



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2017-0123680

(43) 공개일자

2017년11월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 271/10 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 271/10 (2013.01)

A61K 31/4245 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2017-7028023

(22) 출원일자(국제)

2016년03월08일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2017년09월29일

(86) 국제출원번호

PCT/IB2016/051299

(87) 국제공개번호

WO 2016/142852

국제공개일자

2016년09월15일

(30) 우선권주장

1179/CHE/2015 2015년03월10일 인도(IN)

(71) 출원인

오리진 디스커버리 테크놀로지스 리미티드

인도 방갈로르 560 100 호수르 로드 페이스 II 일렉트로닉 시티 케이아이에이디비 인더스트리얼 에리어 39-40

(72) 발명자

사시쿠마 포테일 고빈덴 나이크

인도 방갈로르 560100 일렉트로닉 시티 포스트 아난스 나가르 페이스 2 데칸 팜스 넘버 5

라마찬드라 무라리다라

인도 방갈로르 560103 벨란달 포스트 아우터 링 로드 아다르쉬 팜 리트릿 브이173

나레마데팔리 시짜라마야 세티 수다르산

인도 방갈로르 560019 캄피고다 나가르 알. 케이. 레이아웃 쉐니마하사마 템플 컴파운드 33/에이

(74) 대리인

특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 면역조절제로서의 1,3,4-옥사다리아졸 및 티아다리아졸 화합물

(57) 요약

본 발명은 예정 세포사 1(PD-1) 신호전달 경로를 저해하기 위한 그리고/또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 의해 유도된 면역억제 신호를 저해함으로써 장애의 치료를 위한 화학식 (I)의 1,3,4-옥사다리아졸 및 티아다리아졸 화합물 및 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/433 (2013.01)

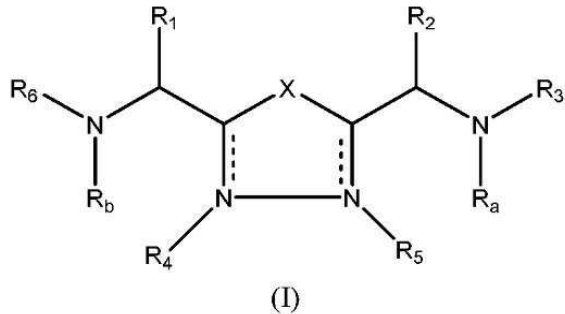
C07D 413/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체:



식 중,

각 점선 [----]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내며;

X는 O 또는 S이며;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이되; (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고, 그리고 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;

R₃은 수소, -CO-[Aaa1]_m, [Aaa1]_m, [Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m, -S(O)_p-[Aaa1]_m, -CONR₇R₈, -COR_c, -SO₂R_c, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, -COO-알킬, 카복실산, 카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고; 그리고 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;

R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소이거나 또는 부재(absent)하며;

R₆은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실, [Aaa2]_n, -CO-[Aaa2]_n, [Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n 또는 -S(O)_p-[Aaa2]_n이고;

R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이되; (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일, 아릴 및 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록실, 아미노,

나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일 중의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

대안적으로, R₇과 R₈은 이들이 부착되는 질소와 합쳐져서 N, O 및 S로부터 임의의 안정적인 조합으로 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7-원 고리를 형성하되; 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, -COOH, -COO-알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 및 사이아노로부터 선택되고;

[Aaa1] 및 [Aaa2]는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 아미노산 잔기를 나타내되; 아미노산 잔기의 C-말단 카복실기는 유리 C-말단 카복실기(-COOH) 또는 변형된 C-말단 카복실기이고 그리고 아미노산 잔기의 N-말단 아미노기는 유리 N-말단(-NH₂) 또는 변형된 N-말단 아미노기이며;

R₉는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이거나; 또는 R₉와 R₂는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R₆는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이며;

R_c는 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되; 상기 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산 에스터, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

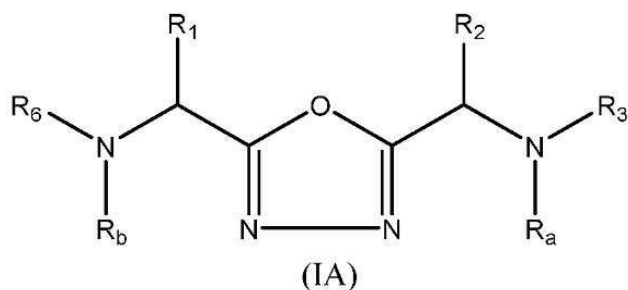
m 및 n은 독립적으로 1 내지 3으로부터 선택된 정수이며; 그리고

p는 1 내지 2로부터 선택된 정수이되;

단 R₁은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R₂가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R₃은 수소, -CO-Ser, -CO-Thr 또는 -CO-Asn이고, 그리고 R_a, R_b 및 R_c은 수소이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체:



식 중,

R₁, R₂, R₃, R_c, R_a 및 R_b는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R₃은 -CO-[Aaa1]_m이되, Aaa1 및 'm'은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aaa1의 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$, $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4)알킬기를 포함하고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되며; R_7 및 R_8 은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aaa1의 결사슬은 아미노, 아실아미노, 카복실산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_4)알킬기를 포함하고; R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3 은 $-COR_c$ 이되, R_c 는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3 은 $-SO_2R_c$ 이되, R_c 는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 수소인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$, $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬기를 포함하고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고; R_7 및 R_8 은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 아미노, 아실아미노, 카복실산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$, $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고; R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 아미노산의 결사슬인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 와 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아

미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성하는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$, $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되며; R_7 및 R_8 은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 아미노, 아실아미노, 카복실산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고; R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소 또는 알킬인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 아미노산의 결사슬인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 은 $-CO-[Aaa2]_n$ 이고; 그리고 Aaa2 및 n은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aaa2의 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$, $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4) 알킬기를 포함하고; 임의로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되며; R_7 및 R_8 은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Aaa2의 결사슬은 아미노, 아실아미노, 카복실산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_4) 알킬기를 포함하며; R_7 및 R_8 은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 은 수소인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 잔기의 1개, 그 이상 또는 전부가 D 아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 잔기의 1개, 그 이상 또는 전부가 L 아미노산 잔기

인, 화합물.

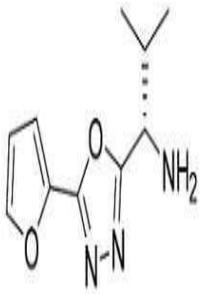
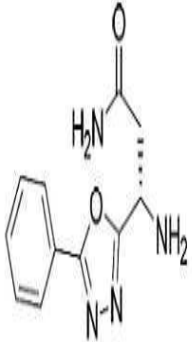
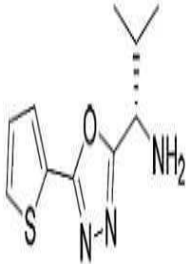
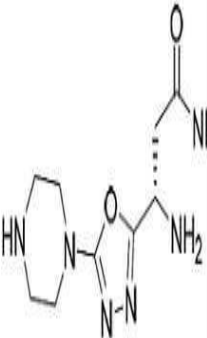
청구항 23

제1항에 있어서, 하기 표의 화합물로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체 이성질체:

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		29	
2		30	
3		31	
4		32	
5		33	
6		34	
7		35	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
8		36	
9		37	
10		38	
11		39	
12		40	
13		41	
14		42	
15		43	

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
16		44	
17		45	
18		46	
19		47	
20		48	
21		49	
22		50	

화합물 번호	구조	LCMS (M+H) +	화합물 번호	구조	LCMS (M+H) +
2		208.1	4		233.2
3		223.9	5		241.1

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 25

암의 치료용의 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 결장암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 골육종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 결장암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 골육종 및 호지킨 림프종

프종으로부터 선택되는, 암의 치료 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간인, 암의 치료 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 화학요법제를 상기 대상체에게 공동으로 투여하는 단계를 더 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 31

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 비화학적 암 치료, 예컨대, 방사선 요법, 수술, 열 용제(thermo ablation), 집속형 초음파 요법 또는 냉동요법(cryotherapy)을 상기 대상체에게 공동으로 투여하는 단계를 더 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 32

대상체에서의 PD-1 경로(예컨대, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)를 저해하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균, 바이러스 또는 진균 감염 또는 면역학적 병태를 치료하기 위한 방법.

청구항 34

세균, 바이러스 또는 진균 감염 또는 면역학적 병태의 치료용의 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 35

PD-1 경로(예컨대, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)를 저해함에 있어서의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 36

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 37

암의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 결장암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 골육종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 3월 10일자로 출원된 인도 가출원 제1179/CHE/2015호의 유익을 주장하며; 이 명세서에는 참고로 그의 전문이 본 명세서에 편입된다.

[0002] 기술분야

[0003] 본 발명은 면역 조절제로서 치료상 유용한 1,3,4-옥사다이하졸 및 티아다이하졸 화합물 및 이들의 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 1,3,4-옥사다이하졸 및 티아다이하졸 화합물 및 이들의 유도체를 포함하는 약제학적

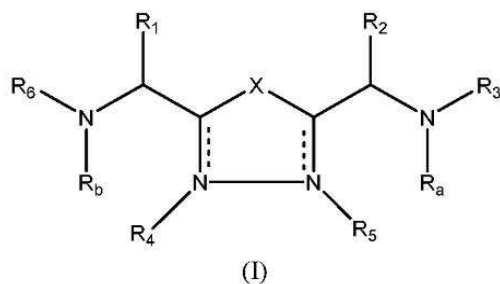
조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 예정 세포사-1(programmed cell death-1: PD-1)은 그의 두 리간드 PD-L1 또는 PD-L2와 상호작용 시 네가티브 신호를 전달하는 CD28 슈퍼 패밀리의 구성원이다. PD-1 및 그의 리간드는 광범위하게 발현되며, T 세포 활성화 및 내성에서 다른 CD28 구성원과 비교하여 보다 넓은 범위의 면역조절 역할을 발휘한다. PD-1 및 그의 리간드는 감염 면역 및 종양 면역을 약화시키고 만성 감염 및 종양 진행을 촉진시키는 데 관여한다. PD-1과 그의 리간드의 생물학적 중요성은 다양한 인간 질환에 대한 PD-1 경로의 조작의 치료적 잠재력을 제시한다(Hyun-Tak Jin, et al., Curr Top Microbiol Immunol. (2011);350:17-37).
- [0005] T-세포 활성화 및 기능장애는 직접 및 조절 수용체에 의존한다. 그들의 기능적 결과에 기초하여, 공동-신호전달 분자는 T-세포 반응의 프라이밍, 성장, 분화 및 기능적 성숙을 적극적으로 그리고 부정적으로 조절하는 보조 자극제 및 보조저해제로 나뉘어질 수 있다(Li Shi, et al., Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:74).
- [0006] 예정 세포사 단백질-1(PD-1) 면역 체크포인트 경로를 차단하는 치료용 항체는 T-세포 다운 조절을 방지하고 암에 대한 면역 반응을 촉진한다. 몇몇 PD-1 경로 저해제는 임상 시험의 여러 상에서 강력한 활동을 보였다(RD Harvey, Clinical Pharmacology & Therapeutics (2014); 96 2, 214-223).
- [0007] 예정 세포사-1(PD-1)은 T 세포에 의해 주로 발현되는 보조수용체이다. PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 또는 PD-L2와의 결합은 면역계의 생리적 조절에 필수적이다. PD-1 신호전달 경로의 주된 기능적 역할은, 자가 면역 질환을 예방하는 역할을 하는, 자가-반응성 T 세포의 저해이다. 따라서, PD-1 경로의 제거는 궁극적으로 병원성 자가면역의 발달로 이어질 수 있는 면역 내성의 파괴를 초래할 수 있다. 반대로, 종양 세포는 때때로 면역감시 기전에서 벗어나기 위해 PD-1 경로를 선택할 수 있다. 따라서, PD-1 경로의 차단은 암 치료에서 매력적인 표적이 되었다. 현재 접근법은 표적화된 중화 항체 또는 융합 단백질인 PD-1 및 PD-L1 중 어느 하나인 6가지 약제를 포함한다. 다양한 종양 유형에서 PD-1 차단의 역할을 보다 잘 정의하기 위해 40건이 넘는 임상 시험이 진행 중이다(Ariel Pedoeem et al., Clinical Immunology (2014), 153(1), 145-152).
- [0008] 국제 출원 공개 W02002086083, W02004004771, W02004056875, W02006121168, W02008156712, W02010077634, W02011066389, W02014055897 및 W02014100079는 PD-1, PD-L1 저해 항체 및/또는 이러한 항체를 동정하는 방법을 보고하고 있다. 또한, US8735553 및 US8168757과 같은 미국 특허는 PD-1 또는 PD-L1 저해 항체 및/또는 융합 단백질을 보고하고 있다.
- [0009] 게다가, 국제 출원 공개 W02011161699, W02012168944, W02013144704 및 W02013132317은 예정 세포사 1(PD-1) 신호전달 경로를 억제 및/또는 저해할 수 있는 펩타이드 또는 펩타이드모방체 화합물을 보고하고 있다.
- [0010] PD-1 경로의 보다 강력하고 더 우수하며 그리고/또는 선택적인 면역 조절제에 대한 요구가 여전히 있다.

발명의 내용

- [0011] 본 발명은 1,3,4-옥사다리아졸 및 티아다리아졸 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성 질체를 제공한다. 이들 화합물은 예정 세포사 1(PD-1) 신호전달 경로를 억제 및/또는 저해할 수 있다.
- [0012] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 1,3,4-옥사다리아졸 및 티아다리아졸 화합물 또는 그의 약제학 적으로 허용 가능한 염 또는 그의 입체이성질체를 제공한다:



[0013]

[0014]

[0015]

식 중,

각 점선 [----]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내며;

- [0016] X는 0 또는 S이며;
- [0017] R_1 및 R_2 는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고, 그리고 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;
- [0018] R_3 은 수소, $-CO-[Aaa1]_m$, $[Aaa1]_m$, $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$, $-S(O)_p-[Aaa1]_m$, $-CONR_7R_8$, $-COR_c$, $-SO_2R_c$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, $-COO-$ 알킬, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고; 그리고 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;
- [0019] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소이거나 또는 부재(absent)하며;
- [0020] R_6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실, $[Aaa2]_n$, $-CO-[Aaa2]_n$, $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ 또는 $-S(O)_p-[Aaa2]_n$ 이고;
- [0021] R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일, 아릴 및 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일 중의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;
- [0022] 대안적으로, R_7 과 R_8 은 이들이 부착되는 질소와 합쳐져서 N, O 및 S로부터 임의의 안정적인 조합으로 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7-원 고리를 형성하되; 여기서 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, $-COOH$, $-COO-$ 알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 및 사이아노로부터 선택되고;
- [0023] $[Aaa1]$ 및 $[Aaa2]$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 아미노산 잔기를 나타내되; 여기서 아미노산 잔기의 C-말단 카복실기는 유리 C-말단 카복실기($-COOH$) 또는 변형된 C-말단 카복실기이고 그리고 아미노산 잔기의 N-말단 아미노기는 유리 N-말단($-NH_2$) 또는 변형된 N-말단 아미노기이며;
- [0024] R_9 는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이거나; 또는 R_9 와 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0025] R_0 는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사

이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이며;

[0026] R_c 는 (C_1-C_6) 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산 에스터, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0027] m 및 n 은 독립적으로 1 내지 3으로부터 선택된 정수이며; 그리고

[0028] p 는 1 내지 2로부터 선택된 정수이되;

[0029] 단 R_1 은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R_2 가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R_3 은 수소, $-CO-Ser$, $-CO-Thr$ 또는 $-CO-Asn$ 이고, 그리고 R_a , R_b 및 R_6 은 수소이다.

[0030] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0031] 추가의 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

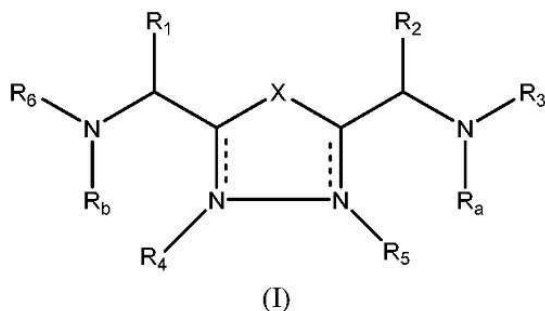
[0032] 본 발명의 또 다른 양상은 예정 세포사 1(PD-1) 신호전달 경로를 억제 및/또는 저해하기 위하여 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 이들 화합물은 PD-1 신호전달 경로의 비정상적 또는 원치 않는 활성을 특징으로 하는 하나 이상의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명은, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 의해 유도된 면역억제 신호의 저해를 포함하는 면역강화를 통해서 장애의 치료에 유용한 치료제로서의 1,3,4-옥사다디아졸 및 티아다디아졸 화합물 및 이들의 유도체, 및 이들을 이용한 요법을 제공한다.

[0034] 각 실시형태는 본 발명의 설명에 의해 제공되지만 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 사실상, 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나는 일 없이 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법에 다양한 변경 및 변형이 이루어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 일 실시형태의 일부로서 예시되거나 설명된 특징은 다른 실시형태에 적용되어 또 다른 실시형태를 산출할 수 있다. 따라서, 본 발명은 그러한 변경 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 다른 목적, 특징 및 양상은 개시된 또는 다음의 상세한 설명으로부터 명백하다. 또한, 본 설명은 단지 예시적인 실시형태의 설명이고, 본 발명의 보다 넓은 관점을 한정하는 것으로 해석되어서는 안 되는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다.

[0035] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:



[0036]

[0037] 식 중,

[0038] 각 점선 [---]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내며;

[0039] X 는 O 또는 S이며;

[0040] R_1 및 R_2 는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 헤테로사이클

로알킬 또는 사이클로알킬이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고, 그리고 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;

[0041] R_3 은 수소, $-CO-[Aaa1]_m$, $[Aaa1]_m$, $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$, $-S(O)_p-[Aaa1]_m$, $-CONR_7R_8$, $-COR_c$, $-SO_2R_c$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, $-COO-$ 알킬, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고; 그리고 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하고;

[0042] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소이거나 또는 부재하며;

[0043] R_6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실, $[Aaa2]_n$, $-CO-[Aaa2]_n$, $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ 또는 $-S(O)_p-[Aaa2]_n$ 이고;

[0044] R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일, 아릴 및 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일 중의 2개 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0045] 대안적으로, R_7 과 R_8 은 이들이 부착되는 질소와 합쳐져서 N, O 및 S로부터 임의의 안정적인 조합으로 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7-원 고리를 형성하되; 여기서 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, $-COOH$, $-COO-$ 알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 및 사이아노로부터 선택되고;

[0046] $[Aaa1]$ 및 $[Aaa2]$ 는, 각 경우에 대해서 독립적으로, 아미노산 잔기를 나타내되; 여기서 아미노산 잔기의 C-말단 카복실기는 유리 C-말단 카복실기($-COOH$) 또는 변형된 C-말단 카복실기이고 그리고 아미노산 잔기의 N-말단 아미노기는 유리 N-말단($-NH_2$) 또는 변형된 N-말단 아미노기이며;

[0047] R_a 는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이거나; 또는 R_a 와 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0048] R_b 는 수소 또는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이며;

[0049] R_c 는 (C_1-C_6) 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬, 사이클

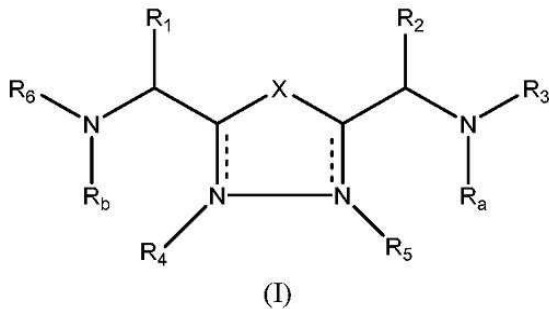
로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산 에스터, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0050] m 및 n은 독립적으로 1 내지 3으로부터 선택된 정수이며; 그리고

[0051] p는 1 내지 2로부터 선택된 정수이되;

[0052] 단 R₁은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R₂가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R₃은 수소, -CO-Ser, -CO-Thr 또는 -CO-Asn이고, 그리고 R_a, R_b 및 R₆은 수소이다.

[0053] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체의 소정의 실시형태에 있어서:



[0054]

식 중,

[0055]

각 점선 [----]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내고;

[0056]

X는 O 또는 S이며;

[0057]

R₁ 및 R₂는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 또는 사이클로알킬이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 및 사이클로알킬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환되고;

[0058]

R₃은 수소, CO-[Aaa1]_m, [Aaa1]_m, [Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m, -S(O)_p-[Aaa1]_m, -CONR₇R₈, -COR_c, -SO₂R_c, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며;

[0059]

R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소가거나 또는 부재하고;

[0060]

R₆은 수소, 알킬, 아실, [Aaa2]_n, -CO-[Aaa2]_n, [Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n 또는 -S(O)_p-[Aaa2]_n이며;

[0061]

R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₆)알켄일, (C₂-C₆)알킨일 또는 헤테로사이클릴이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0062]

[0063] 대안적으로 R_7 과 R_8 은 이들이 부착되는 질소와 함께 임의의 적절한 조합으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, $-COOH$, $-COO$ -알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 또는 사이아노로부터 선택되고;

[0064] [Aaa1] 및 [Aaa2]의 각각은 m 및 n개의 독립적으로 선택된 아미노산 잔기를 나타내며; 여기서 아미노산 잔기의 C-말단 카복실기는 유리 C-말단 카복실기($-COOH$) 또는 변형된 C-말단 카복실기이고 그리고 아미노산 잔기의 N-말단 아미노기는 유리 N-말단($-NH_2$) 또는 변형된 N-말단 아미노기이며;

[0065] R_a 는 수소 또는 알킬이거나; 또는 R_a 와 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성할 수 있고;

[0066] R_b 는 수소 또는 알킬이며;

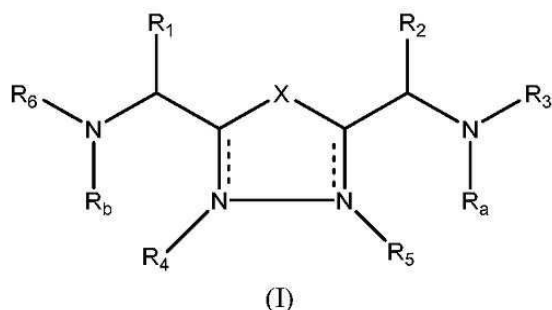
[0067] R_c 는 (C_1-C_6) 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산 에스터, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0068] m 및 n은 독립적으로 1 내지 3으로부터 선택된 정수이며; 그리고

[0069] p는 1 내지 2로부터 선택된 정수이되;

[0070] 단 R_1 은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R_2 가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R_3 은 수소, $-CO-Ser$, $-CO-Thr$ 또는 $-CO-Asn$ 이고, 그리고 R_a , R_b 및 R_6 은 수소이다.

[0071] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체의 추가의 실시형태에 있어서:



[0072]

[0073] 식 중,

[0074] 각 점선 [----]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내고;

[0075] X는 O 또는 S이며;

[0076] R_1 및 R_2 는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, $-COO$ -알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고; 임의로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0077] R_3 은 수소, $-CO-[Aaa1]$, $-CONR_7R_8$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이고; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, $-COO$ -알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상

의 치환체로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0078] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소가거나 또는 부재하고;

[0079] R₆은 수소, 알킬 또는 아실이며;

[0080] R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

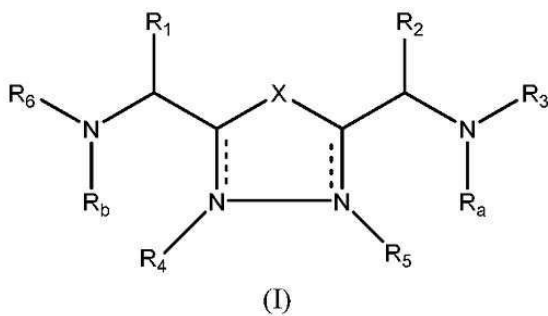
[0081] 대안적으로 R₇과 R₈은 이들이 부착되는 질소와 함께 임의의 적절한 조합으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7원 고리를 형성하고; 여기서 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, -COOH, -COO-알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 또는 사이아노로부터 선택되고;

[0082] [Aaa1]은 아미노산 잔기이며;

[0083] R_a는 수소 또는 알킬이거나; 또는 R_a 및 R₂는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성할 수 있고;

[0084] 단, R₁은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R₂가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R₃은 수소, -CO-Ser, -CO-Thr 또는 -CO-Asn이고, 그리고 R_a, R_b 및 R₆은 수소이다.

[0085] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체의 추가의 실시형태에 있어서:



[0086]

[0087] 식 중,

[0088] 각 점선 [----]은 독립적으로 선택적 결합을 나타내고;

[0089] X는 O 또는 S이며;

[0090] R₁ 및 R₂는 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, -COO-알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0091] R₃은 수소, -CO-[Aaa1], -CONR₇R₈, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이고; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, -COO-알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0092] R₁ 및 R₃는 독립적으로 수소이거나 또는 부재하고;

[0093] R₆은 수소이며;

[0094] R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성하며;

[0095] 대안적으로 R₇과 R₈은 이들이 부착되는 질소와 함께 임의의 적절한 조합으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3 내지 7원 고리를 형성하고; 선택적 치환체는 각 경우에 하이드록실, -COOH, -COO-알킬, 아마이드, 할로, 아미노, 나이트로 또는 사이아노로부터 선택되고;

[0096] [Aaa1]은 아미노산 잔기이되, 여기서 이의 C-말단은 자유 말단이거나, 아마이드화되거나 또는 에스터화되며; 그리고

[0097] R_a는 수소 또는 알킬이거나; 또는 R_a 및 R₂는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성할 수 있고;

[0098] 단, R₁은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬이 아니고, R₂가 Ser, Ala, Glu, Gln, Asn 또는 Asp의 결사슬인 경우, R₃은 수소, -CO-Ser, -CO-Thr 또는 -CO-Asn이고, 그리고 R_a, R_b 및 R₆은 수소이다.

[0099] 화학식 (I)의 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, X는 O이다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, X를 함유하는 고리는 옥사다이하졸 고리이다.

[0100] 소정의 실시형태에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 아미노산의 결사슬 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, -COO-알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환되고; 임의로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일의 2 또는 3개의 탄소 원자는 3 내지 7-원 탄소환식 또는 복소환식 고리(예컨대, 사이클로부틸 또는 옥시란 고리)의 일부를 형성한다.

[0101] 소정의 실시형태에 있어서, R₁ 또는 R₂는 아미노산의 결사슬을 나타낸다. 대안적으로, R₁ 또는 R₂는 수소를 나타낼 수 있다.

[0102] 소정의 실시형태에 있어서, R₁ 또는 R₂는 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬을 나타낼 수 있다.

[0103] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일이되; 여기서 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 및 (C₂-C₆)알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0104] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 구아니디노로

부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이고 알킬, 알콕시, 아르알킬 또는 아릴과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 더 치환된다.

[0105] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은, 카복실레이트, 카복실산, 티오키카복실레이트, 티오산, 아미도, 에스터, 아미노 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고 추가로 알킬, 알콕시, 아르알킬 또는 아릴과 같은 하나 이상의 추가의 치환체에 의해 임의로 치환된 (헤테로사이클로알킬)알킬이다.

[0106] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 아미노, 헤테로아릴 및 구아니디노로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_4) 알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 $-(CH_2)$ 이미다졸릴, $-(CH_2)_3NHC(=N)-NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이다.

[0107] 몇몇 실시형태에 있어서, R_1 은 카복실레이트, 카복실산, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낸다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, R_1 은 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산 및 사이클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낸다.

[0108] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 카복실산, 카복실레이트, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬 또는 아릴에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낼 수 있다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산 또는 사이클로알킬에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낼 수 있다.

[0109] 몇몇 실시형태에 있어서, R_1 은 카복실레이트, 카복실산, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낸다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, R_1 은 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산 또는 사이클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낸다.

[0110] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일이되; 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 및 (C_2-C_6) 알킨일은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, R_2 는 알킬아미노, 아실아미노, 사이클로알킬 및 (헤테로사이클릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일 또는 (C_2-C_6) 알킨일을 나타낸다.

[0111] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 카복실레이트, 카복실산, 카복실산 에스터, 티오키카복실레이트, 티오산, 아미도, 아미노 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고 임의로 알킬, 알콕시, 아르알킬 또는 아릴과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 더 치환된, (C_1-C_6) 알킬이다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, R_2 는 추가로 임의로 1개 이상이 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유한다. 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 카복실레이트, 카복실산, 티오키카복실레이트, 티오산, 아미도, 에스터, 아미노 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고 추가로 임의로 알킬, 알콕시, 아르알킬 또는 아릴과 같은 1개 이상의 추가의 치환체에 의해 치환된, (C_3-C_8) 사이클로알킬이다.

[0112] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 카복실레이트, 카복실산 및 아미도로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_4) 알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 $-(CH_2)COOH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CONH_2$ 이다.

[0113] 몇몇 실시형태에 있어서, R_2 는 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, (헤테로사이

클릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낸다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, R₂는 알킬아미노, 아실아미노, 사이클로알킬 및 (헤테로사이클릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낸다.

[0114] 몇몇 실시형태에 있어서, R₂는 카복실레이트, 카복실산, 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낸다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, R₂는 카복실산 에스터, 티오카복실레이트, 티오산 또는 사이클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낸다.

[0115] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 수소 또는 -CO-[Aaa1]_m이되 여기서 m은 1이다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 아미노산 잔기를 나타내되, 여기서 이의 C-말단은 자유 말단이거나, 아마이드화되거나 또는 에스터화된다.

[0116] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 수소, -CO-[Aaa1]_m, [Aaa1]_m, [Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m 또는 -S(O)_p-[Aaa1]_m이다.

[0117] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 -CO-Aaa1이고 Aaa1의 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬기를 포함하며; 임의로 여기서 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 더 치환된다.

[0118] 대안적으로, R₃은 -CO-[Aaa1]_m을 나타낼 수 있되, 여기서 m은 1보다 크다. 다른 실시형태에 있어서, R₃은 [Aaa1]_m, [Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m 또는 -S(O)_p-[Aaa1]_m을 나타낼 수 있되, 여기서 m은 1 내지 3의 정수이다.

[0119] 추가의 실시형태에 있어서, Aaa1의 결사슬은 아미노, 아실아미노, 카복실산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C₁-C₄)알킬를 포함하고; 여기서 R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클릴이다.

[0120] 추가의 대안적인 실시형태에 있어서, R₃은, 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, 아릴, -SH 및 -S(알킬)로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낼 수 있다.

[0121] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 -COR_c 또는 -SO₂R_c이되, 여기서 R_c는 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 상기 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산 에스터, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0122] 대안적으로, R₃은 -COR_c 또는 -SO₂R_c를 나타낼 수 있되, 여기서 R_c는 (C₁-C₆)알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; 상기 (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 카복실산, 하이드록실, 알킬, 아미노 및 아실아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0123] 추가의 대안적인 실시형태에 있어서, R₃은 카복실산, 카복실레이트, 티오카복실레이트, 티오산, -CONR₇R₈, 하이드록시, -SH 또는 -S(알킬)에 의해 치환된, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알켄일 또는 (C₂-C₆)알킨일을 나타낼 수 있다.

[0124] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 -S(O)_p-[Aaa1]_m이되, 여기서 p는 2이고 그리고 m은 1이다.

[0125] 소정의 실시형태에 있어서, R₃은 -S(O)₂-Aaa1이고 Aaa1의 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산,

카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4)알킬기를 포함하며; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 더 치환된다.

[0126] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 수소, 알킬, $[Aaa2]_n$ 또는 $-CO-[Aaa2]_n$ 이다. 예를 들어, R_6 은 $-CO-[Aaa2]_n$ 일 수 있다.

[0127] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 수소이다.

[0128] 대안적으로, R_6 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실, $[Aaa2]_n$, $-CO-[Aaa2]_n$, $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ 또는 $-S(O)_p-[Aaa1]_n$ 이다.

[0129] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 $-CO-Aaa2$ 이고 $Aaa2$ 의 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4)알킬기를 포함하며; 임의로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 더 치환된다.

[0130] 추가의 실시형태에 있어서, $Aaa2$ 의 결사슬은 아미노, 아실아미노, 카복실산, $-CONR_7R_8$, 하이드록시, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-SH$ 및 $-S(알킬)$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_4)알킬기를 포함하되; 여기서 R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0131] 소정의 실시형태에 있어서, $Aaa1$ 또는 $Aaa2$ 는 아미노산 잔기를 나타내되, 여기서 아미노산 잔기는 $-OH$, $-O$ -아실, $-SH$, $-NH_2$ 또는 $NH(알킬)$ 모이어티를 포함하는 결사슬을 포함한다.

[0132] 소정의 실시형태에 있어서, R_7 은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일 또는 (C_2-C_6)알킨일이다.

[0133] 대안적으로, R_7 은 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이다.

[0134] 추가의 대안적인 실시형태에 있어서, R_7 은 아릴의 적어도 하나의 존재에 의해 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일 또는 (C_2-C_6)알킨일이다.

[0135] 소정의 실시형태에 있어서, R_8 은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 사이아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환체에 의해 선택된 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일 또는 (C_2-C_6)알킨일이다.

[0136] 대안적으로, R_8 은 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이다.

[0137] 추가의 대안적인 실시형태에 있어서, R_8 은 아릴의 적어도 하나의 존재에 의해 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일 또는 (C_2-C_6)알킨일이다.

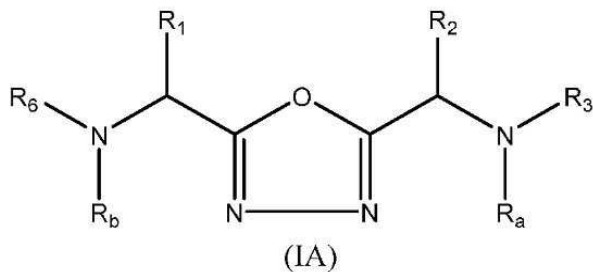
[0138] 소정의 실시형태에 있어서, R_a 는 수소 또는 알킬이다. 대안적으로, R_a 및 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실, 할로, 아미노, 사이아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된, 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성할 수 있다.

[0139] 소정의 실시형태에 있어서, R_a 는 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이다. 대안적으로, 소정의 실시형태에 있어서, R_a 및 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 복소환식 고리를 형성하며, 여기서 상기 복소환식 고리는

피롤리딘 또는 피페리딘 고리가 아니다.

[0140] 소정의 실시형태에 있어서, R_b 는 알켄일, 알킨일, 아실, 아르알킬, 아틸, 헤테로아르알킬, 헤테로아틸, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이다.

[0141] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:



[0142]

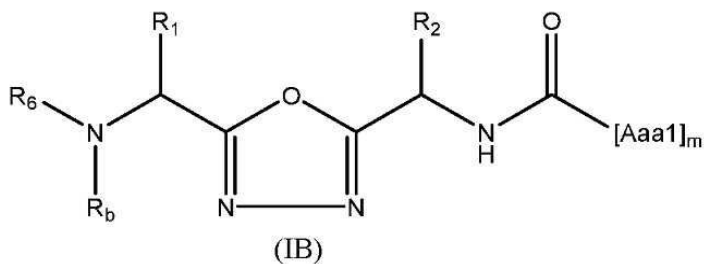
[0143] 식 중,

[0144] R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0145] 화학식 (I) 또는 화학식 (IA)의 화합물의 특정 실시형태에 있어서, R_a 는 수소이다.

[0146] 화학식 (I) 또는 화학식 (IA)의 화합물의 추가의 실시형태에 있어서, R_3 는 $-CO-[Aaa1]_m$ 이다.

[0147] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (IB)의 구조를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체일 수 있다:

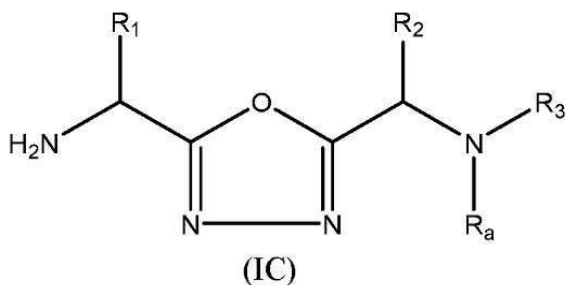


[0148]

[0149] 식 중,

[0150] R_1 , R_2 , R_6 , R_b , [Aaa1] 및 m은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0151] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (IC)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:



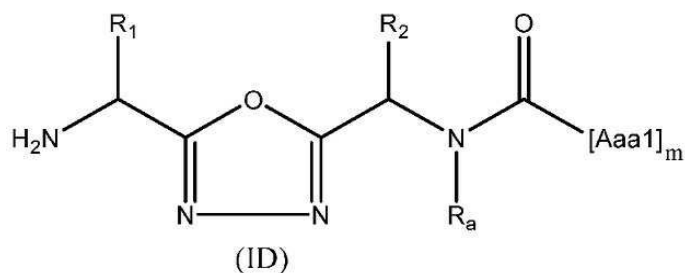
[0152]

[0153] 식 중,

[0154] R_1 , R_2 , R_3 및 R_a 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0155] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (ID)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는

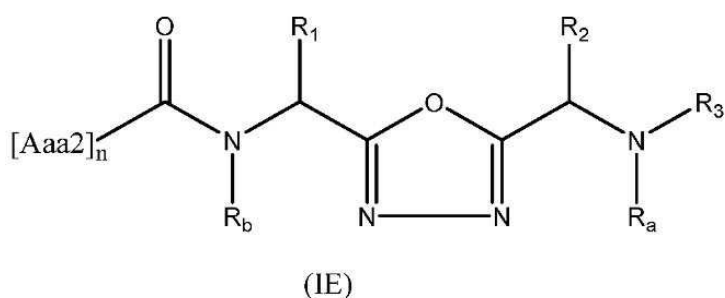
이의 입체이성질체를 제공한다:



식 중,

R_1 , R_2 , R_a , [Aaa1] 및 m 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

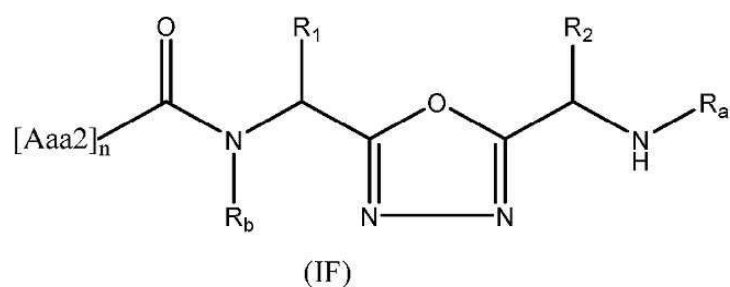
소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (IE)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:



식 중,

R_1 , R_2 , R_3 , R_a , R_b , [Aaa2] 및 n 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (IF)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:



식 중,

R_1 , R_2 , R_a , R_b , [Aaa2] 및 n 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

아미노산 잔기는 아미노(-NH₂)기에 의해 알파, 베타 또는 감마 탄소에서 치환된 카복실산을 의미하는 것으로 당 업계에서 이해된다. -CO-Aaa기에서, 아미노산 잔기 Aaa는 아미노산 잔기의 아미노기와 카보닐 탄소 사이의 공유 결합을 통해서 카보닐기 CO에 접속된다. 바람직한 실시형태에 있어서, 아미노산은 알파-아미노산이고, 아미노산 잔기 Aaa는 아미노산 잔기의 아미노기와 카보닐 탄소 사이의 공유 결합을 통해서 카보닐기 CO에 연결된다.

소정의 실시형태에 있어서, X 는 0이다.

화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) 또는 (IF)의 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 아미노 또는 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬이다. 바람직하게는, R_1 은 -(CH₂)₄NH₂이다.

- [0170] 화학식 (I), (IA) 또는 (ID)의 소정의 실시형태에 있어서, R_3 은 수소이다.
- [0171] 화학식 (I), (IA) 또는 (ID)의 소정의 실시형태에 있어서, R_3 은 $-CO-Aaa1$ 이다.
- [0172] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 아미노산의 결사슬이다.
- [0173] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 아미노산의 결사슬이다.
- [0174] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 Glu, Lys, Ala, Thr, Asp, Trp, His, Arg, Ile, Ser, Asn, Gln, Cys 또는 Tyr의 결사슬이다.
- [0175] 대안적인 실시형태에 있어서, R_1 은 Ser, Thr, Phe, Ala 또는 Asn의 결사슬을 나타내지 않고; 즉, R_1 은 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-Ph$, $-CH_3$ 또는 $-CH_2C(O)NH_2$ 가 아니다.
- [0176] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 Ile, Asn, Ala, Lys, Thr, Glu, Gln, Trp, Asp 또는 Phe의 결사슬이다.
- [0177] 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID) 또는 (IE)의 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 아미도에 의해 치환된 알킬이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 또는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이다. 바람직하게는, R_2 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 이다.
- [0178] 대안적인 실시형태에 있어서, R_2 는 Ser, Ala, Asn, Asp, Gln 또는 Glu의 결사슬을 나타내지 않고; 즉, R_2 는 $-CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 또는 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 가 아니다.
- [0179] 소정의 실시형태에 있어서, R_a 는 수소 또는 알킬이다;
- [0180] 소정의 실시형태에 있어서, R_a 는 수소이다;
- [0181] 소정의 실시형태에 있어서, R_a 및 R_2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 하이드록실로 임의로 치환된 피롤리딘일 수 있다;
- [0182] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Glu, Ser, Ala, Thr, Asp, Lys, Asn, Phe, Gln, Trp, Pro 또는 Tyr이다.
- [0183] 소정의 실시형태에 있어서, m 은 1이다.
- [0184] 소정의 실시형태에 있어서 [Aaa1]은 $-OH$ 모이어티를 포함하는 결사슬을 포함한다.
- [0185] 대안적인 실시형태에 있어서, R_3 은 $-CO-[Aaa1]$ 이고, Aaa1은 Thr, Asn 또는 Ser의 아미노산 잔기를 나타내지 않는다.
- [0186] 추가의 대안적인 실시형태에 있어서, R_3 은 H 또는 $-CO-[Aaa1]$ 가 아니다.
- [0187] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 는 수소이다.
- [0188] 소정의 실시형태에 있어서, R_6 은 알킬; 예컨대, 메틸이다.
- [0189] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 Glu, Lys, Ala, Ile, Ser, Asn, Gln, Thr 또는 Tyr의 결사슬이고;
- [0190] R_2 는 Ile, Asn, Ala, Lys, Thr 또는 Phe의 결사슬이며;
- [0191] [Aaa1]은 Glu, Ser, Ala, Thr, Asp, Lys, Asn, Phe 또는 Tyr이다.
- [0192] 소정의 실시형태에 있어서, R_1 은 Lys의 결사슬이다.
- [0193] 소정의 실시형태에 있어서, R_2 는 Asn의 결사슬이다.
- [0194] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Thr이다.
- [0195] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Ser이다.

- [0196] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Phe이다.
- [0197] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 Ser의 결사슬이다.
- [0198] 소정의 실시형태에 있어서, R₂는 Ile의 결사슬이다.
- [0199] 소정의 실시형태에 있어서, R₂는 Lys의 결사슬이다.
- [0200] 소정의 실시형태에 있어서, R₂는 Phe의 결사슬이다.
- [0201] 소정의 실시형태에 있어서, R₂는 Asn의 결사슬이다.
- [0202] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Lys이다.
- [0203] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 Ile의 결사슬이다.
- [0204] 소정의 실시형태에 있어서, [Aaa1]은 Glu이다.
- [0205] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 Glu의 결사슬이다.
- [0206] 소정의 실시형태에 있어서, R₁은 Gln의 결사슬이다.
- [0207] 소정의 실시형태에 있어서, 1개, 그 초과 또는 전부의 아미노산 잔기는 D 아미노산 잔기이다.
- [0208] 소정의 실시형태에 있어서, 1개, 1개 초과 또는 모든 아미노산 잔기는 L 아미노산 잔기이다.
- [0209] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 표로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 제공한다:

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		29	
2		30	
3		31	
4		32	
5		33	
6		34	
7		35	

[0210]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
8		36	
9		37	
10		38	
11		39	
12		40	
13		41	
14		42	
15		43	

[0211]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
16		44	
17		45	
18		46	
19		47	
20		48	
21		49	
22		50	

[0212]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
23		51	
24		52	
25		53	
26		54	
27		55	
28		-	-

[0213]

[0214]

소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 전구약물일 수 있으며, 예컨대, 여기서 모 화합물에 존재하는 에스터 또는 카보네이트 또는 카복실산이 에스터로서 제공되므로 모 화합물 내의 하이드록실기 제공된다. 추가의 실시형태에 있어서, 전구약물은 생체내 활성 모 화합물로 대사된다(예컨대, 에스터는 대응하는 하이드록실 또는 카복실산으로 가수분해된다).

[0215]

소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 원자 동위원소의 비자연적 비율을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 또한 화합물 내의 하나 이상의 원자가 원자에 대해서 자연에서 통상 발견되는 주된 원자량 또는 질량수와는 다른 원자량 또는 질량수를 가진 원자로 대체되는 것을 제외하고, 본 명세서에서 인용된 것과 동일한 본 발명의 동위원소 표지된 변종을 포함한다. 특정된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소가 본 발명의 화합물 및 이들의 용도의 범위 내인 것으로 상정된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 비동위원소 표지된 시약으로 동위원소 표지된 시약을 치환함으로써, 이하의 본 명세서에서의 실시예에서 그리고/또는 반응식에서 개시된 것과 유사한 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0216]

약제학적 조성물

[0217]

소정의 실시형태에 있어서, 본 발명, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을, 임의로 약제학적으로 허용 가능

한 담체 또는 부형제와 혼합하여, 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0218] 본 발명은 또한 약제학적 투여를 위하여 개시된 화합물을 제형화하기 위한 방법을 제공한다.

[0219] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 개체는 인간 또는 비인간 포유동물과 같은 포유동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여될 경우, 조성물 또는 화합물은, 바람직하게는 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물, 또는 생리학적 완충 식염수 또는 기타 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤 및 오일, 예컨대, 올리브유 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여용, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는, 주사 또는 이식과 같은 경로)인 경우, 수용액은 발열원-무함유 또는 실질적으로 발열원-무함유이다. 부형제는, 예를 들어, 제제의 지연된 방출을 수행하도록, 또는 1개 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용의 친액물질, 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사제 등과 같은 투약 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예컨대, 피부 패취로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 점안제와 같은 국소 투여에 적합한 용액으로 존재할 수 있다.

[0220] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물을 안정화시키거나, 이 화합물의 용해도를 증가시키거나 또는 이 화합물의 흡수를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용 가능한 제제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란과 같은 탄수화물, 아스코브산 또는 글루타티온과 같은 항산화제, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 제제를 비롯하여 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 좌우된다. 약제학적 조성물의 제조는 자체-유화 약물 전달 시스템 또는 자체-마이크로유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어, 본 발명의 화합물에 혼합될 수 있는 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들어 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포솜은, 제조와 투여를 비교적 간단하게 하는 비독성의, 생리학적으로 허용 가능한 대사 가능한 담체이다.

[0221] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은, 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제, 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해비에 상응하는 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태(dosage form)를 지칭하기 위하여 본 명세서에서 이용된다.

[0222] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 환자에게 해롭지 않고 제형의 기타 성분과 상용화 가능한 의미에서 "허용 가능"해야만 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할할 수 있는 물질의 몇몇 예는: (1) 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; (4) 분말화된 트래거캔트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탭크; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에 이용되는 기타 비독성의 상용 가능한 물질을 포함한다.

[0223] 약제학적 조성물(제제)는, 예를 들어, 경구적으로(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액에서와 같은 드렌치, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 혀에 적용 가능한 볼루스, 분말, 과립, 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예컨대, 설하로), 향문으로, 직장으로 또는 질로(예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼(foam)으로서); 비경구적으로(예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 경막내로); 비강으로; 복강내로; 피하로; 경피로(예를 들어 피부에 도포되는 패취로서); 및 국소로(예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안제로서)를 포함하는 많은 투여 경로 중 어느 것인가에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위하여 제형화될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세는, 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호

및 제4,172,896호뿐만 아니라 이들에 인용된 특허에서 찾을 수 있다.

- [0224] 제형은 편리하게 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주, 특정 투여 모드에 따라 달라질 수 있다. 단일 투약 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 내는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 일백 퍼센트 중에서, 이 양은 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 활성 성분의 범위일 것이다.
- [0225] 이들 제제 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물과 같은 활성 화합물을 담체 및 임의로, 1종 이상의 보조 성분과 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 그리고 친밀하게 혼합시키고 나서, 필요한 경우, 생성물을 정형화시킴으로써 제조된다.
- [0226] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 카시에제(cachet), 환제, 정제, 로젠지(착향 기제, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔트를 이용함), 친액물질, 분말, 과립의 형태로 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서 또는 수중유형 또는 유중수형 액체 에멀전으로서 또는 엘릭서 또는 시럽으로서 또는 파스틸(pastille)로서(젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 비활성 기제를 이용함) 그리고/또는 구강 세척제 등으로서일 수 있으며, 각각은 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0227] 경구 투여(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)를 위한 고체 투약 형태를 제조하기 위하여, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 하기 중 임의의 하나와 혼합된다: (1) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 규산화물 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제(wetting agent); (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 톨크, 스테아르산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제; (10) 변성 및 미변성 사이클로텍스트린과 같은 착화제; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등뿐만 아니라, 락토스 또는 밀크슈가로서의 이러한 부형제를 이용해서 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.
- [0228] 정제는, 임의로 1종 이상의 보조 성분에 의해 압착 또는 성형제조될 수 있다. 압착 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 글리콜산 나트륨 전분 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 이용해서 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0229] 약제학적 조성물의 정제 및 기타 고체 투약 형태, 예컨대, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함), 환제 및 과립은, 임의로, 약제학적-제형화 분야에서 잘 알려진 장용 코팅 및 기타 코팅과 같은 코팅 및 외피로 절단선 형성하거나 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 목적하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하는 다양한 비율로, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 이용해서 그 안에 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 멸균수 또는 몇몇 다른 멸균 주사 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균화될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 유백제를 함유할 수 있고 그리고 이들이 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 전술한 부형제 중 1종 이상과 함께 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0230] 경구 투여에 유용한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀전, 제구성용의 친액물질, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 사이클로텍스트린 및 이의 유도체, 가용화

제 및 유화제, 에컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트^e, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄의 지방산 에스터 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

- [0231] 경구용 조성물은, 불활성 희석제 이외에, 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0232] 활성 화합물 이외에, 현탁액은, 예를 들어, 에톡실화된 아이소스테아아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔트 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.
- [0233] 직장, 질 또는 요도 투여용의 약제학적 조성물의 제형은, 1종 이상의 활성 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 실온에서 고체이지만, 체온에서 액체이고 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하게 될 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0234] 구강에 투여하기 위한 약제학적 조성물의 제형은 구강세척제 또는 경구 스프레이 또는 경구 연고로서 제공될 수 있다.
- [0235] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 기타 강내 기구를 통해서 전달을 위하여 제형화될 수 있다. 이러한 기구를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장에 전달하기 위하여 특히 유용할 수 있다.
- [0236] 질 투여에 적합한 제형은 또한 당업계에서 적절한 것으로 알려진 바와 같은 그러한 담체를 함유하는, 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0237] 국소 또는 경피 투여용의 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 솔루션, 패취 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 멸균 조건 하에서 그리고 필요로 될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0238] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 활성 화합물 이외에, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탭크 및 산화 아연 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0239] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 이외에, 락토스, 탭크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아마이드 분말, 및 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 클로로플루오로하이드로카본과 같은 통상의 추진제 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 비치환 탄화수소를 함유할 수 있다.
- [0240] 경피 패취는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투약 형태는 적절한 매체에 활성 성분을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증강제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 증합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시키는 것 중 어느 하나에 의해 제어될 수 있다.
- [0241] 안과용 제형, 안연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 상정된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 공개 공보 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 미국 특허 제6,583,124 호에 기재되어 있으며, 이들 문헌의 내용은 참고로 본 명세서에 편입된다. 필요하다면, 액체 안과용 제형은 눈물, 방수 또는 유리체의 것과 유사한 특성을 갖거나 또는 이러한 유체와 상용성이다. 바람직한 투여 경로는 (예를 들면, 국소 투여, 점안제 등의 국소 투여 또는 임플란트를 통한) 국부 투여이다.
- [0242] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은, 통상 주사에 의한 장용 및 국소 투여 이외의 투여 모드를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강 내, 지관지경, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0243] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은, 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고 제형에 의도된 수용체 또는 현탁 또는 증점제의 혈액과 등장성을 부여하는 항산화제, 완충제, 정균제, 용질을 함유할 수 있는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에

멸전 또는 멸균 분말과 병용하여 1종 이상의 활성 화합물을 포함한다.

- [0244] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레에이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0245] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 술폰산 등의 다양한 항균 및 항진균제의 혼합에 의해 보장될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 혼합에 의해 이루어질 수 있다.
- [0246] 몇몇 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그 후, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하며, 이는 이어서 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0247] 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 대상 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사용 제제는 신체 조직과 적합한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0248] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로서 부여될 수 있거나, 또는 예를 들어, 0.1 내지 99.5%(더 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물로서 부여될 수 있다.
- [0249] 도입 방법은 또한 재증진 또는 생분해성 기구에 의해 제공될 수 있다. 다양한 느린 방출 고분자 기구가 개발되어 단백질 생물약제를 포함하여 약물의 제어 전달을 위해 최근 몇 년 동안 생체 내에서 테스트되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체를 둘 다 포함하는 (하이드로 겔을 포함하는) 다양한 생체 적합성 중합체는 특정 표적 부위에서 화합물의 서방용 이식물을 형성하는데 이용될 수 있다.
- [0250] 약제학적 조성물 내 활성 성분의 실제 투약 수준은, 환자에게 독성 없이, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해서 목적하는 치료 반응을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 얻기 위하여 변화될 수 있다.
- [0251] 선택된 투약 수준은, 특정 화합물의 활성 또는 이용되는 화합물 또는 이의 에스테르, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 화합물(들)의 배출률, 치료 지속기간, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 이용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적 건강 및 치료 중인 환자의 기존의 병력 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것이다.
- [0252] 당업계의 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사라면 요구되는 치료적 유효량의 약제학적 조성물을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하도록 요구되던 것보다 낮은 수준의 약제학적 조성물 또는 화합물의 용량으로 시작하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투약량을 점차로 증가시킬 수 있다. "치료적 유효량"이란, 목적하는 치료 효과를 유도하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 달라질 수 있음이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는, 환자의 병태의 중증도, 치료 중인 장애, 화합물의 안정성, 및 필요한 경우, 본 발명의 화합물과 투여되는 다른 유형의 치료제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 더 큰 총 용량은 제제의 다량의 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능 및 투약량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다 (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본 명세서에 참고로 편입됨).
- [0253] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 나타내는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다.

- [0254] 필요한 경우, 활성 화합물의 유효한 일일 용량은, 임의로 단위 투약 형태로, 하루를 통해서 적절한 간격으로 분리해서 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이하의 서브 용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 활성 화합물은 1일 2 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.
- [0255] 이러한 치료를 받는 환자는, 일반적으로 영장류, 특히 인간, 그리고 말, 소, 돼지 및 양과 같은 기타 포유동물; 및 가금류 및 애완 동물을 포함하는, 필요에 따라 임의의 동물이다.
- [0256] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향료 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0257] 약제학적으로 허용 가능한 산화방지제의 예는, (1) 아스코브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등의 수용성 항산화제; (2) 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔 BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등의 지용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등의 금속 킬레이트제 등을 포함한다.
- [0258] *치료 방법*
- [0259] 예정 세포사 단백질 1(PD-1) 경로는 많은 질환 및 병태에 연루되었고, 이 경로는 각종 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 많은 연구가 PD-1 경로를 표적화함으로써 면역 반응을 활성화시킴으로써, 암과 같은 특정 병태에 대한 치료를 제공하도록 추구되었다. 사실상, 연구는, 예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 의해 유도된 면역억제 신호를 저해하는 것에 의한 PD-1 경로의 차단이 폐, 유방, 결장, 신장, 방광, 갑상선, 전립선, 골육종 및 호지킨 림프종을 포함하는 각종 암[1 내지 7]에서 항종양 활성을 유도하는 것을 나타낸다.
- [0260] 나아가, PD-1 활성은 또한 홍반성 루프스[8], 소아 특별성 관절염 및 알러지성 뇌척수염과 같은 자가면역 병태와 연관되었다.
- [0261] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0262] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 암의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0263] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 예컨대, 암의 치료를 위하여 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0264] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 암의 치료 방법을 제공하되, 여기서 이 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0265] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 방법을 제공하되, 암은 폐암, 유방암, 결장암, 직장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 골육종 및 호지킨 림프종으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 종양 세포 및/또는 전이의 성장을 저해하는 방법을 제공한다.
- [0266] 대표적인 종양 세포는, 제한 없이, 흑색종, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부위의 암, 위암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨 병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비 계통의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형종양, 림프 구성 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장 골반 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 비소세포 폐암(NSCLC), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추축 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함하는 암 및 상기 암들의 조합과 같은 암의 세포를 포함한다.
- [0267] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 세균, 바이러스 및 진균 감염의 치료용의 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도뿐만 아니라, 세균, 바이러스 또는 진균 감염의 치료를 위하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 투여 방법을 제공한다.
- [0268] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균, 바이러스 또는 진균 감염, 또는 면역학적 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0269] 본 발명의 또 다른 실시형태는 PD-1 경로의 차단, 예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 의해 유도된 면역억제 신호를 저해함으로써 감염의 치료 방법을 제공하되, 여기서 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0270] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PD-1 경로(예컨대, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)를 저해하기 위한 방법을 제공한다.
- [0271] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 PD-1 경로(예컨대, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)를 저해함에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0272] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 감염성 질환의 치료를 위하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 감염성 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0273] 대표적인 감염성 질환은 HIV, 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아(Giardia), 말라리아, 리슈마니아(Leishmania), 바이러스 간염(A, B 및 C)에 의한 병원성 감염, 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus)), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비 바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코르노바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 우두 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기열 바이러스, 유두종 바이러스, 몰로스컴 바이러스(molluscum virus), 폴리오 바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스, 박테리아 클라미디아에 의한 병원성 감염, 리케차 박테리아, 마이코 박테리아, 포도상구균, 연쇄상 구균, 폐렴 구균, 수막 구균 및 임균, 클레브시엘라(klebsiella), 프로테우스, 세라 티아, 녹농균, 대장균(E. coli), 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실러스, 콜레라, 과상풍, 보툴리누스 중독증, 탄저병, 역병, 랩토스피라 및 라임병 박테리아, 진균 칸디다(Candida)(알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토크커스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페질러스(Aspergillus)(푸미가투스(fumigatus), 니제르(niger) 등), 털곰팡이(Mucorales) 속(털곰팡이(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizopus)), 스포로트릭스 쉐키이(Sporothrix schenckii), 블라스토마이세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코시디오이데스 브라질리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 코시디오이데스 임미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)에 의한 병원성 감염 및 기생충 에타모에바 히스토라이티카(Entamoeba histolytica)에 의한 병원성 감염, 바란티둠 콜라이(Balantidium coli), 내글레리아포올레리(Naegleria fowleri), 아칸타모에바 속(Acanthamoeba sp.), 기아디아 람비아(Giardia lamblia), 크립토스포리듐 속(Cryptosporidium sp.), 뉴모시스티드 카리니이(Pneumocystis carinii), 플라스모듐 비박스(Plasmodium vivax), 바베시아 마이크로티(Babesia microti), 트립파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트립파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 레이슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondii), 니포스트론길러스 브라질리엔시스(Nippostrongylus brasiliensis)에 의한 감염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0274] 본 발명의 화합물은 단일 약물로서(단일 요법(monotherapy)) 또는 1종 이상의 제제와 공동으로(공동 요법(conjoint therapy)) 사용될 수 있다. 화합물은 자체로, 또는 바람직하게는, 화합물이 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 물질과 혼합된 약제학적 조성물에 이용될 수 있다.
- [0275] 약제학적 조성물은 경구 또는 흡입 경로에 의해 또는 비경구 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 경구적으로, 정맥내 주입에 의해, 국소적으로, 복강내로, 방광내로 또는 경막내로 투여될 수 있다. 비경구 투여의 예는 관절내(intraarticular)(관절 내(in the joints)), 정맥내, 근육내, 피부내, 복강내 및 피하 경로를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적합한 액체 조성물은 등장성 멸균 주사 용액일 수 있고, 그리고 의도된 수용체 또는 현탁 또는 증점제의 혈액과 등장성을 부여하는 항산화제, 완충제, 정균제 및 용질, 그리고 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보전제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 경구 투여, 비경구 투여, 피하 투여 및 정맥내 투여가 바람직한 투여 방법이다.
- [0276] 본 발명의 화합물의 투약량은 환자의 연령, 체중 또는 증상뿐만 아니라 화합물의 효력 또는 치료 효능, 투여 요법 및/또는 치료 시간에 따라서 다양하다. 일반적으로, 적합한 투여 경로는, 예를 들면, 경구, 점안제, 직장, 경점막, 국소 또는 장 투여; 근육내, 피하, 골수내 주사뿐만 아니라, 경막내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 투약 요법당 0.5mg 또는 1 mg 내지 최대 500mg, 1g 또는 2g의 양으로 투여될 수 있다. 투약량은 주 1회, 3일당 1회, 2일당 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 1일당 3회 또는 더 자주 투여될 수 있다. 대안적인 실시형태에 있어서, 특정 성인에서, 화합물

은 의사에 의해 지시된 시간 기간 동안 정맥내 투여에 의해 연속적으로 투여될 수 있다. 투약량은 각종 병태에 의해 영향받으므로, 상정된 투약 범위보다 더 많거나 더 적은 양이 소정 사례에서 구현될 수 있다. 의사는 치료적 치료를 받고 있는 환자에 대해서 적절한 투약량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0277] 본 발명의 화합물은, (1) 본 발명의 화합물의 효과를 보완 및/또는 증대시키기 위하여, (2) 본 발명의 화합물의 약력학을 조절하고, 흡수를 개선시키고, 또는 투약량을 저감시키기 위하여, 그리고/또는 (3) 본 발명의 화합물의 부작용을 저감 또는 개선시키기 위하여 1종 이상의 다른 약물과 병용하여 투여될 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "공동 투여"는, 제2 화합물이 투여되는 한편 전에 투여된 치료 화합물이 신체에서 여전히 유효하도록(예컨대, 2종의 화합물이 환자에게 동시에 효과적이며, 이는 2종의 화합물의 상승작용 효과를 포함할 수 있음) 2종 이상의 상이한 치료 화합물의 투여의 임의의 형태를 지칭한다. 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형으로 또는 개별의 제형으로, 부수적으로 또는 순차로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 1주 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받은 개체는 상이한 치료 화합물의 조합 효과로부터 이익을 얻을 수 있다. 각각의 화합물은 동일 또는 상이한 경로 및 동일 또는 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0278] 다른 약물의 투약량은 임상적으로 사용되어온 투약량일 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 경우 유효한 저감된 투약량일 수 있다. 본 발명의 화합물 및 기타 약물의 비는 투여될 대상체의 연령 및 체중, 투여 방법, 투여 시간, 치료될 장애, 증상 및 이들의 조합에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 기타 약물은, 본 발명의 화합물의 1질량부에 의거해서, 0.01 내지 100 질량부의 양으로 이용될 수 있다.

[0279] 공동 요법은 본 명세서에 논의된 임의의 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 임의의 치료에 관한 본 발명의 방법에 있어서, 본 발명의 화합물은 기존의 화학요법제와 공동으로 단일의 약제학적 조성물 또는 상이한 약제학적 조성물의 조합물을 이용해서 사용될 수 있다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 니트로조유레아제, 항대사물질, 항암 항생제, 야채-유래 알칼로이드, 국소이성질화효소 저해제, 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 방향화효소 저해제, P-당단백질 저해제, 백금 착물 유도제, 기탄 면역요법 약물 및 기타 항암 약물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 암 치료 보조제, 예컨대, 백혈구감소증(중성구감소증) 치료 약물, 혈소판감소증 치료 약물, 항구토 및 암 통증 개입 약물과 공동으로, 부수적으로 또는 혼합물 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 공동으로 투여될 수 있는 화학요법제는 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcr, 바이칼루타마이드, 블레오마이신, 보르테조미, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카필조미, 카무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜히친, 사이클로포스파마이드, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 텍사메타손, 다이클로로아세테이트, 디엔스트롤, 다이에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라다이올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 필그라스티, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루오로유라실, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 잼시타빈, 게니스테인, 고세렐린, 하이드록시유레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토피린, 메스나, 메트포민, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타마이드, 노코다졸, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 페리포신, 플리카마이신, 포말리도마이드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리톡시맙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 다이클로라이드, 토포테칸, 트라스트주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함한다.

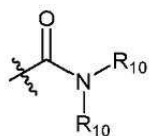
[0280] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 암 치료의 비화학적 방법과 공동으로 투여될 수 있다. 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법과 공동으로 투여될 수 있다. 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 수술과, 열응제(thermoablation)와, 집속형 초음파 요법과, 냉동요법(cryotherapy)과 또는 이들의 임의의 조합과 공동으로 투여될 수 있다.

[0281] 소정의 실시형태에 있어서, 상이한 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 본 발명의 화합물과 공동으로 투여될 수 있다. 게다가, 이러한 조합물은 기타 치료제, 예컨대, 암, 면역학적 또는 신경 질환의 치료에 적합한 기타 제제, 예컨대, 위에서 확인된 제제와 함께 공동으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물과 1종 이상의 화학요법제를 공동으로 투여하는 것은 상승작용적 효과를 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 1종 이상의 추가의 화학요법제를 공동으로 투여하는 것은 부가적 효과를 제공한다.

[0282] 본 발명의 화합물은 단일의 약제학적 조성물 또는 상이한 약제학적 조성물의 조합물을 이용해서 1종 이상의 다

른 면역조절제 및/또는 강화제(potentiating agent)와 공동으로 이용될 수 있다. 적합한 면역조절제는 각종 사이토카인, 백신 및 보조제를 포함한다. 면역 반응을 자극시키는 사이토카인, 백신 및 보조제의 예는 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론- α , β 또는 γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, 폴리(I:C) 및 CpG를 포함한다.

- [0283] 소정의 실시형태에 있어서, 강화제는 사이클로포스파마이드 및 사이클로포스파마이드의 유사체, 항-TGF β 및 이미티닙(글리벡(Gleevec)), 유사분열 저해제, 예컨대, 파클리탁셀, 수니티닙(Sunitinib)(수텐트(Sutent)) 또는 기타 항혈관신생제, 방향화효소 저해제, 예컨대, 레트로졸, A2a 아데노신 수용체(A2AR) 길항제, 혈관신생 저해제, 안트라사이클린, 옥살리플라틴, 독소루비신, TLR4 길항제 및 IL-18 길항제를 포함한다.
- [0284] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 명세서의 주제가 속하는 당업계의 숙련자(즉, 당업자)가 통상적으로 이해하는 바와 같은 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 다음과 같은 정의는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위하여 제공된다.
- [0285] 용어 "아실"은 당업계에 인식되어 있고, 일반식 하이드로카빌C(0)-, 바람직하게는 알킬C(0)-로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0286] 용어 "아실아미노"는 아실로 치환된 아미노기를 지칭한다.
- [0287] 용어 "알콕시"는, 이에 산소가 부착된 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.
- [0288] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알켄일"은, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하며, "비치환된 알켄일" 및 "치환된 알켄일" 둘 다를 포함하는 것으로 의도되며, 이중 후자는 알켄일기의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 가진 알켄일 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환체는 1개 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 1개 이상의 탄소 상에서 일어날 수 있다. 더욱이, 이러한 치환체는, 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 이하에 논의된 바와 같이 알킬기에 대해서 상정된 것들 모두를 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알켄일기의 치환이 상정된다.
- [0289] "알킬"기 또는 "알칸"은 완전하게 포화된 직쇄 또는 분지형 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분지형 알킬기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄 및 분지형 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 직쇄 또는 분지형 알킬기는 또한 "저급 알킬"기라고 지칭된다. 알킬기는 임의로 원자가가 허용되는 바와 같이 1개 이상의 위치에서 임의로 치환될 수 있다. 이러한 선택적 치환체는, 예를 들어, 할로젠, 아자이드, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 나이트로, 설퍼딜, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스페네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에터, 알킬티오, 설포닐, 설포아미도, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, -CF₃, -CN 등을 포함한다.
- [0290] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 적어도 1개의 알킬기로 치환된 아미노기를 지칭한다.
- [0291] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는, 알킬기로 치환된 티올기를 지칭하고, 그리고 일반식 알킬S-로 나타낼 수 있다.
- [0292] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킨일"은, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하며, 그리고 "비치환된 알킨일" 및 "치환된 알킨일"을 둘 다 포함하도록 의도되며, 이중 후자는 알킨일기의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킨일 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환체는 1개 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 1개 이상의 탄소 상에서 발생할 수 있다. 게다가, 이러한 치환체는, 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 위에서 논의된 바와 같이 알킬기에 대해서 상정된 것들을 모두 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기에 의한 알킨일기의 치환이 상정된다.
- [0293] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아마이드" 또는 "아미도"는, 하기 기를 지칭한다:



[0294]

[0295] 여기서 각각의 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나 또는 2개의 R¹⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 합쳐져서 고리 구조 내의 4 내지 8개의 원자를 가진 헤테로사이클을 완성한다.

[0296] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에 인식되어 있고 치환된 아민 및 비치환된 아민 둘 다 및 이들의 염, 예컨대, 하기로 표시될 수 있는 모이어티를 지칭한다:



[0297]

[0298] 여기서 각각의 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나 또는 2개의 R¹⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 합쳐져서 고리 구조 내의 4 내지 8개의 원자를 가진 헤테로사이클을 완성한다.

[0299] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노알킬"은, 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0300] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴알킬" 또는 "아릴알킬"은, 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0301] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 고리의 각 원자가 탄소인 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 인접하는 두 고리에 공통이고 고리들 중 적어도 하나가 방향족이며, 예컨대, 다른 환식 고리가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킬일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는, 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0302] "사이클로알킬"기는 완전히 포화된 환식 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 단환식 고리와 이환식 고리를 포함한다. 전형적으로, 단환식 사이클로알킬기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬의 두 번째 고리는 포화된 고리, 불포화된 고리 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 두 고리 사이에 1, 2, 3개 이상의 원자가 공유되어 있는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 고리의 각각이 두 인접한 원자를 다른 고리와 공유하는 이환식 사이클로알킬을 지칭한다. 융합된 이환식 사이클로알킬 중의 두 번째 고리는 포화된 고리, 불포화된 고리 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알켄일"기는 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 환식 탄화수소이다. 사이클로알킬기는, 본 명세서에 기재된 임의의 선택적 치환체로, 원자가가 허용되는 바와 같이, 1개 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0303] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 용어 "카보사이클"(탄소환), "카보사이클릭"(탄소환식) 또는 "카보사이클릴"은, 임의의 안정적인 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 단환식 또는 이환식 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- 또는 13-원 이환식 또는 삼환식 탄화수소 고리를 의미하는 것으로 의도되되, 이들 중 어느 하나는 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 탄소환의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로부텐일, 사이클로펜틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥실, 사이클로헥텐일, 사이클로헥틸, 사이클로헥텐일, 아다만틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥텐일, 사이클로옥타다이엔일, [3.3.0]바이사이클로옥탄, [4.3.0]바이사이클로노난, [4.4.0]바이사이클로데칸, [2.2.2]바이사이클로옥탄, 플루오렌일, 페닐, 나프틸, 인단일, 아다만틸, 안트라센일 및 테트라하이드로나프틸(테트라린)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 위에서 나타난 바와 같이, 가교된 고리는 또한 탄소환의 정의에 포함된다(예컨대, [2.2.2]바이사이클로옥탄). 바람직한 탄소환은, 달리 특정되지 않는 한, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 및 인단일이다. 용어 "카보사이클" 또는 "카보사이클릭"이 사용될 경우, "아릴"을 포함하도록 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 두 비인접 탄소 원자를 연결할 경우 일어난다. 바람직한 가교는 1개 이상의 탄소 원자이다. 가교는 항상 단환식 고리를 삼환식 고리로 전환시키는 것에 유의해야 한다. 고리가 가교되는 경우, 고리에 대해서 언급된 치환체가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

- [0304] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "사이아노"는 -CN기를 지칭한다.
- [0305] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카복시" 또는 "카복실산"은, 화학식 $-CO_2H$ 로 표시되는 기를 지칭한다. 용어 "카복실레이트"는 화학식 $-(CO_2)^-$ 로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0306] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "에스터"는 $-C(O)OR^{10}$ 기를 지칭하되, 여기서 R^{10} 는 하이드로카빌기를 나타낸다.
- [0307] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "구아니디노"는 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0308] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로" 및 "할로젠"은 할로젠을 의미하고 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.
- [0309] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은, 할로젠기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0310] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테아르알킬", "헤테로아르알킬"은, 헤테아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0311] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은, 적어도 1개의 헤테로원자와 탄소 원자의 포화 또는 불포화 사슬을 지칭하되, 여기서 2개의 헤테로원자는 이웃하지 않는다.
- [0312] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은 치환된 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 그의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은, 또한 2개 이상의 탄소가 두 인접하는 고리에 공통이고 고리들 중 적어도 하나가 헤테로방향족이며, 예컨대, 다른 환식 고리가 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는, 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴기는, 본 명세서에 기재된 임의의 선택적 치환체로, 원자가가 허용되는 바와 같이, 1개 이상의 위치에서 치환될 수 있다.
- [0313] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0314] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클"(복소환), "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭"(복소환식) 및 "헤테로사이클로알킬"은, 1 내지 4개의 헤테로원자고리 구조가 바람직하게는 적어도 1개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한 고리들 중 적어도 하나가 복소환식이고, 예컨대, 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있는 두 인접하는 고리에 2개 이상의 탄소가 공통인 2개 이상의 환식 고리를 가진 다환식 고리계를 포함한다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 몰폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 원자가에 의해 허용되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0315] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴알킬"은, 복소환기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0316] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0317] 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용될 경우 용어 "저급"은, 치환체 내에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비-수소 원자가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "저급 알킬"은, 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시 치환체는, 각각 이들이 단독으로든지 또는 다른 치환체와 조합하여, 예컨대, 인용구 하이드록시알킬 및 아르알킬 내에(이 경우, 예를 들어, 알킬 치환체 내의 탄소 원자를 계수할 때 아릴기 내의 원자는 계수되지 않음) 나타나든지 간에, 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일 또는 저급 알콕시이다.
- [0318] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 가진 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "와 치환된"은, 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가를 따르고 치환 결과 안정적인 화합

물을 생성하는, 예컨대, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해서 변형을 자발적으로 받지 않는 내포된 전제조건을 포함하는 것으로 이해된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체를 포함하는 것으로 상정된다. 넓은 양상에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용 가능한 치환체는 적절한 유기 화합물에 대해서 1개 이상 그리고 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환체를 가질 수 있다. 치환체는, 본 명세서에 기재된 선택적 치환체, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폴에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아자이드, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설파아미도, 설파닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당업자에 의하면, 치환체는, 적절하다면, 그 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. 구체적으로 "비치환된"으로 기술되지 않는 한, 본 명세서에서의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 함축적으로 치환된 변이체와 비치환된 변이체를 둘 다 포함한다.

[0319] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오알킬"은 티올기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0320] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오에스터"는 $-C(O)SR^{10}$ 또는 $-SC(O)R^{10}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0321] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오산", "티오카복시" 또는 "티오카복실산"은 화학식 $-C(O)SH$ 로 표시되는 기를 지칭한다. 용어 "티오카복실레이트"는 화학식 $-(C(O)S)^-$ 로 표시되는 기를 지칭한다.

[0322] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는, 통계학적 샘플에서, 미치료 대조 샘플에 비해서 치료 샘플에서 장애 또는 병태의 개시를 저감시키거나, 또는 미치료 대조 샘플에 비해서 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 중증도를 저감시키는 화합물을 지칭한다.

[0323] 용어 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당업계에 인식되어 있고, 대상 조성물들 중 하나 이상의 숙주에의 투여를 포함한다. 원치않는 병태(예컨대, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 징후 전에 투여되면, 치료는 예방적(즉, 원치 않는 병태가 발병하는 것에 대해서 숙주를 보호함)인 반면, 원치않는 병태의 징후 후에 투여되면, 치료는 치료적(즉, 기존의 원치않는 병태 또는 이의 부작용을 저감, 개선 또는 안정화시키는 것으로 의도됨)이다.

[0324] 용어 "전구약물"은, 생리학적 조건 하에서, 본 발명의 치료적 활성제(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하도록 의도된다. 전구약물을 제조하는 통상의 방법은 목적하는 분자를 나타내기 위하여 생리학적 조건 하에서 가수분해되는 1개 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 전구약물은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스터 또는 카보네이트(예컨대, 알코올 또는 카복실산의 에스터 또는 카보네이트)는 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 위에서 나타난 제형 중의 화학식 (I)의 화합물의 일부 또는 전부는 예컨대 대응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있는데, 여기서 모 화합물 내의 하이드록실은 에스터 또는 카보네이트로서 제공되거나 또는 모 화합물 내에 존재하는 카복실산은 에스터로서 제공된다.

[0325] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "포함하다"(comprise) 또는 "포함하는"(comprising)은 일반적으로 다시 말해서 하나 이상의 추가의 (비특정된) 특징부 또는 성분의 존재를 허용하는 것을 포함하는 의미에서 사용된다.

[0326] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"(including)뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다"(include), "포함한다"(includes) 및 "포함된"(included)은 제한적이지 않다.

[0327] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "아미노산"은 아미노기와 카복실기를 둘 다 함유하는 분자를 의미하고, 이의 염, 에스터, 이의 다양한 염의 조합물뿐만 아니라, 호변이성질체 형태를 포함한다. 중성 pH에서 용액 중, 아미노산의 아미노기와 산기는 양성자를 교환하여, 양쪽성 이온으로서 식별된 전체적으로 중성인 이온으로 이온화된 엔티티를 형성할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아미노산은 이들의 입체이성질체 및 라세미체를 포함하는 α -, β -, γ - 또는 δ -아미노산이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 용어 "L-아미노산"은

α -탄소 주위에 좌회전성 입체배치를 가진 α -아미노산, 즉, L-입체배치를 가진 일반식 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ -(결사슬)의 카복실산을 지칭한다. 용어 "D-아미노산"은 마찬가지로 α -탄소 주위에 우회전성-입체배치를 가진 일반식 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ -(결사슬)의 카복실산을 지칭한다. L-아미노산의 결사슬은 천연형 모이어티와 비-천연형 모이어티를 포함할 수 있다. 비-천연형(즉, 비천연) 아미노산 결사슬은, 예를 들어, 아미노산 유사체 내에서 천연형 아미노산 결사슬 대신에 사용되는 모이어티이다.

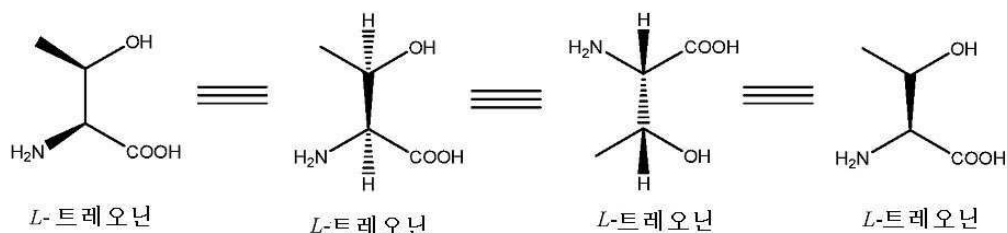
[0328] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "아미노산 잔기"는, 모 아미노산과 구조적 유사성을 공유하는 모이어티를 의미한다. 아미노산 잔기는 잔기의 아미노기 또는 잔기의 카복실레이트기를 통해서 다른 화학적 모이어티에 공유 결합될 수 있다(즉, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{OH}$ 중의 수소 원자는 다른 화학적 모이어티에 결합에 의해서 대체된다).

[0329] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "아미노산의 결사슬"은 D 또는 L-아미노산 구조에 공유 부착되고 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ -R로서 나타낼 수 있는 모이어티를 의미한다. 예를 들어, 알라닌 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)$ 의 경우에, 아미노산의 결사슬(R)은 $-\text{CH}_3$ 이다. "아미노산의 결사슬"의 예는 (C_1 - C_6)알킬, (C_2 - C_6)알켄일 또는 (C_2 - C_6)알킬일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아미노산의 결사슬은, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아실아미노, 카복실산, 카복실레이트, 티오키카복실레이트, 티오산, -하이드록시, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, $-\text{SH}$, $-\text{S}$ (알킬)로부터 선택되지만 이들로 제한되는 것은 아닌 동일 또는 상이한 치환체에 의해 치환될 수 있고; 임의로 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, 아미노, 나이트로, 사이아노 또는 알킬과 같은 1개 이상의 치환체에 의해 임의로 더욱 치환된다.

[0330] 아미노산은 단백질 합성에서 대부분의 생물학적 유기체에 의해 사용되는 20가지 표준 아미노산을 포함한다. 비천연 아미노산 잔기는 알파 및 알파-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 및 저급 알킬, 아르알킬, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 할로알킬 또는 아실로 치환된 천연 아미노산으로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0331] 예를 들어, 라이신은, 예컨대, 그의 결사슬의 탄소 원자에서 또는 대안적으로 그의 말단 NH_2 기의 모노- 또는 다이알킬화에 의해 비천연 아미노산을 형성하도록 치환될 수 있다(예컨대, 라이신 결사슬의 아미노기가 그의 치환체와 함께 합쳐져서 피페리딘 또는 피롤리딘과 같은 복소환식 고리를 형성한다). 다른 예에서, 라이신 결사슬의 말단 아미노기는 카프레오마이시딘에서처럼 아미노산 골격을 가진 고리를 형성할 수 있다. 라이신의 추가의 비천연 유도체는 호모라이신 및 노르라이신을 포함한다. 라이신의 결사슬은 대안적으로 2차 아미노기에 의해 치환될 수 있다. 다른 예에서, 라이신 결사슬의 알킬 부분은 탄소환식 고리 구조에 혼입되어, 예컨대, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸과 같은 반강성 유사체를 형성할 수 있다.

[0332] 명세서 및 청구범위 전체를 통해서, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이들의 제제에서 언급된 'L-트레오닌 잔기' 및/또는 'L-트레오닌의 결사슬'은 이하의 화학식들 중 어느 하나에 의해 표현될 수 있다.



[0333] 소정의 실시형태에 있어서, 비천연 아미노산은 하나 이상의 이중 결합을 가진 천연 아미노산의 유도체일 수 있다.

[0335] 다른 예시적인 실시형태에 있어서, 트레오닌에서, 베타-메틸기는 에틸, 페닐 또는 다른 고급 알킬기로 대체될 수 있다. 히스티딘에서, 이미다졸 모이어티는 치환될 수 있거나, 또는 대안적으로, 결사슬의 알킬렌 골격이 치환될 수 있다.

[0336] 비천연 아미노산의 추가의 예는 호모세린 및 천연 아미노산의 동족체를 포함한다.

[0337] 추가의 예시적인 실시형태에 있어서, 비천연 아미노산은 알파 위치에서 알킬화(예, 메틸화)될 수 있다.

- [0338] 비천연 아미노산의 추가의 예는 알파, 베타- 및 베타, 감마-데하이드로아미노 아미노산 유사체를 포함한다.
- [0339] 추가의 예시적인 아미노산은 페니실라민 및 베타메톡시발린을 포함한다.
- [0340] 비천연 아미노산의 추가의 예는 아미노산을 포함하되, 여기서 결사슬은 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, -COO-알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬을 포함한다.
- [0341] "변형된 N-말단 아미노기" 및 "변형된 C-말단 카복실기"는 아미노기 또는 카복실기가 변경되는 것을 의미한다.
- [0342] N-말단 아미노기의 변형은, 바람직하게는 일반식 $-NR_xR_y$ 를 갖되; 여기서 R_x 는 수소 또는 알킬 및 R_y 는 알킬, 알켄일, $-C(=NH)NH_2$, 알킨일, 아실, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이다.
- [0343] N-말단 변형의 예는 아세틸화된, 폼일화된 또는 구아닐화된 N-말단이다.
- [0344] C-말단 카복실기의 변형은 바람직하게는 일반식 COR_z (R_z 이 최종 아미노산의 하이드록실기를 대체함)를 갖되; 여기서 R_z 는 $-NR_7R_8$, 알콕시, 아미노 또는 이미드이다. C-말단 카복실기는 또한 임의로 하이드록시 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 복소환식 고리(예컨대, 1,2,4-옥사디아아졸 또는 1,3,4-옥사디아아졸 고리)로 변환될 수 있다.
- [0345] 본 발명은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물 및 본 발명의 방법에서의 이의 용도를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은, 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은, L-아르기닌, 베타타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데안올, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에탄올아민)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루타민, 하이드라민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0346] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과 함께 각종 용매화물로서 존재할 수 있다. 그러한 용매화물들의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 그러한 용매화물의 공급원은 제조 또는 결정화 용매 중에 고유한, 결정화 용매로부터 유래될 수 있거나 그러한 용매에 대해서 외래성일 수 있다.
- [0347] "약제학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 안전하고 비독성이지만 생물학적으로 또한 다르게는 바람직하지 않은 것이 아닌 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하고, 수의학뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용되는 것을 포함한다.
- [0348] 용어 "입체이성질체"는, 예컨대, 본 발명의 화합물의 임의의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 카이럴인 경우, 이들은 라세미 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 라세미체 또는 입체이성질체의 약제학적 활성이 상이하므로, 거울상이성질체 중 하나가 풍부한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이들 경우에, 최종 생성물 또는 심지어 중간체는 당업자에게 공지된 또는 합성에서 그대로 이용되는 화학적 또는 물리적 척도에 의해 거울상이성질체 화합물로 분리될 수 있다. 라세미 아민의 경우에, 부분입체이성질체는 광학 활성분해제와의 반응에 의해 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분해제의 예는 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합한 N-보호된 아미노산(예를 들어 N-벤조일프롤린 또는 N-벤젠설폰닐프롤린) 또는 각종 광학 활성카르복실산의 R 및 S 형태와 같은 광학 활성 산이다. 또한 광학 활성분해제(예를 들어 다이나이트로벤조일페닐글리신, 셀룰로스 트라이아세테이트 또는 탄수화물의 기타 유도체 또는 실리카겔 상에 고정된 카이럴 유도체화 메타크릴레이트 중합체)의 도움으로 크로마토그래픽 거울상이성질체 분해가 유리하다.
- [0349] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 라세미체일 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상이성질체로 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee 초과 또는 심지어 95% ee 이상을 가질 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나보다 많은 입체중심을 가질 수 있다. 소정의 이러한 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체로 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de 초과 또는 심지어 95% de 이상을 가질 수 있다.

[0350] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "하이드록실"은 -OH기를 지칭한다.

[0351] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "나이트로"는 -NO₂기를 지칭한다.

[0352] 용어 "대상체"는 포유동물(특히 인간) 및 기타 동물, 예를 들어, 가축(예컨대, 고양이 및 개를 비롯한 가정용 애완동물) 및 비가축(예컨대, 야생동물)을 포함한다.

[0353] 천연형 아미노산은 이하의 표에 나타난 통상의 3-문자 약어에 의해 설명 및 청구범위 전체를 통해서 식별된다.

표 (아미노산 코드)

명칭	3-문자 코드	명칭	3-문자 코드
알라닌	Ala	류신	Leu
아스파라긴	Asn	라이신	Lys
아스파르트산	Asp	페닐알라닌	Phe
글루탐산	Glu	세린	Ser
글루타민	Gln	트레오닌	Thr
아이소류신	Ile	티로신	Tyr
트립토판	Trp	히스티딘	His
아르기닌	Arg	프롤린	Pro
시스테인	Cys	-	-

[0354]

[0355] 전체 명세서에서 사용된 약어는 본 명세서에서 그들의 특정 의미와 함께 이하에 요약될 수 있다.

[0356] °C(섭씨 온도); %(백분율); 염수(NaCl 용액); CH₂Cl₂/DCM(다이클로로메탄); Boc(Tert-부틸옥시카보닐); Bzl(벤질옥시-카보닐); Cs₂CO₃(탄산세슘); d(이중항); DIC: N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드; DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸아민); DMF(다이메틸 폼아마이드); EtOH(에탄올); Et₂NH(다이에틸아민); Fmoc(9-플루오렌일메톡시카보닐); g 또는 gr(그램); HATU(1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트); K₂CO₃(탄산칼륨); LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광법); 액체 NH₃(액체 암모니아); m(다중항); MeOH(메탄올); mmol(밀리몰); M(몰농도); μl(마이크로리터); ml(밀리리터); mg(밀리그램); MHz(메가헤르츠); MS(ES)(질량분광-전기분무); min(분); Na(나트륨); NaHCO₃(중탄산나트륨); NH₂NH₂·H₂O(하이드라진 수화물); NMM(N-메틸몰폴린); Na₂SO₄(황산나트륨); NH₂OH·HCl(하이드록실아민 염산염); PD-L1(예정사-리간드 1); PD-L2(예정 세포사 1 리간드 2); prep-HPLC/분취용 HPLC(분취용 고성능 액체 크로마토그래피); Et₃N(트라이에틸아민); S(단일항); TLC(박층 크로마토그래피); THF(테트라하이드로퓨란); TIPS(트라이아이소프로필실란); TFA(트라이플루오로아세트산); t_R(체류 시간); Trt(트라이틸) 또는 (트라이페닐메틸), SO₂Cl₂(티오닐 클로라이드) 등.

[0357] **실험**

[0358] 본 발명은 적절한 물질을 이용해서 이하의 실시예들의 절차에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 당업자라면 이하의 제조 절차의 조건 및 처리의 공지된 변화가 이들 화합물을 제조하는데 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 게다가, 당업자라면, 상세하게 기재된 절차를 이용함으로써, 본 발명의 추가의 화합물을 제조할 수 있다.

[0359] 합성에 요구되는 중간체 또는 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나(시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich)(미국 또는 독일); 켐-임팩스사(Chem-Impex)(미국); 쥘. 엘. 바이오켄사(중국) 및 스펙트로켄사(Spectrochem)(인도)) 또는 대안적으로 이들 중간체 또는 출발 물질은 공지된 문헌 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 본 발명은 구체적인 실시예에 의해서 더욱 상세히 기재된다.

[0360] **화합물의 정제 및 특성규명**

[0361] **분석적 HPLC 방법:** 분취용 HPLC는 세퀀트(SeQuant) ZIC HILIC 200 Å 칼럼(4.6mm×250mm, 5μm)을 이용해서 유

량: 5.0 ml/분에서 수행하였다. 사용된 용리 조건은 완충액 A: 5 mmol 아세트산암모늄, 완충액 B: 아세트나이트릴, 90% 완충액 B를 지닌 칼럼의 평형 및 30분 동안 90% 내지 40% 완충액 B의 구배에 의한 용리이다.

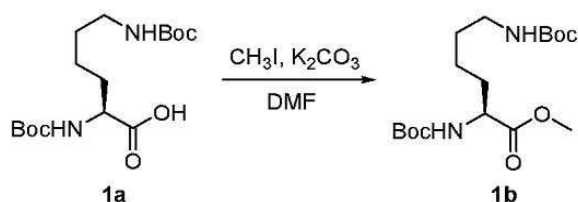
[0362] **분취용 HPLC 방법:** 분취용 HPLC는 세퀀트 ZIC HILIC 200 A° 칼럼(10mm×250mm, 5 μ m)을 이용해서 유량: 5.0 ml/분에서 수행하였다. 사용된 용리 조건은 완충액 A: 5 mmol 아세트산암모늄(아세트산으로 pH-4로 조절), 완충액 B: 아세트나이트릴, 90% 완충액 B를 지닌 칼럼에 의한 평형 및 20분 동안 90% 내지 40% 완충액 B의 구배에 의한 용리이다.

[0363] LCMS는, SPD-20 A DAD를 갖춘 프로미넌스 UFLC 시스템(Prominence UFLC system)을 구비한 시마즈(Shimadzu) LCMS 2020 단일 사중극(single quad)를 이용하거나 머큐리(Mercury) MS 칼럼을 이용하는, G1315 B DAD를 갖춘 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC를 구비한 애질런트 LC/MSD VL 단일 사중극을 이용하거나, 또는 머큐리 MS 칼럼을 이용하는 G1315 B DAD를 갖춘 애질런트 1100 시리즈 HPLC를 구비한 AP1 2000 LC/MS/MS 삼중 사중극(triple quad)(어플라이드 바이오시스템즈(Applied biosystems)) 상에서 수행하였다.

[0364] **실시예**

[0365] **실시예 1: 화합물 1의 합성**

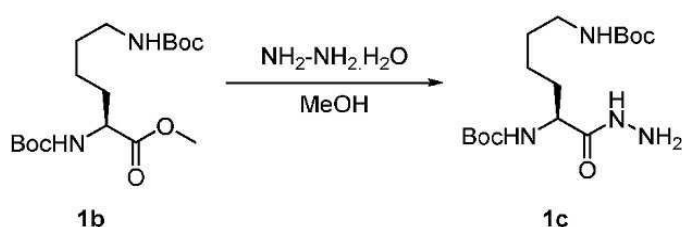
[0366] **단계 1a:**



[0367]

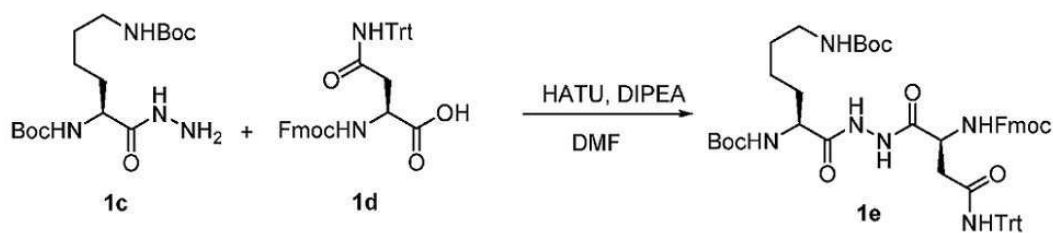
[0368] 탄산칼륨(1.8g, 13.0 mmol) 및 메틸 아이오다이드(0.65ml, 10.4 mmol)를 DMF(25ml) 중 화합물 1a(3.0g, 8.7 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 3.0g의 화합물 1b를 수득하였다. LCMS: 361.1 (M+H)⁺.

[0369] **단계 1b:**



[0370]

[0371] 하이드라진 수화물(3.3ml, 8.3 mmol)을 메탄올(20ml) 중 화합물 1b(3.0g, 8.3 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시키고, 얻어진 잔사를 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기 층을 물로 세척하고 나서 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후 증발시켜 2.5g의 화합물 1c를 수득하였다. LCMS: 361.4 (M+H)⁺.

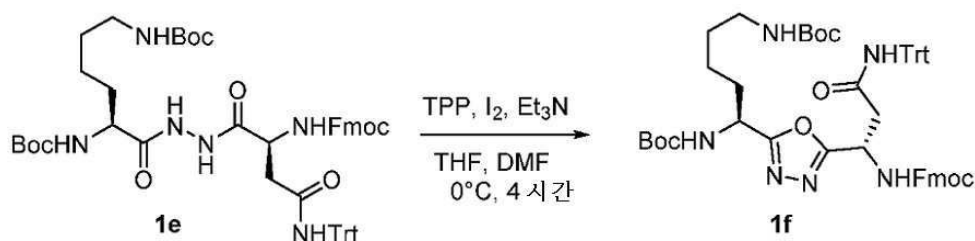


[0372] **단계 1c:**

[0373] DIPEA(3.0ml, 6.5 mmol)를 DMF(35ml) 중 화합물 1c(2.5g, 6.9 mmol), 1d(4.14g, 4.4 mmol) 및 HATU(3.17g, 8.3 mmol)

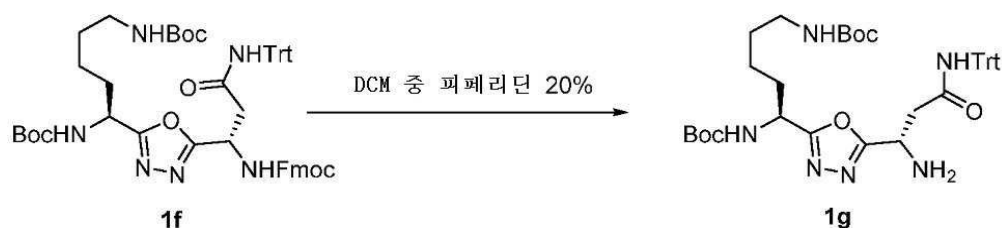
mol)의 교반된 용액에 0℃에서 서서히 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응물은 얼음으로 반응 중지시키고 석출물을 여과시키고 진공 하에 건조시켜 5.0g의 생성물 1e를 얻었다. LCMS: 939.3 (M+H)⁺.

단계 1d:



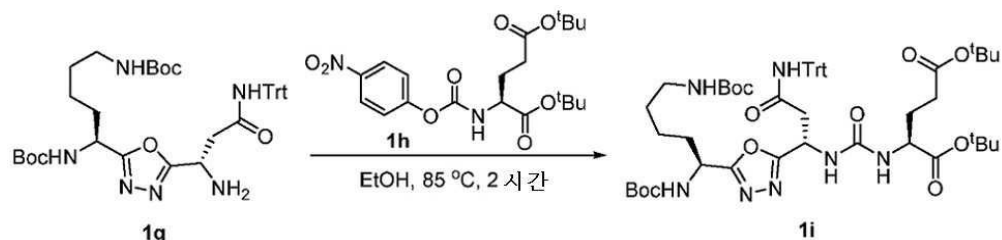
건조 THF(25ml) 및 DMF(5ml) 중 화합물 1e(4.0g, 4.3 mmol)의 교반된 용액에 트라이페닐포스핀(2.23g, 8.5 mmol) 및 요오드(2.15g, 8.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 요오드가 완전히 용해된 후에, Et₃N(2.37ml, 17 mmol)을 이 반응 혼합물에 빙랭 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 티오황산나트륨 및 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후 감압 하에 증발시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 3.0g의 화합물 1f를 얻었다. LCMS: 921.4 (M+H)⁺.

단계 1e:



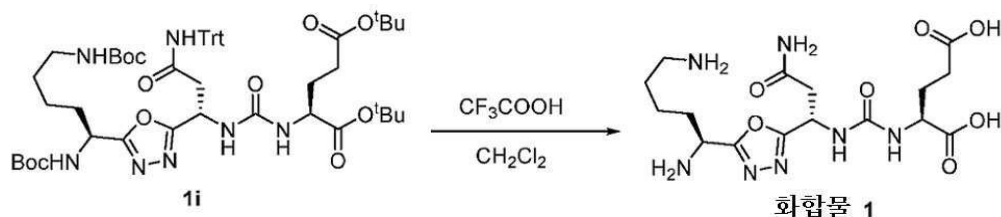
Fmoc 보호기를 화합물 1f(3.0g, 4.3 mmol)에 0℃에서 DCM(20.0ml) 중 20% 피페리딘의 첨가에 의해 탈보호시켰다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 진공 중 농축시켜 걸쭉한 고무질 잔사를 얻었다. 이 잔사를 n-헥산으로 세척하여 Fmoc 불순물을 제거하였다. 고체를 물/EtOAc(2 x 100ml) 간에 분배시켰다. 유기 층을 NaHCO₃ 및 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 고체를 얻었다. 마지막으로, 이 고체를 n-헥산으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 1.5g의 화합물 1g를 수득하였다. LCMS: 699.2 (M+H)⁺.

단계 1f:



EtOH 중 화합물 1g(0.45g, 0.65 mmol) 및 화합물 1h(0.27g, 0.65 mmol)의 용액을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 얻어진 용액을 진공 중 농축시켜 걸쭉한 고무질 잔사를 얻었으며, 이것을 산화알루미늄 중성 칼럼 크로마토그래피(용리액: DCM 중 0-2% MeOH)에 의해 정제시켜 0.45g의 화합물 1i를 제공하였다. LCMS: 984.3 (M+H)⁺.

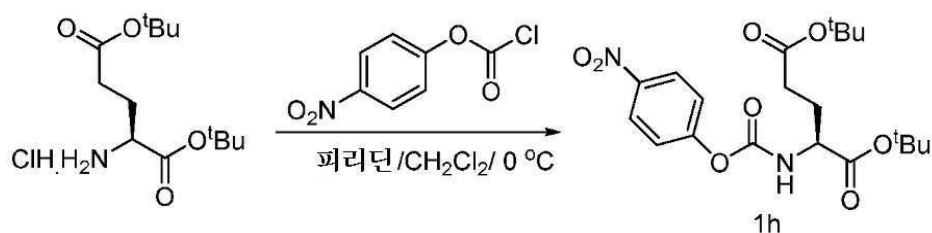
[0383] 단계 1g:



[0384]

[0385] CH_2Cl_2 (10mℓ) 중 화합물 1i(0.45g, 0.45 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(15mℓ) 및 촉매량의 트라이이소프로필실란의 첨가에 의해 산 민감성 보호기를 제거하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 질소 분위기 하에 농축시키고 실험 조건 하에 기재된 분취용 HPLC 방법을 이용해서 정제시켰다(조질물: 0.85g). LCMS: 430.0 (M+H)⁺; HPLC: t_R= 8.458분.

[0386] 화합물 1h의 합성의 합성:



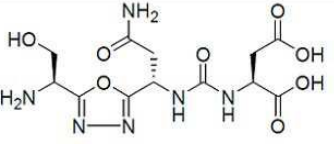
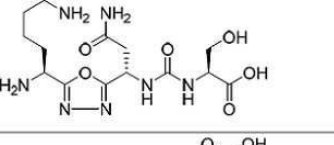
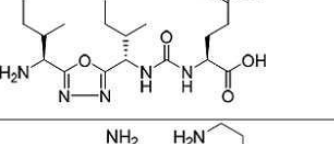
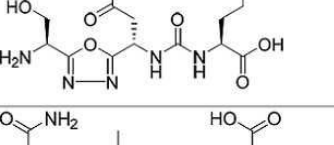
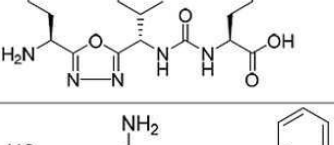
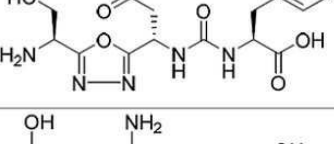
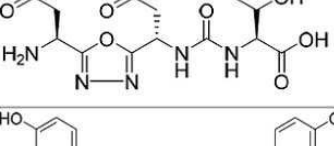
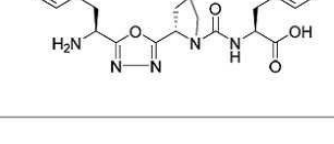
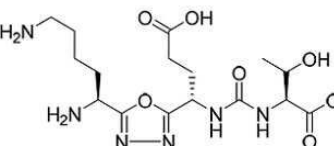
[0387]

[0388] CH_2Cl_2 (10mℓ) 중 H-Glu(OtBu)-OtBu.HCl(3.0g, 10.1 mmol) 및 피리딘(1.2mℓ, 15.2 mmol)을 DCM(20mℓ) 중 4-나이트로페닐 클로로폼에이트(2.03g, 10.1 mmol)의 용액에 0℃에서 서서히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 반응 완료 후, DCM으로 희석시키고, 1.0M의 시트르산 용액으로 세척하고 나서 1.0M 탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 증발시켜 조질의 화합물 1h를 얻었으며, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 2.0g의 생성물 1h를 얻었다. ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ타기호 1.5 (s, 9H), 1.4 (s, 9H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 8.26 (d, 2H).

[0389] 이하의 화합물은 반응물 또는 아미노산, 용매, 시약의 양 및 반응 조건의 적절한 변화로 실시예 1(화합물 1)에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 제조하였다. 화합물의 분석 데이터는 본 명세서에서 이하의 표에 요약되어 있다.

화합물 번호	구조	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (t _R , 분)
2		429.8	-
3		272.0	-
4		402.2	10.5
5		359.8	10.2
6		375.0	-
7		394.1	11.1
8		482.3	-
9		362.1	12.8

[0390]

10		375.1	14.99
11		388.2	22.83
12		413.7	8.37
13		388.1	12.44
14		428.9	11.4
15		407	11.09
16		389.1	14.6
17		482.3	-
18		417.0	8.90

[0391]

19		403.2	14.4
20		460.0	12.02
21		482.5	8.40
22		375.2	14.2
23		385.1	12.9
24		391.1	11.87
25		359.1	13.9
26		375.1	14.9

[0392]

27		362.1	14.4
28		447.0	10.93
29		443.3	-
30		374.9	14.1
31		361.0	14.5

[0393]

[0394]

실시예 2: 화합물 32의 합성

[0395]

단계 32a:



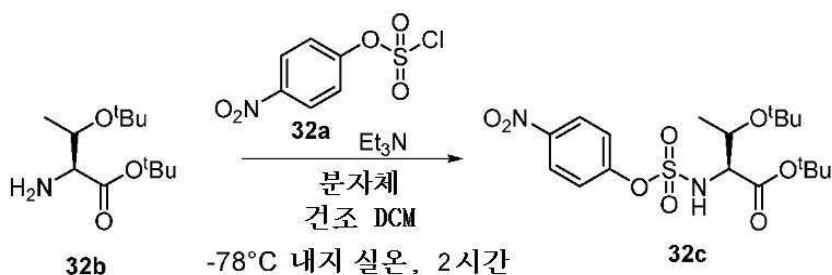
[0396]

[0397]

Et₂O(20ml) 중 4-나이트로 페놀(1.3g, 9.99 mmol) 및 피리딘(0.8ml, 9.99 mmol)의 용액을 Et₂O(20ml) 중 SO₂Cl₂(0.8ml, 9.99 mmol)의 용액에 -78°C에서 아르곤 분위기 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 조질의 화합물을 수득하였다. 조질의 화합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 0-3% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 1.2g의 화합물 32a를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz: CDCl₃) 8.39-8.36 (m 2H), 7.61- 7.57 (m 2H).

[0398]

단계 32b:

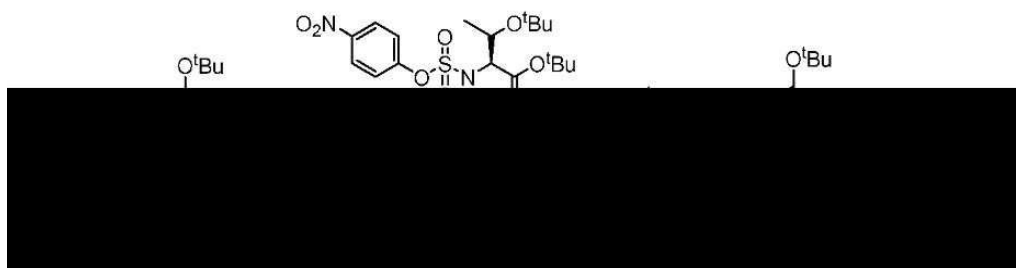


[0399]

[0400] 건조 CH_2Cl_2 (25.0mℓ) 중 화합물 32b(0.6g, 2.59 mmol), 분자체(1.0g), 4-나이트로페놀(0.72g, 5.18 mmol) 및 Et_3N (1.1mℓ, 7.77 mmol)의 용액을 건조 CH_2Cl_2 (5.0mℓ) 중 화합물 32a(1.2g, 5.18 mmol)의 용액에 -78°C 에서 아르곤 분위기 하에 적가하였다. 이 반응물을 저온에서 30분 동안 교반하고 나서 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 조질의 화합물을 수득하였다. 조질의 화합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 0-7% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 0.7g의 화합물 32c를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz: CDCl_3) 8.30-8.27 (m 2H), 7.52- 7.49(m 2H), 5.70-5.67 (1H d, J 9.6), 4.17-3.90 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.28-1.23 (3H, m), 1.15 (9H, s).

[0401] 단계 32c:

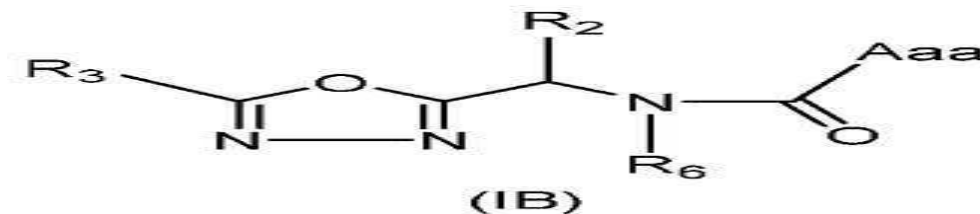
[0402] 화합물 32d는 Boc-Lys(Boc)-OH 및 Fmoc-Asn(Trt)-OH 대신에 각각 Boc-Ser(tBu)-OH 및 Fmoc-Asp(OtBu)-OH를 사용함으로써 (실시에 1, 화합물 1g)에 기재된 바와 같은 유사한 절차를 이용해서 합성하였다. LCMS: 429.2.



[0403]

[0404] THF(5.0mℓ) 중 화합물 32c(0.6g, 1.39 mmol)의 용액을 건조 THF(10.0mℓ) 중 화합물 32d(0.4g, 0.93 mmol) 및 Et_3N (0.4mℓ, 2.67 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 70°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC 분석에 의해 확인하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 조질의 화합물을 수득하였다. 조질의 화합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 0.43g의 화합물 32e를 얻었다. LCMS: 722.25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0405] 단계 32d:



[0406]

[0407] 트라이플루오로아세트산(9.5mℓ), 트라이아이소프로필실란(0.25mℓ) 및 물(0.25mℓ)의 각테일을 화합물 32e(0.4g, 0.55 mmol)에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 질소 하에 증발시켜 0.35g의 조질의 화합물 32를 얻었다. 이 조질의 물질을 실험 조건 하에 기재된 분취용-HPLC 방법을 이용해서 정제시켰다. LCMS: 398.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC: t_R = 10.8분.

[0408] 이하의 화합물은 반응물 또는 아미노산, 용매, 시약의 양 및 반응 조건의 적절한 변화로 실시에 2(화합물 32)에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 제조하였다. 화합물의 분석 데이터는 본 명세서에서 이하의 표에 요약되어 있다.

화합물 번호	구조	LCMS	HPLC

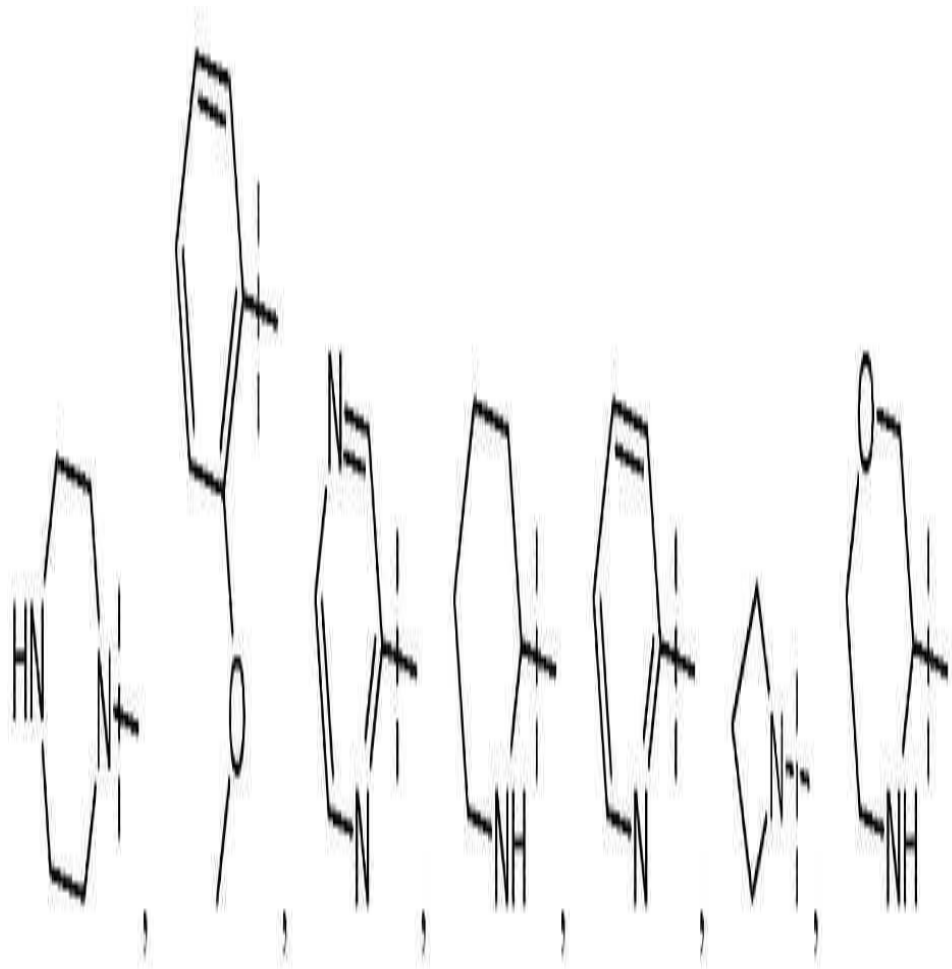
[0409]

[0410]

본 출원은 소정의 이전의 실시예에 의해 예시되어 있지만, 이들로 한정되는 것으로 해석되어서는 안 되며; 오히려, 본 출원은 본 명세서에 개시된 바와 같은 일반적인 영역을 포함한다. 다양한 변형 및 실시형태는 그 사상 및 범위를 벗어나는 일 없이 이루어질 수 있다. 예를 들어, 당업자에게 알려진 적합한 변형으로 위에서 기재된 바와 같은 유사한 절차에 따라 제조될 수 있는 하기 화합물은 또한 본 출원의 범위 내에 포함된다:

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
34		45	
35		46	
36		47	
37		48	
38		49	
39		50	

[0411]



실시예 3: 재조합 PD-L1의 존재에서의 마우스 비장세포 증식의 구제(rescue)

재조합 마우스 PD-L1(rm-PDL-1, 카탈로그 번호: 1019-B7-100; 알앤디 시스템즈(R&D Systems))은 PD-L1의 공급원으로 사용되었다.

요건:

6 내지 8주령의 C57 BL6 마우스로부터 수확한 마우스 비장세포; RPMI 1640(깁코(GIBCO), 카탈로그 번호 11875); 고함량 글루코스를 가진 DMEM(깁코, 카탈로그 번호 D6429); 소태아 혈청[하이클론(Hyclone), 카탈로그 번호 SH30071.03]; 페니실린(10000 단위/ml)-스트렙토마이신(10,000 μ g/ml) 액체(깁코, 카탈로그 번호 15140-122); MEM 피루브산나트륨 용액 100mM(100x), 액체(깁코, 카탈로그 번호 11360); 비필수 아미노산(깁코, 카탈로그 번호 11140); L-글루타민(깁코, 카탈로그 번호 25030); 항-CD3 항체(이바이오사이언스즈(eBiosciences) - 16-0032); 항-CD28 항체(이바이오사이언스즈 - 16-0281); ACK 용해 완충액(1ml)(깁코, 카탈로그 번호-A10492); 히스토패큐(Histopaque)(밀도-1.083 gm/ml)(시그마(SIGMA) 10831); 트립판 블루 용액(시그마-T8154); 2ml의 노름 잭트 룩 주사기(Norm Ject Luer Lock syringe)-(시그마 2014-12); 40 μ m 나일론 셀 스트레이너(nylon cell strainer)(BD FALCON 35230); 혈구계(브라이트 라인(Bright line)-시그마 Z359629); FACS 완충액(PBS/0.1% BSA): 0.1% 소혈청 알부민(BSA)(시그마 A7050) 및 아자이드화나트륨(시그마 08591)를 가진 인산염 완충 식염수(PBS) pH 7.2(하이미디어(Himedia) TS1006); 5mM CFSE의 스톱 용액: CFSE 스톱 용액은 동결건조된 CFSE를 180 μ l의 다이메틸 설폭사이드(DMSO C₂H₆SO, 시그마-D-5879)로 희석시켜서 제조하고 추가의 사용을 위하여 튜브에 분취시켰다. 작업 농도는 10 μ M 내지 1 μ M로 적정하였다. (이바이오사이언스즈-650850-85); 0.05% 트립신 및 0.02% EDTA(시그마 59417C); 96-웰 포맷 ELISA 플레이트(코닝(Corning) CLS3390); BD FACS 칼리버(caliber)(E6016); 재조합 마우스 B7-H1/PDL1 Fc 키메라(Chimera)(rm-PD-L1 카탈로그 번호: 1019-B7-100).

프로토콜

비장세포 준비 및 배양:

[0419] 40 μ M 셀 스트레이너에서 마우스 비장 세포를 으개어서 50ml 팔콘 튜브에 수확된 비장세포를 1ml ACK 용해 완충제로 실온에서 5분 동안 더욱 처리하였다. 9ml의 RPMI 완전 배지로 세척 후, 세포를 15 ml 튜브에서 3ml의 1xPBS에 재현탁시켰다. 3ml의 히스토패큐를 위에 있는 비장세포 현탁액을 교란시키는 일 없이 튜브의 바닥부에 주의해서 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 800xg에서 원심분리 후, 비장세포의 불투명 층을 층들을 교란/혼합시키는 일 없이 주의해서 수집하였다. 비장세포를 냉 1xPBS로 2회 세척하고 나서 트립판 블루 배제 방법을 이용해서 전체 세포를 계수하고, 추가로 세포 기반 검정을 위하여 사용하였다.

[0420] 비장세포를 RPMI 완전 배지(RPMI + 10% 소태아 혈청 + 1mM 피루브산나트륨 + 10,000 단위/ml 페니실린 및 10,000 μ g/ml 스트렙토마이신)에 배양하고 37°C에서 5% CO₂를 이용하는 CO₂ 인큐베이터에서 유지하였다.

[0421] **CFSE 증식 검정:**

[0422] CFSE는 하루에 세포 내로 수동적으로 확산되어 세포내 단백질에 결합한다. 1×10^6 개 세포/수확된 비장세포의 ml를 37°C에서 10분 동안 사전-가온된 1xPBS/0.1% BSA 용액 중 5 μ M의 CFSE로 처리하였다. 세포에 대해서 5 용적의 빙랭 배양 배지를 이용해서 과잉의 CFSE를 원칭하고, 5분 동안 얼음 위에서 인큐베이팅하였다. CFSE 표지된 비장세포는 빙랭 완전 RPMI 배지로 3회 세척을 더욱 부여하였다. CFSE 표지된 1×10^5 비장세포를 MDA-MB231 세포 (고함량 글루코스 DMEM 배지 중에서 배양된 1×10^5 개 세포) 또는 재조합 인간 PDL-1(100 ng/ml) 및 시험 화합물을 함유하는 웰에 첨가하였다. 비장세포를 항-마우스 CD3 및 항-마우스 CD28 항체(각각 1 μ g/ml)로 자극시키고, 배양액은 5% CO₂로 37°C에서 72시간 동안 더욱 인큐베이팅하였다. 세포를 수확하고 빙랭 FACS 완충제로 3회 세척하고 나서, % 증식은 488nm 여기 및 521nm 방출 필터를 이용해서 유세포측정에 의해 분석하였다.

[0423] **데이터 모음, 처리 및 추론:**

[0424] 퍼센트 비장세포 증식은 세포 탐색 FACS 프로그램을 사용해서 분석되었고, 화합물에 의한 비장세포 증식의 퍼센트 구제는 % 배경 증식값의 연역 후 추정되었고, % 자극된 비장세포 증식(양성 대조군)에 대해서 100%로서 정규화하였다.

[0425] 자극된 비장세포: 비장세포 + 항-CD3/CD28 자극

[0426] 배경 증식: 비장세포 + 항-CD3/CD28 + PD-L1

[0427] 화합물 증식: 비장세포 + 항-CD3/CD28 + PD-L1 + 화합물

[0428] 화합물 효과는 리간드(PDL-1)의 존재 중에 항-CD3/CD28 자극된 비장세포에 화합물의 요구되는 농도를 가함으로써 조사된다.

화합물 번호	비장세포 증식의 구제 % (@100 nM 화합물 농도)	화합물 번호	비장세포 증식의 구제 % (@100 nM 화합물 농도)
1	79	11	30
2	49	12	68
4	70	13	29
5	16	15	23
6	30	16	37
7	29	18	41
8	60	20	74
9	29	24	47
10	34	28	66

[0429]

[0430] 참고문헌

1. Postow, M. A. et al. J. Clin. Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
2. Shin, D. S., et al. Current Opinion in Immunology 2015, 33:23-35.
3. Basu, G. Expression of novel immunotherapeutic targets in luminal breast cancer patients. SABCS 2014 (poster).
4. Bishop, J. L. PD-L1 is highly expressed in non-AR driven Enzalutamide resistant prostate cancer. Abstracts; Prostate Cancer Foundation 2014.
5. Carneiro, B.A. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 170-178.
6. Wu, H. Pathol. Oncol. Res. DOI: 10.1007/s12253-014-9876-5.
7. Shen, J. K. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Osteosarcoma. Cancer Immunol. Res. 2(7), 690-698 (2014).
8. Stevens, A. M. PD-L1 Expression on Monocytes Marks Active Systemic Lupus Erythematosus in Patients without Nephritis.

[0431]

[0432] 참고에 의한 편집

[0433] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 마치 각각의 개별적인 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 편집되는 것을 나타내는 것처럼 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편집된다. 모순의 경우에, 본 명세서에서의 임의의 정의를 비롯하여 본 출원이 우선할 것이다.

[0434] 등가물

[0435] 본 발명의 특정 실시형태가 개시되었지만, 상기 명세서는 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 이하의 청구범위를 검토하면 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 이러한 변형과 함께 등가물 및 명세서의 전체 범위와 함께 청구범위를 참조하여 결정되어야 한다.