



등록특허 10-2740831



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월11일

(11) 등록번호 10-2740831

(24) 등록일자 2024년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)

A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2022.08)

A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7016955

(22) 출원일자(국제) 2018년11월14일

심사청구일자 2021년11월11일

(85) 번역문제출일자 2020년06월12일

(65) 공개번호 10-2020-0088397

(43) 공개일자 2020년07월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/061117

(87) 국제공개번호 WO 2019/099564

국제공개일자 2019년05월23일

(30) 우선권주장

62/586,124 2017년11월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2012211149 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 정현아

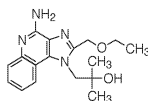
(54) 발명의 명칭 신규 이미다조피리미딘 화합물 및 그의 용도

(57) 요약

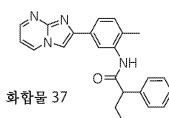
본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 전구약물 및 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물은 면역반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제로서 사용되고, 질환 (예

(뒷면에 계속)

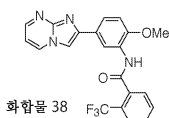
대표도 - 도2b



R848 - 레시퀴모드

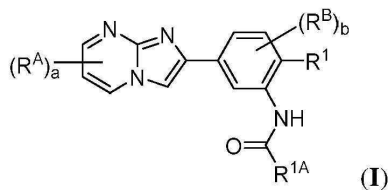


화합물 37



화합물 38

를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)에 대한 백신 내 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 또한, 본원에 기재된 화합물을 포함하거나 사용하는 제약 조성물, 키트, 방법 및 용도가 본 개시내용에 제공된다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/04 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
A61P 33/06 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/02 (2018.01)

(72) 발명자

보리엘로, 프란체스코

미국 02130 메사추세츠주 자메이카 플레인 센터 스트리트 804

스콧, 데이비드, 에이

미국 02461 메사추세츠주 뉴턴 월넛 힐 로드 109

브라이트만, 스펜서 이.

미국 92104 캘리포니아주 산디에고 아파트먼트 3
 알라바마 스트리트 4048

페루, 프레데릭

미국 02215 메사추세츠주 보스턴 브록클린 애비뉴
 450 다나-파버 캔서 인스티튜트, 인크. 내

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140019311 A*
 US20110053915 A1*
 WO2014151784 A1*
 JP2015526412 A*

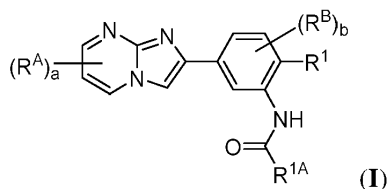
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

R^{1A} 는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 벤질, 또는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴이고;

R^1 은 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^a$ 또는 $-N(R^{a1})_2$ 이고;

각 경우의 R^A 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

각 경우의 R^B 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기이고;

각 경우의 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기이거나, 또는 2개의 경우의 R^{a1} 은 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

a는 1, 2 또는 3이고;

b는 0, 1, 2 또는 3이고,

여기서 "치환된"은 탄소 원자 치환기 또는 질소 원자 치환기를 지칭하고, 여기서 탄소 원자 치환기는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$,

$-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이거나;

또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기가 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

여기서 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

여기서 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 로부터 선택되고;

여기서 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 로부터 선택되고;

각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기

서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반 대이온이고;

각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴 로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하 고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클 릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알 킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아 릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시 클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2 개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알 케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로 시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기 서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

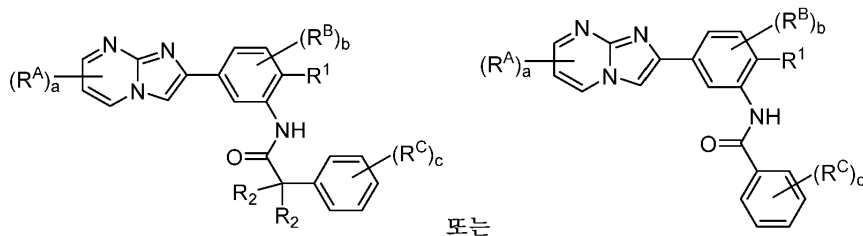
각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$

알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₃⁺X⁻, -NH(C₁₋₆ 알킬)₂⁺X⁻, -NH₂(C₁₋₆ 알킬)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬), -N(OH)(C₁₋₆ 알킬), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ 알킬, -SS(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ 알킬), -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -OCO₂(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)OC₁₋₆ 알킬, -C(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂OC₁₋₆ 알킬, -OSO₂C₁₋₆ 알킬, -SOC₁₋₆ 알킬, -Si(C₁₋₆ 알킬)₃, -OSi(C₁₋₆ 알킬)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ 알킬)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ 알킬), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ 알킬), -C(=S)SC₁₋₆ 알킬, -SC(=S)SC₁₋₆ 알킬, -P(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, -P(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 퍼할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₆알킬, 헤테로C₂₋₆알케닐, 헤테로C₂₋₆알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X⁻는 반대이온이고;

반대 이온은 할라이드 이온, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, 술포네이트 이온, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, *p*-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트, 카르복실레이트 이온, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, BF₄⁻, PF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻, B(C₆F₅)₄⁻, BPh₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, 카르보란 음이온, CB₁₁H₁₂⁻ 및 (HCB₁₁Me₅Br₆)⁻ 으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

각 경우의 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR^a 또는 -N(R^{a1})₂이고;

각 경우의 R^c는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^{a1})₂, -SR^a, -CN, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^{a1})₂ 또는 -NO₂이고;

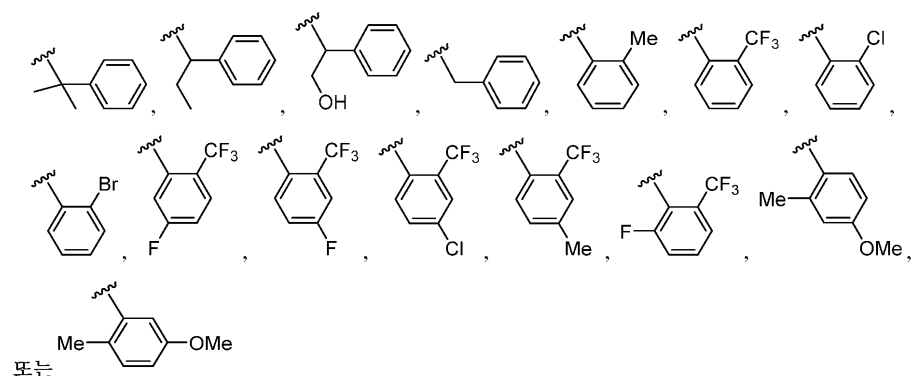
c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 할로젠 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^{1A}가 하기 화학식을 갖는 것인 화합물:



청구항 5

제2항에 있어서, 적어도 1개 경우의 R²가 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R²가 Me 또는 Et인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^A가 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 -O(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬)인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^A가 -F, Me 또는 -OMe인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, a가 1인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, b 가 0인 화합물.

청구항 11

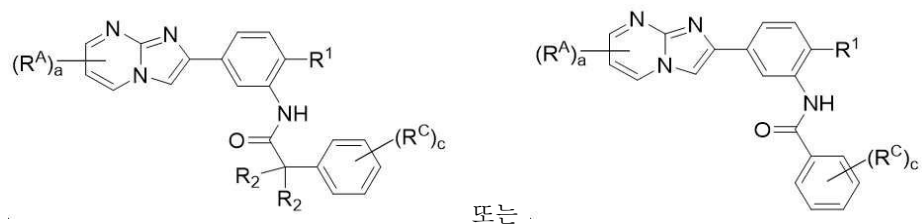
제2항에 있어서, c 가 0 또는 1인 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서, R^C가 할로겐 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

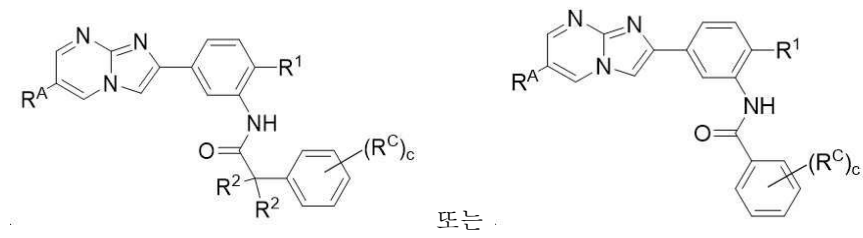
청구항 13

제2항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



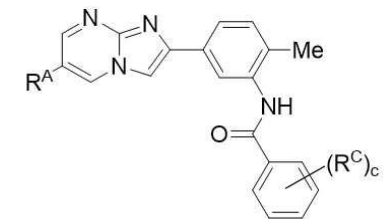
청구항 14

제2항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



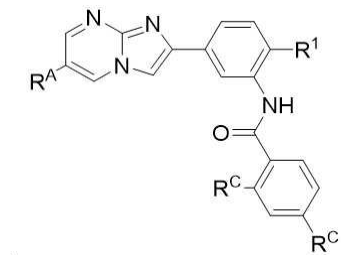
청구항 15

제2항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



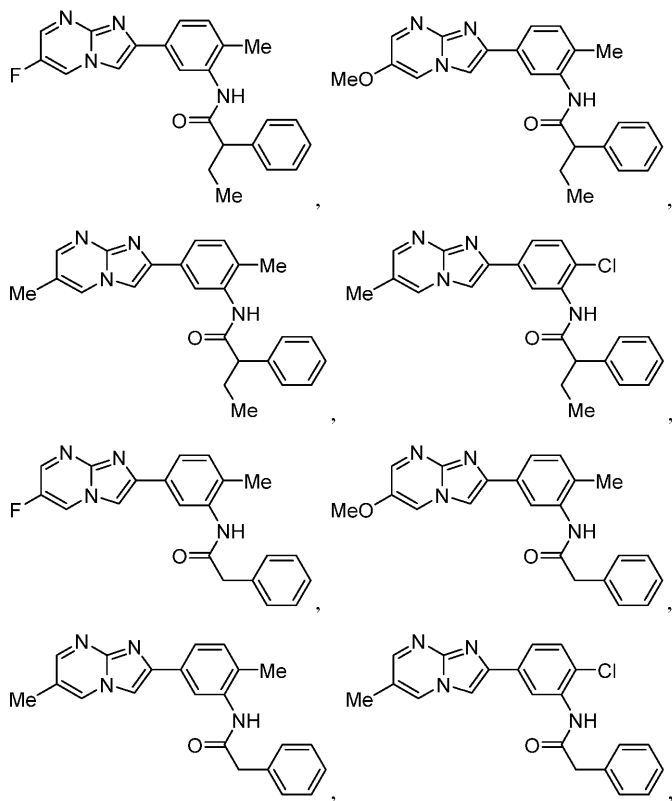
청구항 16

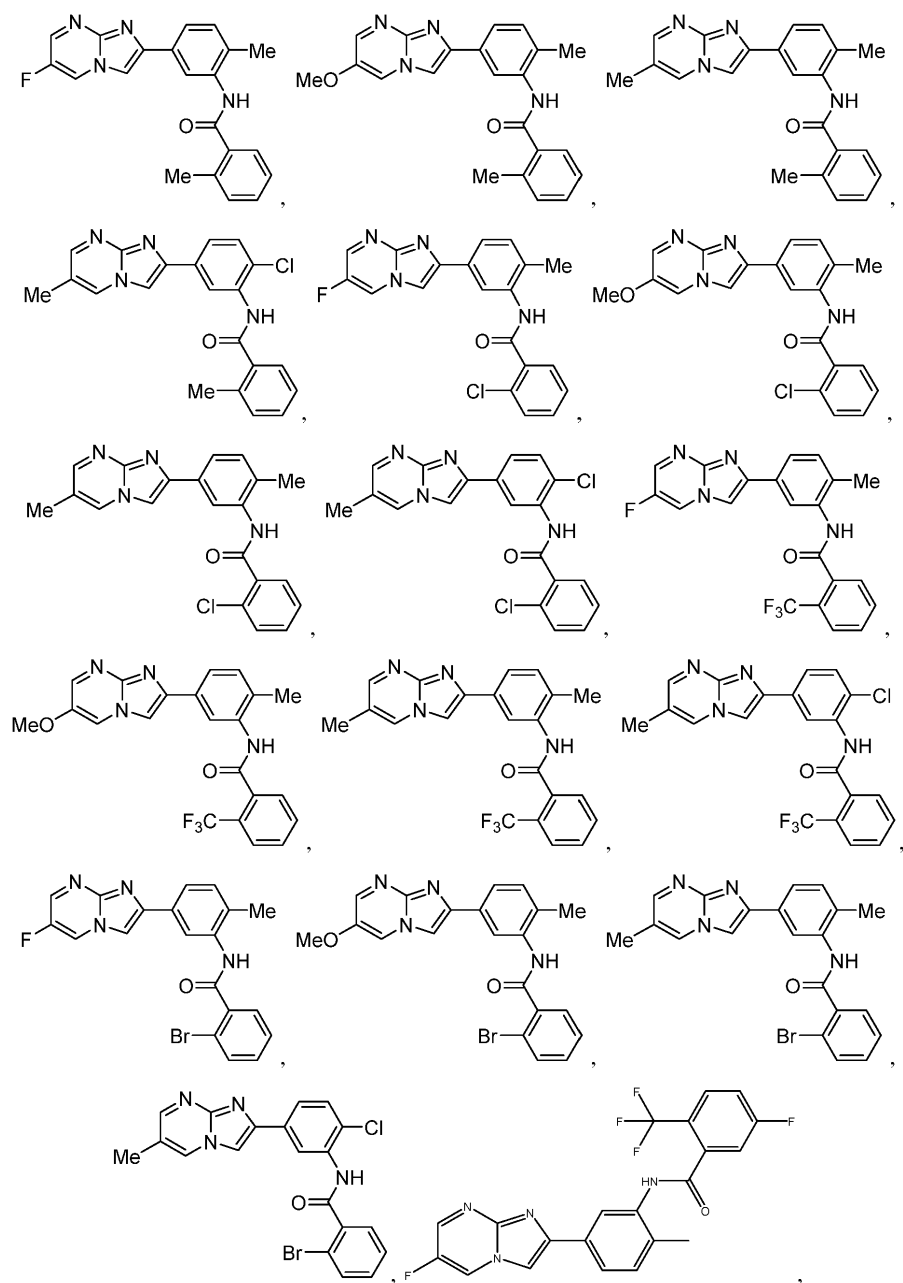
제2항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

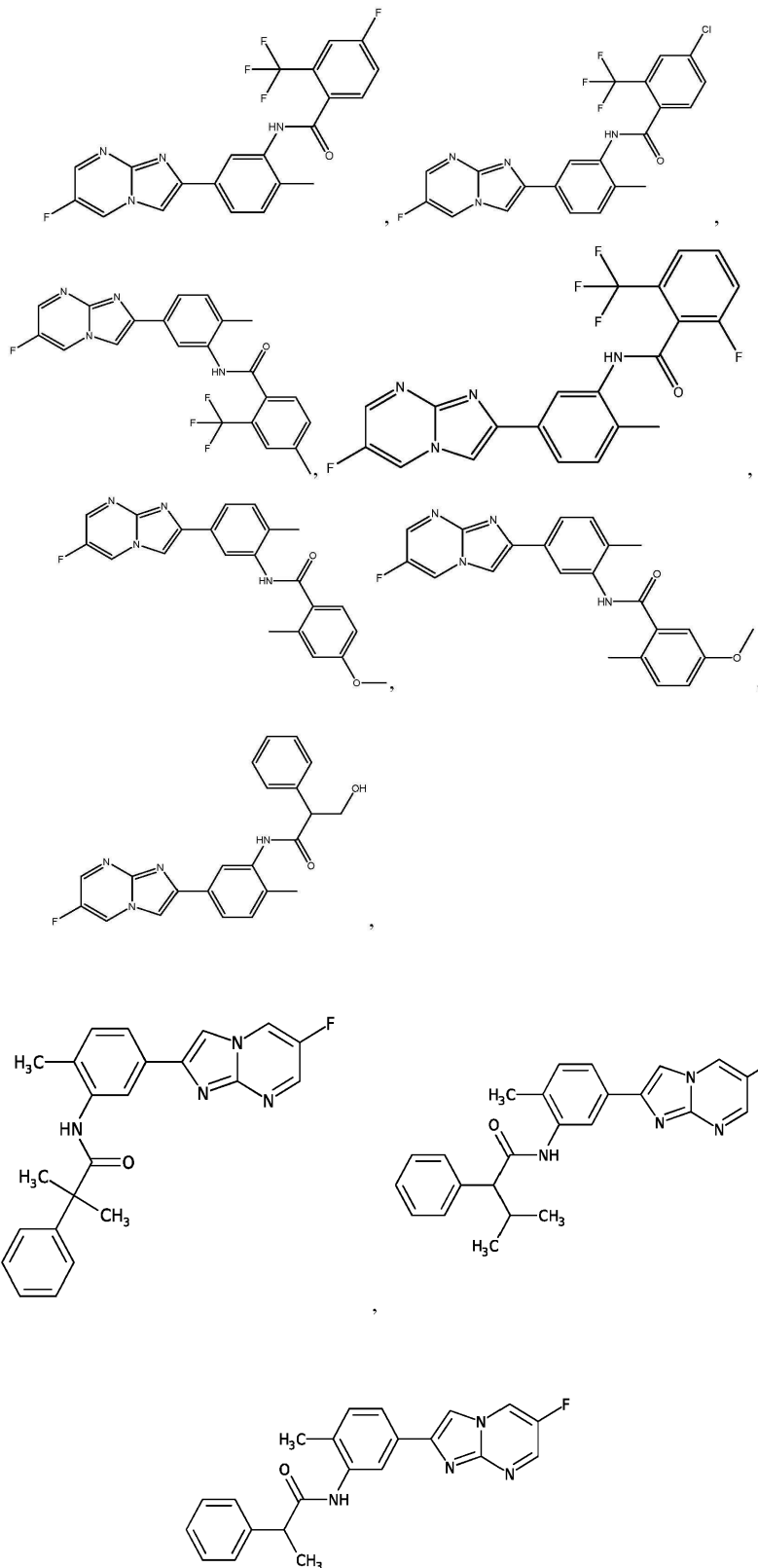


청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:







청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 증식성 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 섬유화 질환, 심혈관 질환, 또는 이식편 거부 또는 이식편-대-숙주 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물, 제약상 허용되는 부형제 및 추가의 제약 작용제를 포함하는, 증식성 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 섬유화 질환, 심혈관 질환, 또는 이식편 거부 또는 이식편-대-숙주 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 화합물이 질환에 대한 백신 내 아주반트인 제약 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 질환이

(iv-a) 바이러스 감염성 질환; 또는

(iv-b) 인플루엔자; 또는

(iv-c) 패혈증; 또는

(iv-d) 소아 감염성 질환; 또는

(iv-e) 박테리아 감염성 질환이며, 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*) 또는 보르데텔라 페르투스(*Bordetella pertussis*)로 인한 감염에 의해 유발되거나, 또는 박테리아 감염원이 탄저병, 디프테리아, 파상풍, 보르데텔라 종(*Bordetella spp.*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 유형 b, 네이세리아 종(*Neisseria spp.*), 비브리오 종(*Vibrio spp.*), 콜레라, 예르시니아 종(*Yersinia spp.*), 스태필로코쿠스 종(*Staphylococci spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococci spp.*) 또는 살모넬라 종(*Salmonella spp.*)인 박테리아 감염성 질환; 또는

(iv-f) 결핵 감염 및 비-결핵 미코박테리아 감염으로부터 선택되는 미코박테리아 감염성 질환; 또는

(iv-g) 바이러스 감염성 질환이며, 아데노바이러스, 회색질척수염, 에볼라, 포진 바이러스, 시토메갈로 바이러스, 수두-조스터 바이러스, 홍역, 볼거리, 풍진, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인간 유두종 바이러스, 인플루엔자, 광견병, 일본 뇌염, 로타바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 천연두, 황열 또는 지카 바이러스에 의한 감염인 바이러스 감염성 질환; 또는

(iv-h) 말라리아 및 리슈마니아증으로부터 선택되는 기생충 감염성 질환; 또는

(iv-i) 암; 또는

(iv-j) 알레르기; 또는

(iv-k) 칸디다 종(*Candida spp.*), 아스페르길루스 종(*Aspergillus spp.*), 크립토코쿠스 종(*Cryptococcus spp.*), 무코르미세테(*Mucormycete*), 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*) 또는 스포로트릭스 쉐네크키(*Sporothrix schenckii*)에 의한 진균 감염성 질환

으로부터 선택되는 것인

제약 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 백신이 소정 범위의 병원체에 대해 이중 보호를 제공하는 것인 제약 조성물.

청구항 23

제18항에 있어서,

(i-a) 대상체에게 1회 투여되거나; 또는

(i-b) 대상체에게 반복적으로 투여되고/되거나;

(ii) 피내로, 근육내로, 질내로, 정맥내로, 비강내로, 경구로, 피하로, 국소로 및/또는 설하로

투여되고/되거나;

(iii) 예방제로서 투여되고/되거나;

(iv) 또 다른 면역조정제, 면역조정 항체, 면역조정 생물학적 물질, 또는 면역 반응을 제한하는 분자 경로의 억제제와의 조합 요법으로서 투여되는

제약 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서, 대상체가

(i) 인간 영아이거나; 또는

(ii) 인간 성인이고/이거나;

(iii) 대상체가 면역-손상된 것인

제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

(a) 인간 영아가 투여 시점에 생후 28일 미만이거나; 또는

(b) 인간 영아가 투여 시점에 생후 4일 미만이거나; 또는

(c) 인간 영아가 투여 시점에 생후 2일 미만이거나; 또는

(d) 인간 영아가 투여 시점에 생후 24시간 미만이거나; 또는

(e) 투여가 출생시에 이루어지거나; 또는

(f) 대상체가 생후 28일 이하일 때 제2 투여가 이루어지거나; 또는

(g) 대상체가 생후 6개월 미만일 때 제2 투여가 이루어지거나; 또는

(h) 인간 영아가 생후 2개월, 4개월 및 6개월일 때 투여가 이루어지고/지거나;

(i) 영아가 조산아로 태어나거나 또는 낮은 출생 체중을 갖는 것인

제약 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 면역 반응의 증진을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증진시키기 위한 제약 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 면역조정제로서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 28

제18항의 제약 조성물; 및

상기 제약 조성물을 대상체에게 투여하거나 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2017년 11월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/586,124에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익을 주장하며, 상기 가출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 정부 지원
- [0004] 본 개시내용은 미국 국립 보건원 (NIH) 및 국립 알레르기 및 감염성 질환 연구소 (NIAID) 계약 아주반트 디스커버리 프로그램에 의해 부여된 HHSN272201400052C 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 있어서 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

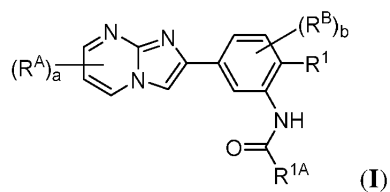
- [0005] 인간 면역은 건강 및 질병 둘 다에 중요하며, 감염성 질환, 알레르기, 자가면역 질환, 암 및 만성 질환, 예컨대 심혈관 질환 및 당뇨병을 포함한 다수의 주요 질환에서 주요 역할을 한다. 동물 및 인간 연구는 특정 소분자가 면역 활성화제로서 작용한다는 것을 시사한다.

발명의 내용

- [0006] 개요
- [0007] 본 개시내용의 일부 측면은 적어도 부분적으로, 이미다조피리미딘 화합물이 시험관내에서 인간 백혈구의 강력한 활성화를 유도하며 생체내에서 아주반트로서 작용한다는 발견에 기초한다. 따라서, 선천성 면역 반응 및 적응 면역 반응을 포함한 인간 면역 반응을 증진시키는데 사용하기 위한 이미다조피리미딘 화합물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이미다조피리미딘 화합물은 백신 내 아주반트로서 사용된다. 아주반트는 백신 항원에 대한 면역 반응을 증진, 연장 및 조정하여, 보호 면역을 최대화할 수 있다. 일부 측면에서, 백신 아주반트로서 이미다조피리미딘을 사용하는 것은 취약한 집단 (특히, 신생아, 영아, 고령자 또는 면역손상 개체)에서 효과적인 면역화를 가능하게 한다. 한 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 화합물은 면역 반응 (특히 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제이다. 본원에 기재된 화합물은 그를 필요로 하는 대상체에서의 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내 아주반트, 또는 단독의 항감염성 작

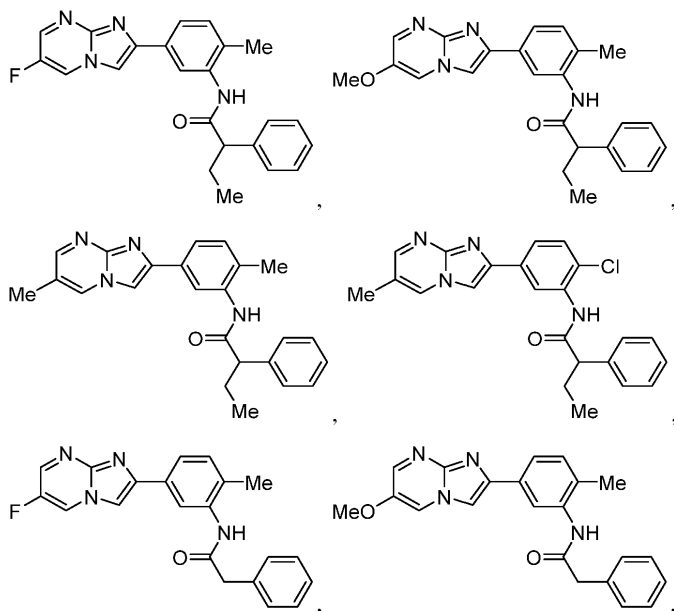
용제 또는 면역 반응 조절제이다. 또한, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 조성물, 키트, 방법 및 용도가 제공된다.

[0008] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공한다:

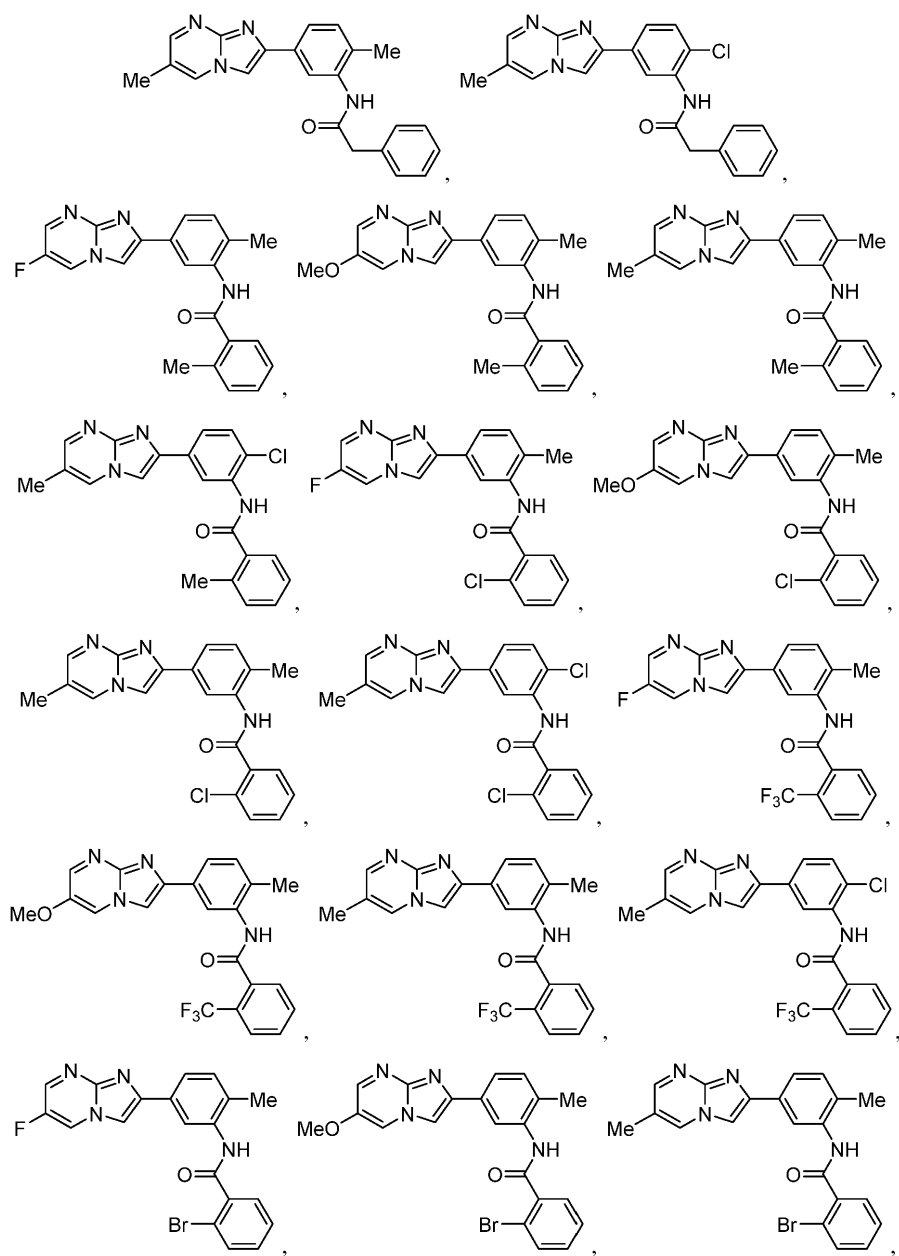


[0009] 여기서, R^{1A} , R^A , R^B , R^1 , a 및 b는 본원에 정의된다.

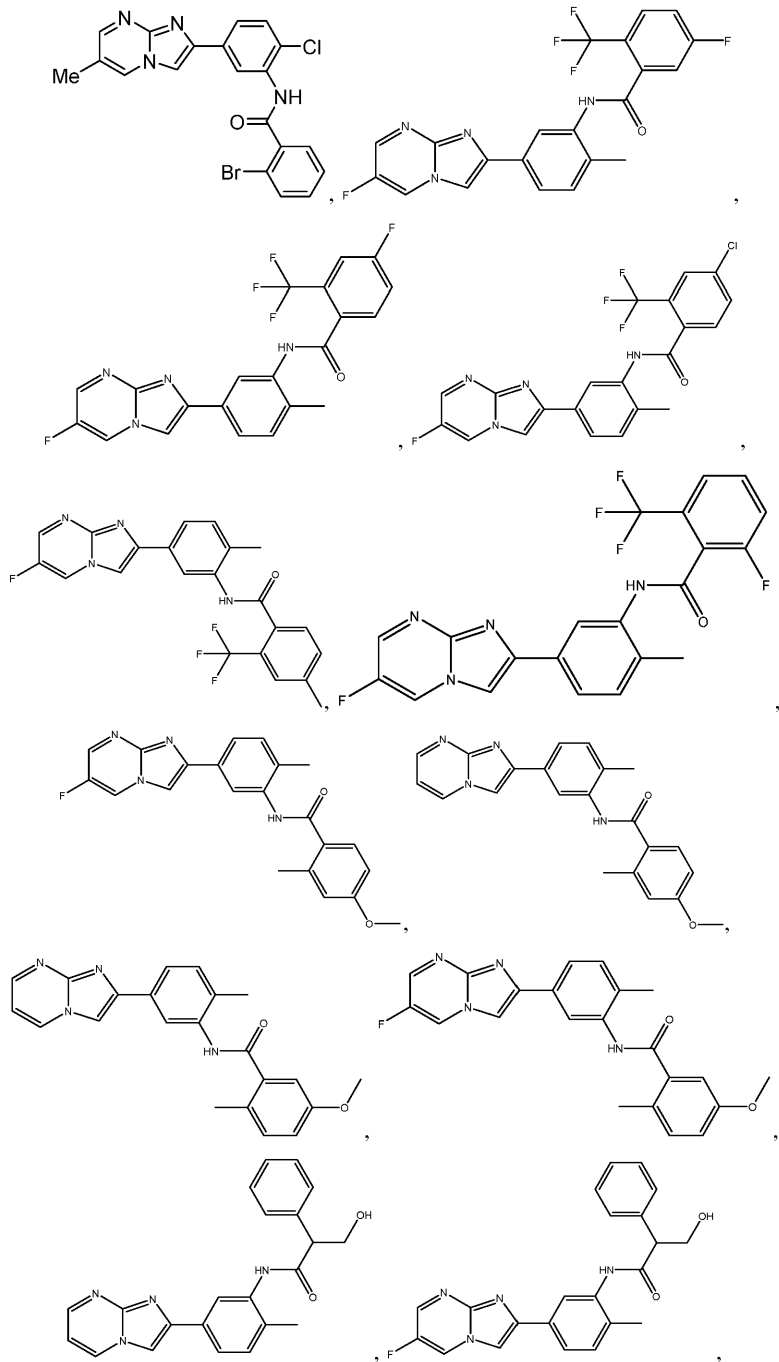
[0011] 화학식 (I)의 예시적인 화합물은 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:



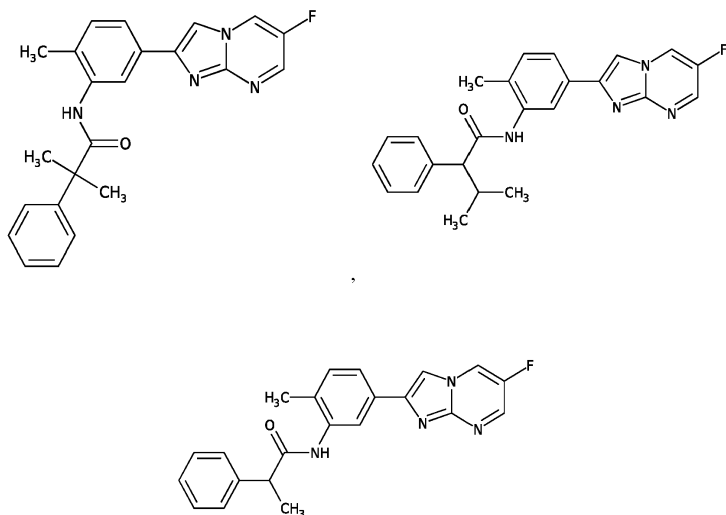
[0012]



[0013]



[0014]



[0015]

[0016]

또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 추가의 제약 작용제를 추가로 포함한다. 제약 조성물은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제로서, 및/또는 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 유용할 수 있다.

[0017]

특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 질환 (예를 들어, 감염성 질환, 자가면역질환, 알레르기, 암 또는 만성 질환)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 질환 (예를 들어, 감염성 질환, 자가면역질환, 알레르기, 암 또는 만성 질환)이 발생할 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 질환을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 항원 및 이미다조피리미딘 화합물을 투여하는 것은 질환을 치료한다 (치료 용도). 일부 실시양태에서, 질환이 발생할 위험이 있는 대상체에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 것은 대상체의 질환 발생 가능성을 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 만큼) 감소시킨다 (예방 용도). 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 신생아이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 영아이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 생후 28일 이하인 신생아이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 생후 0-28일, 0-27일, 0-26일, 0-25일, 0-24일, 0-23일, 0-22일, 0-21일, 0-20일, 0-19일, 0-18일, 0-17일, 0-16일, 0-15일, 0-14일, 0-13일, 0-12일, 0-11일, 0-10일, 0-9일, 0-8일, 0-7일, 0-6일, 0-5일, 0-4일, 0-3일, 0-2일, 0-1일, 0-12시간, 0-6시간, 0-2시간, 0-1시간, 1-28일, 1-27일, 1-26일, 1-25일, 1-24일, 1-23일, 1-22일, 1-21일, 1-20일, 1-19일, 1-18일, 1-17일, 1-16일, 1-15일, 1-14일, 1-13일, 1-12일, 1-11일, 1-10일, 1-9일, 1-8일, 1-7일, 1-6일, 1-5일, 1-4일, 1-3일, 1-2일, 2-28일, 2-27일, 2-26일, 2-25일, 2-24일, 2-23일, 2-22일, 2-21일, 2-20일, 2-19일, 2-18일, 2-17일, 2-16일, 2-15일, 2-14일, 2-13일, 2-12일, 2-11일, 2-10일, 2-9일, 2-8일, 2-7일, 2-6일, 2-5일, 2-4일, 2-3일, 3-28일, 3-27일, 3-26일, 3-25일, 3-24일, 3-23일, 3-22일, 3-21일, 3-20일, 3-19일, 3-18일, 3-17일, 3-16일, 3-15일, 3-14일, 3-13일, 3-12일, 3-11일, 3-10일, 3-9일, 3-8일, 3-7일, 3-6일, 3-5일, 3-4일, 4-28일, 4-27일, 4-26일, 4-25일, 4-24일, 4-23일, 4-22일, 4-21일, 4-20일, 4-19일, 4-18일, 4-17일, 4-16일, 4-15일, 4-14일, 4-13일, 4-12일, 4-11일, 4-10일, 4-9일, 4-8일, 4-7일, 4-6일, 4-5일, 5-28일, 5-27일, 5-26일, 5-25일, 5-24일, 5-23일, 5-22일, 5-21일, 5-20일, 5-19일, 5-18일, 5-17일, 5-16일, 5-15일, 5-14일, 5-13일, 5-12일, 5-11일, 5-10일, 5-9일, 5-8일, 5-7일, 5-6일, 6-28일, 6-27일, 6-26일, 6-25일, 6-24일, 6-23일, 6-22일, 6-21일, 6-20일, 6-19일, 6-18일, 6-17일, 6-16일, 6-15일, 6-14일, 6-13일, 6-12일, 6-11일, 6-10일, 6-9일, 6-8일, 6-7일, 7-28일, 7-27일, 7-26일, 7-25일, 7-24일, 7-23일, 7-22일, 7-21일, 7-20일, 7-19일, 7-18일, 7-17일, 7-16일, 7-15일, 7-14일, 7-13일, 7-12일, 7-11일, 7-10일, 7-9일, 7-8일, 9-28일, 9-27일, 9-26일, 9-25일, 9-24일, 9-23일, 9-22일, 9-21일, 9-20일, 9-19일, 9-18일, 9-17일, 9-16일, 9-15일, 9-14일, 9-13일, 9-12일, 9-11일, 9-10일, 10-28일, 10-27일, 10-26일, 10-25일, 10-24일, 10-23일, 10-22일, 10-21일, 10-20일, 10-19일, 10-18일, 10-17일, 10-16일, 10-15일, 10-14일, 10-13일, 10-12일, 10-11일, 11-28일, 11-27일, 11-26일, 11-25일, 11-24일, 11-23일, 11-22일, 11-21일, 11-20일, 11-19일, 11-18일, 11-17일, 11-16일, 11-15일, 11-14일, 11-13일, 11-12일, 12-28일, 12-27일, 12-26일, 12-25일, 12-24일, 12-23일, 12-22일,

12-21일, 12-20일, 12-19일, 12-18일, 12-17일, 12-16일, 12-15일, 12-14일, 12-13일, 13-28일, 13-27일, 13-26일, 13-25일, 13-24일, 13-23일, 13-22일, 13-21일, 13-20일, 13-19일, 13-18일, 13-17일, 13-16일, 13-15일, 13-14일, 14-28일, 14-27일, 14-26일, 14-25일, 14-24일, 14-23일, 14-22일, 14-21일, 14-20일, 14-19일, 14-18일, 14-17일, 14-16일, 14-15일, 15-28일, 15-27일, 15-26일, 15-25일, 15-24일, 15-23일, 15-22일, 15-21일, 15-20일, 15-19일, 15-18일, 15-17일, 15-16일, 16-28일, 16-27일, 16-26일, 16-25일, 16-24일, 16-23일, 16-22일, 16-21일, 16-20일, 16-19일, 16-18일, 16-17일, 17-28일, 17-27일, 17-26일, 17-25일, 17-24일, 17-23일, 17-22일, 17-21일, 17-20일, 17-19일, 17-18일, 18-28일, 18-27일, 18-26일, 18-25일, 18-24일, 18-23일, 18-22일, 18-21일, 18-20일, 18-19일, 19-28일, 19-27일, 19-26일, 19-25일, 19-24일, 19-23일, 19-22일, 19-21일, 19-20일, 20-28일, 20-27일, 20-26일, 20-25일, 20-24일, 20-23일, 20-22일, 20-21일, 21-28일, 21-27일, 21-26일, 21-25일, 21-24일, 21-23일, 21-22일, 22-28일, 22-27일, 22-26일, 22-25일, 22-24일, 22-23일, 23-28일, 23-27일, 23-26일, 23-25일, 23-24일, 24-28일, 24-27일, 24-26일, 24-25일, 25-28일, 25-27일, 25-26일, 26-28일, 26-27일, 또는 27-28일이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 투여 (백신접종) 시점에 생후 28일 미만이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 투여 (백신접종) 시점에 생후 4일 미만이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 투여 (백신접종) 시점에 생후 2일 미만이다. 일부 실시양태에서, 인간 영아는 투여 (백신접종) 시점에 생후 24일 미만이다. 일부 실시양태에서, 투여 (백신접종)는 출생시에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제2 투여는 대상체가 생후 28일 이하일 때 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제2 투여는 대상체가 생후 6개월 미만일 때 이루어진다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 인간 신생아 (예를 들어, 생후 28일 미만)이며, 본원에 기재된 백신의 1 또는 2회 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 인간 신생아는 생후 28-일 이전에 (예를 들어, 생후 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20일에) 1회 용량을 받고 생후 28-일 이전에 또는 생후 28-일에 제2 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 생후 2개월, 4개월, 6개월, 9개월 또는 12개월에 1회 용량을 받고, 생후 2개월, 4개월, 6개월, 9개월 또는 12개월에 제1 용량 후의 제2 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 생후 12-개월 이전 또는 생후 12-개월에 (예를 들어, 생후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 또는 12개월에) 제2 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 생후 6개월 이후에 (예를 들어, 1세, 2세, 3세에) 제2 용량을 받는다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 조산아로 태어나거나 또는 낮은 출생 체중을 갖는다. "조산아로 태어난"은 인간 대상체가 40-주의 기간 전에 태어나는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 37-주의 기간 전에 태어난다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 32주의 기간 전에 태어난다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 24주의 기간 전에 태어난다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 40주, 39주, 38주, 37주, 36주, 35주, 34주, 33주, 32주, 31주, 30주, 29주, 28주, 27주, 26주, 25주 또는 24주의 기간 전에 태어난다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 생후 28-일 초과 (예를 들어, 생후 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 2세, 3세, 4세, 5세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세, 17세)이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 낮은 출생 체중 (예를 들어, 정상 출생 체중보다 적어도 20% 더 낮음)으로 태어난다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 면역계가 발달하지 않거나 (예를 들어, 영아 또는 신생아), 약한 면역계를 갖거나 (고령자 개체), 또는 손상된 면역계를 갖는다. 면역손상 대상체는, 비제한적으로, 패혈증, HIV 감염을 겪은 대상체, 및 (예를 들어 암 치료용) 방사선요법을 받은 환자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 성인 (예를 들어, 18세 초과)이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 고령자 인간 (예를 들어, 60세 초과)이다. 일부 실시양태에서, 인간 신생아는 본원에 기재된 화합물의 투여 시점에 생후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 영아이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 성인 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 고령자 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 65세 초과이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (예를 들어, 원발성 또는 후천성 면역결핍으로 인해) 면역-손상되어 있다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 65세 이후 본원에 기재된 백신의 1 또는 2회 용량을 받는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 특정 실시양태에서, 세포는 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 갖는 용기를 포함하는 키트가 본원에 기재된다. 본원에 기재된 키트는 화합물 또는 제약 조성물의 단일 용량 또는 다중 용량을 포함할 수 있다. 기술된 키트는 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는데 있어서, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는데 있어서, 및/또는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 예방하는데 있어서 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 화합물 또는 제약 조성물의

사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

- [0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 증진을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 증진을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플, 조직 또는 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법 (예를 들어, 면역 반응 (예를 들어 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법 및 질환 (예를 들어, 증식성 질환)을 치료 및/또는 예방하는 방법)에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물을 제공한다.
- [0023] 정의
- [0024] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] (표지 안면)에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이 어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 치환기의 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.
- [0025] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 개시내용은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로, 다양한 이성질체의 혼합물로서 포함한다.
- [0026] 값의 범위가 열거되는 경우에, 그것은 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0027] 용어 "지방족"은 1개 이상의 관능기로 임의로 치환된 포화 및 불포화 둘 다의 직쇄 (즉, 비분지형), 분지형, 비-시클릭, 시클릭 또는 폴리시클릭 지방족 탄화수소를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될

바와 같이, "지방족"은 본원에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 모이어티를 포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "알킬"은 직쇄, 분지형 및 시클릭 알킬 기를 포함한다. 유사 규정이 다른 일반적 용어, 예컨대 "알케닐", "알키닐" 등에 적용된다. 추가로, 용어 "알킬", "알케닐", "알키닐" 등은 치환 및 비치환된 기 둘 다를 포괄한다. 특정 실시양태에서, "저급 알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 갖는 상기 알킬 기 (시클릭, 비-시클릭, 치환된, 비치환된, 분지형 또는 비분지형)를 나타내기 위해 사용된다.

[0028]

특정 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 특정의 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-4개의 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 예시적인 지방족 기는, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, -CH₂-시클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, -CH₂-시클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, -CH₂-시클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 시클로헥실, -CH₂-시클로헥실 모이어티 등을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 이는 다시 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있다. 알케닐 기는, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 알키닐 기는 에티닐, 2-프로피닐 (프로파르길), 1-프로피닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0029]

용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 프로필 (C₃) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C₄) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸 (C₅) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀), 및 헥실 (C₆) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기 (예를 들어, 할로젠, 예컨대 F)로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CH₃ (Me), 비치환된 에틸 (Et), 비치환된 프로필 (Pr, 예를 들어 비치환된 n-프로필 (n-Pr), 비치환된 이소프로필 (i-Pr)), 비치환된 부틸 (Bu, 예를 들어 비치환된 n-부틸 (n-Bu), 비치환된 tert-부틸 (tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환된 sec-부틸 (sec-Bu), 비치환된 이소부틸 (i-Bu))이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CF₃, Bn)이다.

[0030]

"알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합은 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₂₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일

부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐 내) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐 내)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기 뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0031]

"알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 1개 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₂₋₂₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐 내) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐 내)일 수 있다. C₂₋₄ 알킬닐 기의 예는, 비제한적으로, 에티닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알킬닐 기 뿐만 아니라 펜티닐 (C₅), 헥시닐 (C₆) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵티닐 (C₇), 옥티닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알킬닐이다.

[0032]

"카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C₃₋₆ 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C₃₋₈ 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인테닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하고, 포화일

수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릭 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 여기서 부착 지점은 카르보시클릭 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다.

[0033] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₅₋₆ 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다.

[0034] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릭 고리 상에 있음) 또는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릭 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릭 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릴이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0036] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피

롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0037] "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 (" C_{6-14} 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0038] "아르알킬"은 알킬 및 아릴의 하위세트이고, 임의로 치환된 아릴 기에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 페네틸이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 페네틸이다.

[0039] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0040] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원

헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0041] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다.

[0042] "헤테로아르알킬"은 알킬 및 헤테로아릴의 하위세트이고, 임의로 치환된 헤테로아릴 기에 의해 치환되는 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0043] "불포화" 또는 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. "부분 불포화" 고리계는 추가로, 다중 부위의 불포화를 갖는 고리를 포괄하는 것으로 의도되나, 방향족 기 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 기)를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 마찬가지로, "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는, 즉 모두 단일 결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0044] 2가 가교 기인 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 추가로, 접미어 -엔을 사용하여, 예를 들어 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 카르보시클릴렌, 헤테로시클릴렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌으로 지칭된다.

[0045] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 원자, 모이어티 또는 기는 원자가가 허용하는 바에 따라 비치환 또는 치환될 수 있다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다.

[0046] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 기는 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환" 또는 "비치환된" 알킬, "치환" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 선행하지 않든지 간에, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의해서와 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성시키는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환된 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 유발하는 본원에 기재된 임의의 치환기에 의한 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 개시내용은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 유발하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 질소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 산소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 황 원자 치환기이다.

[0047] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이거나;

[0048] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, 또는 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 로 대체되고;

[0049] 각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0050] 각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0051] 각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0052] 각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0053] 각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0054] 각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0055] 각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6} 알킬)_2$, $-N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-N(C_{1-6} 알킬)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6} 알킬)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6} 알킬)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬)$, $-N(OH)(C_{1-6} 알킬)$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6} 알킬$, $-SS(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-OCO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-N(C_{1-6} 알킬)C(=O)(C_{1-6} 알킬)$, $-NHCO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=NH)(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(=NH)OC_{1-6} 알킬$, $-C(=NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6} 알킬)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6} 알킬)$, $-SO_2N(C_{1-6} 알킬)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} 알킬)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6} 알킬$, $-SO_2OC_{1-6} 알킬$, $-OSO_2C_{1-6} 알킬$, $-SOC_{1-6} 알킬$, $-Si(C_{1-6} 알킬)_3$, $-OSi(C_{1-6} 알킬)_3$, $-C(=S)N(C_{1-6} 알킬)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6} 알킬)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6} 알킬)$, $-C(=S)SC_{1-6} 알킬$, $-SC(=S)SC_{1-6} 알킬$, $-P(=O)(OC_{1-6} 알킬)_2$, $-P(=O)(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6} 알킬)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6} 알킬)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이다.

[0056] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가 (즉, 1개의 형식 음전하 포함)일 수 있다. 음이온성 반대이온은 또한 다가 (즉, 1개 초과 형식 음전하 포함), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대 이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네

이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, BPh_4^- , $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$, 및 카르보란 음이온 (예를 들어, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 또는 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등), 및 카르보란을 포함한다.

[0057] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0058] "아실"은 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, 또는 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같은 것인 모이어티를 지칭한다.

[0059] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기가 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0060] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 본원에서 "아미노 보호기"로도 지칭됨)이다. 질소 보호기는 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (본원에 참조로 포함됨)에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0061] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세트아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-

아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0062]

질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나릴 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나릴 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술포닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안티릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로헥틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로필 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0063]

질소 보호기, 예컨대 술포아미드 기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술포아미드 (Ts), 벤젠술포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술포아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술포아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술포아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포아미드 (Pmc), 메탄술포아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술포아미드 (SES), 9-안트라센술포아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포아미드 (DNMBS), 벤질술포아미드, 트리플루오로메틸술포아미드, 및 페나실술포아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0064]

다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로헥탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4-급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베틸아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리텐아민,

N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스포아미드 (Dpp), 디메틸 티오포스포아미드 (Mpt), 디페닐티오포스포아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0065]

특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (또한 본원에서 "히드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (본원에 참조로 포함됨)에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0066]

예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아니아아콜 메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐)에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오)에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오퀴르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오퀴르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡

시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술페네이트, 술페이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0067]

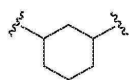
특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 (또한 "티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3X^+$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3X^+$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] (본원에 참조로 포함됨)에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0068]

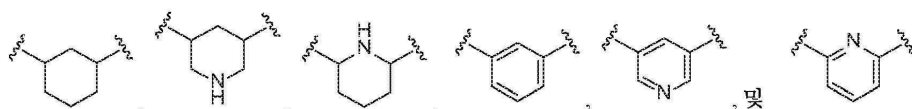
본원에 사용된 "이탈기" (LG)는, 불균일 결합 절단으로 한 쌍의 전자와 함께 이탈되는 분자 단편을 지칭하는 관련 기술분야에서 이해되는 용어이며, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 본원에 사용된 이탈기는 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)]을 참조한다. 예시적인 이탈기는 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도) 및 활성화된 치환된 히드록실 기 (예를 들어, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$)를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0069]

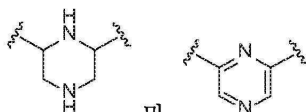
"탄화수소쇄"는 치환 또는 비치환된 2가 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 기를 지칭한다. 탄화수소쇄는 (1) 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 바로 사이의 탄소 원자의 1개 이상의쇄; (2) 임의로 탄소 원자의쇄(들) 상의 1개 이상의 수소 원자; 및 (3) 임의로 탄소 원자의쇄(들) 상의 1개 이상의 치환기 (수소가 아닌 "비-쇄 치환기")를 포함한다. 탄소 원자의쇄는 연속적으로 연결된 탄소 원자 ("쇄 원자")로 이루어지고, 수소 원자 또는 헤테로원자를 포함하지 않는다. 그러나, 탄화수소쇄의 비-쇄 치환기는 수소 원자, 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함한 임의의 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄화수소쇄쇄 $-CH^A(C^B H_2 C^C H_3)-$ 은 1개의쇄 원자 C^A , C^A 상의 1개의 수소 원자, 및 비-쇄 치환기 $-(C^B H_2 C^C H_3)-$ 을 포함한다. 용어 " C_x 탄화수소쇄" (여기서 x는 양의 정수임)는 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 사이에 x 개수의쇄 원자(들)를 포함하는 탄화수소쇄를 지칭한다. 1개 초과 가능한 x 값이 존재하는 경우에, 최소의 가능한 x 값이 탄화수소쇄의 정의를 위해 사용된다. 예를 들어, $-CH(C_2H_5)-$ 는



C_1 탄화수소쇄이고, C_3 탄화수소쇄이다. 값들의 범위가 사용된 경우, 이러한 범위의 의미는 본원에 기재된 바와 같다. 예를 들어, C_{3-10} 탄화수소쇄는 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 바로 사이의 탄소 원자의 최단쇄의쇄 원자 수가 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개인 탄화수소쇄를 지칭한다. 탄화수소쇄는 포화 (예를 들어 $-(CH_2)_4-$)일 수 있다. 탄화수소쇄는 또한 불포화일 수 있으며, 탄화수소쇄 내의 임의의 곳에 1개 이상의 $C=C$ 및/또는 $C\equiv C$ 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, $-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, 및 $-C\equiv C-CH=CH-$ 가 모두 비치환된 불포화 탄화수소쇄의 예이다. 특정 실시양태에서, 탄화수소쇄는 비치환된다 (예를 들어, $-C\equiv C-$ 또는 $-(CH_2)_4-$). 특정 실시양태에서, 탄화수소쇄는 치환된다 (예를 들어, $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-CF_2-$). 탄화수소쇄 상의 임의의 2개의 치환기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,



가 모두 탄화수소쇄의 예이



다. 대조적으로, 특정 실시양태에서, 는 본원에 기재된 탄화수소쇄의 범주 내에 있지 않다. C_x 탄화수소쇄의쇄원자가헤테로원자로대체된경우에, 생성된기는 C_{x-1} 탄화수소쇄가아니라,

탄소쇄가헤테로원자로대체된 C_x 탄화수소쇄로지칭된다. 예를들어, 는 1개의쇄원자가산소원자로대체된 C_3 탄화수소쇄이다.

[0070]

용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19] (본원에 참조로 포함됨)에서 상세하게 제약상 허용되는 염을 기재한다. 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레이이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙테네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$ 알킬) $_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0071]

용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물 또는 그의 염의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0072]

용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내 화합물 분자의 수에 대한 명확한 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어 화학식 $R \cdot x H_2O$ 에 의해 나타내어질 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0초과의 수이다. 주어진 화합물은, 예를 들어 1수화물 (x가 1임), 저급 수화물 (x가 0 초과 및 1 미만의 수임, 예를 들어 반수화물 ($R \cdot 0.5 H_2O$)), 및 다수화물 (x가 1 초과 수임, 예를 들어 2수화물 ($R \cdot 2 H_2O$) 및 6수화물 ($R \cdot 6 H_2O$))을 포함한 1종 초과의 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

- [0073] 용어 "호변이성질체들" 또는 "호변이성질체"는 수소 원자의 적어도 1회의 형식적 이동 및 원자가의 적어도 1회의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환가능 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 좌우된다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화는 케토에서 엔올로, 아마이드에서 이미드로, 락탐에서 락티모로, 엔아민에서 이민으로, 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다.
- [0074] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다.
- [0075] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 것은 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.
- [0076] 용어 "다형체"는 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 1종의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0077] 용어 "전구약물"은 절단가능한 기를 가지며 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에 생체내에서 제약상 활성인 본원에 기재된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다로 활성을 갖지만, 산 감수성 형태로 종종 포유동물 유기체에 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참조). 전구약물은 관련 기술분야의 실무자에게 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물, 또는 혼합 무수물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 상에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 일부 경우에 이중 에스테르 유형 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 기재된 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.
- [0078] 용어 "소분자"는 비교적 저분자량을 갖는 자연 발생 또는 인공적으로 생성된 (예를 들어, 화학적 합성을 통한) 분자를 지칭한다. 전형적으로, 소분자는 유기 화합물이다 (즉, 이는 탄소를 함유함). 소분자는 다중 탄소-탄소 결합, 입체중심, 및 다른 관능기 (예를 들어, 아민, 히드록실, 카르보닐 및 헤테로시클릭 고리 등)를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 약 1,000 g/mol 이하, 약 900 g/mol 이하, 약 800 g/mol 이하, 약 700 g/mol 이하, 약 600 g/mol 이하, 약 500 g/mol 이하, 약 400 g/mol 이하, 약 300 g/mol 이하, 약 200 g/mol 이하, 또는 약 100 g/mol 이하이다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 적어도 약 100 g/mol, 적어도 약 200 g/mol, 적어도 약 300 g/mol, 적어도 약 400 g/mol, 적어도 약 500 g/mol, 적어도 약 600 g/mol, 적어도 약 700 g/mol, 적어도 약 800 g/mol, 또는 적어도 약 900 g/mol, 또는 적어도 약 1,000 g/mol이다. 상기 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 약 200 g/mol 및 약 500 g/mol 이하)이 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 소분자는 치료 활성제, 예컨대 약물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (C.F.R.)에 제공된 바와 같이 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 분자)이다. 소분자는 또한 1종 이상의 금속 원자 및/또는 금속 이온과 착화될 수 있다. 이 경우에, 소분자는 또한 "유기금속 소분자"로 지칭된다. 바람직한 소분자는 이들이 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에서 생물학적 효과를 생성한다는 점에서 생물학적 활성이다. 소분자는 방사성핵종 및 영상화제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 소분자는 약물이다. 반드시 아니지만 바람직하게는, 약물은 적절한 정부 기관 또는 규제 기관에 의해 인간 또는 동물에서 사용하기

에 안전하고 효과적인 것으로 이미 간주된 것이다. 예를 들어, 인간 사용을 위해 승인된 약물은 FDA에 의해 21 C.F.R. § § 330.5, 331 내지 361, 및 440 내지 460 하에 열거되어 있고 (본원에 참조로 포함됨); 수의학적 용도를 위한 약물은 FDA에 의해 21 C.F.R. § § 500 내지 589 하에 열거되어 있다 (본원에 참조로 포함됨). 모든 열거된 약물은 본 발명에 따라 사용하기에 허용가능한 것으로 간주된다.

[0079] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0080] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 유아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이 또는 레스스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개) 또는 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 또는 칠면조)이다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류이다. 비-인간 동물은 임의의 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다. "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 지칭한다. 대상체는 또한 식물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 식물은 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 비관속 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 관속 육지 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 종자 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 재배 식물이다. 특정 실시양태에서, 식물은 쌍자엽이다. 특정 실시양태에서, 식물은 단자엽이다. 특정 실시양태에서, 식물은 현화 식물이다. 일부 실시양태에서, 식물은 곡류 식물, 예를 들어 메이즈, 옥수수, 밀, 벼, 귀리, 보리, 호밀 또는 기장이다. 일부 실시양태에서, 식물은 콩과식물, 예를 들어 콩 식물, 예를 들어 대두 식물이다. 일부 실시양태에서, 식물은 나무 또는 관목이다.

[0081] 용어 "생물학적 샘플"은 조직 샘플 (예컨대 조직 절편 및 조직의 바늘 생검); 세포 샘플 (예를 들어, 세포학적 도말표본 (예컨대 Pap 또는 혈액 도말표본) 또는 미세절제에 의해 수득된 세포의 샘플); 전체 유기체의 샘플 (예컨대 효모 또는 박테리아의 샘플); 또는 세포 분획, 단편 또는 소기관 (예컨대 세포를 용해시키고 그의 성분을 원심분리 또는 다른 것에 의해 분리시킴으로써 수득된 것)을 포함하는 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 다른 예는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 분변물, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들어, 수술적 생검 또는 바늘 생검에 의해 수득된 것), 유두 흡인물, 유액, 질액, 타액, 스왑 (예컨대, 협측 스왑), 또는 제1 생물학적 샘플로부터 유래된 생체분자를 함유하는 임의의 물질을 포함한다.

[0082] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0083] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 1종 이상의 징후 또는 증상이 발생하였거나 또는 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 병원체에 대한 노출에 비추어) 증상의 발병 전에 감수성 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 증상이 해소된 후에, 예를 들어 재발을 지연 또는 예방하기 위해 치료가 계속될 수 있다.

[0084] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 갖지 않고 질환을 갖지 않았으나 질환 발생 위험이 있는 대상체, 또는 질환을 가졌다가 질환을 갖고 있지 않지만 질환 퇴행 위험이 있는 대상체의 예방적 치료를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 평균적인 건강한 집단 구성원보다 질환 발생 위험이 더 높거나 또는 질환 퇴행 위험이 더 높다.

[0085] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0086] 본원에 기재된 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방적 치료이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 단일 용량의 본원에 기재된 화합물의 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 다중 용량의 본원에 기재된 화합물의 합한 양이다. 조성물의 유효량이 본원에서 언급되는 경우, 이는 그 양이 치료할 대상체 및/또는 질환에 따라 예방상 및/또는 치료상 유효하다는 것을 의미한다. 유효량 또는 투여량을 결정하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0087] 본원에 기재된 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 또는 상태와 연관된 1종 이

상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은, 단독으로 또는 다른 요법과 조합되어, 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키고/거나, 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 피하고/거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0088] 본원에 기재된 화합물의 "예방 유효량"은 상태 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나 그의 재발을 예방하기에 유효한 양이다. 화합물의 예방 유효량은, 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어, 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0089] "항원"은 항체 또는 수용체가 결합하는 물질 또는 항체의 생산을 유도하는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항원은 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 생산을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 항원은 단백질 또는 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 단백질 또는 펩티드는 본원에서 "면역원성 폴리펩티드"로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 용어 "항원"은 면역원성 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 (예를 들어, DNA 또는 RNA 분자)을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 항원은 미생물 병원체로부터의 것이다. 예를 들어, 항원은 박테리아, 바이러스, 진균 및 다른 미생물의 일부 (코트, 캡슐, 세포벽, 편모, 술 및 독소)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원은 암-특이적 항원이다.

[0090] "면역원성"이란 조성물이 대상체 (예를 들어, 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 투여되는 경우에 면역 반응을 도출한다는 것을 의미한다. 본원에 사용된 "면역 반응"은 자극에 대한 (예를 들어, 항원 또는 아주반트에 대한) 면역계 세포, 예컨대 항원-제시 세포, 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, NKT 세포, NK 세포, 호염기구, 호산구 또는 호중구, B 세포, T 세포 (CD4 또는 CD8), 조절 T 세포, 항원-제시 세포, 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, NKT 세포, NK 세포, 호염기구, 호산구 또는 호중구에 의한 반응을 지칭한다. 본원에 사용된 "면역 반응"은 자극에 대한 (예를 들어, 항원 또는 아주반트에 대한), 면역계 세포, 예컨대 항원-제시 세포, 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, NKT 세포, NK 세포, 또는 다른 선천성 림프성 세포, 호염기구, 호산구, 또는 호중구, B 세포, T 세포 (CD4 또는 CD8), 조절 T 세포에 의한 반응을 지칭한다.

[0091] "항원-특이적 반응" 또는 "적응 면역 반응"은 CD4 T 세포, CD8 T 세포 또는 B 세포에 의한 그의 항원-특이적 수용체를 통한 반응을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역 반응은 T 세포 반응, 예컨대 CD4+ 반응 또는 CD8+ 반응이다. 이들 세포에 의한 이러한 반응은, 예를 들어 세포독성, 증식, 시토카인 또는 케모카인 생산, 트래픽킹 또는 식세포작용을 포함할 수 있고, 반응을 겪는 면역 세포의 성질에 좌우될 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 항원-특이적 면역 반응은 항원에 대한 체액성 및/또는 세포-매개된 면역 반응 둘 다를 포함한다. "체액성 면역 반응"은 항체-매개된 면역 반응이고, 본 발명의 면역원성 조성물 내 항원을 인식하고 항원에 대한 일부 친화도로 결합하는 항체의 유도 및 생성을 포함하며, 반면 "세포-매개된 면역 반응"은 T-세포 및/또는 다른 백혈구에 의해 매개된 면역 반응이다. "세포-매개된 면역 반응"은 주요 조직적합성 복합체 (MHC)의 부류 I 또는 부류 II 분자, CD1 또는 다른 비-전형적 MHC-유사 분자와 회합하는 항원성 에피토프의 제시에 의해 도출된다. 이는 항원-특이적 CD4+ T 헬퍼 세포 또는 CD8+ 세포독성 림프구 세포 ("CTL")를 활성화시킨다. CTL은 전형적 또는 비-전형적 MHC에 의해 코딩되고 세포의 표면 상에서 발현되는 단백질과 회합하여 제시되는 펩티드 항원에 대한 특이성을 갖는다. CTL은 세포내 미생물의 세포내 파괴 또는 이러한 미생물로 감염된 세포의 용해를 유도 및 촉진하는 것을 돕는다. 세포성 면역의 또 다른 측면은 헬퍼 T-세포에 의한 항원-특이적 반응을 포함한다. 헬퍼 T-세포는 상기 기능을 자극하는 것을 돕는 작용을 하고, 그의 표면 상의 전형적 또는 비-전형적 MHC 분자와 회합하여 펩티드 또는 다른 항원을 디스플레이하는 세포에 대한 비특이적 이펙터 세포의 활성화에 초점을 맞춘다. "세포-매개된 면역 반응"은 또한 시토카인, 케모카인 및 활성화된 T-세포 및/또는 다른 백혈구 (CD4+ 및 CD8+ T-세포로부터 유래된 것 포함)에 의해 생성된 이러한 다른 세포의 생산을 지칭한다. 세포-매개된 면역학적 반응을 자극하는 특정한 항원 또는 조성물의 능력은 다수의 검정, 예컨대 림프증식 (림프구 활성화) 검정, CTL 세포독성 세포 검정에 의해, 감각화된 대상체에서의 항원에 대해 특이적인 T-림프구에 대한 검정에 의해, 또는 항원으로의 재자극에 대한 반응으로 T 세포에 의한 시토카인 생산의 측정에 의해 결정될 수 있다. 이러한 검정은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Erickson et al. (1993) J. Immunol. 151:4189-4199; and Doe et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:2369-2376]을 참조한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 의해 도출된 면역 반응은 선천성 면역 반응이다. "선천성 면역 반응"은 선천성 면역계에 의한 반응을 지칭한다. 선천성 면역계는 미생물에 존재하는 보존된 분자 패턴의 인식을 위해 배선-코딩된 수용체 ("패턴 인식 수용체" 또는 "PRR")의 세트를 사용한다. 이들 분자 패턴은 리포폴리사

카라이드, 펩티도글리칸, 리포테이코산, 포스파티딜 콜린, 박테리아-특이적 단백질, 예컨대 지단백질, 박테리아 DNA, 바이러스 단일 및 이중-가닥 RNA, 비메틸화 CpG-DNA, 만난 및 다양한 다른 박테리아 및 진균 세포벽 성분을 포함한 미생물의 특정 구성성분에서 발생한다. 이러한 분자 패턴은 또한 식물 알칼로이드와 같은 다른 분자에서도 발생할 수 있다. 선천성 면역 인식의 이들 표적은 미생물에 의해 생산되고 감염된 숙주 유기체에 의해서는 생산되지 않기 때문에 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)으로 불린다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 의해 도출된 선천성 면역 반응은, 예를 들어 문헌 [Netea et al. (Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. Cell Host Microbe. 2017 Mar 8;21(3):297-300)] (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 선천성 기억의 한 형태인 "훈련된 면역"으로 공지된 현상인, 후속 자극에 대한 선천성 면역 반응을 증진 시킴으로써 광범위한 병원성 미생물에 대해 이중 ("비-특이적") 면역을 부여한다.

[0094]

"아주반트"는 다른 작용제, 예를 들어 백신 내 항원의 효과를 조절하는 약리학적 또는 면역학적 작용제를 지칭한다. 아주반트는 전형적으로 항원에 대한 수용자 대상체의 면역 반응을 증진시키기 위해 백신에 포함된다. 아주반트의 사용은 동일한 용량의 항원으로 대상체에서 보다 큰 면역 반응을 유도하도록 하거나, 또는 보다 낮은 용량의 주사된 항원으로 유사한 수준의 면역 반응을 유도하도록 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 아주반트는 비제한적으로 알루미늄 염, 리포솜, 리포폴리사카라이드 (LPS), 항원에 대한 분자 케이지, 박테리아 세포벽의 성분, 세포내이입된 핵산, 예컨대 이중-가닥 RNA (dsRNA), 단일-가닥 DNA (ssDNA), 및 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드-함유 DNA를 포함한다. 아주반트는, 예를 들어, 항원의 표면적을 증가시키거나, 신체 내 항원의 보유를 연장시켜 림프계가 항원에 대해 접근하는 시간을 허용하거나, 항원의 방출을 느리게 하거나, 항원을 대식세포에 표적화하거나, 대식세포를 활성화시키거나, 백혈구, 예컨대 항원-제시 세포 (예를 들어, 단핵구, 대식세포 및/또는 수지상 세포)를 활성화시키거나, 또는 달리 면역계 세포의 광범위한 활성화를 도출하는 것을 비제한적으로 포함하는 여러 방식으로 기능하는 것으로 생각된다 (예를 들어, 문헌 [H. S. Warren et al, Annu. Rev. Immunol., 4:369 (1986)] (본원에 참조로 포함됨) 참조). 이중 면역은 자극 또는 병원체에 대한 면역 반응의 이력이 제2 비관련 자극 또는 병원체에 대한 소정 수준의 면역을 제공할 수 있는 현상을 지칭한다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Chen et al., Virology 2015 482: 89-97]에 기재된 바와 같음). 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Watkin et al., J Allerg Clin Immunol 2017 Oct; 140(4) 1206-1210]에 기재된 바와 같이, 다수의 비관련 바이러스, 예컨대 인플루엔자 A 및 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)에 대해 교차-반응성 기억 CD8+ T 세포를 유도하는 항원. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이중 보호를 유도하고/거나 증진시킨다.

[0095]

따라서 특정 유형의 면역 반응을 유도하고 증가시키는 아주반트의 능력 및 그러한 능력의 확인은 특정한 병원체에 대한 백신 사용을 위한 특정한 아주반트의 선택에 있어서 핵심 인자이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 아주반트는 비제한적으로 알루미늄 염 (본원에서 "명반"으로 지칭됨), 리포솜, 리포폴리사카라이드 (LPS) 또는 그의 유도체, 예컨대 모노포스포릴 지질 A (MPLA), 항원에 대한 분자 케이지, 박테리아 세포벽의 성분, 세포내이입된 핵산, 예컨대 이중-가닥 RNA (dsRNA), 단일-가닥 RNA (ssRNA), 단일-가닥 DNA (ssDNA), 및 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드-함유 DNA를 포함한다. 전형적인 아주반트는 물 및 오일 에멀전, 예를 들어 프로인트 아주반트 및 MF59, 및 화학적 화합물, 예컨대 산화알루미늄 또는 명반을 포함한다. 현재, 미국에서 현재 허가된 백신은 단지 제한된 수의 아주반트만, 예컨대 TH 2 세포의 생산을 증진시키는 명반 및 톨-유사 수용체 4 (TLR4)를 통해 선천성 면역을 활성화시키는 MPLA를 함유한다. 가장 효과적인 아주반트 중 다수는 박테리아 또는 그의 산물, 예를 들어 미생물, 예컨대 약독화된 미코박테리움 보비스 균주, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG); 미생물 성분, 예를 들어 명반-침전된 디프테리아 독소이드, 박테리아 리포폴리사카라이드 및 내독소 또는 그의 유도체, 예컨대 MPLA를 포함한다.

[0096]

본원에 사용된 용어 "감염성 질환"은 감염된 사람, 동물 또는 저장소로부터 감수성 숙주에게 직접적으로 또는 중간 식물 또는 동물 숙주, 벡터 또는 무생물 환경을 통해 간접적으로 전염되는 병원성 생물학적 작용제에 의해 유발되는 질병을 지칭한다. 문헌 [Last J M. ed. A dictionary of epidemiology. 4th ed., New York: Oxford University Press, 1988]을 참조한다. 감염성 질환은 또한 전염성 질환 또는 전염병으로도 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 주어진 숙주에서 많은 또는 심지어 모든 그의 과정 동안 무증상일 수 있다. 감염성 병원체는 일부 바이러스, 박테리아, 진균, 원충, 다세포성 기생충, 및 프리온으로 공지된 이상 단백질을 포함한다.

[0097]

"증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적 성장 또는 연장으로 인해 일어나는 질환을 지칭한다 (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질환은 1) 정상적 정지 세포의 병리학적 증식; 2) 그의 정상적인 위치로부터의 세포의 병리학적 이동 (예를 들어, 신생물

성 세포의 전이); 3) 단백질분해 효소, 예컨대 매트릭스 메탈로프로테이나제 (예를 들어, 콜라게나제, 젤라티나제 및 엘라스타제)의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생과 연관될 수 있다. 예시적인 증식성 질환은 암 (즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생, 염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0098] 용어 "혈관신생"은 기존 혈관으로부터 새로운 혈관이 형성되는 생리학적 과정을 지칭한다. 혈관신생은, 중배엽 세포 전구체로부터의 내피 세포의 신생 형성인 혈관생성과는 상이하다. 발생 중인 배아에서의 제1 혈관이 혈관생성을 통해 형성되며, 그 후에 혈관신생이 정상적 또는 비정상적 발생 동안 대부분의 혈관 성장을 담당한다. 혈관신생은 성장 및 발육, 뿐만 아니라 상처 치유 및 육아 조직의 형성에서 필수적인 과정이다. 그러나, 혈관신생은 또한 양성 상태에서 악성 상태로의 종양 전이의 기본 단계이며, 암의 치료 시 혈관신생 억제제의 사용으로 이어진다. 혈관신생은 혈관신생 단백질, 예컨대 성장 인자 (예를 들어, VEGF)에 의해 화학적으로 자극될 수 있다. "병리학적 혈관신생"은 질환에 이르게 하고/거나 질환과 연관된, 비정상적 (예를 들어, 과도한 또는 불충분한) 혈관신생을 지칭한다.

[0099] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 덩어리의 성장이 정상 조직의 성장을 능가하고 그와 조화를 이루지 않는 조직의 비정상적인 덩어리를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 하기 특징: 세포 분화의 정도 (형태 및 기능 포함), 성장 속도, 국소 침습 및 전이에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되고, 악성 신생물보다 특징적으로 더 느린 성장을 갖고, 기원 부위에 국부화된 채로 남아있다. 추가로, 양성 신생물은 원위 부위로 침윤, 침습 또는 전이하는 능력을 갖지 않는다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종, 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 흑색점, 및 피지 증식증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 특정 "양성" 종양은 나중에 종양의 신생물성 세포의 하위집단에서 추가의 유전자 변화로부터 생성될 수 있는 악성 신생물을 유발할 수 있으며, 이러한 종양은 "전악성 신생물"로 지칭된다. 예시적인 전악성 신생물은 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 불량하게 분화 (역형성)되고, 주위 조직의 진행성 침윤, 침습 및 파괴를 동반한 특징적으로 급속한 성장을 갖는다. 게다가, 악성 신생물은 일반적으로 원위 부위로 전이하는 능력을 갖는다. 용어 "전이," "전이성" 또는 "전이하다"는 원발성 또는 원래 종양으로부터 또 다른 기관 또는 조직으로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 전형적으로 속발성 (전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직의 것이 아닌 원발성 또는 원래 종양의 조직 유형의 "속발성 종양" 또는 "속발성 세포 덩어리"의 존재에 의해 확인가능하다. 예를 들어, 골로 이동한 전립선암은 전이된 전립선암인 것으로 언급되며, 골 조직에서 성장 중인 암성 전립선암 세포를 포함한다.

[0100] 용어 "암"은 제어할 수 없게 증식하고 정상 신체 조직을 침윤 및 파괴할 수 있는 능력을 갖는 비정상적 세포의 발생을 특징으로 하는 질환의 부류를 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990]을 참조한다. 예시적인 암은 혈액 악성종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 암은 폐암 (예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종); 신장암 (예를 들어, 신모세포종, 일명 윌름스 종양, 신세포 암종); 청신경종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종 (예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 모노클로날 감마글로불린병증; 담도암 (예를 들어, 담관암종); 방광암; 유방암 (예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유방암, 유방의 수질성 암종); 뇌암 (예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종 (예를 들어, 성상세포종, 핍지교종), 수모세포종); 기관지암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부 선암종); 용모악암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장암 (예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합 조직 암; 상피 암종; 상피세포종; 내피육종 (예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암, 자궁 육종); 식도암 (예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안구암 (예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암 (예를 들어, 위 선암종); 위장 기질 종양 (GIST); 배세포암; 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종, 구강암 (예를 들어, 구강 편평 세포 암종), 인후암 (예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 중쇄 질환 (예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환; 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유모세포성 종양; 면역세포성 아미로이드증; 간암 (예를 들어, 간세포성암 (HCC), 악성 간세포암); 평활근육종 (LMS); 비만세포종 (예를 들어, 진신 비만세포종); 근육암; 골수이형성 증후군 (MDS); 중피종; 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들어, 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생 (AMM) 일명 골수섬유증 (MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 과다호산구성 증후군 (HES)); 신경모세포종; 신경섬유종 (예를 들어, 신경섬유종증 (NF) 유형 1 또는 유형 2, 슈반세포종증); 신경내분비암 (예를 들어, 위장췌장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종 (예를 들어, 골암); 난소암 (예를 들어, 난선암종, 난소 배아성 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암 (예를 들어, 췌장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물 (IPMN), 도세

포 종양); 음경암 (예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양 (PNT); 형질 세포 신생물; 부신생물성 증후군; 상피내 신생물; 전립선암 (예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 타액 선암; 피부암 (예를 들어, 편평 세포 암종 (SCC), 각화극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)); 소장암 (예를 들어, 충수암); 연부 조직 육종 (예를 들어, 악성 섬유성 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 한선 암종; 활막종; 고환암 (예를 들어, 정상피종, 고환 배아성 암종); 갑상선암 (예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종 (PTC), 수질성 갑상선암); 요도암; 질암; 및 외음부암 (예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여 치료되는 암은 흑색종이다.

[0101] 용어 "염증성 질환"은 감염으로 인한 것이거나, 감염으로부터 유발되거나, 또는 감염을 유발하는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 비정상적인 조직 손상 및/또는 세포 사멸로 이어지는 대식세포, 과립구 및/또는 T-림프구에 의한 과장된 반응을 유발하는 염증 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 상태일 수 있으며, 감염 또는 비-감염성 원인으로부터 유발될 수 있다. 염증성 질환은, 비제한적으로, 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 다발근육통 (PMR), 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증 (경피증), 강직성 척추염, 다발근염, 피부근염, 천포창, 유천포창, 당뇨병 (예를 들어, 제I형), 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿패스처병, 혼합 결합 조직 질환, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 췌양성 결장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 통상성 간질성 폐장염 (UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨중독증, 활석증, 진폐증, 사르코이드증, 박리성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포성 간질성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 베게너 육아종증 및 혈관염의 관련 형태 (측두 동맥염 및 결절성 다발동맥염), 염증성 피부병, 간염, 지연형 과민 반응 (예를 들어, 덩굴 옷나무 피부염), 폐렴, 기도 염증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 뇌염, 즉시형 과민성 반응, 천식, 고초열, 알레르기, 급성 아나필락시스, 류마티스성 열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈 (허혈성 손상), 재관류 손상, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 용모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심막염, 인두염, 홍맥염, 정맥염, 폐장염, 직장염, 전립선염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음부질염, 혈관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 측두 동맥염, 횡단성 척수염, 피사성 근막염 및 피사성 소장결장염을 포함한다. 안구 염증성 질환은 수술후 염증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0102] "자가면역 질환"은 신체 내에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 대상체의 신체의 부적절한 면역 반응으로부터 유발된 질환을 지칭한다. 다시 말해서, 면역계가 신체의 일부 부분을 병원체로서 오인하고 그 자신의 세포를 공격한다. 이는 특정 기관에 제한적일 수 있거나 (예를 들어, 자가면역 갑상선염에서), 또는 상이한 장소에서의 특정한 조직을 수반할 수 있다 (예를 들어, 폐 및 신장 둘 다에서 기저막에 이환될 수 있는 굿패스처병). 자가면역 질환의 치료는 전형적으로 면역억제, 예를 들어 면역 반응을 감소시키는 의약을 사용하는 것이다. 예시적인 자가면역 질환은 사구체신염, 굿패스처 증후군, 피사 혈관염, 림프절염, 결절성 동맥주위염 노도사, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스, 관절염, 건선성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 췌양성 결장염, 전신 경화증, 피부근염/다발근염, 항-인지질 항체 증후군, 경피증, 심상성 천포창, ANCA-연관 혈관염 (예를 들어, 베게너 육아종증, 현미경적 다발혈관염), 포도막염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염 및 심근병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0103] "만성 질환"은 3개월 이상 동안 지속되는 질환을 지칭한다. 예시적인 만성 질환은 관절염, 심혈관 질환, 예컨대 심장 질환, 졸중, 압 (예를 들어, 유방암 또는 결장암), 만성 호흡기 질환, 당뇨병, 간질, 발작, 비만 및 구강 건강 문제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0104] "백신" 또는 "백신 조성물"은 대상체에게 투여된 후에 항원에 대한 대상체의 면역 반응을 활성화시키거나 증진시키는 조성물을 지칭한다.

도면의 간단한 설명

[0105] 첨부 도면은 일정 비율로 그려진 것으로 의도되지는 않는다. 도면에서, 다양한 형상으로 예시된 각각의 동일하거나 거의 동일한 성분은 같은 숫자에 의해 나타내어진다. 명료함을 위해, 모든 성분이 모든 도면에서 라벨링

되지 않을 수 있다. 도면에서:

도 1a-1d는 TNF 알파LISA 스크린으로부터의 히트 화합물에 의한 성인 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 자극을 보여주는 산점도이다. PBMC를 18시간 동안 자극시켰다. (도 1a-1c) 3개의 고유한 성인 PBMC 샘플/공여자로부터의 개별 산점도, 이중으로 실행 (x 및 y 축). (도 1d) 벤 다이어그램은 3명의 고유한 성인 공여자 사이의 히트를 비교하며, 여기서 적어도 2명의 공여자에 대한 분석 한계값을 통과한 24개의 히트가 확인되었고, ~10개의 히트는 각각의 공여자에 대해 $rZ > 3$ 으로 모두에게 공통적이었다.

도 2a-2b는 화합물 037 및 038이 성인 및 고령자 PBMC로부터 TNF 및 IL-1 β 를 유도한다는 것을 입증한다. (도 2a) 인간 성인 (상단) 및 고령자 (하단) PBMC를 TLR7/8 효능제 R848 및 TNF 알파LISA 스크린으로부터 확인된 24개의 히트 화합물로 18시간 동안 자극시켰다. ELISA에 의해 무세포 상청액 중에서 TNF (좌측 패널) 및 IL-1 β (우측 패널)를 평가하였다. 데이터는 N = 5의 중앙값 및 사분위간 범위로서 제시된다. (도 2b) 동일한 부류 내의 두 소분자인 화합물 037 및 038을 선천성 면역 시토카인의 가장 강력한 유도제로서 확인하였다.

도 3a-3b는 R848과 비교하여 037 화합물의 효력 및 효능을 도시한다. (도 3a) 7가지 상이한 농도 (0.05 μ M-33 μ M)의 R848 또는 화합물 037로 인간 성인 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 18시간 동안 자극시킨 후 ELISA에 의해 TNF 생산을 측정하였다 (N = 8-12). (도 3b) 10 μ M의 농도의 화합물 037 및 R848로 PBMC를 자극시킨 후 ELISA에 의해 TNF 생산을 측정하였다. 화합물 R848은 PRR (TLR7/8 및 인플라마솜)을 통해 인간 백혈구를 활성화시키는 소분자 이미다조퀴놀린이다.

도 4는 화합물 037이 R848과 비교하여 뚜렷한 효력, 효능 및 시토카인 패턴으로 넓은 농도-의존성 시토카인 반응을 유도한다는 것을 입증하는 레이더 플롯이다. 4가지 상이한 농도 (0.1 μ M-33 μ M)의 화합물 037 또는 R848로 성인 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 자극시킨 후의 9-플렉스 멀티플렉스 시토카인 검정이 제시된다. 10% 자가 혈장 중에서 18시간 동안 자극시킨 인간 성인 PBMC로부터의 면역 편광 시토카인 생산의 레이더 플롯을 RPMI 비자극 대조군 대비 배수-변화로 나타냈다 (N = 4).

도 5a-5b는 화합물 037이 인간 1차 말초 혈액 단핵 세포로부터 TNF- α 의 강력한 생산을 유도하는 반면, 루시페라제의 NF- κ B-구동 발현을 통해 THP1-루시아 세포에 대한 활성화는 거의 없다는 것을 입증한다. (도 5a) 인간 성인 PBMC를 33 μ M의 화합물 037 또는 R848로 18시간 동안 자극시켰다. ELISA에 의해 무세포 상청액 중에서 인간 TNF의 생산을 평가하였다 (N = 5). (도 5b) 양성 대조군 화합물 R848과 비교하여, 037은 루시페라제의 NF- κ B-구동 발현에 의해 측정시 THP1 세포를 실질적으로 활성화시키지 않았다 (N = 4). 결과는 중앙값, 제25 및 제75 백분위수 (박스) 및 제5 및 제95 백분위수 (휘스커)로 제시된다. $**p < 0.01$, 로그-변환된 데이터에 대한 반복 측정 일원 ANOVA와 던벳 다중 비교 검정 및 각각의 화합물과 DMSO (대조군 조건)의 비교에 의해 결정함.

도 6a-6b는 인간 성인 PBMC에 대한 화합물 037 및 상업적으로 입수가 가능한 화합물 037 유사체 (이미다조피리미딘)의 활성을 보여준다. 인간 성인 PBMC를 33 μ M의 화합물 037 및 그의 유사체로 18시간 동안 자극시켰다. ELISA에 의해 무세포 상청액 중에서 인간 TNF의 생산을 평가하였다. 결과는 중앙값, 제25 및 제75 백분위수 (박스) 및 제5 및 제95 백분위수 (휘스커)로 제시되고, R848과 비교하여 TNF 생산의 백분율 (TNF %) (도 6a) 또는 TNF 농도 (ng/ml) (도 6b)로서 표현된다 (N = 3-5). $**p < 0.01$, 로그-변환된 데이터에 대한 반복 측정 일원 ANOVA와 던벳 다중 비교 검정 및 각각의 화합물과 DMSO (대조군 조건)의 비교에 의해 결정함.

도 7a-7b는 인간 성인 PBMC에 대한 화합물 037 및 신생 합성된 화합물 037 유사체 (이미다조피리미딘)의 활성을 보여준다. 인간 성인 PBMC를 33 μ M의 화합물 037 및 그의 유사체로 18시간 동안 자극시켰다. ELISA에 의해 무세포 상청액 중에서 인간 TNF의 생산을 평가하였다. 결과는 중앙값, 제25 및 제75 백분위수 (박스) 및 제5 및 제95 백분위수 (휘스커)로 제시되고, R848과 비교하여 TNF 생산의 백분율 (TNF %) (도 7a) 또는 TNF 농도 (ng/ml) (도 7b)로서 표현된다 (N = 5). 유사체를 좌측에서 우측으로 TNF %에 의해 순위화하였다 (맨 좌측에 화합물 037). 화합물 037 유사체는 TNF %에 따라 하기 카테고리로 분류되었다: 높은 활성 - 부류 A: TNF % $> 15\%$; 중간 활성 - 부류 B: $1\% < \text{TNF \%} \leq 15\%$; 낮은 활성 - 부류 C: TNF % $\leq 1\%$. $**p < 0.01$, 로그-변환된 데이터에 대한 반복 측정 일원 ANOVA와 던벳 다중 비교 검정 및 각각의 화합물과 DMSO (대조군 조건)의 비교에 의해 결정함.

도 8은 화합물 037 유사체 02-144-3이 인간 PBMC 및 마우스 비장세포를 둘 다 활성화시킨다는 것을 입증한다. 6-8주령 C57BL/6 마우스로부터 단리된 비장세포 및 인간 성인 PBMC를 33 μ M의 화합물 037 및 그의 유사체로 18시간 동안 자극시켰다. ELISA에 의해 무세포 상청액 중에서 무린 IL-6 및 인간 TNF의 생산을 평가하였다. 결

과는 산점도로써 제시되며, 여기서 각각의 점은 각각의 화합물에 대한 인간 TNF (N = 3-5) 또는 뮤린 IL-6 (N = 6) 생산 중앙값을 나타낸다.

도 9는 화합물 037 유사체의 시험관내 활성과 생체내 활성 사이의 상관관계를 보여준다. 6-8주령 C57BL/6 마우스에게 단독 rHA를 사용하거나 또는 화합물 02-184-02 (불활성 유사체), 화합물 037, 화합물 02-144-3 (인간 및 뮤린 세포 둘 다에 대해 활성이었던 유사체) 또는 명반과 함께 체제화된 rHA를 사용하여 제0일 (프라이밍) 및 제28일 (부스팅)에 면역화시켰다. 혈청 샘플을 제28일 (부스팅전) 및 제42일 (부스팅 14일 후)에 수집하고, 항-rHA IgG 역가를 ELISA에 의해 측정하였다. 결과는 군당 10마리 마우스의 중앙값, 제25 및 제75 백분위수 (박스) 및 제5 및 제95 백분위수 (휘스커)로서 제시된다. *p < 0.05 및 **p < 0.01, 크루스칼-왈리스와 던 다중 비교 검정으로 결정함.

도 10은 이미다조피리미딘이 인간 신생아 전혈 검정에서 TNF 생산을 유도한다는 것을 입증한다. 인간 신생아 제대혈을 발열원-무함유 해파린으로 항응고시키고, 11 μ M의 화합물 037 유사체 패밀리 또는 R848로 18시간 동안 자극시켰다. 원심분리 후에, 상청액을 수집하고, 동결보존한 후 ELISA에 의해 TNF 생산을 측정하였다. N = 5. **p < 0.01, 로그-변환된 데이터에 대한 반복 측정 일원 ANOVA와 던넛 다중 비교 검정 및 각각의 화합물과 DMSO (대조군 조건)의 비교에 의해 결정함.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

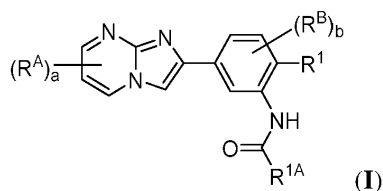
[0106] 특정 실시양태의 상세한 설명

[0107] 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 화합물은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제, 및/또는 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내 아주반트, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제이다. 화합물은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 조성물, 키트 및 용도가 또한 제공된다.

[0108] 화합물

[0109] 본 개시내용의 한 측면은 본원에 기재된 화합물에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제, 및/또는 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내 아주반트, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 면역조절제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

[0110] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공한다:



[0111] 여기서,

[0113] R^{1A} 는 치환 또는 비치환된 페닐 또는 치환 또는 비치환된 벤질, 또는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴이고;

[0114] R^1 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^a$ 또는 $-N(R^{a1})_2$ 이고;

[0115] 각 경우의 R^A 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된

환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

[0116] 각 경우의 R^b 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

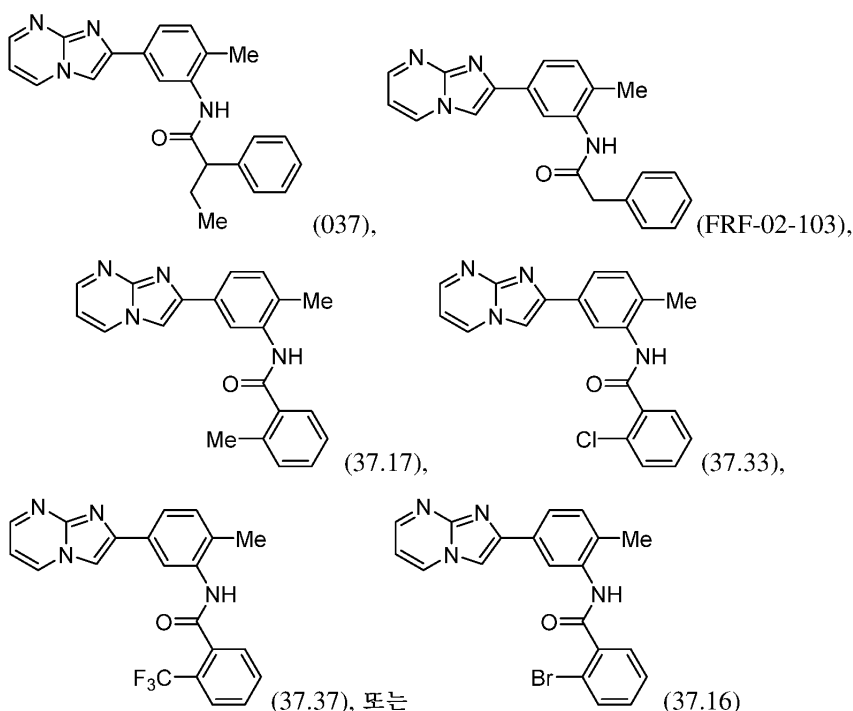
[0117] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기, 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기이고;

[0118] 각 경우의 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기이거나, 또는 2개의 경우의 R^{a1} 은 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0119] a는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0120] b는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0121] 여기서 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물은 아니다:



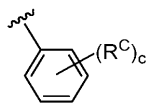
[0122]

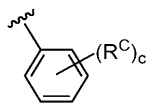
[0123] 화학식 (I)은 페닐 고리 상에 치환기 R^1 을 포함한다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{A1} 은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 Me 또는 치환 또는 비치환된 Et)이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 Me이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 Et이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-OR^a$ (예를 들어, $-OH$, $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-OBu$ 또는 $-OBn$)이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-N(R^{a1})_2$ (예를 들어, $-NH_2$, $-NH$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-NHMe$), 또는 $-N$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)-(치환 또는 비

치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -NMe₂))이다.

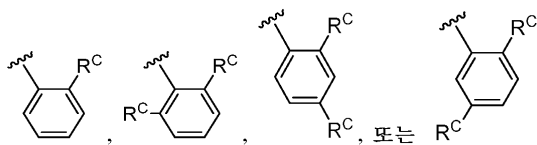
[0124]

화학식 (I)은 치환기 R^{1A}를 포함한다. 특정 실시양태에서, R^{1A}는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태



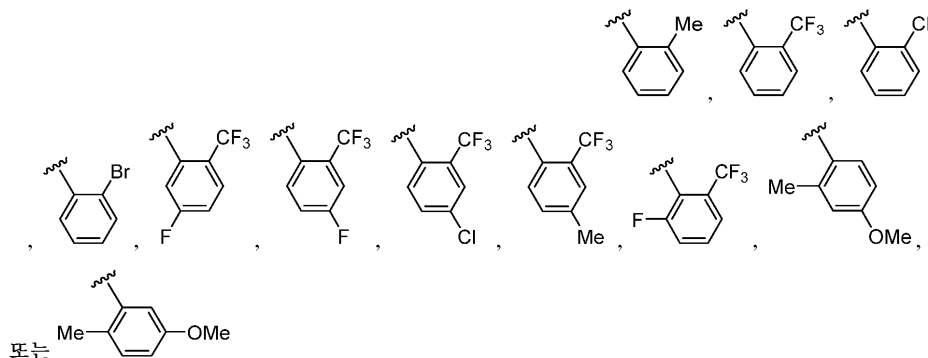
에서, R^{1A}는 화학식:  을 가지며, 여기서 각 경우의 R^C는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^{a1})₂, -SR^a, -CN, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^{a1})₂ 또는 -NO₂이고; c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 F이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 Br이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 Cl이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 I이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환된 메틸 (예를 들어, -CF₃ 또는 Bn)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -CF₃이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 치환 또는 비치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계 내에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는, 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -OR^a (예를 들어, -OH 또는 -O(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -OMe))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -OMe이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -N(R^{a1})₂ (예를 들어, -NH₂, -NH(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -NHMe), 또는 -NMe₂)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -SR^a (예를 들어, -SH, -S(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -SMe, -SEt, -SP_r, -SBu 또는 -SBn), 또는 -S(치환 또는 비치환된 페닐) (예를 들어, -SPh))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -C(=O)R^a (예를 들어, -C(=O)(치환 또는 비치환된 알킬) 또는 -C(=O)(치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -C(=O)OR^a (예를 들어, -C(=O)OH, -C(=O)O(치환 또는 비치환된 알킬) (예를 들어, -C(=O)OMe), 또는 -C(=O)O(치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -C(=O)N(R^{a1})₂ (예를 들어, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(치환 또는 비치환된 알킬), -C(=O)NH(치환 또는 비치환된 페닐), -C(=O)N(치환 또는 비치환된 알킬)-(치환 또는 비치환된 알킬), 또는 -C(=O)N(치환 또는 비치환된 페닐)-(치환 또는 비치환된 알킬))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^C는 -NO₂이다.

[0125] 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 하기 화학식을 갖는다:



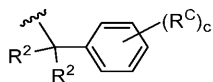
[0126]

[0127] 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 하기 화학식을 갖는다:

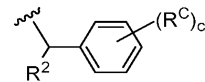


[0128]

[0129] 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 치환 또는 비치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 화학식:

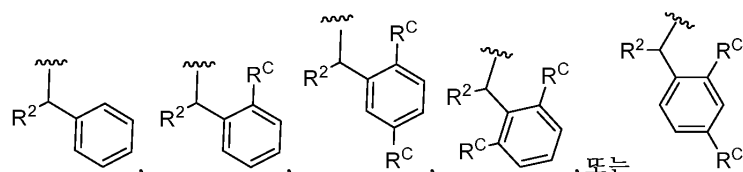


을 가지며, 여기서 각 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^a$ 또는 $-N(R^{a1})_2$ 이고; 각 경우의 R^C 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는



$-NO_2$ 이고; c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 화학식: 을 가지며, 여기서 R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^a$ 또는 $-N(R^{a1})_2$ 이고; 각 경우의 R^C 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

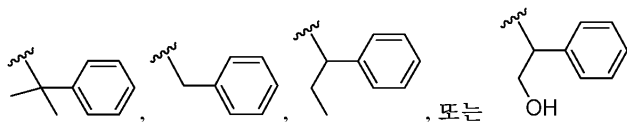
[0130] c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, R^{1A} 는 하기 화학식을 갖는다:



[0131]

[0132] 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 Me 또는 치환 또는 비치환된 Et)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 치환 또는 비치환된 Me이다. 특정 실시양태에서, R^2

는 $-CH_2OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 Et이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 $-OR^a$ (예를 들어, $-OH$, $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-OBu$ 또는 $-OBn$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^2 는 $-N(R^{a1})_2$ (예를 들어, $-NH_2$, $-NH$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-NHMe$), 또는 $-N$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)-(치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-NMe_2$))이다. 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 하기 화학식을 갖는다:



[0133]

특정 실시양태에서, R^{1a} 는 치환 또는 비치환된 6-원 헤테로아릴이다.

[0134]

특정 실시양태에서, R^{1a} 는 치환 또는 비치환된 피리딘, 치환 또는 비치환된 피리미딘, 또는 치환 또는 비치환된 피라진이다.

[0135]

화학식 (I)은 이미다조피리미딘 고리 상에 1개 이상의 경우의 R^A 를 포함할 수 있다. 화학식 (I)이 2개 이상의 경우의 R^A 를 포함하는 경우에, 임의의 2개 경우의 R^A 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, a 는 0이다. 특정 실시양태에서, a 는 1이다. 특정 실시양태에서, a 는 2이다. 특정 실시양태에서, a 는 3이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 F이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 Br, Cl 또는 I이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환된 메틸 (예를 들어, $-CF_3$ 또는 Bn)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 Et이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 n-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 i-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환된 프로필 (예를 들어, 펄프로프로필)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 Me, Et 또는 n-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 $-OR^a$ (예를 들어, $-OH$ 또는 $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-OMe$))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 $-OMe$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 $-N(R^{a1})_2$ (예를 들어, $-NH_2$, $-NH$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-NHMe$), 또는 $-N$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)-(치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬) (예를 들어, $-NMe_2$))이다.

를 들어, -NHMe), 또는 -NMe₂)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -SR^a (예를 들어, -SH, -S(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -SMe, -SEt, -SPr, -SBu 또는 -SBn), 또는 -S(치환 또는 비치환된 페닐) (예를 들어, -SPh))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -C(=O)R^a (예를 들어, -C(=O)(치환 또는 비치환된 알킬) 또는 -C(=O)(치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -C(=O)OR^a (예를 들어, -C(=O)OH, -C(=O)O(치환 또는 비치환된 알킬) (예를 들어, -C(=O)OMe), 또는 -C(=O)O(치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -C(=O)N(R^{a1})₂ (예를 들어, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(치환 또는 비치환된 알킬), -C(=O)NH(치환 또는 비치환된 페닐), -C(=O)N(치환 또는 비치환된 알킬)-(치환 또는 비치환된 알킬), 또는 -C(=O)N(치환 또는 비치환된 페닐)-(치환 또는 비치환된 알킬))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A는 -NO₂이다.

[0137]

화학식 (I)은 페닐 고리 상에 1개 이상의 경우의 R^B를 포함할 수 있다. 화학식 (I)이 2개 이상의 경우의 R^B를 포함하는 경우에, 임의의 2개 경우의 R^B는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, b는 0이다. 특정 실시양태에서, b는 1이다. 특정 실시양태에서, b는 2이다. 특정 실시양태에서, b는 3이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 F이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 Br, Cl 또는 I이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 알킬(예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환된 메틸 (예를 들어, -CF₃ 또는 Bn)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 Et이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환된 에틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 n-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 i-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환된 프로필 (예를 들어, 퍼플루오로프로필)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 Me, Et 또는 n-Pr이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 -OR^a (예를 들어, -OH 또는 -O(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -OMe))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 -OMe이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 -N(R^{a1})₂ (예를 들어, -NH₂, -NH(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -NHMe), 또는 -NMe₂)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 -SR^a (예를 들어, -SH, -S(치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬) (예를 들어, -SMe, -SEt, -SPr, -SBu 또는 -SBn), 또는 -S(치환 또는 비치환된 페닐) (예를 들어, -SPh))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B는 -CN이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경

우의 R^B 는 $-C(=O)R^A$ (예를 들어, $-C(=O)$ (치환 또는 비치환된 알킬) 또는 $-C(=O)$ (치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B 는 $-C(=O)OR^A$ (예를 들어, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ (치환 또는 비치환된 알킬) (예를 들어, $-C(=O)OMe$), 또는 $-C(=O)O$ (치환 또는 비치환된 페닐))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B 는 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ (예를 들어, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (치환 또는 비치환된 알킬), $-C(=O)NH$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-C(=O)N$ (치환 또는 비치환된 알킬)-(치환 또는 비치환된 알킬), 또는 $-C(=O)N$ (치환 또는 비치환된 페닐)-(치환 또는 비치환된 알킬))이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^B 는 $-NO_2$ 이다.

[0138]

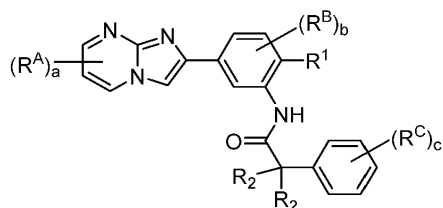
화학식 (I)은 1개 이상의 경우의 R^A 를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 Ts)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일 또는 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^A 는 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기이다.

[0139]

화학식 (I)은 1개 이상의 경우의 R^{A1} 을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 아실 (예를 들어, $-C(=O)Me$)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 알케닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 알키닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 6- 내지 10-원 아릴)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다.

황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 경우의 R^{a1} 은 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 Ts)이다. 특정 실시양태에서, 2개 경우의 R^{a1} 은 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 헤테로시클릭 고리 내의 1 또는 2개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)를 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개 경우의 R^{a1} 은 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이거나; 또는 치환 또는 비치환된 9- 내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 고리계 내의 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황임)를 형성한다.

[0140] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



[0141]

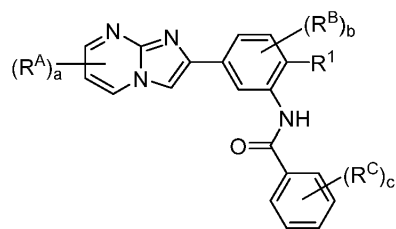
[0142] 여기서,

[0143] 각 경우의 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^a$ 또는 $-N(R^{a1})_2$ 이고;

[0144] 각 경우의 R^c 는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

[0145] c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0146] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



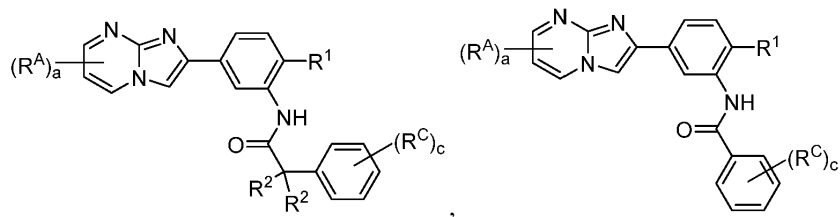
[0147]

[0148] 여기서,

[0149] 각 경우의 R^c 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^{a1})_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 또는 $-NO_2$ 이고;

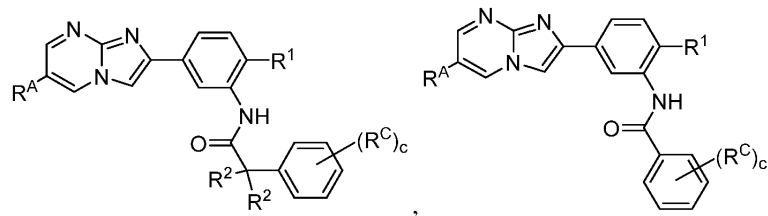
[0150] c는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0151] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



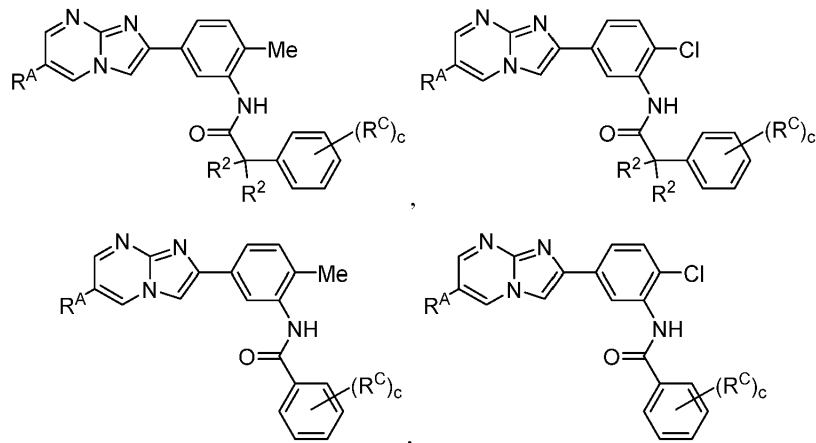
[0152]

[0153] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



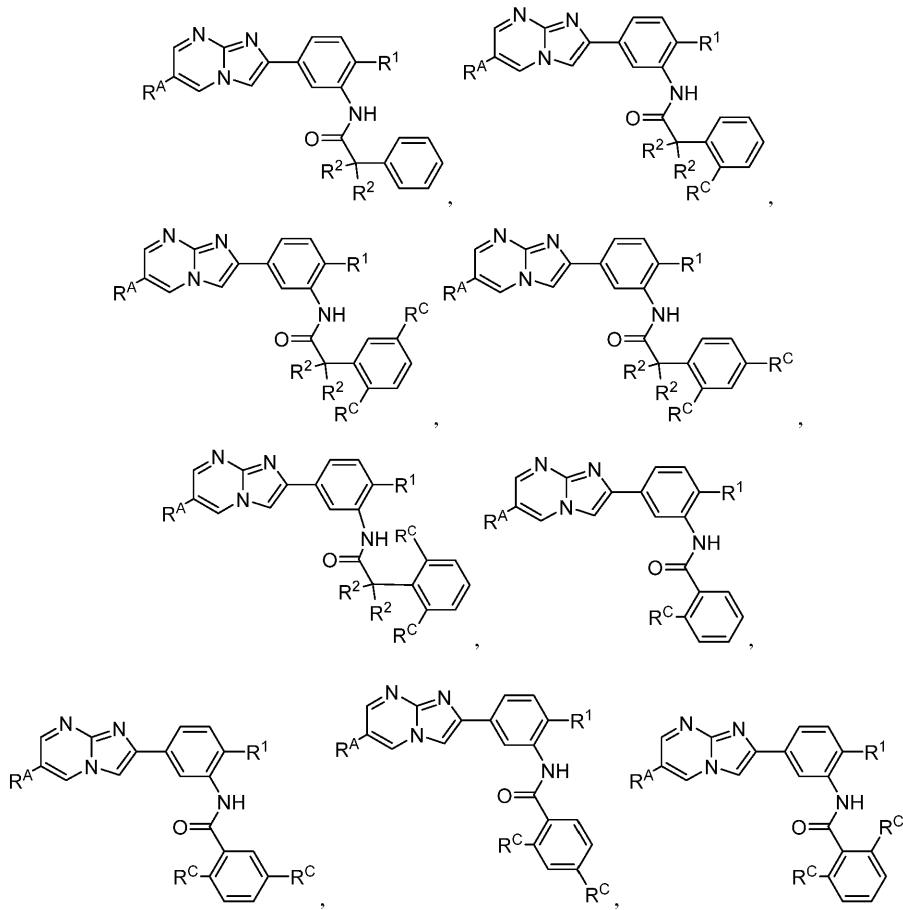
[0154]

[0155] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

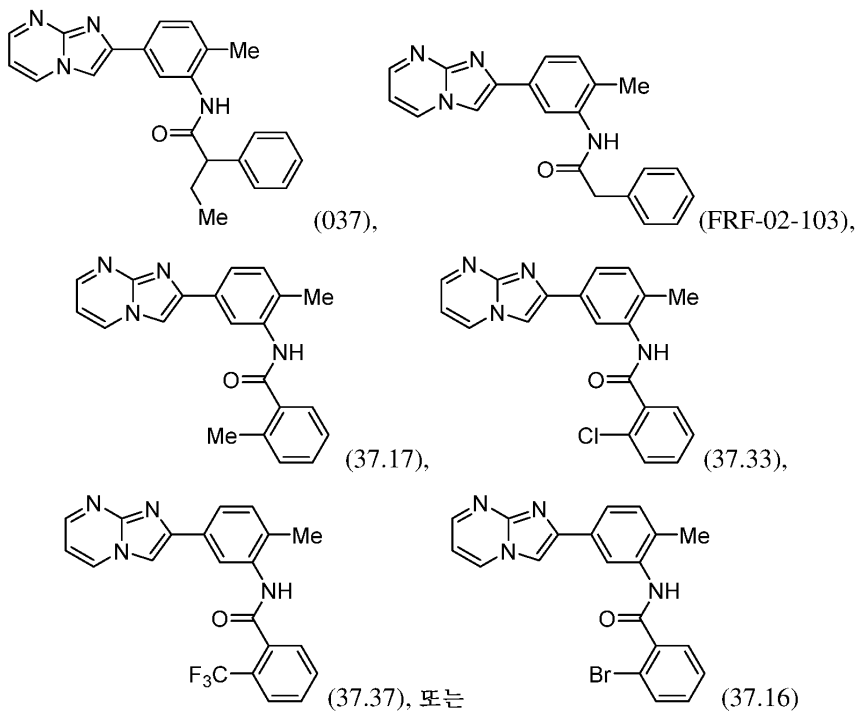


[0156]

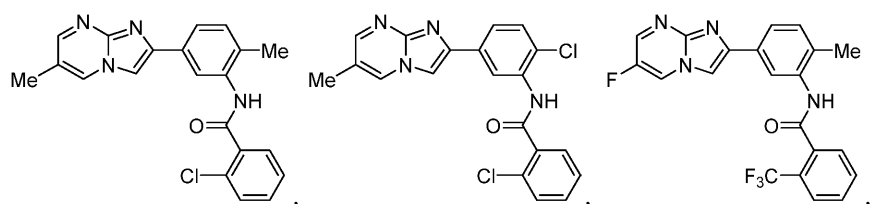
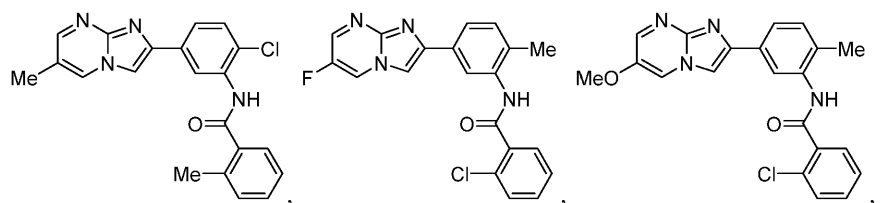
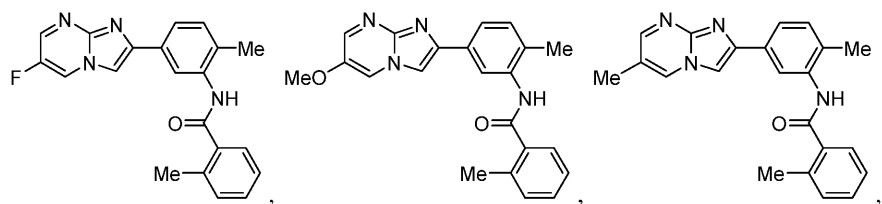
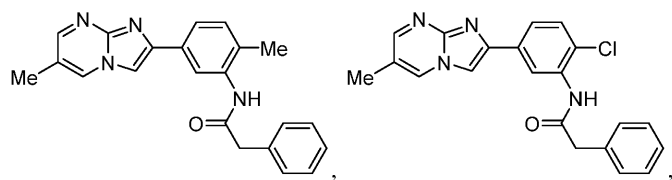
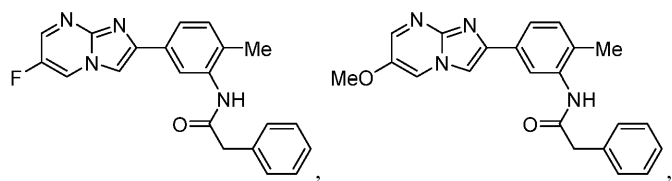
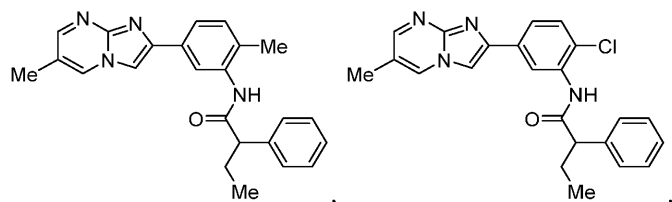
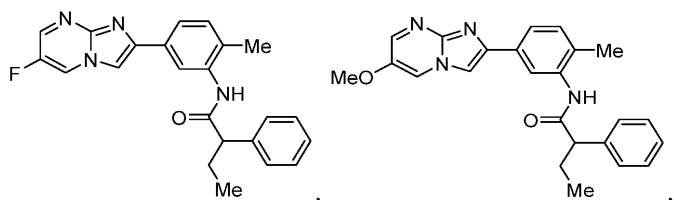
[0157] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이 아니다:

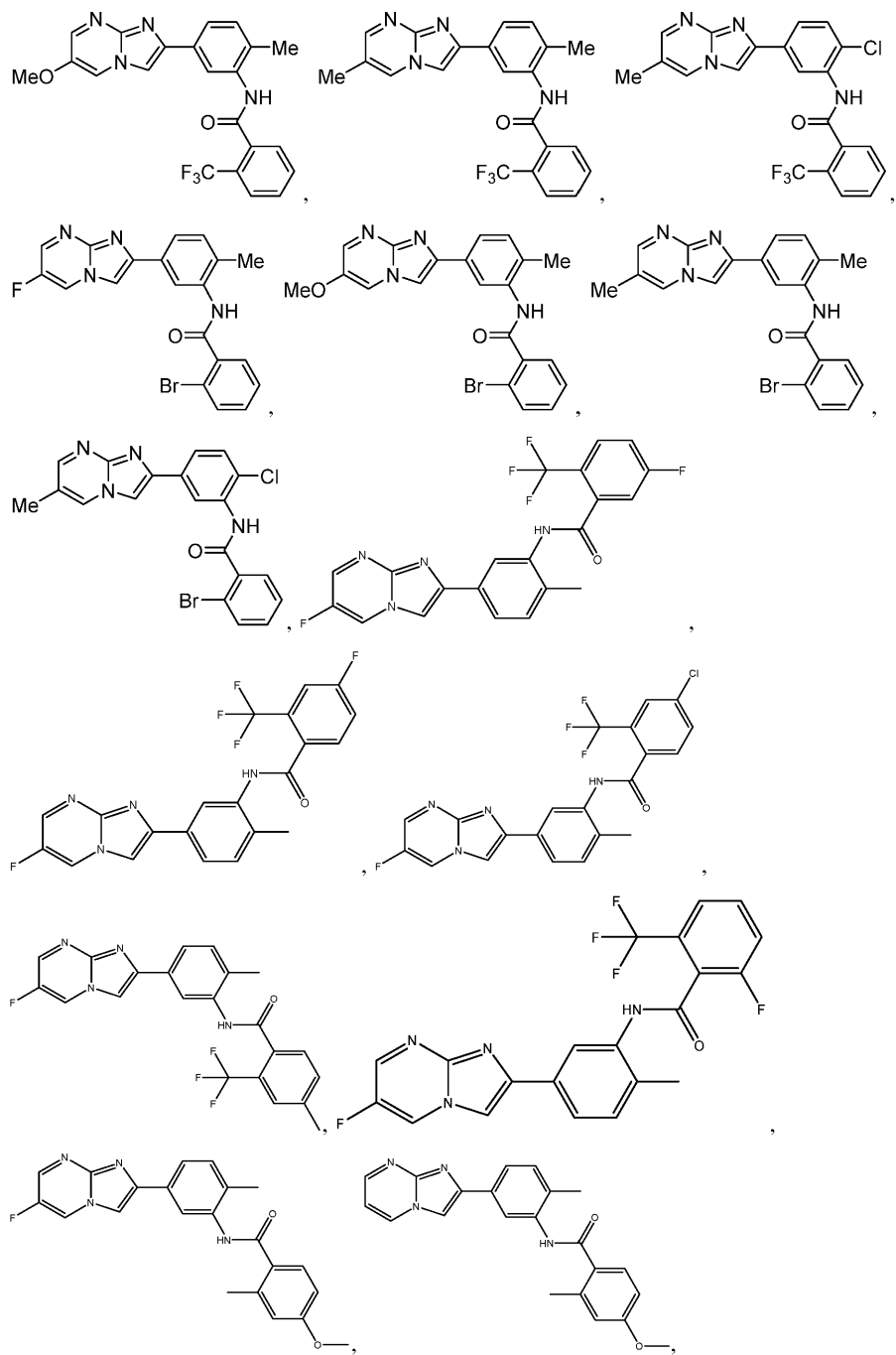


특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

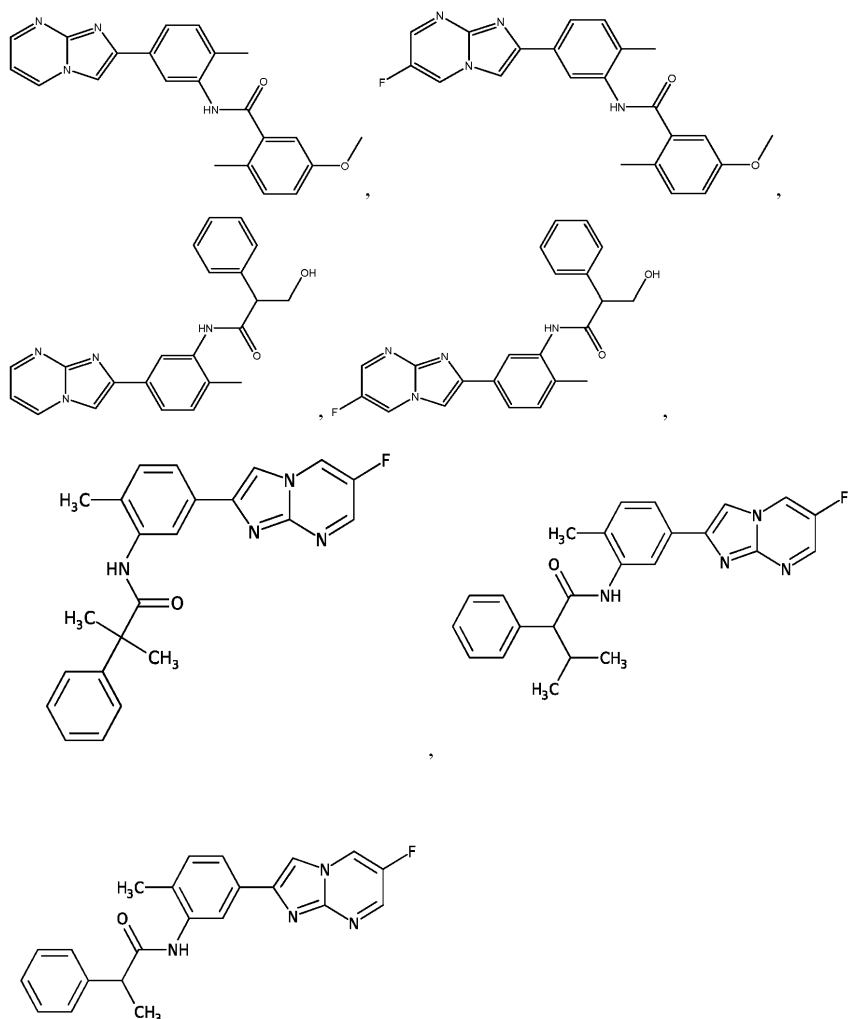


[0162]

[0163]



[0164]



[0165]

[0166]

제약 조성물, 키트, 및 투여

[0167]

본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 (I)을 갖는다.

[0168]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 제약 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 질환 (예를 들어, 증식성 질환)을 치료하는데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 기능하는데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 예방하는데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키고, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 예방하는데 유효한 양이다.

[0169]

특정 실시양태에서, 유효량은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 만큼 증진시키는데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하, 95% 이하 또는 98% 이하 만큼 증진시키는데 유효한 양이다.

[0170]

특정 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 동물은 어느 한 성별을 가질 수 있으며, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간

동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물이다. 수의학적 백신에서의 본원에 기재된 화합물의 용도가 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 본원에 사용된 "반려 동물"은 애완동물 및 다른 가축을 지칭한다. 반려 동물의 비제한적 예는 개 및 고양이; 가축, 예컨대 말, 소, 돼지, 양, 염소 및 닭; 및 다른 동물, 예컨대 마우스, 래트, 기니 피그 및 햄스터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축, 예컨대 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 반려 동물 예컨대 개 또는 고양이이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축 동물 예컨대 소, 돼지, 말, 양 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 연구용 동물, 예컨대 설치류 (예를 들어, 마우스, 래트, 기니 피그 및 햄스터), 개, 돼지, 토끼 또는 비-인간 영장류이다. 특정 실시양태에서, 동물은 유전자 조작된 동물이다. 특정 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 트랜스제닉 마우스 및 트랜스제닉 돼지)이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 어류 또는 파충류이다.

- [0171] 특정 실시양태에서, 세포는 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다.
- [0172] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 (즉, "활성 성분")을 담체 또는 부형제, 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합되도록 한 다음, 필요하고/거나 바람직한 경우에 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 것을 포함한다.
- [0173] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단위 단위 용량으로서 벌크로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. "단위 용량"은 활성 성분의 미리 결정된 양을 포함하는 제약 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0174] 본원에 기재된 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0175] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼프제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0176] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨, 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말화 당 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0177] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온-교환수지, 탄산칼슘, 실리케이트, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 스타치 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (비검(Veegum)), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0178] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 (규산알루미늄) 및 비검 (규산알루미늄마그네슘)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (트윈(Tween)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 (트윈® 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (트윈® 80), 소르비탄 모노팔미테이트 (스팬(Span)® 40), 소르비탄 모노스테아레이트 (스팬® 60), 소르비탄 트리스테아레이트 (스팬® 65), 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트 (스팬® 80), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 (미르즈

(Myrj)® 45), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및 솔루톨(Solutol)®, 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (브리즈(Brij)® 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레레이트, 올레산나트륨, 올레산칼륨, 에틸 올레이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉(Pluronic)® F-68, 폴록사머 P-188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0179] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검®) 및 라치 아라보갈락탄), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알콜 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0180] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 항진균 보존제, 향원충 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제 및 다른 보존제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[0181] 예시적인 항산화제는 알파 토크페놀, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨을 포함한다.

[0182] 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 칼슘 에데트산이나트륨, 에데트산이칼륨, 등), 시트르산 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 그의 염 및 수화물, 말산 및 그의 염 및 수화물, 인산 및 그의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 그의 염 및 수화물을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살을 포함한다.

[0183] 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨 및 소르브산을 포함한다.

[0184] 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.

[0185] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산 및 피트산을 포함한다.

[0186] 다른 보존제는 토크페놀, 토크페놀 아세테이트, 테테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리딘트(Glydant)® 플러스, 페노립(Phenonip)®, 메틸파라벤, 저몰(Germall)® 115, 게르마벤(Germaben)® II, 네올론(Neolone)®, 카톤(Kathon)® 및 에옥실(Euxyl)®을 포함한다.

[0187] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 칼슘 글루비오네이트, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원 무함유 물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0188] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우

릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트 및 그의 혼합물을 포함한다.

- [0189] 예시적인 천연 오일은 아몬드, 살구 커넬, 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 에뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 게라니올, 고드, 포도씨, 헤이즐넛, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 너트, 올리브, 오렌지색, 오렌지 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커넬, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두 및 밀 배아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0190] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜과 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 퍼펄제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 접합체는 가용화제, 예컨대, 크레모포르®, 알콜, 오일, 개질된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체 및 그의 혼합물과 혼합된다.
- [0191] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [0192] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-체류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.
- [0193] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 흔히 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0194] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 성분을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본원에 기재된 접합체를 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0195] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 1종의 불활성의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, (c) 합습제, 예컨대 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수

있다.

- [0196] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 약리학 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있으며, 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0197] 활성 성분은 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 1종의 불활성 회석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시에서와 같이, 불활성 회석제 이외의 다른 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있으며, 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0198] 본원에 기재된 화합물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및/또는 요구될 수 있는 경우에 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다. 추가적으로, 본 개시내용은 활성 성분의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가의 이점을 흔히 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는, 예를 들어 활성 성분을 적절한 매질 중에 용해 및/또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 속도는 속도 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 젤 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0199] 본원에 기재된 피내 제약 조성물을 전달하는데 사용하기에 적합한 장치는 짧은 바늘 장치를 포함한다. 피내 조성물은 피부 내로의 바늘의 유효 침투 깊이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 통상적인 시린지는 피내 투여의 전형적 망투 방법에 사용될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 액체 제트 주사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 액체 제제를 진피에 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 압축 기체를 사용하여 피부의 외부 층을 통해 진피까지 분말 형태의 화합물을 가속시키는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다.
- [0200] 국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반-액체 제제, 예컨대 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전, 예컨대 크림, 연고/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분의 농도는 높게는 용매 중 활성 성분의 용해도 한계만큼일 수 있지만, 국소로 투여가능한 제제는, 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 국소 투여를 위한 제제는 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0201] 본원에 기재된 제약 조성물은 협강을 통한 폐 투여에 적합한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 활성 성분을 포함하며 약 0.5 내지 약 7 나노미터, 또는 약 1 내지 약 6 나노미터 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 편리하게는, 추진제의 스트림을 유도하여 분말을 분산시킬 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하고/거나 자기-추진 용매/분말 분배 용기, 예컨대 저비점 추진제 중에 용해 및/또는 현탁된 활성 성분을 밀봉된 용기 내에 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위한 건조 분말의 형태이다. 이러한 분말은, 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5 나노미터 초과 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 95%가 7 나노미터 미만의 직경을 갖는 입자를 포함한다. 대안적으로, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%는 1 나노미터 초과 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 90%는 6 나노미터 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 회석제, 예컨대 당을 포함할 수 있으며, 편리하게는 단위 투여 형태로 제공된다.
- [0202] 저비점 추진제는 일반적으로 대기압에서 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20% (w/w)를 구성할 수

있다. 추진제는 추가의 성분, 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제 (이는 활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 정도의 입자 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0203] 폐 전달을 위해 제제화된 본원에 기재된 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 이러한 제제는 활성 성분을 포함하는, 임의로 멸균된 수성 및/또는 묽은 알콜성 용액 및/또는 현탁액으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 편리하게는 임의의 연무화 및/또는 분무화 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 제제는 향미제 예컨대 사카린 소듐, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제, 및/또는 보존제 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로에 의해 제공되는 액적은 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

[0204] 폐 전달에 유용한 것으로 본원에 기재된 제제는 본원에 기재된 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 또 다른 제제는, 활성 성분을 포함하며 약 0.2 내지 500 마이크로미터의 평균 입자를 갖는 조대 분말이다. 이러한 제제는 비공에 근접하게 놓인 분말 용기로부터 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여된다.

[0205] 비강 투여를 위한 제제는, 예를 들어 적게는 약 0.1% (w/w) 내지 많게는 100% (w/w) 정도의 활성 성분을 포함할 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 협착 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 통상적인 방법을 사용하여 제조된 정제 및/또는 로젠지 형태일 수 있고, 예를 들어 0.1 내지 20% (w/w)의 활성 성분을 함유할 수 있으며, 나머지는 경구로 용해가능하고/거나 분해가능한 조성물 및 임의로 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함한다. 대안적으로, 협착 투여를 위한 제제는 활성 성분을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 분말화, 에어로졸화 및/또는 에어로졸화 제제는 분산되는 경우에, 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 및/또는 액적 크기를 가질 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0206] 본원에 기재된 제약 조성물은 안과적 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 또는 부형제 중 활성 성분의 0.1-1.0% (w/w) 용액 및/또는 현탁액을 포함하는 점안제 형태일 수 있다. 이러한 점안제는 완충제, 염, 및/또는 본원에 기재된 다른 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 다른 안과적으로 투여가능한 제제는 활성 성분을 미세결정질 형태 및/또는 리포솜 제제로 포함하는 것들을 포함한다. 점이제 및/또는 점안제는 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0207] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0208] 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 본원에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정될 것이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료상 유효한 용량 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 활성 성분의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 구체적 활성 성분의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 활성 성분과 조합되어 또는 그와 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0209] 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점안제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협착, 설하를 포함한 임의의 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여 (예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 이환 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지 여부)를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 대상체의 눈에 대한 국소 투여에 적합하다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 피내로, 근육내로,

질내로, 정맥내로, 비강내로, 경구로, 피하로, 국소로 및/또는 설하로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 예방제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 또 다른 면역조정제, 면역조정 항체, 면역조정 생물학적 물질, 또는 면역 반응을 제한하는 분자 경로의 억제제와의 조합 요법으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 면역조정제는 패턴 인식 수용체 효능제 (특히, 명반, 또는 톨-유사 수용체 (TLR) 효능제)이다. 특정 실시양태에서, 면역조정 항체 또는 면역조정 생물학적 물질은 시토카인, 케모카인 또는 콜로니 자극 인자이다.

[0210] 유효량을 달성하기 위해 요구되는 화합물의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 종, 연령 및 일반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정한 화합물의 정제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 상이하거나 실질적으로 동일한 양의 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량, 또는 4주마다 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 2회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 다중 용량이 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 빈도는 1일에 3회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 대상체, 조직, 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량, 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 0.1 μ g 내지 1 μ g, 0.001 mg 내지 0.01 mg, 0.01 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 1 mg 내지 3 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 3 mg 내지 10 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 10 mg 내지 30 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 화합물 30 mg 내지 100 mg을 포함한다.

[0211] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 성인에 대한 제공된 제약 조성물의 투여 지침을 제공한다. 예를 들어, 아동 또는 청소년에게 투여될 양은 의료 진료의 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 양보다 더 적거나 그와 동일할 수 있다.

[0212] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합되어 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성물은, 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서, 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환에 대한 백신 내 아주반트로서 기능하여, 그들의 활성 (예를 들어, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는데 있어서, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하는데 있어서, 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서의 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는데 있어서의 활성 (예를 들어, 효력 및/또는 효능))을 개선시키고/거나, 생체이용률을 개선시키고/거나, 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 배설을 억제하고/거나 분배를 변형하는 추가의 제약 작용제와 조합되어 투여되거나, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 투여될 수 있다. 또한, 사용된 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나, 상이한 효과를 달성할 수 있을 것으로 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 추가의 제약 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은, 화합물 및 추가의 제약 작용제 중 하나는 포함하나 둘 다를 포함하지는 않는 제약 조성물에는 존재하지 않는 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0213] 화합물 또는 조성물은, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 공동으로, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 제약 작용제는 치료 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 또한 예방 활

성제를 포함한다. 제약 작용제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제 공된 바와 같은 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 수의학적 사용에 대해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩 티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시 드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 추가의 제약 작용제는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 치료 및/또는 예방하는데 유용한 제약 작용제이다. 각각의 추가의 제약 작용제는 그 제약 작 용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 제약 작용제는 또한 서로 함께 및/또 는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 상이한 용량으 로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 화합물과 추가의 제약 작용제(들)와의 상용성 및/또는 달성하려는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 제약 작용 제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 조합되어 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것들보다 낮을 것이다.

[0214]

추가의 제약 작용제는 항증식제, 항암제, 항혈관신생제, 항염증제, 면역억제제, 항박테리아제, 항바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤-저하제, 항당뇨병제, 항알레르기제, 피임제, 통증-완화제 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제 (예를 들어, 항암제)이다. 특정 실시 양태에서, 추가의 제약 작용제는 항백혈병제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), ADE, 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린 (클로람부실), 아라는 (벨라라빈), 아르제라 (오파투무맵), 보술리프 (보수티닙), 부술펙스 (부술판), 캄파트 (알렘투주맵), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 클라펜 (시클로포스파미드), 클로파렉스 (클로파라빈), 클로라르 (클로파라 빈), CVP, 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 에르위나제 (아스파라기나제 에르위나 크리산 테미), 플루다라 (플루다라빈 포스페이트), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 가지바 (오비누투주맵), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 하이파-CVAD, 이클루식 (포나티닙 히드로클로라이드), 임브루 비카 (이브루티닙), 류케란 (클로람부실), 린폴리진 (클로람부실), 마르퀴보 (빈크리스틴 술페이트 리포솜), 메 토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트), 맥세이트 (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), 미톡산트론 히 드로클로라이드, 머스타르겐 (메클로레타민 히드로클로라이드), 밀레란 (부술판), 네오사르 (시클로포스파미 드), 온카스파르 (페가스파르가제), 퓨린톨 (메르캅토피린), 퓨릭산 (메르캅토피린), 루비도마이신 (다우노루비 신 히드로클로라이드), 스프리셀 (다사티닙), 신리보 (오마세탁신 메페숙시네이트), 타라빈 PFS (시타라빈), 타 시그나 (닐로티닙), 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로라이드), 트리세녹스 (삼산화비소), 빈카사르 PFS (빈크리 스티ن 술페이트), 지렐릭 (이델랄리십), 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항림프 종제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), ABVD, ABVE, ABVE-PC, 애드세트리스 (브렌톡시맵 베도틴), 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이드), 아드리아마이신 RDF (독소루비신 히드로클로라이드), 암보클로린 (클로람부실), 암보클로린 (클로람부실), 아라는 (벨라라빈), 비아 코프, 베케눔 (카르무스틴), 벨레오닥 (벨리노스타트), 백사르 (토시투모맵 및 아이오딘 I 131 토시투모맵), 비 크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), 카르무브리스 (카르무스틴), CHOP, 클라펜 (시클로포스파미드), COPP, COPP-ABV, CVP, 시톡산 (시클로포스파미드), 데포사이트 (리포솜 시타라빈), DTIC-DOME (다카라바진), 에포크, 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 폴로틴 (프랄라트렉세이트), HYPER-CVAD, ICE, 임브루비카 (이브루티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이스토닥스 (로미덱신), 류케란 (클로람 부실), 린폴리진 (클로람부실), 로무스틴, 마톨란 (프로카라바진 히드로클로라이드), 메토트렉세이트 LPF (메토 트렉세이트), 맥세이트 (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), MOPP, 모조빌 (플렉사포르), 머스 타르겐 (메클로레타민 히드로클로라이드), 네오사르 (시클로포스파미드), OEPA, 온탁 (데니류킨 디프티톡스), OPPA, R-CHOP, 레블리미드 (레날리도미드), 리톡산 (리톡시맵), 스탠포드 V, 트레안다 (벤다무스틴 히드로클로 라이드), 밤프, 벨반 (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드 (보르테조미), 벨사르 (빈블라스틴 술페이트), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 제발린 (이브리투모맵 티옥세탄), 줄린자 (보리노스타트), 지렐릭 (이델랄리십), 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 레블리미드 (레날리도미드), 다코젠 (데시타빈), 비다자 (아자시티딘), 시토사르-U (시타라빈), 이다마이신 (이다루비신), 세루비딘 (다우노루비 신), 류케란 (클로람부실), 네오사르 (시클로포스파미드), 플루다라 (플루다라빈), 류스타틴 (클라드리빈), 또 는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 아비트렉세이트 (메토트렉세이트), 아브락산 (파 클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제), AC, AC-T, ADE, 아드리아마이신 PFS (독소루비신 히드로클로라이 드), 아드루실 (플루오로우라실), 아피니토르 (에베롤리무스), 아피니토르 디스퍼즈 (에베롤리무스), 알다라

(이미퀴모드), 알립타 (페메트렉세드 디소듐), 아레디아 (파미드로네이트 이나트륨), 아리미텍스 (아나스트로졸), 아로마신 (엑세메스탄), 아바스틴 (베바시주맵), 베케눔 (카르무스틴), BEP, 비크뉴 (카르무스틴), 블레녹산 (블레오마이신), CAF, 캄프토사르 (이리노테칸 히드로클로라이드), 카폭스, 카프렐사 (반데타닙), 카르보플라틴-탁솔, 카르무브리스 (카르무스틴), 카소텍스 (비칼루타미드), 세뉴 (로무스틴), 세루비딘 (다우노루비신 히드로클로라이드), 서마릭스 (재조합 HPV 2가 백신), 클라펜 (시클로포스파미드), CMF, 코메트릭 (카보잔티닙-s-말레이트), 코스메젠 (닥티노마이신), 시포스 (이포스파미드), 시람자 (라무시주맵), 시토사르-U (시타라빈), 시톡산 (시클로포스파미드), 다코젠 (데시타빈), 데가렐릭스, 독실 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 독소루비신 히드로클로라이드, DOX-SL (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), DTIC-DOME (다카르바진), 에푸텍스 (플루오로우라실), 엘렌스 (에피루비신 히드로클로라이드), 엘록사틴 (옥살리플라틴), 에르비투스 (세툽시맵), 에리벳지 (비스모데깅), 에토포포스 (에토포시드 포스페이트), 에바셋 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 파레스톤 (토레미펜), 파슬로텍스 (폴베스트란트), FEC, 페마라 (레트로졸), 플루오로폴렉스 (플루오로우라실), 폴렉스 (메토트렉세이트), 폴렉스 PFS (메토트렉세이트), 폴피리, 폴피리-베바시주맵, 폴피리-세툽시맵, 폴피리녹스, 폴폭스, FU-LV, 가르다실 (재조합 인간 유두종바이러스 (HPV) 4가 백신), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 겐자르 (겐시타빈 히드로클로라이드), 글리오트리프 (아파티닙 디말레이트), 글리백 (이마티닙 메실레이트), 글리아텔 (카르무스틴 임플란트), 글리아텔 웨이퍼 (카르무스틴 임플란트), 헤르셉틴 (트라스투주맵), 하이캄틴 (토포테칸 히드로클로라이드), 이펙스 (이포스파미드), 이포스파미드 (이포스파미드), 인리타 (악시티닙), 인트론 A (재조합 인터페론 알파-2b), 이레사 (게피티닙), 익셈프라 (익사베필론), 자카피 (록솔리티닙 포스페이트), 제브타나 (카바지탁셀), 카드실라 (아도-트라스투주맵 엠탄신), 키트루다 (팜볼리주맵), 키프롤리스 (카르필조밍), 리포독스 (독소루비신 히드로클로라이드 리포솜), 루프론 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-3 먼스 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-4 먼스 (류프롤리드 아세테이트), 루프론 데포-PED (류프롤리드 아세테이트), 메게이스 (메게스트롤 아세테이트), 메키니스트 (트라메티닙), 메타졸라스톤 (테모졸로미드), 메토트렉세이트 LPF (메토트렉세이트), 맥세이트 (메토트렉세이트), 맥세이트-AQ (메토트렉세이트), 미톡산트론 히드로클로라이드, 미토지트렉스 (미토마이신 c), 모조빌 (플레릭사포르), 머스타르겐 (메클로레타딘 히드로클로라이드), 뮤타마이신 (미토마이신 c), 밀로사르 (아자시티딘), 나벨빈 (비노렐빈 타르트레이트), 네오사르 (시클로포스파미드), 넥사바르 (소라페닙 토실레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), 놀바텍스 (타목시펜 시트레이트), OFF, PAD, 파라플라트 (카르보플라틴), 파라플라틴 (카르보플라틴), PEG-인트론 (페그인터페론 알파-2b), 페메트렉세드 디소듐, 페르제타 (페르투주맵), 플라티놀 (시스플라틴), 플라티놀-AQ (시스플라틴), 포말리스트 (포말리도미드), 프레드니손, 프로류킨 (알테스류킨), 프롤리아 (데노수맵), 프로벤지 (시푸류셀-t), 레블리미드 (레날리도미드), 루비도마이신 (다우노루비신 히드로클로라이드), 스프리셀 (다사티닙), 스티바르가 (레고라페닙), 수텐트 (수니티닙 말레이트), 실라트론 (페그인터페론 알파-2b), 실반트 (실툽시맵), 시노비르 (탈리도미드), TAC, 타편라 (다브라페닙), 타라빈 PFS (시타라빈), 타르세바 (에를로티닙 히드로클로라이드), 타시그나 (닐로티닙), 탁솔 (파클리탁셀), 탁소테레 (도세탁셀), 테모다르 (테모졸로미드), 탈로미드 (탈리도미드), 토포사르 (에토포시드), 토리셀 (템시롤리무스), TPF, 트리세녹스 (삼산화비소), 타이커브 (라파티닙 디토실레이트), 벡티빅스 (파니투무맵), 베이프, 벨반 (빈블라스틴 술페이트), 벨케이드 (보르테조밍), 벨사르 (빈블라스틴 술페이트), 베페시드 (에토포시드), 비아두르 (류프롤리드 아세테이트), 비다자 (아자시티딘), 빈카사르 PFS (빈크리스틴 술페이트), 보트리엔트 (파조파닙 히드로클로라이드), 웰코보린 (류코보린 칼슘), 잘코리 (크리조티닙), 젤로다 (카페시타빈), 젤록스, 엑세바 (데노수맵), 엑소피고 (라뎀 223 디클로라이드), 엑스탄디 (엔잘루타미드), 예르보이 (이필리무맵), 잘트랩 (ziv-아플리베르셉트), 젤보라프 (베무라페닙), 졸라텍스 (고세렐린 아세테이트), 조메타 (줄레드론산), 지카디아 (세리티닙), 자이티가 (아비라테론 아세테이트), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복(TOVOK)TM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프(VARGATEF)[®]), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밍 (벨케이드)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드(Ariad)), AZD8055 (아스트라제네카 (AstraZeneca)), BEZ235 (노파르티스(Novartis)), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502 (화이자(Pfizer))), GDC0980 (제넨테크(Genentech)), SF1126 (세마포어(Semafore)) 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겐시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 폴리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카르바진,

디스코테르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민, 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 HMT (예를 들어, EZH1, EZH2, DOT1)의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 단백질 키나제 억제제 (예를 들어, 티로신 단백질 키나제 억제제)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 후성적 또는 전사 조정제 (예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDAC 억제제), 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제), 항유사분열 약물 (예를 들어, 탄산 및 빈카 알칼로이드), 호르몬 수용체 조정제 (예를 들어, 에스트로겐 수용체 조정제 및 안드로겐 수용체 조정제), 세포 신호 전달 경로 억제제 (예를 들어, 티로신 단백질 키나제 억제제), 단백질 안정성 조정제 (예를 들어, 프로테아솜 억제제), Hsp90 억제제, 글루코코르티코이드, 올-트랜스 레티노산, 및 분화를 촉진하는 다른 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물은 수술, 방사선 요법, 이식 (예를 들어, 줄기 세포 이식, 골수 이식), 면역요법 및 화학요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항암 요법과 조합되어 투여될 수 있다.

[0215] 키트 (예를 들어, 제약 팩)가 또한 본 개시내용에 포괄된다. 제공된 키트는 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지, 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 본원에 기재된 제약 조성물 또는 화합물은 조합되어 1개의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0216] 따라서, 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 예방하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 인핸서 및/또는 조절제로서, 및/또는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)에 대한 백신 내 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 유용하다.

[0217] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 화합물 또는 제약 조성물의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 상기 질환의 치료를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)의 예방을 필요로 하는 대상체에서의 상기 질환의 예방을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서의 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)의 증진을 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서의 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)에 대한 백신 내 아주반트로서의, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서의 화합물의 용도를 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

[0218] 치료 방법 및 용도

[0219] 본원에 기재된 화합물은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 또한 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 추가로 광범위한 질환, 예컨대 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 및 만성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환의 치료를 위한 백신 내 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0220] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0221] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플, 조직 또는 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역

반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0222] 특정 실시양태에서, 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)은 본원에 기재된 화합물, 제약 조성물, 키트, 용도 또는 방법에 의해 적어도 1%, 적어도 3%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 증진된다. 특정 실시양태에서, 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서의 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)은 본원에 기재된 화합물, 제약 조성물, 키트, 용도 또는 방법에 의해 1% 이하, 3% 이하, 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하 또는 90% 이하 증진된다.

[0223] 본 개시내용의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하기 위한 백신 내 아주반트로서 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 측면은 백신을 서브유닛 백신, 약독화 백신 또는 접합체 백신으로서 제공한다. 일부 실시양태에서, 백신은 대상체의 면역계를 자극하여 항원을 외래물질로서 인식하고, 대상체가 이후에 병원체에 노출되었을 때, 그것이 약독화되었는지, 불활성화되었는지, 사멸되었는지 또는 그렇지 않든지 간에 대상체의 면역 반응을 증진시킨다. 백신은 예방적, 예를 들어, 병원체에 대한 미래의 노출의 해로운 효과를 예방 또는 완화시키는 것, 또는 치료적, 예를 들어 대상체가 병원체에 노출된 후에 병원체에 대한 대상체의 면역 반응을 활성화시키는 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 백신 조성물은 질환 (예를 들어, 감염성 질환 또는 암)에 대해 유기체를 보호 또는 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 백신은 서브유닛 백신 (예를 들어, 재조합 서브유닛 백신), 약독화 백신 (예를 들어, 박테리아 세포 또는 바이러스 계능과 같은 약독화 병원체를 함유하는 것), 생 백신 (예를 들어, 박테리아 또는 바이러스와 같은 생 약독화 병원체를 함유하는 것), 또는 접합된 백신 (예를 들어, 보다 면역원적인 항원에 공유결합으로 부착된 그다지 면역원성이 없는 항원을 함유하는 백신)이다. 접합된 백신의 한 비제한적 예는 강한 단백질 항원에 부착된 LPS를 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제를 필요로 하는 대상체에서 상기 화합물을 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0224] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 증식성 질환이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 증식증 (예를 들어, 배 중심 (GC) 증식증)이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 뇌암, 유방암 또는 전립선암이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 양성 신생물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 병리학적 혈관신생이거나 그와 연관된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 염증성 질환이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 자가면역 질환이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 (예를 들어, 미코박테리움, 박테리아, 진균, 바이러스, 기생충 또는 프리온으로부터의) 미생물 병원체에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 미생물 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방되는 바이러스 감염성 질환은 인플루엔자에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 패혈증이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 소아 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 신생아, 영아 및/또는 학령 소아의 질환이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 알레르기이다.

[0225] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 박테리아 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 치료되거나 예방되는 박테리아 감염성 질환은 그람-양성 박테리아로 인한 감염이다. 예시적인 그람-양성 박테리아는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 미크로코쿠스 종(*Micrococcus spp.*), 펩토코쿠스 종(*Peptococcus spp.*), 펩토스트렙토코쿠스 종(*Peptostreptococcus spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 바실루스 종(*Bacillus spp.*), 클로스트리디움 종(*Clostridium spp.*), 락토바실루스 종(*Lactobacillus spp.*), 리스테리아 종(*Listeria spp.*), 에리시펠로트릭스 종(*Erysipelothrix spp.*), 프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium spp.*), 유박테리움 종(*Eubacterium spp.*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium spp.*), 카프노시토파가 종(*Capnocytophaga spp.*), 비피도박테리움 종(*Bifidobacterium spp.*) 및 가드너렐라 종(*Gardnerella spp.*). 예시적인 그람-양성 박테리아는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 미크로코쿠스 종(*Micrococcus spp.*), 펩토코쿠스 종(*Peptococcus spp.*), 펩토스트렙토코쿠스 종(*Peptostreptococcus spp.*), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 바실루스 종(*Bacillus spp.*), 클로스트리디움 종(*Clostridium spp.*), 락토바실루스 종(*Lactobacillus spp.*), 리스테리아 종(*Listeria spp.*), 에리시펠로트릭스 종(*Erysipelothrix spp.*), 프로피오니박테리움 종(*Propionibacterium spp.*), 유박테리움 종

(*Eubacterium* spp.) 및 코리네박테리움 종(*Corynebacterium* spp.). 특정 실시양태에서, 그람-양성 박테리아는 피르미쿠테스(*Firmicutes*) 문의 박테리아이다. 특정 실시양태에서, 그람-양성 박테리아는 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*)이다.

[0226]

특정 실시양태에서, 치료되거나 예방되는 박테리아 감염은 그람-음성 박테리아로 인한 감염이다. 예시적인 그람-음성 박테리아 종은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 에스케리키아(*Escherichia*), 시트로박터(*Citrobacter*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 클레브시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 세라티아(*Serratia*), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 모르가넬라(*Morganella*), 프로비덴시아(*Providencia*), 에드워드시엘라(*Edwardsiella*), 에르위니아(*Erwinia*), 하프니아(*Hafnia*), 예르시니아(*Yersinia*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 비브리오(*Vibrio*), 아에로모나스(*Aeromonas*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 파스테우렐라(*Pasteurella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 브란하멜라(*Branhamella*), 모락셀라(*Moraxella*), 네이세리아(*Neisseria*), 베일로넬라(*Veillonella*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 악티노바실루스(*Actinobacillus*), 아그레가티박터(*Aggregatibacter*), 아그로박테리움(*Agrobacterium*), 포르피로모나스(*Porphyromonas*), 프레보텔라(*Prevotella*), 루미노박터(*Ruminobacter*), 로세부리아(*Roseburia*), 카울로박터(*Caulobacter*), 프란시셀라(*Francisella*), 보렐리아(*Borrelia*), 트레포네마(*Treponema*), 브루셀라(*Brucella*), 보르데텔라(*Bordetella*) 및 리케치아(*Rickettsia*). 일부 실시양태에서, 박테리아 감염원은 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*) (탄저병 유발), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*) (백일해 유발), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*) (디프테리아 유발), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*) (파상풍 유발), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 유형 b, 뉴모코쿠스(*pneumococcus*) (폐렴구균 감염 유발), 스타필로코쿠스 종(*Staphylococci* spp.) (A 또는 B군 스트렙토코쿠스 포함), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*) (수막구균 질환 유발), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*) (장티푸스 유발), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*) (콜레라 유발) 또는 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) (흑사병 유발)이다. 일부 실시양태에서, 박테리아 감염원은 탄저병, 디프테리아, 파상풍, 보르데텔라 종(*Bordetella* spp.), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 유형 b, 네이세리아 종(*Neisseria* spp.), 비브리오 종(*Vibrio* spp.), 콜레라, 예르시니아 종(*Yersinia* spp.), 스타필로코쿠스 종(*Staphylococci* spp.), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococci* spp.) 또는 살모넬라 종(*Salmonella* spp.)이다. 일부 실시양태에서, 박테리아 감염성 질환은 탄저병, 디프테리아, 파상풍, 백일해, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 유형 b, 폐렴구균 감염, 수막구균 질환, 콜레라, 흑사병, 스타필로코쿠스 질환, A 또는 B군 연쇄구균 또는 폐렴구균 감염 또는 장티푸스이다.

[0227]

특정 실시양태에서, 그람-음성 박테리아는 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)이다. 특정 실시양태에서, 박테리아 감염성 질환은 백일해이다. 특정 실시양태에서, 항원은 그람-음성 박테리아로부터의 리포폴리사카라이드 내독소 (LPS)이다. 그람-음성 박테리아 종의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 네이세리아(*Neisseria*) 종, 예컨대 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*) 및 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 브란하멜라(*Branhamella*) 종, 예컨대 브란하멜라 카타랄리스(*Branhamella catarrhalis*), 에스케리키아(*Escherichia*) 종, 예컨대 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 엔테로박터(*Enterobacter*) 종, 프로테우스(*Proteus*) 종, 예컨대 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종, 예컨대 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 말레이(*Pseudomonas mallei*), 및 슈도모나스 슈도말레이(*Pseudomonas pseudomallei*), 클레브시엘라(*Klebsiella*) 종, 예컨대 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 살모넬라(*Salmonella*) 종, 시겔라(*Shigella*) 종, 세라티아(*Serratia*) 종, 아시네토박터(*Acinetobacter*) 종; 헤모필루스(*Haemophilus*) 종, 예컨대 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 및 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*); 브루셀라(*Brucella*) 종, 예르시니아(*Yersinia*) 종, 예컨대 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) 및 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 프란시셀라(*Francisella*) 종, 예컨대 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 파스테우렐라(*Pasteurella*) 종, 예컨대 파스테우렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 플라보박테리움(*Flavobacterium*) 종, 메닝고셉티쿰(*meningosepticum*), 캄필로박터(*Campylobacter*) 종, 예컨대 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 종 (구강, 인두), 예컨대 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 종, 예컨대 푸소박테리움 누클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*), 칼림마토박테리움 그라눌로마티스(*Calymmatobacterium granulomatis*), 스트렙토바실루스(*Streptobacillus*) 종, 예컨대 스트렙토바실루스 모닐리포르미스(*Streptobacillus moniliformis*), 레지오넬라(*Legionella*) 종, 예컨대 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*).

[0228]

다른 유형의 박테리아는 항산성 바실루스, 스피로헤타 및 악티노미세테스를 포함한다. 항산성 바실루스의 예는 미코박테리움(*Mycobacterium*) 중, 예컨대 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 및 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)를 포함한다. 스피로헤타의 예는 트레포네마(*Treponema*) 중, 예컨대 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 트레포네마 페르테누에(*Treponema pertenuis*), 보렐리아(*Borrelia*) 중, 예컨대 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*) (라임병), 및 보렐리아 레쿠렌티스(*Borrelia recurrentis*), 및 렙토스피라(*Leptospira*) 종을 포함한다. 악티노미세테스의 예는 악티노미세스(*Actinomyces*) 중, 예컨대 악티노미세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*), 및 노카르디아(*Nocardia*) 중, 예컨대 노카르디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*)를 포함한다.

[0229]

특정 실시양태에서, 박테리아는 에스케리키아 종(*Escherichia spp.*), 엔테로박터 종(*Enterobacter spp.*) (예를 들어, 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*)), 살모넬라 종(*Salmonella spp.*) (예를 들어, 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 시겔라 종(*Shigella spp.*)), 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*) (예를 들어, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 파카스트렐라에(*Pseudomonas pachastrellae*), 슈도모나스 스투체리(*Pseudomonas stutzeri*)), 모락셀라 종(*Moraxella spp.*) (예를 들어, 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)), 네이세리아 종(*Neisseria spp.*) (예를 들어, 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*)), 헬리코박터 종(*Helicobacter spp.*) (예를 들어, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*)), 스테노트로포모나스 종(*Stenotrophomonas spp.*), 비브리오 종(*Vibrio spp.*) (예를 들어, 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*)), 레지오넬라 종(*Legionella spp.*) (레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)), 헤모필루스 종(*Hemophilus spp.*) (예를 들어, 헤모필루스 인플루엔자에(*Hemophilus influenzae*)), 클레브시엘라 종(*Klebsiella spp.*) (예를 들어, 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*)), 프로테우스 종(*Proteus spp.*) (예를 들어, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*)), 세라티아 종(*Serratia spp.*) (세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*)), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 스타필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium spp.*), 리스테리아 종(*Listeria spp.*), 및 클로스트리디움 종(*Clostridium spp.*), 바실루스 종(*Bacillus spp.*) (예를 들어, 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*)), 보르데텔라 종(*Bordetella spp.*) (예를 들어, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)); 보렐리아 종(*Borrelia spp.*) (예를 들어, 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*)); 브루셀라 종(*Brucella spp.*) (예를 들어, 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*), 브루셀라 카니스(*Brucella canis*), 브루셀라 멜리텐시스(*Brucella melitensis*), 브루셀라 수이스(*Brucella suis*)); 캄필로박터 종(*Campylobacter spp.*) (예를 들어, 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*)); 클라미디아 종(*Chlamydia spp.*) 및 클라미도필라 종(*Chlamydophila spp.*) (예를 들어, 클라미디아 뉴모니아에(*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미도필라 프시타시(*Chlamydophila psittaci*)); 클로스트리디움 종(*Clostridium spp.*) (예를 들어, 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*)); 코리네박테리움 종(*Corynebacterium spp.*) (예를 들어, 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*)); 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*) (예를 들어, 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*)); 에스케리키아 종(*Escherichia spp.*) (예를 들어, 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 장독성 이. 콜라이(*Enterotoxigenic E. coli*), 장병원성 이. 콜라이(*enteropathogenic E. coli*); 이. 콜라이 0157:H7); 프란시셀라 종(*Francisella spp.*) (예를 들어, 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*)); 헤모필루스 종(*Haemophilus spp.*) (예를 들어, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*)); 헬리코박터 종(*Helicobacter spp.*) (예를 들어, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*)); 레지오넬라 종(*Legionella spp.*) (예를 들어, 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)); 렙토스피라 종(*Leptospira spp.*) (예를 들어, 렙토스피라 인테로간스(*Leptospira interrogans*)); 리스테리아 종(*Listeria spp.*) (예를 들어, 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*)); 미코박테리움 종(*Mycobacterium spp.*) (예를 들어, 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*)); 미코플라스마 종(*Mycoplasma spp.*) (예를 들어, 미코플라스마 뉴모니아에(*Mycoplasma pneumoniae*)); 네이세리아 종(*Neisseria spp.*) (예를 들어, 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*)); 슈도모나스 종(*Pseudomonas spp.*) (예를 들어, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)); 리케치아 종(*Rickettsia spp.*) (예를 들어, 리케치아 리케치이(*Rickettsia rickettsii*)); 살모넬라 종(*Salmonella spp.*) (예를 들어, 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살

모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*)); 시겔라 종(*Shigella spp.*) (예를 들어, 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*)); 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus spp.*) (예를 들어, 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스태필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*)); 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*) (예를 들어, 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*)); 트레포네마 종(*Treponema spp.*) (예를 들어, 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*)); 슈도디오마리나 종(*Pseudodiamarina spp.*) (예를 들어, 피. 마리티마(*P. maritima*)); 마리노박터 종(*Marinobacter spp.*) (예를 들어, 마리노박터 히드로카르보노클라스티쿠스(*Marinobacter hydrocarbonoclasticus*), 마리노박터 비니피르무스(*Marinobacter vinifirmus*)), 알카니보락스 종(*Alcanivorax spp.*) (예를 들어, 알카니보락스 디에셀레이(*alcanivorax dieselolei*)); 아시네토박터 종(*Acinetobacter spp.*) (예를 들어, 에이. 베네티아누스(*A. venetianus*)); 할로모나스 종(*Halomonas spp.*) (예를 들어, 에이치. 쉐글리엔시스(*H. shengliensis*)); 라브렌지아 종(*Labrenzia spp.*), 마이크로불비페르 종(*Microbulbifer spp.*) (예를 들어, 엠. 슬라이페리(*M. schleiferi*)); 슈와넬라 종(*Shewanella spp.*) (예를 들어, 에스. 알가에(*S. algae*)); 비브리오 종(*Vibrio spp.*) (예를 들어, 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 비브리오 알기놀리티쿠스(*Vibrio alginolyticus*), 비브리오 헤파타리우스(*Vibrio hepaticus*)); 및 예르시니아 종(*Yersinia spp.*) (예를 들어, 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*))이다.

[0230] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 섬유화 질환, 심혈관 질환, 이식편 거부 또는 이식편-대-숙주 질환이다. 특정 실시양태에서, 박테리아 감염성 질환은 탄저병, 디프테리아, 과상풍, 백일해, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 유형 b, 폐렴구균 감염, 수막구균 질환, 콜레라, 흑사병, 스태필로코쿠스 질환, A군 연쇄구균 감염, A군 폐렴구균 감염, B군 연쇄구균 감염, B군 폐렴구균 감염 또는 장티푸스이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 미코박테리아 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 미코박테리아 감염성 질환은 결핵 감염 또는 비-결핵 미코박테리아 감염이다.

[0231] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염성 질환은 레트로바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 에컨대 HIV-1, HDTV-III, LAV, HTLV-III/LAV, HIV-III, HIV-LP, 시토메갈로바이러스 (CMV), 피코르나바이러스, 소아마비 바이러스, A형 간염 바이러스, 엔테로바이러스, 인간 콕사키 바이러스, 리노바이러스, 에코바이러스, 칼리시바이러스, 토가바이러스, 말 뇌염 바이러스, 풍진 바이러스, 플라비바이러스, 뎅기 바이러스, 뇌염 바이러스, 황열 바이러스, 코로나바이러스, 람다바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 광견병 바이러스, 필로바이러스, 에볼라 바이러스, 파라믹소바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 오르토믹소바이러스, 인플루엔자 바이러스, 분야바이러스, 한탄 바이러스, 플레보바이러스 및 나이로 바이러스, 아레나 바이러스, 출혈열 바이러스, 레오바이러스, 오르비바이러스, 로타바이러스, 비르나바이러스, 헤파르나바이러스, B형 간염 바이러스, 파르보바이러스, 파포바비리다에, 유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스, 에컨대 단순 포진 바이러스 1 및 2, 수두 대상포진 바이러스, 폭스바이러스, 두창 바이러스, 백시니아 바이러스, 이리도 바이러스, 아프리카 돼지열 바이러스, 텔타 간염 바이러스, 비-A형, 비-B형 간염 바이러스, C형 간염, 노워크 바이러스, 아스트로바이러스 및 미분류 바이러스에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염성 질환은 아데노바이러스, 회색질척수염, 에볼라, 포진 바이러스 (예를 들어, 단순 포진 바이러스), 시토메갈로바이러스 및 수두-대상포진, 홍역, 볼거리, 풍진, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인간 유두종 바이러스, 인플루엔자, 광견병, 일본 뇌염, 로타바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 천연두, 황열 또는 지카 바이러스에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염성 질환은 소아마비, 수두 또는 대상포진이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염성 질환은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 기생충 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 기생충 감염성 질환은 말라리아, 리슈마니아, 또 다른 원충, 또는 연충에 의한 감염이다. 특정 실시양태에서, 기생충 감염성 질환은 플라스모디움(*Plasmodium*) 종, 에컨대 플라스모디움(*Plasmodium*) 종, 에컨대 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 플라스모디움 말라리아에(*Plasmodium malariae*), 플라스모디움 오발레(*Plasmodium ovale*), 및 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*) 및 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*)에 의한 감염이다. 혈액계 및/또는 조직 기생충은 플라스모디움(*Plasmodium*) 종, 바베시아(*Babesia*) 종, 에컨대 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*) 및 바베시아 디베르겐스(*Babesia divergens*), 리슈마니아(*Leishmania*) 종, 에컨대 리슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 리슈마니아(*Leishmania*) 종, 리슈마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 트리파노소마(*Trypanosoma*) 종, 에컨대 트리파노소마 감비엔세(*Trypanosoma gambiense*), 트리파노소마 로데시엔세(*Trypanosoma rhodesiense*) (아프

리카 수면병), 및 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*) (샤가스병)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 기생충 감염성 질환은 말라리아 또는 리슈마니아이다.

[0232] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 진균 감염성 질환이다. 특정 실시양태에서, 진균 감염성 질환은 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 종, 예컨대 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마(*Histoplasma*) 종, 예컨대 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 콕시디오이데스(*Coccidioides*) 종, 예컨대 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*) 종, 예컨대 파라콕시디오이데스 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 블라스토미세스(*Blastomyces*) 종, 예컨대 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 클라미디아(*Chlamydia*) 종, 예컨대 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 칸디다(*Candida*) 종, 예컨대 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 스포로트릭스(*Sporothrix*) 종, 예컨대 스포로트릭스 쉐크키(*Sporothrix schenckii*), 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종, 및 털곰팡이종의 진균이다. 일부 실시양태에서, 진균은 칸디다 종(*Candida spp.*), 아스페르길루스 종(*Aspergillus spp.*), 크립토코쿠스 종(*Cryptococcus spp.*), 뮤코르미세테(*Mucormycete*), 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*) (블라스토미세스종 유발), 또는 풍토병성 진균종 유발 진균, 예컨대 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*) (히스토플라스마종 유발), 또는 스포로트릭스 쉐크키(*Sporothrix schenckii*) (스포로트리콕종 유발)이다. 특정 실시양태에서, 백신은 소정 범위의 병원체에 대하여 이중 보호를 제공한다. 다른 의학상 관련된 미생물은 문헌에 광범위하게 기재되어 있으며, 예를 들어 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 문헌 [C. G. A Thomas, Medical Microbiology, Bailliere Tindall, Great Britain 1983]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 질환은 만성 질환이다. 특정 실시양태에서, 만성 질환은 관절염, 심혈관 질환, 예컨대 심장 질환, 줄종, 암 (예를 들어, 유방암 또는 결장암), 만성 호흡기 질환, 당뇨병, 간질, 발작, 비만 또는 구강 건강 문제이다.

[0233] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료하고자 하는 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 치료하고자 하는 질환을 예방하는 방법을 제공한다.

[0234] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법 (예를 들어, 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법, 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 치료하는 방법, 및 화합물을 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)에 대한 백신에서의 의약 또는 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 사용하여 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법)에서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 면역조절제로서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 의약은 면역조절제이다.

[0235] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다.

[0236] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법 (예를 들어, 면역 반응 (예를 들어, 선천성 면역 반응 및/또는 적응 면역 반응)을 증진시키는 방법), 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)을 치료하는 방법, 및 화합물을 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환 또는 만성 질환)에 대한 백신에서의 의약 또는 아주반트로서, 또는 단독의 항감염성 작용제 또는 면역 반응 조절제로서 사용하여 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법)에서 사용하기 위한 본원에 기재된 제약 조성물을 제공한다.

[0237] 실시예:

[0238] 본 개시내용이 보다 충분히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

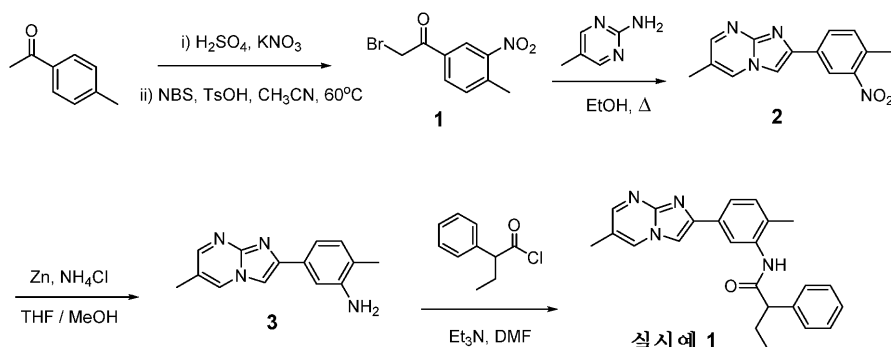
[0239] 본원에 기재된 화합물의 제조

[0240] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 다른 공정

조건이 또한 사용될 수 있다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용 최적화 절차에 의해 결정될 수 있다.

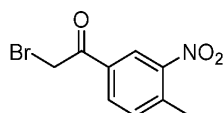
[0241] 실시예의 제조

[0242] 반응식 1 - 실시예 1의 제조



[0243]

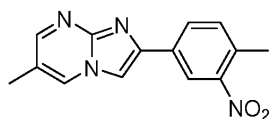
[0244] 2-브로모-1-(4-메틸-3-니트로페닐)에타논 (1)



[0245]

[0246] 4'-메틸아세트페논 (1 g, 7.5 mmol)을 진한 H_2SO_4 (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0°C 로 냉각시켰다. KNO_3 (1 g, 9.9 mmol)을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반한 다음, 분쇄 얼음 (100 g)에 붓고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 농축시켜 1.3 g의 황색 고체를 수득하였다. 니트로 중간체 (200 mg, 1.1 mmol)를 아세트니트릴 (2 mL) 중에 용해시켰다. NBS (237 mg, 1.3 mmol) 및 p-TsOH (200 mg, 1.1)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 4시간 동안 가열한 다음, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 농축시켜 표제 화합물 (260 mg, 수율 91%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

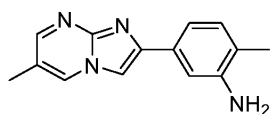
[0247] 6-메틸-2-(4-메틸-3-니트로페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘 (2)



[0248]

[0249] 2-브로모-1-(4-메틸-3-니트로페닐)에타논 (300 mg, 1.16) 및 2-아미노-5-메틸피리미딘 (200 mg, 1.83 mmol)을 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 용액을 밤새 환류시켰다. 용액을 DCM으로 희석하고, NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (102 mg, 수율 30%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 269.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0250] 2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)아닐린 (3)

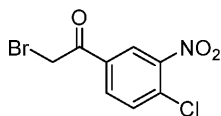


[0251]

[0252] 6-메틸-2-(4-메틸-3-니트로페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘 (600 mg, 2.24 mmol)을 THF 및 메탄올 (3:1, 4 mL) 중에 용해시켰다. 아연 분말 (2.3 g, 35.4 mmol) 및 NH_4Cl (2 g, 37.0 mmol)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시키고, EtOAc 중에 용해시킨 다음, 물로 세척하였다.

유기 상을 농축시켜 표제 화합물 (400 mg, 75% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 238.7 $[M+H]^+$.

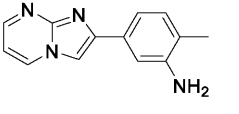
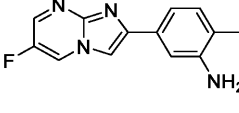
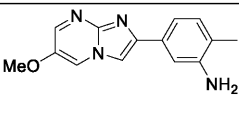
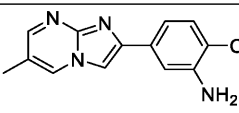
[0253] 2-브로모-1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄-1-온 (4)



[0254]

[0255] 2-브로모-1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄-1-온을 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 4'-클로로아세토폰으로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 5.02 (s, 2H).

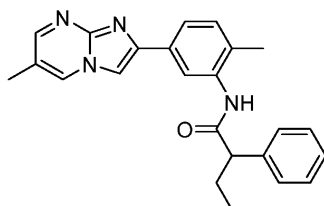
[0256] 아닐린 5 - 8을 3과 유사한 방법에 의해 상응하는 아미노피리미딘 및 1 또는 4로부터 제조하였다.

아닐린	명칭	^1H NMR (d_6 -DMSO)	m/z $[M+1]^+$	출발 물질
5	 5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸아닐린	(500MHz) 8.92 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)	224.91	 및 1
6	 5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸아닐린	(500MHz) 9.18 (m, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)	242.98	 및 1
7	 5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸아닐린	(500MHz) 8.66 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	254.68	 및 1
8	 2-클로로-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)아닐린		259.1	 및 4

[0257]

[0258] 실시예 1 FRF-02-144-1

[0259] N-(2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페닐)-2-페닐부탄아미드



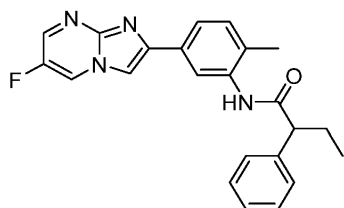
[0260]

[0261] 2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)아닐린 (75 mg, 0.32 mmol)을 DMF (5 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.64 mmol) 및 2-페닐부탄노일 클로라이드 (150 mg, 0.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 세척하였다.

유기 상을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (26 mg, 21% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.59 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.94 (t, 3H). MS m/z 385.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0262] 실시예 2 FRF-02-119

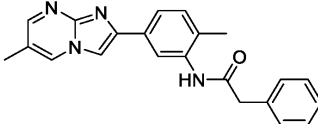
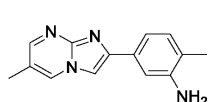
[0263] N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-페닐부탄아미드



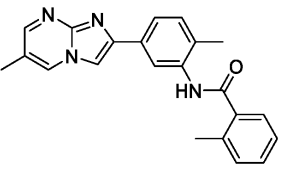
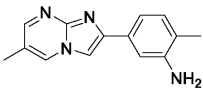
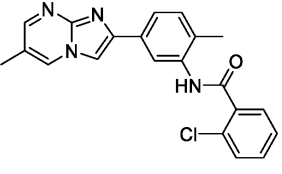
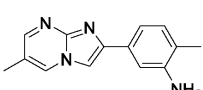
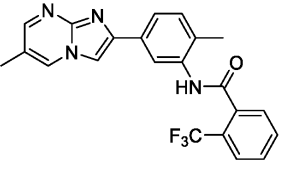
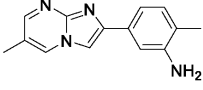
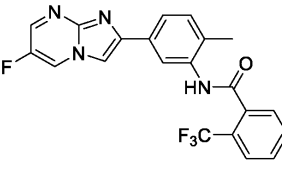
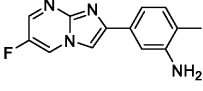
[0264]

[0265] 2-페닐부탄산 (16 mg, 0.099 mmol), 디이소프로필에틸아민 (29 μL , 0.165 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.0099 mmol)를 DMF (6 mL) 중에 용해시켰다. 20분 후, 5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸아닐린 (20 mg, 0.082 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 추가 분량의 2-페닐부탄산 (8 mg), 디이소프로필에틸아민 (15 μL) 및 HATU (18.5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 추가 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0에서 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19mg, 56% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.57 (s, 1H), 9.18 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.94 (t, 3H). MS m/z 389.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

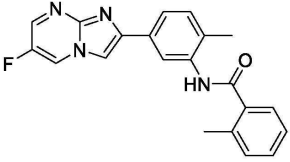
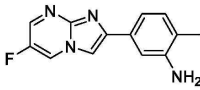
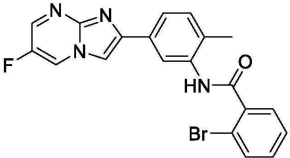
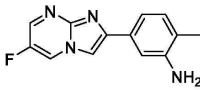
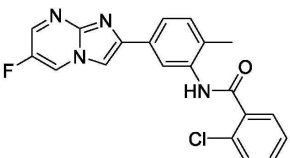
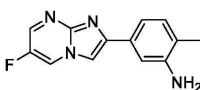
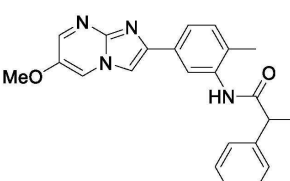
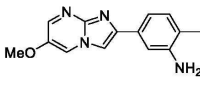
[0266] 실시예 3-31을 실시예 1 및 2와 유사한 방법에 의해 상응하는 아닐린 및 산 클로라이드 또는 카르복실산으로부터 제조하였다.

실시예 (및 FRF 수)	명칭	^1H NMR (d_6 -DMSO)	m/z $[\text{M}+1]^+$	출발 물질
3 FRF-02- 162-1	 N-(2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페닐)-2-페닐아세트아미드	(400MHz) 9.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)	357.4	 및 2-페닐아세트 클로라이드

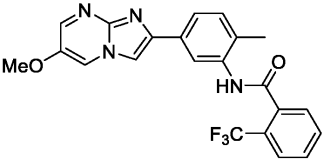
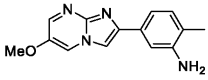
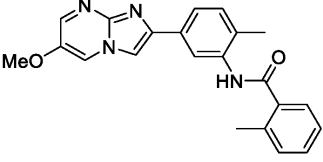
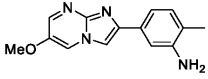
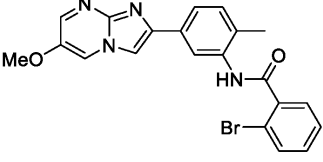
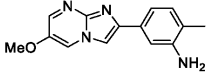
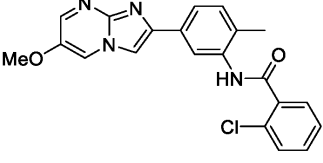
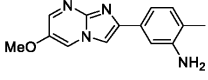
[0267]

4 FRF-02-162-2	 2-메틸-N-(2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페닐)벤즈아미드	(400MHz) 9.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3 양성자 masked by DMSO	357.4	 및 2-메틸벤조일 클로라이드
5 FRF-02-144-2	 2-클로로-N-(2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페닐)벤즈아미드	(400MHz) 10.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	377.3	 및 2-클로로벤조일 클로라이드
6 FRF-02-144-3	 N-(2-메틸-5-(6-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	(400MHz) 10.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 2.31 (s, 6H)	411.2	 및 2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드
7 FRF-02-118	 N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	(500MHz) 10.13 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)	414.86	 및 2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드

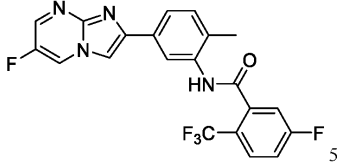
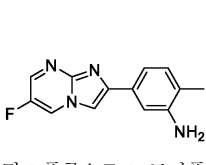
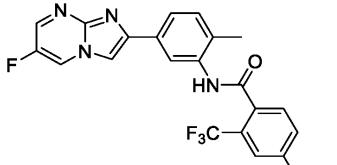
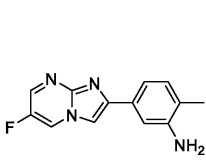
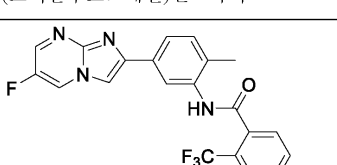
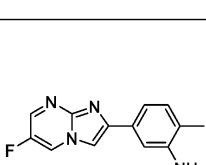
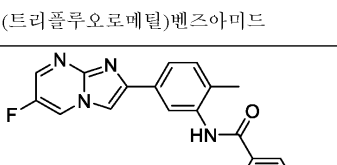
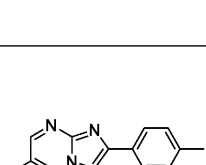
[0268]

8 FRF-02-117	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-메틸벤즈아미드	(500MHz) 9.87 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	361.22	 및 2-메틸벤조일 클로라이드
9 FRF-02-116	 2-브로모- <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)벤즈아미드	(500MHz) 10.07 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)	425.3	 및 2-브로모벤조일 클로라이드
10 FRF-02-115	 2-클로로- <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)벤즈아미드	(500MHz) 10.09 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 2.35 (s, 3H)	381.25	 및 2-클로로벤조일 클로라이드
11 FRF-02-137	 <i>N</i> -(5-(6-메톡시이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-페닐부탄아미드	(500MHz) 9.56 (s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.94 (t, 3H)	401.4	 및 2-페닐부탄산

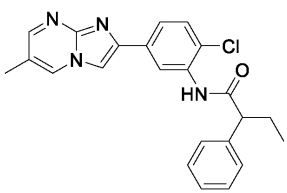
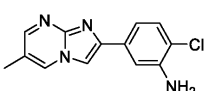
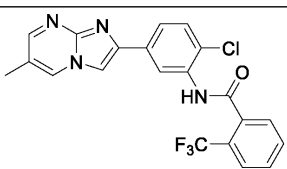
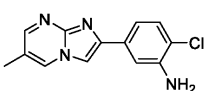
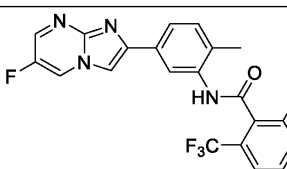
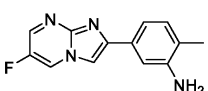
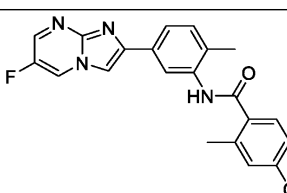
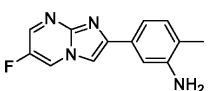
[0269]

12 FRF-02-135		(500MHz) 10.11 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	426.9	 및 2-(트리플루오로메틸) 벤조일 클로라이드
13 FRF-02-134		(500MHz) 9.85 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	372.98	 및 2-메틸벤조일 클로라이드
14 FRF-02-132		(500MHz) 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	439.09	 및 2-브로모벤조일 클로라이드
15 FRF-02-131		(500MHz) 10.06 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	393.22	 및 2-클로로벤조일 클로라이드

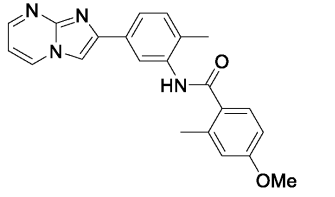
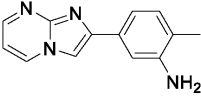
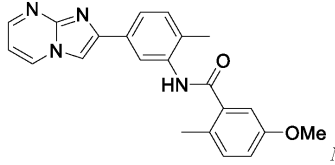
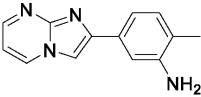
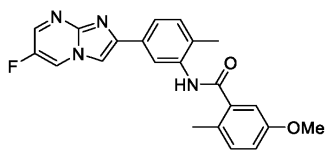
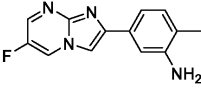
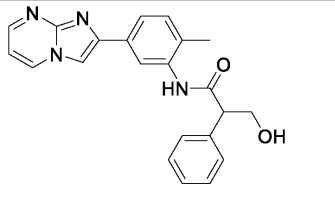
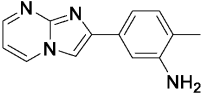
[0270]

16 FRF-02-166	 플루오로-N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조산	(500MHz) 10.19 (s, 1H), 9.24 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)	433.3	 밋 5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조산
17 FRF-02-167	 4-플루오로-N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조산	(500MHz) 10.15 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.31 (s, 3H)	433.28	 밋 4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조산
18 FRF-02-169	 4-클로로-N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤조산	(500MHz) 10.17 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.31 (s, 3H)	449.17	 밋 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤조산
19 FRF-02-171	 N-(5-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤조산	(500MHz) 10.05 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	428.93	 밋 4-메틸-2-(트리플루오로메틸)벤조산

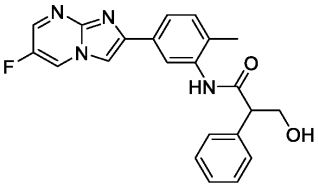
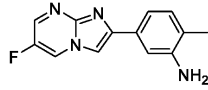
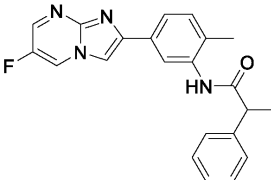
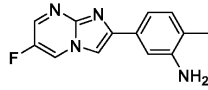
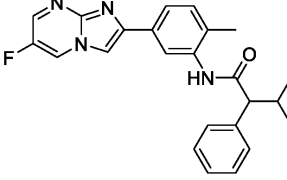
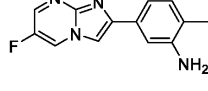
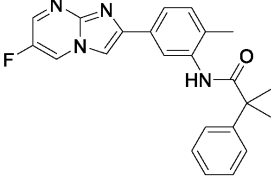
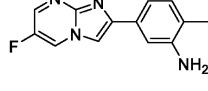
[0271]

20 FRF-02-174-1	 <i>N</i> -(2-클로로-5-(6-메틸이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)페닐)-2-페닐부탄아미드	(400MHz) 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.93 (t, 3H)	405.3	 및 2-페닐부타노일 클로라이드
21 FRF-02-174-2	 <i>N</i> -(2-클로로-5-(6-메틸이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	(400MHz) 10.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 2.32 (s, 3H)	431.3	 및 2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드
22 FRF-02-175	 2-플루오로- <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-6-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	(500MHz) 10.37 (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 2.30 (s, 3H)	432.93	 및 2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조산
23 FRF-02-176	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-4-메톡시-2-메틸벤즈아미드	(500MHz) 9.70 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	391.05	 및 4-메톡시-2-메틸벤조산

[0272]

24 FRF-02-182	 <i>N</i> -(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2-메틸페닐)-2-메틸페닐아미드		373.3	 및 4-메톡시-2-메틸벤조산
25 FRF-02-183	 <i>N</i> -(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2-메틸페닐)-2-메틸페닐아미드		373.1	 및 5-메톡시-2-메틸벤조산
26 FRF-02-187	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-메틸페닐아미드	(500MHz) 9.84 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	391.05	 및 5-메톡시-2-메틸벤조산
27 FRF-02-193	 3-히드록시- <i>N</i> -(5-(4-메틸페닐)-2-메틸페닐)-2-메틸페닐아미드		373.4	 및 3-히드록시-2-메틸벤조산

[0273]

28 FRF-02-194	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-3-히드록시-2-페닐프로판아미드		391.26	 및 3-히드록시-2-페닐프로판산
29 FRF-03-081	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-페닐프로판아미드	(500MHz) 9.51 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.97 (q, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)	375.1	 및 2-페닐프로판산
30 FRF-03-082	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-2-페닐부탄아미드		403.4	 및 3-메틸-2-페닐부탄산
31 FRF-03-084-1	 <i>N</i> -(5-(6-플루오로이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2-일)-2-메틸페닐)-2-메틸-2-페닐프로판아미드	(500MHz) 9.19 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)	389.2	 및 2-메틸-2-페닐프로판산

[0274]

[0275]

본원에 기재된 화합물의 생물학적 검증

[0276]

실시에 1. 이미다조피리미딘 화합물의 면역조정 활성

[0277]

인간 면역은 건강 및 질병 둘 다에 중요하며, 감염성, 알레르기성, 자가면역, 종양성 및 만성 질환에서 주요 역할을 한다. 이와 관련하여, 질병을 예방 및/또는 치료하기 위해 인간 면역계를 조정하는 접근법의 개발에 대한 관심이 증가하고 있다. 감염성 질환은 생애 초기에 이환율 및 사망률의 주요 원인이다. 면역화는 감염성 질환을 예방하기 위한 핵심 전략이다. 그러나, 신생아 및 영아의 면역화는 준최적 반응을 유발할 수 있고, 종종 다수의 부스터 용량을 필요로 하며, 약해지는 면역에 의해 제한될 수 있다. 아주반트첨가는 백신-유도된 면역을 증진시키는 주요 접근법이다. 아주반트는 백신 항원에 대한 면역 반응을 증진, 연장 및 조정하여 보호 면역을 최대화할 수 있고, 잠재적으로 취약 집단에서 (예를 들어, 매우 어린층 및 고령자에서 또는 유효 백신이 결여된 질환에 대해) 효과적인 면역화를 가능하게 할 수 있다. 백신 아주반트는 또한 암 면역요법제로서 큰 잠재력을 보유한다. 아주반트로서 사용될 수 있는 소분자가 보고되었다. 알레르기를 피하여 면역 반응을 재시하는 것 (예를 들어, Th1/Th2 균형을 회복시키는 것)에 있어서의 유용성이 또한 일부 분자에 대해 입증되었다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [J Immunol March 15, 1998, 160 (6) 2555-2559; 및 Adv Drug Deliv Rev. 2009 Mar 28;61(3):256-62]에 기재된 바와 같음).

[0278]

시험관내에서 인간 백혈구의 강력한 활성화를 유도하기 위해 및 생체내에서 아주반트로서 이미다조피리미딘 소

분자 제제를 사용하여 인간 면역 반응을 성형하기 위한 신규 분자 접근법이 본원에 기재되어 있다. 면역 증진 및 아주반트 활성을 갖는 것으로 확인된 모 화합물은 히트 검증을 위해 레비 랩(Levy Lab) (보스턴 아동 병원(Boston Children's Hospital))에 주문된 37번째 화합물이었기 때문에 "화합물 037"로 명명하였다.

- [0279] 인간 면역 세포를 강력하게 활성화시키는 면역조절제/아주반트를 확인하기 위해, 스크린에서 THP1 NF- κ B 리포터 세포에 대해 ~200,000개의 소분자를 시험하였다. 세포 배양 세포주, 예컨대 THP1 세포는 천연 1차 인간 백혈구의 반응을 모델링할 수 없다는 증거가 존재하므로, 3명의 상이한 성인 인간 공여자로부터의 1차 인간 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 사용하여, (THP1 스크린으로부터 비교적 높은 #의 히트를 갖는 소분자 라이브러리 플레이트에 초점을 맞춘) ~9,000개의 상업적으로 입수가 가능한 화합물을 스크리닝하는 보다 작은 규모의 신규 고처리량 스크리닝 방법론을 또한 사용하였다 (TNF α LISA 검정) (도 1a-1c).
- [0280] TNF 알파LISA 스크린은 3개의 파트로 구성되었다: 1) 인간 말초 혈액 수집 및 PBMC 분리 - 인간 성인 말초 혈액을 서면 동의 하에 수집하였다. PBMC를 피콜 밀도 구배를 사용하여 혈액으로부터 분리하였다. PBMC를 20% 자가 혈장 및 10% DMSO를 함유하는 RPMI 1 ml 중 바이알당 5천만개 세포로 사용시까지 -80°C에서 저장하였다; 2) TNF α LISA 검정 - 제1일에, PBMC를 37°C 수조에서 3분 동안 해동시키고, PBS로 2회 세척하였다. 트리판 블루 생존 세포 계수를 얻고, 세포를 10% 자가 혈장을 갖는 DMEM 중에 생존 6.67 x 10⁵ 개 세포/ml로 재현탁시켰다. 세포를 코닝(Corning) 2712 흑색 384-웰 세포 배양 플레이트에 웰당 30 μ l로 분배하였다 (최종 농도는 20,000 개 세포/웰이었음). 대조군을 수동으로 세포에 첨가하고, 시험 화합물을 로봇 핀 전달에 의해 첨가하였다. 이어서 플레이트를 37°C/5% CO₂ 습도-제어 인큐베이터에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 제2일에, 플레이트를 원심분리하고, 2 μ l 상청액을 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 알파 플레이트 내로 수집하였다. 퍼킨 엘머 인간 TNF α 키트 (cat# AL208F)를 사용하여 상청액 중 TNF α 의 존재를 검출하였다. 플레이트를 엔비전 기기 (퍼킨 엘머) 상에서 실행시켜 615 nm에서 발광을 검출하였다; 3) 히트 호출 방법 - 두 이중실험에서 및 3개의 인간 PBMC 샘플 중 적어도 2개에서 2 초과 로버스트 Z 점수(robust Z score)를 생성한 시험 화합물을 히트로 간주하였다.
- [0281] 항체-코팅된 형광측정 여기/방출 비드에 기초하여, 알파 기술 (퍼킨엘머)은 고처리량 스크리닝과 상용성인 비-세척, 고도 민감성, 정량적 검정에서 표적 분자, 이 경우 TNF α 의 검출 및 스크리닝을 가능하게 한다.
- [0282] 스크리닝된 화학적 라이브러리는 상업적 라이브러리, 예컨대 켐디브(ChemDiv), 켐브리지(ChemBridge) 및 아시넥스(Asinex)를 포함한, 다양한 공급원으로부터의 공지된 생물활성 및 상업적 라이브러리를 포함하였다 (모든 라이브러리에 대한 첨부 pdf 참조). 모든 라이브러리는 화학 및 세포 생물학 연구소 (ICCB)-롱우드 (하버드 의과 대학) 소유였고 그에 의해 제공되었다. 화합물 037을 PBMC TNF α LISA 스크린에서 확인하였다.
- [0283] 스크리닝된 3명의 인간 성인 공여자 중 적어도 2명에서 TNF 생산을 유도하는 소분자의 능력에 기초하여 히트를 결정하였다 (도 1d). 이러한 스크린으로부터, 이미다조피리미딘 화합물은 시험관내에서 강력한 TNF 생산을 유도하는데 있어서 가장 큰 효력을 갖는 화학적 패밀리로 나타났다 (도 2a-2b). 이들 결과는 ELISA에 의한 시토키인 생산을 측정하는 통상적인 인간 PBMC 검정 뿐만 아니라 다른 Th-분극 시토키인 (IL-12p70, IL-6, IL-1 β 등)에 대한 멀티플렉싱 검정에서 확인되었다 (도 3a, 3b 및 4). 주목할 만하게, THP1 NF- κ B 리포터 세포주에 대한 활성의 결여에 의해 입증된 바와 같이, 이미다조피리미딘은 시험된 임의의 포맷화 검정에서 인간 THP-1 세포주를 활성화하지 않았다 (도 5a-5b).
- [0284] 1차 세포와 THP1 세포 사이의 이미다조피리미딘의 활성의 이러한 큰 불일치는 주목할 만하고, 실용적인 편리성 면에서 많은 통상적인 고처리량 스크린은 THP-1 세포와 같은 세포주를 사용하며, 이는 면역 자극 화합물로서의 이미다조피리미딘의 확인에서 PBMC 스크리닝 방법론의 신규성 및 중요성을 강조한다. 인간 신생아 및 고령자 백혈구 뿐만 아니라 무린 백혈구를 활성화시키는 이미다조피리미딘의 능력을 또한 시험관내에서 확인하였으며 (도 2a, 8 및 10), 이는 이러한 화합물 패밀리의 잠재적 유용성을 확장시킨다 (예를 들어, 높은 감염 위험이 있는 하위-집단으로).
- [0285] 추가적으로, 인플루엔자 면역화의 무린 모델에서의 생체내 연구는 이미다조피리미딘의 첨가가 성체 마우스의 백신 반응을 현저하게 증진시킨다는 것을 나타낸다 (도 9). 재조합 인플루엔자 헤마글루티닌 (rHA) + 이미다조피리미딘으로 백신접종된 마우스는 rHA 단독으로 백신접종된 마우스와 비교하여 더 높은 항체 역가 및 rHA + 가장 흔히 사용되는 백신 아주반트인 명반으로 백신접종된 마우스와 비교하여 동등하거나 증진된 역가를 나타냈다.
- [0286] 양성 대조군으로서 R848을 사용하는 PBMC 검정에서 화합물 037의 추가의 상업적으로 입수가 가능한 유사체를 프로파일링하여 (도 6a, 6b 및 표 1), 이미다조피리미딘 시리즈 내에서의 일부 초기 구조 활성 관계 (SAR)를 생성하

였다. 특정 구조적 특색이 활성화에 중요한 것으로 보여, 추가의 이미다조피리미딘 세트를 제조 및 시험하였으며, 일부 예는 본 검정에서 화합물 037 및 R848 둘 다에 대해 동등하거나 월등한 활성을 나타냈다 (예를 들어, 도 7a 및 7b 및 표 1).

[0287] 요약하면, 이미다조피리미딘 화합물은 면역조정제/아주반트로서의 활성을 가져, 시험관내에서 인간 백혈구를 활성화시키고, 마우스 생체내에서 아주반트성을 나타낸다.

[0288] 본원에 기재된 이미다조피리미딘 화합물은 단독의 작용제로서 사용되어 인간 면역 반응을 변형시킬 수 있으며, 예를 들어 국소로 적용되어 면역 반응을 증진시킴으로써 감염을 치료하거나; 경구로 제공되어 점막 면역을 증진시키거나 또는 비강내로 제공되어 호흡기 감염을 치료하거나 알레르기 (예를 들어, 알레르기성 비염)를 감소시키거나; 국부로 또는 전신으로 주사되어 종양 및 암에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 화합물은 또한 예방적으로 제공되어 고위험 집단에서 감염 또는 방사선 손상에 대한 광범위한 보호를 위한 고도의 면역을 유도할 수 있다. 보조 요법은 또한 본원에 기재된 상태의 다른 치료와 결합될 수 있다. 추가로, 화합물은 백신 항원과 함께 제제화되는 백신 아주반트로서 사용되어 면역 반응을 증진, 가속화 및/또는 확장시키고/거나 요구되는 용량의 횟수를 감소시킬 수 있으며 ("용량 절약"), 이는 보호 면역 반응을 달성하기 위해 백신 부스팅이 요구될 때의 백신 항원의 비용 및 다수회 임상 방문의 난제를 고려할 때 매우 중요하다.

[0289] 본원에 기재된 이미다조피리미딘 화합물, 조성물 및 방법은 하기 이유로 이점을 갖지만 이에 제한되지는 않는다:

[0290] (1) 소분자 카테고리가 대량 생산/사용에 제공가능한 규모 확대에 적용될 수 있음;

[0291] (2) 화합물의 분자 스캐폴드가 동종체/유사체의 생산 및 생성을 위한 의약 화학 관점에서 비교적 유리한 것으로 보임;

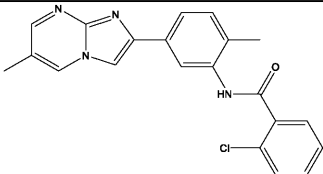
[0292] (3) 화합물이 극단 연령 - 예를 들어, 신생아 및 고령자의 세포를 포함한 인간 세포에 대해 활성임; 및

[0293] (4) 화합물이 다른 확립된 소분자 아주반트와 비교하여 별개의 시토카인 패턴을 유도하며 (예를 들어, R848과 상이함), 이는 별개의 활성을 시사한다.

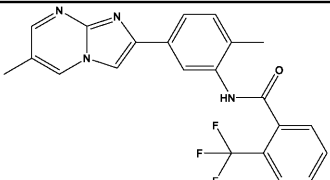
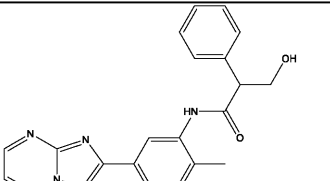
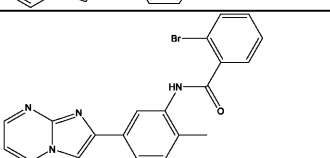
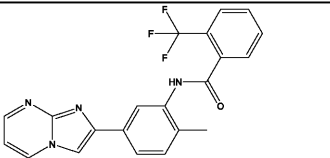
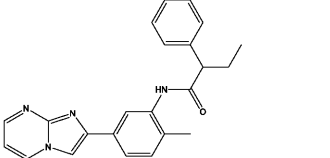
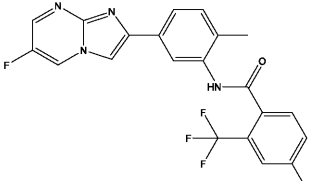
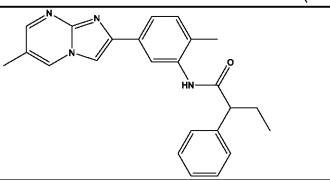
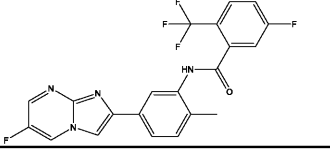
[0294] 표 1. 화합물 R848과 비교하여 PBMC 내 TNF 생산의 자극에 대한 예시적인 이미다조피리미딘 화합물의 활성

[0295] 표 1은 벤치마크 화합물 R848과 비교하여 PBMC 내 TNF 생산의 자극에 대한 예시적인 화합물의 활성을 제공한다. 구체적으로, 성인 PBMC를 33 μ M의 화합물 037 유사체 패밀리 또는 화합물 R848로 18시간 동안 자극시킨 후 ELISA에 의해 TNF 생산을 측정하였다. 유사체를 R848과 비교하여 TNF 생산 백분율 (TNF %) 중앙값에 의해 상위에서 하위로 순위화하였다 (N = 3 - 5). 화합물을 TNF %에 따라 하기 카테고리로 분류하였다: 높은 활성 - 부류 A: TNF % > 15%; 중간 활성 - 부류 B: 1% < TNF % $\leq$ 15%; 낮은 활성 - 부류 C: TNF % $\leq$ 1%

[0296] 표 1. 화합물 R848과 비교하여 PBMC 내 TFN 생산의 자극에 대한 예시적인 이미다조피리미딘 화합물의 활성

화합물 ID	TNF (중앙값)	TNF % (중앙값)	활성 부류	# 반복	시리즈	분자량	화합물 구조
FRF-02-144-2	2.5245	104.32	A	5	6-Me 이미다조피리미딘	376.84	

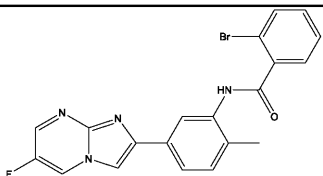
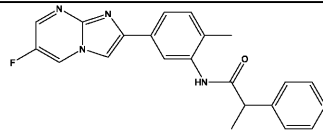
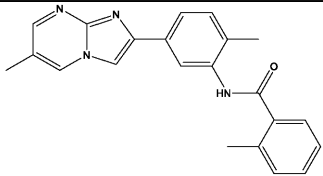
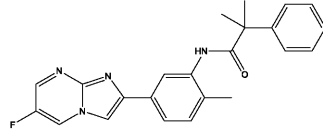
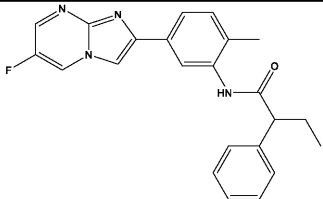
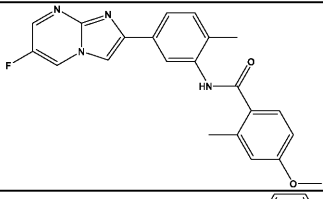
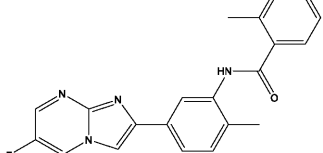
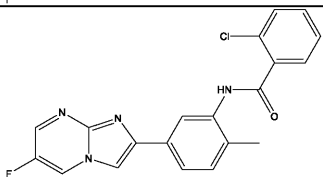
[0297]

FRF-02-144-3	5.397	99.81	A	5	6-Me 이미다조 페리미딘	410.40	
FRF-02-193	2.997	91.73	A	5	이미다조 페리미딘	372.43	
37.16	3.5625	90.17	A	3	이미다조 페리미딘	407.27	
37.37	3.73	71.12	A	3	이미다조 페리미딘	396.37	
화합물 37	2.403	69.79	A	5	이미다조 페리미딘	370.46	
FRF-02-171	2.1615	65.93	A	5	6-F 이미다조 페리미딘	428.39	
FRF-02-144-1	3.144	55.24	A	5	6-Me 이미다조 페리미딘	384.48	
FRF-02-166	2.0745	53.91	A	5	6-F 이미다조 페리미딘	432.35	

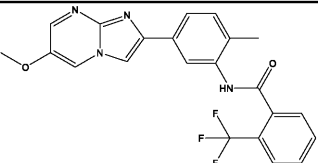
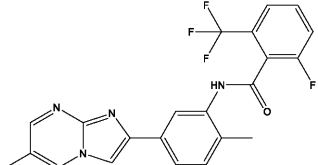
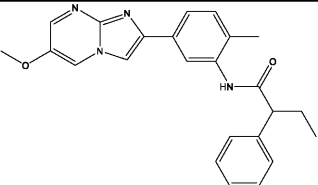
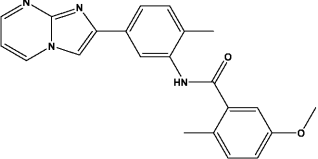
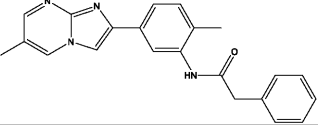
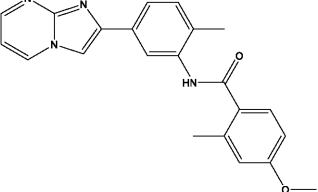
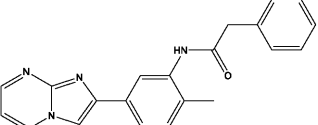
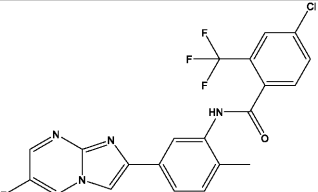
[0298]

FRF-02-167	1.101	51.62	A	5	6-F 이미다조 퍼리미딘	432.35	
FRF-02-118	1.8795	43.53	A	5	6-F 이미다조 퍼리미딘	414.36	
FRF-03-082	1.008	41.65	A	5	6-F 이미다조 퍼리미딘		
FRF-02-174-1	0.924	35.71	A	5	6-Me 이미다조 퍼리미딘	404.90	
FRF-02-187	1.191	31.32	A	5	6-F 이미다조 퍼리미딘	390.42	
37.33	0.288	22.94	A	4	이미다조 퍼리미딘	362.82	
37.17	0.865	20.64	A	3	이미다조 퍼리미딘	342.40	
FRF-02-174-2	0.1455	13.99	B	5	6-Me 이미다조 퍼리미딘	430.82	

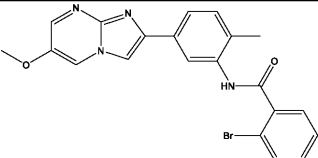
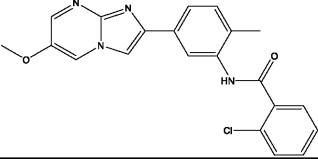
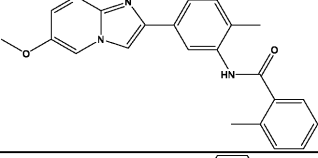
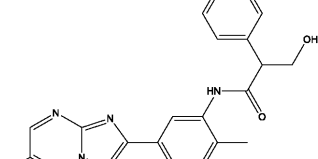
[0299]

FRF-02-116	0.594	8.48	B	5	6-F 이미다조 피리미딘	425.26	
FRF-03-081	0.3195	7.51	B	5	6-F 이미다조 피리미딘		
FRF-02-162-2	0.309	6.34	B	5	6-Me 이미다조 피리미딘	356.43	
FRF-03-084-1	0.24	6.00	B	5	6-F 이미다조 피리미딘		
FRF-02-119	0.219	4.35	B	5	6-F 이미다조 피리미딘	388.45	
FRF-02-176	0.087	3.81	B	5	6-F 이미다조 피리미딘	390.42	
FRF-02-117	0.138	3.06	B	5	6-F 이미다조 피리미딘	360.39	
FRF-02-115	0.0625	2.42	B	5	6-F 이미다조 피리미딘	380.81	

[0300]

FRF-02-135	0.0705	1.60	B	5	6-MeO 이미다조 페리미딘	426.40	
FRF-02-175	0.063	1.43	B	5	6-F 이미다조 페리미딘	432.35	
FRF-02-137	0.04	1.27	B	5	6-MeO 이미다조 페리미딘	400.48	
FRF-02-183	0.008	0.77	C	5	이미다조 페리미딘	372.43	
FRF-02-162-1	0.008	0.42	C	5	6-Me 이미다조 페리미딘	356.43	
FRF-02-182	0.008	0.39	C	5	이미다조 페리미딘	372.43	
FRF-02-103	0.008	0.18	C	5	이미다조 페리미딘	342.40	
FRF-02-169	0.008	0.18	C	5	6-F 이미다조 페리미딘	448.81	

[0301]

FRF-02-132	0.008	0.18	C	5	6-MeO 이미다조 피리미딘	437.30	
FRF-02-131	0.008	0.18	C	5	6-MeO 이미다조 피리미딘	392.84	
FRF-02-134	0.008	0.18	C	5	6-MeO 이미다조 피리미딘	372.43	
FRF-02-194	0.008	0.18	C	5	6-F 이미다조 피리미딘	390.42	

[0302]

[0303]

[0304]

물질 및 방법

개관. 인간 면역 세포를 강력하게 활성화시키는 면역조정제/아주반트를 확인하기 위해, THP1 세포에 대해 ~200,000개의 소분자의 스크리닝을 시험하였다. 세포 배양 세포주, 예컨대 THP-1 세포는 천연 1차 인간 백혈구의 반응을 모델링할 수 없다는 증거가 존재하므로, 3명의 상이한 성인 인간 공여자로부터의 1차 인간 혈액 단핵 세포를 사용하여, THP-1 스크린으로부터 비교적 높은 #의 히트를 갖는 소분자 라이브러리 플레이트에 초점을 맞춘 ~9,000개의 상업적으로 입수가능한 화합물을 스크리닝하는 보다 작은 규모의 신규 고처리량 스크리닝 방법론 및 TNF α LISA 검정 (퍼킨엘머로부터 상업적으로 입수가능함)을 또한 사용하였다. 문헌 [Schildberger et al., Mediators of Inflammation, Volume 2013, Article ID 697972 (2013)]을 참조한다.

[0305]

THP-1 세포주 및 배양 조건. THP1-루시아(Lucia)TM 세포주를 인비보젠 (캘리포니아주 샌디에고)으로부터 입수하였다. 백혈병을 갖는 소년의 혈액으로부터 유래된 인간 단핵 세포인 THP1-루시아 세포는 NF- κ B-유도성 Luc 리포터 구축물을 함유한다. 이는 분비된 루시페라제 효소로부터의 발광을 정량화함으로써 NF- κ B 활성화를 측정하는 것을 가능하게 한다. THP1-루시아 세포를 10% 비-열 불활성화 태아 소 혈청 (FBS), 10 mM HEPES, 1.0 mM 피루브산나트륨, 50 ug/ml Pen-Strep 및 100 ug/mL 노르모신(Normocin)TM이 보충된 RPMI 1640에서 배양하였다. 배양하였으면, 세포를 5% CO₂ 및 가슴 분위기 하의 37°C 인큐베이터에 저장하였다. 세포를 2-3일마다 계대배양하고, 2.0 x 10⁶개 세포/ml 배지의 농도를 초과하지 않도록 하였다.

[0306]

화학적 라이브러리. 스크리닝된 화학적 라이브러리는 다양한 공급원으로부터의 공지된 생물활성 및 상업적 라이브러리 (예를 들어, 상업적 라이브러리, 예컨대 캠디브, 캠브리지 및 아시텍스; 모든 라이브러리에 대한 첨부 pdf 참조)를 포함하였다. 모든 라이브러리는 화학 및 세포 생물학 연구소 (ICCB)-롱우드 (하버드 의과 대학) 소유였고 그에 의해 제공되었다.

[0307]

NF- κ B-유도된 발광 검정. 계대 15와 18 사이의 THP1-루시아 세포를 배양 배지 중에 현탁시키고, 콤비 액체 분배기를 사용하여 384-웰 흑색 투명-바닥 플레이트 (코닝 3712) 내로 30,000개 세포/30 μ l/웰로 분배하였다. 공지된 면역 자극 활성을 갖는 벤치마크 소분자와의 비교를 가능하게 하기 위해, 동일한 농도의 세포를 0.3% DMSO 중 50 μ M의 TLR7/8 효능제인 R848로 자극하고, 세포가 없는 칼럼 24의 모든 다른 웰에 다중채널 피펫에 의해 동일한 부피로 첨가하였다. THP1 배양 배지 및 2.3% DMSO 중 700 nM의 공지된 말초 혈액 세포 미토겐인 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA) 5 μ l를 칼럼 23의 모든 다른 웰에 다중채널 피펫에 의해 첨가하였다 (웰 중 최종 농도: 0.3% DMSO 중 100 nM). 2.3% DMSO를 함유한 THP1 배양 배지 5 μ l를 칼럼 23의 나머지 웰에 다중채널 피펫에 의해 첨가하였다 (최종 농도 0.3% DMSO). 100% DMSO 중에 희석된 라이브러리 화합물의 100 nL 분취물을 그의 원래 384-웰 플레이트에서 검정 플레이트로 세이코(Seiko) 핀 전달 기계를 사용하여 전달하였

다. 각각의 라이브러리 플레이트를 이중으로 핀 전달하여, 비교를 위한 동일한 조건을 갖는 2개의 검정 플레이트를 생성하였다. 이어서 플레이트를 가습 조건에서 5% CO₂ 하에 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 10 μL의 상청액을 각각의 웰로부터 꺼내고, 백색 플레이트 (코닝 3570)로 Vprep 액체 전달 기계를 사용하여 전달하였다. THP1 배양 배지 중에 1:2000 희석된 재조합 루시아 단백질 (인비보젠) 10 μL를 비어 있는 웰 24P에 첨가하였다. 콤비 액체 분배기를 사용하여, 멸균수 중에 1:3 희석된 Quanti-Luc 기질 (인비보젠) 50 μL/웰을 검정 플레이트에 첨가하였다. 기질을 첨가한 직후, 퍼킨엘머 엔비전 플레이트 판독기를 사용하여 발광을 판독하였다.

[0308] THP1 세포 부착 검정. 상기 기재된 인큐베이션 및 상청액 이동 후, 각각의 흑색 검정 플레이트를 수동으로 세척하였다. 먼저, 플레이트를 뒤집어 진탕함으로써, 잔류 현탁 세포를 15% 표백제의 조 내로 배출시켰다. 이어서, 플레이트를 1 x PBS의 7 L 조에 침지시켰다. 침지 후, 각 플레이트를 좌우로 격렬하게 진탕시켜 웰에 형성된 임의의 공기 기포를 방출시켰다. 이어서 플레이트를 빼내어 다시 한번 표백제 조 내에서 진탕시켰다. 이 과정을 플레이트당 3회 반복하였다.

[0309] 세척된 검정 플레이트에 콤비 액체 디스펜서를 사용하여, 1% 파라-포르 알데히드 함유 PBS 중 2 μg/mL 퀵스트 (Hoechst) 33342의 혼합물을 30 μL/웰로 첨가하였다. 플레이트를 암실에 두어 20분 동안 염색 및 고정시켰다. 이어서 세척 및 염색된 검정 플레이트를 아쿠멘(Acumen) 레이저 스캐닝 세포 측정기 상에 로딩하였다. 기기를 사용하여 각각의 웰에 대하여 총 형광 면적 및 대상체 (핵)의 수를 측정하였다.

[0310] TNF α LISA 검정. 인간 성인 말초 혈액을 승인된 프로토콜에 따라 수집하였다. 피콜 밀도 구배를 사용하여 혈액으로부터 PBMC를 분리하였다. PBMC를 20% 자가 혈장 및 10% DMSO를 함유하는 RPMI 1 mL 중 바이알당 5×10^7 개 세포로 사용시까지 -80℃에서 저장하였다. 제1일에, PBMC를 37℃ 수조에서 3분 동안 해동시키고, PBS로 2회 세척하였다. 생존율을 트리판 블루 염색에 의해 평가한 다음, 세포를 10% 자가 혈장이 존재하는 DMEM 중 6.67×10^5 개 생존 세포/mL로 재현탁시켰다. 30 μL의 세포를 코닝 2712 흑색 384-웰 세포 배양 플레이트에 웰마다 분배하였다 (최종 농도는 20,000개 세포/웰이었음). 대조군을 수동으로 세포에 첨가하고, 시험 화합물을 로봇 핀 전달에 의해 첨가하였다. 이어서 플레이트를 37℃/5% CO₂ 습도-제어 인큐베이터에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 제2일에, 플레이트를 원심분리하고, 2 μL 상청액을 퍼킨 엘머 알파 플레이트 내로 수집하였다. 퍼킨 엘머 인간 TNF α 키트 (cat# AL208F)를 사용하여 상청액 중 TNF α의 존재를 검출하였다. 플레이트를 엔비전 (퍼킨 엘머) 기기 상에서 실행시켜 615 nm에서 발광을 검출하였다.

[0311] 히트 호출 방법. 두 이중실험에서 및 3개의 인간 PBMC 샘플 중 ≥ 2 개에서 로버스트 Z 점수 > 2 를 생성한 시험 화합물을 히트로 간주하였다. 하기 보여지는 히트 호출 표준 작업 절차 (SOP)를 THP-1 및 TNF α LISA 검정에 사용하였다:

[0312] 모든 데이터를 log10-변환시킨다 (log10) - 칼럼 E 및 F로부터의 크로스토크 보정된 발광 데이터를 칼럼 K 및 L에서 로그-변환시킨다 (log10). "if" 논리문으로 칼럼 C를 참조하여 실험 웰만을 평가하였다. 칼럼 Q에서의 계산의 예, 칼럼 E로부터의 로그-변환 데이터를 하기에 제시한다:

[0313] =IF(C2 = "X", LOG10(E2), "")

[0314] 조정된 중앙 절대 편차 (MAD) 값으로 각각의 실험 웰에 대한 로버스트 Z 점수를 계산한다. 먼저, 로그-변환된 데이터로부터 플레이트 중앙값 및 MAD 값을 생성한다. 각각의 웰 값에 대한 절대 편차를 칼럼 M 및 N에서 계산하며, 이의 예를 하기에 제시한다:

[0315] =IF(C2 = "X", ABS(K2-\$I\$3), ""), 여기서 K2는 로그 변환된 데이터 포인트이고, I3은 상기 판독에 대한 플레이트에 대한 중앙값이다.

[0316] 이어서 MAD를 칼럼 U-X 각각의 중앙값에 1.4286을 곱하여 계산하며, 이의 예를 하기에 제시한다:

[0317] =MEDIAN(M2:M385)*1.4286

[0318] 이어서 로버스트 Z 점수를 (웰_값 - 중앙값_플레이트) / (MAD_플레이트 * 1.4286)로서 계산하며, 계산 예를 하기에 제시한다:

[0319] =IF(\$C2="X", ((K2-\$I\$3)/\$I\$5), ""), 여기서 K2는 로그-변환된 웰 값이고, I3은 상기 판독에 대한 플레이트 실험 중앙값이고, I5는 상기 판독에 대한 플레이트 실험 MAD이다.

- [0320] 두 이중실험에서 2 이상의 로버스트 Z 점수 값을 갖는 임의의 웰을 히트로 간주한다. 이를 하기 예에 제시한 바와 같이 칼럼 Q에서 평가한다:
- [0321] =IF(AND((O2>\$I\$7), (P2>\$J\$7), (\$C2="X")),TRUE,FALSE), 여기서 O2 및 P2는 발광 관독의 반복에 대한 로버스트 Z 점수이고, 반면 I7 및 J7은 발광 로버스트 Z 점수 한계값 (2)을 나타낸다. "TRUE"는 화합물이 이들 히트 기준을 충족시키는 경우에 칼럼 Q로 복귀될 것이다.
- [0322] 히트인 것으로 결정된 임의의 웰에 대해, 하기 예에 제시한 바와 같이 칼럼 R에 플레이트:웰 화합물 ID를 표시할 것이다:
- [0323] =IF(Q2,CONCATENATE(A2,"-",B2),""), 여기서 Q2는 화합물의 히트 상태를 결정하는 TRUE/FALSE 값이고, 반면 A2는 플레이트 ID이고, B2는 웰 ID이다.
- [0324] 인간 MoDC 검정. 해파린처리된 인간 성인 말초 혈액을 피콜-하이파크(Ficoll-Hypaque) 구배 (피콜-파크 프리미엄(Ficoll-Paque PREMIUM), 지이 헬스케어(GE Healthcare), 위스콘신주 위케샤) 혈액 단핵 세포 (PBMC) 층 상에 층상화하였다. 단핵구를, 범-마커로서 CD14를 사용하여 제조업체 (밀테니이 바이오텍 (Miltenyi Biotec), 캘리포니아주 오번)의 지침에 따라 자기 마이크로비드를 이용한 양성 선택에 의해 단핵 세포 분획으로부터 단리시켰다. 앞서 기재된 바와 같이 [1-5], 유동 세포측정법에 의해 CD14에 대해 평가하였을 때 단핵구 제제는 일반적으로 > 95% 순수하였다. 단리된 단핵구를 조직 배양 접시에서, 신선한 10% 자가 혈소판-결핍 혈장을 함유하며, 재조합 인간 (rh) IL-4 (50 ng/ml) 및 rhGM-CSF (100 ng/ml) (알앤디 시스템즈(R&D Systems), 미네소타주 미네아폴리스)가 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 0.4×10^6 개 세포/ml로 배양하고, 배양 제3일에 신선한 배지 및 시토카인을 한번 보충하였다. 5 내지 6일 후, 느슨하게 부착한 분획물만을 조심스럽게 피펫팅하고, 96-웰 포맷에 목적인 세포 밀도로 재-플레이팅하여, > 90% 순도의 미성숙 MoDC, 상용적으로 HLA-DR⁺, CD14⁻, DC-SIGN⁺ [3]를 수확하였다.
- [0325] ELISA 및 멀티플렉스-분석물 검정. 인간 PBMC 및 DC 자극으로부터 유래된 상청액을 TNF에 대해 ELISA에 의해 검정하였다 (썬피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific); 미국 매사추세츠주 월섬). 세포 배양 상청액 중 시토카인 및 케모카인 발현 프로파일 (예를 들어, IFN γ , IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-1 β , IL-23, IL-27, IL-28A, IL-33, IL-6, MIP-3 α /CCL20 및 TNF)을 맞춤형 밀리플렉스(Milliplex)® 인간 Th17 자기 비드 패널을 사용하여 제조업체의 지침 (밀리포어(Millipore), 미국 일리노이주 시카고)에 따라 측정하였다. 루미넥스(Luminex)® 100/200™ 시스템 및 x포텐트(xPOTENT)® 소프트웨어 (루미넥스, 텍사스주 오스틴) 상에서 검정을 관독하고 분석하였다. 평균 배경의 3 표준 편차 위로 정의되는, 각각의 개별 검정에 대한 최소 검출가능한 농도에서 최소 한계값을 설정하였다.
- [0326] 시험관내 PBMC 자극.
- [0327] 피콜 밀도 구배를 사용하여 혈액으로부터 PBMC를 단리하였다. PBMC를 신선한 것으로 사용하거나 또는 20% 자가 혈장 및 10% DMSO를 함유하는 RPMI 1 mL 중 바이알당 5×10^7 개 세포로 사용시까지 -80℃에서 저장하였다. 0.66 μ l의 DMSO-용해된 화합물 (10 mM)을 둥근 바닥 96-웰 플레이트의 각 웰에 전달하여 자극 플레이트를 제조하였다. 인간 성인 공여자로부터 단리된 PBMC를 10%의 혈소판-결핍 혈장이 보충된 RPMI 200 μ l당 10^5 개 세포의 농도로 재현탁시켰다. 200 μ l의 세포 현탁액을 각 웰에 전달하여 33 μ M의 최종 화합물 농도를 생성하였다. 약 18시간의 인큐베이션 (37℃, 5% CO₂) 후에, 플레이트를 회전 침강시키고 (500 x g, 실온, 5분), 상청액을 추가의 분석을 위해 수거하였다.
- [0328] 신생아 전혈 검정
- [0329] 항-응고제로서 발열원-무함유 해파린을 사용하여 제왕절개한 직후의 신생아 (n=5)로부터 인간 신생아 체대혈을 수집하였다. 체대혈을 RPMI 1640 배지 중에 1:1 (v/v)로 희석하였다. 1 마이크로리터의 각각의 지시된 화합물을 96-웰 둥근-바닥 플레이트 내 200 마이크로리터의 희석 혈액을 함유하는 각 웰에 11 μ M의 최종 농도로 첨가하였다. 이어서 플레이트를 가습 인큐베이터 내 37℃에서 5% CO₂의 존재 하에 18시간 동안 인큐베이션하였다. ~18시간의 인큐베이션(37℃, 5% CO₂) 후, 플레이트를 회전 침강시키고 (500 x g, 실온, 5분), 상청액을 추가의 분석을 위해 수거하였다.
- [0330] 동물

- [0331] C57BL/6 및 BALB/c 마우스를 타코닉 바이오사이언시스(Tacnic Biosciences) 또는 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories)로부터 입수하고, 보스턴 아동 병원 내 동물 연구 시설에 특정 병원체-무함유 조건에 수용하였다.
- [0332] 비장세포 단리 및 시험관내 자극
- [0333] 비장을 6-8주령 C57BL/6 마우스로부터 수거하였다. 비장세포 단리를 위해, 비장을 70 μ M 스트레이너를 통해 분쇄하고, PBS로 세척하고, 적혈구를 염화암모늄-기재 용해 완충제 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)) 중에 2분의 인큐베이션으로 용해시켰다. 이어서 세포를 계수하고, 33 μ M의 최종 화합물 농도를 달성하기 위해 0.66 μ l의 DMSO-용해된 화합물 (10 mM)과 함께 200 μ l의 완전 배양 배지 (RPMI 1640 플러스 10% 열-불활성화 태아 소 혈청 [FBS, 지이 헬스케어 하이클론(GE Healthcare HyClone)], 50 μ M 2-메르캅토에탄올, 2 mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린/스트렙토마이신 [길코 써모피셔 사이언티픽]) 중 웰 (둥근 바닥 96-웰 플레이트)당 2×10^6 개로 플레이팅하였다. 18시간의 인큐베이션 (37°C, 5% CO₂) 후에, 플레이트를 회전 침강시키고 (500 x g, 실온, 5분), 상청액을 추가의 분석을 위해 수거하였다.
- [0334] 항원, 면역화 및 항체 정량화
- [0335] 면역화 실험을 위해, 성체 마우스를 2016-2017 플루블록(FluBlok) 백신 제제 (프로테인 사이언시스 코퍼레이션 (Protein Sciences Corp.))에 함유된 0.33 μ g의 각각의 하기 재조합 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (rHA): A/미시간/45/2015 (H1N1), A/홍콩/4801/2014 (H3N2) 및 B/브리스번/60/2008을 함유하는 백신 50 μ l를 사용하여 우측 후방 대퇴부에 근육내로 (i.m.) 면역화시켰다. 마우스를 프라이밍-부스팅 스케줄 (4주 간격으로 2회 주사)로 면역화시켰다. 모든 실험군에서의 백신을 10% (v/v) DMSO (DMSO 중에 용해되었기 때문에 소분자로 면역화된 군은 제외함) 및 5% (v/v) 트윈-80을 사용하여 제제화하였다. 특정 실험군에 대해 지시된 바와 같이, 백신을 또한 수산화알루미늄 (100 μ g) 및/또는 화합물 037 (100 nmol, 최종 DMSO 농도 10%)을 사용하여 제제화하였다. 항체 검출을 위해 프라이밍 28일 후 (부스팅 전 혈액 샘플) 및 부스팅 14일 후에 혈청을 수집하였다. rHA-특이적 IgG를 ELISA에 의해 정량화하였다. 높은 결합 평형 바닥 96-웰 플레이트 (코닝 라이프 사이언시스 (Corning Life Sciences))를 카르보네이트 완충제 pH 9.6 중 1 μ g/ml rHA로 코팅하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하고, PBS + BSA 1% (시그마-알드리치)로 실온 (RT)에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 백신접종된 마우스로부터의 혈청을 PBS + BSA 1% 중 1:100 및 1:4 연속 희석물의 초기 희석물로 첨가하고, RT에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 플레이트를 세척하고, HRP-접합된 항-마우스 IgG (서던 바이오테크(Southern Biotech))와 함께 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 종료시 플레이트를 다시 세척하고, 테트라메틸벤지딘 (비디 바이오사이언시스)으로 5분 동안 발색시킨 다음, 1 N H₂SO₄로 정지시켰다. 광학 밀도를 450 nm 베르사맥스 마이크로플레이트 판독기에서 소프트맥스 프로 버전 5를 사용하여 (둘 다 몰레큘라 디바이시스 (Molecular Devices)) 판독하고, 중점 역가를 배경 광학 밀도의 3배 컷오프를 사용하여 계산하였다.
- [0336] 통계적 분석. 프리즘 v. 5.0b (그래프패드 소프트웨어) 및 마이크로소프트 엑셀 (마이크로소프트 코퍼레이션 (Microsoft Corporation), 워싱턴주 레드몬드)을 사용하여 통계적 유의성 및 그래픽 출력을 생성하였다. 결과는 p 값 < 0.05에서 유의한 것으로 간주하였고, 하기와 같이 나타냈다: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

[0337] 참고문헌

1. Dowling, D.J., et al., The ultra-potent and selective TLR8 agonist VTX-294 activates human newborn and adult leukocytes. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e58164.
2. Palmer, C.D., et al., The effect of stable macromolecular complexes of ionic polyphosphazene on HIV Gag antigen and on activation of human dendritic cells and presentation to T-cells. *Biomaterials*, 2014. **35**(31): p. 8876-86.
3. Philbin, V.J., et al., Imidazoquinoline Toll-like receptor 8 agonists activate human newborn monocytes and dendritic cells through adenosine-refractory and caspase-1-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. **130**(1): p. 195-204 e9.
4. Ganapathi, L., et al., The Imidazoquinoline Toll-Like Receptor-7/8 Agonist Hybrid-2 Potently Induces Cytokine Production by Human Newborn and Adult Leukocytes. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0134640.
5. Dowling, D.J., et al., Toll-like receptor 8 agonist nanoparticles mimic immunomodulating effects of the live BCG vaccine and enhance neonatal innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*, 2017.
6. Dowling, D.J., et al., TLR7/8 adjuvant overcomes newborn hyporesponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine at birth, *JCI Insight*. 2017; 2(6).

[0338]

[0339] 등가물 및 범주

[0340]

청구범위에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군의 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련된다면 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련된 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.

[0341]

게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급된 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 그러한 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도된다는 것에 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10 까지 가정할 수 있다.

[0342]

본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 기타 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 이들은 제외가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

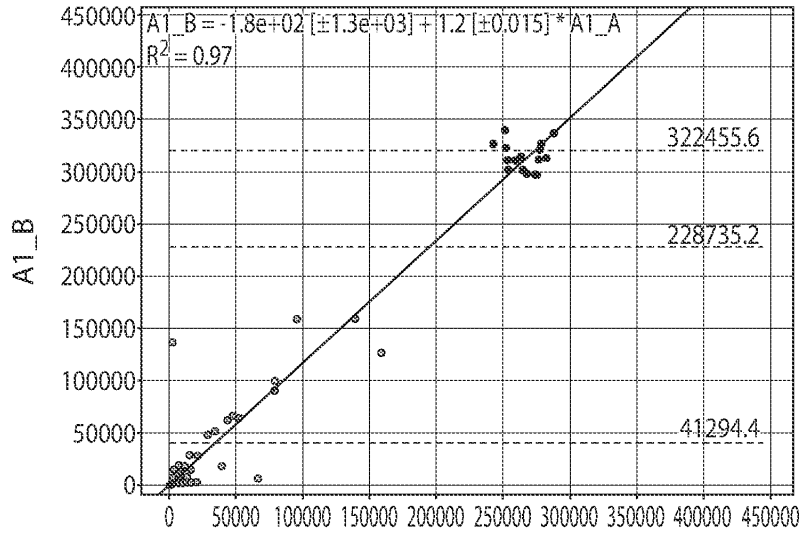
[0343]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명으로 제한되는 것으로

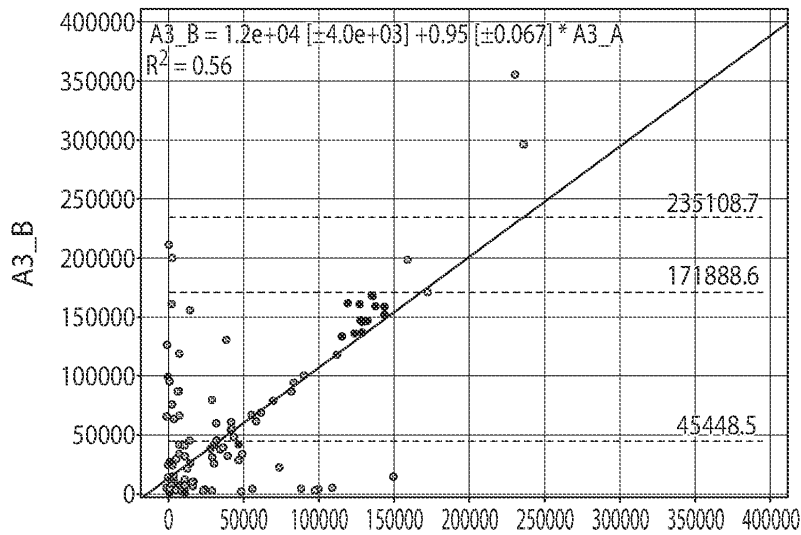
의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

도면

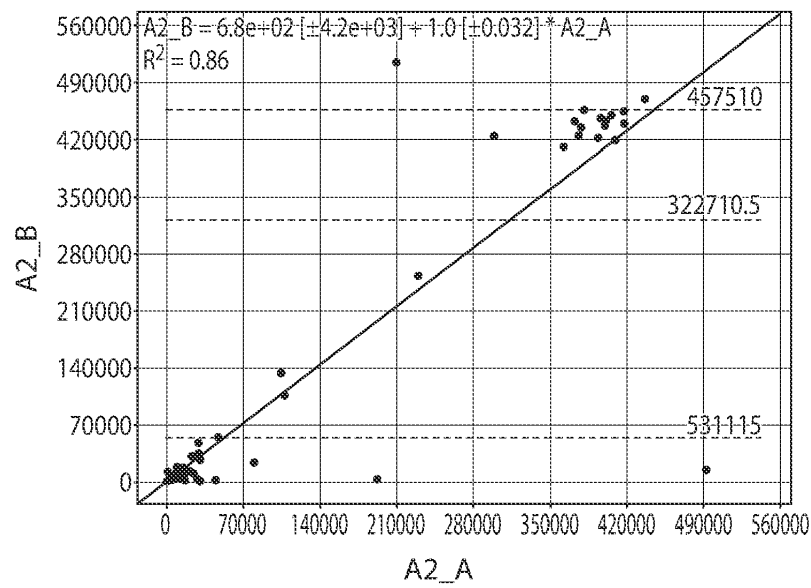
도면1a



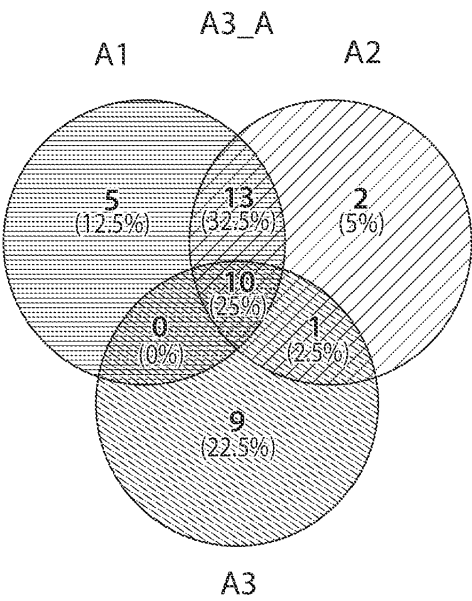
도면1b



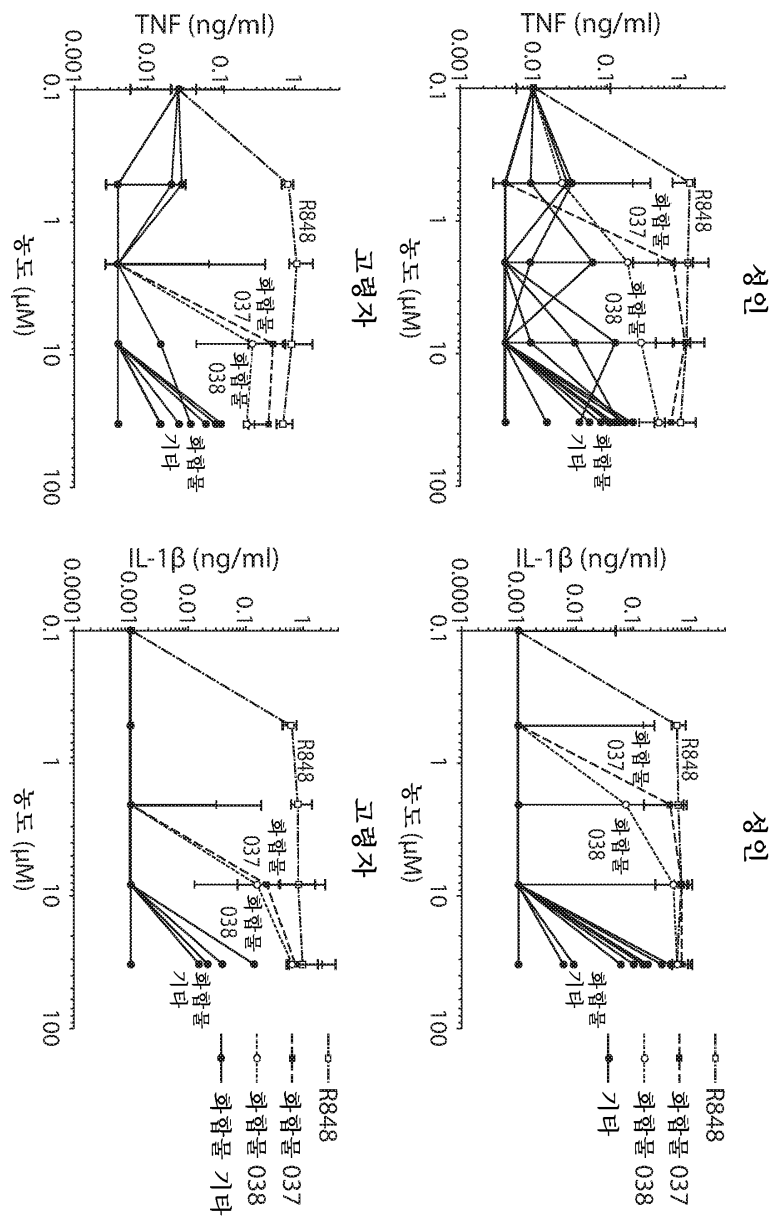
도면1c



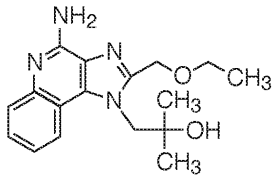
도면1d



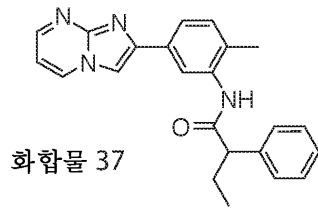
도면2a



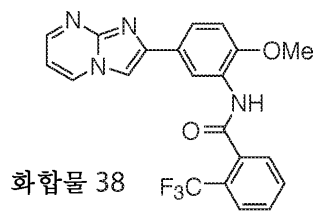
도면2b



R848 - 레시퀴모드

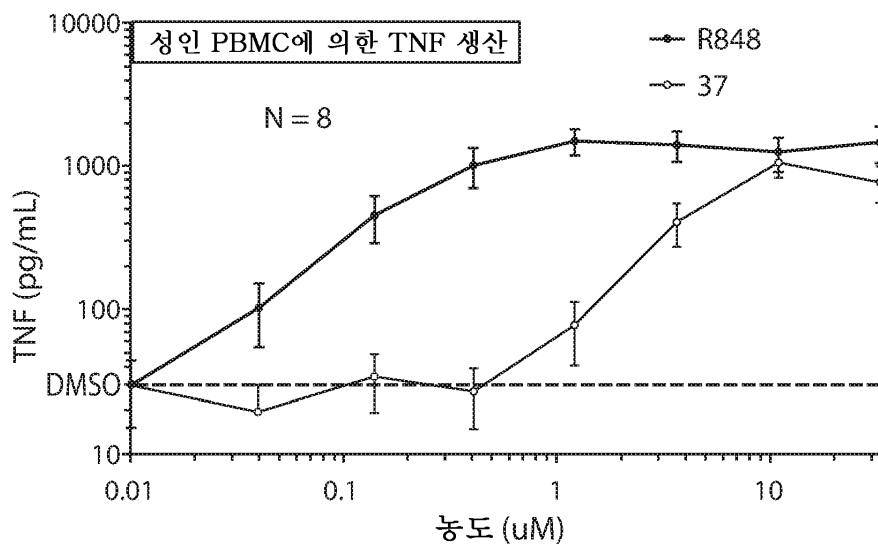


화합물 37

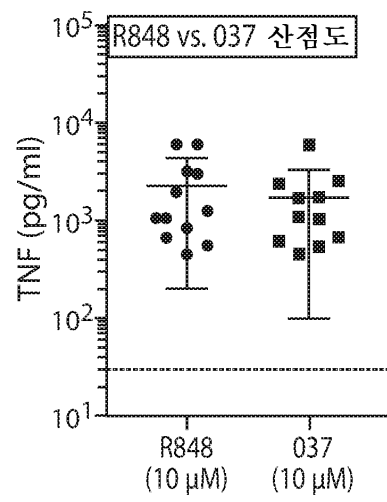


화합물 38

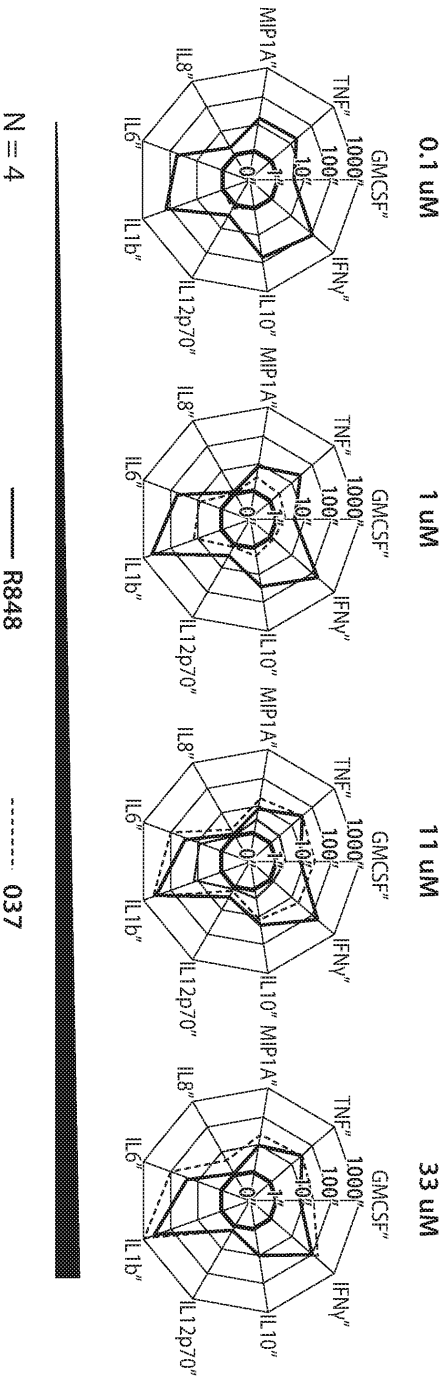
도면3a



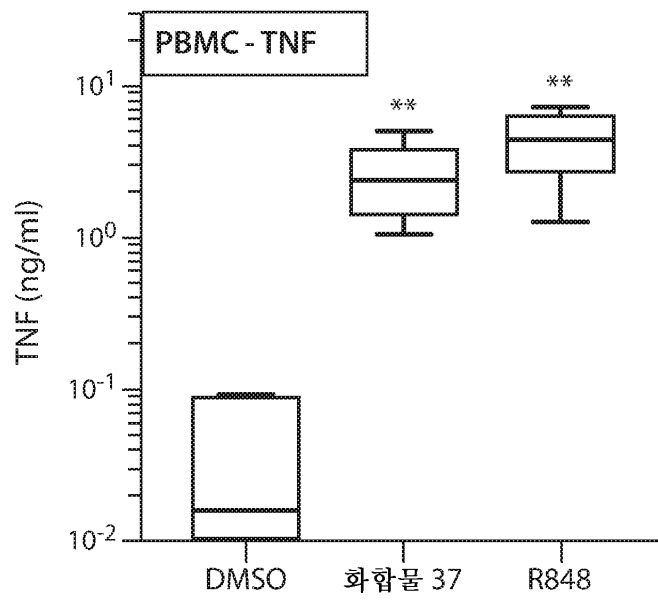
도면 3b



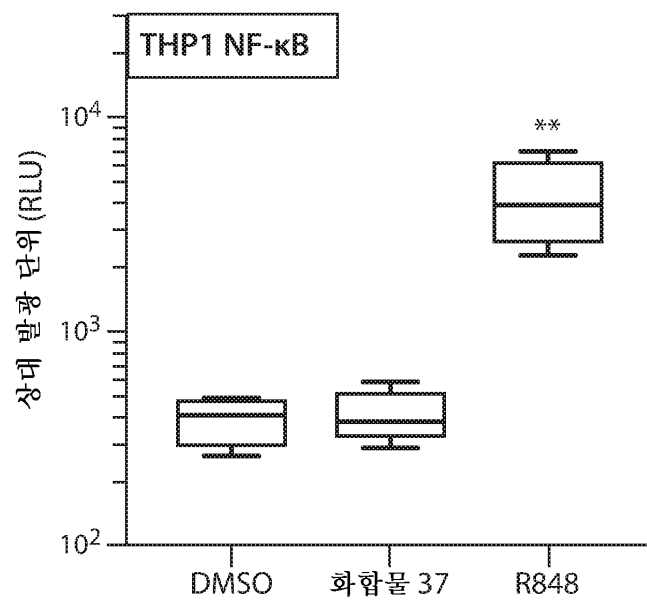
도면4



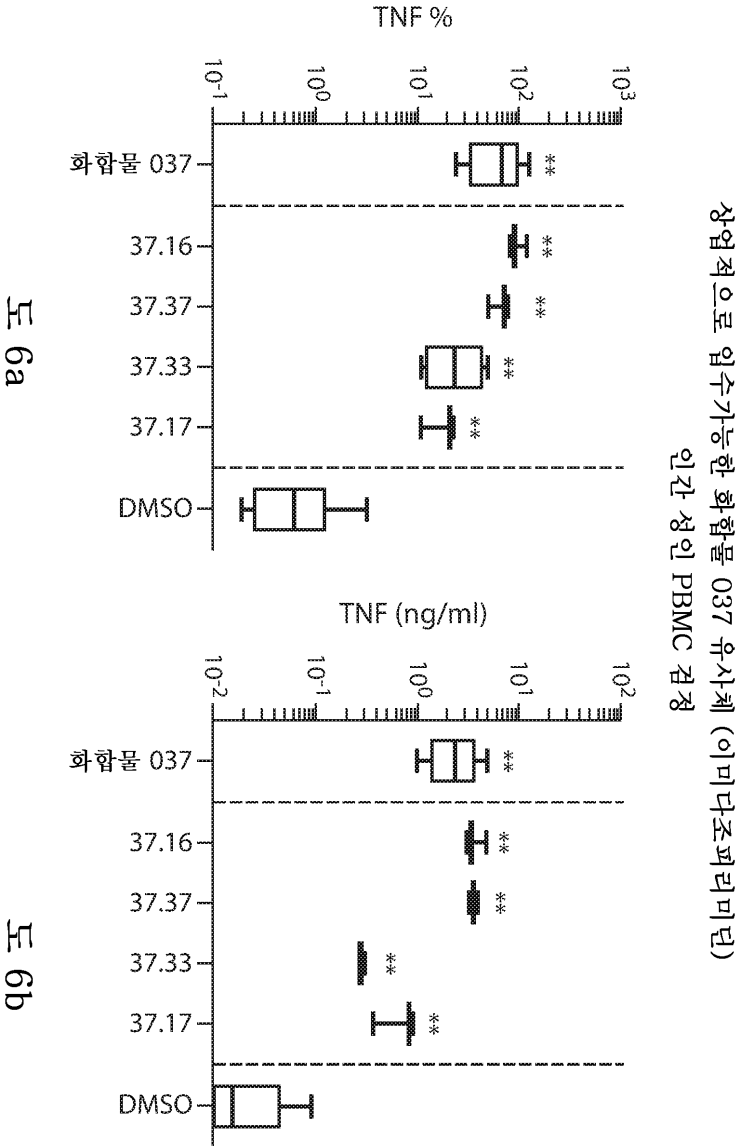
도면5a



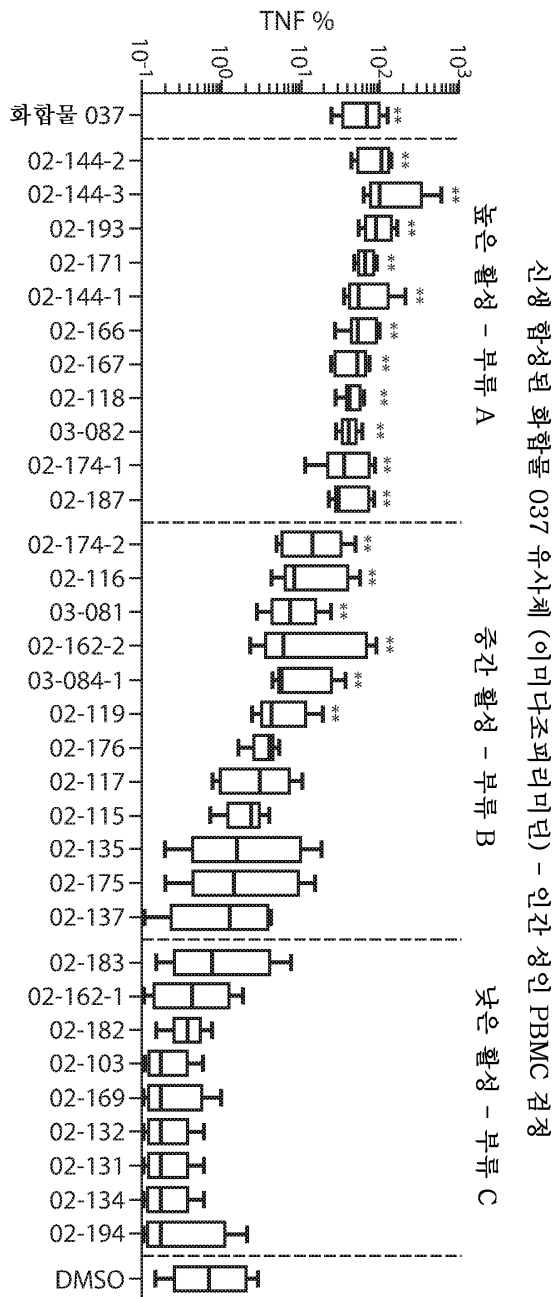
도면5b



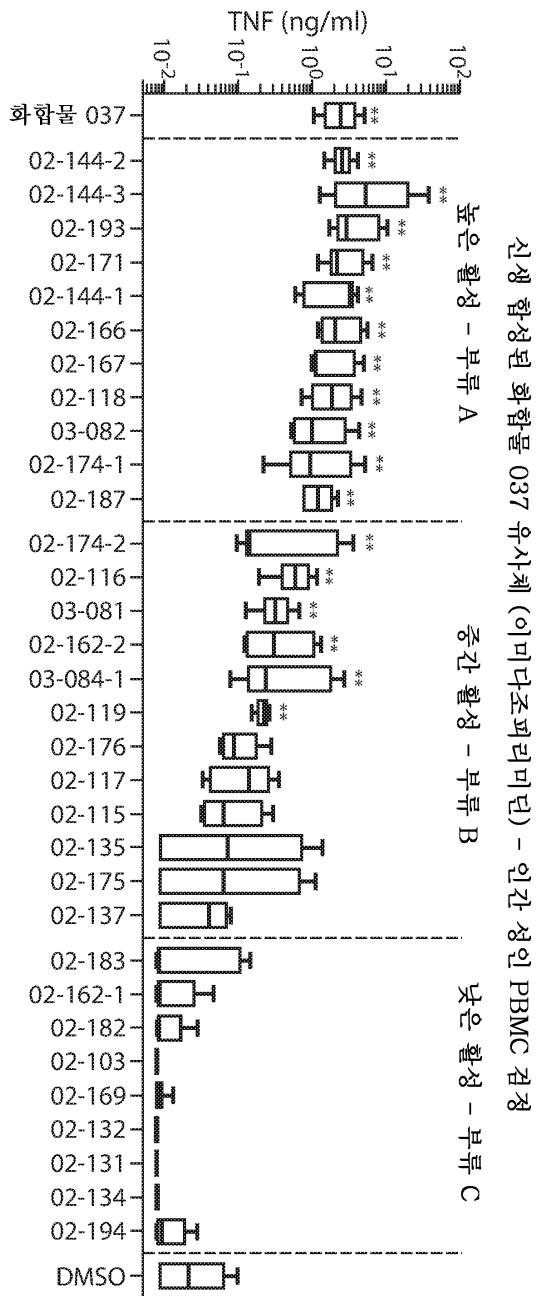
도면6



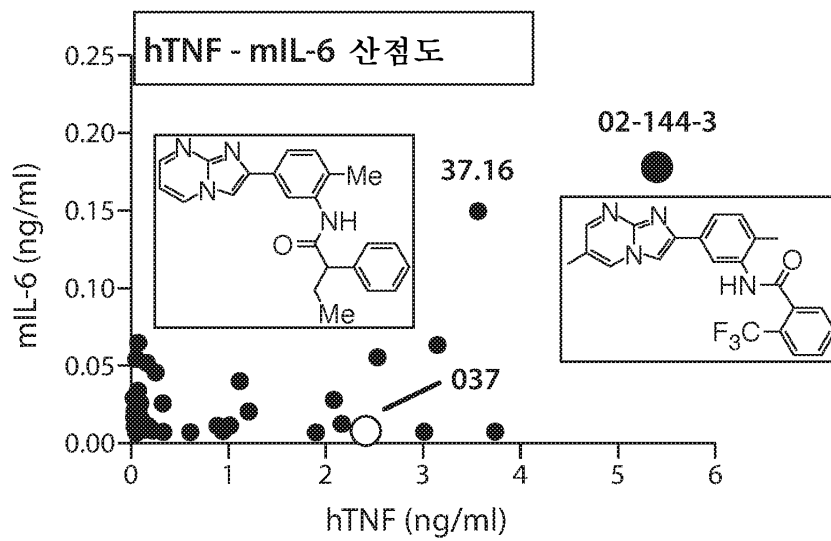
도면7a



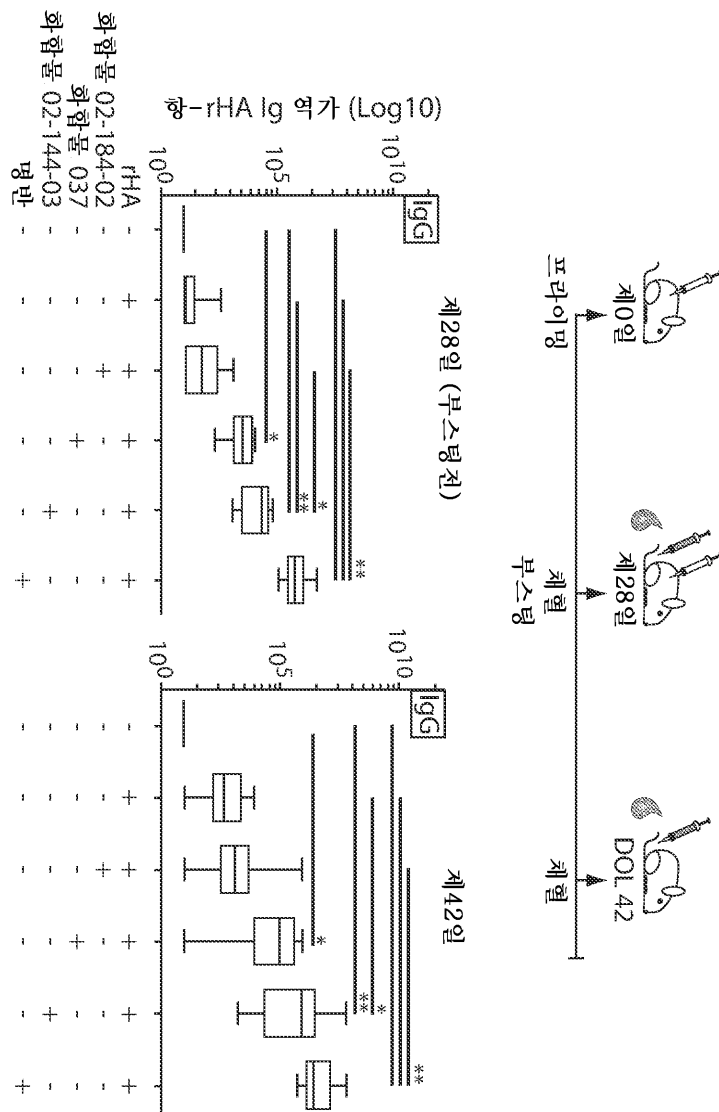
도면7b



도면8



도면9



도면10

