



등록특허 10-2651946



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월26일

(11) 등록번호 10-2651946

(24) 등록일자 2024년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/00 (2006.01) *A61K 31/7084* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 21/00 (2013.01)
A61K 31/7084 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7008757
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월30일
 심사청구일자 2021년08월27일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월26일
- (65) 공개번호 10-2020-0042939
- (43) 공개일자 2020년04월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/048662
- (87) 국제공개번호 WO 2019/046498
 국제공개일자 2019년03월07일
- (30) 우선권주장
 62/552,689 2017년08월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02016120305 A1
 W02017123657 A1
- (73) 특허권자
 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
 친, 란-잉
 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 루안, 제밍
 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이귀동

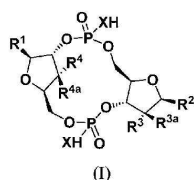
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 윤경원

(54) 발명의 명칭 **항암제로서의 시클릭 디뉴클레오타이드**

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 포함하는 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 장애의 치료에서의 상기 조성물의 사용 방법에 관한 것이다:



여기서 모든 치환기는 본원에 정의된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

(72) 발명자

첸, 리빙

미국 18940 펜실베이니아주 뉴타운 헤더 리지 드라
이브 1432

워터슨, 스콧 헌터

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼드 컴퍼니 내

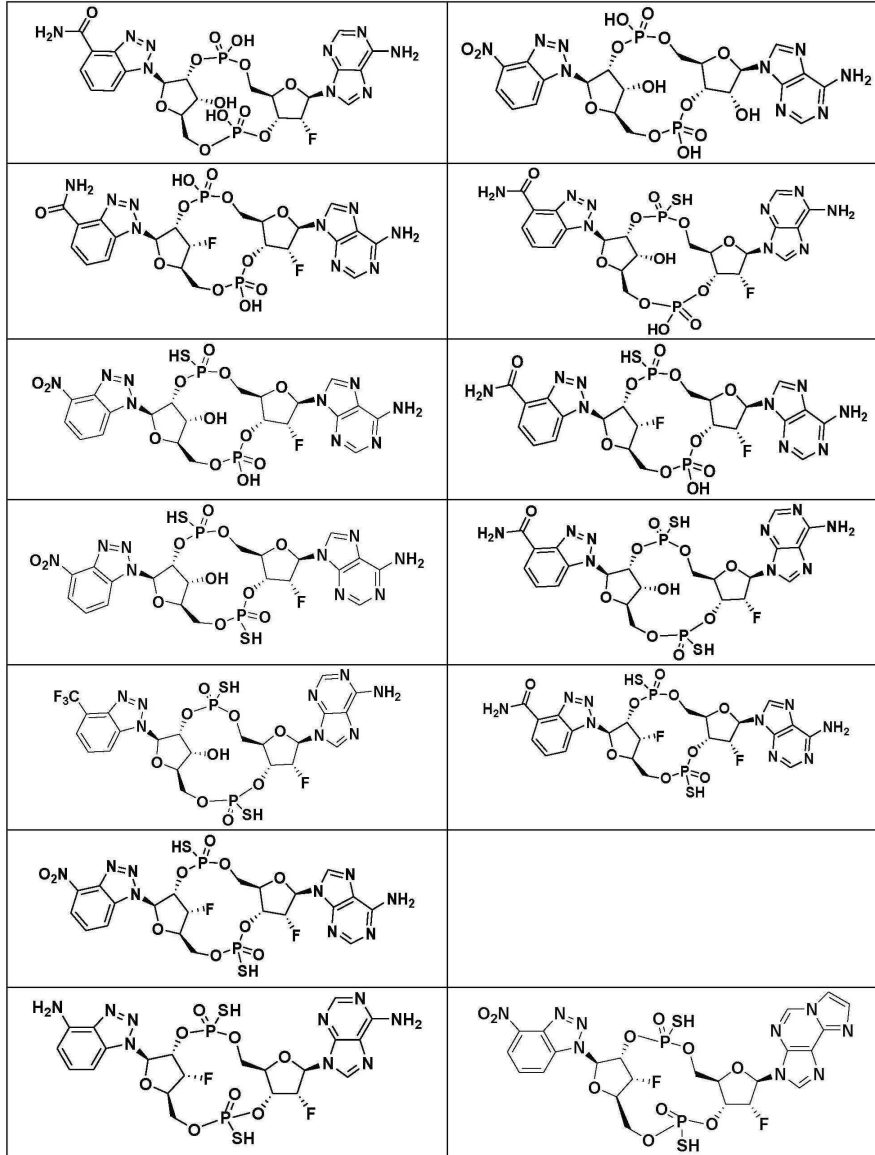
펑크, 브라이언 이.

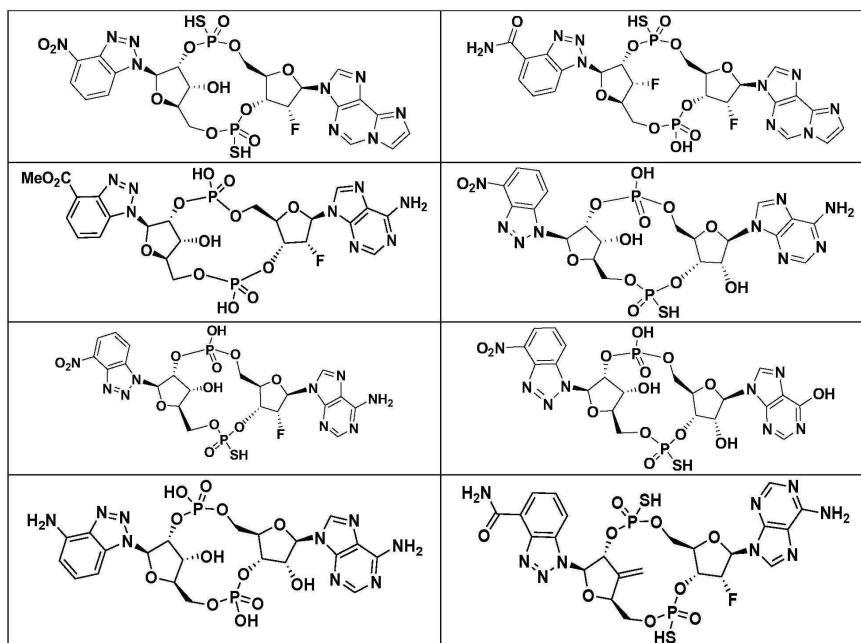
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼드 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

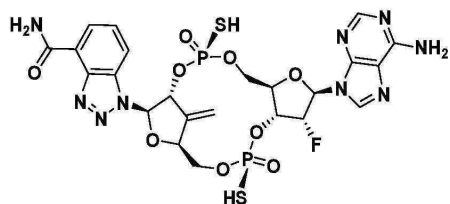




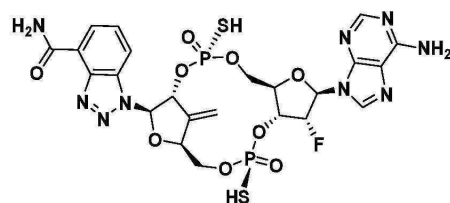
로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 2

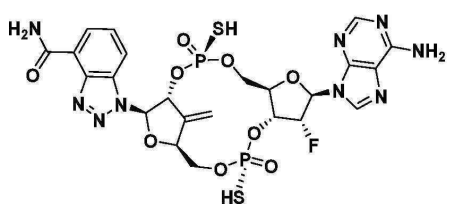
제1항에 있어서,



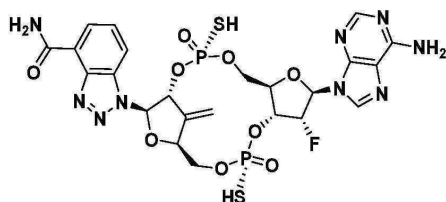
1-[(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사아미드,



1-[(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사아미드,



1-[(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드,

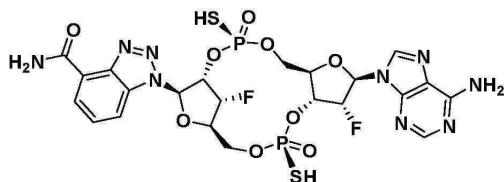


1-[(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드

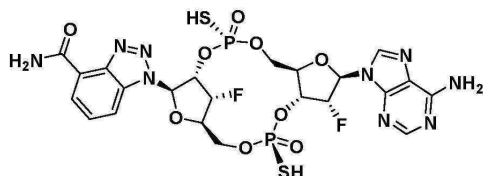
로부터 선택된 화합물.

청구항 3

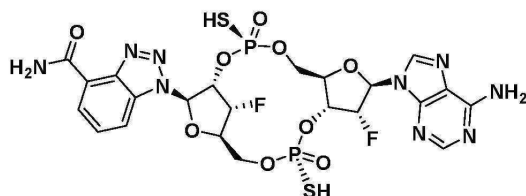
제1항에 있어서,



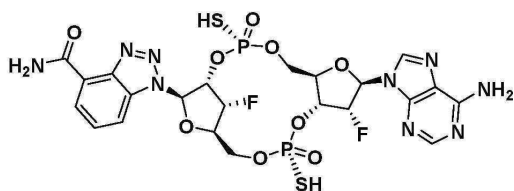
1-[(1S,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드,



1-[(1S,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드,



1-[(1S,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드,

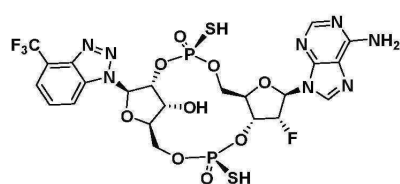


1-[(1S,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사아미드

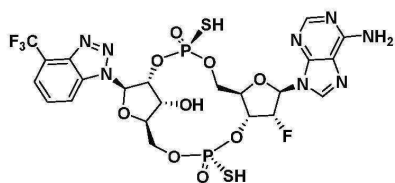
로부터 선택된 화합물.

청구항 4

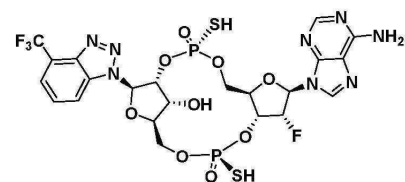
제1항에 있어서,



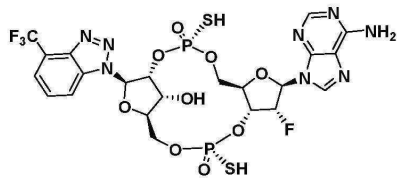
(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,



(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,



(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,



(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술포닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온

으로부터 선택된 화합물.

청구항 5

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및

1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제

를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

치료 유효량의 제1항에 따른 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종, 방광암, 식도 암종, 위 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 유방암, 비뇨기 암종, 교모세포종, 비-호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 위장 기질 종양, 중피종, 및 다른 고형 종양 또는 다른 혈액암인 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 암이 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암인 제약 조성물.

청구항 9

유효량의 제1항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이며,

치료 유효량의 1종 이상의 면역-종양학 작용제가 상기 조성물과 조합하여 상기 대상체에게 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

치료 유효량의

a) 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

b) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분인 항암제

를 포함하는, 암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵인 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵인 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 8월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 62/552689의 이익을 청구하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 신규 화합물, 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 예를 들어 특정 암의 치료 또는 예방을 위한 그의 사용 방법 및 요법에서의 그의 용도를 제공한다.

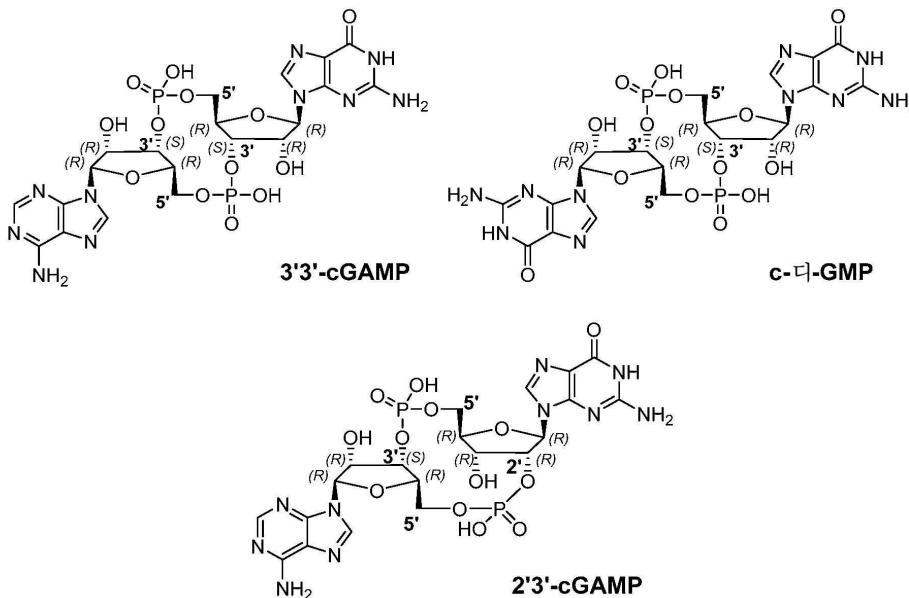
배경 기술

[0005] 면역요법은 빠르게 확대되고 있는 의학적 치료 영역으로, 이는 환자의 면역계를 바람직한 치료 효과를 위해 의도적으로 활성화하거나, 억제하거나 또는 달리 조정한다. 면역요법제는 세포, 항원, 항체, 핵산, 단백질, 펩티드, 자연 발생 리간드 및 합성적으로 제조된 분자를 포함한다. 시토카인은 복합적 신호전달 네트워크를 통해 면역 반응을 유발하는데 있어서의 그의 역할이 공지되어 있는 작은 당단백질 분자이다. 시토카인은 면역요법제로서 연구되었으나, 그의 직접 투여는 빈번한 고용량을 통해서만 보상될 수 있는 그의 짧은 혈액 중 반감기를 비롯한 많은 인자에 의해 방해받는다. 하나의 대단히 유망한 접근법은 환자 신체 내에서의 1종 이상의 치료상 유익한 시토카인의 생산을 촉발하는 면역조정제로 환자를 치료하는 것인 시토카인 유도이다.

[0006] 시토카인 생산에서의 하나의 작용제는 어댑터 단백질 STING (인터페론 유전자의 자극제; 또한 MPYS, TMEM173, MITA 및 ERIS로도 공지됨)이다. STING은 내형질 세막에 위치된 세포내 수용체이다. 효능제에 의한 STING로의 결합은 신호전달 경로를 활성화하여 최종적으로 제I형 IFN을 유도하고, 이는 분비되어 분비 및 인접 세포를 보호한다. STING은 상이한 유형의 시클릭 디뉴클레오티드 ("CDN") 효능제를 각각 수반하는 2가지 상이한 경로에 의해 활성화될 수 있다. 제1 경로에서, 효능제는 박테리아 병원체에 의해 제2 메신저로서 사용된 외인성 CDN이다 (Burdette et al. 2013). 제2 경로에서 효소 시클릭 GMP-AMP 신타제 (cGAS)는 시토졸 DNA를 탐지하고, 반응 시에, 내인성 STING 효능제로서 기능하는 CDN을 합성한다 (Ablasser et al. 2013; Gao et al. 2013; Sun et al. 2013).

[0007] STING의 활성화는 인터페론- β 및 다른 시토카인의 유도로 이어지는 IRF3 및 NF κ B 경로의 상향조절을 유발한다. STING은 병원체 또는 숙주 기원의 시토졸 DNA에 대한 반응에 있어 중대하다.

[0008] 2종의 외인성 박테리아 STING 효능제 CDN는 3'3'-cGAMP 및 c-GMP이다. cGAS에 의해 생산된 내인성 STING 효능제 CDN은 2'3'-cGAMP이다. 박테리아 CDN은 2개의 3'5' 포스포디에스테르 가교를 특징으로 하는 한편, cGAS-생산 CDN은 1개의 2'5' 및 1개의 3'5' 포스포디에스테르 가교를 특징으로 한다. 약칭으로서, 전자의 CDN은 3'3' CDN 및 2'3' CDN으로 지칭된다. 역사적인 이유로, 3'3' CDN은 또한 "정규" 형태로 지칭되고, 2'3' CDN은 "비-정규" 형태로 지칭된다.



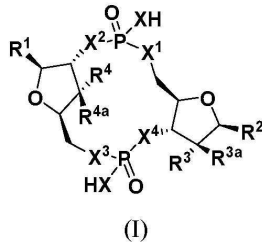
[0009]

[0010] STING 활성화는 병원체 감염에 대해 유기체를 보호하는 것뿐만 아니라, 또한 염증성 질환 및 특정한 현재 관심 영역인 암의 치료에서 유익한 것으로 보고된 바 있다. 암 백신 STINGVAX와 조합하여 합성 CDN을 투여하는 것은 다중 치료 모델에서 증진된 항종양 효능을 입증하였다 (Fu et al. 2015). 단독으로 STING 효능제의 투여는 마우스 모델에서 강력한 항종양 면역 효능을 나타내는 것으로 보고된 바 있다 (Corrales et al. 2015a). 감염, 염증 및/또는 암에서의 STING의 역할에 대한 검토에 대해서는, 문헌 [Ahn et al. 2015; Corrales et al. 2015b 및 2016; and Barber 2015]을 참조한다.

[0011] 따라서, 본 발명은 암의 치료에 유용할 수 있는 신규 시클릭 디뉴클레오티드를 제공한다.

발명의 내용

[0012] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



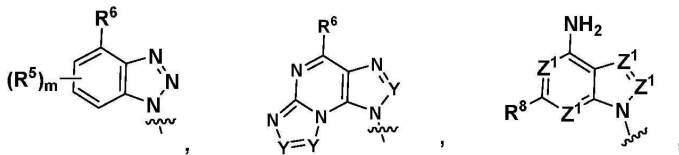
[0013]

[0014] 여기서

[0015] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

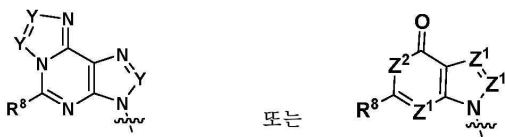
[0016] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0017] R^1 및 R^2 는 독립적으로



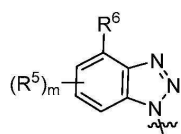
[0018]

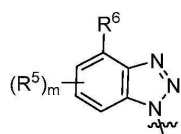
[0019] 이고;



[0018]

[0019] 이고;



[0020] 단 R^1 및 R^2 중 1개는  이어야만 하고;

[0021] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0022] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0023] R^{a1} 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

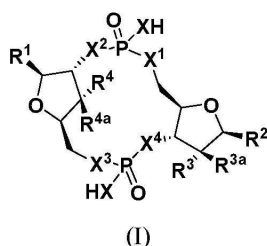
[0024] R^{b1} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0025] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

- [0026] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;
- [0027] R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는
- [0028] R^3 및 R^{3a} 또는 R^4 및 R^{4a} 는 독립적으로 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0029] R^3 및 R^{3a} 또는 R^4 및 R^{4a} 는 독립적으로 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0030] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0031] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0032] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0033] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 STING의 활성화제 (화학식 I의 것)를 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

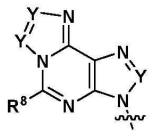
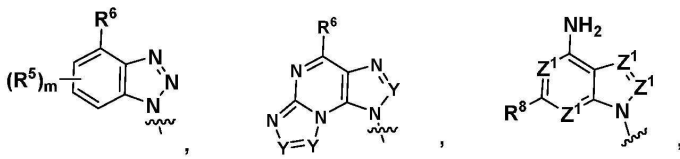
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 발명의 제1 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

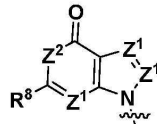


- [0037] 여기서
- [0038] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;
- [0040] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0041] R^1 및 R^2 는 독립적으로



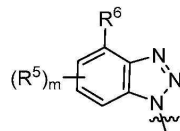
또는



[0042]

[0043] 이고;

[0044] 단 R^1 및 R^2 중 1개는



이어야만 하고;

[0045] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0046] Z^2 는 NR^b 이고;

[0047] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0048] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0049] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0050] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0051] R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0052] R^3 및 R^{3a} 또는 R^4 및 R^{4a} 는 독립적으로 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0053] R^3 및 R^{3a} 또는 R^4 및 R^{4a} 는 독립적으로 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

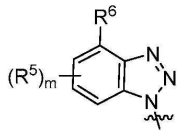
[0054] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0055] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0056] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

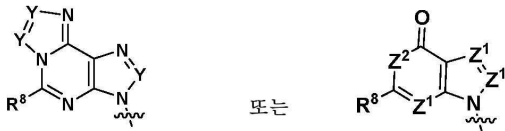
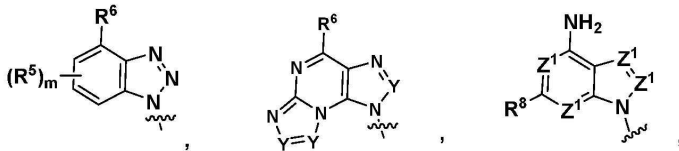
[0057] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0058] 본 발명의 제2 측면에서,



[0059] R^1 은 이고;

[0060] R^2 는

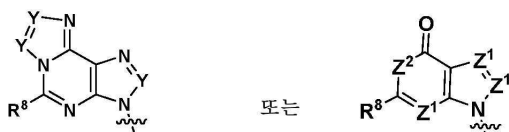
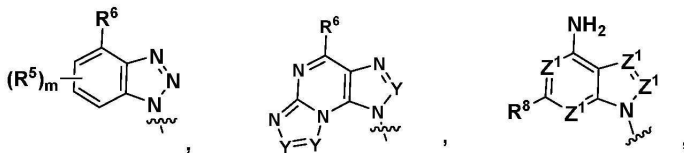


[0061]

[0062] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

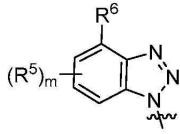
[0063] 본 발명의 제3 측면에서,

[0064] R^1 은



[0065]

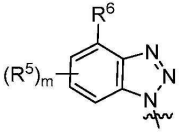
[0066] 이고;



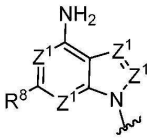
[0067] R^2 는

[0068] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0069] 본 발명의 제4 측면에서,



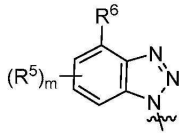
[0070] R^1 은 이고;



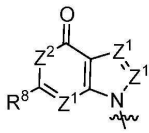
[0071] R^2 는

[0072] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0073] 본 발명의 제5 측면에서,



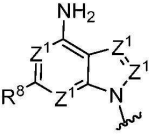
[0074] R^1 은 이고;



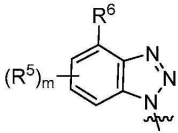
[0075] R^2 는

[0076] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0077] 본 발명의 제6 측면에서,



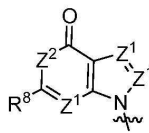
[0078] R^1 은 이고;



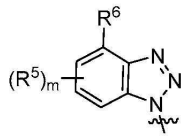
[0079] R^2 는

[0080] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0081] 본 발명의 제7 측면에서,



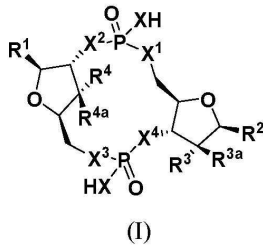
[0082] R^1 은 이고;



[0083] R^2 는

[0084] 인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0085] 본 발명의 제8 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



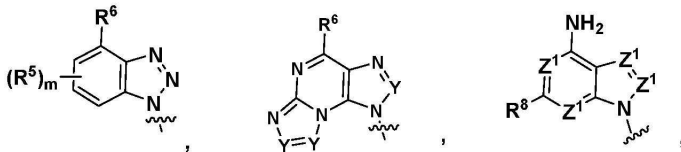
[0086]

[0087] 여기서

[0088] X는 S이고;

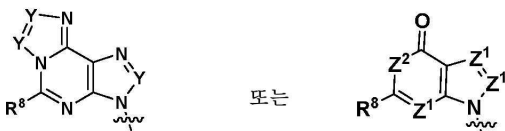
[0089] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0090] R^1 및 R^2 는 독립적으로



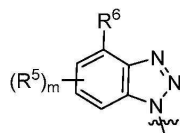
[0091]

[0092] 이고;



[0091]

[0092] 이고;



[0093] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0094] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0095] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0096] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0097] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0098] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0099] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0100] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0101] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0102] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

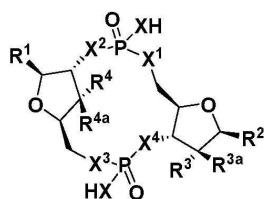
[0103] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0104] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0105] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0106] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0107] 본 발명의 제9 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



(I)

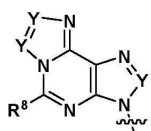
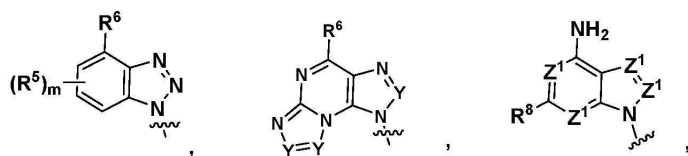
[0108]

[0109] 여기서

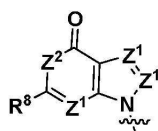
[0110] X는 O이고;

[0111] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0112] R^1 및 R^2 는 독립적으로

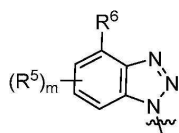


또는



[0113]

[0114] 이고;



[0115] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0116] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0117] Z^2 는 NR^b 이고;

[0118] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0119] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0120] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0121] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0122] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0123] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0124] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

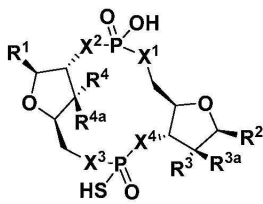
[0125] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0126] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0127] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0128] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0129] 본 발명의 제10 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

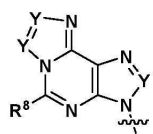
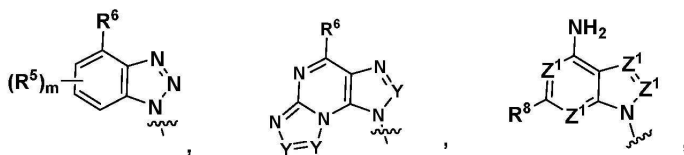


[0130]

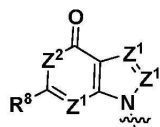
[0131] 여기서

[0132] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0133] R^1 및 R^2 는 독립적으로



또는



[0134]

[0135] 이고;

[0136] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0137] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0138] Z^2 는 NR^b 이고;

[0139] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0140] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0141] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0142] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0143] $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0144] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0145] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 $\text{C}=\text{CH}_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

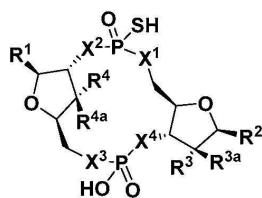
[0146] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0147] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0148] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0149] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0150] 본 발명의 제11 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

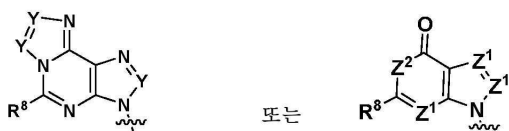
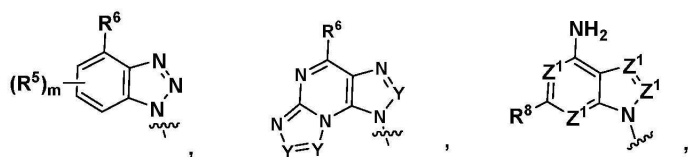


[0151]

[0152] 여기서

[0153] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

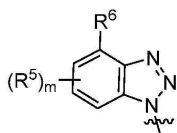
[0154] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0155]

[0156] 이고;

[0157] 단 R^1 및 R^2 중 1개는



이어야만 하고;

[0158] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0159] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0160] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0161] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0162] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0163] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0164] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0165] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0166] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

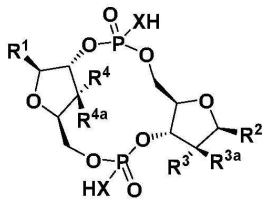
[0167] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0168] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0169] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0170] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0171] 본 발명의 제12 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

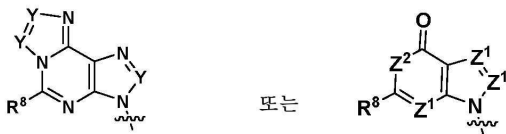
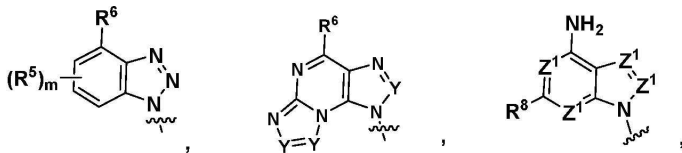


[0172]

[0173] 여기서

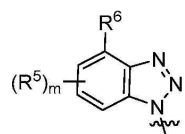
[0174] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0175] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0176]

[0177] 이고;



[0178] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0179] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0180] Z^2 는 NR^b 이고;

[0181] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0182] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0183] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0184] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0185] $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0186] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0187] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 $\text{C}=\text{CH}_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

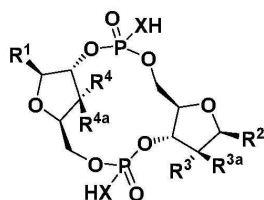
[0188] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0189] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0190] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0191] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0192] 본 발명의 제13 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

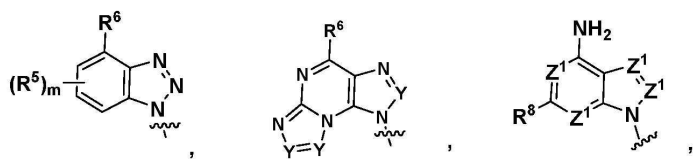


[0193]

[0194] 여기서

[0195] X는 S이고;

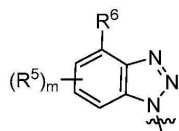
[0196] R^1 및 R^2 는 독립적으로



또는

[0197]

[0198] 이고;



[0199] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0200] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0201] Z^2 는 NR^b 이고;

[0202] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0203] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0204] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0205] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0206] R^{3a} 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0207] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0208] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

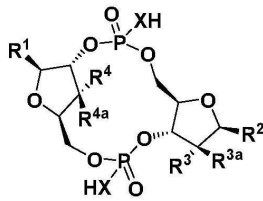
[0209] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0210] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0211] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0212] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0213] 본 발명의 제14 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

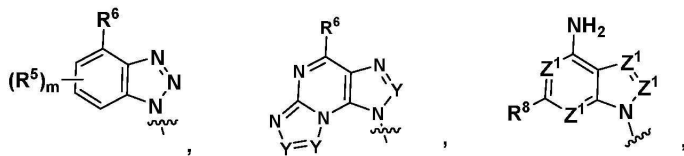


[0214]

[0215] 여기서

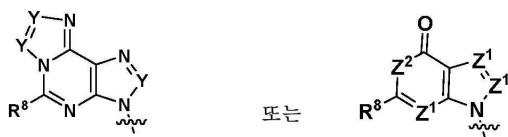
[0216] X는 O이고;

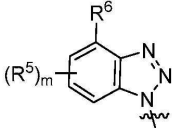
[0217] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0218]

[0219] 이고;



[0220] 단 R^1 및 R^2 중 1개는  이어야만 하고;

[0221] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0222] Z^2 는 NR^b 이고;

[0223] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0224] R^{b} 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0225] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0226] R^3 은 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

[0227] $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는

[0228] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0229] R^3 및 $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 함께 $\text{C}=\text{CH}_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

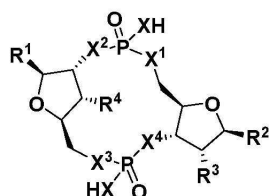
[0230] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0231] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0232] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0233] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0234] 본 발명의 제15 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



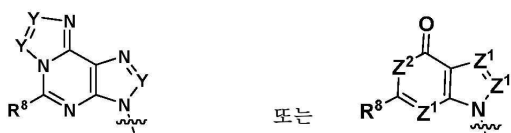
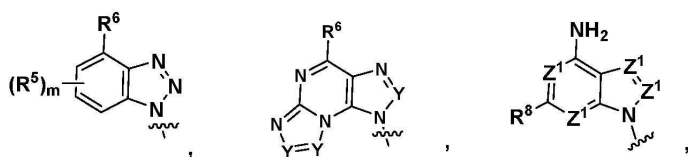
[0235]

[0236] 여기서

[0237] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0238] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

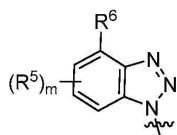
[0239] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0240]

[0241] 이고;

[0242] 단 R^1 및 R^2 중 1개는



이어야만 하고;

[0243] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0244] Z^2 는 NR^b 이고;

[0245] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0246] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0247] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0248] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

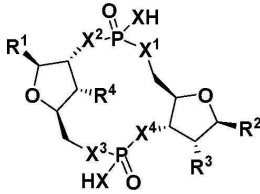
[0249] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0250] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0251] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0252] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0253] 본 발명의 제16 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



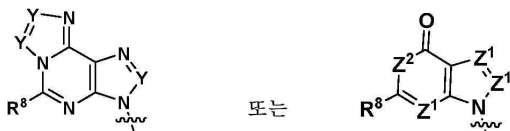
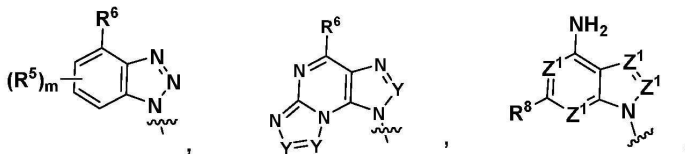
[0254]

[0255] 여기서

[0256] X는 S이고;

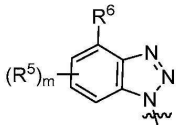
[0257] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0258] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0259]

[0260] 이고;

[0261] 단 R^1 및 R^2 중 1개는  이어야만 하고;

[0262] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0263] Z^2 는 NR^b 이고;

[0264] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0265] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0266] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0267] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

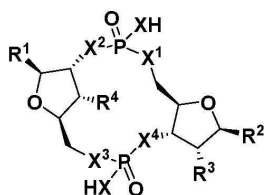
[0268] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0269] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0270] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0271] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0272] 본 발명의 제17 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



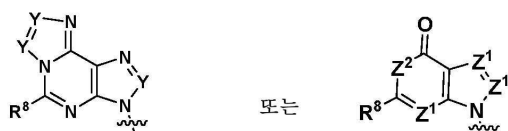
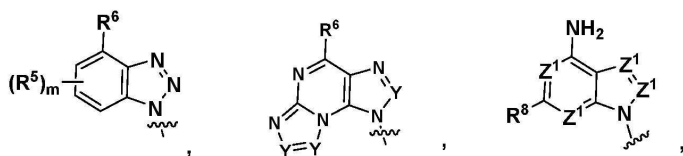
[0273]

[0274] 여기서

[0275] X는 O이고;

[0276] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

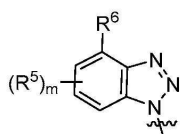
[0277] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0278]

[0279] 이고;

[0280] 단 R^1 및 R^2 중 1개는



이어야만 하고;

[0281] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0282] Z^2 는 NR^b 이고;

[0283] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0284] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0285] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0286] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

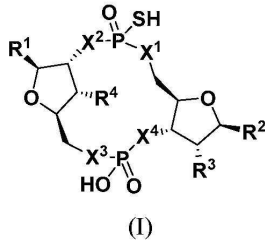
[0287] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0288] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0289] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0290] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0291] 본 발명의 제18 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

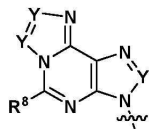
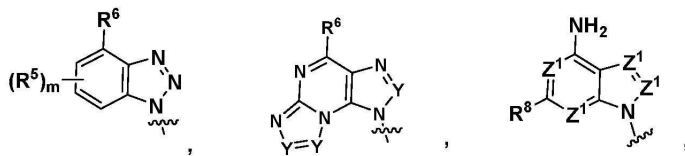


[0292]

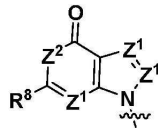
[0293] 여기서

[0294] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0295] R^1 및 R^2 는 독립적으로

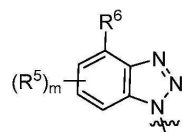


또는



[0296]

[0297] 이고;



[0298] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

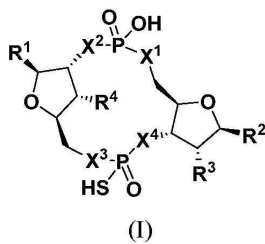
[0299] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0300] Z^2 는 NR^b 이고;

[0301] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0302] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

- [0303] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0304] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;
- [0305] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0306] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0307] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0308] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.
- [0309] 본 발명의 제19 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

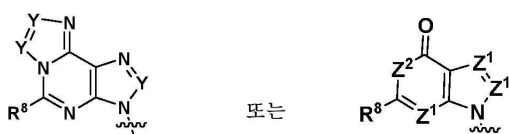
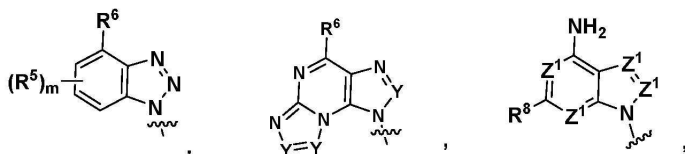


[0310]

[0311] 여기서

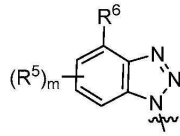
[0312] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0313] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0314]

[0315] 이고;



[0316] 단 R^1 및 R^2 중 1개는

[0317] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0318] Z^2 는 NR^b 이고;

[0319] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0320] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0321] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0322] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;

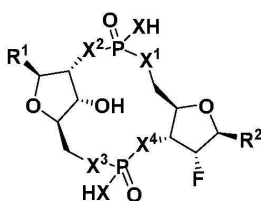
[0323] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0324] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0325] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0326] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0327] 본 발명의 제20 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



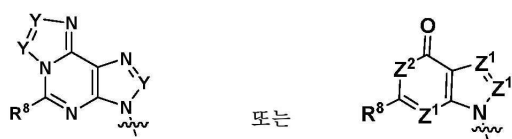
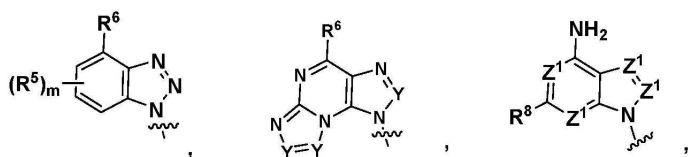
[0328]

[0329] 여기서

[0330] X는 S이고;

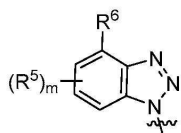
[0331] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0332] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0333]

[0334] 이고;



[0335] 단 R^1 및 R^2 중 1개는 이어야만 하고;

[0336] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0337] Z^2 는 NR^b 이고;

[0338] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0339] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0340] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

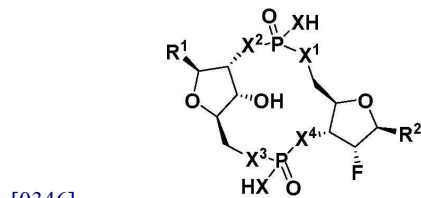
[0341] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0342] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0343] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0344] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0345] 본 발명의 제21 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

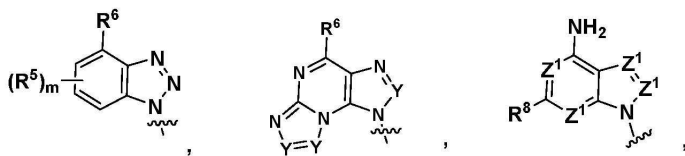


[0347] 여기서

[0348] X는 O이고;

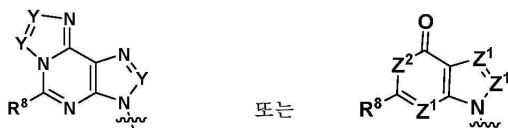
[0349] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

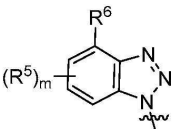
[0350] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0351]

[0352] 이고;



[0353] 단 R^1 및 R^2 중 1개는  이어야만 하고;

[0354] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0355] Z^2 는 NR^b 이고;

[0356] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0357] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$

또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0358] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

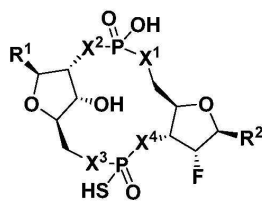
[0359] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0360] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0361] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0362] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0363] 본 발명의 제22 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

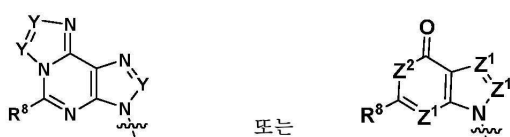
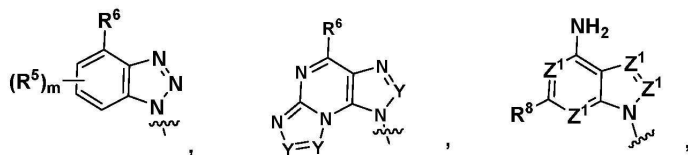


[0364]

[0365] 여기서

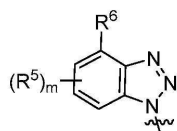
[0366] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0367] R^1 및 R^2 는 독립적으로



[0368]

[0369] 이고;



[0370] 단 R^1 및 R^2 중 1개는

[0371] Z^1 은 N 또는 CR^{a1} 이고;

[0372] Z^2 는 NR^{b1} 이고;

[0373] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0374] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0375] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

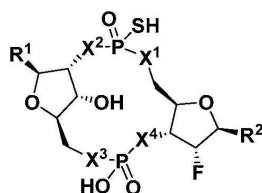
[0376] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0377] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0378] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0379] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0380] 본 발명의 제23 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

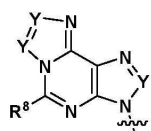
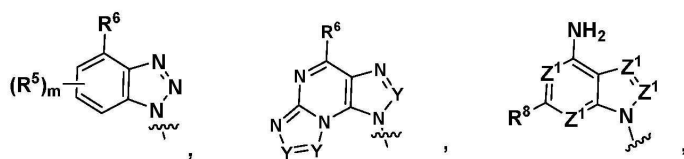


[0381]

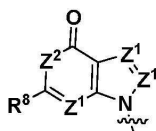
[0382] 여기서

[0383] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고;

[0384] R^1 및 R^2 는 독립적으로



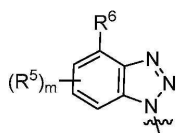
또는



[0385]

[0386] 이고;

[0387] 단 R^1 및 R^2 중 1개는



이어야만 하고;

[0388] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0389] Z^2 는 NR^b 이고;

[0390] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0391] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0392] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0393] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

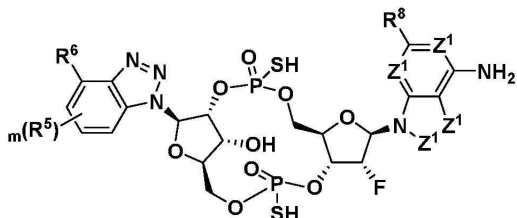
[0394] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0395] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0396] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$
또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0397] 본 발명의 제24 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0398]

[0399] 여기서

[0400] Z^1 은 N 또는 CR^{a} 이고;

[0401] R^{a} 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0402] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

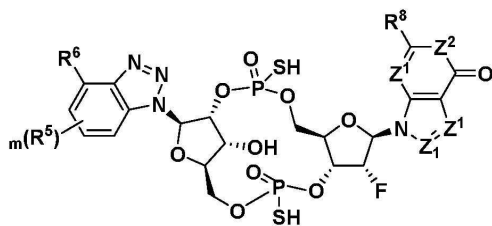
[0403] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0404] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0405] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0406] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}} \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0407] 본 발명의 제25 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0408]

[0409]

여기서

[0410]

Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0411]

Z^2 는 NR^b 이고;

[0412]

R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0413]

R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0414]

R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0415]

R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0416]

R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0417]

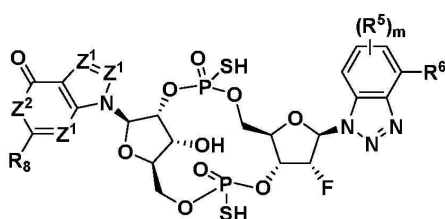
R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0418]

R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0419]

본 발명의 제26 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0420]

[0421] 여기서

[0422] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0423] Z^2 는 NR^b 이고;

[0424] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0425] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0426] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

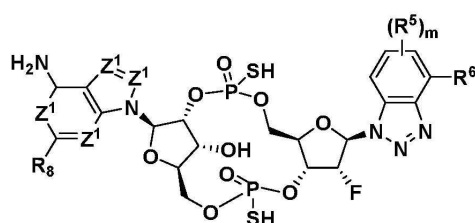
[0427] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0428] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0429] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0430] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0431] 본 발명의 제27 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0432] 여기서

[0433]

[0434] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0435] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$,

$-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0436] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

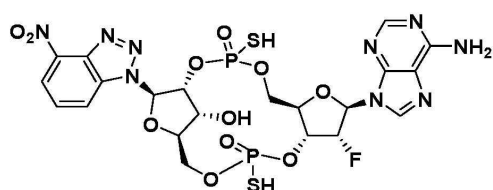
[0437] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

[0438] $\text{R}^{5\text{a}}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0439] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이고;

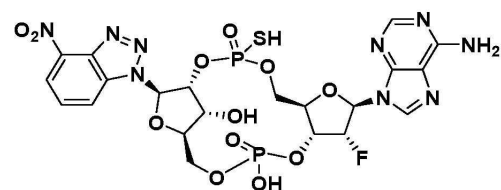
[0440] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 이다.

[0441] 본 발명의 제28 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



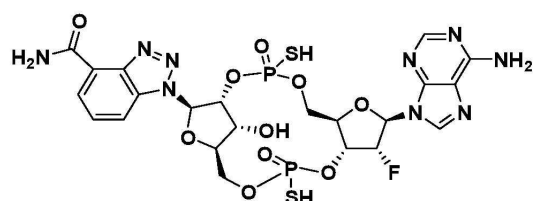
[0442]

[0443] 본 발명의 제29 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



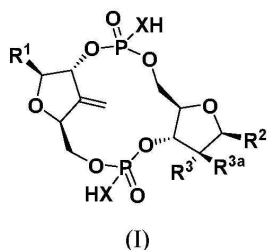
[0444]

[0445] 본 발명의 제30 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0446]

[0447] 본 발명의 제31 측면에서, 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

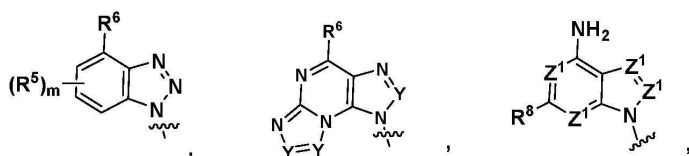


[0448]

[0449] 여기서

[0450] X는 O 또는 S이고;

[0451] R¹ 및 R²는 독립적으로

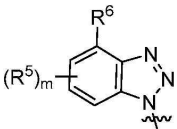


[0452]

[0453] 이고;



[0454]

단 R¹ 및 R² 중 1개는  이어야만 하고;

[0455]

Z¹은 N 또는 CR^a이고;

[0456]

Z²는 NR^b이고;

[0457]

R^a는 H, 할로젠, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, CN, NO₂, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -COOR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}COOR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0458]

R^b는 H, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0-6개의 R⁵로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, -C(O)R^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a1}, -S(O)₂R^{a1} 또는 S(O)₂NR^{a1}R^{a1}이고;

[0459]

R^{a1}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0460]

R³은 H, CH₃, 할로젠, NH₂ 또는 OH이고;

[0461]

R^{3a}는 H, CH₃, 할로젠, NH₂ 또는 OH이거나; 또는

[0462] R^3 및 R^{3a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는

[0463] R^3 및 R^{3a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;

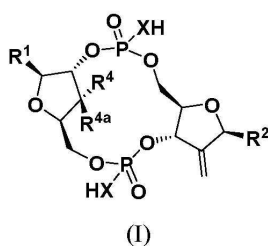
[0464] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0465] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0466] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;

[0467] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.

[0468] 본 발명의 제32 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:

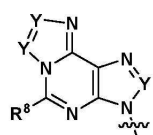
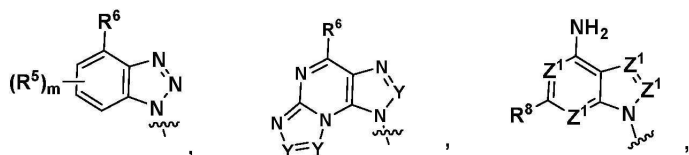


[0469]

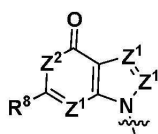
[0470] 여기서

[0471] X는 O 또는 S이고;

[0472] R^1 및 R^2 는 독립적으로

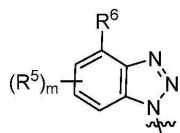


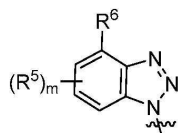
또는

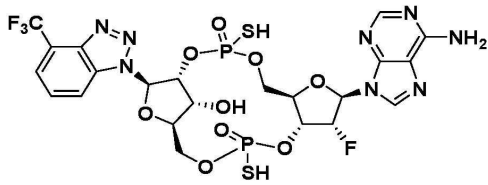


[0473]

[0474] 이고;

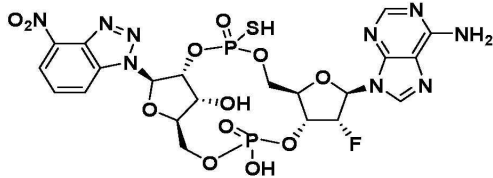


- [0475] 단 R^1 및 R^2 중 1개는  이어야만 하고;
- [0476] Z^1 은 N 또는 CR^a 이고;
- [0477] Z^2 는 NR^b 이고;
- [0478] R^a 는 H, 할로젠, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0479] R^b 는 H, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0-6개의 R^5 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0480] R^{a1} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0481] R^4 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이고;
- [0482] R^{4a} 는 H, CH_3 , 할로젠, NH_2 또는 OH이거나; 또는
- [0483] R^4 및 R^{4a} 는 함께 3-4원 카르보사이클을 형성할 수 있거나; 또는
- [0484] R^4 및 R^{4a} 는 함께 $C=CH_2$ 의 치환기를 형성할 수 있고;
- [0485] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0486] R^{5a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0487] R^6 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이고;
- [0488] R^8 은 H, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN, NO_2 , OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-COOR^{a1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-NR^{a1}COOR^{a1}$, $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$ 또는 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 이다.
- [0489] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0490]

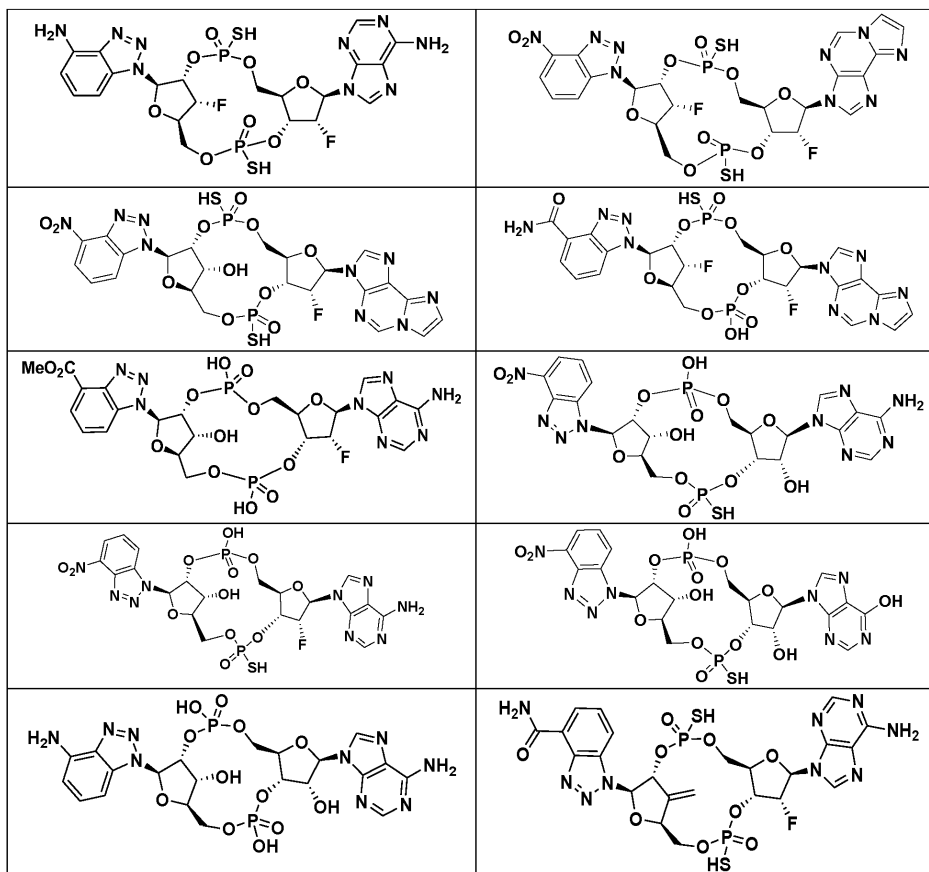
[0491] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 측면의 범주 내에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



[0492]

[0493] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다:

[0494]



[0495]

[0496] 본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물이 제공된다:

[0497]

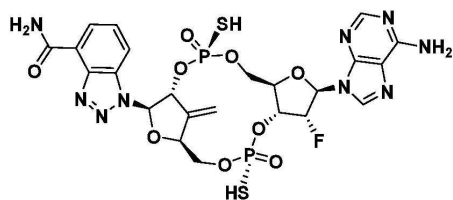
[0498]

1-[(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술팜-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드

[0499]

[0500]

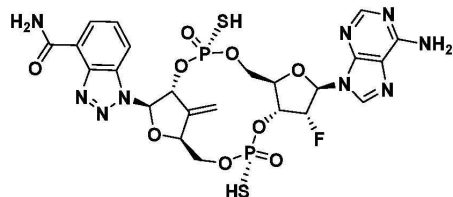
1-[(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술팜-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드



[0501]

[0502]

1-[(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드



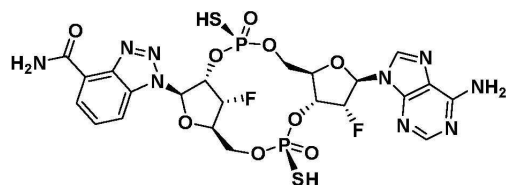
[0503]

[0504]

1-[(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드.

[0505]

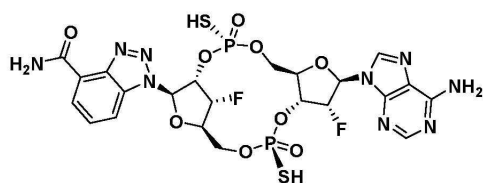
본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물이 제공된다:



[0506]

[0507]

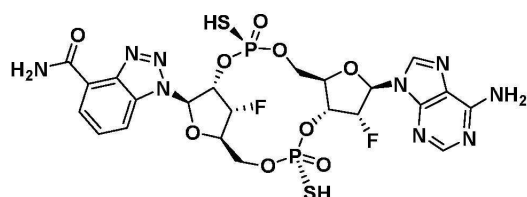
1-[(1S,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드



[0508]

[0509]

1-[(1S,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드,

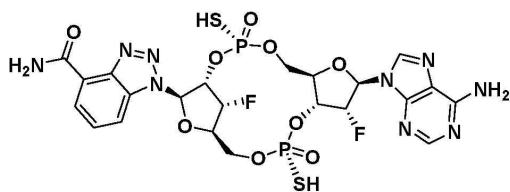


[0510]

[0511]

1-[(1S,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트

리아졸-4-카르복사아미드,



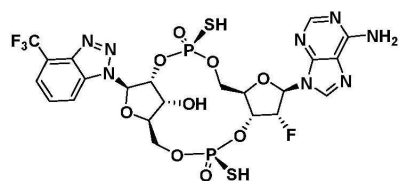
[0512]

[0513]

1-[(1S,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디설파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사아미드.

[0514]

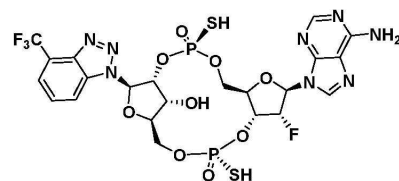
본 발명의 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물이 제공된다:



[0515]

[0516]

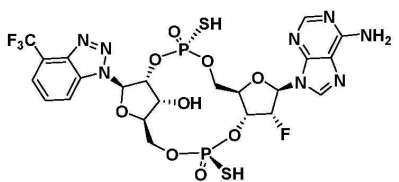
(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



[0517]

[0518]

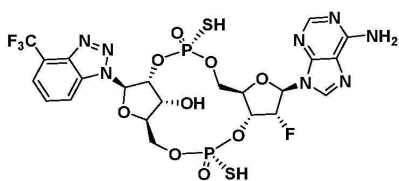
(1R,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,



[0519]

[0520]

(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,



[0521]

[0522]

(1R,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디설파닐-17-

[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온.

[0523] 또 다른 측면에서,

[0524] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드,

[0525] (1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,

[0526] 1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드,

[0527] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3,12-디옥소-3-술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드,

[0528] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-니트로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9-플루오로-18-히드록시-3-술폰-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,

[0529] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-카르복스아미드-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9,18-디플루오로-3-술폰-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,

[0530] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,

[0531] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디옥소-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드,

[0532] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술폰-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온,

[0533] 1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드, 또는

[0534] (1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온

[0535] (1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온

- [0536] (1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (13);
- [0537] (1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9,18-디플루오로-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온
- [0538] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9-플루오로-18-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온
- [0539] 1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9,18-디플루오로-12-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-3,12-디옥소-3-술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드
- [0540] 메틸 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복실레이트
- [0541] 1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐리텐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3-온 (18)
- [0542] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐리텐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3-온
- [0543] (1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐리텐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3-온
- [0544] (1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온
- [0545] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리텐-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드
- [0546]로부터 선택한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.
- [0547]또 다른 측면에서, 제1 측면의 범주 내에서 예시된 예로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다.
- [0548]또 다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 범주 내에서 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물이 제공된다.
- [0549]본 발명의 다른 실시양태
- [0550]또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0551]또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는

염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.

- [0552] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 단독으로, 또는 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0553] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종, 방광암, 식도 암종, 위 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 유방암, 비뇨기 암종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 비-호지킨 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 위장 기질 종양, 중피종, 및 다른 고형 종양 또는 다른 혈액암을 포함하는, 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0554] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암을 비롯한 다양한 유형의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- [0555] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0556] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0557] 치료 용도
- [0558] 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 인간 세포, 동물 세포 및 인간 혈액에서 제I형 인터페론 및/또는 염증유발 시토카인을 시험관내 유발한다. 인간 또는 동물 세포에서 시험관내 실험에서 확인된 바와 같이, 이들 CDN의 시토카인-유발 활성은 STING의 존재를 요구한다.
- [0559] 본 발명의 CDN은 수용체 STING의 효능제이다.
- [0560] 용어 "효능제"는 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 수용체를 활성화시켜 생리학적 반응을 유발하는 임의의 물질을 지칭한다.
- [0561] "STING"은 "인터페론 유전자의 자극제"의 약어이며, 이는 또한 "내형질 세망 인터페론 자극제 (ERIS)", "IRF3 활성화 (MITA)의 매개자", "MPYS" 또는 "막횡단 단백질 173 (TM173)"으로 알려져 있다. STING은 막횡단 수용체 단백질이고, 이는 인간에서 유전자 TMEM173에 의해 코딩된다. 시클릭 디뉴클레오티드 (CDN)에 의한 STING의 활성화는 IRF3 및 NF- κ B 경로의 활성화로 이어지고, 따라서 제I형 인터페론 및 염증유발 시토카인의 유도로 각각 이어진다.
- [0562] 본 발명의 또 다른 목적은 인간 또는 동물의 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다. 특히, 본 발명의 화합물은 인간 또는 동물 건강에서 치료 또는 진단 용도로 사용될 수 있다.
- [0563] 용어 "치료제"는 감염 또는 질환의 영향을 예방하거나, 치유하거나, 또는 완화시키는 것, 및/또는 달리 인간 또는 동물의 건강을 개선시키는 것을 비롯하여, 인간 또는 동물에서 일부 유형의 치료 효과를 달성하도록 인간 또는 동물에 투여되는 1종 이상의 물질을 지칭한다.
- [0564] 용어 "단독요법"은 임의의 임상적 또는 의학적 맥락에서 인간 또는 동물을 치료하기 위한 단일 물질 및/또는 전략의 사용을 지칭하며, 다중 물질 및/또는 전략이 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 사용되는지와 무관하게, 동일한 임상적 또는 의학적 맥락에서 인간 또는 동물을 치료하기 위한 다중 물질 및/또는 전략의 사용과 반대된다.
- [0565] 용어 "화학요법제"는 본원에서 종양을 사멸시키거나, 또는 종양의 성장을 저속화하거나 정지시키고/거나, 암성 세포의 분열을 저속화하거나 또는 정지시키고/거나 전이를 예방하거나 또는 저속화하도록 인간 또는 동물에게 투여되는 1종 이상의 화학 물질을 지칭한다. 화학요법제는 흔히 암을 치료하기 위해 투여되지만, 또한 다른 질환에도 지시된다.
- [0566] 용어 "화학요법"은 1종 이상의 화학요법제에 의한 인간 또는 동물의 의학적 치료를 지칭한다 (상기 정의 참조).
- [0567] 용어 "화학면역요법"은 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 화학요법 물질 및/또는 전략 및 면역요법 물질

및/또는 전략의 조합 사용을 지칭한다. 화학면역요법은 흔히 암을 치료하는데 사용되지만, 다른 질환을 치료하는데도 또한 사용될 수 있다.

- [0568] 용어 "면역계"는 신체에서 감염을 예방하는 것, 신체에서 감염 동안 또는 질환 동안 신체를 보호하는 것, 및/또는 감염 또는 질환 후 신체를 회복하도록 보조하는 것에 수반되는 분자, 물질 (예를 들어 체액), 해부 구조 (예를 들어 세포, 조직 및 기관), 및 생리적 과정의 양상물, 또는 그의 임의의 1종 이상의 구성요소를 지칭한다. "면역계"의 완전한 정의는 본 특허의 범위를 넘어서지만, 그러나 이 용어는 관련 기술분야의 임의의 통상 기술자에 의해 이해될 것이다.
- [0569] 용어 "면역 작용제"는 면역계의 임의의 1종 이상의 구성요소와 상호작용할 수 있는 임의의 내인성 또는 외인성 물질을 지칭한다. 용어 "면역 작용제"는 항체, 항원, 백신 및 그의 구성 성분, 핵산, 합성 약물, 천연 또는 합성 유기 화합물, 시토카인, 천연 또는 변형된 세포, 그의 합성 유사체 및/또는 그의 단편을 포함한다.
- [0570] 용어 "길항제"는 시험관내 또는 생체내에서 생물학적 수용체를 억제하고/거나 상쇄시키고/거나 하향조절하고/거나 탈감작시켜 생리적 반응을 유발하는 임의의 물질을 지칭한다.
- [0571] 용어 "면역요법"은 인간 또는 동물의 면역계의 1종 이상의 구성요소가 전신 및 또는 국부 효과, 및 예방적 및/또는 치유 효과를 비롯한 일부 치료 이익을 직접적으로 또는 간접적으로 달성하도록 의도적으로 조정되는 임의의 의학적 치료를 지칭한다. 면역요법은 인간 또는 동물 대상체에게 1종 이상의 면역 작용제 (상기 정의 참조)를 임의의 경로 (예를 들어, 정맥내로, 피부로, 경구로, 주입으로, 흡입으로 등)에 의해 전신적으로, 국부로 또는 둘 다로 단독으로 또는 임의의 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0572] "면역요법"은 시토카인의 생산을 유발시키거나, 증가시키거나, 감소시키거나, 중단시키거나, 방지하거나, 차단하거나 또는 달리 조정하고/거나, 시토카인 또는 면역 세포를 활성화하거나 또는 비활성화하고/거나, 면역 세포의 수준을 조정하고/거나, 1종 이상의 치료 또는 진단 물질을 신체의 특정한 위치로 또는 특정한 유형의 세포 또는 조직으로 전달하고/거나, 특정한 세포 또는 조직을 파괴하는 것을 포함할 수 있다. 면역요법은 국부 효과, 전신 효과 또는 둘 다의 조합을 달성하는데 사용될 수 있다.
- [0573] 용어 "면역억제된"은 면역계가 기능적으로 감소되거나, 비활성화되거나 또는 달리 손상되거나, 또는 1종 이상의 면역 구성요소가 기능적으로 감소되거나, 비활성화되거나 또는 달리 손상된 임의의 인간 또는 동물 대상체 상태를 기재한다.
- [0574] "면역억제"는 질환, 감염, 소진, 영양실조, 의학적 치료 또는 일부 다른 생리학적 또는 임상적 상태의 원인, 결과 또는 부산물일 수 있다.
- [0575] 본원에서 동의어로 사용된 용어 "면역조정(immunomodulating 및 immunomodulatory) 물질", "면역조정제(immunomodulatory agent 및 immunomodulator)"는 인간 또는 동물에게 투여시, 해당 인간 또는 동물의 면역계의 기능에 직접적으로 영향을 미치는 임의의 물질을 지칭한다. 통상의 면역조정제의 예는 항원, 항체 및 소분자 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0576] 용어 "백신"은 인간 또는 동물에서 1종 이상의 항원에 대해 특이적인 면역계 반응 및/또는 보호를 도출하거나 또는 증진시키기 위해 인간 또는 동물에게 투여되는 생물학적 제제를 지칭한다.
- [0577] 용어 "백신접종"은 백신에 의해 인간 또는 동물을 치료하거나 또는 백신을 인간 또는 동물에게 투여하는 활동을 지칭한다.
- [0578] 용어 "아주반트"는 1차 치료 물질과 함께 (임의의 순서로 순차적으로, 또는 공동으로) 투여되어, 1차 치료 물질 단독의 사용을 통해 달성될 수 없는 상보적, 상승작용적 또는 달리 유익한 효과를 달성하는 일부 유형의 2차 치료 물질을 지칭한다. 아주반트는 백신, 화학요법 또는 일부 다른 치료 물질과 함께 사용될 수 있다. 아주반트는 1차 치료 물질의 효능을 증진시키거나, 1차 치료 물질의 독성 또는 부작용을 감소시키거나, 또는 1차 치료 물질을 수용하는 대상체에게 일부 유형의 보호, 예컨대, 비제한적으로 면역계의 개선된 기능을 제공할 수 있다.
- [0579] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오타이드는 인간 또는 동물에 대해 치료상 유익한 1종 이상의 시토카인의 생체내 생산을 유도하기 위한 인간 또는 동물에 대한 면역요법으로서 투여될 수 있다. 이 유형의 면역요법은 단독으로 또는 다른 치료 전략과 조합하여 임의의 순서로 순차적으로 또는 공동으로 사용될 수 있다. 인간 또는 동물에서 감염 또는 질환의 영향을 예방하고/거나 치료하고/거나 완화시키고/거나, 인간 또는 동물의 면역계를 조정하여 일부 다른 치료 이익을 달성하는데 사용될 수 있다.

- [0580] 하나의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 면역억제된 개체의 시토카인 유도 면역요법에 사용될 수 있다.
- [0581] 본 실시예에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드는 면역억제된 인간 또는 동물 대상체에게 투여되어 인간 또는 동물의 면역계를 직접적으로 또는 간접적으로 증진시키는 1종 이상의 시토카인의 생체내 생산을 유도할 것이다. 이러한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는 자가면역 장애, 면역계 결핍 또는 결함, 미생물 또는 바이러스 감염, 감염성 질환 또는 암을 앓는 대상체를 포함한다.
- [0582] 따라서, 본 발명은 면역억제된 개체에서 시토카인을 유도하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 시토카인의 유도를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0583] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 시클릭 디뉴클레오티드는 화학요법과 조합하여 시토카인 유도 면역요법에 사용될 수 있다. 이러한 예에서, 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드는 1종 이상의 화학요법제와 함께, 임의의 순서로 순차적으로 또는 병용으로, 암 환자에게 투여되어 해당 환자에서 종양의 성장을 정지시키고/거나 종양을 축소하고/거나 종양을 파괴할 것이다. 본 발명의 화합물(들)에 의해 제공된 시토카인 유도와 화학요법제(들)에 의해 제공된 세포독성의 조합으로부터 유도되는 화학면역요법은, 단독요법으로서 사용된 경우의 화학요법제(들)보다, 환자에게 보다 덜 독성이고/거나, 환자에서 보다 적은 부작용을 일으키고/거나 보다 큰 항종양 효능을 나타낼 수 있다.
- [0584] 따라서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 개시하며, 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학요법제; 및 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0585] 본 발명의 또 다른 목적은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다.
- [0586] 본원에 사용된 바와 같이, "암"은 비조절 또는 조절이상인 세포 성장 또는 사멸을 특징으로 하는, 대상체에서의 생리학적 조건을 지칭한다. 용어 "암"은 악성 또는 양성의 고형 종양 및 혈액-매개 종양을 포함한다.
- [0587] 바람직한 실시양태에서, 암은 하기 군: 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 흑색종, 신세포 암종, 두경부암, 호지킨 림프종 또는 방광암으로부터이다.
- [0588] 따라서, 본 발명은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암을 치료하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0589] 본 발명의 또 다른 목적은 STING 경로를 통한 면역 반응의 유도에 의해 완화될 수 있는 병리상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 시클릭 디뉴클레오티드이다.
- [0590] 요법에 사용하기 위해, 화학식 (I)의 화합물 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염이 화합물 자체로서 투여될 수 있는 것이 가능하나, 이는 보다 통상적으로 제약 조성물로서 제공된다.
- [0591] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 따라서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과 투여될 수 있다. 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 상기 본원에 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량 (1일 1회 초과 투여를 위함), 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0592] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비-폴립증 결장직장암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 비인두암, 구강암, 타액선 암종, 복막암, 연부 조직 육종, 요로상피암, 한선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, HER2 음성을 포함한 유방암, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B-세

포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 다발성 골수종, 정상피종, 골육종, 연골육종, 항문관 암, 부신 피질 암종, 척삭종, 난관암, 위장 기질 종양, 골수증식성 질환, 중피종, 담도암, 유방 육종 및 다른 회귀한 종양 유형을 포함한다.

[0593] 본 발명의 화합물은 그 자체로 또는 다른 치료제 또는 방사선 요법과 조합으로 또는 공-투여로 특정 유형의 암의 치료에 유용하다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 세포증식억제성 또는 항신생물성 활성을 갖는 방사선 요법 또는 제2 치료제와 공-투여된다. 적합한 세포증식억제성 화학요법 화합물은 (i) 항대사물; (ii) DNA-단편화제, (iii) DNA-가교제, (iv) 삽입제, (v) 단백질 합성 억제제, (vi) 토포이소머라제 I 독소, 예컨대 캅토테신 또는 토포테칸; (vii) 토포이소머라제 II 독소, (viii) 미세관-지정 작용제, (ix) 키나제 억제제, (x) 기타 조사증인 작용제, (xi) 호르몬 및 (xii) 호르몬 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 상기 12개 부류에 속하는 임의의 알려져 있는 작용제뿐만 아니라 현재 개발 중인 임의의 미래 작용제와의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 특히, 본 발명의 화합물은 현행 표준 관리뿐만 아니라 예견가능한 미래에 걸쳐 발전되는 임의의 것과의 조합에 유용할 수 있는 것으로 고려된다. 구체적 투여량 및 투여 요법은 의사의 발전하는 지식 및 관련 기술분야의 일반적 기술에 기초할 것이다.

[0594] 본 발명의 화합물을 1종 이상의 면역-종양학 작용제와 함께 투여하는 치료 방법이 본원에 추가로 제공된다. 본원에 사용된 면역-항암제 (또한 암 면역요법으로도 알려짐)는 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 상항-조절하는데 효과적이다. 한 측면에서, 면역-종양학 작용제와 함께 본 발명의 화합물의 투여는 종양 성장을 억제하는데 상승작용적 효과를 갖는다.

[0595] 한 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제와 공동으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물(들)은 면역-항암제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.

[0596] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공-제제화될 수 있다.

[0597] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체, 및 시토키인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.

[0598] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 생성한다 (종종 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).

[0599] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리를 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 1종의 중요한 패밀리는 B7 패밀리아이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리에 결합하는 분자의 TNF 패밀리아이며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0600] 한 측면에서, T 세포 반응은 본 발명의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4의 길항제, 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.

[0601] 암의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리릴 루맙과 조합될 수 있다.

[0602] 조합 요법을 위한 다른 작용제는 RG7155 (W011/70024, W011/107553, W011/131407, W013/87699, W013/119716, W013/132044) 또는 FPA-008 (W011/140249; W013169264; W014/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함

한다.

- [0603] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통해 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맵)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.
- [0604] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는 예를 들어, 예르보이 (이필리무맵) 또는 트레멜리무맵을 포함한다.
- [0605] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. PD-1 항체는 옵디보 (니볼루맵), 키트루다 (팜브롤리주맵), PDR001 (노파르티스(Novartis); W02015/112900 참조), MEDI-0680 (AMP-514) (아스트라제네카(AstraZeneca); W02012/145493 참조), REGN-2810 (사노피(Sanofi)/레게네론(Regeneron); W02015/112800 참조), JS001 (타이저우 준시(Taizhou Junshi)), BGB-A317 (베이진(Beigene); W02015/35606 참조), INC596 (SHR-1210) (인사이트/지앙수 행루이 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine); W02015/085847 참조), TSR-042 (ANB001) (테사라(Tesara)/아나프티스바이오(AnaptysBio); W02014/179664 참조), GLS-010 (옥시(Wuxi)/하빈 글로리아 파카슈타칼스(Harbin Gloria Pharmaceuticals)), AM-0001 (아르모(Armo)/리간드(Ligand)), 또는 STI-1110 (소렌토(Sorrento); W02014/194302 참조)로부터 선택된다. 면역-항암제는 피딜리주맵 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포의 도메인으로 구성된 제조합 단백질이다.
- [0606] 한 측면에서,
- [0607] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. PD-L1 항체는 테센트릭 (아테졸리주맵), 두르발루맵, 아벨루맵, STI-1014 (소렌토; W02013/181634 참조) 또는 CX-072 (시톰엑스(CytomX); W02016/149201 참조)에서 선택될 수 있다.
- [0608] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는 예를 들어, BMS-986016 (W010/19570, W014/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (W008/132601, W009/44273)을 포함한다.
- [0609] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는 예를 들어, 우렐루맵 및 PF-05082566 (W012/32433)을 포함한다.
- [0610] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (W006/105021, W009/009116) 및 MK-4166 (W011/028683)을 포함한다.
- [0611] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어, INCB-024360 (W02006/122150, W007/75598, W008/36653, W008/36642), 인독시모드, 또는 NLG-919 (W009/73620, W009/1156652, W011/56652, W012/142237)를 포함한다.
- [0612] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0613] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는 예를 들어, RG-7888 (W006/029879)을 포함한다.
- [0614] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어 루카투무맵 또는 다세투주맵을 포함한다.
- [0615] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어 바를리루맵을 포함한다.

- [0616] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대한) (WO11/109400)이다.
- [0617] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 종양내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제가 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제가 경구로 투여될 수 있거나, 또는 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제의 투여 및 비-약물 치료의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 심지어 수주만큼 시간적으로 떨어져 있는 경우에도 여전히 달성된다.
- [0618] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0619] 제약 조성물 및 투여
- [0620] 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화합식 I의 화합물 중 1종 이상을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 또한 제공한다. 하기 상세하게 기재된 바와 같이, 본 발명의 제약 조성물은 하기에 적합화된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로의 투여를 위해 구체적으로 제제화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어, 협측, 설하 및 전신 흡수에 대해 표적화된 것, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용을 위한 페이스트; (2) 비경구 투여 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제제로서의, 예를 들어, 피하, 근육내, 종양내, 정맥내 또는 경막의 주입; (3) 국소 적용, 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 제어 방출 패치, 또는 스프레이; 또는 종양내로.
- [0621] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.
- [0622] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것에 수반되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 관점에서 "허용되는" 것이어야 한다.
- [0623] 본 발명의 제제는 경구, 종양내, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 환자 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중, 이 양은 활성 성분의 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.
- [0624] 특정 실시양태에서, 본 발명의 제제는 시클로텍스트린, 셀룰로스, 리포솜, 미셀 형성제, 예를 들어 담즙산, 및 중합체 담체, 예를 들어 폴리에스테르 및 폴리무수물로 이루어진 군으로부터 선택된 부형제; 및 본 발명의 화합

물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 언급된 제제는 본 발명의 화합물을 경구로 생체이용가능하게 한다.

- [0625] 이들 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의로, 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합되도록 하고, 이어서, 필요한 경우에, 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0626] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐, 카세트, 환제, 정제, 로렌지 (향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0627] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합으로 포함하며, 이는 당, 알콜, 향산화제, 완충제, 정박제, 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0628] 일부 경우에, 약물의 효과를 지속시키기 위해, 피하, 종양내 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 좌우되며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0629] 주사가 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비, 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가 가능한 제제는 또한 약물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획시킴으로써 제조된다.
- [0630] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 제약으로서 투여되는 경우에, 이들은 그 자체로서 또는 예를 들어 제약상 허용되는 담체와 조합된 0.1 내지 99% (보다 바람직하게는, 10 내지 30%)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0631] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0632] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적이며 환자에 대해 독성이 없는 활성 성분의 양이 획득되도록 변경될 수 있다.
- [0633] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용할 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료할 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0634] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하는데 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 출발하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0635] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.
- [0636] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람

직하다.

[0637]

정의

[0638]

본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

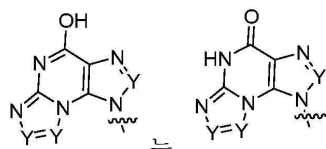
[0639]

달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0640]

명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 명확성을 위해,

[0641]



는 로 그려질 수 있다.

[0642]

명확성을 위해 및 관련 기술분야의 표준 규정에 따라, 기호 는 구조의 코어/핵에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 제시하기 위해 화학식 및 표에 사용된다.

[0643]

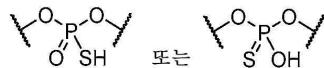
추가적으로, 명확성을 위해, 치환기가 2개의 문자 또는 기호 사이가 아닌 대시 (-)를 갖는 경우에; 이는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.

[0644]

추가로, 명확성을 위해, 실선의 말단에 제시된 치환기가 존재하지 않는 경우에, 이는 결합에 연결된 메틸 (CH₃) 기가 존재함을 나타낸다.

[0645]

추가적으로, 포스포로티오에이트 기는



또는 로 그려질 수 있다

[0646]

용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 중 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트, 또는 양으로 하전된 중 예컨대 나트륨 (Na⁺), 칼륨 (K⁺), 암모늄 (R_nNH_m⁺, 여기서 n=0-4이고, m=0-4임) 등을 나타내는데 사용된다.

[0647]

용어 "전자 끄는 기" (EWG)는 그 자체를 향해 및 다른 결합된 원자로부터 멀어지도록 전자 밀도를 끄는, 결합을 분극화시키는 치환기를 지칭한다. EWG의 예는 CF₃, CF₂CF₃, CN, 할로젠, 할로알킬, NO₂, 술폰, 술폭시드, 에스테르, 술폰아미드, 카르복시아미드, 알콕시, 알콕시에테르, 알케닐, 알키닐, OH, C(O)알킬, CO₂H, 페닐, 헤테로

아릴, -O-페닐, 및 -O-헤테로아릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. EWG의 바람직한 예는 CF_3 , CF_2CF_3 , CN, 할로젠, $SO_2(C_{1-4}$ 알킬), $CONH(C_{1-4}$ 알킬), $CON(C_{1-4}$ 알킬)₂, 및 헤테로아릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. EWG의 보다 바람직한 예는 CF_3 및 CN을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0648] 본원에 사용된 용어 "아민 보호기"는 에스테르 환원제, 이치환된 히드라진, R4-M 및 R7-M, 친핵체, 히드라진 환원제, 활성화제, 강염기, 장애 아민 염기 및 고리화제에 대해 안정한, 아민 기의 보호를 위한 유기 합성 기술분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 이들 기준에 적합한 이러한 아민 보호기는 문헌 [Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) 및 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거된 것을 포함하고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아민 보호기의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: (1) 아실 유형 예컨대 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 및 p-톨루엔설폰일; (2) 방향족 카르바메이트 유형 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오렌일메틸옥시카르보닐 (Fmoc); (3) 지방족 카르바메이트 유형 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐; (4) 시클릭 알킬 카르바메이트 유형 예컨대 시클로헥실옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐; (5) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸 및 벤질; (6) 트리알킬실란 예컨대 트리메틸실란; (7) 티올 함유 유형 예컨대 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일; 및 (8) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸, 메틸, 및 벤질; 및 치환된 알킬 유형 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸, 2-페닐에틸, 및 t-부틸; 및 트리알킬실란 유형 예컨대 트리메틸실란.

[0649] 본원에 언급된 용어 "치환된"은, 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 조건으로, 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 것을 의미한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.

[0650] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.

[0651] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0-3개의 R로 치환된 것으로 제시된 경우에, 상기 기는 임의로 3개 이하의 R 기로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0652] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합된 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0653] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 수소의 동위원소는 ¹H (수소), ²H (중수소) 및 ³H (삼중수소)로 나타낼 수 있다. 이들은 또한 통상적으로 중수소에 대해 D 및 삼중수소에 대해 T로 나타낸다. 본 출원에서, CD₃은 수소 원자 모두가 중수소인 메틸 기를 나타낸다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0654] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조합함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산

및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0655] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0656] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기를 참조한다:

[0657] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0658] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[0659] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0660] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

[0661] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); 및

[0662] f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

[0663] 카르복시기를 함유하는 화합물은 신체 내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물을 그 자체로 생성시킴으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 가수분해는 다수의 경우에서 주로 소화효소의 영향 하에 일어나기 때문에, 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어, 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

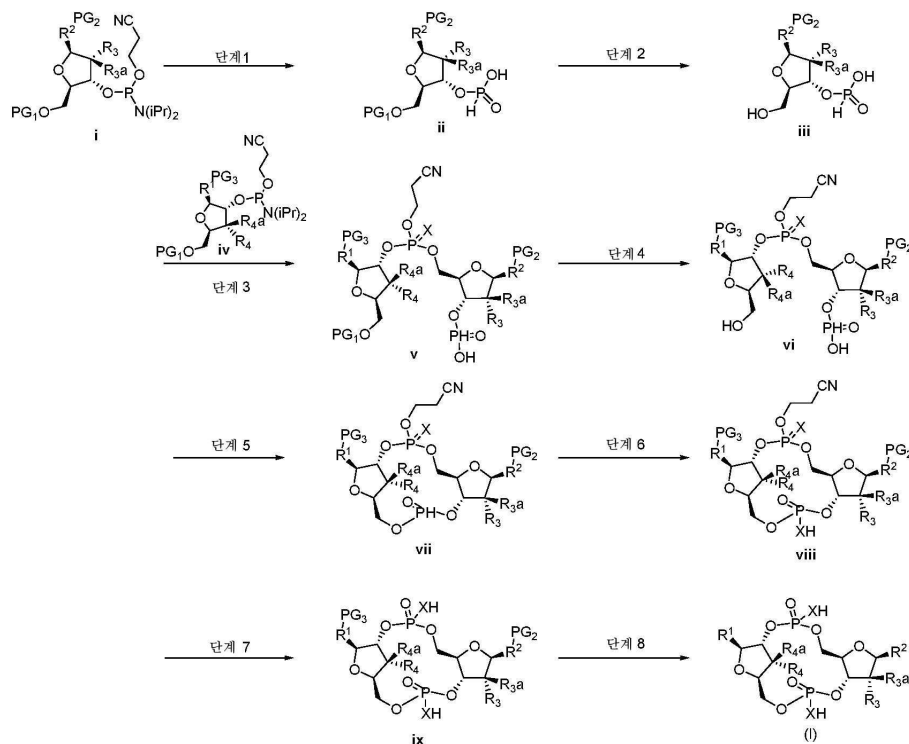
[0664] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)]에 기재되어 있다.

[0665] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기에 관계 없이, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 중의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방

법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

- [0666] 본원에 사용된 용어 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 무린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0667] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제, 즉 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 추가로, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 호전, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 유효량은 1회 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있으며, 특정한 제제화 또는 투여 경로로 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 효과적인 양을 그의 범주 내에 포함한다.
- [0668] 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 예를 들어 상태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 경감, 감소, 조절, 호전 또는 제거, 또는 그의 증상의 호전의 임의의 효과를 포함한다.
- [0669] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 조성물을 특히 생체내 또는 생체의 진단 또는 치료 용도에 적합하게 하는 불활성 또는 활성인 담체와 활성제의 조합을 지칭한다.
- [0670] 염기의 예는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ 의 화합물 (여기서 W는 C_{1-4} 알킬임) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0671] 치료 용도의 경우, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 산 및 염기의 염은 또한 예를 들어 제약상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.
- [0672] 제조 방법
- [0673] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0674] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속시간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 하는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Greene and Wuts Protective Groups In Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons, 2007]]이다.
- [0675] 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I) 및 화학식 (II)와 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 임의의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0676] 반응식 1



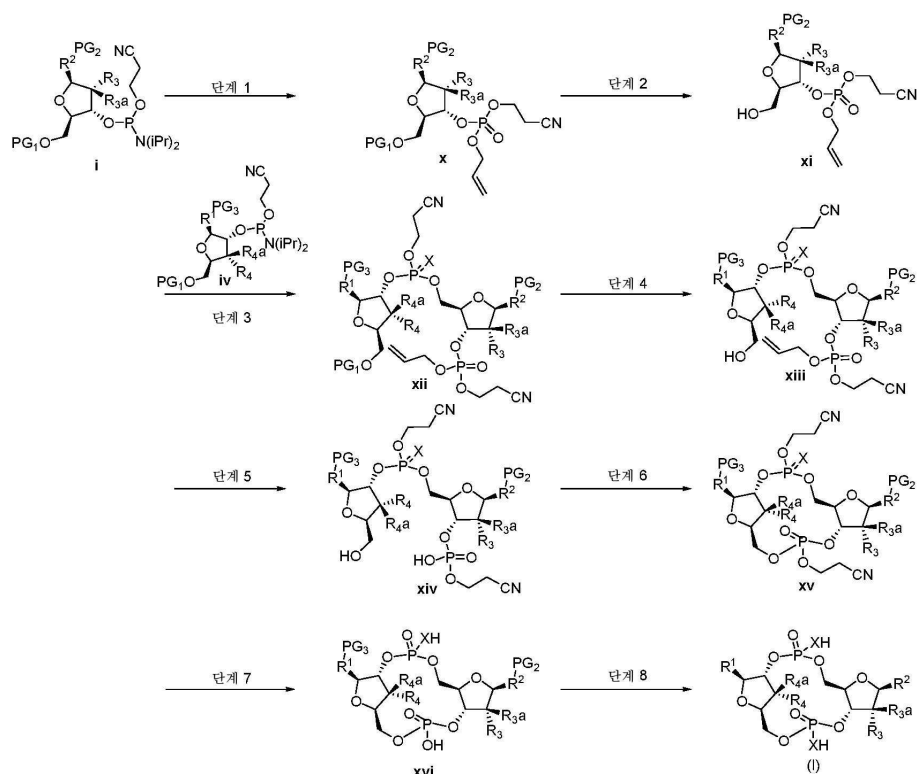
[0677]

[0678] 방법 1

[0679]

본 개시내용의 실시예의 제조 방법은 반응식 1에 기재된다. 방법은 리보-뉴클레오시드 (i)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R^1 또는 R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호하고 (PG_2 또는 PG_3), 5'-히드록시 기는 예컨대 DMTr 에테르로 적절하게 보호하고 (PG_1), 3'-위치는 포스포르아미다이트 관능기이다. 단계 1에서, 적절한 시약 예컨대 피리딘 트리플루오로아세테이트에 이어서 부틸아민으로 처리하여 H-포스포네이트 (ii)를 수득한다. 산성 조건 하에, 단계 2에서 5'-OH 보호기를 후속 제거하여 (PG_1 = DMTr) 화학식 iii의 화합물을 수득한다. 생성된 화학식 iii의 화합물은 단계 3에서 완전히 보호된 2'-포스포르아미다이트 (iv)와 반응한 다음, 즉시 예를 들어 DDTT로 티올화하여 ($X = S$) 화학식 v의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 산화제 예컨대 t-부틸 히드로퍼옥시드로 처리하여 화학식 v의 화합물 (여기서 $X = O$ 임)을 수득한다. 산성 조건 하에, 단계 4에서 제2 리보-뉴클레오시드로부터 5'-보호기를 제거하여 (PG_1 = DMTr) 화학식 vi의 화합물을 수득한다. 단계 5에서 화합물 vi은 적절한 고리화 시약 예컨대 DMOCP로 처리하여 화학식 vii의 화합물을 수득한다. 이어서, 단계 6에서 이 물질을 적절한 시약 예컨대 3H-1,2-벤조디티올-3-온으로 즉시 티올화하여 화학식 viii의 화합물을 수득한다. 화학식 viii의 화합물은 적절한 시약, 예를 들어 $NH_4OH/MeOH$ 로 처리하여 핵염기의 보호기를 제거하여 (PG_2 및 PG_3 = 벤조일) 화학식 ix의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 8에서 화학식 (I)의 화합물은 화합물 ix의 3'-OH 나머지 보호기를 예를 들어 플루오라이드 음이온으로 제거하여 제조할 수 있다 (여기서 PG_4 = 실릴 보호 기임).

[0680] 반응식 2



[0681]

[0682] 방법 2

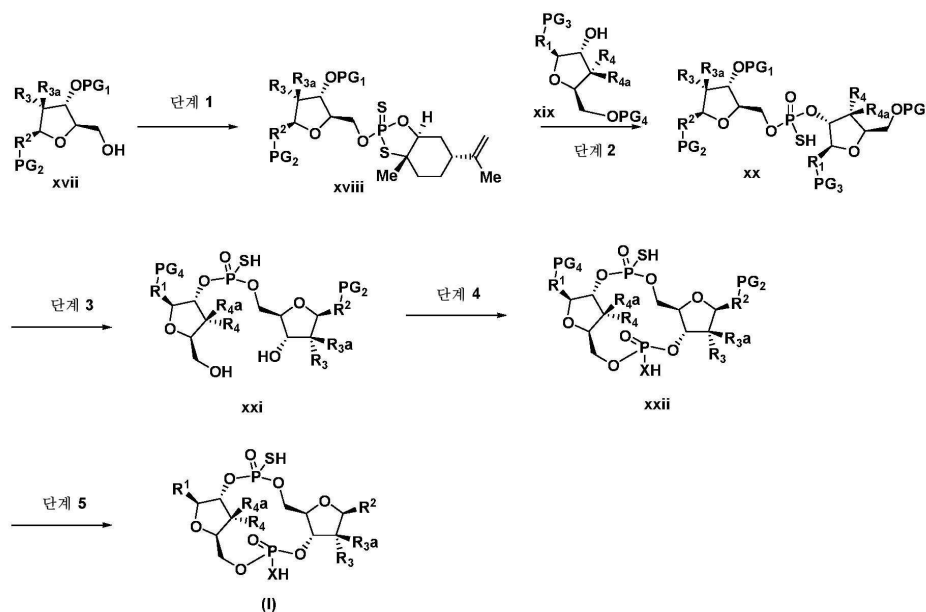
[0683] 본 개시내용의 실시예의 또 다른 제조 방법은 반응식 2에 기재된다. 순서는 변형된 리보-뉴클레오시드 (i)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R^1 또는 R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호되고 (PG_2 또는 PG_3), 5'-히드록시기는 예컨대 DMTr 에테르로 적절하게 보호되고 (PG_1), 3'-위치는 포스포라미다이트 관능기이다. 단계 1에서, 프로프-2-엔-1-올로 처리한 다음, 예를 들어 2-부타논 퍼옥시드로 즉시 산화 ($x = 0$)하여 포스포디에스테르 (x)를 수득한다. 산성 조건 하에, 단계 2에서 5'-OH 보호기를 후속 제거하여 ($PG_1 = \text{DMTr}$) 화학식 xi의 화합물을 수득한다. 생성된 화학식 xi의 화합물은 단계 3에서 완전히 보호된 2'-포스포라미다이트 (i)과 반응시킨 다음, 예를 들어 2-부타논 퍼옥시드로 산화시켜 화학식 xii의 화합물 ($X = 0$)을 수득할 수 있거나 또는 예를 들어 DDT로 처리하여 추가의 화학식 xii의 화합물 ($X = S$)을 수득할 수 있다. 산성 조건 하에, 단계 4에서 제2 리보-뉴클레오시드로부터 5'-보호 기를 제거하여 ($PG_1 = \text{DMTr}$) 화학식 xiii의 화합물을 수득한다. 단계 5에서, 적절한 시약 예컨대 NaI 또는 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 으로 알릴 보호기를 제거하여 화학식 xiv의 화합물을 수득한다. 단계 6에서, 적절한 고리화 시약 예컨대 1-(메시틸솔포닐)-3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸로 화합물 xiv를 처리하여 화학식 xv의 화합물을 수득한다. 화학식 xv의 화합물은 적절한 시약, 예컨대 t-부틸아민으로 처리하여 2-시아노에틸 기를 제거하고, 화학식 xvi의 화합물을 수득한다. 나머지 보호기를 제거하기 위한 추가의 단계가 필요할 수 있다 (단계 8). 예를 들어, $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ 로 처리하여 알킬 또는 페닐 카르보닐 기를 제거하고, 플루오라이드 이온으로 처리 (여기서 실릴 보호기 사용)하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

[0684]

방법 3

[0685] 대안적으로, 본 개시내용의 실시예의 제조에 대한 추가의 방법이 반응식 3에서 기재된다.

[0686] 반응식 3



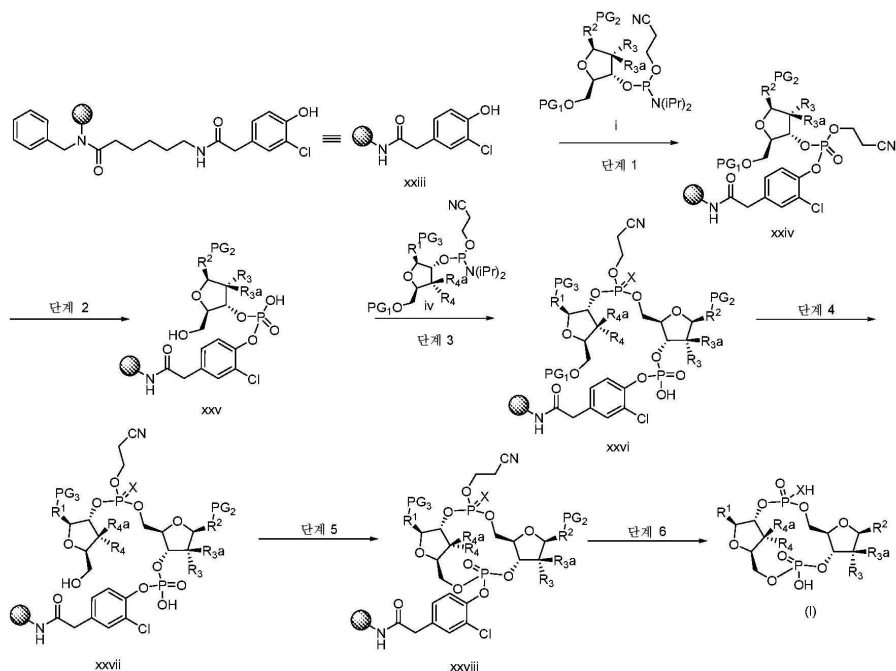
[0687]

[0688] 방법은 적절하게 치환된 천연 또는 변형된 뉴클레오시드 (xvii)로부터 출발하며, 여기서 핵염기 (R^2)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호된다 (PG = 보호기). 단계 1에서, xvii을 적절한 염기 (예를 들어 DBU)를 사용하여, 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서 적절한 유기인 (V) 시약, 예를 들어 표 1에 열거된 것들 중 하나로 처리하여 화학식 xviii의 화합물을 수득한다. 단계 2에서, 염기 (예를 들어 DBU)의 존재 하에 적절한 용매 (예를 들어 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드)에서 적절하게 보호된 알콜 (예를 들어 xi x)로 처리하여 화학식 xx의 화합물을 수득한다. 단계 3에서, 둘 다의 보호기 (PG₁ 및 PG₄)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 조건 하에 제거하여 알콜, 디올 (xxi)을 수득할 수 있다. 단계 4에서, 화학식 xxi의 화합물은 적절한 고리화 시약 (예를 들어 디페닐 포스파이트)으로 처리한 다음, 예를 들어 t-부틸히드로퍼옥시드로 산화 (X = O)시키거나 또는 예를 들어 DDTT로 황화 (X = S)시켜 화학식 xxii의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 5에서, 임의의 추가의 보호기는 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0689] 방법 4

[0690] 대안적으로, 본 개시내용의 실시예의 제조에 대한 추가의 방법이 반응식 4에 기재된다.

[0691] 반응식 4

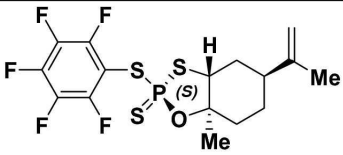
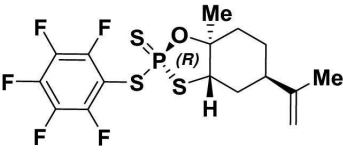
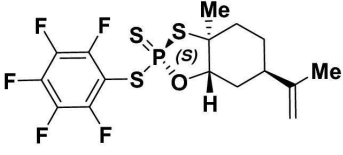
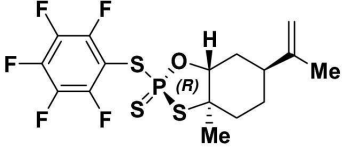


[0692]

[0693] 방법은 2-(3-클로로-4-히드록시페닐)아세트산 폴리스티렌 지지체 수지 (xxiii) 및 리보-뉴클레오시드 (i)에서 출발하며, 여기서 핵염기 (R¹ 또는 R²)는 예컨대 벤조일 기로 적절하게 보호되고 (PG₂ 또는 PG₃), 5'-히드록시기는 예컨대 DMTr 에테르로 적절하게 보호되고 (PG₁), 3'-위치는 포스포르아미다이트 관능기이다. 단계 1에서, 리보-뉴클레오시드 (i)는 적절한 용매 (예컨대 아세토니트릴)에서, 적절한 시약 (예를 들어 1H-테트라졸)과 함께 수지 (xxiii) 상에 로딩한 다음, 예를 들어 시약 예컨대 t-부틸 히드رو퍼옥시드로 즉시 산화하여 수지 xxiv를 수득한다. 단계 2에서, 적절한 시약 (예를 들어 Et₃N/피리딘의 1:1 혼합물)으로 시아노에틸 기를, 그리고 산성 조건 하에 5'-OH 보호기를 후속 제거하여 (PG₁ = DMTr) 수지 xxv를 수득한다. 단계 3에서, 생성된 수지 xxv는 완전히 보호된 2'-포스포르아미다이트 (iv)와 반응시킨 다음, 예를 들어 DDTT로 즉시 티올화하여 (X = S) 수지 xxvi를 수득한다. 대안적으로, 산화제 예컨대 t-부틸 히드رو퍼옥시드로 처리하여 지지체 수지 xxvi (여기서 X = O임)을 수득한다. 단계 4에서, 산성 조건 하에, 제2 리보-뉴클레오시드로부터 5'-보호 기를 제거하여 (PG₁ = DMTr) xxvii를 수득한다. 단계 5에서, xxvii를 적절한 고리화 시약 예컨대 MNST로 처리하여 xxviii를 제공한다. 단계 6에서, 적절한 시약 (예를 들어 Et₃N/피리딘의 1:1 혼합물)을 사용하여 시아노에틸 기를 제거한 다음, 적절한 시약, 예를 들어 NH₄OH/MeOH를 사용하여 지지체 수지로부터 적절하게 선택적으로 분리하여 화합물 (I)의 화합물을 수득한다. 임의의 다른 보호기와 함께 둘 다의 보호기 (PG₂ 및 PG₃ = 벤조일)는 또한 동일한 조건 하에 또는 후속 단계에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 적절한 시약 선택을 통해 제거할 수 있다.

[0694] 표 1. 유기인 시약

[0695] (2018년 4월 13일에 출원된 USSN 62/657551에 제시된 절차에 따라 제조함)

유기인 (V) 시약
 시약-1
 시약-2
 시약-3
 시약-4

[0696]

[0697] 실시예

[0698] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 필수적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 개시내용의 취지 및 범주에서 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.

[0699] 약어

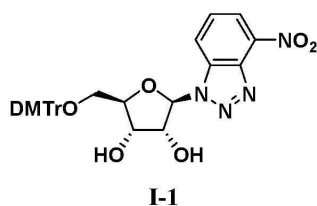
[0700] 하기 약어가 하기 실시예 섹션 및 본원 다른 곳에서 사용될 수 있다.

약어	정식 명칭
Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
aq.	수성
DCM	디클로로메탄
DDTT	((디메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4- 디티아졸린-3-티온
DMSO	디메틸설폭시드
DMOCP	2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-다옥사포스포리난 2-옥시드
DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
EtOAc	에틸 아세테이트
Et ₃ N 또는 TEA	트리에틸아민
EtOH	에탄올
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
iPr	이소프로필
MeOH	메탄올
RT	실온
포화, 또는 포화'd	포화
TBS	t부틸디메틸실릴
TFA	트리플루오로아세트산
t _R	체류 시간

[0701]

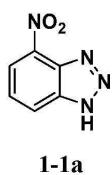
[0702] 중간체

[0703] 중간체 I-1:



[0704]

[0705] 중간체 I-1a의 제조



[0706]

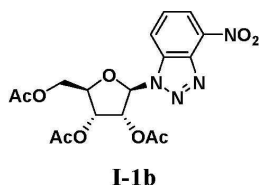
[0707] 진한 H₂SO₄ (150 mL) 중 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (5 g, 42.0 mmol)을 0℃로 냉각시켰다. 질산칼륨 (8.49 g, 84 mmol)을 20분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응물을 60℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 얼음 100 g에 부었다. 실온으로 가온한 후, 고체를 수집하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하

였다. 고체를 포화 수성 NaHCO_3 50 mL로 처리하고, 5분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고, 물 (3 x 10 mL), 헥산 (3 x 10 mL)으로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 중간체 I-1a (5.82 g, 84% 수율)를 수득하였다.

[0708] LCMS: m/z 165.00 (M+H),

[0709] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 13.10 (br s, 1H), 8.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=7.8$, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (t, $J=8.1$ Hz, 1H).

[0710] 중간체 I-1b의 제조



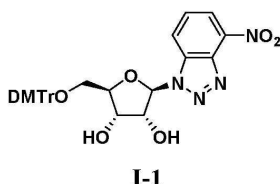
[0711]

[0712] DCM 50 mL 중 (2S,3R,4R,5R)-5-(아세톡시메틸)테트라히드로푸란-2,3,4-트리일 트리아세테이트 (10 g, 31.4 mmol) 및 중간체 I-1a (5.16 g, 31.4 mmol)의 용액에 퍼클로로스탄난 (1.471 mL, 12.57 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 포화 수성 NaHCO_3 300 mL를 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카에 의해 0-50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 목적 중간체 I-1b (5.7 g, 43%)를 수득하였다.

[0713] LCMS: m/z 422.85 (M+H),

[0714] ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=5.4$, 3.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.34 (dd, $J=12.3$, 3.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=12.5$, 4.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.86 (s, 3H).

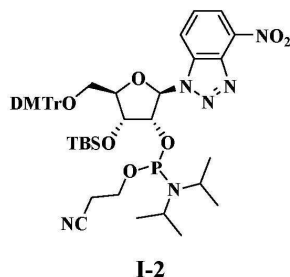
[0715] 중간체 I-1의 제조:



[0716]

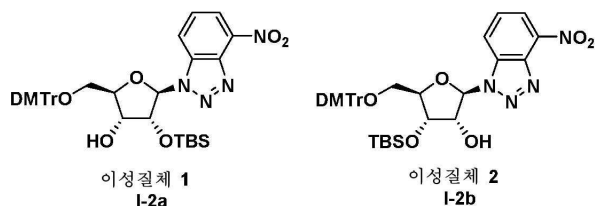
[0717] 암모니아를 MeOH 30 mL 중 중간체 I-1b (4 g, 9.47 mmol)의 용액을 통해 15분 동안 버블링한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 피리딘 5 mL와 공비 혼합한 다음, 피리딘 20 mL 중에 용해시켰다. DMTr-Cl (3.85 g, 11.36 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH 1 mL로 켄칭하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카에 의해 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-1 (3.7 g, 5.56 mmol, 58.7% 수율)을 수득하였다.

[0718] 중간체 I-2:



[0719]

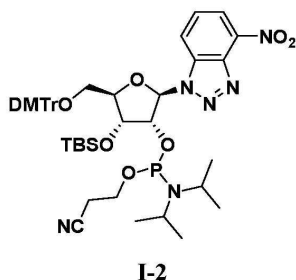
[0720] 중간체 I-2a 및 I-2b의 제조:



[0721]

[0722] 건조 피리딘 25 mL 중 중간체 I-1 (3.7 g, 6.18 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (1.26 g, 18.54 mmol)을 첨가하고, 이어서 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.978 g, 6.49 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, MeOH 1 mL로 켄칭하고, 교반을 추가로 10분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (0-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2종의 이성질체를 수득하였다: 중간체 I-2a (1.6 g, 2.244 mmol, 36.3% 수율), ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 9.26 - 9.18 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 4H), 6.74 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (d, J=0.9 Hz, 6H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 2.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 9H), 0.07 - 0.04 (m, 3H), 0.02 - -0.02 (m, 3H) 및 중간체 I-2b (2.1 g, 2.95 mmol, 47.7% 수율) ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 9H), 6.73 - 6.68 (m, 4H), 6.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (d, J=2.6 Hz, 6H), 3.41 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.55 (s, 12H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.02 - -0.04 (m, 3H).

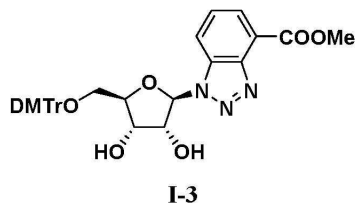
[0723] 중간체 I-2의 제조:



[0724]

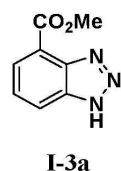
[0725] 아세트니트릴 중 무수 DCM (20 mL) 중 중간체 I-2b (2.1 g, 2.95 mmol)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴의 1.0 M 용액 (2.062 mL, 2.062 mmol)을 첨가하고, 이어서 3-((비스(디이소프로필아미노)포스포닐)옥시)프로판니트릴 (1.065 g, 3.53 mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/헥산/0.5% Et₃N을 가짐)에 의해 정제하여 중간체 I-2를 부분입체이성질체의 혼합물 (1.8 g, 1.971 mmol, 66.9% 수율)로서 수득하였다. m/z 830.0 (M+H), (이동상 중 TFA를 사용하여 LCMS 상에서 가수분해됨).

[0726] 중간체 I-3:



[0727]

[0728] 중간체 I-3a의 제조



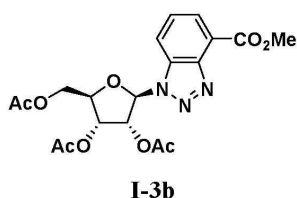
[0729]

[0730] 아세트산 (50 mL) 중 메틸 2,3-디아미노벤조에이트 (3 g, 18.1 mmol)에 아질산나트륨 (1.25 g, 18.1 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 50 mL 중에서 5분 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 물 (10 mL x 3), 에테르 (5 mL x 2)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 중간체 I-3a (2.52 g, 79% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0731] ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0732] m/z 178.4 (M+H)

[0733] 중간체 I-3b의 제조



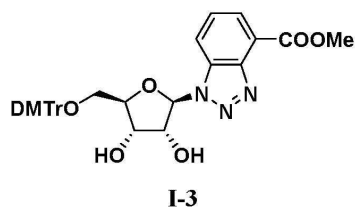
[0734]

[0735] ACN 50 mL 중 (2S,3R,4R,5R)-5-(아세톡시메틸)테트라히드로푸란-2,3,4-트리일 트리아세테이트 (4.49 g, 14.11 mmol) 및 중간체 I-3a (2.5 g, 14.11 mmol)의 용액에 퍼클로로스타난 (1.65 mL, 14.1 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물에 NaHCO_3 200 mL를 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 I-3b (4.57 g, 10.50 mmol, 74.4% 수율)를 수득하였다.

[0736] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름- d) δ 8.17 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=5.3, 4.1 Hz, 1H), 5.81 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.24 (dd, J=12.3, 4.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (s, 3H),

[0737] m/z 436.5 (M+H).

[0738] 중간체 I-3의 제조:

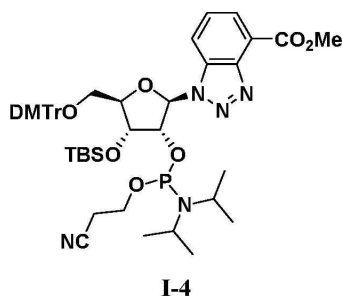


[0739]

[0740] MeOH (50 mL) 중 중간체 I-3b (5.5 g, 12.63 mmol)의 용액에 소듐 메탄올레이트 (2.53 mL, 2.53 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 H^+ 다우엑스 50 수지 2 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 피리딘 5 mL에 녹인 다음, 농축 건조시켰다 (2x). 생성된 물질을 건조 피리딘 30 mL 중에 현탁시키고, DMTr-Cl (5.14 g, 15.16 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH 1 mL로 처리하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-3 (2.5 g, 4.09 mmol, 32.4% 수율)을 수득하였다.

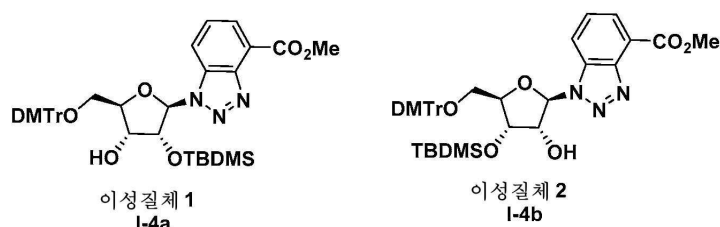
[0741] m/z 612.0 (M+H).

[0742] 중간체 I-4:



[0743]

[0744] 중간체 I-4a 및 I-4b의 제조

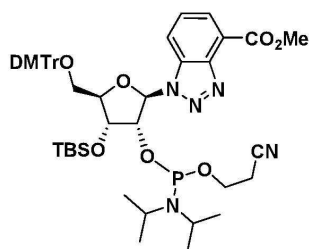


[0745]

[0746] 건조 피리딘 (10 mL) 중 중간체 I-3 (2.5 g, 4.09 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (0.84 g, 12.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸클로로디메틸실란 (1.08 g, 7.2 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 추가의 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.68 g, 4.50 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH (2 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2종의 이성질체를 수득하였다. 제1 용리 이성질체, 중간체 I-4a (0.8 g, 1.102 mmol, 27.0% 수율). LCMS, $[M+H]^+ = 726.6$: 1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 7H), 6.78 - 6.75 (m, 4H), 6.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.79 (d, $J=1.1$ Hz, 6H), 3.46 (dd, $J=10.7$, 3.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, $J=10.7$, 4.3 Hz, 1H), 2.78 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.56 (s, 14H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.96 - 0.81 (m, 1H), 0.05 - 0.02 (m, 3H), 0.03 (s, 15H), -0.11 (s, 3H) 및 제2 용리 이성질체, 중간체 I-4b (2.0 g, 2.76 mmol, 42.1% 수율). LCMS, $[M+H]^+ = 726.7$: 1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 (dd, $J=7.3$, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=8.4$, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.2$, 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.29 (s, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 7H), 6.71 - 6.65 (m, 4H), 6.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.09 -

5.06 (m, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (dd, J=10.7, 2.6 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.56 (s, 7H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

[0747] 중간체 I-4의 제조:



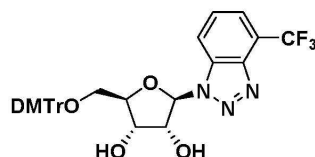
I-4

[0748]

[0749] 중간체 I-4를 I-4b로부터 중간체 I-2의 제조에 대해 제공된 하기 절차에 의해 중간체 I-4 (81% 수율)를 수득하였다.

[0750] m/z 843.5 (M+H).

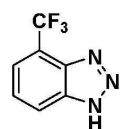
[0751] 중간체 I-5:



I-5

[0752]

[0753] 중간체 I-5a의 제조



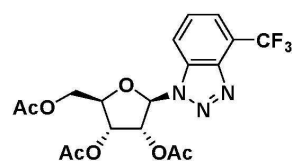
I-5a

[0754]

[0755] MeOH (100 mL) 중 2-니트로-6-(트리플루오로메틸)아닐린 (5 g, 24.26 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10wt%) (0.52 g, 0.49 mmol)을 첨가하고, 반응물을 수소의 25 psi 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세트산 150 mL 중에 용해시키고, 아질산나트륨 (1.67 g, 24.3 mmol)을 작은 부분으로 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물에 물 100 mL를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고, 물 (30 mL x 3)에 이어서 헥산 (10 mL x 2)으로 세척한 다음, 건조시켜 중간체 I-5a (3.96 g, 21.16 mmol, 87% 수율)를 수득하였다.

[0756] ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 12.63 - 12.35 (Bbr. s, 1H), 8.44 - 8.15 (m, 1H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (t, 1H).

[0757] 중간체 I-5b의 제조



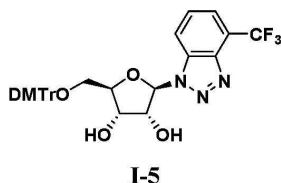
I-5b

[0758]

[0759] 중간체 I-5b를 중간체 I-5a 및 (2S,3R,4R,5R)-5-(아세톡시메틸)테트라히드로푸란-2,3,4-트리일 트리아세테이트로부터 중간체 I-1b의 제조에 대한 하기 절차에 따라 제조하여 목적 생성물 (58% 수율)을 수득하였다.

[0760] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.26 (t, J=4.4 Hz, 1H), 5.83 – 5.80 (m, 1H), 4.58 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=12.5, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 6H), 1.98 (s, 3H).

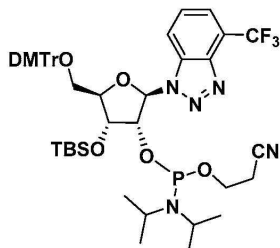
[0761] 중간체 I-5의 제조:



[0762]

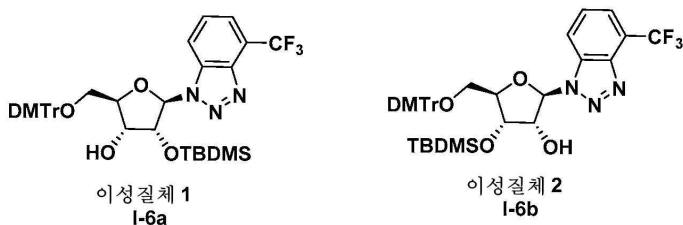
[0763] 중간체 I-5를 중간체 I-5b로부터 중간체 I-1의 제조에 대해 기재된 하기 절차에 따라 제조하여 목적 생성물 (59% 수율)을 수득하였다.

[0764] 중간체 I-6:



[0765]

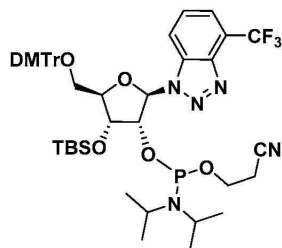
[0766] 중간체 I-6a 및 I-6b의 제조



[0767]

[0768] 건조 피리딘 15 mL 중 중간체 I-5 (1.8 g, 2.90 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (0.591 g, 8.69 mmol)을 첨가하고, 이어서 DCM 5 mL 중 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.480 g, 3.19 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 MeOH (2 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 2종의 이성질체를 수득하였다. 제1 용리 이성질체, 중간체 I-6a (0.62 g, 29.1% 수율). LCMS, $[M+H]^+ = 736.6$: ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 8H), 6.79 - 6.74 (m, 4H), 6.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 4.47 (br d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=1.7$ Hz, 7H), 3.47 (dd, $J=10.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=10.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 - 0.04 (m, 3H), -0.09 (s, 3H), 및 제2 용리 이성질체, 중간체 I-6b (0.98 g, 46.0% 수율)를 수득하였다. LCMS, $[M+H]^+ = 736.6$: ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 7H), 6.73 - 6.68 (m, 4H), 6.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 3.77 (d, $J=2.3$ Hz, 6H), 3.37 (dd, $J=10.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=10.7, 5.0$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.02 - -0.05 (m, 3H).

[0769] 중간체 I-6의 제조:

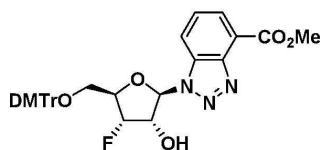


I-6

[0770]

[0771] 중간체 I-6을 I-6b로부터 중간체 I-2의 제조에 대해 제공된 하기 절차에 의해 제조하였다.

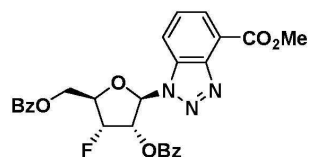
[0772] 중간체 I-7:



I-7

[0773]

[0774] 중간체 I-7a의 제조



I-7a

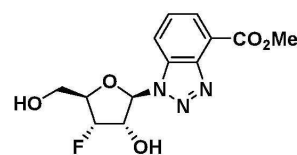
[0775]

[0776] 실온에서 무수 CH_3CN (30 mL) 중 중간체 I-3a (1.5 g, 8.47 mmol) 및 ((2R,3R,4S)-5-아세톡시-4-(벤조일옥시)-3-플루오로테트라히드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 (3.41 g, 8.47 mmol)의 현탁액에 염화주석 (IV) (0.994 mL, 8.47 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 처리하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0%에서 60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 I-7a (4.0 g, 7.70 mmol, 91% 수율)를 수득하였다.

[0777] m/z 520.1 (M+H)

[0778] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 - 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.05 - 8.00 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.71 - 6.53 (m, 1H), 6.03 - 5.74 (m, 1H), 5.09 - 4.91 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).

[0779] 중간체 I-7b의 제조



I-7b

[0780]

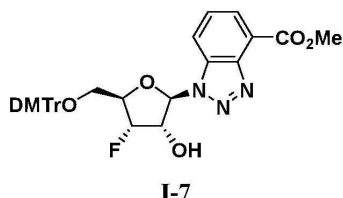
[0781] MeOH (50 mL) 중 중간체 I-7a (4.6 g, 8.85 mmol)의 용액에 소듐 메탄올레이트 (3.54 mL, 1.771 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H^+ 다우엑스 50 수지 (2 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안

교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시킨 다음, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)를 사용하여 정제하여 중간체 I-7b (2.4 g, 7.71 mmol, 87% 수율)를 수득하였다.

[0782] m/z 312.1 (M+H).

[0783] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.49 (m, 1H), 5.31 - 5.17 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.37 (s, 1H).

[0784] 중간체 I-7의 제조

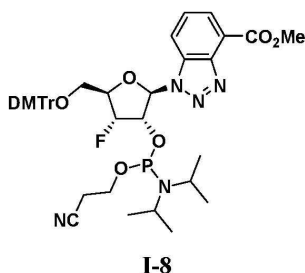


[0785]

[0786] 피리딘 (20 mL) 중 중간체 I-7b (2.4 g, 7.71 mmol)의 용액에 4,4'-(클로로(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠) (3.14 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 40 g 상에서 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-7 (3.2 g, 67.6% 수율)을 수득하였다.

[0787] LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614$.

[0788] 중간체 I-8의 제조:

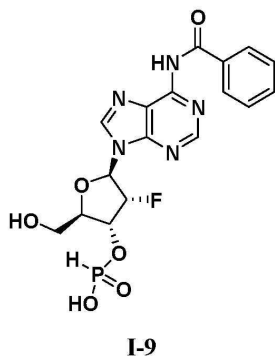


[0789]

[0790] 중간체 I-8을 중간체 I-2의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 I-7로부터 제조하였다.

[0791] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 814.1$.

[0792] 중간체 I-9의 제조:

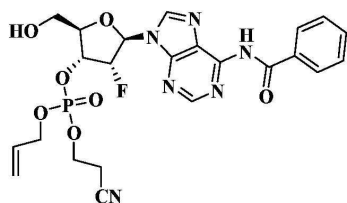


[0793]

[0794] ACN (5 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 2-시아노에틸 디소프로필포스포라미다이트 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 2 g, 2.3 mmol)의 용액을 물 (0.05 mL, 2.7 mmol)에 이어서 피리딘 트리플루오로아세트레이트 (0.53 g, 2.7

mmol)로 처리하였다. 무색 용액을 10분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 담분홍색 발포체를 수득하였다. 생성된 고체를 MeCN (5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 물질을 MeCN (5 mL) 중에 다시 용해시켰다. ACN (6 mL) 및 니트로메탄 (1 mL, 18.3 mmol) 중 DBU (2.75 mL, 18.3 mmol)의 용액을 제조하였다. 이 DBU 용액에 상기로부터의 ACN 용액을 1 부분으로 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 KH_2PO_4 (25 mL) 및 2-MeTHF의 15 wt% 수용액 (20 mL)에 붓고, 교반하였다. 수성 층을 2-MeTHF (20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 KH_2PO_4 의 15 wt% 수용액 (2 x 20 mL)에 이어서 염수의 용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 겔을 2-MeTHF (30-40 mL/g 층, 8-10 mL 양을 충전함)와 공비 증류에 의해 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 DCM (20 mL) 중에 용해시켰다. 메탄올 (1 mL)을 첨가한 다음, 디클로로아세트산 (0.8 mL, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 피리딘 (2 mL, 27 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 진공 하에 겔-유사 잔류물로 농축시켰다. 디메톡시 에탄 (10 mL)을 첨가하고, 백색 고체가 침전하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DME (2.5 mL/g) 중에 재현탁시키고, 필터 상에서 스패툴라로 조심스럽게 교반하였다. 고체를 다시 여과하고, 과정을 2회 더 반복하여 중간체 I-9를 백색 분말 (1 g, 72%)로서 수득하였다.

[0795] 중간체 I-10의 제조:



I-10

[0796]

[0797]

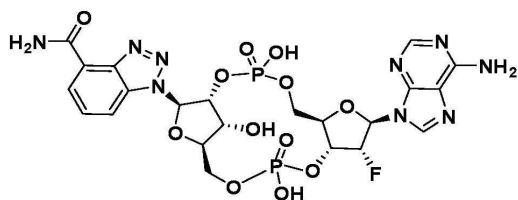
(2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로퓨란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (5g, 5.71 mmol)를 5 mL의 건조 아세트니트릴과 공비혼합하였다. 이어서, 4Å 분자체 및 아세트니트릴 0.2 g (15 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 프로프-2-엔-1-올 (0.663 g, 11.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1H-테트라졸 (0.800 g, 11.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응에 2-히드로퍼옥시-2-((2-히드로퍼옥시부탄-2-일)퍼옥시)부탄 (2.400 g, 11.42 mmol)을 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, 2,2-디클로로아세트산 (4.42 g, 34.2 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 처리한 다음, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 I-10 (2.86 g, 5.23 mmol, 92% 수율) m/z 547.2 (M+H)을 수득하였다.

[0798]

실시예 1

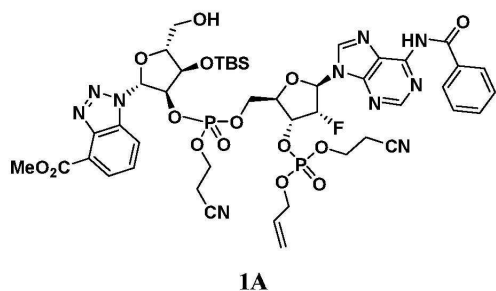
[0799]

1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드



[0800]

[0801] 실시예 1A의 제조:

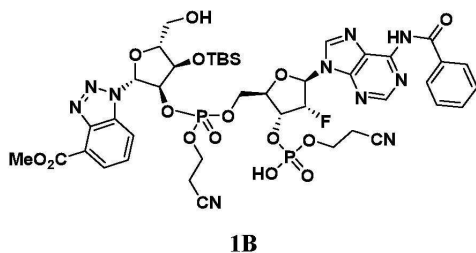


[0802]

[0803] 건조 ACN 중 중간체 I-10 (177 mg, 0.324 mmol), 1H-테트라졸 (50 mg, 0.71 mmol)의 혼합물 (5 mL)을 농축 건조시켰다 (2회 반복). 중간체 I-4 (300 mg, 0.324 mmol)를 ACN (5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시켰다 (2회 반복). 이어서, 4Å 분자체 (0.5 g) 및 아세트니트릴 (6 mL)을 중간체 I-4에 첨가한 다음, 이 용액을 건조 ACN 중 중간체 I-10 (2 mL)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 2-히드로퍼옥시-2-((2-히드로퍼옥시부탄-2-일)퍼옥시)부탄 (272 mg)을 이어서 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해시킨 다음, 2,2-디클로로아세트산 (0.321 mL, 3.89 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물, 실시예 1A를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0804] m/z 1085.6 (M+H).

[0805] 실시예 1B의 제조:

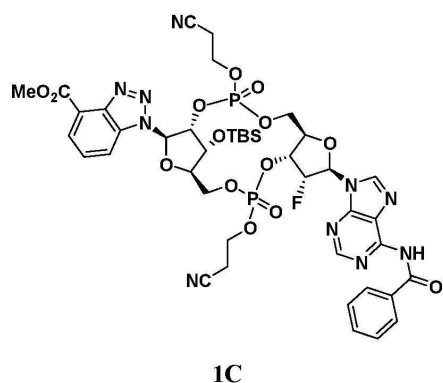


[0806]

[0807] 아세톤 (10 mL) 중 조 실시예 1A (0.326 g, 0.3 mmol)의 용액에 아이오딘화나트륨 (0.225 g, 1.500 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-40% MeOH로 용리시키면서 정제하여 실시예 1B (100 mg, 32% 수율, 3 단계)를 수득하였다.

[0808] LCMS (ES, m/z): 1045.5 [M+H].

[0809] 실시예 1C의 제조:



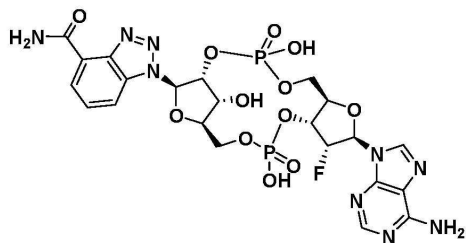
[0810]

[0811] 피리딘 (5 mL) 중 1-(메시틸sul포닐)-3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸 (142 mg, 0.478 mmol)의 용액에 피리딘 (2

mL) 중 실시예 1B (100 mg, 0.096 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 생성물, 실시예 1C (70 mg, 71% 수율)를 수득하였다.

[0812] LCMS (ES, m/z): 1027.5 [M+H]⁺

[0813] 실시예 1의 제조:



실시예 1

[0814]

[0815] 실시예 1

[0816] 실시예 1C (70 mg, 0.086 mmol)를 7 N 암모니아/MeOH (3 mL) 중에 용해시킨 다음, 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 생성된 고체를 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (1 mL) 중에 현탁시키고, 37℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물에 2M 암모니아 아세테이트 용액 (2 mL)을 첨가하고, 교반을 20분 동안 계속하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 (조건: 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD, 칼럼, 5 μm, 19 X150mm, 유량: 20.0 mL/분, 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 4.7); B: 아세토니트릴)에 의해 정제하여 실시예 1 (13 mg, 23% 수율)을 수득하였다.

[0817] m/z: 688.1 (M+H).

[0818] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, J=8.29 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.85 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.39 Hz, 1H), 6.37 (d, J=14.50 Hz, 1H), 5.82 (d, J=3.80 Hz, 1H), 5.58-5.71 (m, 1H), 5.08-5.29 (m, 1H), 4.69 (d, J=4.29 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.11 (dd, J=1.80, 11.85 Hz, 1H), 3.49-3.72 (m, 2H).

[0819] 하기 표 2에 나타낸 실시예 2 및 3을 중간체로서 기재된 적절한 뉴클레오시드 단량체를 사용하여 상기 실시예 1에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 또는 상업적 공급원으로부터 수득된 바와 같이 제조하였다.

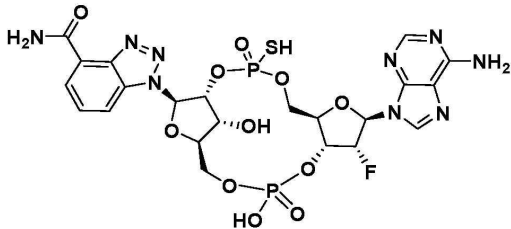
[0820] 표 2

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
2		(1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스포트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온	687.8
3		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스포트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드	690.2

[0821]

[0822] 실시예 4-1 및 4-2

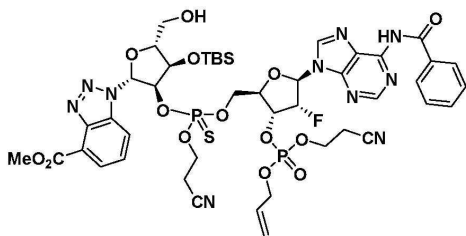
[0823] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3,12-디옥소-3-술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스포트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드



부분입체이성질체 1 (4-1)
부분입체이성질체 2 (4-2)

[0824]

[0825] 실시예 4A의 제조:



4A

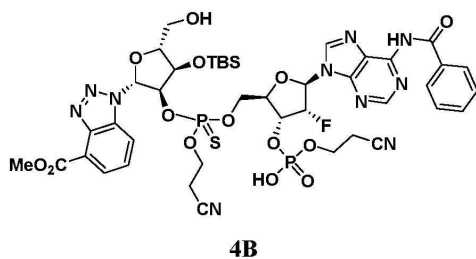
[0826]

[0827] 중간체 I-10 (177 mg, 0.324 mmol) 및 1H-테트라졸의 혼합물 (50 mg, 0.71 mmol)을 건조 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시켰다 (2회 반복). 이어서, 생성된 물질을 아세토니트릴 (6 mL) 중에 용해시켰다. 중간체 I-4 (300 mg, 0.324 mmol)를 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시켰다 (2회 반복). 이어서, 중간체 I-4를 4A 분자체 (0.5 g)로 처리하고, 아세토니트릴 (6 mL)을 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 중간체 I-10의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티

옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (266 mg)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 2,2-디클로로아세트산 (0.321 mL, 3.89 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 중화시키고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물, 실시예 4A (2종의 부분입체이성질체의 혼합물)를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0828] m/z : 1101.6 (M+H).

[0829] 실시예 4B의 제조:

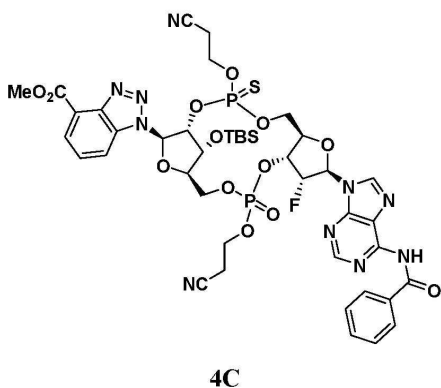


[0830]

[0831] 실시예 4B (2종의 부분입체이성질체의 혼합물)을 실시예 1B의 제조에 대한 하기 절차에 의해 제조하였다. (95 mg, 30% 수율, 3 단계).

[0832] LCMS (ES, m/z): 1061.1 [M+H]⁺

[0833] 실시예 4C의 제조:

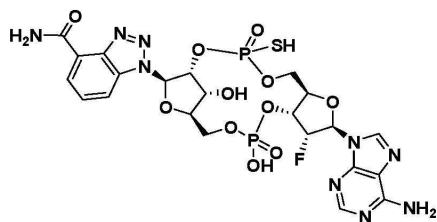


[0834]

[0835] 피리딘 (5 mL) 중 1-(메시틸sul포닐)-3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸 (142 mg, 0.478 mmol)의 용액에 피리딘 (2 mL) 중 실시예 4B (100 mg, 0.096 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 생성물, 실시예 4C (2종의 부분입체이성질체), 60 mg (64% 수율의 혼합물)을 수득하였다.

[0836] LCMS (ES, m/z): 1043.5 [M+H]⁺

[0837] 실시예 4-1 및 4-2의 제조:



부분입체이성질체 **1 (4-1)**

부분입체이성질체 **2 (4-2)**

[0838]

[0839] 실시예 4-1 및 4-2을 실시예 1의 제조에 대해 기재된 하기 절차에 의해 제조하였다. 2종의 부분입체이성질체를 분리하여 (조건: 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μ m, 3.0 X150mm, 유량: 0.3 mL/분, 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 4.7); B: 아세토니트릴) 실시예 4-1 및 4-2를 수득하였다.

[0840]

실시예 4-1: (3 mg, 3% 수율),

[0841]

LCMS (ES, m/z): 704.1 [M+H]⁺.

[0842]

¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.42-8.58 (m, 2H), 8.16-8.29 (m, 1H), 8.01 (d, J=7.21 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.69 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.47 Hz, 1H), 6.38 (d, J=15.47 Hz, 1H), 5.78 (d, J=7.52 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.55-5.63 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.34-4.54 (m, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 3.35 (m, 2H).

[0843]

실시예 4-2: (30 mg, 30% 수율),

[0844]

LCMS (ES, m/z): 704.1 [M+H]⁺.

[0845]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.39 (d, J=8.00 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.41, 8.29 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.49 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.64-5.71 (m, 2H), 5.03-5.26 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.35-4.51 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 1H), 3.49-3.69 (m, 2H).

[0846]

하기 표 3에 나타난 하기 실시예를 중간체로서 기재된 적절한 뉴클레오시드 단량체를 사용하여 실시예 4에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 또는 상업적 공급원으로부터 수득된 바와 같이 제조하였다.

[0847]

표 3

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
5-1		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-니트로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9-플루오로-18-히드록시-3-술파닐-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 1)	705.9
5-2		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-니트로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9-플루오로-18-히드록시-3-술파닐-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 2)	705.9
6-1		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-카르복사미드-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9, 18-디플루오로-3-술파닐-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 1)	706.1
6-2		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-17-(4-카르복사미드-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸)-9, 18-디플루오로-3-술파닐-12-히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 2)	706.1

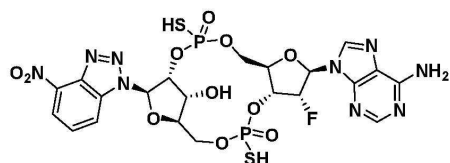
[0848]

[0849]

실시예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4

[0850]

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



부분입체이성질체 1 (7-1)

부분입체이성질체 2 (7-2)

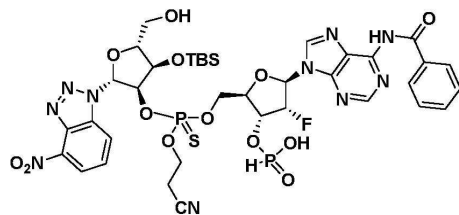
부분입체이성질체 3 (7-3)

부분입체이성질체 4 (7-4)

[0851]

[0852]

실시예 7A의 제조:



7A

[0853]

[0854]

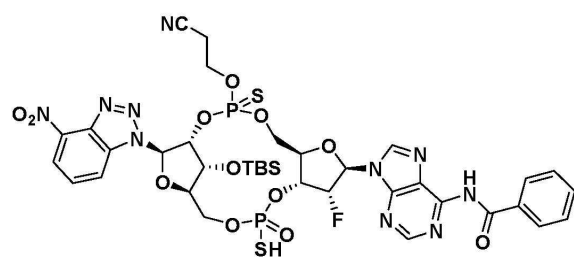
중간체 I-2, (411 mg, 0.45 mmol)를 아세토니트릴 (4 mL) 중에 용해시킨 다음, 농축 건조시켰다 (2회 반복). 생성된 오일에 제3 부분의 아세토니트릴 (4 mL)을 첨가하고, 용액을 ~2 mL의 부피로 농축시켰다. 이 혼합물에 4Å 분자체 (55 mg)를 첨가하였다. 이 용액을 정치되도록 하고, 캐핑하고, 다른 용액을 제조하였다. 중간체 I-9 (256 mg, 0.450 mmol)를 건조 피리딘 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 현탁액을 진공 (20 mbar, 32°C 수조) 하에 농축시켰다. 이어서, 피리딘 2, 2,2-트리플루오로아세트레이트 (130 mg, 0.675 mmol)를 첨가하였다. 피리딘 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시켰다 (2회 반복). 아세토니트릴 (8 mL)을 생성된 잔류물에 첨가하여 농후한 슬러리를 형성하였다. 이어서, 중간체 I-2를 함유하는 용액을 첨가하였다. 고체 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름아미드아미드 (102 mg, 0.495 mmol)로 처리하였다. 용액을 추가로 15분 동안 교반하였다. 황색 용액을 진공 (120 mbar, 36°C 수조) 하에 조심스럽게 농축시켰다. 생성된 농후한 오일을 6% (m/v) 수성 중탄산나트륨 (10 mL) 물에 용해된 0.6 g, 50 mL/g이 들은 분리 깔때기로 옮기고, 디클로로메탄을 사용하여 정량적 전달을 위한 반응 바이알을 세정하였다. 생성물을 수성으로부터 2개 부분의 에틸 아세테이트 (10 mL)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 (120 mbar, 35°C 수조) 하에 농축시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 잔류 피리딘을 제거하였다.

[0855]

상기로부터의 조 물질에 디클로로메탄 (10 mL)에 이어서 트리에틸실란 (719 μ l, 4.50 mmol)을 첨가하고, 최종적으로 2,2-디클로로아세트산 (116 mg, 0.900 mmol)을 적가하였다. 반응물에 메탄올 (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 진공 (300 mbar에 이어서 50 mbar, 35°C 수조) 하에 농축시켜 점성 오일을 수득하였다. 이어서, 오일을 에틸 에테르로 연화처리하였다. 생성된 고체를 수집하고, 디에틸 에테르 (2x)로 세척하였다. 이어서, 고체를 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 디에틸 에테르 20 mL를 첨가한 후, 백색 고체가 침전하였다. 백색 고체를 수집하고, 에테르 (2X)로 세척하여 실시예 7A를 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. (224 mg, 50%) m/z: 979.6 (M+H)

[0856]

실시예 7B의 제조:



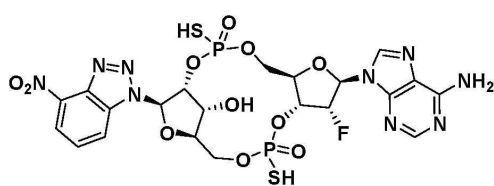
7B

[0857]

[0858] 실시예 7A (224 mg, 0.229 mmol)를 피리딘 (3 mL) 중에 용해시킨 다음, 농축 건조시켰다 (2회 반복). 생성된 잔류물을 건조 피리딘 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 건조 피리딘 (40 mL) 중 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 (127 mg, 0.686 mmol)가 들은 플라스크에 0℃에서 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름아미드 (51.7 mg, 0.252 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 물 (0.050 mL)을 첨가하고, 교반을 추가로 30분 동안 계속하였다. 이어서, 혼합물을 농축 (50 mbar, 35℃ 수조). 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)과 EtOAc (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 EtOAc (15 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-15% MeOH/DCM(0.5% Et₃N을 가짐)로 용리시키면서 정제하여 모든 4종의 부분입체이성질체를 함유하는 실시예 7B (100 mg, 0.101 mmol, 44.0% 수율)를 수득하였다.

[0859] m/z: 993.5 (M+H).

[0860] 실시예 7-1, 7-2, 7-3 및 7-4의 제조:



부분입체이성질체 1 (7-1)

부분입체이성질체 2 (7-2)

부분입체이성질체 3 (7-3)

부분입체이성질체 4 (7-4)

[0861]

[0862] 실시예 7B (100 mg, 0.101 mmol)를 7 N NH₃/MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 Et₃N 3HF (1 mL) 중에 용해시키고, 37℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 2 M 암모니아 아세테이트 (3 mL)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC 크로마토그래피 (조건: 칼럼: 엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD, 칼럼, 5μm, 19 X150mm, 유량: 20.0 mL/분, 이동상: A: 100mM NH₄OAc (pH 4.7); B: 아세트 니트릴 (%A=100-0%B) 0-2분, 0-8%B; 2-17분, 8%-17%B; 17-18분, 14%-95%B; 18-20분, 95%B)에 의해 정제하여 4종의 부분입체이성질체를 수득하였다.

[0863] 실시예 7-1:

[0864] m/z: 722.4 (M+H).

[0865] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.29 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=14.5, 1.5 Hz, 1H), 5.82-5.71 (d, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 5.27 - 5.08 (m, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.64 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H).

[0866] 실시예 7-2:

[0867] m/z: 722.4 (M+H).

[0868] ¹H NMR (499 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.82 - 5.60 (m, 1H), 5.50 - 5.35 (m, 1H), 5.19 - 5.01 (m, 1H), 4.94 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 1H).

[0869] 실시예 7-3:

[0870] m/z: 722.4 (M+H).

[0871] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 1H), 7.32 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 6.12 - 5.91 (m, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 1H), 5.24 - 5.05 (m, 1H), 4.63 (br d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.54- 4.36 (m, 4H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.08 (br d, $J=11.7$ Hz, 1H).

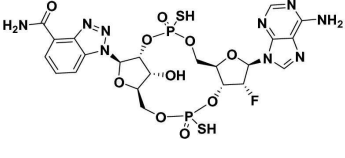
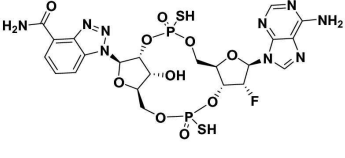
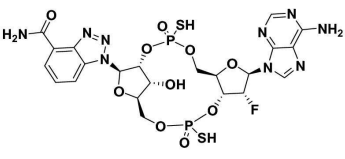
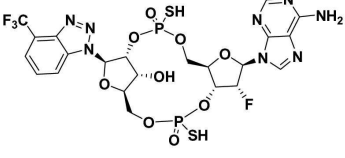
[0872] 실시예 7-4:

[0873] m/z : 722.4 ($M+H$).

[0874] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 6.17 - 5.99 (m, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 4.55 - 4.31 (m, 5H), 4.19 (br d, $J=11.4$ Hz, 1H).

[0875] 하기 표 4에 나타난 하기 실시예를 제조예로서 기재된 적절한 뉴클레오시드 단량체를 사용하여 실시예 7에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 또는 상업적 공급원으로부터 취득된 바와 같이 제조하였다.

[0876] 표 4

EX.	구조	명칭	질량 [$M+H$] ⁺
8-1		1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)	722.4
8-2		1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)	722.4
8-3		1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디옥소-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 3)	722.4
9-1		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술팜닐-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 1)	745.1

[0877]

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
9-2		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술팜-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 2)	745.1
9-3		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술팜-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 3)	745.1
9-4		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술팜-17-[4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 4)	745.1
10-1		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술팜-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)	722.1

[0878]

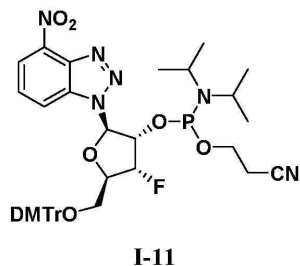
EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
10-2		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)	722.4
10-3		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 3)	722.4
10-4		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디옥소-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 4)	722.4
11-1		(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 1)	724.3

[0879]

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
11-2		(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 2)	724.3
11-3		(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 3)	724.3
11-4		(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 4)	724.3

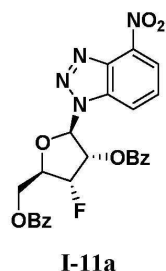
[0880]

[0881] 중간체 I-11:



[0882]

[0883] 중간체 I-11a의 제조:



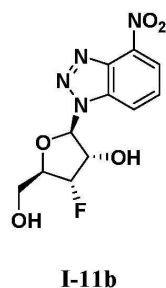
[0884]

[0885] 실온에서 무수 CH_3CN (30 mL) 중 4-니트로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸 (0.897 g, 5.47 mmol)의 현탁액에 트리메틸실릴 (E)-N-(트리메틸실릴)아세트이미데이트 (2.67 mL, 10.94 mmol)를 적가한 다음, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 무수 CH_3CN (5 mL) 중 ((2R,3R,4S)-5-아세톡시-4-(벤조일옥시)-3-플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 (1.1 g, 2.73 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 염화주석 (IV) (1.283 mL, 10.94 mmol)을 적가하였다. 균질 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (100 mL)에 부어 중화시켰다. The 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (4 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g, 헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 I-11a (937 mg, 67.7% 수율)를 수득하였다.

[0886] LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507$.

[0887] ^1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 3H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 6.75 (dd, $J=4.6$, 1.1 Hz, 1H), 6.54 (dt, $J=11.3$, 4.6 Hz, 1H), 6.03 - 5.81 (m, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.81 (dd, $J=12.5$, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=12.6$, 3.4 Hz, 1H).

[0888] 중간체 I-11b의 제조:

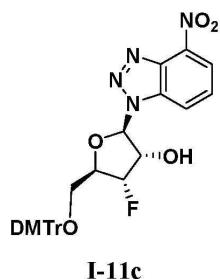


[0889]

[0890] MeOH (3 mL) 중 중간체 I-11a (1.18 g, 2.330 mmol)의 용액에 암모니아 (MeOH 중 7 M, 2.52 mL, 116 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O 로 연화처리하고, 고체를 여과하고, Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 중간체 I-11b (607 mg, 2.035 mmol, 87% 수율)를 수득하였다.

[0891] LCMS, $[M+H]^+ = 299.4$.

[0892] 중간체 I-11c의 제조:

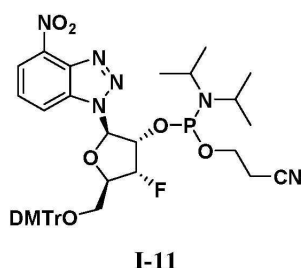


[0893]

[0894] 0℃에서 피리딘 (20 mL) 중 중간체 I-11b (607 mg, 2.035 mmol)의 용액에 4,4'-(클로로(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠) (897 mg, 2.65 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOH (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (80 g, 헥산 중 0-100% EtOAc에 이어서 DCM 중 10% MeOH로 플러싱함) 상에서 크로마토그래피하여 중간체 I-11c (1.05 g, 86% 수율)를 수득하였다.

[0895] LCMS, $[M+H]^+ = 601.5$.

[0896] 중간체 I-11의 제조:



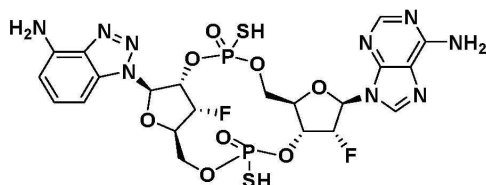
[0897]

[0898] 중간체 I-11c (1 g, 1.665 mmol)를 무수 디클로로메탄 (8.32 mL) 중에 용해시키고, 무수 디클로로메탄 (8.32 mL) 중 1H-이미다졸-4,5-디카르보니트릴 (0.197 g, 1.665 mmol)을 1 부분으로 첨가한 다음, 3-((비스(디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴 (1.06 mL, 3.33 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 메탄올 (3 mL)로 켄칭하고, DCM (100 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 증발시켜 조 물질을 점성 오일로서 수득하였다. 조 물질을 이스코 칼럼 크로마토그래피 (10분 동안 DCM 중 5% Et₃N으로 전처리함, 10분 동안 100% EtOAc에 이어서 15분 동안 100% 헥산으로 플러싱함)에 의해 0-100% 구배의 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-11 (935 mg, 70.1% 수율)을 수득하였다.

[0899] LCMS, $[M+H]^+ = 801.4$: 2개의 피크, 체류 시간 1.39분 및 1.44분: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 95% 물 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 아세트오니트릴; 용매 B = 95% 아세트오니트릴 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 물; 구배 = 1분에 걸쳐 5-95% B에 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0900] 실시예 12

[0901] (1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디술폰-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



[0902]

[0903]

실시예 11-1 (7 mg, 9.7 μ mol)을 MeOH (5 mL) 중에 용해시킨 다음, Pd-C (20.6 mg, 0.019 mmol)로 수소 분위기 하에 7시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 2 mL로 농축시키고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건 하에 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 200 mm x 21.2 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0% B에서 6-분 유지, 20분에 걸쳐 0-60% B에 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 12 (4.6 mg, 66.6% 수율)를 수득하였다.

[0904]

LC/MS, m/z 694.1 (M+1).

[0905]

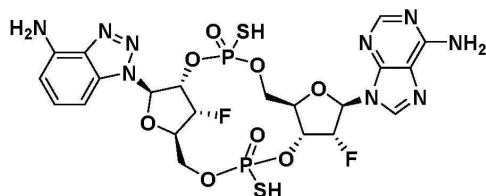
1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.33 (t, J=8.4 Hz, 2H), 6.24 (dd, J=15.0, 3.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.43 (br t, J=11.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.80 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.48 (m, 2H), 3.76 - 3.43 (m, 3H).

[0906]

실시예 13

[0907]

(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,18-디플루오로-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 6,10]옥타데칸-3,12-디온



[0908]

[0909]

실시예 13을 실시예 12에 대해 기재된 절차에 따라 실시예 11-2로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 200 mm x 19 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0% B에서 6-분 유지, 20분에 걸쳐 0-60% B에 이어서, 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 13 (2.0 mg)을 수득하였다.

[0910]

LC/MS, m/z 694.2(M+1).

[0911]

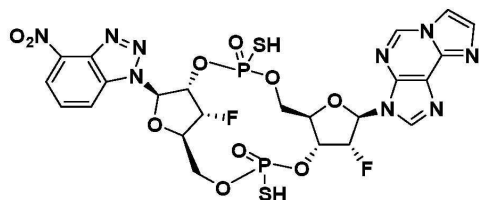
1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 - 8.20 (m, 1H), 8.19 - 7.98 (m, 1H), 7.61 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 6.86 (m, 1H), 6.44 - 6.14 (m, 2H), 5.90 - 5.64 (m, 2H), 5.63 - 5.35 (m, 1H), 5.29 - 5.14 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.64 (m, 2H).

[0912]

실시예 14

[0913]

(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9,18-디플루오로-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 6,10]옥타데칸-3,12-디온



[0914]

[0915]

실시에 11-2 (10 mg, 0.013 mmol)를 NaOAc/HOAc 완충제 (4 mL, pH = 4.5) 중에 용해시키고, 2-클로로아세트알데히드 (물 중 50%, 0.52 mL, 4.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP, 200 mm x 21.2 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 0% B에서 6-분 유지, 20분에 걸쳐 0-60% B에 이어서, 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시에 14 (4.9 mg)를 수득하였다.

[0916]

LC/MS, m/z 748.2(M+1).

[0917]

체류 시간: 0.78분, LC/MS (BEH C18 2.1X 50mm, 1.7 μ , 1분 동안 0에서 100 B에 이어서 0.5분 유지 시간, 유량 = 1 mL/분, 254 nm에서 검출, 용매 A: 100% 물 / 0.1% TFA; 용매 B: 100% ACN / 0.1% TFA).

[0918]

하기 표에 나타난 실시에 15-1, 15-2, 16-1 및 16-2를 실시에 14에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 실시에 7-2, 7-4, 6-1 및 6-2로부터 각각 제조하였다.

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
15-1		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9-플루오로-18-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 1)	746.1
15-2		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9-플루오로-18-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (부분입체이성질체 2)	746.2
16-1		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9,18-디플루오로-12-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-3,12-디옥소-3-술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)	729.9
16-2		1-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-9,18-디플루오로-12-히드록시-8-{3H-이미다조[2,1-f]퓨린-3-일}-3,12-디옥소-3-술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)	730.1

[0919]

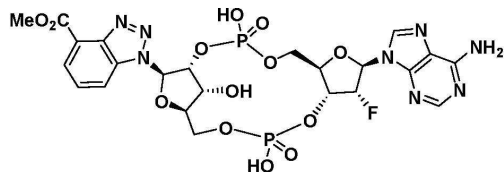
[0920]

실시에 17

[0921]

메틸 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-3,12-디옥소-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아

아졸-4-카르복실레이트



[0922]

[0923]

실시에 1C (70 mg, 0.086 mmol)를 암모니아 (MeOH 중 7 N, 3 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 생성된 고체를 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (1 mL) 중에 현탁시키고, 37℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물에 2 M 암모니아 아세테이트 용액 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC 크로마토그래피 (조건: 칼럼: 엑셀렉트 RP 정제용 C18 OBD, 칼럼, 5 μ m, 19 X150mm, 유량: 20.0 mL/분, 이동상: A: 100 mM NH₄OAc (pH 4.7); B: 아세토니트릴)에 의해 정제하여 실시예 17 (1.5 mg, 2% 수율)을 수득하였다.

[0924]

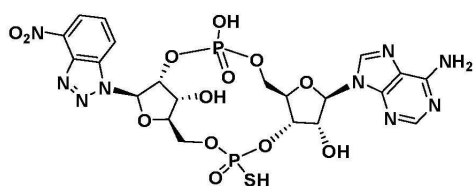
LCMS, $[M+H]^+ = 703.2$.

[0925]

실시예 18

[0926]

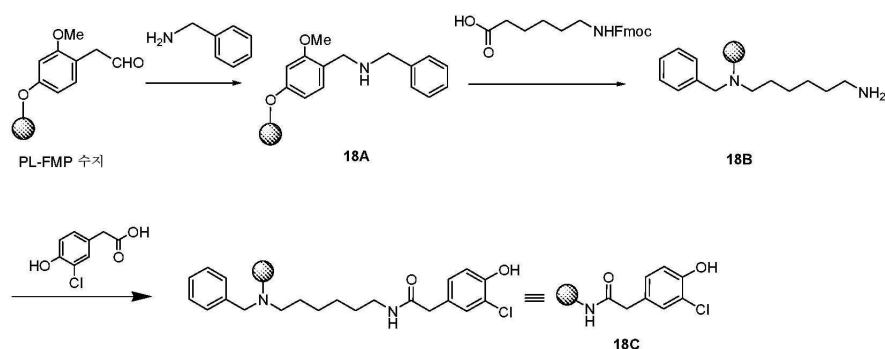
(1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,18-트리히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타테칸-3,12-디온



[0927]

[0928]

단계 1



[0929]

[0930]

PL-FMP 수지 (2-(4-포르밀-3-메톡시페녹시)에틸 폴리스티렌, 85 g, 1.00 mmol/g 로딩, ~85 mmol, 100-200 메쉬, 노바바이오켄(Novabiochem))를 실온에서 ~600 mL DMF (N, N-디메틸포름아미드)로 팽윤한 다음, 과량의 용매를 배수시켰다. 추가의 DMF 400 mL를 첨가한 후, 페닐메탄아민 (21.43 g, 200 mmol), 및 아세트산 (18 mL, 9.43 mmol) (3% x 600 mL = 18.5 mL)을 반응 용기에 첨가하였다. 10분간 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (33.9 g, 160 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 수지를 진공 하에 실온에서 밤새 건조하기 전에 하기 세척 순서: DMF(1x), 이어서 THF/H₂O/AcOH (6:3:1), DMF, DCM (3x/각각)로, DCM 중 5% Et₃N로 3회, 및 최종적으로 MeOH로 세척하여 수지 18A (로딩: 0.87 mmol/g)를 수득하였다.

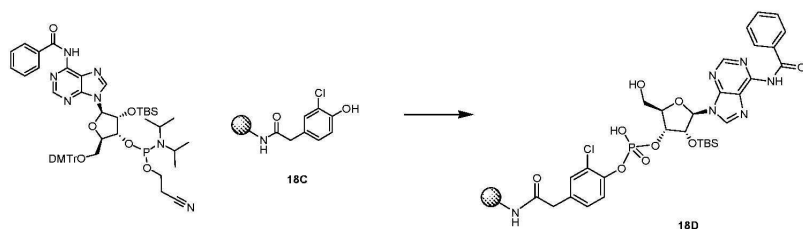
[0931]

DMF (60 mL) 중 6-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)헥산산 (14.40 g, 40.8 mmol) 및 HATU (15.49 g, 40.8 mmol)의 용액에 사전-팽윤한 수지 18A (로딩: 0.87 mmol/g, 수지 23.3 g)에 이어서 DIEA (11.39 mL, 65.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 교반하였다. 수지 배치를 하기 세척 순서: DMF, DCM, DMF,

MeOH, DCM, DMF (각각 2x)로 세척하였다. 이어서, 수지를 DMF (3x, 5분/각각) 중에서 20% 피페리딘으로 처리하였다. 수지를 DMF에 이어서 DCM (2x)으로 세척하고, 건조시켜 수지 18B를 수득하였다. (0.76 mmol/g 로딩).

[0932] 수지 18B (16 mmol, 25 g, 0.76 mmol/g 로딩)을 건조 DMF (2x)로 질소 하에 팽윤하고, 추가의 건조 DMF (100 mL)에 현탁시키고, 2-(3-클로로-4-히드록시페닐)아세트산 (8956 mg, 48.0 mmol) 및 DIEA (13.97 mL, 80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 몇 분 동안 교반한 다음, HATU (18.3 g, 48.0 mmol)를 첨가하고, 교반을 10시간 동안 계속하였다. 수지 배치를 하기 세척 순서: DMF, DCM, THF, MeOH 및 THF로 세척하였다. 이어서, 수지를 1 N NaOH/MeOH/THF의 20/40/40 mL로 밤새 처리하였다. 이어서, 수지를 MeOH/물 (2x), THF/물 (2x), THF (2x), DCM (4x), Et₂O로 세척한 다음, 건조시켜 수지 18C를 수득하였다. (로딩: ~0.70 mmol/g).

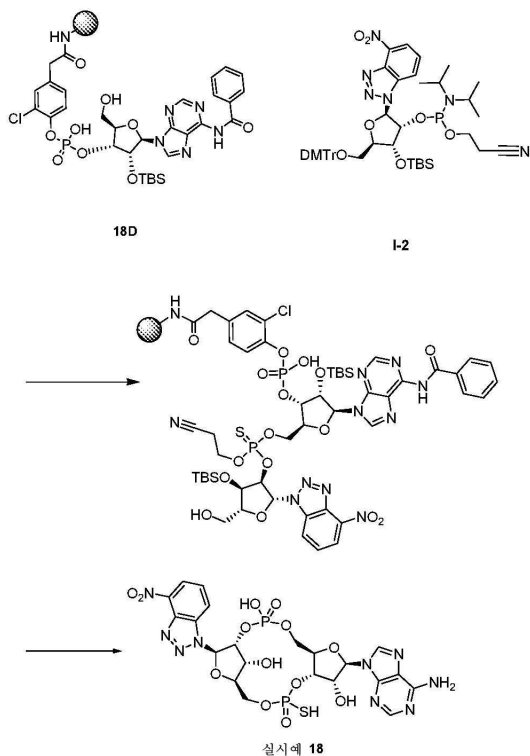
[0933] 단계 2



[0934]

[0935] (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (4.5 g, 4.55 mmol)를 건조 아세트니트릴과 수회 공증발시킨 다음, DCM (23 mL) 중에 용해시켰다. 무수 조건 하에, 수지 18C (3.5 mmol, 5 g 수지 하에, 로딩: 0.7 mmol/g)를 건조 아세트니트릴 (2 x 30 mL)로 질소 하에 팽윤한 다음, 상기 건조 아세트니트릴 (30 mL) 중 포스포르아미다이트 및 1H-테트라졸 (1.23g, 17.50 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 건조 DCM (3x)로 질소 하에 세척하고, 무수 DCM (20 mL)을 첨가하였다. 2-부타논 퍼옥사이드 (4.41 g, 21.00 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 이어서, 수지를 DCM (4x)으로 세척하고, 건조시켰다. 수지를 N-Me-이미다졸 (3 당량)을 함유한 DCM (20 mL) 중 1:1 Ac₂O/Py (10 mL)로 30분 동안 처리하여 캡핑하였다. 이어서, 수지를 DCM (3 x 5분/각각) 중에서 3% 디클로로아세트산으로 처리하여 DMTr 기를 제거하였다. 수지를 DCM (3x), MeCN (2x), DCM (2x) 및 무수 MeCN (2x)으로 세척하였다. 수지를 최종적으로 Et₃N/피리딘으로 처리하였다. 이어서, 지지체 수지를 DCM (3x), MeCN (2x), DCM (2x) 및 무수 MeCN (2x)으로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 수지 18D를 수득하였다.

[0936] 단계 3



[0937]

[0938]

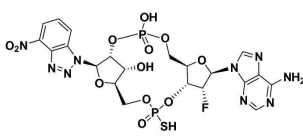
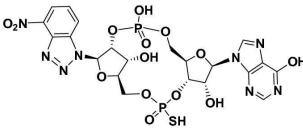
중간체 1-2 (0.32 g, 0.35 mmol)를 건조 아세토니트릴과 수회 공증발시킨 다음, 건조 DCM (25 mL) 중에 용해시켰다. 무수 조건 하에, 수지 18D (0.175 mmol)를 건조 아세토니트릴 (6 mL)로 질소 하에 2회 팽윤하였다. 수지에 무수 CH₃CN (3 mL) 중 1H-테트라졸 (1.05 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 중간체 1-2의 상기 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수지를 질소 하에 건조 DCM (3x)로 세척하고, 건조 DCM (10 mL) 중에 현탁시키고, DDTT (0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 수지를 DCM (2x), CH₃CN (2x), DCM (3x) 및 Et₂O (2x)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켰다. 이어서, 수지를 DCM 중 1:1 Ac₂O/DIEA 혼합물 (20 당량)로 20분 동안 처리한 다음, DCM (3x) 및 CH₃CN (3x)으로 세척한 다음, DCM 중 3% 디클로로아세트산 (3x, 각각 10분)으로 처리하여 DMTr 기를 제거하였다. 이어서, 수지를 DCM, DMF, DCM, CH₃CN (각각 3x)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켰다. 이어서, 수지를 MSNT의 0.1 M 용액 (2 x 4 h, 1 x 12 h)으로 처리하였다. 이어서, 수지를 DCM, 피리딘, DCM, CH₃CN (각각 2x)으로 세척한 다음, TEA/Py (1:1) (3x로 1 h) 동안 처리하였다. 최종적으로, 수지를 DCM, DMF, DCM, ACN (각각 3x)으로 세척한 다음, 건조시켰다. 이어서, 수지를 NH₄OH (33%)/MeOH (1:1 비율, 8 mL)로 55℃에서 10시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.35 mL, 2.15 mmol)로 37℃에서 3시간 동안 처리하였다. 혼합물을 아세트산암모늄 (1.0 M, 2 mL)으로 켄칭한 다음, 혼합물을 35℃에서 30분 동안 격렬히 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 여과하고, 여과물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 애질런트 보너스 RP 21.2 x 100 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 20-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0% B 유지 0-6분. 20분에 걸쳐 0%-40% B에 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 18을 수득하였다.

[0939]

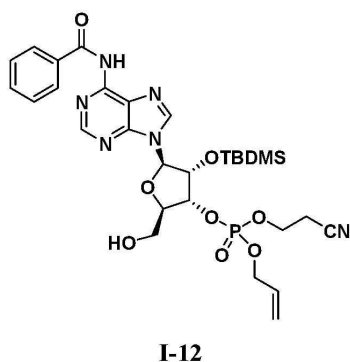
LCMS, [M+H]⁻ = 705.

[0940]

하기 표에 나타낸 하기 실시예를 제조예로서 기재된 적절한 뉴클레오시드 단량체를 사용하여 실시예 18에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 또는 상업적 공급원으로부터 수득된 바와 같이 제조하였다.

EX.	구조	명칭	질량 [M+H] ⁺
19		(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,12,18-트리히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3-1	706
20		(1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-17-(4-니트로-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-12-술팜닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ ⁵ ,12λ ⁵ -디포스파트리시클로[13.2.1.0 ^{6,10}]옥타데칸-3-on	705

중간체 I-12:

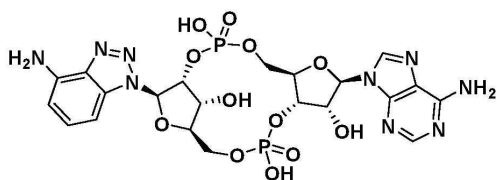


질소 분위기 하에 아세트니트릴 (5 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (아크 팜 인크(Ark Pharm Inc), 2 g, 1.822 mmol), 프로프-2-엔-1-올 (0.127 g, 2.186 mmol) 및 4Å 분자체 (300 mg)를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1H-테트라졸 (0.259 g, 3.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 2-히드로퍼옥시-2-메틸프로판 (데테칸 중 ~6 M, 0.397 mL, 2.186 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 2,2-디클로로아세트산 (2.85 mL, 34.6 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃에 붓고, DCM (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 24 g, 0-80% EtOAc/헥산에서 10분 동안 정제한 다음, 10분에 걸쳐 1-10% MeOH/DCM로 플리싱하고, 10분 동안 10% MeOH로 유지하여 중간체 I-12를 수득하였다.

LCMS, [M+H]⁺ = 659

실시예 21

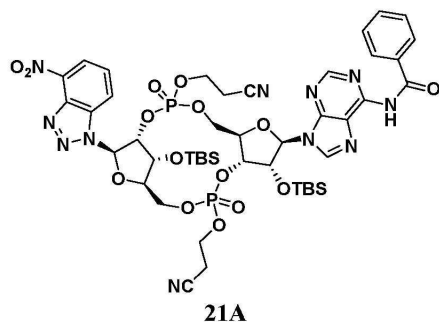
(1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-17-(4-아미노-1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,12,18-테트라히드록시-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



[0948]

[0949]

실시예 21A의 제조:



[0950]

[0951]

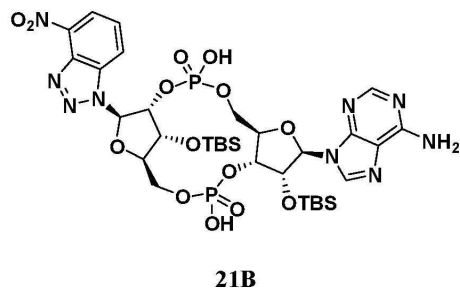
실시예 21A를 적절한 뉴클레오시드 단량체 중간체 I-12 및 중간체 I-2를 사용하여 실시예 1C에 약술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0952]

LCMS, $[M+H]^+ = 1126$.

[0953]

실시예 21B의 제조:



[0954]

[0955]

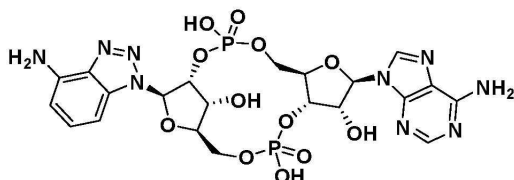
실시예 21A를 MeOH (2 mL) 및 27% 수산화암모늄 (2 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 질소의 완전한 스트림 하에 건조시켜 실시예 21B를 수득하였다.

[0956]

LCMS, $[M+H]^+ = 916$

[0957]

실시예 21



[0958]

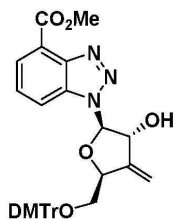
[0959]

실시예 21B (50 mg, 0.055 mmol)를 MeOH (15 mL) 중에 현탁시키고, 0.4 당량의 10% Pd/C를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 $NEt_3 \cdot 3HF$ 0.4 mL 중에 현탁시키고, 37°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 2 M 암모니아 아세테이트 완충제 (1.5 mL)를 첨가하고, 조 물질을 정제하여 (20mM 미완충 아세트산암모늄 플러스 아세토니트릴 이동상 구배를 사용한 애질런트 조르박스 보너스-RP 칼럼)- 실시예 21을 수득하였다.

[0960] LCMS, $[M+H]^- = 655.9$;

[0961] 체류 시간; 0.17분, 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 95% 물 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 아세토니트릴; 용매 B = 95% 아세토니트릴 / 아세트산암모늄을 갖는 5% 물; 구배 = 1분에 걸쳐 5-95% B에 이어서 100% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV).

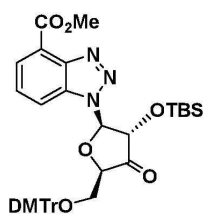
[0962] 중간체 I-13:



I-13

[0963]

[0964] 중간체 I-13a의 제조



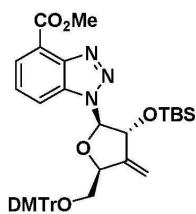
I-13a

[0965]

[0966] 건조 DCM 중 테스-마르틴 피아이오디난 (3.04 g, 7.16 mmol)의 현탁액 (60 mL)에 tBuOH (0.79 mL, 8.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 건조 DCM (40 mL) 중 중간체 I-4a (4 g, 5.51 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 1 M 수성 $Na_2S_2O_3$ (40 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 염수 (30 mL) 및 $NaHCO_3$ (30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 80 g 상에서 40분 구배에 대해 헥산 중 0-100% EtOAc (0.5% Et_3N 을 가짐)로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-13a (3.6 g, 90% 수율)를 수득하였다.

[0967] LCMS, $[M+H]^+ = 724$.

[0968] 중간체 I-13b의 제조



I-13b

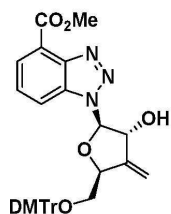
[0969]

[0970] 톨루엔 (60 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (4.29 g, 12 mmol) 및 소듐 아마이드 (0.71 g, 18.28 mmol)의 현탁액을 환류 하에 2.5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1.5시간 동안 흔들리지 않게 두었다. 투명한 금색 상청액을 그대로 사용하였다 (~0.2 M). THF (8 mL) 중 중간체 I-13a (400 mg, 0.553 mmol)의 용액에 상기 비티히 시약 (7 mL, 1.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 24 g 상에서 25분 구배에 대해 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-13b (120 mg, 30.1% 수율)를 수득하였다.

[0971] LCMS, $[M+H]^+ = 722$.

[0972] 1H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (dd, $J=0.83, 8.34$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=0.83, 7.39$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.27$ Hz, 2H), 7.18-7.36 (m, 8H), 7.12 (dd, $J=7.33, 8.29$ Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 4H), 6.24 (d, $J=6.68$ Hz, 1H), 5.57-5.63 (m, 1H), 5.47 (t, $J=2.21$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J=2.15$ Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 3H), 3.77-3.81 (m, 6H), 3.35-3.46 (m, 2H), 0.79-0.87 (m, 9H), -0.09--0.04 (m, 3H), -0.46--0.40 (m, 3H).

[0973] 중간체 I-13의 제조:



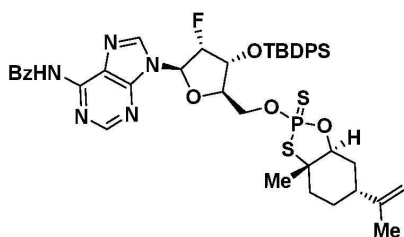
I-13

[0974]

[0975] THF (20 mL) 중 중간체 I-13b (875 mg, 1.212 mmol)의 용액에 TBAF (0.727 mL, 0.727 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 24 g 상에서 0-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-13 (538 mg, 73.0% 수율)을 수득하였다.

[0976] LCMS, $[M+H]^+ = 608$.

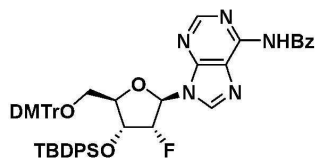
[0977] 중간체 I-14:



I-14

[0978]

[0979] 중간체 I-14a의 제조



I-14a

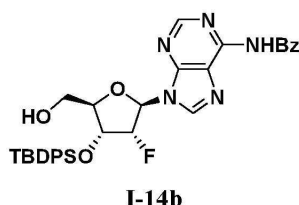
[0980]

[0981] DMF (3.7 mL) 중 N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-3-플루오로-4-히드록시테트라히드로푸란-2-일)-9H-퓨린-6-일)벤즈아미드 (아스타테크(Astatech), 500 mg, 0.740 mmol) 및 이미다졸 (151 mg, 2.220 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액에 tert-부틸디페닐클로로실란 (285 μ l, 1.11 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 이어서, 빙수조를 제거하고, 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 22시간 후, 이미다졸 (50.4 mg, 0.740 mmol) 및 제2 부분의 tert-부틸디페닐클로로실란 (95 μ l, 0.370 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 추가의 3시간 후, 이미다졸 (50.4 mg, 0.740 mmol) 및 제3 부분의 tert-부틸디페닐클로로실란 (95 μ l, 0.370 mmol)을 반응에 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 메탄올 (748 μ L, 30분)에 대해 18.50 mmol)로 켄칭하고, 실온에서 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 나머지 휘발성 물질을 질소의

스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (1 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (4 x 10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 중간체 I-14a를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0982] LCMS, $[M+H]^+ = 914$.

[0983] 중간체 I-14b의 제조



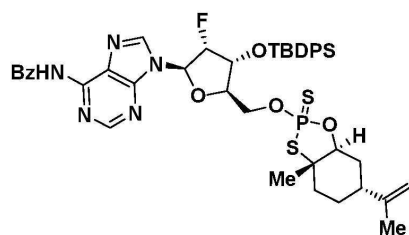
[0984]

[0985] CH₂Cl₂ (3.7 mL) 중 중간체 I-14a (676 mg, 0.740 mmol) 및 트리에틸실란 (295 μ L, 1.85 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (114 μ L, 1.480 mmol)을 시린지를 통해 적가하여 적색빛 색상을 생성하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 1.5시간 후, 반응물을 MeOH (4 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (2 x 4 mL)와 2회 공비혼합하였다. 조 생성물을 소량의 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, SiO₂의 플러그 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, 0-50% 아세톤/헥산, 14.4분 구배에 이어서 14.4분 유지, 40 mL/분)에 의해 정제하여 중간체 I-14b (384 mg, 85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0986] LCMS, $[M+H]^+ = 612$.

[0987] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 6.27 (dd, J=11.3, 6.8 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J=51.8, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.68 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.1, 1.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H).

[0988] 중간체 I-14의 제조:



[0989]

[0990] MeCN (15 mL) 중 중간체 I-14b (1.0 g, 1.635 mmol) 및 (2S,3aS,6R,7aS)-3a-메틸-2-((피플루오로페닐)티오)-6-(프로프-1-엔-2-일)헥사하이드로벤조[d][1,3,2]옥사티아포스포 2-설파이드 (2018년 4월 13일에 출원된 USSN 62/657551, 1.1 g, 2.45 mmol)을 0°C의 내부 온도로 냉각시켰다. DBU (0.4 mL, 2.45 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0°C에서 아세트산 (281 μ L, 4.90 mmol)을 첨가한 다음, 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g, 0-10% 구배 MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 백색 발포체로 농축시키고, 이를 헵탄 (3 x 50 mL)과 공증발시켜 중간체 I-14 (1.22 g, 87% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

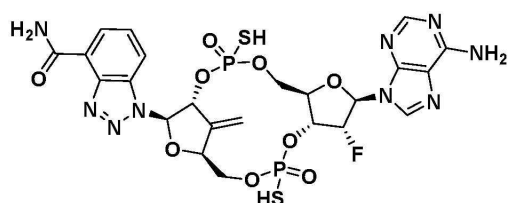
[0991] LCMS, $[M+H]^+ = 858.8$:

[0992] ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.38-7.57 (m, 9H), 7.28 (s, 2H), 6.32 (d, J=2.03 Hz, 1H), 6.28-6.38 (m, 1H), 4.95 (dd, J=2.09, 4.23 Hz, 1H), 4.85 (dd, J=2.15, 4.29 Hz, 1H), 4.81-4.98 (m, 1H), 4.62-4.71

(m, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.15 (ddd, J=4.23, 9.33, 11.59 Hz, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 5H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.65-1.75 (m, 5H), 1.23-1.32 (m, 1H), 1.16 (s, 9H).

[0993] 실시예 22-1 및 22-2

[0994] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15S,17R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-18-메틸리덴-3,12-디옥소-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스포트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-17-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-4-카르복사미드

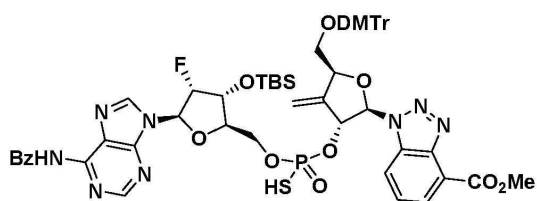


부분입체이성질체 1 (22-1)

부분입체이성질체 2 (22-2)

[0995]

[0996] 중간체 22A의 제조:



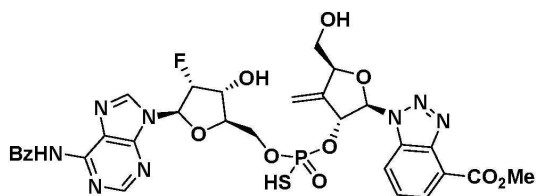
22A

[0997]

[0998] 아세토니트릴 (10 mL) 중 중간체 I-13 (300 mg, 0.494 mmol) 및 중간체 I-14 (635 mg, 0.741 mmol)의 용액에 DBU (223 μl, 1.481 mmol)를 적가하여 연황색 용액을 수득하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 DCM (4 mL)으로 희석하고, 아세트산 (141 μL, 2.47 mmol)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 실리카 겔과 공증발시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 40 g 상에서 0-15% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 중간체 22A (650 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0999] LCMS, $[M+H]^+ = 1298$.

[1000] 중간체 22B의 제조:



22B

[1001]

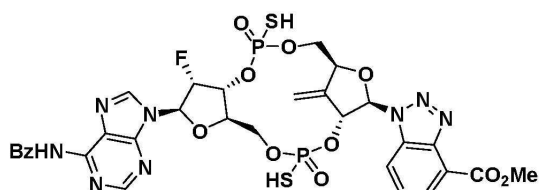
[1002] 중간체 22A (641 mg, 0.494 mmol)에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (2 mL, 12.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 37°C에서 2시간 동안 교반하고, 아세토니트릴 (3.4 mL)로 희석하고, Et₃N (2.56 mL, 18.4 mmol) 및 이소프로폭시트리메틸실란 (4881 mg, 36.9 mmol)으로 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 MeOH 중에 용해시키고, 셀라이트의 플러그 상에 흡착시키고, 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 5분 동안 0% B 유지, 20분 동안 0-40%B 구배 및 5분

동안 100% 유지, 30 mL/분에서 실행) 상에서 정제하여 중간체 22B (254.7 mg, 68.1% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 수득하였다.

[1003] LCMS, $[M+H]^+ = 757.7$:

[1004] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11-8.20 (m, 3H), 7.76 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.57$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.87$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=3.10$ Hz, 1H), 6.42 (br d, $J=11.32$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=1.25, 15.32$ Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.05-5.19 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.12-4.28 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.43 (dd, $J=6.32, 11.92$ Hz, 1H).

[1005] 중간체 22C의 제조:

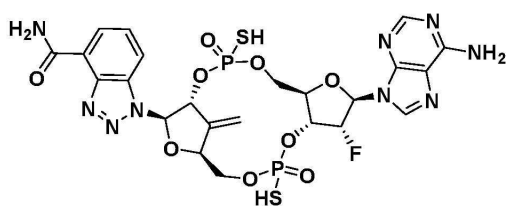


22C

[1006]

[1007] 피리딘 (26 mL) 중 중간체 22B (200 mg, 0.264 mmol)의 실온 용액에 DCM (1 mL) 중 디페닐 포스포네이트 (102 μL , 0.529 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 이 반응 혼합물에 (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미드아미드 (163 mg, 0.793 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 11시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 이스코 골드 50 g C18 칼럼 (이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.01M 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0-30% B 구배)을 사용하여 정제하여 중간체 22C (161 mg, 73.0% 수율)를 부분입체이성질체 1 (87 mg) 및 부분입체이성질체 2 (74 mg)로서 수득하였다.

[1008] 실시예 22-1 및 22-2:



부분입체이성질체 1 (22-1)

부분입체이성질체 2 (22-2)

[1009]

[1010] 개별적으로, 중간체 22C, 부분입체이성질체 1 (87 mg, 0.104 mmol) 및 중간체 22C, 부분입체이성질체 2 (74 mg)를 암모니아 (5 mL, 35.0 mmol)로 처리하고, 각각의 반응 혼합물을 55°C에서 5시간 동안 교반하였다. 각각의 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC 크로마토그래피 조건: 기기: 워터스 오토티어; 칼럼:엑스셀렉트 RP 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm , 19 X150mm; 유량: 20.0 mL/분; 이동상: A: 100 mM NH_4OAc (pH:6.5); B: ACN (%A=100-%B): 구배 5분에 걸쳐 3-22%B, 0.5분에 걸쳐 22-95%B, 2분 동안 95%B 유지 및 1분 동안 95-3%B에 의해 정제하여 실시예 22-1 및 22-2를 각각 수득하였다.

[1011] 실시예 22-1, (12.3 mg, 15.74% 수율); t_R : 8.18분, 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1; 관찰된 질량: 716.4;

[1012] ^1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.95 (m, 1H), 7.31 (t, $J=7.87$ Hz, 1H), 6.35-6.39 (m, 2H), 6.11-6.27 (m, 1H), 5.71 (d, $J=2.38$ Hz, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 5.41 (dd, $J=1.31, 2.74$ Hz, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.31-

4.40 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 0.5H), 3.16-3.23 (m, 0.5H).

- [1013] 실시예 22-2, ((11 mg, 14.08% 수율)); t_R : 7.83분, 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1; 관찰된 질량: 716.4;
- [1014] 1H NMR (499 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.77 (br d, $J=8.23$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (br d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.28-6.34 (m, 2H), 6.08-6.15 (m, 1H), 5.88-6.06 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.39 (d, $J=1.43$ Hz, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.23-4.40 (m, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 0.5H), 3.16-3.21 (m, 0.5H).
- [1015] 분석용 HPLC 크로마토그래피 조건 1:
- [1016] 기기: 애질런트 1290; 칼럼: 엑스셀렉트 CSH C18 칼럼, 3.5 μ m, 2.1 X150mm; 유량: 0.35mL/분; 이동상: A: 20mM NH_4OAc (pH 6.5); B: 20mM CAN 중 NH_4OAc ; 구배 15분에 걸쳐 0-50%B, 1분에 걸쳐 50-100%B
- [1017] 생물학적 활성의 평가
- [1018] STING THP1 리포터 검정 프로토콜
- [1019] THP1-듀얼(Dual)TM 세포를 2개의 유도성 리포터 구축물의 안정한 통합에 의해 인간 THP-1 단핵구 세포주로부터 유도하였다. 이 때문에, THP1-듀얼TM 세포는, SEAP의 활성을 모니터링하는 것에 의한 NF- κ B 경로, 및 분비된 루시페라제 (루시아(Lucia))의 활성을 평가하는 것에 의한 IRF 경로의 동시 연구를 허용한다. 둘 다의 리포터 단백질은, SEAP 검출 시약인 퀀티-블루(QUANTI-Blue)TM 및 루시페라제 검출 시약인 퀀티-루스(QUANTI-Luc)TM를 사용하는 경우 세포 배양 상청액에서 용이하게 측정가능하다.
- [1020] THP1-듀얼TM 세포는 STING 효능제에 반응하여 NF- κ B의 활성화를 유도한다. 이들은 또한 STING 효능제, 예컨대 cGAMP에 의한 자극시 IRF 경로를 촉발한다. 여기서, THP-1-듀얼 세포를 사용하여 STING 결합체를 세포 수준 상의 기능에 대해 평가하였다.
- [1021] DMSO 중 화합물의 연속 희석물을 에코 음향 분배기 (랩사이트(Labcyte), 모델 550)를 사용하여 100nl/웰로 저부피 384 웰 플레이트에 첨가하여 세포 현탁액 중 100 μ M의 최종 출발 농도를 달성하였다. THP-1 듀얼TM STING 리포터 세포 (인비보젠(Invivogen), 듀얼 세포 cat #THPD-nfis)를, SEAP 검정을 위한 저부피 384-웰 흑색 벽 투명 하부 조직 배양 플레이트 (코닝(Corning), Cat #3542) 및 루시페라제 검정을 위한 저부피 고체 백색 플레이트 (코닝, Cat # 3826)에서, 10% 인간 혈장을 함유한 RPMI 매질 (김코(Gibco), Cat #11875) 중에 웰당 10 μ L 중 15,000개 세포로 화합물을 함유한 플레이트에 첨가하였다. 플레이트 중 1개의 칼럼은 100 % 활성화 계산을 위한 100 μ M의 cGAMP에 의한 처리를 위해 확보하고, 어떠한 처리도 없는 (오직 DMSO만) 1개의 칼럼은 기준선 활성화를 위해 확보하였다. 이어서, 플레이트를 37°C 인큐베이터 내에서 5% CO_2 에서 20시간 동안 인큐베이션하였다.
- [1022] SEAP 검정에서, THP1 세포가 시딩된 384 웰 흑색 플레이트에 5 μ l의 2x 퀀티블루 (인비보젠, cat # Rep-qb2)를 첨가하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 620 nm 파장 (OD620)에서 엔비전(Envision) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))으로 판독하였다. 루시페라제 검정에서, THP1 세포가 시딩된 백색 384 웰 플레이트에 5 μ l의 퀀티루스 (인비보젠, Rep-q1c2)를 첨가하고, 발광 프로토콜 (RLU)을 사용하여 엔비전 (퍼킨 엘머)에서 5분간 판독하였다. 세포주 둘 다에 대해, 100 μ M cGAMP (인비보젠, cat # TLRL-NACGA23-5)로 자극된 THP-1 듀얼 STING 세포의 값 (RLU)에 의해 100% 활성화를 결정하였다.
- [1023] STING HTRF 결합 검정
- [1024] 시간 분해 FRET-기반 경쟁 결합 검정을 사용하여 STING WT 및 STING AQ로의 시험 물질 결합을 평가하였다. 20 nM의 농도의 His-태그부착된 STING 세포질 도메인 (WT 또는 AQ)을 2.5 nM Tb-표지 항-His 항체, 시험 화합물 및 플루오레세인-표지 cGAMP 유사체 프로브 (바이오로그(BioLog) cat. no. C195)와 함께 0.005% 트윈(Tween)-20 및 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중 200 nM (STING WT) 또는 40 nM (STING AQ)의 농도로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 495 nm 및 520 nm에서의 형광을 엔비전 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하여 Tb-표지 항-His 항체와 플루오레세인-표지 프로브 사이의 FRET를 정량화하였다. 배경값을 STING 단백질의 부재 하에 얻어진 신호로서 정의하고, 배경값을 차감한 FRET 비를 시험 화합물의 부재 하에 수득된 최대 신호에 대해 정규화하였다. 이들 값을 퍼센트 억제로 전환하였다. 퍼센트 억제를 시험 화합물에 대해 11개의 농도에서 결정하였다. 프로브의 특이적 결합을 50%만큼 감소시키는데 필요한 경쟁 시험 화합물의 농도로서 정의된 IC_{50} 은, 4 파라미터 로지

스틱 방정식을 사용해 계산하여 데이터를 피팅하였다.

STING WT: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-H232R

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRILPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTGD
RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRLH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO:1)

STING AQ: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-G230A-R293Q

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRILPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTAD
RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRLH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO:2)

[1025]

실시예 #	THP1 리포터 검정 EC ₅₀ (μM)		HTRF 결합 검정 IC ₅₀ (μM)	
	IRF3	NfκB	WT	AQ
1	1.5	3.2	0.01	0.003
2	53	80	0.16	0.005
3	3.5	6.7	0.03	0.01
4-1	4.5	12.0	0.06	0.01
4-2	0.7	1.7	0.01	0.002
5-1	3.5	7.6	0.01	0.01
5-2	5.6	13.0	0.01	0.01
6-1	1.4	4.1	0.02	0.01
6-2	8.8	36.8	0.05	0.004
7-1	0.6	2.1	0.01	0.01
7-2	28.0	64.0	0.24	0.04
7-3	7.2	15.3	0.06	0.01
7-4	5.5	8.0	0.05	0.01
8-1	1.0	2.4	0.01	0.01
8-2	5.2	7.6	0.01	0.01
8-3	10.0	15.3	0.14	0.02
9-1	0.8	2.2	0.02	0.004
9-2	7.9	15.7	0.13	0.01
9-3	69.4	>100	0.90	0.04
9-4	>100	>100	12.5	0.60
10-1	1.33	2.22	0.02	0.005
10-2	46.5	76.2	0.10	0.01
10-3	5.1	8.9	0.05	0.005
10-4	0.3	0.9	0.01	0.002
11-1	1.2	2.1	0.01	0.002
11-2	0.13	0.30	0.01	0.003
11-3	4.0	9.7	0.05	0.01
11-4	21.1	34.6	0.15	0.02
12-1	1.6	5.4	0.08	0.01
13-1	1.2	4.9	0.07	0.01
14-1	3.3	11.7	0.05	0.01
15-1	1.0	2.1	0.02	0.01
15-2	63.4	96.8	1.75	0.05
16-1	2.2	7.7	0.09	0.01
16-2	12.7	73.9	0.21	0.01
18-1	>100	>100	>100	66.9
19-1	>100	>100	4.66	0.65

[1026]

20-1	>100	>100	>100	>100
21	>100	>100	1.7	
22-1	2.3	5.1	0.01	0.01
22-2	3.2	10.0	0.07	0.01

[1027]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> CYCLIC DINUCLEOTIDES AS ANTICANCER AGENTS

<130> 13000-WO-PCT

<150> US 62/552,689

<151> 2017-08-31

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homosapien

<400> 1

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val

1 5 10 15

Arg Phe Gln Gly His Met Ser Val Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile

35 40 45

Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser

50 55 60

Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn

65 70 75 80

Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln

85 90 95

Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser

100 105 110

Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu
115 120 125
Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser
130 135 140
Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe
145 150 155 160
Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn
165 170 175
Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe
180 185 190
Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu
195 200 205
Glu Val
210
<210> 2
<211> 210
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Homosapien
<400> 2
Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
1 5 10 15
Arg Phe Gln Gly His Met Ser Val Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr
20 25 30
Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile
35 40 45
Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser
50 55 60
Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn
65 70 75 80
Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln
85 90 95

Gln Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser
 100 105 110
 Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu
 115 120 125
 Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser
 130 135 140
 Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe
 145 150 155 160
 Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn
 165 170 175
 Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe
 180 185 190
 Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu
 195 200 205
 Glu Val
 210