

명세서

발명의 명칭: N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 기술분야

- [1] N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- 배경기술**
- [2] 암의 발생은 화학물질, 방사선, 바이러스를 포함하는 여러 가지 환경적인 요인과 종양 유전자, 종양 억제 유전자, 세포사멸(apoptosis)과 DNA 복구에 관련된 유전자의 변화 등에 관련되어 있는데, 최근 이러한 암의 분자적 메커니즘을 이해함에 따라 새로운 치료법인 표적 항암치료가 가능하게 되었다.
- [3] 표적 치료제들은 일반적으로 암세포가 특징적으로 가지고 있는 분자를 표적으로 하여 그 효과를 나타낼 수 있도록 만들어지며, 분자적 표적이 되는 것은 암세포의 신호전달경로(signal transduction pathway), 혈관신생(angiogenesis), 세포간질(matrix), 세포주기조절인자(cell cycle regulator), 세포사멸(apoptosis) 등에 관련된 유전자들이다. 현재 치료에서 중요한 표적 치료제로 사용되고 있는 것으로는 티로신 키나아제(tyrosine kinase) 억제제를 비롯한 '신호전달경로 억제제'와 '신생혈관생성 억제제'들이 있다.
- [4] 단백질 내 티로신 잔기상의 인산화(phosphorylation)는 세포내 신호 전달(signal transduction)의 중요 요소이다. 이러한 반응을 촉매할 수 있는 효소를 티로신 키나아제(tyrosine kinase)라고 한다. 많은 수의 트랜스멤브레인 수용체들은 티로신 키나아제 활성을 갖는 도메인을 포함하며, 수용체 티로신 키나아제(RTK)로서 분류된다.
- [5] RTK는 세포 성장, 분화, 생존 및 세포 예정사(programmed cell death)와 같이 다양한 과정에서 세포외 신호들을 전달한다. 세포외 리간드와의 결합에 대한 반응으로, RTK는 일반적으로 이량화되어, 인산화된 형태의 RTK를 인식하고 상호 반응하는 효과기(effector)를 통한 세포내 신호 전달 및 자동인산화를 유도한다. 이 RTK 패밀리의 많은 멤버가 존재하며, 이 중 하나는 RET 원암유전자(proto oncogene)로서, 이는 120kDa의 단백질 RET(rearranged during transfection)을 암호화한다. RET는 교세포 신경성장인자(GDNF) 패밀리의 성장 인자에 대한 수용체이다. RET에 대한 두개의 리간드가 동정되었다; GDNF 및 뉴트린(NTN). RET는 이의 리간드가 보조 수용체와 결합하고, 이 후, 복합체가 RET와 상호작용할 때, 활성화된다(Eng, 1999 Journal Clinical Oncology: 17(1) 380-393).
- [6] 이러한 활성화는 티로신 잔기에서 RET를 인산화시키며, RAS-RAF 및 PI3 키나아제 경로 및 가능한 다른 경로를 통해 세포 성장 및 분화에 대한 신호

전달을 유도한다.

- [7] RET를 활성화하는 점 돌연변이(point mutant)는 3개의 연관된 우성 유전된 암 증후군; 다발성 내분비 신생물 유형 2A와 2B(MEN2A 및 MEN2B), 및 가족성 갑상선 수질암(FMTC)을 유발하는 것으로 알려져 있다(Santoro et al. 2004 *Endocrinology*: 145, 5448-5451).
- [8] 거의 모든 MEN2A의 경우 및 일부 FMTC의 경우에는, 세포외 및 막근접 시스테인 풍부 도메인(juxtamembrane cysteine-rich domain)에서 시스테인 치환이 일어나는 반면, MEN2B의 95%에서는 키나아제 도메인(M918T)상의 918번 코돈에서 단일 점 돌연변이가 일어난다. 918번 코돈은 촉매 코어(catalytic core)내의 기질 인식 포켓상에 위치하는 것으로 여겨진다. 이 자리에서의 돌연변이는 RET 촉매 도메인의 활성 루프 구조를 바꿈으로써, RET를 구조적으로 활성화하는 것으로 사료된다. M918T 돌연변이는 산발성 수질암에서도 발견되는데, 이는 진행성 질환의 표현형(phenotype)과 관련 있다. 시험관내 연구에서는 돌연변이가 기질 특이성에 영향을 미쳐, RET가 c-src 및 c-abl과 같은 비-수용체 티로신 키나아제에 의해 선호되는 기질을 인식하고, 인산화함을 보여준다(Eng et al. 1996 *JAMA*276, 1575-1579; Ponder et al. 1999 *Cancer Research*59, 1736-1741; Schilling et al. 2001 *International Journal of Cancer*95, 62-66; Santoro et al. 1995 *Science*267, 381-383; Zhou et al. 1995 *Nature*273, 536-539).
- [9] RET 유전자상의 돌연변이가 MEN2 패밀리의 대부분에서 동정됨에 따라, 분자 진단 테스트가 가능해지고, 임상 진단 확인을 위해서도 유용할 수 있다. RET 돌연변이 테스트는 폴리머라제(polymerase) 연쇄 반응에 기초한 프로토콜을 이용하여 수행될 수 있는데, 여기서, 표적 엑손 서열은 직접 시퀀싱(direct sequencing) 또는 제한효소 엔도뉴클라아제 절단(restriction endonuclease digestion)을 위해 증폭된다(Zhong et al. 2006 *Clinica Chimica Acta*364, 205-208).
- [10] RTK 패밀리의 다른 멤버는 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2 (키나아제 삽입 도메인 포함 수용체, KDR(Fik1로도 언급됨)))이다. VEGFR2는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 대한 수용체이다. VEGF는 정상 혈관형성(angiogenesis)과 질환 관련 혈관형성 모두(Jakeman, et al. 1993 *Endocrinology*133,848-859; Kolch, et al. 1995 *Breast Cancer Research and Treatment*36,139-155) 및 혈관 투과성(Connolly, et al. 1989 *J. Biol. Chem*264,20017-20024)의 중요한 자극제인 것으로 간주된다. 항체와 VEGF의 격리에 의한 VEGF의 길항작용은 종양 성장을 억제할 수 있다(Kim, et al. 1993 *Nature*362,841-844). VEGF 유전자의 이형 분열은 혈관화 (vascularisation)에 있어서 치명적인 결함을 유발한다(Carmeliet, et al. 1996 *Nature* 380435-439; Ferrara, et al. 1996 *Nature* 380439-442).
- [11] VEGF의 VEGFR2에 대한 결함은, 수용체 이량화(dimerisation)를 유도하여, 특정 세포내 티로신 잔기의 VEGFR2 자동인산화를 초래한다. 자동인산화는 티로신 키나아제의 촉매 활성을 증가시키고, 포스포리파아제 C- γ 와 같은 세포질

신호 전달을 위한 잠재적인 도킹 자리(docking site)를 제공한다. 이 단백질 상호작용은 VEGFR2, 예를 들어, 내피 세포의 증식, 생존 및 이주에 대한 세포 반응을 유도하는데 필수적인 세포내 시그널링을 매개한다(Ryan et al. 2005 British Journal Cancer: 92(Suppl.1) S6-S13).

- [12] 병리적인 혈관형성에서 VEGF-매개 VEGFR2 시그널링의 중요한 역할에 대한 인식은 VEGFR2 활성화를 억제하기 위한 다양한 선택적인 접근법의 발전으로 이어졌다. 이들은 소분자 ATP-경쟁적인 티로신 키나아제 억제제를 포함하며, 이것은 ATP 결합 억제에 있어서, 자동인산화 및 연속적인 세포내 신호 전달이 일어나지 못하게 한다(Ryan, 2005).
- [13] VEGF 수용체 티로신 키나아제의 억제제인 퀴나졸린(Quinazoline) 유도체는 국제 특허 공개 공보 WO98/13354호 및 WO01/32651호에 기술되어 있다. WO98/13354호 및 WO01/32651호에서는, 내피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제에 대해 일부 활성을 가지며, VEGF 수용체 티로신 키나아제에 대한 활성을 갖는 화합물을 개시하고 있다.
- [14] VEGFR2 티로신 키나아제 억제제인, 화합물 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린이 개시되어 있다(Wedge et al., 2002 Cancer Research 62,4645-4655). 이 화합물은 코드 번호 ZD6474 및 일반 상품명 반데타닙(Vandetanib)인, Zactima (등록상표)로도 알려져 있다. 이하, 상기 화합물을 반데타닙이라 한다.
- [15] 반데타닙은 VEGFR2 티로신 키나아제에 대한 ATP-결합이 강력하고 가역적인 억제제로서 개발되었다. 또한, 반데타닙은 EGFR 티로신 키나아제 활성을 억제한다. EGFR 시그널링 경로는 비정상적인 EGFR 활성이 종양 세포 증식, 생존 및 침입뿐만 아니라 VEGF가 과발현을 증가시키는 암 진행에 있어서 또한 중요한 인자이다. EGFR 시그널링의 억제는 종양 내피 세포에서의 선택적인 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것으로 밝혀지고 있다.
- [16] 2002년, 반데타닙은 리간드 의존성 RET 티로신 키나아제 활성의 강력한 억제제로서, RET의 시그널링과 변형 능력을 억제할 수 있다는 보고가 있었다. 또한, 반데타닙은 시험관 내에서 RET-의존성 갑상선 종양 세포 성장에 대한 강력한 성장 억제 효과를 가짐이 보고되었다(Carlomagno et al. 2002 Cancer Research: 62, 7284-7290).
- [17] 반데타닙은 RET의 돌연변이된 활성형 대부분 및 야생형 수용체도 억제하였다. 따라서, VEGFR2 및 EGFR 티로신 키나아제의 억제뿐만 아니라, 반데타닙에 의한 RET 티로신 키나아제의 억제는 RET-의존성 종양 세포 성장을 유도하는 RET 유전자의 돌연변이를 수반하는, 종양 치료에 있어서 추가적인 항종양 효과를 부여할 수도 있다 (Ryan, 2005).

발명의 상세한 설명

기술적 과제

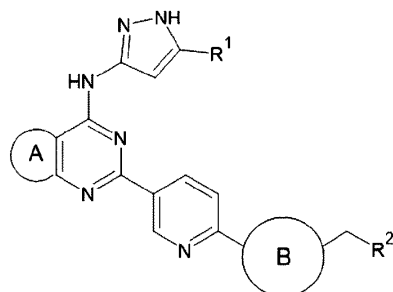
- [18] 본 발명의 일 목적은 N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [19] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [20] 본 발명의 또 다른 목적은 N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [21] 본 발명의 또 다른 목적은 N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.
- [22] 본 발명의 또 다른 목적은 암의 예방 또는 치료에 사용하는 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 N을 포함하는 헤테로아릴 유도체 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [23] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [24] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[25] [화학식 1]

[26]



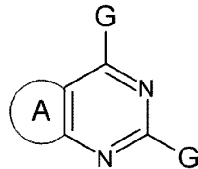
- [27]  는 퓨란, 싸이오펜, 벤젠 또는 사이클로펜텐이고,

- [28] R¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되며,
- [29] 고리 B는 다이아자바이사이클로헥탄, 피페라진, 다이아제판 또는 다이아자스파이로옥탄이고, 여기서, 고리 B는 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 비치환되고,
- [30] R²은 피리디닐, 싸이아졸릴, 페닐, 이미다졸릴, 피라진일, 퀴놀린일, 피리미딘일 또는 피리돈일이고 여기서, R²는 하나 이상의 R³으로 치환되거나 비치환되고,

- [31] 상기 R³은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, C₁-C₃ 알칸설폰아미도, 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 및 나이트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이다.
- [32] 본 발명의 다른 일 측면은,
- [33] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
- [34] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- [35] 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
- [36] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
- [37] 화학식 6의 화합물로부터 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [38] 화학식 7의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 것인, 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다:

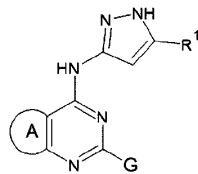
[39] [화학식 2]

[40]



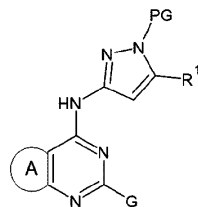
[41] [화학식 3]

[42]



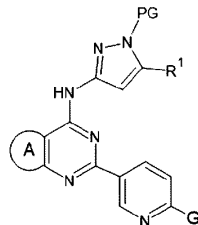
[43] [화학식 4]

[44]



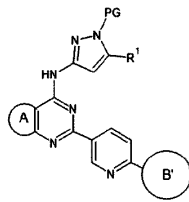
[45] [화학식 5]

[46]

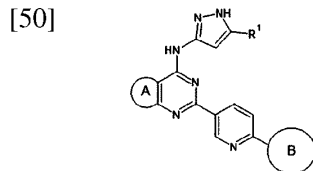


[47] [화학식 6]

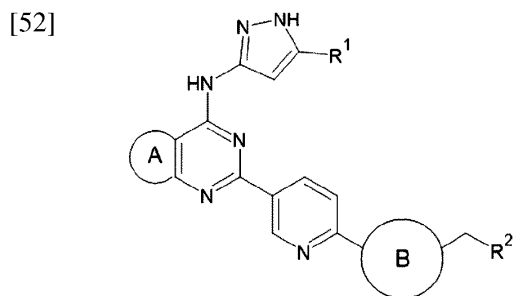
[48]



[49] [화학식 7]



[51] [화학식 1]



[53] 상기 R¹, R², , 및 고리 B는 각각 상기에 정의된 바와 같고,

[54] 상기 G는 이탈기이고,

[55] 상기 PG는 보호기이고,

[56] 상기 고리 B'은 고리 B와 동일한 구조를 가지나, 하나의 질소 원자가 보호기로 보호된 형태이다.

[57] 본 발명의 또 다른 일 측면은 본 발명의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[58] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 다양한 단백질 키나아제에 대하여 높은 저해활성을 나타내고, 특히, RET(ret proto-oncogene) 효소 저해능이 우수하고, RET 융합유전자를 발현하는 갑상선수질암 세포 및 폐암세포의 증식 억제 효과가 우수한 바, 암, 예를 들어, 갑상선수질암 또는 폐암의 치료에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 RET 융합유전자가 발현된 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[59] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

- [60] 본 발명의 실시 형태는 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 태양으로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다.
- [61] 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [62] 본 명세서의 구조식에서, 원자 및/또는 기(group)를 결합하는 기호 "-"는 단일 결합, 기호 "="는 이중 결합을 의미할 수 있다. 상기 기호는 생략될 수 있으며, 결합 원자 또는 결합 위치를 특정하는 경우 등 필요한 경우 표시될 수도 있다.
- [63] 본 명세서에서 원자들 간 "연결되어"는 원자들 간 직접 연결되는 경우뿐만 아니라, 다른 원자 및/또는 기(group)이 매개되어 원자들 간 간접 연결되는 경우도 포함될 수 있다. 이 때, 다른 원자 및/또는 기(group)는 산소, 황, C₁₋₈ 알킬아미노, 또는 C₁₋₈의 알킬렌기 등일 수 있고, 이에 제한되는 것이 아니며, 상기 원자/및 또는 기(group)는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [64] 본 명세서에서 "치환되거나 비치환된"은 다른 기재가 없는 한 하나 또는 복수의 수소 원자가 다른 원자 또는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것을 의미할 수 있다. 상기 치환기는 할로젠(클로로(Cl), 아이오도(I), 브로모(Br), 플루오로(F)), C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알켄일, C₂₋₁₀ 알킨일, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알콕시, 아미노, 나이트로, 싸이올(thiol), 싸이오에터, 이민, 사이아노, 포스포나토(phosphonato), 포스핀(phosphine), 카복시, 카르bamoyl, 카르bam산, 아세탈, 요소, 싸이오카보닐, 설펜일, 설펜아마이드(sulfonamide), 케톤, 알데히드, 에스터, 아세틸, 아세톡시, 아마이드, 산소(=O), 할로알킬(예를 들어, 트라이플루오로메틸), 치환 아미노아실과 아미노알킬, 탄소고리 사이클로 알킬로서 단일 고리이거나 융합 혹은 비융합 다중 고리 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실), 혹은 헤테로 사이클로 알킬로서 단일 고리이거나 융합 또는 비융합된 다중 고리 (예를 들어, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모르폴린일, 또는 싸이아진일), 탄소고리 또는 헤테로 고리, 단일고리 또는 융합 또는 비융합 다중 고리 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴(pyrrolyl), 인돌릴, 퓨란일, 싸이엔일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소자졸릴(isoxazolyl), 싸이아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 아크리딘일(acridinyl), 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조싸이엔일 또는 벤조퓨란일), 아미노(일급, 이급, 또는 삼급), 아릴, 아릴옥시, 및 아릴-알킬로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 예시된 치환기 각각은 다시 이들 치환기 군 중에서 선택된 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [65] 본 명세서에서, "할로젠"은, F, Cl, Br 또는 I일 수 있다.

- [66] 본 명세서에서, “알킬”은, 다른 기재가 없는 한, 직쇄 또는 분지쇄의 비고리형; 고리형; 또는 이들이 결합된 포화 탄화수소를 의미할 수 있다. 또한, “C₁₋₈ 알킬”은 탄소 원자를 1 내지 8개 포함하는 알킬을 의미할 수 있다. 비고리형 알킬은, 일 예로서, 메틸, 에틸, N-프로필, N-부틸, N-펜틸, N-헥실, N-헵틸, N-옥틸, 아이소프로필, 2급(sec)-부틸, 아이소부틸, 3급(tert)-부틸, 아이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 고리형 알킬은, 일 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 비고리형과 고리형 알킬이 결합된 알킬은, 예를 들어, 메틸사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 에틸사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 메틸사이클로부틸, 사이클로부틸메틸, 에틸사이클로펜틸, 또는 사이클로펜틸메틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [67] 본 명세서에서, “사이클로알킬”이라고 기재한 경우, 알킬 중에서도 특히, 고리형 알킬을 의미할 수 있고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다.
- [68] 본 명세서에서, “알콕시”는 알킬 에터기로 -(O-알킬)을 의미할 수 있고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 또한, “C₁₋₈ 알콕시”는 C₁₋₈ 알킬을 함유하는 알콕시, 즉, -(O-C₁₋₈알킬)을 의미할 수 있으며, 일 예로서, C₁₋₈ 알콕시는 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), n-프로폭시(n-propoxy), 아이소프로폭시(isopropoxy), n-부톡시(n-butoxy), 아이소-부톡시(iso-butoxy), sec-부톡시(secbutoxy), tert-부톡시(tert-butoxy), n-펜톡시(n-pentoxy) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [69] 본 명세서에서, “헤테로사이클로알킬”은 고리를 형성하는 원자로 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 함유하는 고리를 의미할 수 있고, 포화 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 단일고리이거나, 스피로(spiro)고리, 다리(bridged)고리 또는 융합(fused)고리와 같은 다중고리일 수 있다. 또한, “3 내지 12 원자의 헤테로사이클로알킬”은 고리를 형성하는 원자를 3 내지 12개 포함하는 헤테로사이클로알킬을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘, 피페리딘, N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘온, 하이단토인, 다이옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온, 1,4-다이옥산, 모르폴린, 싸이오모르폴린, 싸이오모르폴린-S-옥사이드, 싸이오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스피로[3.3]헵탄, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1s,4s)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 또는 (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [70] 본 명세서에서, “알킬아미노”는 $-(NR'R'')$ 을 의미할 수 있으며, 여기서 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 알킬 이루어진 군 중에서 선택될 수 있으며, 상기 선택된 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 또한, “ C_{1-8} 알킬아미노”는 C_{1-8} 알킬을 함유하는 아미노, 즉, $-N-H(C_{1-8}\text{알킬})$ 또는 $-N-(C_{1-8}\text{알킬})_2$ 을 의미할 수 있으며, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 메틸에틸아미노, 메틸프로필아미노, 또는 에틸프로필아미노를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [71] 본 명세서에서, “아릴”은 방향족 탄화수소 고리로부터 하나의 수소가 제거된 방향족 고리를 의미할 수 있고, 단일고리 또는 다중고리일 수 있다. “3 내지 12 원자의 아릴”은 고리를 형성하는 원자를 3 내지 12개 포함하는 아릴을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 페닐, 나프틸, 안트라센일, 페난트릴, 바이페닐, 또는 테페닐 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [72] 본 명세서에서, “헤테로아릴”은 고리를 형성하는 원자로 N, O, 및 S 중 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 고리를 의미할 수 있고, 단일고리 또는 다중고리일 수 있다. 또한, “3 내지 12 원자의 헤테로아릴”은 고리를 형성하는 원자를 3 내지 12개 포함하는 헤테로아릴을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 싸이아닐, 싸이오펜, 퓨릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 트리아졸릴, 피리딘일, 비피리딜, 피리미딜, 트리아진일, 트리아졸릴, 아크리딜, 피리다진일, 피라진일, 퀴놀린일, 퀴나졸린, 퀴녹살린일, 페녹사질, 프탈라진일, 피리미딘일, 피리도 피리미딘일, 피리도 피라진일, 피라지노 피라진일, 아이소퀴놀린, 인돌, 카바졸, 이미다조피리다진일, 이미다조피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 이미다조피라진일 또는 피라졸로피리딘일, N-아릴카바졸, N-헤테로아릴카바졸, N-알킬카바졸, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 벤조싸이아졸, 벤조카바졸, 벤조싸이오펜, 다이벤조싸이오페닐, 싸이에노싸이오펜, 벤조퓨란일, 페난트롤린, 아이소옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 테트라졸릴, 페노싸이아진일, 다이벤조실롤 또는 다이벤조퓨란일 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [73] 본 명세서에서, “수화물(hydrate)”은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 양의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1 당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5 당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.
- [74] 본 명세서에서, “용매화물(solvate)”은 비공유적 분자간력에 의해 결합된

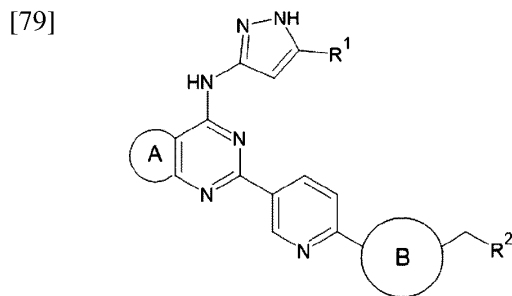
화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.

[75] 본 명세서에서, "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[76] 본 발명은,

[77] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[78] [화학식 1]



[80] 는 퓨란, 싸이오펜, 벤젠 또는 사이클로펜텐이고,

[81] R¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되며,

[82] 고리 B는 다이아자바이사이클로헥탄, 피페라진, 다이아제판 또는 다이아자스파이로옥탄이고, 여기서, 고리 B는 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 비치환되고,

[83] R²은 피리딘일, 싸이아졸릴, 페닐, 이미다졸릴, 피라진일, 퀴놀린일, 피리미딘일 또는 피리돈일이고, 여기서, R²는 하나 이상의 R³으로 치환되거나 비치환되고,

[84] 상기 R³은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, C₁-C₃ 알칸설포아미도, 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 및 나이트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이다.

[85] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 고리 B는 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄, 2,5-다이아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄, 피페라진, 다이아제판 또는 4,7-다이아자스파이로[2,5]옥탄일 수 있다.

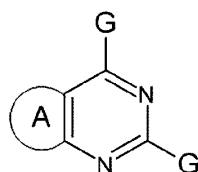
- [86] 상기 고리 B의 한 구체예에서, 고리 B는 2개의 질소 원자를 통해 인접하는 다른 기와 연결될 수 있다.
- [87] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 R²가 피리딘일, 싸이아졸릴, 페닐, 피라진일, 피리미딘일, 또는 피리돈일인 경우 R²는 하나 이상의 R³로 치환되거나, R²가 이미다졸릴 또는 퀴놀린일인 경우 R²는 비치환되고,
- [88] 상기 R³는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, C₁-C₃ 알칸설폰아미도, 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 및 나이트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기일 수 있다.
- [89] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 예로는 하기 실시예 중 [표 1]에 나열된 화합물 1 내지 37, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 유리 염기(표 1에 약학적으로 허용가능한 염으로 나타난 경우), 이의 이성질체, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.
- [90] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 아이오드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 다이카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸다이오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트라이플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 아이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥세인-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.
- [91] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면,

화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토나이트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

- [92] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [93] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [94] 본 발명의 다른 측면은, 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공하는 것일 수 있다.
- [95] 화학식 1의 화합물의 제조방법은,
- [96] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
- [97] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- [98] 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
- [99] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
- [100] 화학식 6의 화합물로부터 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [101] 화학식 7의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

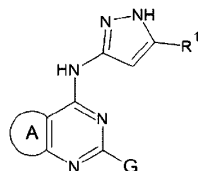
[102] [화학식 2]

[103]



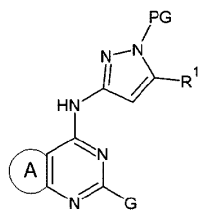
[104] [화학식 3]

[105]



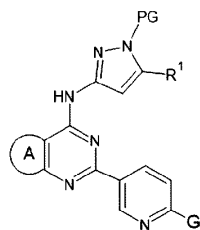
[106] [화학식 4]

[107]



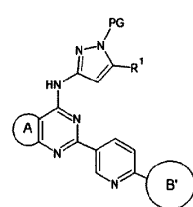
[108] [화·학·식 5]

[109]



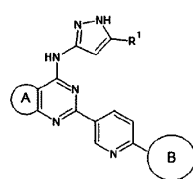
[110] [화·학·식 6]

[111]



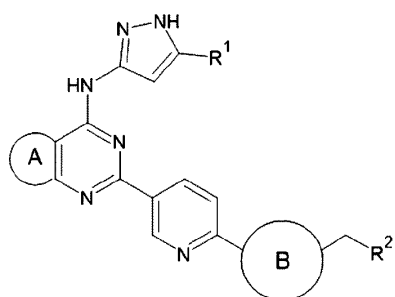
[112] [화·학·식 7]

[113]



[114] [화·학·식 1]

[115]

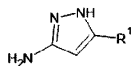
[116] 상기 R¹, R², , 및 고리 B는 각각 본 명세서에 정의된 바와 같고, 상기

G는 이탈기이고, 상기 PG는 보호기이고, 상기 고리 B'은 고리 B와 동일한 구조를 가지나 하나의 질소 원자가 보호기로 보호된 형태이다.

[117] 상기 이탈기는 할로젠, 설폰산 에스터, 또는 알콕시 등의 작용기일 수 있으며, 화학식 2 내지 5의 화합물로부터 이탈기가 이탈되어 목적 화합물을 제조할 수

있는 작용기이면 제한되지 않는다. 상기 보호기는 *t*-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 3,4-다이하이드로-2-*H*-피란, 테트라하이드로-2-*H*-피란 등의 작용기일 수 있으며, 화학식 4 내지 6의 2차 아민을 보호할 수 있는 작용기이면 제한되지 않는다.

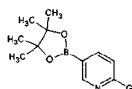
- [118] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 2의 화합물이



와 반응하는 단계일 수 있다. 상기 반응은 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)가 추가로 첨가될 수 있고, 반응 온도는 대략 40 내지 100°C일 수 있고, 반응 시간은 대략 10 내지 14 시간일 수 있으며, 반응이 원활히 진행되는 조건이라면, 상기 조건에 제한되지 않을 수 있다.

- [119] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 3의 화합물에서 피라졸기의 2차 아민을 보호기로 보호하는 단계일 수 있다. 상기 보호기는 2차 아민을 보호할 수 있는 작용기라면 제한없이 이용될 수 있으며, 일 예로서, 테트라하이드로-2-*H*-피란 (THP) 일 수 있다.

- [120] 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 4의 화합물이



용매에서 수행될 수 있으며, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂가 추가로 첨가될 수 있으며, 반응 온도는 대략 80 내지 100°C일 수 있고, 반응 시간은 대략 2 내지 4 시간일 수 있다. 반응이 원활히 진행되는 조건이라면, 상기 조건에 제한되지 않을 수 있다.

- [121] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 5의 화합물에 고리 B'를 연결하는 단계일 수 있다. 고리 B'는 본 명세서에 정의된 고리 B의 하나의 질소 원자가 보호기로 보호된 형태이고, 상기 보호기는 2차 아민을 보호할 수 있는 보호기라면 제한없이 이용될 수 있으며, 일 예로서, *t*-부톡시카보닐(BOC)일 수 있다.

- [122] 본 단계의 보다 구체적인 실시 양태는, 고리 B'의 보호되지 않은 2차 아민이 화학식 5의 화합물과 반응하여 고리 B'를 화학식 5의 화합물에 연결하는 단계일 수 있다. 상기 단계는, DMSO 등의 용매에서 수행될 수 있으며, K₂CO₃를 추가로 첨가할 수 있으며, 반응 온도는 대략 100 내지 140°C일 수 있고, 반응 시간은 대략 10 내지 14 시간일 수 있다. 반응이 원활히 진행되는 조건이라면, 상기 조건에 제한되지 않을 수 있다.

- [123] 화학식 6의 화합물로부터 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 6의 화합물에 부착되어 있는 보호기를 탈보호하는 단계일 수 있다. 상기 단계는 화학식 6의 화합물을 HCl 용액에 녹여 탈보호할 수 있다.

- [124] 화학식 7의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계는, 화학식 7의 화합물이 CHO-R²와 반응하는 단계일 수 있다. 상기 반응은, *N,N*-다이메틸아세트아미드(DMA) 등의 용매에서 수행될 수 있으며, 알데히드와

2차 아민의 환원성 알킬화 반응을 통해 화학식 1의 화합물을 형성할 수 있다. 알데히드와 2차 아민을 환원성 알킬화시키는 환원제라면 제한없이 이용될 수 있으며, 일 예로서, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 을 이용할 수 있다. 반응 온도는 대략 40 내지 80°C 일 수 있고, 반응 시간은 대략 3 내지 8 시간일 수 있다. 반응이 원활히 진행되는 조건이라면, 상기 조건에 제한되지 않을 수 있다.

- [125] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [126] 상기 화합물은 ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(H396P)-phosphorylated, ABL1(M351T)-phosphorylated, ABL1(Q252H)-phosphorylated, ABL1(T315I)-nonphosphorylated, ABL1(T315I)-phosphorylated, ABL1(Y253F)-phosphorylated, ABL1-phosphorylated, AMPK- α 1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-autoinhibited, FRK, GCN2(Kin.Dom.2,S808G), HCK, ICK, ITK, JAK1(JH1domain-catalytic), JAK1(JH2domain-pseudokinase), JAK2(JH1domain-catalytic), JAK3(JH1domain-catalytic), KIT(A829P), KIT(D816V), KIT(V559D), LCK, MAP3K2, MEK2, MEK3, MEK5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2(JH1domain-catalytic), YES, 및 YSK4 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질 키나아제에 대하여 저해활성을 나타낼 수 있다.
- [127] 또한, 상기 화합물은 RET 효소 저해 활성을 나타낼 수 있다.
- [128] 상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 갑상성수질암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 횡장암, 침샘암,

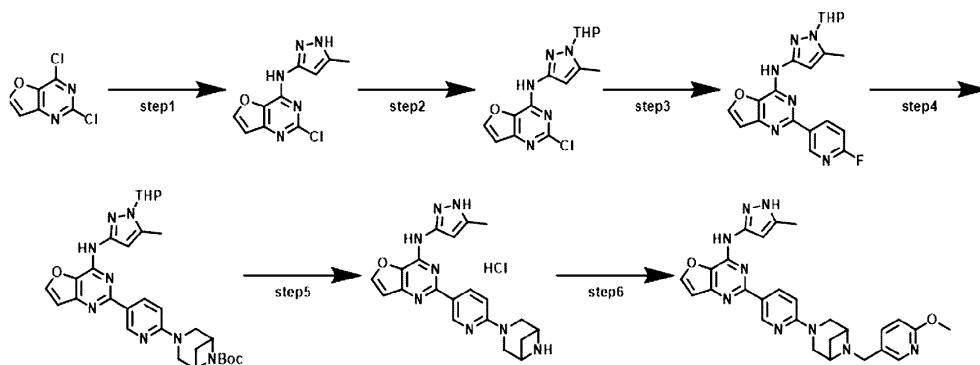
카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

- [129] 또한, 상기 암은 RET 융합유전자를 발현하는 암일 수 있다.
- [130] 상기 RET 융합유전자는 RET 수용체 티로신 키나아제를 인코딩하는 RET 유전자와 하나 이상의 다른 유전자가 서로 연결된 형태를 의미하며, RET 융합유전자를 구성하는 RET 유전자 외의 다른 유전자는 kinesin family member 5B (*KIF5B*), coiled-coil domain-containing protein 6 (*CCDC6*), nuclear receptor coactivator 4 (*NCOA4*) 또는 tripartite motif containing 33 (*TRIM33*) 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [131] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 RET (ret proto-oncogene) 효소 저해능이 우수하고(실험예 1 참조), RET 융합유전자를 발현하는 갑상선수질암 세포 및 폐암세포의 증식 억제 효과가 우수한 바(실험예 2 참조), 암, 예를 들어, 갑상선수질암 또는 폐암의 치료에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 RET 융합유전자가 발현된 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [132] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 보다 바람직하게는 비경구 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스터 등이 사용될 수 있다.
- [133] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [134] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유효 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로

유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

- [135] 경구 투여용 제형으로는, 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 해당될 수 있으며, 이러한 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다.
- [136] 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [137] 상기 화학식 1의 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여되거나, 사용중인 다른 항암제와 병용 투여되어 사용할 수 있다.
- [138] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [139] 본 발명의 다른 측면은, 암의 예방 또는 치료에 사용하는 약제의 제조에 사용하기 위한 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.
- [140] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [141] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [142] <분석 및 정제 조건>
- [143] 본 발명의 실시예에서 합성된 화합물은 하기의 방법으로 정제하거나 또는 구조 분석을 실시하였다.
- [144] **1. 정제용 중압액체크로마토그래피 (Medium pressure liquid chromatography; MPLC)**
- [145] 중압액체크로마토그래피는 TELEEDYNE ISCO사의 CombiFlash Rf +UV를 사용하였다.
- [146] **2. 분석용 LC-MS (ACQUITY UPLC H-Class Core System)**
- [147] Waters사 제조 UPLC system (ACQUITY UPLC PDA Detector)에 Waters사 제조 QDA Detector가 장착된 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 ACQUITY UPLC® BEH C18 (1.7 μ m, 2.1X50mm)였으며 컬럼온도는 30°C에서 진행하였다.
- [148] 이동상 A는 0.1% 포름산이 포함된 물, 이동상 B는 0.1%의 포름산이 포함된 아세트나이트릴을 사용하였다.

- [149] Gradient condition(10-100% B로 3분, 이동속도=0.6ml/min)
- [150] **3. 정제용 Prep-150 LC System (Preparative-Liquid chromatography UV spectrometry)**
- [151] Waters사 제조 Prep 150 LC system (2545 Quaternary gradient module, 2998 Photodiode Array Detector, Fraction collector III)에 Waters사 제조 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 XTERRA® Prep RP18 OBD™ (10 μ m, 30X300mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.
- [152] Gradient condition(3-100% B로 120분, 이동속도=40ml/min)
- [153] **4. 카이랄 화합물 분리용 SFC 조건**
- [154] Waters사 제조 80Q Preparative SFC system을 사용하였다. 사용 컬럼은 DAICEL사의 CHIRALPAK® AS (10 μ m, 250X30mm I.D.)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다. 이동상으로 CO₂, 보조용매로 0.1% 암모니아수가 첨가된 메탄올을 사용하여 130분간 흘려주었다.
- [155] **5. NMR 분석**
- [156] NMR 분석은 Bruker사 제조 AVANCE III 400 또는 AVANCEIII 400 HD를 사용해서 수행하였고, 데이터는 ppm(parts per million(δ))으로 나타내었다.
- [157] 사용된 시판 시약은 추가 정제 없이 사용하였다. 본 발명에서 실온이란 20~25 °C정도의 온도를 말한다. 감압하 농축 또는 용매 증류 제거는 회전식 증발기(rotary evaporator)를 사용하였다.
- [158] **<실시예 1>**
2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조
- [159] 하기 반응식 1로 표시된 방법을 통해 표제의 화합물을 제조하였다.
- [160] [반응식 1]
- [161]



- [162] 단계 1: 2-클로로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조
- [163] 2,4-다이클로로퓨로[3,2-d]피리미딘 (50 g, 264.55 mmol, 1 eq), 5-메틸-1H-피라졸-3-아민 (26.98 g, 277.78 mmol, 1.05 eq), DIPEA (102.57 g, 793.65 mmol, 138.24 mL, 3 eq)를 DMSO (250 mL)에 녹인 뒤 60 °C에서 12시간 교반하였다.

반응 혼합물에 물을 천천히 첨가하고 생성된 고체를 여과하였다. 고체를 물로 씻어준 후, 회수하여 목적화합물 2-클로로-*N*-(5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민(62 g)을 수득하였다.

[164] MS (m/z) : 250.1 [M+1]⁺

[165] 단계 2: 2-클로로-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민의 제조

[166] 2-클로로-*N*-(5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민(60 g, 240.33 mmol, 1 eq), TsOH (8.28 g, 48.07 mmol, 0.2 eq)를 THF (600 mL)에 녹인 후, 3,4-다이하이드로-2*H*-피란 (60.72 g, 721.86 mmol, 66 mL, 3 eq)을 첨가하고 60 °C에서 15시간 교반하였다. 반응혼합물에 NaHCO₃ 수용액 (500 mL)와 EtOAc (500 mL), 물 (1 L)을 첨가하고 유기층을 회수하여 유기층을 brine (400 mL)으로 씻어주고 Na₂SO₄을 이용하여 건조하였다. 유기층을 필터하고 감압농축기로 농축한 후, 중압크로마토그래피를 이용하여 정제하였다 (Hexane/EtOAc=4/1 to 2/1). 정제 후 감압농축하여 목적화합물 2-클로로-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (60.66 g, 181.74 mmol, 75.62% yield)을 수득하였다.

[167] MS (m/z) : 334.1 [M+1]⁺

[168] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.20 (dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.681 - 3.618 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 (br dd, *J* = 2.8, 13.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 1H)

[169] 단계 3: 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민의 제조

[170] 2-클로로-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (20 g, 59.92 mmol, 1 eq), 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)피리딘 (16 g, 71.73 mmol, 1.20 eq), K₂CO₃ (20.70 g, 149.80 mmol, 2.5 eq)를 다이옥세인 (400 mL), 물 (20 mL)에 녹인 후, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.89 g, 5.99 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소가스하에 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 여과한 후, 여액을 농축하고 물과 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 모아 brine (1.0 L)으로 씻어 준 후, Na₂SO₄을 이용하여 건조하였다. 유기층을 필터하고 감압농축기로 농축한 후, 중압크로마토그래피를 이용하여 정제하였다 (Hexane/EtOAc=5/1 to 1/1). 정제 후 감압농축하여 목적화합물 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (22 g, 55.78 mmol, 93.09% yield)을 수득하였다.

[171] MS (m/z) : 395.4 [M+1]⁺

[172] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.49 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dt,

- $J = 2.4, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.8, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.35 (dd, $J = 2.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.91 (br d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H)
- [173] 단계 4: tert-부틸 3-(5-(4-((5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복시레이트의 제조
- [174] 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*-(5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (1 g, 2.54 mmol, 1 eq), tert-부틸 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복시레이트 (700 mg, 3.53 mmol, 1.39 eq), K_2CO_3 (2 g, 14.47 mmol, 5.71 eq)를 DMSO (10 mL)에 녹인 후 120 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 생성된 고체를 필터하였다. 단계 4를 21회 반복하여 목적화합물 tert-부틸 3-(5-(4-((5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복시레이트 (22.5 g, 37.82 mmol, 71.02% yield)를 수득하였다.
- [175] MS (m/z) : 573.1 [M+1]⁺
- [176] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.29 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.43 (br d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (br d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.35 (br d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.21 (br d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.92 (br d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (br d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.48 (br d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.55 (br d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (br d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.26 (s, 9H)
- [177] 단계 5: 2-(6-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-*N*-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 다이하이드로클로라이드의 제조
- [178] tert-부틸 3-(5-(4-((5-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복시레이트 (22 g, 36.98 mmol, 1 eq)를 4M HCl/MeOH (250ml)에 녹인 후 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압농축한 후 아세톤 (1L)을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하여 회수 한 후, 건조하여 목적화합물 2-(6-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-*N*-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 다이하이드로클로라이드 (22.4 g)을 수득하였다.
- [179] MS (m/z) : 389.1 [M+1]⁺
- [180] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.56 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 9.23 (br s,

1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.19 (br s, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (br dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, 1H)

[181] 단계 6:

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민의 제조

[182] 2-(6-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민 다이하이드로클로라이드 (22.4 g, 48.55 mmol), 6-메톡시피리딘-3-카발테하이드 (9.99 g, 72.83 mmol, 1.5 eq), TEA (39.31 g, 388.43 mmol, 54.06 mL, 8 eq)를 DMA (250 mL)에 녹인 후 NaBH(OAc)₃ (30.87 g, 145.66 mmol, 3 eq)을 첨가하고 55 °C에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (1 L), EtOAc (1.6 L)를 넣고 유기층을 회수하였다. 유기층을 brine (800 mL)으로 씻어준 뒤 Na₂SO₄을 이용하여 건조하였다. 유기층을 필터하고 감압농축기로 농축한 후, RP-HPLC를 이용하여 정제하여 목적화합물 2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민 (11.7 g, 22.96 mmol, 47.29% yield)을 수득하였다.

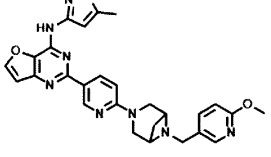
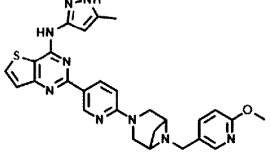
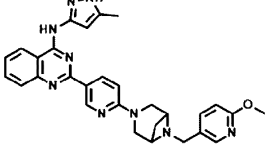
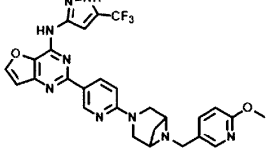
[183] MS (m/z) : 510.4 [M+1]⁺

[184] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz, 2H), 6.61 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.66 (br d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H)

[185] 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 모든 실시예 화합물(실시예 1 내지 실시예 37 화합물)을 제조하였으며, 각 실시예 화합물의 화합물명, 화학구조식, NMR 및 LC-MS 분석 결과를 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.

[186]

[표1]

실시예 화합물	구조	화합물명	¹ H NMR	LC-MS (m/z)
1		2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 2H), 6.61 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.65 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)	510.4 [M+H] ⁺
2		2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)싸이예노[3,2-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.52 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.07 (ddd, J = 8.3, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 23.4, 5.9 Hz, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	526.3 [M+H] ⁺
3		2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (br s, 1H), 10.29 (br s, 1H), 9.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 - 8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.65 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.64 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 4H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)	520.3 [M+H] ⁺
4		2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퓨로[3,2-d]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H)	564.3 [M+H] ⁺

5		<i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-2-((6-((5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.34 (s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.64 - 8.51 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 6H), 3.60 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H)	510.4 [M+H] ⁺
6		2-((6-((5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- <i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.91 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.1 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 34.3, 12.5 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 22.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H)	520.4 [M+H] ⁺
7		2-((6-((5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- <i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-6,7-다이하이드로-5 <i>H</i> -사이클로펜타[<i>d</i>]피리미딘-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.19 (dd, <i>J</i> = 22.3, 2.5 Hz, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 24.6, 9.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 36.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 42.7, 9.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.26 - 4.05 (m, 6H), 3.88 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 2H)	510.3 [M+H] ⁺
8		<i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-2-((6-((5-((트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 8H), 2.58 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)	558.5 [M+H] ⁺

9		5-((3-(5-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)피콜리노나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 - 3.56 (m, 3H), 2.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	515.5 [M+H] ⁺
10		N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(6-(6-(4-메틸피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 25.7 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	504.5 [M+H] ⁺
11		2-(6-(6-(3,5-다이플루오로-4-아이소프로폭시벤질)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.19 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.32 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 6H)	583.5 [M+H] ⁺
12		2-메톡시-5-((3-(5-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)벤조나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	544.5 [M+H] ⁺

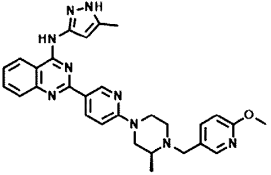
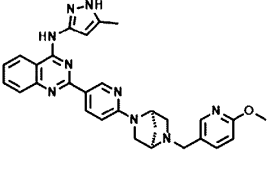
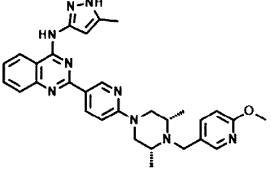
13		2-(6-(6-((1H-이미다졸-5-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.46 - 4.10 (m, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 5H), 2.39 (s, 3H)	479.4 [M+H] ⁺
14		2-(6-(6-(4-메톡시벤질)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.54 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	519.4 [M+H] ⁺
15		2-(6-(6-((6-아이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.20 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 3.76 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H)	548.4 [M+H] ⁺
16		2-(6-(6-((5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.47 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 25.6, 8.5 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	555.4 [M+H] ⁺

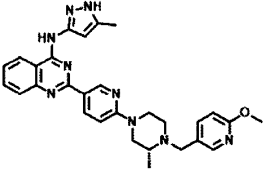
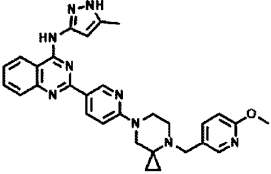
17		2-(6-(6-((5-메틸 시피라진-2-일)메틸)-3,6-다이아자 바이사이클로 [3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.71 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H)	521.4 [M+H] ⁺
18		N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(6-(6-(퀴놀린-6-일)메틸)-3,6-다이아자 바이사이클로 [3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 10.3, 3.7 Hz, 3H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 3.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)	540.4 [M+H] ⁺
19		N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(6-(6-((4-메틸싸이아졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자 바이사이클로 [3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.46 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 6H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H)	510.4 [M+H] ⁺
20		2-(6-(6-((6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자 바이사이클로 [3.1.1]헵탄-3-일)-피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.49 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 17.3, 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H)	533.4 [M+H] ⁺

21		μ -(4-((3-(5-(4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)페닐)페닐)메틸)페닐)메테인설푼아마이드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.25 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	582.4 [M+H] $^+$
22		2-(6-(6-(4-플루오로벤질)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- μ -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.90 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 2H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.76 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.58 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	507.5 [M+H] $^+$
23		2-(6-(6-(6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- μ -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.93 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.48 (ddd, J = 8.2, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.75 (dd, J = 22.7, 8.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	508.4 [M+H] $^+$
24		2-(6-(6-(6-에톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- μ -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	534.5 [M+H] $^+$

25		<i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((2-메틸피리딘-5-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.68 - 8.56 (m, 2H), 7.84 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 37.3, 15.8 Hz, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	505.5 [M+H] ⁺
26		<i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((5-메틸피라진-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.84 (s, 1H), 10.32 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 9.25 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)	505.5 [M+H] ⁺
27		1-메틸-4-((3-(5-(4-((5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)피리딘-2(1 <i>H</i>)-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 8.6, 0.7 Hz, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H)	520.5 [M+H] ⁺
28		2-(6-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)- <i>N</i> -(5-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.74 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.01 - 0.99 (m, 3H)	536.5 [M+H] ⁺

29		2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 4H), 2.43 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (s, 6H)	536.5 [M+H] ⁺
30		2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 - 9.10 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H)	522.4 [M+H] ⁺
31		2-(6-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.14 - 9.10 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.52 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H)	520.5 [M+H] ⁺
32		2-(6-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.71 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)	536.5 [M+H] ⁺

33		(S)-2-(6-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (ddd, J = 11.3, 9.8, 3.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)	522.5 [M+H] ⁺
34		2-(6-(4-(1R,4R)-5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.3, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.57 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H)	520.4 [M+H] ⁺
35		2-(6-(4-(3R,5S)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.2, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.26 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.75 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	536.5 [M+H] ⁺

36		(8-2-(6-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.08 (dt, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 12.8, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (ddd, J = 13.0, 10.4, 3.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)	522.5 [M+H] ⁺
37		2-(6-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 5.8, 5.3 Hz, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.64 (dt, J = 11.8, 1.9 Hz, 3H)	534.5 [M+H] ⁺

[196] <실험예 1> RET 효소 저해능 평가

[197] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 RET 효소에 저해 활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[198] 실시예 화합물을 정제된 human RET (658-end, signalchem) 효소와 반응하여 하기와 같은 방법으로 효소 저해능을 평가하였다. 반응버퍼는 40 mM Tris-HCl pH 7.4, 20 mM MgCl₂, 0.5mg/mL BSA, 및 50μM DTT 조성을 사용하였으며 모든 시험물은 반응버퍼상에서 반응을 수행하였다. 시험시 human RET (658-end, 0.8ng) 효소와 정제된 ATP(10μM), 특이적인 기질용액을 25°C 상에서 1시간 반응시킨 후 효소활성은 in vitro ADP-Glo™ kinase assay (promega)을 이용하여 확인하였다. 2:2:1 비율로 효소활성반응액과 ADP-Glo 반응액, 효소능 detection 용액을 반응시켜서 Luminescence를 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 용매대조군 효소활성의 형광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 효소활성 저해 정도를 산출하였으며, 이때 효소활성 저해를 50% 억제하는 각 화합물의 농도를 IC₅₀(nM) 값으로 결정하였다. 각 화합물의 IC₅₀(nM)는 3개씩의 데이터 세트로 결정하였고 프리즘(버전 7.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다. 그 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

[199] <실험예 2> RET 융합유전자를 발현하는 갑상선수질암 및 폐암 세포 증식 억제활성 평가

[200] 본 발명에 따른 화합물의 RET 융합유전자를 발현하는 갑상선 수질암 세포 및 폐암세포 증식에 대한 억제활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[201] RET 융합 유전자를 발현하는 폐암세포주 중에 LC-2/ad 세포는 RPMI:F12 (1:1) (Invitrogen)에 10% FBS (HyClone)을 넣은 후 배양하고, TT 세포는 10% FBS를 첨가한 F-12 (Invitrogen)를 사용한다. Ba/F3 세포는 10% FBS와 5 ng/ml IL-3 (R&D Systems)을 넣은 RPMI-1640를 사용한다. 형질도입된 Ba/F3 세포는 같은 배지에 1 ug/ml puromycin (Invitrogen)을 추가하여 배양한다. 세포는 화합물을 처리하기 24 시간 전에, 3000-5000 개 세포를 white clear bottom 96 well plate (Corning)의 well마다 분주해 놓는다. 화합물은 DMSO에 희석시켜 (3 배씩 희석, 총 12개 농도) 최종농도가 0.3 nM - 50 μ M이 되도록, 0.5 μ l씩 주입하였다. 살아있는 세포의 측정은 화합물 처리 후, 72시간 뒤에 CellTiter-Glo luminescent cell-viability reagent (Promega)를 사용하여 상온에서 10분 보관한 후에, 판독기 (SynergyNeo, Biotek)를 이용하여 발광강도를 측정하였다. 각 시험은 세 번씩 반복하였다. 결과값은 대조군과 비교한 세포성장비율 (%)로 산출하였다. GraphPad Prism version 5.0 프로그램을 사용하여 그래프를 그리고 GI₅₀(nM) 값을 계산하였다. 그 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

[202]

[표2]

	Enzyme assay (IC ₅₀ , nM)			Cell assay (GI ₅₀ , nM)					
실시예화합물	RET (WT)	RET(V804M)	CCDC6-RET	LC-2/ad	Ba/F3(naive)	Ba/F3CCDC6-RET(WT)	Ba/F3KIF5B-RET(WT)	Ba/F3KIF5B-RET(V804M)	TT
1	18	2.2	1.8	14	4896	59	19	19	88
2	12				4380	49	11	14	48
3	7	0.7	0.9	60	2301	51	13	3	30
4	>15000				>15000			>15000	>15000
5	18				1056	41	7	4	
6	27				9223	166	67	70	
7	10				6068	45	15	7	41
8	32				1979	51	12	23	
9	30				822	62	23	23	
10	10				920	39	9	10	
11								119	
12	38				2541	52	15	49	
13								2449	
14	10				2695	33	11	22	
15	40				3097	75	24	30	
16	60				4014	127	42	39	
17	11				867	46	10	7	
18	34				4603	67	28	25	
19	40				1233	120	29	28	
20	14				2784	44	11	6	
21								117	
22	20				1218	55	20	6	
23	15				1301	57	14	19	

24	14				4321	53	12	10	
25	7				1651	50	14	21	
26	7				973	37	10	10	
27								159	
28								321	
29	123				6316	454	164	89	
30	34				1127	99	44	25	
31	25				1685	66	18	12	
32								239	
33								121	
34	16				2591	65	19	20	
35								328	
36	59				4803	259	63	32	
37	219				4648	305	107	50	

- [203] 상기 Enzyme assay 컬럼에서 RET(WT)는 돌연변이가 일어나지 않은 형태, RET(V804M)은 RET의 804번의 V 아미노산이 M으로 치환된 돌연변이 형태, CCDC6-RET는 RET(WT) 유전자와 CCDC6 유전자가 융합된 형태이다.
- [204] 상기 Cell assay 컬럼에서 LC-2/ad (CCDC6-RET 유전자를 갖고 있음)는 폐암세포주, TT 세포주(RET(WT) 유전자를 갖고 있음)는 갑상선암 세포주이고, Ba/F3 CCDC6-RET(WT), Ba/F3 KIF5B-RET(WT), Ba/F3 KIF5B-RET (V804M)는 Ba/F3 세포에 질환과 관련된 형질 (CCDC6-RET, KIF5B-RET, KIF5B-RET(V804M))을 도입시킨 것이고, Ba/F3(naive)는 형질도입을 시키지 않은 것이다.
- [205] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, LC-2/ad, Ba/F3 naive, Ba/F3 CCDC6-RET, Ba/F3 KIF5B-RET, Ba/F3 KIF5B-RET(V804M), TT 세포에 대한 각 실시예 화합물의 세포 성장 저해활성을 측정한 결과, 본 발명의 실시예 화합물이 RET 융합유전자를 발현하는 Ba/F3 세포주 및 갑상선수질암과 폐암세포주의 증식을 우수하게 저해하고 있는 것을 확인할 수 있다.
- [206] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 상기 실험에서 확인한 바와 같이, 암세포 증식을 억제할 수 있어, 암질환, 예를 들어, 갑상선수질암과 폐암의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [207] <실험예 3> 본 발명에 따른 화합물의 다양한 키나아제 저해 활성 평가
- [208] 본 발명에 따른 화합물의 보다 많은 효소에 대한 저해활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 구체적으로, 본 발명의 실시예 화합물 중

선별된 실시예 1, 3에 대하여, DiscoverX 사에 의뢰하여 효소 (kinase) 선택성을 측정하기로 하고, scanMAX™ Kinase 분석용 패널을 사용하여 실험을 진행하였다. 이때, 효소에 처리되는 약물의 농도는 DMSO에 1 μ M로 하였고, 하기 식 1과 같은 방법으로 조절 백분율 (% control)을 정하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[209] [식 1]

[210] (실시에 화합물 - 양성 대조군)/(음성 대조군- 양성 대조군) x 100

[211] 여기서, 상기 양성 대조군은 0%의 조절 백분율을 나타내는 화합물을 말하며, 음성 대조군은 DMSO로 100%의 조절 백분율을 나타낸다. 또한, 본 발명의 효소 선택성은 각각의 효소에 대하여 조절 백분율이 < 35% (즉 35% 미만)이면 해당 효소에 대하여 활성을 갖는 것으로 판단하였다.

[212]

[표3]

Kinase	실시 예1	실시 예3	Kinase	실시 예1	실시 예3
ABL1(H396P)-nonphosphorylated	10	2.5	FLT3-autoinhibited	9.8	11
ABL1(H396P)-phosphorylated	28	21	FRK	18	34
ABL1(M351T)-phosphorylated	16	15	GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	8	0.2
ABL1(Q252H)-phosphorylated	15	17	HCK	4.1	3.2
ABL1(T315I)-nonphosphorylated	20	2.9	ICK	33	28
ABL1(T315I)-phosphorylated	19	3.2	ITK	2	1.6
ABL1(Y253F)-phosphorylated	20	21	JAK1(JH1domain-catalytic)	15	9.7
ABL1-phosphorylated	30	15	JAK1(JH2domain-pseudokinase)	21	2.9
AMPK-alpha1	26	33	JAK2(JH1domain-catalytic)	0.1	0
AURKA	4.1	2.2	JAK3(JH1domain-catalytic)	0.55	1.9
AURKC	15	21	KIT(A829P)	2.8	11
AXL	1.2	0	KIT(D816V)	32	6.5
BLK	1.4	0.05	KIT(V559D)	34	4.2
BTK	17	16	LCK	2.5	1.8
CSNK2A1	2.4	1.5	MAP3K2	27	7.4
CSNK2A2	0	0.3	MEK2	24	17
DAPK3	19	34	MEK3	27	4.9
DDR1	25	12	MEK5	9.9	2.2
DDR2	16	30	MERTK	34	6.2
DLK	29	19	MST1	25	30

EGFR(L747-E749del, A750P)	16	17	PDGFRB	15	2.7
EGFR(L858R,T790M)	6.9	6.6	PLK4	1.3	1.2
EGFR(T790M)	8.1	16	RET	0	0
EPHB6	2.6	4.8	RET(M918T)	0.9	0.25
FGFR1	11	4.3	RET(V804L)	1.1	0.4
FGR	12	8.4	RET(V804M)	0	0
FLT3	1.2	0.55	RIOK3	13	30
FLT3(D835H)	6.7	2.7	SNARK	22	17
FLT3(D835V)	1.3	0	SRC	0.7	0
FLT3(D835Y)	1.5	0.55	SYK	3.1	2.2
FLT3(ITD)	4.9	1.2	TRKA	0	0
FLT3(ITD,D835V)	0	0	TRKB	1.6	2.1
FLT3(ITD,F691L)	1.4	8.8	TRKC	0.45	1
FLT3(K663Q)	2.2	0.1	TYK2(JH1domain-catalytic)	0.2	5.3
FLT3(N841I)	0	0	YES	11	3.8
FLT3(R834Q)	23	9.1	YSK4	6.2	5

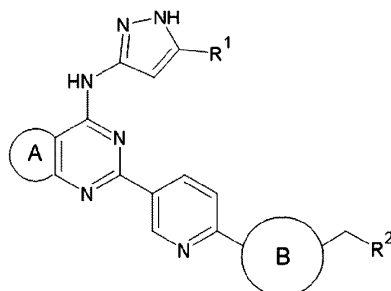
- [213] 상기 표 3에서 확인할 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물은 ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(H396P)-phosphorylated, ABL1(M351T)-phosphorylated, ABL1(Q252H)-phosphorylated, ABL1(T315I)-nonphosphorylated, ABL1(T315I)-phosphorylated, ABL1(Y253F)-phosphorylated, ABL1-phosphorylated, AMPK-alpha1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-autoinhibited, FRK, GCN2(Kin.Dom.2,S808G), HCK, ICK, ITK, JAK1(JH1domain-catalytic), JAK1(JH2domain-pseudokinase), JAK2(JH1domain-catalytic), JAK3(JH1domain-catalytic), KIT(A829P), KIT(D816V), KIT(V559D), LCK, MAP3K2, MEK2, MEK3, MEK5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2(JH1domain-catalytic), YES, 또는 YSK4 키나아제에 대하여 조절 백분율 35%보다 작은 값을 가지는 것을 알 수 있다.

이는 본 발명에 따른 화합물이 상기 나열된 효소에 대하여 억제 활성을 갖고 있음을 나타내는 것이며, 이로부터 상기 나열된 효소와 관련된 질환에 사용시 유용한 효과가 있음을 암시하는 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 유도체 화합물은 상기 나열된 효소와 관련된 질환의 치료 또는 예방용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(A)는 퓨란, 싸이오펜, 벤젠 또는 사이클로펜텐이고,

R¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서, R¹은 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환되며,

고리 B는 다이아자바이사이클로헥탄, 피페라진, 다이아제판 또는 다이아자스파이로옥탄이고, 여기서, 고리 B는 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 비치환되고,

R²은 피리딘일, 싸이아졸릴, 페닐, 이미다졸릴, 피라진일, 퀴놀린일, 피리미딘일 또는 피리돈일이고, 여기서, R²는 하나 이상의 R³으로 치환되거나 비치환되고,

상기 R³은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, C₁-C₃

알칸설포아미도, 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 및 나이트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 고리 B는 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헥탄,

2,5-다이아자바이사이클로 [2.2.1]헥탄, 피페라진, 다이아제판 또는

4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄인,

화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제2항에 있어서,

상기 고리 B는 2개의 질소 원자를 통해 인접하는 다른 기와 연결되어 있는,

화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의

약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

상기 R²가 피리딘일, 싸이아졸릴, 페닐, 피라진일, 피리미딘일, 또는 피리돈일인 경우 R²는 하나 이상의 R³로 치환되거나, R²가 이미다졸릴 또는 퀴놀린일인 경우 R²는 비치환되고,
상기 R³는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 할로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, C₁-C₃ 알칸설폰아미도, 하나 이상의 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 및 나이트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기인,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<1>

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1 H-피라졸-3-일)퓨로[3,2- d

]피리미딘-4-아민; <2>

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1 H-피라졸-3-일)싸이예노[3,2- d

]피리미딘-4-아민; <3>

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1 H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <4>

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-(트라이플루오로메틸)-1 H

-피라졸-3-일)퓨로[3,2- d]피리미딘-4-아민; <5> N-(5-메틸-1 H

-피라졸-3-일)-2-(6-(6-((5-메틸싸이아졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민;

<6> 2-(6-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1 H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <7>

2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)-N-(5-메틸-1 H-피라졸-3-일)-6,7-다이하이드로-5 H

-사이클로펜타[d]피리미딘-4-아민; <8> N-(5-메틸-1 H

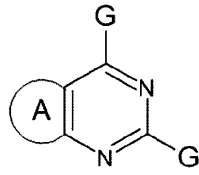
-피라졸-3-일)-2-(6-(6-((6-트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <9>

5-((3-(5-(4-((5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이
 클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)피콜리노나이트릴; <10> *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클
 로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <11>
 2-(6-(6-(3,5-다이플루오로-4-아이소프로폭시벤질)-3,6-다이아자바이사이
 클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <12> 2-메톡시-5-((3-(5-(4-((5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이
 클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)벤조나이트릴; <13> 2-(6-(6-((1 *H*
 -이미다졸-5-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-
 3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <14>
 2-(6-(6-(4-메톡시벤질)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘
 -3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <15>
 2-(6-(6-((6-아이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[
 3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <16>
 2-(6-(6-((5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[
 3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <17>
 2-(6-(6-((5-메톡시피라진-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵
 탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <18>
N-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)-2-(6-(6-(퀴놀린-6-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]
 헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <19> *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((4-메틸싸이아졸-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이
 클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <20>
 2-(6-(6-((6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클
 로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <21> *N*-(4-((3-(5-(4-((5-메틸-1 *H*
 -피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이
 클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)페닐)메테인설폰아마이드; <22>
 2-(6-(6-(4-플루오로벤질)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리
 딤-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <23>
 2-(6-(6-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]
 헵탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 <24>
 2-(6-(6-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵

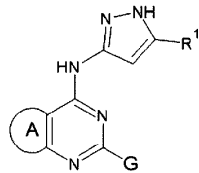
탄-3-일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <25>
N-(5-메틸-1 *H*-
 -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <26> *N*-(5-메틸-1 *H*-
 -피라졸-3-일)-2-(6-(6-((5-메틸피라진-2-일)메틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민; <27>
 1-메틸-4-((3-(5-(4-((5-메틸-1 *H*-
 -피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)피리딘-2-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)피리딘-2(1 *H*)-온; <28> 2-(6-((2 *S*,5 *R*-
)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <29>
 2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <30>
 2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-일)피리딘-3-일)- *N*-
 -(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <31> 2-(6-((1 *S*,4 *R*-
)-5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-
 일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <32>
 2-(6-((2 *R*,5 *S*-
)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <33> (*S*-
)-2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <34> 2-(6-((1 *R*,4 *R*-
)-5-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-
 일)피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <35>
 2-(6-((3 *R*,5 *S*-
)-4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; <36> (*R*-
)-2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-
 - *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 및 <37>
 2-(6-(4-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)
 피리딘-3-일)- *N*-(5-메틸-1 *H*-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민.

[청구항 6] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
 화학식 6의 화합물로부터 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및
 화학식 7의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를
 포함하는 것인, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

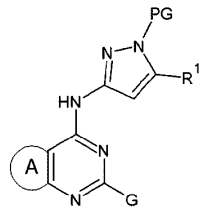
[화]학식 2]



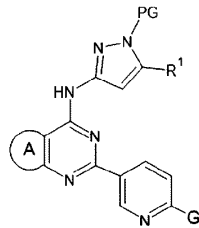
[화]학식 3]



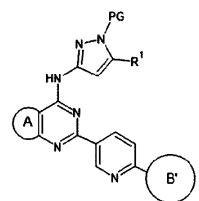
[화]학식 4]



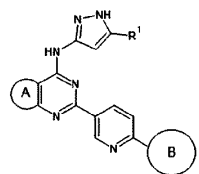
[화]학식 5]



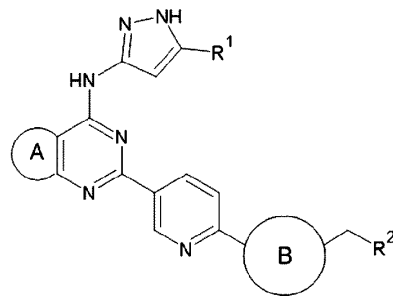
[화]학식 6]



[화]학식 7]



[화]학식 1]



상기 R^1 , R^2 , , 및 고리 B는 각각 제1항에 정의된 바와 같고,

상기 G는 이탈기이고,

상기 PG는 보호기이고,

상기 고리 B'은 고리 B와 동일한 구조를 가지나 하나의 질소 원자가 보호기로 보호된 형태이다.

[청구항 7] 제1항의 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
 상기 화합물은 ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(H396P)-phosphorylated, ABL1(M351T)-phosphorylated, ABL1(Q252H)-phosphorylated, ABL1(T315I)-nonphosphorylated, ABL1(T315I)-phosphorylated, ABL1(Y253F)-phosphorylated, ABL1-phosphorylated, AMPK-alpha1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-autoinhibited, FRK, GCN2(Kin.Dom.2,S808G), HCK, ICK, ITK, JAK1(JH1domain-catalytic), JAK1(JH2domain-pseudokinase), JAK2(JH1domain-catalytic), JAK3(JH1domain-catalytic), KIT(A829P), KIT(D816V), KIT(V559D), LCK, MAP3K2, MEK2, MEK3, MEK5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2(JH1domain-catalytic), YES, 및 YSK4 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질 키나아제에 대하여 저해활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 9] 제7항에 있어서,
 상기 화합물은 RET 효소 저해 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는,

약학적 조성물.

[청구항 10]

제7항에 있어서,

상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 갑상선수질암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 암인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[청구항 11]

제7항에 있어서,

상기 암은 RET 융합유전자를 발현하는 암인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.