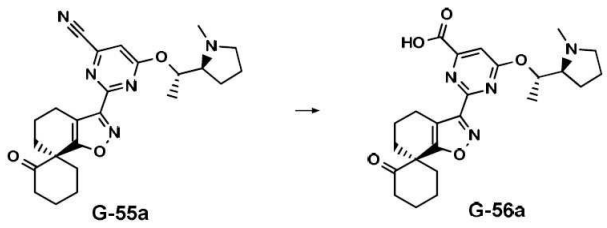


[1585]

[1586] 아르곤하에 0℃에서 ACN(14.0 mL) 중 G-11b(700 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv.)의 교반 용액에 테트라에틸암모늄 시아나이드(368.1 mg, 2.36 mmol, 1.50 equiv.)를 첨가한 후, 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(52.9 mg, 0.47 mmol, 0.3 equiv.)을 첨가하였다. TLC가 완전한 전환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 G-55a를 얻었다(HPLC 방법: A;

t_{ret} = 1.48분; $[M+H]^+$ = 436).

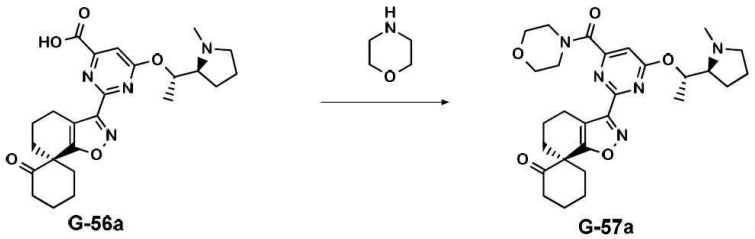
[1587] G-56a의 합성을 위한 실험 절차



[1588]

[1589] THF(2.0 mL) 및 물(2.0 mL) 중의 G-55a(300 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv.)의 교반 용액에 NaOH(83 mg, 2.1 mmol, 3.0 equiv.)를 rt에서 첨가한 후, TLC가 완전한 전환을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 50℃에서 90분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 NP 크로마토그래피로 정제하여 G-56a를 얻었다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 0.97분; $[M+H]^+$ = 455).

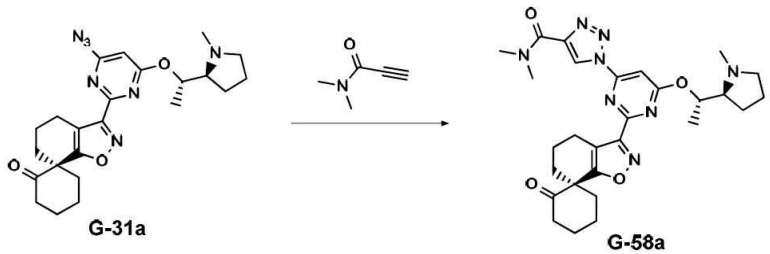
[1590] G-57a의 합성을 위한 실험 절차



[1591]

[1592] 디옥산(2.0 mL) 중의 G-56a(100 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) 및 HATU(126 mg, 0.33 mmol, 1.50 equiv.)의 교반 혼합물에 DIPEA(112 μL, 0.66 mmol, 3.0 equiv.)를 rt에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 모르폴린(21.1 μL, 0.242 mmol, 1.10 equiv.)을 첨가하고, 혼합물을 전환이 완료될 때까지 rt에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 G-57a를 얻었다(HPLC 방법: D; t_{ret} = 0.67분; $[M+H]^+$ = 524).

[1593] G-58a의 합성을 위한 실험 절차



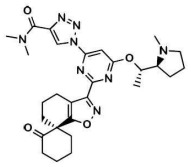
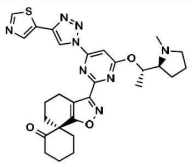
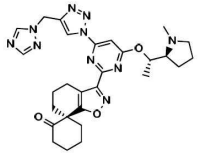
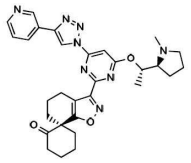
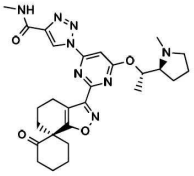
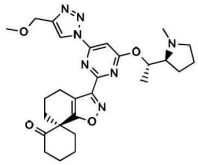
[1594]

[1595] G-31a(150 mg, 0.28 mol, 1.0 equiv.)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, N,N-디메틸프로프-2-인아미드(30,2 mg, 0.31 mmol, 1.1 equiv.), 요오드화구리(I)(10.8 mg, 0.06 mol, 0.2 equiv.) 및 DIPEA(98.9 μL, 0.56 mmol, 2 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 rt에서 20분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 DCM/$NaHCO_3$로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-58a를 얻었다.

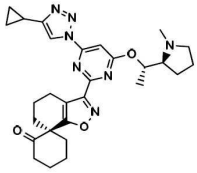
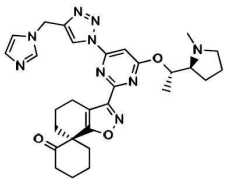
[1596] 다음 중간체 G-58(표 43)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 43

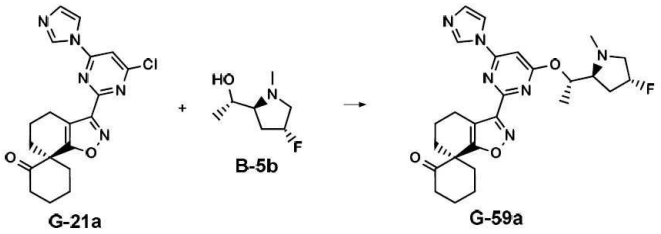
[1597]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-58a		1.42	549	A
G-58b		1.53	561	A
G-58c		1.32	559	A
G-58d		1.51	555	A
G-58e		1.37	535	A
G-58f		1.46	522	A

[1598]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-58g		1.60	518	A
G-58h		1.35	558	A

[1599] G-59a의 합성을 위한 실험 절차

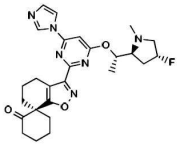
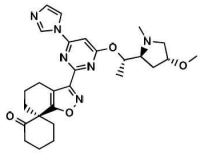


[1600]

[1601] G-21a(144 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.), B-5b(80.0 mg, 0.49 mmol, 1.37 equiv.)를 디옥산(1.4 mL)에 용해시키고 아르곤으로 탈기시켰다. [BrettPhos Pd(크로틸)]OTf(24 mg, 0.03 mmol, 0.08 equiv.)를 첨가하고 NaOtBu(222 μL, 0.44 mmol, 1.25 equiv.)를 rt에서 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 용액을 여과하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-59a를 얻었다.

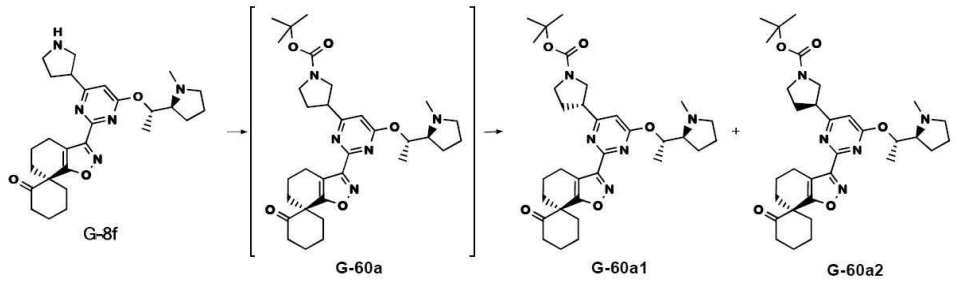
[1602] 다음 중간체 G-59(표 44)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 44

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-59a		0.70	495	C
G-59b		0.67	507	C

[1603]

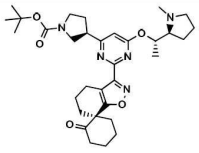
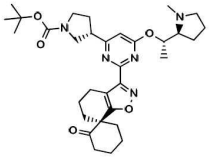
[1604] G-60a의 합성을 위한 실험 절차



[1605]

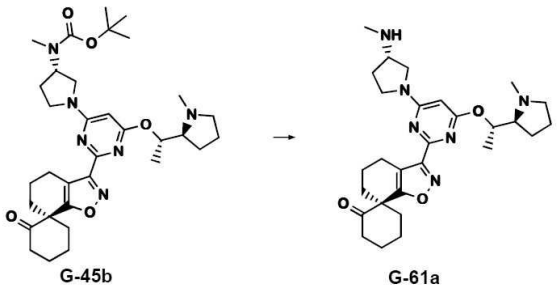
[1606] G-8f(2.4 g, 0.01 mol, 1 equiv.)를 THF(100 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(2.09 mL, 0.02 mol, 3.0 equiv.) 및 디메틸 아미노피리딘(122 mg, 1,0 mmol, 0.2 equiv.)을 첨가한 후, 반응물을 rt에서 5분 동안 교반하고, 반응물을 0℃로 냉각한 다음 Boc-무수물(2.18 g, 0.01 mol, 2.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 물을 첨가하고 반응물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-60a를 부분입체이성질체의 혼합물로 얻었다. 부분입체이성질체 혼합물 G-60a를 SFC를 통해 분리하여(컬럼: (R,R)Whelk-01(250X30, 5 μ); 55% CO_2, 45% 공용매 = 이소프로판올 중 0.5% i-프로필아민, 유량: 100 g/분, 온도: 30℃) G-60a1 및 G-60a2를 수득하였다(표 45).

표 45

#	구조	[M+H]+	tret [분]	HPLC 방법
G-60a1		580	2.20	J
			5.78	SFC-2
G-60a2		580	2.20	J
			7.10	SFC-2

[1607]

[1608] G-61a의 합성을 위한 실험 절차

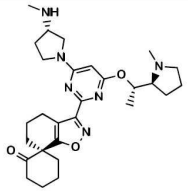
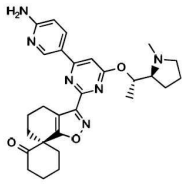
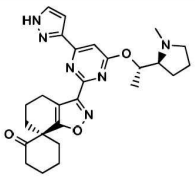
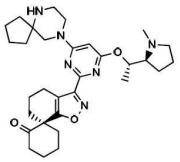
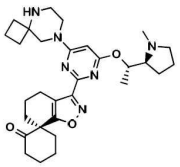
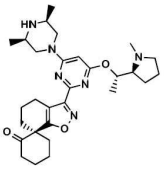


[1609]

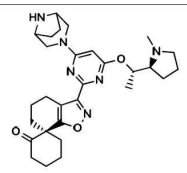
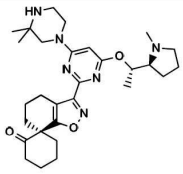
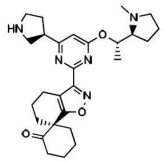
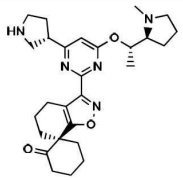
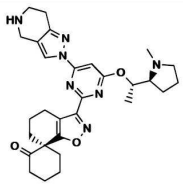
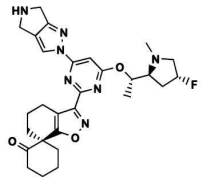
[1610] G-45b(204 mg, 0.335 mmol, 1.0 equiv.)를 MeOH(1 mL)에 용해시키고, 4 M HCl(0.42 mL, 1.67 mmol, 5.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, $NaHCO_3$를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-61a를 얻었다.

[1611] 다음 중간체 G-61(표 46)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

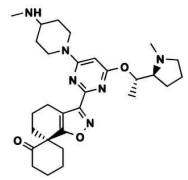
표 46

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-61a		1.34	509.0	A
G-61b		0.72	503	C
G-61c		1.40	477	A
G-61d		1.46	549	A
G-61e		1.41	535	A
G-61f		1.39	523	A

[1612]

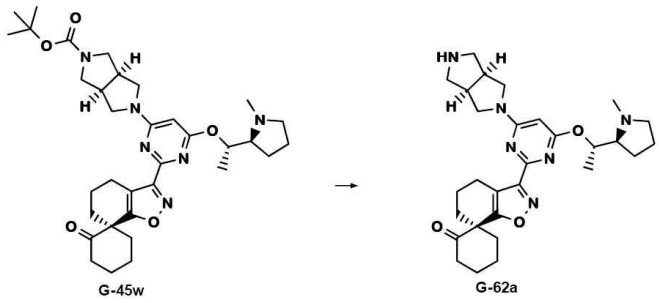
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-61g		0.32	521	F
G-61h		0.70	523	E
G-61i		0.61	480	C
G-61j		0.67	480	C
G-61k		0.32	532	D
G-61l		1.32	536	A

[1613]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-61m		0.65	523	C

[1614]

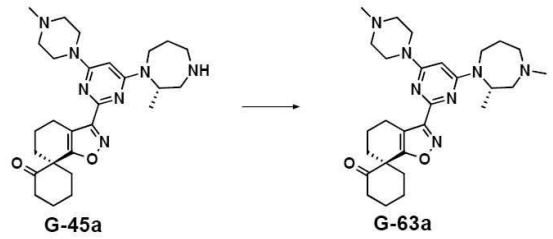
[1615] G-62a의 합성을 위한 실험 절차



[1616]

[1617] G-45w(135 mg, 217 μmol, 1.0 equiv.)를 DCM(1.0 mL) 및 트리플루오르아세트산(0.50 mL, 6.49 mmol, 30 equiv.)에 용해시켰다. 반응물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 수성 Na_2CO_3으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-62a를 얻었다(HPLC 방법: B; t_{ret} = 0.93분; $[M+H]^+$ = 521).

[1618] G-63a의 합성을 위한 실험 절차

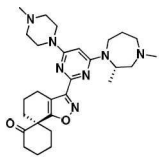
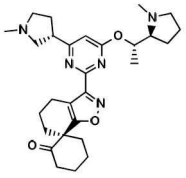
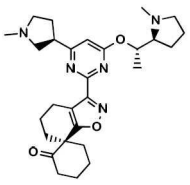
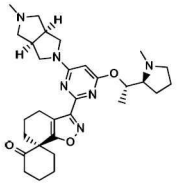
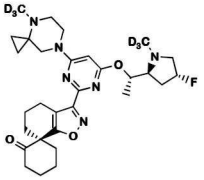


[1619]

[1620] G-45a(124 mg, 0.251 mmol, 1.0 equiv.)를 아르곤하에 DCM(1 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 포름알데히드(22.5 μL, 0.301 mmol, 1.2 equiv.)를 첨가한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(224 mg, 1.01 mmol, 4.0 equiv.)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비된 후, 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-63a를 얻었다.

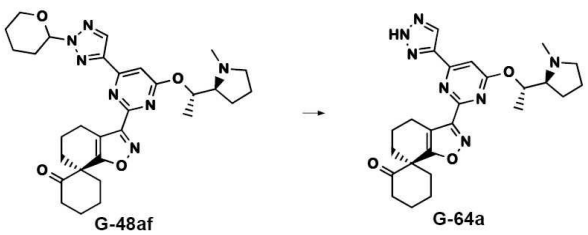
[1621] 다음 중간체 G-63(표 47)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드로 대체하여 중수소화된 중간체 G-63을 유사하게 얻는다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 47

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-63a		0.70	508	C
G-63b		1.40	494.0	A
G-63c		1.49	494	A
G-63d		1.03	535	B
G-63e		1.04	558	B

[1622]

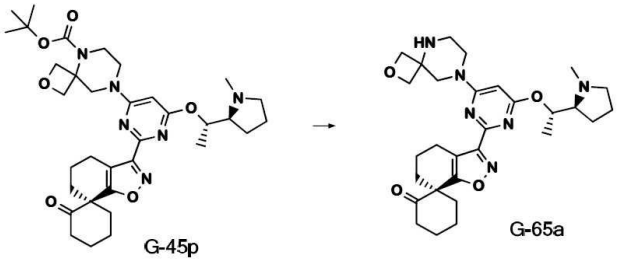
[1623] G-64a의 합성을 위한 실험 절차



[1624]

[1625] G-48af(272 mg, 0.48 mmol, 1 equiv.)를 MeOH(2 mL)에 용해시키고 HCl(디옥산 중 4 M, 363 µL 1.45 mmol, 3.0 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 rt에서 1.5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 여과하고 $NaHCO_3$/DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 생성물 G-64a를 얻었다(HPLC 방법: A; t_{ret} = 1.10분; $[M+H]^+$ = 478).

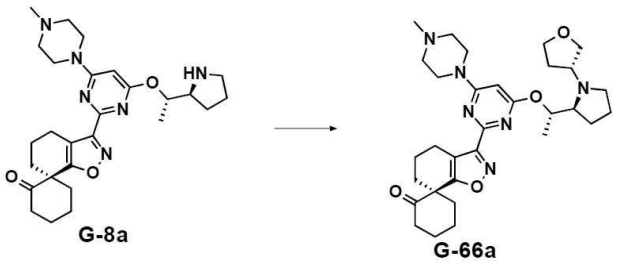
[1626] G-65a의 합성을 위한 실험 절차



[1627]

[1628] G-45p(150 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.)를 ACN(2 mL)에 용해시켰다. 반응물을 마이크로파에서 150℃에서 4시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-65a를 얻었다. (HPLC 방법: C, t_{ret} = 0.659; $[M+H]^+$ = 537).

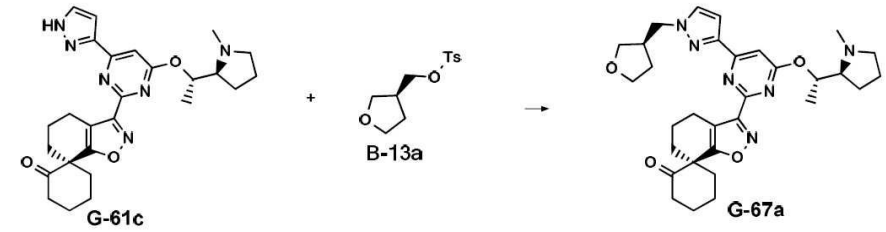
[1629] G-66a의 합성을 위한 실험 절차



[1630]

[1631] G-8a(87.0 mg, 0.176 mmol, 1.0 equiv.)를 ACN(1 mL)에 용해시키고 DIPEA(121.0 µL, 0.704 mmol, 4.0 equiv.) 및 [(3S)-테트라하이드로푸란-3-일] 4-메틸벤젠설포네이트(139 mg, 0.528 mmol, 3.0 equiv.)를 첨가하였다. 완전한 전환이 관찰될 때까지 반응 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 합해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMF에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-66a를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.48분; $[M+H]^+$ = 565).

[1632] G-67a의 합성을 위한 실험 절차

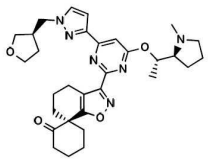
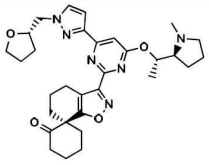
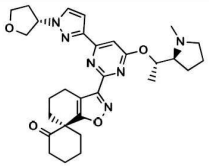
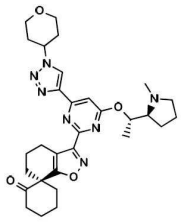
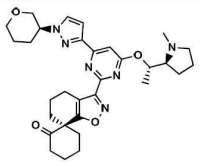
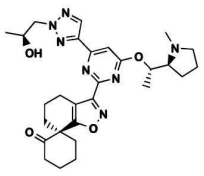


[1633]

[1634] G-61c(60.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.)를 ACN(0.5 mL)에 용해시키고 탄산세슘(82.0 mg, 0.25 mmol, 2.0 equiv.)을 첨가한 다음, 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. B-13a(65.9 mg, 0.25 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 DCM/물로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-67a를 얻었다.

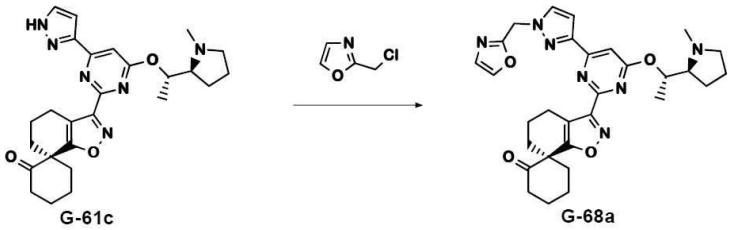
[1635] 다음 중간체 G-67(표 48)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 48

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-67a		1.49	561	A
G-67b		1.54	561	A
G-67c		1.49	547	A
G-67d		1.42	562	A
G-67e		1.54	561	A
G-67f		1.40	536	A

[1636]

[1637] G-68a의 합성을 위한 실험 절차

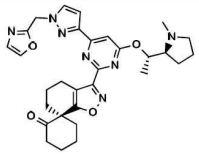
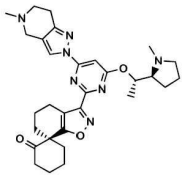
[1638] 

[1639] G-61c(60 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.), 2-(클로로메틸)옥사졸(23.4 mg, 0.19 mmol, 1.5 equiv.) 및 K_2CO_3(34.8 mg, 0.25 mmol, 2.0 equiv.)을 DMF(0.5 mL)에 용해시키고 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 DCM/물로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-68a를 얻었다.

[1640] 다음 중간체 G-68(표 49)이 적합한 알킬 할라이드를 사용하여 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필

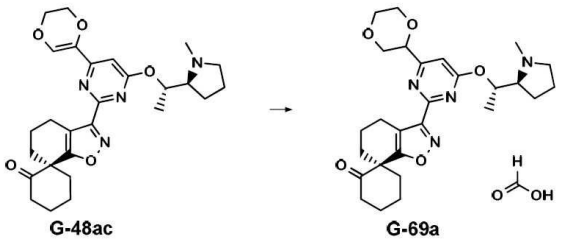
요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 49

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-68a		1.42	558	A
G-68b		0.85	546	D

[1641]

[1642] G-69a의 합성을 위한 실험 절차

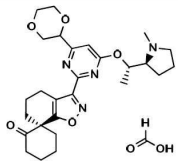
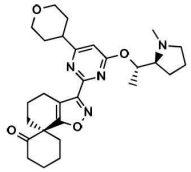
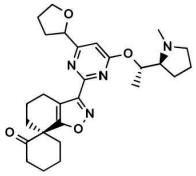


[1643]

[1644] G-48ac(152 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.)를 DCM(6 mL)에 용해시키고 팔라듐(차콜 상 10%, 60 mg)을 첨가하였다. 반응물을 7 bar $H_{2하에}$ rt에서 4시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 G-69a를 얻었다.

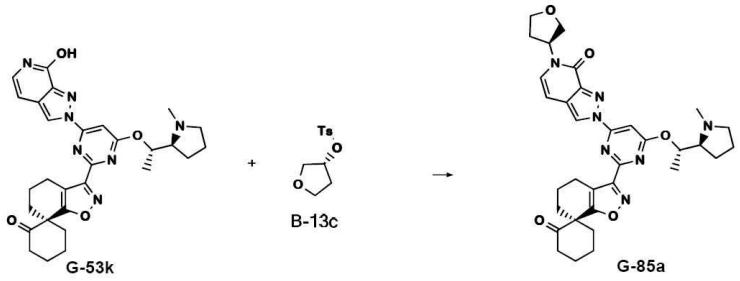
[1645] 다음 중간체 G-69(표 50)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 50

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-69a		0.80	497	C
G-69b		0.83	495	C
G-69c		0.84	481	C

[1646]

[1647] G-85a의 합성을 위한 실험 절차



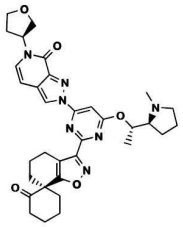
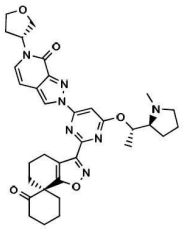
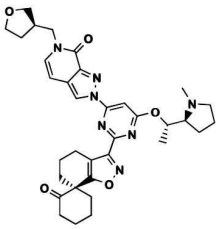
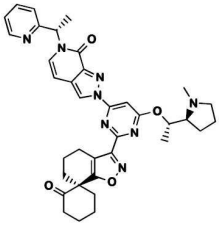
[1648]

[1649] G-53k(600 mg, 1.10 mmol, 1.0 equiv.)를 DMSO(4.0 mL)에 용해시키고, 탄산세슘(539 mg, 1.66 mmol, 1.5 equiv.) 및 B-13c(269 mg, 1.10 mmol, 1.0 equiv.)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 원하는 생성물을 RP 크로마토그래피로 분리하여 G-85a를 얻었다.

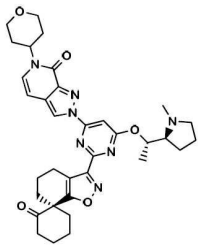
[1650] 다음 중간체 G-85(표 51)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 51

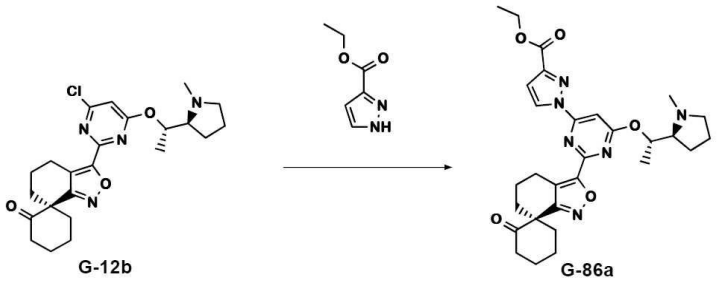
[1651]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-85a		1.48	614	A
G-85b		1.44	614	A
G-85c		1.43	628	A
G-85d		1.53	649	A

[1652]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-85e		1.46	628	A

[1653] G-86a의 합성을 위한 실험 절차

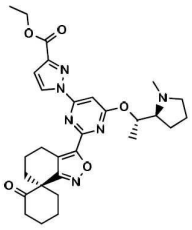
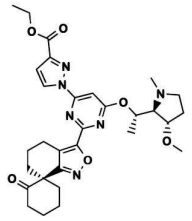
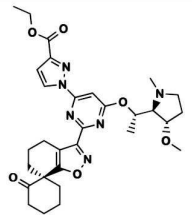
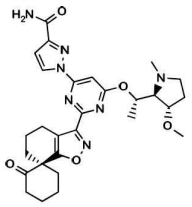
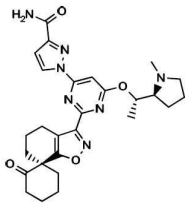


[1654]

[1655] G-12b(2.00 g, 4.23 mmol, 1 equiv.), 에틸 1H-피라졸-5-카복실레이트(936 mg, 6.34 mmol, 1.5 equiv.) 및 탄산세슘(4.59 g, 8.46 mmol, 2 equiv.)을 THF(20 mL)에 용해시켰다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 DCM을 첨가하고 용액을 물로 세척하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-86a를 얻었다.

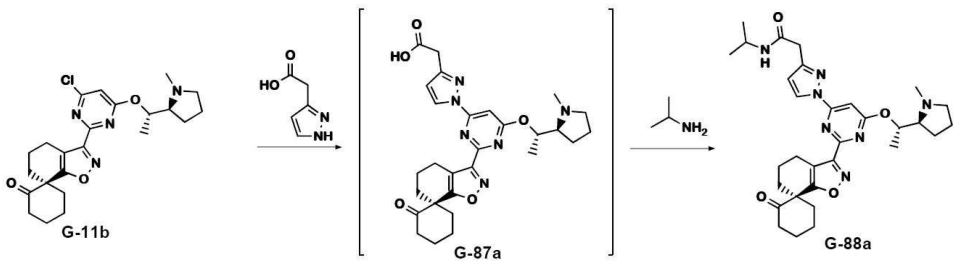
[1656] 다음 중간체 G-86(표 52)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 52

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-86a		0.96	549	C
G-86b		0.92	579	C
G-86c		0.88	579	C
G-86d		0.69	550	C
G-86e		1.34	520	A

[1657]

[1658] G-88a의 합성을 위한 실험 절차



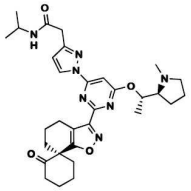
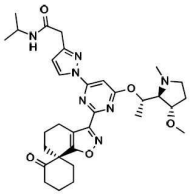
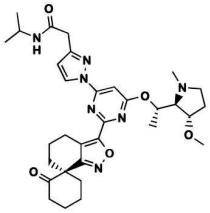
[1659]

[1660] G-11b(4.00 g, 8.99 mmol, 1 equiv.), 2-(1H-피라졸-3-일)아세트산 하이드로클로라이드(1.73 g, 10.34 mmol, 1.15 equiv.) 및 탄산세슘(8.79 g, 26.97 mmol, 3 equiv.)을 DMSO(20 mL)에 용해시켰다. 반응물을 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 원하는 중간체로 완전히 전환된 후, 반응 혼합물을 RT로 냉각하고, 이소프로필아민(1.55 mL, 17.98 mmol, 2.0 equiv.), 1-메틸이미다졸(1.43 mL, 17.98 mmol, 2.0 equiv.) 및 클로로-

N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.15 g, 17.98 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가한 다음 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 DCM을 첨가하고 용액을 물과 염수로 세척하였다. 유기상을 감압하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 G-88a를 얻었다.

[1661] 다음 중간체 G-88(표 53)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

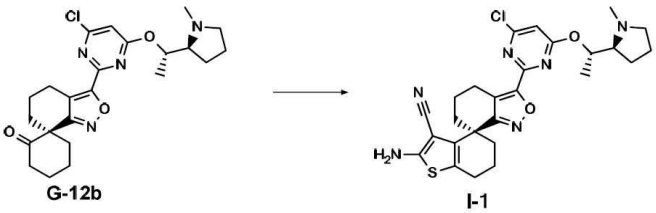
표 53

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
G-88a		0.78	576	C
G-88b		0.76	606	C
G-88c		0.80	606	C

[1662]

[1663] *아미노시아노티오펜 I 및 II의 합성*

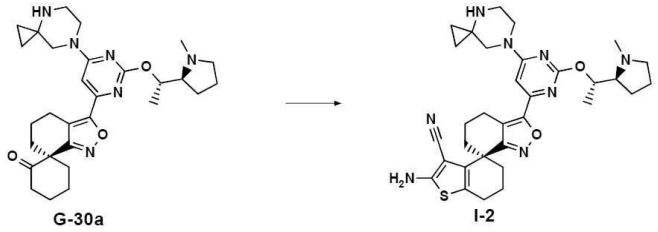
[1664] I-1의 합성을 위한 실험 절차



[1665]

[1666] MeOH(2 mL) 중의 G-12b(76.1 mg, 0.157 mmol, 1.00 equiv.) 및 분자체(3 Å)의 용액에 말로노니트릴(14.5 mg, 0.209 mmol, 1.33 equiv.), 황(10.1 mg, 0.312 mmol, 2.00 equiv.) 및 β-알라닌(19.4 mg, 0.218 mmol, 1.40 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, 여과한 후, DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 추출하였다. 유기상을 합치고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 ACN 및 물에 용해시키고 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 I-1을 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 2.16분; $[M+H]^+$ = 525).

[1667] I-2의 합성을 위한 실험 절차

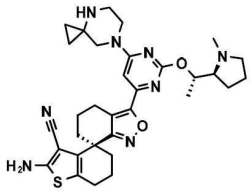
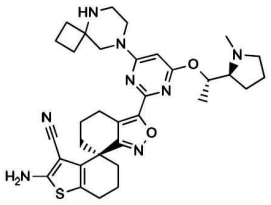
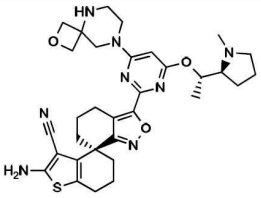
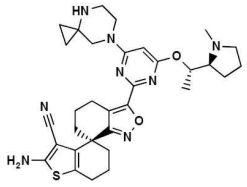
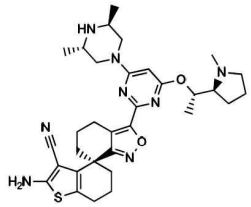


[1668]

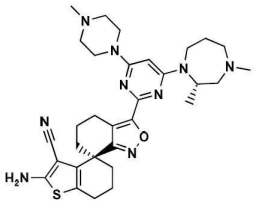
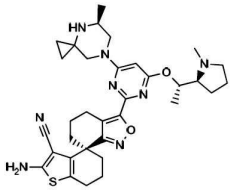
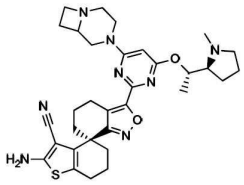
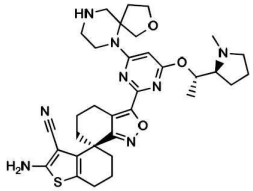
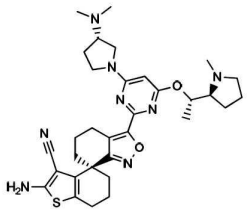
[1669] G-30a(80.0 mg, 154 μmol, 1.00 equiv.), 말로노니트릴(64.2 mg, 953 μmol, 6.20 equiv.), 황(23.1 mg, 791 μmol, 4.70 equiv.) β-알라닌(60.9 mg, 684 μmol, 4.50 equiv.) 및 황산마그네슘(23.5 mg, 195 μmol, 1.30 equiv.)을 EtOH(2.0 mL)에 현탁시키고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하고 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기상을 분리하고 남은 수성상을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 I-2를 제공하였다.

[1670] 다음 최종 화합물 I(표 54)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 54

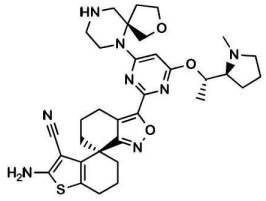
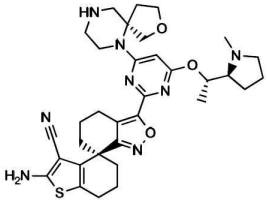
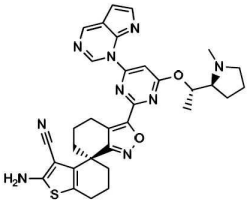
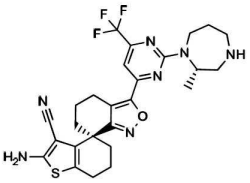
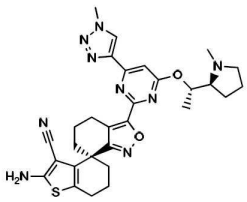
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-2		1.41	601	A
I-3		1.58	615	A
I-4		1.34	617	A
I-5		1.43	601	A
I-6		1.45	603	A

[1671]

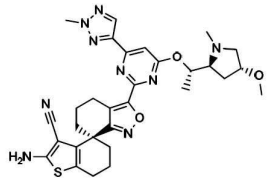
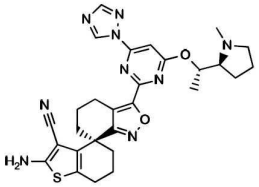
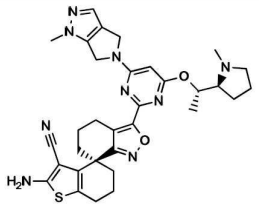
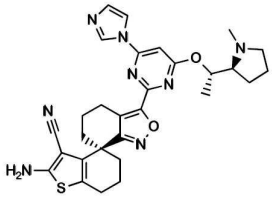
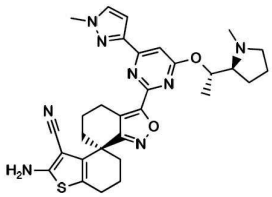
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-7		1.42	588	A
I-8		1.51	615	A
I-9		1.43	601	A
I-10		1.40	631	A
I-11		1.64	603	A

[1672]

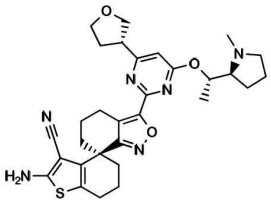
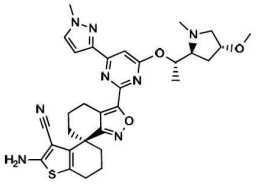
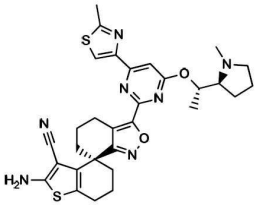
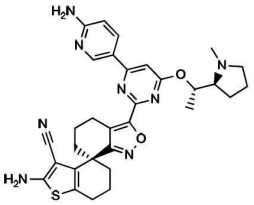
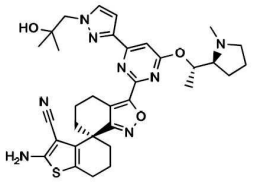
[1673]

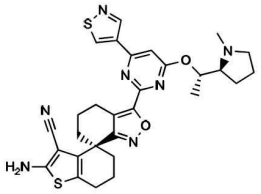
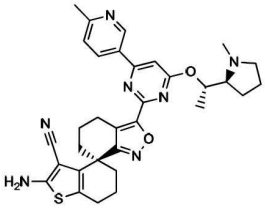
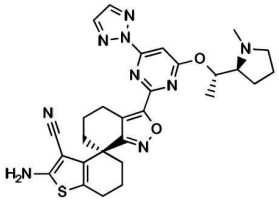
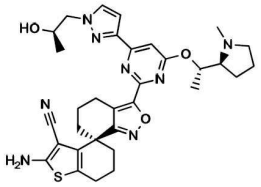
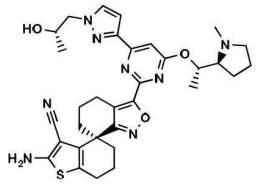
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-12		1.38	631	A
I-13		1.39	631	A
I-14		1.64	608	A
I-15		1.57	544	A
I-16		1.45	572	A

[1674]

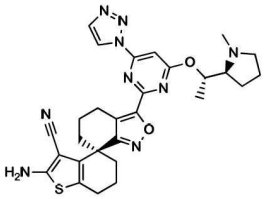
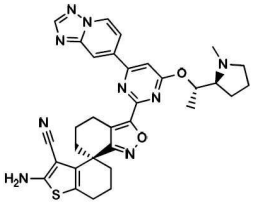
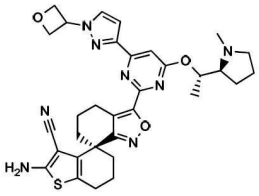
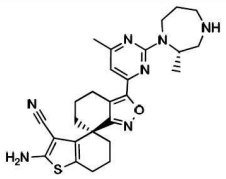
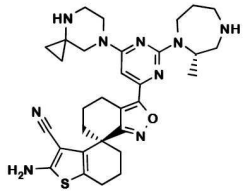
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-17		1.51	602	A
I-18		1.48	558	A
I-19		1.52	612	A
I-20		1.42	557	A
I-21		1.53	571	A

[1675]

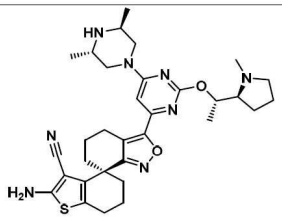
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-22		1.51	561	A
I-23		1.47	601	A
I-24		1.68	588	A
I-25		1.42	583	A
I-26		1.51	629	A

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-27		1.59	574	A
I-28		1.56	582	A
I-29		1.54	558	A
I-30		1.45	615	A
I-31		1.44	615	A

[1676]

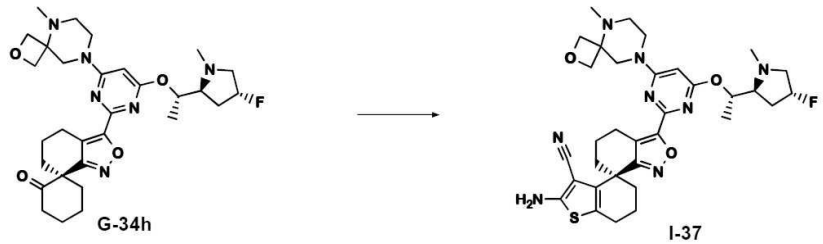
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-32		1.51	558	A
I-33		1.46	608	A
I-34		1.51	613	A
I-35		1.42	490	A
I-36		1.42	490	A

[1677]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-61		1.46	603	A

[1678]

[1679] I-37의 합성을 위한 실험 절차



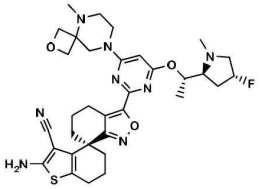
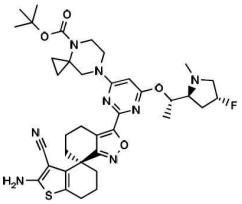
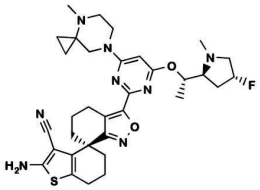
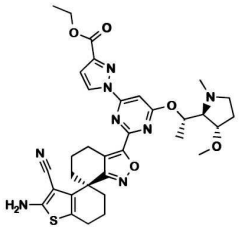
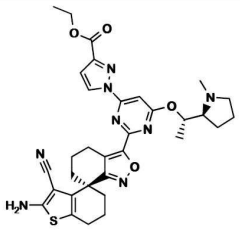
[1680]

[1681] G-34h(91.0 mg, 0.160 mmol, 1.00 equiv.), 아세트산암모늄(26.3 mg, 0.320 mmol, 2.00 equiv.) 및 황(10.3

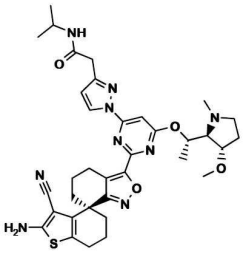
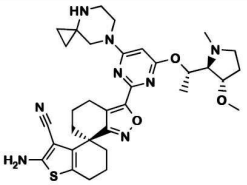
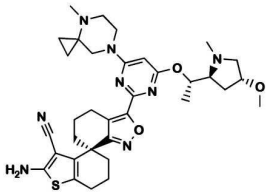
mg, 0.320 mmol, 2.00 equiv.)을 EtOH(1.0 mL)에 현탁시키고 60℃에서 15분 동안 교반하였다. 말로니트릴(22.3 mg, 0.320 mmol, 2.00 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과한 다음, RP 크로마토그래피로 정제하여 I-37을 얻었다.

[1682] 다음 최종 화합물 I(표 55)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 55

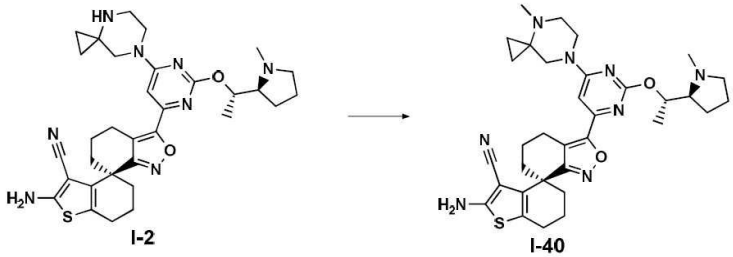
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-37		1.44	649	A
I-38		1.23	719	B
I-39		1.57	633	A
I-46		0.92	659	C
I-47		0.94	629	C

[1683]

I-48		1.48	686	A
I-49		1.45	631	A
I-50		1.53	645	A

[1684]

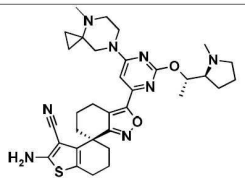
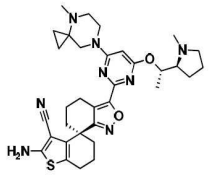
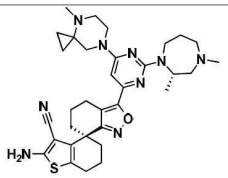
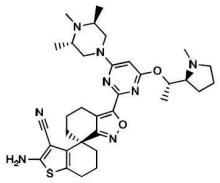
[1685] I-40의 합성을 위한 실험 절차

[1686] 

[1687] I-2(52 mg, 87 μmol, 1.0 equiv.)를 DCM (1.0 mL)에 용해시키고 포름알데히드(6.2 μL, 82 μmol, 1.0 equiv.)를 첨가하였다. 용액을 rt에서 4시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(23 mg, 0.10 mmol, 1.2 equiv.)를 첨가하고 현탁액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석한 후 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 남은 수성상을 DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨 후, 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 I-40을 제공하였다.

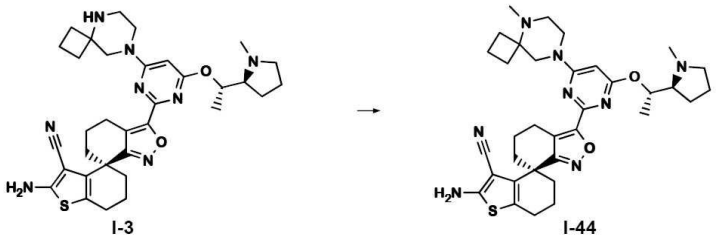
[1688] 다음 최종 화합물 I(표 56)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 56

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-40		1.51	615	A
I-41		1.55	615	A
I-42		1.58	614	A
I-43		1.60	617	A

[1689]

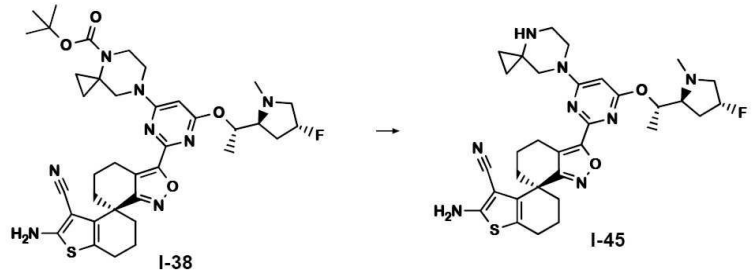
[1690] I-44의 합성을 위한 실험 절차



[1691]

[1692] I-3(51 mg, 83 μmol, 1.0 equiv.)을 THF에 용해시키고 얼음/수조로 15분 동안 냉각한 다음 NaH(미네랄 오일 중 60%, 6.5 mg, 0.16 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드(5.7 μL, 9.2 μmol, 1.1 equiv.)를 첨가하고, 반응물을 rt로 가온한 후 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 I-44를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.69분; [M+H]= 629).

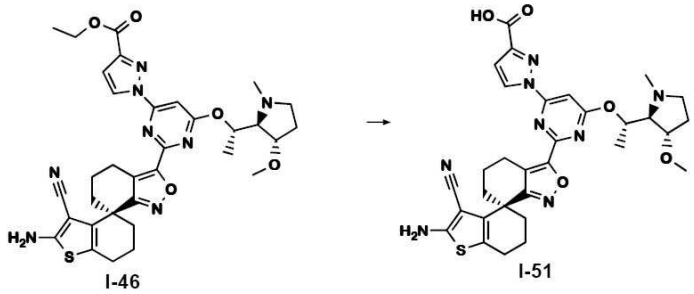
[1693] I-45 합성을 위한 실험 절차



[1694]

[1695] I-38(225 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.)을 DCM/TFA(1:1, 2.0 mL)에 용해시키고 반응물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 RP 크로마토그래피로 정제하여 I-45를 얻었다(HPLC-방법: A, t_{ret} = 1.47분; [M+H]= 619).

[1696] I-51의 합성을 위한 실험 절차

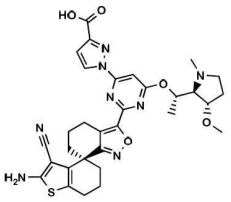
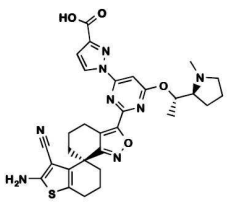


[1697]

[1698] 에탄올(47 mL) 중의 I-46(2.73 g, 4.14 mmol, 1.0 equiv.)의 현탁액에 물(53 mL)에 용해시킨 수산화칼륨(1.91 g, 29.0 mmol, 7.0 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 pH 6으로 산성화하고, 에탄올을 감압하에 제거한 다음, 생성된 침전물을 반복적인 원심분리 및 물 세척으로 수집하고 감압하에 건조하여 원하는 생성물 I-51을 얻었다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

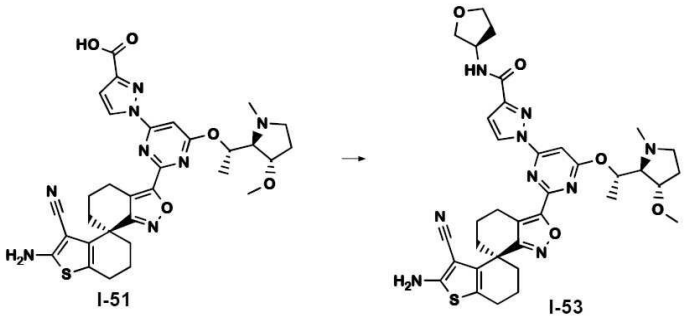
[1699] 다음 최종 화합물 I(표 57)가 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 57

#	구조	tret [분]	[M+H]+	HPLC 방법
I-51		0.56	631	C
I-52		1.08	601	A

[1700]

[1701] I-53의 합성을 위한 실험 절차

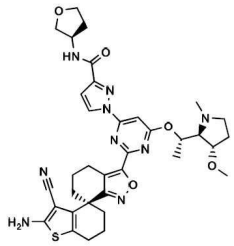
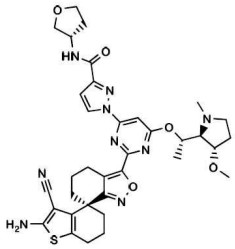
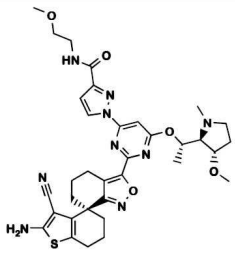
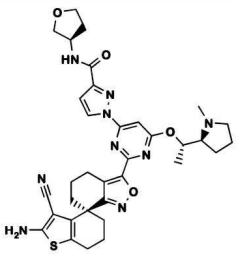


[1702]

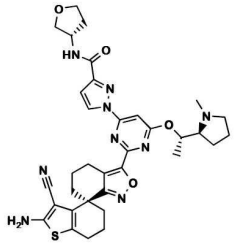
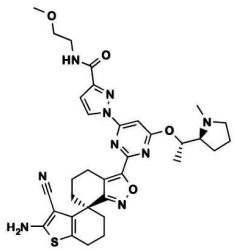
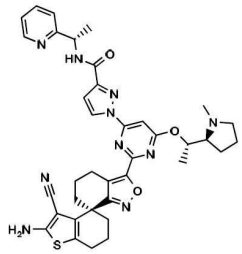
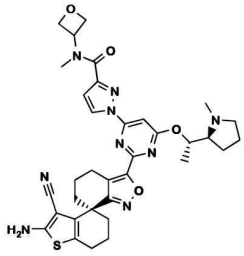
[1703] DMSO(0.7 mL) 중의 I-51(90.1 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 (*R*)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드(21.9 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv.), 1-메틸이미다졸(45.6 μL, 0.57 mmol, 4.0 equiv.) 및 클로르-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트(57.3 mg, 0.20 mmol, 1.4 equiv.)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 ACN으로 희석하고 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 분리하여 원하는 생성물 I-53을 얻었다.

[1704] 다음 최종 화합물 I(표 58)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 58

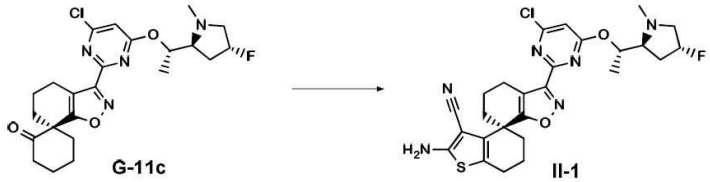
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-53		1.46	700	A
I-54		1.45	700	A
I-55		1.47	688	A
I-56		1.50	670	A

[1705]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
I-57		1.50	670	A
I-58		1.51	658	A
I-59		1.59	705	A
I-60		1.48	670	A

[1706]

[1707] II-1의 합성을 위한 실험 절차



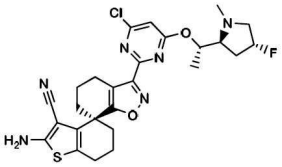
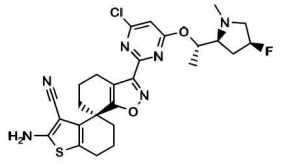
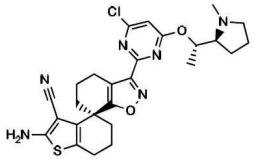
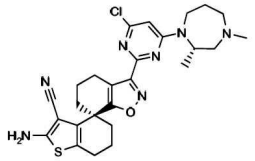
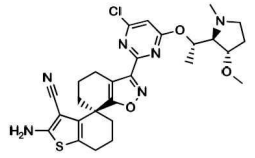
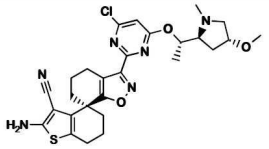
[1708]

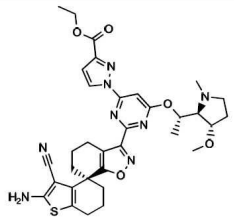
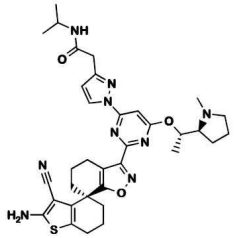
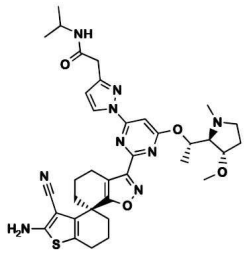
[1709] G-11c(1.20 g, 2.59 mmol, 1.00 equiv.), 아세트산암모늄(319 mg, 4.15 mmol, 1.60 equiv.), 황(133 mg, 4.15 mmol, 1.60 equiv.)을 EtOH(12 mL)에 용해시키고 60℃에서 15분 동안 교반하였다. EtOH 중의 말로니트릴(3.77 mL, 4.28 mmol, 1.65 equiv.) 용액을 천천히 적가하였다(8 mL/h). 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완전 전환 후 반응물을 농축하고 NP 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 농축하고 DCM 및 포화 $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하여 II-1을 얻었다.

[1710] 다음 최종 화합물 II(표 59)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 59

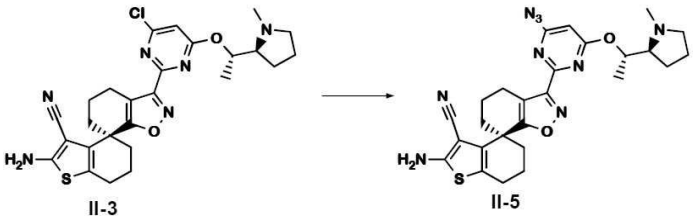
[1711]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-1		1.59	543	A
II-2		1.55	543	A
II-3		0.83	525	E
II-4		0.89	525	E
II-179		1.11	556	B
II-180		1.54	556	A

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-181		0.91	659	C
II-182		1.50	656	A
II-183		1.46	686	A

[1712]

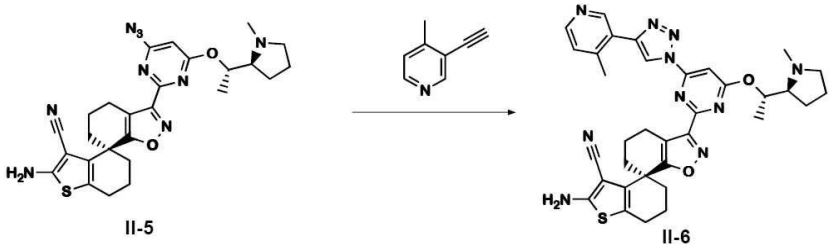
[1713] II-5의 합성을 위한 실험 절차



[1714]

[1715] II-3(100 mg, 0.152 mmol, 1.00 equiv.)을 DMF(1 mL)에 용해시키고 소듐 아지드(17.8 mg 0.274 mmol, 1.80 equiv.)를 첨가한 후 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응물을 DCM/물로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하여 II-5를 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.63분; $[M+H]^+$ = 532).

[1716] II-6의 합성을 위한 실험 절차

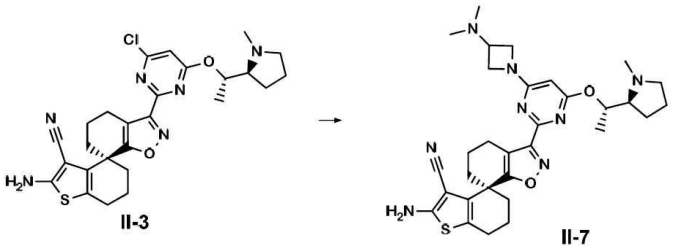


[1717]

[1718] II-5(40 mg, 0.068 mmol, 1.0 equiv.), 3-에티닐-4-메틸피리딘(10 mg, 0.088 mmol, 1.3 equiv.) 및 요오드화구리(I)(2.6 mg, 0.01 mmol, 0.20 equiv.)를 DCM(500 μL)에 용해시키고 DIPEa(24 μL, 0.14 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하였다. 갈색 용액을 rt에서 교반하였다. 30분 후, 3-에티닐-4-메틸피리딘(10 mg, 0.088 mmol, 1.3 equiv.)을 추가로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물

을 DCM 및 염화암모늄 용액으로 추출하고, 건조시키고, 여과한 후, 농축하였다. 얻은 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 최종 생성물 II-6을 얻었다(HPLC 방법: A, t_{ret} = 1.56분; $[M+H]^+$ = 649).

[1719] II-7의 합성을 위한 실험 절차

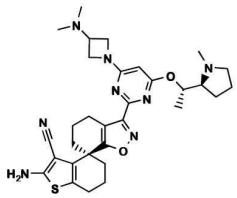
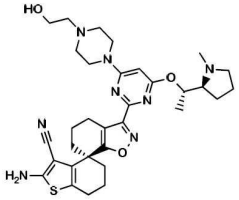
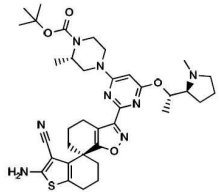
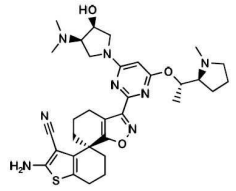
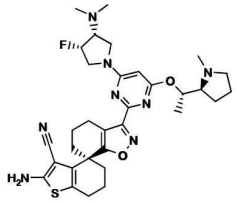


[1720]

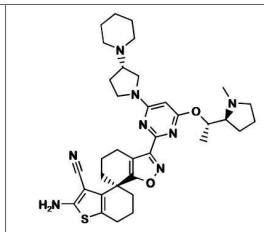
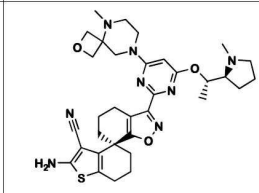
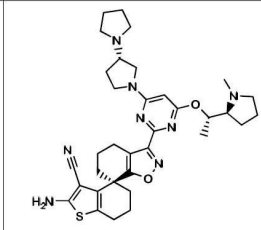
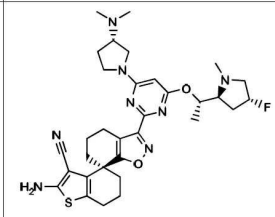
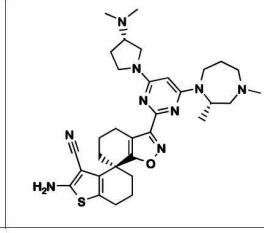
[1721] II-3(100 mg, 0.190 mmol, 1.00 equiv.)을 EtOH(700 μl)에 현탁시켰다. DIPEA(116 μL, 0.667 mmol, 3.00 equiv.) 및 N,N-디메틸아제티딘-3-아민 디하이드로클로라이드(41.6 mg, 0.229 mmol, 1.20 equiv.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 최종 생성물 II-7을 얻었다.

[1722] 다음 최종 화합물 II(표 60)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 60

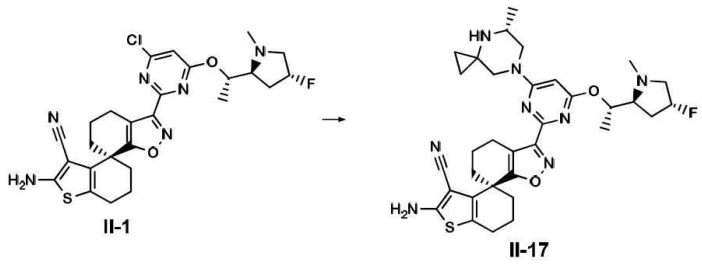
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-7		1.50	589	A
II-8		1.33	619	A
II-9		1.75	689	A
II-10		1.49	619	A
II-11		1.48	621	A

[1723]

II-12		1.66	643	A
II-13		1.40	631	A
II-14		1.63	629	A
II-15		1.52	621	A
II-16		1.43	602	A

[1724]

[1725] II-17의 합성을 위한 실험 절차

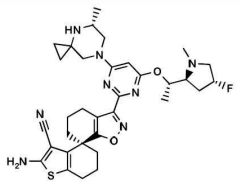
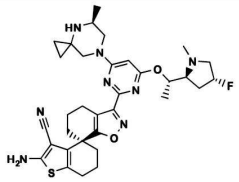
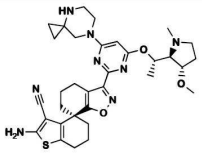
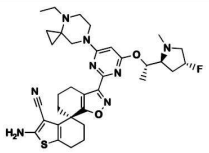
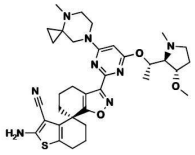
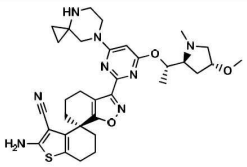


[1726]

[1727] II-1(0.10 g, 0.18 mmol, 1.0 equiv.)을 DMSO(0.50 mL)에 현탁시켰다. DIPEA(0.11 mL, 0.57 mmol, 3.1 equiv.) 및 (R)-5-메틸-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄 디하이드로클로라이드(42 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv.)를 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 RP 크로마토그래피로 정제하였다.

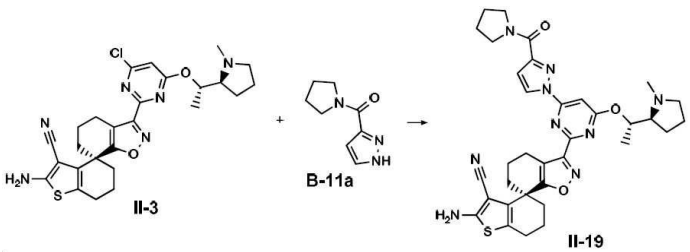
[1728] 다음 최종 화합물 II(표 61)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 61

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-17		1.50	633	A
II-18		1.50	633	A
II-184		1.43	631	A
II-185		1.63	647	A
II-186		1.54	645	A
II-187		1.41	631	A

[1729]

[1730] II-19의 합성을 위한 실험 절차



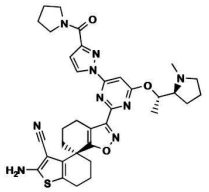
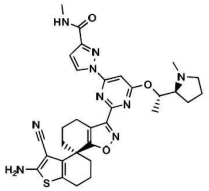
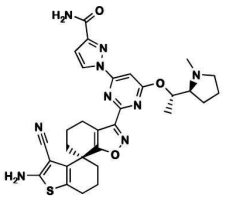
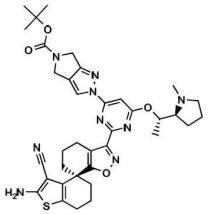
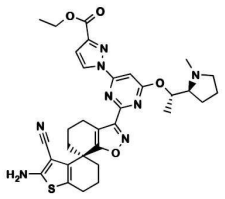
[1731]

[1732] II-3(80 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) 및 B-11a(50.3 mg, 0.31 mmol, 2.0 equiv.)를 THF(1.0 mL)에 용해시키고, 탄산세슘(123 mg, 0.38 mmol, 2.5 equiv.)을 첨가한 다음 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 최종 생성물 II-19를 얻었다.

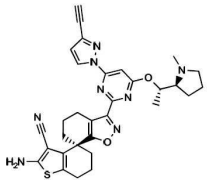
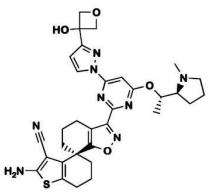
[1733] 다음 최종 화합물 II(표 62)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 62

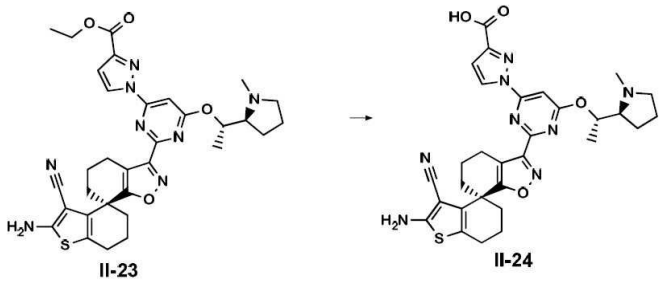
[1734]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-19		1.58	654	A
II-20		1.46	614	A
II-21		1.39	600	A
II-22		1.77	698	A
II-23		1.66	629	A

[1735]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-188		0.92	581	C
II-189		1.42	629	A

[1736] II-24의 합성을 위한 실험 절차



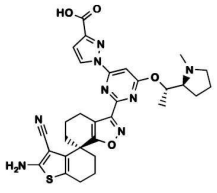
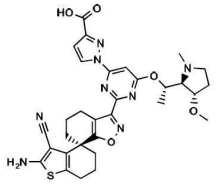
[1737]

[1738] 1-프로판올(1 mL) 중 II-23(100 mg, 0.159 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 수산화나트륨(물 중 4 M, 99.4 μL, 0.40 mmol, 2.5 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$를 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 세척한 후, 수성상을 HCl로 산성화하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조, 여과 및 농축시키고, 조 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물 II-24를 얻었다.

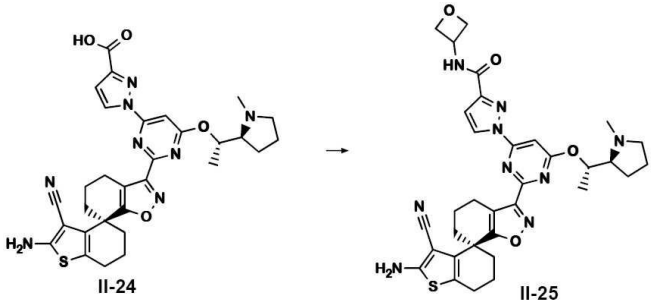
[1739] 다음 최종 화합물 II(표 63)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 63

[1740]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-24		1.11	601	A
II-190		0.56	631	C

[1741] II-25의 합성을 위한 실험 절차

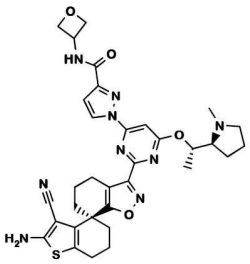
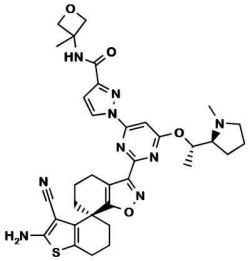
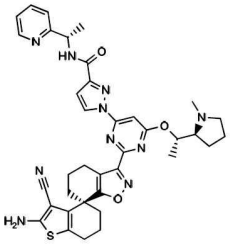
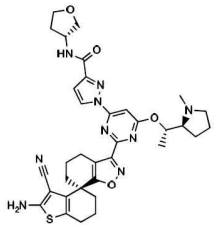


[1742]

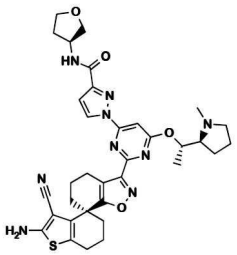
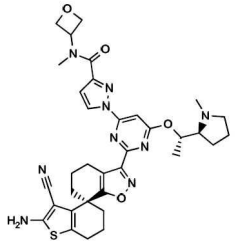
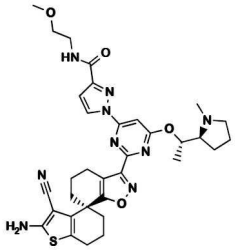
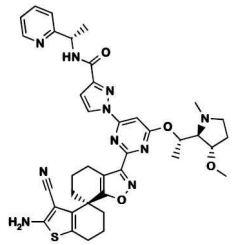
[1743] DMF(0.4 mL) 중 II-24(40 mg, 0.067 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 옥세탄-3-아민 하이드로클로라이드(15 mg, 0.133 mmol, 2.0 equiv.), DIPEA(22.3 μL, 0.166 mmol, 2.5 equiv.) 및 1-프로판포스폰산 무수물(29.7 μL, 1.00 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 포화 $NaHCO_3$를 첨가하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조, 여과 및 농축시키고, 조 생성물을 RP 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물 II-25를 얻었다.

[1744] 다음 최종 화합물 II(표 64)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

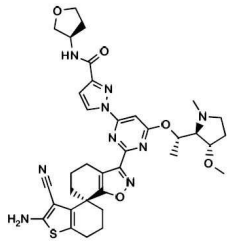
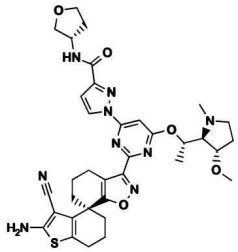
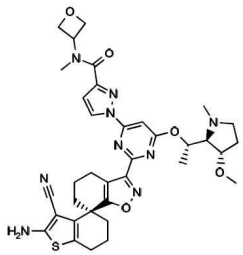
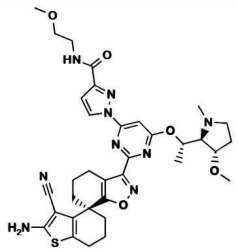
표 64

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-25		1.44	656	A
II-26		1.49	670	A
II-191		1.57	705	A
II-192		1.48	670	A

[1745]

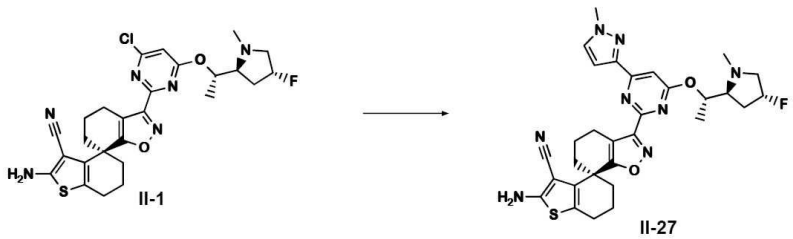
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-193		1.47	670	A
II-194		1.46	670	A
II-195		1.50	658	A
II-196		1.53	735	A

[1746]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-197		1.44	700	A
II-198		1.44	700	A
II-199		1.43	700	A
II-200		1.46	688	A

[1747]

[1748] II-27의 합성을 위한 실험 절차

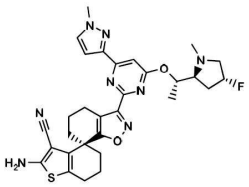
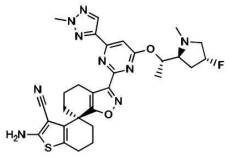
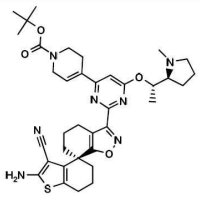


[1749]

[1750] II-1(70 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.)을 디옥산(1 mL)에 용해시키고 탄산세슘(2 M, 131 μL, 0.26 mmol, 2.5 equiv.)을 첨가한 후 생성된 현탁액을 80℃에서 10분 동안 교반하였다. 1-메틸-3-(4,4,5,5,-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(32.7 mg, 0.16 mmol, 1.5 equiv.) 및 XPhos-Pd-G3(9.34 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤하에서 10분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$및 DCM으로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하고, DMSO에 용해시킨 뒤, RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 II-27을 얻었다.

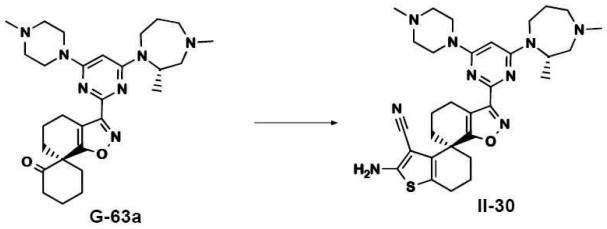
[1751] 다음 최종 화합물 II(표 65)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 65

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-27		1.51	589	A
II-28		1.52	590	A
II-29		1.79	672	A

[1752]

[1753] II-30의 합성을 위한 실험 절차

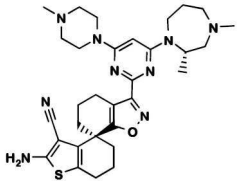
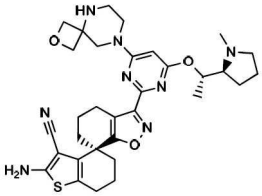
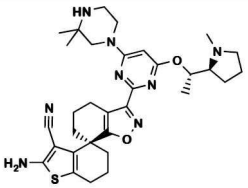
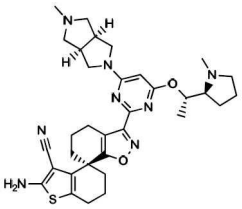
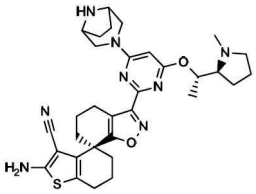


[1754]

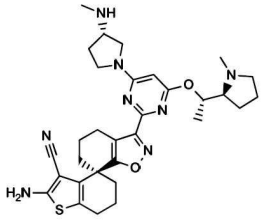
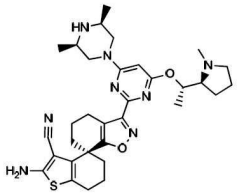
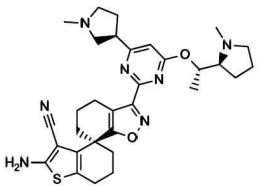
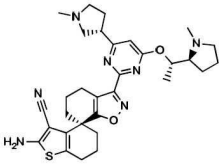
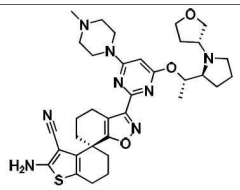
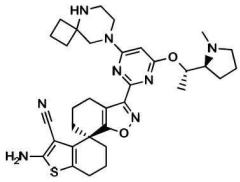
[1755] 무수 EtOH(2 mL) 중 G-63a(94.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) 및 분자체(3 Å)의 용액에 말로노니트릴(64.4 mg, 0.97 mmol, 5.0 equiv.), 황(23.8 mg, 0.74 mmol, 4.0 equiv.) 및 β-알라닌(69.5 mg, 0.78 mmol, 4.0 equiv.)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 전환이 완료된 후, 혼합물을 rt로 냉각하고, 여과한 후 DCM 및 수성 $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기상을 합치고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 ACN 및 물에 용해시키고 염기성 RP 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 II-30을 얻었다.

[1756] 다음 최종 화합물 II(표 66)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다. II-87의 경우, G-48r을 출발 물질로 사용한 반응 중에 Boc-탈보호가 관찰되었다.

표 66

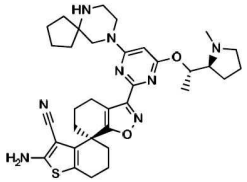
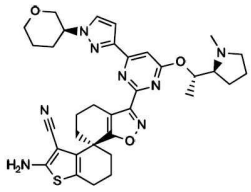
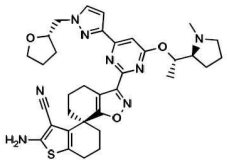
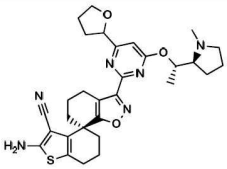
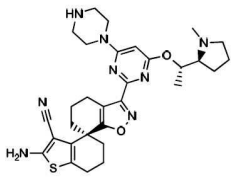
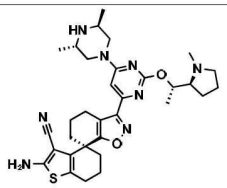
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-30		1.39	588	A
II-31		1.33	617	A
II-32		1.48	603	A
II-33		1.59	615	A
II-34		1.42	601	A

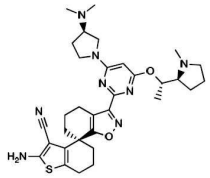
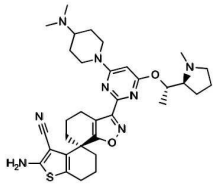
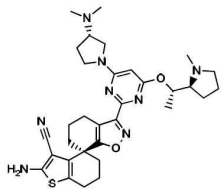
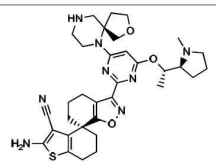
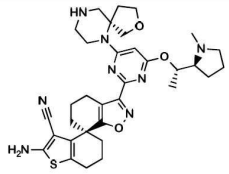
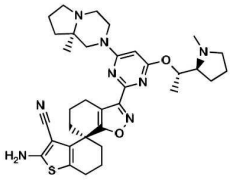
[1757]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-35		1.49	589	A
II-36		1.44	603	A
II-37		1.46	574	A
II-38		1.52	574	A
II-39		1.49	645	A
II-40		1.48	615	A

[1758]

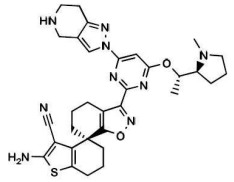
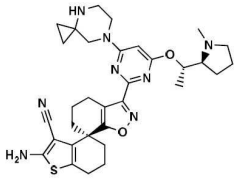
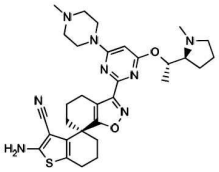
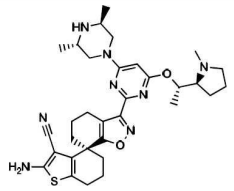
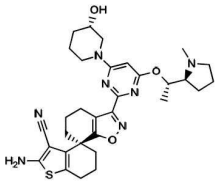
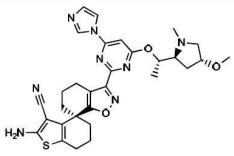
[1759]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-41		1.57	629	A
II-42		1.57	641	A
II-43		1.57	641	A
II-44		1.58	561	A
II-45		1.51	575	A
II-46		1.43	603	A

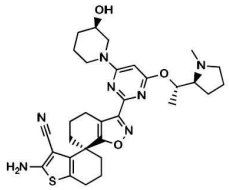
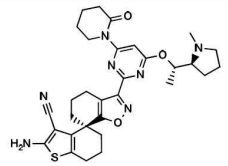
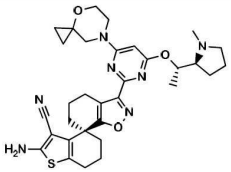
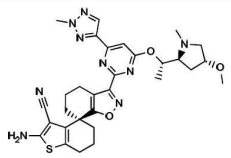
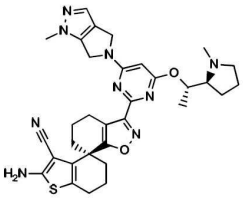
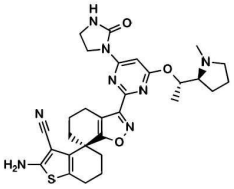
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-47		1.55	603.0	A
II-48		1.57	617	A
II-49		1.56	603	A
II-50		1.36	631.0	A
II-51		1.33	631.0	A
II-52		1.71	629.0	A

[1760]

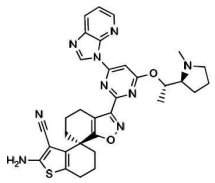
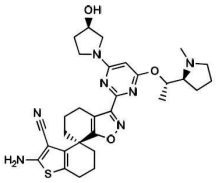
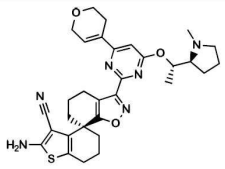
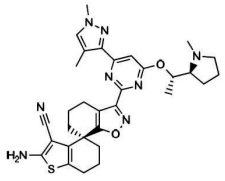
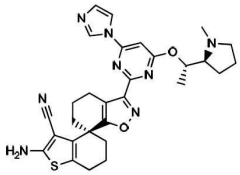
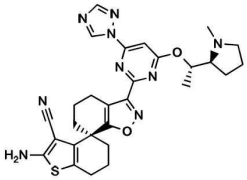
[1761]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-53		1.45	612	A
II-54		1.40	601	A
II-55		1.44	589.0	A
II-56		1.47	603.0	A
II-57		1.41	590	A
II-58		1.36	587	A

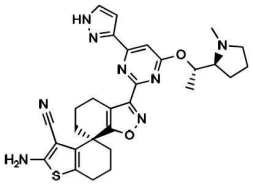
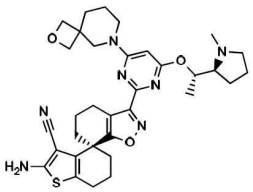
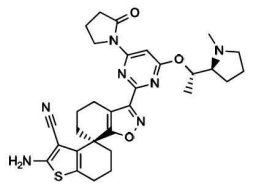
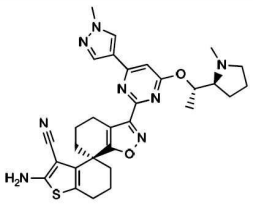
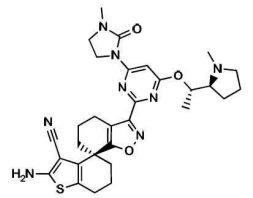
[1762]

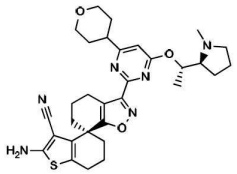
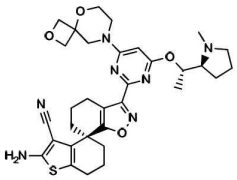
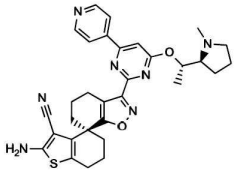
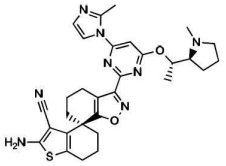
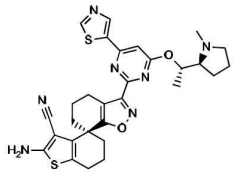
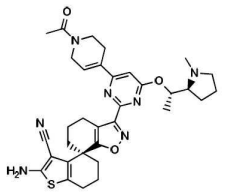
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-59		1.42	590	A
II-60		1.54	620	A
II-61		1.60	602	A
II-62		1.49	602	A
II-63		1.54	612	A
II-64		1.38	575	A

[1763]

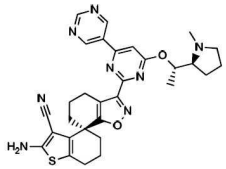
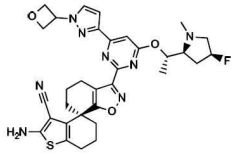
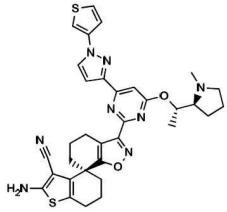
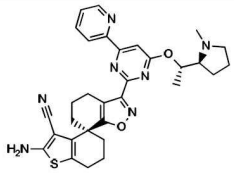
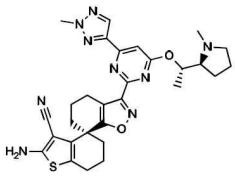
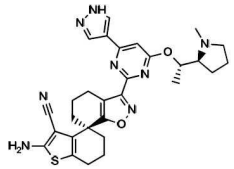
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-65		1.59	608	A
II-66		1.37	576	A
II-67		1.54	573	A
II-68		1.58	585	A
II-69		1.4	557	A
II-70		1.46	558	A

[1764]

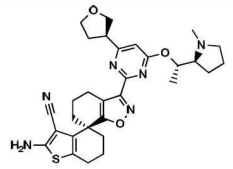
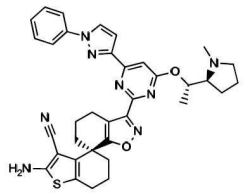
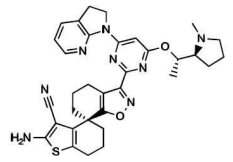
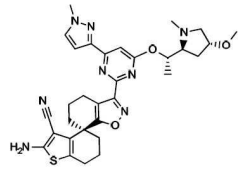
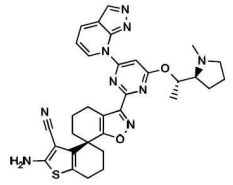
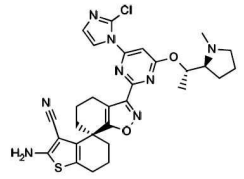
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-71		1.43	557	A
II-72		1.51	616	A
II-73		1.52	574	A
II-74		1.47	571	A
II-75		1.48	589	A

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-76		1.53	575	A
II-77		1.44	618	A
II-78		1.47	568	A
II-79		1.73	571	A
II-80		1.49	574	A
II-81		1.41	614	A

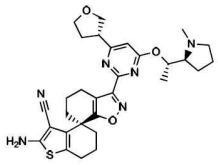
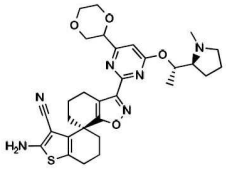
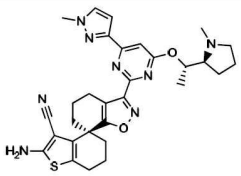
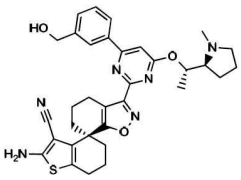
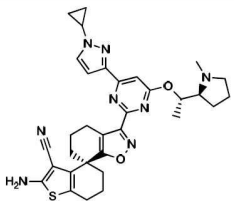
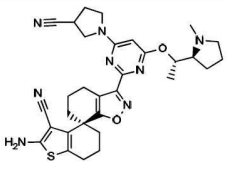
[1765]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-82		1.42	569	A
II-83		1.44	631	A
II-84		1.73	639	A
II-85		1.59	568	A
II-86		1.55	572	A
II-87		1.36	557	A

[1766]

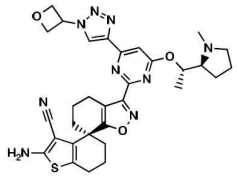
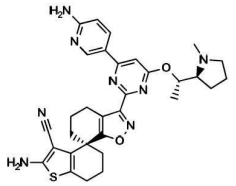
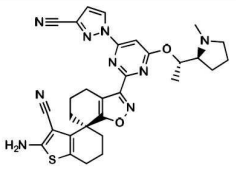
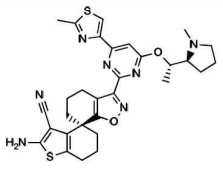
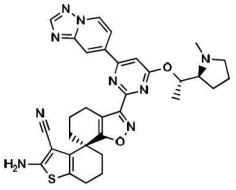
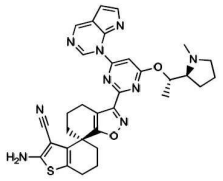
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-88		2.41	561	A
II-89		1.80	633	A
II-90		1.77	609	A
II-91		1.45	601	A
II-92		1.59	608	A
II-93		1.52	591	A

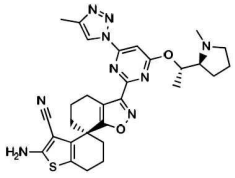
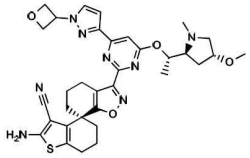
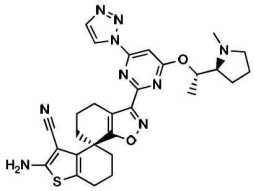
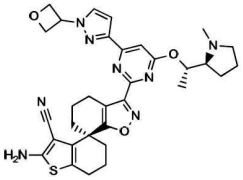
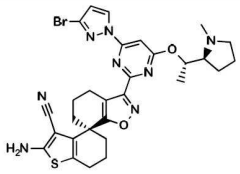
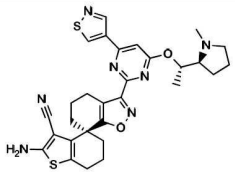
[1767]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-94		1.50	561	A
II-95		1.52	577	A
II-96		1.49	571	A
II-97		1.52	597	A
II-98		1.61	597	A
II-99		1.47	585	A

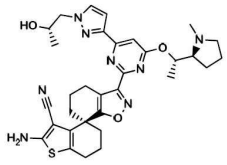
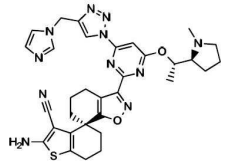
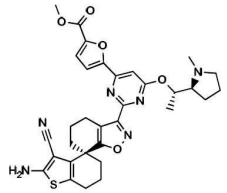
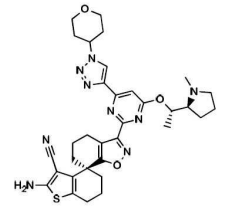
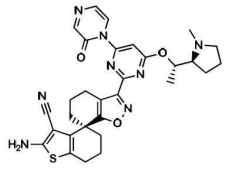
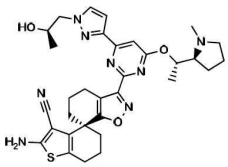
[1768]

[1769]

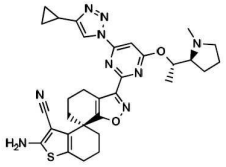
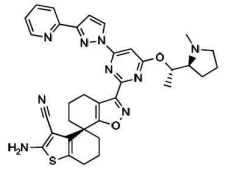
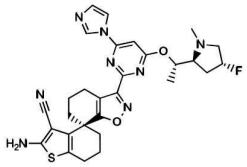
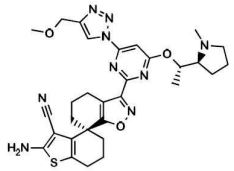
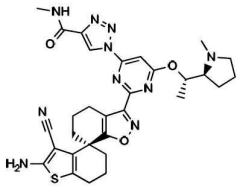
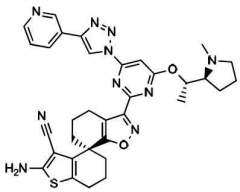
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-100		1.49	614	A
II-101		1.39	583	A
II-102		1.63	582	A
II-103		1.64	588	A
II-104		1.44	608	A
II-105		1.59	608	A

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-106		1.58	572	A
II-107		1.44	643	A
II-108		1.48	558	A
II-109		1.48	613	A
II-110		1.35	635	A
II-111		1.56	574	A

[1770]

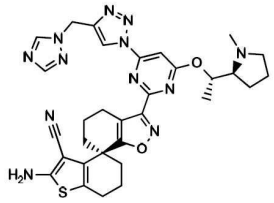
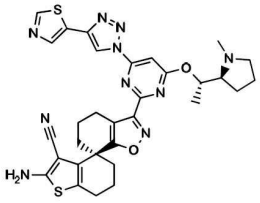
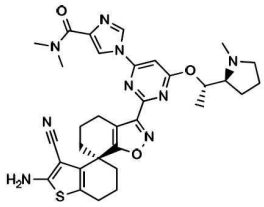
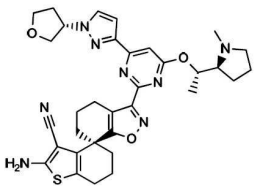
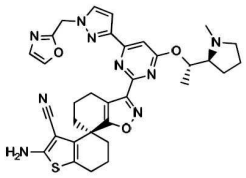
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-112		1.43	615	A
II-113		1.40	638	A
II-114		1.64	615	A
II-115		1.46	642	A
II-116		1.42	585	A
II-117		1.43	615	A

[1771]

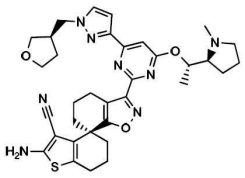
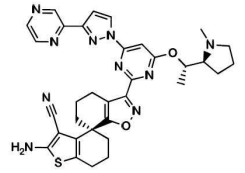
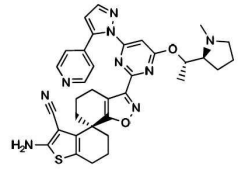
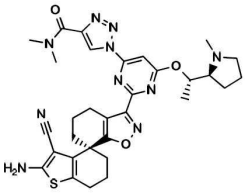
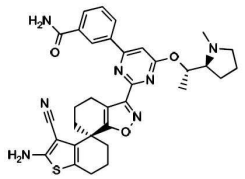
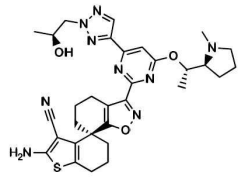
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-118		1.63	598	A
II-119		1.69	634	A
II-120		1.39	575	A
II-121		1.51	602	A
II-122		1.42	615	A
II-123		1.55	635	A

[1772]

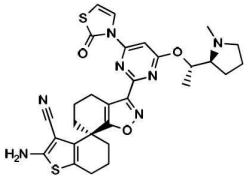
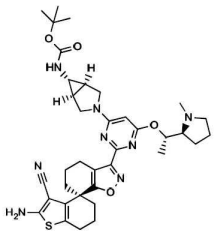
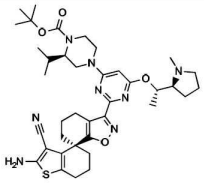
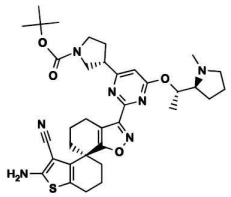
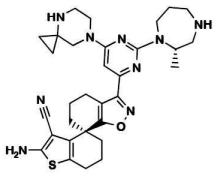
[1773]

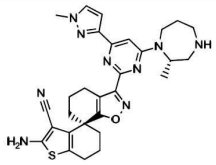
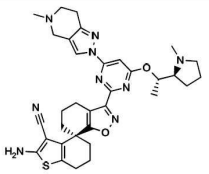
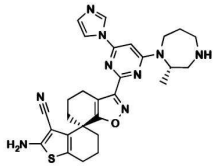
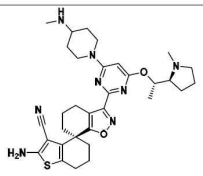
#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-124		1.38	639	A
II-125		1.56	641	A
II-126		1.38	628	A
II-127		1.53	627	A
II-128		1.47	638	A

[1774]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-129		1.54	641	A
II-130		1.63	635	A
II-131		1.62	634	A
II-132		1.47	629	A
II-133		1.41	610	A
II-134		1.46	616	A

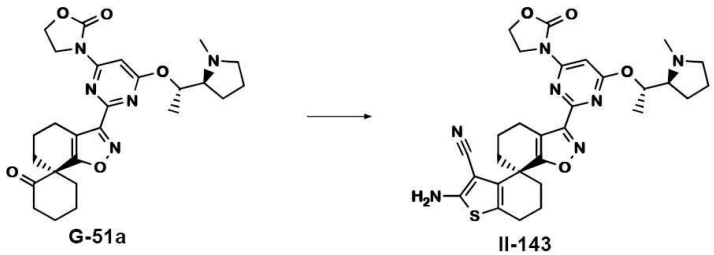
[1775]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-135		1.61	590	A
II-136		0.9	687	E
II-137		1.86	717	A
II-138		0.96	660	C
II-139		0.72	586	C

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-140		1.30	556	A
II-141		1.55	626	A
II-142		1.28	542	A
II-214		1.41	603	A

[1776]

[1777] II-143의 합성을 위한 실험 절차



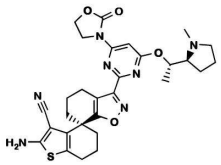
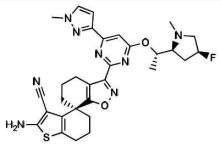
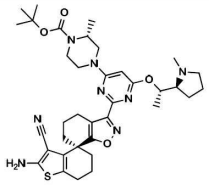
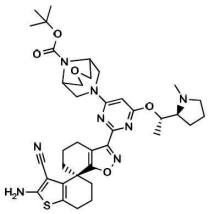
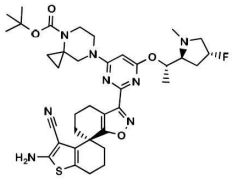
[1778]

[1779] G-51a(90 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), 아세트산암모늄(22.4 mg, 0.29 mmol, 1.6 equiv.) 및 황(9.32 mg, 0.29 mmol, 1.6 equiv.)을 EtOH(1.20 mL)에 용해시키고 60℃에서 15분 동안 교반하였다. EtOH 중 말로니트릴 용액(0.26 mL, 0.3 mmol, 1.65 equiv.)을 천천히 적가하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후 DCM을 첨가하고 물로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에 농축하고, DMF/ACN/물에 용해시키고, RP 크로마토그래피로 정제하여 II-143을 얻었다.

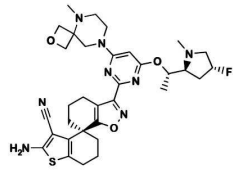
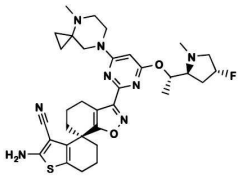
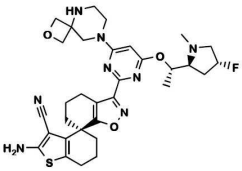
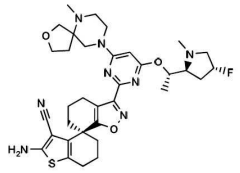
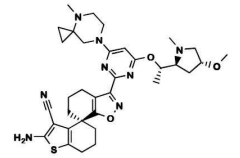
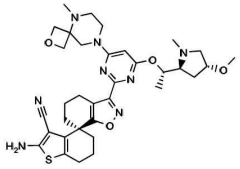
[1780] 다음 최종 화합물 II(표 67)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 67

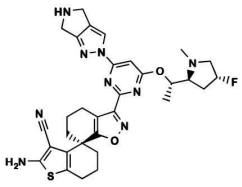
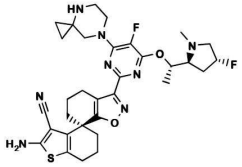
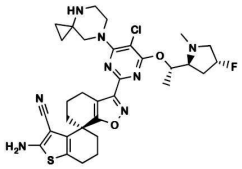
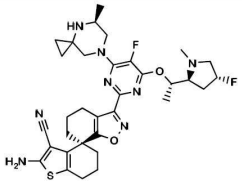
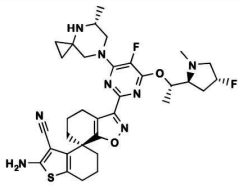
[1781]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-143		1.45	576	A
II-144		1.46	589	A
II-145		1.02	689	E
II-146		1.60	717	A
II-147		1.21	719	B

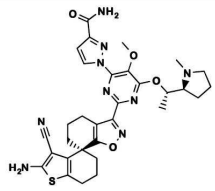
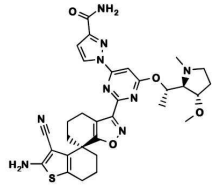
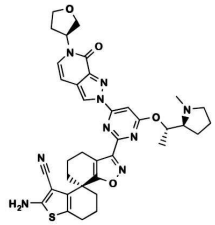
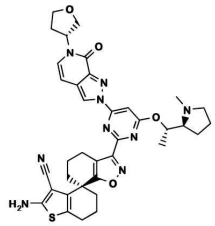
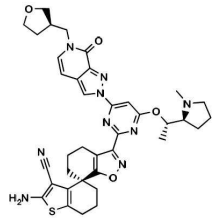
[1782]

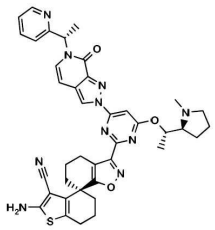
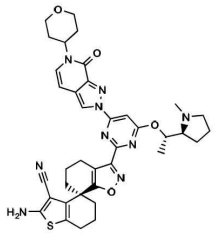
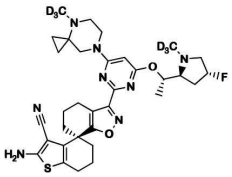
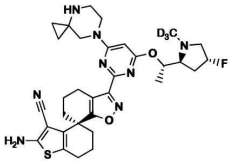
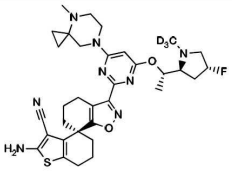
II-148		1.42	649	A
II-149		1.56	633	A
II-150		1.35	635	A
II-151		1.46	663	A
II-152		1.52	645	A
II-153		1.40	661	A

[1783]

II-154		1.39	616	A
II-155		1.50	637	A
II-156		1.07	653	B
II-157		1.56	651	A
II-158		1.56	651	A

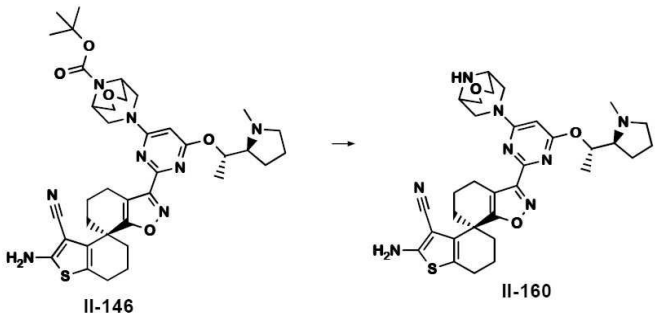
[1784]

II-159		1.40	630	A
II-201		1.38	630	A
II-202		1.51	694	A
II-203		1.49	694	A
II-204		1.48	708	A

II-205		1.56	729	A
II-206		1.49	708	A
II-207		1.51	639	A
II-208		1.45	622	A
II-209		1.55	636	A

[1785]

[1786] II-160의 합성을 위한 실험 절차



II-146 II-160

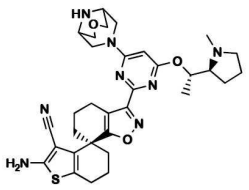
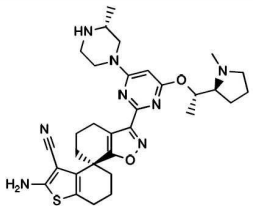
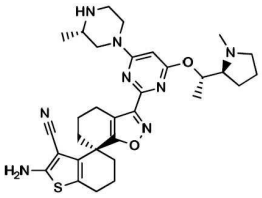
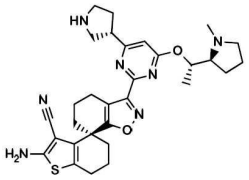
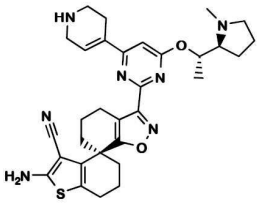
[1787]

[1788] 디옥산(3 mL) 중 II-146(210 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.)의 용액에 HCl(디옥산 중 4 M, 0.29 mL, 1.17 mmol, 4.0 equiv.)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 II-160을 얻었다.

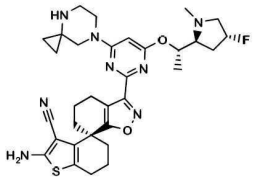
[1789] 다음 최종 화합물 II(표 68)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 68

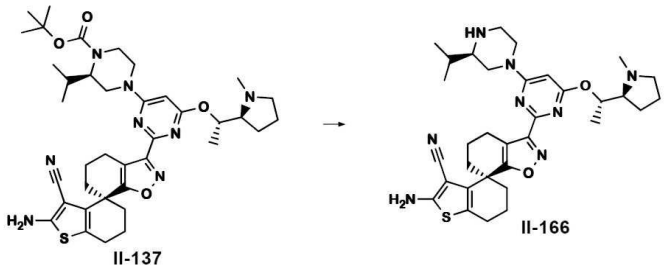
[1790]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-160		1.30	617	A
II-161		1.56	589	A
II-162		1.38	589	A
II-163		1.39	560	A
II-164		1.55	572	A

[1791]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-165		1.44	619	A

[1792] II-166의 합성을 위한 실험 절차

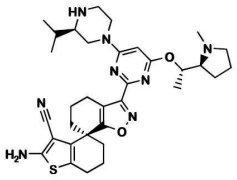
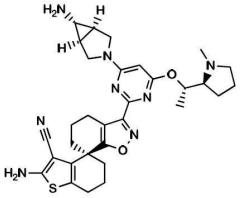
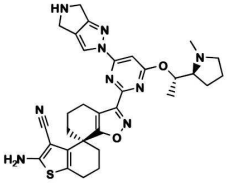


[1793]

[1794] II-137(148 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)을 DCM(1 mL)에 용해시켰다. TFA(60 μL, 0.83 mmol, 4 equiv.)를 첨가하고 반응물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 RP 크로마토그래피로 정제하여 II-166을 생성하였다.

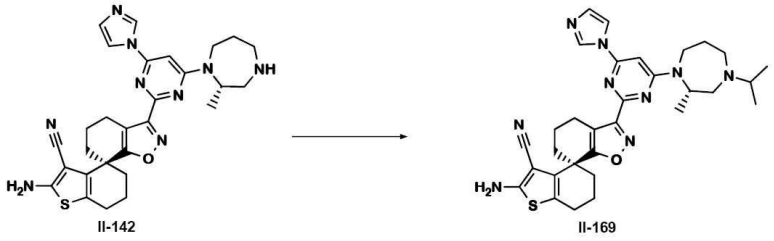
[1795] 다음 최종 화합물 II(표 69)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 69

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-166		1.52	617	A
II-167		1.36	587	A
II-168		1.36	598	A

[1796]

[1797] II-169의 합성을 위한 실험 절차



[1798]

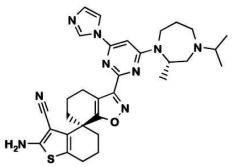
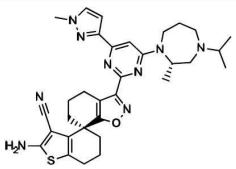
[1799] II-142(70 mg, 0.129 mmol, 1.0 equiv.)를 DCM(1.0 mL)에 용해시키고, 아세톤(100 μL, 1.36 mmol, 10.5 equiv.) 및 아세트산(1.48 μL, 0.03 mmol, 0.2 equiv.)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각하고 10분 동안 교반하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(115 mg, 0.52 mmol, 4.0 equiv.)를 첨가하고 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 증발시

키고 생성된 잔류물을 RP 크로마토그래피로 정제하여 II-169를 얻었다.

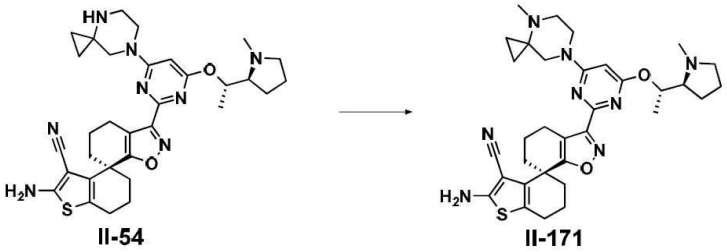
[1800] 중간체 II(표 70)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 70

[1801]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-169		1.51	584	A
II-170		1.55	598	A

[1802] II-171의 합성을 위한 실험 절차



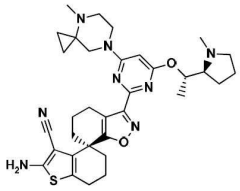
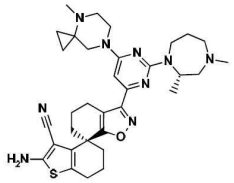
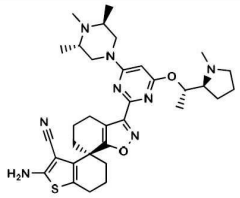
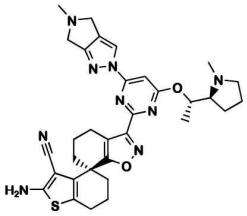
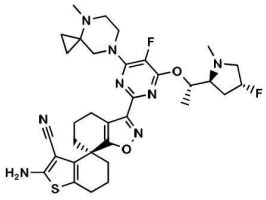
[1803]

[1804] II-54(50.0 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv.)를 아르곤하에 DCM(1 mL)에 용해시키고 -30℃로 냉각하였다. 포름알데히드(7.48 µL, 0.100 mmol, 1.3 equiv.)에 이어 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(74.2 mg, 0.333 mmol, 4.0 equiv.)를 첨가하였다. 용액을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비된 후, 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 수성상을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기상을 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 ACN에 용해시키고 RP 크로마토그래피(구배 용출: 물 중 60% - 98% ACN)로 정제하였다. 원하는 생성물 II-171을 얻었다.

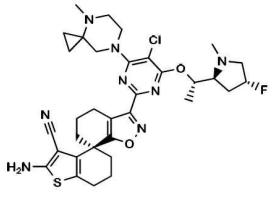
[1805] 다음 최종 제품 II(표 71)도 유사한 방식으로 사용 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 71

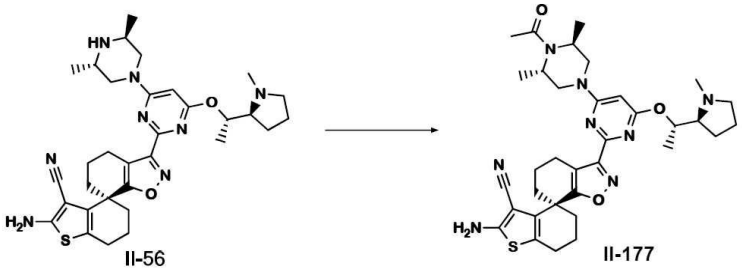
[1806]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-171		1.52	615	A
II-172		1.59	614	A
II-173		1.60	617	A
II-174		1.66	612	A
II-175		1.61	649	A

[1807]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-176		1.67	667	A

[1808] II-177의 합성을 위한 실험 절차



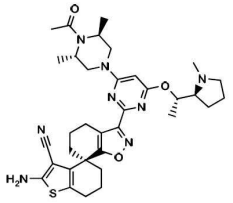
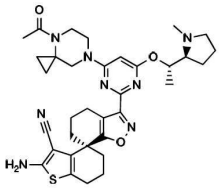
[1809]

[1810] II-6(40 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.)을 아세톤(720 μL)에 용해시키고 물(280 μL) 중 탄산칼륨(27.5 mg, 0.2 mmol, 3.0 equiv.)의 수용액을 첨가하였다. 아세틸 클로라이드(아세톤 중 1 M, 51.8 mg, 0.07 mmol, 1 eq)를 반응에 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, DMF/물에 용해시키고, RP 크로마토그래피로 정제하여 II-177을 생성하였다.

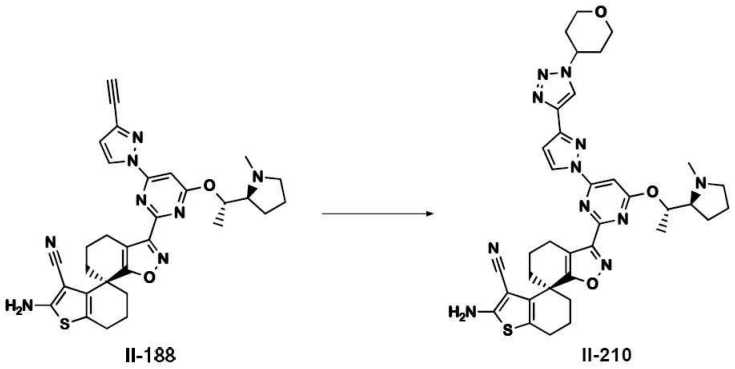
[1811] 다음 최종 화합물 II(표 72)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 72

[1812]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-177		1.41	545	A
II-178		1.46	643	A

[1813] II-210의 합성을 위한 실험 절차



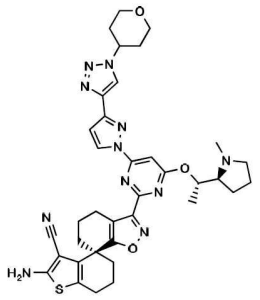
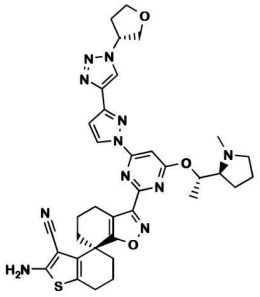
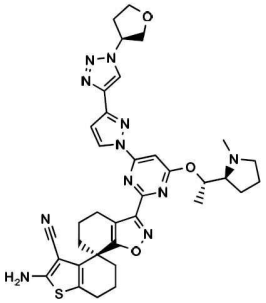
[1814]

[1815] II-188(76 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.), 4-아지도옥산(19.8 mg, 0.15 mmol, 1.1 equiv.) 및 CuI(2.6 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv.)를 DCM(2.0 mL)에 현탁시켰다. DIPEA(53.2 mg, 0.27 mmol, 2.0 equiv.)를 첨가하고 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 전환이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, DMF에 용해시

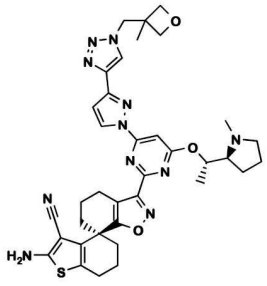
키고, 여과한 후, RP 크로마토그래피로 정제하여 II-210을 생성하였다.

[1816] 다음 최종 화합물 II(표 73)도 유사한 방식으로 수득 가능하다. 조 생성물은 필요한 경우 크로마토그래피로 정제된다.

표 73

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-210		1.53	708	A
II-211		1.50	694	A
II-212		1.52	694	A

[1817]

#	구조	t_{ret} [분]	$[M+H]^+$	HPLC 방법
II-213		1.50	708	A

[1818]

[1819] 하기 실시예는 본 발명에 따른 화합물의 생물학적 활성을 설명하나, 본 발명이 이들 실시예로만 제한되지는 않는다.

[1820] KRAS::SOS1 AlphaScreen 결합 분석

[1821] 이 분석은 (돌연변이화 된) KRAS에 결합하는 본 발명에 따른 화합물이 SOS1과 (돌연변이화 된) KRAS 예를 들어,

KRAS WT, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D 사이의 단백질-단백질 상호작용을 억제하는 효능을 조사하는데 사용될 수 있다. 이는 SSOS1의 GEF 기능을 억제하고 해당 (돌연변이화 된) KRAS 단백질을 비활성 GDP 결합 상태로 고정한다. 이 분석 설정에서 낮은 IC_{50} 값은 SOS1과 KRAS 간의 단백질-단백질 상호작용의 강력한 억제를 나타낸다.

[1822] 분석 설명:

[1823] 이 분석은 Perkin Elmer의 Alpha Screen 기술을 사용하여 KRAS 돌연변이 단백질-단백질 상호 작용에 대한 화합물의 억제 효과를 측정한다.

[1824] KRAS의 다음 (돌연변이) 효소 형태와 상호작용 단백질이 주어진 농도에서 이 분석에 사용된다:

[1825] KRAS (G12D) 1-169, N-말단 6His-태그, C-말단 avi-태그 (Xtal BioStructures, Inc.); 최종 분석 농도 10 nM 및 SOS1 564-1049, N-말단 229 GST-태그, TEV 절단 부위 (Viva Biotech Ltd); 최종 분석 농도 5 nM;

[1826] KRAS (G12C) 1-169, 정제용 N-말단 6His-태그, 절단됨, C-말단 avi-태그, 비오티닐화, 돌연변이: C51S, C80L, C118S (사내); 최종 분석 농도 7.5 nM 및 SOS1 564-1049, N-말단 229 GST-태그, TEV 절단 부위 (Viva Biotech Ltd); 최종 분석 농도 5 nM;

[1827] KRAS (G12V) 1-169, 정제용 N-말단 6His-태그, 절단됨, C-말단 avi-태그, 비오티닐화, TEV 절단 부위, 돌연변이: C118S, GDP 로드됨 (사내); 최종 분석 농도 10 nM 및 SOS1 564-1049, N-말단 229 GST-태그, TEV 절단 부위 (Viva Biotech Ltd); 최종 분석 농도 10 nM;

[1828] KRAS (G13D) 1-169, 정제용 N-말단 6His-태그, 절단됨, C-말단 avi-태그, 비오티닐화, TEV 절단 부위, 돌연변이: C118S, GDP 로드됨 (사내); 최종 분석 농도 10 nM 및 SOS1 564-1049, N-말단 229 GST-태그, TEV 절단 부위 (Viva Biotech Ltd); 최종 분석 농도 10 nM;

[1829] KRAS (WT) 1-169, 정제용 N-말단 6His-태그, 절단됨, C-말단 avi-태그, 비오티닐화, TEV 절단 부위, 돌연변이: C118S, GDP 로드됨 (사내); 최종 분석 농도 10 nm 및 SOS1 564-1049, N-말단 229 GST-태그, TEV 절단 부위 (Viva Biotech Ltd); 최종 분석 농도 10 nM.

[1830] Labcyte Echo 55x가 장착된 Access Labcyte Workstation을 사용하여 DMSO에 용해된 시험 화합물을 분석 플레이트(Proxiplate 384 PLUS, 흰색, PerkinElmer; 6008289)에 분배하였다. 선택된 최고 분석 농도 100 μM의 경우, 150 nL의 화합물 용액을 10 mM DMSO 화합물 스톡 용액에서 옮겼다. 화합물당 일련의 11개의 5배 희석액을 분석 플레이트로 옮기고, 화합물 희석액을 중복으로 시험하였다. DMSO를 총 150 nL의 부피로 백필(backfill)로 추가하였다.

[1831] 분석을 100 Lux 이하의 암실에서 완전 자동화된 로봇 시스템에서 실행하였다. 150 nl의 화합물 희석에 대해 분석 완충액(1 x PBS, 0.1% BSA, 0.05% Tween 20)에 KRAS 돌연변이 단백질, SOS1(최종 분석 농도는 위 참조) 및 GDP 뉴클레오티드(Sigma G7127, 최종 분석 농도 10 μM)를 포함하는 믹스 10 μl를 컬럼 1-24에 첨가하였다.

[1832] 30분 인큐베이션 시간 후 분석 완충액 중 Alpha Screen 비드 믹스 5 μl를 컬럼 1-23에 첨가하였다. 비드 혼합물은 최종 분석 농도가 각각 10 μg/ml인 분석 완충액 중의 AlphaLISA 글루타티온 수용체 비드(PerkinElmer, Cat No AL109) 및 AlphaScreen 스트렙타빈 공여체 비드(PerkinElmer Cat No 6760002)로 구성되었다.

[1833] 플레이트를 실온에서 어두운 인큐베이터에 보관하였다. 추가로 60분의 인큐베이션 시간 후 PerkinElmer의 AlphaScreen 사양을 사용하여 PerkinElmer Envision HTS 다중 라벨 판독기에서 신호를 측정하였다.

[1834] 각 플레이트는 희석 절차(플레이트별 또는 일련)에 따라 최대 16개의 음성 대조군 웰(시험 화합물 대신 DMSO, KRAS 돌연변이체::SOS1 GDP 믹스 및 비드 믹스 포함; 컬럼 23) 및 양성 대조군 16 웰(시험 화합물 대신 DMSO; KRAS 돌연변이체::SOS1 GDP 믹스 w/o 비드 믹스 포함; 컬럼 24)을 포함한다.

[1835] 내부 대조군으로 KRAS 돌연변이체::SOS1 상호작용의 알려진 억제제를 각 화합물 플레이트에서 측정할 수 있다.

[1836] IC50 값을 4 파라미터 로지스틱 모델을 사용하여 Boehringer Ingelheim의 MEGALAB IC50 애플리케이션으로 계산하고 분석하였다.

[1837] 본원에 개시된 실시예 화합물 표는 상기 분석을 사용하여 결정된 IC_{50}값을 포함하고 있다(표 74 참조).

표 74

[1838]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-1	3	2			
I-2	2	45			42
I-3	1	3			7
I-4	1	2	8	20	3
I-5	1	2			4
I-6	1	5			
I-7	3	23			
I-8	1	4			
I-9	2	5			
I-10	1	3			
I-11	1	7			
I-12	1	2			
I-13	1	7			
I-14	3	2			
I-15	348	299			
I-16	2	2			
I-17	15	4			
I-18	3	2			
I-19	12	2			
I-20	2	2			
I-21	4	2			
I-22	1	2			3
I-23	7	3			
I-24	2	2			
I-25	5	2			
I-26	3	2			
I-27	3	2			
I-28	10	3	3		18

[1839]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-29	6	3			
I-30	2	2			3
I-31	3	2			
I-32	2	2			
I-33	6	2			
I-34	4	2			4
I-35	21	32			
I-37	1	2			4
I-39	1	10		146	11
I-40	6	88			
I-41	1	6			5
I-42	35	606			
I-43	1	6	8		
I-44	2	13			
I-45	1	4	8		6
I-48	1	2			
I-49	1	3			
I-50	1	5			
I-53	1	1			
I-54	1	1			
I-55	1	1			
I-56	2	2			
I-57	2	2			
I-58	1	1			
I-59	1	1			
I-60	1	1			
II-6	2	2			
II-7	1	5			
II-8	1	3			

[1840]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-10	2	7			
II-11	1	6			4
II-12	1	8			15
II-13	1	2	3	8	3
II-14	1	4			15
II-15	1	7	39	71	11
II-16	1	74			
II-17	2	3			5
II-18	2	3			6
II-19	1	1		9	
II-20	2	1	2		4
II-21	2	2	1	12	3
II-23	2	1			
II-24	3	2			
II-25	2	1	7	11	16
II-26	2	1	2	8	3
II-27	8	2			
II-28	22	7	12		
II-30	4	19			
II-31	1	2		8	
II-32	1	2			
II-33	2	8			
II-34	1	3	17	38	8
II-35	2	7			13
II-36	1	2			
II-37	1	3			
II-38	1	2			
II-39	1	6			
II-40	1	3			

[1841]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-41	1	9			
II-42	2	2	2		5
II-43	2	1			
II-44	2	2			
II-45	1	3			
II-46	1	37			53
II-47	1	4			
II-48	1	7			34
II-49	1	9	54	173	20
II-50	1	2			
II-51	1	4			
II-53	1				5
II-54	1	2	9	33	3
II-55	1	4	11	47	10
II-56	1	2			
II-57	2	2			
II-58	3	2			
II-59	2	2			
II-60	2	2			
II-61	3	2			
II-62	7	3			
II-63	12	3			
II-64	1	2			2
II-65	9	4			
II-66	1	2			
II-67	3	2			
II-68	9	2			
II-69	2	2			3
II-70	2	2		19	

[1842]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-71	2	2			
II-72	2	2		9	
II-73	2	3			
II-74	6	3			
II-75	1	2			
II-76	3	2		41	
II-77	1	2		8	4
II-78	4	2	3		7
II-79	2	2			
II-80	7	7			
II-81	5	3			
II-82	6	3	9		36
II-83	20	5			
II-84	6	3			
II-85	2	2	2		5
II-86	5	2			5
II-87	3	3			
II-88	1	2			
II-89	12	3			
II-90	21	7	8		33
II-91	4	2			
II-92	14	5			
II-93	3	3			
II-94	1	1	2	9	3
II-95	2	2			
II-96	2	2	2		5
II-97	13	3			
II-98	4	2			
II-99	4	3			

[1843]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-100	6	3			
II-101	4	2	2		8
II-102	3	2			
II-103	2	2			
II-104	5	2			4
II-105	2	2	2		4
II-106	9	4			
II-107	4	2			
II-109	3	2			
II-110	3	2	3		7
II-111	3	2			4
II-112	1	1			
II-113	2	2			
II-114	3	2			
II-115	13	8			
II-116	2	2		17	
II-117	2	1			
II-118	4	2			
II-119	2	2	2		6
II-120	9	2	5		
II-121	3	2			
II-122	4	2			10
II-123	8	2			11
II-124	2	2			
II-125	6	2			9
II-126	7	2			
II-127	3	2			
II-128	2	2			
II-129	3	2			

[1844]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-130	2	2	2		5
II-131	6	4			
II-132	3	2			
II-133	6	2	2		8
II-134	4	2			
II-140	22	5			
II-141	2	2			3
II-142	25	5			
II-143	1	2			
II-144	14	3			
II-148	1	2	3		5
II-149	1	8			12
II-150	1	2			3
II-151	2	8			8
II-152	3	7			14
II-153	2	3			
II-154	1	2			
II-155	1	2			4
II-156	1	2			6
II-157	1	2			5
II-158	2	2			4
II-159	6	2			
II-160	2	7			
II-161	2	5			
II-162	1	3			8
II-163	1	2			
II-164	1	2			8
II-165	1	3	15	48	5
II-166	1	8			

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-167	2	5			
II-168	1	2			3
II-169	9	3			
II-170	9	3			
II-171	1	5	50	64	7
II-172	36	888			
II-173	1	5			
II-174	1	2			4
II-175	2	8			7
II-176	2	15			31
II-177	2	2			
II-178	2	2			
II-182	1	1		8	
II-183	1	2			
II-184	1	2	2		
II-185	1	21			
II-186	1	3			
II-187	1	2			
II-189	2	2	3		4
II-191	1	2			
II-192	1	1	1	7	5
II-193	1	1	2	9	6
II-194	1	1			
II-195	1	1	1	7	3
II-196	1	1	2		6
II-197	1	1			
II-198	1	1			
II-199	1	1			
II-200	1	1			

[1845]

실시예 번호	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-201	2	1		27	
II-202	1	1			
II-203	2	2			
II-204	2	1			
II-205	8	2			
II-206	1	2			
II-207	1	6			
II-208	0	1			4
II-209	0	4			
II-210	1	2	2		7
II-211	1	2			
II-212	1	2			
II-213	1	2			
II-214	1	9			

[1846]

[1847] *Ba/F3 세포 모델 생성 및 증식 분석*

[1848] Ba/F3 세포를 DSMZ(ACC300, Lot17)에서 주문하고 RPMI-1640(ATCC 30-2001) + 10% FCS + 10 ng/mL IL-3에서 37

℃에서, 5% CO_2 분위기하에 성장시켰다. KRASG12 돌연변이(즉 G12D, G12C, G12V)를 포함하는 플라스미드를 GeneScript에서 입수하였다. KRASG12 의존성 Ba/F3 모델을 생성하기 위해, Ba/F3 세포에 KRASG12 이소형을 보유하는 벡터를 포함하는 레트로바이러스를 형질도입하였다. 백금-E 세포(Cell Biolabs)를 레트로바이러스 패키징에 사용하였다. 레트로바이러스를 Ba/F3 세포에 첨가하였다. 감염을 확실히 하기 위해, 4 μg/mL 폴리브렌을 첨가하고 세포를 스핀감염시켰다. 세포 분석기로 GFP 양성 세포를 측정하여 감염 효율을 확인하였다. 감염 효율이 10% 내지 20%인 세포를 추가로 배양하고 1 μg/mL로 퓨로마이신 선택을 시작하였다. 선택 상태를 나타내기 위해 대조군으로 모체 Ba/F3 세포를 사용하였다. 모체 Ba/F3 세포 배양물이 죽었으면 선택은 성공적인 것으로 간주하였다. KRASG12 돌연변이의 형질변형 가능성을 평가하기 위해, 성장 배지에 IL-3을 더 이상 보충하지 않았다. 빈 벡터를 보유하는 Ba/F3 세포를 대조군으로 사용하였다. 실험 수행 약 10일 전에 퓨로마이신을 제외하였다.

[1849] 증식 분석을 위해, Ba/F3 세포를 성장 배지(RPMI-1640 + 10% FCS)에서 1.5 x 10^3 세포/60 μL로 384-웰 플레이트에 시딩하였다. Labcyte Echo 550 또는 555 음향 디스펜서를 갖춘 Access Labcyte Workstation을 사용하여 화합물을 첨가하였다. 모든 처리는 기술적 중복으로 수행되었다. 처리된 세포를 5% CO_2로 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 생존성 염색약인 AlamarBlue™(ThermoFisher)를 첨가하고 PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader에서 형광을 측정했다. 원시 데이터를 Boehringer Ingelheim 독점 소프트웨어 MegaLab(PRISM, GraphPad Inc. 프로그램에 기반한 곡선 피팅)으로 보내고 분석하였다.

[1850] 이 분석으로 측정된 본 발명에 따른 대표적인 화합물의 IC_{50} 값을 표 75에 나타내었다.

표 75

[1851]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-1	178	77	43
I-2	124	493	
I-3	5	345	351
I-4	9	69	134
I-5	3	124	253
I-6	14	253	316
I-7	190	608	
I-8	4	106	258
I-9	92	264	496
I-10	9	218	247
I-11	24	331	416
I-12	4	224	343
I-13	49	1542	821
I-14	18	15	7
I-15	1133	930	
I-16	32	21	9
I-17	77	40	23
I-18	22	11	8
I-19	165	76	23
I-20	30	14	10
I-21	14	6	6
I-22	14	9	9
I-23	27	10	7
I-24	24	9	5
I-25	261	92	57
I-26	48	17	13
I-27	64	18	7
I-28	250	67	41
I-29	71	18	15

[1852]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-30	42	9	8
I-31	43	9	9
I-32	14	3	3
I-33	81	14	14
I-34	38	7	14
I-35		289	
I-37	78	1184	1340
I-39	34	613	895
I-40	243	913	
I-41	11	233	445
I-42	440	867	
I-43	63	170	302
I-44	91	509	1053
I-45	11	280	453
I-48	24	4	4
I-49	3	130	184
I-50	41	448	811
I-53	12	2	1
I-54	7	1	1
I-55	12	2	1
I-56	16	3	4
I-57	8	1	1
I-58	11	4	6
I-59	13	2	1
I-60	22	5	4
II-6	4	6	5
II-7	94	277	196
II-8	144	301	316
II-10	116	844	957
II-11	85	241	324

[1853]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-12	20	438	549
II-13	24	120	247
II-14	10	293	771
II-15	14	323	340
II-16	183	1572	1643
II-17	39	373	422
II-18	20	429	438
II-19	10	5	3
II-20	16	2	2
II-21	23	4	3
II-23	53	8	4
II-24	>25000	9221	8108
II-25	25	3	4
II-26	37	5	3
II-27	49	18	16
II-28	90	35	27
II-30	273	1051	
II-31	4	69	65
II-32	3	474	1219
II-33	82	527	657
II-34	51	527	681
II-35	82	1292	1683
II-36	64	330	390
II-37	26	132	177
II-38	11	66	56
II-39	68	193	
II-40	7	381	456
II-41	26	490	980
II-42	26	34	5
II-43	34	37	8

[1854]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-44	32	28	14
II-45	58	606	642
II-46	116	50	
II-47	40	240	164
II-48	70	724	581
II-49	16	329	304
II-50	7	270	393
II-51	37	314	693
II-52	72	403	401
II-53	57	292	285
II-54	1	74	157
II-55	63	297	302
II-56	20	233	166
II-57	40	38	45
II-58	45	41	9
II-59	35	31	31
II-60	24	21	17
II-61	55	47	38
II-62	39	34	17
II-63	266	114	49
II-64	11	9	5
II-65	122	97	40
II-66	71	54	29
II-67	38	28	15
II-68	77	56	23
II-69	26	18	7
II-70	47	25	5
II-71	41	28	8
II-72	39	22	21
II-73	16	10	17

[1855]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-74	81	50	11
II-75	83	26	14
II-76	30	18	19
II-77	28	14	11
II-78	87	37	14
II-79	45	24	18
II-80	41	21	10
II-81	103	49	13
II-82	200	82	44
II-83	33	15	18
II-84	79	36	17
II-85	72	19	8
II-86	59	25	14
II-87	150	47	25
II-88	15	6	6
II-89	199	57	18
II-90	397	157	115
II-91	65	15	8
II-92	120	47	27
II-93	43	16	45
II-94	11	5	3
II-95	81	30	27
II-96	23	8	5
II-97	198	58	26
II-98	69	23	14
II-99	83	28	35
II-100	56	19	52
II-101	155	51	28
II-102	14	4	4
II-103	21	7	

[1856]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-104	78	24	12
II-105	37	12	6
II-106	107	31	23
II-107	19	5	8
II-108	54	15	8
II-109	80	13	18
II-110	51	14	13
II-111	46	10	4
II-112	42	11	6
II-113	106	25	33
II-114	99	16	7
II-115	131	29	34
II-116	30	6	8
II-117	36	7	6
II-118	133	25	26
II-119	51	8	6
II-120	149	27	13
II-121	77	13	11
II-122	132	21	10
II-123	93	15	24
II-124	58	9	12
II-125	109	17	16
II-126	211	32	26
II-127	109	13	13
II-128	83	10	31
II-129	92	11	9
II-130	45	6	6
II-131	145	16	19
II-132	99	10	6
II-133	248	33	19

[1857]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-134	1172	41	28
II-135	1044	4	4
II-140	2242	1023	
II-141	14	134	170
II-142	5858	2205	1774
II-143	3	5	2
II-144	4	2	
II-148	14	99	162
II-149	18	333	412
II-150	3	55	77
II-151	53	393	655
II-152	68	1291	1192
II-153	126	1561	2379
II-154	82	245	135
II-155	6	169	185
II-156	16	353	271
II-157	17	244	258
II-158	24	135	108
II-159	366	147	93
II-160	429	1723	2008
II-161	250	910	971
II-162	41	526	574
II-163	97	373	322
II-164	66	240	133
II-165	3	109	121
II-166	154	386	430
II-167	614	884	879
II-168	27	62	26
II-169	285	107	61
II-170	89	26	17

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-171	10	232	426
II-172		830	
II-173	51	296	678
II-174	16	103	71
II-175	30	196	183
II-176	112	1314	1206
II-177	81	66	54
II-178	85	31	32
II-182	16	5	3
II-183	12	2	3
II-184	1	98	155
II-185	47	305	334
II-186	12	192	321
II-187	3	133	225
II-189	28	9	8
II-191	11	3	<0
II-192	13	2	2
II-193	9	2	2
II-194	22	4	4
II-195	14	2	2
II-196	9	1	1
II-197	6	2	1
II-198	4	1	1
II-199	16	3	3
II-200	8	1	1
II-201	18	3	1
II-202	56	18	6
II-203	59	6	4
II-204	62	11	7
II-205	85	19	6

[1858]

실시예 번호	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-206	63	7	3
II-207	18	283	387
II-208	3	112	166
II-209	18	271	389
II-210	23	2	2
II-211	28	6	3
II-212	10	2	0
II-213	43	11	6
II-214	1706	1900	1364

[1859]

[1860] *돌연변이 암 세포주를 이용한 추가 증식 분석*

[1861] · *NCI-H358 CTG 증식 분석(120시간)(NSCLC, G12C)*

[1862] NCI-H358 세포(ATCC 번호 CRL-5807)를 100 μL RPMI-1640 ATCC-Formulation(Gibco # A10491) + 10% FCS(태아 송아지 혈청)에서 바닥이 불투명한 흰색 96 웰 플레이트(Perkin Elmer cat no. 5680)에 웰당 2000 세포의 밀도로(분석 1), 또는 60 μl RPMI-1640 ATCC-Formulation(Gibco # A10491)+10% FCS(태아 송아지 혈청)에서 바닥이 평평하고 투명한 검은색 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 200 세포의 밀도로(분석 2) 분배하였다. 세포를 5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. HP 디지털 디스

펜서 D300(Tecan)(분석 1) 또는 ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)(분석 2)을 사용하여 화합물(DMSO 중 10 mM 스톡)을 대수 용량 시리즈로 첨가하였다 - 첨가된 DMSO에 대해 정규화하고 DMSO 대조군을 포함함 -. T0 시점 측정의 경우, 화합물 첨가 시점에 비처리 세포를 분석하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1863] · *NCI-H2122 CTG 증식 분석(120시간)(NSCLC, G12C)*

[1864] CellTiter Glow Assay Kit(Promega G7571)를 사용하여 NCI-H2122 세포(ATCC CRL-5985)의 증식을 정량적으로 측정하기 위해 CTG 분석을 설계하였다. 세포를 송아지 태아 혈청(Life Technologies, Gibco BRL, Cat. No. 10270-106)이 보충된 RPMI 배지(ATCC)에서 성장시켰다. "0일"에 200개의 NCI-H2122 세포를 바닥이 평평하고 투명한 검정색 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에서 60 µL RPMI ATCC+10% FCS+ Penstrep에 시딩하였다. 그런 다음 세포를 밤새 CO_2 인큐베이터에서 37℃로 플레이트에서 인큐베이션하였다. 1일차에, DMSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)으로 추가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군의 세포 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1865] · *AsPC-1 CTG 증식 분석(120시간)(췌장암, G12D)*

[1866] CellTiter Glow Assay Kit(Promega G7571)를 사용하여 AsPC-1 세포(ATCC CRL-5985)의 증식을 정량적으로 측정하기 위해 CTG 분석을 설계하였다. 세포를 송아지 태아 혈청(Life Technologies, Gibco BRL, Cat. No. 10270-106)이 보충된 RPMI 배지(ATCC)에서 성장시켰다. "0일"에 2000개의 AsPC-1 세포를 바닥이 평평하고 투명한 384 웰 플레이트에서 60 µL RPMI ATCC+10% FCS+ Penstrep(Greiner, PNr. 781091)에 시딩하였다. 그런 다음 세포를 밤새 CO_2 인큐베이터에서 37℃로 플레이트에서 인큐베이션하였다. 1일차에, MSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 DECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)으로 첨가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군의 세포 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1867] · *GP2D 증식 분석(120h)(대장암, G12D)*

[1868] GP2D 세포(ATCC 번호 CRL-5807)를 40 µl DMEM(Sigma, D6429) + 1x GlutaMAX(Gibco, 35050038) + 10% FCS(송아지 태아 혈청)에서 바닥이 평평한 흰색 384 웰 플레이트(Perkin Elmer, 6007680)에 웰당 500 세포의 밀도로 분배하였다. 세포를 5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. HP 디지털 디스펜서 D300(Tecan)을 사용하여 화합물(DMSO 중 10 mM 스톡)을 대수 용량 시리즈로 첨가하였다 - DMSO 대조군을 포함하고 첨가된 DMSO에 대해 정규화됨. T0 시점 측정의 경우, 화합물 첨가 시점에 비처리 세포를 분석하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1869] · *SAS CTG 증식 분석(120시간)(HNSCC, 증폭된 wt)*

[1870] SAS 세포(JCRB0260)를 60 µL DMEM:F12(Gibco 31330-038) + 10% 태아 송아지 혈청(HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 바닥이 평평하고 투명한 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 300개 세포의 밀도로 분배하고 CO_2 인큐베이터에서 밤새 37℃로 배양하였다. 다음날, ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)을 사용하여 DMSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 첨가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나

눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1871] · *MKN1 CTG 증식 분석(120시간)(위암, 증폭된 wt)*

[1872] MKN1 세포(JCRB0252)를 50 μL RPMI 1640 (PAN-Biotech, PNr.: P04-18047) + 10% FCS (HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 평평한 흰색 바닥의 흰색 384 웰 플레이트(Corning Costar, PNr.: 3570)에 웰당 400 세포의 밀도로(분석 1), 또는 40 μl RPMI (Gibco, PNr.: 21875034) + 10% FCS (HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 평평한 흰색 바닥의 흰색 384 웰 플레이트(Perkin Elmer, 6007680)에 웰당 500 세포의 밀도로(분석 2), 또는 60 μl RPMI-1640 (Gibco # A10491) + 10% FCS (HyClone, PNr.: SH30084.03) + PenStrep (Gibco, PNr.15140-122)에서 바닥이 투명하고 평평한 검은색 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 200 세포의 밀도로(분석 3) 분배하였다. 세포를 5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. HP 디지털 디스펜서 D300(Tecan)(분석 1 + 2) 또는 ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)(분석 3)을 사용하여 화합물(DMSO 중 10 mM 스톡)을 대수 용량 시리즈로 첨가하였다 - DMSO 대조군을 포함하고 첨가된 DMSO에 대해 정규화됨 -. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1873] · *SK-CO-1 CTG 증식 분석(120시간)(CRC, G12V)*

[1874] SK-CO-1 세포(ATCC HTB-39)를 60 μL EMEM (Sigma M5650) + 10% 태아 송아지 혈청(HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 바닥이 평평하고 투명한 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 500개 세포의 밀도로 분배하고 CO_2 인큐베이터에서 밤새 37℃로 배양하였다. 다음날, ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)을 사용하여 DMSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 첨가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1875] · *LOVO CTG 증식 분석(120시간)(CRC, G13D)*

[1876] LOVO 세포(ATCC CCL-229)를 60 μL DMEM(Sigma D6429) + 10% 태아 송아지 혈청(HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 바닥이 평평하고 투명한 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 1000개 세포의 밀도로 분배하고 CO_2 인큐베이터에서 밤새 37℃로 배양하였다. 다음날, ECHO 음향 액체 핸들러 시스템(Beckman Coulter)을 사용하여 DMSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 첨가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1877] · *A375 CTG 증식 검정(120시간)(흑색종, wt, B-Raf 돌연변이체, 음성 대조군)*

[1878] A375 세포(ATCC CRL-1619)를 60 μL DMEM(Sigma D6429) + 10% 태아 송아지 혈청(HyClone, PNr.: SH30084.03)에서 바닥이 평평하고 투명한 384 웰 플레이트(Greiner, PNr. 781091)에 웰당 300개 세포의 밀도로 분배하고 CO_2 인큐베이터에서 밤새 37℃로 배양하였다. 다음날, HP 디지털 디스펜서 D300(Tecan)을 사용하여 DMSO 대조군을 포함해 화합물(DMSO의 10 mM 스톡)을 첨가하였다. 플레이트를 120시간 동안 인큐베이션하고, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 시약(Promega 제품 코드 G7570)을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 생존율(대조군에 대한 백분율로 표시)은 각 웰의 상대 발광 단위 RLU를 DMSO 대조군 세포의 RLU로 나눈 값으로 정의된다. 4 파라미터 모델을 사용하여 비선형 회귀에 의한 생존율 측정을 통해 IC_{50} 값을 결정하였다.

[1879] 제시된 세포주에서 이들 분석으로 측정된 본 발명에 따른 대표적인 화합물의 IC_{50} 값을 표 76 및 77에 나타내었다.

표 76

[1880]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-1	4119		577	5899		2876
I-3	3373		1322	273	2	4889
I-4	3750		740	64	1	395
I-5	2422	813	852	86	1	2038
I-6	3376	809		1695		3439
I-7	3456			2370		472
I-8	3043	874		512	6	131
I-9	3339		1306	2852		20226
I-10			200			
I-11	2555		1980	565		651
I-12	3285		3122	235	1	218
I-13	6467		4284	1546		294
I-14	2873			3410		25
I-16			204		673	77
I-17	4231			9846		241
I-18	1762		179	7069		72
I-19	2714		2161	3000		217
I-20	1360		287	5424		35
I-21	1434			2975	546	40
I-22	10156	31	10	650	27	33
I-23	8831	1		8157	1174	24
I-24	930		163	3452		77
I-25	1646		188	3451		285
I-26	1068		140	2239		89
I-27	599		121	2123		109
I-28	2603		240	3424		934
I-29	3133		2757	10287		97

[1881]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-30	837		205	4573	811	50
I-31			266		588	57
I-32	1507		303	4442		52
I-33	1423			3711		81
I-34	1074		76	4153	872	185
I-37			3892	609	24	412
I-39			1451	149	17	1198
I-41	3559			297	8	4186
I-43	1408			1005	143	1797
I-44	1274		2326	980		1195
I-45			470	32	2	1190
I-48			4	384		13
I-49			145	20	1	905
I-50			733	115	10	2901
I-53			1	414		13
I-54			4	266		17
I-55			5	565		10
I-56			2	695		25
I-57			6	278		
I-58			5	696		45
I-59			2	444		15
I-60			4	779		40
II-6	1159			1323		10
II-7	3497			1636		1189
II-8	933			2730		534
II-10	8444		570	811	11	3542
II-11	3510			1428	78	1321
II-12	1387			544	9	1925

[1882]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-13	5018			251	9	450
II-14	1393			245	6	1667
II-15	2423			220	9	1296
II-16	3531			1919	56	3867
II-17			134	251	6	1029
II-18			160	45	2	293
II-19	19	17	2	870	136	132
II-20	2041	6	2	1031	57	86
II-21	128	10	4	694	57	35
II-23	2953		4	1637		222
II-24	5328			>25000		15616
II-25	33		<0	891		9
II-26	143		4	1380		5
II-27	898	112	44	4105	408	151
II-28	9477			5068		203
II-30	3550			2385		10607
II-31	2546		143	42	1	208
II-32	3299			385	5	8310
II-33	4122			1414		597
II-34	9006			1416	49	1949
II-35	4799		457	713	31	4733
II-36	3478			990		179
II-37	5495			1454		1246
II-38	2586			213	4	47
II-39	3597			1762		2937
II-40	1416		1302	261	5	979
II-41	1654		1522	269		2108
II-42	357		136	1886		264

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-43	102		117	2051		24
II-44	1585		398	2163		6000
II-45	10593	969	>25000	2306		530
II-46	900			2739		399
II-47	2015		2046	991	105	2619
II-48	3099		2162	1494	65	3878
II-49	2836		1906	511	6	1185
II-50	2677		2707	142	3	41
II-51	2559		3362	903		70
II-52			1716			
II-53	3692		230	825	29	1715
II-54	1773	298	908	67	1	234
II-55	4906		588	748	46	968
II-56	3193	587	173	378	13	1426
II-57	916		286	1844	164	54
II-58	904		562	6424		342
II-59	1347		337	2243		31
II-60	6946			3368		61
II-61	2342		1424	1548		169
II-62	4791			9192		50
II-63	3386		66	3295		1308
II-64	6360	36		1073	22	16
II-65	2548		3225	3560		173
II-66	5006		586	3970		60
II-67	1299		1038	2795		8
II-68	1233		111	3242		623
II-69	515		290	1729	585	102
II-70	891		131	1942		41

[1883]

[1884]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-71	933		209	1673		47
II-72	2251		9	783		206
II-73	1612			1813		33
II-74	2859		1682	3213		192
II-75	3132	49	10	1561	111	31
II-76	1299		507	3968		66
II-77	1775	51	9	738	37	152
II-78	2145		170	2117		318
II-79	1272			2829		2586
II-80	1670			5080		>25000
II-81	1678		1200	4863		51
II-82	2683		807	5451		990
II-83	3818			5128		18
II-84	583		>25000	3057		52
II-85	1120		23	1291		26
II-86	2081		993	4137	824	502
II-87	1989		106	3062		107
II-88	434		126	1983		2223
II-89	1530		220	3037		246
II-90	1864		3251	3809		4386
II-91	1094	78	19	2256	394	70
II-92	1812		3395	3916		275
II-93	1564		872	4645		366
II-94	834	20	20	985	26	82
II-95	1422		400	3320		5181
II-96	307		98	2237	809	148
II-97	2018		242	2359		646
II-98	1019		242	3336		30

[1885]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-99	1165		1339	3238		88
II-100	2142			9772		3185
II-101	1518		195	2994		130
II-102	84			2770		71
II-104			391		510	114
II-105	847		46	1324	463	55
II-106	2861		2250	9452		96
II-107	5720			7270		7
II-108			134			
II-109	441		78	3828		20
II-110	953		217	2822		68
II-111	858		139	2806	443	57
II-112	197		141	2252	248	54
II-113	661		128	2014		381
II-114	680		123	2299		28
II-116	1123			6521		2007
II-117	47		98	1656	276	22
II-118	1007		295	3174		931
II-119	251		42	1325		39
II-120	1090		190	3509		488
II-121	580		268	3066		560
II-122	961		823	3352		889
II-123	878		439	1536		113
II-124	901		114	2104		68
II-125	768		255	1371		182
II-126	2687		1685	10187		189
II-127	189		400	2760		18
II-128	361		417	2105		46

[1886]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-129	198		295	2075		18
II-130	221	25	28	1085	233	176
II-131	672		277	3520		623
II-132	188		324	5113		319
II-133	180	74	9	2700	301	202
II-134	4119			9668		35
II-135	112			1387		69
II-140	8237		702	21550		128
II-141	2826			244	4	873
II-142	10530		10772	10131		6106
II-143	584	25		1506	59	48
II-144	3692			7097	>1000	302
II-148	2218			376	11	421
II-149	2546			257	8	849
II-150	2509		115	27	1	91
II-151	3582			714	32	161
II-152			926	526	13	4229
II-153			2850	577	14	199
II-154			374	1014	39	747
II-155	929		77	11	1	471
II-156			230	86	1	440
II-157			151	129	2	1189
II-158			58	256	9	585
II-159			31	1888		70
II-160	3186			3217		821
II-161	4850			1602		1575
II-162	3316			922	30	2120
II-163	4505			935		274

[1887]

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-164	4577		40	483	23	1502
II-165	1787		166	25	1	437
II-166	1254			1276		1184
II-167	9787			4231		1392
II-168	1773			778	12	441
II-169	2282		595	3731	1868	4410
II-170	942		623	3590		1048
II-171	3059			295	5	1100
II-173	1456			1206	107	751
II-174			112	103	3	248
II-175	2740			434	21	118
II-176			1640	851	50	4937
II-177	2245		583	2761		221
II-178	948		129	814		2568
II-182			3	188		32
II-183			<0	162		6
II-184			95	8	0	882
II-185			510	190	15	2421
II-186			273	38	2	532
II-187			135	30	1	1148
II-189			19	1149		51
II-191			3	425		10
II-192			2	305	31	25
II-193			1	176		10
II-194			3	411		37
II-195			4	282		37
II-196			2	248		9
II-197			1	226		8

실시예 번호	H2122 IC50 (nM)	H358 (분석 1) IC50 (nM)	H358 (분석 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-198			1	143		8
II-199			5	446		17
II-200			3	340		8
II-201			6	651		20
II-202			5	380		21
II-203			5	483	137	18
II-204			5	508	122	17
II-205			18	1313		20
II-206			4	194		25
II-207			287	82		1085
II-208			99	15	0	718
II-209			136	59		737
II-210			2	210		14
II-211			1	297		17
II-212			1	170		19
II-213			1	275		13
II-214				3517		

[1888]

표 77

[1889]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-1			1731	418	1271	
I-3				2086	2159	
I-4			75	541	205	
I-5		499		987	1639	
I-6				2081	1219	
I-7				1489	2812	
I-8			395	532	296	
I-9				10823	649	
I-11				530	1708	
I-12				710	824	
I-13			679	2156	1512	
I-14				71	1350	
I-17				357	730	
I-18				236	260	
I-19				56	479	
I-20				185	298	
I-21			149	30	128	
I-22			68	20	31	>3000
I-23				139	79	
I-24				67	101	
I-25				357	1056	
I-26				118	281	
I-27			396	52	265	
I-28			1284	131	390	
I-29				381	1646	
I-30				31	66	
I-32				111	159	

[1890]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-33				181	574	
I-34			693	84	161	
I-37				1081	165	
I-39		621		2072	354	
I-41				2759	304	
I-43				892	554	
I-44				1206	925	
I-45		510		763	315	
I-48			17	14	23	
I-49		335	152	515	223	
I-50		785	627	2048	439	
I-53			48	7	29	
I-54			26	7	32	
I-55			39	9	39	
I-56				8	23	
I-57			19	4	8	
I-58	25		17	14	29	
I-59			26	5	22	
I-60			32	21	49	
II-6				62	323	
II-7				1241	835	
II-8				692	680	
II-10			1265	1665	972	
II-11				800	383	
II-12			460	819	401	
II-13				896	61	
II-14				771	674	
II-15				1247	867	

[1891]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-16				1872	1339	
II-17				617	186	
II-18		279		444	49	
II-19			47	11	21	1115
II-20	24			9	158	>3000
II-21	20	27	24	6	29	>3000
II-23			172	31	124	
II-24				9249	7420	
II-25				3	63	
II-26				3	109	
II-27			116	115	345	>3000
II-28				433	720	
II-30				9067	>25000	
II-31			30	365	182	
II-32				704	8323	
II-33				1049	737	
II-34			453	1239	2403	
II-35				5734	1686	
II-36				1123	16620	
II-37				562	692	
II-38				174	74	
II-39				1239	2924	
II-40				488	508	
II-41				910	703	
II-42				38	149	
II-43				46	120	
II-44				193	92	
II-45			1485	1786	6602	

[1892]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-46				655	1218	
II-47				600	459	
II-48				1068	736	
II-49		>3000	501	872	651	
II-50				802	1634	
II-51				772	772	
II-53			994	566	495	
II-54				464	531	
II-55			876	754	1094	
II-56			660	554	661	
II-57				87	500	
II-58				90	113	
II-59				67	72	
II-60				216	255	
II-61				192	276	
II-62				280	2322	
II-63			578	134	640	
II-64				24	96	2579
II-65				360	289	
II-66				76	3676	
II-67				60	49	
II-68				5570	894	
II-69				115	52	
II-70			387	28	77	
II-71				18	50	
II-72			68	71	55	
II-73				43	250	
II-74				52	319	

[1893]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-75			108	23	279	2536
II-76				120	51	
II-77			18	40	39	>3000
II-78			533	84	175	
II-79				188	106	
II-80				148	561	
II-81				32	289	
II-82			712	170	728	
II-83				447	2200	
II-84				116	286	
II-85			266	51	209	
II-86				121	77	
II-87			302	71	427	
II-88				47	62	
II-89			625	198	453	
II-90				451	735	
II-91			247	78	136	1138
II-92				279	467	
II-93				140	136	
II-94	32		51	19	51	>3000
II-95				341	149	
II-96				67	231	
II-97			598	212	683	
II-98				137	608	
II-99				159	286	
II-100				257	83	
II-101				257	1016	
II-102				37	76	

[1894]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-105			426	31	150	
II-106				491	993	
II-107				181	1009	
II-109				106	76	
II-110				126	92	
II-111				51	309	
II-112				34	58	
II-113				64	123	
II-114			358	64	142	
II-116				64	8	
II-117				24	58	
II-118				3865	295	
II-119			252	37	152	
II-120			234	126	401	
II-121				57	129	
II-122				52	180	761
II-123				96	72	259
II-124				38	128	
II-125				121	97	324
II-126				137	251	
II-127				90	131	
II-128				47	91	
II-129				66	69	
II-130	216		297	29	190	1314
II-131				90	225	
II-132				18	120	
II-133			391	89	459	1378
II-134				225	3242	

[1895]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-135				29	51	
II-140				292	5489	
II-141				436	284	
II-142				2186	2645	
II-143				9	96	>3000
II-144				130	2844	
II-148				779	109	
II-149		467		1976	270	
II-150		32		325	81	
II-151				1358	1065	
II-152				955	650	
II-153				872	283	
II-154				2122	904	
II-155		284	633	263	107	
II-156				390	226	
II-157				339	136	
II-158				374	84	
II-159				131	356	
II-160				6852	7606	
II-161				1022	472	
II-162			411	980	401	
II-163				649	1087	
II-164			1072	287	246	
II-165		427		529	303	
II-166				551	863	
II-167				1337	6428	
II-168			176	154	193	
II-169				316	553	

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-170				121	270	
II-171				1534	593	
II-173				805	1228	
II-174		341		385	139	
II-175				936	823	
II-176				2061	2683	
II-177				45	694	
II-178				149	624	
II-182	24		12	9	38	
II-183			41	7	9	
II-184		227	68	249	325	
II-185		>949	1901	1290	714	
II-186		313	260	880	357	
II-187		383	357	457	429	
II-189	19		18	45	39	
II-191				3	13	
II-192	25	26	9	4	32	
II-193			17	3	12	
II-194	20		25	11	13	
II-195			22	4	12	
II-196			17	4	15	
II-197			16	4	14	
II-198			15	3	25	
II-199			51	17	34	
II-200			11	5	15	
II-201	20		14	9	33	
II-202			27	6	103	
II-203		41	63	12	70	

[1896]

실시예 번호	MKN1 (분석 1) IC50 (nM)	MKN1 (분석 2) IC50 (nM)	MKN1 (분석 3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-204		33	48	14	46	
II-205			33	31	22	
II-206			34	11	31	
II-207			785	1256	310	
II-208		451	245	398	334	
II-209			670	1391	493	
II-210			37	3	35	
II-211			22	4	40	
II-212			17	4	35	
II-213			12	7	117	
II-214				5353		

[1897]

[1898] *ERK 인산화 분석*

[1899] ERK 인산화 분석을 사용하여 시험관 내에서 화합물이 KRAS G12C 돌연변이 인간 암 세포주에서 KRAS G12C-매개 신호 전달을 억제하는 효능을 조사하였다. 이것은 KRAS G12C 단백질 신호 전달 캐스케이드를 방해함으로써 본

발명에 따른 화합물의 분자적 작용 방식을 입증한다. 이 분석 설정에서 낮은 IC_{50} 값은 본 발명에 따른 화합물의 높은 효능을 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물은 KRAS G12C 돌연변이 인간 암 세포주에서 ERK 인산화에 대한 억제 효과를 나타내는 것으로 관찰되어 KRAS G12C 단백질 신호 전달에 대한 화합물의 분자적 작용 방식이 확인되었다.

[1900] ERK 인산화 분석을 다음 인간 세포주를 사용하여 수행하였다:

[1901] NCI-H358(ATCC (ATCC CRL-5807): KRAS G12C 돌연변이를 갖는 인간 폐암(→ 분석 1) 및 NCI-H358_Cas9_SOS2, 즉, SOS2가 녹아웃된 동일한 세포주(→ 분석 2). SOS2 단백질 녹아웃을 위한 gRNA의 생산을 위해 설계된 DNA를 포함하는 벡터를 Sigma-Aldrich로부터 입수하였다. NCI-H358 SOS2 녹아웃 세포주를 생성하기 위해, Cas9 엔도뉴클레아제를 발현하는 NCI-H358 세포에 XtremeGene9 시약과 해당 플라스미드를 형질감염시켰다. 세포 분석기로 GFP 양성 세포를 측정하여 형질감염 효율을 확인하였다. GFP 양성 세포를 수집하고 추가로 확장시켰다. 이들 GFP-양성 세포 풀을 단일 세포 희석시키고 SOS2 녹아웃 클론을 웨스턴 블롯 및 게놈 DNA 시퀀싱 분석을 통해 확인하였다.

[1902] *분석에 사용된 재료:*

[1903] RPMI-1640 배지(ATCC® 30-2001™)

[1904] HyClone의 소 태아 혈청(FBS)(SH30071.03)

[1905] Thermo Fischer Scientific의 비필수 아미노산(11140035)

[1906] Thermo Fischer Scientific의 피루베이트(11360039)

[1907] Thermo Fischer Scientific의 글루타맥스(35050061)

[1908] Greiner Bio-One의 384 플레이트(781182)

[1909] PerkinElmer Inc.의 Proxiplate™ 384(6008280)

[1910] AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2(Thr202/Tyr204) 분석 키트(ALSU-PERK-A500)

[1911] 시그마의 EGF(E4127)

[1912] 수용체 믹스: PerkinElmer의 단백질 A 수용체 비드(6760137M)

[1913] 공여체 믹스: PerkinElmer의 AlphaScreen 스트렙타비딘 코팅 공여체 비드(6760002)

[1914] 트라메티닙

[1915] Sigma Aldrich의 스타우로스포린(S6942)

[1916] *분석 설정:*

[1917] 세포를 Greiner TC 384 플레이트에 10% FBS, 비필수 아미노산, 피루베이트 및 글루타맥스가 포함된 RPMI 60 µL에 웰당 40,000개 세포로 시딩하였다. 세포를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, 가습 분위기에서 37℃ 및 5% CO_2의 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 그런 다음 Labcyte Echo 550 장치를 사용하여 60 nL 화합물 용액(10 mM DMSO 스톡 용액)을 첨가하였다. 앞서 언급한 인큐베이터에서 1시간 인큐베이션한 다음, 원심분리 후 배지를 제거하고 프로테아제 억제제, 100 nM 트라메티닙 + 100 nM 스타우로스포린이 첨가된 AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2(Thr202/Tyr204) 분석 키트에서 1.6배 용해 완충액 20 µL을 첨가하여 세포를 용해시켰다. 진탕하에 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후, 각 용해물 샘플 6 µL를 384 웰 Proxiplate로 옮기고 AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2(Thr202/Tyr204) 분석 키트를 사용하여 pERK(Thr202/Tyr204)에 대해 분석하였다. PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader에서 신호를 측정하기 전에 3 µL 수용체 믹스와 3 µL 공여체 믹스를 은은한 조명 아래 첨가하고 어둠 속에서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 원시 데이터를 Boehringer Ingelheim 독점 소프트웨어 MegaLab로 보내 분석했다(PRISM, GraphPad Inc. 프로그램에 기반한 곡선 피팅).

[1918] 유사하게, 상술된 분석(pERK 환원, SureFire)을 다양한 KRAS 돌연변이 또는 KRAS 야생형을 보유하는 추가 세포주에서 수행할 수 있으며, 이를 통해 세포 배경에서 다양한 추가 KRAS 대립유전자에 대한 화합물의 활성을 측정하고 결정할 수 있다.

[1919] *대사 (마이크로솜) 안정성 분석*

[1920] 시험 화합물의 대사 분해를 풀링된 간 마이크로솜(마우스(MLM), 래트(RLM) 또는 인간(HLM))을 사용하여 37℃에서 분석하였다. 시점당 48 μL의 최종 인큐베이션 부피에는 TRIS 완충액(pH 7.5, 0.1 M), 염화마그네슘(6.5 mM), 마이크로솜 단백질(마우스/래트의 경우 0.5 mg/mL, 인간 시료의 경우 1 mg/mL) 및 1 μM의 최종 농도의 시험 화합물이 함유되어 있다. 37℃에서 짧은 사전 인큐베이션 기간 후, 12 μL 베타-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원형(NADPH, 10 mM)을 첨가하여 반응을 개시시키고 상이한 시점(0, 5, 15, 30, 60분) 후에 분취량을 용매로 옮겨 종료시켰다. 또한, NADPH 비의존성 분해를 NADPH가 없는 인큐베이션에서 모니터링하고, 아세토니트릴을 첨가하여 마지막 시점에 종료하였다. 켄칭된 인큐베이션물을 원심분리(4,000 rpm, 15분)에 의해 펠릿화하였다. 상청액의 분취량을 LC-MS/MS로 분석하여 개별 샘플 내 모 화합물의 농도를 정량화하였다.

[1921] 시험관 내 고류 제거율($CL_{int,시험관\ 내}$)을 마이크로솜 인큐베이션 동안 시험 약물의 소실 시간 경과를 통해 계산하였다. 각 플롯을 $C(t) = C_0 * \exp(-ke * t)$로서 일차 제거율 상수에 피팅하였다 - 여기서 $C(t)$ 및 C_0은 인큐베이션 시간 t 및 인큐베이션 전에 비변 시험 약물의 농도이고, ke는 비변 약물의 소실율 상수이다. 이어, 식 $CL_{int,생체\ 내}$ = $CL_{int,시험관\ 내}$ x (인큐베이션 부피(ml)/단백질 양(mg)) x (단백질 양(mg)/g 간 조직) x (간 중량/체중)에 따라 $CL_{int,시험관\ 내}$(μL 분$^{-1}$ · 단백질 양) 값을 인큐베이션 파라미터로부터 예측되는 $CL_{int,생체\ 내}$(m L분$^{-1}$ · kg^{-1})로 변환하였다.

[1922] 종 간 더 나은 비교를 위해 예측 제거율을 개별 종 내 간 혈류량 퍼센트[% QH](mL 분$^{-1}$ · kg^{-1})로 표시하였다. 일반적으로, 종 간 화합물의 높은 안정성(낮은 % QH에 해당)이 바람직하다.

[1923] 표 78은 선택된 본 발명에 따른 화합물 (I)에 대해 HLM에서 개시된 분석으로 얻은 대사 안정성 데이터를 나타낸다.

표 78

[1924]

실시예 번호	HLM QH [%]
I-1	79
I-2	44
I-3	<24
I-4	<24
I-5	<24
I-6	<24
I-7	<24
I-8	<24
I-9	<24
I-10	30
I-11	<24
I-12	36
I-13	<24
I-15	38
I-16	31
I-17	56
I-18	48
I-19	<24
I-20	30
I-21	44
I-22	37
I-23	45
I-24	<24
I-25	<24
I-26	<24
I-27	<24
I-28	<24
I-29	27
I-30	<24

실시예 번호	HLM QH [%]
I-31	<24
I-32	45
I-33	<24
I-34	<24
I-35	32
I-37	51
I-39	39
I-40	42
I-41	<24
I-42	42
I-43	<24
I-44	<24
I-45	45
I-48	51
I-49	40
I-50	44
I-53	56
I-54	52
I-55	56
I-56	25
I-58	34
I-59	<24
I-60	<24
II-6	<24
II-7	<24
II-8	<24
II-10	<24
II-11	<24
II-12	<24

실시예 번호	HLM QH [%]
II-13	<24
II-14	<24
II-15	<24
II-16	<24
II-17	63
II-18	58
II-19	30
II-20	<24
II-21	<24
II-23	<24
II-24	<24
II-25	<24
II-26	<24
II-27	44
II-28	51
II-30	<24
II-31	42
II-32	<24
II-33	<24
II-34	<24
II-35	<24
II-36	<24
II-37	<24
II-38	<24
II-39	52
II-40	<24
II-41	<24
II-42	<24
II-43	<24

[1925]

실시예 번호	HLM QH [%]
II-44	31
II-46	27
II-47	<24
II-48	<24
II-49	<24
II-50	52
II-51	37
II-52	<24
II-53	46
II-54	28
II-55	<24
II-56	<24
II-57	<24
II-58	46
II-59	<24
II-60	27
II-61	<24
II-62	58
II-63	<24
II-64	27
II-65	<24
II-66	<24
II-67	<24
II-68	<24
II-69	<24
II-70	61
II-71	<24
II-72	41
II-73	53

실시예 번호	HLM QH [%]
II-74	<24
II-75	38
II-76	31
II-77	34
II-78	35
II-79	45
II-80	30
II-81	<24
II-82	<24
II-83	72
II-84	<24
II-85	47
II-86	35
II-87	<24
II-88	26
II-89	<24
II-90	<24
II-91	46
II-92	<24
II-93	44
II-94	48
II-95	37
II-96	<24
II-97	<24
II-98	<24
II-99	<24
II-100	28
II-101	31
II-102	51

실시예 번호	HLM QH [%]
II-103	<24
II-104	<24
II-106	44
II-107	45
II-108	59
II-109	<24
II-110	47
II-111	<24
II-112	<24
II-113	43
II-114	34
II-115	<24
II-116	75
II-117	<24
II-118	25
II-119	<24
II-120	47
II-121	39
II-122	35
II-123	28
II-124	37
II-125	<24
II-126	25
II-127	<24
II-128	<24
II-129	<24
II-130	<24
II-131	<24
II-132	36

실시예 번호	HLM QH [%]
II-133	<24
II-134	34
II-135	54
II-140	<24
II-141	28
II-143	57
II-144	75
II-148	52
II-149	45
II-150	64
II-151	59
II-152	58
II-153	58
II-154	76
II-155	70
II-156	65
II-157	69
II-158	73
II-159	40
II-160	31
II-161	<24
II-162	<24
II-164	<24

실시예 번호	HLM QH [%]
II-165	61
II-166	<24
II-167	<24
II-168	62
II-169	39
II-170	33
II-171	32
II-172	51
II-173	<24
II-174	39
II-175	63
II-176	63
II-177	<24
II-178	<24
II-182	35
II-183	75
II-184	60
II-186	49
II-187	46
II-189	<24
II-191	32
II-192	30
II-193	31

실시예 번호	HLM QH [%]
II-194	30
II-195	44
II-196	75
II-197	69
II-198	63
II-199	67
II-200	65
II-201	41
II-202	<24
II-203	<24
II-204	<24
II-205	<24
II-206	<24
II-207	40
II-208	48
II-209	40
II-210	<24
II-211	<24
II-212	<24
II-213	<24
II-214	<24

[1926]

[1927] *혈장 단백질 결합 분석(PPB)*

[1928] 평형 투석(ED) 및 액체 크로마토그래피와 결합된 정량 질량 분석법(LC-MS)을 사용하여 혈장에 대한 시험 화합물의 결합을 결정하였다. 간단히, 분자량 컷오프가 5-10 kg/mol인 반투성막으로 분리된 두 개의 챔버로 구성된 투석 장치를 사용하여 ED를 수행하였다. 한 챔버에는 1-10 μmol/L 시험 화합물을 함유한 PBS 중 10% FCS가 채워졌고 다른 챔버에는 덱스트란이 있거나 없는 인산염 완충 식염수(PBS)로 채워졌다. 투석 챔버를 37℃에서 3-5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 각 챔버의 분취량으로부터 단백질을 침전시키고, 혈장 함유 구획($c_{혈장}$) 및 완충액 함유 구획($c_{완충액}$)의 상청액 내 시험 화합물의 농도를 LC-MS로 결정하였다. 결합되지 않은 시험 화합물(혈장에 결합되지 않음)의 분율(fu)을 다음 식에 따라 계산하였다:

$$f_u[\%] = \frac{c_{완충액}}{c_{혈장}} \; x \; 100$$

[1929]

[1930] 표 79는 선택된 본 발명에 따른 화합물 (I)에 대해 개시된 분석으로 얻은 대사 안정성 데이터를 나타낸다.

표 79

[1931]

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
I-1	53
I-2	69
I-3	68
I-5	51
I-6	94
I-7	36
I-8	77
I-9	80
I-10	70
I-11	33
I-12	46
I-13	21
I-14	10
I-15	8
I-16	55
I-17	24
I-18	61
I-19	48
I-20	58
I-21	83
I-22	38
I-23	20
I-24	19
I-25	35
I-26	23
I-27	21
I-28	30
I-29	54
I-30	46

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
I-31	53
I-32	48
I-33	31
I-34	54
I-37	26
I-39	7
I-40	51
I-43	73
I-44	22
I-45	14
I-48	12
I-49	15
I-50	14
I-53	5
I-54	9
I-55	6
I-56	32
I-58	28
I-59	4
I-60	10
II-6	5
II-7	43
II-8	17
II-10	69
II-11	89
II-12	20
II-13	24
II-14	16
II-15	64

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-16	16
II-17	9
II-18	11
II-19	4
II-20	14
II-21	24
II-23	3
II-24	48
II-25	15
II-26	24
II-27	5
II-28	9
II-30	64
II-31	63
II-32	31
II-33	68
II-34	37
II-35	77
II-36	57
II-37	71
II-38	54
II-39	17
II-40	53
II-41	10
II-42	10
II-43	11
II-44	39
II-45	61
II-47	34

[1932]

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-48	62
II-49	36
II-50	38
II-51	39
II-52	48
II-53	29
II-54	30
II-55	26
II-56	48
II-57	50
II-58	31
II-59	64
II-60	20
II-61	26
II-62	18
II-63	6
II-64	23
II-65	3
II-66	41
II-67	23
II-68	9
II-69	45
II-70	44
II-71	59
II-72	10
II-73	22
II-74	48
II-75	16
II-76	61

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-77	16
II-78	49
II-79	15
II-80	23
II-81	52
II-82	66
II-83	18
II-84	0
II-85	8
II-86	34
II-87	26
II-88	20
II-89	0
II-90	1
II-91	8
II-92	9
II-93	5
II-94	31
II-95	53
II-96	25
II-97	13
II-98	1
II-99	11
II-100	28
II-101	23
II-102	4
II-103	7
II-104	18
II-105	7

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-106	20
II-107	24
II-108	42
II-109	18
II-110	1
II-111	11
II-112	41
II-113	39
II-114	7
II-115	43
II-116	35
II-117	19
II-118	8
II-119	4
II-120	24
II-121	40
II-122	44
II-123	11
II-124	40
II-125	13
II-126	38
II-127	8
II-128	6
II-129	23
II-130	3
II-131	1
II-132	31
II-133	4
II-134	31

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-135	6
II-141	60
II-143	18
II-144	11
II-148	25
II-149	17
II-150	13
II-151	24
II-152	8
II-153	14
II-154	10
II-155	4
II-156	4
II-157	3
II-158	4
II-159	21
II-160	53
II-161	37
II-162	69
II-163	61
II-164	54
II-165	16

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-166	22
II-167	26
II-168	47
II-170	32
II-171	23
II-173	41
II-174	17
II-175	2
II-176	1
II-177	56
II-178	46
II-182	13
II-183	4
II-184	10
II-185	2
II-186	8
II-187	14
II-189	16
II-191	3
II-192	24
II-193	20
II-194	8

실시예 번호	PPB 10% FCS (%fu)
II-195	24
II-196	1
II-197	4
II-198	6
II-199	7
II-200	3
II-201	7
II-202	5
II-203	4
II-204	3
II-205	6
II-206	5
II-207	9
II-208	15
II-209	6
II-210	2
II-211	2
II-212	5
II-213	2
II-214	81

[1933]

[1934] *메커니즘 기반 CYP3A4 억제 분석(MBI 3A4):*

[1935] CYP3A4에 대한 시간 의존성 억제를 미다졸람(15 μm)을 기질로 사용하여 인간 간 마이크로솜(0.02 mg/mL)에서 분석하였다. 시험 화합물 및 물 대조군(시험 화합물이 없는 웰)을 NADPH(1 mM)의 존재하에 25 uM 농도의 인간 간 마이크로솜(0.2 mg/mL)과 함께 0분 및 30분 동안 사전 인큐베이션하였다. 사전 인큐베이션 후, 인큐베이션물을 1:10으로 희석하고 기질 미다졸람을 주 인큐베이션(15분) 동안 첨가하였다. 주 인큐베이션을 아세토니트릴로 켄칭하고 하이드록시-미다졸람의 형성을 LC/MS-MS를 통해 정량화하였다. 0분 사전 인큐베이션으로부터의 하이드록시-미다졸람 형성에 대한 30분 사전 인큐베이션으로부터의 하이드록시-미다졸람 형성을 판독값으로 사용하였다. 100% 미만의 값은 기질 미다졸람이 0분 사전 인큐베이션과 비교하여 30분 사전 인큐베이션 시 더 낮은 정도로 대사된다는 것을 의미한다. 일반적으로 30분 사전 인큐베이션 시 낮은 효과가 바람직하다(100%에 가까운 값에 해당/물 대조군으로 결정된 값과 차이 없음).

[1936] 표 80은 선택된 본 발명에 따른 화합물 (I)에 대해 개시된 분석으로 얻은 데이터를 나타낸다.

표 80

[1937]

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
I-2	36
I-3	51
I-4	64
I-5	34
I-6	79
I-8	25
I-10	72
I-11	78
I-12	56
I-13	48
I-14	83
I-18	58
I-20	85
I-21	40
I-23	57
I-24	73
I-26	71
I-27	50
I-28	77
I-30	77
I-31	67
I-32	41
I-33	73
I-34	67
I-37	45
I-39	37
I-40	37
I-41	68

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
I-43	64
II-6	54
II-10	80
II-12	78
II-13	70
II-14	83
II-15	76
II-20	63
II-21	77
II-25	77
II-26	58
II-27	71
II-31	65
II-32	79
II-34	83
II-37	81
II-42	63
II-43	70
II-44	71
II-46	91
II-48	84
II-49	75
II-50	54
II-53	80
II-54	31
II-55	88
II-56	73
II-57	61

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
II-58	68
II-59	80
II-62	53
II-63	74
II-66	71
II-67	72
II-68	74
II-69	94
II-70	64
II-71	79
II-73	52
II-74	81
II-75	57
II-76	73
II-78	48
II-81	62
II-82	73
II-85	52
II-86	68
II-87	64
II-88	77
II-89	73
II-91	68
II-94	71
II-95	68
II-96	85
II-97	76
II-98	74

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
II-99	78
II-103	53
II-104	78
II-105	79
II-106	61
II-107	58
II-109	63
II-110	67
II-111	76
II-112	81
II-114	85
II-117	77
II-118	45
II-119	52

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
II-120	71
II-121	56
II-122	68
II-123	64
II-125	68
II-126	56
II-127	74
II-128	60
II-129	74
II-130	67
II-132	70
II-134	76
II-141	88
II-144	60

실시예 번호	MBI 3A4 [%]
II-148	55
II-149	42
II-150	49
II-153	49
II-162	84
II-169	66
II-170	70
II-171	63
II-173	82
II-177	72
II-192	49
II-193	61
II-195	56

[1938]

[1939] *용해도 측정(DMSO 용액 침전법)*

[1940] 시험 화합물의 10 mM DMSO 스톡 용액을 사용하여 수용해도를 결정하였다. DMSO 용액을 수성 매질(pH=4.5 또는 6.8의 McIlvaine 완충액)을 사용하여 최종 농도 250 μM로 희석하였다. 주변 온도에서 24시간 동안 진탕한 후, 형성 가능성이 있는 침전물을 여과하여 제거하였다. 기지 농도로 아세토니트릴/물(1:1)에 시험 화합물이 완전히 용해된 기준 용액의 신호에 대해 신호를 보정하여 LC-UV 방법으로 여액 내 시험 화합물의 농도를 결정하였다.

[1941] 표 81은 선택된 본 발명에 따른 화합물 (I)에 대해 개시된 분석으로 얻은 데이터를 나타낸다.

표 81

[1942]

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
I-1	>125	101
I-2	>142	>131
I-3	>173	>176
I-4	>148	>140
I-5	>138	>123
I-6	>147	>144
I-7	>139	>133
I-8	>146	116
I-9	>149	>147
I-10	>141	>136
I-11	>141	112
I-12	>152	125
I-13	>148	>150
I-14	41	<1
I-15	1	<1
I-16	>118	82
I-18	>121	91
I-19	48	14
I-20	>157	98
I-21	110	33
I-22	112	104
I-23	106	<1
I-24	68	<1
I-25	>170	44
I-27	67	1
I-28	93	8
I-29	>114	82
I-30	>150	>141
I-31	>128	118

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
I-32	100	14
I-33	8	4
I-34	>135	92
I-35	3	<1
I-37	>149	17
I-39	>147	<1
I-41	>137	118
I-42	>141	99
I-43	>346	>306
I-45	> 148	> 86
I-48	>161	7
I-49	>154	43
I-50	>139	95
I-53	>152	5
I-54	16	<1
I-55	>162	5
I-56	108	97
I-58	>128	94
I-59	>150	15
I-60	>158	>161
II-6	<1	<1
II-7	>141	>134
II-8	>141	>132
II-10	>143	>135
II-11	>150	>141
II-12	>143	>137
II-13	>139	>147
II-14	>151	123
II-15	>144	>130

[1943]

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-16	>147	>132
II-17	>147	20
II-18	>146	8
II-19	89	<1
II-20	83	33
II-21	80	34
II-23	75	<1
II-24	<1	<1
II-25	124	73
II-26	>194	62
II-27	108	<1
II-28	>133	<1
II-30	>136	>125
II-31	>151	>133
II-32	>121	117
II-34	>146	114
II-36	>146	>140
II-37	>152	>152
II-40	>140	>133
II-41	>138	>130
II-42	119	9
II-43	121	9
II-44	>115	104
II-45	>135	>118
II-46	>150	>150
II-47	>162	>145
II-48	>164	>149
II-49	>141	114
II-50	>144	>135

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-51	>138	>133
II-54	>134	>122
II-55	>172	>161
II-56	>144	>146
II-57	109	101
II-58	>124	2
II-59	>133	>123
II-60	>140	102
II-61	111	41
II-62	>129	<1
II-63	<1	<1
II-64	40	8
II-65	7	<1
II-66	>117	112
II-67	98	41
II-68	79	5
II-69	108	76
II-70	109	94
II-71	>112	82
II-72	>146	89
II-73	>124	88
II-74	57	29
II-75	>122	91
II-76	>122	104
II-77	>143	>134
II-78	41	3
II-79	>154	102
II-81	114	84
II-82	102	72

[1944]

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-83	<1	<1
II-84	<1	<1
II-85	38	3
II-86	112	60
II-89	2	<1
II-91	118	<1
II-93	97	20
II-94	>126	>122
II-95	>134	>121
II-96	107	2
II-97	40	<1
II-98	83	<1
II-99	115	84
II-100	120	57
II-101	88	2
II-102	24	<1
II-103	53	<1
II-104	3	<1
II-105	3	<1
II-106	107	13
II-107	>162	<1
II-109	117	61
II-110	3	<1
II-111	22	<1
II-112	>139	121
II-113	>173	107
II-114	41	<1
II-117	>183	>147
II-118	32	<1

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-119	<1	<1
II-120	106	<1
II-121	109	69
II-122	122	98
II-123	<1	<1
II-124	>148	108
II-125	<1	<1
II-126	123	104
II-127	>127	39
II-128	>130	42
II-129	>130	15
II-130	<1	<1
II-132	117	100
II-133	3	<1
II-134	116	105
II-135	19	<1
II-140	82	8
II-141	123	83
II-142	86	10
II-143	>123	91
II-144	105	<1
II-148	>146	<1
II-149	>164	<1
II-150	>149	57
II-151	>161	<1
II-152	>132	61
II-153	>135	103
II-154	>144	17
II-155	>153	3

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-156	>142	<1
II-157	>147	<1
II-158	>150	<1
II-159	125	125
II-162	>140	>137
II-163	>137	>133
II-164	>164	>137
II-165	>142	49
II-166	>152	>147
II-167	>153	>142
II-168	>139	>128
II-169	>124	13
II-170	118	24
II-171	>150	>148
II-173	>144	>146
II-174	>149	115
II-175	>158	<1
II-176	>140	<1
II-177	>130	125
II-178	127	110
II-182	>148	86
II-183	113	4
II-184	>158	>147
II-185	>147	8
II-186	>140	22
II-187	>140	119
II-189	>152	103
II-191	73	12
II-192	124	59

실시예 번호	용해도 [μg/ml] pH 4.5	용해도 [μg/ml] pH 6.8
II-193	15	<1
II-194	116	31
II-195	131	71
II-196	94	<1
II-197	>173	5
II-198	12	<1
II-199	>163	9
II-200	>163	4
II-201	>128	6
II-202	>166	58
II-203	>159	65
II-204	4	5
II-206	17	2
II-207	>134	<1
II-209	>150	<1
II-210	5	<1
II-211	20	4
II-212	16	<1
II-213	23	2
II-214	>121	>151

[1945]

[1946] *Caco-2 분석*

[1947] 본 분석은 화합물이 세포막을 통과할 가능성, 경구 흡수 정도, 및 화합물이 흡수 및/또는 유출 운반체에 의해 능동적으로 수송되는지 여부에 대한 정보를 제공한다. 투과성 필터 지지체(Corning, catalog #3391)에서 성장한 분극 합류성(confluent) Caco-2 세포 단층을 통한 투과성 측정을 이용하였다. 분석 완충액(128.13 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1 mM $MgSO_4$, 1.8 mM $CaCl_2$, 4.17 mM $NaHCO_3$, 1.19 mM Na_2HPO_4, 0.41 mM NaH_2PO_4, 15 mM 2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에탄설폰산(HEPES), 20 mM 글루코스, pH 7.4) 중의 시험 화합물 10 μM을 공여체와 수용체 구획 사이에 Caco-2 세포의 단층을 포함하는 세포 챔버의 공여체 구획에 첨가하였다. 수용체 및 공여체 구획은 분석 완충액에 0.25% 소 혈청 알부민(BSA)을 함유한다. 단층을 통한 화합물의 수동 확산 및/또는 능동 수송을 정점에서 기저측(a-b), 그리고 기저측에서 정점(b-a) 방향 모두에서 측정하였다. a-b 투과성(PappAB)은 장에서 혈액으로의 약물 흡수를 나타내고, b-a 투과성(PappBA)은 수동 투과성과 Caco-2 세포에서 발현되는 유출 및 흡수 수송체에 의해 매개되는 능동 수송 메커니즘을 통해 혈액에서 다시 장으로의 약물 분비를 나타낸다. 37℃에서 25~30분의 사전 인큐베이션 후, 예정된 시점(0, 30, 60 및 90분)에 수용체 구획과 공여체 구획 각각에서 샘플을 채취하였다. 샘플 내 시험 화합물의 농도를 HPLC/MS/MS로 측정하고, 공여체 구획으로부터의 샘플을 분석 완충액으로 1:50(v:v)으로 희석한 후, 수용체 구획으로부터의 샘플을 희석 없이 측정하였다.

[1948] a-b(PappAB) 및 b-a(PappBA) 방향의 겉보기 투과율을 다음 식에 따라 계산하였다:

[1949] $$Papp\ [cm/s] = \frac{1}{A \cdot C_{don}} \bullet \frac{Vrec\ \cdot \Delta Crec}{\Delta t}$$

[1950] Vrec[mL]: 수용체 구획의 완충액 부피

[1951] Cdon[μmol/mL]: t = 0에서 공여체 구획의 시험 화합물 농도

[1952] ΔCrec: 인큐베이션 시간 시작과 종료 시 수용체 구획에서 시험 화합물 농도 간 차이

[1953] Δt: 인큐베이션 시간

[1954] Vrec · ΔCrec/Δt[μmol/분]: 시간당 수용체 구획으로 전달되는 화합물의 양

[1955] A[㎠]: 필터 표면적

[1956] Caco-2 유출 비율(ER)을 PappBA/PappAB의 비율로 계산하였다.

[1957] 표 82는 선택된 본 발명에 따른 화합물 (I)에 대해 개시된 분석으로 얻은 데이터를 나타낸다.

표 82

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)	실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)	실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
I-2	17.5	1.2	I-56	10.4		II-44	1.5	15.0
I-3	20.8	1.2	I-58	3.4	14.0	II-46	28.8	0.8
I-4		<4.8	II-6	3.8		II-48	32.2	0.6
I-5	29.0	1.1	II-7	21.5	1.3	II-49	10.8	4.7
I-6	15.0	2.9	II-8	12.7	1.1	II-50	111.1	0.3
I-10		<2.1	II-10	68.0	0.3	II-53	22.0	1.5
I-11		<4.1	II-12	12.1		II-54		<1.1
I-12	70.2	0.5	II-13	21.4	1.4	II-55	5.4	3.5
I-13	49.8	0.4	II-14	32.3	1.0	II-56	2.3	7.5
I-14	0.8		II-15	5.3		II-57	43.3	0.7
I-18	1.2	17.0	II-16	33.3	0.5	II-58	1.2	13.0
I-20	4.9	4.3	II-20	3.3	11.1	II-59	37.2	0.9
I-21	6.8	5.1	II-21	6.6	3.5	II-62	0.3	19.0
I-22	1.9	18.0	II-25	22.7	1.1	II-66		<2.9
I-23	1.5	9.2	II-26	5.8	11.0	II-68	1.2	5.8
I-26	10.7	3.0	II-27	0.7	11.0	II-69	5.4	4.1
I-27	1.1		II-31		<0.1	II-70	1.4	17.0
I-30	18.5	2.0	II-32	76.6	0.3	II-71	63.3	0.5
I-31	13.9	2.3	II-33	52.3	0.4	II-75	5.0	5.0
I-34	9.2	3.6	II-34	37.8	0.4	II-76	3.7	6.5
I-37	2.0	12.0	II-35		<0.5	II-81	23.0	2.0
I-39	0.6		II-37	121.1	0.2	II-82	9.2	2.5
I-43	6.7	2.6	II-38	104.5	0.2	II-85	1.2	
I-45	3.1	11.0	II-40	39.7	0.8	II-86	0.8	12.0
I-49	2.9	10.0	II-42	2.0		II-87		<1.7
I-50	1.7		II-43	1.2	10.0	II-88	1.8	12.0

[1958]

[1959]

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
II-89		<10.0
II-91	1.6	9.0
II-94	2.1	13.0
II-95	2.2	12.0
II-96	7.3	6.5
II-97		<9.7
II-98	1.5	
II-99	23.6	1.1
II-101	7.0	2.0
II-104	4.2	
II-105	1.1	<10.0
II-106	1.1	15.0
II-107	2.4	10.0
II-109	7.4	3.5
II-110	0.5	
II-111	1.5	
II-112	5.6	5.9
II-113	30.9	1.1
II-114	0.9	
II-117	20.7	1.4
II-118	0.7	
II-119	1.1	1.0
II-120	1.5	8.0
II-121	3.7	6.3
II-122	3.2	7.9
II-123	4.6	

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
II-124	33.7	1.0
II-125	1.3	
II-126	11.0	2.0
II-127	4.1	5.9
II-129	5.2	4.2
II-130	1.4	
II-131	0.9	
II-132	4.9	6.8
II-134	8.0	4.0
II-141	7.9	
II-143	7.3	4.5
II-144	0.7	15.0
II-148	3.3	12.0
II-149	1.2	
II-150	11.6	2.5
II-151	2.0	
II-152	16.8	3.1
II-153	30.0	1.2
II-155	2.9	
II-156	1.8	
II-157	0.7	
II-158	0.4	
II-161	47.6	0.4
II-162	57.6	0.3
II-164	138.5	0.1
II-165	2.5	

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
II-167	82.1	0.3
II-168	39.5	1.0
II-169	9.6	
II-170	7.0	3.3
II-171	8.2	3.0
II-173	19.9	8.7
II-174	5.8	
II-175	0.6	
II-177	51.9	0.5
II-182	5.5	7.1
II-184	2.3	
II-186	0.8	21.0
II-187	4.6	5.4
II-189	5.8	7.9
II-191	2.5	
II-192	2.5	10.0
II-193	8.1	3.7
II-194	2.6	11.0
II-195	4.5	6.2
II-201	1.8	18.0
II-202	3.6	4.4
II-206	16.8	
II-208	1.8	
II-209	0.8	
II-210	2.6	
II-211	2.2	

[1960]

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
II-212	2.9	

실시예 번호	Caco ER	Caco PappAB (x 10^{-6} cm/초)
II-213	2.6	

[1961] 하기 제형 실시예는 본 발명을 범위의 한정 없이 예시한다:

[1962] 약학적 제형의 실시예

[1963] A) 정제 1정 당

[1964] 화학식 (I)에 따른 활성 물질 100 mg

[1965] 락토스 140 mg

[1966] 옥수수 전분 240 mg

[1967] 폴리비닐피롤리돈 15 mg

[1968] 스테아르산 마그네슘 5 mg

[1969] 500 mg

[1970] 미분된 활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분 일부를 함께 혼합한다. 상기 혼합물을 스크리닝하고, 물 중의 폴리비닐피롤리돈 용액으로 습윤시킨 후, 혼련하고, 습식 과립화한 뒤 건조시킨다. 과립, 잔량의 옥수수 전분 및 스테아르산 마그네슘을 스크리닝하고, 함께 혼합한다. 혼합물을 압축하여 적합한 형태와 크기의 정제로 제조한다.

[1971] B) 정제 1정 당

[1972] 화학식 (I)에 따른 활성 물질 80 mg

[1973] 락토스 55 mg

[1974] 옥수수 전분 190 mg

[1975] 미세결정질 셀룰로스 35 mg

[1976] 폴리비닐피롤리돈 15 mg

[1977] 소듐카복시메틸 전분 23 mg

[1978] 스테아르산 마그네슘 2 mg

[1979] 400 mg

[1980] 미분된 활성 물질, 옥수수 전분 일부, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합한 후, 혼합물을 스크리닝하고, 잔량의 옥수수 전분 및 물로 처리하여 과립을 형성한 다음, 건조 및 스크리닝한다. 소듐 카복시메틸 전분 및 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 뒤, 상기 혼합물을 압축하여 적절한 크기의 정제를 형성한다.

[1981] C) 정제 1정 당

[1982] 화학식 (I)에 따른 활성 물질 25 mg

[1983] 락토스 50 mg

[1984] 미세결정질 셀룰로스 24 mg

[1985] 스테아르산 마그네슘 1 mg

[1986] 100 mg

[1987] 활성 물질, 락토스 및 셀룰로스를 함께 혼합한다. 혼합물을 스크리닝하고, 물로 습윤시킨 후, 혼련하고, 습식 과립화한 다음 건조하거나, 또는 건식 과립화하거나, 또는 직접 스테아르산 마그네슘과 최종 블렌딩하고, 적절한 형태와 크기의 정제로 압축한다. 습식 과립화 시에는, 추가의 락토스 또는 셀룰로스 및 스테아르산 마그네슘을 첨가하고, 혼합물을 압축하여 적절한 형태와 크기의 정제를 형성한다.

[1988] D) 앰풀 용액

[1989] 화학식 (I)에 따른 활성 물질 50 mg

[1990] 염화나트륨 50 mg

[1991] 주사용수 5 mL

[1992] 활성 물질을 그의 고유 pH에서 또는 임의로 pH 5.5 내지 6.5에서 물에 용해시키고, 염화나트륨을 첨가하여 등장성으로 만든다. 수득된 용액을 여과하여 발열물질(pyrogen)을 제거하고, 여액을 무균 조건하에서 앰풀로 분취한 후, 멸균시키고, 융해 밀봉한다. 앰풀은 5 mg, 25 mg 및 50 mg의 활성 물질을 함유한다.