



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0100557
(43) 공개일자 2021년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-0017066
(22) 출원일자 2021년02월05일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020200014249 2020년02월06일 대한민국(KR)

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

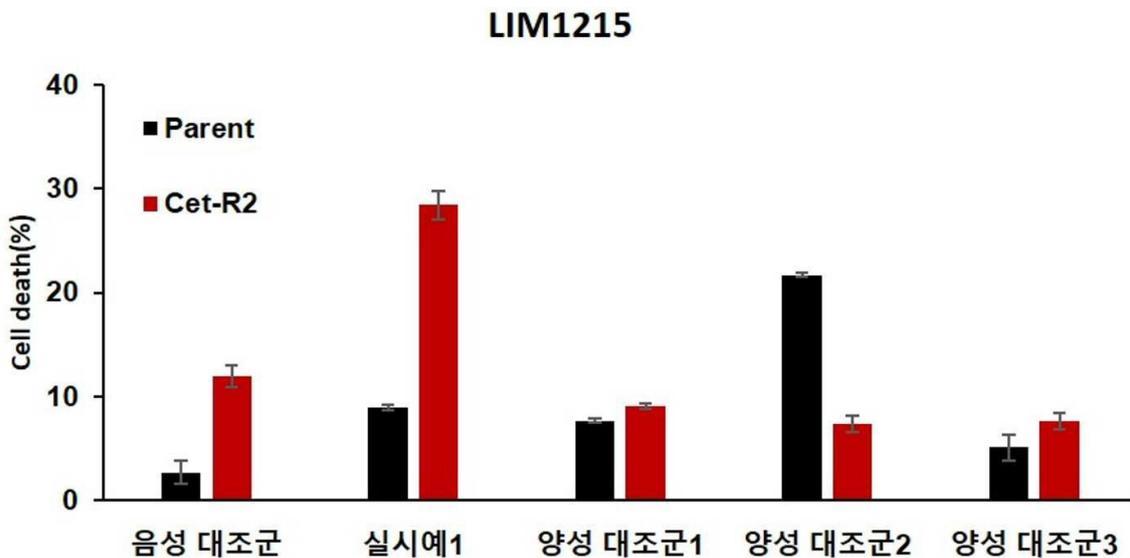
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 KRAS 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 가지며, KRAS 돌연변이와 관련된 암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 항암 치료제인 세특시맵에 내성이 있으며 KRAS 돌연변이를 갖는 암 환자의 치료에 있어서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

정준의

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH 송파농협)

이민기

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH 송파농협)

김효진

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH 송파농협)

최순진

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH 송파농협)

고지현

서울특별시 송파구 송파대로 155, 7층 (문정동, NH 송파농협)

명세서

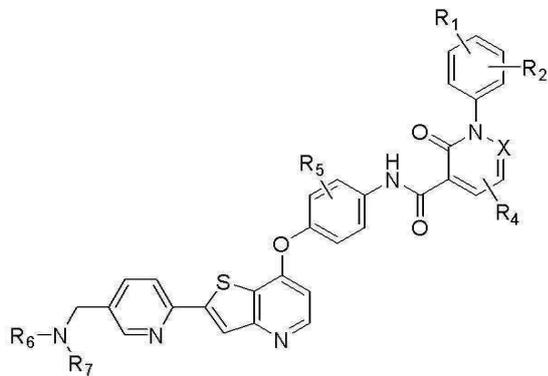
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서,

상기 암은 EGFR(epidermal growth factor receptor) 표적 치료제에 대한 내성을 가지며, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환된 것인, 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₁₀알콕시 또는 할로C₁₋₁₀알킬이고;

X는 -C(-R₃)= 또는 -N=이고;

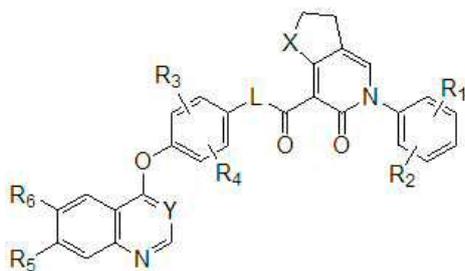
R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₁₀알킬, 또는 C₁₋₁₀알콕시이고;

R₅는 H, 할로젠, 또는 C₁₋₁₀알킬이고;

R₆ 및 R₇은 이들이 결합된 N 원자와 함께 4 내지 10원의 헤테로사이클을 형성하거나, 또는 R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고, R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐이고;

상기 헤테로사이클은 R₆과 R₇이 결합된 N 원자 이외에도 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 갖거나 갖지 않으며, 또한 상기 헤테로사이클은 할로젠 및 C₁₋₆알킬 중에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 비치환되고,

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

L은 -NH- 또는 -CH₂-이고,

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

X는 O, S, -CH(-R_x)- 또는 -N(-R_x)-이고,

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

Y는 -N= 또는 -CH=이고,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 또는 C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시이고,

이때 R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고,

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

상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물이

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

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

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

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2로 표시되는 화합물이

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

N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드인, 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 EGFR 표적 치료제는 세특시맙(cetuximab), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib) 또는 파니투무맙(panitumumab)인, 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 EGFR 표적 치료제에 대한 내성은 RON(recepteur d'origine nantais) 돌연변이와 관련된 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 RON 돌연변이는 엑손 5, 6 및 11이 결손된 RON Δ 155인, 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

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

청구항 8

EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 보이는 개체에서 KRAS의 돌연변이 여부를 확인하는 단계; 및

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

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 EGFR 표적 치료제는 세특시맙(cetuximab), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib) 또는 파니투무맙(panitumumab)인, 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 KRAS 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 가지며, KRAS 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료를 위한 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 유전자는 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 등의 발생에 연관된 여러 유전자 중 하나로서, 최근 세특시맵(cetuximab)과 같은 항암제에 내성을 갖는 환자의 항암 치료에 대한 효과 여부를 판단하는데 중요하게 고려되고 있다.
- [0003] 세특시맵은 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)를 표적으로 하는 단클론 항체로서, 세포 표면의 EGFR에 특이적으로 결합하여 암세포의 증식을 억제한다. 특히, 전이성 대장암(metastatic colorectal cancer), 전이성 비소세포 폐암(metastatic non-small cell lung cancer) 및 전이성 두경부암(metastatic head and neck cancer)의 암세포에서 EGFR이 과발현되므로, 세특시맵은 상기 질환의 치료에 주로 사용되고 있다.
- [0004] 그러나, 항암제에 내성을 가지는 환자는 세특시맵을 이용할 수 없는데, 이러한 항암제에 내성을 가지는 원인은 여러 가지가 있다. 대표적으로 EGFR 신호 전달 체계에 위치하는 KRAS와 같은 단백질에 돌연변이가 있는 암세포는 세특시맵에 내성을 띠게 된다. 이로 인해 KRAS 유전자의 돌연변이 여부를 확인함으로써, 항암제에 내성을 갖는 환자의 약물에 대한 반응 및 생존 기간을 판단할 수 있다. 또한, KRAS 유전자가 정상적인 대장암 환자이더라도 지속적으로 세특시맵 치료를 받게 되면, 이들 환자의 60~80%가 KRAS 유전자에 돌연변이가 생기게 된다.
- [0005] 따라서, 효과적인 암 치료를 위해서, 종래 항암제에 내성을 가지는 KRAS 돌연변이를 포함하는 암에도 적용 가능한 새로운 항암제가 요구되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer, Cancer Res., (2006) 66(8), 3992-3995
- (비특허문헌 0002) KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab, J Clin Oncol., (2008), 26, 374-379
- (비특허문헌 0003) Genomic characterization of intrinsic and acquired resistance to cetuximab in colorectal cancer patients, Sci Rep., (2019), 9, 15365-15377
- (비특허문헌 0004) Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Oncotarget. (2017), 8(3), 3980-4000.

발명의 내용

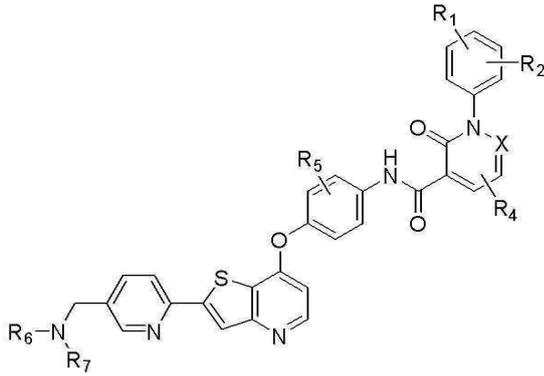
해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 과제는 EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 가지는 KRAS 돌연변이를 포함하는 암 세포를 효과적으로 사멸시킬 수 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS 돌연변이와 관련된 암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 과제는 상기 KRAS 돌연변이 여부를 확인하여 그에 적합한 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 상기 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서, 상기 암은 EGFR(epidermal growth factor receptor) 표적 치료제에 대한 내성을 가지며, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환된 것인, 약학 조성물을 제공한다:

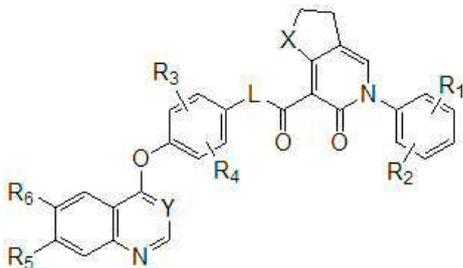
[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₇, 및 X는 후술하는 구체적인 설명에서 정의한 바와 같다.

[0013] [화학식 2]



[0014]

[0015] 상기 화학식 2에서, R₁ 내지 R₆, L, X 및 Y는 후술하는 구체적인 설명에서 정의한 바와 같다.

[0016]

상기 다른 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 보이는 개체에서 KRAS의 돌연변이 여부를 확인하는 단계; 및 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환된 KRAS 돌연변이가 발견되면 앞서 정의된 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 상기 개체의 항암 치료에 적합하다는 정보를 제공하는 단계를 포함하는, 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0017]

본 발명에 따른 암 예방 또는 치료용 약학 조성물은 KRAS 돌연변이가 존재하는 암 환자에 적용 가능하다. 특히, 상기 약학 조성물은 종래 항암 치료에서 사용되고 있는 세톡시맵에 내성이 있으며 KRAS G13D 돌연변이가 존재하는 암 환자의 치료에 있어서 유용하게 사용될 수 있다.

[0018]

또한 본 발명에 따른 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법은, KRAS 돌연변이 여부를 확인하여 그에 적합한 항암 치료제에 대한 정보를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1은 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세톡시맵에 대하여 내성을 나타내는 세포주를 수득하는 과정을 나타낸 개략도이다.

도 2는 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세톡시맵에 감수성이 있는 세포주와 세톡시맵에 대하여 내성을 나타내는 세포주에 대하여 RON 돌연변이 및 KRAS 돌연변이 여부를 분석한 결과이다.

도 3은 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세톡시맵에 감수성이 있는 세포주와 세톡시맵에 대하여 내성을 나타내는 세포주 각각에 음성 대조군(DMSO), 실시예 1, 양성 대조군 1, 양성 대조군 2 또는 양성 대조군 3의 화합물을 처리하여 세포 사멸율을 비교한 결과이다.

도 4는 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세톡시맵에 감수성이 있는 세포주와 세톡시맵에 대하여 내성을 나타내는 세포주 각각에 음성 대조군(DMSO), 실시예 1 실시예 2, 실시예 3, 실시예 4 또는 실시예 5의 화합물을 처리하여

세포 사멸율을 비교한 결과이다.

도 5는 세톡시맙에 대하여 내성을 나타내고 KRAS G13D 돌연변이인 대장암 세포주 LIM1215에 대한 실시예 1의 화합물의 작용 기전을 분석하기 위하여, 웨스턴 블롯(western blot)을 수행한 결과이다.

도 6은 세톡시맙에 대하여 내성을 나타내고 KRAS G13D 돌연변이인 대장암 세포주 LIM1215에 β -카테닌(β -catenin)을 과발현시킨 후, 실시예 1의 화합물을 처리하여 세포 사멸율에 미치는 영향을 분석한 결과이다.

도 7은 세톡시맙에 대하여 내성을 나타내고 KRAS G13D 돌연변이인 대장암 세포주 LIM1215에 β -카테닌을 과발현시킨 후, 실시예 1의 화합물을 처리하였을 때 LIM1215 세포주에서 단백질 발현의 변화를 웨스턴 블롯 방법으로 확인한 결과이다.

도 8은 세톡시맙에 대하여 내성을 나타내고 KRAS G13D 돌연변이인 대장암 세포주 LIM1215를 이식한 마우스 모델에 세톡시맙과 실시예 1의 화합물 각각을 투여(5 mg/kg(mpk), 15 mpk)하였을 때, 상대적인 종양 부피를 측정할 결과이다.

도 9는 세톡시맙에 대하여 내성을 나타내고 KRAS G13D 돌연변이인 대장암 세포주 LIM1215에 실시예 1의 화합물 또는 세톡시맙을 처리하여 LIM1215 세포주에서 pTyr-mRON, mRON, β -카테닌 및 절단된 카스파제-3(cleaved caspase-3)의 발현 변화 여부를 면역조직화학염색법(immunohistochemical staining)을 통하여 분석한 결과이다.

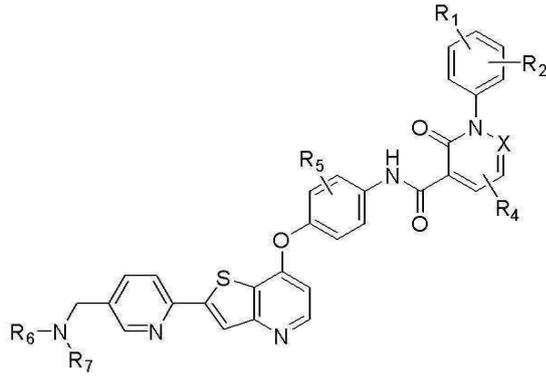
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 이하 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- [0021] 본 발명은 일 측면은, 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 약학 조성물이 대상으로 하는 암은 EGFR(epidermal growth factor receptor) 표적 치료제에 대한 내성을 가진다. 특히, 본 명세서에서 EGFR 표적 치료제에 내성을 가진다는 의미는 약물에 대한 2차 내성을 가지는 것으로 해석될 수 있다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 용어, "KRAS"는 K-Ras라고도 불리우며, 세포성장, 세포 성숙 및 세포 사멸을 조절하는 세포 신호전달경로인 RAS/MAPK의 일부를 구성하는 단백질이다. 상기 KRAS가 돌연변이된 형태는 비소세포 폐암, 대장암, 췌장암 등 다양한 고형암에서 발견된다. 이때, 상기 KRAS는 서열번호 1의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 용어, "KRAS 돌연변이"는 KRAS의 일부 아미노산이 치환, 결실 또는 삽입되어 있는 것이다. 구체적으로, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 다른 아미노산으로 치환된 것이다. 보다 구체적으로, 상기 KRAS 돌연변이는 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환된 것이다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 용어, "내성"은 해당 약물에 대하여 민감하게 반응하지 아니하여 약물의 효능이 없는 것을 의미한다.
- [0026] 본 발명에서 사용된 용어, "EGFR 표적 치료제"는 EGFR을 표적(target)으로 하는 항암제를 의미하며, 항암효과를 나타내는 한, 어떠한 EGFR 표적 치료제도 적용될 수 있다. 바람직하게는 상기 EGFR 표적 치료제는 세톡시맙(cetuximab), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib) 또는 파니투무맙(panitumumab)이며, 가장 바람직하게는 세톡시맙일 수 있다.
- [0027] 본 발명에 있어서, 상기 EGFR 표적 치료제에 대한 내성은 RON(recepteur d'origine nantais) 돌연변이와 관련된 것일 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기 RON 돌연변이는 엑손(exon) 5, 6 및 11이 결손된 RON Δ 155일 수 있다. RON Δ 155의 cDNA는 서열번호 2의 염기 서열을 가질 수 있다.
- [0028] RON은 c-MET 계열에 속하는 단백질 수용체로서, 간에서 분비되며 대식세포의 작용을 조절하는 혈청 단백질(macrophage-stimulating protein; MSP)의 수용체이다. RON의 활성 여부는 종양의 발생, 진행 및 전이에 중요한 역할을 한다. 특히, 대장암 및 유방암에서 과발현 또는 과활성되면 종양의 침윤 및 전이를 유도하고 세포사멸을 억제하는데 기여하는 것으로 보고되고 있다.
- [0029] 본 발명에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 위암, 전립선암, 자궁암, 난소암, 신장암, 췌장암, 간암, 대장암,

피부암, 두경부암 및 갑상선암으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

- [0030] 일반적으로 대장암의 60% 정도가 EGFR(epidermal growth factor receptor)과 EGF(epidermal growth factor)의 결합에 의한 신호전달 경로를 통해 암세포가 증식한다. 구체적으로, EGFR과 EGF가 결합하면 KRAS 유전자가 활성화되면서 암세포의 세포핵 분열이 일어나게 된다. 세특시맙(cetuximab)은 EGFR을 표적으로 하는 항체로서, EGFR과 EGF의 결합을 막음으로써 KRAS 유전자의 활성화를 억제한다. 하지만, KRAS 유전자의 돌연변이로 인해 EGFR과 EGF의 결합 없이도 KRAS 유전자가 활성화되는 경우, 세특시맙을 투여하여도 암세포는 증식한다. 이러한 KRAS 유전자의 돌연변이가 일어난 경우, ALK(anaplastic lymphoma kinase)를 표적으로 하는 크리조티닙(crizotinib)과 같은 다른 표적 치료제를 사용하여 치료한다. 특히, 대장암 또는 유방암에서 RON은 과발현 또는 과도하게 활성화되므로, 이러한 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은 KRAS 유전자 돌연변이로 인해 세특시맙을 사용하지 못하는 경우에 대체 항암제로서 유용하게 사용할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 다른 측면은, 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, KRAS 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공한다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, KRAS 돌연변이와 관련된 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, KRAS 돌연변이와 관련된 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 본 명세서에서 "예방"이란 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 저해시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 상기 화합물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이렇게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0035] 또한, "대상" 또는 "개체"란, 상기 KRAS 돌연변이와 관련된 암과 관련된 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간(환자)을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼, 기니아 피그 등의 모든 동물을 의미하며, 구체적으로 포유류를 의미할 수 있다. 또한, 상기 필요로 하는 대상은 생체 시료(biological sample)를 의미할 수도 있다.
- [0036] 또한, "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 이를 필요로 하는 대상에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 화합물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 측면은, EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 갖는 암 환자가 KRAS G13D 돌연변이를 가지고 있는지 확인하는 단계; 및 KRAS G13D 돌연변이를 가지고 있는 EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 갖는 암 환자에게 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항암제를 투여하는 단계를 포함하는, EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 갖는 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 측면은, EGFR 표적 치료제에 대한 내성을 보이는 개체에서 KRAS의 돌연변이를 확인하는 단계; 및 서열번호 1의 아미노산 서열에서 13번째 위치의 아미노산 잔기 글리신이 아스파르트산으로 치환된 KRAS 돌연변이가 발견되면 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 상기 개체의 항암 치료에 적합하다는 정보를 제공하는 단계를 포함하는, 항암 치료제에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0039] 상기 EGFR 표적 치료제에 대한 내성은 상술한 바와 같다. 또한, 상기 EGFR 표적 치료제는 세특시맙, 게피티닙, 엘로티닙 또는 파니투무맙일 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 사용되는 화학식 1의 화합물은 아래와 같이 표시된다.

[0041] [화학식 1]



[0042]

[0043]

상기 화학식 1에서,

[0044]

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

[0045]

X는 $-C(-R_3)=$ 또는 $-N=$ 이고;

[0046]

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

[0047]

R_5 는 H, 할로젠, 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0048]

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

[0049]

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

[0050]

상기 C_{1-10} 알킬은 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 알킬, C_{3-10} 알킬, C_{3-6} 알킬, C_{6-10} 알킬 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C_{1-10} 알콕시는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 알콕시, C_{3-10} 알콕시, C_{3-6} 알콕시, C_{6-10} 알콕시 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 4 내지 10원의 헤테로사이클은 4 내지 7원의 헤테로사이클, 4 내지 6원의 헤테로사이클, 5 내지 7원의 헤테로사이클, 5 또는 6원의 헤테로사이클 등을 포함할 수 있다.

[0051]

일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메톡시, 또는 $-CF_3$ 일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

[0052]

다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

[0053]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, X는 $-C(-R_3)=$ 이고; R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이며, 이때 R_3 및 R_4 는 동시에 H가 아니다.

[0054]

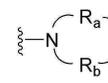
또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, X는 $-N=$ 이고; R_4 는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

[0055]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_5 는 H 또는 할로젠일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

[0056]

또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R_6 과 R_7 은 이들이 결합된 N 원자와 함께



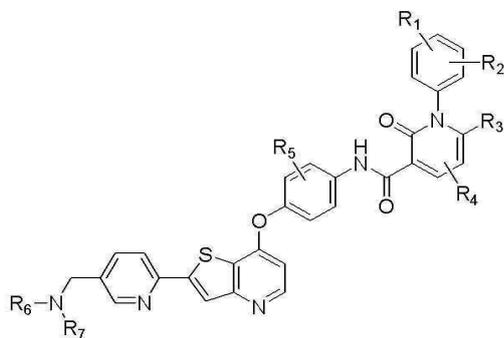
여기서 R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 C_{1-3} 알킬렌이고; A는 $-N(-R_9)-$ 또는 $-O-$ 이고, R_9 는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 구체

적인 예로서, R₆과 R₇은 이들이 결합된 N 원자와 함께 아제티딘일, 디아제티딘일, 피롤리딘일, 피롤릴, 이미다졸리딘일, 이미다졸릴, 피라졸리딘일, 피라졸릴, 옥사졸리딘일, 옥사졸릴, 이속사졸리딘일, 이속사졸릴, 티아졸리딘일, 티아졸릴, 이소티아졸리딘일, 이소티아졸릴, 피페리딘일, 피리딘일, 피페라진일, 디아진일, 모폴리노, 티오모폴리노, 아제판일, 디아제판일, 또는 이들에 C₁₋₆알킬이 치환된 헤테로사이클 그룹을 형성할 수 있다. 또한, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 -CH₂-, -C₂H₄- 또는 -C₃H₆-일 수 있다. 또한 R₉는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, sec-펜틸, 네오펜틸, 헥실 등일 수 있다.

[0057] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 1에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메톡시, 또는 -CF₃이고; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R₅는 H 또는 할로젠이고; R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고, R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐이거나, 또는 R₆과 R₇은 서로 결합하여 모폴리노 또는 메틸피페라진 일을 형성할 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

[0058] 구체적인 일례에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1a로 표시될 수 있다.

[0059] [화학식 1a]



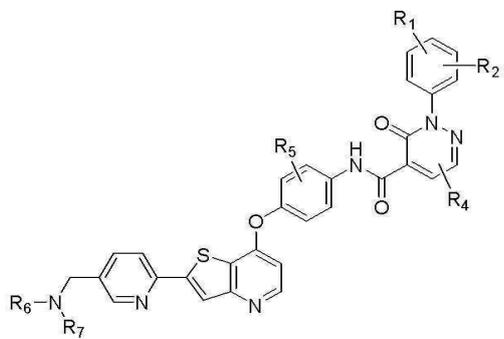
[0060] 상기 화학식 1a에서 R₁ 내지 R₇은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0062] 구체적으로, 상기 화학식 1a에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있으며, 이때 R₃ 및 R₄는 동시에 H가 아니다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다.

[0063] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1a에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃이고; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R₅는 H 또는 할로젠이고; R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고, R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐일 수 있다.

[0064] 구체적인 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1b로 표시될 수 있다.

[0065] [화학식 1b]



[0066] 상기 화학식 1b에서 R₁ 내지 R₇은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

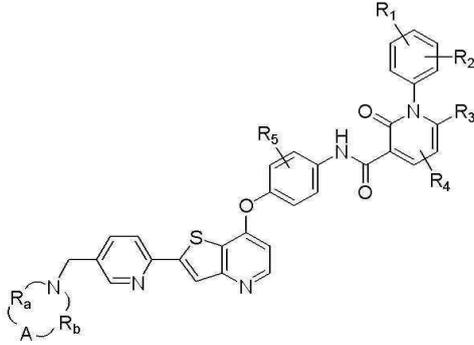
[0068] 구체적으로, 상기 화학식 1b에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₄는 할

로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다.

[0069] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1b에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃이고; R₄는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시이고; R₅는 H 또는 할로젠이고; R₆는 -C₂H₄-O-CH₃이고; R₇은 H, 메틸 또는 t-부톡시카보닐일 수 있다.

[0070] 구체적인 또 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1c로 표시될 수 있다.

[0071] [화학식 1c]

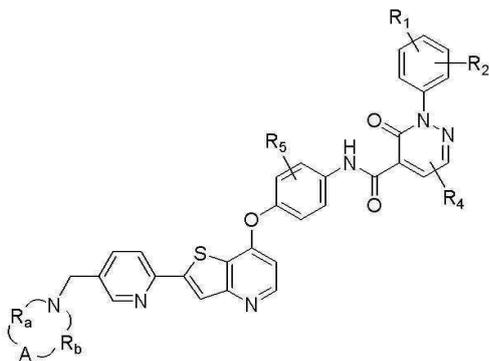


[0072] 상기 화학식 1c에서 R₁ 내지 R₅는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 C₁₋₃알킬렌이고; A는 -N(-R₉)- 또는 -O-이고, R₉는 C₁₋₆알킬일 수 있다.

[0074] 구체적으로, 상기 화학식 1c에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있으며, 이때 R₃ 및 R₄는 동시에 H가 아니다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다. 또한, R_a 및 R_b는 이들이 결합된 N 및 A와 함께 모폴리노 또는 메틸피페라진일을 형성할 수 있다.

[0075] 구체적인 또 다른 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1d로 표시될 수 있다.

[0076] [화학식 1d]



[0077] 상기 화학식 1d에서 R₁ 내지 R₅는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 C₁₋₃알킬렌이고; A는 -N(-R₉)- 또는 -O-이고, R₉는 C₁₋₆알킬일 수 있다.

[0079] 구체적으로, 상기 화학식 1d에서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 또는 -CF₃일 수 있다. 또한, R₄는 할로젠, 메틸, 메톡시, 또는 에톡시일 수 있다. 또한, R₅는 H 또는 할로젠일 수 있다. 또한, R_a 및 R_b는 이들이 결합된 N 및 A와 함께 모폴리노 또는 메틸피페라진일을 형성할 수 있다.

[0080] 구체적인 예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 아래와 같다:

[0081] 1)

4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일}옥

시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

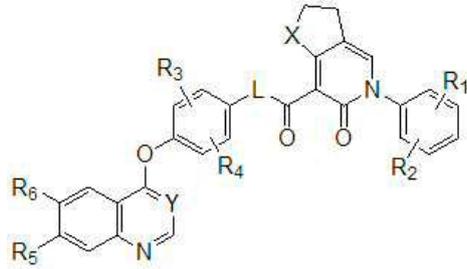
- [0082] 2) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0083] 3) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-4-메톡시-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0084] 4) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0085] 5) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0086] 6) t-부틸 {[6-(7-{4-[4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미도]-2-플루오로페녹시}티에노[3,2-b]피리딘-2-일)피리딘-3-일]메틸}(2-메톡시에틸)카바메이트;
- [0087] 7) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0088] 8) 1-(4-클로로페닐)-4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0089] 9) N-(3-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0090] 10) N-(2-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0091] 11) 1-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-N-(4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0092] 12) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0093] 13) 1-(4-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-4-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0094] 14) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0095] 15) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0096] 16) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(3-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0097] 17) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0098] 18) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-5-메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0099] 19) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-3-옥소-2-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0100] 20) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-카르복스아미드;
- [0101] 21) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

- [0102] 22) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0103] 23) 5-브로모-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0104] 24) 5-클로로-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0105] 25) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0106] 26) N-(2-클로로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0107] 27) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0108] 28) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-4-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0109] 29) N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0110] 30) 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)메틸]아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0111] 31) 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0112] 32) 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0113] 33) 4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐}-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0114] 34) 4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐}-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0115] 35) 1-(4-클로로페닐)-4-에톡시-N-[3-플루오로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0116] 36) N-[3-클로로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드; 및
- [0117] 37) N-[2-클로로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드.
- [0118] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은
- [0119] 4-에톡시-N-[3-플루오로-4-({2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;
- [0120] 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드; 및
- [0121] 4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐}-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드로 이루어진 군에서 선택되는 화합물일 수 있다.
- [0122] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 1의 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의

해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.

[0123] 본 발명에서 사용되는 화학식 2의 화합물은 아래와 같이 표시된다.

[0124] [화학식 2]



[0125]

[0126] 상기 화학식 2에서,

[0127] L은 -NH- 또는 -CH₂-이고,

[0128] R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5원 내지 9원의 헤테로아릴 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

[0129] X는 O, S, -CH(-R_x)- 또는 -N(-R_x)-이고,

[0130] R_x는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬이고,

[0131] Y는 -N= 또는 -CH=이고,

[0132] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 또는 C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시이고,

[0133] 이때 R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고,

[0134] 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 아미노, 디C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고,

[0135] 상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다.

[0136] 상기 C₁₋₆ 알킬은 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 알킬 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₆ 알콕시 등을 포함할 수 있다.

[0137] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₄ 할로알킬, 또는 할로젠일 수 있다. 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 구체적으로, R₁은 수소, 트리플루오로메틸, 또는 플루오로이고, R₂는 수소이고, R₃는 플루오로이고, R₄는 수소일 수 있다.

[0138] 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, X는 O 또는 -CH(-R_x)-이고, R_x는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

[0139] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시, 또는 5원 내지 9원의 헤테로

아릴이고, 이때 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0140] 구체적으로, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 피라졸릴이고, 상기 헤테로사이클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피란일, 모폴리노, 모폴리닐, 디옥시도티오모폴리노, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 옥세탄일이고, 상기 사이클로알킬은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다.

[0141] 또한 상기 헤테로아릴 또는 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 N 원자를 포함하는 경우, 이들 중 어느 하나의 N 원자 위치에서 치환될 수 있으나, 특별히 한정되지는 않는다.

[0142] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 수소, C_{1-4} 할로알킬, 또는 할로젠이고, R_3 및 R_4 는 수소 또는 할로젠이며, X는 O 또는 $-CH(-R_x)-$ 이고, R_x 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, A는 퀴놀린, 퀴나졸린, 피리딘, 피리미딘, 티에노피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피리미딘, 디히드로피롤로피리미딘, 퓨로피리딘, 피라졸로피리미딘, 퓨린 또는 인다졸이며, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노- C_{1-6} 알콕시, 아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 디 C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알콕시, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, 이때 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0143] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노- C_{1-6} 알콕시, 아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 디 C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-아미노- C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, 상기 아미노, 상기 알킬, 상기 알콕시, 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 아미노, 디 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로사이클릭 고리, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0144] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_5 및 R_6 는 동시에 C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이 아닐 수 있다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R_5 및 R_6 는 동시에 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되는 것은 아닐 수 있다. 구체적인 일례로서, R_5 가 아릴, 헤테로아릴 등의 고리를 포함할 경우, R_6 는 이들 고리를 동시에 포함하

지는 않을 수 있다. 또한 R₅가 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 등의 고리를 포함하는 그룹으로 치환될 경우, R₆는 이들 고리를 포함하는 그룹으로 동시에 치환되지는 않을 수 있다.

- [0145] 보다 구체적인 일례로서, R₅는 C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 5원 내지 9원의 헤테로아릴이고, R₆는 수소, 니트로, 아미노, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노-C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 또는 C₁₋₆ 알킬-아미노-C₁₋₆ 알콕시일 수 있다. 이때 R₅는 C₁₋₆ 알킬; 또는 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬아미노, 3원 내지 9원의 사이클로알킬 및 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬 중 어느 하나로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬아미노-C₁₋₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 또한 R₆는 3원 내지 9원의 사이클로알킬; 또는 3원 내지 9원의 헤테로사이클로알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 여기서 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 아미노, 디C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 및 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0146] 또 다른 구현예에 따르면, 상기 화학식 2에서, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, 아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 디C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, 시아노, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬, 5원 내지 9원의 헤테로아릴, Ax-(CH₂)_a-L1-(CH₂)_b-L2-, 또는 Ax-(CH₂)_a-L1-(CH₂)_b-L2-피리디닐이고, Ax는 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 3원 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, L1 및 L2는 각각 독립적으로 단일결합, -O-, -NH-, -C(=O)-NH-, 또는 -NH-C(=O)-이고, a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이되, b가 0인 경우에 L2는 단일결합이고, 상기 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 히드록시메틸, C₁₋₆ 알킬, 메톡시, 메톡시메틸, 디메틸아미노, 및 메톡시에틸아미노메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 갖거나 갖지 않고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 상기 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0147] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 아래와 같다:
- [0148] 40) N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0149] 41) N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0150] 42) N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-6-옥소-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0151] 43) N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-6-옥소-5-(3-플루오로페닐)-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0152] 44) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0153] 45) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0154] 46) N-(4-((6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0155] 47) N-(4-((6-카르바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0156] 48) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-

2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0157] 49) N-(4-((6-(디메틸카르바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0158] 50) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((2-모폴리노에틸)카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0159] 51) N-(4-((6-(에틸카르바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0160] 52) N-(4-((6-아세트아미도-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0161] 53) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(2-모폴리노아세트아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0162] 76) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0163] 77) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-3,5,6,7-테트라히드로-2H-사이클로펜타[c]피리딘-4-카르복스아미드;
- [0164] 78) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0165] 79) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-6-옥소-5-페닐-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0166] 80) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0167] 81) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0168] 82) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0169] 83) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0170] 84) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0171] 85) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0172] 86) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-플루오로아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0173] 87) N-(4-((7-(3-(3-디플루오로아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0174] 88) N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0175] 89) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메틸아제티딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0176] 90) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0177] 91) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-

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

- [0178] 92) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0179] 93) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(피롤리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0180] 94) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0181] 95) N-(4-((7-(3-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0182] 96) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0183] 97) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0184] 98) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0185] 99) N-(3-플루오로-4-(6-메톡시-7-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0186] 100) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(3-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0187] 101) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0188] 102) N-(4-((7-(3-(1,1-디옥시도티오모폴리노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0189] 103) N-(3-플루오로-4-(6-메톡시-7-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0190] 104) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0191] 105) N-(4-((7-(3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0192] 106) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0193] 107) N-(4-((7-(3-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0194] 108) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로부틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0195] 109) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((3-메톡시사이클로부틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0196] 110) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(옥세탄-3-일아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0197] 111) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((옥세탄-3-일메틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0198] 112) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로펜틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-

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

- [0199] 113) N-(3-플루오로-4-((7-(3-((3-히드록시사이클로헥실)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0200] 114) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(((3-히드록시사이클로헥실)메틸)아미노)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0201] 115) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-((테트라히드로-2H-피리란-4-일)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0202] 116) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-(((테트라히드로-2H-피리란-4-일)메틸)아미노)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0203] 117) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0204] 118) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0205] 119) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0206] 120) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0207] 121) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0208] 122) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0209] 123) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0210] 124) N-(4-((7-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0211] 125) N-(4-((7-(2-(3-에티닐아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0212] 126) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메틸아제티딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0213] 127) N-(4-((7-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0214] 128) N-(4-((7-(2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0215] 129) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0216] 130) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0217] 131) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0218] 132) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0219] 133) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0220] 134) N-(4-((7-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0221] 135) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-히드록시피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0222] 136) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0223] 137) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0224] 138) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0225] 139) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0226] 140) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-옥소피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0227] 141) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(3-옥소피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0228] 142) N-(4-((7-(2-(1,1-디옥시도티오모폴리노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0229] 143) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0230] 144) N-(3-플루오로-4-((7-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0231] 145) N-(4-((7-(2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0232] 146) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0233] 147) N-(4-((7-(2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0234] 148) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로부틸)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0235] 149) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((3-메톡시사이클로부틸)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0236] 150) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0237] 151) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0238] 152) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((4-히드록시사이클로헥실)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0239] 153) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로헥실)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-

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

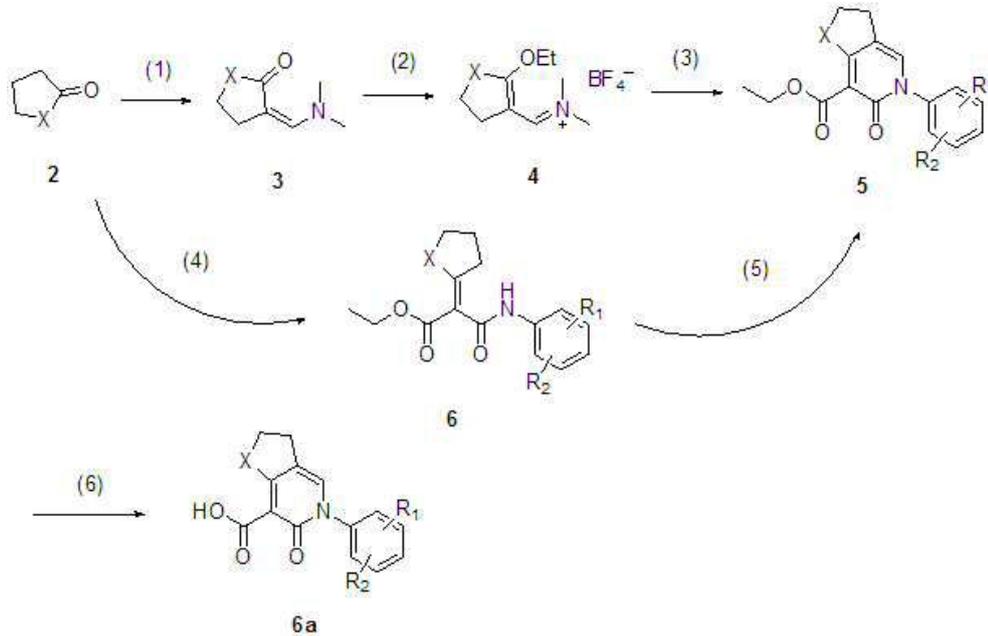
- [0240] 154) N-(3-플루오로-4-((7-(2-((3-히드록시사이클로헥실)메틸)아미노)에톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0241] 155) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0242] 156) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-((4-메톡시사이클로헥실)아미노)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0243] 157) N-(3-플루오로-4-((7(2-모폴리놀에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0244] 158) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0245] 159) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-2-(4-플루오로페닐)-3-옥소-3,5,6,7-테트라히드로-2H-사이클로펜타[c]피리딘-4-카르복스아미드;
- [0246] 160) N-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0247] 161) 7-(2-(3-플루오로-4-((7-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)아세틸)-5-(4-플루오로페닐)-3,5-디히드로퓨로[3,2-c]피리딘-6(2H)-온;
- [0248] 162) 7-(2-(3-플루오로-4-((7-(3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)아세틸)-5-(4-플루오로페닐)-3,5-디히드로퓨로[3,2-c]피리딘-6(2H)-온;
- [0249] 163) N-(3-플루오로-4-((6-(메틸카르바모일)-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0250] 164) N-(3-플루오로-4-((6-(메틸카르바모일)-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0251] 165) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0252] 166) N-(3-플루오로-4-((7-(메틸카르바모일)-6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0253] 167) N-(3-플루오로-4-((6-플루오로-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0254] 168) N-(3-플루오로-4-((6-플루오로-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0255] 169) N-(3-플루오로-4-((7-(2-모폴리노에톡시)-6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0256] 170) N-(3-플루오로-4-((7-(3-모폴리노프로폭시)-6-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0257] 171) N-4-((6-클로로-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0258] 172) N-4-((6-클로로-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0259] 173) N-(4-((6-시아노-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-

2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;

- [0260] 174) N-(4-((6-시아노-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0261] 175) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0262] 176) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0263] 177) N-(3-플루오로-4-((6-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0264] 178) N-(3-플루오로-4-((6-(3-모폴리노프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0265] 179) N-(4-((6-아미노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0266] 180) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(3-모폴리노프로판아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0267] 181) N-(4-((7-아미노-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0268] 182) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노아세트아미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0269] 183) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(3-모폴리노프로파나미도)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0270] 184) N-(4-((7-아세트아미도-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0271] 185) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((2-모폴리노에틸)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0272] 186) N-(3-플루오로-4-((7-메톡시-6-((3-모폴리노프로필)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드;
- [0273] 187) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-((2-모폴리노에틸)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드; 및
- [0274] 188) N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-((3-모폴리노프로필)아미노)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드.
- [0275] 바람직하게는, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은
- [0276] N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드; 또는
- [0277] N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로퓨로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드일 수 있다.
- [0278] 이하 상기 화학식 2의 화합물의 제조방법에 대해 설명한다. 상기 화학식 2의 화합물은 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의하여 제조할 수 있지만, 이러한 방법에 의해 제조되는 것으로 한정되지 않는다. 특히, 당업자라면 당해 분야에서 잘 알려진 공지의 기술을 사용하여 다양한 방법에 의하여, 본 발명의 상기 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있음을 충분히 이해할 수 있을 것이다.
- [0279] 하기의 반응식은 상기 화학식 2의 화합물의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로서, 상기 화학식 2의 여러 화합물들은 이하 제조 단계에서 사용되는 시약과 용매를 변경하거나 반응 순서를 바꿔 제조될 수도 있다.

[0280] 일 구현예에 따르면, 아래 반응식 1 및 2의 절차에 따라 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다.

[0281] [반응식 1]



[0282]

[0283] 상기 반응식 1에서, R₁, R₂ 및 X는 상기 화학식 2에서 정의한 바와 같다.

[0284] 상기 반응식 1은 상업적으로 쉽게 확보할 수 있거나 기존에 알려져 있는 방법에 의하여 제조된 락톤 계열의 화합물(2)를 출발물질로 하여 카르복실산 화합물(6a)을 제조한다.

[0285] 상기 반응식 1의 각 단계별로 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0286] 단계 1에서는, 상업적으로 쉽게 확보할 수 있는 화합물(2)를 디메틸디메톡시아세탈을 이용하여 포르밀화(formylation) 반응에 의하여 화학식(3)의 화합물을 제조한다. 일반적으로 고온 하에서 반응을 수행할 수 있으나 반응 시간이 오래 소요되는 단점이 있어서 마이크로웨이브 반응을 이용하여 반응을 수행한다.

[0287] 단계 2에서는, 상기 단계 1에서 포름화된 락톤 화합물(3)과 상업적으로 쉽게 확보할 수 있는 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보산염을 이용하여 화합물(4)을 제조한다. 이 반응은 무수 조건하에서 수행하며 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 N,N-디클로로메탄, 클로로포름 등의 용매를 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 일반적으로 상온 하에서 수행한다.

[0288] 단계 3에서는, 상기 단계 2에서 제조한 화합물(4)을 나트륨 에톡시드 존재 하에서 기존에 알려져 있는 방법에 의하여 제조된 에틸-3-아미노-3-옥소프로피오네이트 화합물과 반응시켜 원형화(cyclization)된 화합물(5)을 제조한다. 이 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 에탄올 용매를 사용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 가온 하에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행한다.

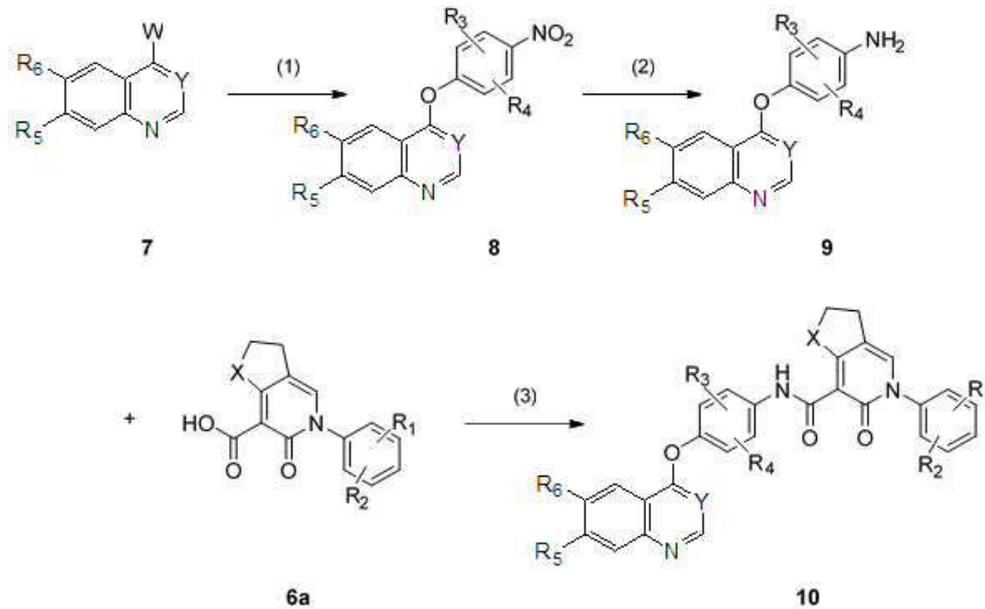
[0289] 또는, 원형화된 화합물(5)를 제조하기 위해 단계 4에서와 같이 상업적으로 쉽게 확보할 수 있는 락톤 계열의 화합물(2)를 출발물질로 하여 사염화티타늄과 피리딘의 존재 하에 기존에 알려져 있는 방법에 의하여 제조된 에틸-3-아미노-3-옥소프로피오네이트 화합물과 반응시켜 화합물(6)을 제조할 수 있다. 이 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 디클로로메탄을 사용하여 반응을 수행하며 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 냉온 내지 상온 하에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 냉온에서 시작하여 상온에서 수행한다.

[0290] 이후 단계 5에서, 상기 단계 4에서 제조된 화합물(6)을 디메틸디메톡시아세탈을 이용하여 포르밀화 반응(formylation)과 원형화에 의하여 화합물(5)을 제조한다. 일반적으로 가온 및 고온 하에서 반응을 수행할 수 있으나 바람직하게는 가온 하에서 수행한다.

[0291] 단계 6에서는, 상기 단계 3과 단계 5에서 제조한 원형화된 화합물(5)을 가수분해 반응을 통해 카르복실산 화합물(6a)을 제조한다. 일반적으로 가수분해 반응은 수산화나트륨 수용액이나 수산화리튬 수용액과 같은 염기성 수

용액을 사용하여 반응을 수행한다. 이 반응은 가수분해 반응에 사용될 수 있는 수산화리튬 수용액의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지 않으며, 일반적으로 반응은 상온 내지 가온 하에 수행할 수 있으나 바람직하게는 가온 하에서 수행하여 카르복실산 화합물(6a)을 제조한다.

[0292] [반응식 2]



[0293]

[0294] 상기 반응식 2에서, R₁ 내지 R₆, X 및 Y는 상기 화학식 2에서 정의한 바와 같고 W는 이탈기이다.

[0295]

상기 반응식 2는 본 발명의 목적 화합물(10)을 제조하기 위한 각 단계를 구체적으로 나타낸 것이다.

[0296]

단계 1에서는, 상업적으로 쉽게 확보할 수 있거나 기존에 알려져 있는 방법에 의하여 제조된 일환 또는 이환 화합물(7)을 탄산칼륨 등의 염기 존재 하에서 상업적으로 쉽게 확보할 수 있는 니트로 페놀 화합물과 반응시켜 페녹시 화합물(8)을 제조한다. 이 반응은 일반적으로 페놀 화합물의 에테르 생성 반응으로 에테르 생성 반응에 사용될 수 있는 염기의 존재 하에 수행한다. 이러한 목적으로 사용될 수 있는 염기의 예로는 나트륨수화물(NaH), 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 나트륨 또는 칼륨 알콕사이드(alkoxide) 등을 사용할 수 있다. 또한, 상기 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매의 존재 하에서 수행하며, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디에틸 에테르, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 또는 디페닐에테르 등의 용매를 사용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 상온 내지 가온 하에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 가온 하에서 수행한다.

[0297]

단계 2에서는, 상기 단계 1에서 제조한 니트로 페놀 화합물(8)을 철과 염화암모늄 존재 하에서 환원하여 아민 화합물(9)을 제조한다. 이 반응은 일반적으로 니트로 화합물의 아민으로의 환원 반응으로 수소, 철, 주석(II)염 화물, 아연 등 다양한 환원제(reducing agent)를 사용하여 반응이 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로퓨란, 또는 N,N-디메틸포름아미드 등을 사용하며, 반응에 따라 물을 조용매로 사용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 반응은 상온 내지 가온 하에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 가온 하에서 수행한다.

[0298]

단계 3에서는, 상기 단계 2에서 제조한 아민 화합물(9)과 반응식 1에서 제조된 카르복실산 화합물(6a)을 커플링 시약(coupling reagent)을 사용하여 반응시키는 일반적인 amidation reaction)을 통해 목적 화합물(10)을 제조한다. 일반적으로 커플링 시약으로는 상업적으로 쉽게 구할 수 있는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(EDC), 1,3-디사이클로헥실 카르보이미드(DCC), 1,1-카르보닐 디이미다졸(CDI), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU) 등을 사용하여 반응을 수행한다. 이 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, amidation reaction)에 사용될 수 있는 일반적인 염기인 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸이소프로필아민, N-메틸모폴린 또는 디메틸페닐아민 등의 존재 하에서 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 디클

로로메탄 등을 이용하여 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지 않으며, 일반적으로 반응은 상온 내지 가온 하에 수행할 수 있으나 바람직하게는 상온에서 수행하여 목적 화합물(10)을 제조한다.

- [0299] 상기 반응식에서 생성된 목적 화합물들은 통상적인 방법, 예를 들면 관크로마토그래피, 재결정화 등의 방법을 이용하여 분리 정제할 수 있다.
- [0300] 본 명세서에서, 용어 "할로겐"은 다른 언급이 없으면 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0301] 용어 "알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 예를 들어, "C₁₋₁₀ 알킬"은 1 내지 10개 탄소로 골격이 이루어진 알킬을 의미한다. 구체적으로 C₁₋₁₀ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, sec-펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함할 수 있다.
- [0302] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬을 의미한다. 구체적으로, 할로알킬은 동종의 할로겐이 2개 이상 치환되거나 2종 이상의 할로겐이 치환된 알킬일 수 있다.
- [0303] 용어 "알콕시"는, 달리 명시되지 않는 한, 앞에 정의한 알킬기가 산소 원자를 통하여 모 화합물에 부착되어 있는, 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미한다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소원자(즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소원자(즉, C₁-C₁₂ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소원자(즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예로는 메톡시(-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시(-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시(-O-C(CH₃)₃) 또는 -O-tBu) 등이 있다.
- [0304] 용어 "아릴"은 모 방향족 고리 시스템을 구성하는 탄소원자로부터 1개의 수소 원자가 제거되어 유도되는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소원자, 6 내지 14개의 탄소원자, 또는 6 내지 10개의 탄소원자를 가질 수 있다.
- [0305] 용어 "사이클로알킬"은 고리 중에 탄소원자만을 포함하는 포화 모노사이클 또는 폴리사이클을 지칭한다. 사이클로알킬은, 모노사이클로서는 3 내지 7개의 탄소원자를, 바이사이클로서는 7 내지 12 탄소원자를, 폴리사이클로서는 최대 약 20개의 탄소원자를 가질 수 있다.
- [0306] 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예로는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 퓨라닐, 티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜닐, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질(이들은 고리에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음) 등이 있다.
- [0307] 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향성 또는 비방향성의 고리를 의미하며, 포화되거나 불포화될 수 있고, 단일고리 또는 다중고리일 수 있다. 예를 들어 "4 내지 10원의 헤테로사이클"은 헤테로원자 및 탄소원자를 포함하여 총 4 내지 10개의 원자로 골격이 이루어진 헤테로사이클을 의미한다. 구체적으로 4 내지 10원의 헤테로사이클은 아제티딘, 디아제티딘, 피롤리딘, 피롤, 이미다졸리딘, 이미다졸, 피라졸리딘, 피라졸, 옥사졸리딘, 옥사졸, 이속사졸리딘, 이속사졸, 티아졸리딘, 티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸, 피페리딘, 피리딘, 피페라진, 디아진, 모폴린, 티오모폴린, 아제판, 디아제판 등을 포함할 수 있다.
- [0308] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 비방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬은 이중 결합의 존재로 인해 고리가 방향성(aromatic)을 갖지 않는 범위에서 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-헤테로원자 이중 결합을 가질 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 비제한적인 예로는 아제티딘일, 아지리딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일, 모폴리노, 티오모폴리노, 테트라히드로퓨란일, 테트라히드로티오펜일, 테트라히드로피란일, 피란일(이들은 고리에 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음) 등이 있다.
- [0309] 용어 "헤테로원자"는 탄소(C) 이외의 원자를 의미하며, 구체적으로 질소(N), 산소(O) 또는 황(S) 원자일 수 있다. 위에서 언급한 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 예를 들어 1개, 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 또는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0310] 용어 "치환"은, 지정된 원자 상의 원자가(valence)를 초과하지 않으면서 이러한 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물이 되도록, 분자 구조체 내의 수소 원자를 치환기로 대체하는 것을 지칭한다. 예를 들어 "그룹 A가 치환기 B로 치환"된다거나 또는 "그룹 A가 치환기 B를 갖는다"는 것은, 그룹 A의 골격을 구성하는 탄소 등의 원자

에 결합된 수소 원자가 치환기 B로 대체되어, 그룹 A와 치환기 B가 공유 결합을 형성함을 의미할 수 있다. 따라서 탈리가 가능한 수소 원자를 갖지 않는 그룹은 치환기를 갖는 것이 실질적으로 어렵거나 불가능하고, 이에 본 명세서에서 치환기를 가지기 어려운 그룹을 포함하는 다양한 그룹과 치환기의 조합의 범위를 예시하는 경우에는, 치환기 불가능한 것이 자명한 그룹과 치환기의 조합은 그 범위에서 제외하는 것으로 해석하여야 한다.

- [0311] 본 발명의 약학 조성물은 유효 성분으로서 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0312] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 인간에 대한 독성이 낮아야 하며, 모 화합물의 생물학적 활성 및 물리화학적 특성에 임의의 부정적인 영향을 주지 않아야 한다.
- [0313] 예를 들어, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리 산(free acid)에 의해 형성된 산부가염일 수 있다.
- [0314] 상기 유리 산으로는 무기 산 또는 유기 산을 사용할 수 있으며, 이때 무기 산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등일 수 있고, 유기 산은 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 프탈산, 석신산, 락트산, 시트르산, 글루콘산, 타르타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등일 수 있다.
- [0315] 상기 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조될 수 있다.
- [0316] 또한, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리금속염(나트륨염 등) 또는 알칼리토금속염(칼륨염 등)일 수 있다.
- [0317] 상기 알칼리금속염 또는 알칼리토금속염은, 예를 들어 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 미용해된 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발 및 건조시켜 얻을 수 있다.
- [0318] 또한, 본 발명의 화합물은 키랄 탄소 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 R 또는 S 이성질체, 라세미 화합물, 개개의 거울상 이성질체 또는 혼합물, 개개의 부분입체 이성질체 또는 혼합물 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 입체 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주에 속할 수 있다.
- [0319] 또한, 본 발명의 화합물은 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 수화물 및 용매화물은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 무독성 및 수용성인 것이 바람직하다. 특히, 바람직하게는 상기 수화물 및 용매화물은 각각 물 및 알코올성 용매(특히, 에탄올 등)의 1 내지 5개의 분자가 결합된 것일 수 있다.
- [0320] 본 발명의 약학 조성물은 유효성분으로서 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 구체적으로 약 0.5 중량% 내지 약 75 중량%, 보다 구체적으로 약 1 중량% 내지 약 50 중량%로 함유할 수 있다.
- [0321] 본 발명의 약학 조성물은, 통상적인 방법에 따라 제제로 배합되는 통상적이고 무독성인 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0322] 본 발명의 조성물에 사용되는 첨가제의 예는 감미제, 결합제, 용매, 용해 보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡수제, 붕해제, 산화방지제, 보존제, 윤활제, 활택제, 충전제, 향미제 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 첨가제는 락토오스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 글리신, 실리카, 활석, 스테아르산, 스테아린, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 알루미늄노실리케이트, 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 한천, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 에센스, 딸기 에센스, 바닐라 향 등을 포함할 수 있다.
- [0323] 본 발명의 조성물은 경구 투여(예컨대, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽 또는 에멀전) 또는 비경구 투여(예컨대, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위한 다양한 제제 형태로 배합될 수 있다.
- [0324] 바람직하게는 본 발명의 조성물은 경구 투여용 제제로 배합될 수 있다. 이때 사용되는 첨가제로는 셀룰로스, 칼

습 실리케이트, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 칼슘 포스페이트, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 젤라틴, 활석, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등이 포함될 수 있다.

[0325] 구체적으로, 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.

[0326] 또한, 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0327] 또한, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위캡슐, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.

[0328] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 치료학적으로 유효한 양 또는 약학적으로 유효한 양으로 환자에 투여될 수 있다.

[0329] 여기서 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"이란 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로서, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0330] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 최소한의 부작용 또는 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0331] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 200 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1회 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로, 본 발명의 범위는 이에 한정되지 않는다.

[0332] 바람직하게는, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 호르몬 치료, 골수 이식, 줄기세포 대체치료, 다른 생물학적 치료, 수술적 개입 또는 이들의 조합과 병용하여 종양 요법을 위해 투여될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 장기적으로 진행되는 다른 치료 전략과 함께 보조 요법으로 사용되거나, 중증 환자에서 종양 퇴행 또는 화학 예방 요법 후 환자의 상태를 유지하기 위해 사용될 수 있다.

[0333] 본 발명의 약학 조성물은 1종 이상의 유효성분을 추가로 포함할 수 있으며, 상기 추가의 유효성분은 항-증식 화합물 예컨대, 아로마타제 저해제, 항-에스트로겐, 토포이소머라제 I 저해제, 토포이소머라제 II 저해제, 미세소관 활성 화합물, 알킬화 화합물, 히스톤 데아세틸라제 저해제, 세포 분화 과정을 유도하는 화합물, 사이클로옥시게나제 저해제, MMP 저해제, mTOR 저해제, 항-신생물, 항-대사물질, 백금계 화합물, 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 항-혈관신생 화합물, 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 저해하는 화합물, 고나도렐린 효능제, 항-안드로겐, 메티오닌 아미노펩티다제 저해제, 비스포스포네이트, 생물학적 반응 개질제, 항-증식성 항체, 헤파라나제 저해제, Ras 종양원성 이소형의 저해제, 텔로머라제 저해제, 프로테아솜 저해제, 혈액계 악성종양의 치료에 사용되는 화합물, Flt-3의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 저해하는 화합물, Hsp90 저해제, 키네신 스핀들 단백질 저해제, MEK 저해제, 류코보린, EDG 결합제, 항-백혈병 화합물, 리보뉴클레오티드 리덕타제 저해제, S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 저해제, 지혈성 스테로이드, 코르티코스테로이드, 다른 화학요법 화합물, 광감작 화합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0334] 상기 추가의 유효성분은 공지된 항암제일 수 있다. 상기 항암제의 비제한적인 예는 DNA 알킬화제(DNA alkylating agents)로 메클로에타민(mechloethamine), 클로람부칠(chlorambucil), 페닐알라닌(phenylalanine), 무스타드(mustard), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴

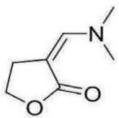
(carmustine: BCNU), 로무스틴(lomustine: CCNU), 스트렙토조토신(streptozotocin), 부숄판(busulfan), 티오테파(thiotepa), 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 항암 항생제(anti-cancer antibiotics)로 닥티노마이신(dactinomycin: actinomycin D), 독소루비신(doxorubicin: adriamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토크산트론(mitoxantrone), 플리카마이신(plicamycin), 마이토마이신 C(mitomycin C) 및 블레오마이신(bleomycin); 및 식물 알칼로이드(plant alkaloids)로 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan) 및 이리노테칸(irinotecan) 등을 포함한다.

[0335] **[실시예]**

[0336] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0337] **제조예 1: 5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산**

[0338] 단계 1: 3-((디메틸아미노)메틸렌)-디히드로피란-2-(3H)-온의 합성

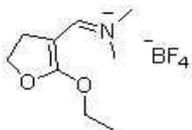


[0339]

[0340] 감마-부티로락톤(2.69 mL, 35.0 mmol)과 디메틸디메톡시아세탈(11.62 mL, 87.5 mmol)을 교반한 후, 마이크로웨이브 반응기에서 230℃ 온도에서 70분 이상 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축하여 과량의 디메틸디메톡시아세탈을 제거하였다. 디에틸에테르로 고체화하고, 침전된 고체를 디에틸에테르로 씻어주면서 여과하였다. 여과된 고체를 감압 농축하여 표제 화합물(2.9 g, 수율: 59%, 갈색빛 고체)을 얻었다.

[0341] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 4.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H)

[0342] 단계 2: 3-((디메틸아미노)메틸렌)-2-(3H)-디히드로피라닐리덴 에틸 옥소늄 테트라플루오로붕산염의 합성

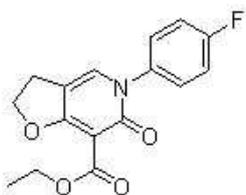


[0343]

[0344] 상기 단계 1에서 얻은 화합물(1.085 g, 7.68 mmol)을 8 mL의 클로로포름에 녹인 후, 트리에틸옥소늄 테트라플루오로붕산염(1.729 g, 7.68 mmol)을 첨가하고 1일 이상 상온에서 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 핵자기공명기로 출발 물질과 생성 물질이 약 15:85의 비율로 생성됨을 확인하고 정제 없이 다음 반응을 진행하였다.

[0345] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0346] 단계 3: 에틸 5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트의 합성



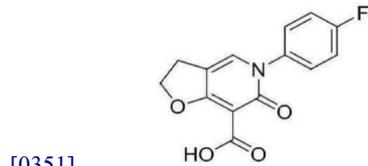
[0347]

[0348] 상기 단계 2에서 얻은 비정제 혼합물(1.96 g)을 10 mL의 에탄올에 녹인 후, 0℃ 온도의 수조에서 나트륨 에톡사이드(20 wt%의 에탄올 용액, 2.56 mL, 6.53 mmol)를 첨가한 후, 서서히 상온까지 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 3-((4-플루오로페닐)아미노)-3-옥소프로피오네이트(1.47 g, 6.53 mmol)을 첨가하고 상온에서 20시간 이

상 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고 물과 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하고 감압 농축하여 얻은 잔여물을 판크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 수율: 39% (단계 2 및 단계 3 총수율 기준) /46% (단계 3 수율 기준), 노란색 고체)을 얻었다.

[0349] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 8.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0350] 단계 4: 5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산의 합성

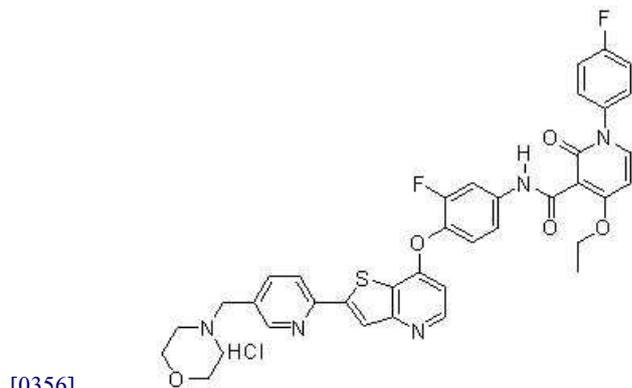


[0352] 상기 단계 3에서 얻은 화합물(0.9 g, 2.97 mmol)을 10 ml의 에탄올과 5 ml의 증류수에 녹인 후, 수산화리튬 이수화물(249 mg, 5.94 mmol)을 첨가하고 50°C 온도로 가온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고 물과 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리한 물층에 1N 염산 용액을 첨가한 뒤, 물과 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과하고 감압 농축하였다. 농축한 잔여물에 소량의 디클로로메탄과 디에틸에테르로 고체를 석출시켜 여과한 뒤, 여과된 고체를 건조하여 표제 화합물(680 mg, 수율: 84%, 미색의 고체)을 얻었다.

[0353] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.5 (bs, OH), 7.97 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 4.90 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.11 (td, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H)

[0354] **실시예 1:**
4-에톡시-N-[3-플루오로-4-((2-[5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일]티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 염산염

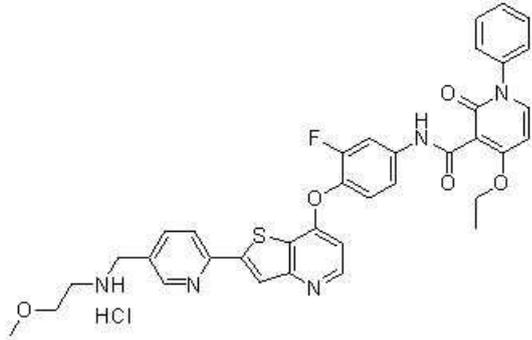
[0355] 표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 31에서 기재된 방법으로 합성하였다.



[0357] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (qt, J = 5.0 H, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.77 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.14 (qt, J = 10.0 2H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0358] **실시예 2:** 4-에톡시-N-(3-플루오로-4-((2-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일)옥시)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 염산염

[0359] 표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 1에서 기재된 방법으로 합성하였다.

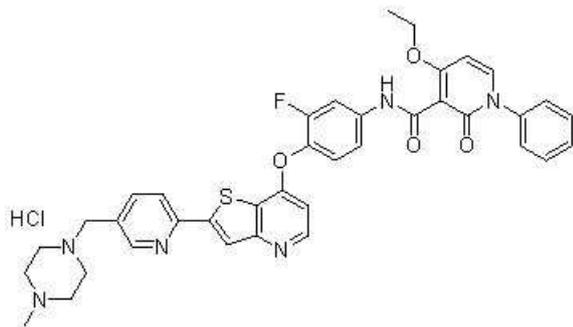


[0360]

[0361] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (brs, 1H), 9.50 (brs, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 10.0 and 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 7H), 6.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 4H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0362] 실시예 3: 4-에톡시-N-{3-플루오로-4-[(2-{5-[(*N*-메틸피페라진-1-일)메틸]피리딘-2-일}티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)옥시]페닐}-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 염산염

[0363] 표제 화합물은 대한민국 공개특허공보 제2019-0106802호의 실시예 34에서 기재된 방법으로 합성하였다.

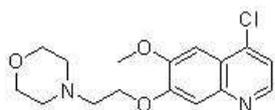


[0364]

[0365] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.42-7.40 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (qt, J = 5.0 Hz, 2H), 3.93 (brs, 8H), 3.58 (brs, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (t, J = 5.0 Hz, 3H)

[0366] 실시예 4: N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-*c*]피리딘-7-카르복사미드

[0367] 단계 1: 4-(2-((4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸)모폴린의 합성



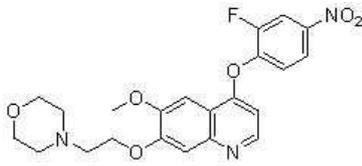
[0368]

[0369] 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올(500 mg, 2.39 mmol)를 디메틸포름아미드에 용해시킨 후, 세슘카보네이트(2.33 g, 7.16 mmol), 아이오딘화나트륨(536 mg, 3.58 mmol), 4-((2-클로로에틸)모폴린)염산염(666 mg, 3.58 mmol)을 차례로 넣고 60°C 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이후 에틸아세테이트와 물로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과 및 감압 농축하여 얻은 잔여물을 판크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(310 mg, 수율: 40%, 아이보리색 고체)을 얻었다.

[0370] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.57(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.35(d, J = 5.2 Hz, 1H),

4.33 (t, J = 6.4Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.74 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.95 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.2Hz, 4H) δ 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)

[0371] 단계 2: 4-(2-((4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)에틸)모폴린의 합성

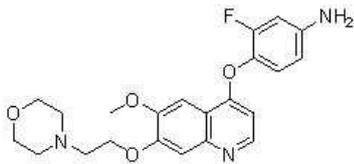


[0372]

[0373] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(310 mg, 0.96 mmol)을 디페닐에테르에 용해시킨 후 무수 탄산칼륨(199 mg, 1.44 mmol)과 2-플루오로-4-니트로페놀(302 mg, 1.92 mmol)을 차례로 첨가하고, 220°C 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이후, 상온으로 냉각하고 에틸아세테이트와 물로 추출한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과 및 감압 농축하여 얻은 잔여물을 판크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(362 mg, 수율: 85%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0374] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47-8.45(dd, J = 3.0 Hz, J = 10.5 Hz, 1H), 8.21(m, 1H), 7.63 (t, J = 8.5Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.78(d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.60 (t, J = 4.5Hz, 4H), 2.80 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 4H, partially overlapped with DMSO)

[0375] 단계 3: 3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)아닐린의 합성

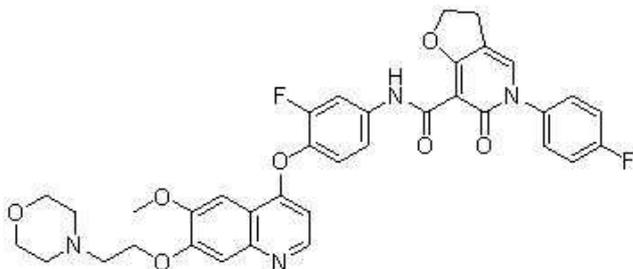


[0376]

[0377] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(360 mg, 0.81 mmol)을 에탄올과 물에 녹인 후, 철(136 mg, 2.43 mmol)과 염화암모늄(433 mg, 8.10 mmol)을 상온에서 차례로 첨가하고 80°C 온도로 승온하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 셀라이트 패드를 이용하여 여과하고 감압 농축하여 얻은 잔여물을 디클로로메탄과 물로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축한 후 헥산으로 여과하여 표제 화합물(280 mg, 수율: 83%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0378] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (brs, 2H), 4.27 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.79 (brs, 2H) 2.52 (brs, 4H, partially overlapped with DMSO)

[0379] 단계 4: N-(3-플루오로-4-((6-메톡시-7-(2-모폴리노에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-카르복스아미드의 합성



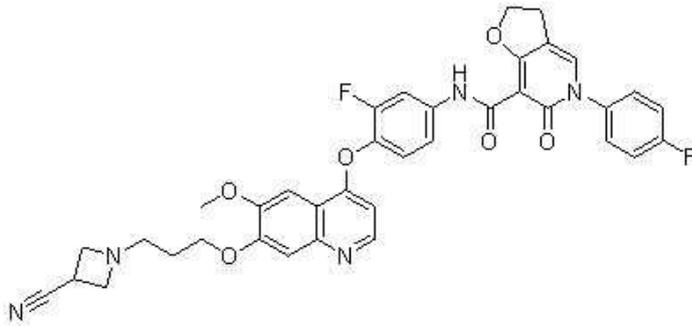
[0380]

[0381] 제조예 1에서 제조한 화합물(149 mg, 0.54 mmol)을 디메틸포름아미드에 용해시킨 후, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 205 mg, 0.54 mmol), 디이소프로필에틸아민(293 μl, 1.80 mmol), 및 상기 단계 3에서 제조한 화합물(150 mg, 0.36 mmol)을 차례로 첨가하고 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이후 에틸아세테이트와 포화 중탄산수소나트륨 수용액으로 추출한 후,

무수 황산나트륨으로 건조하고 여과 및 감압 농축하여 얻은 잔여물을 관크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (170 mg, 수율: 70%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0382] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 5H), 6.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.32 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (brs, 4H), 3.11 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H, partially overlapped with DMSO), 2.50 (m, 4H, overlapped with DMSO)

[0383] 실시예 5: N-(4-((7-(3-(3-시아노아제티딘-1-일)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-옥소-2,3,5,6-테트라히드로피루로[3,2-c]피리딘-7-카르복사미드



[0384]

[0385] 상기 실시예 4의 합성 경로에 따라 제조하되, 단계 1의 출발물질로서 아제티딘-3-카르보니트릴을 이용하여 표제 화합물(수율: 57%, 미색 고체)을 얻었다.

[0386] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 3H)

[0387] 양성 대조군 1

[0388] 양성 대조군 1의 화합물로서, 미국 등록특허 제8,536,200 B2호에 개시되어 있는 화합물 1인 N-{4-[(2-아미노-3-클로로-4-피리디닐)옥시]-3-플루오로페닐}-4-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3-피리딘카르복사미드를 사용하였으며, 이는 BMS-777607로 잘 알려진 RON 저해제이다.

[0389] 양성 대조군 2

[0390] 양성 대조군 2의 화합물로서, PCT 국제공개 WO 2013/017989 A1에 개시되어 있는 화합물 1인 3-[(R)-1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)-에톡시]-5-[1-(피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)]-피리딘-2-아민을 사용하였으며, 이는 잘 알려진 항암제인 크리조티닙(crizotinib)이다.

[0391] 양성 대조군 3

[0392] 양성 대조군 3의 화합물로서, PCT 국제공개 WO 2014/165786 A1에 개시되어 있는 화합물 1인 N-(4-[[6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-4-일]옥시]페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드를 사용하였으며, 이는 잘 알려진 항암제인 카보잔티닙(cabozantinib)이다.

[0393] 실험예 1. 세특시맵 2차 내성 세포주의 특성 분석

[0394] 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세특시맵에 감수성인 세포주(parent)와 세특시맵에 대하여 2차 내성을 나타내는 세포주(Cet-R2)에 대하여 RON 돌연변이 및 KRAS 돌연변이 여부를 분석하기 위하여, 다음과 같이 실험을 진행하였다. 세특시맵에 대하여 2차 내성을 나타내는 LIM1215 세포주(Cet-R2)은 도 1의 개략도에 나타난 과정을 통하여 획득하였다.

[0395] 대장암 세포주 LIM1215 중에서 세특시맵에 감수성인 세포주(parent)와 세특시맵에 대하여 2차 내성을 나타내는 세포주(Cet-R2) 각각의 세포 펠렛(cell pellet)을 획득하였다. 각 샘플에 Thermo Fisher Scientific사의 Trizol™ 1 mL을 첨가하고 피펫팅(pipetting)하여 세포를 분쇄한 후, 클로로포름 200 μL를 첨가하여 15초 동안

부드럽게 섞어준 뒤 3분 동안 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 샘플을 원심분리기를 이용하여 4℃에서 15분 동안 12,000 rpm으로 원심분리하여 맑은 상층액을 수득하여 새로운 1.5 ml 튜브에 담고, 0.5 ml 이소프로판올을 첨가하여 15초 동안 부드럽게 섞어준 뒤 상온에서 10분 동안 반응시켰다.

[0396] 반응이 끝난 샘플을 원심분리기를 이용하여 4℃에서 1분 동안 12,000 rpm로 원심분리하여 튜브 하단에 하얀색 RNA 펠렛이 생성된 것을 확인한 후, 상층액은 제거하고 75% 에탄올을 1 ml 첨가하여 볼텍스 믹서(Vortex mixer)를 이용하여 10초 동안 섞어주었다. 그리고 나서, 4℃에서 10분 동안 12,000 rpm로 원심분리하여 RNA 펠렛이 생성된 것을 확인한 후, 상층액을 제거하고 튜브를 뒤집어 액체가 없도록 상온에서 건조시켰다.

[0397] 건조된 RNA 펠렛은 50 µl 내지 100 µl의 RNase-미함수(RNase-free water)로 녹인 후, 추출된 총 RNA를 Malcom사의 Nano-drop™을 이용하여 농도를 측정하여 총 RNA 1 µg과 oligo dT 1 µl를 새로운 튜브에 섞어 열 블록(heat block) 또는 항온 수조를 이용하여 70℃에서 5분 동안 반응시킨 후 얼음에 담가서 열을 식혔다. 그리고 나서, cDNA 합성 키트 튜브(AccuPower™ CycleScript RT PreMix, 바이오니아)에 총 RNA와 oligo dT 혼합물을 첨가하여 RNase-미함수(RNase free water)로 최종 부피가 20 µl이 되도록 조절한 후, PCR(polymerase chain reaction) 기기를 이용하여 42℃에서 60분, 94℃에서 5분으로 세팅하여 cDNA를 합성하였다.

[0398] 합성된 cDNA는 RT-PCR premix kit tube(AccuPower™ Gold Multiplex PCR PreMix, 바이오니아)에 1 µg을 첨가하고, RON 엑손 5-6 또는 RON 엑손 11 정방향 프라이머(forward primer)(10 pmol) 및 역방향 프라이머(reverse primer)(10 pmol)를 각각 1 µl씩 첨가하여 RNase-미함수(RNase free water)로 20 µl이 되도록 조절하였다. 상기 프라이머의 염기 서열은 하기의 표 1에 기재된 바와 같다.

표 1

프라이머	염기 서열	서열번호
RON d5_6 센스 프라이머 (Sense primer)	5'-GAGCTGGTCAGGTCCTAAAC-3'	서열번호 3
RON d5_6 안티센스 프라이머(Antisense primer)	5'-CAGACACTCAGTCCCATTGAC-3'	서열번호 4
RON d11 센스 프라이머 (Sense primer)	5'- ATCTGTGGCCAGCATCTAAC-3'	서열번호 5
RON d11 안티센스 프라이머(Antisense primer)	5'- AAAGGCAGCAGGATACCAAG-3'	서열번호 6

[0400]

[0401] 그리고 나서, PCR 기기를 이용하여 RON 엑손 5-6 프라이머의 경우에는 처음 변성(denaturation) 단계는 94℃에서 5분, 증폭 단계는 94℃에서 30초, 59℃에서 30초, 72℃에서 45초 동안 35 cycle, 마지막 진행(extension) 단계는 72℃에서 10분으로 세팅하고, 엑손 11 프라이머의 경우에는 처음 변성(denaturation) 단계는 94℃에서 5분, 증폭 단계는 94℃에서 30초, 58℃에서 30초, 72℃에서 45초 동안 35 cycle, 마지막 진행(extension) 단계는 72℃에서 10분으로 세팅하여 RT-PCR을 진행하였다.

[0402] 1x TBE 완충액(Milli-Q water로 희석)에 1% 내지 1.5% 아가로오스(agarose)를 녹인 후에 전자레인지로 가열하여 완전하게 녹인 후, 에티디움 브로마이드(ethidium bromide)를 최종 농도가 0.2 µg/ml이 되도록 첨가한 후에 아가로오스 겔 플레이트 틀에 넣고 굳혔다. 굳은 아가로오스 겔을 전기영동기에 부은 후에 1x TBE 완충액을 채우고 각 웰(well)에 RT-PCR 결과물들을 5 µl씩 로딩하고 DNA size marker(BIONEER 100bp plus DNA ladder, 바이오니아) 3 µl를 로딩하여 150 volt로 35분 동안 전기영동을 실시하였다.

[0403] 전기영동이 끝난 겔은 UV 트랜스일루미네이터(transilluminator)에 올려 놓고 Gel-Doc을 이용하여 사진을 촬영하였다. 아가로오스 겔 상의 각 샘플에 대한 RT-PCR 밴드를 잘라낸 후, 새로운 1.5ml 튜브에 담아 겔 무게 100 µg 당 300 µl의 QG 완충액(Qiagen)를 넣고 56℃의 열 블록 또는 항온 수조에서 녹였다. 그리고 나서, QG 완충액(Qiagen) 300 µl 당 100 µl의 이소프로판올(isopropanol)을 섞고 3초 동안 볼텍싱하여 DNA 추출 칼럼에 담아 상온에서 1분 동안 13,000 rpm으로 원심분리하였다.

[0404] 원심분리 과정에서, 칼럼을 빠져나온 액은 제거하고 세척 완충액(Qiagen) 650 µl를 첨가하여 상온에서 1분 동안 13,000 rpm으로 원심분리하였다. 원심분리 한 칼럼을 새로운 1.5 ml 튜브에 올려 놓고 칼럼에 30 µl의 용리 완

층액(elution buffer, Qiagen)를 첨가하여 상온에서 1분 동안 13,000 rpm으로 원심분리하여 얻어진 겔 용리(gel elution) PCR 결과물을 생거 시퀀싱(Sanger sequencing)에 의해 분석하였다.

[0405] 그 결과, 하기의 표 2에서 보듯이, 세톡시맵에 대하여 2차 내성을 나타내는 세포주는 RON 돌연변이 및 KRAS 돌연변이로 확인되었다(도 2).

표 2

[0406]	LIM1215	KRAS	RON
	Parent	WT	WT
	Cet-R2	G13D	△155

[0407]

[0408] **실험예 2. 세톡시맵 2차 내성 세포주에 대한 효능 분석**

[0409] LIM1215 모(parent) 세포주와 세톡시맵 내성 세포주 R2를 계수하여 각각 3×10^5 개의 세포를 60 mm 접시에 접종(seeding)하고, 24시간 후에 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5, 양성 대조군 1(BMS-777607), 양성 대조군 2(crizotinib), 양성 대조군 3(cabozantinib)의 화합물을 각각 1 μM씩 처리하였다. 처리 후 48시간이 경과한 후에 세포를 수거하여 1x PBS(phosphate buffered saline)로 재현탁하고, 트리판 블루 용액(trypan blue solution)을 사용하여 염색하였다. 염색된 세포를 혈구계산판(hemocytometer)을 사용하여 계수하였다. 세포 계수는 중복 진행하여 평균과 표준편차를 계산하였다.

[0410] 그 결과, 실시예 1의 화합물을 각 세포주에 처리한 결과 세톡시맵 2차 내성 R2 세포주에서 높은 세포 사멸율을 나타낸 것을 확인하였다. 반면에 양성 대조군 1 또는 양성 대조군 3의 화합물을 처리한 세포주에서는 세포 사멸을 유도하지 않으며, 양성 대조군 2의 화합물을 처리한 세포주에서는 모 세포주에서만 세포 사멸율이 증가하였고, 세톡시맵 2차 내성 세포주에서는 세포 사멸을 유도하지 않는 것을 확인하였다(도 3).

[0411] 또한, 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5의 화합물을 각 세포주에 처리한 결과, 세톡시맵 2차 내성 R2 세포주에서 세포 사멸을 효과적으로 유도하였다. 특히, 세톡시맵 2차 내성 R2 세포주에서 실시예 1 내지 5의 화합물의 세포 사멸율이 현저하게 우수한 것을 확인하였다(도 4).

[0412] **실험예 3. 세톡시맵 2차 내성 세포주에 대한 실시예 1의 화합물의 작용 기전 분석**

[0413] LIM1215 모 세포주와 세톡시맵 내성 세포주 R2를 계수하여 각각 2×10^6 개의 세포를 1x PBS로 1회 세척한 후에 1x RIPA 용해 완충액으로 용해하였다. 세포 용해물을 얼음에서 20분 동안 반응시킨 후에, 20분 동안 13,000 rpm으로 4°C에서 원심분리하고 상층액을 수득하였다. 수득한 상층액을 Bradford 방법을 사용하여 단백질을 정량한 후에, 20 μg의 단백질을 SDS-PAGE(sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis)를 수행하였다.

[0414] PVDF(polyvinylidene fluoride) 막을 사용하여 이동시킨 후에 phospho-RON 항체(Mybiosource, cat# MBS462024; 1:500), RON 항체(Santa Cruz Biotechnology, cat# sc-374626; 1:1,000), phospho-EGFR 항체(Cell Signaling Technology, cat# 2234; 1:1,000), EGFR 항체(Cell Signaling Technology, cat# 2232; 1:1,000), phospho-Akt 항체(Cell Signaling Technology, cat# 4060; 1:1,000), Akt 항체(Cell Signaling Technology, cat# 9272; 1:1,000), phospho-ERK 항체(Cell Signaling Technology, cat# 4370; 1:1,000), ERK 항체(Cell Signaling Technology, cat# 4695; 1:1,000), phospho-β-카테닌 항체(Cell Signaling Technology, cat# 9561; 1:1,000), β-카테닌 항체(Cell Signaling Technology, cat# 8480; 1:1,000), c-myc 항체(Santa Cruz Biotechnology, cat# sc-40; 1:500), β-액틴(β-actin) 항체(Santa Cruz Biotechnology, cat# sc-47778; 1:1,000)를 5% 탈지 우유 TBS-T(tris buffered saline with Tween 20) 용액에 희석하여 4°C에서 밤새도록 반응시켰다.

[0415] 반응이 완료된 후, TBS-T 용액을 사용하여 10분 동안 3번씩 세척한 후에 anti-mouse-HRP 혹은 anti-rabbit-HRP(Cell Signaling Technology, cat# 7074 또는 7076; 1:2,000)를 5% 탈지 우유 TBS-T 용액에 희석한 후 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 그리고 나서, TBS-T 용액을 사용하여 10분 동안 3번씩 세척한 후에 ECL 용액(GE Healthcare, cat# RPN2108)을 이용하여 현상하였다.

[0416] 그 결과, LIM1215 모 세포주와 세톡시맵 2차 내성 세포주 R2를 웨스턴 블롯 분석을 통해 티로신이 인산화된

RON(pTyr-wt/mRON) 발현 여부를 확인한 결과 세특시맵 2차 내성 세포주 R2에서 pTyr-mRON이 발현된 것을 확인하였다.

[0417] 또한, 세특시맵 2차 내성 세포주 R2의 경우, ERK 신호전달에 대한 약한 피드백을 통해 RTK 기전을 약하게 억제하여 실시예 1의 화합물에 대한 세포 사멸이 유도되는 것을 확인하였다(도 5 왼쪽). 또한, mRON과 β-카테닌이 결합하고 있는 것도 확인하였다(도 5 오른쪽).

[0418] **실험예 4. β-카테닌에 의한 세포 사멸 유도 여부 분석**

[0419] 세특시맵 2차 내성 세포주 R2에 공벡터(empty vector)와 β-카테닌 DNA가 도입된 벡터인 human beta-catenin pcDNA3.1(Plasmid #16828, Addgene)를 각각 트랜스펙션(transfection)한 후에 음성 대조군(DMSO) 또는 실시예 1의 화합물을 처리한 후, 48시간이 경과하였을 때 세포를 모두 수거하여 트리판 블루 배제 분석(trypan blue exclusion assay) 방법을 이용하여 세포 사멸 유도 효능을 비교 분석하였다. 또한, 이 샘플을 이용하여 웨스턴 블롯 방법을 통해 각각의 단백질의 발현 변화를 비교 분석하였다.

[0420] 이와 같이 세특시맵 2차 내성 세포주 R2에 β-카테닌을 과발현시킨 후 실시예 1의 화합물을 처리하여 세포 사멸 유도 효능을 관찰한 결과, 세포 사멸 유도 효능이 감소되는 것을 확인하였다(도 6).

[0421] 또한, 세특시맵 2차 내성 세포주 R2에 β-카테닌을 과발현시킨 후 실시예 1의 화합물을 처리하고 pTyr-mRON, p-ERK, β-카테닌, c-myc, 절단된 카스파제-3(cleaved caspase-3)의 발현을 확인하였다. 그 결과, pTyr-mRON의 발현은 β-카테닌과 관계없이 실시예 1의 화합물에 의해 감소되었고, p-ERK와 β-카테닌, c-myc은 공벡터(empty vector)로 트랜스펙션한 세포주에서는 감소되었으나, β-카테닌 과발현 시에는 다시 증가하는 것을 확인하였다. 반면, β-카테닌 과발현 시에는 절단된 카스파제-3의 발현은 감소함을 확인하였다(도 7).

[0422] **실험예 5. 세특시맵 2차 내성 세포주에 대한 실시예 1의 화합물의 효능(in vivo)**

[0423] 5주령 암컷 BALB/c nude 마우스를 구입하여 1주 동안 순화 후, 세특시맵 2차 내성 세포주 R2(5×10^6 cells/mice)를 PBS에 희석하여 마우스의 오른쪽 배 측면에 피하($100 \mu\text{l}$)로 주사하였다. 종양의 크기가 약 100 mm^3 이 되었을 때 실시예 1의 화합물을 경구 투여하였다. 1일 1회, 2주 동안 실시예 1의 화합물을 투여하였으며, 주 2회 종양 크기와 체중을 측정하였다.

[0424] 세특시맵의 경우, 주 2회 복강(intraperitoneal) 투여하였으며, 4주 동안의 실험이 종료된 후 실험 동물은 안락사시킨 후 종양 적출하여 종양의 무게를 측정하였다. 또한, 종양 조직에 대하여 pTyr-mRON, mRON, β-카테닌 및 절단된 카스파제-3의 발현 변화 여부를 면역조직화학염색법을 통하여 분석하였다.

[0425] 그 결과, 세특시맵과 실시예 1의 화합물의 투여량 및 그에 따른 종양 성장 억제율은 하기의 표 3에 기재된 바와 같다.

표 3

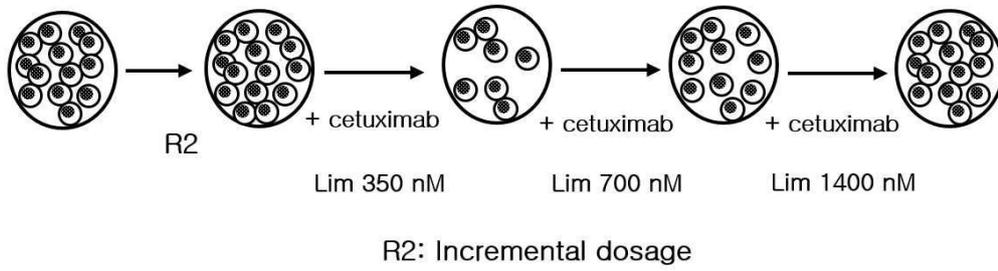
투여량	세특시맵	실시예 1	
	40 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
종양 성장 억제율(TGI, %)	24.2±5.4	37.5±6.8	62.3±4.5

[0427] 상기 표에서 보듯이, 세특시맵과 비교하여 적은 용량의 실시예 1의 화합물을 처리한 경우에도 종양의 크기 억제 효과가 현저하게 우수한 것을 확인할 수 있었다(도 8).

[0428] 또한, pTyr-mRON, mRON, β-카테닌 및 절단된 카스파제-3의 발현 변화 여부를 분석한 결과, 실시예 1의 화합물을 처리한 경우에만 pTyr-mRON 및 β-카테닌 발현이 감소하였고, 절단된 카스파제-3의 발현은 증가하는 것을 확인하였다(도 9).

도면

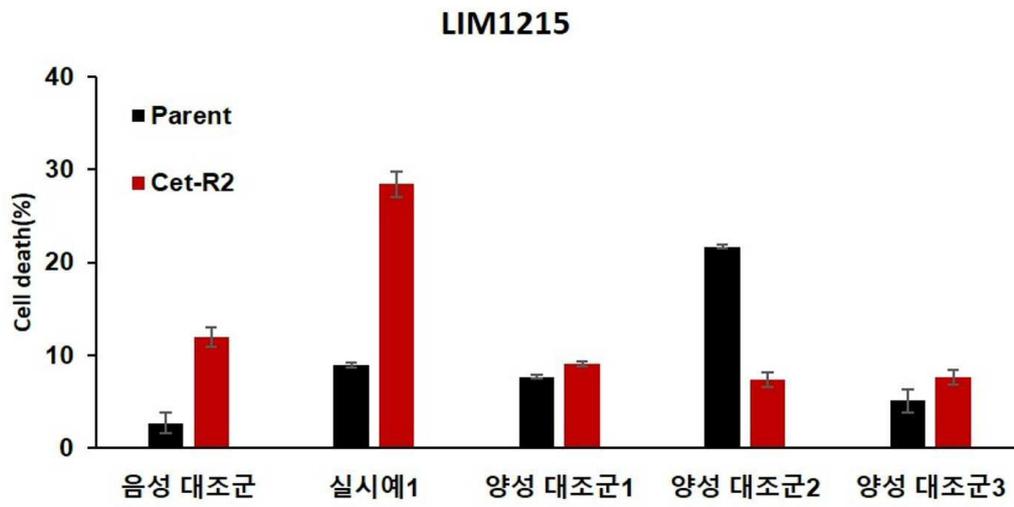
도면1



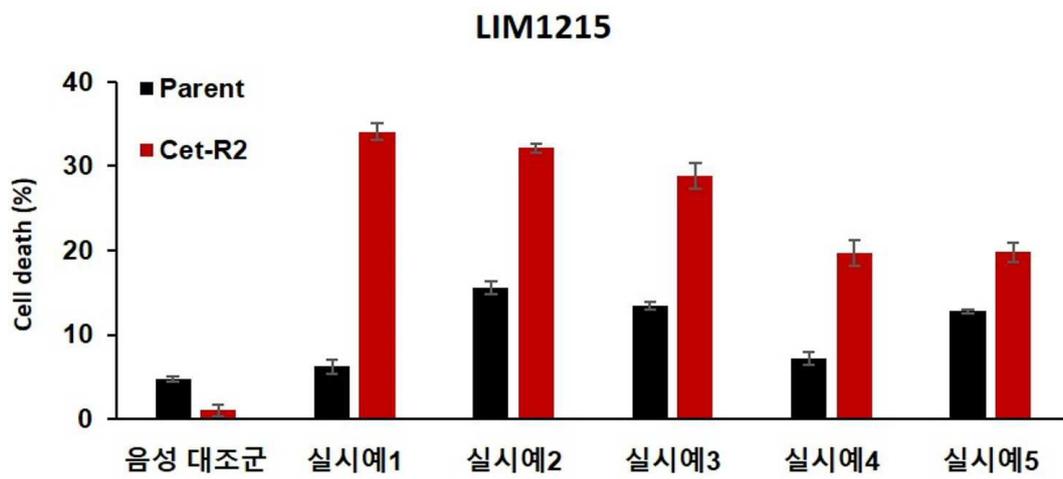
도면2

	Lim1215 parents	Lim1215 R2
KRAS		
	WT	G38A = G13D
	Lim1215 parents	Lim1215 R2
RON Exon 5_6		
	WT	deletion
	Lim1215 parents	Lim1215 R2
RON Exon 11		
	WT	deletion

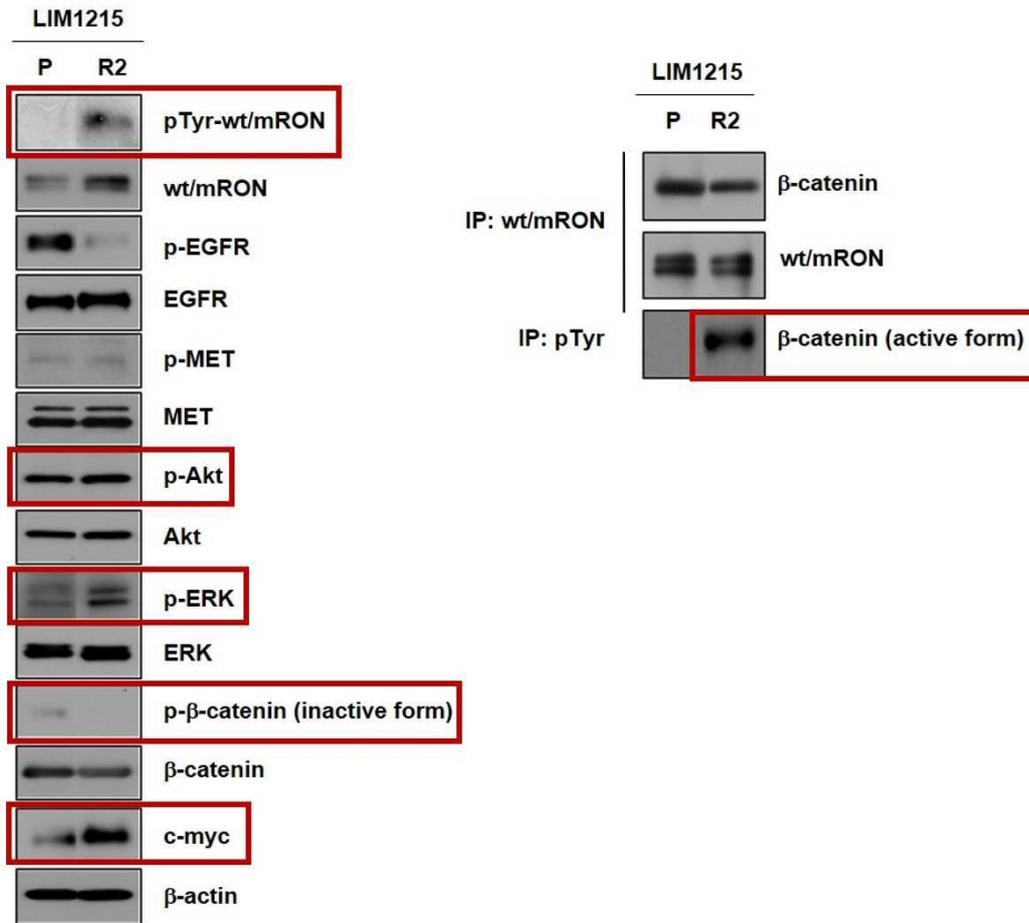
도면3



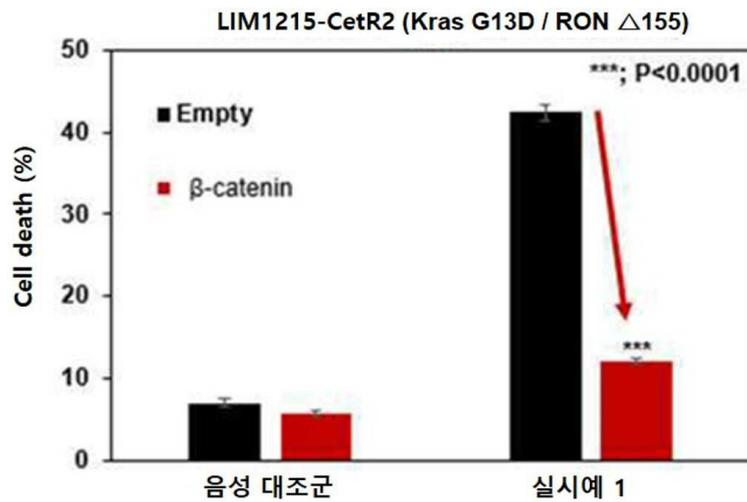
도면4



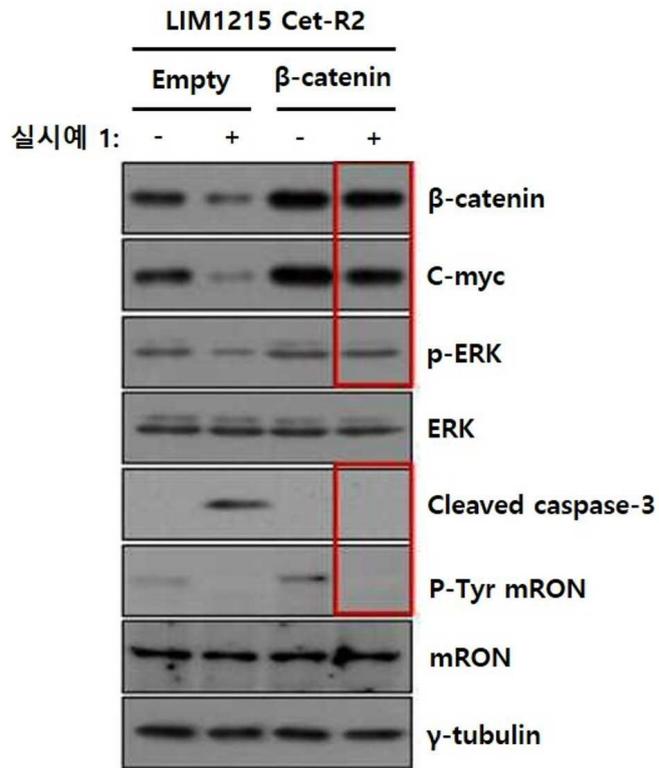
도면5



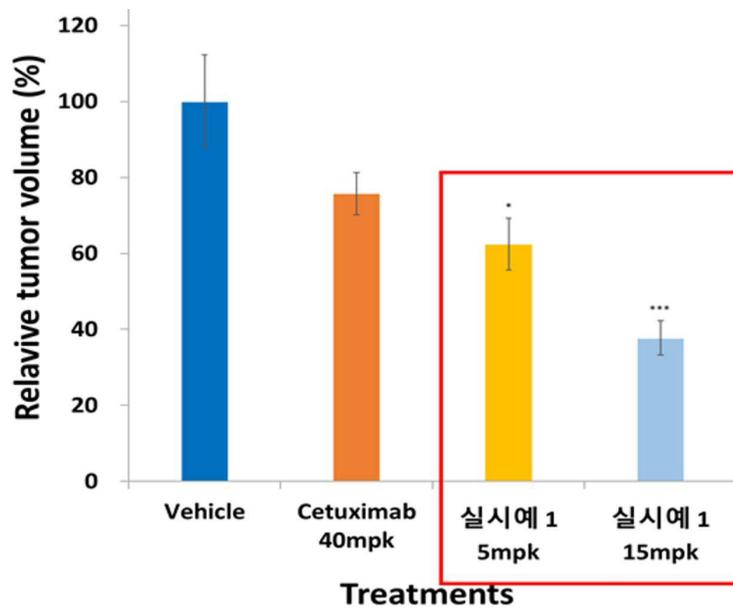
도면6



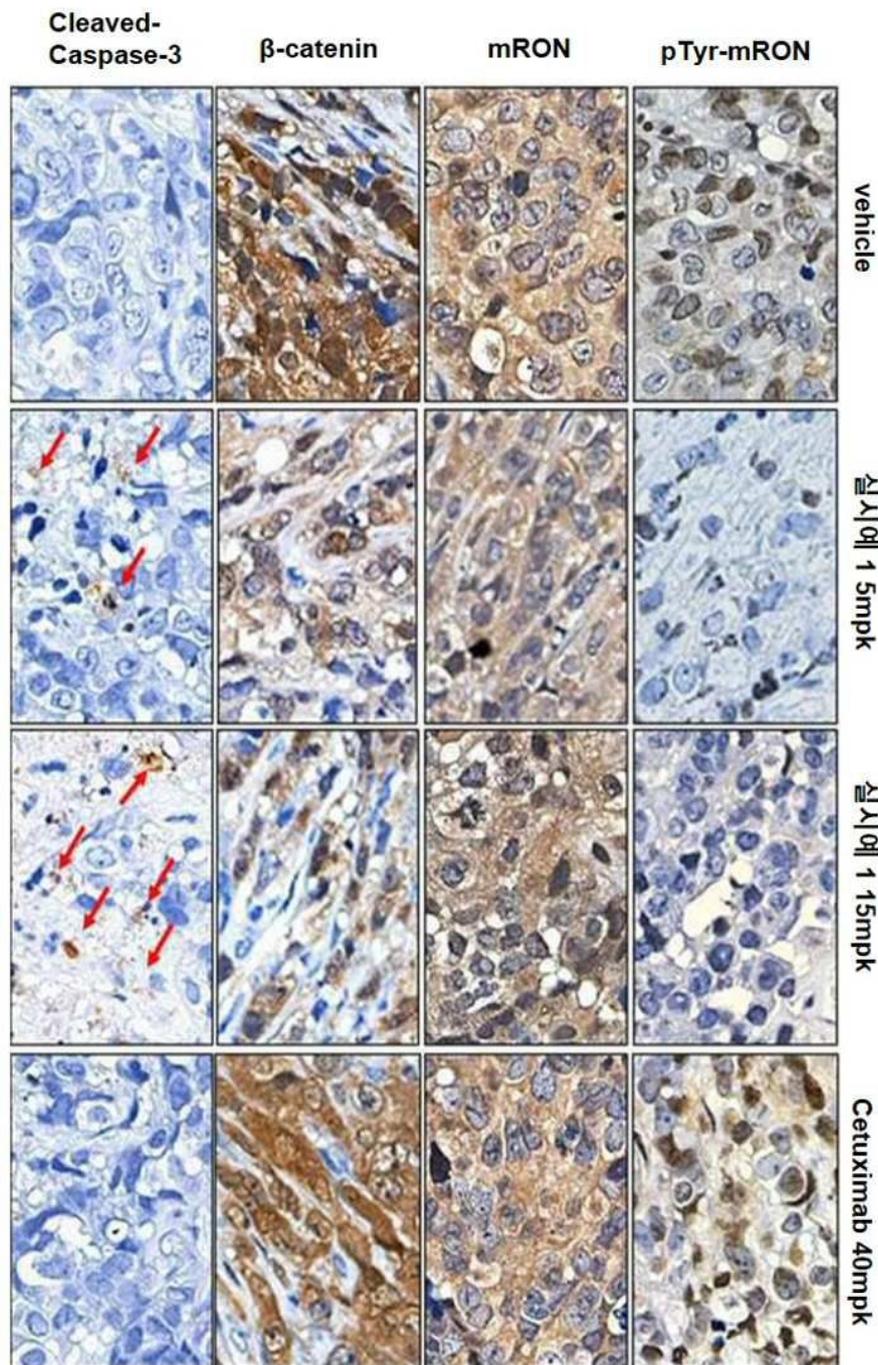
도면7



도면8



도면9



서열 목록

- <110> Wellmarker Bio Co., LTD.
- <120> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER ASSOCIATED WITH KRAS MUTATION
- <130> FPD/202011-0010
- <150> KR 10-2020-0014249
- <151> 2020-02-06
- <160> 6

<170> KoPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
 35 40 45
 Glu Thr Cys Leu Trp Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
 50 55 60
 Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
 65 70 75 80
 Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
 85 90 95
 Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
 100 105 110
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
 115 120 125
 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
 130 135 140
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
 165 170 175
 Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
 180 185
 <210> 2
 <211> 3732

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

atggagctcc tcccgccgt gcctcagtc ttctgttg tgctgctgtt gcctgccaag	60
cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcccg cgcacccct acgggcctc tcgcacttt	120
gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtagagc catggtgacc	180
tacgagggcg acagaaatga gaggctgtg ttgttagcca tacgcaatcg cctgcatgtg	240
cttggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agacctggc	300
tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga cccacggcc ctcccgtga cacagacaca	360
aagtgctgg tgctggatcc cgcgctgcct gcgctggtca gttgtggctc cagcctgcag	420
ggccgctgct tctgcatga cctagagccc caaggacag ccgtgcatct ggcagcgcca	480
gcctgcctct ttcagccca ccataaccgg cccgatgact gcccgcactg tgtggccagc	540
ccattgggca cccgtgtaac tgtggttag caaggccagg cctcctatt ctacgtggca	600
tcctcaactg acgcagccgt ggctgccagc ttcagccca gctcagtgct tatcaggcgt	660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgcaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgccaag	720
catcttgtct cctacagtat tgaatcgtg cacagcttc acacgggagc ctctgtgtac	780
ttctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacagcctg	840
gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc	900
agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gcccagaag gcggacagcc ctacctgtg	960
ctgcgggtgg cccactccg tccagtgggt gcccaacttg ccactgagct gagcatgcc	1020
gagggccagg aagtaactatt tgggtcttt gtgactggca aggatggtgg tctggcgtg	1080
ggcccact ctgtgctg tgccttccc attgacctgc tggacacact aattgatgag	1140
ggtgtggagc gctgttga atccccagtc catccaggcc tccggcagg cctcgacttc	1200
ttccagtcgc ccagttttg cccaaccg cctggcctgg aagcctcag cccaacacc	1260
agctccgcc acttccctct gctggtcagt agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat	1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca	1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggct atcctgcagg tggagctggt caggtcacta	1440
aactacttgc tgiatgtgc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg	1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc ttgcctctg gggaccaggt ttccaggtta	1560
cctatccaag gccctggtc cgcaccttc ctgacctgtg ggctgtgct aaggcatgg	1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtcggcc agcagaagga gtgtcctggc	1680

tcctggcaac aggaccactg cccacctaag ctactgagg agccagtgt gatagcagtg 1740
 caaccctct ttggcccacg ggcaggaggc acctgtctca ctctgaagg ccagagtctg 1800
 tctgtaggca ccagccgggc tgtgtgtgtc aatgggactg agtgtctgt agcacgggtc 1860
 agtgaggggc agcttttatg tgccacaccc cctggggcca cggaggccag tgtcccctt 1920

 agcctgcagg tgggggtgc ccaggtacct ggttctgga ccttcagta cagagaagac 1980
 cctgtcgtgc taagcatcag cccaactgt ggctacatca actcccacat caccatctgt 2040
 ggccagcadc taacttcagc atggcactta gtgtgtcat tccatgacgg gcttagggca 2100
 gtggaagca ggcagtgtga gaggcactt ccagagcagc agctgtgccg ctttctgaa 2160
 tatgtgtcc gagaccccca gggatgggtg gcagggaatc tgagtgccg aggggatgga 2220
 gctgtggct ttacactgcc tggctttcgc ttctacccc cacccatcc acccagtgcc 2280
 aacctagtt cactgaagcc tgaggagcat gccattaagt ttgaggtctg cgtagatggt 2340

 gaatgcata tcctgggtag agtgggtcgg ccagggccag atgggtccc acagagcacg 2400
 ctcttggtg tcctgtgcc tttgtgtctg ctgtgtgctg cactggcgac tgcactggtc 2460
 ttcagctact ggtggcggag gaagcagcta gttcttctc ccaacctgaa tgacctgca 2520
 tcctggacc agactgtgg agccacaccc ctgcctattc tgtactcggg ctctgactac 2580
 agaagtggc ttgcactccc tgccattgat ggtctggatt ccaccactg tgtccatgga 2640
 gcatcttct cecatagta agatgaatc tgtgtgccac tctgcggaa agagtccatc 2700
 cagctaaggg acctggactc tgcgctctt gctgaggtca aggatgtgt gattcccat 2760

 gagcgggtgg tcaccacag tgaccgagtc attggcaaag gccactttgg agttgtctac 2820
 cacggagaat acatagacca ggcccagaat cgaatccaat gtgccatcaa gtcactaagt 2880
 cgcacacag agatgcagca ggtggaggcc ttctgcgag aggggctgt catgctggc 2940
 ctgaaccacc cgaatgtgt ggctctcatt ggtatcatgt tgccacctga gggcctgccc 3000
 catgtgtgc tgcctatat gtgccacggt gacctgtcc agttcatccg ctcacctcag 3060
 cggaaaccca ccgtgaagga cctcatcagc tttggcctgc aggtagcccg cggcatggag 3120
 tacctggcag agcagaagtt tgtgcacagg gacctggctg cgcggaactg catgctggac 3180

 gagtcattca cagtcaaggt ggctgacttt ggtttgccc gcgacatcct ggacaggag 3240
 tactatagt ttcaacagca tgcaccgct cgectacctg tgaagtggat ggcgctggag 3300
 agcctgcaga cciatagatt taccaccaag tctgatgtgt ggtcatttgg tgtgtgtgt 3360
 tgggaactgc tgacacgggg tgccccacca taccgccaca ttgaccttt tgacctacc 3420
 cacttctgg cccagggtcg gcgctgccc cagcctgagt attgccctga ttctctgtac 3480
 caagtgatgc agcaatgctg ggaggcagac ccagcagtgc gaccacctt cagagtacta 3540

gtgggggagg tggagcagat agtgictgca ctgcttgggg accattatgt gcagctgcca 3600

gcaacctaca tgaacttggg ccccagcacc tcgcatgaga tgaatgtgcg tccagaacag 3660

ccgcagttct cacccatgcc agggaatgta cgccggeccc ggccactctc agagctctct 3720

cggcccactt ga 3732

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON d5_6 sense primer

<400> 3

gagctggtca ggtcactaaa c 21

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON d5_6 antisense primer

<400> 4

cagacactca gtccattga c 21

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON d11 sense primer

<400> 5

atctgtggcc agcatctaac 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RON d11 antisense primer

<400> 6

aaaggcagca ggataccaag 20