



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월06일

(11) 등록번호 10-2727229

(24) 등록일자 2024년11월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/23 (2006.01) **A61K 31/7064** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 19/23 (2013.01)
A61K 31/7064 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7010203(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2020년10월29일
 심사청구일자 2024년03월27일
- (85) 번역문제출일자 2024년03월27일
- (65) 공개번호 10-2024-0042573
- (43) 공개일자 2024년04월02일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7018155
 원출원일자(국제) 2020년10월29일
 심사청구일자 2023년10월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/057996
- (87) 국제공개번호 WO 2021/087136
 국제공개일자 2021년05월06일
- (30) 우선권주장
 62/928,138 2019년10월30일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020180100638 A
 W02018208980 A1
 W02019090111 A1

- (73) 특허권자
오릭 파마슈티칼스, 인크.
 미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,
 이스트 그랜드 에비뉴 240, 2층
- (72) 발명자
두 시아오후이
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세
 컨드 플로어 이스트 그랜드 에비뉴 240
엑스터오비츠 존
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세
 컨드 플로어 이스트 그랜드 에비뉴 240
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 류동언

(54) 발명의 명칭 CD73 억제제

(57) 요약

본원에는 CD73 억제제 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물이 기재되어 있다. 주제의 화합물 및 조성물은 암, 감염 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

팬틴 발레리아 알

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

순 다칭

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

예 치우평

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

무어 자레드

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

자보로틴스카야 타티아나

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

블랑크 브라이언 알

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

레우 요셉

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

우 케지아

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

주 리우성

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

팜 조니

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

가와이 히로유키

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

예 치엔-홍

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 240

(30) 우선권주장

62/987,806 2020년03월10일 미국(US)

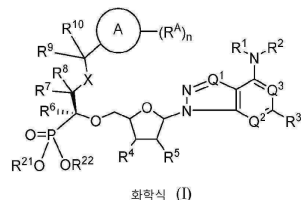
63/088,646 2020년10월07일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

Q^1 은 CW이고;

Q^2 는 N이고, Q^3 은 N이고;

W는 수소이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_3 - C_{15} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴로 치환된 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{15} 사이클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되고;

각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, -CN, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬 또는 C_1 - C_6 하이드록시알킬이고;

R^3 은 수소, 할로젠, -CN, -OR^b, -SR^b, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알킬닐 또는 C_1 - C_6 하이드록시알킬이고; 여기서, 상기 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;

각각의 R^{3a} 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬 또는 C_3 - C_{15} 사이클로알킬이고;

R^4 및 R^5 는 -OR^b이고;

R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;

각각의 R^{6a} 는 -OR¹³, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 듀테로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_{15} 사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 중수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

X는 -O-이고;

고리 A는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^b, -SR^b, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는 C_1 - C_6 하이드록시알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 디테로알킬이고;

R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_{20} 알킬이고;

각각의 R^b 는 수소이고;

상기 헤테로사이클로알킬은 2 내지 23개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하고;

상기 헤테로아릴은 1 내지 13개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^3 은 할로젠, C_2-C_6 알킬닐 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고; 여기서, 상기 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^3 은 할로젠인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_{15} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴로 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{15} 사이클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{15} 사이클로알킬, 아릴로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_{15} 사이클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬 및 아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된 C_3-C_{15} 사이클로알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^1 은 C_3-C_{15} 사이클로알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는

염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^2 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^2 는 수소인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 수소인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 고리 A는 헤테로아릴인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, n은 0인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R^6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, R^6 은 C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제17항에 있어서, R^6 은 수소, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 상기 알킬은 독립적으로

1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제20항에 있어서, R^6 은 C_1-C_6 하이드록시알킬인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, R^{21} 및 R^{22} 는 수소인 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

교차 참조

[0002]

본 출원은 2019년 10월 30일자로 출원된 미국 출원 제62/928,138호, 2020년 3월 10일자로 출원된 미국 출원 제62/987,806호 및 2020년 10월 7일자로 출원된 미국 출원 제63/088,646호를 우선권 주장하며, 이들 출원은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003]

해당 기술분야에는 암, 감염 및 신경변성 질환의 효과적인 치료에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0004]

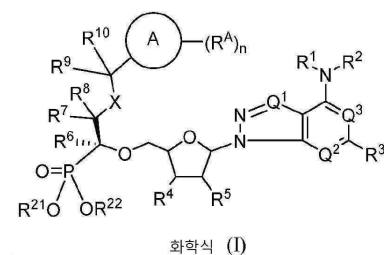
발명의 개요

[0005]

본원에는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체 및, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 주제의 화합물 및 조성물은 CD73 억제제로서 유용하다. 더욱이, 주제의 화합물 및 조성물은 암, 감염 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다.

[0006]

본원에는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변이체가 개시된다:



[0007]

상기 식에서,

[0009]

Q^1 은 N 또는 CW이고;

- [0010] Q^2 및 Q^3 은 독립적으로 N 또는 CW이고;
- [0011] 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고;
- [0012] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0013] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0014] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;
- [0015] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;
- [0016] 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0017] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0018] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;
- [0019] 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$,

$-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15,16}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0020] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0021] X 는 $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^N-$ 이고;

[0022] R^N 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0023] 고리 A는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0024] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0025] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0026] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 디테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환되고;

[0027] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환되고;

[0028] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0029] R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0030] 각각의 R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(사이클로알킬) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0031] R^{21} 및 R^{22} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(사이클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치

환되거나; 또는

[0032] R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

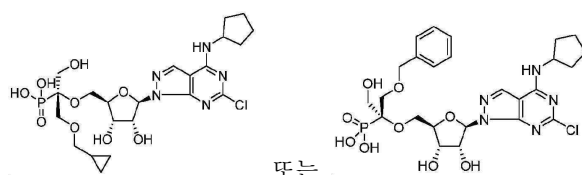
[0033] 각각의 R^{21a} 및 R^{21b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0034] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0036] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0037] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하되,



[0038] 단, 상기 화합물은 또는 가 아니다.

[0039] 또한, 본원에는 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 개시되어 있다.

[0040] 또한, 본원에는 CD73을 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하여, CD73을 억제하는 방법이 개시되어 있다.

[0041] 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하여, 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 암을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 암은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 결장직장암, 위암, 담낭암, 전립선암, 신장암, 또는 림프종이다. 암을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 암은 CD73을 발현한다. 암을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, CD73은 치료될 암에서 상향조절된다. 암을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 암을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 제2 치료제는 화학요법제 또는 면역요법제이다.

[0042] 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 감염을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 감염을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 감염을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 감염은 바이러스성 감염이다. 감염을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 감염은 기생충 감염이다.

[0043] 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 대상체에게 본원에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 신경변성 질환을 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 조현병 또는 자폐증이다.

[0044] 참고문헌 인용

[0045] 본 명세서에서 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 본원에서 확인된 구체적인 목적을 위하여 본원에 참조로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] CD73은 AMP를 아데노신으로 가수분해시키는 것을 촉매화하며, ATP를 AMP로 전환시키는 CD39와 협력하여 작동하는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 고정된 세포 표면 단백질이다. 생성된 아데노신은 다수의 상이한 조직에서 세포 표면 상에서 발견되는 P1 수용체를 활성화시키는 신호 분자로서 작용한다. 4종의 G 단백질 커플링된 P1 또는 아데노신 수용체는 클로닝되고, A1, A2A, A2B 및 A3으로서 지정되었다. 아데노신은 신경 작용, 혈관 관류 및 면역 반응을 포함한 광범위한 생리학적 과정에 영향을 미친다. 그리하여, 이 대사산물은 몇 가지만 예를 들면, CNS, 심혈관 및 면역계 작용을 조절한다.

[0047] 증가되고 있는 증거는 종양 세포 및 이의 미세환경 사이의 상호작용이 종양발생에 필수적이라는 것을 시사한다. CD73이 중요한 역할을 하는 푸린성 신호 경로는 암 진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 부각되었다. 최근 수년간 아데노신은 종양 미세환경에서 가장 중요한 면역억제 조절 분자 중 하나이고, 면역 회피 및 종양 진행에 기여한다는 점이 명백해졌다.

[0048] CD73은 암 발생에서 핵심 단백질 분자이다. CD73은, 예를 들어, 유방암, 결장직장암, 난소암, 위암, 담낭암 및 불량한 예후와 관련된 암을 포함한 다수의 암 세포주 및 종양 유형에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다.

[0049] 종양에서 CD73의 발현은 각종 기전에 의해 조절된다. CD73 발현은 유방암에서 에스트로겐 수용체(ER)에 의해 음성적으로 조절된다. 따라서, CD73은 ER 음성 유방암 환자에서 크게 발현된다. 저산소증 유발성 인자-1 α (HIF-1 α)는 또한 CD73 전사를 조절하는 것으로 나타났다. 추가적으로, IFN- γ 와 같은 염증 인자는 CD73 수치에 영향을 미친다. CD73 발현은 또한 세포주 및 임상적 종양 샘플에서 CpG 섬 메틸화에 의해 후성적으로 조절된다.

[0050] 암 환자에서 예후 바이오마커가 되는 것 이외에, CD73의 과발현은 또한 요법 내성과 작용적으로 연관된 것으로 밝혀졌다. CD73의 증가된 수치는 초기에 빈크리스틴 및 독소루비신을 포함한 각종 화학요법제에 대한 내성과 연관되어 있다.

[0051] CD73은 또한 면역요법 내성에서 연루되어 있는 것으로 나타났다. 이러한 엑토뉴클레오티다제는 종양 특이적 T 세포(특히, T 헬퍼 및 세포독성 T 세포)의 활성화, 클론 확장 및 귀소를 억제하고; 세포용해 이펙터 T 림프구에 의한 종양 세포 사멸을 약화시키고; 아데노신의 세포주위 생성을 통해 Treg 및 Th17 세포의 억제 능력을 가동시키고; 1형 대식세포를 종양 촉진 2형 대식세포로의 전환을 향상시키고; MDSC의 축적을 촉진하여 종양 면역 회피의 과정에 참여한다.

[0052] CD73을 표적화하는 소분자 억제제 및 모노클로날 항체는 면역 결핍 마우스 종양 모델에서가 아니라 각종 면역적격 모델에서 항종양 활성을 나타낸다. 전반적으로, 이러한 연구는 항-CD73 요법 활성이 생체내 면역 반응을 유도하는 이의 능력에 의존한다는 것을 시사한다.

[0053] PD-1, PD-L1, 및 CTLA-4를 차단하는 항체는 암 환자에서 인상적인 객관적 반응을 나타낸다. 최근의 데이터는 항-CD73 mAb가 수개의 마우스 종양 모델에서 항-CTLA-4 및 항-PD-1 mAb 둘 모두의 활성을 크게 향상시킨다는 것을 입증한다. 체크포인트 차단 이외에, 아데노신의 CD73-매개된 생성은 CAR-T 세포 및 암 백신을 포함한 추가적인 면역요법 양상에 대한 내성에 기여할 수 있다.

- [0054] CD73 활성을 간접하는 것은 요법에 대하여 종양을 재감작화시키는 전략을 나타낸다. CD73 및 요법 내성 사이의 연결에 기반하여, 항-CD73 치료를 화학요법 또는 면역요법과 합하는 것은 높은 CD73 수치를 갖는 암 환자에서 이의 활성을 향상시키는 효과적인 접근법이다. 일부 경우에서, CD73 발현은 항-CD73 병용 요법으로부터 이득을 얻을 수 있는 환자를 식별하는 바이오마커로서 작용한다.
- [0055] 일부 경우에서, CD39/CD73 커플은 ATP-구동된 전염증 세포 활성을 아데노신-매개된 항염증 상태로 항하게 한다. 다수의 연구는 각종 미생물에 의해 유도된 감염 동안 CD39/CD73 축의 활성에서의 변화를 나타낸다. CD73 발현에서의 증가는 또한 아데노신의 생성을 통한 기생충 생활 주기를 촉진하는, 독소플라즈마 곤디이(*Toxoplasma gondii*)로 감염된 마우스의 뇌에서 관찰되었다. 따라서, CD73의 약리학적 차단은 사람 독소포자충증을 치료하는 유망한 치료적 접근법이다.
- [0056] CD39 및 CD73의 향상된 발현 및 활성은 거대세포바이러스(CMV)로 감염된 내피 세포에서 관찰되었다. 엑토-뉴클레오티다제의 상향조절과 관련된 국소 아데노신 생성에서의 증가는 면역억제 및 항혈전 미세환경을 생성하며, 이는 표적 세포로의 바이러스 침입을 촉진한다.
- [0057] 일부 경우에서, 아데노신 생성에 대한 감소를 유도함으로써 CD73의 억제제는 항바이러스제로서의 적용을 갖는다. 사람 면역결핍 바이러스(HIV)로 감염된 개체의 림프구에 대한 CD39 및 CD73의 증가된 발현/활성은 이러한 질환과 관련된 면역 기능장애에서 엑토-뉴클레오티다제에 대한 역할을 나타낸다. 사실상, CD39를 발현시키는 증가된 비율의 Treg뿐 아니라, Treg 상의 CD39 발현과 질환 진행 사이의 긍정적인 상관관계가 HIV-감염된 환자의 상이한 코호트에서 관찰되었다. 또한, HIV-양성 환자는 더 큰 수의 CD39+ Treg를 가지며, 이의 Teff는 아데노신의 억제 효과에 대한 시험관내 증가된 감도를 나타내며, 이는 면역억제 A2A 수용체의 증가된 발현과 관련되어 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0058] 중추 신경계에서, 아데노신은 다수의 신경 기능을 제어하는데 있어서 중요한 역할을 한다. P1 수용체의 활성화를 통해, 아데노신은 각종 생리학적 및 병리학적 과정, 예컨대 수면, 일반적인 각성 상태 및 활성의 조절, 국소 신경세포성 흥분성, 및 에너지 수요로의 뇌 혈류의 커플링에 연루된다. 일부 경우에서, CD73 억제제를 통한 아데노신 생성의 조작은 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅톤병, 및 정신과 질병, 예컨대 조현병 및 자폐증을 치료하는데 유용하다.
- [0059] 정의
- [0060] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a," "and," 및 "the"은 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "약제"에 대한 언급은 복수의 상기 약제를 포함하며, "세포"에 대한 언급은 하나 이상의 세포 (또는 복수의 세포) 및 해당 기술분야의 숙련가에게 알려진 이의 등가물 등에 대한 언급을 포함한다. 범위가 본원에서 물리적 성질, 예컨대 분자량 또는 화학적 성질, 예컨대 화학적 구조식에 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합 및 그 안의 구체적인 구현예도 포함시키고자 한다. 용어 "약"은 수치 또는 수치 범위를 지칭시 언급되는 수치 또는 수치 범위는 실험적 변동성 내에서 (또는 통계적 실험 오차 내에서) 근사치가 되어 수치 또는 수치 범위가 일부 경우에서 언급된 수치 또는 수치 범위의 1%와 15% 사이에서 변동될 것이라는 것을 의미한다. 용어 "포함하는(comprising)" (및 관련 용어, 예컨대 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "갖는(having)" 또는 "포함하는(including)")은 기타 특정 구현예에서, 예를 들어, 본원에 기재된 물질의 임의의 조성, 조성물, 방법 또는 과정 등의 구현예가 기재된 특징"으로 이루어지거나" 또는 "본질적으로 이루어진다"는 것을 배제하도록 의도하지 않는다.
- [0061] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 하기에 나타낸 의미를 갖는다.
- [0062] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄형 또는 임의로 치환된 분지쇄형 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실 및 장쇄 알킬 기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 나타날 때마다, "C₁-C₆ 알킬"과 같은 수치 범위는 본원의 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 출현을 포함할지라도, 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어진다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₉ 알킬, C₁-

C₈ 알킬, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬 또는 C₁ 알킬이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬 기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0063]

"알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄형 또는 임의로 치환된 분지쇄형 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 그러한 기는 이중 결합(들)에 대하여 *시스* 또는 *트랜스* 배열로 존재할 수 있고, 두 이성질체 모두를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 예로는 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐[-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알케닐"과 같은 수치 범위는 본원의 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 출현을 포함할지라도, 알케닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 알케닐은 C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₉ 알케닐, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₇ 알케닐, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₅ 알케닐, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₃ 알케닐 또는 C₂ 알케닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알케닐 기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0064]

"알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄형 또는 임의로 치환된 분지쇄형 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예로는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알키닐"과 같은 수치 범위는 본원의 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알키닐"의 출현을 포함할지라도, 알키닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 알키닐은 C₂-C₁₀ 알키닐, C₂-C₉ 알키닐, C₂-C₈ 알키닐, C₂-C₇ 알키닐, C₂-C₆ 알키닐, C₂-C₅ 알키닐, C₂-C₄ 알키닐, C₂-C₃ 알키닐 또는 C₂ 알키닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알키닐 기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0065]

"알킬렌"은 직쇄형 또는 분지쇄형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알킬렌 기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0066]

"알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 지칭하고, 여기서, R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 알콕시 기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0067]

"아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 융합된 (사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 함께 융합시, 아

릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 6 내지 10원 아릴이다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 아릴이다. 아릴 라디칼은 안트릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 아릴은, 예를 들어, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0068] "사이클로알킬"은 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합시, 사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 안정한, 부분 또는 완전 포화, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카르보사이클릭 고리를 지칭한다. 대표적인 사이클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₁₅ 사이클로알킬), 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₁₀ 사이클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₈ 사이클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₆ 사이클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₅ 사이클로알킬) 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(C₃-C₄ 사이클로알킬)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 3 내지 6원 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 5 내지 6원 사이클로알킬이다. 모노사이클릭 사이클로알킬은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬 또는 카르보사이클은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난 및 바이사이클로[3.3.2]데칸 및 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화 사이클로알킬은, 예를 들어, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 사이클로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0069] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0070] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하고, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등이다.

[0071] "헤테로사이클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 24원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합시 헤테로사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고; 헤테로사이클로알킬 라디칼에서의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 그러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조

푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리에서 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수를 지칭시 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(헤테로원자 포함) (즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 총수와 동일하지 않은 것으로 이해해야 한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0072]

"헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소를 제외한 원자, 예를 들어, 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황 또는 이들의 조합으로부터 선택된 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 양태에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이며, 여기서, 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 탄소를 제외한 하나 이상의 원자, 예를 들어, 산소, 질소(예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황 또는 이들의 조합으로 이루어지고, 여기서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 그러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ 또는 -CH(CH₃)OCH₃이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0073]

"헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5 내지 14원 고리계 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 융합된 (사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합시 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼에서의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0074]

"하이드록시알킬"은 하나 이상의 -OH에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 디하이드록시메틸, 디하이드록시에틸, 디하이드록시프로필, 디하이드록시부틸, 디하이드록시펜틸 등을 지칭한다.

[0075] "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0076] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속으로 기재되는 사례 또는 상황이 발생할 수 있거나 또는 발생하지 않을 수 있고, 이러한 기재는 상기 사례 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 비치환된(예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 완전 치환된(예를 들어, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), 일치환된(예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 또는 완전 치환된 및 일치환된 사이의 어느 수준에서 치환될(예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ 등) 수 있다. 해당 기술분야의 숙련가는 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 관하여 그러한 기가 입체적으로 비현실적이며 및/또는 합성으로 실행 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴(예를 들어, 치환된 알킬이 임의로 치환된 사이클로알킬 기를 포함하며, 이는 다시 임의로 치환된 알킬 기를 잠재적으로 무한으로 포함하는 것으로 정의됨)을 도입하지 않고자 하는 것으로 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 더욱 전형적으로 약 500 달톤까지의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해해야 한다.

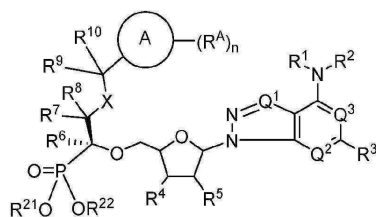
[0077] 용어 "억제하다", "차단하다", "저지하다" 및 이의 문법적 변형은 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 활성의 완전 차단을 포함한 생물학적 활성에서의 임의의 통계적으로 유의한 감소를 지칭한다. 일부 구현예에서, "억제"는 생물학적 활성에서 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100%의 감소를 지칭한다. 따라서, 용어 "억제" 또는 "저지"가, 예를 들어, CD73의 효소 활성에 대한 효과를 기재하는데 적용시, 용어는 비저지(대조군) 세포에서 CD73 매개된 5'-뉴클레오티다제 활성에 대하여 본원에 개시된 화합물이 CD73의 5'-뉴클레오티다제 활성을 통계적으로 유의하게 감소시키는(아데노신 모노포스페이트, AMP의 아데노신으로의 가수분해를 이화시키는) 능력을 지칭한다. 일부 경우에서, CD73을 발현시키는 세포는 자연 발생 세포 또는 세포주(예를 들어, 암 세포)이거나 또는 CD73을 코딩하는 핵산을 숙주 세포에 도입하여 재조합으로 생성된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 화합물은 생물학적 유체 중의 CD73의 가용성 형태의 5'-뉴클레오티다제 활성을 통계적으로 유의하게 감소시킨다. 한 양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어, 실시예에 기재된 방법 및/또는 해당 기술분야에 알려진 방법에 의해 측정시 CD73 매개된 5'-뉴클레오티다제 활성을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 약 100% 억제시킨다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "향상되는"은 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료적 이득 및/또는 예방적 이득을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이로인 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. "치료적 이득"은 치료되는 기저 질병의 박멸 또는 향상을 의미한다. 또한, 치료적 이득은 환자가 기저 질병에 여전히 시달리더라도, 개선이 환자에게서 관찰되도록 기저 질병과 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 박멸 또는 향상으로 달성된다. 예방적 이득의 경우, 조성물은 일부 구현예에서, 이 질환의 진단이 이루어지지 않더라도 특정 질환이 발생할 위험이 있는 환자에게 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여된다.

[0079] 화합물

[0080] 본원에는 CD73 억제제인 화합물이 기재되어 있다. 이들 화합물 및 이들 화합물을 포함하는 조성물은 암, 감염 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다.

[0081] 일부 구현예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체가 제공된다:



화학식 (I)

[0082]

[0083] 상기 식에서,

- [0084] Q^1 은 N 또는 CW이고;
- [0085] Q^2 및 Q^3 은 독립적으로 N 또는 CW이고;
- [0086] 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고;
- [0087] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0088] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0089] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;
- [0090] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;
- [0091] 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0092] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0093] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;
- [0094] 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$,

$-S(=O)_2NR^{15,16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15,16}$, $-OC(=O)NR^{15,16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15,16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0095] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0096] X 는 $-S-$, $-O-$ 또는 $-NR^N-$ 이고;

[0097] R^N 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0098] 고리 A는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0099] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0100] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0101] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환되고;

[0102] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환되고;

[0103] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0104] R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0105] 각각의 R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0106] R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의

알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0107] R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

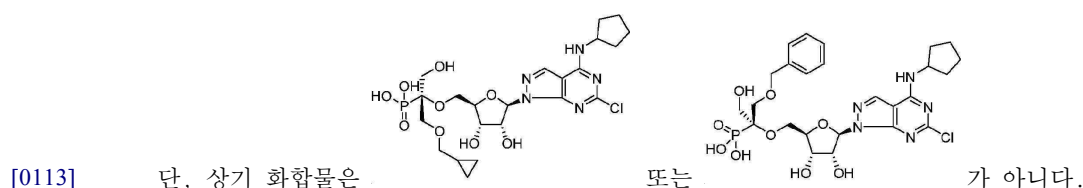
[0108] 각각의 R^{21a} 및 R^{21b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0109] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

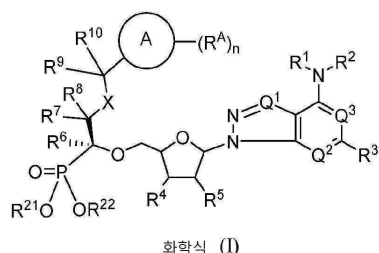
[0110] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0111] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0112] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하되,



[0114] 일부 구현예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체가 제공된다:



[0116] 상기 식에서,

- [0117] Q^1 은 N 또는 CW이고;
- [0118] Q^2 및 Q^3 은 독립적으로 N 또는 CW이고;
- [0119] 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고;
- [0120] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0121] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0122] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;
- [0123] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;
- [0124] 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0125] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0126] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;
- [0127] 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$,

$-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0128] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0129] X 는 $-S-$, $-O-$ 또는 $-NR^N-$ 이고;

[0130] R^N 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0131] 고리 A 는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0132] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0133] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0134] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환되고;

[0135] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환되고

[0136] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0137] R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0138] 각각의 R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0139] R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각

의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0140] R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

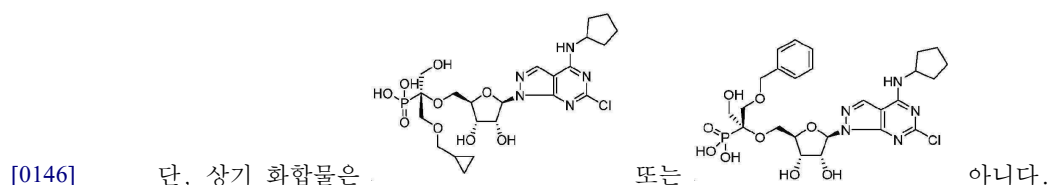
[0141] 각각의 R^{21a} 및 R^{21b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0142] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

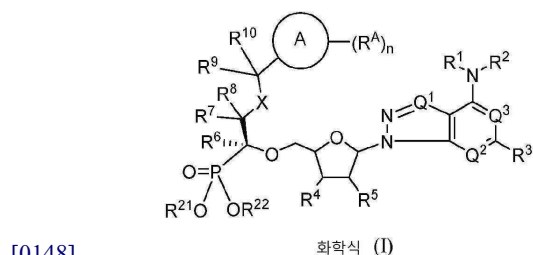
[0143] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0144] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0145] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하되,



[0147] 일부 구현예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체가 제공된다:



[0149] 상기 식에서,

- [0150] Q^1 은 N 또는 CW이고;
- [0151] Q^2 및 Q^3 은 독립적으로 N 또는 CW이고;
- [0152] 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고;
- [0153] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0154] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0155] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;
- [0156] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;
- [0157] 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0158] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0159] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;
- [0160] 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$,

$-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0161] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0162] X 는 $-S-$, $-O-$ 또는 $-NR^N-$ 이고;

[0163] R^N 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0164] 고리 A는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0165] 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0166] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0167] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환되고;

[0168] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환되고;

[0169] 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0170] R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0171] 각각의 R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} 및 R^{15b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0172] R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각

의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0173] R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0174] 각각의 R^{21a} 및 R^{21b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

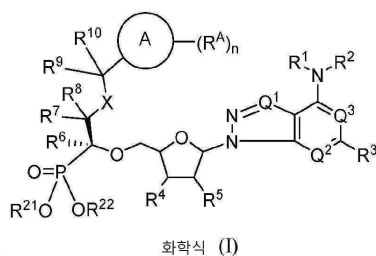
[0175] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0176] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0177] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-OH$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0178] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본원에는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체가 제공된다:



[0180]

[0181] 상기 식에서,

[0182] Q^1 은 N 또는 CW이고;

[0183] Q^2 및 Q^3 은 독립적으로 N 또는 CW이고;

[0184] 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, NR^cR^d , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고;

- [0185] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0186] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0187] 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;
- [0188] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환되고;
- [0189] 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0190] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0191] R^6 은 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환되고;
- [0192] 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{14}$, $-NO_2$, $-NR^{15}R^{16}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0193] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6

알키닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0194] X는 -S-, -O- 또는 -NR^N-이고;

[0195] R^N은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0196] 고리 A는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0197] 각각의 R^A는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0198] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0199] 각각의 R¹³은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a}로 임의로 치환되고;

[0200] 각각의 R¹⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a}로 임의로 치환되고;

[0201] 각각의 R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a}로 임의로 치환되거나; 또는

[0202] R¹⁵ 및 R¹⁶은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b}로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0203] 각각의 R^{13a}, R^{14a}, R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬(아릴), C₁-C₆ 알킬(헤테로아릴), C₁-C₆ 알킬(사이클로알킬) 또는 C₁-C₆ 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

[0204] R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소, C₁-C₂₀ 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬(아릴), C₁-C₆ 알킬(헤테로아릴), C₁-C₆ 알킬(사이클로알킬), C₁-C₆ 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a}로 임의로 치환되거나; 또는

[0205] R²¹ 및 R²²는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b}로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0206] 각각의 R^{21a} 및 R^{21b}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -S(=O)₂R^a,

$-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(사이클로알킬) 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로사이클로알킬)이고;

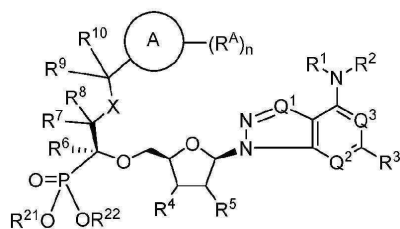
[0207] 각각의 R^a 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0208] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0209] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

[0210] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

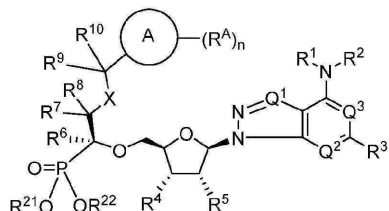
[0211] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 화학식 (Ia)의 구조



화학식 (Ia)

[0212]

[0213] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



화학식 (Ib)

[0214]

[0215] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Q^1 은 N이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Q^1 은 CW이다.

[0216] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Q^2 은 N이고 Q^3 은 CW이다. 화학식 (I), (Ia) 또는

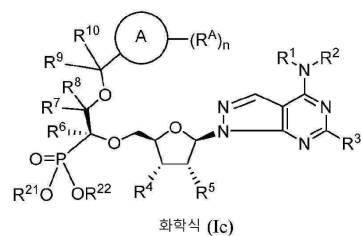
(Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Q^2 는 CW이고 Q^3 은 N이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, Q^2 는 N이고 Q^3 은 N이다.

[0217] 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 W는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 W는 수소이다.

[0218] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -O-이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 -S-이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, X는 $-NR^N$ -이다.

[0219] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^N 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^N 은 수소이다.

[0220] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 화학식 (Ic)의 구조를 갖는다:



[0221]

[0222] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 알킬닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알킬닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, $-OR^b$, C_2-C_6 알킬닐 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고; 여기서, 각각의 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, C_2-C_6 알킬닐 또는 C_1-C_6 하이드록시알킬이고; 여기서, 각각의 알킬 및 알킬닐은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{3a}

로 임의로 치환된다.

[0223]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬 또는 사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{3a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, 또는 $-OR^b$ 이다.

[0224]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 사이클로알킬 또는 C_1-C_6 알킬(사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(사이클로알킬)이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬 및 아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{1a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 사이클로알킬 또는 C_1-C_6 알킬(사이클로알킬)이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 사이클로알킬이다.

[0225]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

화합식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0226] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 수소이다.

[0227] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{1b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0228] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0229] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^b$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 $-OR^b$ 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 $-OH$ 이다.

[0230] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, C_1-C_{20} 알킬 또는 아릴이고; 여기서, 각각의 알킬 및 아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 1, 2 또는 3개의 R^{21a} 로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{21} 및 R^{22} 는 수소이다.

[0231] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$,

$-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21a} 는 독립적으로 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 또는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21a} 는 독립적으로 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 또는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 이다.

[0232] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착된 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{21b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0233] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21b} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{21b} 는 독립적으로 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0234] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 수소이다.

[0235] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 5원 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 테트라줄릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 고리 A는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[0236] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 0이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 2이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 3이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 4이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 0 또는 1이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 0, 1 또는 2이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다.

[0237] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 할로젠이다.

[0238] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 수소, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$,

$-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(아릴), C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), C_1-C_6 알킬(사이클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로사이클로알킬)이고; 여기서, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서, 알킬 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서, 알킬 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서, 알킬 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 수소, C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 C_1-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서, 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{6a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 C_1-C_6 하이드록시알킬이다.

[0239]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{6a} 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{6a} 는 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{6a} 는 할로젠, $-CN$, $-OR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0240]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알

킬 또는 사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{13a} 로 임의로 치환된다.

[0241]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{13a} 는 독립적으로 $-OR^b$, $-C(=O)OR^b$, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0242]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{14a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0243]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{14a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0244]

화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; 여기서, 각각의 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이

고; 여기서, 각각의 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^{15a} 로 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0245] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15a} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0246] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 R^{15b} 로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0247] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15b} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^{15b} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

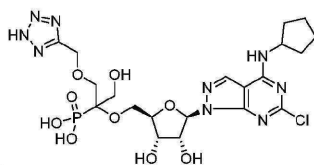
[0248] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0249] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 수소이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0250] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬,

C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬 또는 사이클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 각각 수소이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이다.

[0251] 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 할로젠, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할로알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 피롤리딘을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 피페리딘을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물의 일부 구현예에서, R^c 및 R^d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 1, 2 또는 3개의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 피페라진을 형성한다.



[0252] 일부 구현예에서, 화합물은 가 아니다.

[0253] 각종 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합은 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에 걸쳐, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위하여 해당 기술분야의 숙련가에 의해 선택된다.

[0254] 일부 구현예에서, 표 1로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 또는 동위원소 변형체가 제공된다.

표 1

실시예	구조	명칭
1		((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시프로판-2-일)포스폰산
2		((S)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시프로판-2-일)포스폰산
3		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(2-클로로벤질)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
4		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(2-클로로벤질)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
5		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-5-(2H-테트라졸-5-일)펜탄-2-일)포스폰산

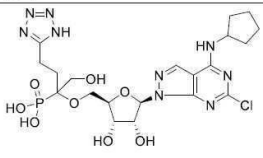
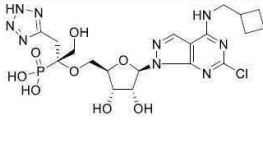
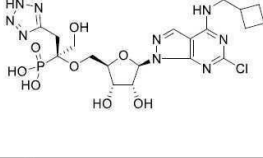
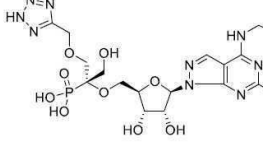
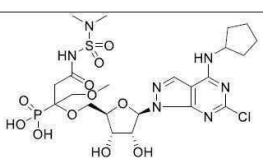
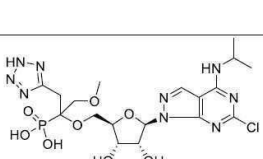
[0255]

실시예	구조	명칭
6		4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-메톡시-4-포스포노펜탄산
7		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스폰산
8		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스폰산
9		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로부틸아미노)-6-(하이드록시메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
10		2-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시-2-포스포노프로콕시)아세트산
11		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스폰산

[0256]

실시예	구조	명칭
12		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부탄-2-일)포스폰산
13		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-2-일)포스폰산
14		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(((1S,2S)-2-메틸사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1,3-디하이드록시프로판-2-일)포스폰산
15		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-(디메틸아미노)-3-메톡시-1-옥소프로판-2-일)포스폰산
16		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
17		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로부틸아미노)-6-(하이드록시메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산

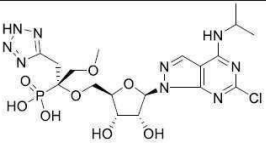
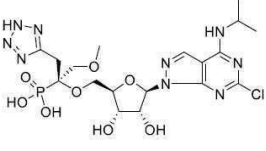
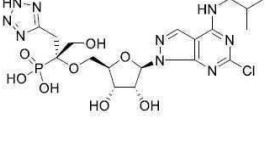
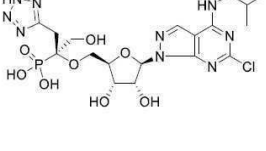
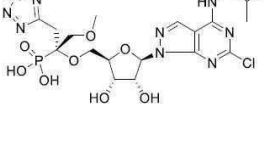
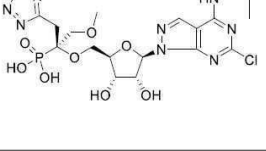
[0257]

실시예	구조	명칭
18		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-4-(1H-테트라올-5-일)부탄-2-일)포스포산
19		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로부틸메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라올-5-일)프로판-2-일)포스포산
20		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로부틸메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라올-5-일)프로판-2-일)포스포산
21		((R)-1-((2H-테트라올-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로프로필메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포산
22		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-((N,N-디메틸설파모일)아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스포산
23		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라올-5-일)프로판-2-일)포스포산

[0258]

실시예	구조	명칭
24		((R)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포산
25		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포산
26		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(5-옥소-4,5-다하이드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로판-2-일)포스포산
27		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(5-옥소-4,5-다하이드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로판-2-일)포스포산
28		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산
29		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-다하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산

[0259]

실시예	구조	명칭
		일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
30		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
31		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소프로필아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
32		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
33		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
34		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
35		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(이소부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산

[0260]

실시예	구조	명칭
36		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-(하이드록시아미노)-3-메톡시-1-옥소프로판-2-일)포스폰산
37		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-(하이드록시아미노)-3-메톡시-1-옥소프로판-2-일)포스폰산
38		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시프로판-2-일)포스폰산
39		((R)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시프로판-2-일)포스폰산
40		(1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시에톡시)프로판-2-일)포스폰산
41		((S)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시프로판-2-일)포스폰산

[0261]

실시예	구조	명칭
		일)메톡시)-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
42		((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
43		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산
44		((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(사이클로프로필메톡시)프로판-2-일)포스폰산
45		((S)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(사이클로프로필메톡시)프로판-2-일)포스폰산
46		2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시-2-포스포노프로판산

[0262]

실시예	구조	명칭
47		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(((R)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산
48		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(((R)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산
49		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-2-하이드록시-1-(2H-테트라졸-5-일)에틸)포스포산
50		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-(사이클로프로필에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산
51		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)포스포산
52		((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산

[0263]

실시예	구조	명칭
		일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산
53		(1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시프로판-2-일)포스폰산
54		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로프로필메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산
55		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로부틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산
56		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-(메틸설포닐)프로판-2-일)포스폰산

[0264]

실시예	구조	명칭
58		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((사이클로부틸메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산
59		((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(메톡시-d3)프로판-2-일)포스폰산
60		(1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(((R)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산

[0266]

본원에 개시된 화합물의 추가 형태

[0267] 이성질체/입체이성질체

[0268] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 지닌다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티, 엔테게겐(entgegen, E) 및 주잡맨(zusammen, Z) 이성질체뿐 아니라, 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 하나 이상의 키랄 중심을 지니며, 각각의 중심은 R 배열 또는 S 배열로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 모든 부분입체 이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐 아니라, 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 구현예에서, 단일 정제 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리시키고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수하여 이의 개별 입체이성질체로서 생성된다. 일부 구현예에서, 해리 가능한 착물이 바람직하다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 뚜렷한 물리적 성질(예를 들어, 융점, 비점, 용해도, 반응도 등)을 가지며, 이러한 차이점을 이용하여 분리된다. 일부 구현예에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해 또는 바람직하게는 용해도차에 기반한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 이어서 분해제와 함께 회수된다.

[0269] 표지된 화합물

[0270] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이의 동위원소 표지된 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 그러한 동위원소 표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 상기 동위원소 표지된 화합물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 언급된 바와 동일하지만, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물 또는 이의 용매화물 또는 입체이성질체에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 각각을 포함한다. 전술한 동위원소 및/또는 기타 원자의 기타 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물 및 이의 대사산물, 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범주 내에 있다. 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화된, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 제조 용이성과 검출 가능성 때문에 특히 바람직하다. 추가로, 중 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약량 요건으로부터 발생한 특정한 치료적 이점을 생성한다. 일부 구현예에서, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 임의의 적절한 방법에 의해 생성된다.

[0271] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생체발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타 수단에 의해 표지된다.

[0272] 약학적으로 허용되는 염

[0273] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 상기 약학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 상기 약학적으로 허용되는 염을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0274] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 지녀서, 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성한다. 일부 구현예에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 반응계 내에서 또는 정제된 화합물을 이의 유리 형태로 적합한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이와 같이 형성된 염을 단리시켜 생성된다.

[0275] 약학적으로 허용되는 염의 예는 본원에 기재된 화합물을 미네랄, 유기 산 또는 무기 염기와 반응시켜 생성된 염을 포함하고, 그러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르트레이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설파이트, 바이설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부탄-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄

포설펜에이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디하이드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설펜에이트, 에탄설펜에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설펜에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 하이드록시벤조에이트, γ -하이드록시부티레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설펜에이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설펜에이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄설펜에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로겐포스페이트, 1-나프탈렌설펜에이트, 2-나프탈렌설펜에이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피셀레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로설펜에이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설펜에이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설펜에이트, 설펜에이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이크, 설펜에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트운데코네이트 및 크실렌설펜에이트를 포함한다.

[0276] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설펜에이트, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아틸설펜에이트, 메탄설펜에이트, 에탄설펜에이트, 1,2-에탄디설펜에이트, 2-하이드록시에탄설펜에이트, 벤젠설펜에이트, 2-나프탈렌설펜에이트, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤코산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시켜 형성된 약학적으로 허용되는 염으로서 생성될 수 있다.

[0277] 일부 구현예에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 화합물은 적절한 염기, 예컨대 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 황산염을 암모니아 또는 약학적으로 허용되는 유기 1급, 2급, 3급 또는 4급 아민과 반응시킨다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} 알킬)_4$ 등을 포함한다.

[0278] 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유한 임의의 염기성 질소 함유 기의 4차화를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 상기 4차화에 의해 얻는다.

[0279] 용매화물

[0280] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 그러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 그러한 용매화물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0281] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 구현예에서 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되거나, 알콜화물은 용매가 알콜인 경우 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 과정 동안 간편하게 생성 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 간편하게 생성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화된 형태뿐 아니라, 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법을 위하여 비용매화된 형태와 등가인 것으로 간주한다.

[0282] 호변이성질체

[0283] 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합 및 이웃하는 이중 결합의 변환에 의해 수반되는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환 가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의

정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 요인에 의존한다.

[0284] **화합물의 제조**

[0285] 본원에 기재된 반응에 사용된 화합물은 해당 기술분야의 숙련자에게 알려진 유기 합성 기술에 따라, 시판 중인 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 출발하여 생성된다. "시판 중인 화학물질"은 애크로스 오가닉스(Acros Organics)(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical)(미국 위스콘신주 밀워키 소재, 시그마 케미칼(Sigma Chemical) 및 플루카(Fluka) 포함), 아핀 케미칼즈 리미티드(Apin Chemicals Ltd.)(영국 밀톤 파크 소재), 아보카도 리서치(Avocado Research)(영국 랭카셔 소재), 비디에이치 인코포레이티드(BDH Inc.)(캐나다 토론토 소재), 바이오넷(Bionet)(영국 콘웰 소재), 챔서비스 인코포레이티드(Chemserv Inc.)(미국 펜실베이니아주 웨스트 체스터 소재), 크레센트 케미칼 컴파니(Crescent Chemical Co.)(미국 뉴욕주 하포그 소재), 이스트만 오가닉 케미칼즈(Eastman Organic Chemicals), 이스트만 코닥 컴파니(Eastman Kodak Company)(미국 뉴욕주 로체스터 소재), 피셔 사이언티픽 컴파니(Fisher Scientific Co.)(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 피존스 케미칼즈(Fisons Chemicals)(영국 라스터서 소재), 프론티어 사이언티픽(미국 유타주 로간 소재), 아이씨엔 바이오테크놀로지, 인코포레이티드(ICN Biomedicals, Inc.)(미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), 키 오가닉스(Key Organics)(영국 콘웰 소재), 랭카스터 신세스(Lancaster Synthesis)(미국 뉴햄프셔주 윈드햄 소재), 메이브릿지 케미칼 컴파니 리미티드(Maybridge Chemical Co. Ltd.)(영국 콘웰 소재), 패리쉬 케미칼 컴파니(Parish Chemical Co.)(미국 유타주 오렐 소재), 팔츠 앤 바우어, 인코포레이티드(Pfaltz & Bauer, Inc.)(미국 코네티컷주 워터버리 소재), 폴리오가닉스(Polyorganix)(미국 텍사스주 휴스턴 소재), 피어스 케미칼 컴파니(Pierce Chemical Co.)(미국 일리노이주 락포드 소재), 라이델 드 하엔 아게(Riedel de Haen AG)(독일 하노버 소재), 스펙트럼 퀄리티 프로덕츠, 인코포레이티드(Spectrum Quality Product, Inc.)(미국 뉴저지주 뉴 브런즈윅 소재), 티씨아이 어메리카(TCI America)(미국 오레곤주 포틀랜드 소재), 트랜스 월드 케미칼즈, 인코포레이티드(Trans World Chemicals, Inc.)(미국 매릴랜드 락빌 소재) 및 와코 케미칼즈 유에스에이, 인코포레이티드(미국 버지니아주 리치몬드 소재)를 포함한 표준 상업적 공급처로부터 얻는다.

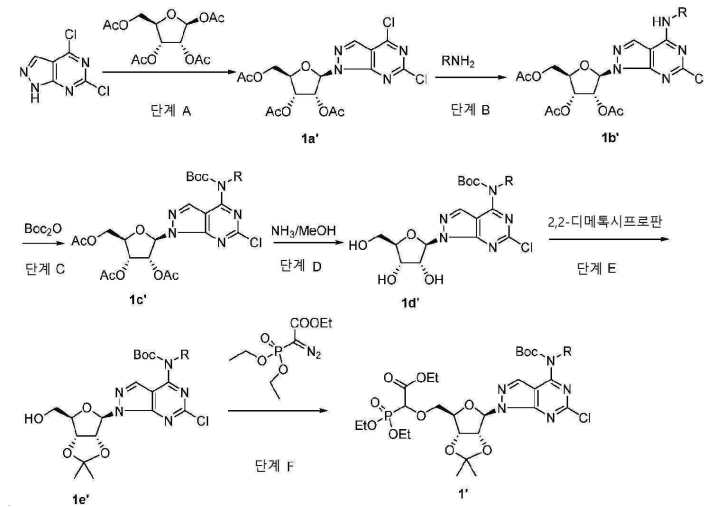
[0286] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상술하거나 또는 그러한 제조를 기재하는 논문에 대한 인용을 제공하는 적합한 참고 문헌 및 논문은, 예를 들어 ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상술하거나 또는 그러한 제조를 기재하는 논문에 대한 인용을 제공하는 추가로 적합한 참고 문헌 및 논문은, 예를 들어, 문헌[Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0287] 구체적이고 유사한 반응물은 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 입수 가능한 미국 화학 협회의 케미칼 앱스트랙트 서비스(Chemical Abstract Service)에 의해 생성된 공지의 화합물의 인덱스뿐 아니라, 온라인 데이터베이스를 통해 임의로 확인된다(보다 상세한 사항은 미국 위싱턴 디.씨.에 소재하는 미국 화학 협회에 문의한다). 공지되어 있으나, 카탈로그에서 상업적으로 입수 불가능한 화학물질은 주문형 화학물질 합성 하우스에 의해 임의로 제조되며, 여기서는 다수의 표준 화학물질 공급 하우스(예를 들어, 상기 제시한 것)는 주문형 합성 서비스를 제공한다

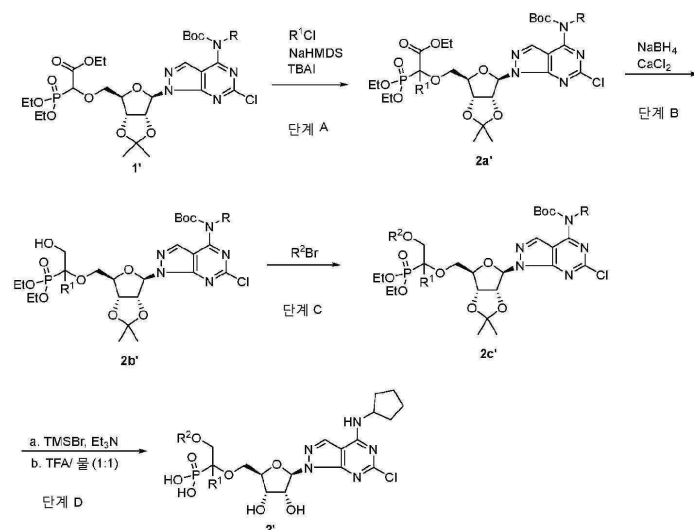
다. 본원에 기재된 화합물의 약학 염의 제조 및 선택에 대한 참조는 문헌[P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식 1 및 2에 개략된 바와 같이 제조된다.

반응식 1



반응식 2



약학 조성물

특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 바와 같이 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 관행에 기반하여 선택된 약학적으로 적합하거나 또는 허용되는 담체 (또한, 본원에서 약학적으로 적합한 (또는 허용되는) 부형제, 생리학적으로 적합한 (또는 허용되는) 부형제 또는 생리학적으로 적합한 (또는 허용되는) 담체로서 지칭됨)와 조합된다.

따라서, 본원에는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 적어도 하나의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 담체(들) (또는 부형제(들))는 조성물의 기타 성분과 적합하며, 조성물의 수용체(즉, 대상체)에게 유해하지 않을 경우 허용되거나 또는 적합하다.

한 구현예는 약학적으로 허용되는 부형제 및 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0297] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어, 합성 방법의 단계 중 하나 이상에서 생성되는 약 5% 미만 또는 약 1% 미만 또는 약 0.1% 미만의 기타 유기 소분자, 예컨대 미반응 중간체 또는 합성 부산물을 함유하여 실질적으로 순수하다.
- [0298] 약학 조성물은 치료 (또는 예방)하고자 하는 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 투여의 적절한 투약 및 적합한 기간 및 빈도수는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태 및 투여 방법과 같은 요인에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 투약 및 치료 섭생은 치료적 및/또는 예방적 이득(예를 들어, 개선된 임상 결과, 예컨대 더 잦은 완전 또는 부분 완화 또는 더 긴 무병 및/또는 총 생존 또는 증상 중증도의 경감을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적의 투약은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적의 투약은 환자의 체질량, 체중 또는 혈액량에 의존한다.
- [0299] 경구 투약은 전형적으로 1일 1 내지 4회 또는 그 이상 약 1.0 mg 내지 약 1,000 mg의 범위이다.
- [0300] **치료 방법**
- [0301] 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 CD73의 억제제로서 유용하므로, CD73 활성이 역할을 하는 것으로 여겨지는 질환 또는 질병의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 질환 또는 질병은 암이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 질병은 감염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 질병은 신경변성 질환이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 질병은 정신과 질병이다.
- [0302] 본원에는 CD73에 의해 매개되는 질병을 갖는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체를 치료하는 방법이 개시되어 있다.
- [0303] **암**
- [0304] CD73은 유방암, 결장직장암, 난소암, 위암 및 담낭암을 포함하며, 불량한 예후와 관련된 다수의 암 세포주 및 종양 유형에서 과발현된 것으로 밝혀졌다. 증가하고 있는 증거는 CD73이 암 발생에서 핵심 단백질 분자라는 것을 시사한다.
- [0305] CD73의 더 큰 발현 수준은 종양 혈관신생, 침습성, 화학요법에 대한 내성 및 전이와 관련되어 있고, 암에서의 더 짧은 환자 생존 시간과 관련되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 종양 혈관신생, 침습성, 화학요법에 대한 내성 및 전이를 감소시킬 뿐 아니라, 암 환자에서 환자 생존 시간을 연장시키는데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 CD73 억제제는 종양 혈관신생, 진행, 화학요법에 대한 내성 및 전이를 제어하는데 사용된다.
- [0306] 한 구현예는 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0307] 일부 구현예에서, 암은 화학내성 암, 방사선 내성 암, 항호르몬 요법 내성 암 또는 난치 암이다. 일부 구현예에서, 암은 재발된 암, 지속성 암 또는 재발암이다. 본원에 제공된 또 다른 구현예는 암 재발 발생률의 감소 방법이 기재된다. 또한, 본원에는 일부 구현예에서, 요법 내성 암의 치료 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 전이암이다.
- [0308] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 (1) 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 골수모구, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군 또는 이의 증상(예컨대 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 이혈구감소증 또는 범혈구감소증), 불응성 빈혈(RA), 환형 철결모구 RA(RARS), 과다 모세포 RA(RAEB), 전환중인 RAEB(RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 백혈병, (2) 만성 골수구성 (과립) 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 털모양 세포 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 만성 백혈병; (3) 진성 적혈구증가; (4) 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 림프종; (5) 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립성 형질세포종 및 골수의 형질세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다발성 골수종; (6) 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; (7) 미결정 유의성 단일클론 감마병증; (8) 양성 단세포포 감마글로불린병증; (9) 중쇄 질환; (10) 골 육종, 뼈육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척삭종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이성 암, 신경섬종, 횡문근육종 및 윤활막 육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 골 및 결합 조직 육

중; (11) 신경아교종, 별아교세포, 뇌간 교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신 경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 원발성 뇌 림프종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌종양; (12) 선암종, 소엽성(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액성 유방암, 관상형 유방암, 유두상 유방암, 원발암, 파제트병 및 염증성 유방암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유방암; (13) 크롬친화세포종 및 부신피질 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 부신암; (14) 유두상 또는 소포 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 갑상선암; (15) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양 및 카르시노이드 또는 도세포 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 췌장암; (16) 쿠싱병, 프로락틴 분비 종양, 말단기대증 및 요붕증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌하수체암; (17) 안구 흑색종, 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 섬모체 흑색종 및 망막모세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 안구암; (18) 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질암; (19) 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 외음부암; (20) 편평 세포 암종 및 선암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 자궁경부암; (21) 자궁내막 암종 및 자궁 육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 자궁암; (22) 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 및 기질 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 난소암; (23) 편평세포암, 선암종, 선낭 암종, 점액표피암종, 선편평상피 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 식도암; (24) 선암종, 균상(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 확산 팽창성, 악성 림프종, 지방 육종, 섬유육종 및 암육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 위암; (25) 결장암; (26) 직장암; (27) 간세포 암종 및 간모세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간암; (28) 선암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 담낭암; (29) 유두상, 결절 및 확산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 담관암종; (30) 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피유사암 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 폐암; (31) 배세포 종양, 고환종, 역형성, 고전(전형적), 정모세포, 비정상피종, 배 암종, 기형종 암종 및 융모막암종(난황낭 종양)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고환암; (32) 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 전립선암; (33) 음경암; (34) 편평 세포 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 구강암; (35) 기저암; (36) 선암종, 점액표피 암종 및 선양낭성 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 타액선암; (37) 편평 세포암 및 사마귀모양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 인두암; (38) 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑자 흑색종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 피부암; (39) 신장 세포암, 선암종, 콩팥세포암종, 섬유육종 및 이행 세포 암종(신우 및/또는 요관)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 신장암; (40) 윌름즈 종양; (41) 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종 및 암육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방광암; (42) 생식기 암, 예컨대 자궁경부암, 자궁암, 난소암 또는 고환암; (43) 식도암; (44) 후두암; (45) 두경부암(입, 코, 인후, 후두, 부비강 또는 타액선 암 포함); 및 점액육종, 골육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지유래암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America]을 참조한다).

[0309] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 혈액학상 악성종양이다. 특정 구현예에서, 혈액학상 악성종양은 T 세포 악성종양이다. 특정 구현예에서, T 세포 악성종양은 상세 불명의 말초 T 세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모구 림프종, 피부 T 세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL), 모세포 NK-세포 림프종, 장병증형 T 세포 림프종, 간비장 감마-델타 T 세포 림프종, 림프모구 림프종, 코 NK/T 세포 림프종 또는 치료 관련 T 세포 림프종을 포함한다.

[0310] 특정 구현예에서, 혈액학상 악성종양은 B 세포 악성종양이다. 특정 구현예에서, B 세포 악성종양은 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수형성 백혈병(AML), 만성 골수형성 백혈병(CML), 급성 단핵구 백혈병(AMoL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 고 위험 만성 림프성 백혈병(CLL), 소림프구 림프종(SLL), 고 위험 소림프구 림프종(SLL), 소포 림프종(FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절외의 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B 세포 림프종, 원발성 증격 B 세포 림프종(PMBL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구 B 림프모구 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 증격(홍선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종모양 육아종증을 포함한다. 특정 구현예에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 특정 구현예에서, DLBCL은 활성화 B 세포 DLBCL(ABC-DLBCL), 배 중심 B 세포 유사 DLBCL(GBC-DLBCL), 이중유전자이상 DLBCL(DH-DLBCL) 또는

삼중유전자이상 DLBCL(TH-DLBCL)이다.

[0311] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 폐암, 흑색종, 유방암, 난소암, 결장직장암, 위암, 담낭암 또는 전립선암이다.

[0312] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 CD73을 발현한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암은 CD73을 과발현한다. 특정 구현예에서, CD73은 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 암에서 상향조절된다.

[0313] **감염**

[0314] 다수의 연구는 각종 미생물에 의해 유발되는 감염 동안 CD39/CD73 축의 활성화에서의 변화를 나타냈다. 한 구현예는 감염 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0315] 일부 구현예에서, 감염은 바이러스성 감염, 세균성 감염 또는 기생충 감염이다.

[0316] **기생충 감염**

[0317] 일부 구현예에서, 감염은 기생충 감염이다. 일부 구현예에서, 기생충 감염은 원생동물 유기체로의 대상체의 감염에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 원생동물 유기체는 가시아메바속(*Acanthamoeba*), 바베스열원충속(*Babesia*), 섬모충속(*Balantidium*), 와포자충속(*Cryptosporidium*), 이핵아메바속(*Dientamoeba*), 구포자충속(*Eimeria*), 아메바속(*Entamoeba*), 람블편모충속(*Giardia*), 등포자충속(*Isospora*), 리슈만편모충(*Leishmania*), 자유아메바속(*Naegleria*), 네오스포라속(*Neospora*), 말라리아원충속(*Plasmodium*), 근육포자충속(*Sarcocystis*), 범안열원충속(*Theileria*), 톡소포자충속(*Toxoplasma*), 편모충속(*Trichomonas*), 과동편모충속(*Trypanosoma*) 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 기생충 감염은 톡소플라즈마 곤디이(*T. gondii*)로의 감염에 의해 야기된다. 일부 구현예에서, 기생충 감염은 톡소포자충증이다. 일부 구현예에서, 톡소포자충증은 급성 톡소포자충증, 잠복 톡소포자충증 또는 피부 톡소포자충증이다.

[0318] 급성 톡소포자충증: 급성 톡소포자충증은 종종 건강한 성인에서 무증상이다. 그러나, 증상이 나타날 수 있고, 종종 유사 인플루엔자: 1개월 이상 지속되는 부편 림프절, 두통, 열, 피로 또는 근육통 및 통증이다. 면역계가 충분히 기능하는 사람은 감염 후 극심한 증상이 발생하는 것은 드물다. 약화된 면역계를 갖는 사람은 결핵 또는 폐포자충 폐렴(AIDS를 갖는 사람에서 발생하는 흔한 기회 감염) 또는 망막의 심한 염증에 의해 야기되는 흐린 시력(안구 톡소포자충증)과 유사할 수 있는 두통, 착란, 불량한 협조, 발작 및 폐 문제를 경험하기 쉽다. 어린이 및 면역손상된 사람, 예컨대 HIV/AIDS를 갖는 사람, 특정 유형의 화학요법을 받는 사람 또는 최근 장기 이식을 받은 사람은 극심한 톡소포자충증이 발생할 수 있다. 일부 경우에서, 톡소포자충증은 뇌(뇌염) 또는 안구(괴사성 망막맥락막염)로의 손상을 야기한다. 태반 전달에 의해 감염된 유아는 합병증이 신생아에게서는 드물기는 하나 상기 문제를 갖거나 또는 코 기형을 갖고 태어날 수 있다. 급성 톡소포자충증을 야기하는 톡소플라즈마 영양체는 급분열소체로 불리며, 전형적으로 체액 내에서 발견된다.

[0319] 잠복 톡소포자충증: 이의 무증상 성질로 인해, 숙주가 톡소플라즈마 곤디이로 감염되어 이를 알지 못하면서 톡소포자충증을 발생시키기가 쉽다. 약한 유사 독감 증상은 때때로 노출 후 최초 수주 동안 발생하며, 티. 곤디이로의 감염은 건강한 사람 성인에서 쉽게 관찰되는 증상을 생성하지 않는다. 대부분의 면역적격성 사람에서, 감염은 잠복기에 들어가며, 그 동안 느린 분열소체(조직 낭종)만이 존재하며; 이러한 조직 낭종 및 심지어 병변은 망막, 폐의 폐포 내층(여기서, 급성 감염이 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 감염을 모사할 수 있음), 심장, 골격근 및 뇌를 포함한 중추신경계(CNS)에서 발생할 수 있다. 낭종은 티. 곤디이로 감염시 CNS(뇌 조직)에서 형성되며, 숙주의 일생 동안 지속된다. 자궁에 있는 동안 감염된 대부분의 유아는 출생시 증상이 없지만, 이후에 증상이 나타날 수 있다.

[0320] 피부 톡소포자충증: 일부 구현예에서, 피부 병변은 장미진 및 홍반 유사-다형 발진, 유사-가려움 발진 결절, 두드러기 및 반구진 병변을 포함한 질환의 후천성 형태로 발생된다. 신생아는 점상 반점 또는 반상출혈을 가질 수 있다. 피부 톡소포자충증의 진단은 표피에서 발견되는 티. 곤디이의 급분열소체 형태에 기반한다.

[0321] **바이러스성 감염**

[0322] 일부 구현예에서, 감염은 바이러스성 감염이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 바이러스성 감염은 수두, 독감(인플루엔자), 포진, 사람 면역결핍 바이러스(HIV/AIDS), 사람 유두종바이러스(HPV), 감

염 단핵구증, 볼거리, 홍역, 풍진, 대상포진, 바이러스성 위장염(급성 위장염), 바이러스성 간염, 바이러스성 수막염 및 바이러스성 폐렴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0323] **신경변성 질환**

[0324] 중추 신경계에서, 아데노신은 복수의 신경 기능을 제어하는데 있어서 중요한 역할을 한다. P1 수용체의 활성화를 통해 아데노신은 다양한 생리학적 및 병리학적 과정, 예컨대 수면, 일반적인 각성 상태 및 활성의 조절, 국소 신경세포성 흥분성 및 에너지 수요에 대한 뇌혈류의 결합에 관여한다. 일부 구현예에서, CD73 억제제에 의한 아데노신 생성의 조작은 신경변성 질환에서 치료적 가능성을 갖는다. 한 구현예는 신경변성 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 신경변성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능한 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 한 구현예는 정신과 질병 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 정신과 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 정신과 질병은 조현병 또는 자폐증이다.

[0325] **병용 요법**

[0326] 특정 경우에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 제2 치료제와 병용하여 투여된다.

[0327] 일부 구현예에서, 환자가 경험하는 이득은 또한 치료적 이득을 갖는 제2 치료제(또한 치료적 섭생을 포함함)와 함께 본원에 기재된 화합물 중 하나를 투여하여 증가된다.

[0328] 하나의 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 제2 치료제와 동시 투여되며, 여기서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 질병 또는 병태의 상이한 양태를 조정하여 치료제 단독의 투여보다 더 큰 총 이득을 제공한다.

[0329] 임의의 경우에서, 치료되는 질환, 질병 또는 병태와는 상관없이, 환자가 경험하는 총 이득은 단순히 2종의 치료제의 상가작용이거나 또는 환자가 상승작용적 이득을 경험한다.

[0330] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물의 상이한 치료적 유효 투약량은 본원에 개시된 화합물이 제2 치료제와 병용하여 투여시 약학 조성물의 제형화에 및/또는 치료 섭생에 사용될 것이다. 병용 치료 섭생에 사용하기 위한 약물 및 기타 약제의 치료적 유효 투약량은 활성제 자체에 대하여 상기 설명된 것과 유사한 수단에 의해 임의로 결정된다. 더욱이, 본원에 기재된 예방/치료 방법은 메트로논 투약의 사용을 포함하며, 즉 독성 부작용을 최소로 하기 위하여 더 자주 더 적은 투약량을 제공한다. 일부 구현예에서, 병용 치료 섭생은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체의 투여가 본원에 기재된 제2 약제를 사용한 치료 이전에, 동안에 또는 이후에 개시되며, 제2 약제를 사용한 치료 동안 또는 제2 약제를 사용한 치료 중단 후 임의의 시점까지 지속되는 치료 섭생을 포함한다. 또한, 병용에 사용되는 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체 및 제2 약제는 동시에 또는 상이한 시간에서 및/또는 치료 기간 동안 기간을 감소 또는 증가시켜 투여된다. 병용 치료는 환자의 임상적 관리를 돕기 위하여 다양한 시간에서 출발 및 중지하는 주기적 치료를 추가로 포함한다.

[0331] 완화를 원하는 병태(들)를 치료, 예방 또는 향상시키는 투약 섭생은 다양한 요인(예를 들어, 대상체가 앓고 있는 질환, 질병 또는 병태; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태)에 따라 변형되는 것으로 이해한다. 따라서, 일부 경우에서, 사용된 투약 섭생은 실제로 변동되며, 일부 구현예에서, 본원에 명시된 투약 섭생으로부터 벗어난다.

[0332] 본원에 기재된 병용 요법의 경우, 동시 투여된 화합물의 투약량이 사용된 동시약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 의존하여 변경된다. 추가 구현예에서, 제2 치료제와 동시투여시, 본원에 제공된 화합물은 제2 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0333] 병용 요법에서, 복수의 치료제(본원에 기재된 화합물 중 하나인 것)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시인 경우, 복수의 치료제는 단지, 예를 들어, 단일의, 통일된 형태로 또는 복수의 형태로(예를 들어, 단일의 환제로서 또는 2개의 별도의 환제로서) 제공된다.

- [0334] 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체뿐만 아니라, 병용 요법은 질환 또는 병태의 발생 이전에, 동안에 또는 이후에 투여되며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시간은 변동된다. 따라서, 한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 예방으로서 사용되며, 질환 또는 병태의 발생을 예방하기 위하여 병태 또는 질환이 발생하는 경향을 갖는 대상체에게 연속 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 및 조성물은 증상의 개시 동안에 또는 개시 후 가능한 한 빨리 대상체에게 투여된다. 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 병태의 개시가 검출되거나 또는 의심된 후 가능한 한 빨리 그리고 질환의 치료에 필요한 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 치료에 필요한 기간은 변동되고, 치료 기간은 각각의 대상체의 구체적인 수요에 적합하게 조절된다. 예를 들어, 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물을 함유하는 제형은 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.
- [0335] 특정 구현예에서, 제2 치료제는 아주번트이다. 특정 구현예에서, 제2 치료제는 항암제이다. 특정 구현예에서, 제2 치료제는 항구토제이다. 특정 구현예에서, 제2 치료제는 항감염제이다. 특정 구현예에서, 제2 치료제는 항바이러스제이다. 특정 구현예에서, 제2 치료제는 항균제이다.
- [0336] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 아주번트와 병용하여 투여된다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료적 유용성은 아주번트의 투여에 의해 향상된다(즉, 그 자체로 아주번트는 최소 치료적 이득을 갖지만, 또 다른 치료제와 병용시 환자에 대한 총 치료적 이득을 향상시킨다). 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 항암제와 병용하여 투여된다.
- [0337] 일부 구현예에서, 항암제는 호르몬 차단 요법이다. 호르몬 차단 요법은 에스트로겐의 생성을 차단하거나 또는 에스트로겐 수용체를 차단하는 약제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 호르몬 차단 요법은 에스트로겐 수용체 조절제 및/또는 아로마타제 억제제의 사용을 포함한다. 에스트로겐 수용체 조절제는 트리페닐에틸렌 유도체(예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 드물록시펜, 3-하이드록시타목시펜, 이독시펜, TAT-59(4-하이드록시타목시펜의 포스포릴화 유도체) 및 GW5638(타목시펜의 카르복실산 유도체)); 비스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어,랄록시펜, LY353381(SERM3) 및 LY357489); 스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, ICI-182,780)를 포함한다. 아로마타제 억제제는 스테로이드성 아로마타제 억제제 및 비스테로이드성 아로마타제 억제제를 포함한다. 스테로이드성 아로마타제 억제제는 엑세메스탄을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비스테로이드성 아로마타제 억제제는 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0338] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 네이키드 모노클로날 항체 약물 및 콘주게이트된 모노클로날 항체 약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 수동적면역요법과 병용된다. 사용될 수 있는 네이키드 모노클로날 항체 약물의 예는 CD20 항원에 대한 항체인 리툽시맙; HER2 단백질에 대한 항체인 트라스투주맙; CD52 항원에 대한 항체인 알렘투주맙; EGFR 단백질에 대한 항체인 세툽시맙; 및 VEGF 단백질의 항혈관신생 억제제인 베바시주맙을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0339] 콘주게이트된 모노클로날 항체의 예는 방사성표지된 항체인 이브리투모맙 티옥세탄; 방사성표지된 항체인 토시투모맙; 및 칼리케아미신을 함유하는 면역독소 겐투주맙 오조가미신; 항-CD22 모노클로날 항체-면역독소 콘주게이트인 BL22; 방사성표지된 항체, 예컨대 온코신티(OncoScint)(등록 상표) 및 프로스타신티(ProstaScint)(등록 상표); 브렉트시맙 베도틴; 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0340] 사용할 수 있는 치료적 항체의 추가의 예는 혈소판 상의 당단백질 IIb/IIIa 수용체에 대한 항체인 압시시맙; 면역억제제, 인간화 항-CD25 모노클로날 항체인 다클리주맙; 쥐과 항-17-1A 세포 표면 항원 IgG2a 항체인 에드레콜로맙; 쥐과 항-이디오타입(GD3 에피토프) IgG 항체인 BEC2; 키메라 항-EGFR IgG 항체인 IMC-C225; 인간화 항-αVβ3 인테그린 항체인 비탁신(VITAXIN)(등록상표); 인간화 항CD52 IgG1 항체인 캠퍼스(Campath) 1H/LDP-03; 인간화 항-CD33 IgG 항체인 스마트(Smart) M195; 인간화 항-CD22 IgG 항체인 엠라투주맙; 림포스칸(Lymphoscan); 비실리주맙; 인간화 항-ICAM3 항체인 CM3; 영장류화 항-CD80 항체인 IDEC-114; 인간화 항-CD40L 항체인 IDEC-131; 영장류화 항-CD4 항체인 IDEC-151; 영장류화 항-CD23 항체인 IDEC-152; 인간화 항-CD3 Ig인 스마트 항-CD3; 인간화 항-보체 인자 5(C5) 항체인 5G1.1; 인간화 항-TNF-알파 항체인 D2E7; 인간화 항-TNF-알파 Fab 분절인 CDP870; 영장류화 항-CD4 IgG1 항체인 IDEC-151; 사람 항-CD4 IgG 항체인 MDX-CD4; CD20-스트랩트다비딘(+비오틴-이트름 90); 인간화 항-TNF-알파 IgG4 항체인 CDP571; 인간화 항-알파 4베타 7 항체인 LDP-02; 인간화 항-CD4 IgG 항체인 오르토클론(OrthoClone) OKT4A; 인간화 항-CD40L IgG 항체인 안토바(ANTOVA)(등록상표); 인간화 항-VLA-4 IgG 항체인 안테그렌(ANTEGREN)(등록상표); 및 사람 항-TGF-베타 2 항체인 CAT-152를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0341]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체와 병용하기 위한 제2 치료제는 하기 중 하나 이상을 포함한다: 아비라테론; 아바렐릭스; 아드리아마이신; 악티노마이신; 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알테스류킨; 알렘투주맙; 알로푸리놀; 알리트레티노인; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 아미노레볼린산; 아미포스틴; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아프레피탄트; 삼산화비소; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤다무스틴 하이드로클로라이드; 벤조데파; 베바시주맙; 벡사로텐; 비칼루타미드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신; 블레오마이신 설페이트; 보르테조미; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 카페시타빈; 세데핀골; 세룩시맙; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다사티닙; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 닥티노마이신; 다르베포에틴 알파; 데시타빈; 데가렐릭스; 데니류킨 디프티톡스; 텍소르마플라틴; 텍스라족산 하이드로클로라이드; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엘트롬보파 올라민; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에포에틴 알파; 에르볼로졸; 에블로티닙 하이드로클로라이드; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 에베롤리무스; 엑세메스탄; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티닌; 필그라스티م; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 폴베스트란트; 게피티닙; 겐시타빈; 겐시타빈 하이드로클로라이드; 겐시타빈 시스플라틴; 겐투주맙 오조가미신; 고세렐린 아세테이트; 히스트렐린 아세테이트; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 이이모포신; 이브리투모맙 티옥세탄; 이다루비신; 이포스파미드; 이마티닙 메실레이트; 이미퀴모드; 인투류킨 I1(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 익사베필론; 란레오티드 아세테이트; 라파티닙; 레날리도미드; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 류코보린 칼슘; 류프롤리드 아세테이트; 레바미솔; 리포좀 시타라빈; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 말렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 나트륨; 메톡살렌; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신 C; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 미코페놀산; 난드롤론 펜프로피오네이트; 넬라라빈; 닐로티닙; 노코다졸; 노페투모맙; 노갈라마이신; 오파투무맙; 옹렐베킨; 오르마플라틴; 옥살리플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 팔리페르민; 팔로노세트론 하이드로클로라이드; 파미드로네이트; 페그필그라스티م; 페메트렉세드 디나트륨; 펜토스타틴; 파니투무맙; 파조파닙 하이드로클로라이드; 페메트렉세드 디나트륨; 플레릭사포르; 프랄라트렉세이트; 페가스파르가세; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포실판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 하이드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린; 퀴나크린; 탈록시펜 하이드로클로라이드; 라스부리카세; 재조합 HPV 2가 백신; 재조합 HPV 4가 백신; 리보프린; 로글레티미드; 리톡시맙; 로미덱신; 로미플로스틴; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 사르그라마스틴; 세무스틴; 심트라젠; 시푸루셀-T; 소라페닙; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 수니티닙 말레이트; 탈리소마이신; 타목시펜 시트레이트; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모졸로미드; 테모포르핀; 템시롤리무스; 테니포시드; 테록시론; 테스톨락톤; 탈리도미드; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토포테칸 하이드로클로라이드; 토레미펜; 토시투모맙 및 I 131 아이오딘(Iodine) 토시투모맙; 트라스투주맙; 트레스톨론 아세테이트; 트레트노인 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 투볼로졸 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 발루비신; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보리노스타트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 졸드론산; 및 조루비신 하이드로클로라이드.

[0342]

일부 구현예에서, 제2 치료제는 알킬화제이다. 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매

화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체와 병용하기 위한 알킬화제의 예는 니트로젠 머스타드(예를 들어, 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 펠팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설페네이트(예를 들어, 부설판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0343] 암의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법 및 조성물에 임의로 사용되는 기타 약제는 백금 배위 착물(예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴), 안트라센디온(예를 들어, 미톡산트론), 치환된 우레아(예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체(예를 들어, 프로카르바진), 부신피질 저해제(예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 포함한다.

[0344] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 면역요법제이다. 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체와 병용하기 위한 면역요법제의 예는 체크포인트 억제제(예를 들어, 항-PD1 및 항-PD-L1 억제제), 암 백신(예를 들어, 시폴류셀-T), 암용해성 바이러스(예를 들어, 탈리모젠 라헤르파렙백), 시토킨(예를 들어, IL-2 및 INF-알파), CAR-T 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0345] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다.

[0346] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, OX40 효능제 및 4-1BB 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(PD-1) 억제제 또는 프로그램된 세포 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제제이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체 또는 항원 결합 단편이다.

[0348] 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 람브롤리주맙, AMP-224, 신틸리맙, 토리팔리맙, 캄렐리주맙, 티슬레리주맙, 도스타리맙(GSK), PDR001(Novartis), MGA012(MacroGenics/Incyte), GLS-010(Arcus/Wuxi), AGEN2024(Agenus), 세트렐리맙(Janssen), ABBV-181(Abbvie), AMG-404(Amgen) BI-754091(Boehringer Ingelheim), CC-90006(Celgene), JTX-4014 (Jounce), PF-06801591(Pfizer) 및 체놀립주맙(Apollomics/Genor BioPharma)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 세미플리맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 람브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 신틸리맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 토리팔리맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 캄렐리주맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 티슬레리주맙이다.

[0349] 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 및 더발루맙, ASC22(Alphamab/Ascletis), CX-072(Cytomx), CS1001(Cstone), 코시벨리맙(Checkpoint Therapeutics), INCB86550(Incyte), 및 TG-1501(TG Therapeutics)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아벨루맙이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 더발루맙이다.

[0350] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 세포독성 T-림프구 단백질 4 (CTLA4) 억제제이다. 일부 구현예에서, CTLA4 억제제는 CTLA4에 대한 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 구현예, CTLA4 억제제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.

[0351] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 일부 구현예에서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙, 이필리무맙 및 AGEN-1884(Agenus)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙이다. 일부 구현예에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙이다.

[0352] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 프로그램된 세포 사멸 리간드 2(PD-L2) 억제제이다.

[0353] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 OX40 효능제이다.

[0354] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 4-1BB 효능제이다.

[0355] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체, 항암제(들) 및/또는 방사선 요법의 사용으로부터 발생하는 구역질 또는 구토를 치료하기 위하여 항구토제와 병용된다. 항구토제는 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 5HT3 수용체 길항제(예컨대 온단세트론, 그라니센트론, 트로피세트론, 팔로노세트론 및 자티세트론), GABAB 수용체 효능제(예컨대 바클로펜), 코르티코스테로이드

드(예컨대 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론 또는 기타), 도파민 길항제(예컨대 돔페리돈, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진, 메토클로프라미드이지만, 이에 제한되지 않음), 항히스타민(H1 히스타민 수용체 길항제, 예컨대 사이클리진, 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진이지만, 이에 제한되지 않음), 칸나비노이드(예컨대 칸나비스, 마리놀, 드로나비놀이지만, 이에 제한되지 않음) 및 기타(예컨대 트리메토펙스아미드; 진저, 에메트룰, 프로포폴이지만, 이에 제한되지 않음)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0356] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 빈혈의 치료에 유용한 약제와 병용된다. 그러한 빈혈 치료제는, 예를 들어, 연속 적혈구생성수용체 활성제(예컨대 에포에틴- α)이다.

[0357] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 중성구감소증의 치료에 유용한 약제와 병용된다. 중성구감소증의 치료에 유용한 약제의 예는 중성구의 생성 및 기능을 조절하는 혈구형성 성장 인자, 예컨대 사람 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. G-CSF의 예는 펠그라스티미드이다.

[0358] 한 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 포유동물에게 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)과 병용 투여된다. NSAID는 아스피린, 살리실산, 겐티산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 디플루니살, 카르프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루오로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케톨락, 케톨락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 숀락, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시카, 멜록시카, COX-2 특이적 억제제(예컨대 셀레코시브, 로페코시브, 발데코시브, 파레코시브, 에토리코시브, 루미라코시브, CS-502, JTE-522, L-745 337 및 NS398이지만, 이에 제한되지 않음)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

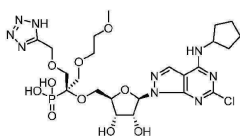
[0359] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 동위원소 변형체는 방사선 요법 (또는 방사선치료)와 병용된다. 방사선 요법은 이온화 방사선을 사용한 암 및 기타 질환의 치료이다. 방사선 요법은 국소 고형 종양, 예컨대 피부, 혀, 후두, 뇌, 유방, 전립선, 결장, 자궁 및/또는 자궁경부의 암을 치료하는데 임의로 사용된다. 또한, 백혈병 및 림프종(각각 혈액 형성 세포 및 림프계의 암)을 치료하는데 임의로 사용된다.

[0360] 실시예

[0361] I. 화학적 합성

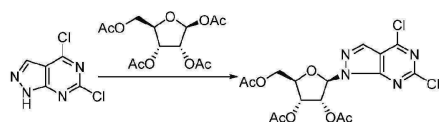
[0362] 달리 언급되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급처로부터 입수한 상태로 사용하였다. 수분 및/또는 산소에 민감한 합성 변환에는 무수 용매 및 오븐 건조시킨 유리 용기를 사용하였다. 수율은 최적화하지 않았다. 반응 시간은 근사치이고, 최적화하지 않았다. 달리 언급되지 않는 한, 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피(TLC)를 실리카 겔 상에서 수행하였다.

[0363] 실시예 1. ((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로헥실아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시에톡시)프로판-2-일)포스폰산



[0364]

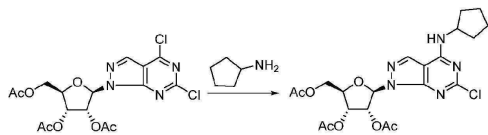
[0365] 단계 A. (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)테트라하이드로퓨란-3,4-디일 디아세테이트(1a)



[0366]

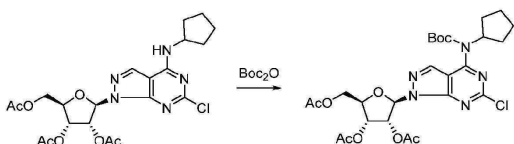
[0367] β -D-리보푸라노스 1,2,3,5-테트라아세테이트(5.73 g, 17.99 mmol)를 90℃에서 10분 동안 가열하고, 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(1.5 g, 17.99 mmol) 및 SnCl_4 (60 mg)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 감압 하에 15분 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 물, 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 10:1 내지 5:1)로 정제하여 표제 화합물(1a) (2.4 g, 68%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0368] 단계 B. (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트(1b)



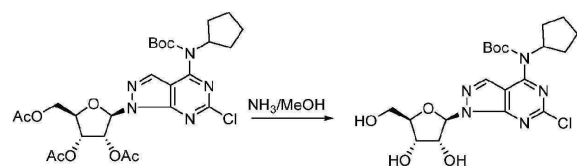
[0370] 오븐 건조시킨 플라스크에 1a(5.2 g, 11.63 mmol)에 이어서 에탄올(53.24 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 트리에틸아민(2.43 mL, 17.44 mmol)에 이어서 사이클로펜틸아민(1.38 mL, 13.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 50℃에서 15분 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(20 내지 45% 에틸 아세테이트/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(1b) (5.02 g, 87%)을 백색 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 496.1 $[M+H]^+$.

[0371] 단계 C. (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트(1c)



[0373] MeCN(120 mL) 중의 1b(12.6 g, 25.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(5.14 g, 50.9 mmol)에 이어서 di-tert-부틸 디카보네이트(44.35 g, 203.6 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.31 g, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 이를 농축시키고, EtOAc(50 mL)와 포화 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트: 8:1)로 정제하여 표제 화합물(1c) (10.56 g, 70% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 596.72 $[M+H]^+$.

[0374] 단계 D. tert-부틸 (6-클로로-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(1d)



[0376] 오븐 건조시킨 플라스크에 1c(10.56 g, 17.78 mmol)에 이어서 메탄올 중의 암모니아(5.0 M, 140 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 농축시켰다. 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1d) (7.39 g, 89% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 470.3 $[M+H]^+$.

[0377] 단계 E. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(1e)



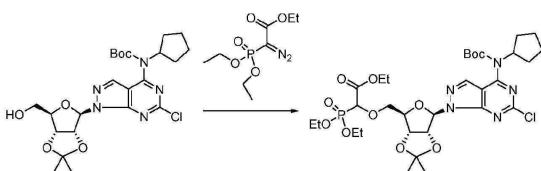
[0378]

[0379]

DMF(75 mL) 중의 **1d**(7.39 g, 15.75 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판(4.92 g, 47.27 mmol)의 용액에 TsOH·H₂O(0.6 g, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 냉각시키고, 포화 NaHCO₃(100 mL)으로 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 오일을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트: 8:1)로 정제하여 표제 화합물(**1e**) (5.5 g, 68% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 510.4 [M+H]⁺.

[0380]

단계 F. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(**1f**)



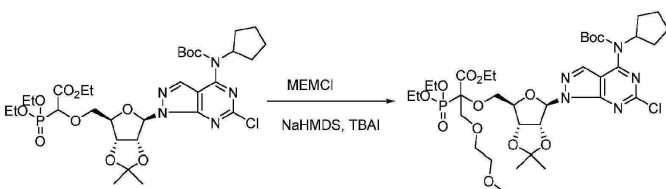
[0381]

[0382]

톨루엔(80 mL) 중의 에틸 2-디아조-2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(13.5 g, 54.13 mmol) 및 **1e**(5.5 g, 10.83 mmol)의 용액에 Rh₂(OAc)₄(0.96 g, 2.17 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 밤새 교반한 후, 이를 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트: 5:1)로 정제하여 표제 화합물(**1f**)(6 g, 76% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 732.2 [M+H]⁺.

[0383]

단계 G. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)-3-(2-메톡시에톡시)프로파노에이트(**1g**)



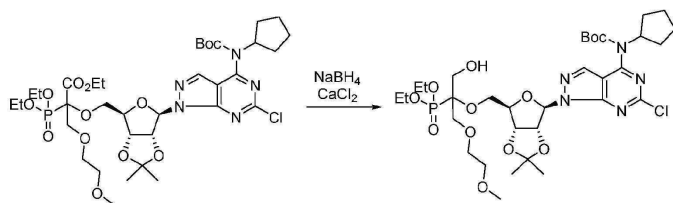
[0384]

[0385]

THF(20 mL) 중의 **1f**(750 mg, 1.02 mmol)의 용액에 -15℃에서 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M, 1.33 mL, 1.33 mmol)를 적가하였다. -15℃에서 25분 동안 교반한 후, 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드(189.19 mg, 0.5122 mmol)를 첨가한 직후, 1-(클로로메톡시)-2-메톡시에탄(0.41 mL, 3.59 mmol)을 적가하였다. 반응을 -15℃에서 65분 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-20% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**1g**) (525.3 mg, 63% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 820.3 [M+H]⁺.

[0386]

단계 H. tert-부틸 (6-클로로-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시-3-(2-메톡시에톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**1h**)



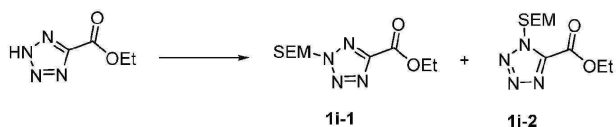
[0387]

[0388]

에탄올(13 mL) 중의 **1g**(513 mg, 0.625 mmol)의 용액에 0℃에서 이염화칼슘(143 mg, 1.25 mmol)을 첨가한 직후, 수소화붕소나트륨(94.6 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 얼음 배쓰로부터 제거하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 다시 0℃로 냉각시킨 다음, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-50% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**1h**) (322 mg, 66% 수율)을 무색 시럽으로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 778.3 [M+H]⁺.

[0389]

단계 I. 에틸 2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-카르복실레이트(**1i-1**) 및 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-카르복실레이트(**1i-2**)



[0390]

[0391]

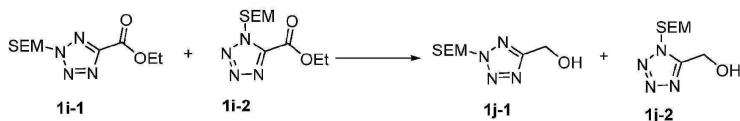
THF(850 mL) 중의 에틸 테트라졸-5-카르복실레이트(70 g, 493 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60%, 22.7 g, 566 mmol)을 0℃에서 세 부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(99.4 mL, 566 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 2.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 50% 에틸 헥산, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 **1i-1**과 **1i-2**의 혼합물(114.8 g, 85%, ¹H NMR에 의해 70:30)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0392]

참고: **1i-1** 대 **1i-2**의 위치이성질체 비는 55:45로부터 70:30까지 다양하고, 비는 반응 규모와 온도에 의존한다(아마도 반응 온도가 높을수록 더 많은 **1i-1**을 제공할 것임).

[0393]

단계 J. (2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메탄올(**1j-1**) 및 (1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메탄올(**1j-2**)



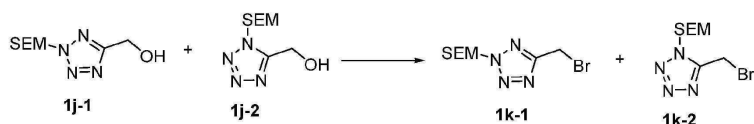
[0394]

[0395]

MeOH(450 mL) 중의 **1i-1** 및 **1i-2**(**1i-1**:**1i-2** = 70:30, 57.4 g, 211 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 NaBH₄(15.9 g, 421 mmol)를 세 부분으로 나누어 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 격렬한 가스 발생이 관찰되었다(발열 반응). 혼합물을 즉시 얼음 배쓰에 다시 넣었다. 가스 발생이 거의 중단된 후, 반응 혼합물을 다시 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜 **1j-1**과 **1j-2**의 혼합물(48 g, 99%, **1j-1**:**1j-2** = 70:30)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0396]

단계 K. 5-(브로모메틸)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸(**1k-1**) 및 5-(브로모메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸(**1k-2**)



[0397]

[0398]

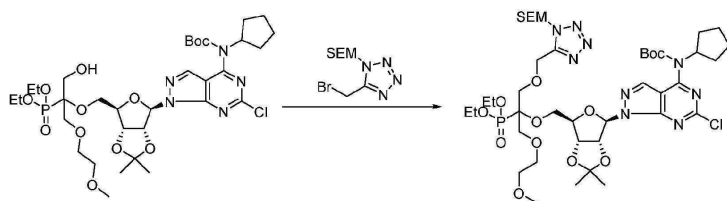
-40℃에서 DCM(1 L) 중의 **1j-1** 및 **1j-2**(**1j-1**:**1j-2** = 68:32, 32.8 g, 142 mmol) 및 트리페닐포스핀(74.7 g, 285 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모석신이미드(50.7 g, 284 mmol)를 세 부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭시켰다. 용액을 추출하고(3×DCM), 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켜 회백색 고체를 얻었다. 잔류물을 헥산(약 500 mL)에 현탁시키고, 현탁액을 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 여과하고 헥산으로 행구었다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**1k-1**) (더 빠르게 용출되는 이성질체, 25.3 g, 61%) 및 **1k-2**(더 느리게 용출되는 이성질체, 11.1 g, 27%)를 제공하였다.

1k-1 의 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.88 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.58 - 3.80 (m, 2 H), 0.81 - 1.05 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H). ¹H NMR of **1k-2** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.83 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.56 - 3.65 (m, 2 H), 0.87 - 0.99 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H).

[0399]

[0400]

단계 L. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-메톡시에톡시)-3-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**1l**)



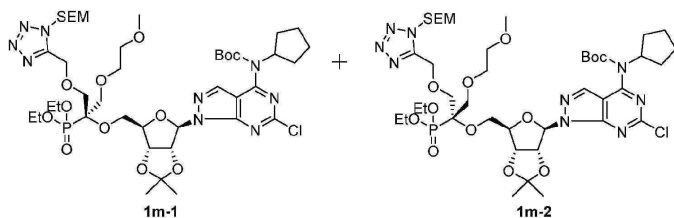
[0401]

[0402]

0℃에서 DMF(2 mL) 중의 **1h**(320 mg, 0.411 mmol) 및 **1k-2**(0.36 g, 1.23 mmol)의 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60%, 32.9 mg, 0.822 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-50% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**1l**) (338 mg, 83% 수율)을 담황색 시럽으로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 990.4 [M+H]⁺.

[0403]

단계 M: tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-메톡시에톡시)-3-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**1m-1**) 및 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-메톡시에톡시)-3-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**1m-2**)



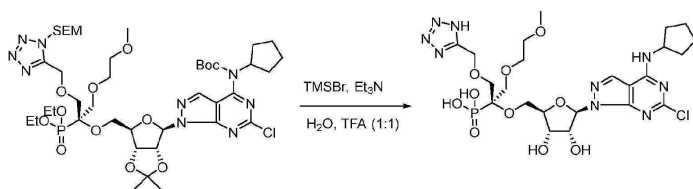
[0404]

[0405]

부분입체이성질체의 혼합물을 키랄 크로마토그래피(CHIRALPAK AD-H, 21×250 mm, 5 μm, 5% IPA/헥산, 등용매 용출, 20 mL/min의 유속으로)를 통해 분리하였다. 컬럼으로부터 먼저 용출되는 이성질체는 **1m-1**로 임의로 지정하고, 두 번째로 용출되는 다른 이성질체는 **1m-2**로 임의로 지정하였다.

[0406]

단계 N. ((R)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시에톡시)프로판-2-일)포스포산(**1**)



[0407]

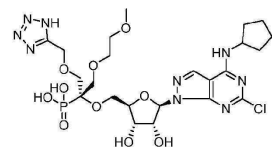
[0408]

MeCN(6 mL) 중의 **1m-1**(117 mg, 0.118 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.33 mL, 2.36 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 브로모(트리메틸)실란(0.24 mL, 1.77 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반한 후, 이를 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 H₂O와 TFA의 1:1 혼합물(6 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축한 후, 생성된 잔류물을 역상 HPLC(25-45% ACN/H₂O, 0.1% TFA, 구배 용출)를 통해 정제하여 표제 화합물(**1**)을 TFA 염으로서 제공하였다(41.5 mg, 45% 수율). m/z (ESI, +ve 이온) = 664.2 [M+H]⁺.

[0409]

[0410]

실시예 2. ((S)-1-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-(2-메톡시에톡시)프로판-2-일)포스폰산



[0411]

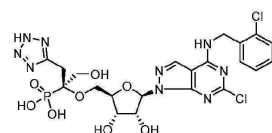
[0412]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **1m-2**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 664.2 [M+H]⁺.

[0413]

[0414]

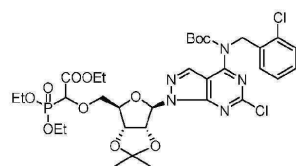
실시예 3. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((2-클로로벤질)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산



[0415]

[0416]

단계 A. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(2-클로로벤질)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(**3a**)



[0417]

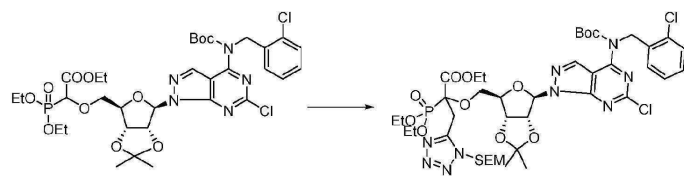
[0418]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 A-F에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0419]

단계 B. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(2-클로로벤질)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(**3a**)

[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포틸)-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로파노에이트(3b)



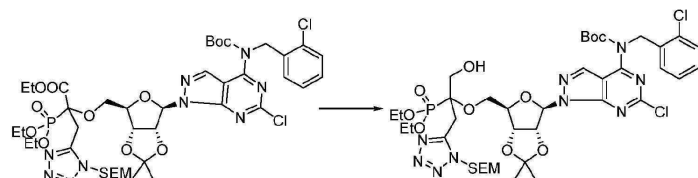
[0420]

[0421]

0℃에서 톨루엔(80 mL) 중의 **3a**(5 g, 6.35 mmol)의 용액에 TBAI(1.17 g, 3.17 mmol)를 첨가한 후, 톨루엔(15 mL) 및 50% 수성 KOH(14.2 g, 127 mmol) 중의 **1k-2**(3.52 g, 12.1 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 5:1 내지 3:1, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**3b**) (5.2 g, 82% 수율)을 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 1000.4 [M+H]⁺.

[0422]

단계 C. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포틸)-1-하이드록시-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(2-클로로벤질)카바메이트(3c)



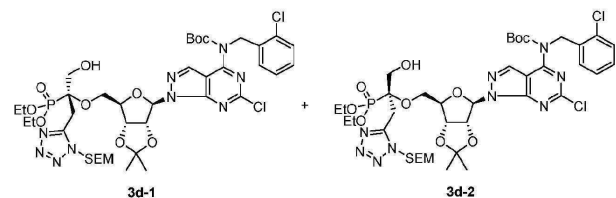
[0423]

[0424]

에탄올(70 mL) 중의 **3b**(3.5 g, 3.5 mmol)의 용액에 0℃에서 CaCl₂(1.36 g, 12.25 mmol) 및 NaBH₄(463 mg, 12.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 2:1 내지 1:1, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**3c**) (2.35 g, 70% 수율)을 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 958.3 [M+H]⁺.

[0425]

단계 D. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포틸)-1-하이드록시-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(2-클로로벤질)카바메이트(3d-1) 및 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-2-(디에톡시포스포틸)-1-하이드록시-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(2-클로로벤질)카바메이트(3d-2)



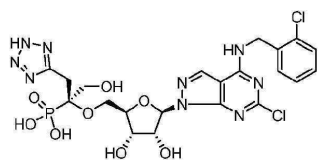
[0426]

[0427]

부분임체이성질체의 혼합물을 키랄 크로마토그래피(CHIRALPAK AD-H, 50×500 mm, 20 μm, 0.1% DEA/헥산을 함유하는 5% IPA, 구배 용출, 70 mL/min의 유속)를 통해 분리하였다. 컬럼으로부터 먼저 용출되는 이성질체는 **3d-1**로 임의로 지정하고 두 번째로 용출되는 다른 이성질체는 **3d-2**로 임의로 지정하였다.

[0428]

단계 E. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((2-클로로벤질)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산(3)



[0429]

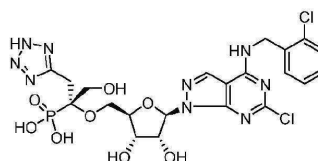
[0430]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **3d-1**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 632.2 $[M+H]^+$.

[0431]

[0432]

실시예 4. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((2-클로로벤질)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산



[0433]

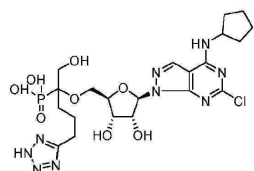
[0434]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **3d-2**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 632.1 $[M+H]^+$.

[0435]

[0436]

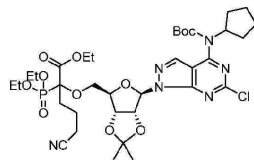
실시예 5. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-5-(2H-테트라졸-5-일)펜탄-2-일)포스포산



[0437]

[0438]

단계 A. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-5-시아노-2-(디에톡시포스포릴)펜타노에이트(5a)



[0439]

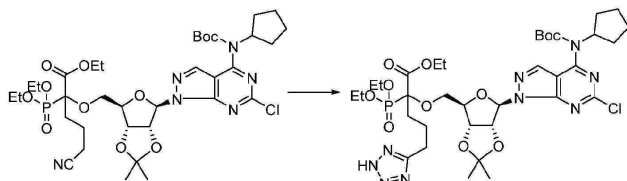
[0440]

THF(60 mL) 중의 화합물 **1f**(4.5 g, 6.2 mmol)의 용액에 -15°C 에서 NaHMDS(THF 중의 2 M, 4 mL, 8.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -15°C 에서 0.5시간 동안 교반하고, TBAI(1.13 g, 3.1mmol) 및 4-요오도부탄니트릴(3.67 g, 18.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(**5a**) (1.08 g, 22% 수율)을 황색 오일로 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 799.3 $[M+H]^+$.

[0441]

단계 B. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)-

5-(2H-테트라졸-5-일)펜타노에이트(5b)



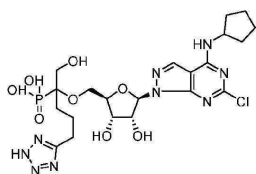
[0442]

[0443]

실온에서 톨루엔(20 mL) 중의 **5a**(850 mg, 1.06 mmol)의 용액에 N₂ 하에 TMSN₃(734 mg, 6.38 mmol) 및 디부틸주석 옥사이드(263 mg, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 98℃에서 20시간 동안 교반한 후, 이를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(**5b**) (130 mg, 14.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 842.2 [M+H]⁺.

[0444]

단계 C. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-하이드록시-5-(2H-테트라졸-5-일)펜탄-2-일)포스포산(5)



[0445]

[0446]

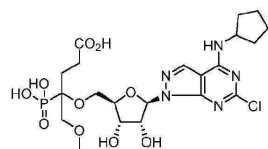
표제 화합물은 실시예 3, 단계 C 및 E에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **5b**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 604.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.8-8.0 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.81-4.9 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.05-4.3 (m, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.85-2.07 (m, 2H), 1.4-1.84 (m, 10H).

[0447]

[0448]

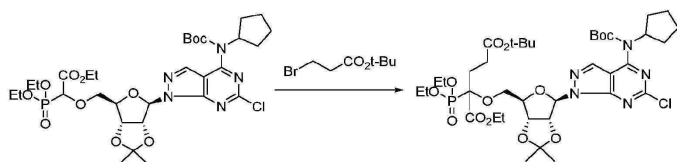
실시예 6. 4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-메톡시-4-포스포노펜탄산



[0449]

[0450]

단계 A. 5-(tert-부틸) 1-에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포릴)펜탄디오에이트(6a)

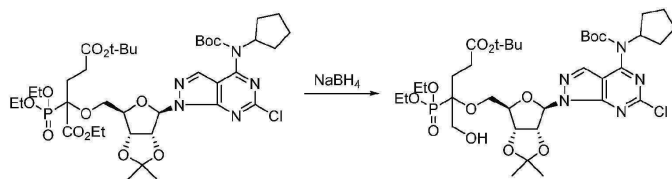


[0451]

[0452]

0℃에서 THF(18 mL) 중의 **1f**(620 mg, 0.847 mmol)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M, 3.39 mL, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 25분 동안 교반한 후, 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드(0.16 g, 0.423 mmol)를 첨가한 직후, *tert*-부틸 3-브로모프로피오네이트(0.42 mL, 2.54 mmol)를 적가하였다. 0℃에서 75분 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-30% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(**6a**) (345 mg, 47% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 860.3 [M+H]⁺.

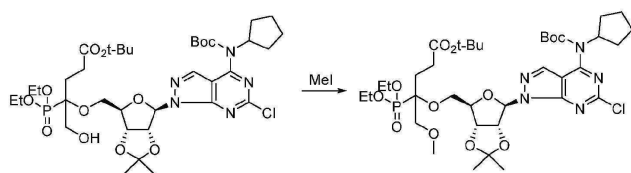
- [0453] 단계 B. tert-부틸 4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-4-(디에톡시포스포릴)-5-하이드록시펜타노에이트(6b)



[0454]

- [0455] 표제 화합물은 실시예 3, 단계 C에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 6a로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 818.3 [M+H]⁺.

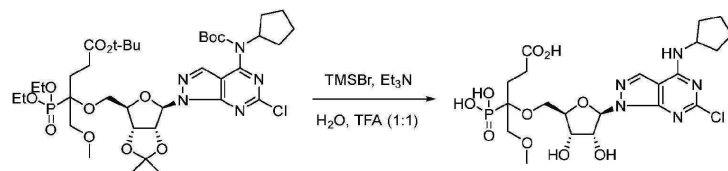
- [0456] 단계 C. tert-부틸 4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-4-(디에톡시포스포릴)-5-메톡시펜타노에이트(6c)



[0457]

- [0458] 0℃에서 DMF(2 mL) 중의 6b(252 mg, 0.308 mmol)의 용액에 메틸 요오다이드(0.29 mL, 4.62 mmol)를 적가하였다. 이 온도에서 5분 동안 교반한 후, 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액, 37 mg, 0.924 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 45분 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl로 반응을 퀸칭시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-30% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(6c) (150 mg, 58% 수율)을 무색 시럽으로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 832.3 [M+H]⁺.

- [0459] 단계 D. 4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-메톡시-4-포스포노펜탄산(6)



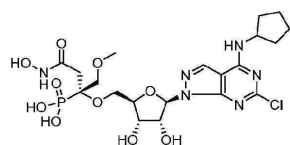
[0460]

- [0461] 표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 6c로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 580.2 [M+H]⁺.

- [0462] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21-8.09 (m, 1H), 6.29-6.16 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 4H).

[0463]

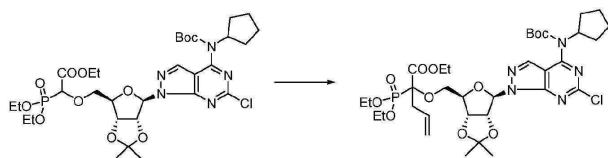
- [0463] 실시예 7. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스포산



[0464]

- [0465] 단계 A. 에틸 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(사이클로펜틸)아미노)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-2-(디에톡시포스포

릴)펜트-4-에노에이트(7a)



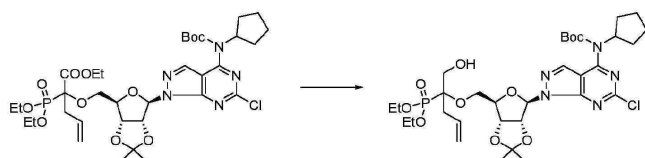
[0466]

[0467]

-15℃(얼음/염 배스)에서 THF(100 mL) 중의 **1f**(4.5 g, 6.15 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 비스(트리메틸릴)아미드(THF 중의 1.0 M, 8.0 mL, 8.0 mmol)를 적가하였다. 동일한 온도에서 25분 동안 교반한 후, -15℃에서 알릴 요오다이드(1.68 mL, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(5% 내지 40% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**7a**) (4.2 g, 88%)을 황색 검으로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 772.3 [M+H]⁺.

[0468]

단계 B. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시펜트-4-엔-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7b**)



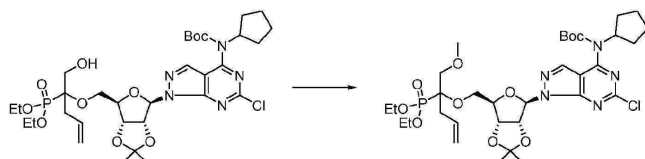
[0469]

[0470]

EtOH(82 mL) 중의 **7a**(4.2 g, 5.44 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 이염화칼슘(2.72 g, 24.5 mmol)에 이어서 NaBH₄(926 mg, 24.5 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수성 1H HCl을 첨가하여 켜치시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1% 내지 5% MeOH/DCM, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**7b**) (2.97 g, 75%)을 백색 발포 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 730.3 [M+H]⁺.

[0471]

단계 C. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-메톡시펜트-4-엔-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7c**)



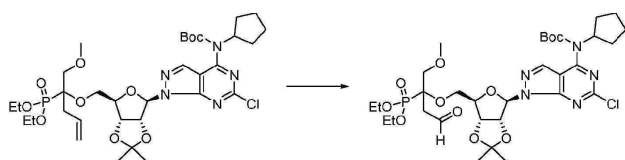
[0472]

[0473]

DMF(20 mL) 중의 (**7b**) (3.1 g, 4.25 mmol) 및 요오도메탄(2.9 mL, 46.7 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 수소화 나트륨(미네랄 오일 중의 60%, 509 mg, 12.7 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl로 켜치시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1% 내지 5% MeOH/DCM, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**7c**) (1.81 g, 57%)을 황색 검으로서 제공하였다 m/z (ESI, +ve 이온) = 744.3 [M+H]⁺.

[0474]

단계 D. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7d**)



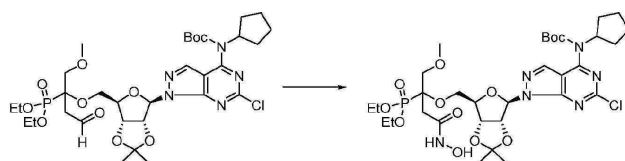
[0475]

[0476]

THF(74 mL) 및 물(37 mL) 중의 **7c**(1.71 g, 2.30 mmol) 및 2,6-루티딘(0.53 mL, 4.60 mmol)의 용액에 과요오드 산나트륨(2.95 g, 13.8 mmol)을 첨가한 후, 칼륨 오스메이트(VI) 이수화물(42.3 mg, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc(×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(5% 내지 40% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**7d**) (1.55 g, 90%)을 무색 검으로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 746.3 [M+H]⁺.

[0477]

단계 E. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7e**)



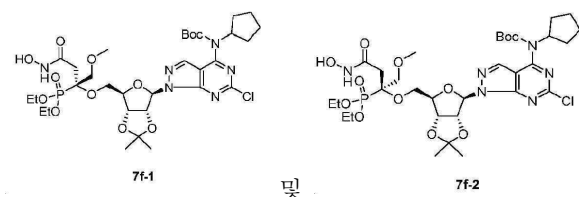
[0478]

[0479]

N-하이드록시석신아미드(359 mg, 3.11 mmol)와 요오도벤젠 디아세테이트(1.0 g, 3.11 mmol)의 혼합물에 실온에서 MeCN(6.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 질은 녹색 현탁액을 0℃로 냉각시키고, MeCN(6.5 mL) 중의 **7d**(1.55 g, 2.08 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 무색의 탁한 용액에 0℃에서 하이드록실아민 용액(물 중의 50 중량%, 274 mg, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한 후, 이를 DCM으로 희석하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1% 내지 5% MeOH/DCM, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**7e**) (1.26 g, 78%)을 백색 발포 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 777.2 [M+H]⁺.

[0480]

단계 F. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7f-1**) 및 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(**7f-2**)



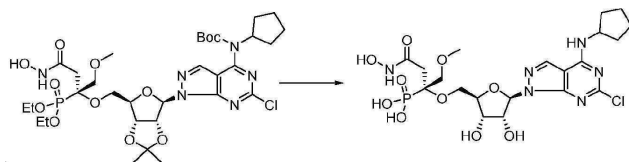
[0481]

[0482]

부분입체이성질체를 키랄 컬럼(CHIRALPAK AD-H, 21×250 mm, 5 μm, 10% IPA/헥산, 등용매 용출, 20 mL/min의 유속)으로 분리하였다. 컬럼으로부터 먼저 용출되는 이성질체를 **7f-1**로 임의로 지정하고, 두 번째로 용출되는 이성질체를 **7f-2**로 임의로 지정한다.

[0483]

단계 G. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스포산(**7**)



[0484]

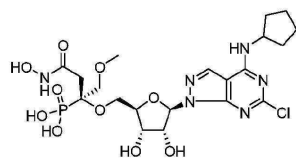
[0485]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **7f-1**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 581.2 $[M+H]^+$.

[0486]

[0487]

실시예 8. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-4-(하이드록시아미노)-1-메톡시-4-옥소부탄-2-일)포스포산



[0488]

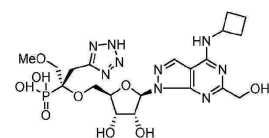
[0489]

표제 화합물은 실시예 1, 단계 N에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 **7f-2**로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 581.2 $[M+H]^+$.

[0490]

[0491]

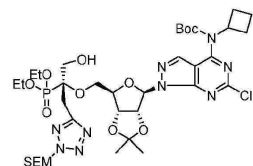
실시예 9. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로부틸아미노)-6-(하이드록시메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스포산



[0492]

[0493]

단계 A. tert-부틸 (6-클로로-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시-3-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로부틸)카바메이트(9a)



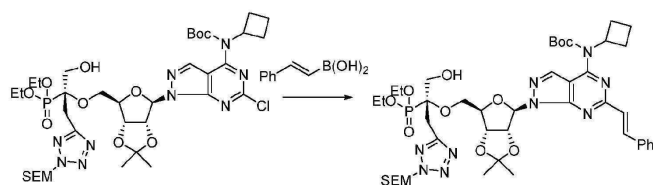
[0494]

[0495]

표제 화합물은 실시예 3, 단계 A-D에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[0496]

단계 B. tert-부틸 사이클로부틸(1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시-3-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-6-(E)-스티릴)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)카바메이트(9b)



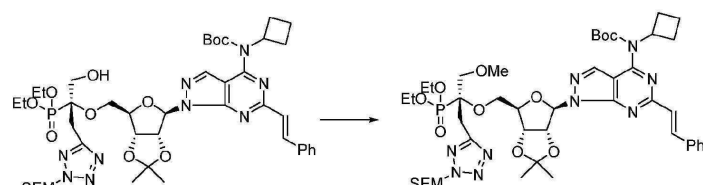
[0497]

[0498]

9a(220 mg, 0.25 mmol)가 충전된 플라스크에 THF(5.3 mL) 및 물(1.77 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 스티릴 보론산(56.7 mg, 0.37 mmol) 및 탄산나트륨(70.9 mg, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (28.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 다시 퍼징하였다. 반응을 85℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, 이를 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% 내지 25% 아세톤/헥산)로 정제하여 표제 화합물(9b) (210 mg, 89%)을 담황색 발포체로서 제공하였다 m/z (ESI, +ve 이온) = 956.4 $[M+H]^+$.

[0499]

단계 C. tert-부틸 사이클로부틸(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-메톡시-3-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-6-((E)-스티릴)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)카바메이트(9c)



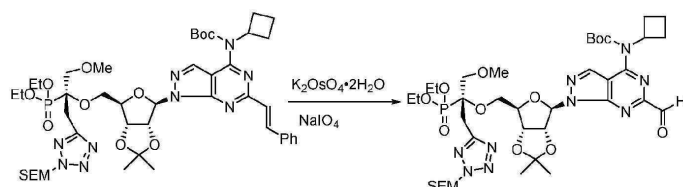
[0500]

[0501]

표제 화합물은 실시예 7, 단계 C에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 9b로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 970.5 $[M+H]^+$

[0502]

단계 D. tert-부틸 사이클로부틸(1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-메톡시-3-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-6-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)카바메이트(9d)



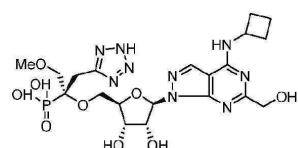
[0503]

[0504]

9c(173 mg, 0.18 mmol)가 충전된 플라스크에 THF(5.94 mL) 및 물(2.97 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 2,6-루티딘(0.04 mL, 0.36 mmol) 및 과요오드산나트륨(229 mg, 1.07 mmol)을 첨가한 후, 오스뮴산칼륨(3.3 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6.5시간 동안 교반한 후, 이를 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물(9d) (159 mg)을 무색 오일로서 제공하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 896.4 $[M+H]^+$

[0505]

단계 E. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(사이클로부틸아미노)-6-(하이드록시메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-1-메톡시-3-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)포스폰산(9)



[0506]

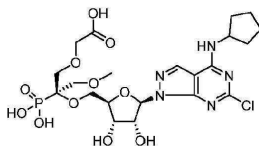
[0507]

표제 화합물은 실시예 3, 단계 C 및 E에 기재된 바와 유사한 절차에 의해 9d로부터 제조하였다. m/z (ESI, +ve

이온) = 572.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41- 8.27 (m, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 4.56 - 4.80 (m, 5 H), 4.25 (q, *J*=4.73 Hz, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.93 (br dd, *J*=9.65, 4.38 Hz, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.20 - 3.21 (m, 3 H), 2.43 - 2.68 (m, 2 H), 2.11 - 2.30 (m, 2 H), 1.83 - 2.06 (m, 2 H).

실시예 10. 2-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-메톡시-2-포스포노프로폭시)아세트산

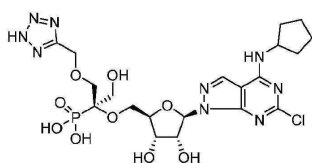


m/z (ESI, +ve 이온) = 596.2 [M+H]⁺. TFA 염의 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.54 - 1.76 (m, 4 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.75 (d, *J*=9.35 Hz, 2 H), 3.86 - 3.96 (m, 3 H), 4.03 (dd, *J*=10.01, 4.46 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 4.17 (q, *J*=4.58 Hz, 1 H), 4.49 (t, *J*=4.82 Hz, 1 H), 4.54 (t, *J*=6.87 Hz, 1 H), 4.78 (t, *J*=4.82 Hz, 1 H), 6.20 (d, *J*=4.39 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H).

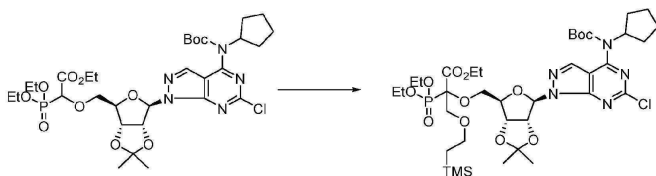
실시예 11-24: 실시예 11-24는 실시예 1-10 및 25에 기재된 바와 같이 합성하였다.

실시예	M+H 실측치	MW	실시예	M+H 실측치	MW
11	581.2	580.91	18	590.0	589.93
12	643.2	643	19	576.3	575.9
13	575.2	574.91	20	576.3	575.9
14	538.2	537.89	21	592.2	591.9
15	579.2	578.94	22	672.1	672.05
16	564.0	563.89	23	564.1	563.89
17	558.3	557.45	24	606.1	605.93

실시예 25. ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산



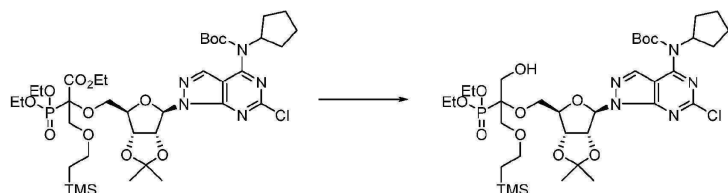
단계 A. 에틸 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[tert-부톡시카르보닐(사이클로펜틸)아미노]-6-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-2,2-디메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로푸란[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메톡시]-2-디에톡시포스포릴-3-(2-트리메틸실릴에톡시)프로파노에이트(25a)



THF(33 mL) 중의 실시예 1, 단계 F로부터의 화합물(**1f**) (1.2 g, 1.64 mmol)의 용액에 -15℃에서 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0 M, 2.13 mL, 2.13 mmol)를 적가하였다. -15℃에서 25분 동안 교반한 후, 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드(303 mg, 0.820 mmol)를 첨가한 직후, 용액에 2-(클로로메톡시)에틸(트리메틸)실란(0.863 mL, 4.92 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 용액을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(5-30% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(**25a**) (1.03 g, 73%)을 담황색 오일로서 제공하였다. *m/z* (ESI, +ve 이온) =

862.3 $[M+H]^+$.

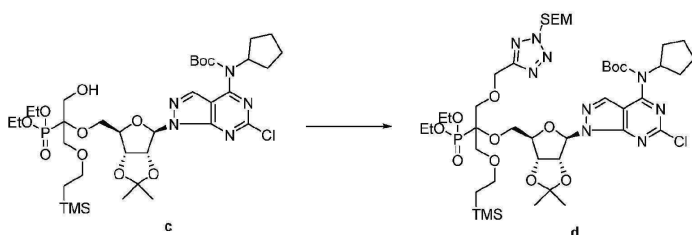
[0519] 단계 B. tert-부틸 N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-디에톡시포스포릴-1-(하이드록시메틸)-2-(2-트리메틸실릴에톡시)에톡시]메틸]-2,2-디메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-6-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-N-사이클로펜틸-카바메이트(25b)



[0520]

[0521] EtOH(18 mL) 중의 에틸 2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[tert-부톡시카르보닐(사이클로펜틸)아미노]-6-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-2,2-디메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메톡시]-2-디에톡시포스포릴-3-(2-트리메틸실릴에톡시)프로판노에이트(25a) (1.03 g, 1.19 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 이염화칼슘(596 g, 5.37 mmol)을 첨가한 후, 수소화붕소나트륨(203 mg, 5.37 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 다시 냉각시키고, 혼합물을 수성 1N HCl로 켄칭시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 용액을 추출하고(EtOAc), 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1-5% MeOH/DCM, 구배 용출)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물(25b) (755 mg, 77%)을 백색 발포 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, +ve 이온) = 820.3 $[M+H]^+$.

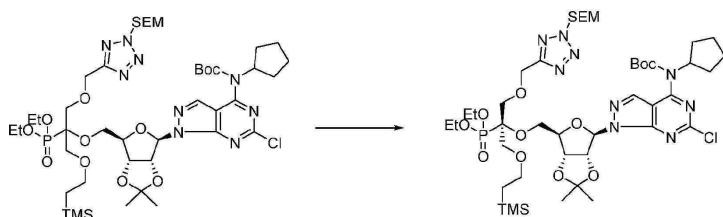
[0522] 단계 C. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)-3-((2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25c)



[0523]

[0524] 0℃에서 DMF(5.0 mL) 중의 tert-부틸 N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-디에톡시포스포릴-1-(하이드록시메틸)-2-(2-트리메틸실릴에톡시)에톡시]메틸]-2,2-디메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-6-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-N-사이클로펜틸-카바메이트(25b) (632 mg, 0.770 mmol) 및 5-(브로모메틸)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸(1k-1) (1.13 g, 3.85 mmol)의 용액에 NaH(60% 미네랄 오일, 77.0 mg, 1.93 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 용액을 추출하고(EtOAc), 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(5-30% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(25c) (697 mg, 88%)을 담황색 검으로서 얻었다.

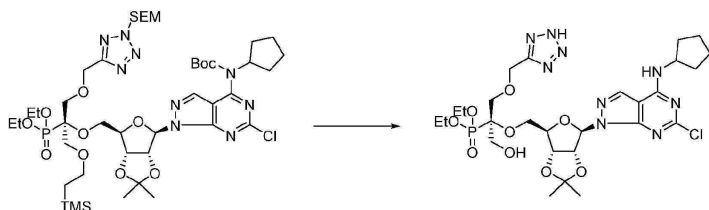
[0525] 단계 D. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)-3-((2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25d)



[0526]

[0527] 단계 C로부터의 부분입체이성질체(25c)를 키랄 크로마토그래피(CHIRALPAK, AD-H, 21×250 mm, 5 μm, 5% IPA/헥산, 등용매 용출, 20 mL/min의 유속)로 분리하고, 두 번째로 용출되는 이성질체는 표제 화합물(25d)로 확인하였고 수집하였다.

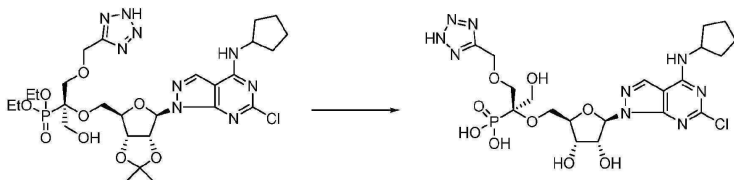
[0528] 단계 E. 디에틸 ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포네이트(25e)



[0529]

[0530] DCM(16 mL) 중의 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25d) (325 mg, 0.315 mmol)의 용액에 0℃에서 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(0.233 mL, 1.89 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온으로 가온하였다. 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후, 반응을 트리에틸아민(3.6 mL)으로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃(7.2 mL)을 혼합물에 첨가하고, 용액을 DCM 및 물로 희석하였다. 용액을 추출하고(DCM), 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(25e) (189 mg, 86%)을 회백색 발포 고체로서 얻었다. m/z (ESI, +ve 이온) = 702.3 [M+H]⁺.

[0531] 단계 F. ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포산(25)



[0532]

[0533] MeCN(13.5 mL) 중의 디에틸 ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포네이트(25e) (189 mg, 0.269 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤 분위기 하에 트리에틸아민(0.751 mL, 5.38 mmol)에 이어서 브로모트리메틸실란(0.528 mL, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 이를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 TFA/물(1/3, 10 mL)에 용해시키고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(15-40% ACN/H₂O, 0.1% TFA, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(25)을 회백색 고체(TFA 염, 107 mg, 55%)로서 제공하였다.

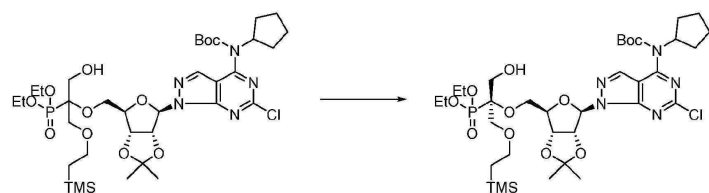
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -d₄) δ 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6H); m/z (ESI, +ve 이온) = 606.1 [M+H]⁺.

[0534]

[0535] 대안적으로, 실시예 25, ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스포산을 하기 단계 G 내지 I에 의해 제조하였다.

[0536] 단계 G. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시-3-(2-(트리메

틸실릴)에톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25g)



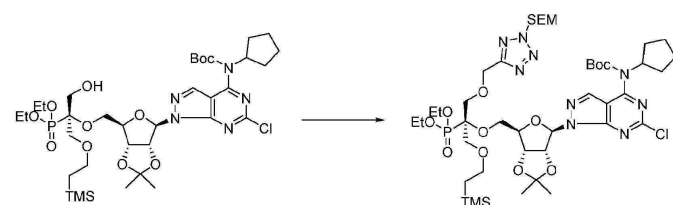
[0537]

[0538]

실시에 25, 단계 B로부터의 부분입체이성질체(25b)를 키랄 크로마토그래피(CHIRALPAK, AD-H, 21×250 mm, 5 μm, 5% IPA/헥산, 등용매 용출, 20 mL/min의 유속)로 분리하고, 두 번째로 용출되는 이성질체는 표제 화합물(25g)로 확인하였고 수집하였다.

[0539]

단계 H. tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)-3-((2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25h)



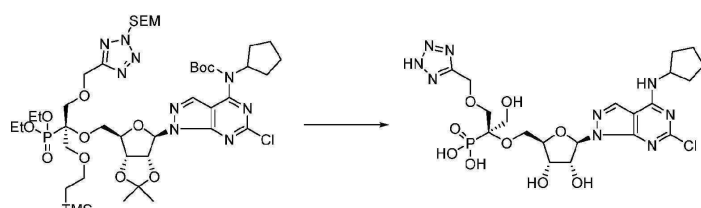
[0540]

[0541]

0℃에서 DMF(12.5 mL) 중의 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-하이드록시-3-(2-(트리메틸실릴)에톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25g) (2.07 g, 2.52 mmol) 및 5-(브로모메틸)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸(1k-1) (2.96 g, 10.1 mmol)의 용액에 NaH(60% 미네랄 오일, 252 mg, 6.31 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 퀀칭시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 용액을 추출하고(EtOAc), 합한 유기 층을 세정하고(염수), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(5-30% 아세톤/헥산, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(25h) (2.2 g, 84%)을 담황색 검으로서 얻었다.

[0542]

단계 I. ((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-3-하이드록시프로판-2-일)포스폰산(25)



[0543]

[0544]

MeCN(300 mL) 중의 tert-부틸 (6-클로로-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(디에톡시포스포릴)-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)-3-((2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(사이클로펜틸)카바메이트(25h) (8.00 g, 7.75 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤 분위기 하에 트리에틸아민(16.2 mL, 116 mmol)에 이어서 브로모트리메틸실란(10.1 mL, 77.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 15시간 동안 교반한 후, 이를 감압 하에 농축시키고 톨루엔으로 공비증류하였다(2회). 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 한번 더 세정하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 고체를 TFA/물(1/1, 280 mL)에 용해시키고, 이를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC(15-35% ACN/H₂O, 0.1% TFA, 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(25)을 백색 고체(TFA 염, 3.1 g, 56%)로서 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 10.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84 (dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6H); m/z (ESI, +ve 이온) = 606.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 26-60: 실시예 26-60은 실시예 1-10 및 25에 기재된 바와 같이 합성하였다.

실시예	M+H 실측치	MW	실시예	M+H 실측치	MW
26	592.2	591.9	44	660.3	660.02
27	592.2	591.9	45	660.2	660.02
28	550.0	549.86	46	552.1	551.87
29	550.0	549.86	47	624.3	623.94
30	564.3	563.89	48	624.1	623.94
31	564.1	563.89	49	562.2	561.87
32	564.2	563.89	50	606.5	605.54
33	564.2	563.89	51	622.2	621.92
34	578.0	577.92	52	592.2	591.9
35	577.9	577.92	53	650.5	649.59
36	567.1	566.89	54	592.2	591.9
37	567.1	566.89	55	592.0	591.9
38	620.2	619.95	56	668.3	668
39	620.2	619.95	57	570.1	569.95
40	664.2	664.01	58	606.3	605.93
41	658.2	657.96	59	623.2	622.98
42	658.0	657.96	60	654.1	653.97
43	560.2	559.9			

II. 생물학적 평가

실시예 A1: 생화학적 검정

검정 반응 조건

- 검정 부피: 70 μl
- 반응 부피: 50 μl
- CD73: 0.3208 nM
- AMP: 15 μM
- 검정 완충액: 25 mM Tris-HCL, pH 7.4, 0.01% Brij-35, 0.01% BSA, 5 mM MgCl_2

검정 절차:

384개의 맑은 평판을 사용하였다.

검정 완충액 중의 시험 화합물의 투여 적정, 100 μM 에서 출발한 10 포인트 $1/2 \log$ 적정 2회를 실시하였다.

25 μl 의 CD73을 각각의 웰에 320 pM의 최종 농도에 대하여 첨가하였다.

실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다.

25 μl 의 AMP를 각각의 웰에 15 μM 의 최종 농도에 대하여 첨가하였다.

실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

10 μl 의 말라카이트 그린(Malachite Green) 시약 A를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

10 μl 의 말라카이트 그린 시약 B를 첨가하고, 실온에서 45분 동안 인큐베이션하였다.

인비전(Envision) 평판 판독기 상에서 여기 필터를 사용하여 흡광도를 판독하였다: Cy5 620 nM.

CD73 활성을 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 정량화하고, 각각의 IC_{50} 값을 측정하였다. 표 2는 본원에 개시된 화합물의 생화학적 IC_{50} 값을 제공한다.

표 2

실시예	CD73_생화학적 nM	실시예	CD73_생화학적 nM
1	A	31	A
2	A	32	B
3	A	33	A
4	B	34	B
5	A	35	A
6	A	36	A
7	A	37	A
8	A	38	A
9	A	39	A
10	B	40	A
11	A	41	A
12	A	42	A
13	B	43	A
14	A	44	A
15	B	45	A
16	A	46	A
17	A	47	B
18	A	48	A
19	A	49	B
20	B	50	A
21	A	51	A
22	A	52	A
23	A	53	A
24	A	54	A
25	A	55	A
26	A	56	A
27	A	57	B
28	B	58	A
29	A	59	A
30	B	60	A

A: $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$;
 B: $10 \text{ nM} < IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$
 C: $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1 \mu\text{M}$
 NT: 시험되지 않음

[0567]

[0568]

본원에 기재된 실시예 및 구현예는 예시만을 위한 것이며, 일부 구현예에서 다양한 변형 및 변화는 개시내용의 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함시키고자 한다.