



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월02일

(11) 등록번호 10-2815634

(24) 등록일자 2025년05월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 37/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4375 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7031199
(22) 출원일자(국제) 2019년03월29일
심사청구일자 2022년03월24일
- (85) 번역문제출일자 2020년10월28일
(65) 공개번호 10-2021-0018204
(43) 공개일자 2021년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/025036
(87) 국제공개번호 WO 2019/191707
국제공개일자 2019년10월03일
- (30) 우선권주장
62/650,821 2018년03월30일 미국(US)
62/687,964 2018년06월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02017087777 A1
W02017112730 A1
W02018026971 A1
- (73) 특허권자
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
우 량성
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
리 정웨이
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
야오 원칭
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
- (74) 대리인
장훈

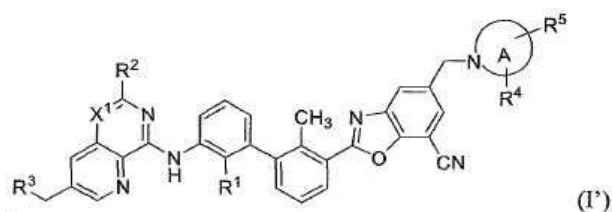
전체 청구항 수 : 총 53 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 면역조절제로서 복소환형 화합물

(57) 요약

하기 식 (I')의 화합물, 면역조절제로서 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 본 화합물은 질환 또는 장애 예컨대 암 또는 감염을 치료하고, 예방하거나 개선하는데 유용하다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

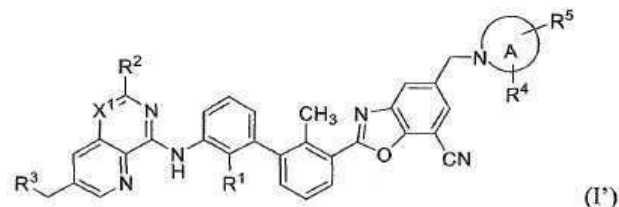
A61P 37/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



식 중:

고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고;

X^1 은 N이고;

R^1 은 메틸 또는 할로이고;

R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이되, 상기 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 0 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 고리 멤버로서 가지며, 그리고 R^2 의 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

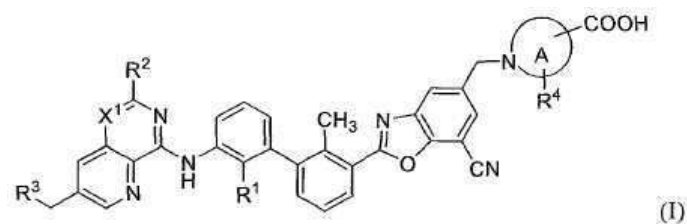
R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 및 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노로부터 선택되고;

R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^5 는 $C(O)OH$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, 또는 $C(O)NH(CH_2)_2C(O)OH$ 이다.

청구항 2

식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



식 중:

고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고;

X^1 은 N이고;

R^1 은 메틸 또는 할로이고;

R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이되, 상기 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 0 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 고리 멤버로서 가지며, 그리고 R^2 의 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 및 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노로부터 선택되고;

R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

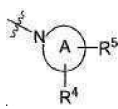
청구항 3

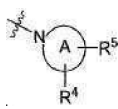
청구항 1에 있어서, 고리 A는 피롤리디닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 4

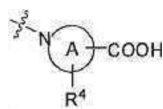
청구항 1에 있어서, 고리 A는 피페리디닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

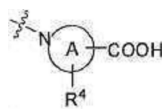
청구항 5



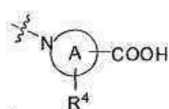
청구항 1에 있어서, 은 4-카복시피페리딘-1-일, 3-카복시피롤리딘-1-일, 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일, 4-(N,N-디메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 4-(N-메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 및 4-(2-카복시에틸아미노카보닐)피페리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지 부분과의 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

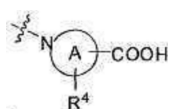
청구항 6



청구항 1에 있어서, R^5 는 $C(O)OH$ 이고; 은 4-카복시피페리딘-1-일, 3-카복시피롤리딘-1-일, 및 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지 부분과의 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 7



청구항 1에 있어서, R^5 는 $C(O)OH$ 이고; 은 4-카복시피페리딘-1-일, (R)-3-카복시피롤리딘-1-일, (S)-3-카복시피롤리딘-1-일, (R)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일 및 (S)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지 부분과의 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

청구항 1에 있어서, R^1 은 CH_3 또는 Cl인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 9

청구항 1에 있어서, R^1 은 CH_3 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

청구항 1에 있어서, R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐, 또는 피페리딘-1-일메틸이되, R^2 의 상기 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 11

청구항 10에 있어서, R^2 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, OH, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 또는 피페리딘-1-일메틸이되, R^2 의 상기 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 12

청구항 1에 있어서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이되, 이들 각각은 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 13

청구항 1에 있어서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 14

청구항 1에 있어서, R^2 는 CH_3 , CF_3 , CHF_2 , $CH(CH_3)_2$, NH_2 , 사이클로프로필, 또는 CH_2OH 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 15

청구항 1에 있어서, R^2 는 CH_3 , CF_3 , CHF_2 또는 $CH(CH_3)_2$ 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 16

청구항 1에 있어서, R^2 는 CH_3 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 17

청구항 1에 있어서, R^2 는 CF_3 또는 CHF_2 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 18

청구항 1에 있어서, R^2 는 $CH(CH_3)_2$ 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 19

청구항 1에 있어서, R^2 는 NH_2 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 20

청구항 1에 있어서, R^2 는 사이클로프로필인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 21

청구항 1에 있어서, R^2 는 CH_2OH 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 22

청구항 1에 있어서, R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일 또는 (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 23

청구항 1에 있어서, R^3 은 (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일 또는 (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 24

청구항 1에 있어서, R^3 은 (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노 또는 (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 25

청구항 1에 있어서, R^3 은 (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 또는 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 26

청구항 1에 있어서, R^4 는 H 또는 CH_3 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 27

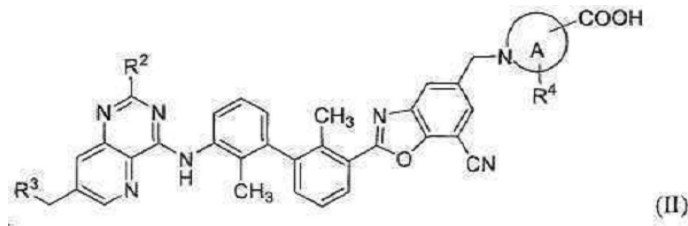
청구항 1에 있어서, R^4 는 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 28

청구항 1에 있어서, R^4 는 CH_3 인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

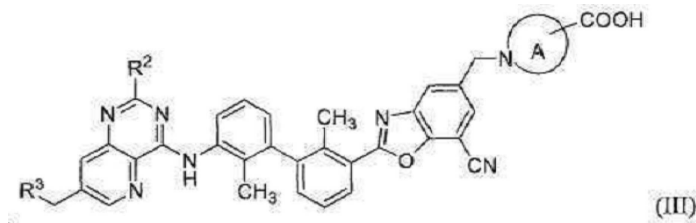
청구항 29

청구항 1에 있어서, 식 II를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 30

청구항 1에 있어서, 식 III를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



청구항 31

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;
- (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((S)-1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((S)-2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산; 및

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산.

청구항 32

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

(S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;

(S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-4-카복사미드;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N-메틸피페리딘-4-카복사미드;

(R)-3-(1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복사미드)프로판산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산;

(R)-1-((2-(3'-(2-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-7-시아노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

(S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산; 및

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(하이드록시메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산.

청구항 33

청구항 1에 있어서, (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

청구항 1에 있어서, (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

청구항 1에 있어서, (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

청구항 1에 있어서, (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

청구항 1에 있어서, (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 또는 청구항 31 내지 37 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는, PD-1/PD-L1 상호작용의 억제와 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환 또는 장애가 감염 질환, 염증, 자가면역 질환, 암, 또는 신경퇴행성 장애인, 약제학적 조성물.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인, 약제학적 조성물.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 암이 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 악성 흑색종, 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 난관암, 자궁내막암종, 자궁내막암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신우암, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 종양 혈관 신생, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체선종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함하는 환경적으로 유도된 암, 흑색종, 전이성 악성 흑색종, 피부 흑색종, 신장암, 전립선암, 호르몬 불응성 전립선 선암종, 유방암, 유방 침습성 암종, 결장암, 폐암, 편평세포 두경부암, 두경부의 편평세포 암종, 요로상피암, 비근육 침습성 방광암 (NMIBC), 현미부수체 불안정성이 높은 (MSI^{high}) 암, 고형종양, 전립선암 고형종양, 결장암 고형종양, 식도암 고형종양, 자궁내막암 고형종양, 신장암 고형종양, 간암 고형종양, 위암 고형종양, 유방암 고형종양, 폐암 고형종양, 갑상선암 고형종양, 교

모세포종 고형종양, 육종 고형종양, 방광암 고형종양, 재발성 비호지킨 림프종, 난치성 비호지킨 림프종, 재발성 여포성 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 담관암종, 담관암, 담도암, 횡문근육종, 평활근육종, 간세포암종, 유잉 육종, 뇌암, 뇌종양, 성상세포종, 신경아세포종, 신경섬유종, 기저세포암종, 연골육종, 상피모양 육종, 안암, 위장암, 위장관간질종양, 모발상 세포 백혈병, 장암, 도세포암, 구강암, 입 암, 인후암, 후두암, 구순암, 중피종, 경부암, 비강암, 안암 (ocular cancer), 눈 흑색종, 골반암, 신장세포암종, 침샘암, 부비강암, 척수암, 설암, 관상암종, 요도암, 요관암, 비뇨생식관암, 혈액암, 혈액 림프종, 혈액 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포림프종, 골수증식성 질환, 원발성 골수섬유종 (PMF), 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 골수이형성 증후군 (MDS), T-세포 급성 림프아구성 림프종 (T-ALL), 다발성 골수종 (MM), 육종, 골육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문육종, 섬유종, 지방종, 과오종, 기형종, 비-소세포폐암 (NSCLC), 편평세포 비-소세포폐암(NSCLC), 소세포폐암, 기관지암종, 편평세포 기관지암종, 미분화 소세포 기관지암종, 미분화 대세포 기관지암종, 기관지선암종, 폐포 (세기관지) 암종, 기관지선종, 연골성 과오종, 식도암종, 식도 편평세포암종, 식도 선암종, 식도 평활근육종, 식도 림프종, 위암종, 위 림프종, 위 평활근육종, 위 선암종, 췌장암, 췌장관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 췌장 유암종, 비포마, 소장암, 소장 선암종, 소장 림프종, 소장 유암종, 카포시 육종, 소장 평활근종, 소장 혈관종, 소장 지방종, 소장 신경섬유종, 소장 섬유종, 대장암, 대장 선암종, 대장 관형 선종, 대장 용모 선종, 대장 과오종, 대장 평활근종, 결장직장암, 결장직장 선암종, 신장 선암종, 윌름스 종양 (신장모세포종), 방광 편평세포암종, 방광 이행세포암종, 방광 선암종, 요도 편평세포암종, 요도 이행세포암종, 요도 선암종, 전립선 선암종, 전립선 육종, 고환암, 고환 정상피종, 고환 기형종, 고환 배아암종, 고환 기형암종, 고환 용모암종, 고환 육종, 고환 간질세포암종, 고환 섬유종, 고환 섬유선종, 고환 선종 종양, 고환 지방종, 비뇨기암, 유두상 신장암종, 고환 생식세포암, 협색소성 신장세포암종, 투명세포 신장암종, 간암, 간세포암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 악성 거대세포 종양 척삭종, 골 연골종 (골연골성 외골종증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골 점액섬유종, 유골종, 거대세포 종양, 신경계암, 두개골암, 골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염, 수막, 수막종, 수막육종, 신경교종증, 뇌 성상세포종, 뇌 수모세포종, 뇌 신경교종, 뇌실막세포종, 뇌 배아세포종 (송과체종), 뇌 교모세포종, 뇌 다형성 교모세포종, 뇌 희소돌기아교세포종, 뇌 신경초종, 뇌 망막모세포종, 뇌 선천성 종양, 척수암, 척수 신경섬유종, 척수 수막종, 척수 신경교종, 척수 육종, 레미트-두클로스 질환, 부인파암, 자궁암, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 전-종양 자궁경부 이형성증, 난소암종, 장액낭선암종, 장액 선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 난암종, 파립막-난포막세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종, 외음부 편평세포암종, 외음부 상피내암종, 외음부 선암종, 외음부 섬유육종, 외음부 흑색종, 질 투명세포암종, 질 편평세포암종, 포도형 육종, 태아성 나팔관암종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 점 이형성 모반, 피부 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 삼중음성 유방암 (TNBC), 식도암, 및 요로상피암종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 41

청구항 39에 있어서, 상기 암은 PD-L1을 발현시키는 전이암인, 약제학적 조성물.

청구항 42

청구항 39에 있어서, 상기 암은 폐암인, 약제학적 조성물.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 폐암은 소세포폐암인, 약제학적 조성물.

청구항 44

청구항 42에 있어서, 상기 폐암은 비-소세포폐암인, 약제학적 조성물.

청구항 45

청구항 39에 있어서, 상기 암은 간암인, 약제학적 조성물.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 간암은 간세포암종인, 약제학적 조성물.

청구항 47

청구항 39에 있어서, 상기 암은 흑색종인, 약제학적 조성물.

청구항 48

청구항 39에 있어서, 상기 암은 방광암인, 약제학적 조성물.

청구항 49

청구항 39에 있어서, 상기 암은 요도암인, 약제학적 조성물.

청구항 50

청구항 39에 있어서, 상기 암은 신장암인, 약제학적 조성물.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 신장암은 투명세포 신장암종인, 약제학적 조성물.

청구항 52

청구항 39에 있어서, 상기 암은 피부 편평세포암종인, 약제학적 조성물.

청구항 53

환자에서 면역 반응을 향상시키고, 자극하고/거나 증가시키기 위한 약제학적 조성물로서, 치료학적 유효량의 청구항 1 내지 30 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 또는 청구항 31 내지 37 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2018년 3월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/650,821; 및 2018년 6월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/687,964의 이점을 주장하며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입되어 있다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본원은 약제학적 활성 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 화합물뿐만 아니라 그것의 조성물 및 사용 방법을 제공한다. 상기 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 조절하고, 그리고 감염성 질환 및 암을 포함하는 다양한 질환의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0004] 발명의 배경

[0005] 면역계는 질환 예컨대 암 제어 및 퇴치에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 암 세포는 그것의 성장을 선호하기 위해 면역계를 억제 또는 피하기 위한 전략을 종종 개발한다. 하나의 그와 같은 기전은 면역 세포에서 발현된 공통자극 및 공통억제 분자의 발현 변경이다 (Postow 등, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). 억제성 면역 관문의 신호전달 차단, 예컨대 PD-1은 유망한 및 효과적인 치료 양식인 것으로 증명되어 왔다.

[0006] CD279로도 알려져 있는, 프로그래밍된 세포사-1 (PD-1)은 활성화된 T 세포, 자연 살해 T 세포, B 세포, 및 대식 세포에서 발현된 세포 표면 수용체이다 (Greenwald 등, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki and

Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). 이것은 T-세포의 활성화를 방지하기 위한 고유 음성 피드백 시스템으로서 기능하여, 결과적으로 자가면역을 감소시키고 자가-내성을 촉진시킨다. 또한, PD-1은 암 및 바이러스 성 감염 같은 질환에서 항원-특이적 T 세포 반응의 억제에서 중대한 역할을 하는 것으로 또한 알려져 있다 (Sharpe 등, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow 등, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

[0007] PD-1의 구조는 세포의 면역글로불린 가변성-유사 도메인 이어서 막관통 영역 및 세포내 도메인으로 이루어진다 (Parry 등, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). 세포내 도메인은 면역수용체 티로신-기반 억제성 모티프 및 면역 수용체 티로신-기반 스위치 모티프에서 위치한 2개의 인산화 부위를 함유하고, 이것은 PD-1이 T 세포 수용체-매개된 신호를 부정적으로 조절한다는 것을 시사한다. PD-1은 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2를 갖고 (Parry 등, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman 등, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), 이들은 그것의 발현 패턴에서 상이하다. PD-L1 단백질은 리포폴리사카라이드 및 GM-CSF 처리에 반응하여 대식세포 및 수지상 세포에서, 그리고 T 세포 수용체 및 B 세포 수용체 신호전달시 T 세포 및 B 세포에서 상향조절된다. PD-L1은 또한 거의 모든 종양 세포에서 고도로 발현되고, 발현은 IFN- γ 처리 후 추가로 증가된다 (Iwai 등, PNAS2002, 99(19):12293-7; Blank 등, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5). 사실상, 종양 PD-L1 발현 상태는 다중 종양 유형에서 예후적인 것으로 밝혀졌다 (Wang 등, Eur J Surg Oncol 2015; Huang 등, Oncol Rep 2015; Sabatier 등, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). PD-L2 발현은, 그에 반해서, 더욱 제한되고 주로 수지상 세포에 의해 발현된다 (Nakae 등, J Immunol 2006, 177:566-73). T 세포에서 PD-1의 그것의 리간드 PD-L1 및 PD-L2로의 결합은 T 세포 수용체 활성화시 유도된 세포 증식뿐만 아니라, IL-2 및 IFN- γ 생산을 억제하는 신호를 전달한다 (Carter 등, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman 등, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). 기전은 T 세포 수용체 신호전달 예컨대 Syk 및 Lck 인산화를 억제시키기 위해 SHP-2 또는 SHP-1 포스파타제의 동원을 관여시킨다 (Sharpe 등, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). PD-1 신호전달 축의 활성화는 NF-B 및 AP1 경로의 활성화에, 그리고 사이토카인 생산 예컨대 IL-2, IFN- γ 및 TNF에 필요한 PKC- θ 활성화 루프 인산화를 또한 약화시킨다 (Sharpe 등, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter 등, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman 등, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

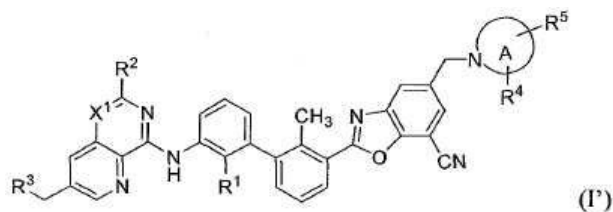
[0008] 전임상 동물 연구로부터 몇 개의 증거의 윤곽은 PD-1 및 그것의 리간드가 면역 반응을 부정적으로 조절한다는 것을 나타낸다. PD-1-결핍 마우스는 낭창-유사 사구체신염 및 확장성 심근증을 발병시키는 것으로 밝혀졌다 (Nishimura 등, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura 등, Science 2001, 291:319-322). 만성 감염의 LCMV 모델을 사용하여, PD-1/PD-L1 상호작용이 바이러스-특이적 CD8 T 세포의 효과기 기능의 활성화, 확장 및 취득을 억제한다는 것이 나타났다 (Barber 등, Nature 2006, 439, 682-7). 함께, 이들 데이터는 T 세포 반응을 증강 또는 "구조"하기 위해 PD-1-매개된 억제성 신호전달 캐스케이드를 차단하는 치료적 접근법의 개발을 지원한다. 따라서, PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 차단하는 신규 화합물이 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] 요약

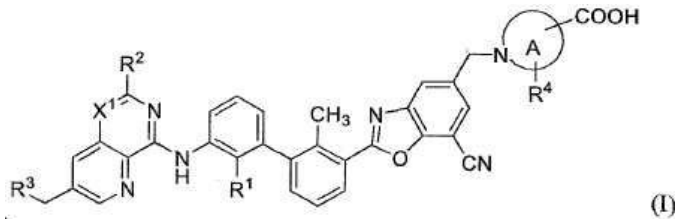
[0010] 본 개시내용은, 특히, 식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0011]

[0012] 식 중, 구성성분 변수는 본 명세서에 정의되어 있다.

[0013] 본 개시내용은 또한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0014]

[0015] 식 중, 구성성분 변수는 본 명세서에 정의되어 있다.

[0016] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0017] 본 개시내용은 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제하는 방법을 추가로 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0018] 본 개시내용은 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

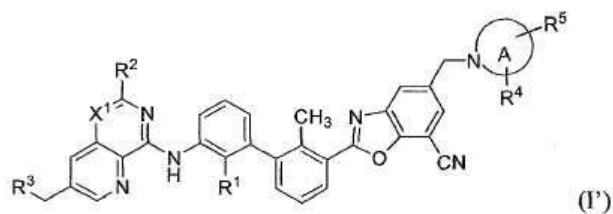
[0019] 본 개시내용은 환자에서 면역 반응을 향상시키고, 자극하고/거나 증가시키는 방법을 추가로 제공하되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 상세한 설명

[0021] I. 화합물

[0022] 본 개시내용은, 특히, 식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0023]

[0024] 식 중:

[0025] 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고;

[0026] X¹은 CH 또는 N이고;

[0027] R¹은 메틸 또는 할로이고;

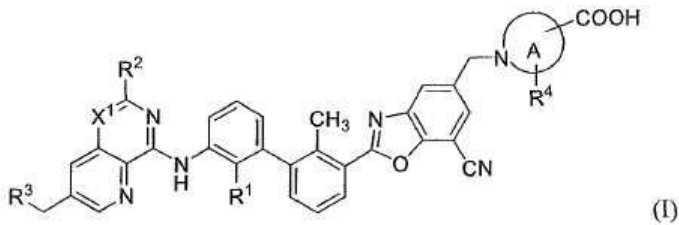
[0028] R²는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, OH, NH₂, -NH-C₁₋₄ 알킬, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-이되, 상기 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 0 및 N으로부터 선택된 고리 멤버로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지며, 그리고 상기 R²의 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-, -NH-C₁₋₄ 알킬, -N(C₁₋₄ 알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬-은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0029] R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 및 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노로부터 선택되고; 그리고

[0030] R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; 그리고

[0031] R^5 는 $C(O)OH$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, 또는 $C(O)NH(CH_2)_2C(O)OH$ 이다.

[0032] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0033] 식 중:
[0034]

[0035] 고리 A는 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘이고;

[0036] X^1 은 CH 또는 N이고;

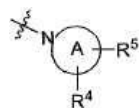
[0037] R^1 은 메틸 또는 할로이고;

[0038] R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-이되, 상기 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 0 및 N으로부터 선택된 고리 멤버로서 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지며, 그리고 상기 R^2 의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4} 알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬 및 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

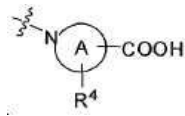
[0039] R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일, (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일, (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노, (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 및 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노로부터 선택되고; 그리고

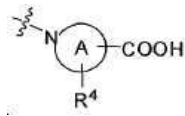
[0040] R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

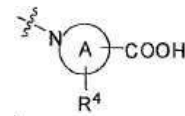
[0041] 일부 구현예에서, 고리 A는 피롤리딘이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 피페리딘이다. 다른 구현예에서, 고리 A는 피페리딘이다.

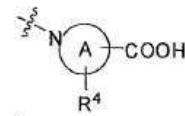


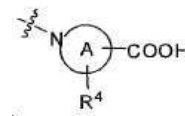
[0042] 일부 구현예에서, 모이어티 는 4-카복시피페리딘-1-일, 3-카복시피롤리딘-1-일, 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일, 4-(N,N-디메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 4-(N-메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 및 4-(2-카복시에틸아미노카보닐)피페리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

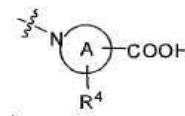


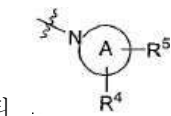
[0043] 일부 구현예에서, 모이어티 는 4-카복시피페리딘-1-일, 3-카복시피롤리딘-1-일, 및 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

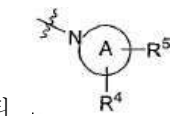


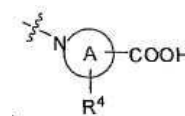
[0044] 일부 구현예에서, 모이어티 는 4-카복시피페리딘-1-일이되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

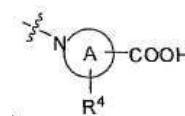


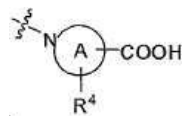
[0045] 일부 구현예에서, 모이어티 는 3-카복시피롤리딘-1-일이되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 구현예에서, 3-카복시피롤리딘-1-일은 (R)-3-카복시피롤리딘-1-일이다. 일부 구현예에서, 3-카복시피롤리딘-1-일은 (S)-3-카복시피롤리딘-1-일이다.

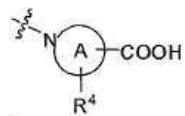


[0046] 일부 구현예에서, 모이어티 는 4-(N,N-디메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 4-(N-메틸아미노카보닐)피페리딘-1-일, 및 4-(2-카복시에틸아미노카보닐)피페리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.



[0047] 일부 구현예에서, 모이어티 는 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일이되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 구현예에서, 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일은 (R)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일이다. 일부 구현예에서, 3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일은 (S)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일이다.



[0048] 일부 구현예에서, 모이어티 는 4-카복시피페리딘-1-일, (R)-3-카복시피롤리딘-1-일, (S)-3-카복시피롤리딘-1-일, (R)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일 및 (S)-3-메틸-3-카복시피롤리딘-1-일로부터 선택되되, 상기 물결선은 상기 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

[0049] 일부 구현예에서, X^1 은 N이다. 일부 구현예에서, X^1 은 CH이다.

[0050] 일부 구현예에서, R^1 은 CH_3 또는 Cl이다. 일부 구현예에서, R^1 은 CH_3 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로 (예를 들어, F, Cl, 또는 Br)이다. 일부 구현예에서, R^1 은 Cl이다.

[0051] 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 1-아제티딘, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리딘, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리딘, 또는 피페리딘-1-일메틸이되, 상기 R^2 의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 1-아제티딘, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리딘, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리딘 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0052] 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알콕시, OH, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 이되, 상기 R^2 의 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-NH-C_{1-4}$ 알킬, 및 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 는 각각 할로, CN 및 OH로

부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0053] 일부 구현예에서, R^2 는 C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐, 또는 피페리딘-1-일메틸이되, 상기 R^2 의 C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬-, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 할로, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0054] 일부 구현예에서, R^2 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, OH, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 또는 피페리딘-1-일메틸이되, 상기 R^2 의 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0055] 일부 구현예에서, R^2 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, CF_3 , CHF_2 , CFH_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , OH, NH_2 , $NHCH_3$, 또는 $N(CH_3)_2$ 이되, 상기 R^2 의 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, $NHCH_3$, 및 $N(CH_3)_2$ 는 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0056] 일부 구현예에서, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 또는 피페리딘-1-일메틸이되, 상기 R^2 의 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸, 1-아제티디닐, 아제티딘-1-일메틸, 1-피롤리디닐, 피롤리딘-1-일메틸, 1-피페리디닐 및 피페리딘-1-일메틸은 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0057] 일부 구현예에서, R^2 는 CH_3 , CF_3 , CHF_2 , $CH(CH_3)_2$, NH_2 , 사이클로프로필, 또는 CH_2OH 이다.

[0058] 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이되, 이들 각각은 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0059] 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2 는 CH_3 , CF_3 , CHF_2 또는 $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 알킬 예컨대 CH_3 및 $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 CH_3 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 할로알킬 예컨대 CF_3 , CHF_2 , 및 CH_2F 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 C_{1-4} 할로알킬 예컨대 CF_3 및 CHF_2 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 CF_3 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 CHF_2 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 CH_2F 이다.

[0060] 일부 구현예에서, R^2 는 NH_2 , $NHCH_3$, 또는 $N(CH_3)_2$ 이되, 상기 R^2 의 $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$ 는 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2 는 NH_2 이다.

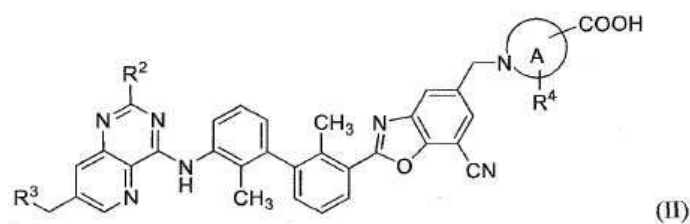
[0061] 일부 구현예에서, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로헥실이되, 상기 R^2 의 사이클로프로필, 사이클로부틸, 및 사이클로헥실은 각각 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2 는 F, Cl, Br, CN 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로

선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^2 는 사이클로프로필이다.

[0062] 일부 구현예에서, R^3 은 (R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일 또는 (S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일이다. 일부 구현예에서, R^3 은 (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일 또는 (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일이다. 일부 구현예에서, R^3 은 (R)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노 또는 (S)-2-하이드록시-2-메틸-에틸아미노이다. 일부 구현예에서, R^3 은 (R)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노 또는 (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노이다.

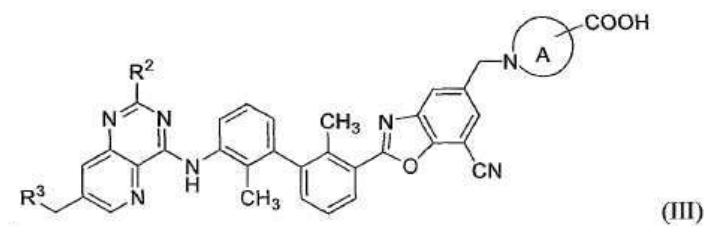
[0063] 일부 구현예에서, R^4 는 H 또는 CH_3 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 H이다. 일부 구현예에서, R^4 는 C_{1-3} 알킬 에컨대 CH_3 이다.

[0064] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



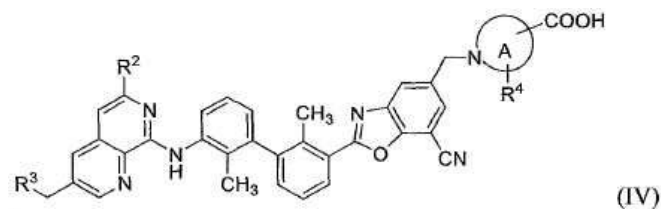
[0066] 식 중, R^2 , R^3 , R^4 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0067] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



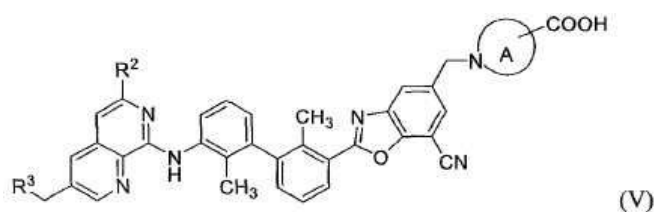
[0069] 식 중, R^2 , R^3 , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0070] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



[0072] 식 중, R^2 , R^3 , R^4 , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0073] 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체이다:



[0074]

[0075] 식 중, R^2 , R^3 , 및 고리 A는 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

[0076] 일부 구현예에서, 본 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0077] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0078] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0079] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0080] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0081] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0082] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

[0083] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

[0084] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

[0085] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

[0086] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

[0087] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;

[0088] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;

[0089] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;

[0090] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;

[0091] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;

[0092] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;

[0093] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;

- [0094] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;
- [0095] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- [0096] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산; 및
- [0097] 1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산,
- [0098] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.
- [0099] 일부 구현예에서, 본 화합물은 다음으로부터 선택된다:
- [0100] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;
- [0101] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산;
- [0102] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산;
- [0103] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-4-카복사미드;
- [0104] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N-메틸피페리딘-4-카복사미드;
- [0105] 3-(1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복사미드)프로판산;
- [0106] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산;
- [0107] 1-((2-(3'-(2-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-7-시아노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- [0108] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- [0109] 1-((7-시아노-2-(3'-(2-(하이드록시메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산;
- [0110] 1-((7-시아노-2-(3'-(3-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산; 및
- [0111] 1-((7-시아노-2-(3'-(6-(디플루오로메틸)-3-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산,
- [0112] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.
- [0113] 일부 구현예에서, 본 화합물은 본 명세서에서 제공된 예들로부터 선택된다.
- [0114] 명백하게 하기 위해, 별도 구현예의 맥락에서 기재되는, 본 발명의 특정 특징이 또한 단일 구현예와 조합으로 제공될 수 있음 (반면 상기 구현예가 곱셈 의존적 형태로 쓰여진 것처럼 조합되도록 의도됨)이 추가로 인정된다. 반대로, 간결하게 하기 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재되는, 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다. 따라서, 식 (I)의 화합물의 구현예로서 기재된 특징이 임의의 적합한 조합으로 조합될 수 있음이 고려된다.
- [0115] 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 화합물의 특정 특징은 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 그와 같은 개시내용이

그와 같은 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 모든 개별 하위조합을 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 구체적으로 (제한 없이) 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하기 위한 것이다.

[0116] n 이 정수인, 용어 " n -원"은 고리-형성 원자의 수가 n 인 모이어티에서 고리-형성 원자의 수를 전형적으로 기재한다. 예를 들어, 피페리딘은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸린은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 그리고 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 기의 예이다.

[0117] 본 명세서의 다양한 위치에서, 2가 연결 기를 정의하는 변수는 기재될 수 있다. 각각의 연결 치환체가 연결 치환체의 전방 및 후방 형태 둘 모두를 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, $-NR(CR'R'')_n-$ 은 양쪽 $-NR(CR'R'')_n-$ 및 $-(CR'R'')_nNR-$ 를 포함하고 개별적으로 각각의 형태를 개시하기 위한 것이다. 구조가 연결 기를 요구하는 경우, 그 기에 대하여 열거된 마퀴쉬 변수는 연결 기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조가 그 가변성 목록 "알킬" 또는 "아릴"에 대하여 마퀴쉬 그룹 정의 및 연결 기를 요구하면 "알킬" 또는 "아릴"이 연결 알킬렌 기 또는 아릴렌 기를, 각각 나타내는 것으로 이해된다.

[0118] 용어 "치환된"은, 원자 또는 원자의 기가 또 다른 기에 부착된 "치환체"로서 형식적으로 수소를 대체하는 것을 의미한다. 용어 "치환된"은, 달리 나타내지 않는 한, 그와 같은 치환이 허용되는 경우, 임의의 수준의 치환, 예를 들어, 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-치환을 지칭한다. 치환체는 독립적으로 선택되고, 그리고 치환은 임의의 화학적으로 접근가능한 위치에 있을 수 있다. 주어진 원자에서의 치환이 원자에게 의해 제한됨을 이해해야 한다. 주어진 원자에서의 치환은 화학적으로 안정적인 분자를 생성함을 이해해야 한다. 어구 "선택적으로 치환된"은 비치환되거나 치환됨을 의미한다. 용어 "치환된"은, 수소 원자가 제거되어 치환체에 의해 대체되는 것을 의미한다. 단일 2가 치환체, 예를 들어, 옥소는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다.

[0119] 용어 " C_{n-m} "은 종점을 포함하는 범위를 나타내며, n 및 m 은 정수이고, 탄소의 수를 나타낸다. 그 예는 C_{1-4} , C_{1-6} 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0120] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "알킬"은, 직쇄형 또는 분지형일 수 있는 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 화합물의 나머지에 대한 부착점에 의해 대체된 하나의 C-H 결합을 갖는 알칸에 형식적으로 상응한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 비제한적으로, 화학기 예컨대 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, $tert$ -부틸, 이소부틸, sec -부틸; 고급 동족체 예컨대 2-메틸-1-부틸, n -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 1,2,2-트리메틸프로필 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0121] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 상응하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 알케닐 기는 화합물의 나머지에 대한 알케닐 기의 부착점에 의해 대체된 하나의 C-H 결합을 갖는 알켄에 형식적으로 상응한다. 용어 " C_{n-m} 알케닐"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알케닐 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 기의 예는 비제한적으로, 에테닐, n -프로페닐, 이소프로페닐, n -부테닐, sec -부테닐 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0122] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "알킬닐"은, 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 상응하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬닐 기는 화합물의 나머지에 대한 알킬 기의 부착점에 의해 대체된 하나의 C-H 결합을 갖는 알킨에 형식적으로 상응한다. 용어 " C_{n-m} 알킬닐"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬닐 기를 지칭한다. 알킬닐 기의 예는 비제한적으로, 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.

[0123] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "알킬렌"은, 2가 알킬 연결 기를 지칭한다. 알킬렌 기는 화합물의 나머지에 대한 알킬렌 기의 부착점에 의해 대체된 2개의 C-H 결합을 갖는 알칸에 형식적으로 상응한다. 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 예는 비제한적으로, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프

로판-1,3-디일 및 기타 동종의 것을 포함한다.

- [0124] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "알콕시"는, 식 -O-알킬의 기를 지칭하되, 상기 알킬 기는 상기에 정의된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 알콕시"는 알콕시 기를 지칭하되, 이의 알킬 기는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들어, n -프로폭시 및 이소프로폭시), t -부톡시 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0125] 용어 "아미노"는 식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0126] 용어 "카바밀"은 식 $-C(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0127] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "카보닐"은, $-C(=O)-$ 기를 지칭하되, 이는 또한 $C(O)$ 로 표기될 수 있다.
- [0128] 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 식 $-C\equiv N$ 의 기를 지칭하되, 이는 또한 $-CN$ 으로 표기될 수 있다.
- [0129] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 사용된 용어들 "할로" 또는 "할로젠"은, 지칭한다 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도. 일부 구현예에서, "할로"는 F, Cl, 또는 Br로부터 선택된 할로젠 원자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로 기는 F이다.
- [0130] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 알킬 기를 지칭하되, 수소 원자 중 하나 이상은 할로젠 원자에 의해 대체되었다. 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 n 내지 m 개의 탄소 원자 및 적어도 하나 내지 최대 $\{2(n \text{ 내지 } m)+1\}$ 개의 할로젠 원자를 갖는 C_{n-m} 알킬 기를 지칭하되, 상기 할로젠 원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다. 일부 구현예에서, 할로알킬 기는 1 내지 6 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬 기의 예는 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알킬 기는 플루오로알킬 기이다.
- [0131] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "할로알콕시"는, 식 -O-할로알킬의 기를 지칭하되, 상기 할로알킬 기는 상기에 정의된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 할로알콕시"는 할로알콕시 기를 지칭하되, 이의 할로알킬 기는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알콕시 기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0132] 용어 "옥소"는 탄소에 부착될 때 카보닐 기를 형성하거나, 헤테로원자에 부착될 때 설폭사이드 또는 설폰 기, 또는 N -산화물 기를 형성하는 2가 치환체로서 산소 원자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 복소환형 기는 1 또는 2개의 옥소 ($=O$) 치환체에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0133] 용어 "설피도"는 탄소에 부착될 때 티오카보닐 기 ($C=S$)를 형성하는 2가 치환체로서 황 원자를 지칭한다.
- [0134] 용어 "방향족"은 방향족성을 갖는 (즉, n 이 정수일 때 $(4n + 2)$ 비편재화된 π (π) 전자를 갖는) 하나 이상의 다중불포화된 고리를 갖는 카보사이클 또는 복소환을 지칭한다.
- [0135] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "아릴"은, (예를 들어, 2 융합 고리를 갖는) 단환형 또는 다환형일 수 있는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴 기를 지칭한다. 아릴 기는, 예를 들어, 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서 아릴 기는 6개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서 아릴 기는 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 페닐. 일부 구현예에서, 아릴 기는 나프틸이다.
- [0136] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로원자"는 붕소, 인, 황, 산소 및 질소를 포함하기 위한 것이다.
- [0137] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은, 붕소, 인, 황, 산소 및 질소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는 단환형 또는 다환형 방향족 복소환을 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 모이티프 중 임의의 고리-형성 N은 N -산화물일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 탄소 원자를 포함하는 5 내지 14개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 탄소

원자를 포함하는 5 내지 14, 또는 5 내지 10개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 6개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 8-원, 9-원 또는 10-원 융합된 이환형 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 피리디닐 (피리딜), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오펜릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 (1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- 및 2,6-나프티리딘 포함), 인돌릴, 벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤즈이속사졸릴, 이미다조[1,2-*b*]티아졸릴, 퓨리닐, 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0138] 5-원 헤테로아릴 고리는 5개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기이되, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 5-원 고리 헤테로아릴은 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.

[0139] 6-원 헤테로아릴 고리는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기이되, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 6-원 고리 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이다.

[0140] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "사이클로알킬"은, 고리화된 알킬 및 알케닐 기를 포함하여 비-방향족 탄화수소 고리계 (단환형, 이환형 또는 다환형)를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬"은 n 내지 m 개의 고리 멤버 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합 고리를 갖는) 모노- 또는 다환형 기 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 고리-형성 탄소 (C_{3-14})를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 14개의 멤버, 3 내지 10개의 멤버, 3 내지 6개의 고리 멤버, 3 내지 5개의 고리 멤버, 또는 3 내지 4개의 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 단환형이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 단환형 또는 이환형이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 C_{3-6} 단환형 사이클로알킬 기이다. 사이클로알킬 기의 고리-형성 탄소 원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 설피도 기를 형성할 수 있다. 사이클로알킬 기는 또한 사이클로알킬리덴을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 사이클로알킬 고리에 융합된 (즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 및 기타 동종의 것의 벤조 또는 티에닐 유도체가 사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬 기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 바이사이클로[1.1.1]펜타닐, 바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0141] 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 붕소, 질소, 황 산소 및 인으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 멤버를 가지며 4 내지 14개의 고리 멤버, 4 내지 10개의 고리 멤버, 4 내지 7개의 고리 멤버, 또는 4 내지 6개의 고리 멤버를 갖는 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 알케닐렌 기를 선택적으로 함유할 수 있는 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭한다. 단환형 4-, 5-, 6- 및 7-원 헤테로사이클로알킬 기가 용어 "헤테로사이클로알킬" 내에 포함된다. 헤테로사이클로알킬 기는 (예를 들어, 2 또는 3개의 융합된 또는 브릿징된 고리를 갖는) 모노- 또는 이환형 또는 다환형 고리계 또는 스피로사이클을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 단환형 기이다. 헤테로사이클로알킬 기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 선택적으로 산화되어 옥소 또는 설피도 기 또는 다른 산화된 연결 (예를 들어, $C(O)$, $S(O)$, $C(S)$ 또는 $S(O)_2$, N -산화물 등)을 형성할 수 있거나 또는 질소 원자는 사원화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 기는 0 내지 2개의 이중 결합을 함유한다. 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 (즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어,

어, 피페리딘, 모폴린, 아제핀, 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 헤테로사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬 기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 아제티딘, 아제파닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 모폴리노, 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데카닐, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 피라닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 트로파닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 및 티오모폴리노를 포함한다.

[0142] 특정 위치에서, 정의 또는 구현예는 특정 고리 (예를 들어, 아제티딘 고리, 피리딘 고리, 등)를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 이들 고리는, 원자의 원자가가 초과되지 않는 한, 임의의 고리 멤버에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에서 부착될 수 있고, 반면에 아제티딘-3-일 고리는 3-위치에서 부착된다.

[0143] 본 명세서에 기재된 화합물은 (예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 갖는) 비대칭일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는, 달리 나타내지 않는 한 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 불활성 개시 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 예컨대 라세미 혼합물의 분할에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 당해 기술에 공지되어 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, C=N 이중 결합 및 기타 동종의 것은 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 그리고 모든 그와 같은 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체는 기재되어 있고, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.

[0144] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당해 분야에서 알려진 수많은 방법 중 임의의 것에 의해 수행될 수 있다. 하나의 방법은 광학 활성, 염 형성 유기 산인 키랄 분할 산을 사용하는 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정 방법을 위한 적합한 분할제는, 예를 들어, 광학 활성 산, 예컨대 D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르설포산 예컨대 β-캄포르설포산이다. 분별 결정 방법에 적합한 다른 분할제는 입체이성질체적으로 순수한 형태의 α-메틸벤질아민 (예를 들어, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 및 기타 동종의 것이다.

[0145] 라세미 혼합물의 분할은 또한 광학 활성 분할제 (예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)로 채워진 칼럼 상에서 용출에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용출 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0146] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (R)-구성을 갖는다. 다른 구현예에서, 화합물은 (S)-구성을 갖는다. 1 초과 개의 키랄 중심을 가진 화합물에 있어서, 화합물에서 각각의 키랄 중심은, 달리 나타내지 않는 한, 독립적으로 (R) 또는 (S)일 수 있다.

[0147] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 병행한 이동과 함께 인접한 이중 결합과 단일 결합의 스와핑에서 비롯한다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 가지고 있는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 복소환형 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환상 형태, 예를 들어, 1H 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성질체 형태는 평형 상태일 수 있거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다.

[0148] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호 그러나 상이한 질량수를 가지고 있는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 본 발명의 화합물의 하나 이상의 구성성분 원자는 천연 또는 비-천연 존재비에서 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물에서 하나 이상의 수소 원자는 중수소에 의해 대체 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 중수소 원자를 포함한다. 유기 화합물에 동위원소를 포함하기 위한 합성 방법은 당해 기술에 공지되어 있다.

[0149] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어, "화합물"은, 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이

성질체 및 동위원소를 포함하기 위한 것이다. 상기 용어는 또한, 예를 들어, 합성으로, 생물학적 과정 (예를 들어, 대사 또는 효소 전환)을 통해, 또는 이들의 조합으로 제조되는 방법과 무관하게, 본 발명의 화합물을 지칭하기 위한 의미이다.

[0150] 모든 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 다른 서브스틴스 예컨대 물 및 용매 (예를 들어, 수화물 및 용매화물)과 함께 발견될 있거나 단리될 수 있다. 고체 상태인 경우, 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 염은 다양한 형태로 발생할 수 있고, 예를 들어, 수화물을 포함하는, 용매화물의 형태를 취할 수 있다. 화합물은 임의의 고체 상태 형태, 예컨대 다형체 또는 용매화물일 수 있고, 그래서 이와 달리 분명히 명시하지 않는 한, 명세서에서 화합물 및 이의 염 지칭은 화합물의 임의의 고체 상태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0151] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"은 화합물이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리되는 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어, 본 발명의 화합물에서 농축된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 본 발명의 화합물, 또는 이의 염의 적어도 약 50 중량 %, 적어도 약 60 중량 %, 적어도 약 70 중량 %, 적어도 약 80 중량 %, 적어도 약 90 중량 %, 적어도 약 95 중량 %, 적어도 약 97 중량 %, 또는 적어도 약 99중량 %를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0152] 어구 "약제학적으로 허용가능한"은, 건전한 의료 판단의 범위 내에서, 합리적인 유익/유해 비율에 비례한, 과도한 독성, 자극, 알리지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적합한, 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에 이용된다.

[0153] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 표현, 즉 "주위 온도" 및 "실온"은 당업계에서 이해되고, 일반적으로 온도, 예를 들어, 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 약 실온, 예를 들어, 약 20℃ 내지 약 30℃ 온도를 지칭한다.

[0154] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물이 존재하는 산 또는 염기 모이어티를 그것의 염 형태로 전환시킴으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 비제한적으로, 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염 예컨대 아민; 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 예컨대 카복실산; 등을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물에서 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (MeCN) 같은 비-수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge 등, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 및 Stahl 등, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)에서 발견된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 N-산화물 형태를 포함한다.

[0155] II. 합성

[0156] 그의 염을 포함하는 본 발명의 화합물은 알려진 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 수많은 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[0157] 본 발명의 화합물의 제조용 반응은 유기 합성의 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어, 용매의 냉동 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 개시 물질 (반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 1 초과 개의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 의존하여, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0158] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 관여시킬 수 있다. 적절한 보호기의 보호 및 탈보호, 그리고 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith 등, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson 등, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 및

Wuts 등, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)에 기재되어 있다.

[0159] 반응은 당업계에서 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대 핵자기 공명 분광법 (예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도법 (예를 들어, UV-가시광), 질량 분광분석법으로 또는 크로마토그래피 방법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링될 수 있다.

[0160] *III. 화합물의 용도*

[0161] 본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용의 활성을 억제할 수 있고, 따라서, PD-1의 활성과 관련된 질환 및 장애 및 다른 단백질과의 그것의 상호작용을 포함하는 PD-L1 예컨대 PD-1 및 B7-1 (CD80)과 관련된 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체는, 백신접종에 대한 항상을 포함하여 암, 만성 감염 또는 패혈증에서의 면역을 향상하고, 자극하고/거나 증가시키기 위한 치료적 투여에 유용하다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 개체 또는 환자에게 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 또는 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 단독으로, 다른 제제 또는 요법과 조합하여 또는 암 또는 감염 질환을 포함하는 질환 또는 장애의 치료를 위한 아쥬반트 또는 네오아쥬반트로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 용도를 위해, 구현예 중 임의의 것을 포함하는 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것이 사용될 수 있다.

[0162] 본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 억제하여, PD-1 경로 차단을 초래한다. PD-1의 차단은 인간을 포함하는 포유동물에서 암성 세포 및 감염성 질환에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암성 종양의 성장이 억제되도록 식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 사용하여 생체내에서 개체 또는 환자의 치료를 제공한다. 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 또는 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체는 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 또는 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체는, 아래에 기재된 바와 같이 다른 제제 또는 표준 암 치료와 공조하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 시험관내에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 시험관내에서 종양 세포를 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 또는 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 접촉시키는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 개체 또는 환자에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 필요로 하는 개체 또는 환자에게 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 또는 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 염 또는 그의 입체이성질체의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0163] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 암의 예는 성장이 본 개시내용의 화합물을 사용하여 억제될 수 있는 것들 및 면역요법에 전형적으로 반응하는 암을 포함한다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 면역 반응을 향상시키고, 자극하고/거나 증가시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 필요한 환자에게 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물, 또는 그의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0165] 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 암의 예는 비제한적으로, 골암, 췌장 암, 피부암, 두경부의 암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁내막 암, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 식도의 암, 소장암, 대장암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도의 암, 음경의 암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아기의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요도의 암, 신우의 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체 샘종, 카포시 육종, 표피암, 편평상피 세포 암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함하는 환경적으로 유

도된 암, 및 상기 암들의 조합을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 전이암, 특히 PD-L1를 발현시키는 전이암의 치료에 또한 유용하다.

[0166] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물물 치료가능한 암은 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종, 피부 흑색종), 신장암 (예를 들어 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암 (예를 들어, 유방 침습성 암종), 결장암, 폐암 (예를 들어 비-소세포 폐암 및 소세포 폐암), 편평상피 세포 두경부 암 (예를 들어, 두경부의 편평상피 세포 암종), 요상피 암 (예를 들어, 방광암, 비근육 침습성 방광암 (NMIBC)) 및 높은 미세위성 불안정 (MSI^고)을 갖는 암을 포함한다. 추가로, 개시내용은, 성장이 본 개시내용의 화합물을 사용하여 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.

[0167] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 암은 비제한적으로, 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막 암, 난소암, 자궁암, 신장암, 간암, 췌장 암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부의 암, 갑상선암, 교모세포종, 육종, 방광암, 등), 혈액학적 암 (예를 들어, 림프종, 백혈병 예컨대 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종 (재발한 또는 난치성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종) 및 상기 암의 조합을 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 암은 비제한적으로, 담관암종, 담도암, 담관암, 삼중 음성 유방암, 횡문근육종, 소세포 폐암, 평활근육종, 간세포 암종, 유잉 육종, 뇌암, 뇌종양, 별아교세포종, 신경교세포종, 신경섬유종, 기저 세포 암종, 연골육종, 상피모양 육종, 안암, 나팔관 암, 위장 암, 위장 간질성 종양, 모발 세포 백혈병, 창자 암, 소도세포 암, 구강암, 입 암, 인후두암, 후두 암, 구순암, 중피종, 목 암, 비강 암, 안구 암, 안구 흑색종, 골반 암, 직장암, 신장 세포 암종, 타액샘 암, 부비강 암, 척추 암, 설암, 관상 암종, 요도 암, 및 요관 암을 포함한다.

[0169] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 겸상 적혈구 질환 및 겸상 적혈구 빈혈을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0170] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 질환 및 징후는, 비제한적으로 혈액학적 암, 육종, 폐암, 위장 암, 비뇨생식관 암, 간암, 골암, 신경계 암, 부인과 암, 및 피부암을 포함한다.

[0171] 예시적인 혈액학적 암은 림프종 및 백혈병 예컨대 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 전골수구성 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종 (재발한 또는 난치성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환 (예를 들어, 일차 골수섬유증 (PMF), 진성 적혈구증가증 (PV), 및 본태성 혈소판증가증 (ET)), 골수이형성증 증후군 (MDS), T-세포 급성 림프아구성 림프종 (T-ALL) 및 다발성 골수종 (MM)을 포함한다.

[0172] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문육종, 섬유종, 지방종, 과오종, 및 기형종을 포함한다.

[0173] 예시적인 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평상피 세포 NSCLC), 소세포 폐암, 기관지 암종 (편평상피 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 연골성 과오종, 및 중피종을 포함한다.

[0174] 예시적인 위장 암은 식도의 암 (암종, 편평상피 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종, 선암종), 췌장 (관상 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스스트린종, 유암종, 비포마), 소장 (선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관형 샘종, 융모 샘종, 과오종, 평활근종), 및 결장직장암 (예를 들어, 결장직장 선암종)을 포함한다.

[0175] 예시적인 비뇨생식관 암은 신장의 암 (선암종, 윌름스 종양 [신모세포종]), 방광 및 요도 (편평상피 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 및 고환 (정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질성 세포 암종, 섬유종, 섬유선암종, 샘종 종양, 지방종). 일부 구현예에서, 상기 암은 비뇨기 암 (예를 들어, 유두상 신장 암종, 고환 생식세포 암, 협색소 신장 세포 암종, 투명 세포 신장 암종, 또는 전립선 선암종)을 포함한다.

[0176] 예시적인 간암은 간종양 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 샘종, 및 혈관종을 포함한다.

- [0177] 예시적인 골암은, 예를 들어, 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유질 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골성 외골종증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액유사 섬유종, 골모양 골종, 및 거대세포 종양을 포함한다.
- [0178] 예시적인 신경계 암은 두개골의 암 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 골염 변형성), 수막 (수막종, 수막육종, 교종증), 뇌 (별아교세포종, 수모세포종, 신경아교종, 뇌실막세포종, 종자세포종 (송과체종), 교모세포종, 다형성 교모세포종, 희소돌기아교세포종, 신경집종, 망막모세포종, 선천성 종양), 및 척수 (신경섬유종, 수막종, 신경아교종, 육종), 뿐만 아니라 신경교세포종 및 레미트-두글로스 질환을 포함한다.
- [0179] 예시적인 부인과 암은 자궁의 암 (자궁내막암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 형성이상), 난소 (난소 암종 (장액 낭샘암종, 장액 선암종, 점액성 낭샘암종, 미분류된 암종), 과립 난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 난소고환종, 악성 기형종), 외음부 (편평상피 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 포도형 육종 (배아 황문근육종), 및 나팔관 (암종)을 포함한다.
- [0180] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종 (예를 들어, 피부 편평상피 세포 암종), 카포시 육종, 점 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 및 켈로이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료가능한 질환 및 징후는 비제한적으로, 겸상 적혈구 질환 (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈), 삼중-음성 유방암 (TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담도암, 식도암, 및 요상피 암종을 포함한다.
- [0181] 본 개시내용의 화합물을 사용한 PD-1 경로 차단은 또한 감염 예컨대 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 개시내용은 감염 예컨대 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 그의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 바이러스의 예는, 비제한적으로, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 파필로마바이러스, 인플루엔자, 간염 A, B, C 또는 D 바이러스, 아데노바이러스, 폭스 바이러스, 단순 포진 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, 에볼라 바이러스, 및 홍역 바이러스를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 바이러스는, 비제한적으로, 간염 (A, B, 또는 C), 헤르페스 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡슈타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기열 바이러스, 파필로마바이러스, 연성종양 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스, 결핵 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.
- [0182] 본 개시내용은 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 박테리아의 비-제한적인 예는 클라미디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 스탕필로코쿠스, 연쇄상구균, 슈도모노코카이, 메니고코카이 및 코노코카이, 클렙시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실러스, 콜레라, 테타누스독소증, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라병, 및 라임(Lyme)병 박테리아를 포함한다.
- [0183] 본 개시내용은 진균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 진균의 비-제한적인 예는 칸디다 (알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스, 등), 크립토코쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 (푸미가투스, 니제르, 등), 속 뮤코랄레스 (뮤코르, 압시디아, 라이조퍼스), 스포로트릭스 쉐키, 블라스토마이세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스, 콕시디오이데스 임피티스 및 히스토플라즈마 캡슐라툼을 포함한다.
- [0184] 본 개시내용은 기생충 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 기생충의 비-제한적인 예는 이질아메바, 발란티움 콜리, 나에글레리아파울레리,

아칸타모에바 sp., 기아르디아 람비아, 크립토스포리디움 sp., 주페포자충, 플라스모디움 바이박스, 바베시아 마이크로티, 트라이파노소마 브루세이, 트라이파노소마 크루지, 라이쉬마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디, 및 니폰스트론길러스 브라실레엔시스를 포함한다.

[0185] 본 개시내용은 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 신경퇴행성 질환 또는 장애의 비-제한적인 예는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리온병, 운동 뉴런 질환, 척수소뇌 운동실조증 및 척추 근육 위축증을 포함한다.

[0186] 식 (I)의 화합물, 또는 이의 구현에 중 임의의 것은, 만족스러운 약리학적 프로파일 및 유망한 생물약제학적 특성, 예컨대 독물학적 프로파일, 대사 및 약동학적 특성, 용해도, 및 투과성을 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 적절한 생물약제학적 특성의 결정은 당업자의 지식, 예를 들어, 세포에서 세포독성의 결정 또는 잠재적인 독성을 결정하기 위한 특정 표적 또는 채널의 억제 내에 있음이 이해될 것이다.

[0187] 교환가능하게 사용된 용어들 "개체" 또는 "환자"는, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다.

[0188] 어구 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의가 찾고 있는 조직, 시스템, 동물, 개별 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.

[0189] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 억제하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것 (즉, 병리학 및/또는 증상의 발달을 추가로 저지하는 것); 및 (2) 질환을 개선하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것 (즉, 병리학 및/또는 증상을 반전시키는 것) 예컨대 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 지칭한다.

[0190] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에 언급된 질환 중 임의의 것의 발병의 위험을 예방하거나 감소시키고; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 취약할 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 발병의 위험을 예방하거나 감소시키는데 유용하다.

[0191] 병합 요법

[0192] 암 세포 성장 및 생존은 다중 생물학적 경로의 기능이상에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 상이한 기전의 억제제, 예컨대 효소 억제제, 신호 형질도입 억제제, 염색질 동력학의 억제제 또는 면역 반응의 조절제를 조합하여, 그와 같은 병태를 치료하는 것이 유용할 수 있다. 1 초과 개의 신호전달 경로 (또는 주어진 신호전달 경로와 관련된 1 초과 개의 생물학적 분자)의 표적화는 세포 모집단에서 발생하는 약물-내성의 가능성을 감소시키거나, 치료의 독성을 감소시킬 수 있다.

[0193] 본 개시내용의 화합물은 질환, 예컨대 암 또는 감염의 치료를 위해 하나 이상의 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 병합 요법으로 치료가능한 질환 및 적응증의 예는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 것들을 포함한다. 암의 예는 고형 종양 및 비-고형 종양, 예컨대 액체 종양, 혈액 암을 포함한다. 감염의 예는 바이러스성 감염, 박테리아 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 암의 치료를 위한 하기 키나제 중 하나 이상의 억제제와 조합될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포틸라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (알파, 베타, 감마, 델타, 및 다중 또는 선택적), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, f1t-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM 키나제 (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 암 또는 감염의 치료를 위한 하기 억제제 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 암 및 감염의 치료를 위한 본 개시내용의 화합물과 조합될 수 있는 억제제의 비-제한적인 예는 FGFR 억제제 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예를 들어, 페미가티닙 (INCY54828), INCB62079), JAK 억제제 (JAK1 및/또는 JAK2, 예를 들어, 루솔리티닙, 바리시티닙 또는 이타시티닙 (INCB39110)), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트, NLG919, 또는 BMS-986205, MK7162), LSD1 억제제 (예를 들어, INCB59872 및 INCB60003), TDO 억제제, PI3K-델타 억제제 (예를 들어, 파사칼리십 (INCB50465) 및 INCB50797), PI3K-감마 억제제 예컨대 PI3K-감마 선택적 억제제, Pim 억제제 (예를 들어, INCB53914), EGFR 억제제 (ErB-1 또는 HER-1로도 알려져 있음; 예를 들어 에를로티닙, 게피티닙, 반데타닙, 오

시머티닙, 세톡시맵, 네시투무맵, 또는 파니투무맵), VEGFR 억제제 또는 경로 차단제 (예를 들어 베바시주맵, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 레고라페닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 악시티닙, 만데타닙, 라무시루맵, 렌바티닙, ziv-아플리베르셉트), PARP 억제제 (예를 들어 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 탈라조파립, 또는 니라파립), CSF1R 억제제, TAM 수용체 티로신 키나제 (Tyro-3, Ax1, 및 Mer), 아데노신 수용체 길항제 (예를 들어, A2a/A2b 수용체 길항제), HPK1 억제제, 케모카인 수용체 억제제 (예를 들어 CCR2 또는 CCR5 억제제), SHP1/2 포스포타제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (HDAC) 예컨대 HDAC8 억제제, 혈관신생 억제제, 인터류킨 수용체 억제제, 브로모 및 말단의 패밀리 일원 억제제 (예를 들어, 브로모도메인 억제제 또는 BET 억제제 예컨대 INCB54329 및 INCB57643), 아르기나제 억제제 (INCB001158), PARP 억제제 (예컨대 루카파립 또는 올라파립), 시트라바티닙, B-Raf 억제제-MEK 억제제 조합 (예컨대 엔코라페닙 플러스 비니메티닙, 다브라페닙 플러스 트라메티닙, 또는 코비메티닙 플러스 베무라페닙), 및 아데노신 수용체 길항제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0194] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 TLR7 효능제 (예를 들어, 이미퀴모드)와 조합될 수 있다.

[0195] 본 개시내용의 화합물은 예를 들어 화학요법, 조사 요법, 종양-표적 요법, 아췌반트 요법, 면역요법 또는 수술에 의해 암을 치료하는 다른 방법과 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 사이토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 단클론성 항체, 이중특이적 또는 다중-특이적 항체, 항체 약물 콘주게이트, 입양 T 세포 전이, 톨(Toll) 수용체 효능제, STING 효능제, RIG-I 효능제, 종양용해 바이러스요법 및 탈리도마이드 또는 JAK1/2 억제제, PI3K δ 억제제 및 기타 동종의 것을 포함하는 면역조절 소분자를 포함한다. 본 화합물은 하나 이상의 항암 약물, 예컨대 화학치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 화학치료제의 예는 다음 중 임의의 것을 포함한다: 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맵, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맵, 백사로텐, 바리시티닙, 블레오마이신, 보르테조미, 부설판 정맥내, 부설판 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 세톡시맵, 클로르암부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맵, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 폴베스트란트, 게피티닙, 젬시타빈, 젬투주맵 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토포린, 메토트렉세이트, 메톡스살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맵, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔미드로네이트, 파니투무맵, 페가스파르가스, 페그필그라스티م, 페메트렉세드 디나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맵, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레이이트, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토토테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트.

[0196] 다른 항암제(들)은 항체 치료제 예컨대 트라스투주맵 (헤르셉틴), 공동자극 분자에 대한 항체 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 이필리무맵), 4-1BB (예를 들어 우렐루맵, 유토틸루맵), PD-1 및 PD-L1에 대한 항체, 또는 사이토카인에 대한 항체 (IL-10, TGF-β, 등)을 포함한다. 암 또는 감염 예컨대 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 감염의 치료를 위해 본 개시내용의 화합물과 조합될 수 있는 PD-1 및/또는 PD-L1에 대한 항체의 예는 비제한적으로 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵, 더발루맵, 아벨루맵 및 SHR-1210을 포함한다.

[0197] 본 개시내용의 화합물은 질환, 예컨대 암 또는 감염의 치료를 위해 하나 이상의 면역 관문 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 억제제는 면역 관문 분자에 대항하는 억제제 예컨대 CBL-B, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137 (4-1BB로도 알려져 있음), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 일부 구현예에서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, 및 VISTA로부터 선택된 억제 관문 분자이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 KIR 억제제, TIGIT 억제제, LAIR1 억제제, CD160 억제제, 2B4 억제제 및 TGFR 베타 억제제로부터 선택된 하나 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

- [0198] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0199] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙 (MK-3475로도 알려져 있음), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001, 또는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다.
- [0200] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (RG7446로도 알려져 있음), 또는 MSB0010718C이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.
- [0201] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.
- [0202] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 LAG3의 억제제, 예를 들어, 항-LAG3 항체이다. 일부 구현예에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525 또는 INCAGN2385이다.
- [0203] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 TIM3의 억제제, 예를 들어, 항-TIM3 항체이다. 일부 구현예에서, 항-TIM3 항체는 INCAGN2390, MBG453, 또는 TSR-022이다.
- [0204] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 GITR의 억제제, 예를 들어, 항-GITR 항체이다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체는 TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, 또는 MEDI1873이다.
- [0205] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 OX40의 억제제, 예를 들어, 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, 또는 BMS-986178이다. 일부 구현예에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.
- [0206] 본 개시내용의 화합물은 추가로 하나 이상의 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제 또는 치료적 항체와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0207] 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염은 또 다른 면역원성 제제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩타이드, 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 인코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적인 예는 흑색종 항원의 펩타이드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩타이드, 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현시키기 위해 형질감염된 종양 세포를 포함한다.
- [0208] 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염은 암의 치료를 위한 백신접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현시키기 위해 형질도입된다. 일부 구현예에서, 종양 백신은 인간암과 연관된 바이러스 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 종양 조직 자체로부터 단리된 종양 특이적 항원 예컨대 열충격 단백질과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염은 강력한 항종양 반응을 활성화하기 위해 수지상 세포 면역화와 조합될 수 있다.
- [0209] 본 개시내용의 화합물은 Fe 알과 또는 Fe 감마 수용체-발현 효과기 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 거대항형 펩타이드와 조합하여 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 숙주 면역 반응성을 활성화하는 거대항형 펩타이드와 조합될 수 있다.
- [0210] 본 개시내용의 화합물은 조혈 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 골수 이식과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0211] 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 염은 병원체, 독소, 및 자체 항원에 대한 면역 반응을 자극하도록 백신과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 치료적 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 종래의 백신이 완전히 효과적이지 않은 병원체를 포함한다. 이들은 비제한적으로, HIV, 간염 (A, B, & C), 인플루엔자, 헤르페스, 기아르디아, 말라리아, 라이쉬마니아, 스타필로코쿠스

아우레스, 슈도모나스 에어루기노사를 포함한다.

- [0212] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 바이러스는, 비제한적으로 인간 파필로마바이러스, 인플루엔자, 간염 A, B, C 또는 D 바이러스, 아데노바이러스, 포크바이러스, 단순 포진 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, 에볼라 바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡슈타인 바르 바이러스), 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기열 바이러스, 파필로마바이러스, 연성종양 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.
- [0213] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 박테리아는 비제한적으로, 클라마이디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 스태필로코쿠스, 연쇄상구균, 슈도모노코카이, 메닌고코카이 및 코노코카이, 클렙시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실러스, 콜레라, 테타누스독소증, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 랩토스피라병, 및 라임병 박테리아를 포함한다.
- [0214] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 진균은 비제한적으로, 칸디다 (알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스, 등), 크립토코쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 (푸미가투스, 니제르, 등), 속 뮤코랄레스 (뮤코르, 압시디아, 라이조퍼스), 스포로트릭스 쉐키, 블라스토마이세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스, 콕시디오이데스 임미티스 및 히스토플라스마 캡슐라툼을 포함한다.
- [0215] 본 개시내용의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 기생충은 비제한적으로, 이질아메바, 발란티듐 콜리, 나에글레리아 파울레리, 아칸타모에바 sp., 기아르디아 람비아, 크립토스포리디움 sp., 주페포자충, 플라스모디움 바이박스, 바베시아 마이크로티, 트라이파노소마 브루세이, 트라이파노소마 크루지, 라이쉬마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디, 및 니폰 스트론길러스 브라실레엔시스를 포함한다.
- [0216] 1 초과 종의 약제학적 제제가 환자에게 투여될 때, (예를 들어, 2 초과 종의 제제에 대해) 동시에, 별도로, 순차적으로, 또는 조합하여 투여될 수 있다.
- [0217] IV. 제형, 투약 형태 및 투여
- [0218] 의약품으로서 이용될 때, 본 개시내용의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 따라서 본 개시내용은 식 (I) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식들 중 임의의 것의 화합물, 청구항들 중 임의의 것에서 인용되거나 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 구현예 중 임의의 것, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 약제학적 기술에서 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 지시되는지 여부 및 치료될 부분에 의존하여, 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소 (경피, 표피, 안과 그리고 비강내를 포함하는 점막, 질 및 직장 전달 포함), 폐 (예를 들어, 분무기에 의한 것을 포함하는, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척추강내 또는 심실내, 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속적 관류 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭스, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 및 기타 동종의 것이 필요하거나 바람직할 수 있다.
- [0219] 본 발명은 또한 활성 성분으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물의 제조 시, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나, 예를 들어, 캡슐, 사세트, 종이, 또는 다른 용기의 형태로 그와 같은 담체 내에서 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 활성 성분용 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는, 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 본 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 사세트, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, (고체로서 또는 액체 배지에서) 에어로졸, 예를 들어, 최대 10중량 %의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주입가능 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.
- [0220] 제형의 제조시에, 활성 화합물은 밀링되어 다른 성분과 조합에 앞서 적절한 입자 크기를 제공할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수

용성이면, 입자 크기는 밀링으로 조정되어 제형에서 실질적으로 균일한 분포, 예를 들어, 약 40 메쉬를 제공할 수 있다.

- [0221] 본 발명의 화합물은 알려진 밀링 절차 예컨대 습식 밀링을 사용하여 분쇄되어 정제 형성 및 다른 제형 유형에 적절한 입자 크기를 수득할 수 있다. 본 발명의 화합물의 미세하게 분쇄된 (나노미립자) 제제는 당업계에서 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, WO 2002/000196을 참고한다.
- [0222] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라카칸쓰, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가로 하기를 포함할 수 있다: 윤활제 예컨대 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광유; 습윤제; 유화 및 현탁화 제제; 보존제 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 풍미제. 본 발명의 조성물은 당업계에서 알려진 절차를 이용하여 환자에게 투여한 후 활성 성분의 빠른, 지속된 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0223] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 규화된 미세결정성 셀룰로스 (SMCC) 및 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 규화된 미세결정성 셀룰로스는 약 98% 미세결정성 셀룰로스 및 약 2% 이산화규소 w/w를 포함한다.
- [0224] 일부 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 지속 방출 조성물이다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 미세결정성 셀룰로스, 락토스 일수화물, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 옥사이드로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 미세결정성 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 미세결정성 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 스테아르산마그네슘 또는 이산화규소. 일부 구현예에서, 미세결정성 셀룰로스는 Avicel PH102TM를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 락토스 일수화물은 Fast-flo 316TM이다. 일부 구현예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K4M (예를 들어, 메토셀 K4 M PremierTM) 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K100LV (예를 들어, 메토셀 K00LVTM)이다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 1105 (예를 들어, Polyox WSR 1105TM)이다.
- [0225] 일부 구현예에서, 습식 과립화 공정은 본 조성물을 생성하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 건조 과립화 공정은 본 조성물을 생성하기 위해 사용된다.
- [0226] 본 조성물은 단위 투약 형태로 제형화될 수 있고, 각각의 투약량은 약 5 내지 약 1,000 mg (1 g), 더 일반적으로 약 100 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 각각의 투약량은 약 10 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 각각의 투약량은 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 각각의 투약량은 약 25 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투약 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 일원화된 투약으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하되, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께, 원하는 치료적 효과를 얻기 위해 계산된 사전결정된 양의 활성 물질을 함유한다.
- [0227] 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용된 성분은 고순도이고 잠재적으로 유해한 오염물질이 실질적으로 없다 (예를 들어, 적어도 국가 식품 등급, 일반적으로 적어도 분석 등급, 및 더욱 전형적으로 적어도 약품 등급). 특히 인간 소비를 위해, 본 조성물은 바람직하게는, U.S. Food and Drug Administration의 적용가능한 규제에서 정의된 대로 Good Manufacturing Practice 표준 하에서 제조되거나 제형화된다. 예를 들어, 적합한 제형은 멸균 및/또는 실질적으로 등장성일 수 있고/거나 U.S. Food and Drug Administration의 모든 Good Manufacturing Practice 규제를 완전히 준수할 수 있다.
- [0228] 활성 화합물은 넓은 투약 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고 일반적으로 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 그러나, 실제로 투여된 화합물은 양이 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자의 증상의 중증도 및 기타 동종의 것을 포함하는 관련된 상황에 따라 의사에 의해 일반적으로 결정되는 것으로 이해될 것이다.
- [0229] 본 발명의 화합물의 치료적 투약량은, 예를 들어, 치료되는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병

태, 및 처방의의 판단에 따라 변할 수 있다. 약제학적 조성물 중 본 발명의 화합물의 비율 및 농도는 투약량, 화학 특성 (예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리적 완충 용액에서 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 일일당 약 1 μ g/kg 내지 약 1 g/체중 kg이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 일일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/체중 kg이다. 투약량은 질환 또는 장애의 진행의 유형 및 정도, 특정한 환자의 전체적인 건강 상황, 선택된 화합물의 상대 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 그것의 투여 경로와 같은 변수에 따라 다를 수 있다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0230] 고체 조성물 예컨대 정제의 제조를 위해, 주요한 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고체 사전제형 조성물을 형성한다. 균질한 것으로 이들 사전제형 조성물을 언급할 때, 활성 성분은 전형적으로, 본 조성물은 동등하게 효과적인 단위 투약 형태 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 조성물 전체에 고르게 분산된다. 이러한 고체 사전제형은 그 다음, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기에 기재된 유형의 단위 투약 형태로 세분된다.

[0231] 본 발명의 정제 또는 알약은 지속 작용의 이점을 부여하려는 투약 형태를 제공하기 위해 코팅되거나 달리 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약량 및 외부 투약량 성분을 포함하되, 후자는 전자를 덮는 외피 형태이다. 2 성분은 위에서 봉해에 저항하는 역할을 하고 내부 성분이 십이지장으로 온전하게 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질은 그와 같은 장용층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있고, 그와 같은 물질은 수많은 폴리머산, 및 폴리머산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물을 포함한다.

[0232] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구로 또는 주입으로 투여하기 위해 혼입될 수 있는 액체 제형은 수용액, 적당하게 풍미 시럽, 수성 또는 오일 서스펜션, 및 식용 오일 예컨대 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일을 갖는 풍미 에멀션, 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0233] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 분무된다. 분무된 용액은 분무 장치에서 직접 호흡할 수 있거나 또는 분무 장치는 얼굴 마스크, 텐트(tent), 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0234] 국소 제형은 하나 이상의 종래의 담체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 연고는 물 및 예를 들어, 유동 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 백색 바셀린, 및 기타 동종의 것으로부터 선택된 하나 이상의 수소성 담체를 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 하나 이상의 다른 성분, 예를 들어, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물을 기초로 할 수 있다. 겔은 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 기타 동종의 것과 같은 다른 성분과 적절히 조합하여 이소프로필 알코올 및 물을 사용하여 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2 또는 적어도 약 5 wt %의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국소 제형은 선택 적응증, 예를 들어, 건선 또는 다른 피부 병태의 치료에 대한 지침과 선택적으로 관련된, 예를 들어, 100 g의 튜브에 적절히 포장될 수 있다.

[0235] 환자에게 투여된 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 것, 투여 목적, 예컨대 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방식 및 기타 동종의 것에 따라 변할 것이다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환의 증상 및 그것의 합병증을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하는데 충분한 양으로 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 효과적인 용량은 인자 예컨대 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 전반적인 상태 및 기타 동종의 것에 따라 주치 임상의의 판단에 의해서뿐만 아니라 치료 중인 질환 상태에 따라 달라질 것이다.

[0236] 환자에게 투여된 조성물은 상기에 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 종래의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 있는 그대로 사용하기 위해 포장되거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 전술한 부형제, 담체 또는 안정화제의 특정의 사용이 약제학적 염의 형성을 초래할 수 있음을 이해할 것이다.

- [0237] 본 발명의 화합물의 치료적 투약량은 예를 들어, 치료되는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병태, 및 처방의 판단에 따라 변할 수 있다. 약제학적 조성물 중 본 발명의 화합물의 비율 및 농도는 투약량, 화학 특성 (예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 수성 생리적 완충 용액에서 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 일일당 약 1 μ g/kg 내지 약 1 g/체중 kg이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 일일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/체중이다. 투약량은 질환 또는 장애의 진행의 유형 및 정도, 특정 환자의 전체적인 건강 상황, 선택된 화합물의 상대 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 그것의 투여 경로와 변수에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.
- [0238] V. 표지된 화합물 및 검정 방법
- [0239] 본 개시내용의 화합물은 추가로 정상 및 비정상 조직에서 생물학적 과정의 조사에서 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 인간을 포함하는 조직 샘플에서 PD-1 또는 PD-L1 단백질을 국소화하고 정량화하기 위해, 그리고 표지된 화합물의 결합 억제에 의해 PD-L1 리간드를 확인하기 위해, 이미징형성 기술에서뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 둘 모두의 검정에서 유용한 본 발명의 표지된 화합물 (방사선-표지, 형광-표지, 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 그와 같은 표지된 화합물을 함유하는 PD-1/PD-L1 결합 검정을 포함한다.
- [0240] 본 발명은 추가로 동위원소로-치환된 본 개시내용의 화합물을 포함한다. "동위원소로-치환된" 화합물은 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 원자 질량 또는 질량수, 예를 들어, 자연 (즉, 자연 발생)에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되거나 치환되는 본 발명의 화합물이다. "방사선-표지된" 화합물이 방사성인 적어도 하나의 동위원소 (예를 들어, 방사선택종)를 혼입한 화합물인 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물에서 혼입될 수 있는 적합한 방사선택종은 비제한적으로 ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 표기함), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함한다. 본 방사선-표지된 화합물에서 혼입될 수 있는 방사선택종은 방사선-표지된 화합물의 특정 적용을 따를 것이다. 예를 들어, 시험관내 PD-L1 단백질 라벨링 및 경쟁 검정을 위해, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , 또는 ^{35}S 를 혼입하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-이미징형성 적용을 위해, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.
- [0241] 일부 구현예에서 방사선택종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 구성된 군으로부터 선택된다. 방사선-동위원소를 유기 화합물에 혼입하는 합성 방법은 당해 기술에 공지되어 있다.
- [0242] 구체적으로, 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 확인하고/거나 평가하기 위해 선별 검정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지된 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 테스트 화합물)은 표지의 추적을 통해, PD-L1 단백질과 접촉할 때 농도 변동을 모니터링하여 PD-L1 단백질에 결합하는 능력에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 테스트 화합물 (표지된)은 PD-L1 단백질 (즉, 표준 화합물)에 결합하는 것으로 알려진 또 다른 화합물의 결합을 감소시키는 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, PD-L1 단백질에 결합하기 위해 표준 화합물의 경쟁하는 테스트 화합물의 능력은 그것의 결합 친화도와 직접적인 상관관계가 있다. 반대로, 일부 다른 선별 검정에서, 표준 화합물은 표지되고 테스트 화합물은 비표지된다. 따라서, 표지된 표준 화합물의 농도는 표준 화합물과 테스트 화합물 사이의 경쟁을 평가하기 위해 모니터링되고, 그리고 테스트 화합물의 상대 결합 친화도가 따라서 확인된다.
- [0243] VI. 키트
- [0244] 본 개시내용은 또한, 예를 들어, 다른 단백질 예컨대 PD-1 및 B7-1 (CD80)와 상호작용을 포함하는 PD-L1의 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 예컨대 암 또는 감염의 치료 예방에서 유용한 약제학적 키트를 포함하되, 상기 키트는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 구현예 중 임의의 것의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 수용하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 그와 같은 키트는 당업자에 쉽게 명백한 바와 같이 예를 들어, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 가지고 있는 용기, 추가의 용기, 등과 같은 다양한 종래의 약제학적 키트 구성요소 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 삽입물 또는 라벨로서, 투여될 성분의 양, 투여 지침, 및/또는 성분 혼합 지침을 나타내는 지침이 또한 키트에 포함될 수 있다.
- [0245] 하기 약어는 본 명세서에서 사용될 수 있다: aq. (수성); br (넓은); d (이중향); dd (이중향의 이중향); DCM

(디클로로메탄); DMF (*N,N*-디메틸포름아미드); Et (에틸); EtOAc (에틸 아세테이트); g (그램(s)); h (시간(s)); HPLC (고성능 액체 크로마토그래피); Hz (헤르츠); J (결합 상수); LCMS (액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석법); m (다중항); M (몰); MS (질량 분광분석법); Me (메틸); MeCN (아세토니트릴); MeOH (메탄올); mg (밀리그램(s)); min. (분(들)); mL (밀리리터(s)); mmol (밀리몰(s)); nM (나노몰); NMR (핵자기 공명 분광법); Ph (페닐); r.t. (실온), s (단일항); t (삼중항 또는 삼차); TBS (tert-부틸디메틸실릴); tert (삼차); tt (삼중항의 삼중항); TFA (트리플루오로아세트산); THF (테트라하이드로퓨란); μ g (마이크로그램(s)); μ L (마이크로리터(s)); μ M (마이크로몰); wt % (중량 퍼센트).

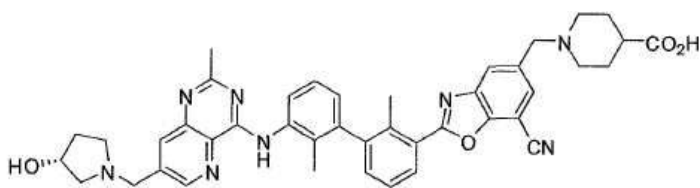
[0246] 본 발명은 특정 실시예에 의해 더 상세히 기재될 것이다. 하기 실시예는 실례 목적을 위해 제공되고, 그리고 어떤 방식으로든 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변경 또는 변형될 수 있는 다양한 비-임계 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 검정에 따라 PD-1/PD-L1 단백질/단백질 상호작용의 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0247] 실시예

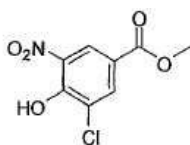
[0248] 본 발명의 화합물에 대한 실험 절차는 아래에 제공된다. 제조된 화합물의 일부의 Open Access Preparative LCMS 정제는 Waters 질량 기반 분별화 시스템에서 수행되었다. 이들 시스템의 작동을 위한 기본 장비 설정, 프로토콜 및 제어 소프트웨어는 문헌에 상세히 기재되었다. 예를 들어, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, **2002**, 4, 295-301; Blom 등, "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, **2003**, 5, 670-83; 및 Blom 등, "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, **2004**, 6, 874-883을 참고한다.

[0249] 실시예 1

[0250] (*R*)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

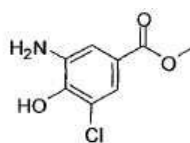


[0251] 단계 1: 메틸 3-클로로-4-하이드록시-5-니트로벤조에이트



[0253] 아세트산 (20.0 mL) 중 메틸 3-클로로-4-하이드록시벤조에이트 (Alfa Aesar, #A512389: 10.0 g, 53.6 mmol)의 용액에 아세트산 (20.0 mL) 및 질산 (4.72 mL, 112 mmol)의 혼합물을 0℃에서 적하하였다. 그 다음 빙욕을 제거하고 진한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 동등 부피의 물을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 냉수로 세정하였다. 황색 고체를 추가 정제없이 원하는 생성물로서 수득하였다. $C_8H_7ClNO_5$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 232.0; 실측치 232.0.

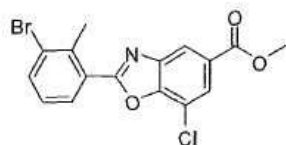
[0255] 단계 2: 메틸 3-아미노-5-클로로-4-하이드록시벤조에이트



[0256] 메틸 3-클로로-4-하이드록시-5-니트로벤조에이트 (2.08 g, 8.98 mmol)을, 1시간 동안 에틸 아세테이트 (15 mL)에서 탄소상 팔라듐 (10 wt%, 0.57 g, 0.539 mmol)을 사용하여 수소의 주위 압력 하에서 수소첨가하였다. 수득

한 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 세정하고 용매를 감압 하에서 제거하고 조 생성물을 얻었고, 이것을 (MeOH/DCM 0%-10%로 용출하는) 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 202.0; 실측치 202.0.

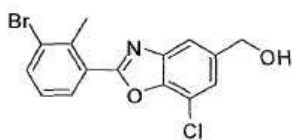
[0258] 단계 3: 메틸 2-(3-브로모-2-메틸페닐)-7-클로로벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트



[0259]

[0260] EtOH (25 ml) 중 메틸 3-아미노-5-클로로-4-하이드록시벤조에이트 (1.04 g, 5.16 mmol), 3-브로모-2-메틸벤즈알데하이드 (AstaTech, #52940: 0.98 g, 4.92 mmol)의 혼합물을 바이알에 넣었고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (25 mL)에 재용해시키고 디클로로디시아노퀴논 (1.12 g, 4.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응을 메틸렌 클로라이드로 희석하고 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액 및 $NaHCO_3$ 용액으로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축하였다. 조 잔류물을 추가 정제없이 직접 사용하였다. $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 380.0; 실측치 379.9.

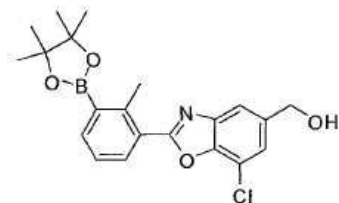
[0261] 단계 4: (2-(3-브로모-2-메틸페닐)-7-클로로벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올



[0262]

[0263] DCM (10.0 ml) 중 메틸 2-(3-브로모-2-메틸페닐)-7-클로로벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 (395.0 mg, 1.04 mmol)의 용액에 DCM (1.0 M, 2.08 ml, 2.08 mmol) 중 디이소부틸수소화알루미늄을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C까지 느리게 가온시켰다. 그 다음 혼합물을 EtOAc 및 DCM, 이어서 수성 로첼(Rochell) 염 용액으로 퀀칭하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 짧은 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 농축시키고 (MeOH/DCM, 0-5%로 용출하는) 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. $C_{15}H_{12}BrClNO_2$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 352.0; 실측치 352.0.

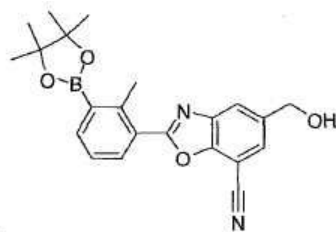
[0264] 단계 5: (7-클로로-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올



[0265]

[0266] 1,4-디옥산 (3.5 mL) 중 (2-(3-브로모-2-메틸페닐)-7-클로로벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올 (113 mg, 0.322 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (98 mg, 0.386 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (26.3 mg, 0.032 mmol) 및 무수 아세트산칼륨 (79 mg, 0.804 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지하고 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조물질을 DCM으로 희석하고, 그 다음 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하였다. 잔류물을 (EtOAc/헥산, 0-40%로 용출하는) 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. $C_{21}H_{24}BClNO_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 400.2; 실측치 400.2.

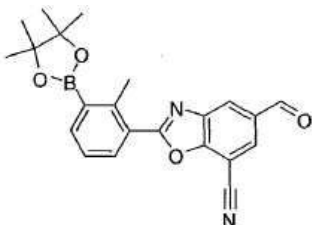
[0267] 단계 6: 5-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보닐트릴



[0268]

[0269] THF (5.27 ml) 및 물 (5.27 ml) 중 (7-클로로-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올 (1.08 g, 2.63 mmol), 아연 시아나이드 (0.253 g, 2.11 mmol) 및 메탄설포네이트(2-디-*t*-부틸포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐)(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) (0.171 g, 0.211 mmol)의 교반 혼합물을 r.t.에서 탈가스하고 N₂을 3회 재충전하였다. 이것을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 뜨거운 동안에 THF로 희석하였다. 이것을 r.t.로 냉각시키고 여과하여 불용성 고체를 제거하였다. 여과물을 진공에서 농축시켰다. 그 다음 아세토니트릴을 첨가하였다. 수득한 슬러리를 여과하고 아세토니트릴로 세정하였다. 고체를 수집하고 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. C₂₂H₂₄BN₂O₄ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 391.2; 실측치: 391.2.

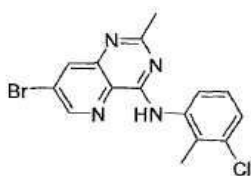
[0270] 단계 7: 5-포르말-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0271]

[0272] DCM (16.4 mL) 및 DMF (2.0 ml) 중 5-(하이드록시메틸)-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (1.51 g, 3.68 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (2.49 g, 5.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 포화된 Na₂S₂O₃ 및 포화된 NaHCO₃로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 조합하고, 건조시키고 여과하였다. 여과물을 농축하였다. 디에틸 에테르를 잔류물에 첨가하여 슬러리를 형성하고, 이것을 여과시켜 원하는 알데하이드를 얻었다. C₂₂H₂₂BN₂O₄ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 389.2; 실측치 389.2.

[0273] 단계 8: 7-브로모-N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민

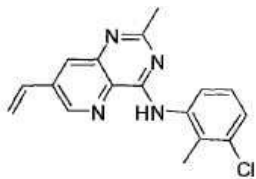


[0274]

[0275] 아세토니트릴 (3.6 ml) 중 7-브로모-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (Combi-Blocks, cat#ST-6117: 175 mg, 0.729 mmol), 벤질트리에틸암모늄염 (332 mg, 1.46 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (174 μl, 1.09 mmol)의 혼합물에 포스포릴 클로라이드 (408 μl, 4.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 직접 사용하였다.

[0276] 잔류물에 2-프로판올 (3.6 ml)을 3-클로로-2-메틸아닐린 (113 mg, 0.800 mmol) 및 메탄설폰산 (47.2 μl, 0.727 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 혼합물을 NaHCO₃ aq. 용액으로 주의하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합하고 DCM 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-70% EtOAc/헥산)로 정제하였다. C₁₅H₁₃BrClN₄ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 363.0; 실측치 363.0.

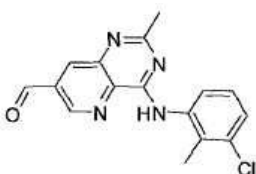
[0277] 단계 9: *N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-7-비닐피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-아민



[0278]

[0279] tert-부탄올 (3.4 ml) 및 물 (3.4 ml) 중 7-브로모-*N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (250 mg, 0.687 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (159 mg, 1.03 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (79 mg, 0.069 mmol) 및 인산칼륨 (365 mg, 1.72 mmol)의 혼합물을 N_2 로 퍼지하고 밀봉하였다. 수득한 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합하고 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조 잔류물을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. $C_{17}H_{16}ClN_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 311.2; 실측치 311.2.

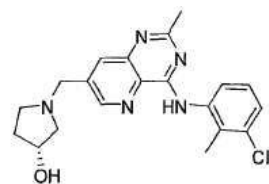
[0280] 단계 10: 4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-카브알데하이드



[0281]

[0282] 바이알에 *N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸-7-비닐피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (214 mg, 0.689 mmol), THF (5.5 ml), 교반 바 및 물 (1.4 ml)을 충전하였다. 이 용액에 나트륨 퍼아यो데이트 (736 mg, 3.44 mmol) 이어서 오스뮴 테트록사이드 (물 중 4% w/w, 270 μ l, 0.034 mmol)을 첨가하였다. r.t.에서 1시간 동안 교반한 후, 반응을 포화 티오황산나트륨 수용액으로 퀀칭하였다. 그 다음 혼합물을 DCM으로 추출하고, 조합하고 유기층을 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. $C_{16}H_{14}ClN_4O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 313.1; 실측치 313.1.

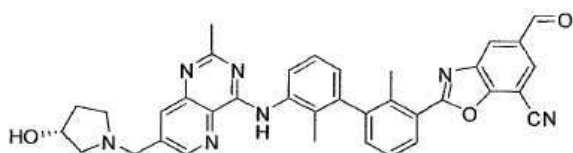
[0283] 단계 11: (*R*)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올



[0284]

[0285] DCM (4.6 ml) 중 4-((3-클로로-2-메틸페닐)아미노)-2-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-카브알데하이드 (215 mg, 0.687 mmol) 및 (*R*)-피롤리딘-3-올 (71.9 mg, 0.825 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (219 mg, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응을 NH_4OH aq. 용액으로 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 조합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 후, DCM 용액을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-12% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 384.2; 실측치 384.2.

[0286] 단계 12: (*R*)-5-포르밀-2-(3'-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보닐트릴



[0287]

[0288]

물 (1.0 ml) 및 1,4-디옥산 (5.0 ml) 중 (R)-1-((4-((3-클로로-2-메틸페닐)아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올 (229 mg, 0.597 mmol), 5-포르밀-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 7: 255 mg, 0.657 mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (47.0 mg, 0.060 mmol) 및 인산칼륨 (317 mg, 1.493 mmol)의 혼합물을 N₂로 퍼지하고 그 다음 밀봉하였다. 반응을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 H₂O로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. C₃₆H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 610.3; 실측치 610.4.

[0289]

단계 13: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0290]

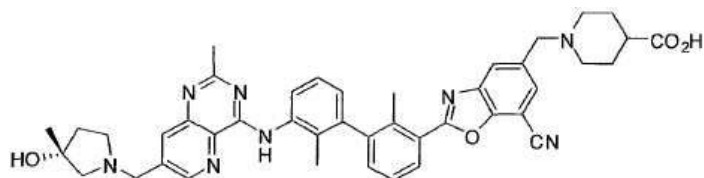
DCM (500 μL) 중 (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (16 mg, 0.026 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (9.7 mg, 0.052 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16.7 mg, 0.079 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응을 트리플루오로아세트산 (404 μL, 5.25 mmol)으로 처리하고 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성물질을 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH에서 희석하고, 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트ونی트릴/물+TFA)로 정제하여 원하는 TFA 염을 얻었다. C₄₂H₄₃N₈O₄ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 723.3; 실측치 723.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.59 - 4.41 (m, 3H), 3.76 - 3.20 (m, 6H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H).

[0291]

실시예 2

[0292]

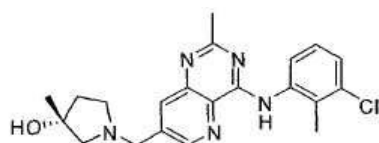
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0293]

[0294]

단계 1: (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐)아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-올



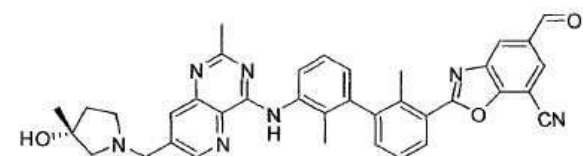
[0295]

[0296]

본 화합물을, (R)-피롤리딘-3-올을 대체하는 (R)-3-메틸피롤리딘-3-올로 실시예 1, 단계 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. LC-MS C₂₁H₂₅ClN₅O (M+H)⁺에 대한 계산치: m/z = 398.2; 실측치 398.2.

[0297]

단계 2: (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0298]

[0299]

본 화합물을, (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-올 (단계 1)로 실시예 1, 단계 12에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 624.3; 실측치 624.3.

[0300]

단계 3: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0301]

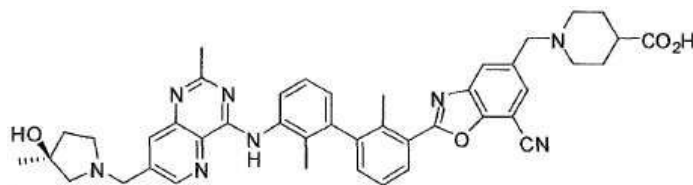
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 2)로 실시예 1, 단계 13에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트ونی트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{45}N_9O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 737.4; 실측치 737.4.

[0302]

실시예 3

[0303]

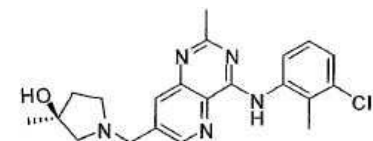
(S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0304]

[0305]

단계 1: (S)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-올



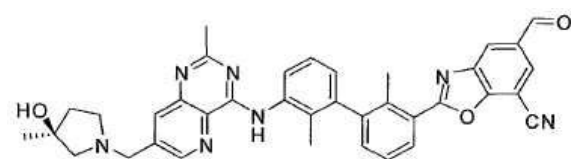
[0306]

[0307]

본 화합물을, (R)-피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-3-메틸피롤리딘-3-올로 실시예 1, 단계 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{21}H_{25}ClN_5O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 398.2; 실측치 398.2.

[0308]

단계 2: (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0309]

[0310]

본 화합물을, (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-

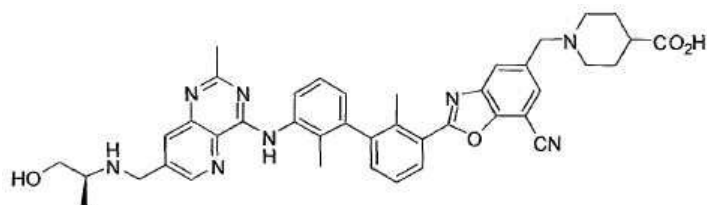
3-올 (단계 1)로 실시예 1, 단계 12에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 624.3; 실측치 624.3.

[0311] 단계 3: (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

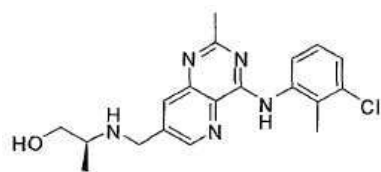
[0312] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 2)로 실시예 1, 단계 13에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 737.4; 실측치 737.4.

[0313] 실시예 4

[0314] (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

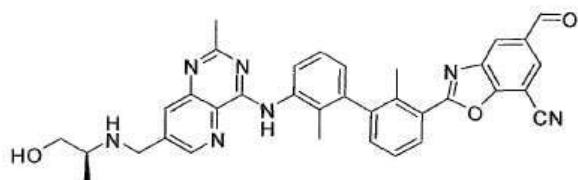


[0316] 단계 1: (S)-2-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸아미노)프로판-1-올



[0318] 본 화합물을, (R)-피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-2-아미노프로판-1-올로 실시예 1, 단계 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 372.2; 실측치 372.2.

[0319] 단계 2: (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0321] 본 화합물을, (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-2-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸아미노)프로판-1-올 (단계 1)로 실시예 1, 단계 12에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 598.3; 실측치 598.3.

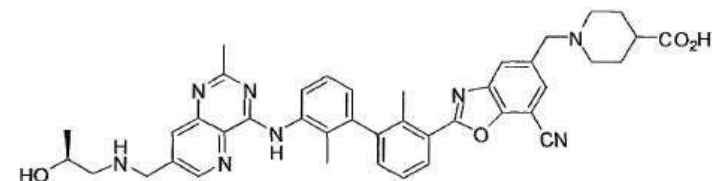
[0322] 단계 3: (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0323] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((1-하이드록

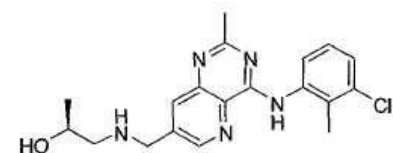
시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 2)로 실시예 1, 단계 13에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{43}N_6O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 711.3; 실측치 711.3.

[0324] 실시예 5

[0325] (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

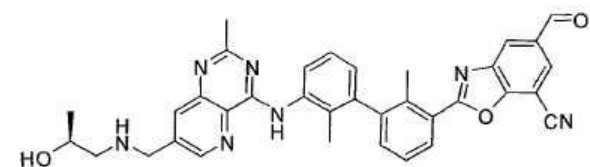


[0326] 단계 1: (S)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸아미노)프로판-2-올



[0327] 본 화합물을, (R)-피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-1-아미노프로판-2-올로 실시예 1, 단계 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 372.2; 실측치 372.2.

[0328] 단계 2: (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



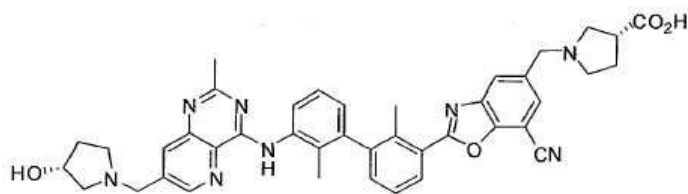
[0329] 본 화합물을, (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸아미노)프로판-2-올 (단계 1)로 실시예 1, 단계 12에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 598.3; 실측치 598.3.

[0330] 단계 3: (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0331] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-(7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 2)로 실시예 1, 단계 13에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{43}N_6O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 711.3; 실측치 711.3.

[0332] 실시예 6

[0333] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0337]

[0338]

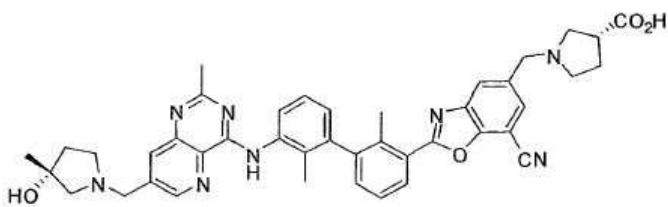
DCM (500 μ L) 중 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 1, 단계 12: 16 mg, 0.026 mmol), (R)-파이롤리딘-3-카복실산 (6.0 mg, 0.052 mmol) 및 트리에틸아민 (7.3 μ L, 0.052 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16.69 mg, 0.079 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH에서 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/ 물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 709.3; 실측치 709.3.

[0339]

실시예 7

[0340]

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((7-((R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0341]

[0342]

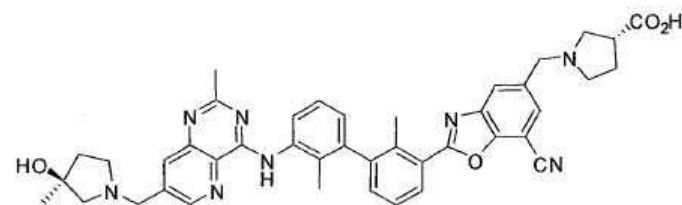
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 2, 단계 2)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 723.3; 실측치 723.3.

[0343]

실시예 8

[0344]

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((7-((S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0345]

[0346]

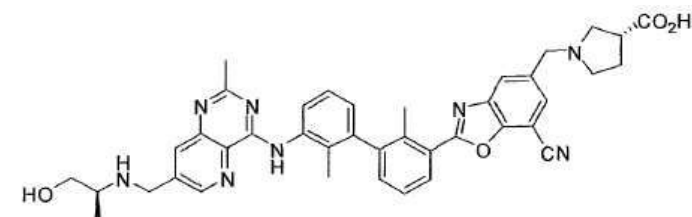
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 3, 단계 2)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 723.3; 실측치 723.3.

[0347] 실시예 9

[0348] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산

[0349]

[0350]



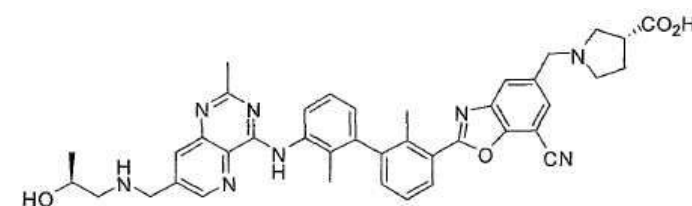
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 4, 단계 2)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{40}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 697.3; 실측치 697.3.

[0351] 실시예 10

[0352] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산

[0353]

[0354]



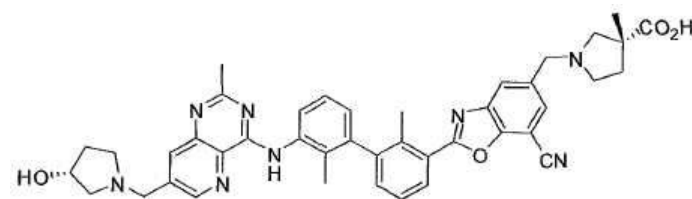
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 5, 단계 2)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{40}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 697.3; 실측치 697.3.

[0355] 실시예 11

[0356] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산

[0357]

[0358]



DCM (500 μ L) 중 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 1, 단계 12: 16 mg, 0.026 mmol), (R)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산 (6.8 mg, 0.052 mmol) 및 트리에틸아민 (7.3 μ L, 0.052 mmol)

1)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16.7 mg, 0.079 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH에서 희석하고, 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/ 물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 723.3; 실측치 723.3. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (dt, J = 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.65 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 6H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

[0359] 실시예 12

[0360] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산



[0362] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 2, 단계 2)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 737.4; 실측치 737.4.

[0363] 실시예 13

[0364] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산

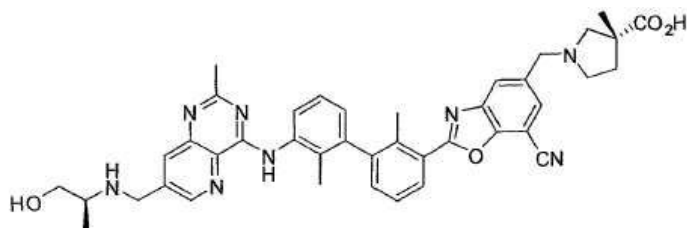


[0366] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 3, 단계 2)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 737.4; 실측치 737.4.

[0367] 실시예 14

[0368] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((S)-1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아

미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산



[0369]

[0370]

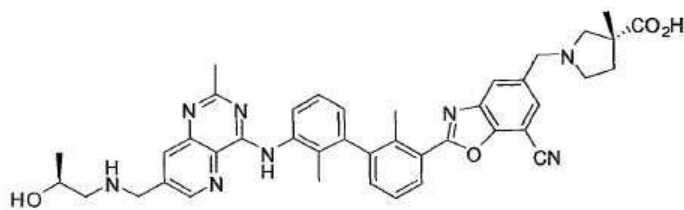
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-((1-하이드록시프로판-2-일아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 4, 단계 2)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 711.3; 실측치 711.3.

[0371]

실시예 15

[0372]

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((7-((S)-2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산



[0373]

[0374]

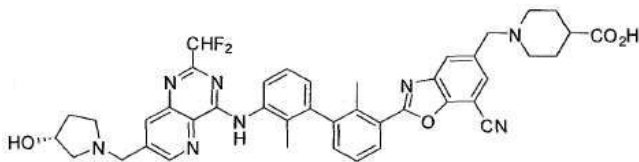
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (S)-5-포르밀-2-(3'-((7-((2-하이드록시프로필아미노)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 5, 단계 2)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 711.3; 실측치 711.3.

[0375]

실시예 16

[0376]

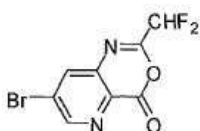
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((2-디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0377]

[0378]

단계 1: 7-브로모-2-(디플루오로메틸)-4H-피리도[3,2-d][1,3]옥사진-4-온



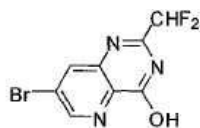
[0379]

[0380]

3-아미노-5-브로모피콜린산 (PharmBlock cat#PB0554: 645 mg, 2.97 mmol) 및 2,2-디플루오로아세트산 무수물

(4.14 g, 23.8 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. r.t.로 냉각시킨 후, 휘발성물질을 회전증발기 및 고진공 펌프로 제거하였다. 잔류물을 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. $C_8H_4BrF_2N_2O_2$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 276.9; 실측치 277.0.

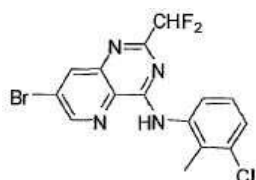
[0381] 단계 2: 7-브로모-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올



[0382]

[0383] 무거운 벽 유리관 중 7-브로모-2-(디플루오로메틸)-4H-피리도[3,2-d][1,3]옥사진-4-온 (801 mg, 2.89 mmol) 및 수산화암모늄 aq. soln. (8.0 ml, 28%)의 혼합물을 밀봉하고, 그리고 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. r.t.로 냉각시킨 후, 그 다음 용액을 증발시키고 잔류물을 CH_3CN 및 톨루엔으로 재회석하였다. 현탁액을 다시 증발시키고 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_8H_5BrF_2N_3O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 276.0; 실측치 276.0.

[0384] 단계 3: 7-브로모-N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민

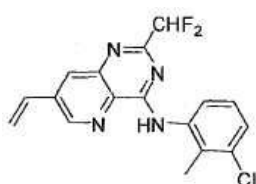


[0385]

[0386] 아세트니트릴 (13.6 ml) 중 7-브로모-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (단계 2로부터의 조 생성물: 750 mg, 2.72 mmol), 벤질트리에틸암모늄염 (1238 mg, 5.43 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (648 μ l, 4.08 mmol)의 혼합물에 포스포릴 클로라이드 (1.52 ml, 16.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다.

[0387] 2-프로판올 (14.4 ml) 중 3-클로로-2-메틸아닐린 (409 mg, 2.89 mmol) 및 7-브로모-4-클로로-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘 (상기 잔류물)의 용액에 메탄설폰산 (188 μ l, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 혼합물을 $NaHCO_3$ aq 용액으로 주의하여 켄칭하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 그리고 공기로 건조시켰다. 고체를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. $C_{15}H_{11}BrClF_2N_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 399.0; 실측치 399.0.

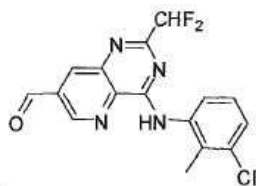
[0388] 단계 4: N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(디플루오로메틸)-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0389]

[0390] tert-부탄올 (7.0 ml) 및 물 (7.0 ml) 중 7-브로모-N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민 (841 mg, 2.10 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (537 μ l, 3.16 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (243 mg, 0.21 mmol) 및 인산칼륨 (1117 mg, 5.26 mmol)의 혼합물을 N_2 로 퍼지하고 그 다음 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/DCM)로 정제하였다. $C_{17}H_{14}ClF_2N_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 347.1; 실측치 347.1.

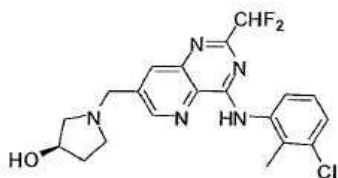
[0391] 단계 5: 4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-7-카브알데하이드



[0392]

[0393] 바이알에 N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(디플루오로메틸)-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민 (195 mg, 0.562 mmol), THF (4.5 ml), 교반 바 및 물 (1.1 ml)을 충전하였다. 이 용액에 나트륨 퍼아이오데이트 (601 mg, 2.81 mmol) 이어서 오스뮴 테트록사이드 (물 중 4% w/w, 221 μ l, 0.028 mmol)을 첨가하였다. r.t.에서 1시간 동안 교반한 후, 반응을 포화 티오황산나트륨 수용액으로 킨칭하였다. 그 다음 혼합물을 DCM으로 추출하고, 조합하고 유기층을 물, 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. C₁₆H₁₂ClF₂N₄O (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 349.1; 실측치 349.1.

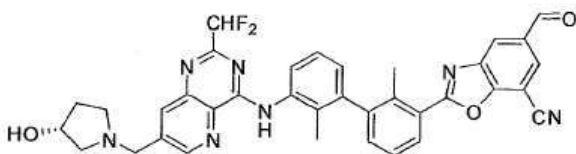
[0394] 단계 6: (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올



[0395]

[0396] DCM (1931 μ l) 중 4-((3-클로로-2-메틸페닐)아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-7-카브알데하이드 (101 mg, 0.290 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (30.3 mg, 0.348 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (92 mg, 0.434 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응을 NH₄OH aq. 용액으로 킨칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 조합하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, DCM 용액을 잔류물로 농축하고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (0-12% MeOH/DCM)로 정제하였다. C₂₀H₂₁ClF₂N₅O (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 420.1; 실측치 420.2.

[0397] 단계 7: (R)-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0398]

[0399] 물 (140 μ l) 및 1,4-디옥산 (690 μ l) 중 (R)-1-((4-((3-클로로-2-메틸페닐)아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올 (34.4 mg, 0.082 mmol), 5-포르밀-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 1, 단계 7: 35 mg, 0.090 mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I) (6.5 mg, 8.2 μ mol) 및 인산칼륨 (43.5 mg, 0.205 mmol)의 혼합물을 N₂로 퍼지하고 그 다음 밀봉하였다. 반응을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 H₂O로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 직접 사용하였다. C₃₆H₃₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 646.2; 실측치 646.3.

[0400] 단계 8: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리

미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0401]

(R)-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (9.5 mg, 0.015 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (5.45 mg, 0.029 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (9.36 mg, 0.044 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 혼합물에 트리플루오로아세트산 (300 μ L)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 759.3; 실측치 759.6.

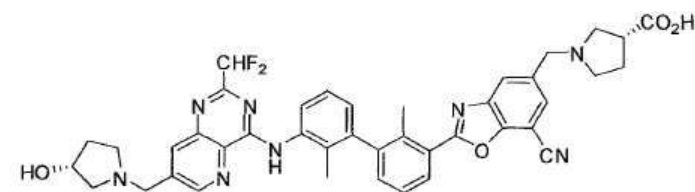
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 3H), 3.74 - 3.00 (m, 8H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 1.91 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H).

[0402]

실시예 17

[0403]

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0404]

[0405]

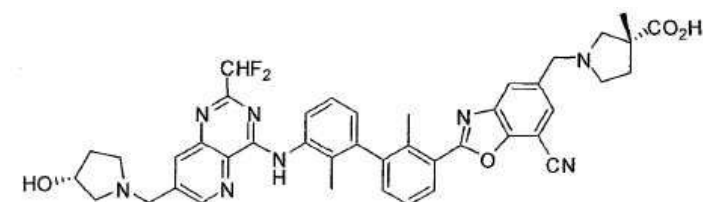
본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 16, 단계 7)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 745.3; 실측치 745.3.

[0406]

실시예 18

[0407]

(R)-1-((7-시아노-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산



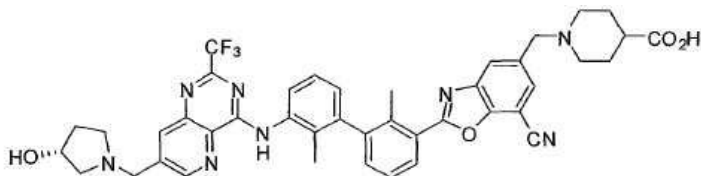
[0408]

[0409]

본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 16, 단계 7)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 759.3; 실측치 759.6.

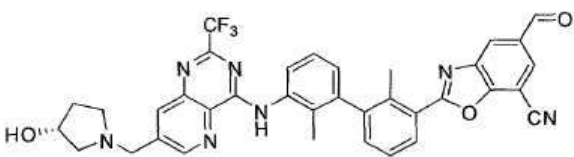
[0410] 실시예 19

[0411] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0412]

[0413] 단계 1: (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0414]

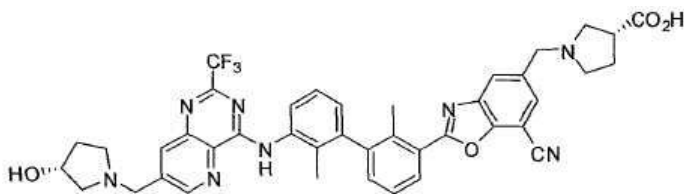
[0415] 본 화합물을, 단계 1에서 2,2-디플루오로아세트산 무수물을 대체하는 트리플루오로아세트산 무수물로 실시예 16에 대해 기재된 것과 유사한 유사한 절차 (단계 1-7)를 사용하여 제조하였다. $C_{36}H_{29}F_3N_7O_3$ ($M+H$)⁺에 대한 LC-MS 계산치: $m/z = 664.2$; 실측치 664.2.

[0416] 단계 2: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0417] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 1)로 실시예 1, 단계 13에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ ($M+H$)⁺에 대한 LC-MS 계산치: $m/z = 777.3$; 실측치 777.3.

[0418] 실시예 20

[0419] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0420]

[0421] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 19, 단계 1)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{38}F_3N_8O_4$ ($M+H$)⁺에 대한 LC-MS 계산치: $m/z = 763.3$; 실측치 763.3.

[0422] 실시예 21

[0423] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산

[0424]

[0425] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 19, 단계 1)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 777.3; 실측치 777.3.

[0426] 실시예 22

[0427] (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산

[0428]

[0429] 본 화합물을, (R)-파이롤리딘-3-카복실산을 대체하는 (S)-파이롤리딘-3-카복실산 및 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (실시예 16, 단계 7)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 745.3; 실측치 745.3.

[0430] 실시예 23

[0431] (S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산

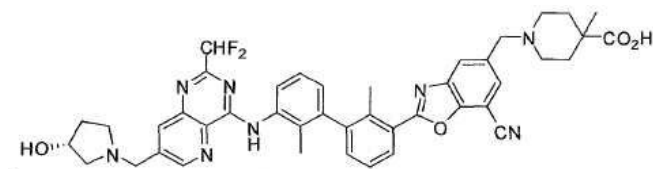
[0432]

[0433] 본 화합물을, (R)-파이롤리딘-3-카복실산을 대체하는 (S)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산 및 (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-((2-(디플루오로메틸)-7-(((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-

카보니트릴 (실시예 16, 단계 7)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 759.3; 실측치 759.3.

[0434] 실시예 24

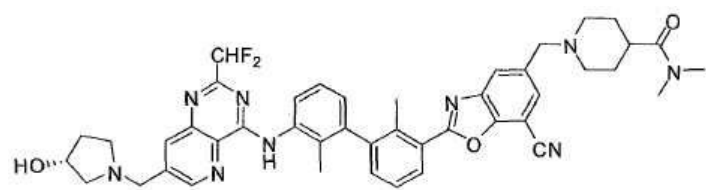
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



본 화합물을, 단계 8에서 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트를 대체하는 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트로 실시예 16에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 773.3; 실측치 773.3.

[0438] 실시예 25

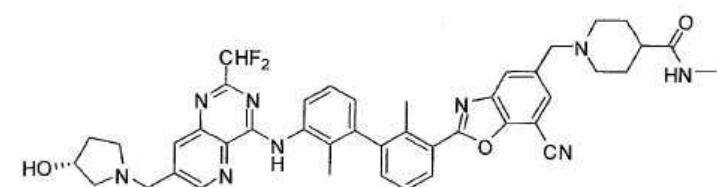
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-4-카복사미드



DMF (0.3 ml) 중 (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d] 옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산 (실시예 16: 7.0 mg, 9.22 μmol), 디메틸아민 (메탄올 중 2.0M, 0.014 ml) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5 μl, 0.028 mmol)의 용액에 HATU (7.0 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. r.t.에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{44}H_{46}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 786.4; 실측치 786.4.

[0442] 실시예 26

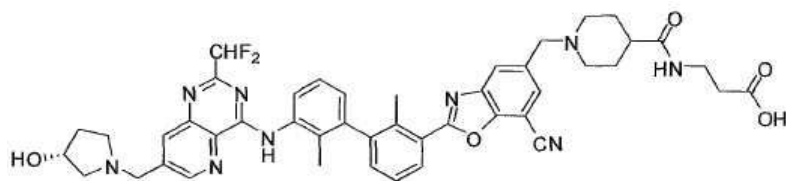
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-N-메틸피페리딘-4-카복사미드



본 화합물을, 디메틸아민 용액을 대체하는 메틸아민 용액으로 실시예 25에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{44}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 772.4; 실측치 772.3.

[0446] 실시예 27

[0447] (R)-3-(1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복사미도)프로판산

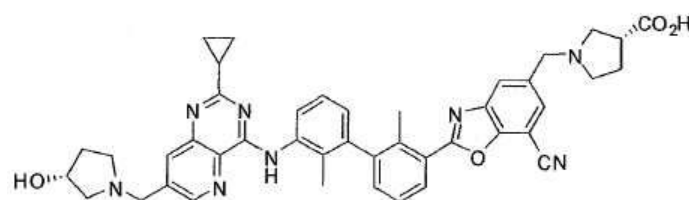


[0448]

[0449] 본 화합물을, 디메틸아민 용액을 대체하는 *tert*-부틸 3-아미노프로파노에이트로 실시예 25에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 아미드 결합 형성 후, 반응 혼합물을 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)로 처리하고 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하고, MeOH에 재용해시키고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트오니트릴/물 +TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{45}H_{46}F_2N_9O_5$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 830.4; 실측치 830.3.

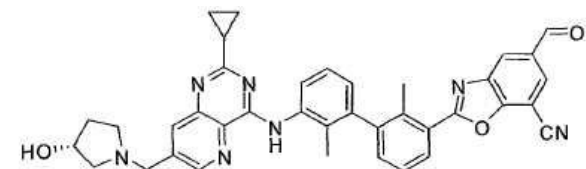
[0450] 실시예 28

[0451] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0452]

[0453] 단계 1: (R)-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0454]

[0455] 본 화합물을, 단계 1에서 2,2-디플루오로아세트산 무수물을 대체하는 사이클로프로판카복실 무수물로 실시예 16에 대해 기재된 것과 유사한 유사한 절차 (단계 1-7)을 사용하여 제조하였다. $C_{38}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 636.3; 실측치 636.4.

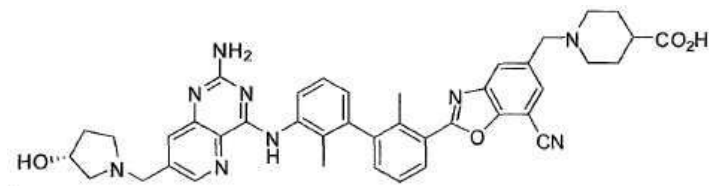
[0456] 단계 2: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산

[0457] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-(2-사이클로프로필-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 1)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트오니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 735.3; 실측치 735.3.

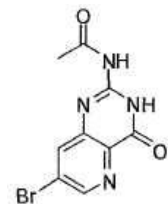
[0458] 실시예 29

[0459] (R)-1-((2-(3'-(2-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메

틸바이페닐-3-일)-7-시아노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

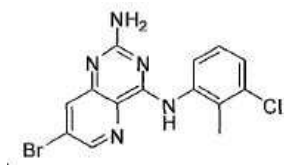


단계 1: N-(7-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드



설펀산 (5.44 ml) 및 디메틸설펀 (5.44 ml) 중 3-아미노-5-브로모피롤리나미드 (1.88 g, 8.70 mmol) 및 카바미드 클로라이드 하이드로클로라이드 (1.30 g, 11.31 mmol)의 혼합물을 밀봉 바이알에서 165°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응을 물로 주의하여 희석하여 현탁액을 형성하였다. 침전물을 여과로 수집하고 물로 세정하였다. 고체를 공기 중에서 건조시키고 추가 정제없이 직접 사용하였다. 상기 고체 (685 mg, 2.84 mmol) 및 아세트산 무수물 (13.4 ml)의 혼합물을 115°C에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고 물로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 얻었고, 이것을 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. $C_9H_8BrN_4O_2$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 283.0; 실측치 283.0.

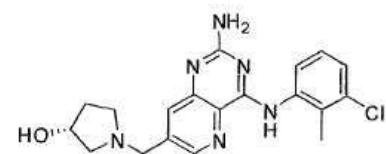
단계 2: 7-브로모-N⁴-(3-클로로-2-메틸페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민



아세트니트릴 (3.5 ml) 중 N-(7-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (201 mg, 0.710 mmol), 벤질트리에틸염화암모늄 (323 mg, 1.420 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (169 μ l, 1.065 mmol)의 혼합물에 $POCl_3$ (397 μ l, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다.

2-프로판올 (3549 μ l) 중 3-클로로-2-메틸아닐린 (100 mg, 0.710 mmol) 및 N-(7-브로모-4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (상기 잔류물)의 용액에 메탄설펀산 (46.1 μ l, 0.710 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 r.t로 냉각시켰다. 혼합물을 $NaHCO_3$ aq 용액으로 주의하여 켄칭하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 그리고 공기로 건조시켰다. 고체를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. $C_{14}H_{12}BrClN_5$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 364.0; 실측치 364.0.

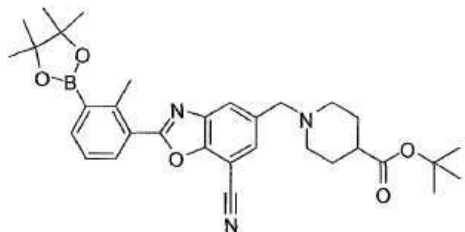
단계 3: (R)-1-((2-아미노-4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올



본 화합물을, 단계 4에서 7-브로모-N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민

을 대체하는 7-브로모-*N*⁴-(3-클로로-2-메틸페닐)피리도[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디아민으로 실시예 16에 대해 기재된 것과 유사한 절차 (단계 4-6)를 사용하여 제조하였다. C₁₉H₂₂CIN₆O (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 385.2; 실측치 385.2.

[0471] 단계 4: *tert*-부틸 1-((7-시아노-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트



[0472]

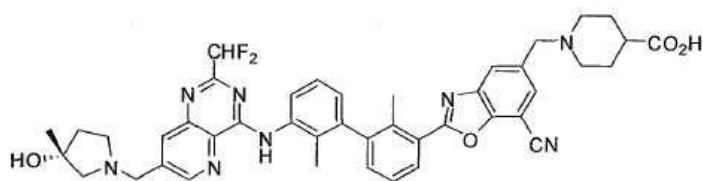
[0473] DCM (7.0 ml) 중 5-포르밀-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-7-카보닐트릴 (실시예 1, 단계 7: 684 mg, 1.76 mmol) 및 *tert*-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (392 mg, 2.11 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (560 mg, 2.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응을 NH₄OH aq. 용액으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 조합하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, DCM 용액을 잔류물로 농축하고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/헥산)으로 정제하였다. C₃₂H₄₁BN₃O₅ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 558.3; 실측치 558.3.

[0474] 단계 5: (R)-1-((2-(3'-(2-아미노-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-7-시아노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0475] 물 (150 μl) 및 1,4-디옥산 (750 μl) 중 (R)-1-((2-아미노-4-((3-클로로-2-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올 (33.9 mg, 0.088 mmol), *tert*-부틸 1-((7-시아노-2-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸) 피페리딘-4-카복실레이트 (54 mg, 0.097 mmol), 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) (6.9 mg, 8.8 μmol) 및 인산칼륨 (46.7 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 N₂로 퍼지하고 그 다음 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 H₂O로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 조합된, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM (1 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (1.0 mL)로 처리하였다. R.t.에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트ونی트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. C₄₁H₄₂N₉O₄ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 724.3; 실측치 724.4.

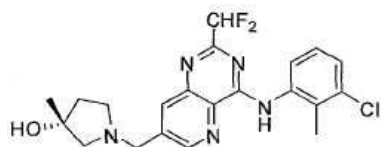
[0476] 실시예 30

[0477] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0478]

[0479] 단계 1: (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-*d*]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-올



[0480]

[0481]

본 화합물을, (R)-피롤리딘-3-올을 대체하는 (R)-3-메틸피롤리딘-3-올로 실시예 16, 단계 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 434.2; 실측치 434.2.

[0482]

단계 2: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0483]

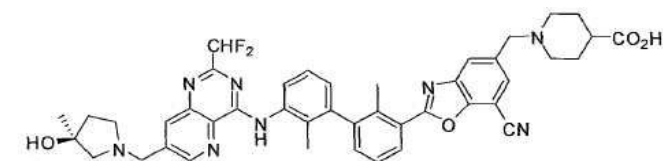
본 화합물을, 단계 5에서 (R)-1-((2-아미노-4-(3-클로로-2-메틸 페닐아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-올 (단계 1)로 실시예 29에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 773.3; 실측치 773.3.

[0484]

실시예 31

[0485]

(S)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(디플루오로메틸)-7-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0486]

[0487]

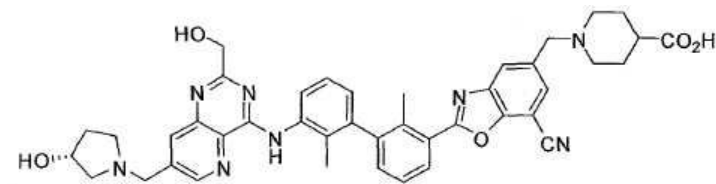
본 화합물을, (R)-3-메틸피롤리딘-3-올을 대체하는 (S)-3-메틸피롤리딘-3-올로 실시예 30에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 773.3; 실측치 773.3.

[0488]

실시예 32

[0489]

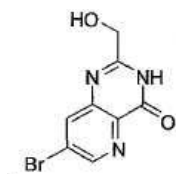
(R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(하이드록시메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0490]

[0491]

단계 1: 7-브로모-2-(하이드록시메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온



[0492]

[0493]

THF 중 3-아미노-5-브로모피콜린아미드 (142 mg, 0.657 mmol)의 용액에 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트 (90 mg, 0.66 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 LCMS가 반응의 완료를 나타낼 때까지 r.t.에서 교반하였다. 그

다음 물을 혼합물에 느리게 첨가하였다. 침전물을 여과하고 수집하고, 소량의 물 및 CH₃CN로 세정하였다. 공기 건조 후, 고체를 직접 사용하였다.

[0494] 두꺼운 유리판에서 상기 고체 및 수산화암모늄 (aq. soln, 28%, 1.7 ml, 12.04 mmol)의 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. r.t.로 냉각시킨 후, 용액을 증발시키고 잔류물을 CH₃CN 및 톨루엔으로 재회석하였다. 현탁액을 다시 증발시키고 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다. C₈H₇BrN₃O₂ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 256.0; 실측치 256.1.

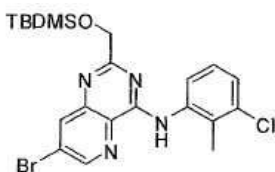
[0495] 단계 2: 7-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온



[0496]

[0497] DMF (4817 μl) 중 7-브로모-2-(하이드록시메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온 (185 mg, 0.722 mmol) 및 이미다졸 (73.8 mg, 1.084 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (120 mg, 0.795 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 농축시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. C₁₄H₂₁BrN₃O₂Si (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 370.1; 실측치 370.1.

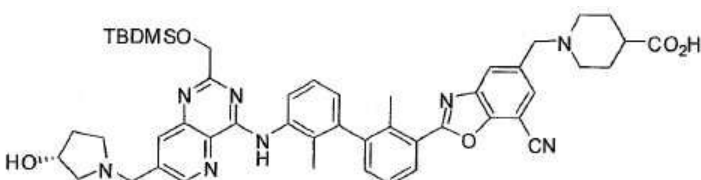
[0498] 단계 3: 7-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-(3-클로로-2-메틸페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민



[0499]

[0500] DCM (2.2 ml) 중 7-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온 (201 mg, 0.54 mmol) 및 DIEA (190 μl, 1.09 mmol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드 (85 μl, 1.09 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 3시간 동안 교반하였다. 3-클로로-2-메틸아닐린 (100 mg, 0.71 mmol)을 그 다음 혼합물에 첨가하고 상응하는 혼합물을 r.t.에서 밤새 추가로 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 그 다음 물로 세정하였다. DCM 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산)로 정제하였다. C₂₁H₂₇BrClN₄O₂Si (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 493.1; 실측치 493.1.

[0501] 단계 4: (R)-1-((2-(3'-(2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-7-시아노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0502]

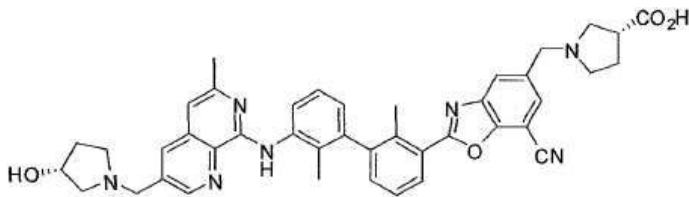
[0503] 본 화합물을, 7-브로모-N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민을 대체하는 7-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-(3-클로로-2-메틸페닐)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민 (단계 3)로 실시예 1에서 기재된 것과 유사한 절차 (단계들 9-13)를 사용하여 제조하였다. 완료 후, 반응 용액을 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. C₄₈H₅₇N₈O₅Si (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 853.4; 실측치 853.4.

[0504] 단계 5: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(2-(하이드록시메틸)-7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0505] 상기 반응 용액 (단계 4)에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (411 μ l, 60 equiv.)을 r.t.에서 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트오니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{43}N_8O_5$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 739.3; 실측치 739.5.

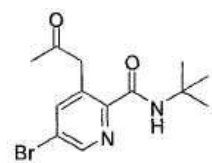
[0506] 실시예 33

[0507] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산



[0508]

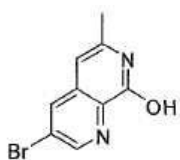
[0509] 단계 1: 5-브로모-N-tert-부틸-3-(2-옥소프로필)피콜린아미드



[0510]

[0511] THF (10 mL) 중 디이소프로필아민 (3.42 mL, 24.0 mmol)의 용액에 부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 12.79 mL, 32.0 mmol)을 -40°C에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 5분 동안 교반하였다. 그 다음 THF (2 mL) 중 5-브로모-N-(tert-부틸)-3-메틸피콜린아미드 (2.71 g, 10.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 -40°C에서 30분 동안 교반한 후, -10°C까지 가온시켰다. 그 다음 상기 혼합물을, -40°C에서 교반하면서 THF (6 mL) 중 에틸 아세테이트 (1.17 mL, 12.0 mmol)에 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 추가로 교반하고, -10°C까지 느리게 가온시켰다. 그 다음 반응을 aq. NH₄Cl 용액의 첨가로 킨칭하였다. 그 다음 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 조합하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 EtOAc/헥산 (0-25%)를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{13}H_{18}BrN_2O_2$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 313.1; 실측치 313.1.

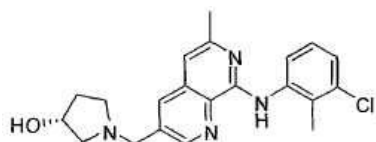
[0512] 단계 2: 3-브로모-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-올



[0513]

[0514] 아세트산 (1.8 mL) 중 5-브로모-N-(tert-부틸)-3-(2-옥소프로필)피콜린아미드 (716 mg, 2.29 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (1762 mg, 22.86 mmol)의 혼합물을 108°C까지 가열하고 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 r.t로 냉각시켰다. 물을 첨가하면 침전물이 형성되었다. 현탁액을 여과하고 고체를 수집하여 직접 사용하였다. $C_9H_8BrN_2O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 239.0; 실측치 239.1.

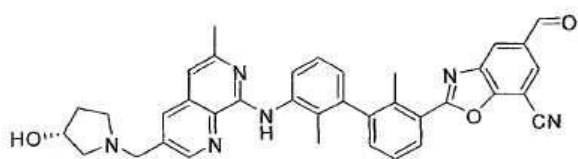
[0515] 단계 3: (R)-1-((8-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-6-메틸-1,7-나프티리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-올



[0516]

[0517] 본 화합물을, 7-브로모-2-(디플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올을 대체하는 3-브로모-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-올 (단계 2)로 실시예 16에 기재된 것과 유사한 절차 (단계들 3-6)를 사용하여 제조하였다. $C_{21}H_{24}ClN_4O$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 383.2; 실측치 383.3.

[0518] 단계 4: (R)-5-포르밀-2-(3'-((3-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0519]

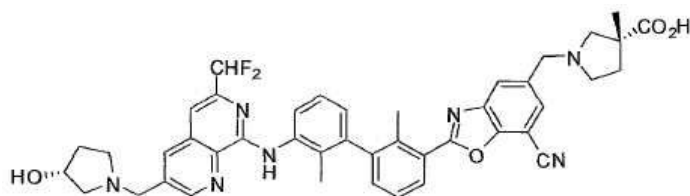
[0520] 본 화합물을, (R)-1-((4-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-7-일)메틸)피롤리딘-3-올을 대체하는 (R)-1-((8-(3-클로로-2-메틸페닐아미노)-6-메틸-1,7-나프티리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-올 (단계 3)로 실시예 1, 단계 12에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. $C_{37}H_{33}N_6O_3$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 609.3; 실측치 609.4.

[0521] 단계 5: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-((3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)파이롤리딘-3-카복실산

[0522] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-((7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-5-포르밀-2-(3'-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 4)로 실시예 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세트오니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{42}H_{42}N_7O_4$ (M+H)⁺에 대한 LC-MS 계산치: m/z = 708.3; 실측치 708.3.

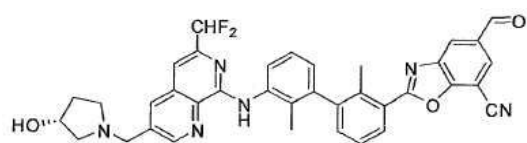
[0523] 실시예 34

[0524] (R)-1-((7-시아노-2-(3'-((6-(디플루오로메틸)-3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸파이롤리딘-3-카복실산



[0525]

[0526] 단계 1: (R)-2-(3'-((6-(디플루오로메틸)-3-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-5-포르밀벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴



[0527]

[0528] 본 화합물을, 에틸 아세테이트를 대체하는 메틸 2,2-디플루오로아세테이트로 실시예 33에 기재된 것과 유사한

절차 (단계들 1-4)을 사용하여 제조하였다. $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺에 대한 LC-MS 계산치: $m/z = 645.2$; 실측치 645.2.

[0529] 단계 2: (R)-1-((7-시아노-2-(3'-(6-(디플루오로메틸)-3-(((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산

[0530] 본 화합물을, (R)-5-포르밀-2-(3'-(7-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴을 대체하는 (R)-2-(3'-(6-(디플루오로메틸)-3-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-1,7-나프티리딘-8-일아미노)-2,2'-디메틸바이페닐-3-일)-5-포르밀 벤조[d]옥사졸-7-카보니트릴 (단계 1)로 실시예 11에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH로 희석하고 그 다음 prep-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물+TFA)로 정제하여 TFA 염으로서 원하는 생성물을 얻었다. $C_{43}H_{42}F_2N_7O_4$ ($M+H$)⁺에 대한 LC-MS 계산치: $m/z = 758.3$; 실측치 758.3.

[0531] 실시예 A. 균질 시간-분해 형광 (HTRF) PD-1/PD-L1 결합 검정

[0532] 검정은 20 μ L의 최종 부피를 가진 표준 블랙 384-웰 폴리스티렌 플레이트에서 수행되었다. 억제제는 먼저 연속으로 DMSO에서 희석되었고 그 다음 플레이트 웰들에 첨가된 다음, 다른 반응 성분을 첨가하였다. 검정에서 DMSO의 최종 농도는 1%이었다. 검정은 0.05% Tween-20 및 0.1% BSA를 가진 PBS 완충액 (pH 7.4)에서 25°C에 수행되었다. C-말단에 His-태그를 가진 재조합 인간 PD-L1 단백질 (19-238)은 AcroBiosystems (PD1-H5229)로부터 구매되었다. C-말단에 Fc 태그를 가진 재조합 인간 PD-1 단백질 (25-167)은 AcroBiosystems (PD1-H5257)로부터 또한 구매되었다. PD-L1 및 PD-1 단백질은 검정 완충액에서 희석되었고 10 μ L는 플레이트 웰에 첨가되었다. 플레이트는 원심분리되었고 단백질은 40분 동안 억제제로 사전인큐베이션되었다. 인큐베이션에 이어서 SureLight®-알로피코시아닌 (APC, PerkinElmer-AD0059H)에 결합된 Fc 및 항-His 항체에 특이적인 유로퓸 크립테이트-표지된 항-인간 IgG (PerkinElmer-AD0212)로 보충된 10 μ L의 HTRF 검출 완충액이 첨가되었다. 원심분리 후, 플레이트는 60분 동안 25°C에 인큐베이션된 다음, PHERAstar FS 플레이트 리더 (665nm/620nm 비)에서 판독되었다. 검정에서 최종 농도는 - 3 nM PD1, 10 nM PD-L1, 1 nM 유로퓸 항-인간 IgG 및 20 nM 항-His-알로피코시아닌이었다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 5.0 소프트웨어를 사용하여 퍼센트 대조군 활성 대 억제제 농도의 로그의 곡선을 적합화함으로써 수행되었다.

[0533] 실시예 B. Src 상동성 영역 2 도메인-함유 포스파타제 (SHP) 검정

[0534] U2OS/PD-L1 세포 (DiscoverX Corporation)은 10% FBS, 0.25 μ g/ml 푸로마이신의 첨가로 맥코이 5A 배지에서 유지되었다. 배양 배지 제거 후, 세포 배지는 검정 배지 (1% FBS를 가진 RPMI1640 배지)로 대체되었다. U2OS/PD-L1 세포는 그 다음 20 μ L 검정 배지에서 5000 세포/웰로 384-웰 흑색 선명 최하부 검정 플레이트 (CELLCOAT® Tissue Culture Plates, Greiner Bio-One)에서 첨가되었다. 테스트 화합물은 DMSO에서 연속 희석으로 제조되었고 125 nL 화합물은 ECHO 액체 핸들러 (Labcyte)에 의해 384 REMP 플레이트 웰 (Thermofisher)로 먼저 이전된 다음, 27.5 μ L 검정 배지가 첨가되었다. 검정 배지에서 5 μ L/웰 화합물은 0.25 μ M에 최종 검정에서 0.05% DMSO를 가진 세포 플레이트로 이전되었다. Jurkat-PD-1-SHP 세포 (DiscoverX Corporation)은 10% FBS, 250 μ g/ml 하이그로마이신 B, 500 μ g/ml G418로 보충된 RPMI1640 배지에서 배양되었다. 배양 배지의 검정 배지로의 대체 후, 20 μ L내 5,000 Jurkat-PD-1-SHP 세포는 각 웰에 분배되었다. 검정 플레이트는 2 시간 동안 37°C, 5% CO₂에 인큐베이션된 다음, 2.5 μ L PathHunter 시약 1 (DiscoverX Corporation)은 각 웰에 첨가되었다. 검정 플레이트는 암실에서 350 rpm에 1분 동안 진탕된 다음, 10 μ L PathHunter 시약 2 (DiscoverX Corporation)이 첨가되었다. 화학발광 신호는 1시간 동안 실온에서 인큐베이션 후 TopCount 판독기 (Perkin Elmer)로 기록되었다. DMSO를 가진 웰들은 양성 대조군으로서 작용하였고 세포를 함유하지 않는 웰들은 음성 대조군으로서 사용되었다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 사용하여 대조군 활성의 백분율 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화함으로써 수행되었다.

[0535] 실시예 C. 활성화된 T-세포 (NFAT)의 핵 인자 검정

[0536] PD-L1 aAPC/CHO-K1세포 (Promega)는 10% FBS, 200 μ g/ml 하이그로마이신 B, 250 μ g/ml 게네티신 (G418)의 첨가로 F-12 배지에서 유지되었다. Jurkat-PD-1-NFAT 효과기 세포 (Promega)는 10% FBS, 100 μ g/ml 하이그로마이신 B, 500 μ g/ml G418로 보충된 RPMI 1640 배지에서 배양되었다. PD-L1 aAPC/CHO-K1 세포의 배양 배지는 검

정 배지 (1% FBS를 가진 RPMI1640)으로 먼저 대체되었다. PD-L1 aAPC/CHO-K1세포는 그 다음 10 μ L 검정 배지에서 8000 / 웰로 백색 384-웰 백색 선명 최하부 검정 플레이트 (CELLCOAT® Tissue Culture Plates, Greiner Bio-One)에서 먼저 첨가되었다. 테스트 화합물은 DMSO에서 연속 희석으로 제조되었고 DMSO에서 0.8 μ L 테스트 화합물은 PlateMate Plus (Thermofisher)에 의해 384 REMP 플레이트 웰 (Thermofisher)로 먼저 이전된 다음, 50 μ L 플레이팅 배지가 첨가되었다. 검정 배지에서 5 μ L 화합물은 2 μ M에 최종 검정에서 0.4% DMSO를 사용하여 세포로 이전되었다. 배양 배지 제거 후, 5 μ L 검정 배지에서 10,000 Jurkat-PD-1-NFAT 효과기 세포는 각 웰에 분배되었다. 검정 플레이트는 24시간 동안 37°C, 5% CO₂에 인큐베이션되었다. 검정 플레이트가 15분 동안 실온으로 평형화된 후, 20 μ L/웰의 Bio-Glo™ 시약 (Promega)는 첨가되었다. 실온에서 8분 인큐베이션 후, 발광은 Pherastar 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech)로 판독되었다. 유도 배율 (FOI)는 각각의 검정 플레이트 내에서 DMSO 웰들에 정규화된 발광의 비에 기초하여 계산되었다. 유도의 최대 백분율은 각각의 검정 플레이트 내에서 각각의 화합물의 최고 FOI와 대조군 화합물의 최대 FOI 사이 비에 기초하여 보고되었다. DMSO를 가진 웰들은 음성 대조군으로서 작용되었고 최고 FOI를 가진 대조군 화합물을 함유하는 웰들은 양성 대조군으로서 사용되었다. EC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 사용하여 퍼센트 대조군 활성 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화함으로써 수행되었다.

[0537] **실시예 D. PD-L1 전혈 내재화 검정**

[0538] 인간 전혈에서 PD-L1 내재화를 결정하기 위해, 정상 인간 혈액 (Biological Specialty Corp, Colmar, PA)는 37°C에서 18-20 시간 동안 96 웰 "2ml 검정 블록" (Corning, Corning NY)에서 테스트 화합물 및 1 ng/ml 인간 인터페론 γ (R&D Systems Inc. Minn. MN)의 농도 범위의 존재 또는 부재 하에서 인큐베이션되었다. 혈액은 그 다음 실온에 암실에서 30분 동안 PD-L1 (MIH1, eBioscience; 또는 BD Biosciences San Jose, CA), CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA)로 염색되었다. 전혈/적혈구는 암실에서 37°C에서 5분 동안 용해/고정 (세포용해 완충액 BD Biosciences)되었고 그 다음 5분 동안 1600 RPM에 원심분리되었다. 세포는 염색 완충액 (BD Bioscience, San Jose, CA)에서 재현탁되었고 96 웰 둥근 바닥 플레이트 (Corning)로 이전되었다. 세포는 평균 형광 강도 (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20)에 의해 결정된 CD14+ (BD Biosciences) 및 PD-L1 발현에서 게이팅되었다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 7.0 소프트웨어를 사용하여 화합물 퍼센트 억제 대 화합물 농도의 로그의 곡선을 적합화함으로써 수행되었다.

[0539] **실시예 E. 랫트, 원숭이 및 개에서의 생체내 약동학**

[0540] 생체내 약동학적 실험을 위하여, 테스트 화합물은 정맥내로 또는 경구 위관영양법을 통해 스킷 스프레그 다우리 랫트, 스킷 비이글 개, 또는 스킷 및 암컷 사이노몰구스 원숭이에 투여되었다. IV 투약을 위하여, 테스트 화합물은 랫트에 대하여 IV 볼러스 및 개 및 원숭이 각각에 대하여 5분 또는 10분 IV 주입을 통해 산성화된 염수에서 10% 디메틸아세트아미드 (DMAC)의 제형을 사용하여 0.5 내지 1 mg/kg으로 투약되었다. 경구 투약을 위하여, 테스트 화합물은 시트레이트 완충액 (pH 3.5)에서 0.5% 메틸셀룰로스내 5% DMAC를 사용하여 1.0 내지 3.0 mg/kg으로 투약되었다. 혈액 샘플은 투약전 및 투약후 최대 24 시간 다양한 시점에서 수집되었다. 모든 혈액 샘플은 항응고제로서 EDTA를 사용하여 수집되었고 원심분리되어 혈장 샘플을 수득하였다. 테스트 화합물의 혈장 농도는 LC-MS 방법으로 결정된다. 측정된 혈장 농도는 Phoenix® WinNonlin 소프트웨어 프로그램 (버전 7.0, Pharsight Corporation)을 사용하여 표준 비구획적 방법에 의해 PK 파라미터를 계산하는데 사용된다.

[0541] 랫트 및 원숭이에서, 최대 6개 테스트 화합물의 카세트 투약은 수행되어 예비 PK 파라미터를 수득하였다.

[0542] **실시예 F. 결과**

[0543] 본 개시내용의 화합물은, 실시예 1-34에서 예시된 바와 같이, 각각의 HTRF PD-1/PD-L1 결합 검정 (실시예 A), SHP 검정 (실시예 B), NFAT 검정 (실시예 C), 및 전혈 내재화 검정 (실시예 D)에서 평가되었다. 각각의 검정에서 관측된 값의 범위에 대한 컷오프는 표시된다. 시험된 화합물에 대하여 수득된 결과는 표 1에서 표시된다.

컷오프	+	++	+++
HTRF 결합 검정		> 10 내지 <=	> 100 내지 <=
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	100	500
SHP 검정		> 10 내지 <=	> 100 내지 <=
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	100	500
NFAT 검정		> 10 내지 <=	> 100 내지 <=
EC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	100	500
전혈 내재화 검정		> 10 내지 <=	> 100 내지 <=
IC ₅₀ (nM)	<= 10 nM	100	500

[0544]

표 1

실시예	HTRF 결합 IC ₅₀ (nM)	SHP IC ₅₀ (nM)	NFAT EC ₅₀ (nM)	전혈 (24HR) IC ₅₀ (nM)
1	+	+	++	++
2	+	+	++	++
3	+	+	++	++
4	+	+	++	++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	++
7	+	+	++	++
8	+	+	++	++
9	+	+	++	
10	+	+	++	
11	+	+	++	++
12	+	+	++	++
13	+	+	++	++
14	+	+	++	++
15	+	+	++	
16	+	+	+	++
17	+	+	++	++
18	+	+	++	++
19	+	+	++	++
20	+	+	++	++
21	+	+	++	++
22	+		++	++
23	+		+	++
24	+		++	++
25	+		++	++
26	+		+	++
27	+		++	++
28	+	++	++	+++
29	+	+	++	++
30	+	+	+	++
31	+	+	+	++
32	+		++	++
33	+	+	+	++
34	+		+	+++

[0545]

[0546]

본 발명의 다양한 변형은, 본 명세서에서 기재된 것에 더하여, 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 그와 같은 변형은 첨부된 청구항들의 범위 내에서 또한 해당하기 위한 것이다. 본원에서 인용된, 비제한적으로 모든 특허, 특허 출원, 및 공보를 포함하는, 각각의 참고문헌은 전체적으로 본 명세서에 참고로 편입된다.