



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월06일

(11) 등록번호 10-2704807

(24) 등록일자 2024년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/00 (2006.01) *A61K 31/7084* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 21/00 (2013.01)
A61K 31/7084 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7032014
(22) 출원일자(국제) 2019년04월04일
심사청구일자 2021년11월03일
(85) 번역문제출일자 2020년11월05일
(65) 공개번호 10-2020-0140870
(43) 공개일자 2020년12월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/052777
(87) 국제공개번호 WO 2019/193542
국제공개일자 2019년10월10일
(30) 우선권주장
62/654,054 2018년04월06일 미국(US)
62/737,205 2018년09월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020180030926 A*
KR1020170015353 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
인스티튜트 오브 오가닉 케미스트리 앤드 바이오
케미스트리 에이에스 씨알 브이.브이.아이.
체코, 166 10 프라하, 플레밍고보 남. 542/2
(72) 발명자
버커스 가브리엘
체코 166 10 프라하 플레밍고보 엔. 2
파브 온드레이
체코 166 10 프라하 플레밍고보 엔. 2
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

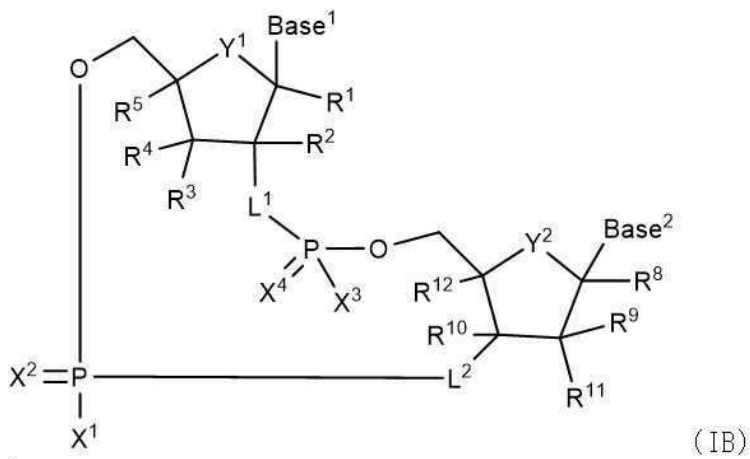
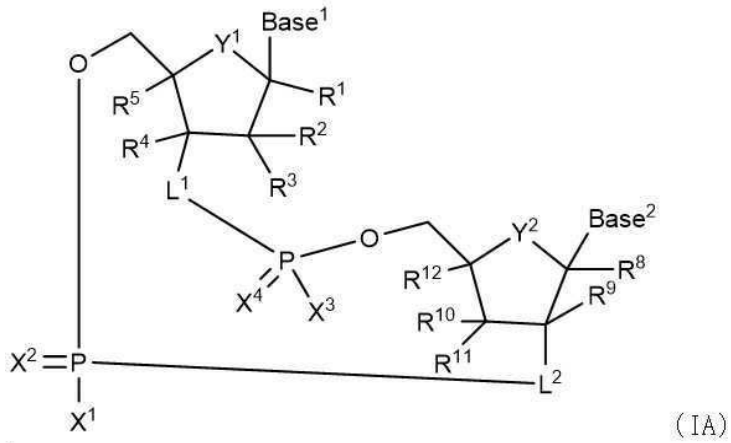
심사관 : 류동언

(54) 발명의 명칭 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드

(57) 요약

본 발명은 STING 어댑터 단백질의 활성을 조절할 수 있는 2'- 또는 3'-포스포노알킬 결합으로 변형된 새로운 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드 및 이의 유도체, 식 (IA) 또는 식 (IB)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)



상기 식에서, L^1 은 $-O-$ 또는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고; L^2 는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

(72) 발명자

로젠버그 이반

체코 166 10 프라하 플레밍고보 엔. 2

시마크 온드레이

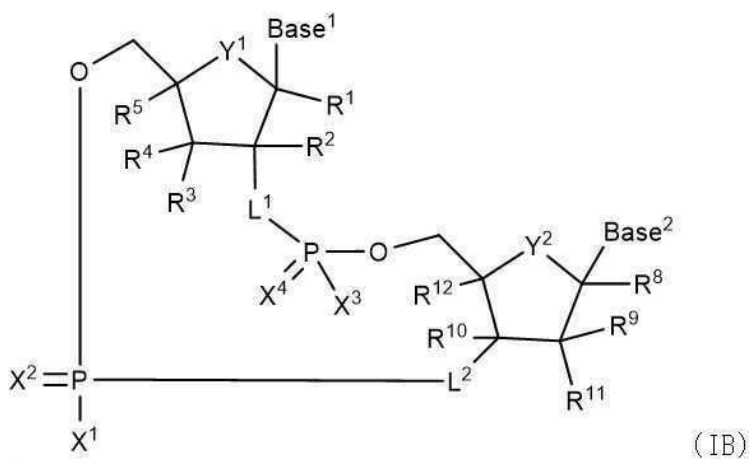
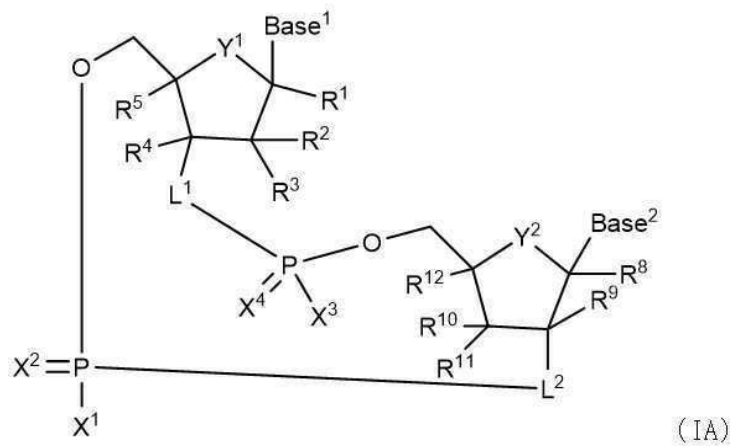
체코 166 10 프라하 플레밍고보 엔. 2

명세서

청구범위

청구항 1

식 (IA) 또는 식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

L^1 은 -O- 또는 -O-CH₂-이되, L^1 이 -O-CH₂- 인 경우, 상기 -O-CH₂- 에서 -CH₂- 기가 P 원자에 결합되고;

L^2 는 -O-CH₂-이되, 상기 -O-CH₂- 에서 -CH₂- 기가 P 원자에 결합되고;

Y^1 및 Y^2 는 -O-이고;

X^1 및 X^3 는 각각 독립적으로 OH, SH, OR¹³, 또는 SR¹³ 이고;

X^2 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

R^1 , R^5 , R^8 및 R^{12} 은 H이고;

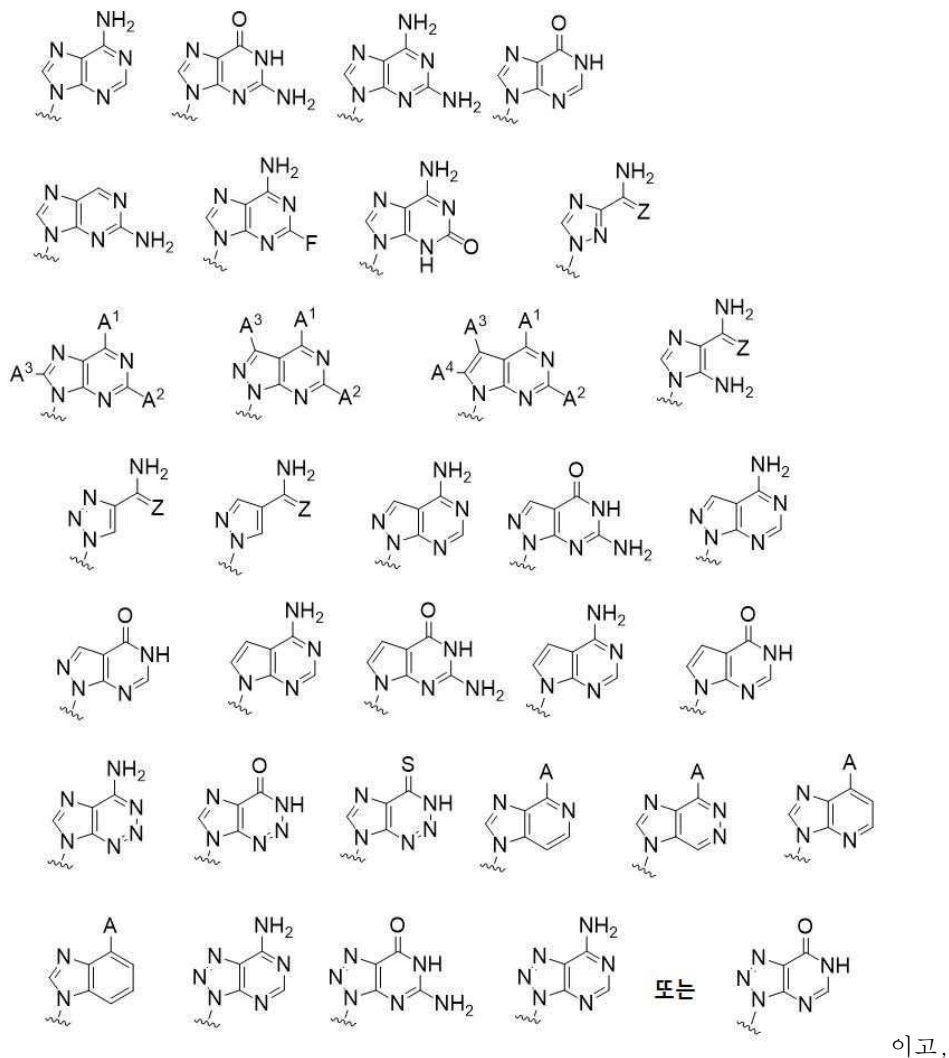
R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, OH, 또는 F이고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 H, -C(=Z)R¹⁴, -C(=Z)OR¹⁴, -C(=Z)SR¹⁴, -C(=Z)N(R¹⁴)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 C₂-C₁₀ 헤테로아릴이고;

각각의 R^{14} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_2-C_{10} 헤테로아릴이고;

각각의 Z는 독립적으로 O 또는 S이고;

Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로:



여기서,

A, A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂, OR¹³, SR¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂ 또는 R¹⁴임.

청구항 2

제1항에 있어서,

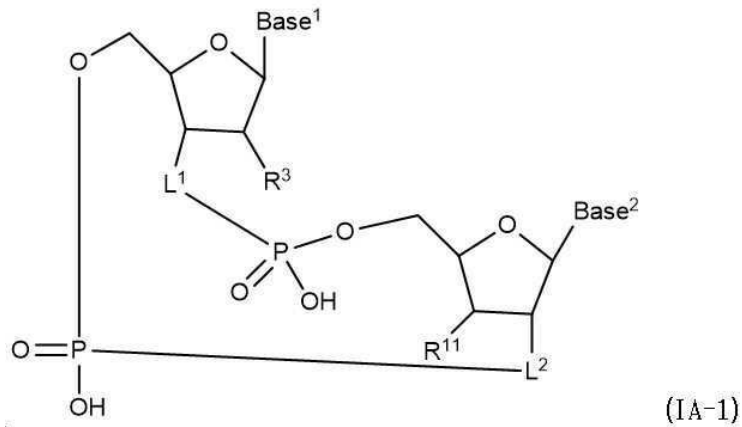
X² 및 X⁴가 O이고,

X¹ 및 X³가 각각 독립적으로 OH 또는 OR¹³인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 식 (IA)의 화합물이 식 (IA-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:

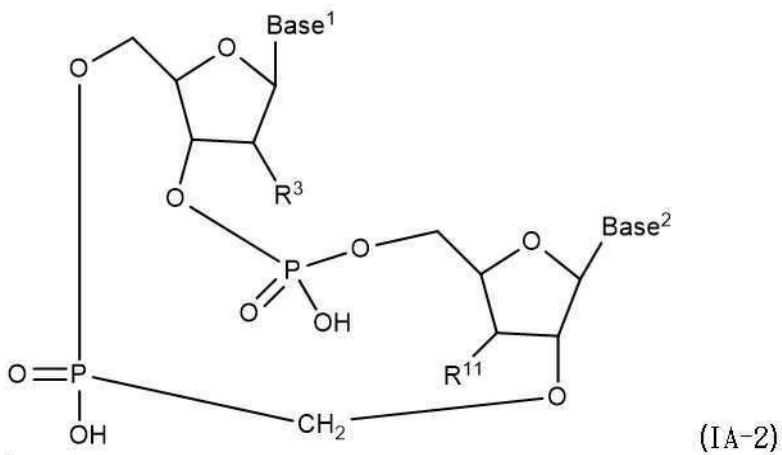


청구항 4

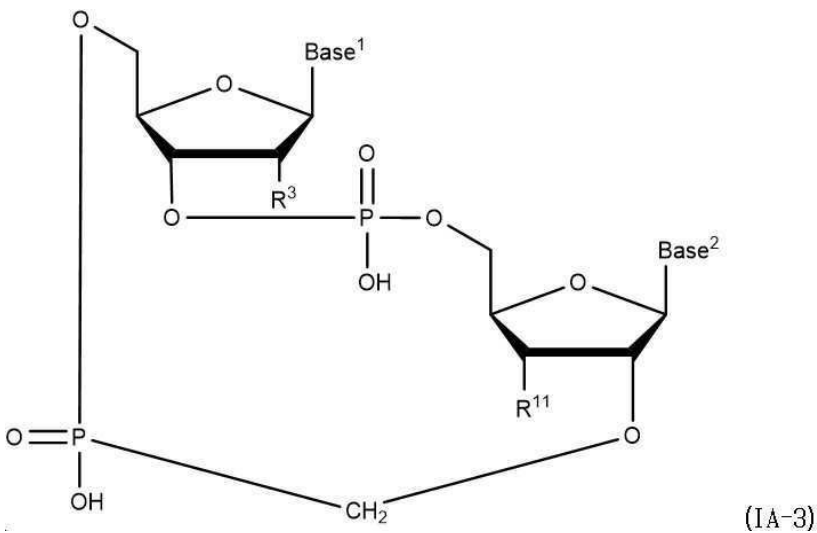
제1항에 있어서,

상기 식 (IA)의 화합물이 다음으로부터 선택되는, 화합물:

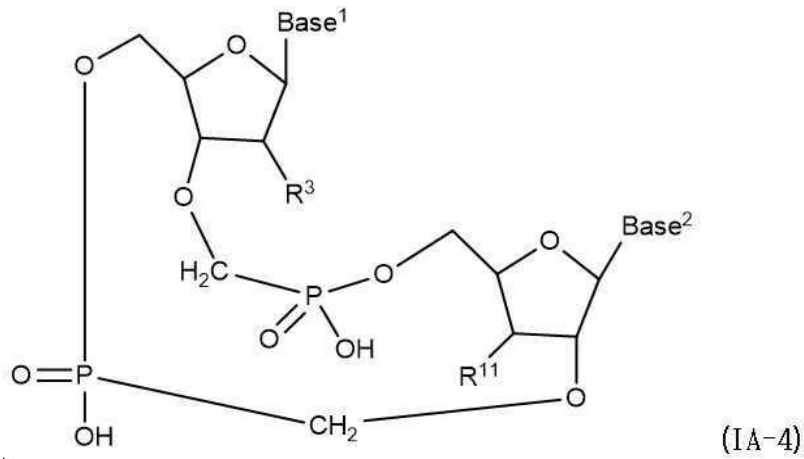
- 식 (IA-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



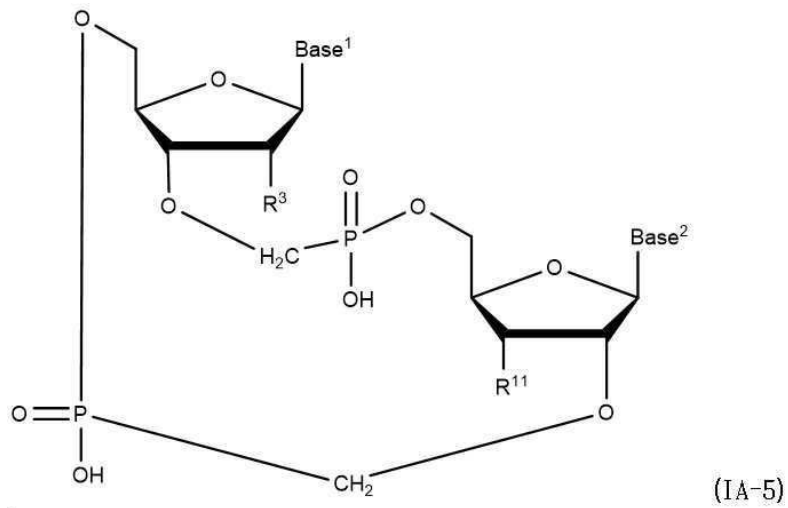
- 식 (IA-3)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



- 식 (IA-4)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



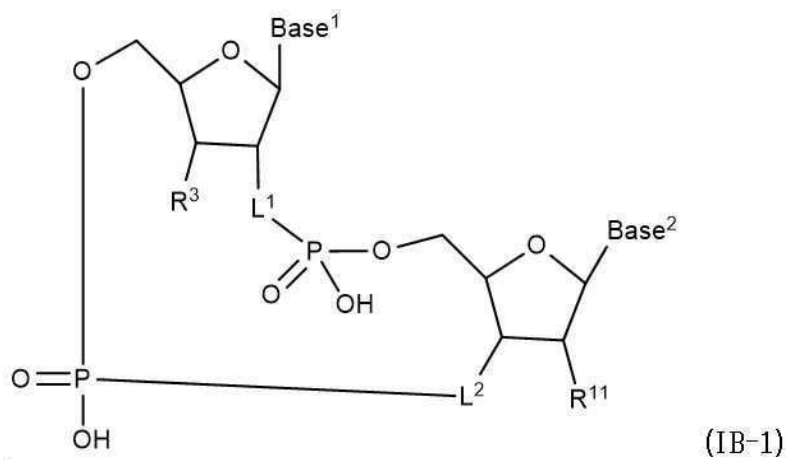
- 식 (IA-5)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



청구항 5

제1항에 있어서,

상기 식 (IB)의 화합물이 식 (IB-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:

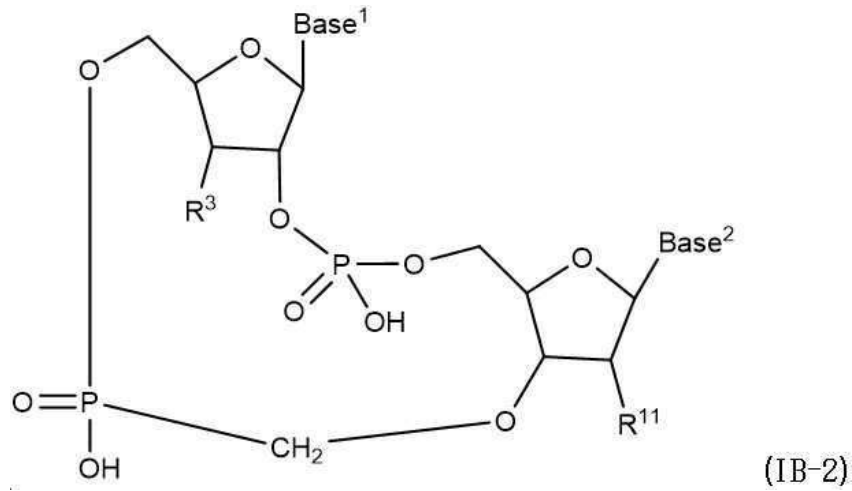


청구항 6

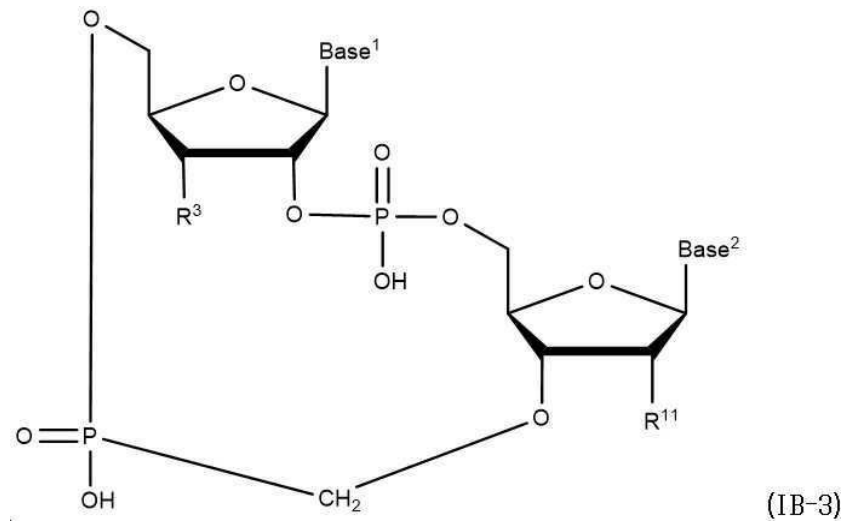
제1항에 있어서,

상기 식 (IB)의 화합물이 다음으로부터 선택되는, 화합물:

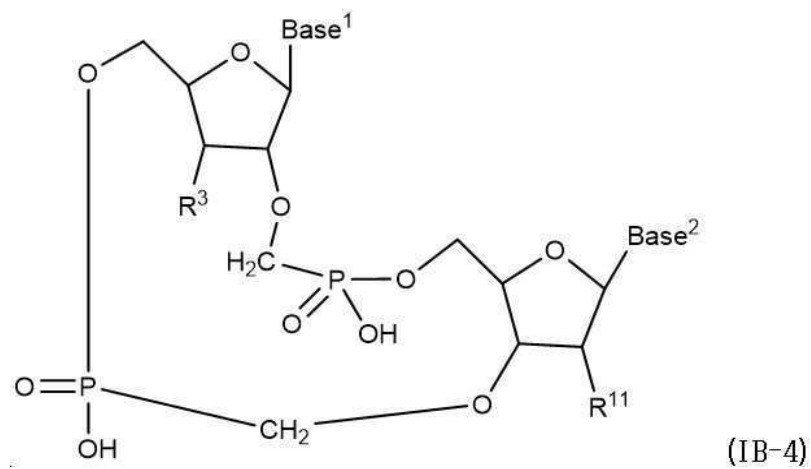
- 식 (IB-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



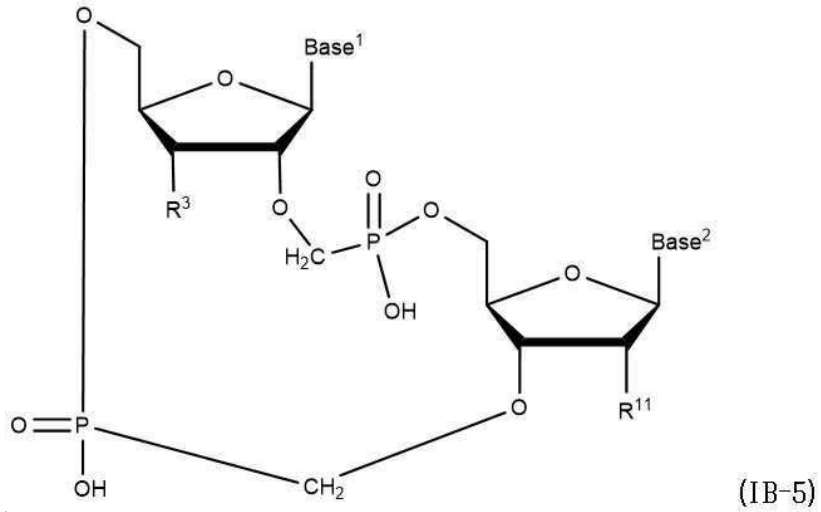
- 식 (IB-3)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



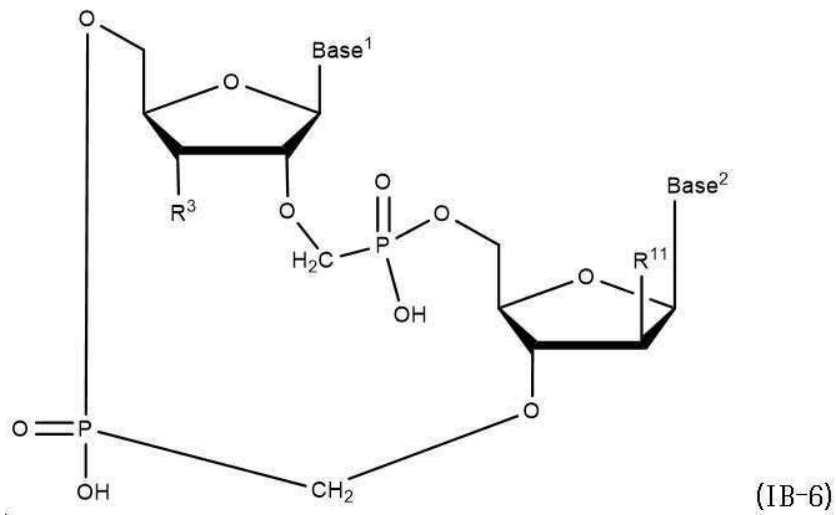
- 식 (IB-4)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



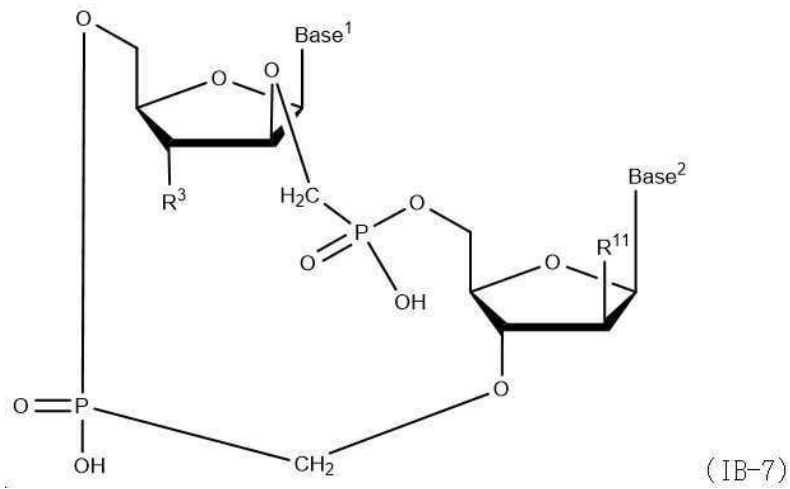
- 식 (IB-5)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



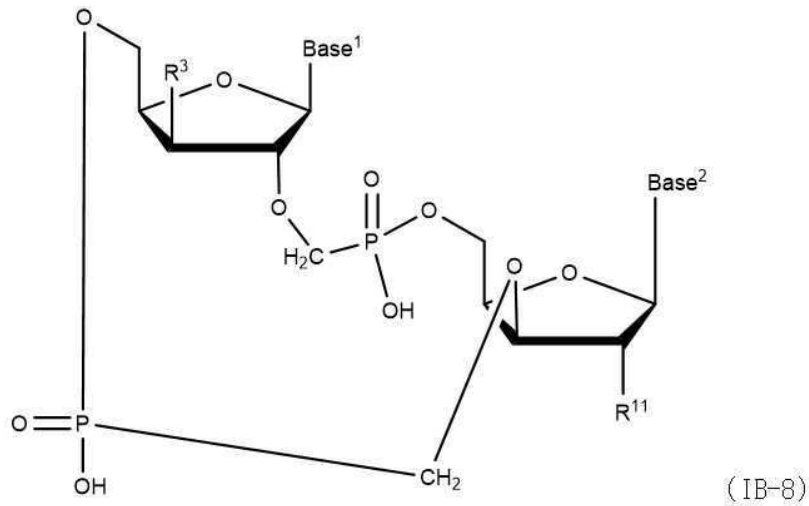
- 식 (IB-6)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



- 식 (IB-7)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:

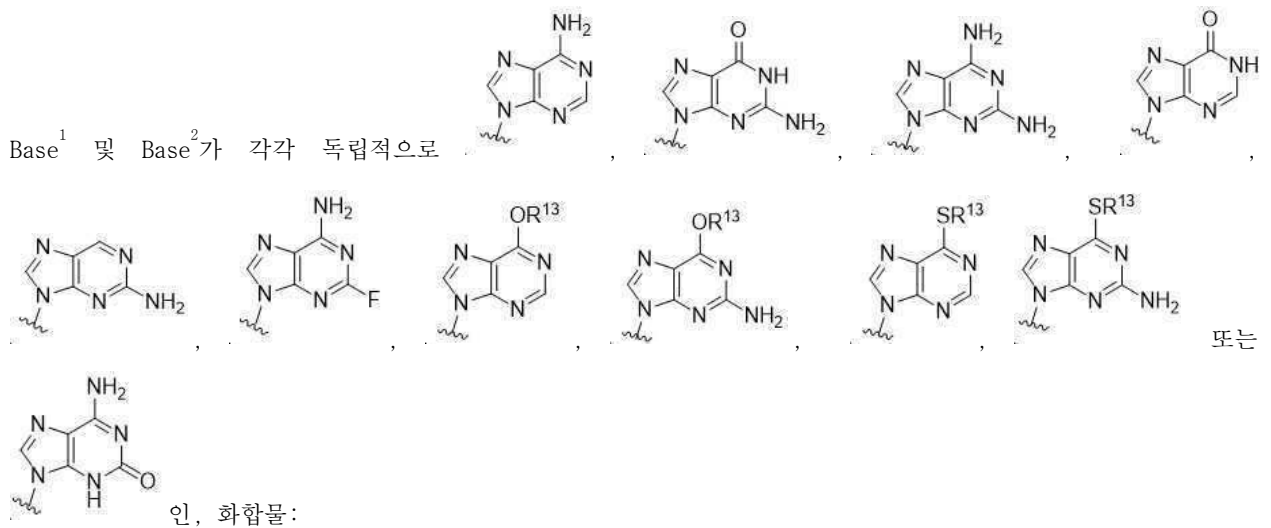


- 식 (IB-8)의 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:



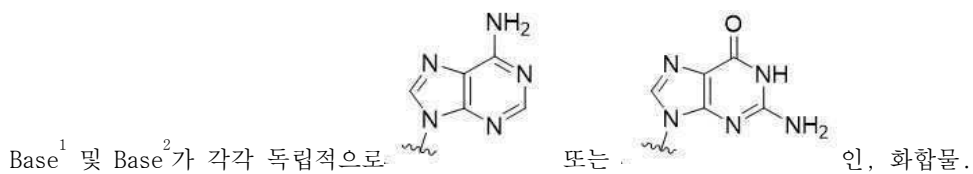
청구항 7

제1항에 있어서,



청구항 8

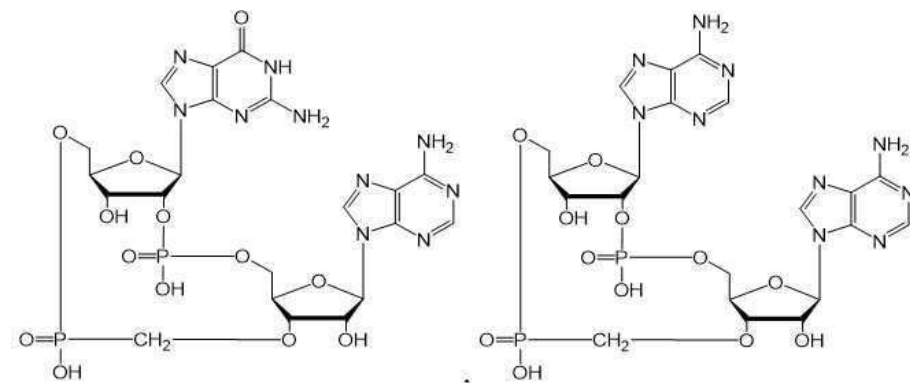
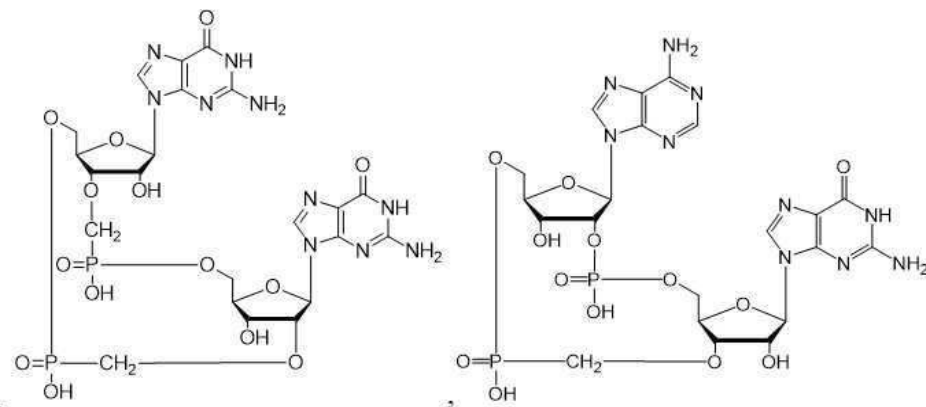
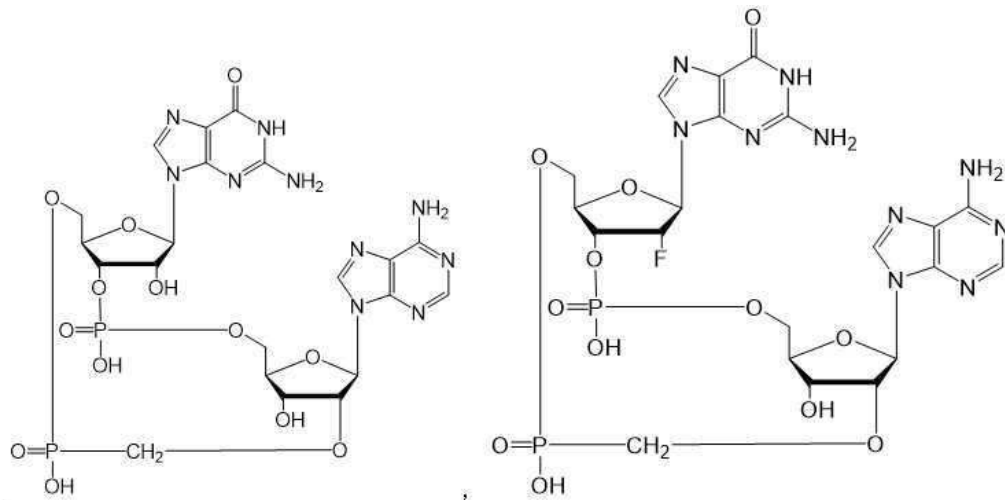
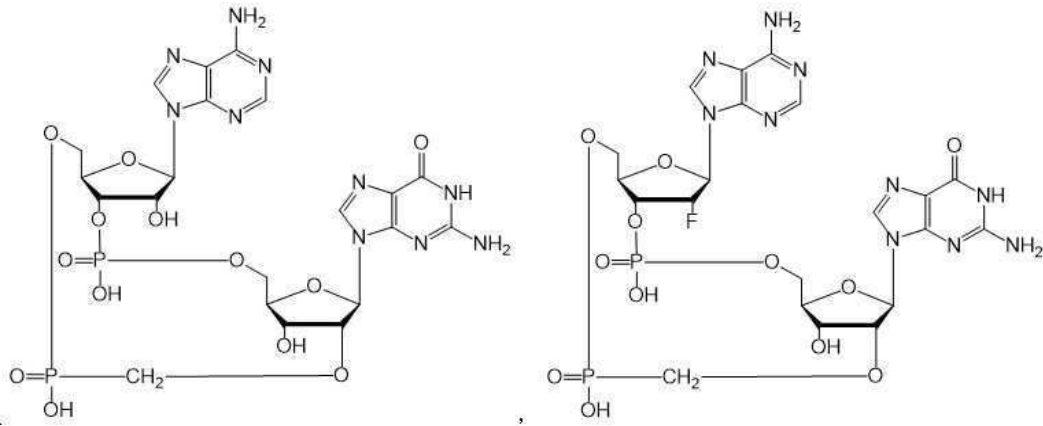
제1항에 있어서,

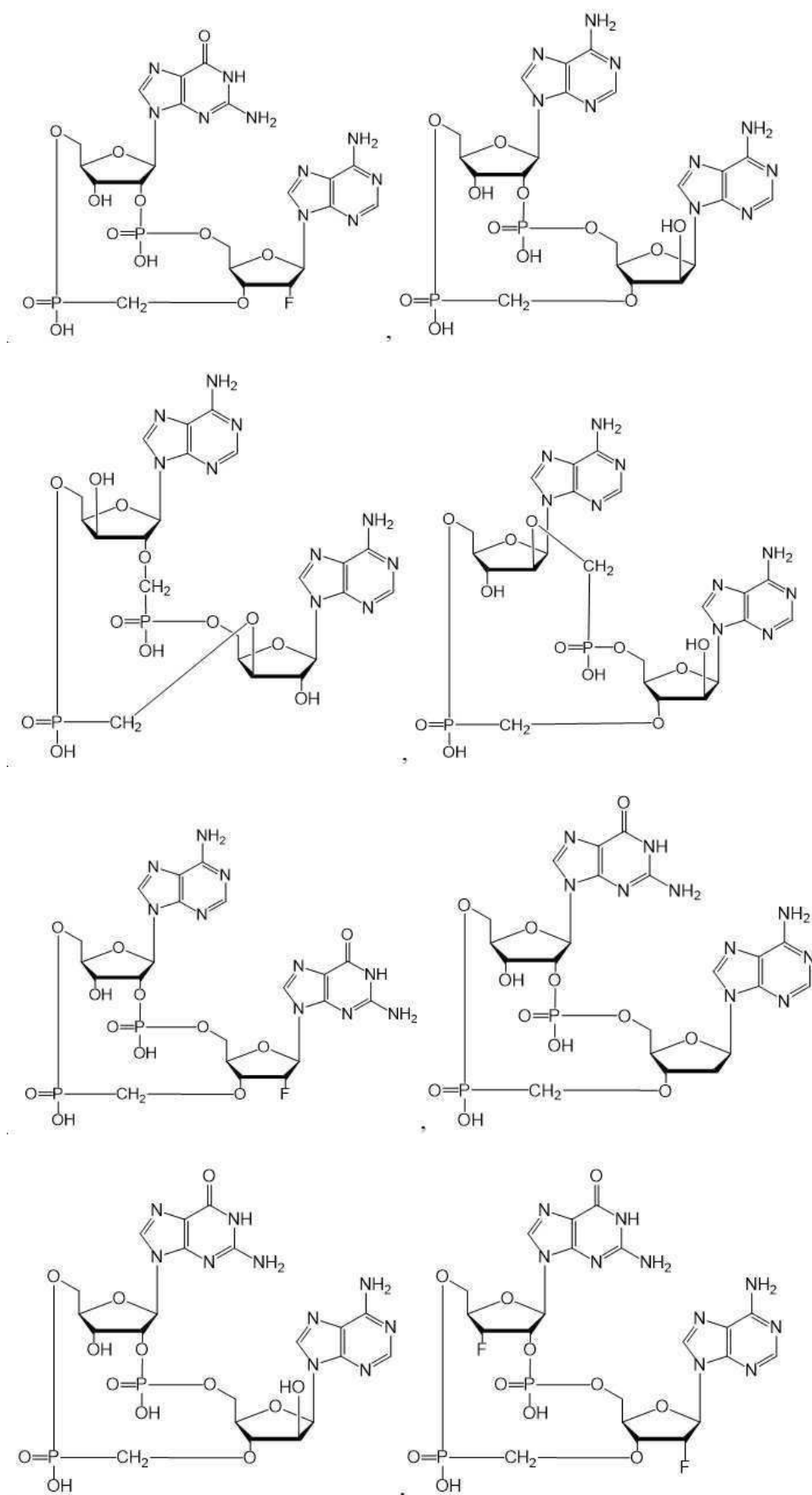


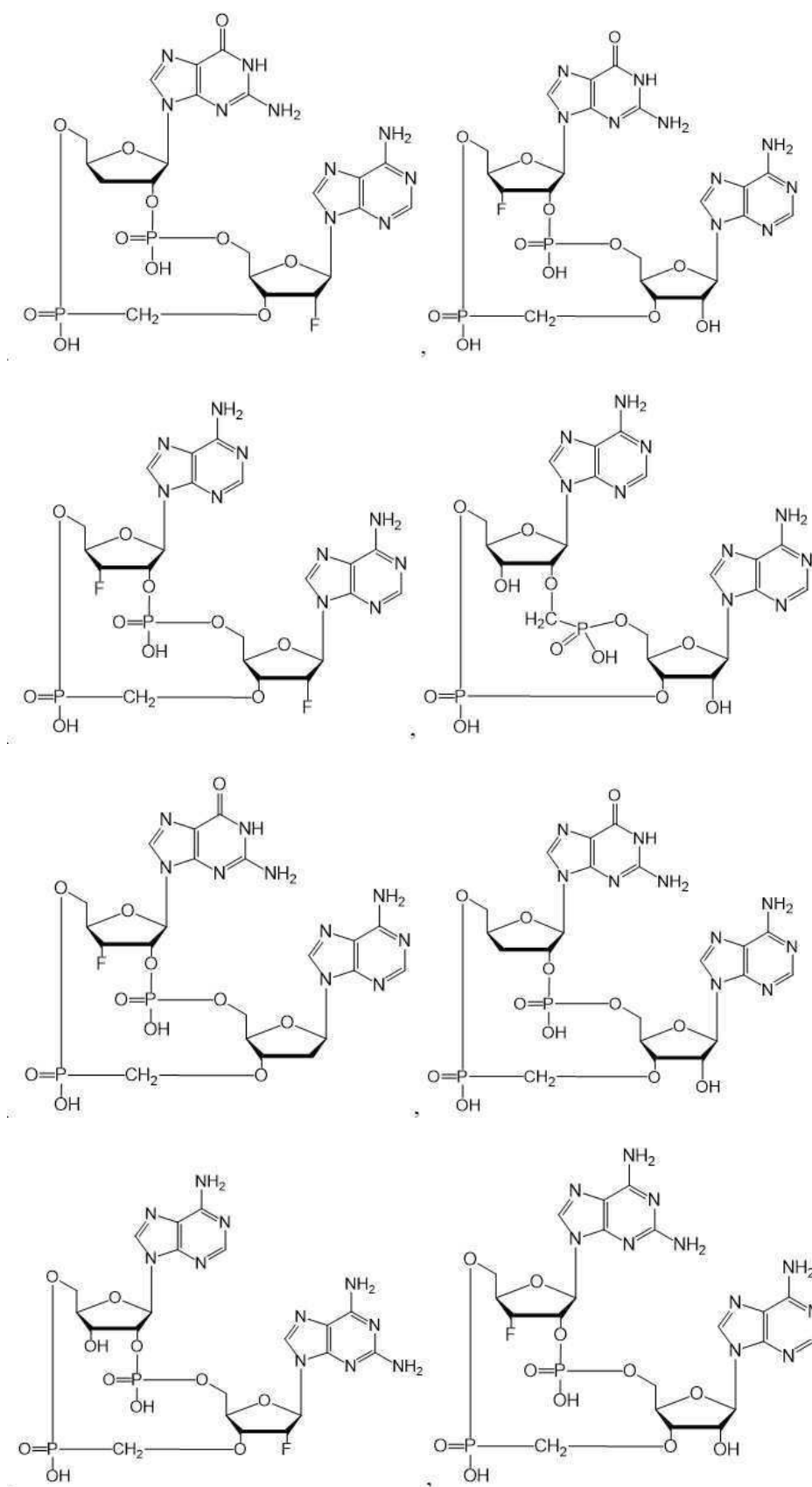
청구항 9

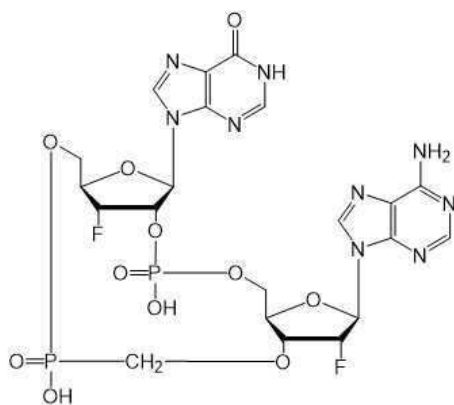
제1항에 있어서,

상기 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물이 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물:









또는

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

인간 또는 동물에서 바이러스 감염, HBV (hepatitis B virus) 감염, HIV 감염, 과증식성 질환 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인, 약학적 조성물

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

단독으로 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합하여, 인간 또는 동물에서 STING 어댑터 단백질의 조절에 반응성인 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

단독으로 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합하여, 인간 또는 동물에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 또는 인간 또는 동물에서 HBV 감염 또는 HIV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

단독으로 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합하여, 인간 또는 동물에서 과증식성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

인간 또는 동물에서 백신의 효능을 강화하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

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

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2018년 4월 6일자 미국 가출원번호 62/654,054 및 2018년 9월 27일자 미국 가출원번호 62/737,205에 대해 우선권을 주장하며, 이들 가출원은 전체 내용이 모든 목적으로 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003]

서열목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형태로 전자 제출된 서열목록을 포함하며, 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. ASCII 복사본은 2019년 1월 23일에 생성되었으며, 파일명은 052838_540001US_ST25.txt이고, 크기는 6,954 byte 이다.

[0005]

기술 분야

[0006]

본 발명은 새로운 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드, 예를 들어 2'- 또는 3'-포스포노알킬 치환기로 변형된 이의 화합물 및 유도체에 관한 것이다. 이러한 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드는 STING (Stimulator of Interferon Genes) 어댑터 단백질의 활성을 조절한다. 이에, 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드는 STING 어댑터 단백질을 조절하는 것이 유익한 질환, 예를 들어 염증, 알레르기 질환, 자가면역 질환, 암, B형 간염 바이러스 및 인간 면역결핍 바이러스와 같은 바이러스에 의해 유발되는 바이러스 감염을 치료하는데, 그리고 면역원성 조성물 또는 백신 보강제에 유용한 것으로 보인다.

배경 기술

[0007]

선천성 면역 시스템은 병원체 또는 손상과 관련된 소규모 리간드 세트를 검출하는 일련의 패턴 인지 수용체 (PRR)에 의해 숙주의 항상성 파괴 또는 병원체의 존재를 인지한다. 이들 리간드는 일반적으로 병원체 관련 분자 패턴 (PAMP) 또는 손상 관련 분자 패턴 (DAMP)으로 지칭된다 (Takeuchi O et al, *Cell*, 2010:140, 805-820). 과거 20년간, Toll-유사 수용체, 레티노익산 유도성 유전자 (RIG-I)-유사 수용체, 뉴클레오타이드-결합성 올리고머화 도메인-유사 (NOD) 수용체, C-타입 렉틴 수용체 및 세포질 DNA 센서 (Brubaker SW et al, *Annu Rev Immunol*, 2015:33,257-290) 등의 다수의 PRR들이 동정되었다. PRR에 의한 PAMP 및 DAMP의 인지는 궁극적으로 인터페론 등의 사이토카인 및 케모카인의 상향 조절, 및 감염 부위로의 면역 세포의 동원으로 이어진다. 이러한 과정 모두 병원체 복제를 늦추며, 후천적인 면역 발현에 기여한다.

[0008]

세포 DNA는 보통 건강한 세포의 핵과 미토콘드리아에 국한되어 있다. 따라서, 세포질에 존재하는 DNA는 병원체의 존재 또는 숙주 항상성의 교란을 의미하는 신호이다. 외인성 DNA 감지는 IRF의 DNA-의존적인 활성인자 (DAI) 또는 DEAD 박스 폴리펩타이드 41 (DDX41)과 같은 수종의 DNA 센서에 의해 개시된다. 이들 센서는, 전사 인자 NF- κ B (핵 인자 κ B) 및 IRF-3 (인터페론 조절 인자 3)의 활성화를 촉발시키는 단백질 키나제 TBK1을 동원함으로써, STING 어댑터 단백질 (인터페론 유전자의 자극제, STING, STING 단백질, TMEM173, MITA 또는 ERIS로도 지칭됨) (Unterholzner L, *Immunology*, 2013: 218, 1312-1321)을 경유해 신호를 전달한다. STING 어댑터 단백질이 활성화되면, 궁극적으로 인터페론 I 및 III와 다양한 사이토카인 및 케모카인, 예를 들어 인터루킨-6 (IL-6), 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 및 인터페론- γ (INF- γ)가 방출되는 것으로 여겨진다.

[0009]

대안적으로, STING 어댑터 단백질은 2차 메신저 사이클릭 다이뉴클레오타이드 (CDN)(Burdette et al. *Nature* 2011: 478,515-518)에 의해서도 활성화될 수 있다. STING에 친화성을 가진 CDN은 3'-5'(3'3'-CDN) 2개, 2'-5'(2'2'-CDN) 2개 또는 2'-5' 및 3'-5' 포스포다이에스테르 결합 (2'3'-CDN)으로 연결된 2개의 퓨린 뉴클레오타이드 모노포스페이트를 포함하고 있다. 프로토타입 2'3'-cGAMP (c[G(2',5')pA(3',5')p])는 병원체 또는 자기

dsDNA의 존재시 숙주 cGAS가 활성화된 결과이다 (Zhang et al, *Molecular Cell* 2013:51,226-235).

[0010] 인터페론 (IFN) I은 바이러스 면역에 중요한 역할을 담당하는 면역-조절 사이토카인이다. 이것은 수지상 세포 (DC)와 대식세포의 성숙화 및 활성화를 유도하고 (Galluci et al, *Nat Med*, 1999:5, 1249-1255), T-세포와 B-세포의 생존, 활성화 및 분화를 촉진할 수 있다. 또한, 인터페론은 바이러스 복제를 저해하는 다수의 세포내 경로들을 활성화한다. 인터페론 I의 임상적인 용도는 만성 B형 및 C형 간염 치료에서의 유용성을 통해 입증된 바 있다 (Lin and Young, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014:25, 369-376).

[0011] 아울러, 인터페론은 인간 암 치료에서도 유용성이 입증되었다 (Cohen et al, *N Engl J Med*, 2005:353,2477-2490, Tsao et al, *N Engl J Med*, 2004:351,998-1012). 인터페론은 종양 세포의 증식을 저해할 수 있으며, 허가된 다수 항암제와 상승작용을 발휘할 수 있다. 또한, IFN I은 면역 세포에 작용하여 항-종양 반응을 유도할 수 있다 (Musella et al, *Oncoimmunology* 2017:6:e1314424). IFN I 신호전달은 마우스에서 종양에 의해 개시되는 T 세포 프라이밍에 중요한 것으로 입증된 바 있다. 수지상 세포에 IFN- α/β 수용체가 없는 동물은 면역원성 종양에 대해 거부 반응을 나타낼 수 없으며, CD8+ T 세포에 항원을 교차-제시하는데 결함을 보였다 (Fuertes et al, *J Exp Med*, 2011:208, 2005-2016, Diamond et al, *J Exp Med*, 2011:208:1989-2003). 이러한 관찰 결과와 일관되게, STING 단백질 작용제의 종양내 주사가 마우스에서 확립된 종양의 퇴행을 유도하는 것으로 입증되었으며, 원거리 전이를 억제하고 장기간 유지되는 면역 기억을 제공할 수 있는 실질적인 전신 면역 반응을 구축하는 것으로 입증되었다 (Corrales et al, *Cell Rep*, 2015:11, 1018-1030).

[0012] CDN은 세포 면역 및 체액성 면역 촉발을 촉진하는 것으로 보인다. 예를 들어, CDN은 동물 모델에서 효과적인 보강제인 것으로 입증되었다 (Dubensky et al, *Ther Adv Vaccines*, 2013:1, 131-143).

[0013] 특허 공개공보 WO 2014/093936, WO 2014/189805, WO 2013/185052, US 2014/03441976, WO 2015/077354, WO 2015/185565, WO 2016/145102, WO 2017/093933, WO 2017/027646, WO 2017/027645, WO 2017/175156, WO 2017/175147, WO 2017/123657, WO 2018/013908, WO 2018/013887, WO2018/009652, WO 2018/009648 및 WO 2018/009466에는 특정 CDN 및 이의 면역 반응 유도 용도가 개시되어 있다.

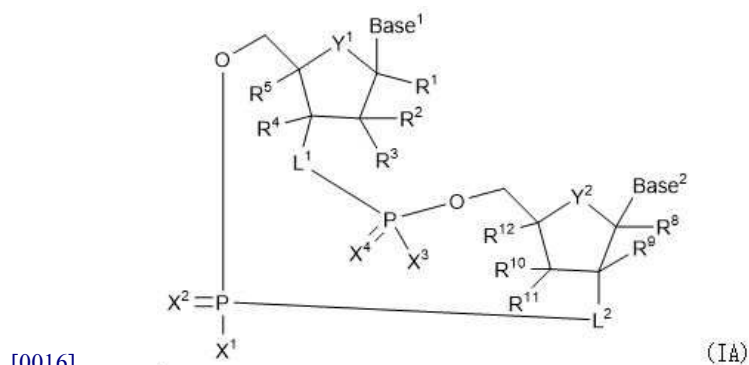
발명의 내용

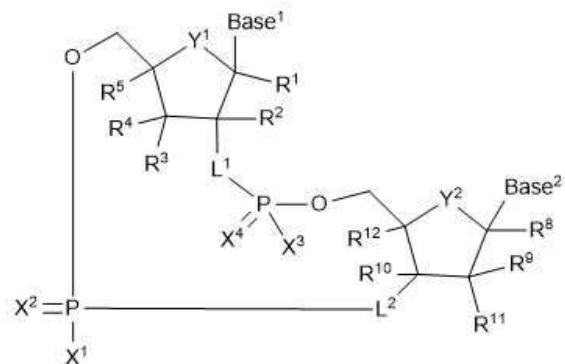
해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 과제는 STING 어댑터 단백질에 결합하여 활성화함으로써 인터페론 및 기타 사이토카인/케모카인을 유발하기 위한 신호 전이 경로를 자극하는, 새로운 2'3'-사이클릭 포스포네이트 다이뉴클레오타이드 및 그 유도체를 개시하는 것이다. 기존에 개시된 CDN과 비교되는 이점은, 포스포에스테르 결합을, 조직 및 체액에 존재하는 포스포다이에스테라제에 의한 가수분해에 저항하는 포스포노알킬 결합으로 대체함으로써 발생하는 것으로 보인다. 이들 화합물은 항-바이러스제 또는 항암제로서, 백신에서 보강제로서, 또는 알레르기 질환 또는 기타 염증성 질환의 치료제로서 용도를 가질 수 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 식 (IA) 또는 식 (IB)의 화합물, 즉 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:





(IB)

[0017]

[0018]

[0019] L^1 은 $-O-$ 또는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;

[0020] L^2 는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;

[0021] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0022] X^1 및 X^3 는 각각 독립적으로 OH , SH , OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;

[0023] X^2 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 S 이고;

[0024] R^1 , R^5 , R^8 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , N_3 , F , Cl , Br , I , $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;

[0025] R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H , OH , F , Cl , Br , I , CN , N_3 , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;

[0026] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , N_3 , F , Cl , Br , I , $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , CH_2N_3 , OR^{13} , SR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;

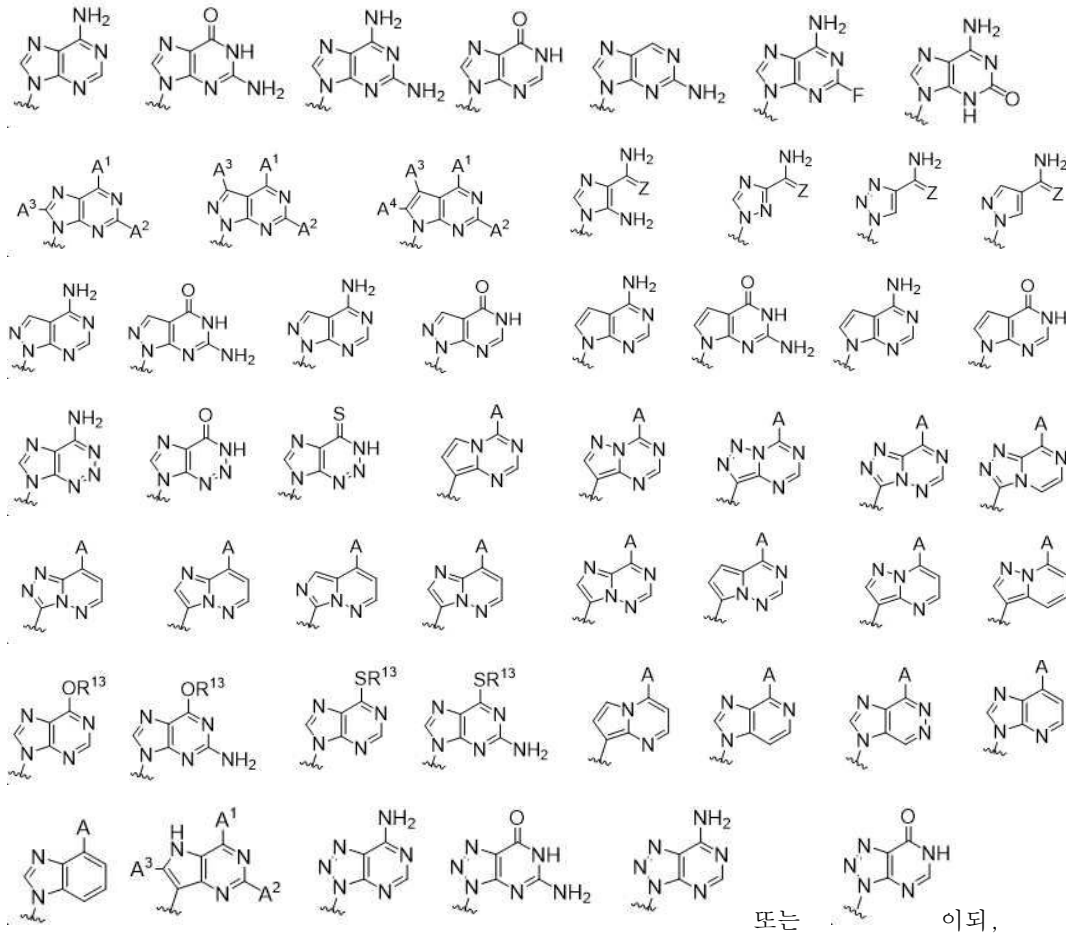
[0027] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 H , $-C(=Z)R^{14}$, $-C(=Z)OR^{14}$, $-C(=Z)SR^{14}$, $-C(=Z)N(R^{14})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;

[0028] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;

[0029] 각각의 Z 는 독립적으로 O , S 또는 NR^{13} 이고;

[0030] K 는 O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, NH 또는 NR^{13} 의 변수이고;

[0031] Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로:



[0032] 여기서, A, A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂, OR¹³, SR¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂ 또는 R¹⁴이고; 및

[0033] 상기에서 C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알키닐, C₂-C₁₀ 치환된 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 치환된 아릴 또는 C₂-C₁₀ 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, -SH, -NH₂, =O, =NH, =S, ≡N, 할로젠, -N₃, C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 알콕시, -CN 및 -COOR_p로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되며; R_p는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0034] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 식 (IA) 또는 (IB)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 및/또는 희석제를 포함한다.

[0035] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애의 치료 방법, 예를 들어, 바이러스 감염, B형 간염 바이러스의 감염, HIV 감염, 과증식성 질환 또는 암의 치료 또는 예방 방법은 식 (IA) 또는 (IB)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 임의의 전술한 화합물의 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, 백신의 효능을 강화하는 방법은 식 (IA) 또는 (IB)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 임의의 전술한 화합물의 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서, STING 어댑터 단백질의 활성 조절을 조절하여 STING 어댑터 단백질-의존적인 타입 I 인터페론, 사이토카인 및/또는 케모카인의 생산을 유도하는 방법, 예를 들어 인간 또는 동물에서 STING 어댑터 단백질-의존적인 타입 I 인터페론, 사이토카인 또는 케모카인을 유도하는 방법은 식 (IA) 또는 (IB)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 임의

의 전술한 화합물의 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 일반적 내용

본 발명은, STING 단백질에 결합하여 활성을 조절하는, 예를 들어 활성화하는, 하나 이상의 포스포노알킬 기를 포함하는 새로운 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드를 제공한다.

II. 정의

달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 당해 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 화학기의 앞 또는 뒤에 존재하는 -는 모 모이어티에의 결합 포인트를 표시하기 위한 편의상 표시이고; 화학 기는 본래의 의미를 유지하면서 하나 이상의 -를 붙이거나 또는 붙이지 않고 표현될 수 있다. " C_{u-v} " 또는 " C_u-C_v " 등의 접두어는 뒤에 오는 기가 탄소 원자를 $u - v$ 개 가지는 것을 의미하며, 이때 u 와 v 는 정수이다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬" 또는 " C_1-C_6 알킬"은 알킬 기가 1-6개의 탄소 원자를 가지는 것을 의미한다.

"알킬"은 선형 또는 분지형의 포화된 1가 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1-10개의 탄소 원자 (즉, C_{1-10} 알킬) 또는 1-8개의 탄소 원자 (즉, C_{1-8} 알킬) 또는 1-6개의 탄소 원자 (즉, C_{1-6} 알킬) 또는 1-4 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-4} 알킬)를 가질 수 있다. 알킬 기의 예로는, 비-제한적으로, 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n -Pr, n -프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i -Pr, i -프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n -Bu, n -부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i -Bu, i -부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s -Bu, s -부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t -Bu, t -부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n -펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-다이메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-다이메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 및 옥틸 ($-(CH_2)_7CH_3$) 등이 있다.

"알콕시"는, 알킬이 상기와 같이 정의되는, 기 -O-알킬을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-4} 알콕시는 탄소 1-4개를 가진 -O-알킬 기이다.

"알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 선형 또는 분지형의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알케닐 기는 2-8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알케닐) 또는 2-6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알케닐) 또는 2-4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알케닐)를 가질 수 있다. 알케닐 기의 예로는, 비-제한적으로, 에테닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$) 및 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 등이 있다.

"알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 선형 또는 분지형의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알키닐 기는 2-8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알키닐) 또는 2-6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알키닐) 또는 2-4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알키닐)를 가질 수 있다. 알키닐 기의 예로는, 비-제한적으로, 아세틸레닐 ($-C\equiv CH$), 프로파길 ($-CH_2C\equiv CH$) 및 $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ 등이 있다.

"할로" 또는 "할로젠"은 본원에서 플루오로 (-F), 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br) 및 요오도 (-I)를 지칭한다.

본원에서, "할로알킬"은, 본원에 정의된 알킬에서 알킬의 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 동일하거나 또는 상이할 수 있는 할로 치환기로 치환된 것을 의미한다. 예를 들어, C_{1-4} 할로알킬은, C_{1-4} 알킬의 하나 이상의 수소 원자가 할로 치환기로 치환된, C_{1-4} 알킬이다. 할로알킬 기의 예로는 비-제한적으로 플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 다이플루오로메틸, 다이플루오로클로로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 및 펜타

플루오로에틸 등이 있다.

[0048] 본원에서, "아릴"은, 탄소로만 이루어진 단일 방향족 고리 (single all carbon aromatic ring) 또는 하나 이상의 고리가 방향족인 모두 탄소로 이루어진 다중 축합된 고리 시스템 (multiple condensed all carbon ring system)을 지칭한다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 아릴 기는 6-20개의 탄소 원자, 6-14개의 탄소 원자 또는 6-12개의 탄소 원자를 가진다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 또한, 아릴은, 하나 이상의 고리가 방향족이고; 다른 고리는 방향족이거나 또는 방향족이 아닐 (즉, 카보사이클) 수 있는, 약 9-20개의 탄소 원자를 가진 다중 축합된 고리 시스템 (예, 고리 2개, 3개 또는 4개를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 이러한 다중 축합된 고리 시스템은 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 카보사이클 모이어티에서 하나 이상의 (예, 1, 2 또는 3개의) 옥소 기로 선택적으로 치환된다. 다중 축합된 고리 시스템의 고리들은 원자가 요건에 의해 허용되는 경우, 융합된, 스피로 및 브릿지된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 또한, 특정 원자-범위 구성의 아릴 (certain atom-range membered aryl)(예, 6-10원성 아릴)을 언급하는 경우, 원자 범위는 아릴의 전체 고리 원자에 대한 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 6원성 아릴은 페닐을 포함하며, 10원성 아릴은 나프틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함할 것이다. 아릴 기에 대한 비-제한적인 예로는, 비-제한적으로, 페닐, 인테닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 안트라세닐 등이 있다.

[0049] 본원에서, "헤테로아릴"은 탄소 이외의 하나 이상의 원자를 고리에 포함하되 이러한 원자가 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일 방향족 고리를 지칭하며; "헤테로아릴"은 또한 이러한 방향족 고리를 하나 이상 가진 다중 축합된 고리 시스템을 포함하며, 다중 축합된 고리 시스템은 아래에서 추가적으로 설명된다. "헤테로아릴"은 탄소 원자 약 1-6개 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이종원자 약 1-4개로 된 단일 방향족 고리를 포함한다. 또한, 황 및 질소 원자는 산화된 형태로 존재할 수 있으며, 단 고리는 방향족이다. 헤테로아릴 고리 시스템의 예로는, 비-제한적으로 피리딘, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴 등이 있다. "헤테로아릴"은, 또한, 상기와 같이 정의되는 헤테로아릴 기가 헤테로아릴 (예, 1,8-나프티리디닐 형성), 헤테로사이클 (예, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐 형성), 카보사이클 (예, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴 형성) 및 아릴 (예, 인다졸리 형성)로부터 선택되는 하나 이상의 고리와 축합되어 다중 축합된 고리 시스템을 형성하는, 다중 축합된 고리 시스템 (예, 고리 2, 3 또는 3개를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 따라서, 헤테로아릴 (단일 방향족 고리 또는 다중 축합된 고리 시스템)은 헤테로아릴 고리에 탄소 원자 약 1-20개 및 이종원자 약 1-6개를 가진다. 이러한 다중 축합된 고리 시스템은 축합된 고리의 카보사이클 또는 헤테로사이클 모이어티 상에서 하나 이상 (예, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다중 축합된 고리 시스템의 고리들은 원자가 요건에 의해 허용되는 경우, 서로 융합, 스피로 및 브릿지 결합을 통해 연결될 수 있다. 다중 축합된 고리 시스템의 각각의 고리들은 다른 것에 대해 임의 순서로 연결될 수 있는 것으로 이해된다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리 시스템에 대한 부착 포인트는 탄소 원자 및 이종원자 (예, 질소)를 포함하는 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리 시스템의 임의의 적절한 원자 위치에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 특정 원자-범위 구성의 헤테로아릴 (예, 5-10원성 헤테로아릴)을 언급할 경우, 원자 범위는 헤테로아릴의 전체 고리 원자에 대한 것이며, 탄소 원자 및 이종원자를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 5원성 헤테로아릴은 티아졸릴을 포함할 것이며, 10원성 헤테로아릴은 퀴놀리닐을 포함할 것이다. 헤테로아릴의 예로는, 비-제한적으로 피리딘, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인다졸릴, 퀴놀살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐-4(3H)-온 및 트리아졸릴 등이 있다.

[0050] "사이클로알킬"은, 3-20개의 고리 탄소 원자 (즉, C₃₋₂₀ 사이클로알킬), 예를 들어 3-12개, 예를 들어 3-10개 또는 3-8개 또는 3-6개 또는 3-5개 또는 3-4개의 고리 탄소 원자를 가진, 단일 포화된 또는 부분 불포화된 모두 탄소로 된 고리를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 다중 축합된, 포화된 및 부분 불포화된 모두 탄소로 된 고리 시스템 (예, 2, 3 또는 4개의 카보사이클릭 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 즉, 사이클로알킬은 이환식 카보사이클 (예, 바이사이클로[3.1.0]헥산 및 바이사이클로[2.1.1]헥산과 같이 약 6-12개의 고리 탄소 원자를 가진 이환식 카보사이클)과 같은 다중환식 카보사이클 (multicyclic carbocycle) 및 다환식 카보사이클 (예, 최대 20개의 고리 탄소 원자를 가진 삼환식 카보사이클 및 사환식 카보사이클)을 포함한다. 다중 축합된 고리 시스템의 고리들은 원자가 요건에 의해 허용되는 경우 융합, 스피로 및 브릿지화된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 단환식 사이클로알킬에 대한 비-제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이

클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐 및 1-사이클로헥스-3-에닐 등이 있다.

[0051] 본원에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 고리에 하나 이상의 이종원자 (즉, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 이종원자)를 가진 포화된 또는 부분 불포화된 단일 비-방향족 고리 또는 비-방향족 다중 고리 시스템을 지칭한다. 달리 명시되지 않은 한, 헤테로사이클릴 기는 약 3-20개의 고리 원자, 예를 들어, 3-12개의 고리 원자, 예를 들어 3-10개의 고리 원자 또는 3-8개의 고리 원자 또는 3-6개의 고리 원자 또는 3-5개의 고리 원자 또는 4-6개의 고리 원자 또는 4-5개의 고리 원자를 가진다. 즉, 이 용어는 고리에 약 1-6개의 고리 탄소 원자와 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1-3개의 고리 이종원자를 가지는, 포화된 또는 부분 불포화된 단일 고리 (예, 3, 4, 5, 6 또는 7원성 고리)를 포함한다. 다중 축합된 고리 (예, 이환식 헤테로사이클릴) 시스템의 고리들은 원자가 요건에 의해 허용되는 경우, 융합, 스피로 및 브릿지화된 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 헤테로사이클로는, 비-제한적으로, 아제티딘, 아지리딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, 옥시란 (에폭사이드), 옥세탄, 티에탄, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 퀴누클리딘 (quinuclidine), 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄-1-일, 2-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 4-아자스피로[2.4]헵타닐, 5-아자스피로[2.4]헵타닐 등이 있다.

[0052] 본원에서 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0053] 본원에서 "치환된"은 -OH, -SH, -NH₂, =O, =NH, =S, ≡N, 할로젠, -N₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, -CN 및 -COOR_p로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상 (예, 1, 2, 3 또는 4개 이상)의 치환기로의 치환을 의미하며, 여기서 R_p는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0054] "본원의 화합물"은 본원에 기술된 화합물을 포함하며, 예를 들어, 본원의 화합물은, 실시예의 화합물을 비롯하여 식 (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및 (IB-8)의 화합물을 포함한다.

[0055] 본원에서, "치료" 또는 "치료한다" 또는 "치료하는"은 유익한 또는 원하는 결과를 수득하기 위한 접근 방식을 지칭한다. 본 발명의 목적에서, 유익한 또는 원하는 결과는, 비-제한적으로, 증상의 완화 및/또는 증상 정도의 감소 및/또는 질환 또는 병태와 관련있는 증상의 악화 예방을 포함한다. 일 구현예에서, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 질환 또는 병태의 저해 (예, 질환 또는 병태로 인한 한가지 이상의 증상 경감 및/또는 질환 또는 병태의 정도 감소); b) 질환 또는 병태와 관련있는 한가지 이상의 증상의 발현 서행 또는 정지 (예, 질환 또는 병태의 안정화, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행 지연); 및 c) 질환 또는 병태의 경감, 예를 들어, 임상 증상의 퇴행 유발, 질환 상태의 개선, 질환의 진행 지연, 삶의 질 개선 및/또는 생존 연장.

[0056] 본원에서, "지연"은 질환 또는 병태의 진행을 연기, 방해, 서행, 지연, 안정화 및/또는 미루는 것을 의미한다. 지연은 질환의 병력 및/또는 치료 중인 개체에 따라 기간이 다양할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자에게 명확한 바와 같이, 개체에서 질환 또는 병태가 발생하지 않는다는 점에서, 충분한 또는 현저한 지연은 사실상 예방을 포함할 수 있다.

[0057] 본원에서, "예방한다" 또는 "예방" 또는 "예방하는"은 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 질환 또는 장애의 개시를 방지하는 용법을 지칭한다. 즉, "예방"은 개체에서 질환의 신호를 검출할 수 있기 전에, 테라피 (예, 치료학적 물질의 투여)를 투여하는 것을 의미한다 (예, 개체에서 검출가능한 감염성 물질 (예, 바이러스)이 없을 때 치료학적 물질을 개체에 투여함). 개체는, 질환 또는 장애의 발병 또는 개시와 관련된 것으로 공지된 하나 이상의 위험 인자를 가진 개체와 같이, 질환 또는 장애의 발병 위험성이 있는 개체일 수 있다. 즉, 특정 구현예들에서, 용어 "HBV 감염 예방"은 검출가능한 HBV 감염이 없는 개체에게 anti-HBV 치료 물질을 투여하는 것을 의미한다. anti-HBV 예방 요법의 개체는 HBV 접촉 위험이 있는 개체일 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 예방은 성공률이 100%이어야 하는 것은 아닌 것으로 이해된다. 일부 경우에, 예방은 감염 위험성 감소로서 이해될 수 있지만, 감염 발생의 완전한 제거로 이해되는 것은 아니다.

[0058] 본원에서, 단백질, 예를 들어 STING 어댑터 단백질의 활성 "조절" 또는 "조절하는"은 활성을 증가 또는 감소시키도록 활성을 변형하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 조절은 활성의 증가이다.

- [0059] 본원에서, 용어 "바이러스 감염"은, 바이러스가 건강한 세포에 침입하여 세포의 복제 기전을 사용해 증폭 또는 복제하고 궁극적으로 세포 사멸로 이어지는 세포용해, 바이러스 입자의 방출 및 새롭게 생산된 자손 바이러스에 의한 다른 세포로의 감염이 이루어지는, 질환에 걸린 상태를 의미한다. 특정 바이러스에 의한 잠복 감염 역시 바이러스 감염의 가능한 결과이다.
- [0060] 본원에서, 용어 "강화하는"은 본원의 화합물, 예를 들어, 식 (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드를 동물 또는 인간에 치료학적 유효량으로 투여한 결과로서 유효량의 백신의 면역원성 활성을 증가시키는 임의 형태를 의미하며, 화합물은 유효량의 백신을 동일한 인간 또는 동물에 투여하기 전, 투여와 동시에 또는 투여한 직후 임의 시점에 투여된다.
- [0061] 본원에서, "동물"은 포유류, 예를 들어, 돼지, 소, 말, 개, 고양이, 랫 또는 마우스와 같은 가축 또는 시노물구스 원숭이 또는 침팬지와 같은 인간을 제외한 영장류를 지칭한다.
- [0062] 본원에서, "위험 개체"는 치료할 병태가 발생할 위험이 있는 개체를 지칭한다. "위험" 개체는 본원에 기술된 치료 방법 전에 검출가능한 질환 또는 병태를 가지고 있거나 또는 가지고 있지 않을 수 있으며, 검출가능한 질환이 나타나거나 또는 나타나지 않을 수 있다. "위험"은 개체가 질환 또는 병태의 발병과 관련있으며 당해 기술 분야에 공지된 측정가능한 파라미터인 하나 이상의 소위 위험 인자를 가진 것을 의미한다. 이러한 위험 인자들 중 하나 이상을 가진 개체는 이러한 위험 인자(들)가 없는 개체보다 질환 또는 병태의 발병 가능성이 더 높다.
- [0063] 본원에서, "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은, 질환을 치료하기 위해 개체에 투여하였을 때, 질환에 대해 이러한 치료를 달성하기에 충분한, 화합물의 함량을 비롯하여, 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 발생시키는데 효과적인, 양을 의미한다. 유효량은 화합물, 질환, 질환의 중증도 및 치료할 개체의 나이, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 함량 범위를 포함할 수 있다. 당해 기술 분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회분 이상일 수 있으며, 즉 원하는 치료 엔드포인트를 달성하기 위해 1회 용량 또는 다회 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료 물질의 투여 맥락에서 고려될 수 있으며, 하나 이상의 다른 물질과 조합하였을 때 검출가능한 또는 유의한 결과를 달성할 수 있거나 또는 달성된다면, 단일 물질이 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 임의의 공동-투여되는 화합물들의 적절한 용량은 화합물들의 조합 작용 (예, 상승적인 또는 상승적인 작용)으로 인해 선택적으로 감소될 수 있다.
- [0064] "약제학적으로 허용가능한 부형제"는, 비-제한적으로, 인간 또는 가축 동물에의 사용이 허용되는 것으로 미국 식의약청으로부터 허가된, 임의의 보강제, 담체, 부형제, 유동화제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향 강화제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0065] 본원에서, "공동-투여 (co-administration)"는 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량 (unit dosages)의 투여 전 또는 투여 후 본원에 기술된 화합물의 단위 용량의 투여, 예를 들어, 본원에 기술된 화합물을 하나 이상의 부가적인 치료 물질을 투여한 후 수초, 수분 또는 수시간 이내에 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량을 먼저 투여한 다음 수초 또는 수분 이내에 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 투여한다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 먼저 투여한 다음 본 발명의 화합물의 단위 용량을 수초 또는 수분 이내에 투여한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 단위 용량을 먼저 투여한 다음, 일정 시간 (예, 1-12시간) 경과 후, 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 투여한다. 다른 구현예들에서, 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 먼저 투여한 다음, 일정 시간 (예, 1-12시간) 경과 후, 본 발명의 화합물의 단위 용량을 투여한다. 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 공동-투여는, 일반적으로, 각 물질의 치료학적 유효량이 개체의 신체에 존재하도록, 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질을 동시 또는 연속 투여하는 것을 의미한다.
- [0066] 또한, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 프로드럭을 제공한다. "약제학적으로 허용가능한" 또는 "생리학적으로 허용가능한"은 수의학 또는 인간 약제 용도로 적합한 약학적 조성물을 제조하는데 이용가능한 화합물, 염, 조성물, 투약 형태 및 기타 물질을 의미한다.
- [0067] 본원에 기술된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로서 또는 적절할 경우 유리 염기로서 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 유리 염기의 바람직한 약리학 활성을 가진 화합물의 유리 염기 형태의 무독성 염이다. 이러한 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 화합물을

무기산 또는 유기산과 접촉시켜 염기성 질소를 함유한 화합물을 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 비-제한적인 예로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 다이하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헥타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 크실렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 사이트레이트, 락테이트, γ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 및 만델레이트 등이 있다. 그외 적절한 약제학적으로 허용가능한 염의 목록은 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006에서 확인된다.

[0068] 본원에 기술된 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"에 대한 예는 또한 알칼리 금속 (예를 들어, 소듐, 포타슘), 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ ($X = C_1-C_4$ 알킬) 등의 적절한 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 이는 또한 소듐 염 또는 포타슘 염과 같은 염기 부가 염을 포함한다.

[0069] 본 발명은, 또한, 탄소 원자에 결합된 수소 원자 1-n개가 중수소 또는 D로 치환될 수 있으며; n이 분자내 수소 원자의 개수인, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다. 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사 내성을 높일 수 있으며, 따라서, 포유류에 투여하였을 때 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물의 반감기를 높이는데 유용할 수 있다. 예를 들어, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)를 참조한다. 이러한 화합물들은 당해 기술 분야에 잘 알려진 수단에 의해, 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 출발 물질을 사용해, 합성한다.

[0070] 본원에 기술된 화합물에 병합될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 각각 포함한다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 토포그래피 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물은 일반적으로 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 기존에 사용된 비-표지된 물질 대신 적절한 동위원소-표지된 물질을 사용해 후술한 바와 같이 실시예에 기술된 공정과 유사한 공정에 의해 제조할 수 있다.

[0071] 본원에 기술된 구현예들의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학 측면에서 아미노산의 경우 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성질체 형태를 형성할 수 있다. 본원은 이러한 가능한 이성질체뿐 아니라 이의 라세믹 및 광학적으로 순수한 형태를 모두 포괄하는 것을 의미한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)- 또는 (D)- 및 (L)-이성질체들은 키랄 신포논 또는 키랄 물질을 사용해 제조하거나, 또는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화 (fractional crystallization)에 의해 분리할 수 있다. 개별 거울상 이성질체를 제조/분리하기 위한 통상적인 기법으로는 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 합성 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용한 라세메이트 (또는 염 또는 유도체의 라세메이트)의 분리를 포함한다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 대칭구조 (geometric asymmetry)의 기타 센터를 포함하는 경우, 달리 명시되지 않은 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태들이 포함되는 것으로 의도된다. 화합물이 키랄 형태로 표시된다면, 구현예는 비-제한적으로 특정 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 농화된 형태를 포괄하는 것으로 이해된다. 키랄성이 명시되지 않지만 존재한다면, 구현예는 특정 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 농화된 형태 중 하나; 또는 이들 화합물(들)의 라세믹 또는 스케일믹 (scalemic) 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 본원에서, "스케일믹 혼합물"은 입체이성질체들이 1:1 이외의 비율로 포함되는 혼합물이다.

[0072] 본원에서, "입체이성질체"는 동일 원자들이 동일한 결합에 의해 결합되지만 상호 교환가능하지 않은 서로 다른 3차원 구조를 가진 화합물을 지칭한다. 본원은 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포함하며, 서로 겹쳐지지

않는 거울상 분자인 2종의 입체이성질체를 의미하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0073] 본원에서, "호변이성질체"는 분자의 하나의 원자에서 동일 분자의 다른 원자로 프로톤이 이동한 것을 의미한다. 본원은 임의의 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

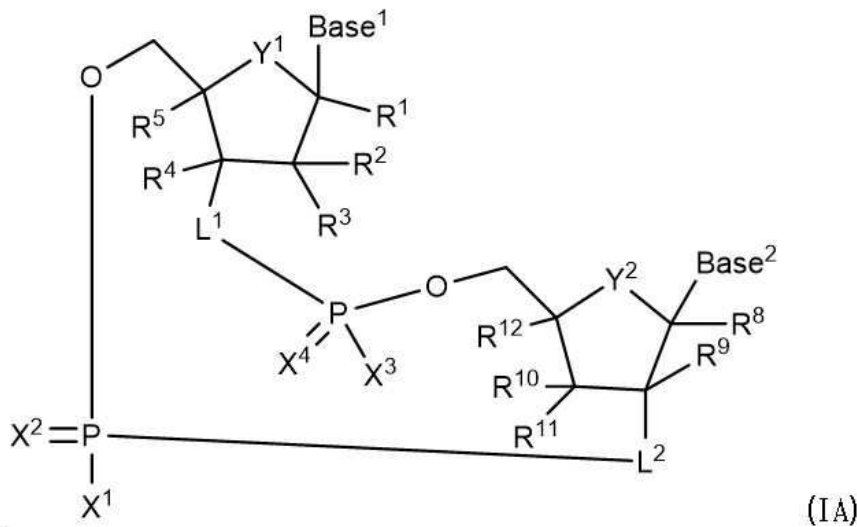
[0074] 본원에서, "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용의 결과물을 의미한다. 본원에 기술된 화합물의 염의 용매화물 역시 제공된다. 본원에 기술된 화합물의 수화물 역시 제공된다.

[0075] 본원에서, "수화물"은 본원의 화합물에 하나 이상의 물 분자가 화학적으로 조합된 것을 의미한다.

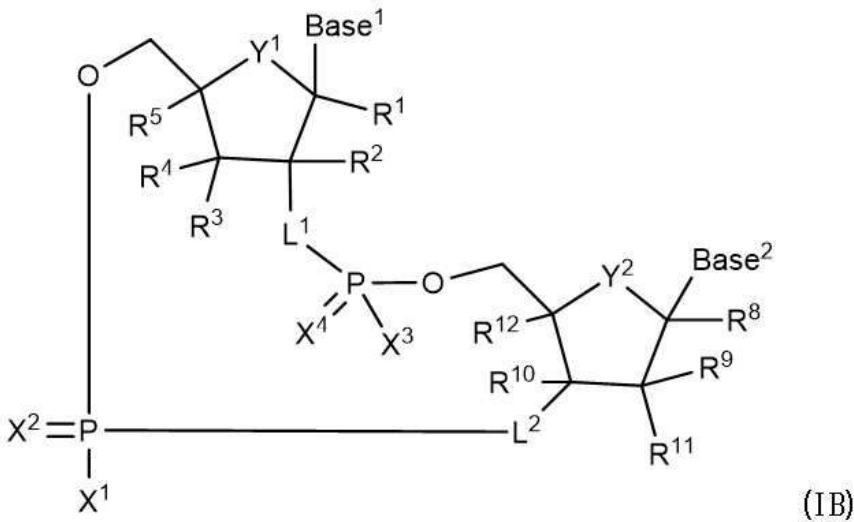
[0076] 본원에서, "프로드럭"은, 인체에 투여시 일부 화학적 또는 효소적 경로에 따라 모 약물로 변환되는 약물의 유도체를 의미한다.

[0077] III. 화합물

[0078] 일부 구현예에서, 화합물, 즉, 사이클릭 다이뉴클레오타이드는 식 (IA) 또는 식 (IB)의 구조를 가지거나, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0079]



[0080]

[0081] 상기 식에서,

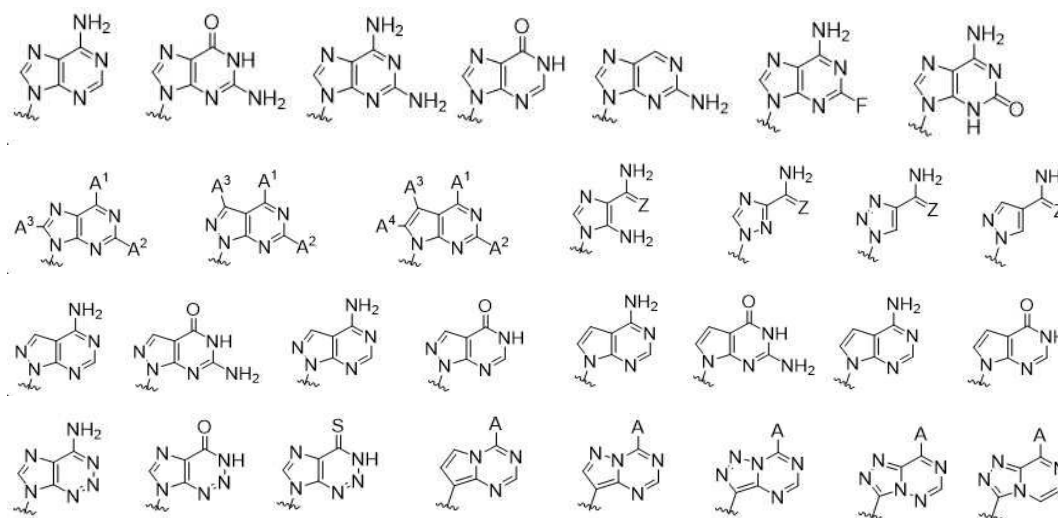
[0082] L^1 은 $-O-$ 또는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;

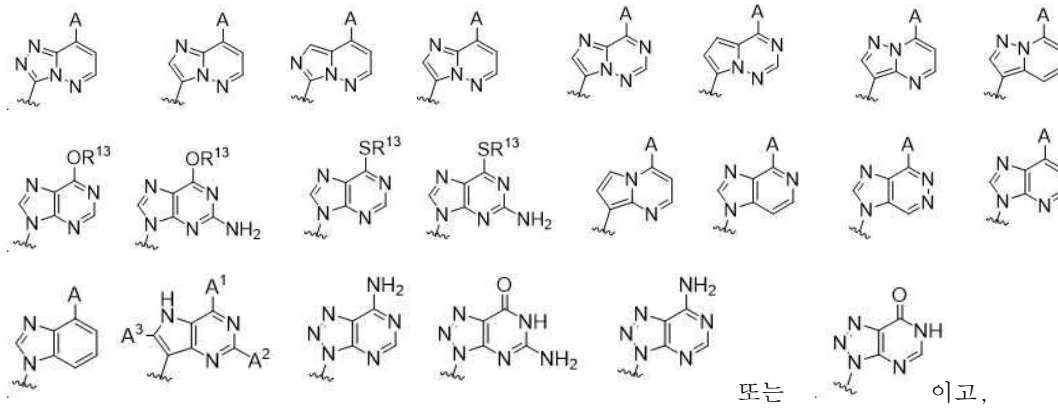
[0083] L^2 는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;

[0084] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

- [0085] X^1 및 X^3 는 각각 독립적으로 OH, SH, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0086] X^2 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;
- [0087] R^1 , R^5 , R^8 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 H, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, N_3 , F, Cl, Br, I, $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0088] R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, N_3 , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0089] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, N_3 , F, Cl, Br, I, $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , CH_2N_3 , OR^{13} , SR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;
- [0090] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 H, $-C(=Z)R^{14}$, $-C(=Z)OR^{14}$, $-C(=Z)SR^{14}$, $-C(=Z)N(R^{14})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;
- [0091] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_2-C_6 치환된 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 치환된 아릴, C_2-C_{10} 헤테로아릴 또는 C_2-C_{10} 치환된 헤테로아릴이고;
- [0092] 각각의 Z는 독립적으로 O, S 또는 NR^{13} 이고;
- [0093] K는 O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH 또는 NR^{13} 의 변수이고;

[0094] $Base^1$ 및 $Base^2$ 는 각각 독립적으로:

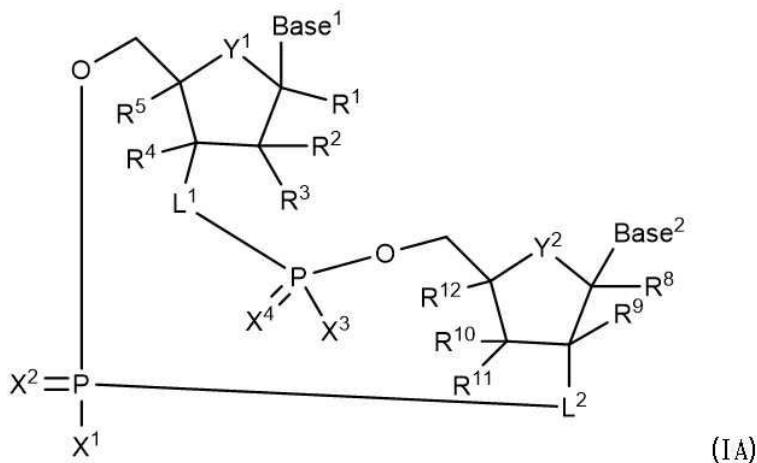




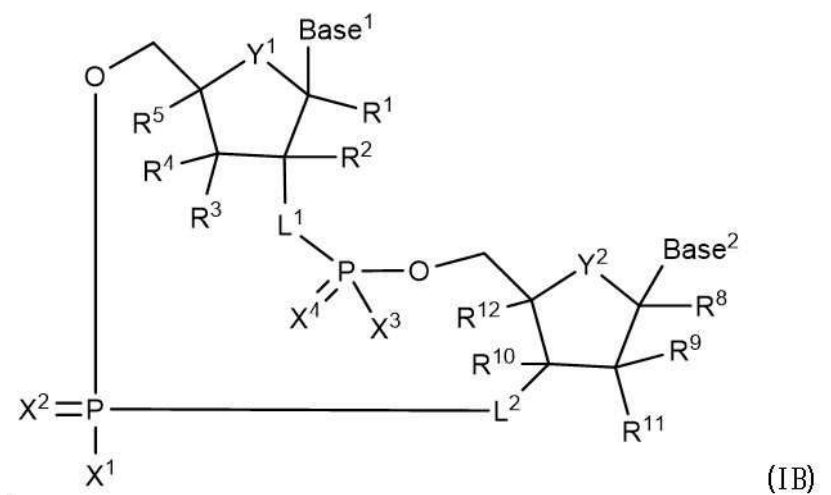
[0095] 여기서, A, A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂, OR¹³, SR¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂ 또는 R¹⁴이고;

[0096] 상기에서 C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알키닐, C₂-C₁₀ 치환된 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 치환된 아릴 또는 C₂-C₁₀ 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, -SH, -NH₂, =O, =NH, =S, =N, 할로젠, -N₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, -CN 및 -COOR_p로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되며, R_p는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0097] 일부 구현예에서, 화합물은 식 (IA) 또는 식 (IB)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



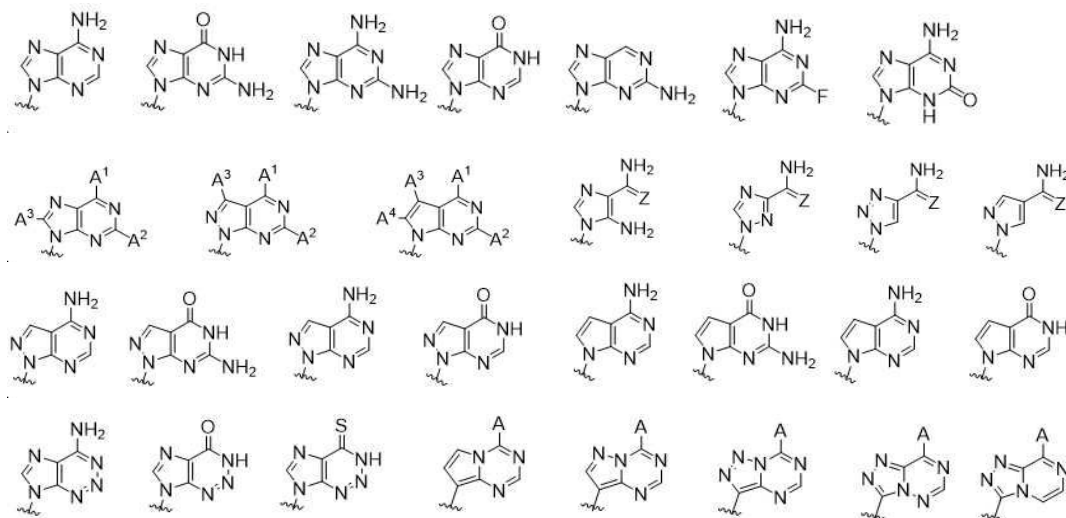
[0098]

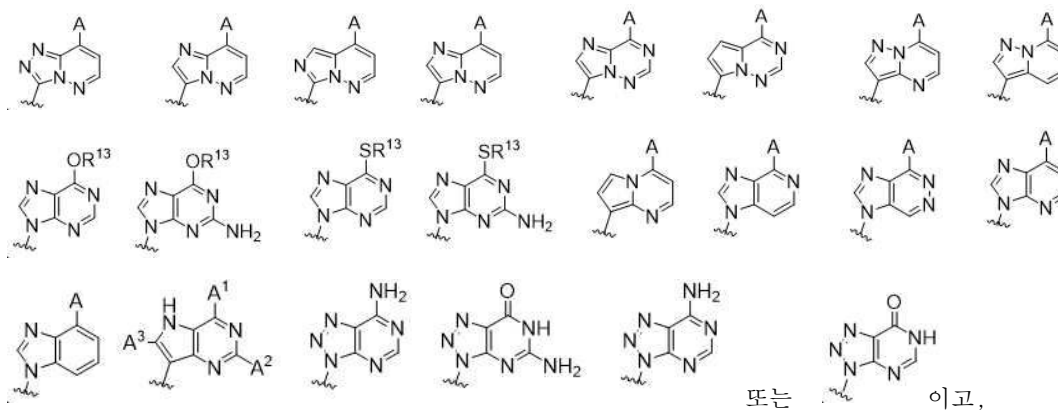


[0099]

[0100] 상기 식에서,

- [0101] L^1 은 $-O-$ 또는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;
- [0102] L^2 는 $-K-C(R^6R^7)-$ 이고;
- [0103] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;
- [0104] X^1 및 X^3 는 각각 독립적으로 OH , SH , OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0105] X^2 및 X^4 는 각각 독립적으로 O 또는 S 이고;
- [0106] R^1 , R^5 , R^8 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 H , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , N_3 , F , Cl , Br , I , $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0107] R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H , OH , F , Cl , Br , I , CN , N_3 , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, OR^{13} , SR^{13} 또는 $N(R^{13})_2$ 이고;
- [0108] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , N_3 , F , Cl , Br , I , $COOR^{13}$, $CON(R^{13})_2$, CH_2OH , CH_2N_3 , OR^{13} , SR^{13} , $N(R^{13})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_2-C_{10} 헤테로아릴이고;
- [0109] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 H , $-C(=Z)R^{14}$, $-C(=Z)OR^{14}$, $-C(=Z)SR^{14}$, $-C(=Z)N(R^{14})_2$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_2-C_{10} 헤테로아릴이고;
- [0110] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 C_2-C_{10} 헤테로아릴이고;
- [0111] 각각의 Z 는 독립적으로 O , S 또는 NR^{13} 이고;
- [0112] K 는 O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, NH 또는 NR^{13} 의 변수이고;
- [0113] $Base^1$ 및 $Base^2$ 는 각각 독립적으로:





[0114] 여기서, A, A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂, OR¹³, SR¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂ 또는 R¹⁴이다.

[0115] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알키닐, C₂-C₁₀ 치환된 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 치환된 아릴 또는 C₂-C₁₀ 치환된 헤테로아릴은 치환기 2, 3 또는 3개를 포함한다.

[0116] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 O이다.

[0117] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, X² 및 X⁴는 O이고, X¹ 및 X³는 각각 독립적으로 OH 또는 OR¹³이다. 일부 구현예에서, X² 및 X⁴는 O이고, X¹ 및 X³는 OH이다.

[0118] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, L¹은 -O-이다. 일부 구현예에서, L¹은 -O-C(R⁶R⁷)-이다. 일부 구현예에서, L¹은 -O-CH₂-이다.

[0119] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, L²는 -O-C(R⁶R⁷)-이다. 일부 구현예에서, L²는 -O-CH₂-이다.

[0120] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, L¹은 -O- 또는 -O-C(R⁶R⁷)-이고, L²는 -O-C(R⁶R⁷)-이다. 일부 구현예에서, L¹은 -O- 또는 -O-CH₂-이고, L²는 -O-CH₂-이다. 일부 구현예에서, L¹은 -O-이고, L²는 -O-CH₂-이다. 일부 구현예에서, L¹은 -O-CH₂-이고, L²는 -O-CH₂-이다.

[0121] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, R¹, R⁵, R⁸ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, N₃, F, Cl, Br, I, COOR¹³, CON(R¹³)₂, CH₂OH, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, OR¹³, SR¹³ 또는 N(R¹³)₂이다. 일부 구현예에서, R¹, R⁵, R⁸ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H, CN, N₃, F, Cl, Br, I, COOR¹³, CON(R¹³)₂, CH₂OH, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, OR¹³, SR¹³ 또는 N(R¹³)₂이다. 일부 구현예에서, R¹, R⁵, R⁸ 및 R¹²는 각각 H이다.

[0122] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹는 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, N₃, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, OR¹³, SR¹³ 또는 N(R¹³)₂이다. 일부 구현예에서, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹는 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, N₃, C₁-C₆ 알킬, OR¹³, SR¹³ 또는 N(R¹³)₂이다.

[0123] 식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, R², R⁴, R⁹, 및 R¹⁰는 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl,

Br, I, CN 또는 N₃이다. 일부 구현예에서, R², R⁴, R⁹, 및 R¹⁰은 각각 H이다.

[0124]

식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, N₃, F, Cl, Br, I, COOR¹³, CON(R¹³)₂, CH₂OH, CH₂N₃, OR¹³, SR¹³, N(R¹³)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₂-C₁₀ 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, CN, N₃, F, Cl, Br, I, COOR¹³, CON(R¹³)₂, CH₂OH, CH₂N₃, OR¹³, SR¹³, N(R¹³)₂, C₁-C₃ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₂-C₁₀ 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, C₁-C₃ 할로알킬, CN, N₃, F, Cl, Br 및 I이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, N₃, F, Cl, Br 및 I이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이다.

[0125]

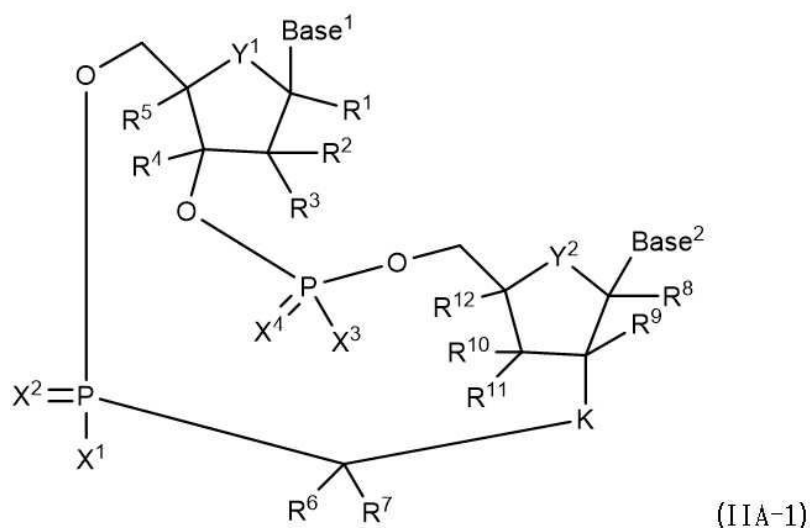
식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 H, -C(=Z)R¹⁴, -C(=Z)OR¹⁴, -C(=Z)SR¹⁴, -C(=Z)N(R¹⁴)₂, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₂-C₁₀ 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0126]

식 (IA) 및/또는 (IB)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 각각의 R¹⁴은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₂-C₁₀ 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 각각의 R¹⁴은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0127]

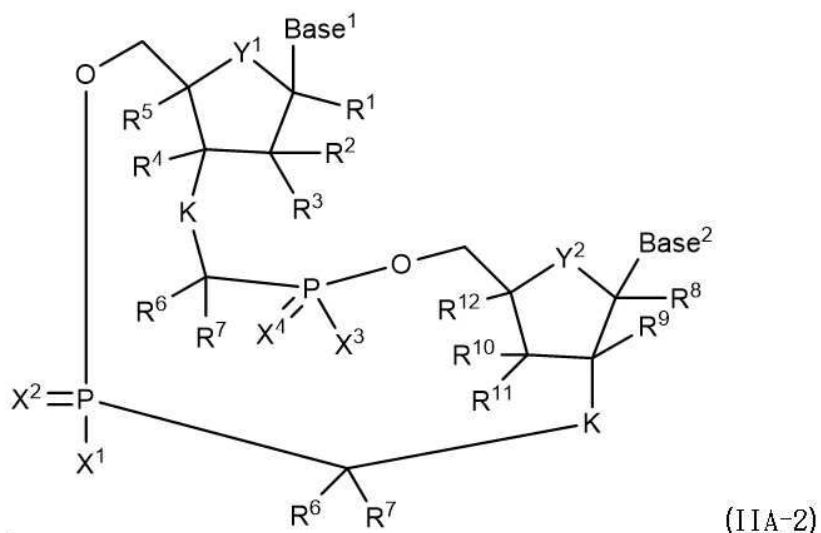
일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IIA-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0128]

[0129]

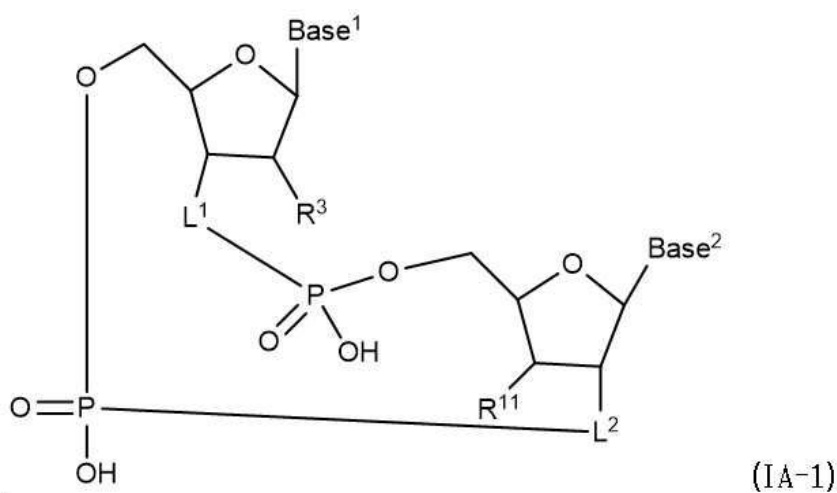
일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IIA-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0130]

[0131] 식 (IA), (IIA-1) 및/또는 (IIA-2)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, K는 -O-의 변수이고; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{12} 은 각각 H이고; X^2 및 X^4 은 각각 O이고; Y^1 및 Y^2 는 각각 O이다.

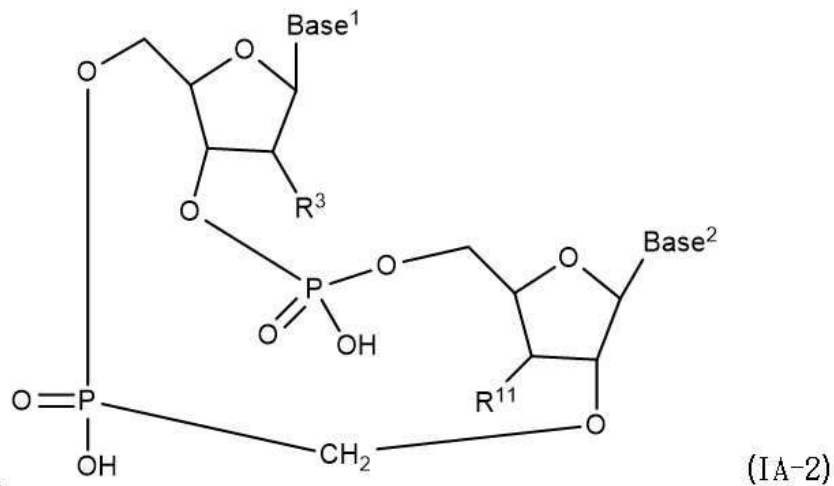
[0132] 일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



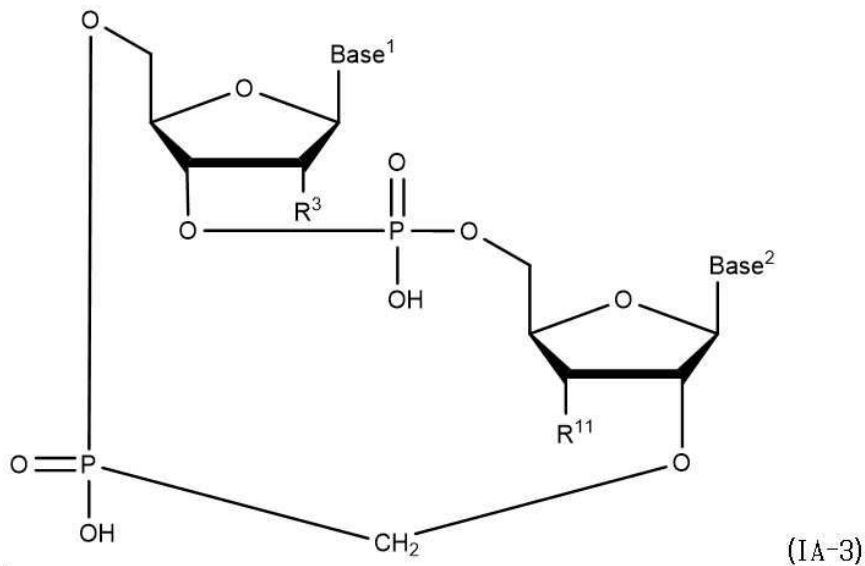
[0133]

[0134] 식 (IA) 및/또는 (IA-1)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, L^1 은 -O- 또는 -O-C(R^6R^7)-이고, L^2 는 -O-C(R^6R^7)-이다. 일부 구현예에서, L^1 은 -O- 또는 -O-CH₂-이고, L^2 는 -O-CH₂-이다. 일부 구현예에서, L^1 은 -O-이고, L^2 는 -O-CH₂-이다. 일부 구현예에서, L^1 은 -O-CH₂-이고, L^2 는 -O-CH₂-이다.

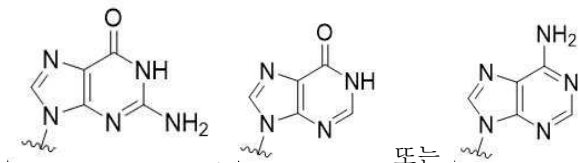
[0135] 일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-3)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



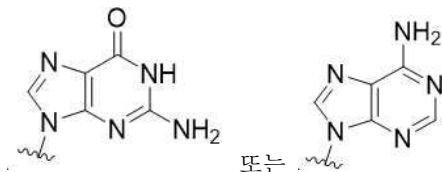
식 (IA-2) 및/또는 (IA-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로



이고; R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부

구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 F이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 H이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 H이고, R¹¹은 OH이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 OH이다.

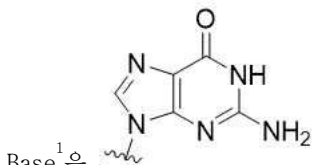
식 (IA-2) 및/또는 (IA-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로



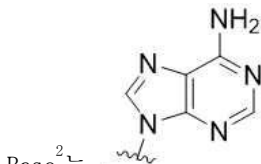
또는 이고; R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부 구현예에서,

R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 OH이다.

[0141] 식 (IA-2) 및/또는 (IA-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,



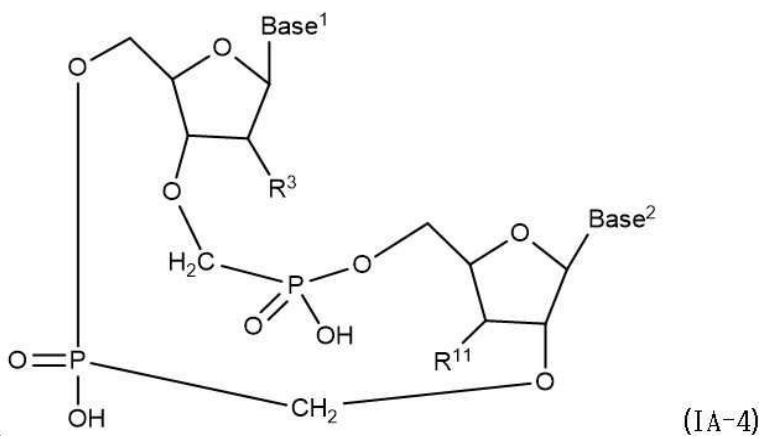
Base¹은 이고;



Base²는 이며;

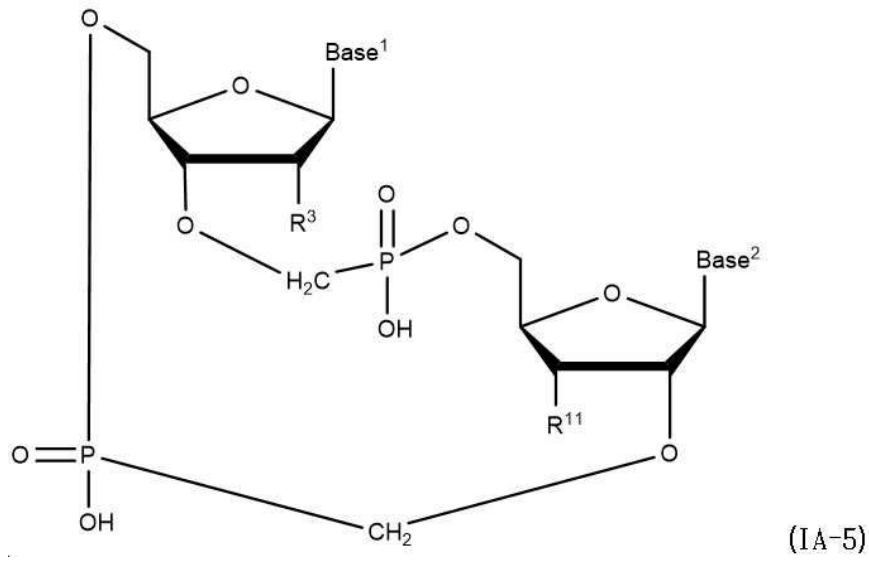
[0144] R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 OH이다.

[0145] 일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-4)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.

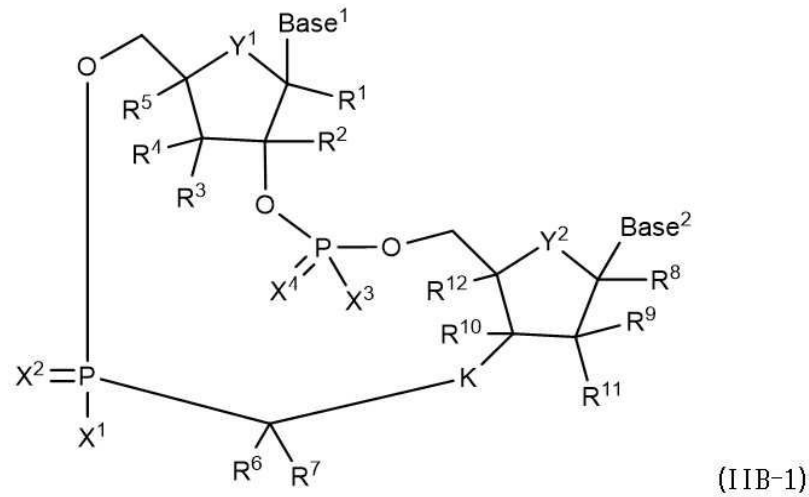


[0146] (IA-4),

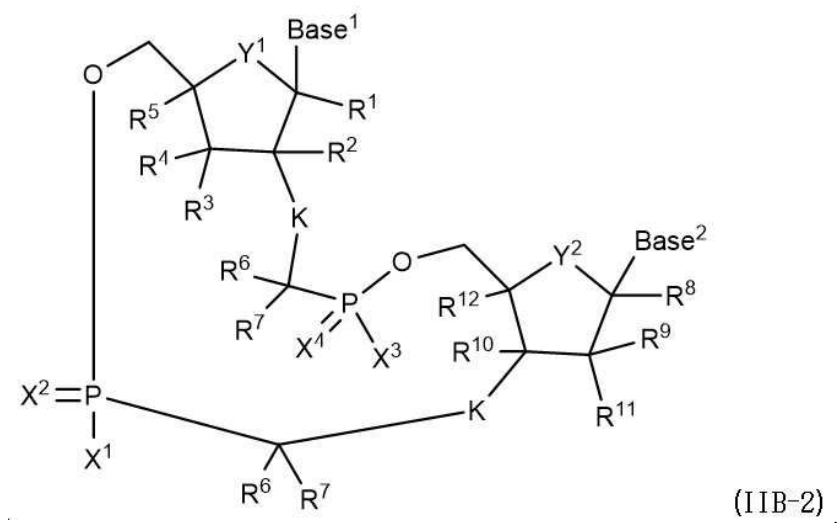
[0147] 일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 식 (IA-5)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0148] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IIB-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0149] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IIB-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.

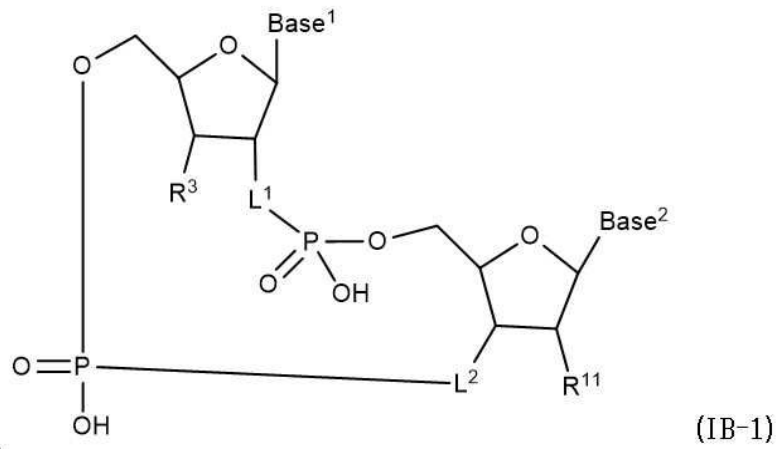


[0151] 식 (IB), (IIB-1), 및/또는 (IIB-2)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, K는 -O-의 변수이고; R¹, R², R⁴, R⁵,

[0152]

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$, 및 R^{12} 은 각각 H이고; X^2 및 X^4 은 각각 O이고; Y^1 및 Y^2 는 각각 O이다.

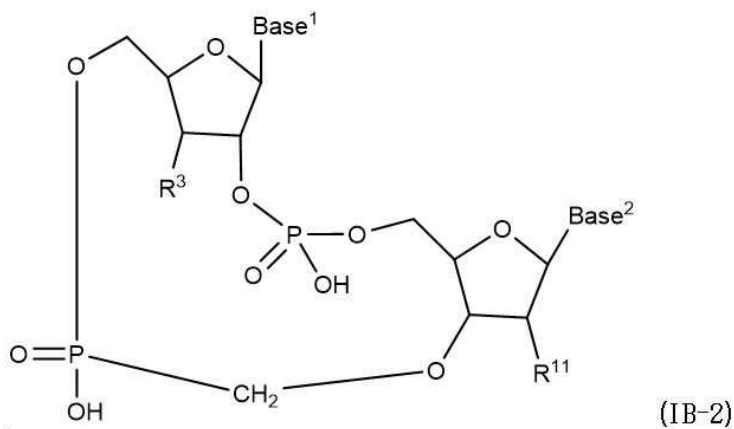
[0153] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-1)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0154]

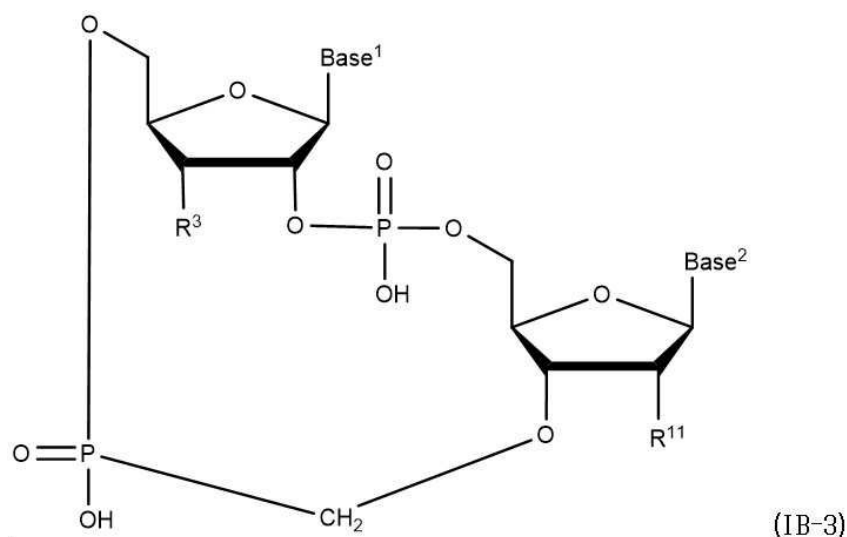
[0155] 식 (IB) 및/또는 (IB-1)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, L^1 은 -O- 또는 $-C(R^6R^7)-O-$ 이고, L^2 는 $-C(R^6R^7)-O-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 -O- 또는 $-CH_2-O-$ 이고, L^2 는 $-CH_2-O-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 -O-이고, L^2 는 $-CH_2-O-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 $-CH_2-O-$ 이고, L^2 는 $-CH_2-O-$ 이다.

[0156] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-2)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



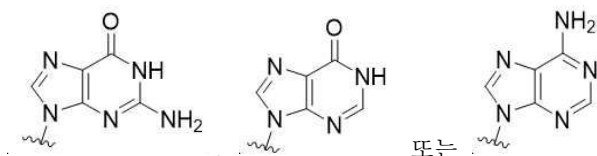
[0157]

[0158] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-3)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



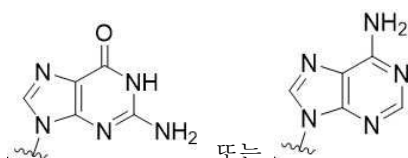
[0159]

[0160] 식 (IB-2) 및/또는 (IB-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로



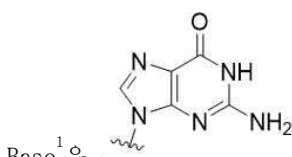
또는 NH_2 이고; R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 OH이다.

[0161] 식 (IB-2) 및/또는 (IB-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로

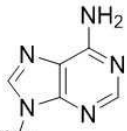


또는 NH_2 이고, R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^{11} 은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 OH이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 F이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 는 H이고, R^{11} 은 OH이다. 일부 구현예에서, R^3 는 F이고, R^{11} 은 OH이다.

[0162] 식 (IB-2) 및/또는 (IB-3)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,



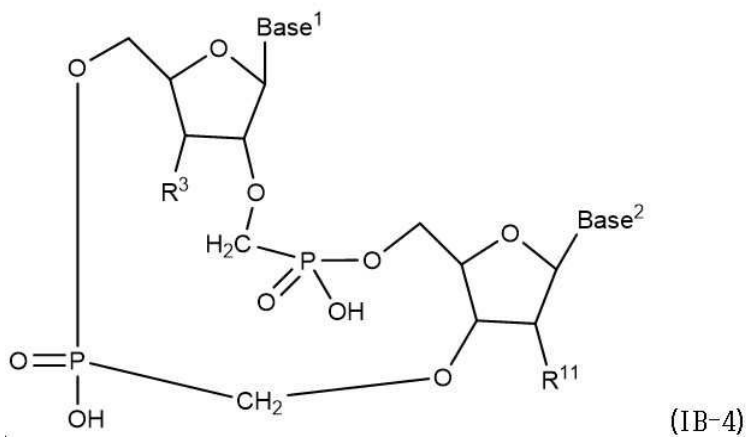
[0163] Base¹은 이고;



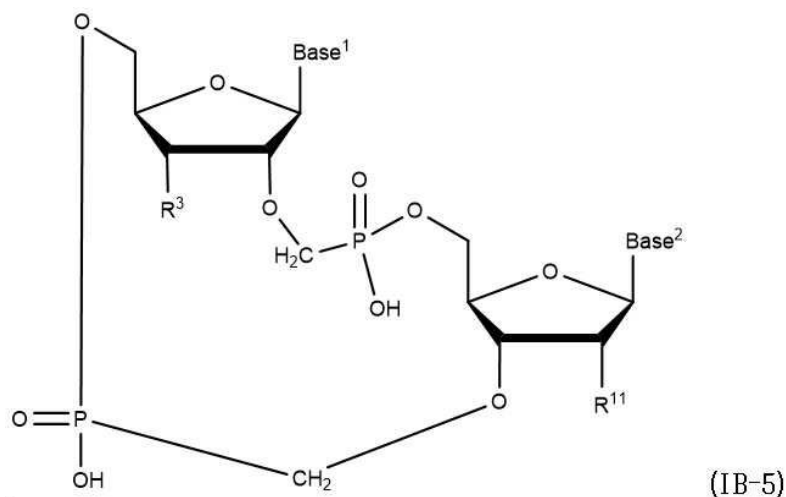
[0164] Base²는  이고;

[0165] R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, F 또는 OH이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 F이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 H이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 OH이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 H이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 H 이고, R¹¹은 OH이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 OH이다.

[0166] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-4)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.

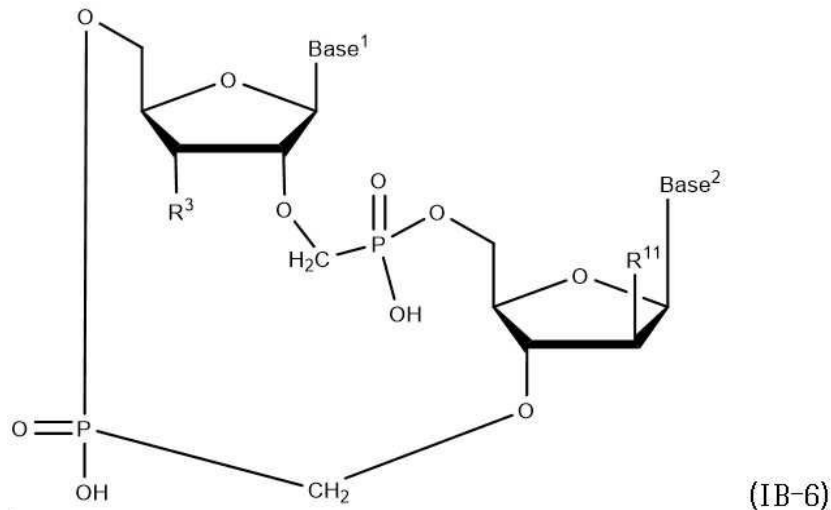


[0167] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-5)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



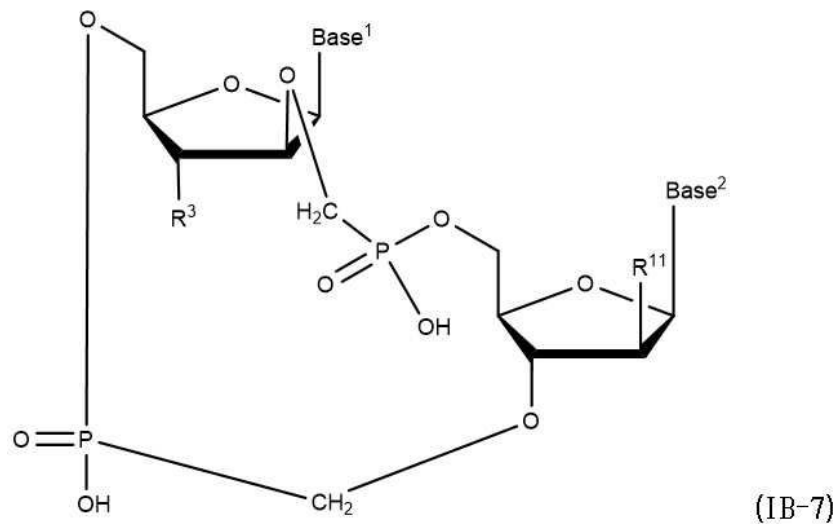
[0169] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-6)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0170] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-6)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



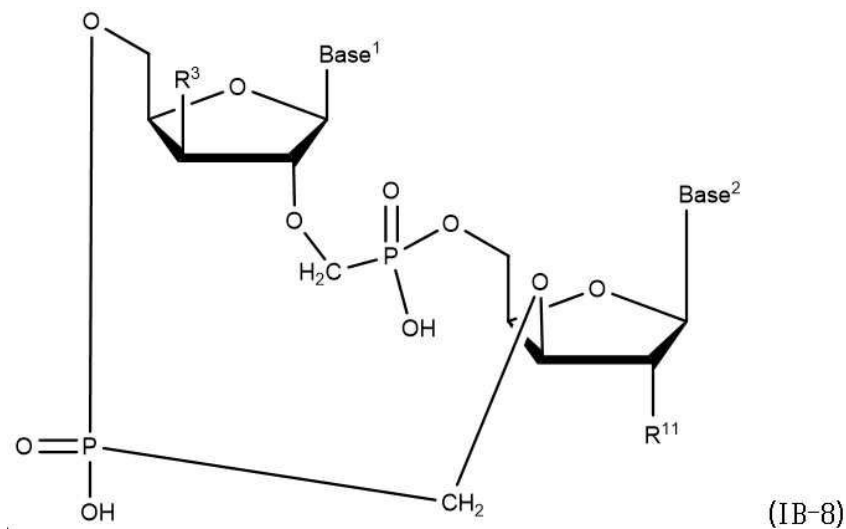
[0171]

[0172] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-7)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0173]

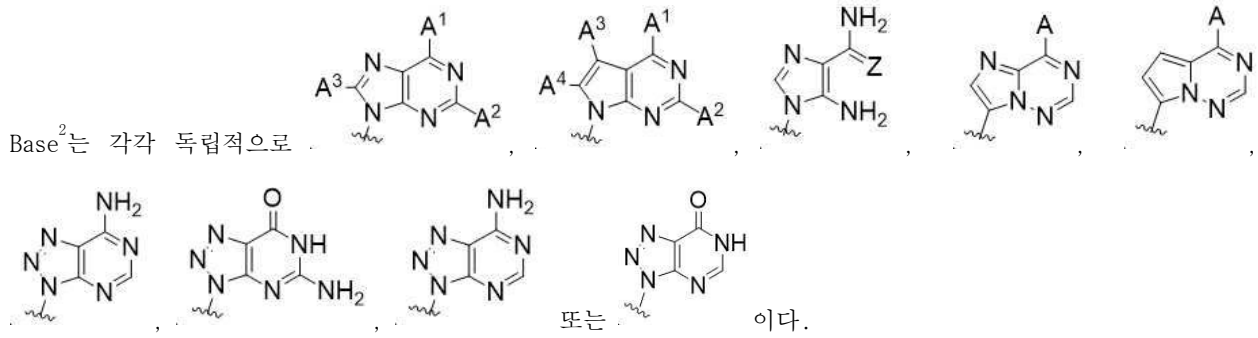
[0174] 일부 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (IB-8)의 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매 화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0175]

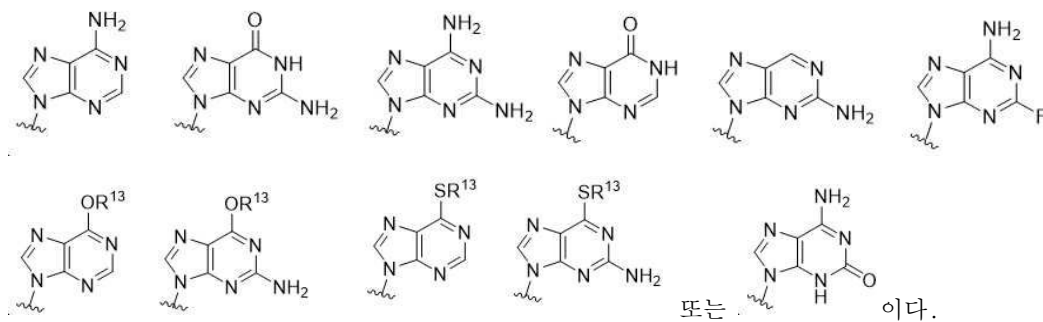
[0176] 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1),

(IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 구조에 대한 일부 구현예에서, Base¹ 및

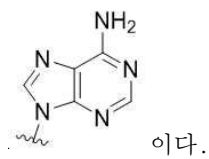


[0177] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로

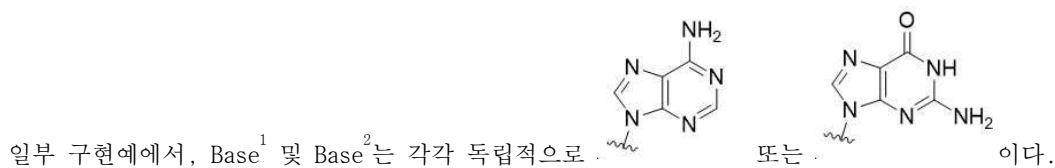
[0178] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로



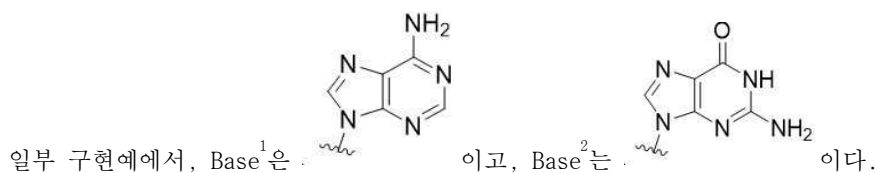
[0179] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로

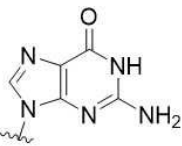
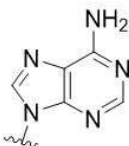


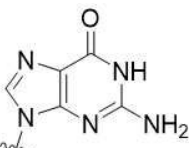
[0180] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각 독립적으로

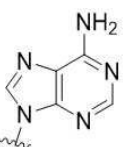


[0182] 일부 구현예에서, Base¹은



[0183] 일부 구현예에서, Base¹은  이고, Base²는  이다.

[0184] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각  이다.

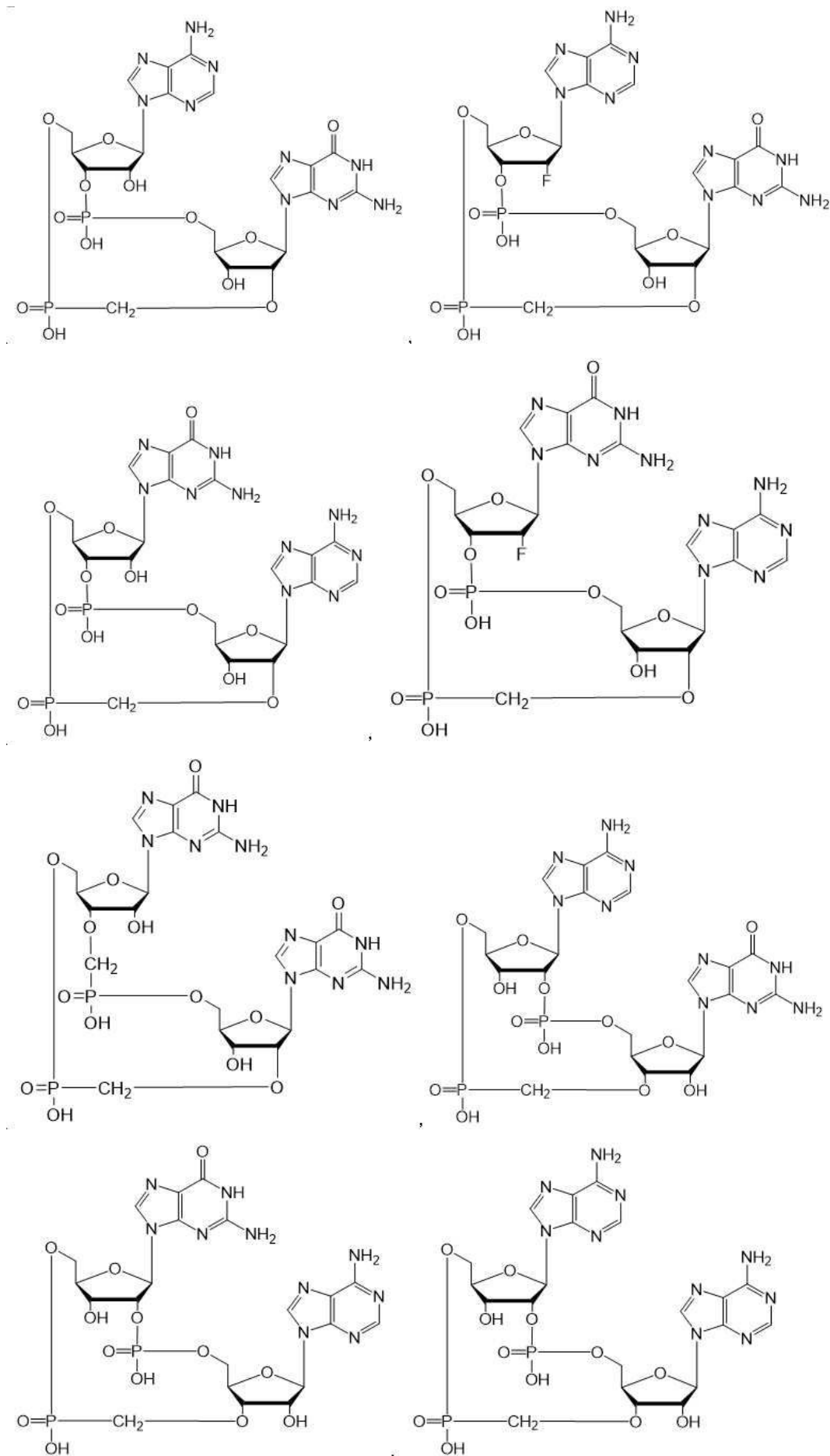
[0185] 일부 구현예에서, Base¹ 및 Base²는 각각  이다.

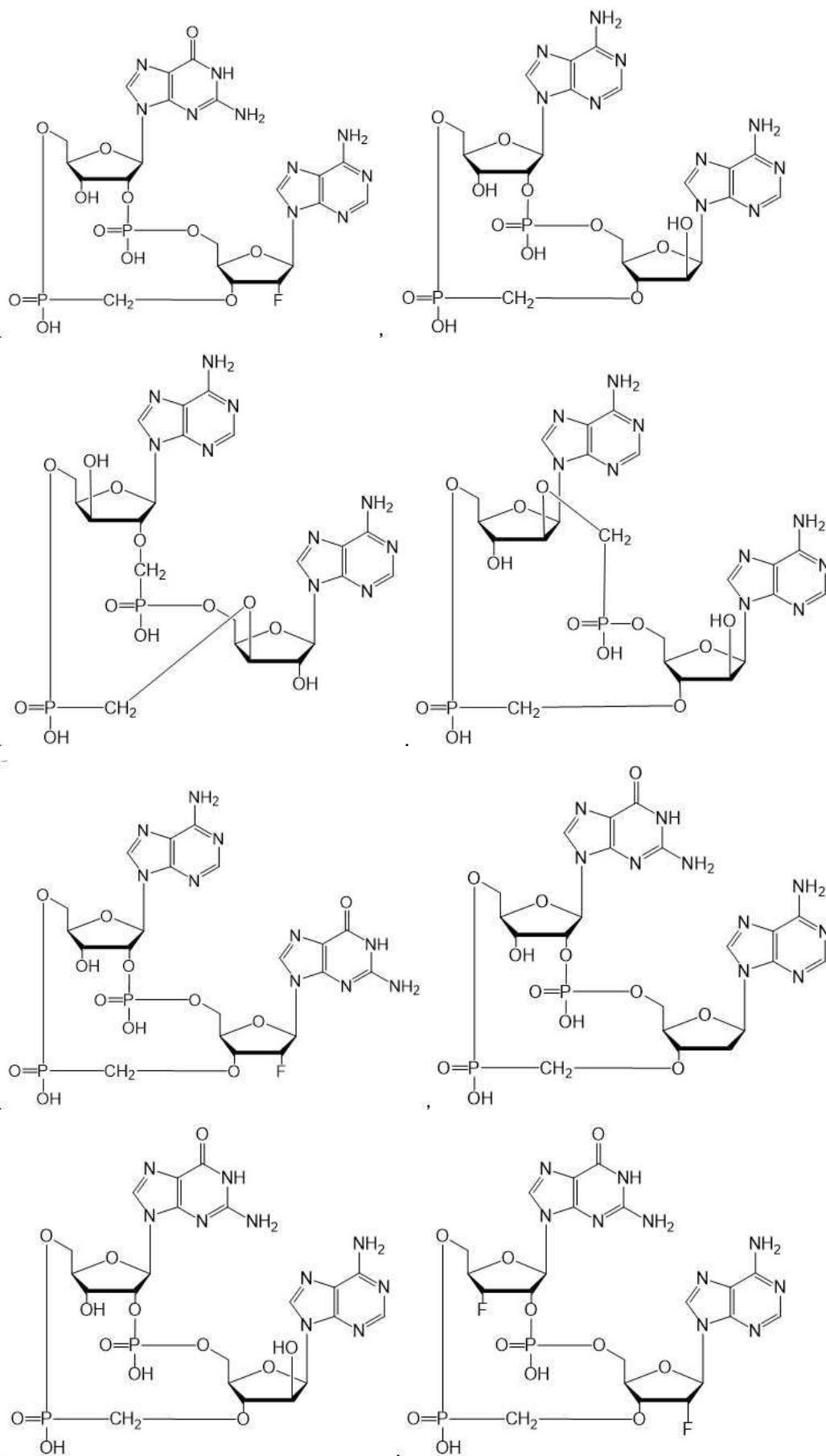
[0186] 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 구조에 대한 일부 구현예에서, A, A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂이다.

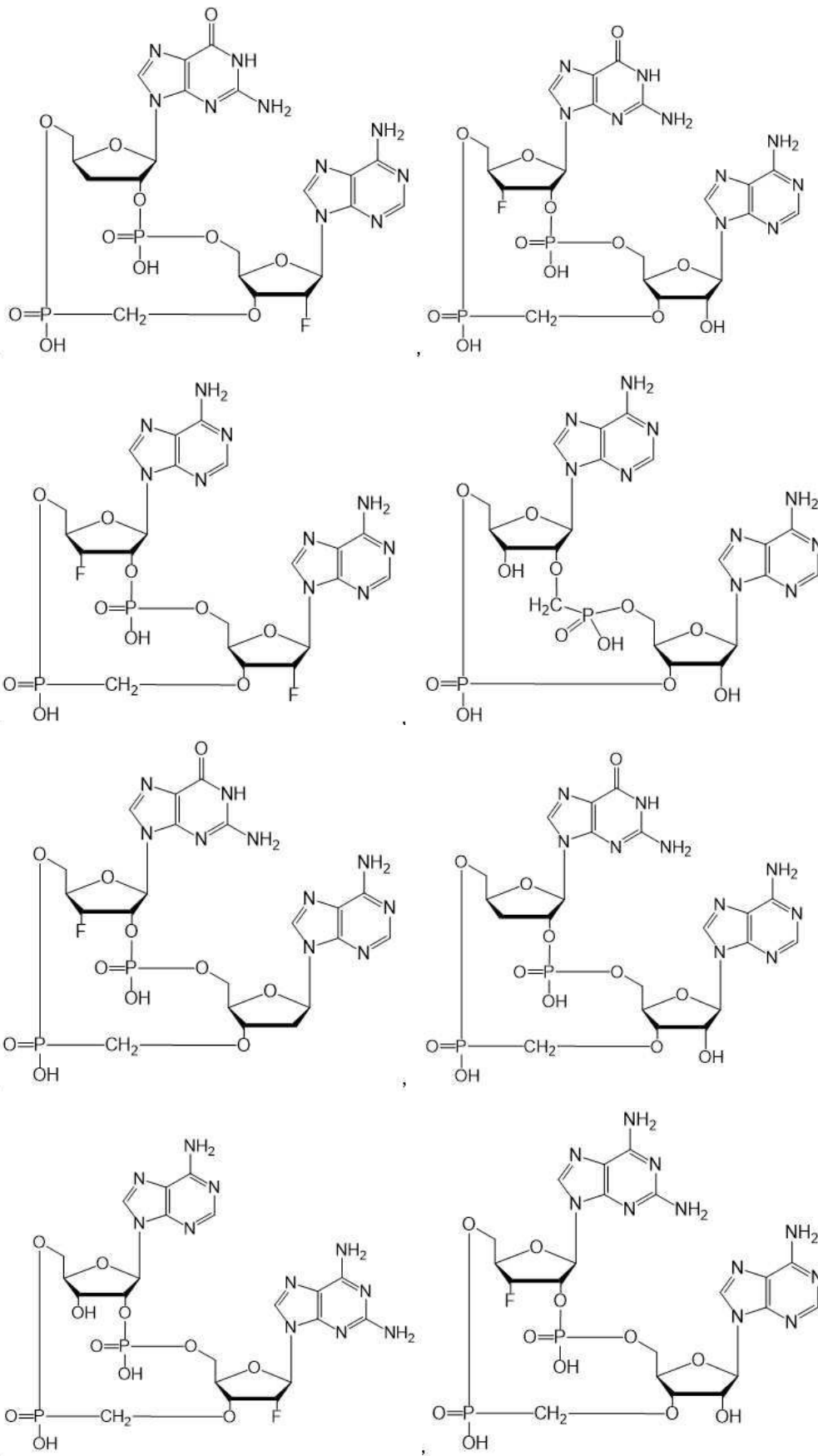
[0187] 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 구조에 대한 일부 구현예에서, A¹, A², 및 A³는 각각 독립적으로 H, OH, SH, F, Cl, Br, I, NH₂이다. 일부 구현예에서, A¹, A², 및 A³는 각각 독립적으로 H, OH 및 NH₂이다.

[0188] 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 구조에 대한 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, N₃ 또는 OR¹³이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, OH, F, Cl, Br 또는 OR¹³이다. 이러한 일부 구현예에서, R¹³은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, OH 또는 F이다. 일부 구현예에서, R³는 H이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 F이다. 일부 구현예에서, R³는 OH이고, R¹¹은 H이다. 일부 구현예에서, R³는 F이고, R¹¹은 OH이다. 일부 구현예에서, R³는 H이고, R¹¹은 OH이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 OH이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R¹¹은 F이다.

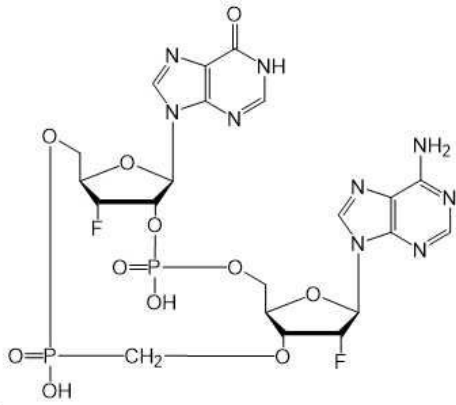
[0189] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다:



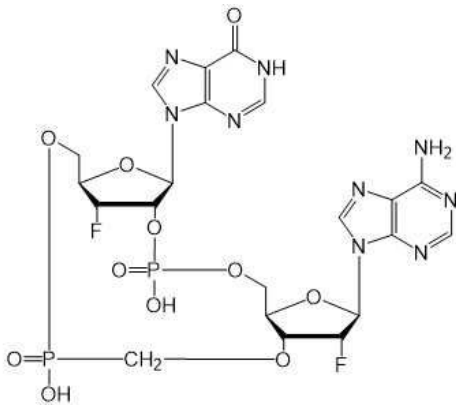




또는

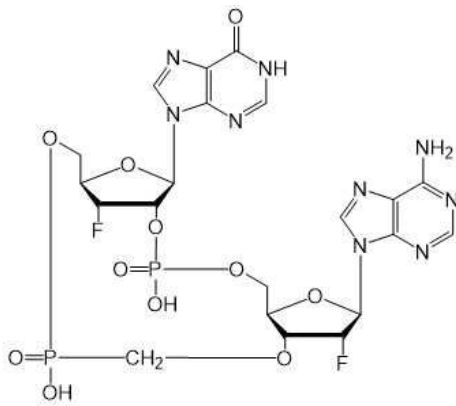


[0190] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.



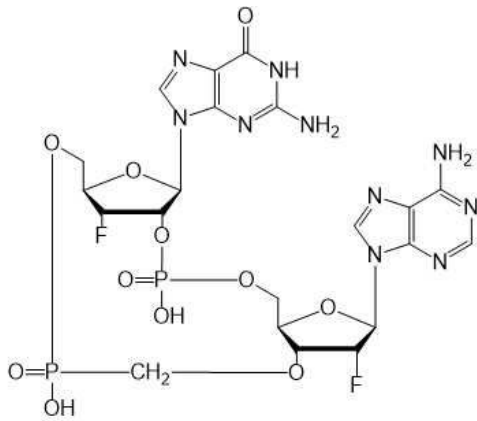
[0191]

[0192] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



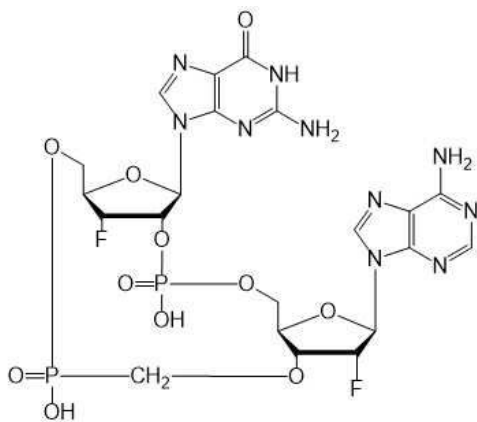
[0193]

[0194] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



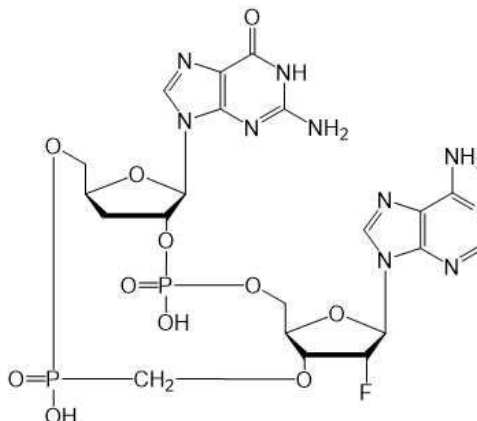
[0195]

[0196] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



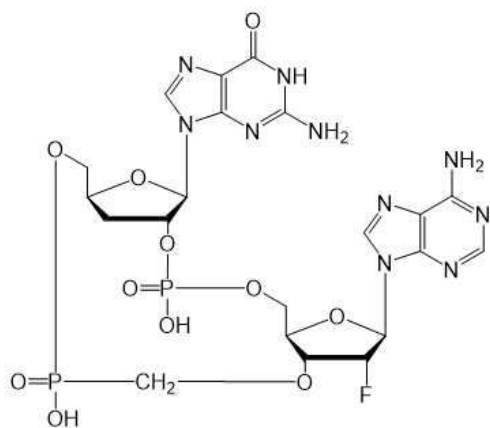
[0197]

[0198] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0199]

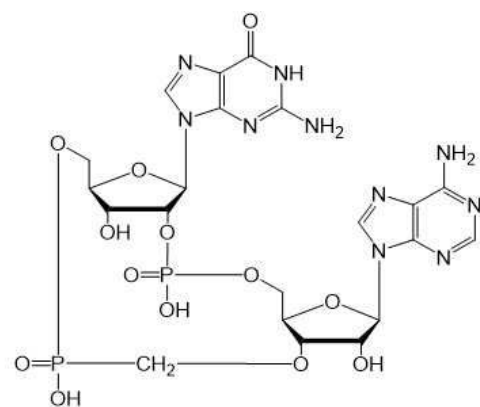
[0200] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0201]

[0202]

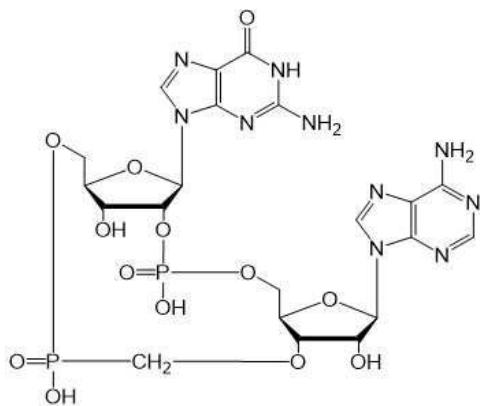
일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0203]

[0204]

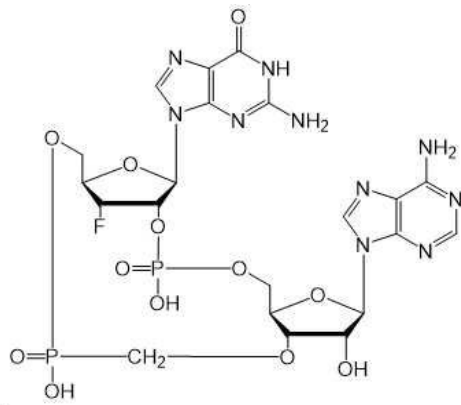
일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0205]

[0206]

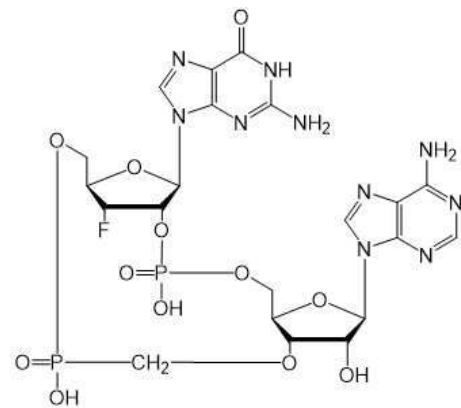
일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0207]

[0208]

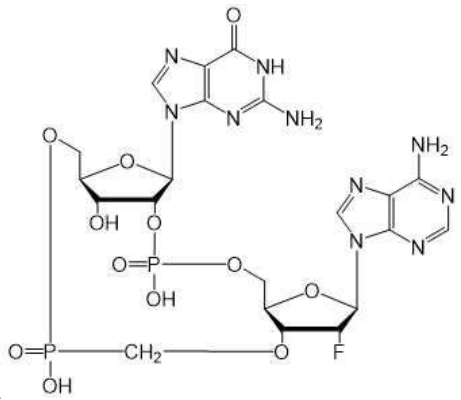
일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0209]

[0210]

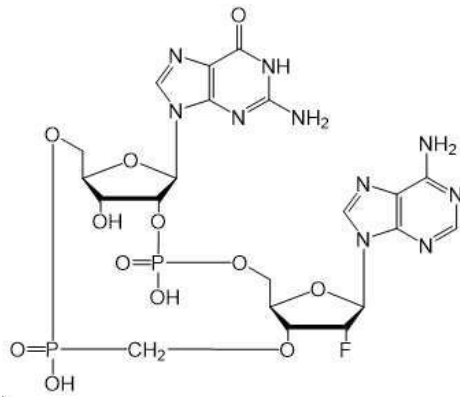
일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0211]

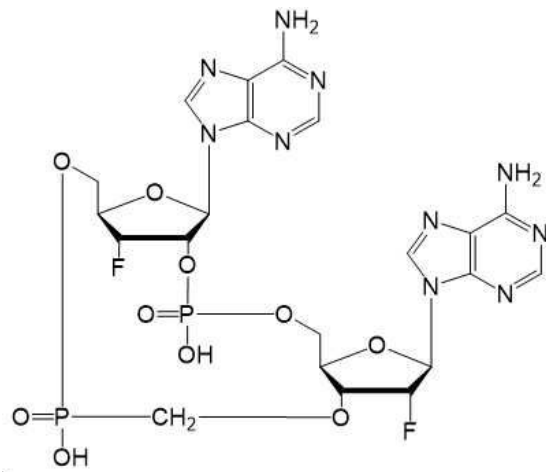
[0212]

일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



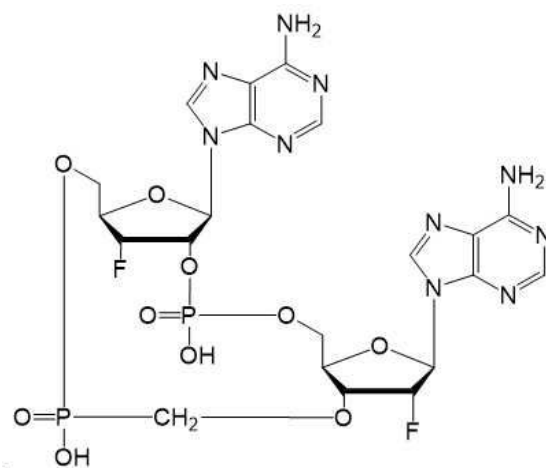
[0213]

[0214] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



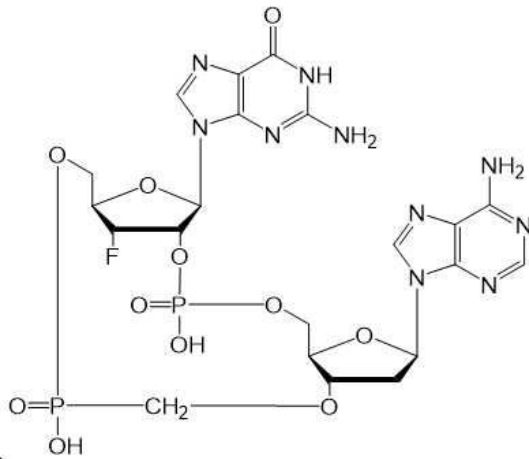
[0215]

[0216] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



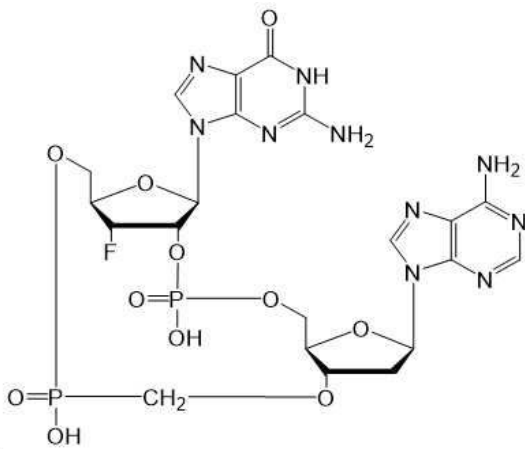
[0217]

[0218] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



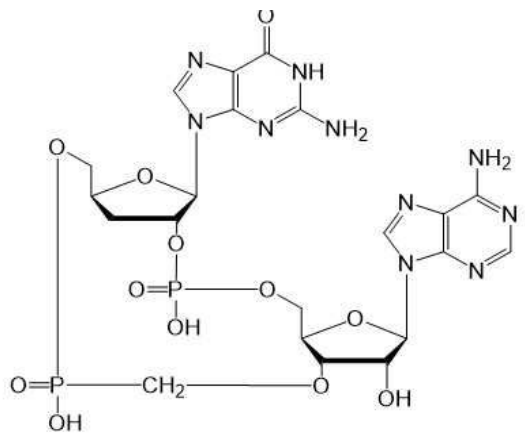
[0219]

[0220] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



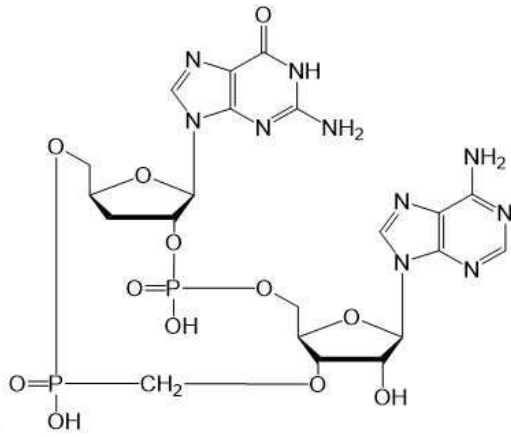
[0221]

[0222] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가지거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0223]

[0224] 일부 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2), 및/또는 (IB-3)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



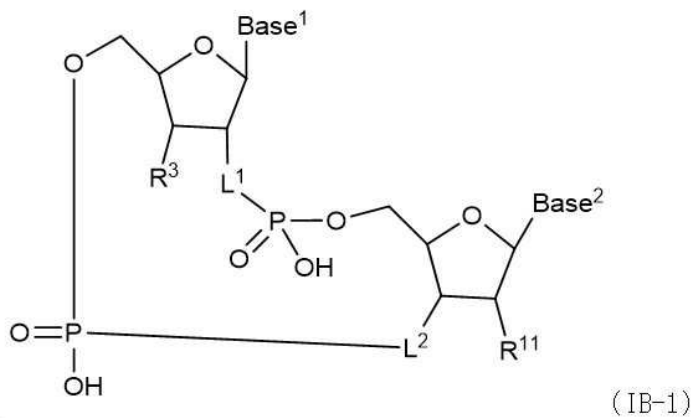
[0225]

[0226]

키랄 센터의 존재는 2가지 가능성있는 광학 이성질체 ((R)- 또는 (S)-거울상 이성질체) 중 하나로 또는 이들의 라세믹 혼합물로서 화합물의 존재를 허용한다. 분자에서 서로 다른 위치에 부착될 수 있는 치환기가 존재할 경우, 모든 위치이성질체 및 형성된 위치이성질체들의 혼합물이 본원에 기술된 식 (IA) 또는 (IB)의 범위에 포함된다.

[0227]

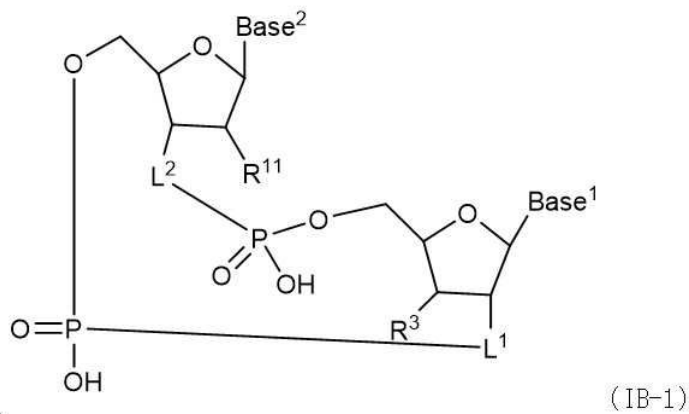
본원의 화합물, 예를 들어 식 (IA), (IIA-1), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IIB-1), (IB-1), (IB-2) 및/또는 (IB-3)의 화합물들은 여러가지 비슷한 구조로 표현될 수 있다. 예를 들어, 식 (IB-1)의 화합물은 전형적으로 후술한 바와 같이 본원에 표현된다:



[0228]

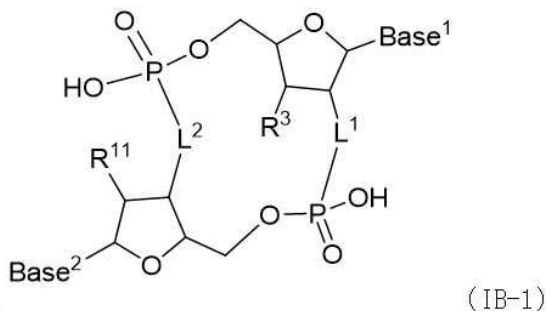
[0229]

상기한 식 (IB-1)의 화합물은 후술한 식 (IB-1)의 화합물과 등가이다:



[0230]

[0231] 나아가, 전술한 구조도 각각은 후술한 식 (IB-1)의 구조도와 등가이다:



[0232]

[0233]

IV. 조성물

[0234]

특정 구현예에서, 본원은 본원의 화합물 (예, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물), 이의 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0235]

특정 구현예에서, 약학적 조성물은 아래에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 하나 이상의 부가적인 치료 물질을 포함한다.

[0236]

본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 통상적인 실무에 따라 선택될 수 있는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 사용해 제조할 수 있다. 정제는 유통화제, 충전제, 결합제 등의 부형제를 포함할 수 있다. 수성 조성물 (aqueous composition)은 무균성 형태 (sterile form)로 준비될 수 있으며, 경구 투여 이외의 다른 방식으로 전달하고자 할 경우 일반적으로 등장성일 수 있다. 모든 조성물은 선택적으로 Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009에 기술된 것과 같은 부형제를 포함할 수 있다. 부형제로는 아스코르브산 및 기타 항산화제, EDTA와 같은 킬레이트제, 텍스트린과 같은 탄수화물, 하이드록시알킬셀룰로스와 하이드록시알킬메틸셀룰로스와, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 경구 고체 투약 형태를 비롯한 고체 투약 형태로서 제공된다.

[0237]

조성물은 경구 투여를 포함한 다양한 투여 경로에 적합한 조성물을 포함한다. 조성물은 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 잘 알려진 임의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법들은 활성 성분 (예, 본원의 화합물 또는 이의 약제학적 염)을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하는 단계를 포함한다. 조성물은 활성 성분을 액체 부형제 또는 미분화된 고체 (finely divided solid) 부형제 또는 이 둘다와 균일하고 치밀하게 조합한 다음 필요에 따라 제품으로 형상화함으로써 제조할 수 있다. 기법 및 제형화는 일반적으로 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006에서 확인된다.

[0238]

경구 투여에 적합한 본원에 기술된 조성물은 비-제한적으로 활성 성분을 지정된 양을 각각 함유한 캡슐제, 사슬제 또는 정제 등의 분리된 단위 (단위 투약 형태)로 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 정제이다.

[0239]

본원에 기술된 약학적 조성물은 하나 이상의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 선택적으로 다른 치료 물질과 함께 포함한다. 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물은 의도한 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구로 사용하는 경우, 정제, 트로키제, 로젠지, 수성 또는 오일성 현탁제, 분산 산제 또는 과립제, 유제, 경질 또는 연질 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭실제로 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 맛이 팬찮은 제제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제 및 보존제 등의 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성의 약제학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물 형태로 활성 성분을 포함하는 정제가 허용가능하다. 이러한 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예로, 칼슘 또는 소듐 카보네이트, 락토스, 락토스 일수화물, 크로스카멜로스 소듐, 포비돈, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예로, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예로, 셀룰로스, 미세결정 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예로, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수

있다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 위장관에서 봉해 및 흡착을 지연시켜 장기간 연장된 작용 (sustained action)을 제공하기 위해 미세캡슐화 등의 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연제가 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0240] 불활성 성분과 조합하여 투약 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 의도한 치료 개체 및 구체적인 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 인간에 경구 투여하기 위한 투약 형태는 적절한 통상적인 함량의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 사용해 제형화된 활성 성분 약 1 내지 1000 mg을 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제는 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양하다.

[0241] 특정 구현예에서, 본원의 화합물 (예, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 한가지 변형으로 활성 성분이 대사되는 속도에 영향을 미치는 물질을 함유하지 않는다. 즉, 일 측면에서 본원의 화합물을 포함하는 조성물은 본원의 화합물 또는 본원의 화합물과 분리하여, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 기타 활성 성분의 대사에 영향을 미치는 (예, 서행, 방해 또는 지연하는) 물질을 포함하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 본원에 상세히 기술된 임의의 제조 방법, 키트, 제조 물품이 본원의 화합물 또는 본원의 화합물과 분리하여, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 기타 활성 성분의 대사에 영향을 미치는 (예, 서행, 방해 또는 지연하는) 물질을 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0242] 본원은 인터페론 I, 사이토카인 또는 케모카인의 STING-의존적인 생산을 유도하기 위해 STING 단백질 활성을 조절하는데 이용하기 위한 전술한 약학적 조성물을 또한 기술한다.

[0243] 본원은 또한 바이러스 감염, HBV 감염, HIV에 의해 유발되는 감염, 과증식성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 전술한 약학적 조성물을 기술한다.

[0244] 본원은, 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 약제학적으로 허용가능한, 치료학적 불활성 유기 및/또는 무기 담체 또는 부형제에 결합시키거나 또는 이를 혼합함으로써, 제조할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 조성물의 단일 활성 성분으로서 투여하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물을 기술한다.

[0245] 공지된 약물내 다른 활성 성분과 상승 작용을 가지는 2차 또는 다른 활성 성분으로서 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물의 용도, 또는 이러한 약물과 조합하여 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물의 투여로도 가능하다.

[0246] 본원의 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물은 프로드럭 형태로 또는 생체 내에서 활성 성분을 방출하는 그외 적절하게 변형된 형태로 사용될 수 있다.

[0247] V. 방법

[0248] 일 구현예에서, 본원은, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0249] 또한, 본원은, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, STING 단백질의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0250] 인터페론 유전자의 자극인자 (STING) 어댑터 단백질은 또한 STING, STING 단백질, 막관통 단백질 173 (TMEM173), MPYS, IRF3 활성화의 매개인자 (MITA) 또는 소포체 인터페론 자극인자 (ERIS)로도 지칭되며, 이는 인간에서 TMEM173 유전자 (UniProt code Q86WV6; NCBI 참조 서열: NP_938023.1 (이소형 1) 및 NP_001288667

(이소형 2))에 의해 코딩되는 단백질이다. STING 어댑터 단백질은 직접적인 세포질 DNA 센서 (CDS)로서, 그리고 여러가지 분자 기전을 통한 인터페론 I 신호전달에서의 어댑터 단백질로서 기능하는 것으로 여겨진다. STING 어댑터 단백질은 TBK1을 통해 하류 전사 인자 STAT6 및 IRF3를, IKK β 를 통해 NF- κ B를 활성화하여, 항-바이러스 반응 또는 세포내 병원체에 대한 선천적인 면역 반응을 유발할 수 있는 것으로 입증되어 있다. STING 어댑터 단백질은, 세포가 바이러스, 미코박테리아 및 세포내 기생충과 같은 세포내 병원체에 감염되었을 때, 인터페론 I 생산을 유도함으로써 선천적인 면역에 작용한다. STING 어댑터 단백질에 의해 매개되는 인터페론 I은 오토크린 및 파라크린 신호전달을 통해 감염된 세포와 인접 세포를 국소 감염으로부터 보호한다.

[0251] 또한, 본원은, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, STING 어댑터 단백질의 조절에 반응성인 질환 또는 병태 (disease or condition responsive to the modulation of STING adaptor protein)를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0252] 또한, 본원은, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 또는 동물에서 인터페론 I, 사이토카인 또는 케모카인의 STING 어댑터 단백질-의존적인 유도 방법을 제공한다.

[0253] STING 어댑터 단백질의 활성화는 단백질 키나제 TBK1을 활성화하고, 후속적으로 이는 하류 전사 인자 NF- κ B 및 IRF-3를 활성화한다. STING 어댑터 단백질의 활성화는 궁극적으로 인터페론 I 및 III뿐 아니라 다양한 사이토카인 및 케모카인, 예를 들어 IL-6, TNF α 및 INF γ 의 방출을 야기하는 것으로 보인다. 즉, 인간 또는 동물에서 STING 어댑터 단백질-의존적인 인터페론 I, 사이토카인 또는 케모카인의 유도는 인간 또는 동물에서 NF- κ B, IRF-3, 인터페론 I, 인터페론 III, IL-6, TNF α 및 INF γ 중 하나 이상의 활성화를 유발한다.

[0254] 본원은, 또한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염, 예를 들어 HBV 또는 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0255] 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방할 수 있는 바이러스 감염은 바이러스, 예를 들어, 헤파드나바이러스과 (Hepadnaviridae) 바이러스 유래의 바이러스, 예를 들어 B형 감염 바이러스 (HBV); 또는 임의의 레트로바이러스, 예를 들어, 라우스 육종 바이러스와 같은 알파레트로바이러스; 시미안 레트로바이러스와 같은 베타레트로 바이러스; 보바인 루케미아 바이러스 또는 HTLV-1, HTLV-2 및 HTLV-3 등의 인간 T-림프트로픽 바이러스 (HTLV)와 같은 델타레트로바이러스; 뮤라인 루케미아 바이러스 또는 고양이 루케미아 바이러스와 같은 감마레트로바이러스; 또는 HIV-1 및 HIV-2 등의 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 시미안 면역결핍 바이러스, 말 감염성 빈혈 바이러스, 보바인 면역결핍 바이러스, 토끼 내인성 렌티바이러스 타입 K (RELK) 또는 고양이 면역결핍 바이러스 등의, 바이러스에 의해 유발되는 임의의 감염일 수 있다.

[0256] 본원은, 식 (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, 과증식성 질환 또는 암의 치료 또는 예방 방법을 또한 제공한다.

[0257] 과증식성 질환은 암 세포가 아닌 세포의 과도한 증식으로 유발되는 질환을 포함한다. 이러한 병태로는, 비-제한적으로 건선, 광선각화증 (actinic keratoses) 및 지루성 각화증, 사마귀, 켈로이드 및 습진 등이 있다.

[0258] 본원의 방법에 의해 치료 또는 예방할 수 있는 암으로는 고형 종양 및 림프종, 비-제한적인 예로, 부신암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 대장암, 결장직장 암, 안구암, 두경부암, 신장 세포 암종과 같은 신장암, 간암, 비-소세포성 폐암과 같은 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 편평 세포암 및 흑색종과 같은 피부암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 및 다발성 골수종과 같은 골수종 등이 있다. 암은 나이브 (naive)이거나, 또는 재발성 및/또는 난치성일 수 있다.

- [0259] 또한, 본원은, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, 백신의 효능을 강화하는 방법을 제공한다.
- [0260] 본원은, 인간 또는 동물에서 약제로서 사용하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0261] 본원은, STING 단백질의 활성을 조절하는데 사용하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0262] 본원은, STING 단백질의 조절에 반응성인 인간 또는 동물에서 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 추가적으로 기술한다.
- [0263] 또한, 본원은, 인간 또는 동물에서 STING 의존적으로 인터페론 I, 사이토카인 또는 케모카인의 생산을 유도하는데 사용하기 위한, 단독으로 사용되거나 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합되는, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0264] 또한, 본원은, 인간 또는 동물에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 단독으로 사용되거나 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합되는, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0265] 또한, 본원은, 인간 또는 동물에서 B형 간염 바이러스 또는 HIV에 의해 유발되는 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 단독으로 사용되거나 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합되는, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0266] 또한, 본원은, 동물 및 인간에서 과증식성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 단독으로 사용되거나 또는 하나 이상의 치료학적 활성 물질과 조합되는, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0267] 또한, 본원은, 인간 또는 동물에서 백신의 효능을 강화하는데 사용하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 기술한다.
- [0268] 또한, 본원은 인간 또는 동물에서 STING 단백질의 활성을 조절하여 STING-의존적인 인터페론 I, 사이토카인 또는 케모카인 생산을 유도하는데 사용하기 위한 약학적 조성물을 기술한다.
- [0269] 또한, 본원은 인간 또는 동물에서 바이러스 감염, B형 간염 바이러스에 의해 유발되는 감염, HIV에 의해 유발되는 감염, 과증식성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 약학적 조성물을 기술한다.
- [0270] 또한, 본원은, B형 간염 바이러스에 의해 유발되는 감염, HIV에 의해 유발되는 감염, 과증식성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4),

(IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 기술한다.

VI. 투여

본원의 화합물 (본원에서 활성 성분으로서 지칭됨)은 치료할 병태에 적합한 임의 경로에 의해 투여할 수 있다. 적합한 경로로는 경구, 직장, 코, 국소 (볼 및 설하 등), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 진피내, 종양내, 척추강내 및 경막외 등) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어, 수용자의 병태에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본원에 기술된 특정 화합물의 이점은 이를 경구로 생체이용가능하고 경구 투여할 수 있다는 것이다.

본원의 화합물은, 약 1달 이상, 약 2달 이상, 약 3달 이상, 약 6달 이상 또는 약 12달 이상 또는 이보다 장기간 등의 바람직한 기간 또는 지속 기간 동안 효과적인 투여 용법에 따라 개체에 투여할 수 있다. 일 예에서, 화합물은 개체의 생애 동안 매일 또는 간헐적인 스케줄로 투여된다.

본원의 화합물의 투여량 또는 투여 빈도는 주치의의 판단에 근거하여 치료 코스에 따라 조정될 수 있다.

화합물은 유효량으로 개체 (예, 인간)에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 매일 1회로 투여된다.

화합물은 경구 또는 비경구 (예, 정맥내) 투여와 같은 임의의 이용가능한 경로 및 수단에 의해 투여될 수 있다. 화합물의 치료학적 유효량은 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.00001 mg/kg 내지 약 10 mg/(체중) kg/일, 예를 들어 약 0.0001 mg/(체중) kg/일 내지 약 10 mg/(체중) kg/일, 또는 약 0.001 mg/(체중) kg/일 내지 약 1 mg/(체중) kg/일, 또는 약 0.01 mg/(체중) kg/일 내지 약 1 mg/(체중) kg/일, 또는 약 0.05 mg/(체중) kg/일 내지 약 0.5 mg/(체중) kg/일, 또는 약 0.3 mg/일 내지 약 30 mg/일, 또는 약 30 mg 내지 약 300 mg/일을 포함할 수 있다.

본원의 화합물은 임의의 투여 함량의 본원의 화합물 (예, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)로 하나 이상의 부가적인 치료 물질과 조합될 수 있다. 치료학적 유효량은 약 1 mg/투여 (dose) 내지 약 1000 mg/투여, 예로, 약 50 mg/투여 내지 약 500 mg/투여 또는 예로, 약 100 mg/투여 내지 약 400 mg/투여 또는 예로, 약 150 mg/투여 내지 약 350 mg/투여 또는 예로, 약 200 mg/투여 내지 약 300 mg/투여를 포함할 수 있다. 본원의 화합물의 다른 치료학적 유효량은 약 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 또는 약 500 mg/투여이다. 본원의 화합물의 다른 치료학적 유효량은 약 100 mg/투여, 또는 약 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 또는 약 500 mg/투여이다. 1회 용량 (single dose)은 매시간, 매일 또는 매주 투여할 수 있다. 예를 들어, 1회 용량은 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 16시간 또는 24시간 간격으로 1회 투여할 수 있다. 1회 용량은 또한 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 간격으로 1회 투여할 수 있다. 1회 용량은 또한 1주, 2주, 3주 또는 4주 간격으로 1회 투여할 수 있다. 특정 구현예에서, 1회 용량은 매주 1회로 투여할 수 있다. 1회 용량은 매달 1회로 투여할 수 있다.

식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 사이클릭 다이뉴클레오타이드, 또는 이의 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 포함하는 키트 역시 본원에 포함된다.

일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2 또는 1-3 또는 1-4개)의 부가적인 치료 물질과 조합하여 포함하는 키트를 제공한다.

VII. 병용 요법 (COMBINATION THERAPY)

특정 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 질환을 앓고 있거나 또는 발병 위험성이 있는 인간에서 감염성 질환, 바이러스 감염, HBV 감염, HIV 감염, 암 또는 과증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 질환에 걸리거나 또는 발병 위험성이 있는 인간에서 감염성 질환, 바이러스 감염, HBV 감염, HIV 감염, 암 또는 과증식

성 질환의 치료 방법을 제공한다.

- [0282] 특정 구현예에서, 본원은, 바이러스 감염을 치료하는데 적합한 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 HBV 감염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다.
- [0283] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 부가적인 치료 물질과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 2종의 부가적인 치료 물질들과 조합된다. 다른 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 3종의 부가적인 치료 물질들과 조합된다. 추가적인 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 부가적인 치료 물질 4종과 조합된다. 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 부가적인 치료 물질들은 동일한 치료제 클래스로부터 선택되는 서로 다른 치료 물질이거나, 및/또는 서로 다른 치료제 클래스로부터 선택될 수 있다.
- [0284] **병용 요법의 투여**
- [0285] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 부가적인 치료 물질과 함께 투여된다. 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 공동-투여는, 통상적으로, 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량들이 모두 개체 체내에 존재하도록, 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 동시 또는 순차적인 투여를 의미한다. 순차적으로 투여하는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0286] 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 공동-투여는, 일반적으로, 각 물질의 치료학적 유효량이 환자의 체내에 존재하도록, 본원에 기술된 화합물과 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 동시적인 또는 순차적인 투여를 의미한다.
- [0287] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 (예, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 임의 화합물)은 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 부가적인 치료 물질과 식 IA 또는 IB의 화합물의 임의의 투여량 함량 (예, 화합물 10 mg 내지 1000 mg)으로 조합될 수 있다.
- [0288] 공동-투여는 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 투여하기 전 또는 투여한 후 본원에 기술된 화합물의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 부가적인 치료 물질을 투여하고 수초, 수분 또는 수시간 이내에 투여할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 단위 용량을 먼저 투여한 다음 수초 또는 수분 이내에 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 투여한다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 먼저 투여한 다음 수초 또는 수분 이내에 본원에 기술된 화합물의 단위 용량을 투여한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 단위 용량을 먼저 투여한 다음, 일정 시간 (예, 1-12시간) 경과 후 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 투여한다. 다른 구현예들에서, 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 단위 용량을 먼저 투여한 다음, 일정 시간 (예, 1-12시간) 경과 후 본원에 기술된 화합물의 단위 용량을 투여한다.
- [0289] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 개체에 동시 투여하기 위한 단일한 투약 형태로, 예를 들어 경구 투여하기 위한 고체 투약 형태로 하나 이상의 부가적인 치료 물질과 조합된다.
- [0290] 특정 구현예에서, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물은 정제로서 제형화되며, 이는 치료 중인 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물을 선택적으로 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 정제는 바이러스 질환, 예를 들어 B형 간염 바이러스 또는 HIV에 의한 질환을 치료하기 위한 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0291] 특정 구현예에서, 이러한 정제는 매일 1회로 투여하기 적합하다.
- [0292] 일 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 1 또는 2 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0293] 일 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2 또는 1-3 또는 1-4)의 부가적인 치료 물질과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트를 제공한다.

[0294] **바이러스 병용 요법**

[0295] 본원에 기술된 화합물은, 아바카비르 (abacavir), 아시클로비르 (aciclovir), 아데포비르 (adefovir), 아마탄딘 (amantadine), 암프레나비르 (amprenavir), 아르비돌 (arbidol), 아타자나비르 (atazanavir), 아르티플라 (artipla), 브리부딘 (brivudine), 시도포비르 (cidofovir), 콤비비르 (combivir), 에도수딘 (edoxudine), 에파비렌즈 (efavirenz), 엠트리시타빈 (emtricitabine), 엔푸비르티드 (enfuvirtide), 엔테카비르 (entecavir), 폼비르센 (fomvirsen), 포스암프레나비르 (fosamprenavir), 포스카르넷 (foscarnet), 포스포넷 (fosfonet), 간시클로비르 (ganciclovir), 가르다실 (gardasil), 이바시타빈 (ibacitabine), 이뮤노비르 (immunovir), 이독수리딘 (idoxuridine), 이미퀴모드 (imiquimod), 인디나비르 (indinavir), 이노신 (inosine), 인테그라제 (integrase) 저해제, 인터페론 III, 인터페론 II, 인터페론 I 등의 인터페론, 라미부딘 (lamivudine), 로피나비르 (lopinavir), 이비리드 (loviride), MK-0518, 마라비록 (maraviroc), 모록시딘 (moroxydine), 넬피나비르 (nelfinavir), 네비라핀 (nevirapine), 넥사비르 (nexavir), 뉴클레오시드 유사체, 오셀타미비르 (oseltamivir), 펜시클로비르 (penciclovir), 페라미비르 (peramivir), 플레코나릴 (pleconaril), 포도필로톡신 (podophyllotoxin), 프로테아제 저해제, 역전사효소 저해제, 리바비린 (ribavirin), 리만타딘 (rimantadine), 리토나비르 (ritonavir), 세퀴나비르 (saquinavir), 스타부딘 (stavudine), 테노포비르 (tenofovir), 테노포비르 디소프록실 (tenofovir disoproxil), 티프라나비르 (tipranavir), 트리플루리딘 (trifluridine), 트리지비르 (trizivir), 트로만타딘 (tromantadine), 트루바다 (truvada), 발간시클로비르 (valganciclovir), 비크리비록 (vicriviroc), 비다라빈 (vidarabine), 비라미딘 (viramidine), 잘시타빈 (zalcitabine), 자나미비르 (zanamivir), 지도부딘 (zidovudine) 및 이들의 조합물 등의 하나 이상의 항바이러스제와 함께 사용되거나 또는 조합될 수 있다.

[0296] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트 (tenofovir alafenamide fumarate), 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 5-30 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; 또는 10-30 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 10 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 25 mg과 조합된다. 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물)은, 각 용량들의 조합이 특이적이고 개별적으로 열거된 바와 동일하게, 화합물의 임의 투여 함량 (예를 들어, 화합물 50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 물질과 조합될 수 있다.

[0297] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (tenofovir disoproxil fumarate), 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 100-400 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 또는 300-400 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 300 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 250 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 150 mg과 조합된다. 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물)은, 각 용량들의 조합이 특이적이고 개별적으로 열거된 바와 동일하게, 화합물의 임의 투여 함량 (예를 들어, 화합물 50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 물질과 조합될 수 있다.

[0298] **HIV 병용 요법**

[0299] 특정 구현예에서, 인간 또는 동물에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적

유효량으로, 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 투여하는 것을 포함하는, 감염에 걸린 또는 감염에 걸릴 위험성이 있는 인간 또는 동물에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 인간 또는 동물에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 투여하는 것을 포함하는, 감염에 걸린 또는 감염에 걸릴 위험성이 있는 인간 또는 동물에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0300] 특정 구현예에서, 본원은, 필요로 하는 개체에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, HIV 감염을 치료하는데 적합한 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0301] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 정제로 제형화되며, 이는 선택적으로 HIV를 치료하는데 사용가능한 하나 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 정제는 HIV를 치료하기 위한 다른 활성 성분, 예를 들어 HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 저해제, HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비-축매부 (또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, 약동학적 인핸서 (pharmacokinetic enhancer) 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0302] 특정 구현예에서, 상기한 정제는 매일 1회로 투여하는데 적합하다.

[0303] 상기한 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 anti-HIV 물질일 수 있다. 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 HIV 조합 약물 (combination drug), HIV 프로테아제 저해제, 역전사 효소의 HIV non-뉴클레오시드 또는 non-뉴클레오티드 저해제, HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV non-축매부 (또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 엔트리 저해제, HIV 성숙 저해제, 면역조절제, 면역요법제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제 (예, CRISPR/Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제, 호밍 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 테라피 (예, 키메라 항원 수용체 T 세포, CAR-T 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T), 잠복-부활제 (latency reversing agent), HIV 캡시드 타겟팅 화합물 (캡시드 저해제 포함), 면역성 테라피 (immune-based therapies), 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 저해제, α -4/ β -7 길항제, HIV 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 저해제, IL-13 길항제, 펩티달-프로틴 cis-trans 이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 이소머라제 저해제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 저해제, TAT 단백질 저해제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼성 계열 키나제-3 (mixed lineage kinase-3, MLK-3) 저해제, HIV-1 스플라이싱 저해제, Rev 단백질 저해제, 인테그린 길항제, 핵단백질 저해제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유성 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 저해제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 저해제, 덴드리틱 ICAM-3 그라빙 비-인테그린 1 저해제 (dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1 inhibitor), HIV GAG 단백질 저해제, HIV POL 단백질 저해제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 저해제, 데옥시시티딘 키나제 저해제, 사이클린 의존적인 키나제 저해제, 프로프로테인 컨버타제 PC9 자극제 (proprotein convertase PC9 stimulator), ATP 의존적인 RNA 헬리카제 DDX3X 저해제, 역전사효소 프라이밍 콤플렉스 저해제, G6PD 및 NADH-옥시다제 저해제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 테라피, HIV 백신 및 그외 HIV 치료 물질, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0304] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 HIV에 대한 조합 약물들, 그외 HIV 치료 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV non-축매부 (또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 엔트리 (융합) 저해제, HIV 성숙 저해제, 잠복 부활제, 캡시드 저해제, 면역 요법, PI3K 저해제, HIV 항체, 2중 특이적인 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0305] HIV 병용 약물

[0306] 병용 약물의 예로는 ATRIPLA[®] (에파비렌즈 (efavirenz), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈 (emtricitabine)); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; 릴피비린 (rilpivirine), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); STRIBILD[®] (엘비테그라비르 (elvitegravir), 코비시스타트 (cobicistat), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TRUVADA[®] (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); DESCOVY[®] (테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY[®] (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA[®] (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르);

BIKTARVY® (빅테그라비르 (bictegravir), 엠트리시타빈, 테노포비르 알라펜아미드); 다루나비르 (darunavir), 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 및 라미부딘; 테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르; COMBIVIR® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; 로피나비르 (lopinavir) 및 리토나비르 (ritonavir)); TRIUMEQ® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); TRIZIVIR® (아바카비르 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 (atazanavir) 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르 및 코비시스타트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 하이드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀 (nevirapine) 및 지도부딘; 칼테그라비르 (raltegravir) 및 라미부딘; 도라비린 (doravirine), 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실; 돌루테그라비르 + 라미부딘, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 하이드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘; Vacc-4x 및 로미덱신 (Romidepsin); 및 APH-0812 등이 있다.

[0307] HIV 프로테아제 저해제

[0308] HIV 프로테아제 저해제의 예로는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르 (brecanavir), 다루나비르, 포스암프레나비르, 포스암프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 설페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 및 TMC-310911 등이 있다.

[0309] HIV 역전사효소 저해제

[0310] HIV 역전사효소의 non-뉴클레오시드 또는 non-뉴클레오티드 저해제의 예로는 다피비린, 델라비르딘 (delavirdine), 델라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 데트라비린, 렌티난 (lentinan), 네비라핀 (nevirapine), 릴피비린, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 및 VM-1500 등이 있다.

[0311] HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제의 예로는 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 아즈부딘 (azvudine), 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC® (디다노신 (didanosine), ddl), 아바카비르, 아바카비르 설페이트, 알로부딘 (alovudine), 아프리시타빈 (apricitabine), 센사부딘 (censavudine), 디다노신, 엘부시타빈 (elvucitabine), 페스티나비르 (festinavir), 포스알부딘 티독실 (fosavudine tidoxil), CMX-157, 다피비린, 도라비린, 데트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실 (fozivudine tidoxil), 라미부딘, 포스파지드 (phosphazid), 스타부딘 (stavudine), 잘시타빈 (zalcitabine), 지도부딘, GS-9131, GS-9148, MK-8504 및 KP-1461 등이 있다.

[0312] HIV 인테그라제 저해제

[0313] HIV 인테그라제 저해제의 예로는 엘비테그라비르, 커쿠민 (curcumin), 커쿠민 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-다이카페오일퀴닉산, 3,5-다이카페오일퀴닉산의 유도체, 아우린트리카르복시산, 아우린트리카르복시산의 유도체, 카페익산 펜에틸 에스테르, 카페익산 펜에틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴 (tyrphostin), 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 카보테그라비르 (cabotegravir) (장기간 작용하는 주사 제제), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 저해제, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤다이설펜산, T-169 및 카보테그라비르 (cabotegravir) 등이 있다.

[0314] HIV non-촉매부, 또는 알로스테릭, 인테그라제 저해제 (NCINI)로는 CX-05045, CX-05168 및 CX-14442 등이 있다.

- [0315] *HIV 엔트리 저해제*
- [0316] HIV 엔트리 (융합) 저해제의 예로는 세니크리비록 (cenicriviroc), CCR5 저해제, gp41 저해제, CD4 부착 저해제, gp120 저해제 및 CXCR4 저해제 등이 있다.
- [0317] CCR5 저해제의 예로는 아플라비록 (aplaviroc), 비크리비록 (vicriviroc), 마라비록 (maraviroc), 세니크리비록 (cenicriviroc), PRO-140, 아답타비르 (adaptavir)(RAP-101), 니페비록 (nifediroc) (TD-0232), anti-GP120/CD4 또는 CCR5 2중 특이 항체, B-07, MB-66, 폴리펩타이드 C25P, TD-0680 및 vMIP (Haimipu) 등이 있다.
- [0318] gp41 저해제의 예로는 알부비르티드 (albuvirtide), 엔푸비르티드 (enfuvirtide), BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오비터 (enfuvirtide biobetter), 엔푸비르티드 바이오시밀러 (enfuvirtide biosimilar), HIV-1 융합 저해제 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드 (sifuvirtide) 등이 있다.
- [0319] CD4 부착 저해제의 예로는 이발리주맙 (ibalizumab) 및 CADA 유사체 등이 있다.
- [0320] gp120 저해제의 예로는 Radha-108 (레셉톨 (receptol)) 3B3-PE38, BanLec, 벤토나이트-계 나노약물, 포스탐사비르 트로메타민 (fostemsavir tromethamine), IQP-0831 및 BMS-663068 등이 있다.
- [0321] CXCR4 저해제의 예로는 플레리사포르 (plerixafor), ALT-1188, N15 펩타이드 및 vMIP (Haimipu) 등이 있다.
- [0322] *HIV 성숙 저해제*
- [0323] HIV 성숙 저해제의 예로는 BMS-955176 및 GSK-2838232 등이 있다.
- [0324] *잠복 부활제*
- [0325] 잠복 부활제의 예로는 히스톤 탈아세틸라제 (HDAC) 저해제, 프로테아좀 저해제, 예를 들어 벨케이드, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화인자, Smyd2 저해제, BET-브로모도메인 4 (BRD4) 저해제, 이오노마이신, PMA, SAHA (서베라닐로하이드록삼산, 또는 서베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, IL-15 조절 항체, JQ1, 디설피람 (disulfiram), 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 저해제, 예를 들어 라르가졸 (largazole) 유사체, 및 GSK-343 등이 있다.
- [0326] HDAC 저해제의 예로는 로미덱신 (romidepsin), 보리노스타트 (vorinostat) 및 파노비노스타트 (panobinostat) 등이 있다.
- [0327] PKC 활성화인자의 예로는 인돌라탐, 프로스트라틴 (prostratin), 인게놀 B (ingenol B) 및 DAG-락톤 등이 있다.
- [0328] *캡시드 저해제*
- [0329] 캡시드 저해제의 예로는 캡시드 중합 저해제 또는 캡시드 파괴 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 저해제, 예를 들어 아조다카르보나미드, HIV p24 캡시드 단백질 저해제, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈 등이 있다.
- [0330] *면역-계 테라피*
- [0331] 면역-계 테라피의 예로는 toll-유사 수용체 조절제, 예를 들어 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 및 TLR13; 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (Pd-1) 조절제; 프로그래밍된 사멸-리간드 1 (Pd-L1) 조절제; IL-15 조절제; DermaVir; 인터루킨-7; 플라케닐 (plaquenil) (하이드록시클로로퀸); 프로루킨 (proleukin) (알데스루킨 (aldesleukin), IL-2); 인터페론 α; 인터페론 α-2b; 인터페론 α-n3; 폐결화된 인터페론 α; 인터페론 γ; 하이드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 이의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 린타톨리모드 (rintatolimod), 폴리머 폴리에틸렌이민 (PEI); 게폰 (gepon); 린타톨리모드 (rintatolimod); IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터루킨-15/Fc 융합 단백질, 노르페론 (normferon), 페긴터페론 α-2a, 페긴터페론 α-2b, 재조합 인터루킨-15, RPI-MN, GS-9620, STING 조절제, RIG-I 조절제, NOD2 모듈레이터 및 IR-103 등이 있다.
- [0332] TLR8 모듈레이터의 예로는 모톨리모드 (motolimod), 레시퀴모드 (resiquimod), 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, 및 US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma),

US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics), 미국 특허 9670205 (Gilead Sciences Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), US 특허 출원번호 15/692161 (Gilead Sciences Inc.) 및 US 특허 출원번호 15/692093 (Gilead Sciences Inc.)에 언급된 것 등이 있다.

[0333] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 저해제

[0334] PI3K 저해제의 예로는 이델랄리십 (idelalisib), 알펠리십 (alpelisib), 부파를리십 (buparlisib), CAI 오로테이트 (CAI orotate), 코파닐리십 (copanlisib), 두벨리십 (duvelisib), 게다톨리십 (gedatolisib), 네라티닙 (neratinib), 파눌리십 (panulisib), 페리포신 (perifosine), 픽틸리십 (pictilisib), 필라랄리십 (pilaralisib), 푸퀴티닙 (puquitinib) 메실레이트, 리고세르티브 (rigosertib), 리고세르티브 소듐, 소놀리십 (sonolisib), 타셀리십 (taselisib), AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-474 등이 있다.

[0335] α -4/ β -7 길항제

[0336] 인테그린 α -4/ β -7 길항제의 예로는 PTG-100, TRK-170, 아브릴루맵 (abrilumab), 에트롤리주맵 (etrolizumab), 카로테그라스트 (carotegrast) 메틸 및 베돌리주맵 (vedolizumab) 등이 있다.

[0337] HIV 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질

[0338] HIV 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질의 예로는 DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab 유도체, bnAbs (광범위 중화 HIV-1 항체), BMS-936559, TMB-360, 및 HIV gp120 또는 gp41 타겟팅 물질, HIV를 타겟팅하는 항체-동원 분자, anti-CD63 단일클론 항체, anti-GB 바이러스 C 항체, anti-GP120/CD4, CCR5 이중 특이성 항체, anti-nef 단일 도메인 항체, anti-Rev 항체, 낙타과 유래 anti-CD18 항체, 낙타과 유래 anti-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 타겟팅 항체, gp41-계 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb (PGT-121), 이발리주맵 (ibalizumab), Immuglo 및 MB-66 등이 있다.

[0339] 이러한 방식으로 HIV를 타겟팅하는 물질의 예로는 바비투시맵 (bavituximab), UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (이필리무맵 (ipilimumab)), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 및 VRC07 등이 있다. HIV 이중 특이성 항체의 예로는 MGD014 등이 있다.

[0340] 약동학적 인헨서

[0341] 약동학적 인헨서의 예로는 코비시스타트 (cobicistat) 및 리토나비르 (ritonavir) 등이 있다.

[0342] HIV 백신

[0343] HIV 백신의 예로는 펩타이드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 벡터 생 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩타이드 백신, 백신 조합, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), 단량체성 gp120 HIV-1 서브타입 C 백신, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클라이드 (multiclade) DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보강제 첨가된 백신, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[δ]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신, 예를 들어 슈도비리온 백신, CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-계 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, anti-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩타이드 백신, 수지상 세포 백신, gag-계 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보강제), I i-key/MHC class II 에피토프 하이브리드 펩타이드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5,

멀티클라이드 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71-결핍성 HCMV 벡터 HIV gag 백신, 재조합 펩타이드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNaive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료학적 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미넵신, 변이체 gp120 폴리펩타이드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI 등이 있다.

[0344] *부가적인 HIV 치료 물질*

[0345] 부가적인 HIV 치료 물질의 예로는 WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) 및 WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)에 언급된 화합물 등이 있다.

[0346] HIV를 타겟팅하기 위한 기타 약물에 대한 예로는 아세만난 (acemannan), 알리스포리비르 (alisporivir), BanLec, 데페리프론 (deferiprone), 가미문 (Gamimune), 메텐케팔린 (metenkefalin), 날트렉손 (naltrexone), 프로라스틴 (Prolastin), REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral, SB-728-T, 1,5-다이카페오일퀴닉산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 테라피, MazF 유전자 테라피, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo 및 VIR-576 등이 있다.

[0347] *유전자 테라피 및 세포 테라피*

[0348] 유전자 테라피 및 세포 테라피로는 유전자를 침묵화하기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전자 방식; 감염된 세포에 대한 면역 반응을 강화하기 위해 개체 자신의 면역 시스템 대부분을 대체하거나, 또한 감염된 세포를 사멸시키기 위해 개체 자신의 면역 시스템을 활성화하거나 또는 감염된 세포를 탐색 및 사멸시키도록 설계된 면역 세포의 인퓨전 (infusion); 감염에 대한 내인성 면역 반응성을 추가적으로 변형하도록 세포 활성을 수정하기 위한 유전자 방식 등이 있다.

[0349] 수지상 세포 테라피의 예로는 AGS-004 등이 있다.

[0350] *유전자 편집제*

[0351] 유전자 편집 시스템의 예로는 CRISPR/Cas9 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 호밍 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템 등이 있다.

[0352] HIV를 타겟팅하는 CRISPR/Cas9 시스템의 예로는 EBT101 등이 있다.

[0353] *CAR-T 세포 테라피*

[0354] CAR-T 세포 테라피는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 면역 작동자 세포 집단을 포함하며, 여기서 CAR은 HIV 항원-결합성 도메인을 포함한다. HIV 항원은 HIV 외막 (envelope) 단백질 또는 이의 일부, gp120 또는 이의 일부, gp120 상의 CD4 결합부, gp120 상의 CD4-유발성 결합부, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 인접 영역을 포함한다. 면역 작동자 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 이들의 조합이다.

[0355] HIV CAR-T의 예는 VC-CAR-T 등을 포함한다.

[0356] *TCR-T 세포 테라피*

[0357] TCR-T 세포 테라피는 바이러스-감염된 세포의 표면 상에 존재하는 HIV 유래 펩타이드를 타겟팅하도록 조작된 T 세포를 포함한다.

[0358] 당해 기술 분야의 당업자라면, 상기에 열거된 부가적인 치료 물질이 상기 열거된 클래스들 중 하나 이상에 포함될 수 있음을 알 것이다. 구체적인 클래스는 클래스에 열거된 화합물들의 기능성을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0359] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시

드 또는 뉴클레오티드 저해제 및 HIV 역전사효소의 non-뉴클레오시드 저해제와 조합된다. 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제, 및 HIV 프로테아제 저해 화합물과 조합된다. 부가적인 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제, HIV 역전사효소의 non-뉴클레오시드 저해제, 및 약동학 인헨서와 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 역전사효소의 하나 이상의 HIV 뉴클레오시드 저해제, 인테그라제 저해제, 및 약동학적 인헨서와 조합된다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제 2종과 조합된다.

[0360] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 ATRIPLA[®] (에파비렌즈 (efavirenz), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); STRIBILD[®] (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TRUVADA[®] (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF +FTC); DESCovy[®] (테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY[®] (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA[®] (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르); BIKTARVY[®] (빅테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르 알라펜아미드); 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라펜아미드; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ[®] (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; 칼테그라비르; 칼테그라비르 및 라미부딘; 마라비록 (maraviroc); 엔푸비르티드 (enfuvirtide); ALUVIA[®] (KALETRA[®]; 로피나비르 및 리토나비르); COMBIVIR[®] (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR[®] (아바카비르 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포스암프레나비르; 포스암프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 데트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스루킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 텔라비르딘; 텔라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 설페이트로부터 선택되는 부가적인 치료 물질 1, 2, 3, 4종 또는 그 이상과 조합된다.

[0361] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 빅테그라비르 (bictegravir)와 조합된다.

[0362] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 빅테그라비르와 조합된다.

[0363] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 빅테그라비르로부터 선택되는 부가적인 제1 치료 물질 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 제2 치료 물질과 조합된다.

[0364] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 빅테그라비르로부터 선택되는 부가적인 제1 치료 물질 및 부가적인 제2 치료 물질과 조합되며, 이때 부가적인 제2 치료 물질은 엠트리시타빈이다.

[0365] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸

마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 5-30 mg 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 또는 10-30 mg, 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 10 mg, 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라펜아미드 25 mg 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물)은, 각 용량들의 조합이 특이적이고 개별적으로 열거된 바와 동일하게, 화합물의 임의 투여 함량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 물질과 조합될 수 있다.

[0366] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 200-400 mg 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 또는 250-400 mg, 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 300 mg 및 엠트리시타빈 200 mg과 조합된다. 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물)은, 각 용량들의 조합이 특이적이고 개별적으로 열거된 바와 동일하게, 화합물의 임의 투여 함량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 물질과 조합될 수 있다.

[0367] HBV 병용 요법

[0368] 특정 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 추가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 감염된 인간 또는 감염 위험성이 있는 인간에서 HBV 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 추가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 감염된 인간 또는 감염 위험성이 있는 인간에서 HBV 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0369] 특정 구현예에서, 본원은, HBV 감염을 치료하는데 적합한 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 1 또는 2, 1-3 또는 1-4)의 추가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HBV 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0370] 본원에 기술된 화합물은 화학치료제, 면역조절제, 면역요법제, 치료 항체, 치료 백신, 이중특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체), 항체-약물 접합체 (ADC), 유전자 변형체 또는 유전자 편집체 (예, CRISPR Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제, 호밍 엔도뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 테라피, 예를 들어 CAR-T (키메라 항원 수용체 T 세포), 및 TCR-T (조작된 T 세포 수용체) 제제 또는 이들의 임의 조합 중 하나 이상과 함께 사용되거나, 또는 조합될 수 있다.

[0371] 특정 구현예에서, 식 (IA) 또는 (IB)의 화합물은 정제로 제형화되며, 선택적으로 HBV를 치료하는데 사용가능한 하나 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 정제는 3-다이옥시게나제 (IDO) 저해제, 아포지 단백질 A1 조절제, 아르기나제 저해제, B- 및 T-림프구 어테뉴에이터 (attenuator) 저해제, 브루톤의 티로신 키나제 (BTK) 저해제, CCR2 케모카인 길항제, CD137 저해제, CD160 저해제, CD305 저해제, CD4 작용제 및 조절제, HBcAg 타겟팅 화합물, B형 간염바이러스의 코어 항원 (HBcAg) 타겟팅 화합물, 코어 단백질 알로스테릭 조절제, cccDNA (covalently closed circular DNA) 저해제, 사이클로필린 (cyclophilin) 저해제, 세포독성 T-림프구-조합 단백질 4 (ipi4) 저해제, DNA 중합효소 저해제, 엔도뉴클레아제 조절제, 후성 유전자 변형체 (epigenetic modifier), 파르네소이드 (Farnesoid) X 수용체 작용제, HBsAg 저해제, HBsAg 분비 또는 조립 저해제, HBV DNA 중합효소 저해제, HBV 복제 저해제, HBV RNase 저해제, HBV 바이러스 엔트리 저해제, HBx

저해제, B형 간염 바이러스의 거대 외막 단백질 조절제, B형 간염 바이러스의 외막 단백질 자극제, B형 간염 바이러스 구조 단백질 조절제, B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg) 저해제, B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 조립 저해제, B형 간염 바이러스 E 항원 저해제, B형 간염 바이러스 복제 저해제, 간염 바이러스 구조 단백질 저해제, HIV-1 역전사효소 저해제, 히알루로니다제 저해제, IAPs 저해제, IL-2 작용제, IL-7 작용제, 면역조절제, 인돌아민-2 저해제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 저해제, 인터루킨-2 리간드, ipi4 저해제, 라이신 데메틸라제 저해제, 히스톤 데메틸라제 저해제, KDM1 저해제, KDM5 저해제, 살상 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 멤버 1 저해제, 림프구-활성화 유전자 3 저해제, 림포톡신 β 수용체 활성제, Ax1 조절제, B7-H3 조절제, B7-H4 조절제, CD160 조절제, CD161 조절제, CD27 조절제, CD47 조절제, CD70 조절제, GITR 조절제, HEVEM 조절제, ICOS 조절제, Mer 조절제, NKG2A 조절제, NKG2D 조절제, OX40 조절제, SIRP α 조절제, TIGIT 조절제, Tim-4 조절제, Tyro 조절제, Na⁺-타우로콜산염 공동-수송 폴리펩타이드 (NTCP) 저해제, 자연 살상 세포 수용체 2B4 저해제, NOD2 유전자 자극제, 핵단백질 저해제, 핵단백질 조절제, PD-1 저해제, PD-L1 저해제, 펩티딜프로틸 이소머라제 저해제, 포스포티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K) 저해제, 레티노익산-유도성 유전자 1 자극제, 역전사효소 저해제, 리보뉴클레아제 저해제, RNA DNA 중합효소 저해제, SLC10A1 유전자 저해제, SMAC 모방제, Src 티로신 키나제 저해제, STING (stimulator of interferon gene) 작용제, NOD1의 자극제, T 세포 표면 당단백질 CD28 저해제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조절제, 티모신 작용제, 티모신 α 1 리간드, Tim-3 저해제, TLR-3 작용제, TLR-7 작용제, TLR-9 작용제, TLR9 유전자 자극제, toll-유사 수용체 (TLR) 조절제, 바이러스 리보뉴클레오타이드 리덕타제 저해제 및 이들의 조합과 같은, HBV를 치료하기 위한 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0372] HBV 병용 약물

[0373] HBV를 치료하기 위한 병용 약물의 예로는 TRUVADA[®] (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); ABX-203, 라미부딘, 및 PEG-IFN- α ; ABX-203 아데포비르 및 PEG-IFN α ; 및 INO-1800 (INO-9112 및 RG7944) 등이 있다.

[0374] 기타 HBV 약물

[0375] HBV를 치료하기 위한 기타 약물의 예로는 α -하이드록시트로폴론, 암독소비르 (amdoxovir), β -하이드록시시토신 뉴클레오시드, AL-034, CCC-0975, 엘부시타빈 (elvucitabine), 에제티미브 (ezetimibe), 사이클로스포린 A, 겐티오피크린 (gentiopicrin)(겐티오피크로시드 (gentiopicroside)), JNJ-56136379, 니타족사니드 (nitazoxanide), 비리나판트 (birinapant), NJK14047, NOV-205 (몰리산 (molixan), BAM-205), 올리고티드 (oligotide), 미보틸레이트 (mivotilate), 페론 (feron), GST-HG-131, 레바미솔 (levamisole), Ka Shu Ning, 알로페론 (alloferon), WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, 올레아놀산 (oleanolic acid), HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, 헵바르나 (Hepbarna), IBPB-006IA, 헤푸인펜 (Hepuyinfen), DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드 (picoside), DasKloster-0039, 헤풀란타이 (hepulantai), IMB-2613, TCM-800B, 환원된 글루타티온, RO-6864018, RG-7834, UB-551 및 ZH-2N, 및 US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), W02015173164, W02016023877, US2015252057A (Roche), W016128335A1 (Roche), W016120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), W016107833A1 (Roche), W016107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), W016102438A1 (Roche), W016012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) 및 US2015031687A (Roche)에 언급된 물질 등이 있다.

[0376] HBV 백신

[0377] HBV 백신은 예방 백신 및 치료 백신 둘다를 포함한다. HBV 예방 백신의 예로는 Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, DTwP-HBV 백신, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), DTwP-Hepb-Hib-IPV 백신, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, B형 간염 예방 백신 (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B[®], 재조합 B형 간염 백신 (근육내, Kangtai Biological Products), 재조합 B형 간염 백신 (한세누알 폴리모르파 효모, 근육내, Hualan Biological Engineering), 재조합 B형 간염 표면 항원 백신, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksien DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvac, DTP-Hib-HBV 백신, DTP-HBV 백신, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, DTwP-Hep B-Hib 백신, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, rhHBsAG 백신, HBI 5가 백신, LBVD, Infanrix HeXa 및

DTaP-rHB-Hib 백신 등이 있다.

[0378] HBV 치료 백신의 예로는 HBsAG-HBIG complex, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (정맥내), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, 캡타이드 백신 (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, Mega-CD40L-보강제 첨가된 백신, HepB-v, RG7944 (INO-1800), 재조합 VLP-계 치료 백신 (HBV 감염, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 및 Lm HBV 등이 있다.

[0379] *HBV DNA 중합효소 저해제*

[0380] HBV DNA 중합효소 저해제의 예로는 아데포비르 (HEPSERA[®]), 엠트리시타빈 (EMTRIVA[®]), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (VIREAD[®]), 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디피복실, 테노포비르 디피복실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 베시포비르 (besifovir), 엔테카비르 (entecavir) (BARACLUDE[®]), 엔테카비르 말리에이트, 텔비부딘 (telbivudine) (TYZEKA[®]), 필로실로비르 (filocilovir), 프라데포비르 (pradefovir), 클레부딘 (clevudine), 리바비린, 라미부딘 (EPIVIR-HBV[®]), 포스파지드, 팜시클로비르 (famciclovir), 푸솔린 (fusolin), 메타카비르 (metacavir), SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비르 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비르 디소프록실 오로테이트 및 HS-10234 등이 있다.

[0381] *면역조절제*

[0382] 면역조절제의 예로는 린타톨리모드 (rintatolimod), 이미돌 하이드로클로라이드, 인가론 (ingaron), dermaVir, 플라케닐 (plaquenil) (하이드록시클로로퀸), 프로루킨 (proleukin), 하이드록시우레아, 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 이의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, 리바비린, IL-12, INO-9112, 폴리머 폴리에틸렌아민 (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649 및 IR-103 등이 있다.

[0383] *Toll-유사 수용체 (TLR) 조절제*

[0384] TLR 조절제로는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 및 TLR13의 조절제 등이 있다. TLR3 조절제의 예로는 린타톨리모드 (rintatolimod), poly-ICLC, RIBOXXON[®], Apoxsim, RIBOXXIM[®], IPH-33, MCT-465, MCT-475 및 ND-1.1 등이 있다.

[0385] TLR7 조절제의 예로는 GS-9620, GSK-2245035, 이미퀴모드, 레시퀴모드 (resiquimod), DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, D, 텔라톨리모드 (telratolimod), SP-0509, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, LHC-165, RG-7854, 및 US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) 및 US20090047249 (Gilead Sciences)에 언급된 화합물 등이 있다.

[0386] TLR8 조절제의 예로는 모톨리모드 (motolimod), 레시퀴모드, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, GS-9688, 및 US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), W02014/056953 (Janssen), W02014/076221 (Janssen), W02014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), W02014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), 미국 특허 9670205, US20160289229, US 특허 출원번호 15/692161 및 US 특허 출원번호 15/692093에 언급된 화합물 등이 있다.

[0387] TLR9 조절제의 예로는 BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드 (agatolimod), DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레프톨리모드 (leftolimod) (MGN-1703), 리테니모드 (litenimod) 및 CYT-003-QbG10 등이 있다.

[0388] TLR7, TLR8 및 TLR9 조절제의 예로는 W02017047769 (Teika Seiyaku), W02015014815 (Janssen), W02018045150 (Gilead Sciences Inc), W02018045144 (Gilead Sciences Inc), W02015162075 (Roche), W02017034986 (University of Kansas), W02018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), W02016091698

(Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery), WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical), WO2017106607(Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co), WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (BristolMyers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (BristolMyers Squibb), WO2017040233(3M Co), WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (BristolMyers Squibb), WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (University of Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054(Roche), WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Therapeutics), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (University of Kansas), WO2015023958 (University of Kansas)에 언급된 화합물 등이 있다.

[0389] 인터페론 α 수용체 리간드

[0390] 인터페론 α 수용체 리간드의 예로는 인터페론 α -2b (INTRON A[®]), 폐길화된 인터페론 α -2a (PEGASYS[®]), 폐길화된 인터페론 α -1b, 인터페론 α 1b (HAPGEN[®]), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-인터페론 α -2a (YPEG-rhIFN α -2a), P-1101, Algeron, Alfaferon, Ingaron (인터페론 γ), rSIFN-co (재조합 슈퍼 화합물 인터페론), Ypeginterferon α -2b (YPEG-rhIFN α -2b), MOR-22, 페그인터페론 α -2b (PEG-INTRON[®]), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON[®], 인터페론 α -n1(HUMOFERON[®]), 인터페론 β -1a (AVONEX[®]), Shaferon, 인터페론 α -2b (Axxo), Alfaferone, 인터페론 α -2b (BioGeneric Pharma), 인터페론 α 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax α , Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, PDferon-B, 인터페론 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, 인터페론 α 2b (Zydus-Cadila), 인터페론 α 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, 인터페론 α -2b (Amega), 인터페론 α -2b (Virchow), ropeginterferon α -2b, rHSA-IFN α -2a (재조합 인간 혈청 알부민 인터페론 α 2a 융합 단백질), rHSA-IFN α 2b, 재조합 인간 인터페론 α -(1b, 2a, 2b), 페그인터페론 α -2b (Amega), 페그인터페론 α -2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, 인터페론 α -2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN α -2b, SFR-9216 및 Interapo (Interapa) 등이 있다.

[0391] 히알루로니다제 저해제

[0392] 히알루로니다제 저해제의 예로는 아스토드리머 (astodrimmer) 등이 있다.

[0393] B형 간염 바이러스의 표면 항원 (HBsAg) 저해제

[0394] HBsAg 저해제의 예로는 HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 및 REP-006 및 REP-9AC' 등이 있다.

[0395] HBsAg 분비 저해제의 예로는 BM601 등이 있다.

[0396] 세포독성 T-림프구-조합된 단백질 4 (ipi4) 저해제

[0397] 세포독성 T-림프구-조합된 단백질 4 (ipi4) 저해제로는 AGEN-2041, AGEN-1884, 이필루미맵 (ipilimumab), 벨라타셉트 (belatacept), PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, 트레멜리무맵 (tremelimumab) 및 JHL-1155 등이 있다.

[0398] 사이클로필린 저해제

[0399] 사이클로필린 저해제의 예로는 CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, 및 US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) 및

US20130344029 (Gilead Sciences)에 언급된 화합물 등이 있다.

- [0400] *HBV 바이러스 엔트리 저해제*
- [0401] HBV 바이러스 엔트리 저해제의 예로는 Myrcludex B 등이 있다.
- [0402] *바이러스 mRNA 타겟팅 안티센스 올리고뉴클레오티드*
- [0403] 바이러스 mRNA 타겟팅 안티센스 올리고뉴클레오티드의 예로는 ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004 등이 있다.
- [0404] *짧은 간섭 RNAs (siRNA) 및 ddRNAi.*
- [0405] siRNA의 예로는 TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, 및 ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467 등이 있다.
- [0406] ddRNAi (DNA-directed RNA interference)의 예로는 BB-HB-331 등이 있다.
- [0407] *엔도뉴클레아제 조절제*
- [0408] 엔도뉴클레아제 조절제의 예로는 PGN-514 등이 있다.
- [0409] *리보뉴클레오티드 리덕타제 저해제*
- [0410] 리보뉴클레오티드 리덕타제의 저해제의 예로는 Trimidox 등이 있다.
- [0411] *HBV E 항원 저해제*
- [0412] HBV E 항원 저해제의 예로는 오고닌 (wogonin) 등이 있다.
- [0413] *cccDNA (Covalently Closed Circular DNA) 저해제*
- [0414] cccDNA 저해제의 예로는 BSBI-25 및 CHR-101 등이 있다.
- [0415] *파르네소이드 X 수용체 작용제*
- [0416] 파르네소이드 x 수용체 작용제의 예로는 EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 및 GS-8670 등이 있다.
- [0417] *HBV 항체*
- [0418] B형 간염 바이러스의 표면 항원을 타겟팅하는 HBV 항체로는 GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, 및 완전 인간 단일클론 항체 테라피 (HBV 감염, Humabs BioMed) 등이 있다.
- [0419] 단일클론 항체 및 다클론 항체를 비롯한 HBV 항체의 예로는 Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (B형 간염 고도면역), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, 이칸티베 (igantibe), Niuliva, CT-P24, B형 간염 바이러스 면역글로불린 (정맥내, pH4, HBV 감염, Shanghai RAAS Blood Products) 및 Fovepta (BT-088) 등이 있다.
- [0420] 완전 인간 단일클론 항체로는 HBC-34 등이 있다.
- [0421] *CCR2 케모카인 길항제*
- [0422] CCR2 케모카인 길항제의 예로는 프로파게르마늄 (propagermanium) 등이 있다.
- [0423] *티모신 작용제*
- [0424] 티모신 작용제의 예로는 티말파신 (Thymalfasin), 재조합 티모신 α 1 (GeneScience) 등이 있다.
- [0425] *사이토카인*
- [0426] 사이토카인의 예로는 재조합 IL-7, CYT-107, 인터루킨-2 (IL-2, Immunex), 재조합 인간 인터루킨-2 (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 및 셀모루킨 (celmoleukin) 등이 있다.
- [0427] *핵단백질 조절제*
- [0428] 핵단백질 조절제는 HBV 코어 또는 캡시드 단백질 저해제일 수 있다. 핵단백질 조절제의 예로는 GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, 모르포티아딘 메실레이트 (morphothiadine

mesilate), ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 및 DVR-23 등이 있다.

- [0429] 캡시드 저해제의 예로는 US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744(Roche), US 20170334882(Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798(Roche), WO2017214395(Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952(Roche), WO2018005881(Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100(Roche), WO2018011160(Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163(Roche), WO2018036941(Roche), WO2018043747(Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira)에 언급된 화합물 등이 있다.
- [0430] 전사 저해제의 예로는 WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta), WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (징코 (Ginkgo) Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma)에 언급된 화합물 등이 있다.
- [0431] 레티노익산-유도성 유전자 1 자극제
- [0432] 레티노익산-유도성 유전자 1의 자극제의 예로는 SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170, RGT-100 등이 있다.
- [0433] NOD2 자극제
- [0434] NOD2 자극제의 예로는 SB-9200 등이 있다.
- [0435] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 저해제
- [0436] PI3K 저해제의 예로는 이델랄리십 (idelalisib), ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, 부파를리십 (buparlisib), CDZ-173, CLR-457, 픽틸리십 (pictilisib), 네라티닙 (neratinib), 리고세르티브 (rigosertib), 리고세르티브 소듐, EN-3342, TGR-1202, 알펠리십 (alpelisib), 두벨리십 (duvelisib), IPI-549, UCB-5857, 타셀리십 (taselisib), XL-765, 게다톨리십 (gedatolisib), ME-401, VS-5584, 코파늘리십 (copanlisib), CAI 오로테이트, 페리포신 (perifosine), RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, 파눌리십 (panulisib), GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, 필라랄리십 (pilaralisib), BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트 (puquitinib mesylate), SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십 (sonolisib), LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, 테날리십 (tenalisib), 폭스탈리십 (voxtalisib) 및 CLR-1401 등이 있다.
- [0437] 인돌아민-2, 3-다이옥시게나제 (IDO) 경로 저해제
- [0438] IDO 저해제의 예로는 에파카도스타트 (epacadostat)(INCB24360), 레스미노스타트 (resminostat)(4SC-201), 인도시모드 (indoximod), F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218, 및 US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) 및 WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.)에 언급된 화합물 등이 있다.
- [0439] PD-1 저해제
- [0440] PD-1 저해제의 예로는 세미플리맵 (cemiplimab), 니볼루맵 (nivolumab), 펌브롤리주맵 (pembrolizumab), 피딜리주맵 (pidilizumab), BGB-108, STI-A1014, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, JNJ-63723283, CA-170, 두르발루맵 (durvalumab), 아테졸리주맵 (atezolizumab) 및 mDX-400, JS-001, 캄렐리주맵 (Camrelizumab), 신틸리맵 (Sintilimab), 신틸리맵 (Sintilimab), 티슬렐리주맵 (tislelizumab), BCD-100,

BGB-A333, JNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (상피 성장인자 수용체 길항제; 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1 저해제), CS-1001, M-7824 (PD-L1/TGF- β 2중 기능성 융합 단백질), 게놀림주맵 (Genolimzumab), BMS-936559 등이 있다.

[0441] PD-L1 저해제

[0442] PD-L1 저해제의 예로는 아테졸리주맵 (atezolizumab), 아벨루맵 (avelumab), AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, 두르발루맵 (durvalumab), KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, GS-4224, CX-072 및 BMS-936559 등이 있다.

[0443] PD-1 저해제의 예로는 WO2017112730 (Incyte Corp), WO2017087777 (Incyte Corp), WO2017017624, WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co), WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263 (Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221 (Incyte Corp), WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), WO20161266460 (BristolMyers Squibb Co), WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227 (BristolMyers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd) 및 WO2018026971 (Arising International)에 언급된 화합물 등이 있다.

[0444] 제조합 티모신 α -1

[0445] 제조합 티모신 α -1의 예로는 NL-004 및 폐길화된 티모신 α -1 등이 있다.

[0446] 브루톤의 티로신 키나제 (BTK) 저해제

[0447] BTK 저해제의 예로는 ABBV-105, 아칼라브루티닙 (acalabrutinib) (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, 다사티닙 (dasatinib), 이브루티닙 (ibrutinib), GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, 스페브루티닙 (spebrutinib), TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, 및 US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) 및 US20130217880 (Ono Pharmaceutical)에 언급된 화합물 등이 있다.

[0448] KDM 저해제

[0449] KDM5 저해제의 예로는 WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel)에 언급된 화합물 등이 있다.

- [0450] KDM1 저해제의 예로는 US9186337B2 (Oryzon Genomics)에 언급된 화합물, GSK-2879552 및 RG-6016 등이 있다.
- [0451] *STING* 작용제
- [0452] STING 작용제의 예로는 SB-11285, AdvCA0848, STINGVAX, 및 WO 2018065360 ("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (University of California), WO2018098203 (Janssn), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer)에 언급된 화합물 등이 있다.
- [0453] *Non-뉴클레오시드 역전사효소 저해제 (NNRTI)*
- [0454] NNRTI의 예로는 WO2018118826 (Merck), WO2018080903(Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead)에 언급된 화합물 등이 있다.
- [0455] *HBV 복제 저해제*
- [0456] B형 간염 바이러스 복제 저해제의 예로는 이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038 및 신간티 (Xingantie) 등이 있다.
- [0457] *아르기나제 저해제*
- [0458] 아르기나제 저해제의 예로는 CB-1158, C-201 및 레스미노스타트 (Resminostat) 등이 있다.
- [0459] *유전자 테라피 및 세포 테라피*
- [0460] 유전자 테라피 및 세포 테라피로는 유전자를 침묵화하기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전자 방식; 감염된 세포에 대한 면역 반응을 강화하기 위해 환자 자신의 면역 시스템 대부분을 대체하거나, 또한 감염된 세포를 사멸시키기 위해 개체 자신의 면역 시스템을 활성화하거나 또는 감염된 세포를 탐색 및 사멸시키도록 설계된 면역 세포의 인공전; 감염에 대한 내인성 면역 반응성을 추가적으로 변형하도록 세포 활성을 수정하기 위한 유전자 방식 등이 있다.
- [0461] *유전자 편집제*
- [0462] 게놈 편집 시스템의 예로는 CRISPR/Cas9 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 호밍 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템; 예를 들어, 타겟화된 절단을 통한 cccDNA 제거, 및 B형 간염 바이러스 (HBV)의 하나 이상의 바이러스 유전자의 변형 등이 있다. *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* 또는 *SP* 유전자의 변형 (예, 녹아웃 및/또는 녹다운)은 (1) *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* 또는 *SP* 유전자 발현의 감소 또는 소거, (2) *Precore*, 코어, *X* 단백질, 긴 표면 단백질, 중간 표면 단백질, *S* 단백질 (HBs 항원 및 HBsAg으로도 지칭됨), 중합효소 단백질 및/또는 B형 간염 바이러스의 스플라이싱된 단백질 기능 (HBe, HBc, HBx, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *Pol*, 및/또는 HBSP)을 이용한 간접, 또는 (3) HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, *Pol* 및/또는 HBSP 단백질의 세포내, 혈청내 및/또는 뇌실내 수준 저하 또는 소거를 의미한다. *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* 및/또는 *SP* 유전자(들) 중 하나 이상의 녹다운은 HBV cccDNA 및/또는 통합된 (integrated) HBV DNA 내 유전자(들)를 타겟팅함으로써 수행된다.
- [0463] *CAR-T 세포 테라피*
- [0464] CAR T 세포 테라피는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 면역 작동자 세포 집단을 포함하며, 여기서 CAR은 HIV 항원-결합성 도메인을 포함한다. 면역 작동자 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 이들의 조합이다. 세포는 자가 세포 또는 동종이계 세포일 수 있다.
- [0465] *TCR-T 세포 테라피*
- [0466] TCR T 세포 테라피는 HBV-특이적인 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한다. TCR-T 세포는 바이러스-감염된 세포의 표면에 존재하는 HBV 유래 펩타이드를 타겟팅하도록 조작된다. 일부 구현예에서, T 세포는 HBV 표면 항원 (HBsAg)-특이적인 TCR을 발현한다. HBV를 치료하는 TCR-T 테라피의 예로는 LTCR-H2-1 등이 있다.
- [0467] 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HBV DNA 중합효소 저해제; 면역조절제, TLR 조절제, HBsAg 저해제, HBsAg 분비 또는 조절 저해제, HBV 치료 백신, HBV 항체, 예를 들어 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 타겟팅하는 HBV 항체 및 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질

(예, DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab 유도체 또는 TCR-유사 항체), 사이클로필린 저해제, 레티노익산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 저해제, PD-L1 저해제, 아르기나제 저해제, PI3K 저해제, IDO 저해제 및 NOD2의 자극제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 부가적인 치료 물질; 및 HBV 바이러스 엔트리 저해제, NTCP 저해제, HBx 저해제, cccDNA 저해제, B형 간염 바이러스의 표면 항체를 타겟팅하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 테라피 제제, sshRNA, KDM5 저해제 및 핵단백질 조절제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조절제)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 부가적인 치료 물질과 조합된다.

[0468] 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HBV DNA 중합효소 저해제; 및 면역조절제, TLR 조절제, HBsAg 저해제, HBV 치료 백신, HBV 항체, 예를 들어 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 타겟팅하는 HBV 항체 및 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예, DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], Fab 유도체 또는 TCR-유사 항체), 사이클로필린 저해제, 레티노익산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 저해제, PD-L1 저해제, 아르기나제 저해제, PI3K 저해제, IDO 저해제 및 NOD2의 자극제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 부가적인 치료 물질과 조합된다.

[0469] 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 HBV DNA 중합효소 저해제; 및 HBV 바이러스 엔트리 저해제, NTCP 저해제, HBx 저해제, cccDNA 저해제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 타겟팅하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 테라피 제제, sshRNA, KDM5 저해제 및 핵단백질 조절제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 저해제)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 부가적인 치료 물질과 조합된다.

[0470] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 공개번호 2010/0143301 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2011/0098248 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2009/0047249 (Gilead Sciences), 미국 특허 No. 8722054 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2014/0045849 (Janssen), 미국 특허 공개번호 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), 미국 특허 공개번호 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), 미국 특허 공개번호 2008/0234251 (Array Biopharma), 미국 특허 공개번호 2008/0306050 (Array Biopharma), 미국 특허 공개번호 2010/0029585 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2012/0082658 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2012/0219615 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2014/0066432 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2014/0088085 (Ventirx Pharma), 미국 특허 공개번호 2014/0275167 (Novira Therapeutics), 미국 특허 공개번호 2013/0251673 (Novira Therapeutics), 미국 특허 No. 8513184 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2014/0030221 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2013/0344030 (Gilead Sciences), 미국 특허 공개번호 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), 미국 특허 공개번호 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), 미국 특허 공개번호 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), 미국 특허 공개번호 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), 미국 특허 공개번호 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), 미국 특허 공개번호 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics)에 언급된 화합물 등의 화합물 및 그외 HBV를 타겟팅하기 위한 기타 약물, 및 이들의 조합과 조합된다.

[0471] **암 병용 요법**

[0472] 일 구현예에서, 본원의 화합물은 암 치료에 대한 다른 치료학적 방법과 함께 사용될 수 있다. 바람직하게는, 화

학치료, 호르몬 치료, 항체, 수술 및/또는 방사선 치료와의 병용 요법이 고려된다.

- [0473] 일부 구현예에서, 추가적인 항암 요법은 수술 및/또는 방사선요법이다.
- [0474] 일부 구현예에서, 추가적인 항암 요법은 하나 이상의 부가적인 암 약물이다.
- [0475] 일부 구현예에서, 식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 암 약물을 포함하는 조합을 제공한다.
- [0476] 일부 구현예에서, 테라피에 사용하기 위한, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 암 약물을 포함하는 조합을 제공한다.
- [0477] 일부 구현예에서, 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어, 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 암 약물을 포함하는 조합의 용도를 제공한다.
- [0478] 추가적인 암 약물에 대한 예로는 인터칼레이팅 물질 (intercalating substance), 예를 들어 안트라사이클린, 독소루비신, 이다루비신 (idarubicin), 에피루비신 (epirubicin) 및 다우노루비신 (daunorubicin); 토포이소머라제 저해제, 예를 들어 이리노테칸 (irinotecan), 토포테칸 (topotecan), 캄프토테신 (camptothecin), 라멜라린 D (lamellarin D), 에토포시드 (etoposide), 테니포시드 (teniposide), 미톡산트론 (mitoxantrone), 암사크린 (amsacrine), 엘립티신 (ellipticine) 및 아우린트리카르복시산 (aurintricarboxylic acid); 니트로소우레아 화합물, 예를 들어 카르무스틴 (carmustine) (BCNU), 로무스틴 (lomustine) (CCNU) 및 스트렙토족신 (streptozocin); 니트로겐 머스타드, 예를 들어 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 메클로르에타민 (mechlorethamine), 우라무스틴 (uramustine), 벤다무스틴 (bendamustine), 멜팔란 (melphalan), 클로람부실 (chlorambucil), 마포스파미드 (mafosfamide), 트로포스파미드 (trofosfamid) 및 이포스파미드 (ifosfamide); 알킬 설포네이트, 예를 들어 부설판 (busulfan) 및 트레오설판 (treosulfan); 알킬화제, 예를 들어 프로카르바진 (procarbazine), 다카르바진 (dacarbazine), 테모졸로미드 (temozolomid) 및 티오테파 (thiotepa); 플라티늄 유사체, 예를 들어 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 네다플라틴 (nedaplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 사트라플라틴 (satraplatin) 및 트리플라틴 테트라나이트레이트 (triplatin tetranitrate); 미소관 파괴 약물 (microtubule disruptive drug), 예를 들어 빈블라스틴 (vinblastine), 콜세미드 (colcemid) 및 노코다졸 (nocodazole); 안티폴레이트 (antifolate), 예를 들어 메토틱렉세이트 (methotrexate), 아미노프테린 (aminopterin), 다이클로로메토틱렉사트 (dichloromethotrexat), 페메트렉세드 (pemetrexed), 랄티트렉세드 (raltitrexed) 및 프랄라트렉세이트 (pralatrexate); 퓨린 유사체, 예를 들어 아자티오프린 (azathioprine), 머캅토피린, 티오구아닌, 플루다라빈 (fludarabine), 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 (pentostatin) 및 클라드리빈 (cladribine); 피리미딘 유사체, 예를 들어 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈 (cytarabine), 6-아자우라실, 겐시타빈 (gemcitabine); 스테로이드, 예를 들어 게스타겐 (gestagene), 안드로젠, 글루코코르티코이드, 텍사메타손, 프레드니솔론 (prednisolone) 및 프레드니손 (prednisone); 항암 항체, 예를 들어 단일클론 항체, 예를 들어, 알렘투주맵 (alemtuzumab), 아폴리주맵 (apolizumab), 세툽시맵 (cetuximab), 에프라투주맵 (epratuzumab), 갈리시맵 (galiximab), 겐투주맵 (gentuzumab), 이필리무맵 (ipilimumab), 라베투주맵 (labetuzumab), 파니투무맵 (panitumumab), 리툽시맵 (rituximab), 트라스투주맵 (trastuzumab), 니모투주맵 (nimotuzumab), 마파투무맵 (mapatumumab), 마투주맵 (matuzumab), rhMab ICR62 및 퍼투주맵 (pertuzumab), 방사선 표지된 항체 및 항체-약물 접합체; 항암 펩타이드, 예를 들어 방사선 표지된 펩타이드 및 펩타이드-약물 접합체; 및 타산 (taxane) 및 타산 유사체, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀 (docetaxel) 등이 있다.
- [0479] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 식 (IA), (IIA-1), (IIA-2), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여, 투여하는 것을 포함하는, 과증식성 장애 또는 암을 앓고 있거나 걸릴 위험성이 있는 인간 또는 동물에서 과증식성 장애 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 인간 또는 동물에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여,

투여하는 것을 포함하는, 과증식성 장애 또는 암을 앓고 있거나 걸릴 위험성이 있는 인간 또는 동물에서 과증식성 장애 또는 암의 치료 방법을 제공한다.

[0480] 특정 구현예에서, 본원은, 필요로 하는 개체에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, 과증식성 장애 또는 암을 치료하는데 적합한 하나 이상의 부가적인 치료 물질의 치료학적 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 과증식성 장애 또는 암의 치료 방법을 제공한다.

[0481] 본원에 기술된 화합물은 화학치료제, 항암제, 항-혈관신생제, 항-섬유증제, 면역요법제, 치료 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체), 항체-약물 접합체 (ADC), 방사선치료제, 항-신생물제, 항-증식제, 암살상 바이러스 (oncolytic virus), 유전자 변형제 또는 편집제 (예, CRISPR/ Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제, TALEN), CAR (키메라 항원 수용체) T 세포 면역요법제, 조작된 T 세포 수용체 (TCR-T) 또는 이들의 임의 조합 중 하나 이상과 함께 사용되거나 또는 조합될 수 있다. 이들 치료 물질은 화합물, 항체, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오티드 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물 및 부가적인 치료 물질을 테라피에서 동시, 개별 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합 제제 (combined preparation)로서 포함하는 생산물을 제공한다.

[0482] 하나 이상의 치료 물질로는, 비-제한적으로, 저해제, 작용제, 길항제, 리간드, 조절제, 자극제, 차단제, 유전자의 활성인자 또는 억제인자, 리간드, 수용체, 단백질 또는 인자 (factor) 등이 있다. 부가적인 치료 물질에 대한 비-제한적인 예로는 아벨손 무라인 백혈병 바이러스 온코진 호모로그 1 유전자 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 gene) (ABL, 예, ABL1), 아세틸-CoA 카르복실라제 (예, ACC1/2), 활성화된 CDC 키나제 (ACK, 예 ACK1), 아데노신 데아미나제, 아데노신 수용체 (예, A2B, A2a, A3), 아데닐레이트 사이클라제, ADP 리보실 사이클라제-1, 아드레노코르티코트로픽 호르몬 수용체 (adrenocorticotrophic hormone receptor, ACTH), 에어로리신 (Aerolysin), AKT1 유전자, Akt-5 단백질 키나제, 알칼라인 포스파타제, α 1 아드레노셉터 (adrenoceptor), α 2 아드레노셉터, α -케토글루타레이트 데하이드로게나제 (KGDH), 아미노펩티다제 N, AMP 활성화된 단백질 키나제, 역형성 림프종 키나제 (ALK, 예 ALK1), 안드로겐 수용체, 안지오펩티오텐 (예, 리간드-1, 리간드-2), 안지오텐시노젠 (AGT) 유전자, 무라인 홍선종 바이러스 온코진 호모로그 1 (AKT) 단백질 키나제 (예, AKT1, AKT2, AKT3), 아포지단백질 A-I (APOA1) 유전자, 세포자살 유발 인자, 세포자살 단백질 (예, 1, 2), 세포자살 신호-조절 키나제 (ASK, 예 ASK1), 아르기나제 (I), 아르기닌 데아미나제, 아로마타제 (Aromatase), 아스테로이드 호모로그 1 (ASTE1) 유전자, 운동실조 모세혈관확장증 및 Rad 3 관련 (ATR) 세린/트레오닌 단백질 키나제, Aurora 단백질 키나제 (예, 1, 2), Ax1 티로신 키나제 수용체, 베클로바이러스 IAP 리피드 함유 5 (BIRC5) 유전자, Basigin, B 세포 림프종 2 (BCL2) 유전자, Bcl2 결합성 컴포넌트 3, Bcl2 단백질, BCL2L1 유전자, BCR (breakpoint cluster region) 단백질 및 유전자, β 아드레노셉터, β -카테닌, B-림프구 항원 CD19, B-림프구 항원 CD20, B-림프구 세포 응착 분자, B-림프구 자극제 리간드, 골 형태형성 단백질-10 리간드, 골 형태형성 단백질-9 리간드 조절제, Brachyury 단백질, Bradykinin 수용체, B-Raf 프로톤-온코진 (BRAF), Bcr-Abl 티로신 키나제, 브로모도메인 및 엑스터널 도메인 (Bromodomain and external domain, BET) 브로모도메인 함유 단백질 (예, BRD2, BRD3, BRD4), 브루톤의 티로신 키나제 (BTK), 칼모둘린, 칼모둘린-의존적인 단백질 키나제 (CaMK, 예 CAMKII), 고환암 항원 2, 고환암 항원 NY-ESO-1, 암/고환 항원 1B (CTAG1) 유전자, 카나비노이드 (Cannabinoid) 수용체 (예, CB1, CB2), 카르보닉 안하이드라제 (Carbonic anhydrase), 카세인 키나제 (CK, 예, CKI, CKII), 카스파제 (예, 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-9), 카스파제 8 세포자살-관련 시스테인 펩티다제 CASP8-FADD-유사 조절제 (caspase 8 apoptosis-related cysteine peptidase CASP8-FADD-like regulator), 카스파제 동원 도메인 단백질-15 (Caspase recruitment domain protein-15), 카텝신 G, CCR5 유전자, CDK-활성화 키나제 (CAK), 체크포인트 키나제 (예, CHK1,CHK2), 케모카인 (C-C 모티프) 수용체 (예, CCR2, CCR4, CCR5), 케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 (예, CXCR4, CXCR1 및 CXCR2), 케모카인 CC21 리간드, 콜레시스토킨 (Cholecystokinin) CCK2 수용체, 융모막 고나도트로핀, c-Kit (티로신-단백질 키나제 Kit 또는 CD117), Claudin (예, 6, 18), 분화 클러스터 (cluster of differentiation, CD), 예를 들어, CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, CD40 리간드 수용체, CD40 리간드, CD40LG 유전자, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, CD70 유전자, CD74, CD79, CD79b, CD79B 유전자, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276 항원; 클루스테린 (clusterin) (CLU) 유전자, 클루스테린, c-Met (간세포 성장인자 수용체 (HGFR)), 보체 C3, 결합 조직 성장인자, COP9 시그널로솜 서브유닛 5 (signalosome subunit 5), CSF-1 (콜로니 자극 인자 1 수용체), CSF2 유전자, CTLA-4 (세포독성 T-림프구 단백질 4) 수용체, 사이클린 D1, 사이클린 G1, 사이클린-의존적인 키나제 (CDK, 예로 CDK1, CDK1B, CDK2-9), 사이클로옥시게나제 (예, 1, 2), CYP2B1 유전자, 시스테인 팔미토일트랜스퍼라제 포르큐핀 (Cysteine palmitoyltransferase porcupine), 시토크롬 P450 11B2, 시토크롬 P450 17, 시토크롬 P450 17A1, 시

토크롬 P450 2D6, 시토크롬 P450 3A4, 시토크롬 P450 리덕타제, 사이토카인 시그널링-1, 사이토카인 시그널링-3, 세포질 이소사이트레이트 데하이드로게나제, 시토신 데아미나제, 시토신 DNA 메틸트랜스퍼라제, 세포독성 T-림프구 단백질-4, DDR2 유전자, δ -유사 단백질 리간드 (예, 3, 4), 데옥시리보뉴클레아제, Dickkopf-1 리간드, 다이하이드로폴레이트 리덕타제 (DHFR), 다이하이드로피리미딘 데하이드로게나제, 다이펩티딜 펩티다제 IV, 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR (discoidin domain receptor), 예로 DDR1), DNA 결합 단백질 (예, HU- β), DNA 의존적인 단백질 키나제, DNA 기라제 (gyrase), DNA 메틸트랜스퍼라제, DNA 중합효소 (예, α), DNA 프리마제 (primase), dUTP 피로포스파타제, L-도파크롬 호변이소머라제 (L-dopachrome tautomerase), 극피동물 미소관 유사 단백질 4, EGFR 티로신 키나제 수용체, 엘라스타제 (Elastase), 연장 인자 1 α 2 (Elongation factor 1 α 2), 연장 인자 2, 엔도글린 (Endoglin), 엔도뉴클레아제, 엔도플라스민 (Endoplasmin), 엔도시알린 (Endosialin), 엔도스타틴 (Endostatin), 엔도텔린 (endothelin) (예, ET-A, ET-B), EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), 에프린 (Ephrin) (EPH) 티로신 키나제 (예, EphA3, Ephb4), 에프린 B2 리간드, 상피 성장 인자, 상피 성장 인자 수용체 (EGFR), 상피 성장 인자 수용체 (EGFR) 유전자, 에피겐 (Epigen), 상피 세포 응착 분자 (EpCAM), Erb-b2 (v-erb-b2 조류 적혈구모세포성 백혈병 바이러스 온코진 호모로그 2) 티로신 키나제 수용체, Erb-b3 티로신 키나제 수용체, Erb-b4 티로신 키나제 수용체, E-셀렉틴 (E-selectin), 에스트라디올 17 β 데하이드로게나제 (Estradiol 17 β dehydrogenase), 에스트로겐 수용체 (예, α , β), 에스트로겐 관련 수용체, 진핵생물 번역 개시 인자 5A (EIF5A) 유전자, Exportin 1, 세포외 신호 관련 키나제 (예, 1, 2), 세포외 신호-조절성 키나제 (ERK), 팩터 (예, Xa, VIIa), 파르네소이드 x 수용체 (FXR), Fas 리간드, 지방산 신타제 (FASN), 페리틴 (Ferritin), FGF-2 리간드, FGF-5 리간드, 섬유모세포 성장인자 (FGF, 예로 FGF1, FGF2, FGF4), 피브로넥틴, Fms-관련 티로신 키나제 3 (Flt3), 국소 응착 키나제 (FAK (focal adhesion kinase), 예로 FAK2), 플레이트 하이드롤라제 전립선-특이 막 항원 1 (FOLH1), 플레이트 수용체 (예, α), 플레이트, 플레이트 트랜스포터 1, FYN 티로신 키나제, 쌍을 형성한 염기성 아미노산 절단 효소 (paired basic amino acid cleaving enzyme, FURIN), β -글루쿠로니다제, 갈락토실트랜스퍼라제, 갈락틴-3, 강글리오시드 GD2, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드-유도성 TNFR-관련 단백질 GTR 수용체, 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, 글루타미나제, 글루타미온 S-트랜스퍼라제 P, 글리코겐 신타제 키나제 (GSK, 예로 3- β), 글리피칸 3 (Glypican 3 (GPC3)), 고나도트로핀-방출 호르몬 (GNRH), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 수용체, 과립구-콜로니 자극 인자 (GCSF) 리간드, 성장인자 수용체-결합된 단백질 2 (GRB2), Grp78 (78 kDa 글루코스-조절된 단백질) 칼슘 결합 단백질, 분자 샤페론 groEL2 유전자, 열 충격 단백질 (예, 27, 70, 90 α , β), 열 충격 단백질 유전자, 열 안정적인 내독소 수용체, 헤지호그 (Hedgehog) 단백질, 헤파라나제 (Heparanase), 간세포 성장 인자, HERV-H LTR 조합 단백질 2, 핵소스 키나제, 히스타민 H2 수용체, 히스톤 메틸트랜스퍼라제 (DOT1L), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC, 예로 1, 2, 3, 6, 10, 11), 히스톤 H1, 히스톤 H3, HLA 클래스 I 항원 (A-2 α), HLA 클래스 II 항원, 호메오박스 단백질 NANOG, HSPB1 유전자, 인간 백혈구 항원 (HLA), 인간 파필로마바이러스 (예, E6, E7) 단백질, 히알루론산, 히알루로니다제, 저산소증 유도성 인자-1 α (HIF1 α), 임프린팅된 모체 발현 전사체 (Imprinted Maternally Expressed Transcript) (H19) 유전자, 미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1 (MAP4K1), 티로신-단백질 키나제 HCK, I-Kappa-B 키나제 (IKK, 예로 IKK β), IL-1 α , IL-1 β , IL-12, IL-12 유전자, IL-15, IL-17, IL-2 유전자, IL-2 수용체 α 서브유닛, IL-2, IL-3 수용체, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, 면역글로불린 (예, G, G1, G2, K, M), 면역글로불린 Fc 수용체, 면역글로불린 γ Fc 수용체 (예, I, III, IIIA), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 (IDO, 예로 IDO1), 인돌아민 피롤 2,3-다이옥시게나제 1 저해제, 인슐린 수용체, 인슐린-유사 성장인자 (예, 1, 2), 인테그린 α -4/ β -1, 인테그린 α -4/ β -7, 인테그린 α -5/ β -1, 인테그린 α -V/ β -3, 인테그린 α -V/ β -5, 인테그린 α -V/ β -6, 세포내 응착 분자 1 (ICAM-1), 인터페론 (예, α , α 2, β , γ), 흑색종 2에 존재하지 않는 인터페론 유도성 단백질 (Interferon inducible protein absent in melanoma 2)(AIM2), 인터페론 타입 I 수용체, 인터루킨 1 리간드, 인터루킨 13 수용체 α 2, 인터루킨 2 리간드, 인터루킨-1 수용체-조합된 키나제 4 (IRAK4), 인터루킨-2, 인터루킨-29 리간드, 이소사이트레이트 데하이드로게나제 (예, IDH1, IDH2), Janus 키나제 (JAK, 예로 JAK1, JAK2), Jun N 말단 키나제, 칼리크레인-관련 펩티다제 3 (KLK3) 유전자, 살상 세포 Ig 유사 수용체, 키나제 인서트 도메인 수용체 (KDR), 키네신-유사 단백질 KIF11, 키르스텐 랫 육종 바이러스 온코진 호모로그 (KRAS) 유전자, 키스펩틴 (Kisspeptin) (KiSS-1) 수용체, KIT 유전자, v-kit Hardy-Zuckerman 4 고양이 육종 바이러스 온코진 호모로그 (KIT) 티로신 키나제, 락토페린, 라노스테롤-14 데메틸라제, LDL 수용체 관련 단백질-1, 루코트리엔 A4 하이드롤라제, 리스테리올라이신 (Listeriolysin), L-셀렉틴, 황체화 호르몬 수용체, 리아제 (Lyase), 림프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG-3), 림프구 항원 75, 림프구 기능 항원-3 수용체, 림프구-특이적인 단백질 티로신 키나제 (LCK), 림포타틴 (Lymphotactin), Lyn (Lck/Yes novel) 티로신 키나제, 라이신 데메틸라제 (예, KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), 리소포스파티데이트 (Lysophosphatidate)-1 수용체, 리소좀-관련 막 단백질 패밀리 (LAMP) 유전자,

라이실 옥시다제 호모로그 2 (Lysyl oxidase homolog 2), 라이실 옥시다제 단백질 (LOX), 라이실 옥시다제-유사 단백질 (LOXL, 예로 LOXL2), 헤마토포이에틱 프로제니터 키나제 1 (Hematopoietic Progenitor Kinase 1, HPK1), 간세포 성장인자 수용체 (MET) 유전자, 대식세포 콜로니-자극 인자 (MCSF) 리간드, 대식세포 이동 저해제 (Macrophage migration inhibitory fact), MAGEC1 유전자, MAGEC2 유전자, 메이저 볼트 단백질 (Major vault protein), MAPK-활성화된 단백질 키나제 (예, MK2), Mas-관련 G-단백질 커플링된 수용체, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP, 예로 MMP2, MMP9), Mcl-1 분화 단백질, Mdm2 p53-결합 단백질, Mdm4 단백질, Melan-A (MART-1) 흑색종 항원, 멜라노사이트 단백질 Pmel 17, 멜라노사이트 자극 호르몬 리간드, 흑색종 항원 패밀리 A3 (MAGEA3) 유전자, 흑색종 관련 항원 (예, 1, 2,3,6), 막 구리 아민 옥시다제, 메소텔린 (Mesothelin), MET 티로신 키나제, 메타보트로픽 글루타메이트 수용체 1 (Metabotropic glutamate receptor 1), 메탈로리덕타제 STEAP1 (전립선 1의 6 막관통 상피 항원), 메타스틴 (Metastin), 메티오닌 아미노펩티다제-2, 메틸트랜스퍼라제, 미토콘드리아 3 케토아실 CoA 티올라제, 미토젠-활성화된 단백질 키나제 (MAPK), 미토젠-활성화된 단백질 키나제 (MEK, 예로 MEK1, MEK2), mTOR (라파마이신의 메카니스트릭 타겟 (세린/트레오닌 키나제), mTOR 컴플렉스 (예, 1,2), 뮤신 (예, 1, 5A, 16), mut T 호모로그 (MTH, 예로 MTH1), Myc 프로토-온코진 단백질, 골수 세포 백혈병 1 (MCL1) 유전자, 미리스토일화된 알라닌-풍부 단백질 키나제 C 기질 (myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate, MARCKS) 단백질, NAD ADP 리보실트랜스퍼라제, 나트륨이노 펩타이드 수용체 C, 신경 세포 응착 분자 1, 뉴로키닌 1 (NK1) 수용체, 뉴로키닌 수용체, 뉴로필린 2, NF κ B 활성화 단백질, NIMA-관련 키나제 9 (NEK9), 질소 산화물 신타제, NK 세포 수용체, NK3 수용체, NKG2 A B 활성화 NK 수용체, 노르아드레날린 트랜스포터 (Noradrenaline transporter), Notch (예, Notch-2 수용체, Notch-3 수용체, Notch-4 수용체), 핵 에리트로이드 2-관련 인자 2 (Nuclear erythroid 2-related factor 2), 핵 인자 (NF) κ B, 뉴클레올린 (Nucleolin), 뉴클레오포스민 (Nucleophosmin), 뉴클레오포스민-역형성 림프종 키나제 (nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase, NPM-ALK), 2 옥소글루타레이트 데하이드로게나제, 2,5-올리고아데닐레이트 신타타제, O-메틸구아닌 DNA 메틸트랜스퍼라제, 오피오이드 수용체 (예, δ), 오르니틴 데카르복실라제, 오로테이트 포스포리보실트랜스퍼라제, 오르판 핵 호르몬 수용체 NR4A1, 오스테오칼신 (Osteocalcin), 오스테오클라스트 분화 인자 (Osteoclast differentiation factor), 오스테오펀틴 (Osteopontin), OX-40 (종양괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4 TNFRSF4 또는 CD134) 수용체, P3 단백질, p38 키나제, p38 MAP 키나제, p53 종양 억제인자 단백질, 부갑상선 호르몬 리간드, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor, 예로 α , δ , γ), P-글리코단백질 (예, 1), 포스파타제 및 텐신 호모로그 (tensin homolog) (PTEN), 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K), 포스포이노시티드-3 키나제 (PI3K, 예로 α , δ , γ), 포스포릴라제 키나제 (PK), PKN3 유전자, 태반 성장인자, 혈소판-유래 성장인자 (PDGF, 예로 α , β), 혈소판-유래 성장인자 (PDGF, 예로 α , β), 다중 약물 내성 트랜스포터 (Pleiotropic drug resistance transporter), Plexin B1, PLK1 유전자, 폴로-유사 키나제 (PLK), 폴로-유사 키나제 1, 폴리 ADP 리보스 중합효소 (PARP, 예로 PARP1, 2 및 3), 흑색종에서 선호적으로 발현되는 항원 (PRAME) 유전자, 프레닐-결합 단백질 (PrPB), 추정된 전사 인자 (Probable transcription factor) PML, 프로게스테론 수용체, 프로그래밍된 세포 사멸 1 (PD-1), 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1 저해제 (PD-L1), 프로사포신 (PSAP) 유전자, 프로스타노이드 수용체 (EP4), 전립선 특이 항원, 전립선 산 포스파타제 (Prostatic acid phosphatase), 프로테아좀, 단백질 E7, 단백질 파르네실트랜스퍼라제, 단백질 키나제 (PK, 예로 A, B, C), 단백질 티로신 키나제, 단백질 티로신 포스파타제 β , 프로토-온코진 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PIM, 예로 PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-셀렉틴, 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라제, 퓨린성 수용체 (purinergic receptor) P2X 리간드 게이팅된 이온 채널 7 (P2X7), 피루베이트 데하이드로게나제 (PDH), 피루베이트 데하이드로게나제 키나제, 피루베이트 키나제 (PYK), 5- α -리덕타제, Raf 단백질 키나제 (예, 1, B), RAF1 유전자, Ras 유전자, Ras GTPase, RET 유전자, Ret 티로신 키나제 수용체, 망막모세포종 관련 단백질, 레티노익산 수용체 (예, γ), 레티노이드 X 수용체, Rheb (Ras homolog enriched in brain) GTPase, Rho (Ras homolog) 관련 단백질 키나제 2, 리보뉴클레아제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 (예, M2 서브유닛), 리소솜 단백질 S6 키나제, RNA 중합효소 (예, I, II), Ron (Recepteur d'Origine Nantais) 티로신 키나제, ROS1 (ROS 프로토-온코진 1, 수용체 티로신 키나제) 유전자, Ros1 티로신 키나제, Runt-관련 전사 인자 또는 3, γ -세트레타제, S100 칼슘 결합 단백질 A9, 사르코 엔도플라스믹 칼슘 ATPase (Sarco endoplasmic calcium ATPase), 카스파제 (SMAC) 단백질의 2차 미토콘드리아-유래 활성인자, 분비된 프리즐드 관련 단백질-2 (Secreted frizzled related protein-2), 세마포린-4D (Semaphorin-4D), 세린 프로테아제, 세린/트레오닌 키나제 (STK), 세린/트레오닌-단백질 키나제 (TBK, 예로 TBK1), 신호 전이 및 전사 (STAT, 예로 STAT-1, STAT-3, STAT-5), 시그널링 림프구 활성화 분자 (SLAM) 패밀리 멤버 7, 전립선 (STEAP) 유전자의 6-막관통 상피 항원, SL 사이토카인 리간드, smoothened (SMO) 수용체, 소듐 아이오다이드 코트랜스포터, 소듐 포스페이트 코트랜스포터 2B, 소마토스타틴 수용체 (예, 1, 2, 3, 4, 5), 소닉 헤지호그 (Sonic hedgehog) 단백질, SOS (Son of

sevenless), 특이적인 단백질 1 (Sp1) 전사 인자, 스펅고마이엘린 신타제, 스펅고신 키나제 (예, 1, 2), 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1, 비장 티로신 키나제 (SYK), SRC 유전자, Src 티로신 키나제, STAT3 유전자, 스테로이드 설파타제 (Steroid sulfatase), 인터페론 유전자의 자극자 (STING) 수용체, 인터페론 유전자의 자극 단백질, 기질 세포-유래 인자 1 리간드, SUMO (small ubiquitin-like modifier), 슈퍼옥사이드 디스뮤타제 (Superoxide dismutase), 서비빈 단백질 (Survivin protein), 시냅신 3 (Synapsin 3), 신데칸-1 (Syndecan-1), 시누클레인 α (Synuclein α), T 세포 표면 당단백질 CD28, TBK (tank-binding kinase), TATA 박스-결합 단백질-조합된 인자 RNA 중합효소 I 서브유닛 B (TAF1B) 유전자, T 세포 CD3 당단백질 제타 체인, T 세포 분화 항원 CD6, T-cell 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3), T 세포 표면 당단백질 CD8, Tec 단백질 티로신 키나제, Tek 티로신 키나제 수용체, 텔로머라제, 텔로머라제 역전사효소 (TERT) 유전자, 테나신 (Tenascin), TGF β 2 리간드, 트롬보포이에틴 수용체, 티미딘 키나제, 티미딘 포스포릴라제, 티미딜레이트 신타제, 티모신 (예, α 1), 갑상선 호르몬 수용체, 갑상선 자극 호르몬 수용체, 조직 인자, TNF 관련 세포자살 유도성 리간드, TNFR1 조합된 사멸 도메인 단백질, TNF-관련 세포자살-유도 리간드 (TRAIL) 수용체, TNFSF11 유전자, TNFSF9 유전자, Toll-유사 수용체 (TLR 예로 1-13), 토포이소머라제 (예, I, II, III), 전사 인자, 트랜스퍼라제, 트랜스페린, 형질변환 성장인자 (TGF, 예로 β) 키나제, 형질변환 성장인자 TGF- β 수용체 키나제, 트랜스글루타미나제 (Transglutaminase), 전좌 관련 단백질 (Translocation associated protein), 막관통 당단백질 NMB, Trop-2 칼슘 신호 전이제, 세포영양막 당단백질 (trophoblast glycoprotein, TPBG) 유전자, 세포영양막 당단백질, 트로포미오신 수용체 키나제 (Tropomyosin receptor kinase, Trk) 수용체 (예, TrkA, TrkB, TrkC), 트립토판 5-하이드록실라제, 튜불린 (Tubulin), 종양 괴사 인자 (TNF, 예로 α , β), 종양 괴사 인자 13C 수용체, 종양 프로그레션 유전자좌 2 (tumor progression locus 2, TPL2), 종양 단백질 53 (TP53) 유전자, 종양 억제인자 후보 2 (TUSC2) 유전자, 티로시나제, 티로신 하이드록실라제, 티로신 키나제 (TK), 티로신 키나제 수용체, 면역글로불린-유사 및 EGF-유사 도메인을 가진 티로신 키나제 (TIE) 수용체, 티로신 단백질 키나제 ABL1 저해제, 유비퀴틴, 유비퀴틴 카르복실 하이드롤라제 이소자임 L5, 유비퀴틴 티오에스테라제-14, 유비퀴틴-접합성 효소 E2I (UBE2I, UBC9), 유레아제, 유로키나제 플라스미노겐 활성인자, 유테로글로빈, 바닐로이드 (Vanilloid) VR1, 혈관 세포 응착 단백질 1, 혈관 내피 성장인자 수용체 (VEGFR), T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자 (VISTA), VEGF-1 수용체, VEGF-2 수용체, VEGF-3 수용체, VEGF-A, VEGF-B, 비멘틴 (Vimentin), 비타민 D3 수용체, 프로토-온코진 티로신-단백질 키나제 Yes, Wee-1 단백질 키나제, 윌름 종양 항원 1, 윌름 종양 단백질, 세포자살 단백질의 X-연관된 저해제, 징크 핑거 단백질 전사 인자 또는 이들의 임의 조합 등이 있다.

[0483] 추가적인 치료 물질에 대한 비-제한적인 예는 이의 작용 기전에 따라, 예를 따라 하기 군들로 분류될 수 있다:

[0484] - 항-대사산물제/항암제, 예로 피리미딘 유사체 플록스우리딘 (floxuridine), 카페시타빈 (capecitabine), 시타라빈 (cytarabine), CPX-351 (리포솜 시타라빈, 다우노루비신 (daunorubicin)), 및 TAS-118;

[0485] - 퓨린 유사체, 플레이트 길항제 (예, 프랄라트렉세이트 (pralatrexate)), 및 관련 저해제;

[0486] - 천연 산물 등의 항-증식/항-유사분열 물질, 예로 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴 (vinblastine), 빈크리스틴 (vincristine)) 및 미세소관 파괴제 (microtubule disruptor), 예로 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈블라스틴 (vinblastin), 노코다졸 (nocodazole), 에포틸론 (epothilone), 비노렐빈 (vinorelbine) (NAVELBINE[®]), 및 에피도도필로톡신 (에토포시드 (etoposide), 테니포시드 (teniposide));

[0487] - DNA 손상제, 예로 액티노마이신 (actinomycin), 암사크린 (amsacrine), 부설판 (busulfan), 카보플라틴 (carboplatin), 클로람부실 (chlorambucil), 시스플라틴 (cisplatin), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide) (CYTOXAN[®]), 닥티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 독소루비신, 에피루비신 (epirubicin), 이포스파미드, 멜팔란 (melphalan), 머클로레타민 (merchlorethamine), 미토마이신 C (mitomycin C), 미톡산트론 (mitoxantrone), 니트로소우레아, 프로카바진 (procarbazine), 탁솔 (taxol), 탁소테레 (Taxotere), 테니포시드 (teniposide), 에토포시드 및 트리에틸렌티오포스포르아미드;

[0488] - DNA-하이포메틸화제 (DNA-hypomethylating agent), 예로 구아데시타빈 (guadecitabine) (SGI-110), ASTX727;

[0489] - 항생제, 예로 닥티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 독소루비신, 이다루비신 (idarubicin), 안트라사이클린, 미톡산트론 (mitoxantrone), 블레오마이신 (bleomycin), 플리카마이신 (plicamycin) (미트라마이신 (mithramycin));

- [0490] - 전신에서 L-아스파라긴을 대사하여 자신의 아스파라긴을 합성하는 능력이 없는 세포를 고갈시키는, L-아스파라기나제와 같은 효소;
- [0491] - 항-혈소판 제제;
- [0492] - Bcl-2을 타겟팅하는 DNAi 올리고뉴클레오티드, 예로 PNT2258;
- [0493] - 잠복기 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 활성화 또는 재활성화하는 제제, 예로 파노비노스타트 (panobinostat) 및 로미덱신 (Romidepsin);
- [0494] - 아스파라기나제 자극제, 예로 크리산타스파제 (crisantaspase) (Erwinase®) 및 GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), 칼라스파르가제 페골 (calaspargase pegol);
- [0495] - pan-Trk, ROS1 및 ALK 저해제, 예로 엔트렉티닙 (entrectinib), TPX-0005;
- [0496] - 역형성 림프종 키나제 (ALK) 저해제, 예로 알렉티닙 (alectinib), 세리티닙 (ceritinib);
- [0497] - 항-증식/항-유사분열성 알킬화제, 예로 니트로젠 머스타드 사이클로포스파미드 및 유사체 (멜팔란, 클로람부실, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 니트로소우레아 (카르무스틴 및 유사체, 스트렙토족신 (streptozocin), 및 트리아젠 (triazene) (다카르바진 (dacarbazine)));
- [0498] - 항-증식성/항-유사분열성 항-대사산물제, 예로 엽산 유사체 (메토틱세이트);
- [0499] - 플라티늄 배위 착물 (시스플라틴, 옥실로플라티늄 (oxiloplatinim) 및 카보플라틴), 프로카바진 (procarbazine), 하이드록시우레아, 미토탄 (mitotane) 및 아미노글루테티미드;
- [0500] - 호르몬, 호르몬 유사체 (에스트로겐, 타목시펜 (tamoxifen), 고세렐린 (goserelin), 바이칼루타미드 및 닐루타미드), 및 아로마타제 저해제 (레트로졸 (letrozole) 및 아나스트로졸 (anastrozole));
- [0501] - 항-응고제, 예로 헤파린, 합성 헤파린 염 및 기타 트롬빈 저해제;
- [0502] - 피브린 용해제, 예로 조직 플라스미노겐 활성화인자, 스트렙토키나제, 유로키나제, 아스피린, 다이피리다몰 (dipyridamole), 티클로피딘 (ticlopidine) 및 클로피도그렐 (clopidogrel);
- [0503] - 항-이동제 (antimigratory agent);
- [0504] - 항-분비제 (antisecretory agent) (브레벨딘 (breveldin));
- [0505] - 면역억제제, 예로 타크롤리무스, 시롤리무스, 아자티오프린 및 미코페놀레이트;
- [0506] - 성장인자 저해제, 및 혈관 내피 성장인자 저해제;
- [0507] - 섬유모세포 성장인자 저해제, 예로 FPA14;
- [0508] - anti-VEGFR 항체, 예로 IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맵 (tanibirumab);
- [0509] - anti-VEGF/DDL4 항체, 예로 ABT-165;
- [0510] - anti-카드헤린 (cadherin) 항체, 예로 HKT-288;
- [0511] - anti-CD70 항체, 예로 AMG-172; anti-루신-풍부 리피트 함유 15 (LRRC15) 항체, 예로 ABBV-085, ARGX-110;
- [0512] - 안지오텐신 수용체 차단제, 질소 산화물 도너;
- [0513] - 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예로 AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (프레시게베르센 (prexigebersen)), IONIS-STAT3-2.5Rx;
- [0514] - DNA 간섭 올리고뉴클레오티드, 예로 PNT2258, AZD-9150;
- [0515] - anti-ANG-2 항체, 예로 MEDI3617 및 LY3127804;
- [0516] - anti-ANG-1/ANG-2 항체, 예로 AMG-780;
- [0517] - anti-MET/EGFR 항체, 예로 LY3164530;
- [0518] - anti-EGFR 항체, 예로 ABT-414, AMG-595, 넥시투무맵 (necitumumab), ABBV-221, 데파투시주맵 마포도

틴 (depatuxizumab mafodotin)(ABT-414), 노무조톡시맵 (tomuzotuximab), ABT-806, 벡티빅 (vectibix), 모도톡시맵 (modotuximab), RM-1929;

- [0519] - anti-CSF1R 항체, 예로 에막투주맵 (emactuzumab), LY3022855, AMG-820, FPA-008 (카비랄리주맵 (cabiralizumab));
- [0520] - anti-CD40 항체, 예로 RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
- [0521] - anti-endoglin 항체, 예로 TRC105 (카로톡시맵 (carotuximab));
- [0522] - anti-CD45 항체, 예로 131I-BC8 (lomab-B);
- [0523] - anti-HER3 항체, 예로 LJM716, GSK2849330;
- [0524] - anti-HER2 항체, 예로 마르게톡시맵 (margetuximab), MEDI4276, BAT-8001;
- [0525] - anti-HLA-DR 항체, 예로 IMMU-114;
- [0526] - anti-IL-3 항체, 예로 JNJ-56022473;
- [0527] - anti-OX40 항체, 예로 MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (타볼리시주맵 (tavolixizumab)), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368;
- [0528] - anti-EphA3 항체, 예로 KB-004;
- [0529] - anti-CD20 항체, 예로 오비누투주맵 (obinutuzumab), IGN-002;
- [0530] - anti-CD20/CD3 항체, 예로 RG7828;
- [0531] - anti-CD37 항체, 예로 AGS67E, 오틀레르투주맵 (otlertuzumab) (TRU-016);
- [0532] - anti-ENPP3 항체, 예로 AGS-16C3F;
- [0533] - anti-FGFR-3 항체, 예로 LY3076226, B-701;
- [0534] - anti-FGFR-2 항체, 예로 GAL-F2;
- [0535] - anti-C5 항체, 예로 ALXN-1210;
- [0536] - anti-CD27 항체, 예로 바를릴루맵 (varlilumab) (CDX-1127);
- [0537] - anti-TROP-2 항체, 예로 IMMU-132
- [0538] - anti-NKG2a 항체, 예로 모날리주맵 (monalizumab);
- [0539] - anti-VISTA 항체, 예로 HMBD-002;
- [0540] - anti-PVRIG 항체, 예로 COM-701;
- [0541] - anti-EpCAM 항체, 예로 VB4-845;
- [0542] - anti-BCMA 항체, 예로 GSK-2857916
- [0543] - anti-CEA 항체, 예로 RG-7813;
- [0544] - 분화 3 (CD3) 항체의 항-클러스터, 예로 MGD015;
- [0545] - anti-플레이트 수용체 α 항체, 예로 IMGN853;
- [0546] - MCL-1 저해제, 예로 AMG-176, S-64315, 및 AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037;
- [0547] - epha2 저해제, 예로 MM-310;
- [0548] - anti LAG-3 항체, 예로 렐라틀리맵 (relatlimab) (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767;
- [0549] - raf 키나제/VEGFR 저해제, 예로 RAF-265;
- [0550] - 폴리콤브 (polycomb) 단백질 (EED) 저해제, 예로 MAK683;
- [0551] - anti-섬유모세포 활성화 단백질 (FAP)/IL-2R 항체, 예로 RG7461;

- [0552] - anti-섬유모세포 활성화 단백질 (FAP)/TRAIL-R2 항체, 예로 RG7386;
- [0553] - anti-푸코실-GM1 항체, 예로 BMS-986012;
- [0554] - p38 MAP 키나제 저해제, 예로 랄리메티닙 (ralimetinib);
- [0555] - PRMT1 저해제, 예로 MS203;
- [0556] - 스펅고신 키나제 2 (SK2) 저해제, 예로 오파가닙 (opaganib);
- [0557] - FLT3-ITD 저해제, 예로 BCI-332;
- [0558] - 핵 에리트로이드 2-관련 인자 2 자극제, 예로 오마벨옥솔론 (omaveloxolone) (RTA-408);
- [0559] - 트로포미오신 (Tropomyosin) 수용체 키나제 (TRK) 저해제, 예로 LOXO-195, ONO-7579;
- [0560] - anti-ICOS 항체, 예로 JTX-2011, GSK3359609;
- [0561] - anti-DR5 (TRAIL2) 항체, 예로 DS-8273;
- [0562] - anti-GD2 항체, 예로 APN-301;
- [0563] - anti-인터루킨-17 (IL-17) 항체, 예로 CJM-112;
- [0564] - anti-카르보닉 안하이드라제 IX 항체, 예로 TX-250;
- [0565] - anti-CD38-아테누킨 (anti-CD38-attenukine), 예로 TAK573;
- [0566] - anti-뮤신 1 항체, 예로 가티포투주맵 (gatipotuzumab);
- [0567] - 뮤신 1 저해제, 예로 GO-203-2C;
- [0568] - MARCKS 단백질 저해제, 예로 BIO-11006;
- [0569] - 플레이트 길항제, 예로 아르폴리티소린 (arfolitixorin);
- [0570] - 갈락틴-3 저해제, 예로 GR-MD-02;
- [0571] - 포스포릴화된 P68 저해제, 예로 RX-5902;
- [0572] - CD95/TNF 조절제, 예로 오프라네르겐 오바데노백 (ofranergene obadenovec);
- [0573] - PI3K/Akt/mTOR 저해제, 예로 ABTL-0812;
- [0574] - pan-PIM 키나제 저해제, 예로 INCB-053914;
- [0575] - IL-12 유전자 자극제, 예로 EGEN-001, 타보키노겐 텔세플라스미드 (tavokinogene telseplasmid);
- [0576] - 열 충격 단백질 HSP90 저해제, 예로 TAS-116, PEN-866;
- [0577] - VEGF/HGF 길항제, 예로 MP-0250;
- [0578] - SYK 티로신 키나제/FLT3 티로신 키나제 저해제, 예로 TAK-659;
- [0579] - SYK 티로신 키나제/ JAK 티로신 키나제 저해제, 예로 ASN-002;
- [0580] - FLT3 티로신 키나제 저해제, 예로 FF-10101;
- [0581] - FLT3 티로신 키나제 작용제, 예로 CDX-301;
- [0582] - FLT3/MEK1 저해제, 예로 E-6201;
- [0583] - IL-24 길항제, 예로 AD-IL24;
- [0584] - RIG-I 작용제, 예로 RGT-100;
- [0585] - 에이로리신 자극제, 예로 톱사리신 (topsalysin);
- [0586] - P-글리코단백질 1 저해제, 예로 HM-30181A;
- [0587] - CSF-1 길항제, 예로 ARRY-382, BLZ-945;

- [0588] - anti-메소텔린 항체, 예로 SEL-403;
- [0589] - 티미딘 키나제 자극제, 예로 아글라티마겐 베사데노벡 (aglatimagene besadenovec);
- [0590] - 폴로-유사 키나제 1 저해제, 예로 PCM-075;
- [0591] - TLR-7 작용제, 예로 TMX-101 (이미퀴모드);
- [0592] - NEDD8 저해제, 예로 페보네디스타트 (pevonedistat) (MLN-4924), TAS-4464;
- [0593] - 플레이오토트로픽 경로 조절제 (Pleiotropic pathway modulator), 예로 아바도미드 (avadomide) (CC-122);
- [0594] - FoxM1 저해제, 예로 티오스트랩톤;
- [0595] - Anti-MUC1 항체, 예로 Mab-AR-20.5;
- [0596] - anti-CD38 항체, 예로 이사투시맵 (isatuximab), MOR-202;
- [0597] - UBA1 저해제, 예로 TAK-243;
- [0598] - Src 티로신 키나제 저해제, 예로 VAL-201;
- [0599] - VDAC/HK 저해제, 예로 VDA-1102;
- [0600] - BRAF/PI3K 저해제, 예로 ASN-003;
- [0601] - Elf4a 저해제, 예로 로이니팁 (rohinitib), eFT226;
- [0602] - TP53 유전자 자극제, 예로 ad-p53;
- [0603] - PD-L1/EGFR 저해제, 예로 GNS-1480;
- [0604] - 레티노익산 수용체 α (RAR α) 저해제, 예로 SY-1425;
- [0605] - SIRT3 저해제, 예로 YC8-02;
- [0606] - 기질 세포-유래 인자 1 리간드 저해제, 예로 올랍테세드 페골 (olaptosed pegol) (NOX-A12);
- [0607] - IL-4 수용체 조절제, 예로 MDNA-55;
- [0608] - 아르기나제-I 자극제, 예로 페그질아르기나제 (pegzilarginase);
- [0609] - 토포이소머라제 I 저해제/저산소증 유발 인자-1 α 저해제, 예로 PEG-SN38 (피테칸 페골 (firtecan pegol));
- [0610] - 저산소증 유발 인자-1 α 저해제, 예로 PT-2977, PT-2385;
- [0611] - CD122 작용제, 예로 NKTR-214;
- [0612] - p53 종양 억제인자 단백질 자극제, 예로 케벤텐 (kevetrin);
- [0613] - Mdm4/Mdm2 p53-결합 단백질 저해제, 예로 ALRN-6924;
- [0614] - 키네신 스핀들 단백질 (kinesin spindle protein, KSP) 저해제, 예로 필라네시브 (filanesib) (ARRY-520);
- [0615] - CD80-fc 융합 단백질 저해제, 예로 FPT-155;
- [0616] - 메닌 (Menin) 및 MLL (mixed lineage leukemia) 저해제, 예로 KO-539;
- [0617] - 간 x 수용체 작용제, 예로 RGX-104;
- [0618] - IL-10 작용제, 예로 AM-0010;
- [0619] - EGFR/ErbB-2 저해제, 예로 바를리티닙 (varlitinib);
- [0620] - VEGFR/PDGFR 저해제, 예로 보롤라닙 (vorolanib);

- [0621] - IRAK4 저해제, 예로 CA-4948;
- [0622] - anti-TLR-2 항체, 예로 OPN-305;
- [0623] - 칼모둘린 조절제, 예로 CBP-501;
- [0624] - 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 예로 렐라코릴란트 (relacorilant)(CORT-125134);
- [0625] - SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases) 단백질 저해제, 예로 BI-891065;
- [0626] - 락토페린 (Lactoferrin) 조절제, 예로 LTX-315;
- [0627] - Kit 티로신 키나제/PDGF 수용체 α 길항제, 예로 DCC-2618;
- [0628] - KIT 저해제, 예로 PLX-9486;
- [0629] - Exportin 1 저해제, 예로 엘타네소르 (eltanexor);
- [0630] - EGFR/ErbB2/Ephb4 저해제, 예로 테세바티닙 (tesevatinib);
- [0631] - anti-CD33 항체, 예로 IMGN-779;
- [0632] - anti-KMA 항체, 예로 MDX-1097;
- [0633] - anti-TIM-3 항체, 예로 TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
- [0634] - anti-CD55 항체, 예로 PAT-SC1;
- [0635] - anti-PSMA 항체, 예로 ATL-101;
- [0636] - anti-CD100 항체, 예로 VX-15;
- [0637] - anti-EPHA3 항체, 예로 피바투주맵 (fibatuzumab);
- [0638] - anti-ErbB 항체, 예로 CDX-3379, HLX-02, 세리반투맵 (seribantumab);
- [0639] - anti-APRIL 항체, 예로 BION-1301;
- [0640] - Anti-Tigit 항체, 예로 BMS-986207, RG-6058;
- [0641] - CHST15 유전자 저해제, 예로 STNM-01;
- [0642] - RAS 저해제, 예로 NEO-100;
- [0643] - 소마토스타틴 수용체 길항제, 예로 OPS-201;
- [0644] - CEBPA 유전자 자극제, 예로 MTL-501;
- [0645] - DKK3 유전자 조절제, 예로 MTG-201;
- [0646] - p70s6k 저해제, 예로 MSC2363318A;
- [0647] - 메티오닌 아미노펩티다제 2 (MetAP2) 저해제, 예로 M8891, APL-1202;
- [0648] - 아르기닌 N-메틸트랜스퍼라제 5 저해제, 예로 GSK-3326595;
- [0649] - anti-프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (anti-PD-1) 항체, 예로 니볼루맵 (nivolumab) (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), 펌브롤리주맵 (pembrolizumab) (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, 램브롤리주맵 (lambrolizumab), CAS Reg. No. 1374853-91-4), 피딜리주맵 (pidilizumab), PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (세미플리맵 (cemiplimab)), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, 게놀림주맵 (genolimzumab) (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306, 및 anti-프로그래밍된 사멸-리간드 1 (anti-PD-L1) 항체, 예로 BMS-936559, 아테졸리주맵 (atezolizumab) (MPDL3280A), 우르발루맵 (durvalumab) (MEDI4736), 아벨루맵 (avelumab), CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (스파르탈리주맵 (spartalizumab)), TSR-042 (도스타릴리맵 (dostarlimab)), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 및 MDX1105-01;

- [0650] - PD-L1/VISTA 길항제, 예로 CA-170;
- [0651] - anti-PD-L1/TGF β 항체, 예로 M7824;
- [0652] - anti-트랜스페린 항체, 예로 CX-2029;
- [0653] - anti-IL-8 (인터루킨-8) 항체, 예로 HuMax-Inflam;
- [0654] - ATM (운동실조 모세혈관확장증) 저해제, 예로 AZD0156;
- [0655] - CHK1 저해제, 예로 GDC-0575, LY2606368 (프레사세르티프 (prexasertib)), SRA737, RG7741 (CHK1/2),;
- [0656] - CXCR4 길항제, 예로 BL-8040, LY2510924, 부리사포르 (burixafor) (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO;
- [0657] - EXH2 저해제, 예로 GSK2816126;
- [0658] - HER2 저해제, 예로 네라티닙 (neratinib), 투카티닙 (tucatinib) (ONT-380);
- [0659] - KDM1 저해제, 예로 ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
- [0660] - CXCR2 길항제, 예로 AZD-5069;
- [0661] - GM-CSF 항체, 예로 렌질루맵 (lenzilumab);
- [0662] - DNA 의존적인 단백질 키나제 저해제, 예로 MSC2490484A (네디세르티프 (nedisertib)), VX-984, AsidNA (DT-01);
- [0663] - 단백질 키나제 C (PKC) 저해제, 예로 LXS-196, 소트라스타우린 (sotrastaurin) ;
- [0664] - 선택적인 에스트로겐 수용체 하향조절제 (SERD), 예로 풀베스트란트 (fulvestrant) (Faslodex®), RG6046, RG6047, 엘아세스트란트 (elacestrant) (RAD-1901) 및 AZD9496;
- [0665] - 선택적인 에스트로겐 수용체 공유 길항제 (SERCA), 예로 H3B-6545;
- [0666] - 선택적인 안드로겐 수용체 모듈레이터 (SARM), 예로 GTX-024, 다롤루타아미드 (darolutamide);
- [0667] - 형질변환 성장인자- β (TGF- β) 키나제 길항제, 예로 갈루니세르티프 (galunisertib);
- [0668] - anti-형질변환 성장인자- β (TGF- β) 항체, 예로 LY3022859, NIS793, XOMA 089;
- [0669] - 이중 특이성 항체, 예로 MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (안지오포이에틴 (angiopoietin)/VEGF), PF-06671008 (카드헤린 (Cadherin)/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APV0436 (CD123/CD3), 플로테투주맵 (flotetuzumab) (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3);
- [0670] - 돌연변이 선택적인 EGFR 저해제, 예로 PF-06747775, EGF816 (나자르티닙 (nazartinib)), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;
- [0671] - Anti-GITR (글루코코르티코이드-유도성 종양 괴사 인자 수용체-관련 단백질) 항체, 예로 MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323;
- [0672] - anti-delta-유사 단백질 리간드 3 (DDL3) 항체, 예로 로발피투주맵 네시린 (rovalpituzumab tesirine);
- [0673] - anti-클러스테린 항체, 예로 AB-16B5;
- [0674] - anti-Ephrin-A4 (EFNA4) 항체, 예로 PF-06647263;
- [0675] - anti-RANKL 항체, 예로 데노수맵 (denosumab);
- [0676] - anti-메소텔린 항체, 예로 BMS-986148, Anti-MSLN-MMAE;
- [0677] - anti-소듐 포스페이트 코트랜스포터 2B (NaP2B) 항체, 예로 리파스투주맵 (lifastuzumab)

- [0678] - anti-c-Met 항체, 예로 ABBV-399;
- [0679] - 아데노신 A2A 수용체 길항제, 예로 CPI-444, AZD-4635, 프렐라테난트 (preladenant), PBF-509;
- [0680] - α -케토글루타레이트 데하이드로게나제 (KGDH) 저해제, 예로 CPI-613;
- [0681] - XP01 저해제, 예로 셀리네소르 (selinexor) (KPT-330);
- [0682] - 이소사이트레이트 데하이드로게나제 2 (IDH2) 저해제, 예로 에나시데닙 (enasidenib) (AG-221);
- [0683] - IDH1 저해제, 예로 AG-120, 및 AG-881 (IDH1 및 IDH2), IDH-305, BAY-1436032;
- [0684] - 인터루킨-3 수용체 (IL-3R) 조절제, 예로 SL-401;
- [0685] - 아르기닌 데이미나제 자극제, 예로 페가르기미나제 (pegargiminase) (ADI-PEG-20);
- [0686] - 항체-약물 접합체, 예로 MLN0264 (anti-GCC, 구아닐릴 사이클라제 C), T-DM1 (트라스투주맵 엠탄신, Kadcycla), 밀라투주맵 (milatuzumab)-독소루비신 (hCD74-DOX), 브렌투시맵 베도틴 (brentuximab vedotin), DCDT2980S, 폴라투주맵 베도틴 (polatuzumab vedotin), SGN-CD70A, SGN-CD19A, 이노투주맵 오조가미신 (inotuzumab ozogamicin), 로르보투주맵 메르탄신 (lorvotuzumab mertansine), SAR3419, 이삭투주맵 고비테칸 (isactuzumab govitecan), 엔포르투맵 베도틴 (enfortumab vedotin) (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (트라스투주맵 데록테칸 (trastuzumab deruxtecan)), 225Ac-린투주맵 (린투주맵 (lintuzumab)), U3-1402, 177Lu-테트라세탄-테톨로마 (tetuloma), 티소투맵 베도틴 (tisotumab vedotin), 아네투맵 라브탄신 (anetumab ravtansine), CX-2009, SAR-566658, W-0101, 폴라투주맵 베도틴 (polatuzumab vedotin), ABBV-085;
- [0687] - 클라우딘-18 저해제, 예로 클라우디시맵 (claudiximab);
- [0688] - β -카테닌 저해제, 예로 CWP-291;
- [0689] - anti-CD73 항체, 예로 MEDI-9447 (올레클루맵 (oleclumab)), CPX-006, IPH-53, BMS-986179;
- [0690] - CD73 길항제, 예로 AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425;
- [0691] - CD39/CD73 길항제, 예로 PBF-1662;
- [0692] - 케모카인 수용체 2 (CCR) 저해제, 예로 PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5)
- [0693] - 티미딜레이트 신타제 저해제, 예로 ONX-0801;
- [0694] - ALK/ROS1 저해제, 예로 로틀라티닙 (lorlatinib);
- [0695] - 탕키라제 (tankyrase) 저해제, 예로 G007-LK;
- [0696] - Mdm2 p53-결합 단백질 저해제, 예로 CMG-097, HDM-201;
- [0697] - c-PIM 저해제, 예로 PIM447;
- [0698] - BRAF 저해제, 예로 아브라페닙 (dabrafenib), 베무라페닙 (vemurafenib), 엔코라페닙 (encorafenib) (LGX818), PLX8394;
- [0699] - 스펅고신 키나제-2 (SK2) 저해제, 예로 Yeliva® (ABC294640);
- [0700] - 세포 주기 저해제, 예로 셀루메티닙 (selumetinib) (MEK1/2), 및 사파시타빈 (sapacitabine);
- [0701] - AKT 저해제, 예로 MK-2206, 이파타세르티브 (ipatasertib), 아프레세르티브 (afuresertib), AZD5363, 및 ARQ-092, 카피바세르티브 (capivasertib), 트리시리빈 (triciribine);
- [0702] - anti-CTLA-4 (세포독성 T-림프구 단백질-4) 저해제, 예로 트레멜리무맵 (tremelimumab), AGEN-1884, BMS-986218;
- [0703] - c-MET 저해제, 예로 AMG-337, 사볼리티닙 (savolitinib), 티반티닙 (tivantinib) (ARQ-197), 캄마티닙 (capmatinib) 및 테포티닙 (tepotinib), ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), 메레스티닙 (merestinib), HQP-8361;
- [0704] - c-Met/VEGFR 저해제, 예로 BMS-817378, TAS-115;

- [0705] - c-Met/RON 저해제, 예로 BMS-777607;
- [0706] - BRAF/EGFR 저해제, 예로 BGB-283;
- [0707] - bcr/abl 저해제, 예로 레바스티닙 (rebastinib), 아스시미닙 (asciminib);
- [0708] - MNK1/MNK2 저해제, 예로 eFT-508;
- [0709] - mTOR 저해제/시토크롬 P450 3A4 자극제, 예로 TYME-88
- [0710] - 라이신-특이적인 데메틸라제-1 (LSD1) 저해제, 예로 CC-90011;
- [0711] - Pan-RAF 저해제, 예로 LY3009120, LXH254, TAK-580;
- [0712] - Raf/MEK 저해제, 예로 RG7304;
- [0713] - CSF1R/KIT 및 FLT3 저해제, 예로 페시다르티닙 (pexidartinib) (PLX3397);
- [0714] - 키나제 저해제, 예로 반데타닙 (vandetanib);
- [0715] - E 셀렉틴 길항제, 예로 GMI-1271;
- [0716] - 분화 유도제, 예로 트레티노인 (tretinoin);
- [0717] - 상피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제, 예로 오시메르티닙 (osimertinib) (AZD-9291);
- [0718] - 토포이소머라제 저해제, 예로 독소루비신, 다우노루비신 (daunorubicin), 닥티노마이신 (dactinomycin), 에니포시드 (eniposide), 에피루비신 (epirubicin), 에토포시드 (etoposide), 이다루비신 (idarubicin), 이리노테칸 (irinotecan), 미톡산트론 (mitoxantrone), 피산트론 (pixantrone), 소부족산 (sobuzoxane), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan), MM-398 (리포솜 이리노테칸), 보사록신 (vosaroxin) 및 GPX-150, 알독소루비신 (aldoxorubicin), AR-67, 마벨레르티닙 (mavelertinib), AST-2818, 아비티닙 (avitinib) (ACEA-0010), 이로풀벤 (irofulven) (MGI-114);
- [0719] - 코르티코스테로이드, 예로 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니손 (prednisone), 프레드니솔론 (prednisolone);
- [0720] - 성장인자 신호 전이 키나제 저해제;
- [0721] - 뉴클레오시드 유사체, 예로 DFP-10917;
- [0722] - Axl 저해제, 예로 BGB-324 (bemcentinib), SLC-0211;
- [0723] - BET 저해제, 예로 INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (몰리브레십 (molibresib)), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, 미베브레십 (mivebresib), BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;
- [0724] - PARP 저해제, 예로 올라파립 (olaparib), 루카파립 (rucaparib), 벨리파립 (veliparib), 탈라조파립 (talazoparib), ABT-767, BGB-290;
- [0725] - 프로테아좀 저해제, 예로 이사조밋 (ixazomib), 카르필조밋 (carfilzomib) (Kyprolis®), 마리조밋 (marizomib) ;
- [0726] - 글루타미나제 저해제, 예로 CB-839;
- [0727] - 백신, 예로 펩타이드 백신 TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, 넬리페피무트-s (nelipepimut-s), SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, 갈린페피무트-S (galinpepimut-S), SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; 박테리아 벡터 백신, 예로 CRS-207/GVAX, 악살리모겐 필롤리스 박 (axalimogene filolislac) (ADXS11-001); 아데노바이러스 벡터 백신, 예로 나도파라겐 피라데노벡 (nadofaragene firadenovec); 자가 Gp96 백신; 수지상 세포 백신, 예로 CVactm, 스타폴덴셀-T (stapuldencel-T), 엘트라폴덴셀-T (eltrapuldencel-T), SL-701, BSK01TM, 로카폴덴셀-T (rocapuldencel-T)(AGS-003), DCVAC, CVactm, 스타폴덴셀-T (stapuldencel-T), 엘트라폴덴셀-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; 종양 용해 백신, 예로 탈리모겐 라헤르파레프벡 (talimogene laherparepvec), 페사스티모겐 데바시렘벡 (pexastimogene

devacirepvec), GL-ONC1, MG1-MA3, 파르보바이러스 H-1, ProstAtak, 에나데노투시레브 (enadenotucirev), MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); 치료 백신, 예로 CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; 종양 세포 백신, 예로 Vigil® (IND-14205), Oncoquest-L 백신; 생 약독화, 재조합, 혈청형 1 폴리오바이러스 백신, 예로 PVS-RIPO; 아다글로사드 시몰레닌 (Adagloxad simolenin); MEDI-0457; DPV-001 종양-유래, 오토파고솜 농화된 암 백신 (autophagosome enriched cancer vaccine); RNA 백신, 예로 CV-9209, LV-305; DNA 백신, 예로 MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; p53을 발현하는 변형된 백신나 바이러스 Ankara 백신, 예로 MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000;

- [0728] - anti-DLL4 (텔타 유사 리간드 4) 항체, 예로 뎀시주맵 (demcizumab);
- [0729] - STAT-3 저해제, 예로 나파부카신 (napabucasin) (BBI-608);
- [0730] - ATPase p97 저해제, 예로 CB-5083;
- [0731] - smoothened (SMO) 수용체 저해제, 예로 Odomzo® (소니데깅 (sonidegib), 기존에 LDE-225), LEQ506, 비스모데깅 (vismodegib) (GDC-0449), BMS-833923, 글라스데깅 (glasdegib) (PF-04449913), LY2940680 및 이트라코나졸;
- [0732] - 인터페론 α 리간드 조절제, 예로 인터페론 α -2b, 인터페론 α -2a 바이오시밀러 (Biogenomics), 포레그인터페론 α -2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN α -2b), 멀티페론 (Alfanative, Viragen), 인터페론 α 1b, 로페론-A (Canferon, Ro-25-3036), 인터페론 α -2a 팔로우-온 바이올로지 (Biosidus)(Inmutag, Inter 2A), 인터페론 α -2b 팔로우-온 바이올로지 (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Kaferon), 알파페론 (Alfaferone), 폐길화된 인터페론 α -1b, 페그인터페론 α -2b 팔로우-온 바이올로지 (Amega), 재조합 인간 인터페론 α -1b, 재조합 인간 인터페론 α -2a, 재조합 인간 인터페론 α -2b, 벨투주맵 (veltuzumab)-IFN α 2b 접합체, Dynavax (SD-101), 및 인터페론 α -n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);
- [0733] - 인터페론 γ 리간드 조절제, 예로 인터페론 γ (OH-6000, Ogamma 100);
- [0734] - IL-6 수용체 조절제, 예로 톡실리주맵 (tocilizumab), 실투스맵 (siltuximab), AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);
- [0735] - 텔로머라제 조절제, 예로, 테르토모티드 (tertomotide) (GV-1001, HR-2802, Riavax) 및 이메텔스타트 (imetelstat) (GRN-163, JNJ-63935937);
- [0736] - DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, 예로 테모졸로미드 (CCRG-81045), 데시타빈 (decitabine), 구아데시타빈 (guadecitabine) (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 및 아자시티딘 (azacitidine);
- [0737] - DNA 기라제 저해제, 예로 피산트론 (pixantrone) 및 소부족산;
- [0738] - Bcl-2 패밀리 단백질 저해제, 예로 ABT-263, 베네토클락스 (venetoclax) (ABT-199), ABT-737, 및 AT-101;
- [0739] - Notch 저해제, 예로 LY3039478 (크레니가세스타트 (crenigacestat)), 타렉스투맵 (tarextumab) (anti-Notch2/3), BMS-906024;
- [0740] - anti-미오스타틴 저해제, 예로 란도그로주맵 (landogrozumab);
- [0741] - 히알루로니다제 자극제, 예로 PEGPH-20;
- [0742] - Wnt 경로 저해제, 예로 SM-04755, PRI-724, WNT-974;
- [0743] - γ -세크리타제 저해제, 예로 PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;
- [0744] - Grb-2 (성장인자 수용체 결합된 단백질-2) 저해제, 예로 BP1001;
- [0745] - TRAIL 경로-유도 화합물, 예로 ONC201, ABBV-621;
- [0746] - 국소 응착 키나제 저해제, 예로 VS-4718, 데팩티닙 (defactinib), GSK2256098;
- [0747] - 헤지호그 저해제, 예로 사리데깅 (saridegib), 소니데깅 (sonidegib) (LDE225), 글라스데깅 (glasdegib) 및 비스모데깅 (vismodegib);
- [0748] - Aurora 키나제 저해제, 예로 알리세르티브 (alisertib) (MLN-8237), 및 AZD-2811, AMG-900, 바라세르티브

(barasertib), ENMD-2076;

- [0749] - HSPB1 조절제 (열 충격 단백질 27, HSP27), 예로 브리부딘 (brivudine), 아파토르센 (apatorsen);
- [0750] - ATR 저해제, 예로 BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (베르조세르티브 (berzosertib)) 및 VX-970;
- [0751] - mTOR 저해제, 예로 사파니세르티브 (sapanisertib) 및 비스투세르티브 (vistusertib) (AZD2014), ME-344;
- [0752] - mTOR/PI3K 저해제, 예로 게다톨리십 (gedatolisib), GSK2141795, 오미팔리십 (omipalisib), RG6114;
- [0753] - Hsp90 저해제, 예로 AUY922, 오날레스픽 (onalespib) (AT13387), SNX-2112, SNX5422;
- [0754] - mdm2 (Murine double minute) 온코진 저해제, 예로 DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 및 이다사누틀린 (idasanutlin) (RG7388);
- [0755] - CD137 작용제, 예로 우렐루맵 (urelumab), 우토밀루맵 (utomilumab) (PF-05082566);
- [0756] - STING 작용제, 예로 ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;
- [0757] - FGFR 저해제, 예로 FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;
- [0758] - 지방산 신타제 (FASN) 저해제, 예로 TVB-2640;
- [0759] - Anti-KIR 단일클론 항체, 예로 리릴루맵 (lirilumab) (IPH-2102), IPH-4102;
- [0760] - 항원 CD19 저해제, 예로 MOR208, MEDI-551, AFM-11, 이네빌리주맵 (inebilizumab);
- [0761] - CD44 결합제, 예로 A6;
- [0762] - 단백질 포스포타제 2A (PP2A) 저해제, 예로 LB-100;
- [0763] - CYP17 저해제, 예로 세비테로넬 (seviteronel) (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, 아비라테론 아세트레이트 (abiraterone acetate);
- [0764] - RXR 작용제, 예로 IRX4204;
- [0765] - hedgehog/smoothened (hh/Smo) 길항제, 예로 탈라데깅 (taladegib), 파티데깅 (patidegib);
- [0766] - 보체 C3 조절제, 예로 Imprime PGG;
- [0767] - IL-15 작용제, 예로 ALT-803, NKTR-255 및 hetIL-15;
- [0768] - EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 저해제, 예로 타제메토스타트 (tazemetostat), CPI-1205, GSK-2816126;
- [0769] - 암 살상 바이러스, 예로 펠라레오렐 (pelareorep), CG-0070, MV-NIS 테라피, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, 타사데노투레브 (tasadenoturev) (DNX-2401), 복시마겐 아미레트로렐벡 (vocimagene amiretrorepvec), RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703, OBP-301;
- [0770] - DOT1L (히스톤 메틸트랜스퍼라제) 저해제, 예로 피노메토스타트 (pinometostat) (EPZ-5676);
- [0771] - 독소, 예를 들어, 콜레라 독소, 리신, 슈도모나스 외독소, 보르데텔라 페투스스 아데닐레이트 사이클라제 독소, 디프테리아 독소 및 카스파제 활성화제;
- [0772] - DNA 플라스미드, 예로 BC-819
- [0773] - PLK 1, 2 및 3의 PLK 저해제, 예로 볼라세르티브 (volasertib) (PLK1);
- [0774] - WEE1 저해제, 예로 AZD1775 (아다보세르티브 (adavosertib));
- [0775] - Rho 키나제 (ROCK) 저해제, 예로 AT13148, KD025;
- [0776] - ERK 저해제, 예로 GDC-0994, LY3214996, MK-8353;

- [0777] - IAP 저해제, 예로 ASTX660, debio-1143, 비리나판트 (birinapant), APG-1387, LCL-161;
- [0778] - RNA 중합효소 저해제, 예로, 루르비넥테딘 (lurbinectedin) (PM-1183), CX-5461;
- [0779] - 투불린 저해제, 예로 PM-184, BAL-101553 (리사반불린 (lisavanbulin)), 및 OXI-4503, 플루오라파신 (fluorapacin) (AC-0001), 플리나불린 (plinabulin);
- [0780] - Toll-유사 수용체 4 (TL4) 작용제, 예로 G100, GSK1795091 및 PEPA-10;
- [0781] - 연장 인자 1 α 2 저해제, 예로 플리디테프신 (plitidepsin);
- [0782] - CD95 저해제, 예로 APG-101, APO-010, 아수네르셉트 (asunercept);
- [0783] - WT1 저해제, 예로 DSP-7888;
- [0784] - 스플라이싱 인자 3B 서브유닛1 (SF3B1) 저해제, 예로 H3B-8800
- [0785] - PDGFR α /KIT 돌연변이-특이적인 저해제, 예로 BLU-285;
- [0786] - SHP-2 저해제, 예로 TNO155 (SHP-099), RMC-4550; 및
- [0787] - 레티노이드 Z 수용체 γ (ROR γ) 작용제, 예로 LYC-55716.
- [0788] 일부 구현예에서, 본원은, 본원에 기술된, 식 (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IA-5), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IB-5), (IB-6), (IB-7) 및/또는 (IB-8)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로, 세포자살 신호-조절성 키나제 (ASK) 저해제; 브루톤의 티로신 키나제 (BTK) 저해제; 분화 47의 클러스터 (CD47) 저해제; 사이클린-의존적인 키나제 (CDK) 저해제; 디스토이딘 도메인 수용체 (DDR) 저해제; 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 저해제; 인돌아민-피롤-2,3-다이옥시게나제 (IDO1) 저해제; Janus 키나제 (JAK) 저해제; 리실 옥시다제-유사 단백질 (LOXL) 저해제; 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 저해제; 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MEK) 저해제; 포스포타일리노시톨 3-키나제 (PI3K) 저해제; 비장 티로신 키나제 (SYK) 저해제; toll-유사 수용체 8 (TLR8) 저해제; toll-유사 수용체 9 (TLR9) 저해제; 티로신-키나제 저해제 (TKIs) 및 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1-3)의 부가적인 치료 물질 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료학적 유효량과 조합하여, 인간 또는 동물에 투여하는 것을 포함하는, 과증식성 장애 또는 암을 앓고 있거나 또는 걸린 위험이 있는 동물 또는 인간에서 과증식성 장애 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 비-제한적인 예로는 하기를 포함한다:
- [0789] - *ASK (Apoptosis Signal-Regulating Kinase) 저해제*: ASK 저해제는 ASK1 저해제를 포함한다. ASK1 저해제의 예로는, 비-제한적으로, WO 2011/008709 (Gilead Sciences) 및 WO 2013/112741 (Gilead Sciences)에 언급된 것을 포함한다;
- [0790] - *BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) 저해제*: BTK 저해제의 예로는, 비-제한적으로, (S)-6-아미노-9-(1-(but-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙 (acalabrutinib)(ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, 이브루티닙 (ibrutinib), M-2951 (에보브루티닙 (evobrutinib)), M7583, 티라브루티닙 (tirabrutinib) (ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙 (spebrutinib) (CC-292), TAK-020, 베카브루티닙 (vecabrutinib), ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315 등이 있다;
- [0791] - *CD47 (Cluster of Differentiation 47) 저해제*: CD47 저해제의 예로는, 비-제한적으로 anti-CD47 mAb (Vx-1004), anti-human CD47 mAb (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 인간화된 anti-CD47 항체 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 및 TTI-621 등이 있다;
- [0792] - *CDK (Cyclin-dependent Kinase) 저해제*: CDK 저해제로는 CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 및 9의 저해제, 예를 들어 아베마시클립 (abemaciclib), 알보시딕 (alvociclib) (HMR-1275, 플라보피리돌 (flavopiridol)), AT-7519, 디나시클립 (dinaciclib), 이브란스 (ibranse), FLX-925, LEE001, 팔보시클립 (palbociclib), 리보시클립 (ribociclib), 리고세르티브 (rigosertib), 셀리네소르 (selinexor), UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, GIT38, 밀시클립 (milciclib), 트릴아시클립 (trilaciclib) 및 TG-02 등이 있다;
- [0793] - *DDR (Discoidin Domain Receptor) 저해제*: DDR 저해제로는 DDR1 및/또는 DDR2의 저해제를 포함한다. DDR 저해제의 예로는, 비-제한적으로, WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) 및 WO 2013/034933 (Imperial Innovations)에 기술된 것 등이 있다;

- [0794] - *HDAC (Histone Deacetylase) 저해제*: HDAC 저해제의 예로는, 비-제한적으로, 아베시노스타트 (abexinostat), ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트 (belinostat), CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (피메피노스타트 (fimepinostat)), 엔티노스타트 (entinostat), 기비노스타트 (givinostat), 모세티노스타트 (mocetinostat), 파노비노스타트 (panobinostat), 프라시노스타트 (pracinostat), 퀴시노스타트 (quisinostat)(JNJ-26481585), 레스미노스타트 (resminostat), 리콜리노스타트 (ricolinostat), SHP-141, 발프로익산 (valproic acid) (VAL-001), 보리노스타트 (vorinostat), 티노스타무스틴 (tinostamustine), 레메티노스타트 (remetinostat), 엔티노스타트 (entinostat) 등이 있다;
- [0795] - *IDO1 (Indoleamine-pyrrole-2,3-dioxygenase) 저해제*: IDO1 저해제의 예로는, 비-제한적으로, BLV-0801, 에파카도스타트 (epacadostat), F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드 (indoximod), NKTR-218, NLG-919-계 백신, PF-06840003, 피라노나프토크논 유도체 (SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916 등이 있다;
- [0796] - *JAK (Janus Kinase) 저해제*: JAK 저해제는 JAK1, JAK2 및/또는 JAK3를 저해한다. JAK 저해제의 예로는, 비-제한적으로, AT9283, AZD1480, 바리시티닙 (baricitinib), BMS-911543, 페드라티닙 (fedratinib), 필고티닙 (filgotinib) (GLPG0634), 간도티닙 (gandotinib) (LY2784544), INCB039110 (이타시티닙 (itacitinib)), 레스타우르티닙 (lestaurtinib), 모멜로티닙 (mometotinib) (CYT0387), NS-018, 파크리티닙 (pacritinib) (SB1518), 페피시티닙 (peficitinib) (ASP015K), 룩솔리티닙 (ruxolitinib), 토파시티닙 (ofacitinib)(기존에 타소시티닙 (tasocitinib)), INCB052793 및 XL019 등이 있다;
- [0797] - *LOXL (Lysyl Oxidase-Like Protein) 저해제*: LOXL 저해제는 LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 및/또는 LOXL5의 저해제를 포함한다. LOXL 저해제의 예로는, 비-제한적으로, WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)에 언급된 항체를 포함한다. LOXL2 저해제의 예로는, 비-제한적으로, WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) 및 WO 2011/097513 (Gilead Biologics)에 언급된 항체를 포함한다;
- [0798] - *MMP (Matrix Metalloprotease) 저해제*: MMP 저해제는 MMP1-10의 저해제를 포함한다. MMP9 저해제의 예로는, 비-제한적으로, 마리마스타트 (marimastat) (BB-2516), 시페마스타트 (cipemastat) (Ro 32-3555), GS-5745 (안데칼리시맵 (andecaliximab)) 및 WO 2012/027721 (Gilead Biologics)에 언급된 것 등이 있다;
- [0799] - *MEK (Mitogen-activated Protein Kinase) 저해제*: MEK 저해제는 안트로퀴놀 (antroquinonol), 비니메티닙 (binimetinib), 코비메티닙 (cobimetinib) (GDC-0973, XL-518), MT-144, 셀루메티닙 (selumetinib) (AZD6244), 소라페닙 (sorafenib), 트라메티닙 (trametinib) (GSK1120212), 우프로세르티브 (uprosertib) + 트라메티닙 (trametinib), PD-0325901, 피마세르티브 (pimasertib), LTT462, AS703988, CC-90003, 레파메티닙 (refametinib) 등이 있다;
- [0800] - *PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) 저해제*: PI3K 저해제는 PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α 및/또는 pan-PI3K를 포함한다. PI3K 저해제의 예로는, 비-제한적으로, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, 부파를리십 (buparlisib) (BKM120), BYL719 (알펠리십 (alpelisib)), CH5132799, 코파늘리십 (copanlisib) (BAY 80-6946), 두벨리십 (duvelisib), GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, 이델랄리십 (idelalisib) (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, 리고세르티브, RP5090, RP6530, SRX3177, 타셀리십 (taselisib), TG100115, TGR-1202 (움브랄리십 (umbralisib)), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, 워트만닌 (wortmannin), ZSTK474, 및 WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) 및 WO 2014/201409 (Gilead Sciences)에 언급된 화합물 등이 있다;
- [0801] - *SYK (Spleen Tyrosine Kinase) 저해제*: SYK 저해제의 예로는, 비-제한적으로, 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민, BAY-61-3606, 세르둘라티닙 (cerdulatinib) (PRT-062607), 엔토스플레티닙 (entospletinib), 포스타마티닙 (fostamatinib) (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 타마티닙 (tamatinib) (R406), 및 US 8450321 (Gilead Connecticut) 및 U.S. 2015/0175616에 언급된 것 등이 있다;
- [0802] - *TLR8 (Toll-like receptor 8) 저해제*: TLR8 저해제의 예로는, 비-제한적으로, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드 (motolimod), 레시퀴모드 (resiquimod), VTX-1463 및

VTX-763 등이 있다;

[0803] - *TLR9 (Toll-like receptor 9) 저해제*: TLR9 저해제의 예로는, 비-제한적으로, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, 레피톨리모드 (lefitolimod), 리테니모드 (litenimod), MGN-1601 및 PUL-042 등이 있다;

[0804] - *TKI (Tyrosine-kinase Inhibitor)*: TKI는 상피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 타겟팅할 수 있으며, 섬유 모세포 성장인자 (FGF), 혈소판-유래 성장인자 (PDGF) 및 혈관 내피 성장인자 (VEGF)의 수용체들을 타겟팅할 수 있다. TKI의 예로는, 비-제한적으로, 아파니닙 (afatinib), ARQ-087 (데라잔티닙 (derazantinib)), asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙 (bosutinib), 브리가티닙 (brigatinib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 세디라닙 (cediranib), 크레놀라닙 (crenolanib), 다코미티닙 (dacomitinib), 다사티닙 (dasatinib), 도비티닙 (dovitinib), E-6201, 에르다피티닙 (erdafitinib), 에를로티닙 (erlotinib), 게피티닙 (gefitinib), 길테리티닙 (gilteritinib) (ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙 (icotinib), 이마티닙 (imatinib), KX2-391 (Src), 라파티닙 (lapatinib), 레스타우르티닙 (lestaurtinib), 렌바티닙 (lenvatinib), 미도스타우린 (midostaurin), 닌테다닙 (nintedanib), ODM-203, 오시메르티닙 (osimertinib) (AZD-9291), 포나티닙 (ponatinib), 포지오티닙 (poziotinib), 퀴자르티닙 (quizartinib), 로다티닙 (radotinib), 로실레티닙 (rociletinib), 설파티닙 (sulfatinib) (HMPL-012), 수니티닙 (sunitinib), 티보아닙 (tivoanib), TH-4000, MEDI-575 (anti-PDGFR 항체) 등이 있다.

[0805] 본원에서, 용어 "화학치료제" 또는 "화학치료" (또는 화학치료제로 치료하는 경우 "화학요법")은 암을 치료하는 데 사용가능한 임의의 비-단백질성 (즉, 비-펩타이드성) 화학 화합물을 포괄하는 것을 의미한다. 화학치료제의 예로는, 비-제한적으로, 알킬화제, 예를 들어, 티오테파 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예를 들어 부설판 (busulfan), 임프로설판 (improsulfan) 및 피포설판 (piposulfan); 아지리딘 (aziridine), 예를 들어 벤조테파, 카르보퀴논 (carboquone), 메투레데파 (meturedepa) 및 우레데파 (uredepa); 에틸렌아민 및 메틸아멜라민, 예를 들어 알트레타민 (altretamine), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (acetogenin), 특히 불라탁신 (bullatacin) 및 불라탁시논 (bullatacinone); 캄프토테신 (camptothecin), 예를 들어 합성 유사체 토폠테칸 (topotecan); 브리오스타틴 (bryostatins), 칼리스타틴 (callystatin); CC-1065, 예를 들어 이의 아도젤레신 (adozelesin), 카르젤레신 (carzelesin) 및 바이젤레신 (bizelesin) 합성 유사체; 크립토피신 (cryptophycin), 특히 크립토피신 1 (cryptophycin 1) 및 크립토피신 8; 돌라스타틴 (dolastatin); 두오카르마이신 (duocarmycin), 예를 들어 합성 유사체 KW-2189 및 CBI-TMI; 엘루테로빈 (eleutherobin); 5-아자시티딘; 판크라티스타틴 (pancratistatin); 사르코딕틴 (sarcodictyin); 스폰기스타틴 (spongistatin); 니트로젠 머스타드, 예를 들어 클로람부실 (chlorambucil), 클로르나파진 (chlornaphazine), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 글루포스파미드, 에포포스파미드, 벤다무스틴 (bendamustine), 에스트라무스틴 (estramustine), 이포스파미드, 메클로레타민 (mechlorethamine), 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란 (melphalan), 노베티친 (novembichin), 페네스테린 (phenesterine), 프레드무스틴 (prednimustine), 트로포스파미드 (trofosfamide) 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들어 카르무스틴, 클로로조톡신, 포레무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예를 들어 엔다이인 항생제 (예, 칼리케아미신 (calicheamicin), 특히 칼리케아미신 γ II 및 칼리케아미신 ϕ II), 디네미신 (dynemicin), 예를 들어 디네미신 A, 비스포스포네이트, 예를 들어 클로드로네이트, 에스페라미신 (esperamicin), 네오카르지노스타틴 크로모포어 (neocarzinostatin chromophore) 및 관련된 크로모프로테인 엔다이인 항생제 크로모포어, 아클라시노마이신 (aclacinomycin), 액티노마이신 (actinomycin), 오탁라마이신 (authramycin), 아자세린 (azaserin), 블레오마이신 (bleomycin), 캅티노마이신 (cactinomycin), 카라비신 (carabacin), 카르니노마이신 (carrninomycin), 카르지노필린 (carzinophilin), 크로모마이신, 닥티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 데토루비신 (detorubicin), 6-다이아조-5-옥소-L-노르루비신, 독소루비신 (예, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신 (epirubicin), 에소루비신 (esorubicin), 이다루비신 (idarubicin), 마르셀로마이신 (marcellomycin), 미토마이신 (mitomycin), 예를 들어 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신 (nogalamycin), 올리보마이신 (olivomycin), 페플로마이신 (peplomycin), 포르피로마이신 (porfiromycin), 푸로마이신 (puromycin), 퀘라마이신 (quelamycin), 로도루비신 (rodorubicin), 스트렙토니그린 (streptonigrin), 스트렙토족신 (streptozocin), 투베르시딘 (tubercidin), 우베니멕스 (ubenimex), 지노스타틴 (zinostatin) 및 조루비신 (zorubicin); 항-대사산물, 예를 들어 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예를 들어 데모프테린 (demopterin), 메토크세이트, 프테로프테린 (pteropterin) 및 트리메톬세이트; 퓨린 유사체, 예를 들어 플루다라빈 (fludarabine), 6-머캅토피린, 티아미프린

(thiamiprine) 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 안시타빈 (ancitabine), 아자시티딘 (azacitidine), 6-아자우리딘, 카르모푸르 (carmofur), 시타라빈 (cytarabine), 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈 (enocitabine) 및 플록스우리딘; 안드로겐, 예를 들어 칼루스테론 (calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트 (dromostanolone propionate), 에피티오스타놀 (epitiostanol), 메피티오스탄 (mepitiostane) 및 테스토락톤 (testolactone); 항-아드레날린제, 예를 들어 아미노글루테티미드, 미토탄 (mitotane) 및 트릴로스탄 (trilostane); 엽산 보충제, 예를 들어 프롤린산 (frolinic acid); 방사선치료제, 예를 들어 라툼-223; 트리코테센 (trichothecene), 특히 T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘 (anguidine); 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 (TAXOL[®]), 압락산 (abraxane), 도세탁셀 (docetaxel) (TAXOTERE[®]), 카바지탁셀 (cabazitaxel), BIND-014, 테세탁셀 (tesetaxel); 플래티늄 유사체, 예를 들어 시스플라틴 및 카보플라틴, NC-6004 나노플라틴; 아세글라톤 (aceglatone); 알도포스파미드 글리코시드 (aldophosphamide glycoside); 아미놀레불린산 (aminolevulinic acid); 에닐우라실 (eniluracil); 암사크린 (amsacrine); 헤스트라부실 (hestrabucil); 비스안트렌 (bisantrene); 에다트렉세이트 (edatrexate); 데포파민 (defofamine); 데메콜신 (demecolcine); 다이아지쿠온 (diaziquone); 엘포르민 (elformthine); 엘립티늄 아세테이트 (elliptinium acetate); 에포틸론 (epothilone); 에토글루시드 (etoglucid); 갈륨 나이트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난 (lentinan); 루코보린 (leucovorin); 로니다민 (lonidamine); 메이탄시노이드 (maytansinoid), 예를 들어 메이탄신 및 안사미톡신 (ansamitocin); 미토구아존 (mitoguazone); 미톡산트론 (mitoxantrone); 모피다몰 (mopidamol); 니트라크린 (nitracrine); 펜토스타틴 (pentostatin); 페나메트 (phenamet); 피라루비신 (pirarubicin); 로속산트론 (losoxantrone); 플루오로피리미딘; 폴린산 (folinic acid); 포도필린산 (podophyllinic acid); 2-에틸하이드라지드; 프로카바진 (procarbazine); 다당류-K (PSK); 라족산 (razoxan); 리족신 (rhizoxin); 시조피란 (sizofiran); 스피로게르마늄 (spirogermanium); 테누아존산 (tenuazonic acid); 트라벡테딘 (trabectedin), 트리아지쿠온 (triaziquone); 2,2',2''-tricUorotriemylamine; 우레탄; 빈데신 (vindesine); 다카르바진 (dacarbazine); 만노무스틴 (mannomustine); 미토브로니톨 (mitobronitol); 미톨락톨 (mitolactol); 피로브로만 (pipobroman); 가시토신 (gacytosine); 아라비노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide); 티오펜타 (thippeta); 클로람부실 (chlorambucil); 겐시타빈 (gemcitabine) (GEMZAR[®]); 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토티렉세이트 (methotrexate); 빈블라스틴 (vinblastine); 플래티늄; 에토포시드 (etoposide) (VP-16); 이포스파미드 (ifosfamide); 미트로산트론 (mitroxantrone); 반크리스틴 (vancristine); 비노렐빈 (vinorelbine) (NAVELBINE[®]); 노반트론 (novantrone); 테니포시드 (teniposide); 에다트렉세이트 (edatrexate); 다우노마이신 (daunomycin); 아미노프테린 (aminopterin); 제올로다 (xeoloda); 이반드로네이트 (ibandronate); CPT-11; 토포이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴 (DFMO); 레티노이드, 예를 들어 레티노익산; 카페시타빈 (capecitabine); NUC-1031; FOLFIRI (플루오로우라실, 루코보린 및 이리노테칸); 및 이들 진술한 물질의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체 등이 있다.

[0806] 또한, "화학치료제"의 정의에는 항-호르몬제, 예를 들어 항-에스트로겐 및 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMs), 효소 아로마타제의 저해제, 항-안드로겐, 및 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하도록 작용하는, 진술한 임의 물질의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체도 포함된다.

[0807] 항-호르몬제

[0808] 항-에스트로겐 및 SERM의 예로는, 예를 들어, 타목시펜 (예, NOLVADEXTM), 랄록시펜 (raloxifene), 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜 (tamoxifen), 트리오키피펜 (trioxifene), 케옥시펜 (keoxifene), LY117018, 오나프리스톤 (onapristone) 및 토레미펜 (toremifene) (FARESTON[®]) 등이 있다.

[0809] 효소 아로마타제의 저해제는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절한다. 그 예로는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트 (MEGACE[®]), 엑세메스탄 (exemestane), 포르메스탄 (formestane), 파드로졸 (fadrozole), 보로졸 (vorozole) (RIVISOR[®]), 레트로졸 (letrozole) (FEMARA[®]) 및 아나스트로졸 (anastrozole) (ARIMIDEX[®]) 등이 있다.

[0810] 항-안드로겐제의 예로는 아팔루타미드 (apalutamide), 아비라테론 (abiraterone), 엔잘루타미드 (enzalutamide), 플루타미드, 갈레테론 (galeterone), 닐루타미드, 바이칼루타미드, 루프롤라이드, 고세렐린 (goserelin), ODM-201, APC-100, ODM-204 등이 있다.

- [0811] 프로게스테론 수용체 길항제의 예로는 오나프리스톤 (onapristone) 등이 있다.
- [0812] 항-혈관신생제
- [0813] 항-혈관신생제의 예로는, 비-제한적으로, 레티노이드 산 및 이의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN[®], ENDOSTATIN[®], 레고라페닙 (regorafenib), 네쿠파라닙 (necuparanib), 수라민 (suramin), 스쿠알라민 (squalamine), 메탈로프로테이나제-1의 조직 저해제, 메탈로프로테이나제-2의 조직 저해제, 플라스미노겐 활성화 인자 저해제-1, 플라스미노겐 활성화인자 저해제-2, 연골-유래 저해제, 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀), 혈소관 인자 4, 프로타민 설페이트 (클루페인 (clupeine)), 황산화 키틴 유도체 (퀸 크랩 껍질로부터 제조), 황산화 다당류 펩티도글리칸 복합체 (sp-pg), 스타우로스포린, 1-아제티딘-2-카르복시산 (LACA)과 같은 프롤린 유사체 등의 매트릭스 대사의 조절제, 시스하이드록시프롤린, d,I-3,4-데하이드로프롤린, 티아프롤린, α, α'-다이피리딜, β-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론, 메토크세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2 마크로글로불린-혈청, 닭의 메탈로프로테이나제-3 저해제 (ChIMP-3), 키모스타틴 (chymostatin), β-사이클로텍스트린 테트라테카설페이트, 에포네마이신 (eponemycin), 푸마길린 (fumagillin), 골드 소듐 티오말레이트, d-페니실라민 (penicillamine), β-1-안티콜라게나제-혈청, α-2-안티플라스민, 비스안트렌 (bisantrene), 로벤자리트 다이소듐 (lobenzarit disodium), n-2-카르복시페닐-4-클로로안트로닐산 다이소듐 또는 "CCA", 탈리도미드 (thalidomide), 안지오스테틱 스테로이드 (angiostatic steroid), 카르복시 아미노이미다졸, 메탈로프로테이나제 저해제, 예를 들어 BB-94, 타스퀴니모드 (tasquinimod)와 같은 S100A9 저해제 등이 있다. 그외 항-혈관신생제로는 혈관신생 성장인자 β-FGF, α-FGF, FGF-5, VEGF 이소형, VEGF-C, HGF/SF 및 Ang-1/Ang-2에 대한 항체, 바람직하게는 단일클론 항체 등이 있다.
- [0814] 항-섬유증제
- [0815] 항-섬유증제로는, 비-제한적으로, β-아미노프로피오니트릴 (BAPN)과 같은 화합물뿐 아니라 리실 옥시다제의 저해제 및 콜라겐의 비정상적인 축적과 관련된 질환 및 병태 치료에서의 용도에 대한 US 4965288, 및 다양한 병리학적 섬유증 상태를 치료하기 위해 LOX를 저해하는 화합물에 대한 US 4997854에 언급된 화합물 등이 있으며, 이들 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 추가적으로 예시적인 저해제는 2-이소부틸-3-플루오로-, 클로로- 또는 브로모-알릴아민과 같은 화합물에 대한 US 4943593; 2-(1-나프틸옥시메틸)-3-플루오로알릴아민에 대한 US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608; 및 US 2004-0248871을 참조하며, 이들 모두 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0816] 예시적인 항-섬유증제는 또한 리실 옥시다제의 활성부의 카르보닐기와 반응하는 1차 아민을 포함하며, 특히 카르보닐과 결합한 후 공명에 의해 안정화된 산물, 예를 들어 다음과 같은 1차 아민을 생산하는 것을 포함한다: 에밀레넬아민 (emylenemamine), 하이드라진, 페닐하이드라진 및 이들의 유도체; 세미카르바지드 및 우레아 유도체; 아미노니트릴, 예를 들어 BAPN 또는 2-니트로에틸아민; 불포화 또는 포화된 할로아민, 예를 들어 2-브로모-에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트리플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민 및 p-할로벤질아민; 및 셀레노호모시스테인 락톤.
- [0817] 기타 항-섬유증제는 세포 침투성 또는 비-침투성 구리 킬레이트제이다. 화합물에 예로는 리실 옥시다제에 의해 리실 및 하이드록시리실 잔기의 산화 탈아민화로부터 생기는 알데하이드 유도체를 차단하는 간접 저해제이다. 그 예로는 티올아민, 특히 D-페니실라민 (penicillamine) 및 그 유사체, 예를 들어 2-아미노-5-머캅토-5-메틸헥산산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)다이티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미도에틸)다이티오)부탄산, 소듐-4-((p-1-다이메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)다이티오)부탄 설페이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄올 설페이트 및 소듐-4-머캅토부탄설페이트 삼수화물 등이 있다.
- [0818] 면역치료제
- [0819] 면역치료제는 개체를 치료하는데 적합한 치료 항체를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 치료 항체의 예로는 아바고보맵 (abagovomab), ABP-980, 아데카투무맵 (adecatumumab), 아프투주맵 (afutuzumab), 알렘투주맵 (alentuzumab), 알투모맵 (altumomab), 아마투시맵 (amatuximab), 아나투모맵 (anatumomab), 아르시투모맵 (arcitumomab), 바비투시맵 (bavituximab), 벡투모맵 (bectumomab), 베박시주맵 (bevacizumab), 비바투주맵 (bivatuzumab), 블리나투모맵 (blinatumomab), 브렌투시맵 (brentuximab), 칸투주맵 (cantuzumab), 카투막소맵 (catumaxomab), CC49, 세투시맵 (cetuximab), 시타투주맵 (citatumumab), 시수투무맵 (cixutumumab), 클리바투주맵 (clivatuzumab), 코나투무맵 (conatumumab), 다세투주맵 (dacetuzumab, dalotuzumab), 다라투무맵 (daratumumab), 데투모맵 (detumomab), 디누투시맵 (dinutuximab), 드로지투맵 (drozitumab), 둘리고투맵

(duligotumab), 두시기투맵 (dusigitumab), 에크로멕시맵 (ecromeximab), 엘로투주맵 (elotuzumab), 에미베투주맵 (emibetuzumab), 엔시투시맵 (ensituximab), 에르투막소맵 (ertumaxomab), 에타라시주맵 (etaracizumab), 파를레투주맵 (farletuzumab), 피클라투주맵 (ficlatuzumab), 피기투무맵 (figitumumab), 플라보투맵 (flanvotumab), 푸톡시맵 (futuximab), 가니투맵 (ganitumab), 겐투주맵 (gemtuzumab), 기렌투시맵 (girentuximab), 글렘바투무맵 (glembatumumab), 이브리투모맵 (ibritumomab), 이고보맵 (igovomab), 임가투주맵 (imgatuzumab), 인다투시맵 (indatuximab), 이노투주맵 (inotuzumab), 인테투무맵 (intetumumab), 이필리무맵 (ipilimumab) (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101), 이라투무맵 (iratumumab), 라베투주맵 (labetuzumab), 렉사투무맵 (lexatumumab), 린투주맵 (lintuzumab), 로르보투주맵 (lorvotuzumab), 루카투무맵 (lucatumumab), 마파투무맵 (mapatumumab), 마투주맵 (matuzumab), 밀라투주맵 (milatuzumab), 민레투모맵 (minretumomab), 미투모맵 (mitumomab), 모가물리주맵 (mogamulizumab), 목세투모맵 (moxetumomab), 남투모맵 (naptumomab), 나르나투맵 (narnatumab), 넥시투무맵 (necitumumab), 니모투주맵 (nimotuzumab), 노페투모맵 (nofetumomab), OBI-833, 오비누투주맵 (obinutuzumab), 오카라투주맵 (ocaratuzumab), 오파투무맵 (ofatumumab), 올라라투맵 (olaratumab), 오나르투주맵 (onartuzumab), 오포르투주맵 (oportuzumab), 오레고보맵 (oregovomab), 파니투무맵 (panitumumab), 파르사투주맵 (parsatuzumab), 파수도톡스 (pasudotox), 파트리투맵 (patritumab), 펄투모맵 (pemtumomab), 퍼투주맵 (pertuzumab), 핀투모맵 (pintumomab), 프리투무맵 (pritumumab), 라코투모맵 (racotumomab), 라드레투맵 (radretumab), 라무시루맵 (ramucirumab) (Cyramza®), 릴로투무맵 (rilotumumab), 리톡시맵 (rituximab), 로바투무맵 (robatumumab), 사말리주맵 (samalizumab, 사투모맵 (satumomab, 시브로투주맵 (sibrotuzumab), 실투시맵 (siltuximab), 솔리토맵 (solitomab), 심투주맵 (simtuzumab), 타카투주맵 (tacatuzumab), 타플리투모맵 (taplitumomab), 테나투모맵 (tenatumomab), 테프로투무맵 (teprotumumab), 티가투주맵 (tigatuzumab), 토시투모맵 (tositumomab), 트라스투주맵 (trastuzumab), 투코투주맵 (tucotuzumab), 우블리톡시맵 (ublrituximab), 벨투주맵 (veltuzumab), 보르세투주맵 (vorsetuzumab), 보투무맵 (votumumab), 잘루투무맵 (zalutumumab) 및 3F8 등이 있다. 리톡시맵은 변연부 림프종 (marginal-zone lymphoma), WM, CLL 및 소형 림프성 림프종 등의 무통성 B 세포 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 리톡시맵과 화학치료제의 조합이 특히 효과적이다.

[0820] 예시적인 치료 항체는 인툼-111, 이트륨-90 (90Y-클리바투주맵 (clivatuzumab)) 또는 요오드-131과 같은 방사성 동위원소 입자로 추가적으로 표지되거나 또는 이와 조합될 수 있다.

[0821] 암 유전자 테라피 및 세포 테라피

[0822] 암 유전자 테라피 및 세포 테라피는 돌연변이된 또는 변형된 유전자를 대체하기 위한 암 세포에 정상 유전자의 삽입; 돌연변이된 유전자를 침묵화하기 위한 유전자 변형; 암 세포를 직접 죽이기 위한 유전학적 방식; 암 세포에 대한 면역 반응을 강화하기 위해 개체 자신의 면역 시스템 대부분을 치환하거나 또는 암 세포를 사멸시키거나 또는 암 세포를 탐색하여 사멸시키기 위해 개체 자신의 면역 시스템 (T 세포 또는 천연 살상 세포)을 활성화하도록 설계된 면역 세포의 인퓨전; 암에 대한 내인성 면역 반응성을 추가적으로 변형하기 위해 세포 활성을 수정하기 위한 유전자적 방식을 포함한다.

[0823] 유전자 편집제

[0824] 게놈 편집 시스템의 예로는 CRISPR/Cas9 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 호밍 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템 등이 있다.

[0825] CAR-T 세포 테라피 및 TCR-T 세포 테라피

[0826] CAR-T 세포 테라피는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 면역 작동자 세포 집단을 포함하며, 여기서 CAR은 종양 항원-결합성 도메인을 포함한다. 면역 작동자 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. TCR-T 세포 테라피는 종양 세포의 표면 상에 존재하는 종양 유래 펩타이드를 타겟팅하도록 조작된 TCR-T 세포를 포함한다. 세포는 자가 세포 또는 동종이계 세포일 수 있다.

[0827] 일부 구현예에서, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0828] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인, 공-자극성 도메인 또는 1차 신호전달 도메인과 공-자극성 도메인 둘다를 포함한다.

[0829] 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, common FcR gamma (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon R1b), CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10 및 DAP12로 이루어진 군으로부터

선택되는 하나 이상의 단백질의 기능성 신호전달 도메인을 포함한다.

- [0830] 일부 구현예에서, 공-자극성 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83와 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8 α , CD8 β , IL2R β , IL2R γ , IL7R α , ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 기능성 도메인을 포함한다.
- [0831] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 T 세포 수용체의 alpha, beta 또는 zeta 체인, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R β , IL2R γ , IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D 및 NKG2C로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막관통 도메인을 포함한다.
- [0832] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 종양 항원에 결합한다.
- [0833] 일부 구현예에서, 종양 항원은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (CD2 서브세트1으로도 지칭됨, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24); C-형 렉틴-유사 분자-1 (CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 상피 성장 인자 수용체 변이체 III (EGFRv111); 강글리오사이드 G2 (GD2); 강글리오사이드 GD3 (aNeuSAC(2-8)aNeuSAC(2-3)bDGaIp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리를 멤버 B 세포 성숙 (BCMA); Tn 항원 ((Tn Ag) 또는 (GaINAcu-Ser/Thr)); 전립선-특이적인 막 항원 (PSMA); 수용체 티로신 키나제-유사 오르판 수용체 1 (RORI); Fms-유사, 티로신 키나제 3 (FLT3); 종양-관련 당단백질 72 (TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원 (CEA); 상피 세포 응착 분자 (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); 인터루킨-13 수용체 서브유닛 α -2 (IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터루킨 11 수용체 α (IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA); 프로테아제 세린 21 (테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장인자 수용체 2 (VEGFR2); Lewis(Y)항원; CD24; 혈소판-유래 성장인자 수용체 β (PDGFR- β); 단계-특이적인 배아 항원-4 (SSEA-4); CD20; δ 유사 3 (DLL3); 플레이트트 수용체 α ; 수용체 티로신-단백질 키나제, ERBB2 (Her2/neu); Mucin 1, 세포 표면 조합 (MUC1); 상피 성장 인자 수용체 (EGFR); 신경 세포 응착 분자 (NCAM); 프로스타제; 프로스테틱산 포스파타제 (PAP); 연장 인자 2 돌연변이형 (ELF2M); 에프린 (Ephrin) B2; 섬유유세포 활성화 단백질 α (FAP); 인슐린-유사 성장인자 1 수용체 (IGF-I 수용체), 카보닉 안하이드라제 IX (CAIX); 프로테아좀 (Prosome, Macropain) 서브유닛, β 타입, 9 (LMP2); 당단백질 100 (gp100); 브레이크포인트 클러스터 영역 (BCR) 및 아벨손 류마인 백혈병 바이러스 온코진 호모로그 1 (Ab1)으로 구성된 온코진 융합 단백질 (bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 타입-A 수용체 2 (EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 응착 분자 (sLe); 강글리오사이드 GM3 (aNeuSAC(2-3)bDGaIp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5 (TGS5); 고 분자량-흑색종 관련 항원 (HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오사이드 (OAcGD2); 플레이트트 수용체 β ; 종양 내피 마커 1 (TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련 (TEM7R); 전립선 I의 6 막관통 상피 항원 (STEAP1); claudin 6 (CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체 (TSHR); G 단백질-커플링된 수용체 클래스 C 그룹 5, 멤버 D (GPCSD); X 염색체 오픈 리딩 프레임 61 (CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제 (ALK); 폴리시알산; 태반-특이적인 1 (PLAC1); globoH 글리코세라미드의 헥사사카라이드 영역 (GloboH); 유선 분화 항원 (NY-BR-1); 유로플라킨 (uroplakin 2) (UPK2); A형 간염 바이러스이 세포 수용체 1 (HAVCR1); 아드레노셉터 β 3 (ADRB3); 파넥신 3 (PANX3); G 단백질-커플링된 수용체 20 (GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9 (LY6K); 후각 수용체 51E2 (ORS IE2); TCR γ 얼터네이트 리딩 프레임 단백질 (TARP); 빌름 종양 단백질 (WT1); 암/고환 항원 1 (NY-ESO-1); 암/고환 항원 2 (LAGE-1a); 흑색종 관련 항원 1 (MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전좌-변이체 유전자 6 (ETV6-AML); 정자 단백질 17 (SPA17); X 항원 패밀리를, 멤버 1A (XAGE1); 안지오프로테틴-결합성 세포 표면 수용체 2 (Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1 (MADCT-1); 흑색종 암 고환 항원-2 (MAD-CT-2); Fos-관련 항원 1; 종양 단백질 p53, (p53); p53 돌연변이; 프로스테인 (prostein); 서

비빈; 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1 (PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포 1에 의해 인지되는 흑색종 항원 (MelanA 또는 MARTI); Rat 육종 (Ras) 돌연변이; 인간 텔로머라제 역전사효소 (hTERT); 육종 전좌 브레이크포인트; 흑색종의 세포자살 저해제 (ML-IAP); ERG (막관통 프로테아제, 세린 2 (TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사아미닐-트랜스퍼라제 V (NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3 (PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수종증 바이러스 온코진 신경모세포종 유래 호모로그 (MYCN); Ras 호모로그 패밀리의 멤버 C (RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2 (TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP 1B1); CCCTC-결합 인자 (징크 핑거 단백질)-유사 (BORIS 또는 Brother of the Regulator of Imprinted Sites), T 세포에 의해 인지되는 편평 세포 암종 항원 3 (SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5 (PAX5); 프로아크로신 (proacrosin) 결합 단백질 sp32 (OY-TES 1); 림프구-특이적인 단백질 티로신 키나제 (LCK); 키나제 앵커 단백질 4 (AKAP-4); 활막 육종, X 브레이크포인트 2 (SSX2); RAGE-I (Receptor for Advanced Glycation Endproducts); 신장 유비퀴토스 (renal ubiquitous 1, RUI); 신장 유비퀴토스 2 (RU2); 레구마인 (legumain); 인간 파필로마 바이러스 E6 (HPV E6); 인간 파필로마 바이러스 E7 (HPV E7); 장 카르복실 에스테라제; 열 충격 단백질 70-2 돌연변이형 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구-관련 면역글로불린-유사 수용체 1 (LAIRI); IgA 수용체의 Fc 단편 (FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 슈퍼패밀리 A 멤버 2 (LILRA2); CD300 분자-유사 패밀리의 멤버 f (CD300LF); C-타입 렉틴 도메인 패밀리의 12 멤버 A (CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2 (BST2); EGF-유사 모듈 함유성 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 2 (EMR2); 림프구 항원 75 (LY75); 글리피칸-3 (GPC3); Fc 수용체-유사 5 (FCRL5); 및 면역글로불린 lambda-유사 폴리펩타이드 1 (IGLL1).

[0834] 일부 구현예에서, 종양 항원은 CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B 파이브로넥틴, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 조합, HER2-HER3 조합, HERV-K, HIV-1 외막 당단백질 gp120, HIV-1 외막 당단백질 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R α , IL-13R- α 2, IL-2, IL-22R- α , IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-세포 응착 분자, Lewis Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C ligands, NKG2D 리간드, NYESO-1, OEPHA2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, G-단백질 커플링된 수용체, 알파페토프로테인 (AFP), 혈관신생 인자, 외인성 동족 결합 분자 (ExoCBM), 온코진 산물, 항-플레이트 수용체, c-Met, 암태아성 항원 (CEA), 사이클린 (D 1), 에프린 B2, 상피 종양 항원, estrogen 수용체, 태아 아세틸콜린 수용체, 플레이트 결합 단백질, gp100, B형 간염 바이러스 표면 항원, κ 체인, κ 경쇄, kdr, λ 체인, 리빈 (livin), 흑색종-관련 항원, 메소 텔린, MDM2 (mouse double minute 2 homolog), 뮤신 16 (MUC16), 돌연변이된 p53, 돌연변이된 ras, 괴사 항원, 종양 태아성 항원 (oncofetal antigen), ROR2, 프로게스테론 수용체, 전립선 특이 항원, tEGFR, 테나신 (tenascin), P2-마이크로지오불린 (Microgiobuin), Fc 수용체-유사 5 (FcRL5)로부터 선택된다.

[0835] 세포 테라피에 대한 비-제한적인 예로는 알겐판투셀-L (Algenpantucel-L), 시플레우셀-T (Sipuleucel-T), (BPX-501) 리보겐루클루셀 (rivogenlecleucel) US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, 활성화된 동종이계 자연 살상 세포 CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 조혈 줄기 세포, 이밀레클루셀-T (Imilecleucel-T), 발타루셀-T (baltaleucel-T), PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, FT-1050-처리된 골수 줄기 세포 테라피, CD4CARNK-92 세포, CryoStim, AlloStim, 렌티바이러스 형질전환된 huCART-meso 세포, CART-22 세포, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T 세포, 자가 4H11-28z/fIL-12/EGFRt T 세포, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ES0c259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005 등이 있다.

[0836] 일부 구현예에서, 종양 타겟팅 세포로는 하기를 포함한다: α -페토프로테인, 예로 ET-1402, 및 AFP-TCR; 탄저균 독소 수용체 1, 예로 anti-TEM8 CAR T 세포 테라피; B 세포 성숙화 항원 (BCMA), 예로 bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR); Anti-CLL-1 항체, 예로 KITE-796; B7 호모로그 6, 예로 CAR-NKp30 및 CAR-B7H6; B-림프구 항원 CD19, 예로 TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T 세포, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), 액시카브타겐 실로루셀 (axicabtagene ciloleucel) (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T 티사젠레클루셀-T (tisagenlecleucel-T) (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-발현성 T 세포, CD19/4-1BBL armored CAR T 세포 테라피, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-zeta T 세포, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T; B-

림프구 항원 CD20, 예로 ATTCK-20; B-림프구 세포 응착, 예로 UCART-22, JCAR-018 WO2016090190; NY-ESO-1, 예로 GSK-3377794, TBI-1301; 카보닉 안하이드라제, 예로 DC-Ad-GMCAIX; 카스파제 9 자살 유전자, 예로 CaspaCIDE DLI, BPX-501; CCR5, 예로 SB-728; CDw123, 예로 MB-102, UCART-123; CD20m, 예를 들어 CBM-C20.1; CD4, 예로 ICG-122; CD30, 예로 CART30 (CBM-C30.1; CD33, 예로 CIK-CAR.CD33; CD38, 예로 T-007, UCART-38; CD40 리간드, 예로 BPX-201; CEACAM 단백질 4 조절제, 예로 MG7-CART; Claudin 6, 예로 CSG-002; EBV 타겟화된, 예로 CMD-003; EGFR, 예로 자가 4H11-28z/fIL-12/EGFR T 세포; 엔도뉴클레아제, 예로 PGN-514, PGN-201; 엡스타인-바 바이러스 특이적인 T-림프구, 예로 TT-10; Erbb2, 예로 CST-102, CIDECAR; 강글리오사이드 (GD2), 예로 4SCAR-GD2; 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, 예로 CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGF β RDN, P-PSMA-101; 글리피칸-3(GPC3), 예로 TT-16, GLYCER; 헤모글로빈, 예로 PGN-236; 간세포 성장인자 수용체, 예로 anti-cMet RNA CAR T; 인간 파필로마바이러스 E7 단백질, 예로 KITE-439; 면역글로불린 γ Fc 수용체 III, 예로 ACTR087; IL-12, 예로 DC-RTS-IL-12; IL-12 작용제/뮤신 16, 예로 JCAR-020; IL-13 α 2, 예로 MB-101; IL-2, 예로 CST-101; K-Ras GTPase, 예로 anti-KRAS G12V mTCR 세포 테라피; 신경 세포 응착 분자 L1 L1CAM (CD171), 예로 JCAR-023; 잠복기 막 단백질 1/잠복기 막 단백질 2, 예로 Ad5f35-LMPd1-2-형질전이된 자가 수지상 세포; 흑색종 관련 항원 10, 예로 MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; 흑색종 관련 항원 3/ 흑색종 관련 항원 6 (MAGE A3/A6), 예를 들어 KITE-718; 메소텔린, 예로 CSG-MESO, TC-210; NKG2D, 예로 NKR-2; Ntrkr1 티로신 키나제 수용체, 예로 JCAR-024; T 세포 수용체, 예로 BPX-701, IMCgp100; T-림프구, 예로 TT-12; 종양 침윤성 림프구, 예로 LN-144, LN-145; 및 비름 종양 단백질, 예로 JTCR-016, WT1-CTL.

[0837]

림프종 또는 백혈병 병용 요법

[0838]

일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 림프종 또는 백혈병을 치료하는데 적합하다. 이러한 물질로는 알데스루킨 (aldesleukin), 알보시딕 (alvocidib), 아미포스틴 (amifostine) 삼수화물, 아미노캄프토테신 (camptothecin), 안티네오플라스톤 A10 (antineoplaston A10), 안티네오플라스톤 AS2-1, 항-융선세포 글로불린, 비소 삼산화물, Bcl-2 패밀리를 억제하는 ABT-263, β 알레틴 (beta alethine), BMS-345541, 보르테조미 (bortezomib) (VELCADE[®]), 보르테조미 (VELCADE[®], PS-341), 브리오스타틴 1 (bryostatins 1), 부설판 (bulsulfan), campath-1H, 카보플라틴 (carboplatin), 카르필조미 (carfilzomib) (Kyprolis[®]), 카르무스틴 (carmustine), 카스포펙진 아세테이트 (caspofungin acetate), CC-5103, 클로람부실 (chlorambucil), CHOP (사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손), 시스플라틴, 클라드리빈 (cladribine), 클로파라빈 (clofarabine), 커쿠민 (curcumin), CVP (사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손 (prednisone)), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 시타라빈, 데니루킨 디프티톡스 (denileukin diftitox), 텍사메타손, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE (텍사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드 및 에토포시드), 엔자스타우린 (enzastaurin), 에포에틴 α (epoetin alfa), 에토포시드, 에베롤리무스 (RAD001), FCM (플루다라빈 (fludarabine), 사이클로포스파미드 및 미톡산트론 (mitoxantrone)), FCR (플루다라빈 (fludarabine), 사이클로포스파미드 및 리톡시맵), 페레티니드 (fenretinide), 필그라스티 (filgrastim), 플라보피리돌 (flavopiridol), 플루다라빈, FR (플루다라빈 및 리톡시맵), 겔다나마이신 (geldanamycin) (17-AAG), hyperCVD (과분할된 사이클로포스파미드 (hyperfractionated cyclophosphamide), 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토포렉세이트 및 시타라빈), ICE (이포스파미드, 카보플라틴 및 에토포시드), 이포스파미드, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 인터페론 α -2b, 이사베필론 (ixabepilone), 레날리도미드 (REVLIMID[®], CC-5013), 림포카인-활성화된 킬러 세포, MCP (미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론), 멜팔란, 메스나 (mesna), 메토포렉세이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄 (motexafin gadolinium), 미코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈 (nelarabine), 오바토클락스 (obatoclast) (GX15-070), 오블리메르센 (oblimersen), 옥트레오티드 아세테이트 (octreotide acetate), omega-3 지방산, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 파클리탁셀, 팔보시클립 (palbociclib) (PD0332991), 페그필그라스티 (pegfilgrastim), 페길화된 리소솜 독소루비신 하이드로클로라이드, 페리포신 (perifosin), 프레드니솔론, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 α , 재조합 인터루킨-11, 재조합 인터루킨-12, 리톡시맵, R-CHOP (리톡시맵 및 CHOP), R-CVP (리톡시맵 및 CVP), R-FCM (리톡시맵 및 FCM), R-ICE (리톡시맵 및 ICE), 및 R-MCP (리톡시맵 및 MCP), R-로스코비틴 (roscovitine) (셀리시클립 (seliciclib), CYC202), 사르그라마스티 (sargramostim), 실테나필 사이트레이트, 심바스타틴 (simvastatin), 시롤리무스, 스티릴 설폰, 타크롤리무스 (tacrolimus), 타네스피마이신 (tanespimycin), 템시롤리무스 (CC1-779), 탈리도미드 (thalidomide), 치료학적 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙 (tipifarnib), 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르트레이트, SAHA

(서베르아닐로하이드록삼산, 또는 서베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), 베무라페닙 (vemurafenib) (Zelboraf[®]), 베네토클락스 (venetoclax) (ABT-199) 등이 있다.

[0839] 한가지 수정된 방식은 단일클론 항체를 방사성 동위원소 입자, 예로 인듐-111, 이트륨-90 및 요오드-131과 조합하는 방사선 면역요법이다. 병용 요법의 예로는, 비-제한적으로, 요오드-131 토시투모맵 (tositumomab) (BEXXAR[®]), 이트륨-90 이브리투모맵 티우세탄 (ibritumomab tiuxetan) (ZEVALIN[®]) 및 BEXXAR[®] + CHOP 등이 있다.

[0840] 전술한 테라피는 줄기 세포 이식 또는 치료로 보충되거나 또는 조합될 수 있다. 치료 절차는 말초혈 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 테라피, 생물학적 테라피, 효소 저해제 테라피, 전신 방사선 조사, 줄기 세포 주입, 줄기 세포 서포트를 이용한 골수 파괴 (bone marrow ablation), 시험관내-처리된 말초혈 줄기 세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기법, low-LET 코발트-60 γ 선 테라피, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 테라피 및 비-골수파괴성 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0841] 비-호지킨 림프종 병용 요법

[0842] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 비-호지킨 림프종 (NHL), 특히 B 세포 기원의 림프종을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 단일클론 항체, 표준 화학요법 방식 (예, CHOP, CVP, FCM, MCP, 등), 방사선 면역요법 및 이들의 조합, 화학요법과 항체 요법의 조합을 포함한다.

[0843] NHL/B 세포 암을 치료하기 위한 비-접합형 단일클론 항체의 예로는 리톡시맵, 알렘투주맵, 인간 또는 인간화된 anti-CD20 항체, 루밀리시맵 (lumiliximab), anti-TNF-관련 세포자살-유도 리간드 (anti-TRAIL), 베박시주맵 (bevacizumab), 갈리시캡 (galiximab), 에프라투주맵 (epratuzumab), SGN-40 및 anti-CD74 등이 있다.

[0844] NHL/B 세포 암을 치료하는데 사용되는 실험 항체 제제의 예로는 오파투무맵 (ofatumumab), ha20, PR0131921, 알렘투주맵 (alemtuzumab), 갈리시맵 (galiximab), SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맵 (epratuzumab), 루밀리시맵 (lumiliximab), 아폴리주맵 (apolizumab), 말라투주맵 (milatuzumab) 및 베박시주맵 등이 있다.

[0845] NHL/B 세포 암에 대한 화학요법의 표준 용법의 예는 CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP, 및 R-MCP를 포함한다.

[0846] NHL/B 세포 암에 대한 방사선 면역요법의 예는 이트륨-90 이브리투모맵 티우세탄 (ZEVALIN[®]) 및 요오드-131 토시투모맵 (BEXXAR[®])을 포함한다.

[0847] 맨틀 세포 림프종 병용 요법

[0848] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 맨틀 세포 림프종 (MCL)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 CHOP, hyperCVAD 및 FCM과 같은 조합 화학요법을 포함한다. 이들 용법에 또한 단일클론 항체 리톡시맵을 추가하여, 병용 요법 R-CHOP, hyperCVAD-R 및 R-FCM을 구축할 수 있다. 전술한 임의의 요법은 MCL을 치료하기 위해 줄기 세포 이식 또는 ICE와 조합될 수 있다.

[0849] MCL을 치료하는데 적합한 치료 물질에 대한 기타 예로는 하기를 포함한다:

[0850] - 면역요법, 예로 단일클론 항체 (예, 리톡시맵) 및 암 백신, 예, 개체의 종양의 유전자 구성에 기반한, GTOP-99;

[0851] - 단일클론 항체를 방사성 동위원소 인자, 예를 들어 요오드-131 토시투모맵 (BEXXAR[®]), 이트륨-90 이브리투모맵 티우세탄 (ZEVALIN[®]) 및 BEXXAR[®] 과 CHOP의 순차적인 처리와 조합하는, 방사선면역요법;

[0852] - 특히 리톡시맵과 조합하여, 프로테아좀 저해제, 예를 들어 보르테조미 (VELCADE[®] 또는 PS-341)을 투여하거나 또는 탈리도미드와 같은 항-혈관신생제를 투여하는, 고용량의 화학치료제와 커플링된 자가 줄기 세포 이식;

[0853] - 다른 화학치료제와 조합하여, Bcl-2 단백질의 변성을 유발하고 화학요법에 민감한 암 세포를 증가시키는 약물, 예 오블리메르센 (oblimersen);

[0854] - 세포 증식, 심지어 세포 사멸의 저해를 유발할 수 있는 mTOR 저해제, 이에 대한 비-제한적인 예로는, RITUXAN[®], VELCADE[®] 또는 기타 화학치료제와 조합하여, 시롤리무스, 템시롤리무스 (TORISEL[®], CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (비미칼리십 (bimiralisib)), 복스탈리십 (voxtalisib), GSK-2126458 및 템시

롤리무스가 있다;

[0855] - 기타 제제, 예를 들어 플라보피리돌 (flavopiridol), 팔보시클립 (palbociclib) (PD0332991), R-로스 코비틴 (셀리시실립 (seliciclib), CYC202), 스티릴 설폰, 오바토클락스 (obatoclox) (GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL 사멸 수용체 DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스 (TORISEL[®], CC1-779), 에베롤리무스 (everolimus) (RAD001), BMS-345541, 커쿠민, SAHA, 탈리도미드, 레날리도미드 (REVLIMID[®], CC-5013) 및 겔다나마이신 (geldanamycin) (17-AAG).

[0856] 발텐스트롬의 고분자글로불린혈증 병용 요법

[0857] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 발텐스트롬의 고분자글로불린혈증 (WM)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 알데스루킨 (aldesleukin), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 알보시딕 (alvocidib), 아미포스틴 (amifostine) 삼수화물, 아미노캄프토테신 (camptothecin), 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항-흉선세포 글로불린, 비소 삼산화물, 자가 인간 중앙-유래 HSPPC-96, Bcl-2 패밀리 단백질 저해제 ABT-263, β 알레틴 (beta alethine), 보르테조미브 (bortezomib) (VELCADE[®]), 브리오스타틴 1 (bryostatine 1), 부설판 (bulsulfan), campath-1H, 카보플라틴 (carboplatin), 카르무스틴 (carmustine), 카스포펑진 아세트이트 (caspofungin acetate), CC-5103, 시스플라틴, 클라드리빈 (cladribine), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 시타라빈, 데니루킨 디프티톡스 (denileukin diftitox), 텍사메타손, 도세탁셀, 둘라스타틴 10, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE, 엔자스타우린 (enzastaurin), 에포에틴 α (epoetin alfa), 에프라투주맵 (epratuzumab) (hLL2- anti-CD22 인간화 항체), 에토포시드, 에베롤리무스, 펜레티나이드 (fenretinide), 필그라스티모 (filgrastim), 플루다라빈, 이포스파미드, 인듐-111 단일클론 항체 MN-14, 요오드-131 토시투모맵, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 익사베필론 (ixabepilone), 림포카인-활성화된 킬러 세포, 멜 팔란 (melphalan), 메스나 (mesna), 메토크렉세이트 (methotrexate), 미톡산트론 하이드로클로라이드, 단일클론 항체 CD19 (예, 티사젠레클우셀-T, CART-19, CTL-019), 단일클론 항체 CD20, 모테사핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈 (nelarabine), 오블리메르센 (oblimersen), 옥트레오티드 아세트이트, omega-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페그필그라스티모, 폐경화된 리포솜 독소루비신 하이드로클로라이드, 펜토스타틴 (pentostatin), 페리포신 (perifosine), 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 α , 재조합 인터루킨-11, 재조합 인터루킨-12, 리툽시맵, 사르그라마스틴 (sargramostim), 실데나필 사이트레이트 (VIAGRA[®]), 심바스타틴, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타네스피마이신 (tanespimycin), 탈리도미드, 치료학적 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙 (tipifarnib), 토시투모맵, 벨투주맵 (veltuzumab), 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르테이트, 보리노스타트 (vorinostat), WT1 126-134 펩타이드 백신, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 이트림-90 이브리투모맵 티우세탄, 이트림-90 인간화된 에프라투주맵 (epratuzumab), 및 이들의 임의 조합 등이 있다.

[0858] WM을 치료하기 위해 사용되는 치료학적 절차의 다른 예로는 말초혈 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 테라피, 생물학적 테라피, 효소 저해제 테라피, 전신 방사선 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 서포트를 이용한 골수 파괴, 시험관내-처리된 말초혈 줄기 세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기법, low-LET 코발트-60 γ 선 테라피, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법 및 비-골수파괴성 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 등이 있다.

[0859] 미만성 거대 B 세포 림프종 병용 요법

[0860] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, anti-CD20 단일클론 항체, 에토포시드, 블레오마이신, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 이들의 임의 조합, 예로 ICE 및 R-ICE를 포함한다.

[0861] 만성적인 림프성 백혈병 병용 요법

[0862] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 만성 림프성 백혈병 (CLL)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 클로람부실, 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맵, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 조합 화학요법 및 화학면역요법, 예로 CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR 및 FR과 같은 통상적인 병용 요법을 포함한다.

[0863] 골수섬유증 병용 요법

- [0864] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 골수섬유증을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 헤지호그 저해제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 저해제 및 티로신 키나제 저해제를 포함한다. 헤지호그 저해제에 대한 비-제한적인 예로는 사리데깁 (saridegib) 및 비스모데깁 (vismodegib)이 있다.
- [0865] HDAC 저해제의 예로는, 비-제한적으로, 프라시노스타트 (pracinostat) 및 파노비노스타트 (panobinostat) 등이 있다.
- [0866] 티로신 키나제 저해제에 대한 비-제한적인 예는 레스타우르티닙 (lestaurtinib), 보수티닙 (bosutinib), 이마티닙 (imatinib), 길테리티닙 (gilteritinib), 라도티닙 (radotinib) 및 카보잔티닙 (cabozantinib)이다.
- [0867] *과증식성 질환 병용 요법*
- [0868] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 과증식성 질환을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 겐시타빈, nab-파클리탁셀, 및 겐시타빈/nab-파클리탁셀 + JAK 저해제 및/또는 PI3Kδ 저해제를 포함한다.
- [0869] *방광암 조합 요법*
- [0870] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 방광암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 아테졸리주맵 (atezolizumab), 카보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 플루오로우라실 (5-FU), 겐시타빈, 이도스파미드, 인터페론 α-2b, 메토티렉세이트, 미토마이신, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 티오테파, 빈블라스틴, 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0871] *유방암 병용 요법*
- [0872] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 유방암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 알부민-결합된 파클리탁셀, 아나스트로졸 (anastrozole), 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에베롤리무스, 엑세메스탄 (exemestane), 플루오로우라실, 폴베스트란트, 겐시타빈, 이사베필론 (Ixabepilone), 라파티닙, 레트로졸 (letrozole), 메토티렉세이트, 미톡산트론, 파클리탁셀, 폐결화된 리포솜 독소루비신, 퍼투주맵 (pertuzumab), 타목시펜, 토레미펜, 트라스투주맵, 비노렐빈, 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0873] *3중 음성 유방암 병용 요법*
- [0874] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 3중 음성 유방암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 플루오로우라실, 파클리탁셀 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0875] *결장직장암 병용 요법*
- [0876] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 결장직장암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 베박시주맵, 카페시타빈, 세톡시맵, 플루오로우라실, 이리노테칸, 루코보린, 옥살리플라틴, 파니투무맵, ziv-아플리베라셉트 (ziv-aflibercept) 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0877] *거세 저항성 전립선암 병용 요법*
- [0878] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 거세 저항성 전립선암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 아비라테론 (abiraterone), 카바지탁셀 (cabazitaxel), 도세탁셀, 엔잘루타미드, 프레드니손, 시풀루셀-T (sipuleucel-T) 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0879] *식도 및 식도위 접합부 암 병용 요법*
- [0880] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 식도 및 식도위 접합부 암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 루코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맵 (ramucirumab), 트라스투주맵 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0881] *위암 병용 요법*
- [0882] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 위암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 루코보린, 미토마이신, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맵, 트라스투주맵 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0883] *두경부암 병용 요법*

- [0884] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 두경부암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 아파티닙, 블레오마 이신, 카페시타빈, 카보플라틴, 세톡시맵, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 니볼루맵, 파클리탁셀, 펌브롤리주맵, 비노렐빈 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0885] *간담도계 암 병용 요법*
- [0886] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 간담도계 암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 카페시타빈, 시스플라틴, 플루오로피리미딘, 5-플루오로우라실, 게메시타빈 (gemecitabine), 옥살리플라틴, 소라페닙 (sorafenib) 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0887] *간세포암 병용 요법*
- [0888] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 간세포암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 카페시타빈, 독소루 비신, 겐시타빈, 소라페닙 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0889] *비-소 세포성 폐암 병용 요법*
- [0890] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 아파티닙, 알부민-결합된 파클리탁셀, 알렉티닙 (alectinib), 베박시주맵, 베박시주맵, 카보잔티닙 (cabozantinib), 카보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙 (crizotinib), 다브라페닙 (dabrafenib), 도세탁셀, 에를로티닙 (erlotinib), 에토포시드, 겐시타빈, 니볼루맵, 파클리탁셀, 펌브롤리주맵 (pembrolizumab), 페메트렉 세드 (pemetrexed), 라무시루맵 (ramucirumab), 트라메티닙 (trametinib), 트라스투주맵, 반데타닙 (vandetanib), 베무라페닙 (vemurafenib), 빈블라스틴, 비노렐빈 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0891] *소 세포 폐암 병용 요법*
- [0892] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 소 세포성 폐암 (SCLC)을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 벤다 무스틴 (bendamustine), 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 겐 시타빈, 이필리무맵 (ipilimumab), 이리노테칸, 니볼루맵, 파클리탁셀, 테모졸로미드, 토포테칸, 빈크리스틴, 비노렐빈 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0893] *흑색종 병용 요법*
- [0894] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 흑색종을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 알부민-결합된 파클리 탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 코비엠티닙 (cobimetinib), 다브라페닙 (dabrafenib), 다크라바진 (dacrabazine), IL-2, 이마티닙 (imatinib), 인터페론 α -2b, 이필리무맵, 니트로소우레아, 니볼루맵, 파클리 탁셀, 펌브롤리주맵, 필리무맵, 테모졸로미드, 트라메티닙 (trametinib), 베무라페닙 (vemurafenib), 빈블라스 틴 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0895] *난소암 병용 요법*
- [0896] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 난소암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 5-플루오로우라실, 알 부민-결합된 파클리탁셀, 알트레타민 (altretamine), 아나스트로졸 (anastrozole), 베박시주맵, 카페시타빈, 카 보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 겐시바빈 (gemcibabine), 이포스파미드, 이리노테칸, 레트로졸, 루프롤라이드 아세테이트, 리포솜 독소루비신, 메게스트 롤 아세테이트, 멜팔란, 올라파립 (olaparib), 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙 (Pazopanib), 페메트렉세드 (pemetrexed), 타목시펜, 토포테칸, 비노렐빈 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0897] *췌장암 병용 요법*
- [0898] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 췌장암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 5-플루오로우라실, 알 부민-결합된 파클리탁셀, 카페시타빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 플루오로피리미딘, 겐시타빈, 이리노 테칸, 루코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀 및 이들의 임의 조합을 포함한다.
- [0899] *신장 세포암 병용 요법*
- [0900] 일부 구현예에서, 부가적인 치료 물질은 신장 세포암을 치료하는데 적합하며, 이러한 것으로는 엑시티닙 (axitinib), 베박시주맵, 카보잔티닙 (cabozantinib), 에를로티닙, 에베롤리무스, 레반티닙, 니볼루맵, 파조파 닙 (pazopanib), 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스 및 이들의 임의 조합을 포함한다.

- [0901] **VIII. 키트**
- [0902] 본원은 본원의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 사용 설명서, 예를 들어 바이러스 감염 치료에 대한 사용 설명서를 더 포함할 수 있다. 사용 설명서는 일반적으로 문자로 기록된 설명서이나, 설명서가 든 전자 저장 매체 (예, 자기 디스켓 또는 광학 디스크)도 허용가능하다.
- [0903] 본원은 본원의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 수용된 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 키트를 제공한다. 선택적으로, 이러한 용기(들)에는 약제의 제조, 사용 및 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 고지가 첨부될 수 있으며, 고지는 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 허가를 나타낸다. 각각의 구성요소 (구성요소가 2 이상일 경우)는 분리된 용기에 포장될 수 있거나, 또는 일부 구성요소들은 교차-반응성 및 유통 기간이 허용된다면 하나의 용기 안에 조합될 수 있다. 키트는 단위 투약 형태, 벌크 패키지 (예, 다중-용량 패키지) 또는 서브-단위 용량 형태일 수 있다. 또한, 키트는 화합물의 다중 단위 용량 및 사용 설명서를 포함할 수 있으며, 약국 (예, 병원 약국 및 조제 약국)에서 보관 및 사용하기에 적합한 함량으로 포장될 수 있다.
- [0904] 또한, 본원은 본원에 기술된 방법으로 사용하기에 적합한 패키지 형태로 본원의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 단위 용량을 포함하는 제조 물품 (articles of manufacture)을 제공한다. 적합한 패키지는 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 바이알, 바셀, 앰플, 바틀, 병 (jar), 플렉시블 패키징 등을 포함한다. 제조 물품은 추가적으로 살균 및/또는 밀봉될 수 있다.
- [0905] **IX. 실시예**
- [0906] 구현예들은 또한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 이용가능한 중간산물 및 공정에 관한 것이다.
- [0907] 통상적으로 공지된 화학 합성 반응 및 기술된 화합물을 합성하는데 유용한 조건들을 제공하는 다수의 일반적인 참조문헌들이 이용가능하다 (예, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013 참조).
- [0908] 본원에 기술된 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 분취용 박막 크로마토그래피, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 이온 교환 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 수단 등의 당해 기술 분야에 공지된 임의의 수단에 의해 정제할 수 있다. 정상 및 역상뿐 아니라 이온 수지 등의 임의의 적절한 정지상이 사용될 수 있다. 가장 전형적으로, 기술된 화합물은 실리카 겔 및/또는 알루미나 크로마토그래피를 통해 정제한다. 예를 들어, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 및 Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969를 참고한다.
- [0909] 화합물은 표준 계측 방법을 이용해 특징을 규명하였다. NMR 스펙트럼은 크리오프로브 (cryoprobe)가 장착된 Bruker AVANCE-600 장치 (¹H, 600.13 MHz)에서, 크리오프로브 (202.4 MHz에서 ³¹P, 470.4 MHz에서 ¹⁹F)가 장착된 Bruker AVANCE-500 장치에서 측정하였다. 질량 분광분석은 Waters Q-Tof Micro에서 전자 분무 이온화 (ESI) 방식으로 달성하였다. HPLC는 Waters LC-MS 장치 (Waters 600 컨트롤러, Waters 3100 질량 검출기, Waters 포토 다이오드어레이 검출기)에서 Luna C18 컬럼 (Phenomenex, 5 μ m, 150 x 4.6 mm) 및 Zic-Hilic 컬럼 (SeQuant, 5 μ m, 100 x 4.6 mm)을 사용해 달성하였다.
- [0910] 대상 화합물의 임의 제조 공정 중에, 임의의 대상 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필수적이거나 및/또는 바람직할 수 있다. 이는, 표준 활동, 예를 들어, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006에 언급된 통상적인 보호기를 사용해 달성할 수 있다. 보호기는 편리한 후속 단계에서 당해 기술 분야에서 공지된 방법을 이용해 제거할 수 있다.
- [0911] 구현예들의 방법들에 사용가능한 화학 물질의 예들은 후술한 본원의 일반 제조 방법에 대한 예시적인 합성 반응 및 구체적인 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 당업자라면, 본원의 다양한 화합물들을 수득하기 위해, 궁극적으로 바람직한 치환이 적절한 경우 보호하거나 또는 보호없이 반응식에 따라 수행하여 원하는 산물을 수득하도록 출발 물질을 적합하게 선택할 수 있음을 알 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 바람직한 치환 대신, 반응식을 통해 수행될 수 있으며 원하는 치환기로 적절한 경우 치환할 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필수적이거나 또는 바람직할 수 있다. 또한, 당해 기술 분야의 당업자라면, 아래 반응식에 도시된 변환들을 특정 펜던트 기의

관능성 (functionality)에 적합한 임의 순서로 수행될 수 있음을 알 것이다. 일반 반응식에 도시된 각각의 반응들은 바람직하게는 사용되는 유기 용매의 환류 온도 내지 약 0℃의 온도에서 수행된다.

[0912] 본원에 제시된 실시예들은 본원에 기술된 화합물뿐 아니라 화합물을 제조하기 위해 사용되는 중간산물의 합성을 기술한다. 본원에 기술된 각각의 단계들은 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 개별 화합물 배치들을 조합한 다음 이후 합성 단계를 수행할 수 있는 것으로 이해된다.

[0913] 하기 실시예 설명에서, 구체적인 구현예들이 기술된다. 이들 구현예들은 당해 기술 분야의 당업자가 본 발명에 대한 특정 구현예들을 수행할 수 있도록 충분히 상세하게 기술된다. 다른 구현예들도 활용될 수 있으며, 본원의 범위로부터 이탈하지 않으면서 타당한 기타 변형들도 수행될 수 있다. 따라서, 아래 설명은 본원의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0914] 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 입체화학이 모든 경우들에서 확인되는 것은 아니지만, 본 발명의 방법들은 일반적으로 바람직한 산물로서 특정 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체를 제시한다. 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체에서 특정 입체센터의 입체화학이 확인되지 않는 경우, 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체적으로 실질적으로 순수할 수 있더라도, 특정 입체센터에서 임의의 입체 화학의 표시없이 화합물을 나타낸다.

[0915] 본원의 화합물의 대표적인 합성 방법은 하기 반응식 및 후술한 특정 실시예에서 기술된다. 화합물은 MarvinSketch (ChemAxon, Budapest, Hungary)를 이용해 명명하였다.

[0916] 실시예 1. 일반 합성 방법

[0917] 실시예들에 상세히 기술된 특정 2'3'-사이클릭 다이뉴클레오타이드를 후술한 일반 합성 방법에 따라 합성하였다.

[0918] 약어 목록:

[0919] ACN 아세토니트릴

[0920] BOMOM 벤조일옥시메톡시메틸

[0921] BSA 소 혈청 알부민

[0922] Bz 벤조일

[0923] CPG 조절 공극 유리 (controlled pore glass)

[0924] CSO (-)-(8,8-다이클로로캄포르일설포닐)-옥사지리딘

[0925] DBU 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0926] DCA 다이클로로아세트산

[0927] DCM 다이클로로메탄

[0928] DMAM 다이메틸아미노메틸렌

[0929] DMF 다이메틸포름아미드

[0930] DMOCF 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-옥사이드

[0931] DMSO 다이메틸설폭사이드

[0932] DMTr 4,4-다이메톡시트리틸

[0933] EtOH 에탄올

[0934] ESI-MS 전자 분무 이온화 질량 분석법

[0935] ETT 에틸티오테트라졸

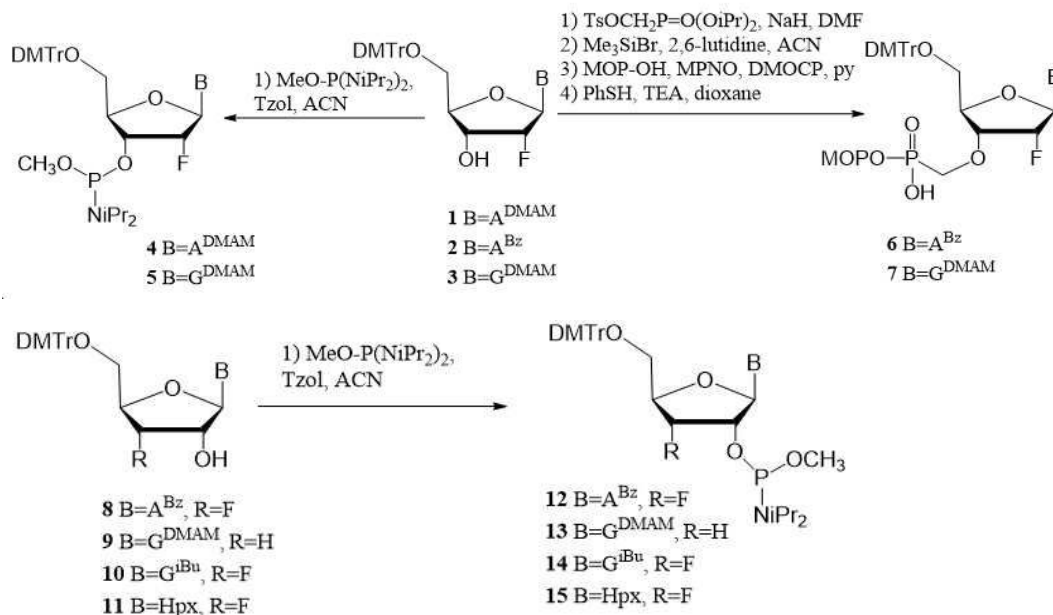
[0936] FBS 소 태아 혈청

[0937] HEPES 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산

[0938] HPLC 고 성능 액체 크로마토그래피

[0939]	Hpx	하이포크산틴
[0940]	HRMS	고 해상도 질량 분광측정
[0941]	iBu	이소부틸
[0942]	iPr	이소프로필
[0943]	LCAA	장쇄 아미노알킬
[0944]	MeIm	1-메틸이미다졸
[0945]	MeOH	메탄올
[0946]	MOP	4-메톡시-1-옥시도-2-피리딜메틸
[0947]	MOP-OH	4-메톡시-1-옥시도-2-피리딜메탄올
[0948]	MPNO	4-메톡시피리딘-1-옥사이드
[0949]	NMR	핵 자기 공명
[0950]	Pic	4-메톡시-2-피리딜메틸
[0951]	Pic-OH	4-메톡시-2-피리딜메탄올
[0952]	Py	피리딘
[0953]	TBDMS	<i>tert</i> -부틸다이메틸실릴
[0954]	TBDMSCl	<i>tert</i> -부틸다이메틸실릴 클로라이드
[0955]	tBuOOH	<i>tert</i> -부틸 하이드로퍼옥사이드
[0956]	TEA	트리에틸아민
[0957]	TEAB	트리에틸암모늄 바이카보네이트
[0958]	THF	테트라하이드로푸란
[0959]	TIPSCl	트라이소프로필벤젠설포닐 클로라이드
[0960]	Ts	p-톨루엔설포닐
[0961]	Tzol	테트라졸
[0962]	<u>뉴클레오시드-2'- 및 3'-메틸포스포네이트로부터 유래된 모노머 제조</u>	
[0963]	포스포스포네이트 및 포스포르아미디트 모노머를 Pav, O; Kosiova, I.; Barvik, I.; Pohl, R.; Budesinsky, M.; Rosenberg, I. Synthesis of oligoribonucleotides with phosphonate-modified linkages. <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2011, <i>9</i>, 6120 - 6126 및 Pav, O.; Panova, N.; Snasel, J.; Zbornikova, E.; Rosenberg I. Activation of human RNase L by 2'- and 5'-<i>O</i>-methylphosphonate-modified oligoadenylates. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2012, <i>22</i>, 181 - 185에 따라 제조하였다. 2'-데옥시-2'-플루오로 및 3'-데옥시-3'-플루오로 포스페이트 및 포스포르아미디트 모노머는 또한 공지 전구체로부터 전술한 프로토콜에 따라 제조하였다 (Kovacs T., Van Aerschot A., Herdewijn P., Torrence P. F. <i>Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids</i> 1995, <i>14</i>:6, 1259-1267; Van Aerschot A., Herdewijn P., Janssen G., Cools M., De Clercq E. <i>Antiviral Research</i> 1989, <i>12</i>, 133-150). 대안적으로, 전구체는 Carbosynth로부터 상업적으로 입수하였다.	

[0964] 반응식 1



[0965] 화합물 특징 결과는 문헌의 결과와 일치하였다. 예시적인 데이터는 아래 표에 나타낸다.

표 7

[0966]

중간산물	데이터
4	^{31}P NMR (C_6D_6) δ 154.71 (d, J = 6.6 Hz), 153.69 (d, J = 10.0 Hz).
5	^{31}P NMR (C_6D_6) δ 153.38 (d, J = 8.5 Hz), 152.88 (d, J = 6.5 Hz).
7	$\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{FN}_7\text{O}_{11}\text{P}$ 의 HRMS (M^+): 계산치 872.28205, 실측치 872.28184; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.19 (dd, J = 20.8, 1.5 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J = 52.2, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (ddd, J = 22.4, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.3, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.63 (dd, J = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (d, J = 0.6 Hz, 3H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71; ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ -197.52.
12	^{31}P NMR (C_6D_6) δ 154.95 (d, J = 4.1 Hz), 154.63 (d, J = 6.7 Hz).
13	^{31}P NMR (C_6D_6) δ 152.47 (s), 151.85 (s).
15	^{31}P NMR (C_6D_6) δ 155.13 (d, J = 4.0 Hz), 154.76 (d, J = 8.0 Hz).

[0967] 아데닌 (A)-함유성 중간산물 6 및 구아닌 (G)-함유성 중간산물 14에 대한 대표적인 합성 방법을 아래에 기술한다.

[0968]

중간산물 6의 제조: 소듐 하이드라이드 (0.72 g, 18.0 mmol)를, 아르곤 하, 4°C에서, DMF (60 mL) 중에 중간산물 2 (4 g, 6 mmol)를 교반한 용액에 첨가하였다 (반응식 1). 반응 혼합물을 4°C에서 60분 더 교반하였다. 반응 혼합물에 다이이소프로필 토실옥시메틸포스포네이트 (3.1 g, 9.0 mmol)를 첨가하고, 아르곤 하에 실온에서 16시간 교반하였으며, 이때 DMF (10 mL) 중의 glacial AcOH (1.0 mL, 18.0 mmol)를 4°C에서 반응 혼합물에 점적 첨가하였다. 후속 혼합물을 증발시키고, 포스포네이트 조산물을 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여 (클로로포름 중의 0-10% 에탄올 농도구배로 용출), 3.5 g (69%)을 수득하였다: $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{O}_9\text{N}_5\text{FNaP}$ (M^+Na^+)의 HRMS (ESI) 계산치 876.31441, 실측치 876.31425.

[0969]

브로모트리메틸실란 (2.2 mL; 16.4 mmol)을, 상기에서 제조한 ACN (45 mL) 중의 2,6-루티딘 (3.8 mL; 32.8 mmol) 및 다이이소프로필 포스포네이트 (3.5 g; 4.1 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간

교반하고, 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 (0.5 L)에 용해하고, 0.2 M TEAB (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 후, 증발시키고, 다이옥산 및 피리딘과 함께 공동-증발시켰다. 뉴클레오시드 포스폰산 조산물은 추가적으로 정제하지 않고 사용하였다.

[0970]

DMOCP (3.8 g; 20.5 mmol)를, 피리딘 (45 mL) 중에 제조한 뉴클레오시드 포스폰산, MOP-OH (1.9 g; 12.3 mmol) 및 MPNO (2.6 g; 20.5 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하고, 2M TEAB (20 mL)를 첨가하여 원청한 다음 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 (0.5 L)에 용해하고, 0.2 M TEAB (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 후, 증발시키고, 다이옥산과 함께 공동-증발시켜, 조산물 diMOP 포스포네이트를 수득하였으며, 이는 추가적으로 정제하지 않고 사용하였다.

[0971]

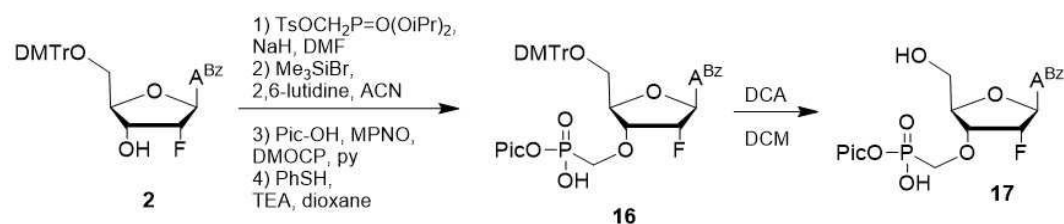
상기 diMOP 포스포네이트에 다이옥산 (45 mL) 중의 벤젠티올 (6 mL) 및 TEA (8.4 mL)를 실온에서 6시간 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 바로 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하였다 (에틸 아세테이트 중의 0-100% 에틸 아세테이트/에탄올/아세톤/물 4:1:1:1 농도구배로 용출, TEA로 SiO₂ 완충화함). 제조된 중간산물 **6**을 다이옥산으로부터 동결건조하였다: C₄₆H₄₃FN₆O₁₁P의 HRMS (M-H)⁻: 계산치 905.27115, 실측치 905.27039; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.135 (m, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 6.77 (m, 4H), 6.43 (dd, J = 18.7, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (ddd, J = 52.0, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 22.2, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 8.1, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 12.53; ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -199.74.

[0972]

중간산물 **14**의 제조: ACN (14.4 mL, 6.5 mmol) 중의 0.45M 테트라졸을, 아르곤 하에, DCM (20 mL) 중에 교반한 중간산물 **10** (1.4 g, 2.2 mmol) 및 메틸 N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미디트 (1.8 mL, 6.5 mmol) 용액에 첨가하였다 (반응식 1). 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (300 mL)으로 희석하고, 소듐 바이카보네이트 포화 용액 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔사를 톨루엔 (5 mL)에 용해하고, 헥산 (300 mL)에 점적 첨가하였다. 석출물을 수집하고, 벤젠으로부터 동결-건조하여, 1.3 g (72%)을 수득하였다: ³¹P NMR (C₆D₆) δ 155.69 (d, J = 4.8 Hz), 155.27 (d, J = 5.8 Hz).

[0973]

반응식 2



[0974]

중간산물 **16**의 제조: 소듐 하이드라이드 (0.72 g, 18.0 mmol)를, 아르곤 하, 4°C에서, DMF (60 mL) 중에 교반한 중간산물 **2** (4 g, 6 mmol) 용액에 첨가하였다 (반응식 2). 반응 혼합물을 4°C에서 60분간 교반하였다. 다이이소프로필 토실옥시메틸포스포네이트 (3.1 g, 9.0 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이를 아르곤 하에 16시간 동안 실온에서 교반하였으며, 이때 DMF (10 mL) 중의 glacial AcOH (1.0 mL, 18.0 mmol)를 4°C에서 반응 혼합물에 점적 첨가하였다. 후속 혼합물을 증발시키고, 포스포네이트 조산물을 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여 (클로로포름 중의 0-10% 에탄올 농도구배로 용출), 3.5 g (69%)을 수득하였다: C₄₅H₄₉O₉N₅FN₅NaP (M+Na)⁺의 HRMS (ESI) 계산치 876.31441, 실측치 876.31425.

[0975]

브로모트리메틸실란 (2.2 mL; 16.4 mmol)을 앞서 준비한 ACN (45 mL) 중의 다이이소프로필 포스포네이트 (3.5 g; 4.1 mmol) 및 2,6-루티딘 (3.8 mL; 32.8 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 (0.5 L)에 용해하고, 0.2 M TEAB (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 증발시킨 후 다이옥산 및 피리딘과 공동-증발시켰다. 조산물 뉴클레오시드

포스폰산은 추가적으로 정제하지 않고 사용하였다.

[0976] DMOCP (3.8 g; 20.5 mmol)를, 앞서 제조한 피리딘 (45 mL) 중의 뉴클레오시드 포스폰산, Pic-OH (1.7 g; 12.3 mmol) 및 MPNO (2.6 g; 20.5 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반하고, 2M TEAB (20 mL)를 첨가하여 키팅한 다음 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 (0.5 L)에 용해하고 0.2 M TEAB (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 증발한 후, 다이옥산과 공동-증발시켜, 조산물 diPic 포스포네이트를 수득하였으며, 이는 추가적으로 정제하지 않고 사용하였다.

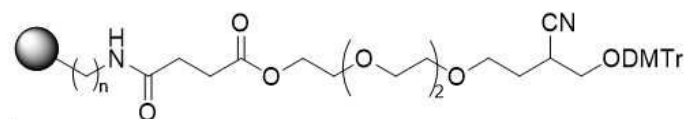
[0977] 앞서 제조한 diPic 포스포네이트에 다이옥산 (45 mL) 중의 벤젠티올 (6 mL) 및 TEA (8.4 mL)를 실온에서 6시간 처리하고, 바로 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하였다 (에틸 아세테이트 중의 0-100% 에틸 아세테이트/에탄올/아세톤/물 4:1:1:1 농도구배로 용출, TEA로 완충화된 SiO₂). 중간산물 **16**을 다이옥산으로부터 동결건조하여, 2.4 g (66%)을 수득하였다: C₄₆H₄₃FN₆O₁₀P (M-H)⁻ HRMS (ESI) 계산치 889.27623, 실측치 889.27583; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 4H), 6.43 (dd, J = 18.6, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (ddd, J = 51.8, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 22.3, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 8.1, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 12.48; ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -199.61.

[0978] 중간산물 **17**의 제조: 포스포스포네이트 **16** (1.3 g, 1.5 mmol)를 DCM (10 mL)에 용해하여 실리카 겔 컬럼에 주입하였다 (반응식 2). 컬럼을 DCA (10 mL, DCM 중의 3%)로 행구고, 실온에서 15분간 에이징하였으며, 그 후 컬럼을 CHCl₃ (25 mL) 중의 DCA (25 mL, DCM 중의 3%) / 10% EtOH 혼합물로 행군 다음 CHCl₃ (100 mL) 중의 10% EtOH로 행구었다. 조산물 **17**을 H₂O (100 mL) 중의 50% MeOH로 컬럼으로부터 세척 회수하여 증발시킨 후 분취용 HPLC에 의해 정제하고 (0 - 50% 메탄올 수용액의 농도구배로 용출), 물로부터 동결-건조하여 0.54 g (63%)을 수득하였다: C₂₅H₂₅FN₆O₈P (M-H)⁻ HRMS (ESI) 계산치 587.14555, 실측치 587.14561; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.23 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 53.1, 3.7 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J = 26.5, 9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 13.2, 2.1, 1H), 3.78 (dd, J = 13.2, 2.1, 1H), 3.64 (dd, J = 14.2, 8.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.2, 3.5 Hz, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 13.65; ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -198.08.

[0979] 변형된 고체 지지체 CE-CPG 제조

[0980] 12-시아노-13-[(4,4'-다이메톡시트리틸)옥시]-3,6,9-트리옥사트리데칸 하이드로젠숙시네이트 (CE-CPG)로 변형된 고체 지지체 (LCAA-CPG)를 Paces, O., et al. (2008). *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 73(1): 32-43에 따라 제조하였다.

[0981] CE-CPG



[0982]

[0983] 뉴클레오시드-2'- 및 3'-메틸포스포네이트로부터 유래된 다이뉴클레오타이드의 합성

[0984] 반응식 1을 참조하여, CE-CPG (20 mg)를 이용하여 5'→2'(3') 방향으로, "트리틸 오프" 방법에 의해 컬럼 당 1 μmol 규모로 다이뉴클레오타이드를 합성하였다. 포스포트리에스테르 및 포스포르아미디트 방법의 합성 프로토콜을 표 1에 나타낸다. 전형적으로, CDN을 제조하는데 컬럼 6개를 사용하였다. 합성은 MOS 올리고뉴클레오타이드 합성기 (IOCB Prague, Czech Republic)에서 수행하였다. 다수 경우에, 캡핑 단계는 선택적이었다. 커플링 단계의

평균 수율은 93-95% (전도율 검출기, DMTr⁺) 범위였다.

표 1. 다이뉴클레오타이드의 합성 프로토콜

표 1

포스포트리에스테르 축합 방법			
운영	시약	부피 (ml)	시간 (s)
1. 테트리틸레이션	3% CHCl ₂ COOH / DCM	3	135
2. 축합	단량체 0.1 mol.l ⁻¹ / 피리딘	0.1	600
	TIPSCl 0.3 mol.l ⁻¹ / 피리딘	0.1	
3. 캡핑	Ac ₂ O/피리딘/THF 1:1:8	0.1	150
	1-MeIm/THF 1:9	0.1	
포스포르아미디트 축합 방법			
운영	시약	부피 (ml)	시간 (s)
1. 테트리틸레이션	3% CHCl ₂ COOH / DCM	3	135
2. 축합	단량체 0.1 mol.l ⁻¹ / ACN	0.1	600
	ETTO.3 mol.l ⁻¹ / ACN	0.1	
3. 캡핑	Ac ₂ O/피리딘/THF 1:1:8	0.1	150
	1-MeIm/THF 1:9	0.1	
4. 산화	tBuOOH/DCM 1:4	0.2	180

고리화, 탈보호 및 다이뉴클레오타이드 정제

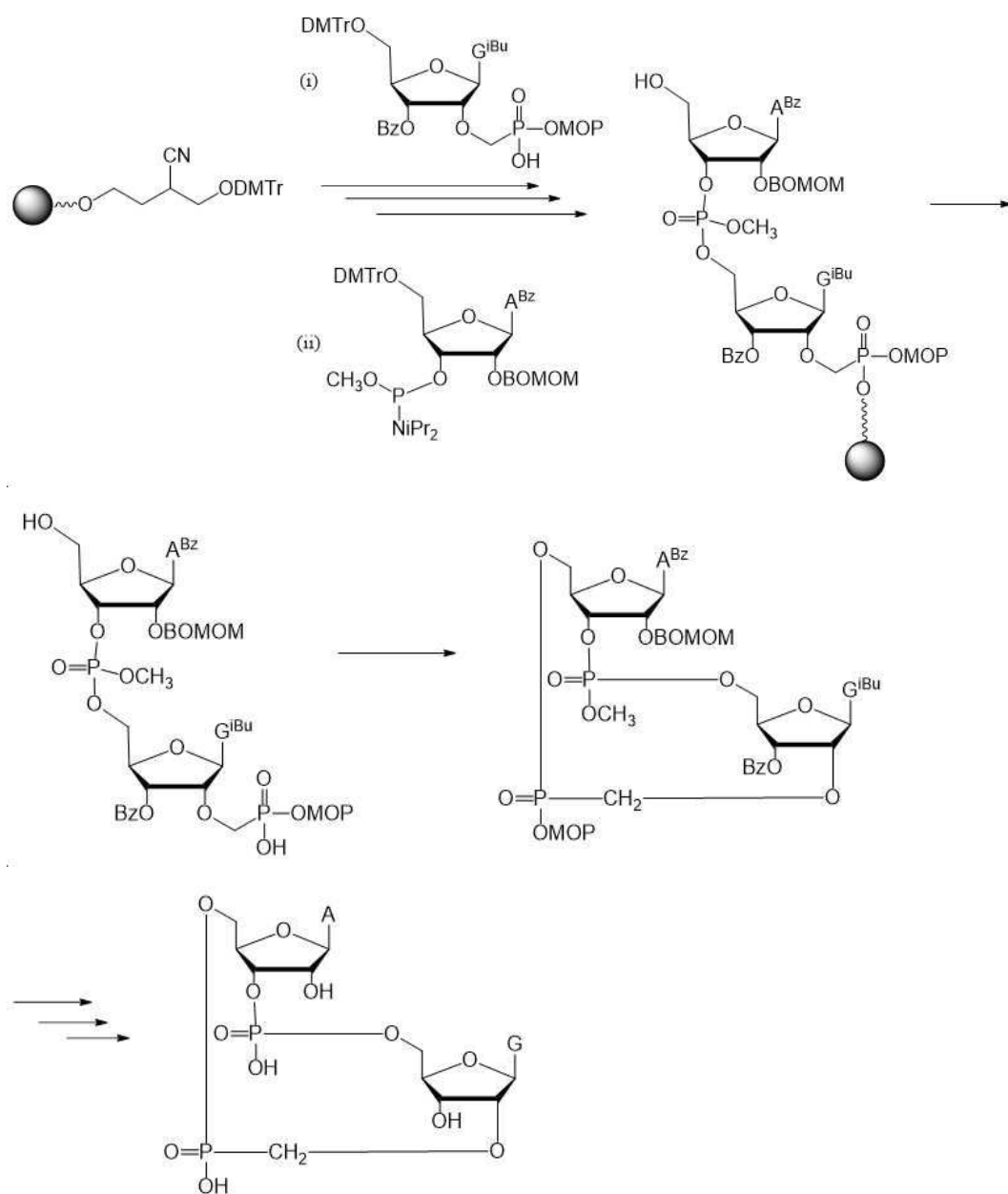
선형 이량체가 결합된 CE-CPG 고체 지지체에 ACN (500 μ l) 중의 10% Et₂NH 용액을 첨가하고, 비균질 혼합물을 에펜도르프 서모믹서 컴포트 셰이커에서 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 피리딘 (400 μ l) 중의 DMOCP (18 mg) 용액을 첨가하였다. 비균질 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 그런 후, Et₃N 10 μ l 및 물 266 μ l을 반응 혼합물에 첨가하여, 16시간 동안 65°C에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다.

50% MeOH 수용액 (600 μ l)을 반응 혼합물에 첨가하고, 디켄팅에 의해 고체 지지체를 용액으로부터 분리한 다음 50% MeOH 수용액 (3 x 200 μ l)으로 행구었다. EtOH (600 μ l) 중의 33% MeNH₂ 용액을 메탄올 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 0.1 mol.l⁻¹ TEAB (1.5 ml)에 용해하여, 반-분취용 C18 컬럼 (Luna 5 μ m C18 250x10 mm)에 주입하였다. 사이클릭 다이뉴클레오타이드를 역상 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

TBDMS 보호된 CDN의 경우, MeNH₂ 처리 및 증발 후 프로토콜을 다음과 같이 상기 공정으로부터 수정하였다. 잔사를 20% ACN/0.1 mol.l⁻¹ TEAB (1.5 ml)에 용해하여, SEP-PAK 컬럼에 주입하였다. 컬럼을 0.1 mol.l⁻¹ TEAB (5 ml)로 행구었다. 그런 후, 80% ACN/물 용액 (5 ml)으로 산물을 용리하였다. 용리물을 증발시키고, 잔사를 iPrOH (3 x 200 μ l)와 공동-증류하였다. 실릴화된 다이뉴클레오타이드를 DMSO (115 μ l), Et₃N (60 μ l) 및 Et₃N · 3HF (75 μ l) 혼합물에 용해하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 65°C에서 가열하였다. 용액을 0.1 mol.l⁻¹ TEAB (3 mL)로 희석하여, 반-분취용 C18 컬럼 (Luna 5 μ m C18 250x10 mm)에 주입하였다. 사이클릭 다이뉴클레오타이드를 역상 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

정제에 사용된 분취용 HPLC 조건은 다음과 같다: Luna C18 (5 μ m, 250x10mm, Phenomenex); 유속 3 mL/min; 이동상 A: 0.1M TEAB/H₂O, 이동상 B: 50% ACN/0.1M TEAB/H₂O; HPLC 방법 1: 등용매 용리 A (15분), 이후 선형적인 농도구배 A - 30% B (35분); HPLC 방법 2: 등용매 용리 A (15분), 이후 선형적인 농도구배 A - 20% B (35분).

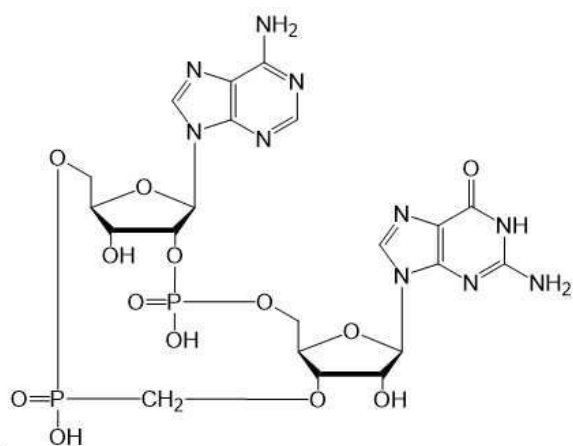
반응식 3. 뉴클레오시드-2'- 및 3'-메틸포스포네이트로부터 유래된 CDN의 합성 예.



실시예 3

[0993]

실시예 2. (1R,6R,8R,9R,10S,16R,18R,19R)-8-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-18-(6-아미노-9H-p퓨린-9-일)-3,9,13,19-테트라하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[0994]

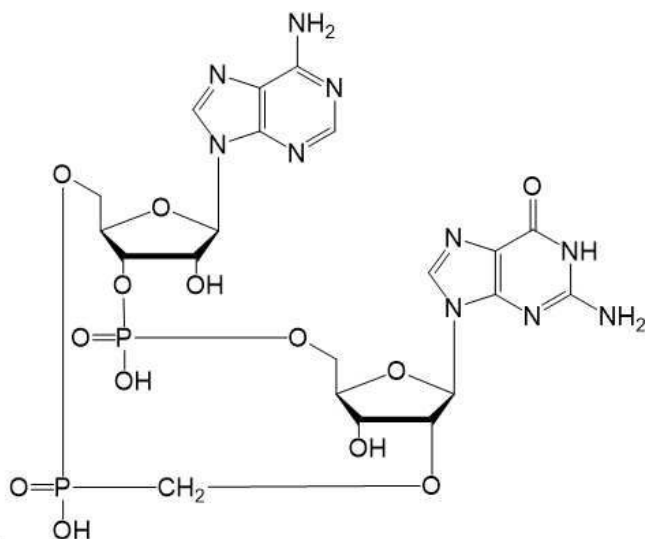
[0995] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[0996] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{13}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 687.1; 실측치: 687.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 33.3. 25℃에서 D₂O 중의 ¹H 및 ³¹P NMR 데이터:

표 2

Res.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	P-CH ₂ -O	H-2	H-8	³¹ P
A	6.26 d (8.0)	5.295 ddd (8.9; 8.0; 4.7)	4.715 br d (4.7)	4.505 um	4.20 ddd (11.5; 4.9; 2.7)	4.15 ddd (11.5; 3.6; 3.3)	--	8.15 s	8.37 s	-0.75
G	5.95 d (1.7)	4.815 (겹침 HDO)	4.56 dd (8.1; 4.7)	4.40 um	4.17 ddd (겹침)	4.065 ddd (11.6; 4.3; 2.8)	4.04 dd 3.97 dd (13.7; 7.4) (13.7; 10.8)	--	7.85 s	18.55

[0998] 실시예 3. (1R,6S,7R,8R,10R,16R,17R,19R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,7,13,19-테트라하이드록시-3,5,9,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-4,13-다이온

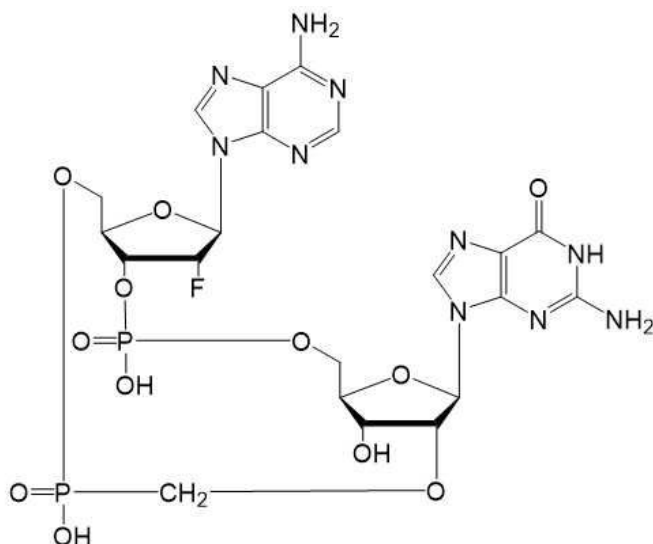


[0999] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1000]

[1001] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{13}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 687.1; 실측치: 687.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 35.2.

[1002] 실시예 4. (1R,6R,7R,8R,10R,16R,17R,19R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-7-플루오로-4,13,19-트리하이드록시-3,5,9,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-4,13-다이온



[1003]

[1004] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1005] $C_{21}H_{24}FN_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 689.1; 실측치: 689.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 33.6.

[1006] 25°C에서 D₂O 중의 ¹H, ¹⁹F 및 ³¹P NMR 데이터:

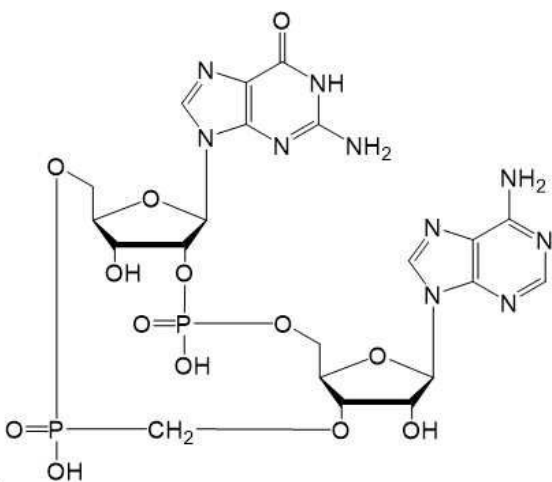
표 3

[1007]

Res.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	H-2	H-8	¹⁹ F	³¹ P
A	6.45 d (14.4)	5.57 dd (51.5; 3.5)	4.90 dddd (23.4; 9.5; 7.0; 3.5)	4.53 ddd (9.5; 2.4; 1.4)	4.62 ddd (12.2; 7.6; 2.4)	4.145 dt (12.2; 1.5; 1.4)	8.27 s	8.37 s	-200.1	0.37
G	5.80 d (8.2)	4.83 dd (8.2; 4.8)	4.57 d (4.8)	4.39 ddd (3.6; 2.2; 0.7)	4.19 m	4.19 m	7.95 s	--	--	20.45

[1008]

실시예 5. (1R,6R,8R,9R,10S,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,13,19-테트라하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}.]노나데칸-3,13-다이온



[1009]

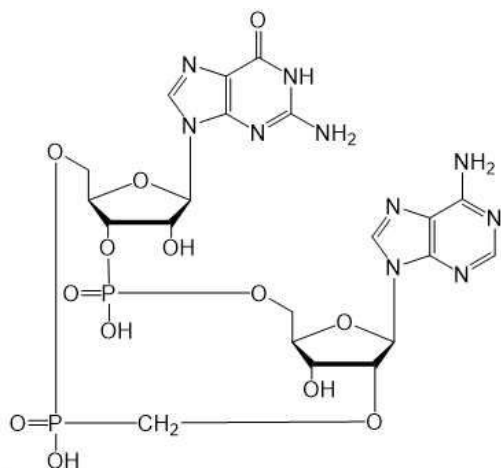
[1010] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1011] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{13}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 687.1; 실측치: 687.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 35.6. 25℃에서 D₂O 중의 ¹H 및 ³¹P NMR 데이터:

표 4

Res.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	P-CH ₂ -O	H-2	H-8	³¹ P
G	6.095 d(8.1)	5.04 ddd (8.8; 8.1; 4.6)	4.68 d (4.6)	4.47 m	4.233 dt (11.8; 3.6; 3.2)	4.10 m	--	--	8.03 s	-0.76
A	6.15 d (1.5)	4.82 (overlap, HDO)	4.445 m	4.45 m	4.20 dd (11.4; 5.2; 2.4)	4.09 m	4.025 dd 3.84 dd (14.0; 7.5) (14.0; 10.2)	8.25 s	8.24 s	18.18

[1013] 실시예 6. (1R,6S,7R,8R,10R,16R,17R,19R)-8-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,7,13,19-테트라하이드록시-3,5,9,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-4,13-다이온

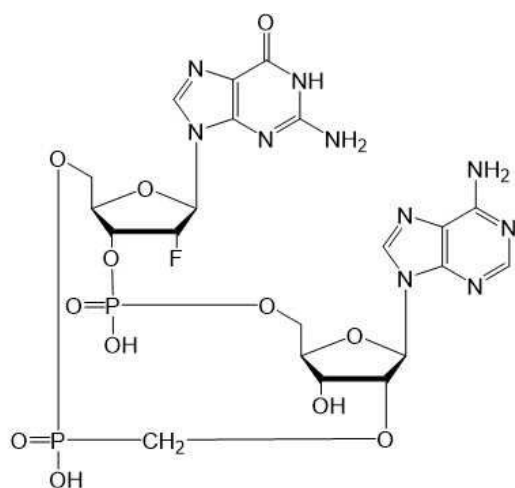


[1014] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1015]

[1016] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{13}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 687.1; 실측치: 687.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 34.6.

[1017] 실시예 7. (1R,6R,7R,8R,10R,16R,17R,19R)-8-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-17-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-7-플루오로-4,13,19-트리하이드록시-3,5,9,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-4,13-다이온

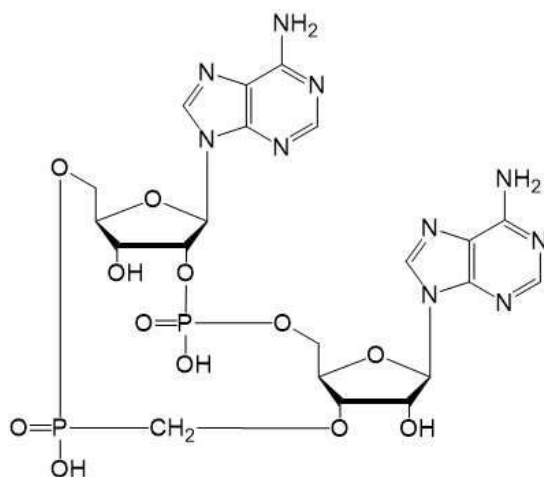


[1018]

[1019] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1020] $C_{21}H_{24}FN_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 689.1; 실측치: 689.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 35.8.

[1021] 실시예 8. (1R,6R,8R,9R,10S,16R,18R,19R)-8,18-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,13,19-테트라하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온

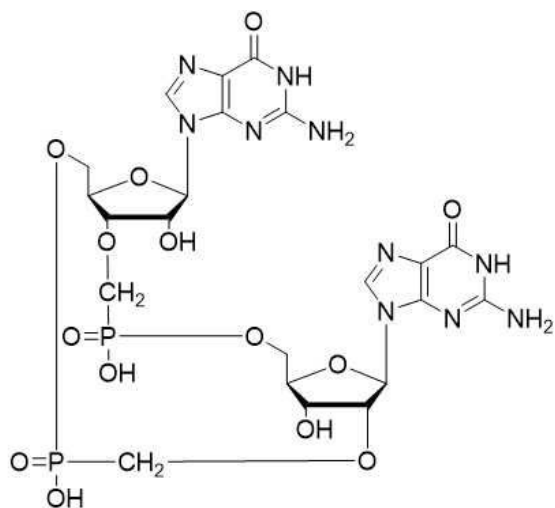


[1022]

[1023] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1024] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 671.1; 실측치: 671.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 33.5.

[1025] 실시예 9. (1R,7R,9R,10R,11S,17R,19R,20R)-9,19-비스(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-4,10,14,20-테트라하이드록시-2,5,8,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,14λ⁵-다이포스파트리사이클로[15.2.1.0^{7,11}]아이코산-4,14-다이온

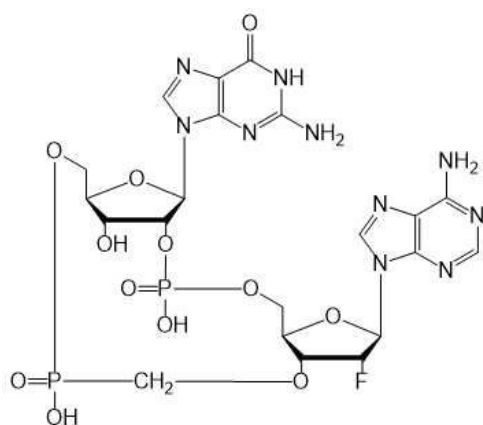


[1026]

[1027] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1028] $C_{22}H_{27}N_{10}O_{14}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 717.1; 실측치: 717.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 31.5.

[1029] 실시예 10. (1R,6R,8R,9R,10R,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,13,19-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[1030]

[1031] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1032] $C_{21}H_{24}FN_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 689.1; 실측치: 689.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 46.4. 25℃에서 D₂O 중의 ¹H, ¹⁹F 및 ³¹P NMR 데이터:

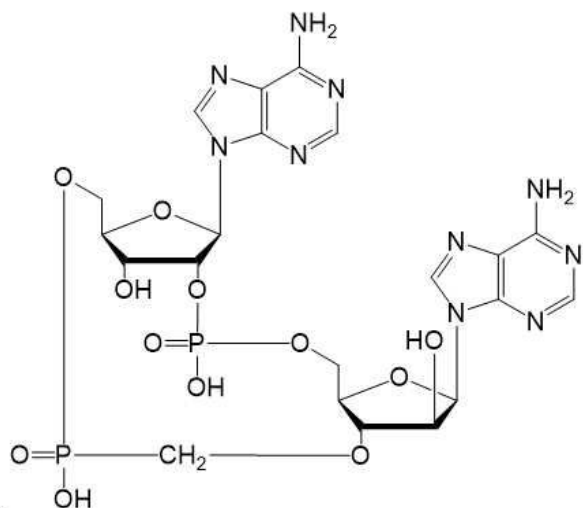
표 5

[1033]

Res.	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	H-2	H-8	¹⁹ F	³¹ P
G	6.095 d (8.0)	5.06 ddd (9.0; 8.0; 4.6)	4.67 d (4.6)	4.47 um	4.20 ddd (11.5; 5.5; 2.3)	4.08 ddd (11.5; 3.0; 2.5)	--	8.04 s	--	-0.43
A	6.44 d (17.8)	5.69 dd (51.9; 3.7)	4.66 ddd (25.4; 9.0; 3.7)	4.50 dq (9.0; 2.7; 2.4; 2.4)	4.275 dt (11.8; 2.7; 2.7)	4.11 ddd (11.8; 3.7; 2.4)	8.26 s	8.21 s	-199.21	17.92

[1034] 실시예 11. (1R,6R,8R,9S,10S,16R,18R,19R)-8,18-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,13,19-테트라하이드록시-

2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온

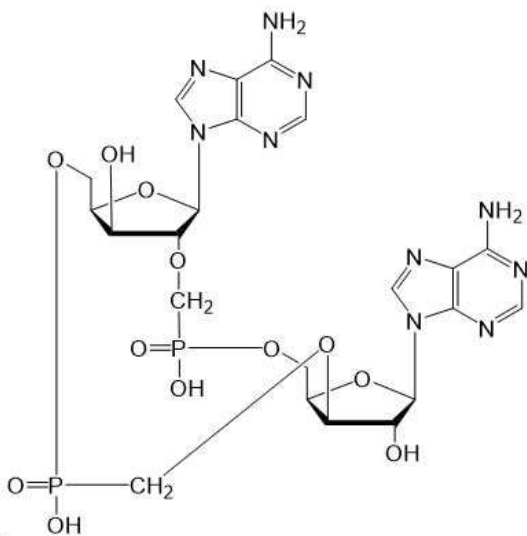


[1035]

[1036] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1037] C₂₁H₂₅N₁₀O₁₂P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 671.1; 실측치: 671.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 28.9.

[1038] 실시예 12. (1R,7R,9R,10R,11R,17R,19R,20S)-9,19-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,10,14,20-테트라하이드록시-2,5,8,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,14λ⁵-다이포스파트리사이클로[15.2.1.0^{7,11}]아이코산-4,14-다이온

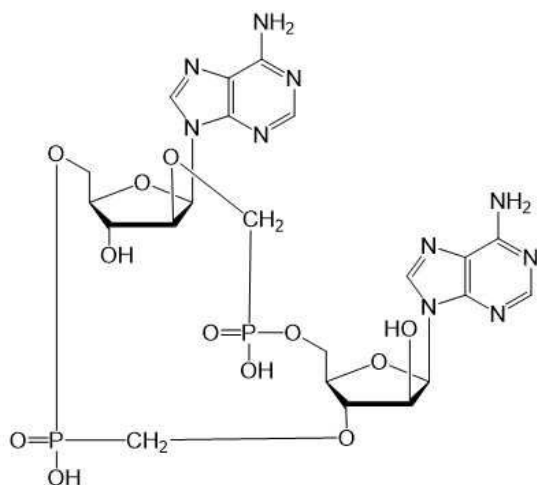


[1039]

[1040] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

[1041] C₂₂H₂₇N₁₀O₁₂P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 685.1; 실측치: 685.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 30.9.

[1042] 실시예 13. (1S,7R,9R,10S,11S,17R,19R,20R)-9,19-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,10,14,20-테트라하이드록시-2,5,8,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,14λ⁵-다이포스파트리사이클로[15.2.1.0^{7,11}]아이코산-4,14-다이온

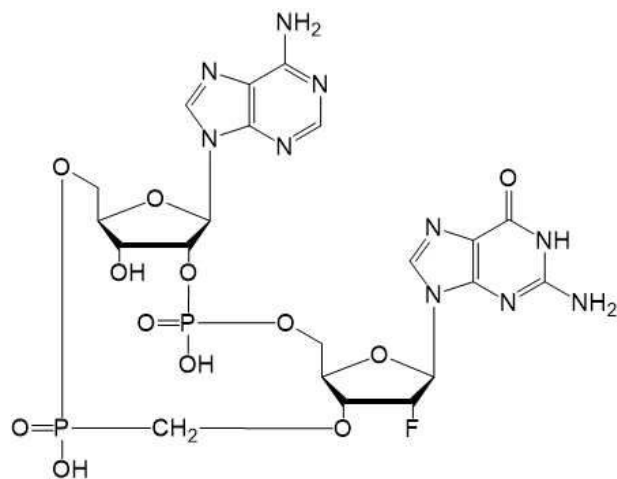


[1043]

[1044] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

[1045] $C_{22}H_{27}N_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 685.1; 실측치: 685.1; HPLC 방법 1, 체류 시간 (min) = 29.9.

[1046] 실시예 14. (1R,6R,8R,9R,10R,16R,18R,19R)-8-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-18-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,13,19-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온

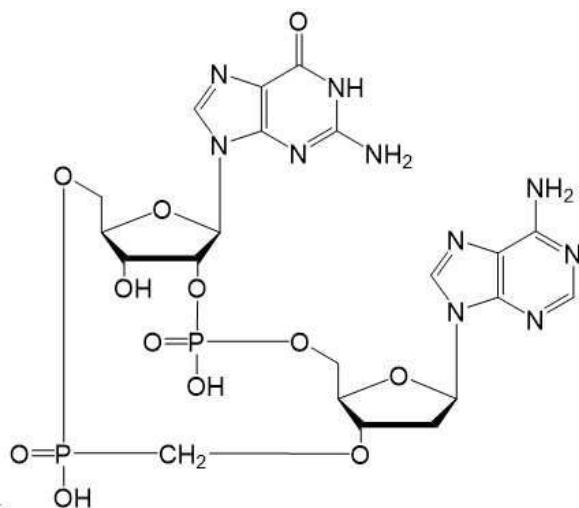


[1047]

[1048] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

[1049] $C_{21}H_{24}FN_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 689.1, 실측치: 689.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 40.7; ¹H NMR (D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 52.1, 4.0 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J = 9.2, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.85 (ddd, J = 20.7, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.7, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (dt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 11.4, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 11.4, 3.7, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 11.8, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (D₂O) δ -198.4; ³¹P NMR (D₂O) δ 17.9, -0.7.

[1050] 실시예 15. (1R,6R,8R,10S,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,13,19-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



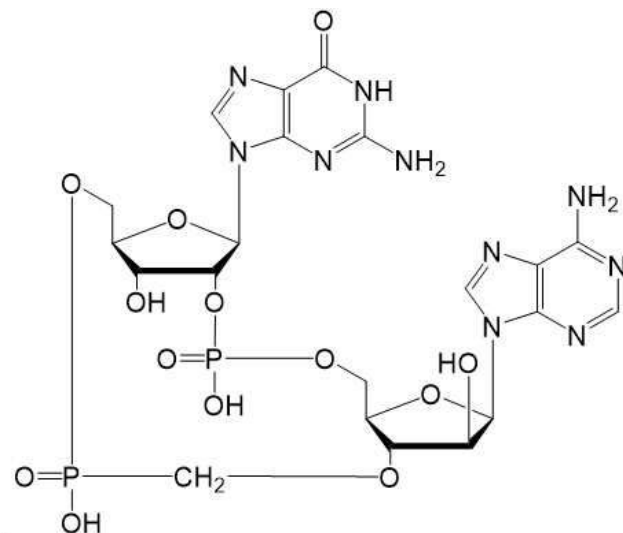
[1051]

[1052] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

[1053] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 671.1; 실측치: 671.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 39.2; ¹H NMR (D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 6.7, 5.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 8.8, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.30 (ddd, J = 7.4, 3.7, 3.5 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 11.5, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 11.5, 3.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06 (ddd, J = 11.1, 5.8, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 14.2, 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 14.2, 6.7, 5.5 Hz, 1H); ³¹P NMR (D₂O) δ 18.9, -0.3.

[1054]

실시예 16. (1R,6R,8R,9S,10S,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,13,19-테트라하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[1055]

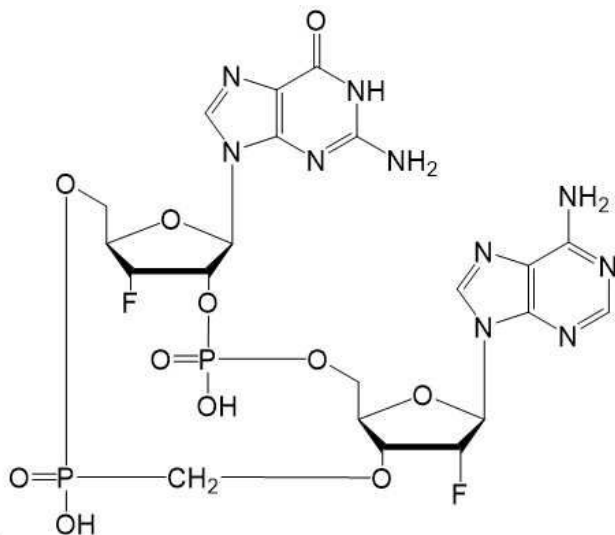
[1056] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

[1057] $C_{21}H_{25}N_{10}O_{13}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 687.1; 실측치: 687.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 38.6; ¹H NMR (D₂O) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 9.0, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 3.5, 2.5, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 6.3, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J = 11.3, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 11.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.07

(m, 1H), 3.90 (dd, $J = 13.6, 11.4$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 18.4, -0.4.

[1058]

실시예 17. (1S,6R,8R,9R,10R,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,19-다이플루오로-3,13-다이하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3 λ^5 ,13 λ^5 -다이포스파트리 사이클로[14.2.1.0 ^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



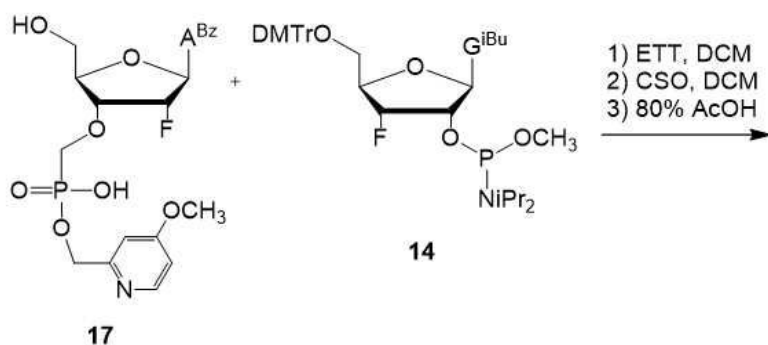
[1059]

산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

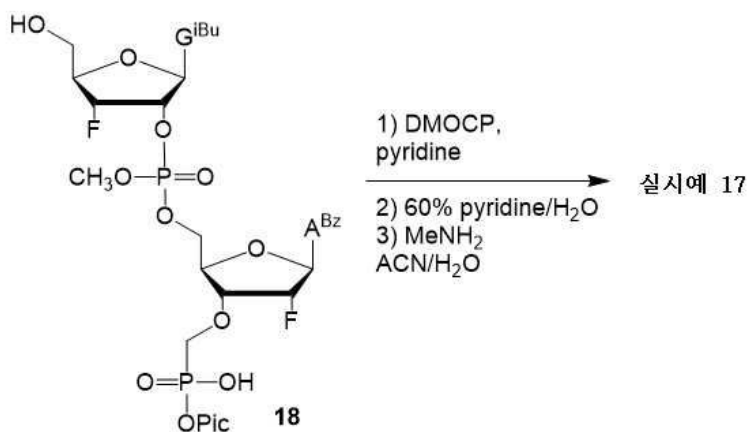
[1060]

대안적으로, 화합물은 후술한 순서에 따라 용액 중에서 제조하였다. ETT (0.1 g; 0.82 mmol)를 DCM (10 mL) 중의 포스포네이트 중간산물 17 (0.1 g; 0.17 mmol) 및 포스포라미디트 중간산물 14 (0.16 g; 0.20 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후, CSO (0.15 g; 0.56 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올 (10 mL)을 실온에서 1시간 처리하고, 증발시켰다. 잔사에 80% 아세트산 / 물 (10 mL)을 실온에서 2시간 처리하였다. 용액을 바로 C18 컬럼에 주입하고, 5mM 암모늄 바이카보네이트 중의 아세트오니트릴의 선형적인 농도구배를 이용해 선형적인 포스포네이트 다이머 18를 분리하였다: (중간산물 18) $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{N}_{11}\text{O}_{15}\text{P}_2$ (M-H) $^{-}$ ESI-MS 계산치 1018.2, 실측치 1018.2.

[1061]



[1062]



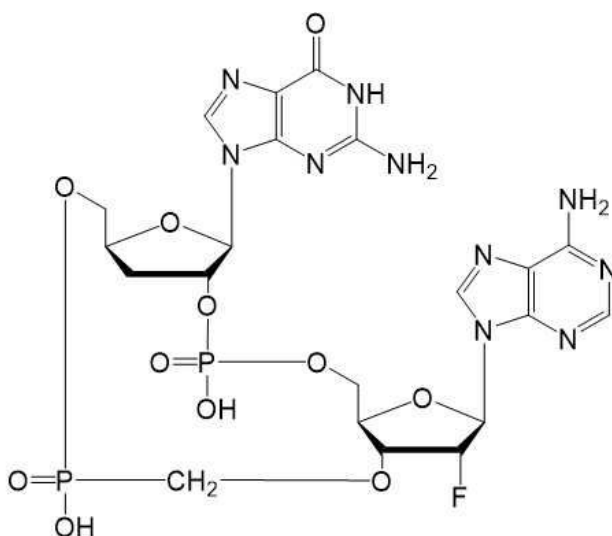
[1063]

DMOCP (0.16 g; 0.85 mmol)를 피리딘 (10 mL) 중의 선형적인 포스포네이트 다이머 **18** 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 교반하였다. 그 후, 물 (5 mL)을 첨가하여, 혼합물을 65℃에서 3시간 교반한 다음 증발시키고, 메탄올 (3 x 10 mL)과 공동-증발시켰다. 5mM 암모늄 바이카보네이트 중의 선형적인 아세토니트릴 농도구배를 이용해 사이클릭 다이뉴클레오티드를 분리하고, 증발시켰다. 잔사를 50% ACN 수용액 (10 mL)에 용해하고, 에탄올 (5 mL) 중의 33% 메틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 교반하고, 증발시켰다. 산물은 분취용 C18 HPLC를 이용해 정제하였다 (0.1M TEAB 중의 아세토니트릴의 선형적인 농도구배로 용리). 원하는 산물은 DOWEX Na⁺를 사용해 소듐 염으로 변환하고, 물로부터 동결-건조하였다: C₂₁H₂₃F₂N₁₀O₁₁P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치:

691.1; 실측치: 691.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 48.9; ¹H NMR (D₂O) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.44 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 52.2, 3.8 Hz, 1H), 5.48 (dq, J = 53.4, 4.0 Hz, 1H), 5.14 (dddd, J = 24.6, 9.4, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.66 (ddd, J = 25.5, 9.3, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.29 (dt, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 11.6, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.16 (ddd, J = 12.0, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (D₂O) δ -193.9, -199.3; ³¹P NMR (D₂O) δ 17.9, -0.7.

[1064]

실시예 18. (1R,6R,8R,9R,10R,16S,18R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9-플루오로-3,13-다이하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]-노나데칸-3,13-다이온



[1065]

[1066]

산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

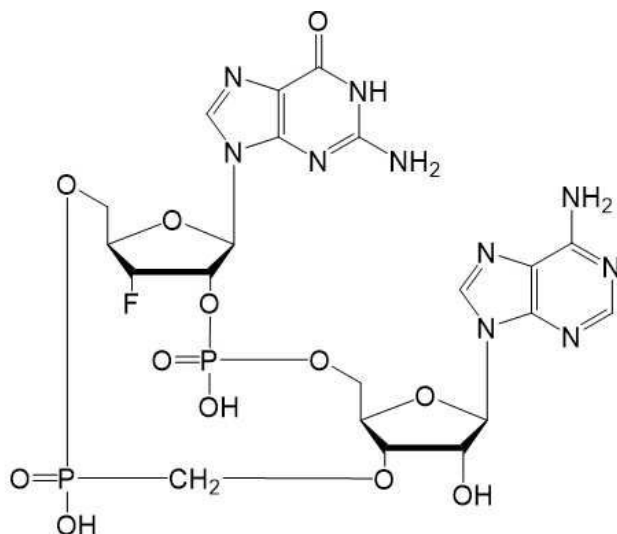
[1067]

C₂₁H₂₄FN₁₀O₁₁P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 673.1; 실측치: 673.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 42.6; ¹H NMR

(D₂O) δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 52.1, 3.6 Hz, 1H), 5.14 (dq, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 4.59 (ddd, *J* = 25.1, 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 12.0, 2.5, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 11.4, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 12.0, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 11.4, 6.2, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 13.4, 11.4 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H); ¹⁹F NMR (D₂O) δ -199.5; ³¹P NMR (D₂O) δ 17.9, -0.9.

[1068]

실시예 19. (1S,6R,8R,9R,10S,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-19-플루오로-3,9,13-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[1069]

산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

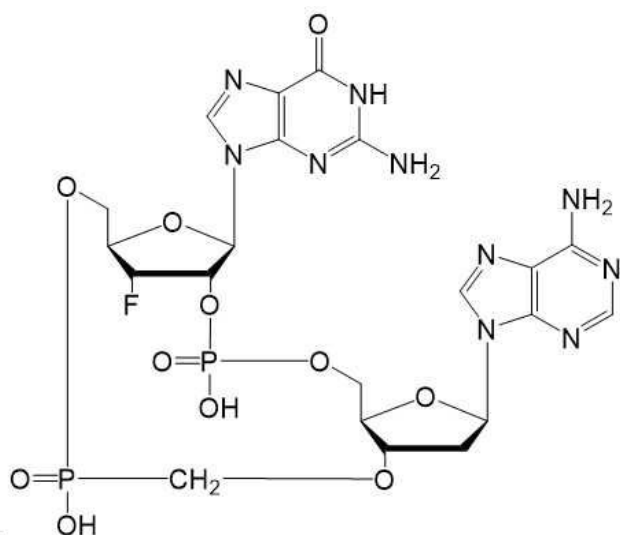
[1070]

[1071]

C₂₁H₂₄FN₁₀O₁₂P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 689.1; 실측치: 689.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 44.6; ¹H NMR (D₂O) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 53.2, 3.9 Hz, 1H), 5.12 (dddd, *J* = 24.7, 9.2, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.76 (ddd, *J* = 3.2, 2.5, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 11.6, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.12 (dt, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 14.1, 10.0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (D₂O) δ -194.0; ³¹P NMR (D₂O) δ 18.5, -0.7.

[1072]

실시예 20. (1S,6R,8R,10S,16R,18R,19R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-19-플루오로-3,13-다이하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스파트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[1073]

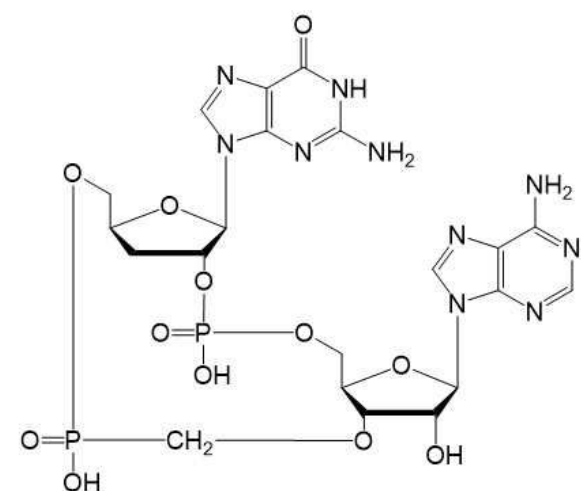
[1074] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

[1075]

$C_{21}H_{24}FN_{10}O_{11}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 673.1; 실측치: 673.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 45.4; ^1H NMR (D₂O) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 6.7, 5.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 53.4, 4.0 Hz, 1H), 5.12 (dddd, J = 24.9, 8.7, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (dt, J = 25.0, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 6.7, 5.6, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.27 (ddd, J = 11.6, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (ddt, J = 11.6, 3.1, 2.3 Hz, 1H), 4.09 (ddd, J = 11.1, 5.8, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 11.1, 7.8, 7.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 14.0, 6.7, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 14.0, 6.7, 5.6 Hz, 1H); ^{19}F NMR (D₂O) δ -193.9; ^{31}P NMR (D₂O) δ 19.3, -0.2.

[1076]

실시예 21. (1R,6R,8R,9R,10S,16S,18R)-18-(2-아미노-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,9,13-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3 λ^5 ,13 λ^5 -다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-3,13-다이온



[1077]

[1078] 산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로제조하였다.

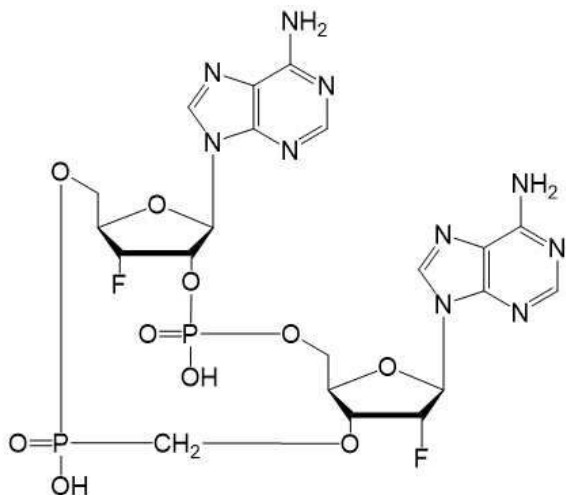
[1079]

$C_{21}H_{25}N_{10}O_{12}P_2$ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 671.1; 실측치: 671.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 42.6; ^1H NMR (D₂O) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.13 (dq, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.47 (dq, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 12.2, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.2,

7.7, 2.8 Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J = 12.2, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J = 11.2, 6.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 13.7, 11.2$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.5, 7.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 18.4, -0.8.

[1080]

실시예 22. (1S,6R,8R,9R,10R,16R,18R,19R)-8,18-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,19-다이플루오로-3,13-다이하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3 λ^5 ,13 λ^5 -다이포스포트리사이클로[14.2.1.0 ^{6,10}]노나테칸-3,13-다이온



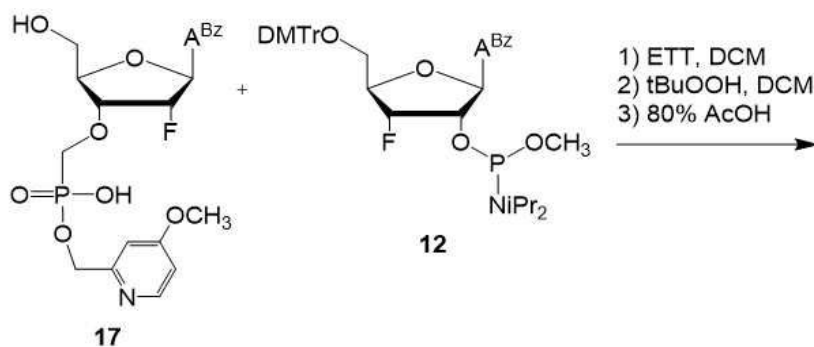
[1081]

산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

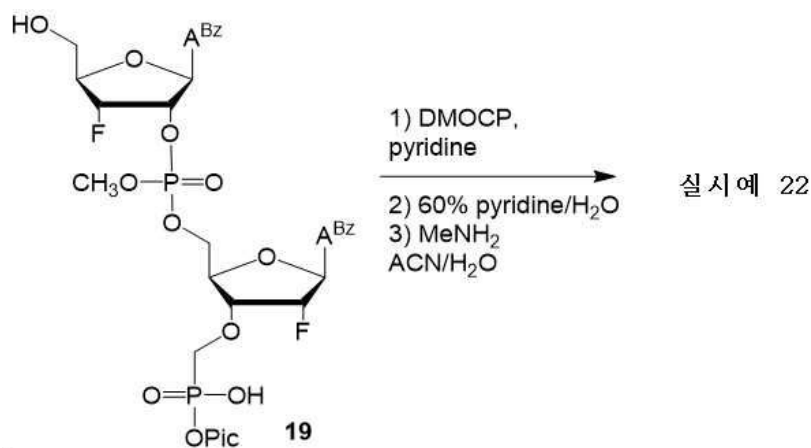
[1082]

[1083]

대안적으로, 화합물은 전술한 순서에 따라 용액 중에 제조하였다. ETT (35 mg; 0.28 mmol)를 DCM (4 mL) 중의 포스포네이트 중간산물 **17** (29 mg; 0.050 mmol) 및 포스포르아미디트 중간산물 **12** (46 mg; 0.055 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 2시간 교반하였다. 그 후, tBuOOH (31 μL ; 0.17 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (물 5 mL 중의 84 mg)를 0°C에서 처리하여, 중화시켰다. 잔사에 80% 아세트산 수용액 (5 mL)을 실온에서 5시간 처리하였다. 용액을 바로 C18 컬럼에 주입하고, 5mM 암모늄 바이카보네이트 중의 아세토니트릴의 선형적인 농도구배를 이용해, 선형적인 포스포네이트 다이머 중간산물 **19**를 분리하였다: $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_{11}\text{O}_{14}\text{P}_2$ (M-H) $^-$ ESI-MS (중간산물 **19**) 계산치 1036.2, 실측치 1036.2.



[1084]



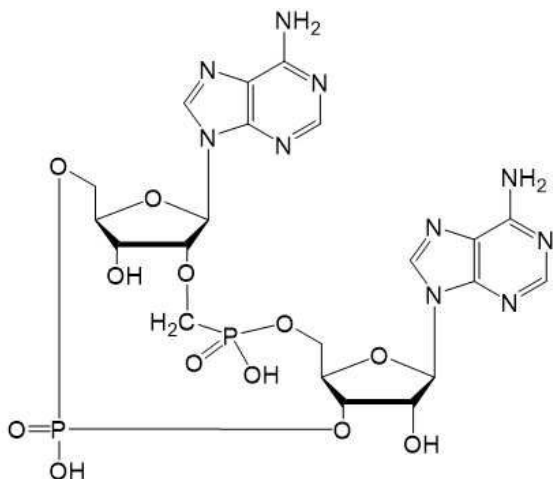
[1085]

DMOCP (95 mg; 0.5 mmol)를 피리딘 (6 mL) 중의 선형적인 포스포네이트 다이머 19 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 교반하였다. 그 후, 물 (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 3시간 교반한 다음 증발시키고 메탄올 (3 x 10 mL)과 공동-증발시켰다. 5mM 암모늄 바이카보네이트 중의 아세트니트릴의 선형적인 농도구배를 이용해, 사이클릭 다이뉴클레오타이드를 분리하여, 이를 증발시켰다. 잔사를 50% ACN 수용액 (10 mL)에 용해하고, 에탄올 (5 mL) 중의 33% 메틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 교반하고, 증발시켰다. 산물을 분취용 C18 HPLC에 의해 정제하였다 (0.1M TEAB 중의 아세트니트릴의 선형적인 농도구배로 용리). 원하는 산물을 DOWEX Na⁺를 사용해 소듐 염으로 변환하고, 물로부터 동결-건조하였다: C₂₁H₂₃F₂N₁₀O₁₀P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 675.1;

실측치: 675.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 50.1. 25°C에서 D₂O 중의 ¹H, ¹⁹F 및 ³¹P NMR 데이터: ¹H NMR δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 51.6, 3.5 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 53.1, 4.0 Hz, 1H), 5.39 (dtd, J = 24.7, 8.3, 4.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.67 (ddd, J = 26.0, 9.3, 3.5 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 11.5, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 12.0, 3.6, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (dddd, J = 11.5, 3.2, 2.4, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR δ -193.93, -199.93; ³¹P NMR δ 18.38, -1.14.

[1086]

실시예 23. (1R,6S,7R,8R,10R,16R,17R,19R)-8,17-비스(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,7,13,19-테트라하이드록시-3,5,9,12,15,18-헥사옥사-4λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6,10}]노나데칸-4,13-다이온



[1087]

[1088]

산물은 캡핑 단계 없이 전술한 방법에 따라 고상으로 제조하였다.

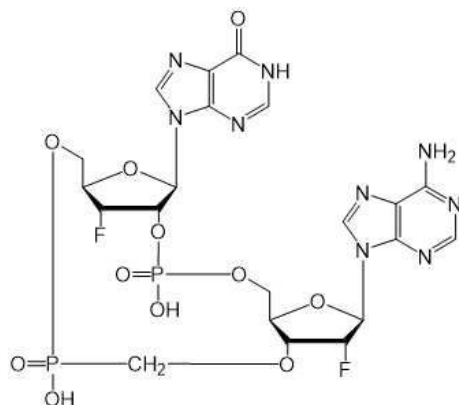
[1089]

C₂₁H₂₃N₁₀O₁₂P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 671.1; 실측치: 671.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 41.6.

[1090]

실시예 24. (1S,6R,8R,9R,10R,16R,18R,19R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-9,19-다이플루오로-3,13-다이하이드록시-18-(6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-9-일)-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3λ⁵,13λ⁵-다이포스포트리사이클로[1

4.2.1.0^{6, 10}]노나데칸-3,13-다이온



[1091]

[1092]

산물을 MOS 올리고뉴클레오타이드 합성기를 사용해 상기 방법에 따라 1 μ mol 규모로 고상으로 제조하였다. CE-CPG에 3% DCA / DCM을 2분간 처리한 다음 ACN 및 DCM으로 행구었다. 피리딘 중의 포스포네이트 중간산물 6 (0.1M, 0.1 mL) 및 피리딘 중의 TIPSCl (0.3M, 0.1 mL)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 10분간 반응시킨 다음 ACN 및 DCM으로 행구었다.

[1093]

CPG에 3% DCA / DCM을 2분간 처리한 다음 ACN 및 DCM으로 행구었다. 아세토니트릴 중의 포스포르아미디트 중간산물 15 (0.1M, 0.1 mL) 및 아세토니트릴 중의 ETT (0.3M, 0.1 mL)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 10분간 반응시킨 후 ACN 및 DCM으로 행구었다. CPG에, 데칸 및 DCM (1/4, v/v) 중의 5.5M tBuOOH를 3분간 처리한 다음 ACN 및 DCM으로 행구었다. CPG에 3% DCA / DCM을 2분간 처리한 다음 ACN 및 DCM으로 행구었다.

[1094]

CPG-결합된 선형적인 다이머가 함유된 컬럼을 합성기에서 꺼내고, CPG를 2 mL 스크류 시험관에 넣었다. 선형적인 다이머가 결합된 CPG 고체 지지체에 ACN (500 μ l) 중의 10% Et₂NH 용액을 첨가하고, 비균질 혼합물을 에펜도르프 서모믹서 컴포트 셰이커에서 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 피스드 벙에서 증발시켰다.

[1095]

피리딘 (400 μ l) 중의 DMOCP (10 mg) 용액을 시험관에 넣었다. 비균질 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 그런 후, Et₃N 10 μ l 및 물 266 μ l를 반응 혼합물에 첨가하고, 65°C에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 스피드 벙에서 증발시켰다.

[1096]

50% MeOH 수용액 (600 μ l)을 반응 혼합물에 첨가하고, 디캔팅에 의해 고체 지지체를 용액으로부터 분리한 다음 50% MeOH 수용액 (3 x 200 μ l)으로 행구었다. 용액을 수집하여, 2 mL 스크류 시험관에 넣어 스피드 벙에서 증발시켰다. 잔사를 50% MeOH 수용액 (600 μ l)에 용해하고, EtOH (600 μ l) 중의 33% MeNH₂ 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시켰다. 잔사를 0.1M TEAB (1.5 ml)에 용해하여, 반-분취용 C18 컬럼 (Luna 5 μ m C18 250x10 mm)에 주입하였다. 사이클릭 다이뉴클레오타이드를 0.1M TEAB 중의 아세토니트릴의 선형적인 농도구배를 이용해 역상 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

[1097]

C₂₁H₂₂F₂N₉O₁₁P₂ ESI-MS (M-H)⁻ 계산치: 676.1; 실측치: 676.1; HPLC 방법 2, 체류 시간 (min) = 49.8. 25°C에서 D₂O 중의 ¹H, ¹⁹F 및 ³¹P NMR 데이터: ¹H NMR δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 51.9, 3.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 53.2, 4.0 Hz, 1H), 5.29 (dddd, *J* = 24.5, 9.3, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 25.4, 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.52 (dq, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 11.5, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 12.0, 3.8, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (ddt, *J* = 11.5, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 13.7, 11.0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR δ -193.47, -193.81; ³¹P NMR δ 18.14, -0.88.

[1098]

실시예 25. (1S,6R,8R,9R,10S,16R,18R,19R)-8-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-18-(2,6-다이아미노-9H-퓨린-9-일)-19-플루오로-3,9,13-트리하이드록시-2,4,7,11,14,17-헥사옥사-3 λ^5 ,13 λ^5 -다이포스포트리사이클로[14.2.1.0^{6, 10}]노나데칸-3,13-다이온

- [1110] 293T wtSTING-FL 리포터 세포
- [1111] 293T 세포 (cat. # CRL-3216, ATCC, Manassas, USA)를 형질감염 전날, 폴리-D-라이신 (cat. # P6407, Sigma Aldrich, Czech Republic)으로 코팅된 6웰 플레이트에서, 10% 열 불활화된 FBS(cat. # S1520, Biowest, Riverside, USA)가 첨가된 글루코스 고 농도의 항생제 무첨가 DMEM (cat. # D5796, Sigma Aldrich, Czech Republic)에 세포 125,000/ cm²의 밀도로 접종하였다. 형질감염 당일, 인간 야생형 STING (WT STING)를 코딩하는 플라스미드 pUNO1-hSTING-WT (cat. # punol-hstingwt, InvivoGen, San Diego, USA) 2.5 μ g을 OptiMEM 배지 (cat. # 31985062, ThermoFisher, Waltham, USA) 125 μ l에 희석하고, Lipofectamine 2000 (cat. # 11668019, ThermoFisher, Waltham, USA) 12.5 μ l이 함유된 동일 배지 125 μ l와 혼합하였다. 실온 (RT)에서 5분간 인큐베이션한 후, 하나의 웰에서 혼합물 250 μ l를 세포에 점적 첨가하였다. 세포를 36시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션한 다음 0.05% 트립신 및 0.22 g/L EDTA (둘다 cat. # L0941, Biowest, Riverside, USA)를 사용해 탈착시켰다.
- [1112] 형질감염된 세포를, 폴리-D-라이신으로 코팅된 6웰 플레이트에, 10% 열 불활화된 FBS, 30 μ g/mL 블라스티시딘 (cat. # ant-bl-05, InvivoGen, San Diego, USA), 0.06 mg/ml 페니실린 G 및 0.1 mg/ml 스트렙토마이신 설페이트 (둘다 cat. #. L0018, Biowest, Riverside, USA)가 함유된 글루코스 고 농도 DMEM 배지에, 세포 50000/cm²의 밀도로 접종하였다. 블라스티시딘에 대해 내성인 세포 콜로니가 육안으로 볼 수 있게 형성될 때까지, 3-4일 마다 배지를 교체하였다.
- [1113] 전술한 바와 같이 동일한 절차에 따라 WT STING를 안정적으로 발현하는 블라스티시딘 내성 세포에 pGL4.27-4xISRE 플라스미드를 추가적으로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를, 10% 열 불활화된 FBS, 30 μ g/mL 블라스티시딘, 0.06 mg/ml 페니실린 G 및 0.1 mg/ml 스트렙토마이신 설페이트가 함유된 글루코스 고 농도 DMEM에서, 300 μ g/mL 히그로마이신 (cat. #. 10687010, ThermoFisher, Waltham, USA)에 대한 내성에 대해 선별하였다. 96웰 플레이트에서 세포를 제한 희석하여 안정적으로 이중 형질감염된 세포의 균질한 배양물을 준비하고, 단일 세포에서 기원한 세포가 든 웰을 선별하였다. 이들 세포를 증폭시키고, WT STING의 발현을 단일클론 마우스 anti STING 항체 (cat. #. MAB7169, 1:1000 희석; 2차 항체 cat. #. HAF007, 1:2000 희석, 둘다 R&D Systems, Minneapolis, USA)를 이용한 웨스턴 블롯에 의해, 그리고 50 μ M STING 작용제 2'3' cGAMP (cat. # tlr1-nacga23, InvivoGen, San Diego, USA)의 존재시 반딧불이 루시페라제 발현 유도에 의해, 검증하였다. pUNO1 플라스미드에 상보적인 프라이머 pUNO1_Seq_F (TGCTTGCTCAACTCTACGTC) (서열번호 3) 및 pUNO1_Seq_R (GTGGTTTGCCAACTCATC) (서열번호 4)를 사용해 형질감염된 세포로부터 게놈 DNA를 증폭시키고, 형질감염된 세포내 WT STING 유전자의 존재를 DNA 서열분석을 통해 검증하였다.
- [1114] 293T wtSTING-FL 리포터 세포를 이용한 디기토닌 분석 (digitonin Assay)
- [1115] 293T wtSTING-FL 세포를 폴리-D-라이신으로 코팅된 96웰 플레이트에서, 10% 열 불활화된 FBS가 첨가된 글루코스 고 농도 DMEM 100 μ l 내에 세포 250,000/cm²의 밀도로 접종하였다. 다음날 배지를 제거하고, 50 mmol.l⁻¹ HEPES (cat. # H3375, Sigma Aldrich, Czech Republic) pH 7.0, 100 mmol.l⁻¹ KCl, 3 mmol.l⁻¹ MgCl₂, 0.1 mmol.l⁻¹ DTT (cat. # D0632, Sigma Aldrich, Czech Republic), 85 mmol.l⁻¹ Sucrose (cat. # S7903, Sigma Aldrich, Czech Republic), 0.2% BSA (cat. # A2153, Sigma Aldrich, Czech Republic), 1 mmol.l⁻¹ ATP (cat. # A1852, Sigma Aldrich, Czech Republic), 0.1 mmol.l⁻¹ GTP (cat. # G8877, Sigma Aldrich, Czech Republic), 및 10 μ g/mL 디기토닌 A (cat. # D141, Sigma Aldrich, Czech Republic)를 함유한 디기토닌 완충제에서의 화합물의 3 배 연속 희석물을 세포에 첨가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 30분간 인큐베이션한 후 완충제를 제거하고, 세포를 배양 배지 100 μ l로 1회 세척하였으며, 각 웰에 배지 100 μ l를 첨가하였다. 세포가 든 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 5시간 인큐베이션하고, 배지 50 μ l를 제거한 다음 ONE-Glo™ 루시페라제 분석 시스템 시약 (cat. # E6120, Promega, Madison, USA) 30 μ l를 각각의 웰에 첨가하였다. Synergy H1 (Biotek, Winooski, USA)에서 발광을 측정하였다. GrafPad Prism (San Diego, CA USA)을 사용해, 8포인트 용량-반응 곡선으로부터 50% 유효 농도 (EC₅₀)를 계산하였다. 대조군 화합물 3'3'-c-di-GMP (cat. # tlr1-nacdg), 3'3'-c-di-AMP (cat. # tlr1-nacda), 3'3'-cGAMP (cat. # tlr1-nacga), 2'3'-cGAMP (cat. # tlr1-nacga23) 및 2'2'-cGAMP (cat. # tlr1-nacga22)는 Invivogen (San Diego, USA) 사에서 구입하였다.

[1116] WT STING 및 AQ STING 단백질

[1117] pUNO1-hSTING-WT (cat. # punol-hstingwt, InvivoGen, San Diego, USA) 및 pUNO1-hSTING-HAQ 플라스미드 (punol-hsting-haq, InvivoGen, San Diego, USA)로부터 올리고뉴클레오타이드 hSTING140-BamH-For (GTGGGATCCGCCCGAGCTGAGATCTCTGCAG) (서열번호 5) 및 hSTING379-Not-Rev3 (TATGCGGCCGCCTATTACAGTAACCTCTTCCTTTTC) (서열번호 6)를 이용한 PCR (Phusion® High-Fidelity DNA Polymerase, cat. # M0530S, NEB, Ipswich, USA)에 의해, WT 및 AQ 인간 STING (G230A-R293Q) cDNA를 증폭시켰다. PCR 정제 산물을 제한효소 BamHI (cat. # R0136S, NEB, Ipswich, USA) 및 NotI (cat. # R0189S, NEB, Ipswich, USA)으로 절단하고, 이를 동일한 효소로 절단한 선형화된 pSUMO 벡터에 클로닝하였다. pHis-parallel2 플라스미드 (Clontech, Mountain View, USA)의 NdeI 부위와 BamHI 부위 사이에 8-His-SUMO 서열을 삽입하여, 플라스미드 pSUMO를 구축하였다. 이에, pSUMO-STING WT 또는 pSUMO-STING AQ 플라스미드는 N-말단 8xHis 및 SUMO tag를 가진 절단형 인간 WT STING 또는 AQ STING (아미노산 잔기 140-343)를 코딩한다.

[1118] 제조합 WT STING 및 AQ STING 단백질을 Rosetta-gami B (DE3) 컴피턴트 세포 (cat. # 71136-3, Merck Millipore, Billerica, USA)에서 과다 발현시켰다. 박테리아 펠렛을 Dounce 호모게나이저를 사용해 50 mmol.l^{-1} TrisCl (cat. # T1503, Sigma Aldrich, Czech Republic) pH 8.0, 300 mmol.l^{-1} NaCl, 3 mmol.l^{-1} β -머캅토에탄올 (cat. # M6250, Sigma Aldrich, Czech Republic), 10% 글리세롤 (cat. # G5516, Sigma Aldrich, Czech Republic) 및 20 mmol.l^{-1} 이미다졸 (cat. # I5513, Sigma Aldrich, Czech Republic)이 함유된 병행한 세포용해 완충제에 재-현탁하였다. DNase I (cat. # D5025, Sigma Aldrich, Czech Republic) 및 RNase A (cat. # R6513, Sigma Aldrich, Czech Republic)을 MgCl_2 (최종 농도 5 mmol.l^{-1})와 함께 호모게네이트에 첨가하고 (최종 농도 $50 \mu\text{g/ml}$), 박테리아를 French Press G-M™ High-Pressure Cell Press Homogenizer (1500 psi, 사이클 3회)를 사용해 세포용해하였다. 세포용해물을 30,000 g로 20분간 회전시키고, 상층물을 Ni-NTA 수지 (cat. # 745400.25 Macherey-Nagel, Duren, Germany)와 함께 30분간 부드럽게 섞었다. 수지를 크로마토그래피 컬럼에 붓고, 완충제 A (50 mmol.l^{-1} TrisCl (pH 8.0), 800 mmol.l^{-1} NaCl, 3 mmol.l^{-1} β -머캅토에탄올; 10% 글리세롤; 20 mmol.l^{-1} 이미다졸) 50 ml로 행군 다음 300 mmol.l^{-1} 이미다졸이 함유된 완충제 A 15 ml로 8-His-SUMO tagged STING 단백질을 용출시켰다. 용출된 단백질에 제조합 SUMO 프로테아제 ($80 \mu\text{g/ml}$ 단백질 용액, cat. # 12588018, ThermoFisher, Waltham, USA)를 처리해 절단하였다. 단백질을 HiLoad 16/60 Superdex 75 (cat. # 28989333, GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, USA)에서 150 mmol.l^{-1} NaCl 및 10% 글리세롤이 함유된 50 mmol.l^{-1} Tris Cl 완충제 pH 7.4를 사용한 크기 배제 크로마토그래피에 의해 추가적으로 정제하였다. 단백질을 Amicon® Ultra-15 10 K device (cat. # UFC901008, Merck Millipore, Billerica, USA)를 사용해 농축하고, 액체 N_2 에서 급속 냉동하였다.

[1119] 8-His-SUMO의 DNA 서열

[1120] ATGTCGCATCACCATCATCATCACCACCATGGGATGTCGGACTCAGAAGTCAATCAAGAAGCTAAGCCAGAGGTCAAGCCAGAAGTCAAGCCTGAGACTCAC ATCAATTTAAAGGTGTCGGATGGATCTTCAGAGATCTTCTTCAAGATCAAAAAGACCACTCCTTTAAGAAGGCTGATGGAAGCGTTCGCTAAAAGACAGGGT AAGGAAATGGACTCCTTAAGATTCTGTACGACGGTATTAGAATTCAAGCTGATCAGACCCCTGAAGATTGGACATGGAGGATAACGATATTATTGAGGCT CACCGCGAACAGATTGGTGGATCC (서열번호 7).

[1121] 8-His-SUMO의 아미노산 서열

[1122] MSHHHHHHHGMSDEVNQEAKPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEAFKRQKGEMDSLRFYDGIIRIQADQTPEDLDMEDNDIIEA HREQIGGS (서열번호 8).

[1123] 절단된 WT STING의 아미노산 서열

[1124] APAEISAVCEKGNFNAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYS NSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQLTFAMSQYSQAGFSREDRLQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVRLHLRQEEKEEVT (서열번호 9).

[1125] 절단된 AQ STING의 아미노산 서열

[1126] APAEISAVCEKGNFNAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYS

NSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRLRQEEKEEVTV
(서열번호 10).

[1127] WT STING 및 AQ STING를 이용한 시차 주사 형광측정

[1128] STING 단백질의 WT 및 AQ 대립유전자 형태를, 150 mmol.l⁻¹ NaCl, 1:500 SYPRO Orange (cat. # S6650, ThermoFisher, Waltham, USA) 및 150 μM CDN 또는 물이 함유된 100 mmol.l⁻¹ TrisCl 완충제 pH 7.4에, 최종 농도 0.1 mg/ml로 희석하였다. 반응 혼합물 20 μl를 96웰 광학 반응 플레이트에 3세트로 콤팩팅하고, 샘플의 열변성을 실시간 PCR 사이클러 (LightCycler® 480 Instrument II - Roche, Basel, Switzerland)에서 수행하였다. 열 변성 커브의 1차 도함수 (first derivative)를 수행하여, STING - CDN 복합체 및 STING 아포단백질의 변성 온도를 계산하였다. STING CDN 복합체의 평균 변성 온도로부터 STING 아포단백질의 평균 변성 온도를 제하여 각각의 CDN에서의 열 변동을 계산하였다.

표 6

[1129]

화합물	DSF ΔTm (°C)		다기토닌 분석 EC ₅₀ (μmol.l ⁻¹)
	WT STING	AQ STING	WT STING
실시예 2	1.4	8.8	1.2
실시예 3	0.8	7.2	3.0
실시예 4	7.3	16.0	0.02
실시예 5	16.7	23.2	0.014
실시예 6	0.1	1.2	>50
실시예 7	1.8	8.9	6.1
실시예 8	3.0	9.4	0.4
실시예 9	0.3	1.1	>50
실시예 10	20.9	27.0	0.02
실시예 11	2.3	9.1	2.5
실시예 12	0.0	0.0	>50
실시예 13	0.0	0.2	>50
실시예 14	6.7	14.2	0.08
실시예 15	14.4	19.2	0.01
실시예 16	15.8	18.7	0.04
실시예 17	21.7	27.3	0.02
실시예 18	19.0	23.9	0.02
실시예 19	18.2	25.1	0.002
실시예 20	17.2	23.5	0.005
실시예 21	14.2	21.0	0.006
실시예 22	9.0	11.1	0.015
실시예 23	0.2	3.4	5.9
실시예 24	20.4	25.7	0.02
실시예 25	10.6	17.5	0.053
실시예 26	2.1	7.5	0.58
3'3'-c-다이-GMP	2.6	7.7	5.8
3'3'-c-다이-AMP	2.6	9.3	0.3
3'3'-cGAMP	5.1	13.3	0.16
2'2'-cGAMP	11.5	19.4	0.03
2'3'-cGAMP	15.2	22.7	0.03

[1130] 전술한 내용은 명확한 이해를 목적으로 예 및 실시예를 들어 일부 상세하게 기술되었지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 첨부된 청구 범위내에서 일부 변화 및 수정을 가할 수 있음을 알 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참조문헌은, 각각의 참조문헌이 원용에 의해 개별적으로 포함되는 바와 동일한 수준으로 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참조문헌 사이에 상충되는 부분이 존재할 경우, 본 출원이 우선한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Birkus, Gabriel

Pav, Ondrej

Rosenberg, Ivan

Simak, Ondrej

<120> 2'3'-CYCLIC DINUCLEOTIDES

<130> 052838-540001US

<150> 62/654,054

<151> 2018-04-06

<150> 62/737,205

<151> 2018-09-27

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 1

aaagatcttg gaaagtgaac ccttggaacaa cgaaactgga caaagggaaa ctgcagaaac 60

tgaacaaaag cttaa 75

<210> 2

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 2

ttaagctttg tttcagtttc tgcagtttcc ctttgtccag tttcgttttc caaggtttca 60

ctttccaaga tcttt 75

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic construct	
<400> 3	
tgcttgctca acctacgtc	20
<210> 4	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic construct	
<400> 4	
gtggttgtc caaactcatc	20
<210> 5	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic construct	
<400> 5	
gtgggatccg cccagctga gatctctgca g	31
<210> 6	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic construct	
<400> 6	
tatgcggccg cctattacac agtaacctct tccttttc	38
<210> 7	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic construct	
<400> 7	
atgtcgcac accatcatca tcaccacat gggatgtcgg actcagaagt caatcaagaa	60
gctaagccag aggtcaagcc agaagtcaag cctgagactc acatcaattt aaaggtgtcc	120

gatggatctt cagagatctt cttcaagatc aaaaagacca ctccctttaag aaggctgatg 180
gaagcgttcg ctaaaagaca gggtaaggaa atggactcct taagattctt gtacgacggt 240
attagaattc aagctgatca gaccctgaa gatttggaca tggaggataa cgatattatt 300
gaggctcacc gcgaacagat tggatggatcc 330

<210> 8

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 8

Met Ser His His His His His His His His Gly Met Ser Asp Ser Glu

1 5 10 15

Val Asn Gln Glu Ala Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu

20 25 30

Thr His Ile Asn Leu Lys Val Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe

35 40 45

Lys Ile Lys Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala

50 55 60

Lys Arg Gln Gly Lys Glu Met Asp Ser Leu Arg Phe Leu Tyr Asp Gly

65 70 75 80

Ile Arg Ile Gln Ala Asp Gln Thr Pro Glu Asp Leu Asp Met Glu Asp

85 90 95

Asn Asp Ile Ile Glu Ala His Arg Glu Gln Ile Gly Gly Ser

100 105 110

<210> 9

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 9

Ala Pro Ala Glu Ile Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val

1 5 10 15

Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile
20 25 30

Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn
35 40 45

Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro
50 55 60

Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile
65 70 75 80

Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile
85 90 95

Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly
100 105 110

Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr
115 120 125

Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp
130 135 140

Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu
145 150 155 160

Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln
165 170 175

Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg
180 185 190

His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu Glu Val Thr Val
195 200

<210> 10

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 10

Ala Pro Ala Glu Ile Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val
1 5 10 15

Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile
20 25 30
Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn
35 40 45
Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro
50 55 60
Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile
65 70 75 80
Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln Gln Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile
85 90 95
Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly
100 105 110
Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr
115 120 125
Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp
130 135 140
Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu
145 150 155 160
Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln
165 170 175
Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg
180 185 190
His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu Glu Val Thr Val
195 200