



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2024년10월17일  
(11) 등록번호 10-2718333  
(24) 등록일자 2024년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 5/02 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07F 5/025 (2013.01)  
A61K 31/69 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-7018476  
(22) 출원일자(국제) 2019년11월15일  
심사청구일자 2022년11월15일  
(85) 번역문제출일자 2021년06월15일  
(65) 공개번호 10-2021-0108954  
(43) 공개일자 2021년09월03일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/061657  
(87) 국제공개번호 WO 2020/102646  
국제공개일자 2020년05월22일  
(30) 우선권주장  
62/768,284 2018년11월16일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2016210106 A1  
US20180009830 A1  
US20110077381 A1  
US20120083469 A1

(73) 특허권자  
아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928  
(우: 94545)  
(72) 발명자  
비티 조엘  
미국 캘리포니아 94403 샌 마티오 사우샘프턴 웨이 2246  
폴리 코린 니콜  
미국 캘리포니아 94070 샌 카를로스 로렐 스트리트 1 #102  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 ARG1 및/또는 ARG2의 억제제

**(57) 요약**

ARG1 및 ARG2 중 적어도 하나의 억제제인 화합물, 및 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 상기 화합물의 합성 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. ARG1 및 ARG2에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 암- 및 면역- 관련 장애를 포함하는 다양한 질환, 장애 및 상태의 치료를 위한 상기 화합물 및 조성물의 용도가 또한 본 명세서에 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**그레인지 레베카 루이스**

미국 캘리포니아 94587 유니언 시티 브릿지포인트  
플레이스 4952

**구네이 테즈칸**

미국 캘리포니아 94544 헤이워드 덕슨 스트리트  
28850 아파트먼트 218

**제이콥 스티븐 도널드**

미국 캘리포니아 94619 오克蘭드 김버린 하이츠 11

**칼리시아크 야로슬라프**

미국 캘리포니아 94040 마운틴 뷰 크레스트뷰 드라  
이브 1031 아파트먼트 104

**렐레티 만모한 레디**

미국 캘리포니아 94568 더블린 켈턴 스트리트 4205

**린지 에릭 앨런**

미국 캘리포니아 94539 프리몬트 버넘 플레이스 44

**만달 데바시스**

미국 캘리포니아 94536 프리몬트 란초 아로요 파크  
웨이 405 아파트먼트 326

**뉴컴 에릭 토마스**

미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 라이브 오크 애  
비뉴 825

**파워스 제이 패트릭**

미국 캘리포니아 94044 퍼시픽카 로커웨이 비치 애  
비뉴 745

**로젠 브랜든 레이드**

미국 캘리포니아 94402 샌 마티오 렉싱턴 애비뉴  
1435

**수 용리**

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 걸 애비뉴 908

**트란 안 투**

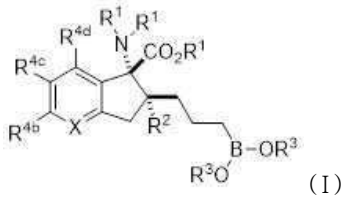
미국 캘리포니아 94587 유니언 시티 유니언 스퀘어  
34 아파트먼트 566

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 갖는 화합물



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

여기서,

X는 N 또는 CR<sup>4a</sup>이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

각각의 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고; 또는 2 개의 R<sup>3</sup> 기가 함께 결합되어 1 내지 4 개의 R<sup>a</sup>로 치환되거나 비치환된 5-원 또는 6-원 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> 및 R<sup>4d</sup>는 H, 할로젠, CN, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>1-8</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알콕시, -X<sup>1</sup>-Y, -X<sup>1</sup>-SO<sup>2</sup>R<sup>5a</sup> 및 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알킬 C(O)-, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아미노산으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>5b</sup>와 R<sup>5c</sup>는 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>b</sup>로 치환되고;

각각의 X<sup>1</sup>은 결합, -O-, C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 부분은 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>c</sup> 및 0 또는 1 개의 옥소로 치환되고;

각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 할로젠, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 페닐 이고, 또는 2 개의 R<sup>c</sup>가 결합되어 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬을 형성하고;

각각의 Y는 독립적으로 페닐, 5-원 또는 6-원 헤테로아릴, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되고; 및

각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, 아미노 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

X는 N 또는 CR<sup>4a</sup>이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

각각의 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고; 또는 2 개의 R<sup>3</sup> 기가 함께 결합되어 1 내지 4 개의 R<sup>3</sup>로 치환되거나 비치환된 5-원 또는 6-원 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> 및 R<sup>4d</sup>는 H, 할로젠, CN, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>1-8</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, -X<sup>1</sup>-Y, -X<sup>1</sup>-SO<sup>2</sup>R<sup>5a</sup> 및 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup> 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알킬 C(O)-, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아미노산으로 구성된 군에서 선택되고, 또는 R<sup>5b</sup>와 R<sup>5c</sup>는 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>b</sup>로 치환되고;

각각의 X<sup>1</sup>은 결합 또는 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>c</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 할로젠, CN, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 페닐이거나, 또는 2 개의 R<sup>c</sup>가 결합되어 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬을 형성하고;

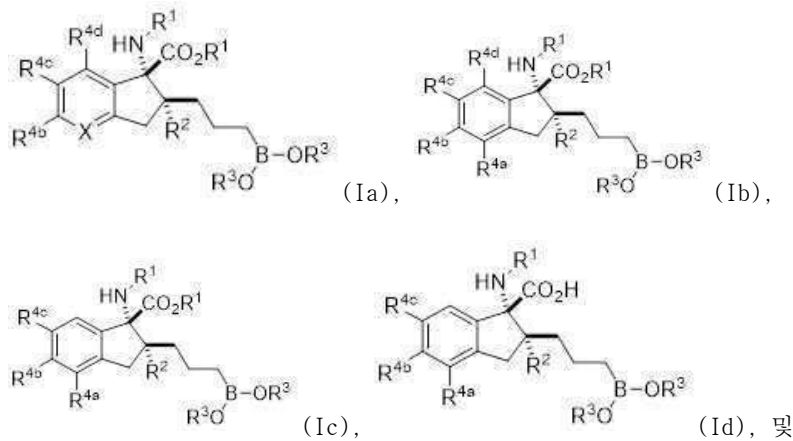
각각의 Y는 독립적으로 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되고; 및

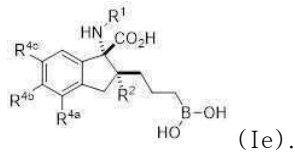
각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, 아미노 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬인,

화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

**청구항 3**

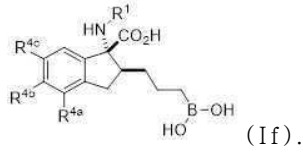
청구항 1에 있어서, 하기로 구성된 군에서 선택된 하나의 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:





**청구항 4**

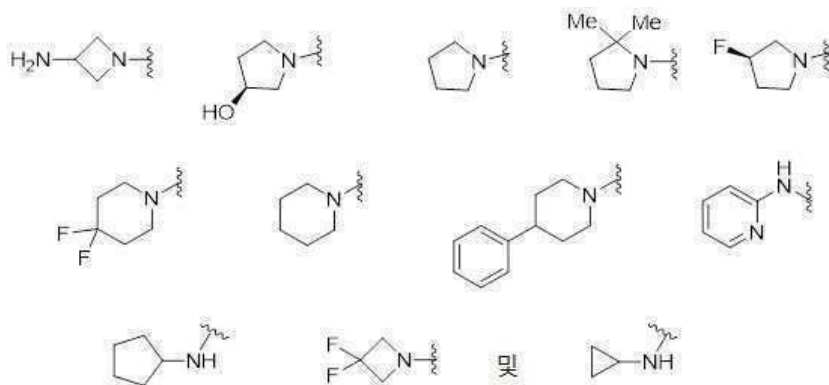
청구항 3에 있어서, 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:



**청구항 5**

청구항 4에 있어서, R<sup>1</sup>은 H 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬이고;

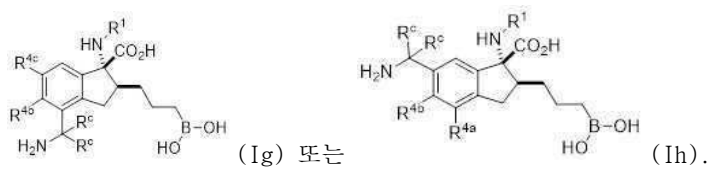
각각의 R<sup>4a</sup> 및 R<sup>4b</sup>는 H, F, Cl, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 및 및 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup> 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, R<sup>4c</sup>는 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup> 이고; X<sup>1</sup>은 비치환된 또는 1 개 또는 2 개의 R<sup>c</sup>로 치환된 메틸렌 또는 에틸렌 기이고; -NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>는 -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>,



로 구성된 군에서 선택된 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

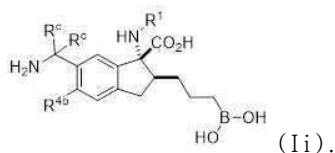
**청구항 6**

청구항 4 에 있어서, 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:



**청구항 7**

청구항 4 에 있어서, 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:

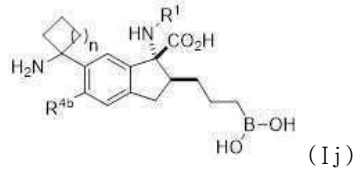


청구항 8

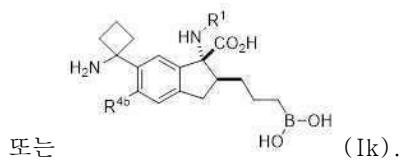
청구항 7 에 있어서, R<sup>4b</sup>가 H, CH<sub>3</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, F 및 Cl로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 9

청구항 7 에 있어서, 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:

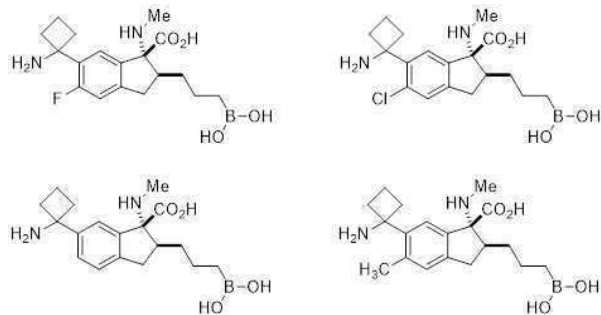


(n은 1, 2, 또는 3이다)



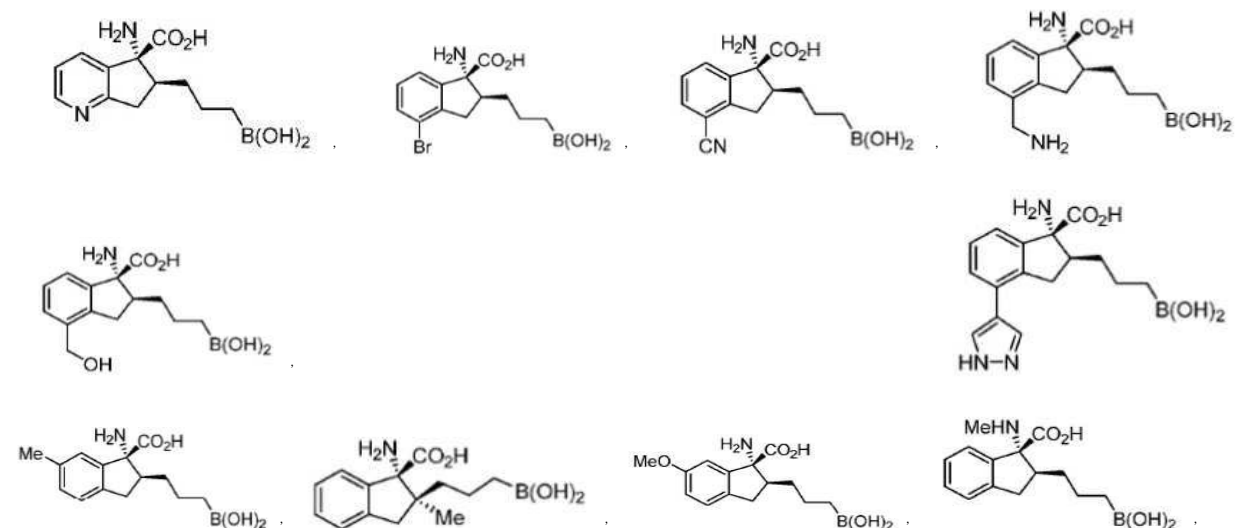
청구항 10

청구항 9 에 있어서, 하기로 구성된 군에서 선택된 화학식을 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:

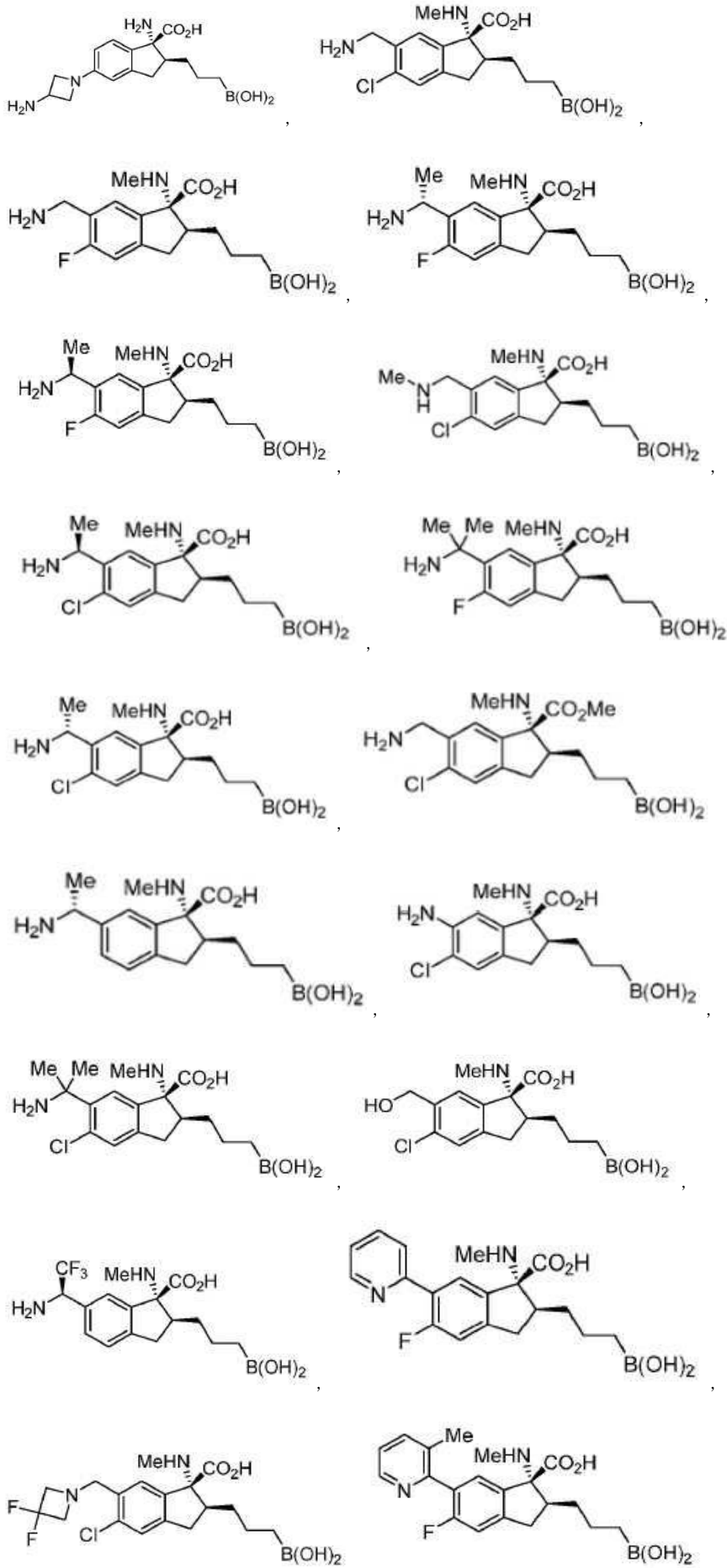


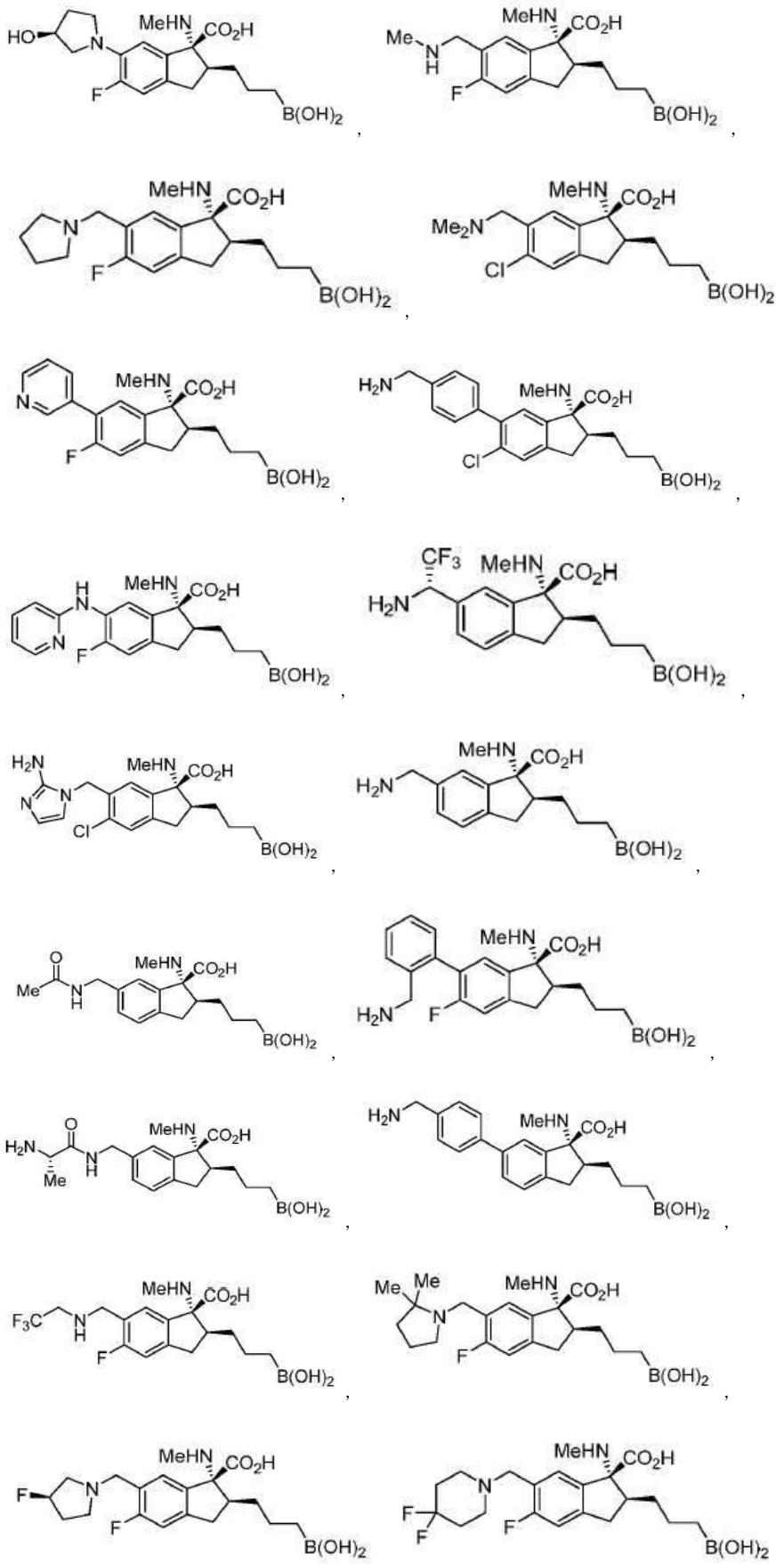
청구항 11

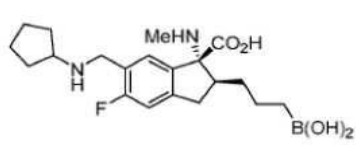
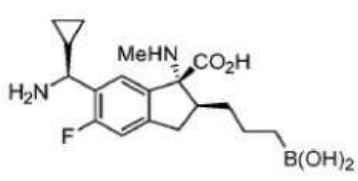
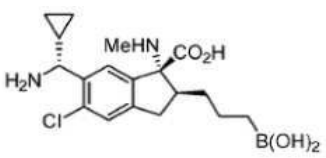
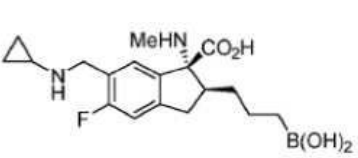
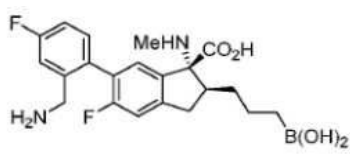
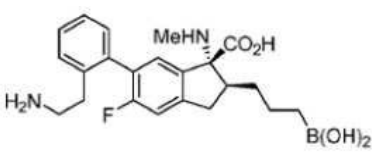
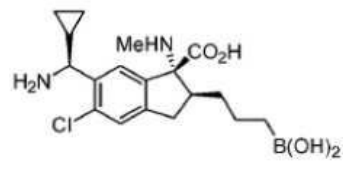
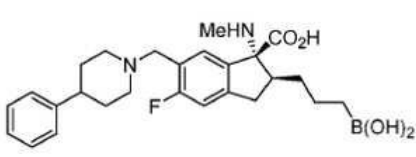
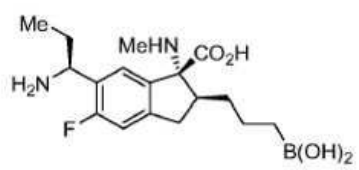
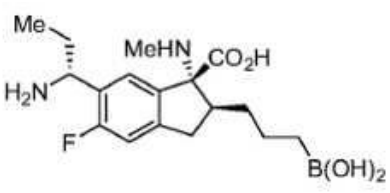
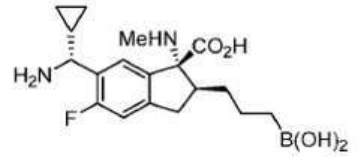
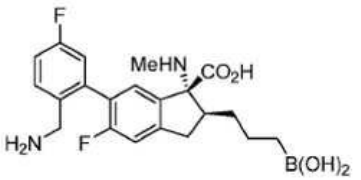
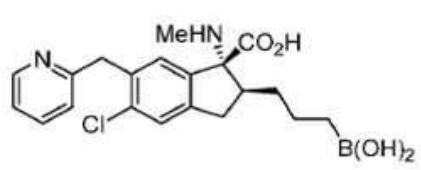
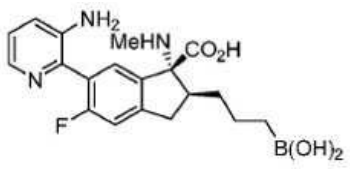
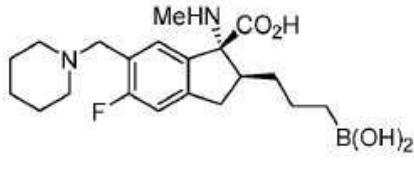
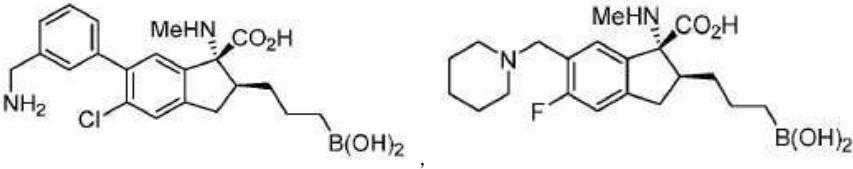
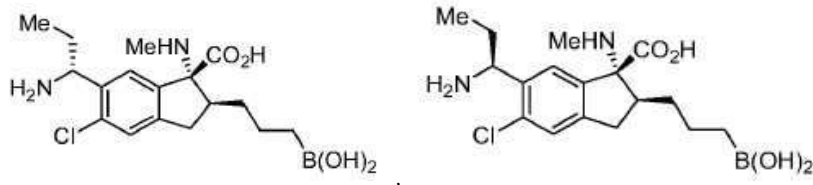
청구항 1에 있어서, 하기로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학상 허용되는 염:

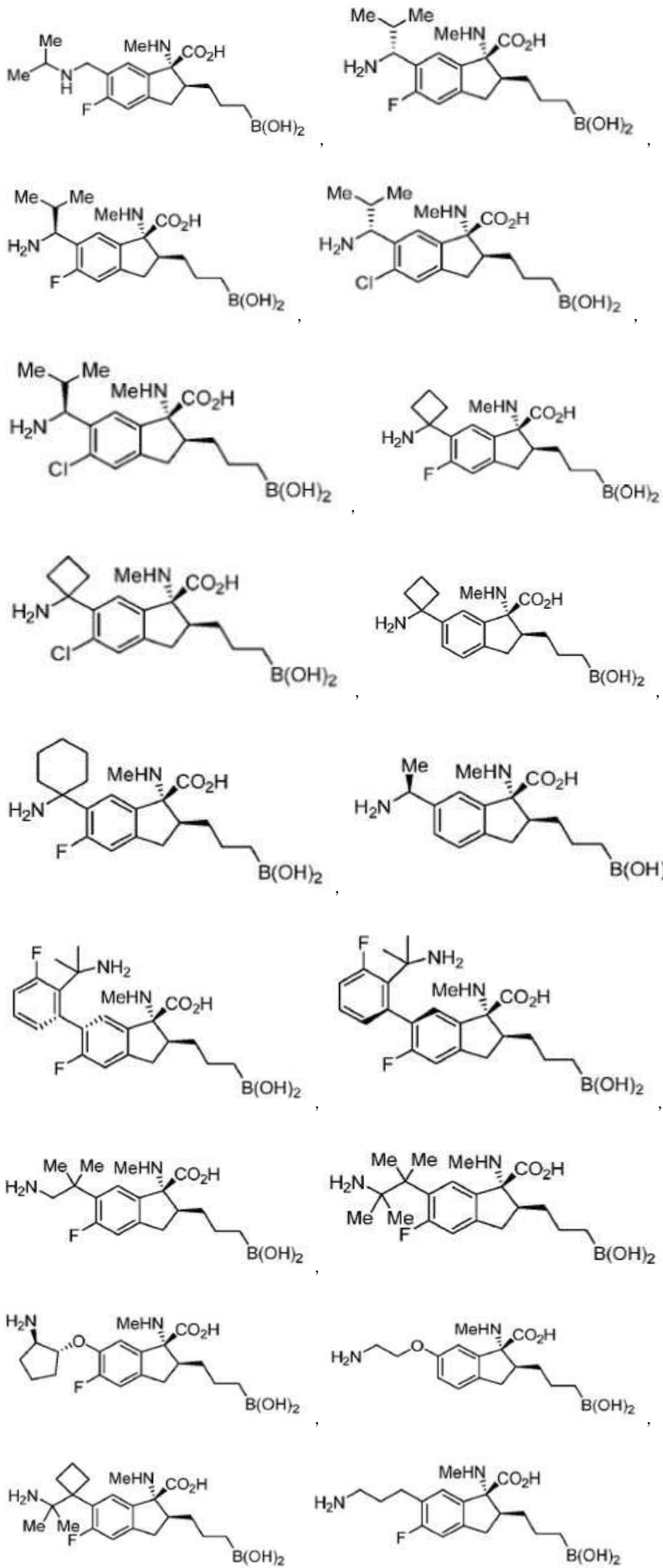


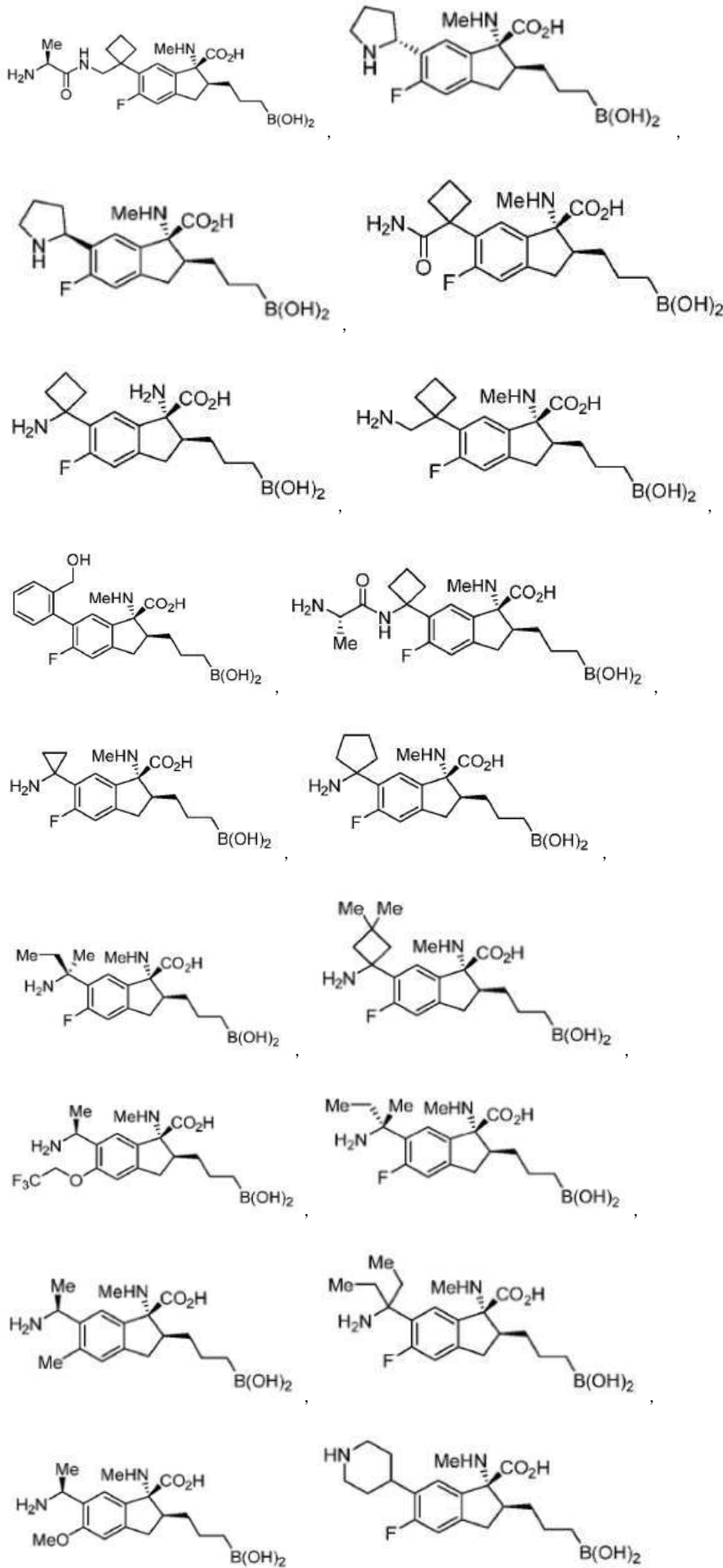


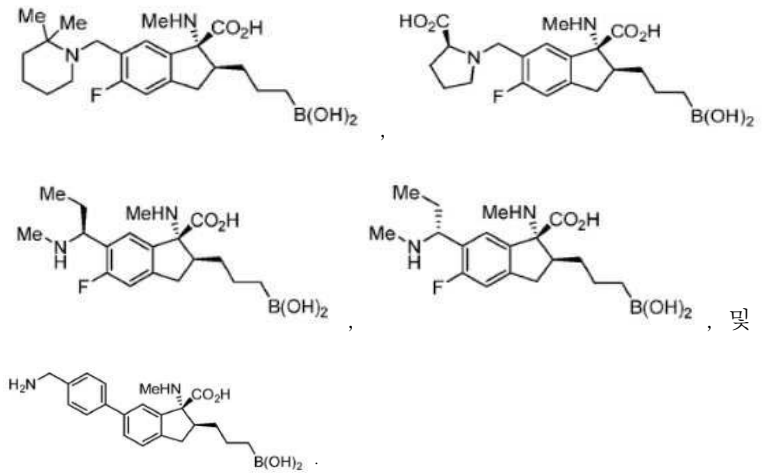






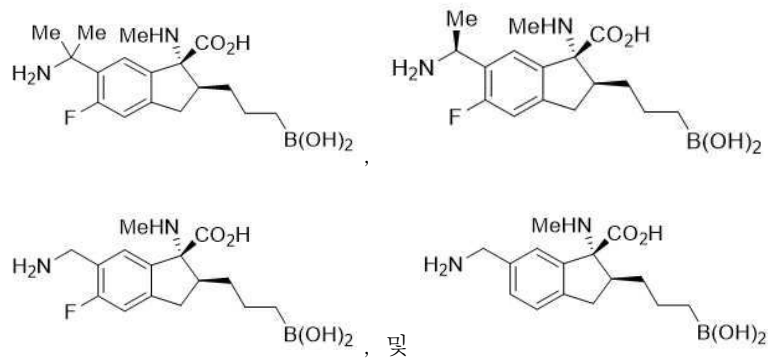






**청구항 12**

청구항 11에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



**청구항 13**

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 암, 또는 면역-관련 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 14**

청구항 13에 있어서, ARG1, ARG2 또는 ARG1 및 ARG2 둘 모두에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하기 위한 것인 약학적 조성물.

**청구항 15**

청구항 13에 있어서, 상기 화합물은 아르기나제-매개 면역억제의 진행을 역전시키거나, 중지시키거나, 또는 늦추는 것에 효과적인 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 16**

청구항 13에 있어서, 상기 암은 전립선암, 결장암, 직장암, 췌장암, 자궁 경부암, 위암, 자궁 내막암, 뇌암, 간암, 방광암, 난소암, 고환암, 두부암, 목암, 피부암 (흑색 종 및 기저 암 포함), 중피 내막암, 백혈구암 (림프 종 및 백혈병 포함), 식도암, 유방암, 근육암, 결합 조직암, 폐암 (소세포 폐암 및 비소세포 폐암 포함), 부신암, 갑상선암, 신장암, 뼈암, 결장직장암, 두경부암, 교모세포종, 중피종, 신세포 암종, 위암, 육종 (카포시 육종 포함), 융모암, 피부 기저세포암 또는 고환 세미노마인 것인 약학적 조성물.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서, 상기 암은 흑색종, 결장 직장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 백혈병, 뇌종양, 림프

중, 난소암, 카포시 육종, 신장 세포 암종, 두경부암, 및 식도암으로 구성된 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 18**

청구항 13에 있어서, 상기 면역 관련 질환, 장애, 또는 병태가 류마티스 관절염, 신부전, 루푸스, 천식, 건선, 대장염, 궤장염, 알레르기, 섬유화, 빈혈성 섬유증, 알츠하이머병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 대동맥관절협착증, 동맥경화증, 골다공증, 파킨슨병, 감염, 크론병, 궤양성 대장염, 알레르기성 접촉 피부염 및 기타 습진, 전신성 경화증 및 다발성 경화증으로 구성된 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 19**

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 포함하는, 암, 또는 면역-관련 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 화합물은 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합되어 사용되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 20**

청구항 19에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제가 화학요법제, 면역- 및/또는 염증-조절제, 방사선조사(radiation), 면역 관문 억제제 및 개체에서 아데노신 수준을 조절하는 치료제로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 21**

청구항 20에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제가 CD73을 억제함으로써 또는 A<sub>2a</sub>R 및/또는 A<sub>2b</sub>R을 억제함으로써 개체에서 아데노신의 수준을 조절하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 22**

청구항 20에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD1, PDL1, BTLA, LAG3, B7 패밀리 구성원, TIM3, TIGIT 또는 CTLA4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 23**

청구항 22에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD1 또는 PDL1의 활성을 차단하고 니블루맙, 펨브롤리주맙, 람브롤리주맙, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 및 두르발루맙으로 구성된 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 24**

청구항 23에 있어서, 상기 화합물은 TIGIT의 활성을 차단하는 추가적인 치료제와 조합되어 사용되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 25**

청구항 19에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 면역 관문 억제제이고, 상기 화합물은 CD73을 억제함으로써 또는 A<sub>2a</sub>R 및/또는 A<sub>2b</sub>R 을 억제함으로써 개체에서 아데노신의 수준을 조절하는 추가적인 치료제와 조합되어 사용되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 26**

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 화합물은 적어도 하나의 추가적인, 암을 치료하기 위한 치료제와 조합되어 사용되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 27**

청구항 26에 있어서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물, 및 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 조합하여 또는 순차적으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

- 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

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018.11.16.자로 출원된 미국 가출원 제62/768,284호에 대해 미국특허법 제119(e)호에 의거한 우선권을 주장하며 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 지원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명 권리에 관한 진술

[0004] 적용 불가

[0005] 콤팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 적용 불가

[0007] 아르기나제는 L-아르기닌을 L-오르니틴 및 요소로 대사시키는 간 요소 사이클에서 근본적인 역할을 한다. 또한, 아르기나제는 감염성 질환의 염증-유발 면역 기능 장애, 중앙 면역 탈출, 면역 억제 및 면역 병리에 책임이 있거나 이에 관여하는 것으로 나타났다 [Bronte V, Zanovello P (2005b). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654].

**배경 기술**

[0008] 인간에는 두 가지 아르기나제 아이소자임(isoenzymes)인 아르기나제 I (ARG-1) 및 아르기나제 II (ARG-2)가 존재한다. 그들은 동일한 생화학적 반응을 촉매하지만 세포 발현, 조절 및 세포하 국소화가 다르다[Jenkinson et al. (1996). Comparative properties of arginases. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 114: 107-132]. ARG-1은 중앙 미세환경에서 아르기닌을 고갈시켜 중지된 증식 및 사이토카인 분비와 같은 T 세포 기능 손상을 초래한다[Rodriguez et al (2002). Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J Biol Chem* 277: 21123-21129; Munder, Arginase in the Immune System, *British Journal of Pharmacology* (2009) 158 638-651]. 높은 수준의 아르기나제는 위암, 결장암, 유방암 및 폐암을 포함한 다양한 암 환자에서 발견되었다[Suer et al (1999). Arginase and ornithine, as markers in human non-small cell lung carcinoma. *Cancer Biochem Biophys* 17:125-31; Singh et al (2000). Arginase activity in human breast cancer cell lines: N(omega)-hydroxy-L-arginine selectively inhibits cell proliferation and induces apoptosis in MDA-MB-468 cells. *Cancer Res* 60:3305-12].

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0009] 이와 같이, 아르기나제 억제제 기술에 관한 필요성이 있다. 본 발명은 이러한 필요성을 해결하고 관련 이점도 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0010] 발명의 간단한 요약

[0011] 본 발명은 아르기나제를 억제하는 화합물, 및 그 화합물을 포함하는 조성물 (예를 들어, 약학적 조성물)에 관한 것이다. 그 합성 방법을 포함하는 그러한 화합물, 및 조성물을 하기 상세히 설명한다.

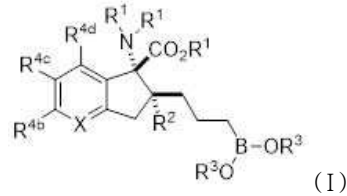
[0012] 본 발명은 또한 아르기나제에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 다양한 질환, 장애 및 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 그러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 질환, 장애 및 상태는 본원의 다른 곳에서 자세히 설명한다. 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 용도가 본원에 기술될 때, 그러한 화합물은 조성물 (예를 들어, 약학적 조성물)의 형태일 수 있음을 이해하여야 한다.

[0013] 이하 논의되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 아르기나제의 억제에 의해 그것의 활성에 영향을 미치는 것으로 여겨지지만, 본 발명을 실시하기 위해 화합물의 기저의 작용 메커니즘에 대한 정확한 이해가 필요하지 않다.

[0014] 아르기나제는 포유류에서 두 가지 아이소폼(isoforms)으로 존재하는 효소이다: ARG-1은 세포질에서 발견되며 주로 간에서 발현되는 반면 ARG-2는 미토콘드리아에서 발견되며 신장, 소장, 뇌, 단핵구 및 대식세포에서 발현된다. 아르기나제는 아미노산 L-아르기닌의 오르니틴 및 요소로의 전환을 촉매하는데, 이는 조직 재생, 세포 증식 및 항 염증 반응을 가능하게 하는 하류 대사 경로의 중요한 전구체이다. L-아르기닌은 또한 산화 질소 합성 효소 (NOS)에 의해 대사될 수 있으며, 결과적으로 대식세포의 세포 독성 메커니즘에 중요한, 고반응성의

화합물, 산화 질소(nitric oxide)가 생성된다. ARG-1은 골수성 유래 억제 세포 (MDSC) 침윤 종양에서 우선적으로 발현되어 종양 미세환경에서 아르기닌이 고갈을 초래하는 것으로 생각된다. 이러한 고갈은 또한 TCR의 주요 신호 전달 요소인 TCR 제타 사슬의 발현을 상실하여 손상된 증식 및 감소된 사이토카인 생산을 유발시킨다. 이러한 근거로, 본 발명의 특정 구체에는 종양 미세환경에서 아르기닌 수준을 증가시켜 신체의 세포 독성 T 세포의 활성화를 허용함으로써 암을 치료하는 화합물 및 방법을 제공한다. Timosenko, Modulation of cancer-specific immune responses by amino acid degrading enzymes. Immunotherapy (2017) 9(1), 83-97 참조.

[0015] 일 특정 양상에서, 본 발명은 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매 화물을 제공한다:



- [0016] 여기서,
- [0017] X는 N 또는 CR<sup>4a</sup>이고;
- [0018] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;
- [0019] R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;
- [0020] 각각의 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고; 또는 2 개의 R<sup>3</sup> 기가 함께 결합되어 1 내지 4 개의 R<sup>3</sup>로 치환되거나 나 비치환된 5-원 또는 6-원 고리를 형성하고;
- [0021] 각각의 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> 및 R<sup>4d</sup>는 H, 할로젠, CN, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>1-8</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알콕시, -X<sup>1</sup>-Y, -X<sup>1</sup>-SO<sup>2</sup>R<sup>5a</sup> 및 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup> 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0022] 각각의 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알킬 C(O)-, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아미노산으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>5b</sup>와 R<sup>5c</sup>는 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>b</sup>로 치환되고;
- [0023] 각각의 X<sup>1</sup>은 결합, -O-, C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 부분은 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>c</sup> 및 0 또는 1 개의 옥소로 치환되고;
- [0024] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 할로젠, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 페닐 이고, 또는 2 개의 R<sup>c</sup>가 결합되어 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬을 형성하고;
- [0025] 각각의 Y는 독립적으로 페닐, 5-원 또는 6-원 헤테로아릴, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되고; 및
- [0026] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, 아미노 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬이다.
- [0027] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 적어도 하나의 아르기나제 억제제의 치료적 유효량을 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 개체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 아르기나제-매개 면역 억제의 진행을 역전시키거나, 중지 시키거나 또는 늦추기에 효과적인

양으로 본원에 기재된 화합물 중 적어도 하나를 개체에게 투여함으로써 개체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 아르기나제-매개 면역 억제는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)에 의해 매개된다.

[0029] 본원에 기재된 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 암의 예는 전립선암, 결장암, 직장암, 췌장암, 자궁 경부암, 위암, 자궁 내막암, 뇌암, 간암, 방광암, 난소암, 고환암, 두부암, 목암, 피부암 (흑색 종 및 기저암 포함), 중피 내막암, 백혈구암 (림프종 및 백혈병 포함), 식도암, 유방암, 근육암, 결합 조직암, 폐암 (소세포 폐암 및 비소세포 폐암 포함), 부신암, 갑상선암, 신장암 또는 뼈암; 교모세포종, 증피종, 신세포 암종, 위암, 육종, 용모암, 피부 기저세포암, 및 고환 세미노마를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일부 구체예에서, 상기 암은 흑색종, 결장 직장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 백혈병, 뇌종양, 림프종, 육종, 난소암, 두경부암, 자궁 경부암 또는 카포시 육종이다. 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료하기 위한 후보인 암들은 이후에 더 논의한다.

[0030] 본 발명은 치료적 유효량의 아르기나제 억제제를 투여함으로써 골수 이식 또는 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받는 개체를 치료하는 방법을 고려한다.

[0031] 특정 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 아르기나제 억제제(예를 들어, 본 발명의 신규 억제제)의 치료적 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 감염성 장애 (예를 들어, 바이러스 감염)를 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 일부 구체예에서, 감염성 장애는 바이러스 감염 (예를 들어, 만성 바이러스 감염), 박테리아 감염, 진균 감염, 또는 기생충 감염이다. 특정 구체예에서, 바이러스 감염은 인간 면역 결핍 바이러스 또는 거대 세포 바이러스이다.

[0032] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 적어도 하나의 아르기나제 억제제의 치료적 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 면역-관련 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 면역-관련 질환, 장애 및 상태의 예는 이후에 설명한다.

[0033] 아르기나제 활성의 조절에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 치료 또는 예방할 수 있는 다른 질환, 장애 및 상태는 본 발명의 아르기나제 억제제 화합물에 대한 후보적 적응증(candidate indication)이다.

[0034] 본 발명은 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 추가로 고려한다. 하나 이상의 추가 제제는 별개의 작용 메커니즘을 통해 기능 할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 제제는 방사선 조사(예를 들어, 국소 방사선 요법 또는 전신 방사선 요법) 및/또는 비-약리학적 성질의 다른 치료 방식을 포함한다. 병용 요법이 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물(들) 및 하나의 추가 제제(들)는 단일 조성물 또는 다중 조성물의 형태일 수 있고, 치료 방식은 동시에, 순차적으로, 또는 일부 다른 요법을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 방사선조사 단계 후 화학 요법 단계가 뒤따르는 치료 요법을 고려한다. 병용 요법은 추가적인 또는 상승적인 효과를 가질 수 있다. 병용 요법의 다른 이점은 이후에 설명한다.

[0035] 특정 구체예에서, 본 발명은 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitors)와 조합한 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다. 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 가져 오는 면역 관문의 차단은 인간 암 치료법에서 유망한 접근 방식으로 나타났다. 차단의 후보인 면역 관문(리간드 및 수용체)의 예는 그 일부가 다양한 유형의 종양 세포에서 선택적으로 상향 조절되며, PD1 (프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1); PDL1 (PD1 리간드); BTLA (B 및 T 림프구 감쇠자); CTLA4 (세포독성 T-림프구 관련 항원 4); TIM3 (T-세포막 단백질 3); LAG3 (림프구 활성화 유전자 3); TIGIT (Ig 및 ITIM 도아민을 갖는 T 세포 면역수용체); 및 킬러 억제 수용체를 포함한다. 면역 관문 억제제, 및 그것과의 조합 요법은 본원의 다른 곳에서 자세히 논의한다.

[0036] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 화학 요법제를 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 약제는 알킬화제 (예: 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이소파미드, 메클로레타민, 멜팔란, 및 우라실 머스타드; 아지리딘 예컨대 티오테파; 메탄설폰네이트 에스테르 예컨대 설판; 뉴클레오시드 유사체 (예: 젬시타빈); 니트로소 우레아 예컨대 카르무스틴, 로무스틴, 및 스트렙토조신, 토포이소머라제 1 억제제 (예: 이리노테칸); 백금 복합체 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴; 생환원성 알킬화제 예컨대 미토마이신, 프로카르바진, 다카르바진 및 알트레타민); 안트라사이클린-기반 요법 (예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신); DNA 가닥-파괴제 (예: 블레오마이신); 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 암사크린, 닥티노마이신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 독소루비신, 에토포시드, 및 테니포시드); DNA 마이너 홈 결합제 (예: 플리카마이딘); 항대사산물 (예: 메토티렉세이트 및 트리메토티렉세이트와 같은 엽산 길항제; 플루오로우라실, 플루오로데 옥시우리딘, CB3717, 아자시티딘, 시타라빈, 및 플록스우리딘과 같은 피리미딘 길항

제; 머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈, 펜토스타틴과 같은 퓨린 길항제; 및 히드록시우레아와 같은 리보뉴클레오티드 환원효소); 튜블린 상호작용제 (예를 들어, 빈크리스틴, 에스트라무스틴, 빈블라스틴, 도세탁솔, 에포틸론 유도체 및 파클리탁셀); 호르몬 제 (예: 에스트로겐; 접합 에스트로겐; 에티닐 에스트라디올; 디에틸스틸베스테롤; 클로르트리아니센; 이데네스트롤; 프로게스틴, 예컨대 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론, 및 메게스트롤; 및 안드로겐 예를 들어 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론, 및 메틸테스토스테론); 부신 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 및 프레드니솔론); 류틴화 호르몬 방출제 또는 생식샘자극호르몬-방출 호르몬 길항제 (예를 들어, 류프롤리드 아세테이트 및 고세렐린 아세테이트); 및 항호르몬 항원 (예를 들어, 타목시펜, 플루타미드와 같은 항안드로겐제; 및 미토탄 및 아미노글루테티미드와 같은 항부신제)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 관련 업계에 공지된 다른 제제 (예를 들어, 삼산화 비소) 및 미래에 개발되는 다른 화학요법제와 조합된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다.

[0037] 암 치료 방법에 관한 일부 구체예에서, 하나 이상의 화학요법제와 조합하여 본원에 기술된 아르기나제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것은 둘 중 하나를 투여함으로써 관찰되는 암 생존율보다 더 높은 암 생존율을 초래한다. 암 치료 방법에 관한 추가적인 구체예에서, 적어도 하나의 화학요법제와 조합하여 본원에 기술된 아르기나제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것은 하나의 약제 단독 투여에 의해 관찰되는 종양 크기 또는 종양 성장의 감소보다 더 큰 종양 크기의 감소 또는 종양 성장의 둔화를 초래한다.

[0038] 추가적인 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 신호 전달 억제제 (STI)를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 특정 구체예에서, 상기 적어도 하나의 STI는 bcr/abl 키나제 억제제, 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, her-2/neu 수용체 억제제, 및 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI)로 구성된 군에서 선택된다. 다른 후보 STI 제제는 본원의 다른 곳에서 제시한다.

[0039] 본 발명은 또한 적어도 하나의 화학요법제 및/또는 방사선 요법과 함께 아르기나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 종양 세포의 거부를 증진시키는 방법을 고려하며, 여기서 결과적인 종양 세포의 거부는 아르기나제 억제제, 화학요법제 또는 방사선 요법 중 하나만 투여함으로써 얻는 것보다 더 크다.

[0040] 추가적인 구체예에서, 본 발명은 개체에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 아르기나제 억제제 및 아르기나제 억제제 이외의 적어도 하나의 면역 조절제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 적어도 하나의 면역 조절제는 CD40L, B7, B7RP1, 항-CD40, 항-CD38, 항-ICOS, 4-1BB 리간드, 수지상 세포 암 백신, IL2, IL12, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN-a/-13, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, 항-IL-10, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1) 억제제 및 아테노신 2 수용체 길항제로 구성된 군에서 선택된다. 다른 후보 면역 조절제는 본원의 다른 곳에서 제시한다.

[0041] 본 발명은 치료적 유효량의 본원에 기술된 적어도 하나의 아르기나제 억제제 및 치료적 유효량의 항-감염제 (들)을 개체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 감염성 장애 (예를 들어, 바이러스 감염)를 치료 또는 예방하는 방법을 포함하는 구체예를 고려한다.

[0042] 본 발명의 일부 구체예에서, 추가적인 치료제는 예를 들어 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 또는 flt3-리간드를 포함하는 사이토카인이다. 본 발명은 또한 C형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 거대 세포 바이러스 (CMV), Epstein-Barr 바이러스 (EBV), 수두 대상 포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV)를 포함 하나 이에 제한되지 않는 바이러스 감염 (예를 들어, 만성 바이러스 감염)을 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 감염을 (단독으로 또는 병용 요법의 성분으로서) 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물의 용도는 이후 더 논의한다.

상기 면역 관문 억제제는 PD1 또는 PDL1의 활성을 차단하고 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 람브롤리주맙, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 및 두르발루맙으로 구성된 군에서 선택된다.

[0043] 추가적인 구체예에서, 감염성 장애의 치료는 치료적 유효량의 본 발명의 아르기나제 억제제의 투여와 조합하여 백신의 공동-투여를 통해 수행된다. 일부 구체예에서, 상기 백신은 예를 들어 항-HIV 백신을 포함하는 항바이러스 백신이다. 다른 구체예에서, 상기 백신은 결핵 또는 말라리아에 대해 효과적이다. 또 다른 구체예에서, 상기 백신은 종양 백신 (예를 들어, 흑색종에 대해 효과적인 백신); 상기 종양 백신은 유전적으로 변형된 종양 세포 또는 유전적으로 변형된 세포주를 포함할 수 있으며, 여기에는 유전적으로 변형된 종양 세포 또는 과립구-대식세포 자극 인자 (GM-CSF)를 발현하도록 형질 감염된 유전적으로 변형된 세포주를 포함할 수 있다. 특정 구체예

에서, 상기 백신은 하나 이상의 면역원성 펩티드 및/또는 수지상 세포를 포함한다.

- [0044] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 항균제와 조합하여 본원에 기재된 화합물을 사용하는 방법을 고려한다.
- [0045] 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함으로써 감염을 치료하는 특정 구체예에서, 아르기나제 억제제 및 추가적인 치료제를 둘 다 투여 한 후 관찰된 감염 증상은 둘중 하나를 투여한 후 관찰된 동일한 감염 증상보다 개선된다. 일부 구체예에서, 상기 관찰된 감염 증상은 바이러스 부하 감소, CD4+ T 세포수 증가, 기회 감염 감소, 생존 시간 증가, 만성 감염 근절, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0046] **도면의 간단한 설명**

[0047] 적용 불가

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0048] 본 발명을 추가적으로 설명하기 전에 본 발명은 본 명세서에 제시된 특정 구체예에 제한되지 않고 본 명세서에서 사용된 용어가 특정 구체예를 설명하기 위한 목적이며 제한적인 것을 의도하지 않음을 이해하여야 한다.
- [0049] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 그 범위의 상한 및 하한과 서술된 범위 내의 다른 언급된 값 또는 중간 값 사이에서 각각의 중간 값은 하한 단위의 10 분의 1까지 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 특별히 배제된 제한에 따라 본 발명에 포함된다. 명시된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위도 본 발명에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 단수 형태 "한", "하나의" 및 "그"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 개체를 포함한다. 청구 범위는 임의의 선택적 요소를 배제하기 위해 작성될 수 있다는 점에 또한 유의한다. 따라서, 이러한 언급은 청구항 구성요소의 인용, 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "만", "단독" 등과 같은 배타적 용어 사용에 대한 선행적 근거로 사용되도록 의도되었다.

[0051] 본 명세서에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 개시를 위해서만 제공된다. 또한 제공되는 공개일은 실제 공개일과 다를 수 있으며, 이는 독립적으로 확인이 필요할 수 있다.

[0052] **일반사항**

[0053] 예를 들어, 아르기나제 억제용 화합물 및 조성물, 및 이를 포함하는 약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 또한, 예를 들어 아르기나제의 억제에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0054] **정의**

[0055] 달리 표시되지 않는 한, 다음 용어는 아래에 설명된 의미를 갖는 것으로 의도된다. 다른 용어는 명세서 전체를 통해 정의된다.

[0056] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소-원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다 (즉, C<sub>1-8</sub>은 1 내지 8 개의 탄소를 의미 함). 알킬은 C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> 및 C<sub>5-6</sub>과 같은 임의의 탄소 수를 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다.

[0057] 용어 "알킬렌"은 표시된 탄소-원자의 수를 갖고 적어도 2 개의 다른 기, 즉 2가 탄화수소 라디칼을 연결하는 직쇄 또는 분지쇄, 포화, 지방족 라디칼을 의미한다. 알킬렌에 연결된 2 개의 모이어티는 알킬렌기의 동일한 원자 또는 상이한 원자에 연결될 수 있다. 예를 들어, 직쇄 알킬렌은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-의 2가 라디칼일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 대표적인 알킬렌기는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, sec-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 출원에서 종종 X<sup>1</sup>기로 지칭되는 알킬렌기는 치환되거나 비치환 될 수 있다. X<sup>1</sup>을 포함하는 기가 임의로 치환될 때, 그 임의적 치환은 모

이어티의 알킬렌 부분상에 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

- [0058] 본원에서 사용하는 파선 "~~~"은 본원에서 묘사하는 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합을 가로지르는 것으로서 분자의 나머지 부분에 결합된 단일, 이중 또는 삼중 결합의 점 부착을 나타낸다. 추가로, 고리의 중심 (예를 들어, 페닐 고리)으로 연장되는 결합은 사용 가능한 고리의 꼭지점 중 어느 하나에서의 부착을 나타내는 것임을 의미한다. 통상의 기술자는 고리에 부착된 것으로 나타낸 다중 치환기가 안정한 화합물을 제공하고 그렇지 않으면 입체적으로 양립되는 고리 꼭지점을 차지할 것임을 이해할 것이다. 2가 구성 요소의 경우 표현은 한쪽의 방향 (정방향 또는 역방향)을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어 "-C(O)NH-"기는 한쪽의 방향 -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-으로 연결을 포함하는 것을 의미하며 유사하게 "-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-"는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-를 모두 포함하는 것을 의미한다.
- [0059] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C<sub>1-4</sub> 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0060] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리 (최대 3개의 고리)일 수 있는 다중 불포화, 전형적으로 방향족 탄화수소를 의미한다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 및 비페닐을 포함한다.
- [0061] 일부 구체예에서, 상기 용어 (예를 들어, "알킬" 및 "아릴")는 임의로 치환될 것이다. 각 유형의 라디칼에 대해 선택된 치환기가 아래에 제공된다.
- [0062] 알킬 라디칼에 대한 선택적 치환기 (종종 알킬렌, 알케닐 및 알키닐로 지칭되는 기 포함)는 할로젠, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R''R'''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R'''', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -CN (시아노), -NO<sub>2</sub>, 아릴, 아릴옥시, 옥소, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 다양한 기일 수 있는데, 0 내지 (2m'+1) 범위의 수에서이고 여기서 m'은 그러한 라디칼 내의 총 탄소원자수이다. R', R" 및 R''' 는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 비치환된 아릴, 1-3 개의 할로젠으로 치환된 아릴, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-8</sub> 티오알콕시기, 또는 비치환된 아릴 -C1-4알킬기를 의미한다. R' 및 R "이 동일한 질소-원자에 부착될 때 질소 원자와 결합하여 3-원, 4-원, 5-원, 6-원, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.
- [0063] 유사하게, 아릴기에 대한 임의의 치환기는 다양하며 일반적으로 -할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R'''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -N<sub>3</sub>, 퍼플루오로 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, 및 퍼플루오로 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로부터 선택되는데, 0 내지 방향족 고리 시스템의 총 개방-원자가 수까지 범위의 수에서이고 여기서 R', R" 및 R''' 는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C1-8 알킬, C1-8 할로알킬, C3-6 시클로알킬, C2-8 알케닐 및 C2-8 알키닐로부터 독립적으로 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1 내지 6 개의 탄소-원자의 알킬렌 테더에 의해 고리 원자에 부착된 상기 아릴 치환기 각각을 포함한다.
- [0064] 아릴 고리의 인접한 원자상의 2 개의 치환기는 임의로 화학식 -TC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>U-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 2 개는 임의로 화학식 -A-(CR'<sup>f</sup>R''<sup>g</sup>)<sub>r</sub>B-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR';;- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이고, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 각각 독립적으로 할로젠의 H이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 2 개는 임의로 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>NR'-이다. -NR'- 및 -S(O)<sub>2</sub>NR'-에서 치환기 R'는 수소 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된다.

- [0065] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 실리콘 (Si)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0066] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유도된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필 아민, 트로메타민 등과 같은 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연-발생 아민 등을 포함하는 1 차, 2 차 및 3 차 아민의 염을 포함한다.
- [0067] 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 수소산 또는 인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적으로 비독성의 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다 (예를 들어, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 본 발명의 어떠한 특정 화합물도 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.
- [0068] 중성 형태의 화합물은 그 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리함으로써 재생할 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 다르지만, 그렇지 않으면 상기 염은 본 발명의 목적 상 화합물의 모 형태와 균등하다. 염 형태에 더하여, 본 발명은 전구 약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구 약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪는 화합물이다. 추가로, 전구 약물은 생체 외(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환할 수 있다. 예를 들어, 전구 약물은 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 레저부아(transdermal patch reservoir)에 배치될 때 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 전구 약물은 본원의 다른 곳에서 더 자세히 설명한다.
- [0069] 염 형태에 더하여, 본 발명은 전구 약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구 약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪는 화합물이다. 추가로, 전구 약물은 생체 외(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환할 수 있다. 예를 들어, 전구 약물은 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 레저부아에 배치될 때 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.
- [0070] 본 발명의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 용 매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 균등하며 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 대해 균등하며 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0071] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라세미 체, 부분 입체 이성질체, 기하학적 이성질체, 위치 이성질체 및 개별 이성질체 (예를 들어, 별개의 거울상 이성질체)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 입체 화학적 묘사가 제시될 때, 이는 이성질체 중 하나가 존재하고 다른 이성질체가 실질적으로 없는 화합물을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 없다'는 것은 두 이성질체의 적어도 80/20 비율, 더 바람직하게는 90/10, 또는 95/5 이상을 의미한다. 일부 구체예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99 %의 양으로 존재할 것이다.
- [0072] 본 발명의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 비정상적인 비율은 자연에서 발견되는 양으로부터 해당 원자의 100 %로 구성된 양

까지의 범위로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중 수소 ( $^3\text{H}$ ), 요오드-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 또는 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ )와 같은 방사성 동위원소, 또는 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 또는 탄소-13 ( $^{13}\text{C}$ )과 같은 비방사성 동위원소를 통합할 수 있다. 이러한 동위원소 변이는 본 출원의 다른 곳에서 설명된 것들에 추가적인 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약, 또는 세포독성/방사선독성 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가적인 유용성을 찾을 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특성을 가질 수 있다. 방사성 여부에 관계없이 본 발명의 화합물의 모든 동위원소적 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도한다.

[0073] 용어 "환자" 또는 "개체"는 인간 또는 인간이 아닌 동물 (예를 들어, 포유 동물)을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0074] 예를 들어, 개체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체에 적용되는 용어 "투여", "투여하다" 등은 예를 들어, 아르기나제 억제제 개체, 이를 포함하는 약학적 조성물, 또는 진단제제를 개체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체에 대해 접촉시키는 것을 지칭한다. 세포의 맥락에서, 투여는 세포에 대한 시약의 접촉 (예를 들어, *in vitro* 또는 *ex vivo*)뿐만 아니라 유체에 대한 시약의 접촉을 포함하는데, 여기서 상기 유체는 세포와 접촉하는 것이다.

[0075] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 개체를 괴롭히는 질환, 장애, 또는 병태의 기저 원인 중 적어도 하나, 또는 개체를 괴롭히는 질환, 장애, 병태와 관련된 증상 중 적어도 하나를 일시적 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화, 또는 개선하기 위해 질환, 장애 또는 병태, 또는 그것의 증상이 진단, 관찰 등이 되고 난 후 시작된 작용 과정 (예를 들어, 아르기나제 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여)를 지칭한다. 따라서, 치료는 활성 질환을 억제 (예를 들어, 질환, 장애 또는 병태 또는 그와 관련된 임상 증상의 발생 또는 추가적인 발생을 저지)하는 것을 포함한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "치료가 필요한"은 개체가 치료를 필요로하거나 그로부터 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 기타 간병인이 내린 판단을 의미한다. 이 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식 영역에 있는 다양한 요인에 기초하여 내려진다.

[0077] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은 질환, 장애, 병태 등(예를 들어, 임상 증상의 부재로 결정됨)을 발병하는 개체의 위험을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 억제, 억제 또는 감소시키기 위한 방식으로(예를 들어, 그 질환, 장애, 병태 또는 증상의 발병 전에) 개시되는 작용 과정 (예를 들어, 아르기나제 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여) 또는 일반적으로 특정 질환, 장애 또는 병태를 갖는 경향이 있는 개체의 맥락에서 그 발병을 지연시키는 것을 지칭한다. 특정 예에서, 상기 용어는 또한 질환, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나, 유해하거나 기타 바람직하지 않은 상태로의 진행을 억제하는 것을 의미한다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "예방이 필요한"은 개체가 예방적 치료를 필요로하거나 그로부터 혜택을 받을 것이라는 의사 또는 다른 간병인이 내린 판단을 의미한다. 이 판단은 의사 또는 간병인의 전문지식 영역에 있는 다양한 요인을 기반으로 한다.

[0079] "치료적 유효량"이라는 어구는 단독으로 또는 약학적 조성물의 일부로서 및 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서, 개체에게 투여될 때 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상, 국면, 또는 특징에 대해 검출 가능한 긍정적인 효과를 가지는 양으로 개체에게 제제를 투여하는 것을 지칭한다. 치료적 유효량은 관련된 생리적 효과를 측정하여 확인할 수 있으며, 투여 요법 및 개체 병태의 진단 분석 등과 관련하여 조정할 수 있다. 예를 들어, 투여 후 특정 시간에 아르기나제 억제제 (또는 이의 대사 산물)의 혈청 수준 측정은 치료적 유효량이 사용되었는지 여부를 나타낼 수 있다.

[0080] "변화를 일으키기에 충분한 양으로"라는 문구는 특정 요법의 투여 전 (예를 들어, 기준선 수준)과 후에 측정된 지표 수준 사이에 검출가능한 차이가 있음을 의미한다. 지표에는 여하한 객관적 매개 변수 (예: 혈청 농도) 또는 주관적 매개 변수 (예: 피험자의 웰빙 느낌)가 포함된다.

[0081] 용어 "소분자"는 약 10kDa 미만, 약 2kDa 미만, 또는 약 1kDa 미만인 분자량을 갖는 화합물을 지칭한다. 소분자는 무기 분자, 유기 분자, 무기 성분을 함유하는 유기 분자, 방사성 원자를 포함하는 분자, 및 합성 분자를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 치료적으로 소분자는 세포에 더 잘 투과하고 분해에 덜 민감하며 큰 분자보다 면역 반응을 유발할 가능성이 적다.

- [0082] 용어 "리간드"는 예를 들어 수용체의 작용제 또는 길항제로서 작용할 수 있는 펩티드, 폴리펩티드, 막-연계된 또는 막-결합된 분자, 또는 이들의 복합체를 지칭한다. 리간드는 천연 및 합성 리간드, 예를 들어, 사이토카인, 사이토카인 변이체, 유사체, 뮤테인, 및 항체뿐만 아니라 소분자로부터 유래된 결합 조성물을 포함한다. 이 용어는 또한 작용 제도 길항제도 아니지만 생물학적 특성, 예를 들어 신호 전달 또는 접착에 크게 영향을 주지 않으면서 수용체에 결합할 수 있는 제제를 포함한다. 더욱이, 상기 용어는 예를 들어 화학적 또는 재조합 방법에 의해 막-결합 리간드의 가용성 버전으로 변경된 막-결합 리간드를 포함한다. 리간드 또는 수용체는 완전히 세포 내 즉, 세포질, 핵, 또는 일부 다른 세포 내 구획에 존재할 수 있는 것일 수 있다. 리간드와 수용체의 복합체는 "리간드-수용체 복합체"로 불린다."
- [0083] 용어 "억제제" 및 "길항제", 또는 "활성화제" 및 "작용제"는 각각 예를 들어 리간드, 수용체, 보조 인자, 유전자, 세포, 조직 또는 기관의 활성화를 위한 억제 또는 활성화 분자를 지칭한다. 억제제는 예를 들어 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 감소, 차단, 예방, 활성화 지연, 비활성화, 둔감화, 또는 하향 조절하는 분자이다. 활성화제는 예를 들어 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 증가, 활성화, 촉진, 활성화 향상, 민감화, 또는 상향 조절하는 분자이다. 억제제는 또는 구성적인 활성을 감소, 차단, 또는 비활성화하는 분자로 정의될 수 있다. "작용제"는 표적의 활성화 증가를 유발하거나 촉진시키기 위해 표적과 상호 작용하는 분자이다. "길항제"는 작용제의 작용(들)에 반대인 분자이다. 길항제는 작용제의 활성을 예방, 감소, 억제, 또는 중화시키고, 길항제는 또한 확인된 작용제가 없는 경우에도 표적, 예를 들어 표적 수용체의 구성적 활성을 예방, 억제, 또는 감소시킬 수 있다.
- [0084] 용어 "조절하다", "조절" 등은 직접 또는 간접적으로 아르기나제의 기능 또는 활성을 증가 또는 감소시키는 분자 (예를 들어, 활성화제 또는 억제제)의 능력을 지칭한다. 조절제는 단독으로 작용할 수도 있고, 또는 단백질, 금속 이온, 또는 소분자와 같은 보조 인자를 사용할 수도 있다. 조절제의 예로는 저분자 화합물 및 기타 생유기 분자를 포함한다. 소분자 화합물의 수많은 라이브러리 (예: 조합 라이브러리)가 상업적으로 이용 가능하며 조절제를 식별하기 위한 시작점 역할을 할 수 있다. 통상의 기술자는 원하는 특성을 갖는 하나 이상의 화합물을 확인하기 위해 이러한 화합물 라이브러리를 스크리닝할 수 있는 하나 이상의 어레이(예: 생화학적 또는 세포 기반 어레이)를 개발할 수 있고; 그 후, 숙련된 의학 화학자는 예를 들어 그의 유사체 및 유도체를 합성하고 평가함으로써 이러한 하나 이상의 화합물을 최적화할 수 있다. 합성 및/또는 분자 모델링 연구는 활성화제의 식별에도 활용될 수 있다.
- [0085] 분자의 "활성"은 리간드 또는 수용체에 대한 분자의 결합; 촉매 활성; 유전자 발현 또는 세포 신호 전달, 분화, 또는 성숙을 자극하는 능력; 항원 활성; 다른 분자의 활성 조절; 등을 설명하거나 지칭할 수 있다. 용어 "증식 활성"은 예를 들어 정상 세포 분열뿐만 아니라 암, 종양, 이형성증, 세포 형질전환, 전이, 및 혈관 신생을 촉진하거나, 이를 위해 필요하거나, 특이적으로 연관된 활성을 포함한다.
- [0086] 본원에 사용된 "유사한", "유사한 활성", "~에 유사한 활성", "유사한 효과", "에 유사한 효과" 등은 정량적으로 및/또는 정성적으로 볼 수 있는 상대적인 용어이다. 상기 용어의 의미는 사용되는 상황에 종종 의존적이다. 예를 들어, 수용체를 활성화하는 두 가지 약제는 정성적 관점에서 필적하는 효과가 있는 것으로 볼 수 있지만, 만일 관련업계에서 인정된 어레이(예: 용량-반응 어레이) 또는 관련업계에서 인정된 동물 모델에서 결정된 다른 제제의 활성의 20%만을 하나의 제제가 달성할 수 있다면 정량적 관점에서 상기 두 가지 제제는 필적하는 효과가 없는 것으로 볼 수 있다. 하나의 결과를 다른 결과와(예: 하나의 결과를 참조 표준과) 비교할 때 "필적하는"은 (항상은 아니지만) 자주 하나의 결과가 참조 표준에서 35 % 미만, 30 % 미만, 25 % 미만, 20 % 미만, 15 % 미만, 10 % 미만, 7 % 미만, 5 % 미만, 4 % 미만, 3 % 미만, 2 미만 %, 또는 1 % 미만으로 벗어나 있음을 의미한다. 특정 구체예에서, 하나의 결과가 참조 표준으로부터 15 % 미만, 10 % 미만, 또는 5 % 미만만큼 벗어나 있다면 그것은 참조 표준에 필적하는 것이다. 예로서, 이에 제한되지 않지만, 활성 또는 효과는 효능, 안정성, 용해도, 또는 면역원성을 지칭할 수 있다.
- [0087] "실질적으로 순수한"은 성분이 조성물의 총 함량의 약 50 %를 초과하고, 일반적으로 전체 폴리펩티드 함량의 약 60 %를 초과함을 나타낸다. 보다 전형적으로, "실질적으로 순수한"은 전체 조성물의 적어도 75 %, 적어도 85 %, 적어도 90 % 또는 그 이상이 관심 성분인 조성물을 지칭한다. 일부 경우에 폴리펩티드는 조성물의 총 함량의 약 90 % 초과, 또는 약 95 % 초과를 구성할 것이다.
- [0088] 리간드/수용체, 항체/항원, 또는 다른 결합 쌍을 언급할 때 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 "선택적으로 결합한다"는 단백질 및 기타 생물학적 제제의 이종(heterogeneous) 집단에서 그 단백질의 존재를 결정하는 결합 반응을 가리킨다. 따라서 지정된 조건 하에서 특정된 리간드는 특정 수용체에 결합하고 샘플에 존재하는 다른 단

백질에는 유의한 양으로 결합하지 않는다. 고려되는 방법의, 항체는 또는 항체의 항원-결합 자리로부터 유래된 결합 조성물은 임의의 다른 항체, 또는 그로부터 유도된 결합 조성물과의 친화도보다 적어도 적어도 2 배 더 큰, 적어도 10 배 더 큰, 적어도 20 배 더 큰, 또는 적어도 100 배 더 큰 친화도로 그의 항원, 또는 그의 변이체 또는 뮤테인에 결합한다. 특정 구체예에서, 항체는 예를 들어 Scatchard 분석에 의해 결정된 바와 같이 약 109 리터/몰보다 큰 친화도를 가질 것이다 (Munsen, et al. 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

[0089] 예를 들어, 세포, 조직, 기관, 또는 유기체의 "반응"이라는 용어는 생화학적 또는 생리적 거동의 변화, 예를 들어 생물학적 구획 내에서의 농도, 밀도, 부착, 또는 이동, 유전자의 발현률, 또는 분화 상태의 변화를 포함하는데 여기서 변화는 활성화, 자극, 또는 치료 또는 유전자 프로그래밍과 같은 내부 메커니즘과 관련이 있다. 특정 맥락에서, 용어 "활성화", "자극" 등은 내부 메커니즘뿐만 아니라 외부 또는 환경 요인에 의해 조절되는 세포 활성화를 지칭하는 반면; "억제", "하향 조절" 등의 용어는 반대 효과를 지칭한다.

[0090] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭하며, 이는 유전적으로 코딩되고 비유전적으로 코딩된 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 폴리펩티드 골격을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 상기 용어는 N-말단 메티오닌 잔기가 있거나 없는, 이종 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질, 이종 및 상동 리더 서열을 갖는 융합 단백질; 번역학적으로 태그된 단백질; 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 융합 단백질; 등을 포함한다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "변이체(variants)" 및 "상동체(homologs)"는 각각 참조 아미노산 또는 핵산 서열과 유사한 아미노산 또는 DNA 서열을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 자연발생 변이체 및 비자연발생 변이체를 포함한다. 자연적으로 발생하는 변이체에는 상동체 (각 종마다 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 다른 폴리펩타이드 및 핵산) 및 대립 유전자 변이체 (하나의 종 내에서 개체마다 각각 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 다른 폴리펩타이드 및 핵산)가 포함된다. 따라서, 변이체 및 상동체는 자연적으로 발생하는 DNA 서열 및 그에 의해 코딩된 단백질 및 이들의 아이소형(isoforms), 뿐만 아니라 단백질 또는 유전자의 스플라이스 변이체를 포함한다. 상기 용어는 또한 자연 발생 DNA 서열에서 하나 이상의 염기가 다양하지만 유전자 코드의 축중화(degeneracy)로 인해 자연 발생 단백질에 해당하는 아미노산 서열로 여전히 번역되는 핵산 서열을 포함한다. 비자연적으로 발생하는 변이체 및 상동체에는 각각 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열의 변화를 포함하는 폴리펩티드 및 핵산이 포함되며, 여기서 서열의 변화는 인공적으로 도입된다(예: 뮤테인); 예를 들어, 인간의 개입 ("인간의 손")에 의해 실험실에서 변화가 생성된다. 따라서, 비자연 발생 변이체 및 상동체는 하나 이상의 보존적 치환 및/또는 태그 및/또는 접합체에 의해 자연 발생 서열과 상이한 것들을 또한 지칭할 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "뮤테인"은 돌연변이된 재조합 단백질을 광범위하게 지칭한다. 이러한 단백질은 일반적으로 단일 또는 다중 아미노산 치환을 갖고 있으며, 부위-지정(site-directed) 또는 무작위(random) 돌연변이 유발(mutagenesis)을 받은 복제된 유전자 또는 완전 합성 유전자로부터 종종 파생된다.

[0093] 용어 "DNA", "핵산", "핵산 분자", "폴리뉴클레오티드" 등은 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 이들의 유사체 중 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 폴리뉴클레오티드의 비 제한적인 예는 선형 및-원형 핵산, 메신저 RNA (mRNA), 상보적 DNA (cDNA), 재조합 폴리뉴클레오티드, 벡터, 프로브, 프라이머 등을 포함한다.

[0094] **아르기나제 및 그 억제**

[0095] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물이 그 활성에 영향을 미치는 화합물의 근본적인 작용 메커니즘에 대한 정확한 이해는 본 발명을 실시하는 데 필요하지 않으며, 그 화합물 (또는 그것의 부분집합)은 아르기나제를 억제하는 것으로 믿어진다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 본원에서 아르기나제 억제제로 지칭되지만, 용어 "아르기나제 억제제"는 아르기나제의 억제를 통해 개별적으로 작용하지만 또한 추가적인 메커니즘을 통해서도 작용하는 화합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0096] **바람직한 특성을 가진 아르기나제 억제제의 식별**

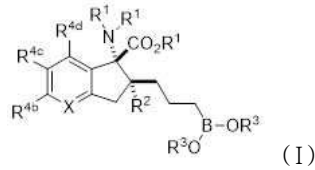
[0097] 본 발명은 치료와 관련된 적어도 하나의 특성 또는 특징을 갖는 아르기나제 억제제의 확인에 부분적으로 관련된 것이다. 후보 억제제는 예를 들어 관련 업계에서 인정된 어세이 또는 모델을 사용하여 식별될 수 있으며, 그 예들이 본원에 설명되어 있다.

[0098] 식별 후, 억제제의 특성에 관한 데이터를 제공하는 기술 (예: 약동학적 매개 변수, 용해도 또는 안정성을 결정하는 수단)을 사용하여 후보 억제제를 추가로 평가할 수 있다. 후보 억제제를 참조 표준 (현재 억제제의 "동급

최고"일 수 있음)과 비교하면 이러한 후보의 잠재적 생존력을 알 수 있다.

[0099] **본 발명의 화합물**

[0100] 본원에서는 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 제공한다:



[0101] 여기서,

[0103] X는 N 또는 CR<sup>4a</sup>이고;

[0104] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0105] R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

[0106] 각각의 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고; 또는 2 개의 R<sup>3</sup> 기가 함께 결합되어 1 내지 4 개의 R<sup>a</sup>로 치환되거나 비치환된 5-원 또는 6-원 고리를 형성하고;

[0107] 각각의 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup> 및 R<sup>4d</sup>는 H, 할로젠, CN, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>1-8</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알콕시, -X<sup>1</sup>-Y, -X<sup>1</sup>-SO<sup>2</sup>R<sup>5a</sup> 및 -X<sup>1</sup>-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0108] 각각의 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알킬 C(O)-, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아미노산으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 또는 R<sup>5b</sup>와 R<sup>5c</sup>는 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 3-원 내지 7-원 헤테로 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>b</sup>로 치환되고;

[0109] 각각의 X<sup>1</sup>은 결합, -O-, C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고, 여기서 알킬렌 부분은 비치환되거나 1 내지 4 개의 R<sup>c</sup> 및 0 또는 1 개의 옥소로 치환되고;

[0110] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 할로젠, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 및 페닐 이고, 또는 2 개의 R<sup>c</sup>가 결합되어 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되거나 비치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬을 형성하고;

[0111] 각각의 Y는 독립적으로 페닐, 5-원 또는 6-원 헤테로아릴, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의 R<sup>d</sup>로 치환되고; 및

[0112] 각각의 R<sup>d</sup>는 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, 아미노 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬이다.

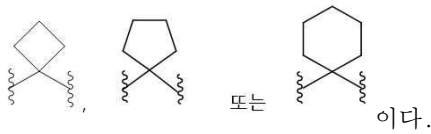
[0113] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 다음과 같은 화합물이다:

[0114] X는 N 또는 CR<sup>4a</sup>이고;

[0115] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0116] R<sup>2</sup>는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

- [0117] 각각의  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이고; 또는 2 개의  $R^3$  기가 함께 결합되어 1 내지 4 개의  $R^8$ 로 치환되거나 비치환된 5-원 또는 6-원 고리를 형성하고;
- [0118] 각각의  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 H, 할로젠, CN,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  히드록시알킬,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $-X^1-Y$ ,  $-X^1-SO_2R^{5a}$  및  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$  로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;
- [0119] 각각의  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 H,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-8}$  알킬 C(O)-,  $C_{3-7}$  시클로알킬, 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아미노산으로 구성된 군에서 선택되고, 또는  $R^{5b}$ 와  $R^{5c}$ 는 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리,  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는 3-원 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 비치환되거나 1 내지 4 개의  $R^b$ 로 치환되고;
- [0120] 각각의  $X^1$ 은 결합 또는 비치환되거나 1 내지 4 개의  $R^c$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0121] 각각의  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 독립적으로 할로젠, CN, OH,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 페닐이거나, 또는 2 개의  $R^c$ 가 결합되어  $C_{3-6}$  시클로알킬을 형성하고;
- [0122] 각각의 Y는 독립적으로 페닐 또는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의  $R^d$ 로 치환되고; 및
- [0123] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬, 아미노, 아미노  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, OH, 및  $C_{1-4}$  히드록시알킬이다.
- [0124] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, X는  $CR^{4a}$ 이다. 화학식 (I)의 다른 구체예에서, X는 N이다.
- [0125] 화학식 (I)의 일부 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서, 각각의  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 H, F, Cl, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $-X^1-Y$ ,  $-X^1-SO_2R^{5a}$  및  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$  로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 추가적인 구체예에서, 각각의  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 H, F, Cl, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$  로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가적인 구체예에서, 각각의  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 H, F, Cl, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$  로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ , 및  $R^{4c}$  중 적어도 하나는  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$ 이다. 또 다른 구체예에서,  $R^{4c}$ 는  $-X^1-NR^{5b}R^{5c}$ 이다.
- [0126] 화학식 (I)의 일부 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서, 각각의  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, C1-알킬 C(O)-,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 페닐, 피리딜, 및 아미노산으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 또는  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 가 함께 결합되어 4-원 내지 6-원 고리를 형성하고; 여기서 4-원 내지 6-원 고리,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 3-원 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 페닐 및 피리딜 각각은 비치환되거나 1 내지 4 개의  $R^b$ 로 치환된 것이다.
- [0127] 화학식 (I)의 일부 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서, X1은 결합이다. 화학식 (I)의 다른 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서, X1은 비치환되거나 1 또는 2 개의  $R^c$ 로 치환된 메틸렌 또는 에틸렌 기이다.
- [0128] 화학식 (I)의 또 다른 선택된 구체예에서, X1은 메틸렌, 에틸렌,

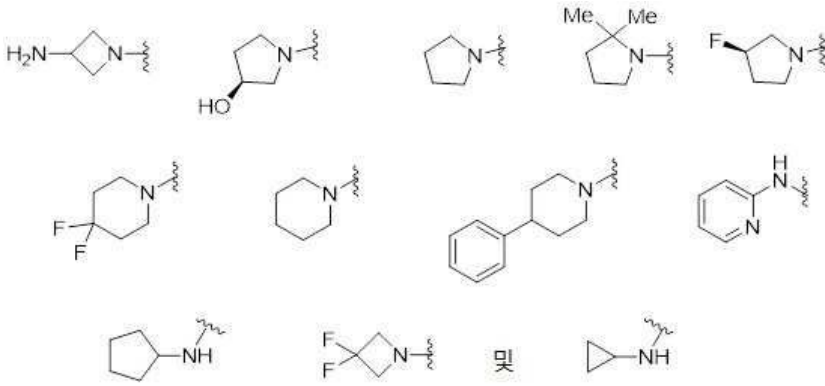


[0129]

이다.

[0130]

화학식 (I)의 일부 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서,  $-NR^{5b}R^{5c}$ 는  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CF_3$ ,  $-NHCH(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,



[0131]

[0132]

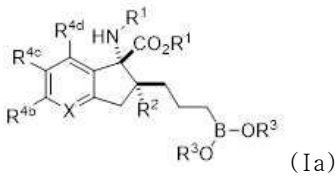
로 구성된 군에서 선택된다.

[0133]

화학식 (I)의 일부 선택된 구체예, 및 상기 논의된 임의의 구체예에서, Y는 존재하는 경우 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 및 1,2,4-트리아졸릴로 구성된 군에서 선택되는데, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 3 개의  $R_d$ 로 치환된다.

[0134]

하나의 선택된 구체예의 군에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



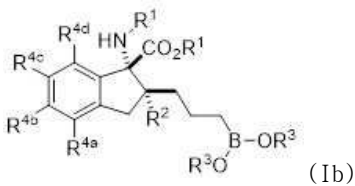
[0135]

[0136]

여기서 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ , 각각의  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$  및 X는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

[0137]

또 다른 선택된 구체예의 군에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



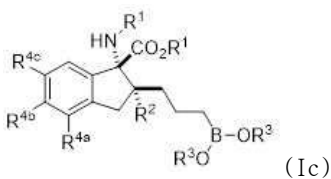
[0138]

[0139]

여기서 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ , 각각의  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

[0140]

또 다른 선택된 구체예의 군에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



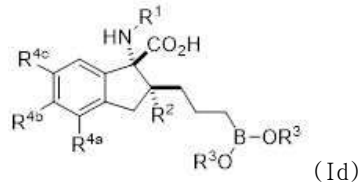
[0141]

[0142]

여기서  $R^1$ ,  $R^2$ , 각각의  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{4d}$ 는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공

된 의미를 갖는다.

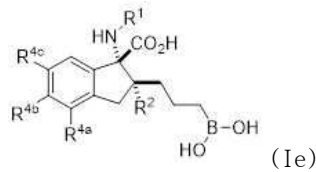
[0143] 또 다른 선택된 구체예의 군에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0144]

[0145] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 각각의 R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>4c</sup>는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

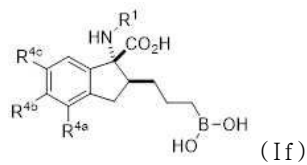
[0146] 또 다른 선택된 구체예에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0147]

[0148] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>4c</sup>는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

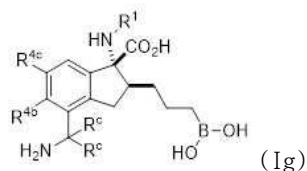
[0149] 일부 선택된 구체예에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0150]

[0151] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>4c</sup>는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

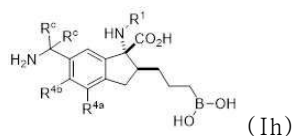
[0152] 또 다른 선택된 구체예에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0153]

[0154] 여기서 R<sup>1</sup>, 각각의 R<sup>c</sup>, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>4c</sup>는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

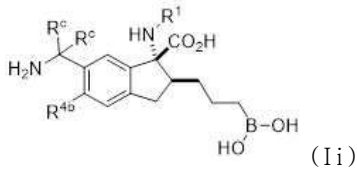
[0155] 또 다른 선택된 구체예에서, 다음과 같은 식을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0156]

[0157] 여기서 R<sup>1</sup>, 각각의 R<sup>c</sup>, R<sup>4a</sup> 및 R<sup>4b</sup>는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

[0158] 일부 선택된 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

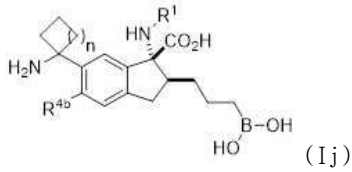


[0159]

[0160] 여기서  $R^1$ , 각각의  $R^c$  및  $R^{4b}$  는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

[0161] 화학식 (Ii)의 추가로 선택된 구체예에서,  $R^{4b}$ 는 H,  $CH_3$ , CN,  $CF_3$ , F 및 Cl로 구성된 군에서 선택된다.

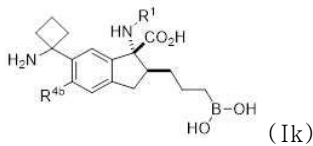
[0162] 일부 선택된 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0163]

[0164] 여기서 첨자 n은 1, 2 또는 3이고,  $R^1$  및  $R^{4b}$  는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

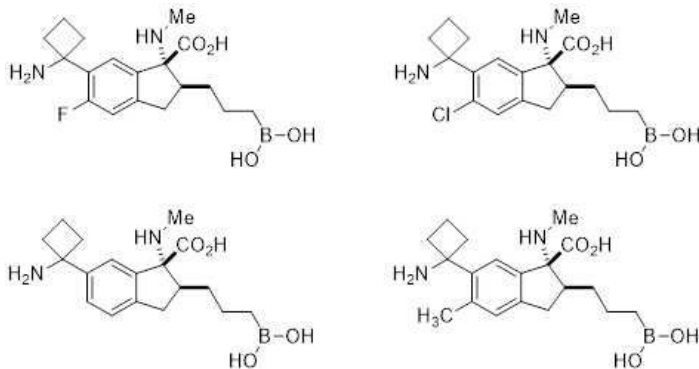
[0165] 일부 선택된 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0166]

[0167] 여기서  $R^1$  및  $R^{4b}$  는 화학식 (I), 또는 상기 제공된 임의의 구체예를 참조하여 제공된 의미를 갖는다.

[0168] 일부 선택된 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로 구성된 군에서 선택된 화학식을 갖는다:



[0169]

[0170] 일부 선택된 구체예에서, 표 1 중 임의의 하나의 화합물이 제공된다.

[0171] 일부 선택된 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 중수소화된 형태가 제공된다. 중수소는 수소가 존재할 수 있는 임의의 위치에서 독립적으로 수소를 치환할 수 있다.

[0172] **합성 방법**

[0173] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 하기 구체예에 기재된 바와 같은 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0174] **전구 약물 및 기타 약물 전달 수단 및/또는 반감기 연장**

[0175] 본 발명의 일부 양상에서, 본원에 기재된 화합물은 전구 약물 형태로 투여된다.

[0176] 치료 활성의 연장 효과를 위해, 약물 분자는 전달을 위해 담체를 사용하도록 조작할 수 있다. 이러한 담체는 약물 모이어티가 용매-담체 혼합물로 물리 화학적으로 제제화되는 비공유 방식으로 사용되거나, 약물 모이어티

의 작용기 중 하나에 담체 시약의 영구적인 공유 부착에 의해 사용된다 (일반적으로 WO 20150202317 참조).

- [0177] 여러 비공유 접근법이 선호된다. 비제한적인 예로서, 특정 구체예에서 중합체성 담체로의 비공유 약물 캡슐화를 포함하는 데포 제제가 사용된다. 이러한 제형에서 약물 분자는 담체 물질과 결합되고 약물 분자가 벌크 담체 내부에 분포되도록 처리된다. 예로는 주사 가능한 현탁액으로 투여되는 마이크로입자 중합체-약물 응집체 (예를 들어, Degradex® Microspheres (Phosphorex, Inc.)); 단일 볼루스 주사로 투여되는 겔로서 제제화된 중합체-약물 분자 응집체 (예: Lupron Depot® (AbbVie Inc.)); 및 담체가 약물을 가용화할 수 있는 중합체성 또는 비중합체성 물질(entity)일 수 있는 리포솜 제제 (예를 들어, DepoCyt® (Pacira Pharmaceuticals))를 포함한다. 이러한 제제에서 약물 분자의 방출은 담체가 팽창하거나 물리적으로 약화될 때 발생할 수 있다. 다른 경우에는 화학적 분해로 인해 약물이 생물학적 환경으로 확산될 수 있고; 이러한 화학적 분해 과정은 자가 가수 분해적이거나 또는 효소-촉매적일 수 있다. 다른 제한 중에서 비공유 약물 캡슐화는 약물의 제어되지 않은 방출을 방지해야 하며, 생분해에의 약물 방출 메커니즘의 의존성은 환자 간 변동성을 유발할 수 있다.
- [0178] 특정 구체예에서, 소분자 및 대분자를 모두 포함하는 약물 분자는 영구적인 공유 결합을 통해 담체에 접합된다. 수성 유체에서 낮은 용해도를 나타내는 특정 소분자 치료제는 친수성 중합체에 접합함으로써 용해될 수 있으며, 그 예는 본원의 다른 곳에서 설명한다. 대분자 단백질과 관련하여, 반감기 연장은 예를 들어 팔미토일 모이어티를 사용한 영구적인 공유 변형, 및 그 자체가 연장된 반감기를 갖는 또다른 단백질 (예: Albuferon®)과의 영구적인 공유 변형에 의해 달성될 수 있다. 일반적으로 약물 분자는 담체가 약물에 공유 결합될 때 감소된 생물학적 활성을 나타낸다.
- [0179] 특정 예에서, 비공유 중합체 혼합물 또는 영구적인 공유 부착을 포함하는 약물 분자와 관련된 제한은 약물을 중합체 담체에 화학적으로 접합하기 위한 전구 약물 접근법을 사용함으로써 성공적으로 해결할 수 있다. 이러한 맥락에서, 약물 모이어티 자체보다 비활성이거나 덜 활성인 치료제는 활성 분자 물질로 예측 가능하게 변형된다. 방출된 약물과 비교하여 전구약물의 감소된 생물학적 활성은 약물의 느리거나 제어된 방출이 요구되는 경우 유리하다. 이러한 경우 약물의 방출은 시간이 지남에 따라 발생하므로 그에 의해 약물의 반복적이고 빈번한 투여 필요성이 줄어든다. 전구 약물 접근법은 약물 모이어티 자체가 위장관에서 흡수되지 않거나 최적 흡수 미만일 때도 유리할 수 있는데; 이러한 경우, 전구약물은 약물 모이어티의 흡수를 촉진하고 그 후 나중에 (예를 들어, 첫 번째 통과 대사를 통해) 절단된다. 생물학적 활성 약물 분자는 약물 분자의 하이드록시, 아미노 또는 카르복시 기와 담체 모이어티 사이에 형성된 임시 결합에 의해 중합체 담체 모이어티에 전형적으로 연결된다.
- [0180] 위에서 설명한 접근 방식은 몇 가지 제한 사항과 관련이 있다. 전구 약물 활성화는 담체와 약물 분자 사이의 일시적 결합의 효소적 또는 비효소적 절단, 또는 둘 모두의 순차적 조합 (예를 들어, 효소적 단계에 이어 비-효소적 변형)에 의해 발생할 수 있다. 효소가 없는 시험관 내(in vitro) 환경 (예: 수성 완충 용액)에서 에스테르 또는 아미드와 같은 임시 결합은 가수 분해될 수 있지만, 상응하는 가수 분해 속도는 치료적으로 유용한 범위를 벗어날 수 있다. 대조적으로, 생체 내(in vivo) 환경에서 에스테라제 또는 아미다제는 일반적으로 존재하며, 상기 에스테라제 및 아미다제는 가수 분해 역학의 상당한 촉매 가속을 2 배에서 최대 몇 자릿수까지 유발할 수 있다 (예를 들어, Greenwald et al., (1999) J Med Chem 42(18):3857-67 참조).
- [0181] 본원에 기재된 바와 같이, 전구약물은 i) 바이오전구체(Bioprecursors) 및 ii) 담체-결합 전구약물로 분류할 수 있다. 바이오전구체는 담체 기를 포함하지 않으며 작용기의 대사 생성에 의해 활성화된다. 대조적으로, 담체-연결된 전구약물에서 활성 물질은 생활성 물질(bioactive entity)의 작용기에서 일시적인 연결을 통해 담체 모이어티에 접합된다. 바람직한 작용기는 히드록실기 또는 아미노기이다. 부착 화학 및 가수분해 조건은 사용되는 작용기의 유형에 따라 다르다. 담체는 생물학적으로 불활성일 수 있거나 (예를 들어, PEG) 또는 표적화 특성 (예를 들어, 항체)을 가질 수 있다. 담체-연결된 전구약물의 담체 모이어티의 절단은 관심있는 생활성 물질을 야기하고, 생활성 물질의 탈보호된 작용기의 특성은 종종 그 생활성에 기여한다.
- [0182] 특허 및 과학 문헌에는 일시적인 연결이 불안정한 에스테르 결합인 많은 거대 분자 전구약물이 설명되어 있다. 이들 경우에서, 생활성 물질의 작용기는 히드록실기 또는 카르복실산이다 (예를 들어 Cheng et al. (2003) Bioconjugate Chem 14:1007-17참조). 또한, 생체 거대분자 및 특정 소분자 약물이 담체를 생활성 물질의 아미노기(예: 단백질의 N- 말단 또는 라이신 아미노기)에 연결되도록 하는 것이 종종 유리하다. 전구약물의 제조 동안, 아미노기는 히드록실기 또는 페놀기에 비해 더 큰 친핵성으로 인해 더욱 화학 선택적으로 처리될 수 있다. 이것은 매우 다양한 상이한 작용기능을 함유하는 단백질 및 펩티드와 특별히 관련이 있는데, 여기서는 비선택적 접합 반응이 광범위한 특성화 또는 정제를 필요로 하는 원치 않는 생성물 혼합물로 이어져 활성 모이

어티의 반응 수율 및 치료 효율을 감소시키게 된다.

- [0183] 일반적으로, 아미드 결합은 에스테르 결합보다 가수 분해에 대해 더 안정적이며, 아미드 결합의 절단 속도는 담체 결합 전구약물에서 치료적 유용성을 위해 너무 느릴 수 있다. 결과적으로, 전구약물 아미드 결합의 절단 가능성을 제어하기 위해 구조 화학 성분을 추가하는 것이 유리할 수 있다. 담체물에 의해 또는 약물에 의해 제공되지 않는 이러한 부가적인 절단 제어 화학 성분은 일반적으로 "링커"라고 칭한다. 전구 약물 링커는 일시적인 결합의 가수 분해 속도에 주된 영향을 미칠 수 있으며 링커의 화학적 특성의 변화는 종종 특정 물성을 초래한다. 목적으로 하는 방출을 위해 특정 효소에 의한 아민 함유 생물학적 활성 모이어티의 전구 약물 활성화는 링커의 구조가 상응하는 내인성 효소에 의해 기질로 인식되는 구조적 모티프를 표시해야 한다. 이러한 경우, 일시적 결합의 절단은 효소에 의해 촉매되는 1 단계 과정으로 발생한다. 예를 들어 시타 라빈의 효소적 방출은 프로테아제 플라스민에 의해 영향을 받는데, 이것의 농도는 다양한 종류의 종양 덩어리에서 상대적으로 높다.
- [0184] 환자 간 가변성은 우세한 효소 절단의 주요 결점이다. 효소 수준은 개체간에 상당히 다를 수 있어 효소 절단에 의한 전구약물 활성화의 생물학적 다양화를 초래할 수 있다. 효소 수준은 또한 투여 부위에 따라 달라질 수 있다 (예: 피하 주사의 경우 신체의 특정 부위가 다른 부위보다 더 예측 가능한 치료 효과를 산출). 또한 효소-의존적 담체 결합 전구약물에 대한 약동학적 특성의 in vivo-in vitro 상관 관계를 설정하는 것은 어렵다.
- [0185] 약물 모이어티에서 아미노기에 대한 일시적인 연결을 사용하는 다른 담체 전구약물은 연속단계(cascade) 메커니즘을 기반으로 한다. 연속단계 절단은 차폐기와 활성화 기의 구조적 조합으로 구성된 링커 화합물에 의해 가능하다. 차폐기는 에스테르 또는 카르바메이트와 같은 제 1의 일시적인 결합에 의해 활성화 기에 부착된다. 활성화 기는 제2의 일시적인 연결 (예: 카르바메이트)을 통해 약물 분자의 아미노기에 부착된다. 제2의 일시적인 결합의 가수 분해에 대한 안정성 또는 감수성은 차폐기의 존재 또는 부재에 따라 다르다. 차폐기가 있는 경우 제2의 일시적인 연결은 매우 안정적이며 치료적으로 유용한 동역학으로 약물 분자를 방출할 가능성이 낮은 반면, 차폐기가 없으면 이 연결이 매우 불안정해져 약물 모이어티의 빠른 절단 및 방출이 발생한다.
- [0186] 제1의 일시적인 연결의 절단은 연속단계 메커니즘에서 속도-제한 단계이다. 제1 단계는 활성화 기의 분자적 재배열 (예를 들어, Greenwald et al. (1999) J Med Chem 42:3657-67에 기재된 바와 같은 1,6-제거 (elimination))을 유도할 수 있으며, 상기 재배열은 제2의 일시적인 연결을 더 많이 불안정하게 하여 그 절단이 유도된다. 이상적으로, 제1의 일시적인 연결의 절단 속도는 주어진 치료 시나리오에서 약물 분자에 대한 원하는 방출 속도와 동일하다. 또한, 제 2의 일시적인 결합의 절단은 제 1의 일시적인 결합의 절단에 의해 불안정성이 유도된 후 실질적으로 즉각적인 것이 바람직하다.
- [0187] 또 다른 구체예는 트리메틸 락 락톤화(trimethyl lock lactonization)에 기초한 중합체성 아미노-함유 전구약물을 포함한다 (예를 들어, Greenwald et al. (2000) J Med Chem 43 (3):457-87 참조). 이 전구약물 시스템에서 치환된  $\alpha$ -하이드록시페닐-디메틸 프로피온산은 제1의 일시적인 연결로서의 에스테르, 탄산염, 또는 카르바메이트기에 의해 PEG에 연결되고 제2의 일시적인 연결로로서의 아미드 결합을 통해 약물 분자의 아미노기에 연결된다. 약물 방출의 속도-결정 단계는 제1 연결의 효소적 절단이며, 이어서 락톤화에 의한 빠른 아미드 절단이 뒤따르고, 방향족 락톤 부산물을 방출한다. Greenwald 등에 의해 설명된 전구 약물 시스템의 주요 단점은 퀴논 메티드 또는 방향족 락톤과 같은 반응성이 높고 잠재적으로 독성이 있는 방향족 소분자 부산물이 일시적인 결합의 절단 후 방출된다는 점이다. 잠재적으로 독성이 있는 물질은 약물과 1 : 1 화학 양론으로 방출되며 높은 in vivo 농도를 가질 수 있다.
- [0188] 1,6-제거(elimination)에 기초한 방향족 활성화 기를 포함하는 연속단계 전구약물의 특정 구체예에서, 차폐기는 담체로부터 구조적으로 분리되어 있다. 이것은 중합체 담체와 활성화 기 사이에 안정한 결합을 사용함으로써 달성될 수 있으며, 여기서 안정적인 결합은 연속단계 절단 메커니즘에 관여하지 않는다. 담체가 차폐 기로서 역할하지 않고 활성화 기가 안정적인 결합을 통해 담체에 결합되면 잠재적으로 독성이 있는 부산물 (예: 활성화 기)의 방출이 방지된다. 활성화 기와 중합체의 안정적인 부착은 정의되지 않은 약리학을 가진 약물-링커 중간체의 방출을 또한 억제한다.
- [0189] 앞 단락에서 설명된 접근법의 첫 번째 예는 만델산 활성화 기에 기초한 중합체성 전구약물 시스템을 포함한다 (예를 들어, Shabat et al. (2004) Chem Eur J 10:2626-34 참조). 이 접근법에서 차폐기는 카르바메이트 결합에 의해 활성화 기에 연결된다. 활성화 기는 아미드 결합을 통해 폴리아크릴아미드 중합체에 영구적으로 접합된다. 촉매 항체에 의한 차폐기의 효소적 활성화 후, 차폐기는 고리화에 의해 절단되고 약물이 방출된다; 활성화 기는 약물 방출 후에도 여전히 폴리아크릴아미드 중합체에 연결되어 있다. 유사한 전구약물 시스템은

만델산 활성화 기 및 효소적으로 절단 가능한 에스테르-결합 차폐 기를 기반으로 한다 (예를 들어, Lee et al. (2004) *Angew Chem* 116:1707-10 참조).

- [0190] 전술한 링커가 사용되는 경우 1,6-제거 단계는 여전히 반응성이 높은 방향족 중간체를 생성한다. 방향족 모이어티가 중합체 담체에 영구적으로 부착되어 있더라도 잠재적으로 독성이 있는 부산물 또는 면역원성 효과의 부반응이 발생할 수 있다. 따라서, 효소 의존적이지 않고 절단 동안 반응성 방향족 중간체를 생성하지 않는 지방족 전구약물 링커를 사용하여 아민-함유 활성화제의 중합체성 전구약물을 형성하기 위한 링커 기술을 생성하는 것이 유리하다. 하나의 그러한 예는 조직형 플라스미노겐 활성화제 및 유로키나제에서 아미노기의 가역적 변형을 위해 PEG5000-말레산 무수물을 사용한다 (예를 들어 (1987) Garman et al. *FEBS Lett* 223 (2):361-65 참조). 말레아믹산 결합의 절단에 의한 pH 7.4 완충액에서 인큐베이션시 PEG-uPA 접합체로부터 기능성 효소의 재생은 대략 6 시간의 반감기로 1 차 동역학을 따른다. 말레아믹산 결합의 단점은 낮은 pH 값에서 접합체의 안정성이 부족하다는 것이다.
- [0191] 추가적인 접근법은 N,N-비스-(2-히드록시에틸)글리신 아마이드 (bicine) 링커에 기초한 PEG 연속단계 전구약물 시스템을 포함한다 (예를 들어 (2004) *J Med Chem* 47:726-34 참조). 이 시스템에서 두 개의 PEG 담체 분자는 약물 분자의 아미노기에 커플링된 bicine 분자에 일시적인 결합을 통해 연결된다. 전구약물 활성화의 제1 단계는 두 PEG 담체 분자를 bicine 활성화 기의 하이드록시기와 연결하는 제1의 일시적인 연결의 효소적 절단을 포함한다. PEG와 bicine 사이의 서로 다른 연결은 상이한 전구약물 활성화 역학을 초래한다. 전구약물 활성화의 제2 단계는 bicine 활성화 기를 약물 분자의 아미노기에 연결하는 제2의 일시적인 연결의 절단을 포함한다. 이 시스템의 단점은 이 제2의 일시적인 bicine 아마이드 결합의 느린 가수 분해 속도로, 이는 천연 모 약물 분자와 비교하여 다른 약동학, 면역원성, 독성 및 약력학적 물성을 나타낼 수 있는 bicine-변형 전구약물 중간체의 방출을 초래한다.
- [0192] 특정 구체예에서, 디펩티드는 효소 또는 생체수송 시스템을 위한 기질이기 때문에 표적화 또는 표적화된 수송을 위한 전구약물 개발에 사용된다. 디펩티드 전구약물 형성을 위한 비효소적 경로, 즉 분자내 고리화를 거쳐 상응하는 디케토피페라진 (DKP)을 형성하고 활성 약물을 방출하는 능력은 잘 정의되어 있지 않다.
- [0193] 일부 구체예에서, 디펩티드는 약물 파라세타몰의 디펩티드 에스테르에 대해 기술된 바와 같이 에스테르 결합을 통해 약물 모이어티에 부착된다 (Gomes et al. (2005) *Bio & Med Chem Lett*). 이 경우 고리화 반응은 에스테르 탄소-원자에 대한 펩티드의 N-말단 아민의 친핵성 공격으로 구성되어 4면체 중간체를 형성하는데 이는 아민에서 이탈기로 양성자를 옮기는 동시에 펩티드 결합을 형성하여 고리형 DKP 생성물 및 유리 약물을 제공하게 된다. 이 방법은 *in vitro*에서 하이드록실-함유 약물에 적용할 수 있지만, 상응하는 디펩티드 에스테르가 완충액에서보다 훨씬 빠른 속도로 파라세타몰을 방출하기 때문에 *in vivo*에서 에스테르 결합의 효소 가수 분해와 경쟁하는 것으로 밝혀졌다 (Gomes et al. (*Molecules* 12 2007) 2484-2506). 펩티다제에 대한 디펩티드 기반 전구약물의 감수성은 디펩티드 모티프에 적어도 하나의 비천연 아미노산을 통합시킴으로써 해결할 수 있다. 그러나, 에스테르 결합을 절단할 수 있는 내인성 효소는 펩티다제에 제한되지 않으며, 이러한 전구약물 절단의 효소 의존성은 여전히 예측할 수 없는 *in vivo* 성능을 낳는다.
- [0194] 일부 구체예에서, 효소 의존성은 의도적으로 DKP 전구약물로 조작되는데, 이는 디펩티드 에스테르 전구약물이 디펩티드의 아미노 말단에서 포르밀화되고, 효소적 변형이 디케토피페라진 형성 및 후속적인 에스테르-디펩티드의 절단과 이어지는 약물 분자의 방출을 개시하는 데 사용되는 경우와 같은 것이다 (예: USP 7,163,923 참조). 추가적인 예로서, 옥타펩티드는 에스테르 결합에 의해 빈블라스틴의 4-히드록실기에 부착되고 N-말단 핵사펩티드의 특이적인 효소적 제거 후 DKP 형성에 의해 에스테르 결합 절단을 겪는다 (Brady et al. (2002) *J Med Chem* 45:4706-15 참조).
- [0195] DKP 형성 반응의 범위는 또한 아마이드 전구약물로 확장되었다. 예를 들어, USP 5,952,294는 시타라빈의 디펩티드 아마이드 전구약물에 대한 디케토피페라진 형성을 사용한 전구약물 활성화를 설명한다. 이 경우, 디펩티드의 카르보닐과 시타라빈의 방향족 아미노기 사이에 일시적인 연결이 형성된다. 그러나, 담체 또는 다른 반감기 연장 모이어티 또는 작용기가 존재하지 않기 때문에 그러한 접합체에 대해 서방형 효과가 달성될 수 있을 것 같지는 않다.
- [0196] 디펩티드 연장의 디케토피페라진 형성을 통해 펩티드를 방출할 수 있는 GLP-1과 같은 생활성 펩티드를 포함하는 디펩티드 전구약물이 또한 기술되었다 (예를 들어, WO 2009/099763 참조). 생활성 펩티드 모이어티는 생활성 펩티드의 연장된 순환을 달성하기 위해 그것의 아미노산 측쇄 잔기 중 하나에 추가적인 PEG 사슬을 포함할 수 있다. 그러나 이 접근 방식은 몇 가지 중요한 단점과 관련이 있다. 첫째, PEG 사슬은 생활성을 양보하지 않고

펩티드에 연결되어야 하는데, 이는 많은 펩티드 기반 생활성 제제에 대해 달성하기 어려울 수 있다. 둘째, 폐길화된 펩티드 자체가 생활성이기 때문에 디펩티드 프로모이어티는 펩티드의 생활성에 영향을 미치고 그것의 수용체 결합 특성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0197] 본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 특정 예시적인 기술은 ProLynx (캘리포니아 주 샌프란시스코) 및 Ascendis Pharma (캘리포니아 주 팔로 알토)에 의해 개발된 기술을 포함한다. ProLynx 기술 플랫폼은 순환하는 반고체 거대분자 접합체로부터 소분자 및 펩티드의 제어되고 예측 가능하며 지속적인 방출을 허용하기 위해 서로 다른 속도로 절단되도록 사전 프로그래밍된 새로운 링커 세트를 사용한다. 이 기술은 몇 주에서 몇 달에 걸쳐 치료제의 원하는 정상 상태 혈청 수준을 유지할 수 있도록 한다.

[0198] Ascendis 기술 플랫폼은 전구약물과 서방성 기술의 이점을 결합하여 소분자 및 펩티드의 물성을 향상시킨다. 순환되는 동안 등록상표의(proprietary) 전구약물은 생리학적 pH 및 온도 조건에 따라 결정된 속도로 변형되지 않은 활성 모 치료제를 방출한다. 치료제는 변형되지 않은 형태로 방출되기 때문에 원래의 작용 메커니즘을 유지한다.

[0199] **억제제 특성을 향상시키기 위한 변형(Modifications)**

[0200] 본원에 개시된 치료 방식의 하나 이상의 물리적 특성 및/또는 이들이 부여되는 방식을 개선하는 것은 종종 유익하고 때로는 필수적이다. 물리적 물성의 개선은 예를 들어, 수용성, 생체이용률, 혈청 반감기, 및/또는 치료 반감기를 증가시키는 방법; 및/또는 생물학적 활성을 조절하는 방법을 포함한다.

[0201] 관련 업계에 공지된 변형은 폐길화, Fc-융합 및 알부민 융합을 포함한다. 대분자 제제 (예: 폴리펩티드)와 일반적으로 관련되지만, 이러한 변형은 최근 특정 소분자에 대해 평가되었다. 예를 들어, Chiang, M. *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136 (9):3370-73)은 면역 글로불린 Fc 도메인에 접합된 아데노신 2a 수용체의 소분자 작용제를 기재하고 있다. 소분자-Fc 접합체는 강력한 Fc 수용체 및 아데노신 2a 수용체 상호 작용을 유지하고 비접합된 소분자에 비해 우수한 특성을 나타냈다. PEG 분자의 소분자 치료제에 대한 공유적 부착도 기재되었다 (Li, W. *et al.*, *Progress in Polymer Science*, 2013 38:421-44).

[0202] 다른 공지된 변형은 약동학, 약리학 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 중수소화를 포함한다. 중수소의 원자 질량이 크기 때문에 탄소-중수소 결합의 절단은 탄소-수소 결합보다 더 많은 에너지를 필요로 한다. 이러한 강한 결합은 끊어지기가 더 어렵기 때문에 중수소화되지 않은 형태에 비해 약물 대사 속도가 느리고 이는 투여 횟수가 줄어들게 하고 독성을 더욱 줄일 수 있다. (Charles Schmidt, *Nature Biotechnology*, 2017, 35 (6):493-494; Harbeson, S. and Tung, R., *Medchem News*, 2014 (2):8-22).

[0203] **치료 및 예방적 용도**

[0204] 본 발명은 광범위한 질환, 장애 및/또는 병태, 및/또는 이의 증상의 치료 또는 예방에 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다. 특정 용도가 이후에 상세하게 설명되지만, 본 발명은 그렇게 제한되지 않음을 이해하여야 한다. 더욱이, 특정 질환, 장애 및 병태의 일반적인 범주가 이후에 설명되지만, 상기 질환, 장애 및 병태 중 일부는 하나 이상의 범주에 속할 수 있고, 다른 것들은 임의의 개시된 범주 중에 속하지 않을 수 있다.

[0205] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 질환, 장애 및/또는 병태는 적어도 부분적으로 아르기나제에 의해 매개된다.

[0206] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 아르기나제 억제제는 아르기나제 매개 면역억제 활성을 역전시키거나, 중지시키거나 또는 늦추는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0207] **종양 관련 장애.**

[0208] 본 발명에 따르면, 아르기나제 억제제는 암, 예를 들어 자궁, 자궁경부, 유방, 전립선, 고환, 위장관 (예를 들어, 식도, 구강 인두, 위, 소장 또는 대장, 결장, 또는 직장), 신장, 신장 세포, 방광, 뼈, 골수, 피부, 머리 또는 목, 간, 담낭, 심장, 폐, 췌장, 침샘, 부신, 갑상선, 뇌 (예: 신경교종), 신경절, 중추 신경계 (CNS) 및 말초 신경계 (PNS)의 암, 및 조혈계 및 면역계(예: 비장 또는 흉선)의 암을 포함하는 증식적 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 예를 들어 면역원성 종양, 비면역원성 종양, 휴면 종양, 바이러스-유발 암 (예를 들어, 상피 세포 암, 내피 세포 암, 편평 세포 암종 및 유두종 바이러스), 선암, 림프종, 암종, 흑색종, 백혈병, 골수종, 육종, 기형암종, 화학적으로 유발된 암, 전이, 및 혈관 신생을 포함하는 다른 암 관련 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 T 세포를 굽히고 활

성화 및 증식을 방지하는 아르기닌의 고갈을 역전시키기 위해 아르기나제를 억제하는 것을 고려한다 (Rodriguez et al (2004), Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 64(16), 5839-5849). 특정 구체예에서, 종양 또는 암은 결장암, 난소암, 유방암, 흑색종, 폐암, 교모세포종, 또는 백혈병이다. 암 관련 질환, 장애 및 상태의 용어(들)사용은 암과 직접 또는 간접적으로 관련된 상태를 광범위하게 지칭하는 것을 의미하며, 예를 들어 혈관 형성 및 이형성증과 같은 전암 상태를 포함한다.

[0209] 특정 구체예에서, 암은 전이성이거나 전이성이 될 위험이 있거나, 혈액 또는 골수암 (예를 들어, 백혈병)을 포함하는 확산 조직에서 발생할 수 있다. 일부 추가적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 T-세포 내성 (tolerance)을 극복하기 위해 사용될 수 있다.

[0210] 일부 구체예에서, 본 발명은 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 진단제로 증식성 병태, 암, 종양, 또는 전암성 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이들의 예는 본원의 다른 곳에 설명되어 있다.

[0211] 면역 및 염증 관련 장애.

[0212] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "면역 질환", "면역 병태", "면역 장애", "염증 질환", "염증 병태", "염증 장애" 등과 같은 용어는 임의의 면역 관련 질환(예를 들어, 자가 면역 질환) 또는 어떠한 치료 이점이 얻어지도록 본원에 기재된 아르기나제 억제제에 의해 치료할 수 있는 염증 성분을 갖는 장애를 광범위하게 포함하는 것을 의미한다. 그러한 병태는 종종 다른 질환, 장애 및 병태와 불가분하게 얽혀 있다. 예로서, "면역 병태"는 암, 종양, 및 혈관 신생과 같은 증식 상태를 지칭할 수 있으며; 면역계에 의한 근절에 저항하는 감염(급성 및 만성), 종양, 및 암을 포함하는 것이다.

[0213] 본 발명의 아르기나제 억제제는 면역 반응을 증가시키거나 향상; 백신 효능 증가를 포함하여 면역화 개선; 염증을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 면역 결핍 질환, 면역 억제적 의학적 치료, 급성 및/또는 만성 감염, 및 노화와 관련된 면역 결핍은 본원에 개시된 화합물을 사용하여 치료할 수 있다. 아르기나제 억제제는 또한 골수 이식, 화학 요법, 또는 방사선 요법을 받은 환자를 포함하여 의원-유발(iatrogenically-induced) 면역 억제로 고통받는 환자의 면역계를 자극하는 데 사용할 수 있다.

[0214] 본 개시 내용의 특정 구체예에서, 아르기나제 억제제는 아췌반트 활성을 제공함으로써 항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 향상시키기 위해 사용한다. 특정 구체예에서, 항원 또는 백신에 대한 면역 반응을 연장하기 위해 적어도 하나의 항원 또는 백신이 본 발명의 적어도 하나의 아르기나제 억제제와 조합하여 개체에게 투여된다. 본 발명의 적어도 하나의 아르기나제 억제제와 조합하여 바이러스, 박테리아, 및 진균 또는 이들의 일부, 단백질, 펩티드, 종양-특이적 항원, 및 핵산 백신을 포함 하나 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 항원제 또는 백신 성분을 포함하는 치료 조성물이 또한 제공된다.

[0215] 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방할 수 있는 면역- 및 염증-관련 질환, 장애, 및 병태의 비제한적인 목록은 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염), 신부전, 루푸스, 천식, 건선, 대장염, 췌장염, 알레르기, 심유증, 외과적 합병증 (예: 염증성 사이토카인이 치유를 방해하는 경우), 빈혈, 및 심유 근육통을 포함한다. 만성 염증과 관련될 수 있는 다른 질환 및 장애로는 알츠하이머 병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 대동맥판 협착증, 동맥경화증, 골다공증, 파킨슨병, 감염, 염증성 장 질환 (예: 크론병 및 궤양성 대장염), 알레르기성 접촉 피부염 및 기타 습진, 전신 경화증, 이식 및 다발성 경화증을 포함한다.

[0216] 다른 면역-관련 장애 중에서, 아르기나제 기능의 억제는 또한 자궁에서 면역학적 내성 및 태아 거부의 예방에 역할을 할 수 있다고 생각된다.

[0217] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 아르기나제 억제제는 면역 작동세포의 수를 감소시키기 위해 면역 억제제와 조합할 수 있다.

[0218] 아르기나제 억제제가 특히 효과적(예를 들어, 현재 치료법의 한계로 인함)일 수 있는 상기 언급된 질환, 장애 및 병태 중 일부는 이하에서보다 상세히 설명한다.

[0219] 일반적으로 관절의 막 내막(활막)에서의 만성 염증을 특징으로 하는 류마티스 관절염(RA)은 미국 인구의 약 1%(-2.1 백만 명)에 영향을 미친다. 염증 과정에서 TNF- $\alpha$  및 IL-1을 포함한 사이토카인의 역할에 대한 추가적인 이해는 새로운 종류의 질환-변형 항 류마티스 약물 (DMARD)의 개발 및 도입을 가능하게 하였다. 제제(일부는 RA에 대한 치료 방식과 겹침)에는 ENBREL (에타너셉트), REMICADE (인플릭시맵), HUMIRA (아달리무맵) 및 KINERET(아나킨라)가 포함된다. 이들 제제 중 일부는 특정 환자 집단에서 증상을 완화하고, 구조적 손상의 진행

을 억제하며, 신체 기능을 개선하지만, 개선된 효능, 상호 보완적인 작용 메커니즘, 및 더 적은/덜 심각한 부작용을 가진 대체 제제에 대한 수요가 여전히 있다.

[0220] 일반적인 면역-매개 만성 피부 질환의 성좌(constellation)인 건선은 미국에서 4.5백만명 이상의 사람들에게 영향을 미치는데, 그 중 1.5 백만명이 중등 내지 중증 형태의 질환을 앓고있는 것으로 생각된다. 더욱이 건선 환자의 10 % 이상이 건선성 관절염으로 발전하는데, 이는 관절 주변의 뼈와 결합 조직을 손상시킨다. 건선의 기저 생리학에 대한 이해가 향상됨에 따라 예를 들어, 질환의 염증 특성을 담당하는 T 림프구 및 사이토카인의 활성을 표적으로 하는 제제가 도입되었다. 이러한 제제에는 ENBREL (에타너셉트), REMICADE (인플릭시맵) 및 HUMIRA (아달리무맵)를 포함한 TNF- $\alpha$  억제제 (류마티스 관절염 (RA) 치료에도 사용됨), 및 AMEVIVE (알레파셉트) 및 RAPTIVA (에팔리주맵)와 같은 T 세포 억제제가 포함된다. 이들 제제 중 일부는 특정 환자 집단에서 어느 정도 효과가 있지만 아무 것도 모든 환자를 효과적으로 치료하는 것으로 나타나지는 않았다.

[0221] 미생물 관련 장애.

[0222] 본 발명은 아르기나제 억제제를 사용한 치료가 유익할 수 있는 임의의 바이러스, 박테리아, 진균, 기생충 또는 기타 감염성 질환, 장애 또는 병태의 치료 및/또는 예방에서 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다.

[0223] 고려되는 바이러스성 질환, 장애 및 병태의 예에는 B 형 간염 바이러스 (HBV), C 형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), HIV, AIDS (악액질, 치매, 설사와 같은 그 증상 포함), 단순 포진 바이러스 (HSV), 엡스타인-바 바이러스 (EBV), 수두 개체 포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 및 거대세포 바이러스 (CMV)가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0224] 이러한 질환 및 장애의 추가적인 예는 포도상 구균 및 연쇄상 구균 감염 (예를 들어, 각각 황색 포도상 구균 및 연쇄상 구균 상귀니스), 리슈마니아, 톡소플라스마, 트리코모나스, 지아르디아, 칸디다 알비칸스, 탄저균, 및 슈도모나스 에어루지노사를 포함한다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 마이코박테리움 감염 (예를 들어, 마이코박테리움 레프라에 또는 마이코박테리움 결핵) 또는 리스테리아 모노사이토게네스 또는 톡소플라스마 곤디에 의해 야기되는 감염을 포함한다. 본 발명의 화합물은 패혈증을 치료하고, 박테리아 성장을 감소 또는 억제하고, 염증성 사이토카인을 감소 또는 억제하는데 사용할 수 있다.

[0225] 추가적인 구체예는 리슈마니아 도노바니, 리슈마니아 트로피카, 리슈마니아 메이저, 리슈마니아 아에티오피카, 리슈마니아 멕시카나, 플라즈모디움 팔시파룸, 플라즈모디움 비벡스, 플라즈모디움 오발레, 또는 플라즈모디움 말라리아에 포함하지만 이에 제한되지 않는 기생충 감염의 치료를 고려한다. 종종, 항기생충 요법은 예방적으로 투여된다(예를 들어, 개체가 기생충 감염 빈도가 높은 지역으로 이동하기 전).

[0226] 기타 장애.

[0227] 본 발명의 구체예는 적어도 일정 수준의 아르기나제 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 다른 장애의 치료 또는 예방을 위해 본원에 기재된 아르기나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 고려한다. 이러한 질환, 장애 및 상태는 예를 들어 심혈관 (예: 심장 허혈), 위장 (예: 크론병), 대사 (예: 당뇨병), 간 (예: 간 섬유증, NASH, 및 NAFLD), 폐 (예: COPD 및 천식), 안과 (예: 당뇨병성 망막병증), 및 신장 (예: 신부전) 장애를 포함한다.

[0228] **약학적 조성물**

[0229] 본 발명의 아르기나제 억제제는 개체에게 투여하기에 적합한 조성물의 형태일 수 있다. 일반적으로, 이러한 조성물은 아르기나제 억제제(들) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 또는 생리학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함하는 "약학적 조성물"이다. 특정 구체예에서, 아르기나제 억제제는 치료학적으로 허용되는 양으로 존재한다. 약학적 조성물은 본 발명의 방법에 사용될 수 있다; 따라서, 예를 들어, 약학적 조성물은 본원에 기재된 치료 및 예방 방법 및 용도를 실시하기 위해 개체에게 ex vivo 또는 or in vivo로 투여할 수 있다.

[0230] 본 발명의 약학적 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 양립하도록 제제화 될 수 있으며; 예시적인 투여 경로가 본원에 제시되어있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 본 발명에 의해 고려되는 질환, 장애 및 병태를 치료 또는 예방하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료 활성제 또는 화합물과 조합하여 사용할 수 있다.

[0231] 활성 성분 (예를 들어, 아르기나제 기능의 억제제)을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡

술, 또는 시럽, 용액, 마이크로비드 또는 엘릭시르일 수 있다. 경구 사용을 위한 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위해 관련 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 입맛에 맞는 제제를 제공하기 위해 예를 들어 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 같은 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 태블릿, 캡슐 등은 태블릿 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들어 탄산 칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 희석제; 예를 들어 옥수수 전분, 또는 알긴산과 같은 과립 및 봉해제; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다.

[0232] 경구 투여에 적합한 태블릿, 캡슐 등은 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 지속적인 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅되지 않거나 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어된 방출을 위한 삼투성 치료 태블릿을 형성하기 위해 관련 업계에 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 추가적인 제제는 투여된 조성물의 전달을 제어하기 위하여 생분해성 또는 생체적합성 입자 또는 폴리에스테르, 폴리아민산, 하이드로겔, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 에틸렌-비닐 아세테이트, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 프로타민 설페이트, 또는 락타이드/글리콜라이드 공중합체, 폴리락타이드/글리콜라이드 공중합체와 같은 중합체 물질, 또는 에틸렌비닐아세테이트 공중합체를 포함한다. 예를 들어, 상기 경구 작용제는 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면중합에 의해, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로 캡슐 또는 폴리(메틸메타크롤레이트) 마이크로캡슐의 사용에 의해 제조된 마이크로 캡슐에, 또는 콜로이드 약물 전달 시스템에 포획될 수 있다. 콜로이드 분산 시스템에는 거대 분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 마이크로비드 및 수중유 에멀전, 마이셀, 혼합 마이셀 및 리포솜을 포함한 지질 기반 시스템이 포함된다. 상기 언급된 제형의 제조 방법은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0233] 경구용 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 카올린 또는 미세결정질 셀룰로스와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 기름 매질, 예를 들어 땅콩유, 유동 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제안된다.

[0234] 수성 현탁액은 그의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시-프로필메틸셀룰로스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트검 및 아카시아검; 분산제 또는 습윤제, 예를 들어 자연 발생 포스파티드(예: 레시틴), 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예: 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예: 헵타데카에틸렌옥시세타놀의 경우), 또는 지방산과 헥시톨에서 과생된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트), 또는 지방산 및 헥시톨 무수물에서 과생된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예: 폴리에틸렌 소르비탄) 모노올레이트) 일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제를 함유할 수 있다.

[0235] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유, 또는 유동 파라핀과 같은 미네랄 오일에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제제화할 수 있다. 유성 현탁액은 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 함유할 수 있다. 상기 언급된 것과 같은 감미제 및 향미제가 첨가되어 입맛에 맞는 경구 제제를 제공할 수 있다.

[0236] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제가 본원에서 예시된다.

[0237] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 유동 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연적으로 발생하는 검, 예를 들어 아카시아검 또는 트라가칸트검; 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산에서 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르; 헥시톨 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레이트일 수 있다.

[0238] 약학적 조성물은 전형적으로 본 발명에 의해 고려되는 치료학적 유효량의 아르기나제 억제제 및 하나 이상의 약학적 및 생리학적으로 허용되는 제형 제제를 포함한다. 적합한 약학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제는 항산화제(예: 아스코르브산 및 중황산나트륨), 방부제(예: 벤질 알코올, 메틸 파라벤, 에틸 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트), 유화제, 현탁제, 분산제, 용매, 충전제, 증량제, 세제, 완충제, 비히클, 희석제 및/또는 아췌반트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 적합한 비히클은

생리 식염수 또는 구연산염 완충 식염수일 수 있으며, 비경 구 투여를 위한 약학적 조성물에서 흔히 볼 수 있는 다른 물질로 보충하는 것이 가능하다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 추가의 예시적인 비히클이다. 통상의 기술자는 본원에서 고려되는 약학적 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 다양한 완충액을 쉽게 인식할 것이다. 전형적인 완충액은 약학상 허용되는 약산, 약염기, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 완충 성분은 인산, 타르타르산, 젯산, 숙신산, 구연산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산 및 이들의 염과 같은 수용성 물질일 수 있다. 허용되는 완충제는 예를 들어 Tris 완충제, N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술폰산) (HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산(MES), 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산나트륨염 (MES), 3-(N-모르폴리노)프로판술폰산 (MOPS), 및 N-트리스[히드록시메틸]메틸-3-아미노프로판술폰산 (TAPS)를 포함한다.

[0239] 약학적 조성물이 제제화된 후, 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 고체, 또는 탈수 또는 동결 건조된 분말로서 멸균 바이알에 저장할 수 있다. 이러한 제형은 즉시 사용 가능한 형태, 사용 전 재구성이 필요한 동결 건조 형태, 사용 전에 희석이 필요한 액체 형태, 또는 기타 허용되는 형태로 저장될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 1회-사용 용기 (예를 들어, 1회-사용 바이알, 앰플, 주사기, 또는 자동주사기 (예를 들어, EpiPen®과 유사))에 제공되는 반면, 다수회-사용 용기 (예를 들어, 다수회-사용 바이알)이 다른 실시예에서 제공된다.

[0240] 제제는 또한 리포솜, 하이드로겔, 전구약물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같이 신체로부터의 빠른 분해 또는 제거로부터 조성물을 보호하기 위한 담체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로, 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다. 임플란트(예를 들어, 이식가능한 펌프) 및 카테터 시스템, 저속 주입 펌프 및 장치를 포함하는 임의의 약물 전달 장치를 사용하여 아르기나제 억제제를 전달할 수 있으며, 이들 모두는 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0241] 일반적으로 피하 또는 근육 내로 투여되는 데포 주사를 정의된 기간에 걸쳐 본원에 개시된 아르기나제 억제제를 방출하기 위해 또한 이용할 수 있다. 데포 주사는 통상적으로 고체- 또는 오일-기반이며 여기에 제시된 제형 성분 중 적어도 하나를 일반적으로 포함한다. 통상의 기술자는 데포 주사의 가능한 제형 및 용도에 익숙하다.

[0242] 약학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본원에 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화할 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용할 수 있는 희석제, 용매 및 분산 매질에는 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산염 완충 식염수 (PBS), 에탄올, 폴리올 (예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물이 포함된다. 또한, 멸균, 고정 오일은 용매 또는 현탁 매체로 일반적으로 사용된다. 이를 위해 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 블랜드 고정유도 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사제 제조에 사용된다. 흡수를 지연시키는 제제 (예: 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴)를 포함함으로써 특정된 주사 가능한 제제의 장기간 흡수를 달성할 수 있다.

[0243] 본 발명은 직장 투여용 좌약 형태의 아르기나제 억제제의 투여를 고려한다. 좌약은 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 약물을 방출하기 위해 직장에서 녹을 수 있는 적절한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질에는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0244] 본 발명에 의해 고려되는 아르기나제 억제제는 현재 공지되어 있거나 향후 개발될 임의의 다른 적합한 약학적 조성물 (예를 들어, 코 또는 흡입용 스프레이)의 형태일 수 있다.

[0245]

[0246] **투여 경로**

[0247] 본 발명은 임의의 적절한 방식으로 아르기나제 억제제, 및 그의 조성물의 투여를 고려한다. 적합한 투여 경로는 경구, 비경구 (예를 들어, 근육 내, 정맥 내, 피하 (예를 들어, 주사 또는 이식), 복강 내, 갑골 내, 관절 내, 복강 내, 뇌내 (실질내) 및 뇌 실내), 비강, 질, 설하, 안내, 직장, 국소 (예: 경피), 협측 및 흡입을 포함한다. 일반적으로 피하 또는 근육 내로 투여되는 데포 주사는 정의된 기간에 걸쳐 본원에 개시된 아르기나제 억제제를 방출하기 위해 또한 한 이용할 수 있다.

- [0248] 본 발명의 특정 구체에는 경구 투여를 고려한다.
- [0249] **병용 요법(Combination Therapy)**
- [0250] 본 발명은 아르기나제 억제제를 단독으로 또는 하나 이상의 활성 치료제와 조합하여 사용하는 것을 고려한다. 추가적인 활성 치료제는 작은 화학 분자; 단백질, 항체, 펩티마이드, 펩티드, DNA, RNA 또는 이러한 거대 분자의 단편과 같은 거대 분자; 또는 세포 또는 유전자 치료일 수 있다. 이러한 병용 요법에서 다양한 활성제는 종종 서로 다른 보완 작용 메커니즘을 가지고 있다. 이러한 조합 요법은 하나 이상의 제제의 용량 감소를 허용함으로써 이에 의해 하나 이상의 제제와 관련된 부작용을 감소시키거나 제거할 수 있어서 특히 유리할 수 있다. 더욱이, 이러한 병용 요법은 기저 질환, 장애 또는 병태에 대한 상승적 치료 또는 예방 효과를 가질 수 있다.
- [0251] 본원에 사용된 "조합"은 개별적으로 투여할 수 있는 요법, 예를 들어 개별 투여를 위해 별도로 제제화할 수 있는 요법 (예를 들어, 키트에 제공될 수 있음), 및 단일 제제(즉, "공제제")으로 함께 투여할 수 있는 요법을 포함하는 것을 의미한다.
- [0252] 특정 구체예에서, 아르기나제 억제제는 순차적으로, 예를 들어 하나의 제제가 하나 이상의 다른 제제보다 먼저 투여로 투여되거나 적용된다. 다른 구체예에서, 아르기나제 억제제는 동시에 투여되는데, 예를 들어 2 개 이상의 제제가 동시에 또는 거의 동시에 투여되고; 2 개 이상의 제제가 2 개 이상의 별개의 제형으로 존재하거나 단일 제형 (즉, 공제제)으로 조합될 수 있다. 2 이상의 제제가 순차적으로 투여되는지 또는 동시에 투여되는지에 관계없이, 이들은 본 발명의 목적을 위해 병용 투여되는 것으로 간주된다.
- [0253] 본 발명의 아르기나제 억제제는 상황 하에서 적절한 임의의 방식으로 적어도 하나의 다른 (활성) 제제와 조합하여 사용할 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 적어도 하나의 활성제 및 적어도 하나의 아르기나제 억제제를 사용한 치료가 일정 기간 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제를 사용한 치료는 감소되거나 중단되는 반면 (예를 들어, 개체가 안정할 때), 본 발명의 아르기나제 억제제에 의한 치료는 일정한 투여 요법으로 유지된다. 추가적인 구체예에서, 적어도 하나의 활성제를 사용한 치료는 감소되거나 중단되는 반면 (예를 들어, 개체가 안정한 경우), 본 발명의 아르기나제 억제제에 의한 치료는 감소된다 (예를 들어, 더 낮은 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 치료 요법). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제를 사용한 치료는 감소되거나 중단되고 (예를 들어, 개체가 안정한 경우), 본 발명의 아르기나제 억제제에 의한 치료가 증가된다 (예를 들어, 더 높은 용량, 더 빈번한 투여 또는 더 오랜 치료 요법). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제에 의한 치료가 유지되고 본 발명의 아르기나제 억제제에 의한 치료가 감소되거나 중단된다(예를 들어, 더 낮은 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 치료 요법). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제에 의한 치료 및 본 발명의 아르기나제 억제제에 의한 치료가 감소되거나 중단된다 (예를 들어, 더 낮은 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 치료 요법).
- [0254] 종양 관련 장애.
- [0255] 본 발명은 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 진단제를 사용하여 증식성 상태, 암, 종양, 또는 전암성 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 추가적인 치료제 또는 진단제는 방사선 조사, 면역 조절제 또는 화학요법제, 또는 진단제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 적합한 면역 조절제는 CD40L, B7, 및 B7RP1; 항-CD40, 항-CD38, 항-ICOS 및 4-1BB 리간드와 같은 자극 수용체에 대한 단일 클론 항체 (mAbs) 활성화; 수지상 세포 항원 로딩 (in vitro 또는 in vivo); 수지상 세포 암 백신과 같은 항암 백신; ILL IL2, IL12, IL18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFNa/b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, 및 항-IL-10와 같은 사이토카인/케모카인; 세균성 지질다당류 (LPS); 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1) 억제제 및 면역-자극 올리고뉴클레오티드를 포함한다.
- [0256] 특정 구체예에서, 본 발명은 종양 성장의 부가적 또는 상승적 억제를 달성하기 위해 신호 전달 억제제 (STI)와 조합하여 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 투여를 포함하는 종양 성장의 종양 억제 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "신호 전달 억제제"는 신호 전달 경로에서 하나 이상의 단계를 선택적으로 억제하는 제제를 지칭한다. 본 발명의 신호 전달 억제제(STI)는 다음을 포함한다: (i) bcr/abl 키나제 억제제 (예를 들어, GLEEVEC); (ii) 키나제 억제제 및 항체를 포함하는 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제; (iii) her-2/neu 수용체 억제제 (예를 들어, HERCEPTIN); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제 (예: 라파마이신); (v) 세포주기 키나제 억제제 (예: 플라보피리돌); 및 (vi) 포스포티딜 이노시톨 키나제 억제제. 면역 조절에 관여하는 제제는 암 환자에서 종양 성장을 억제하기 위해 본원에 기재된 아르기나제 억제제와 조합하여 또한 사용할 수 있다.

[0257] 화학요법제의 예는 티오테과 및 사이클로스포스파미드와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로설판 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌 멜라민, 트리에틸렌 포스포라미드, 트리에틸렌 티오포스파오라미드 및 트리메틸올로 멜라민을 포함하는 에틸렌 이민 및 메틸라멜라민; 키오람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에스루비신, 이다루신, 마르첼로 마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항대사물; 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘, 5-FU와 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄과 같은 항부신제; 프롤린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에토그루시드; 질산 갈륨; 하이드록시우레아; 레티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 라조산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 마노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 (Ara-C); 시클로포스파미드; 티오테과; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 독세탁셀; 클로람부실; 쟈시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴과 같은 백금 및 백금 배위 복합체; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드르네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 안트라사이클린; 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0258] 화학요법제는 또한 예를 들어 타목시펜, 탈록시펜, 아로마타제를 억제하는 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 오나프리스톤 및 토레미펜을 포함하는 항에스트로겐; 및 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤리드, 및 고세렐린과 같은 항안드로겐과 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제; 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 또한 포함한다. 특정 구체예에서, 병용 요법은 하나 이상의 화학요법제를 포함하는 화학요법의 요법을 포함한다. 특정 구체예에서, 병용 요법은 호르몬 또는 관련 호르몬제의 투여를 포함한다.

[0259] 아르기나제 억제제와 조합하여 사용할 수 있는 추가적인 치료 방식에는 방사선 요법, 종양 항원에 대한 단클론 항체, 단클론 항체와 독소의 복합체, T 세포 아쥬반트, 골수 이식, 또는 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상 세포 요법)(그러한 항원 제시 세포를 자극하는 데 사용되는 TLR 작용제를 포함)가 포함되는 것이다.

[0260] 특정 구체예에서, 본 발명은 항-종양 활성을 갖는 면역 세포가 암 환자에게 투여되는 새롭고 유망한 형태의 개인화된 면역 요법인 입양 세포 요법(adoptive cell therapy)과 조합하여 본원에 기재된 화합물의 사용을 고려한다. 입양 세포 요법은 종양-침윤 림프구 (TIL) 및 예를 들어 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 조작된 T 세포를 사용하여 탐구되고 있다. 입양 세포 요법은 일반적으로 개별체로부터 T 세포를 수집하고, 특이적 항원을 표적으로 하거나 항-종양 효과를 향상시키기 위해 유전 변형하고, 충분한 수로 증폭시키고, 유전적으로 변형된 T 세포를 암 환자에게 주입하는 것을 포함한다. T 세포는 확장된 세포가 나중에 재주입되는 (예를 들어, 자가(autologous)) 환자로부터 수집할 수 있거나 공여자 환자 (예를 들어, 동종이계(allogeneic))로부터 수집할 수 있다.

[0261] 특정 구체예에서, 본 발명은 유전자 발현을 침묵시키기 위해 RNA 간섭-기반 요법과 조합하여 본원에 기재된 화합물의 사용을 고려한다. RNAi는 긴 이중 가닥 RNA를 작은 간섭 RNA (siRNA)로 절단하는 것으로 시작된다. siRNA의 한 가닥은 RNA 유도 침묵 복합체 (RISC)로 알려진 리보핵단백질 복합체에 통합되며, 이는 통합된 siRNA 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 mRNA 분자를 식별하기 위해 사용된다. RISC는 mRNA에 결합하거나 절단할

수 있으며, 둘 다 번역을 억제한다.

- [0262] 특정 구체예에서, 본 발명은 아데노신 수준을 조절하는 제제와 조합하여 본원에 기재된 화합물의 사용을 고려한다. 이러한 치료제는 ATP를 ADP로 가수 분해하고 ADP를 AMP로 가수 분해하는 액토뉴클레오시드 트리포스페이트 디포스포히드롤라제 1 (ENTPDP1, CD39 또는 분화 클러스터 39로도 알려짐)을 포함하는 것으로, ATP의 아데노신으로의 전환을 촉매하는 액토뉴클레오티드, 및 AMP를 아데노신으로 전환시키는 5'-뉴클레오티다제, ecto(NT5E 또는 5NT, CD73 또는 Cluster of Differentiation 73라고도 알려짐)에 작용할 수 있다. CD39 및 CD73의 효소 활성은 다양한 세포 (예: 면역 세포)에 전달되는 퓨린 신호의 지속 시간, 크기, 및 화학적 특성을 보정하는 것에 전략적 역할을 한다. 이러한 효소 활성의 변경은 암, 자가 면역 질환, 감염, 죽상 경화증, 및 허혈-재관류 손상을 포함한 여러 병리생리학적 사건의 과정을 변경하거나 결과를 좌우할 수 있는데, 이는 이러한 외부 효소 (ecto-enzymes)가 다양한 장애를 관리하기 위한 새로운 치료 표적을 시사하는 것이다.
- [0263] 대안적으로, 이러한 치료제는 아데노신 2 수용체 (A2R) 길항제일 수 있다. 아데노신은 A1R, A2aR, A2bR 및 A3R의 네 가지 다른 G-단백질 커플링된 수용체에 결합하여 활성화할 수 있다. T 세포, 자연 킬러 세포 및 수지상 세포와 같은 골수 세포에서 발견되는 A2aR 수용체에 아데노신의 결합은 세포 내 사이클릭 AMP 수준을 증가시키고 이러한 세포의 성숙 및/또는 활성화를 손상시킨다. 이 과정은 암세포에 대한 면역계의 활성화를 상당히 손상시킨다. 또한, A2AR은 항-염증 사이토카인을 선택적으로 강화하고, PD-1 및 CTLA-4의 상향 조절을 촉진하고, LAG-3 및 Foxp3+ 조절 T 세포의 생성을 촉진하고, 조절 T 세포의 억제를 매개하는 것과 관련이 있다. PD-1, CTLA-4 및 기타 면역 관문은 여기에서 추가로 논의한다. 본원에 기술된 조합에서 A2R 길항제를 조합하는 것은 이들의 상이한 작용 메커니즘에 비추어 적어도 보조적인 효과를 제공할 수 있다.
- [0264] 특정 구체예에서, 본 발명은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K), 특히 PI3K $\gamma$  아이소형(isoform)의 억제제와 조합하여 본원에 기재된 화합물의 사용을 고려한다. PI3K $\gamma$  억제제는 억제 골수 세포를 저해하고, 면역 억제 종양-침윤 대식세포를 약화시킴으로써 또는 대식세포 및 수지상 세포를 자극하여 암 발생 및 확산 감소로 이어지는 효과적인 T 세포 반응에 기여하는 사이토카인을 만듦으로써와 같은 골수 세포의 조절을 통해 항암 면역 반응을 자극할 수 있다.
- [0265] 특정 구체예에서, 본 발명은 저산소증-유도 인자 (HIF)의 억제제와 조합하여 본원에 기재된 화합물의 사용을 고려한다. HIF 전사 인자는 낮은 산소 수준을 감지하고 반응하는 데 사용되는 신호 전달 경로에 필수적이다. 고형 종양의 미세환경은 저산소 성으로 알려져 있으며 종양 세포가 생존하고 전이하려면 대사, 성장, 증식, 및 혈관 신생과 관련된 유전자의 유도가 필요하다. 특히, HIF-2 $\alpha$  아이소형은 암, 염증 및 면역 조절 상태와 상관 관계가 있다.
- [0266] 면역 관문 억제제(Immune Checkpoint Inhibitors).
- [0267] 본 발명은 면역 관문 억제제와 조합하여 본원에 기술된 아르기나제 기능 억제제의 사용을 고려한다.
- [0268] 모든 암의 특징인 엄청난 수의 유전적 및 후성유전적 변화는 면역계가 종양 세포를 정상적인 대응 세포와 구별하기 위해 사용할 수 있는 다양한 항원 세트를 제공한다. T 세포의 경우, T- 세포 수용체 (TCR)에 의한 항원 인식을 통해 시작되는 반응의 궁극적인 진폭 (예: 사이토카인 생산 또는 증식의 수준) 및 품질 (예: 사이토카인 생산 패턴과 같이 생성된 면역 반응의 유형)은 공동- 자극 및 억제의 신호 (면역 관문) 사이의 균형에 의해 조절된다. 정상적인 생리적 조건에서 면역 관문은 자가면역의 예방 (예: 자기-내성의 유지)에 중요하며 면역계가 병원성 감염에 반응할 때 손상으로부터 조직을 보호하는데도 중요하다. 면역 관문단백질의 발현은 중요한 면역 저항 메커니즘으로서 종양에 의해 이상조절될 수 있다.
- [0269] T- 세포는 i) 모든 세포 구획에서 단백질로부터 유래된 펩티드의 선택적 인식 능력; ii) 항원-발현 세포를 직접 인식하고 죽이는 능력 (CD8+ 효과기(effector) T 세포에 의해; 세포독성 T 림프구 (CTL)로도 알려짐); 및 iii) 적응 및 타고난 효과기 메커니즘을 통합하는 CD4+ 헬퍼 T 세포에 의한 다양한 면역 반응을 조율하는 능력 때문에 내인성 항 종양 면역을 치료적으로 조작하려는 노력의 주요 초점이 되어왔다.
- [0270] 임상 환경에서, 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 초래하는 면역 관문의 차단은 인간 암 치료제에서 유망한 접근법인 것으로 나타났다.
- [0271] T 세포-매개 면역은 반응을 최적화하기 위해 자극 및 억제 신호의 균형을 맞추는 것에 의해 각각 조절되는 다중 순차적 단계를 포함한다. 면역 반응의 거의 모든 억제 신호는 궁극적으로 세포 내 신호 전달 경로를 조절하지만, 많은 것들이 막 수용체를 통해 시작되며, 그 리간드는 막 결합 또는 용해성 (사이토카인)이다. T 세포 활성화를 조절하는 공동-자극 및 억제 수용체 및 리간드는 정상 조직에 비해 암에서 자주 과발현되지 않지만, 조

직에서 T 세포 효과기 기능을 조절하는 억제 리간드 및 수용체는 종양 세포, 또는 종양 미세환경과 관련된 형질 전환된 세포에서 통상적으로 과발현된다. 가용성 및 막-결합 수용체-리간드 면역 관문의 기능은 작용제 항체 (공동-자극 경로용) 또는 길항제 항체 (억제 경로용)를 사용하여 조절할 수 있다. 따라서 현재 암 치료 용으로 승인된 대부분의 항체와 달리 면역 관문을 차단하는 항체는 종양 세포를 직접 표적으로 삼는 것이 아니라 내인성 항 종양 활성을 향상시키기 위해 림프구 수용체 또는 그 리간드를 표적으로 삼는다. [Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64 참조].

[0272] 차단을 위한 후보인 면역 관문(리간드 및 수용체)의 예에서 그 중 어떤 것은 다양한 유형의 종양 세포에서 선택적으로 상향 조절되며, PD1 (프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1); PDL1 (PD1 리간드); BTLA (B 및 T 림프구 감쇠기); CTLA4 (세포독성 T-림프구 관련 항원 4); TIM3 (T-세포 막 단백질 3); LAG3 (림프구 활성화 유전자 3); TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역 수용체); 및 그 구조적 특징에 따라 두 가지 부류로 나눌 수 있는 킬러 억제 수용체: i) 킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR) 및 ii) C-형 백틴 수용체 (유형 II의 막횡단 수용체 패밀리의 구성원)를 포함한다. 수용체 (예: 2B4 (CD244라고도 알려짐) 수용체) 및 리간드 (예: B7-H3 (CD276으로도 알려짐) 및 B7-H4 (B7-S1, B7x 및 VCTN1이라고도 알려짐))와 같은 특정 B7 패밀리의 억제 리간드) 둘다를 포함하여 보다 덜 제대로 정의된 다른 면역관문이 문헌에 설명되어 있다. [Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64 참조].

[0273] 본 발명은 전술한 면역-관문수용체 및 리간드 뿐만 아니라 아직 기술되지 않은 면역-관문수용체 및 리간드의 억제제와 조합하여 본원에 기술된 아르기나제 기능의 억제제의 사용을 고려한다. 면역 관문의 특정 조절자는 현재 이용 가능하지만 다른 조절자는 후기 개발 단계에 있다. 예를 들어, 2011년 흑색종 치료용으로 승인되었을 때 완전히 인간화된 CTLA4 단클론 항체 이필리무맴 (YERVOY; Bristol-Myers Squibb)은 미국에서 규제 승인을 받은 최초의 면역 관문 억제제가 되었다. CTLA4와 항체 (CTLA4-Ig; 아바트셉트 (ORENCIA; Bristol-Myers Squibb))를 포함하는 융합 단백질은 류마티스 관절염 치료에 사용되었으며, 다른 융합 단백질은 Epstein Barr 바이러스에 대해 민감화된 신장 이식 환자에게 효과적인 것으로 나타났다. PD1 항체는 개발 중이며 (예: 니볼루맴 (Bristol-Myers Squibb) 및 램브롤리주맴(Merck)), 항-PDL1 항체도 평가 중이다 (예: MPDL3280A (Roche)). 니볼루맴은 흑색종, 폐암 및 신장 암 환자에게 가능성을 보여주었다.

[0274] 본 발명의 한 측면에서, 청구된 아르기나제 억제제는 T 세포에 대한 (i) 자극성 (공-자극성 포함) 수용체의 작용제 또는 (ii) 억제성(공-억제성 포함) 신호의 길항제인 면역-종양제(immuno-oncology agent)와 조합되는데, 둘 다 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다. 특정 자극 및 억제 분자는 면역글로불린 슈퍼패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공-자극 또는 공-억제 수용체에 결합하는 중요한 막-결합 리간드 중 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리에 있으며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6를 포함한다. 공-자극 또는 공-억제 수용체에 결합하는 막 결합 리간드의 또다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리에 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리에 있는데, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT13R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Lymphotoxin a/TNF13, TNFR2, TNFa, LT13R, Lymphotoxin a 1132, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0275] 또 다른 측면에서, 면역 종양제는 T 세포 활성화를 억제하는 사이토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-B, VEGF, 및 기타 면역억제 사이토카인) 또는 T 세포 활성화를 자극하는 사이토카인인데, 면역 반응을 자극하기 위한 것이다.

[0276] 한 측면에서, T 세포 반응은 개시된 아르기나제 억제제 및 (i) CTLA- 4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈락틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈락틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4 와 같은 T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제 (예를 들어, 면역 관문 억제제), 및/또는 (ii) B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD2와 같은 T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제 중 하나 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다. 암 치료를 위해 본 발명의 아르기나제 억제제와 조합할 수 있는 다른 제제는 NK 세포상의 억제 수용체 길항제 또는 NK 세포상의 활성 수용체 작용제를 포함한다. 예를 들어, 본원의 화합물은 리릴루맴과 같은 KIR의 길항제와 조합할 수 있다.

[0277] 조합 요법을 위한 또 다른 제제는 RG7155를 포함하는 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함 하나 이에 제한되지 않는 대식세포 또는 단핵구를 억제하거나 고갈시키는 제제를 포함한다 (W011/70024, W011/107553,

W011/131407, W013/87699, W013/119716, W013/132044) 또는 FPA-008 (W011/140249; W013169264; W014/036357).

- [0278] 또 다른 측면에서, 개시된 아르기나제 억제제는 양성 공자극 수용체를 결찰시키는 하나 이상의 작용제, 억제 수용체를 통한 신호 전달을 약화시키는 차단제, 길항제, 및 하나 이상의, 항-종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 제제, 종양 미세환경 내에서 뚜렷한 면역 억제 경로를 극복하는 제제 (예: 억제 수용체 개입 차단 (예: PD-L1/PD-1 상호 작용), Tregs 고갈 또는 억제 (예: 항-CD25 단클론 항체 사용) (예를 들어, 다클리주맙) 또는 ex vivo 항-CD25 비드 고갈에 의함), 또는 T 세포 무반응(nergy) 또는 고갈을 역전/예방) 및 종양 부위에서 선천적 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 제제 중 하나 이상과 함께 사용할 수 있다.
- [0279] 한 측면에서, 면역-종양제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항적 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는 예를 들어 YERVOY (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.
- [0280] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항적 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는 예를 들어 OPDIVO (니볼루맙), KEYTRUDA (렘브롤리주맙), 또는 MEDI-0680 (AMP-514; W02012/145493)을 포함한다. 면역-종양제는 또한 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있지만, PD-1 결합에 대한 그것의 특이성이 의심되고는 있다. PD-1 수용체를 표적으로하는 또 다른 접근법은 AMP-224라고 불리는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0281] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항적 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는 예를 들어 MPDL3280A (RG7446; W02010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (W02007/005874), 및 MSB0010718C (W02013/79174)를 포함한다.
- [0282] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항적 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는 예를 들어 BMS-986016 (W010/19570, W014/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (W008/132601, W009/44273)을 포함한다.
- [0283] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 CD137 (4-1BB) 작용제, 예컨대 작용적 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는 예를 들어 우렐루맙 및 PF-05082566 (W012/32433)을 포함한다.
- [0284] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 GITR 작용제, 예컨대 작용적 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는 예를 들어 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (W006/105021, W009/009116) 및 MK-4166 (W011/028683)을 포함한다.
- [0285] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 OX40 작용제, 예컨대 작용적 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어 MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0286] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항적 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는 예를 들어 RG-7888 (W006/029879)을 포함한다.
- [0287] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 CD40 작용제, 예컨대 작용적 CD40 항체이다. 또 다른 구체예에서, 면역-종양제는 CD40 길항제, 예컨대 길항적 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는 예를 들어 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.
- [0288] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 CD27 작용제, 예컨대 작용적 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어 바틸루맙을 포함한다.
- [0289] 또 다른 측면에서, 면역-종양제는 MGA271 (B7H3으로) (W011/109400)이다.
- [0290] 본 발명은 상기 중 임의의 것의 약학상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.
- [0291] 대사 및 심혈관 질환.
- [0292] 본 발명은 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 진단제를 사용하여 특정 심혈관 및/또는 대사-관련 질환, 장애 및 병태뿐만 아니라 그와 관련된 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0293] 고콜레스테롤 혈증 (및 죽상 경화증의 경우)의 치료를 위한 조합 요법에 유용한 치료제의 예는 콜레스테롤의 효소적 합성을 억제하는 스타틴 (예를 들어, CRESTOR, LESCOL, LIPITOR, MEVACOR, PRAVACOL 및 ZOCOR); 콜레스테롤을 격리하고 그 흡수를 방지하는 담즙산 수지 (예: COLESTID, LO-CHOLEST, PREVALITE, QUESTRAN, 및 WELCHOL); 콜레스테롤 흡수를 차단하는 에제티미베 (ZETIA); 트리글리세리드를 감소시키고 HDL을 적당히 증가시킬 수 있는 섬유산 (예: TRICOR); LDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 적당히 낮추는 니아신 (예: NIACOR); 및

/또는 상기 언급된 것의 조합 (예를 들어, VYTORIN (심바스타틴과 함께 에제티미브)을 포함한다. 본원에 기재된 아르기나제 억제제와 조합하여 사용하기 위한 후보가 될 수 있는 대안적인 콜레스테롤 치료는 다양한 보충제 및 허브 (예를 들어, 마늘, 폴리코사놀 및 구굴)를 포함한다.

[0294] 본 발명은 상기 중 임의의 것의 약학상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0295] 면역 및 염증 관련 장애.

[0296] 본 발명은 면역-관련 질환, 장애 및 병태; 및 염증 성분을 갖는 질환, 장애 및 병태;를 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 진단제로 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0297] 병용 요법에 유용한 치료제의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 비스테로이드성 항-염증 약물 (NSAID), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 및 기타 프로피온산 유도체 (알미노프로펜, 베톡사프로펜, 북클록산, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산, 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체(인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸이로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 설린다, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타신, 및 조메피락), 페남산 유도체(플루페 남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플루믹산 및 톨페남산), 비페닐카르복실산 유도체(디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄스(이소시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시캄), 살리실레이트(아세틸살리실산, 술과살라진) 및 피라졸론류 (아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존, 페닐부타존). 다른 조합은 시클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제를 포함한다.

[0298] 조합을 위한 다른 활성제는 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손, 또는 하이드로코르티손과 같은 스테로이드를 포함한다. 이러한 조합은 필요한 스테로이드 용량을 줄임으로써 스테로이드의 하나 이상의 부작용이 감소되거나 심지어 제거될 수 있기 때문에 특히 유리할 수 있다.

[0299] 예를 들어 류마티스 관절염을 치료하기 위한 조합으로 사용될 수 있는 활성제의 추가 예는 사이토카인 억제 항-염증 약물(들) (CSAID); 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들어 TNF, LT, IL-10, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF 또는 PDGF에 대한 항체 또는 길항제를 포함한다.

[0300] 활성제의 특정 조합은 자가면역 및 후속 염증 연속단계의 여러 지점에서 간섭할 수 있으며, 키메라, 인간화 또는 인간 TNF 항체와 같은 TNF 길항제, REMICADE, 항-TNF 항체 단편 (예: CDP870), 및 가용성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 이의 유도체, p75TNFR1gG (ENBREL.) 또는 p55TNFR1gG (LENERCEPT), 가용성 IL-13 수용체 (sIL-13) 및 또한 TNFα- 전환 효소 (TACE) 억제제를 포함하고; 유사하게, IL-1 억제제 (예를 들어, 인터루킨-1-전환 효소 억제제)가 효과적일 수 있다. 다른 조합에는 인터루킨 11, 항-P7 및 p-셀렉틴 당단백질 리간드 (PSGL)가 포함된다. 본원에 기재된 아르기나제 억제제와 조합하여 유용한 제제의 다른 예는 인터페론-131a (AVONEX); 인터페론-131b (BETASERON); 코팍손; 고압 산소; 정맥 내 면역글로불린; 클라브리빈; 및 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자에 대한 항체 또는 길항제 (예를 들어, CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체)를 포함한다.

[0301] 미생물 질환.

[0302] 본 발명은 아르기나제 억제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 진단제 (예를 들어, 하나 이상의 다른 항 바이러스제 및/또는 바이러스 요법과 관련되지 않은 하나 이상의 제제)를 사용하여 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 질환, 장애 및 병태뿐만 아니라 이와 관련된 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0303] 이러한 조합 요법은 다양한 바이러스 수명주기 단계를 표적으로하고 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 상이한 작용 메커니즘을 갖는 항-바이러스제를 포함한다: 바이러스 코팅 해제 억제제 (예를 들어, 아만타딘 및 리만티딘); 역전사 효소 억제제 (예: 아시클로비르, 지도부딘, 및 라미부딘); 인테그라제를 표적으로 하는 제제; 바이러스 DNA에 대한 전사 인자의 부착을 차단하는 제제; 번역에 영향을 미치는 제제 (예: 안티센스 분자) (예: 포미비르센); 번역/리보자임 기능을 조절하는 제제; 프로테아제 억제제; 바이러스 조립 조절제 (예: 리파피신); 예를 들어, 뉴클레오시드 유사체 역전사 효소 억제제와 같은 항레트로바이러스제 (예를 들어, 아지도티미딘 (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (예를 들어, 에파비렌츠, 네비라핀); 뉴클레오티드 유사체 역전사 효소 억제제; 및 바이러스 입자의 방출을 방지하는 제제 (예: 자나미비르 및 오셀타미비르). 특정 바이러스 감염 (예: HIV)의 치료 및/또는 예방에는 종종 항 바이러스제의 군 ("칵테일")이 수반된다.

[0304] 아르기나제 억제제와 조합하여 사용하기 위해 고려되는 다른 항 바이러스제는 다음을 포함하지만 이에 제한되지

는 않는다: 아바카비르, 아데포비르, 아만타딘, 암프레나비르, 앰플리젠, 아르비돌, 아타자나비르, 아트리플라, 보세프레비레르벧, 시도포비르, 콤비비르, 다루나비르, 델라비리딘, 디다노신, 도코사놀, 에독수딘, 엠트리시타빈, 엔푸비르티드, 엔테카비르, 팜시클로비르, 포삼프레나비르, 포스카르넛, 포스포넛, [http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion\\_inhibitor](http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_inhibitor) ganciclovir, 이바시타빈, 이무노비르, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비르, 이노신, 다양한 인터페론 (예: 페그인터페론 알파-2a), 로피나비르, 로비리드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비르, 넥사비르, 펜시클로비르, 페라미비르, 플레코나닐, 포도필로톡신, 랄테그라비르, 리바비린, 리토나비르, 피라미딘, 사키나비르, 스타부딘, 텔라프레비르, 테노포비르, 티라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비르, 발가시클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 및 잘시타빈.

[0305] 본 발명은 항기생충제와 조합하여 본원에 기재된 아르기나제 작용의 억제제의 사용을 고려한다. 이러한 제제에는 티아벤다졸, 피란텔 파모에이트, 메벤다졸, 프라지판텔, 니클로사미드, 비티오놀, 옥사니퀸, 메트리포네이트, 이버멕틴, 알벤다졸, 에플로르니틴, 멜라소프롤, 펜타미딘, 벤즈니다졸, 니푸르티목스, 및 니트로이미다졸이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 숙련된 기술자는 기생충 장애의 치료에 유용할 수 있는 다른 제제를 알고 있다.

[0306] 본 발명의 구체에는 박테리아 장애의 치료 또는 예방에 유용한 제제와 함께 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다. 항균제는 작용 메커니즘에 기초하여, 화학 구조에 기초하여, 그리고 활성 스펙트럼에 기초하여 하는 것을 포함 다양한 방식으로 분류할 수 있다. 항균제의 예는 박테리아 세포벽 (예: 세팔로스포린 및 페니실린) 또는 세포막 (예: 폴리믹신)을 표적으로 하거나 또는 필수 박테리아 효소 (예: 설폰아미드, 리파마이신 및 퀴놀린)를 방해하는 것들을 포함한다. 단백질 합성을 표적으로하는 대부분의 항균제 (예: 테트라사이클린 및 마크로리드)는 정균성(bacteriostatic)인 반면 아미노글리코시드와 같은 제제는 살균성이다. 항균제를 분류하는 또 다른 수단은 표적 특이성을 기반으로 한다. "좁은 스펙트럼" 제제는 특정 유형의 박테리아 (예: 스트렙토코크스와 같은 그람-양성 박테리아)를 표적으로하는 반면, "광범위한 스펙트럼" 제제는 더 넓은 범위의 박테리아에 대해 활성을 가지고 있다. 숙련된 기술자는 특정 세균 감염에 사용하기에 적합한 항균제의 유형을 알고 있다.

[0307] 본 발명의 구체에는 진균 장애의 치료 또는 예방에 유용한 제제와 조합하여 본원에 기재된 아르기나제 억제제의 사용을 고려한다. 항진균제는 폴리엔 (예: 암포테리신, 니스타틴, 및 피마리신); 아졸 (예를 들어, 플루코나졸, 이트라코나졸, 및 케토코나졸); 알릴아민 (예: 나프티핀, 및 테르비나핀) 및 모르 폴린 (예: 아몰로핀); 및 항대사체 (예를 들어, 5-플루오로시토신)를 포함한다.

[0308] 본 발명은 전술한 제제 (및 제제 부류의 구성원)의 약학상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0309] **투약**

[0310] 본 발명의 아르기나제 억제제는 예를 들어 투여 목표 (예를 들어, 원하는 분해 정도); 제제가 투여되는 개체의 연령, 체중, 성별, 및 건강 및 신체 상태; 투여 경로; 및 질환, 장애, 병태 또는 그 증상의 특성에 의존하는 양으로 개체에게 투여할 수 있다. 투여 요법은 또한 투여되는 제제(들)와 관련된 부작용의 존재, 성격, 및 정도를 고려할 수 있다. 유효 투여량 및 투여 요법은 예를 들어 안전 및 투여량-증가 시험, in vivo 연구 (예를 들어, 동물 모델), 및 통상의 기술자에게 알려진 다른 방법으로부터 쉽게 결정할 수 있다.

[0311] 일반적으로, 투약 매개 변수는 투약량이 개체에게 비가역적으로 독성이 있을 수 있는 양 (최대 허용 용량 (MTD)) 미만이고 개체에게 측정 가능한 효과를 생성하는데 필요한 양보다 적지 않을 것을 지시한다. 이러한 양은 예를 들어 투여 경로 및 기타 요인을 고려하여 ADME와 관련된 약동학적 및 약력학적 매개 변수에 의해 결정된다.

[0312] 유효 용량 (ED)은 이를 복용하는 개체의 일부에서 치료 반응 또는 원하는 효과를 생성하는 제제의 용량 또는 양이다. 제제의 "중간 유효 용량" 또는 ED50은 그것이 투여되는 집단의 50 %에서 치료 반응 또는 원하는 효과를 생성하는 약제의 용량 또는 양이다. ED50은 일반적으로 제제의 효과에 대한 합리적인 기대의 척도로 사용되지만 반드시 임상가가 모든 관련 요소를 고려하여 적절하다고 간주할 수 있는 용량은 아니다. 따라서 어떤 상황에서는 유효량이 계산된 ED50보다 많고, 다른 상황에서는 유효량이 계산된 ED50보다 적으며, 또 다른 상황에서는 유효량이 계산된 ED50과 동일하다.

[0313] 또한, 본 발명의 아르기나제 억제제의 유효 용량은 개체에게 1 회 이상의 용량으로 투여 될 때 건강한 개체에 비해 원하는 결과를 생성하는 양일 수 있다. 예를 들어, 특정 장애를 경험하는 개체의 경우, 유효 용량은 해당

장애의 진단 매개 변수, 측정 값, 마커 등을 적어도 약 5 %, 적어도 약 10 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 또는 90 % 초과 개선하는 것일 수 있는데, 여기서 100 %는 정상 피험자가 나타내는 진단 매개 변수, 측정 값, 마커 등으로 정의된다.

[0314] 특정 구체예에서, 본 발명에 의해 고려되는 아르기나제 억제제는 원하는 치료 효과를 얻기 위해 하루당 개체 체중에서 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 하루에 1 회 이상 투여(예를 들어, 경구로)될 수 있다.

[0315] 경구 제제의 투여를 위해 조성물은 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 및 1000.0 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 태블릿, 캡슐 등의 형태로 제공될 수 있다.

[0316] 특정 구체예에서, 원하는 아르기나제 억제제의 투여량은 "단위 투여형"에 함유된다. 어구 "단위 투여 형태"는 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 원하는 효과를 생성하기에 충분한 아르기나제 억제제를 단독으로 또는 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 미리 결정된 양을 함유한다. 단위 투여 형태의 매개 변수는 특정 제제 및 달성할 효과에 따라 달라진다는 것을 인식할 것이다.

[0317] **키트**

[0318] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물, 및 그의 약학적 조성물을 포함하는 키트를 고려한다. 키트는 일반적으로 아래에 설명된 바와 같이 다양한 구성 요소를 수용하는 물리적 구조의 형태이며, 예를 들어 위에 설명된 방법을 실행하기 위해 사용할 수 있다.

[0319] 키트는 개체에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물의 형태일 수 있는 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 멸균 용기에 제공됨) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 즉시 사용 가능한 형태 (예를 들어, 태블릿 또는 캡슐)로 제공되거나, 또는 예를 들어 투여 전에 재구성 또는 희석 (예를 들어, 분말)을 필요로 하는 형태로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 사용자에 의해 재구성 또는 희석되어야 하는 형태인 경우, 키트는 또한 본원에 기재된 화합물과 함께 또는 별도로 포장된, 희석제 (예: 멸균 수), 완충제, 약학적 허용되는 부형제 등을 포함할 수 있다. 조합 요법이 고려될 때, 키트는 여러 제제를 개별적으로 포함할 수 있거나 이미 키트에 조합되어 있을 수 있다. 키트의 각 구성 요소는 개별 용기에 담을 수 있으며 모든 다양한 용기는 단일 패키지 내에 있을 수 있다. 본 발명의 키트는 내부에 수용된 구성 요소를 적절하게 유지하는 데 필요한 조건 (예: 냉장 또는 냉동)을 위해 설계할 수 있다.

[0320] 키트는 내부 성분에 대한 식별 정보 및 사용 지침(예: 투여 매개 변수, 작용 메커니즘, 약동학 및 약리학, 부작용, 금기사항 등을 포함한 활성 성분의 임상 약리학)을 포함하는 라벨 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 라벨 또는 삽입물은 로트 번호 및 만료 날짜와 같은 제조업체 정보를 포함할 수 있다. 라벨 또는 포장 삽입물은 예를 들어 구성 요소를 수용하는 물리적 구조에 통합되거나, 물리적 구조 내에 별도로 포함되거나, 키트의 구성 요소 (예: 앰플, 튜브 또는 바이알)에 부착될 수 있다.

[0321] 라벨 또는 삽입물은 디스크 (예: 하드 디스크, 카드, 메모리 디스크), CD- 또는 DVD-ROM/RAM과 같은 광학 디스크, DVD, MP3, 자기 테이프, 또는 RAM 및 ROM과 같은 전기 저장 매체 또는 자기/광학 저장 매체와 같은 이들의 하이브리드, FLASH 매체 또는 메모리 유형 카드와 같은 컴퓨터 판독 가능 매체를 추가로 포함하거나 그에 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 실제 지침은 키트에 존재하지 않지만, 예를 들어 인터넷을 통해 원격 소스로부터 지침을 얻기위한 수단이 제공된다.

[0322] **실험에 관한 것**

[0323] 다음 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 관련 분야 통상의 기술자에게 제공하기 위해 제시된 것이며, 본 발명자들이 그 발명으로서 고려하는 범위를 제한하려는 의도는 아니며, 그들은 아래의 실험이 수행되었거나 수행 할 수 있는 모든 실험임을 나타내려는 의도가 아니다. 현재 시제로 쓰여진 예시적인 설명은 반드시 수행된 것이 아니라, 그 안에 설명된 성격의 데이터 등을 생성하기 위해 그러한 기재가 수행될 수 있음을 이해해야 한다. 사용된 숫자 (예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만 일부 실험 오류 및 편차를 고려해야 한다.

[0324] 달리 지시되지 않는 한, 부는 중량 부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 (°C)이며, 압력은 대기압 또는 그 부근이다. 다음을 포함한 표준 약어가 사용된다: wt = 야생형(wildtype); bp = 염기쌍(들); kb =

킬로베이스(들); nt = 뉴클레오티드(들); aa = 아미노산(들); s 또는 sec = 초(s);

[0325] min = 분(들); h 또는 hr = 시간(들); ng = 나노그램;  $\mu$ g = 마이크로그램; mg = 밀리그램; g = 그램; kg = 킬로그램; dl 또는 dL = 데시리터;  $\mu$ l 또는  $\mu$ L = 마이크로리터; ml 또는 mL = 밀리리터; l 또는 L = 리터;  $\mu$ M = 마이크로몰; mM = 밀리몰; M = 몰; kDa = 킬로달톤; i.m. = 근육 내; i.p. = 복강 내; SC 또는 SQ = 피하; QD = 매일; BID = 하루에 두 번; QW = 매주; QM = 매월; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피; BW = 체중; U = 단위; ns = 통계적으로 유의하지 않음; PBS = 인산염 완충 식염수; IHC = 면역 조직 화학; DMEM = 돌베코의 이글 변형배지; EDTA = 에틸렌디아민 테트라아세트산.

[0326] **재료 및 방법**

[0327] 지시된 경우 다음의 일반적인 재료 및 방법이 사용되었으며, 또는 아래의 실시예에서 사용될 수 있다:

[0328] 분자 생물학의 표준 방법은 과학 문헌에 기술되어 있다 (참조: 예를 들어, S Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; and Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., 이는 박테리아 세포 내 클로닝 및 DNA 변이화에 대해 기재함 (Vol. 1), 포유류 세포 및 효모에서의 클로닝에 대해 기재함 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현에 대해 기재함 (Vol. 3), 생물정보학에 대해 기재함 (Vol. 4)).

[0329] 과학 문헌은 면역 침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심 분리 및 결정화뿐만 아니라 화학적 분석, 화학적 변형, 번역 후 변형, 융합 단백질의 생산, 및 단백질의 글리코 실화를 포함한 단백질 정제 방법을 설명한다 (참조: 예를 들어, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

[0330] 예를 들어, 항원성 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용 가능하다 (예를 들어, GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); and DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV 참조).

[0331] 문헌은 본원에 기재된 화합물의 평가를 위한 기초로 작용할 수 있는 어세이 및 기타 실험 기술로 가득 차있다. 예를 들어, 질량 분석-기반 리간드 결합 어세이 (예를 들어, Massink, A. et al. *Purinergic Signaling* (2015) 11:581. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9477-0>; Dionisotti S. et al. *J Pharmacol Exp Ther.* (1996) 298:726-732 참조)는 본 발명의 화합물의 다양한 특성을 확인하기 위해 이용할 수 있다.

[0332] 본 발명의 화합물을 평가하기 위해 기능적 어세이를 또한 사용할 수 있다.

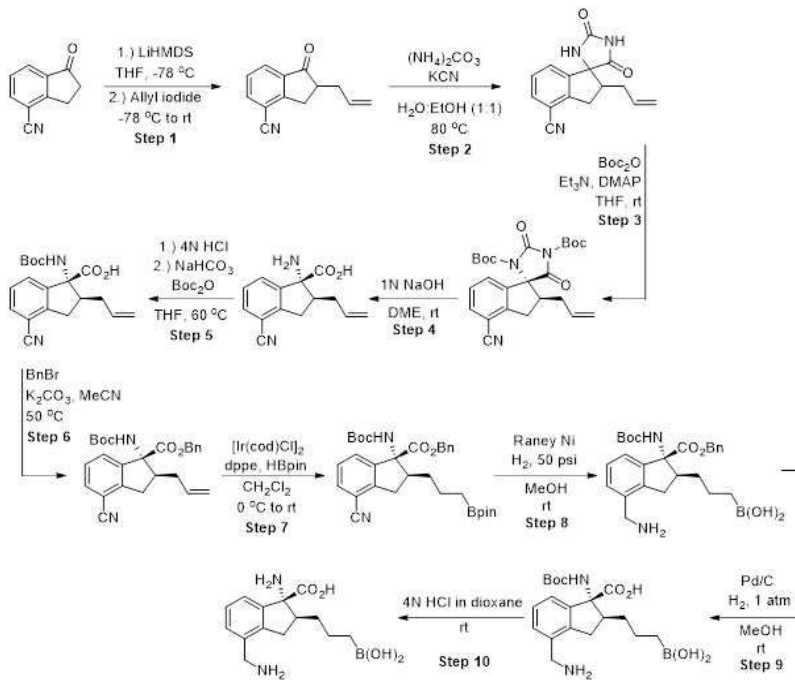
[0333] **실시예**

[0334] **일반적인 방법:**

[0335] 통상의 기술자는 청구 범위에 나타난 분자를 제조하기 위해 이용 가능한 다양한 방법이 있음을 인식할 것이다.

[0336] 전술한 다양한 방법을 사용하여 본 발명의 화합물을 제조하였으며, 이들 중 일부는 실시예에 예시되어있다. 아래 예의 중수소화 형태는 적절한 중수소화 중간체를 사용하여 합성할 수 있다.

[0337] **실시예 1: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-4-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산**



[0338]

[0339]

**단계(Step) 1:** -78°C에서 무수 THF (310 mL) 중 4-시아노인단은(14.6 g, 93.3 mmol)의 현탁액에 LiHMDS (THF 중 1M, 93.3 mL)를 적가하였다. 용액을 -78°C에서 30 분 동안 교반하였다. 이 시점에서 요오드화 알릴 (17 mL, 186 mmol, 2 당량)을 천천히 추가했다. 이어서 반응을 -78°C에서 3 시간 동안 교반한 후 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (70 mL)과 H<sub>2</sub>O (100 mL)를 첨가하여 반응을 켄칭(quiet)한 후 EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(brine)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서(*in vacuo*) 농축하여 조( crude)잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥스 → 헥산 중 10 % EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 오일 (5.75g, 31 %)로서 수득하였다. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 198.1, 실측값 198.2.

[0340]

**단계 2:** 단계 1의 생성물 (5.75g, 29mmol)을 50 % 수성 에탄올 (44mL) 및 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20g, 115mmol, 4 당량)에 용해시키고 KCN (3.79 g, 58 mmol, 2 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 36 시간 동안 압력판에서 80°C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 pH 3에 도달할 때까지 4N HCl을 천천히 첨가하였다. 이 시점에서 조 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 EtOAc (400 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc (300 mL)로 재추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 70 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일 (5.0 g, 1.5 : 1 dr, 64 %)로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 268.1, 실측값 268.0.

[0341]

**단계 3:** THF (125mL) 중의 단계 2 (4.5g, 1.5:1 dr, 16.8mmol)의 생성물 용액에 Et<sub>3</sub>N (2.5mL, 18.1mmol, 1.1 당량) 및 Boc<sub>2</sub>O (18.3 g, 83.9 mmol, 5 당량) 이후 촉매 DMAP (0.41 g, 3.4 mmol, 20 %몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 25 % EtOAc)로 정제하여 원하는 부분 입체 이성질체(diastereomer)를 무색 오일 (2.6g, 33 %)로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M-Boc+H]<sup>-</sup>, 계산값 367.1, 실측값 367.2.

[0342]

**단계 4:** 단계 3의 생성물 (2.6g, 5.55mmol)을 DME (50mL) 및 1N NaOH (50mL)에 용해시켰다. 반응을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응을 진공에서 (DME를 제거하기 위해) 환원시키고 생성된 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)로 세척하였다. 이어서 수성층을 10N HCl을 사용하여 pH 7로 중화시키고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 243.1, 실측값 243.0.

[0343]

**단계 5:** 단계 4의 조 반응 혼합물에 pH 10까지 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가한 다음 THF (25mL) 및 Boc<sub>2</sub>O (12.1g, 55.5mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16 시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서

(THF를 제거하기 위해) 환원시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고 수성층을 EtOAc (x3)로 추출하기 전에 pH 3으로 산성화시켰다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M-H]<sup>-</sup> 계산값 341.2, 실측값 341.0.

[0344] **단계 6:** MeCN (6mL) 중 **단계 5**의 조 생성물 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.53g, 11.1mmol) 및 BnBr (0.79mL, 6.66mmol)을 첨가하였다. 반응을 1 시간 동안 50°C로 가열하고, 이 시점에서 용매를 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 10 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일 (2 단계에 걸쳐 0.7g, 30 %)로서 수득하였다. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M-Boc+H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 계산값 333.2, 실측값 333.2.

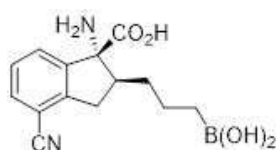
[0345] **단계 7:** 탈기된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 mL)내 [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (43.5 mg, 0.065 mmol, 4 %몰) 및 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄 (51.8 mg, 0.13 mmol, 8 %몰)의 용액을 질소 분위기 하에서 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이 시점에서 반응물을 0°C로 냉각하고 탈기된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0mL)내 단계 6 (700mg, 1.62mmol)의 생성물 용액을 첨가한 다음 피나콜보란 (0.35mL, 2.4mmol, 1.5당량)을 적가하고, 반응을 즉시 실온으로 가온하고 추가 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응은 차가운 H<sub>2</sub>O (1mL)를 적가한 후 H<sub>2</sub>O (10mL) 및 EtOAc (20mL)를 추가로 첨가하여 쉐킷 하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 40 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일(725mg, 81 %)로서 수득하였다. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M-Boc+H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 계산값 461.3, 실측값 461.2.

[0346] **단계 8:** Parr 셰이커 용기 내에서 MeOH (3mL) 중 **단계 7**의 생성물 (210mg, 0.38mmol) 용액에 Raney Ni (H<sub>2</sub>O 중 슬러리, 0.16mL)를 첨가하였다. 용기를 비우고 H<sub>2</sub> (x3)로 다시 채우고 Parr 셰이커 (H<sub>2</sub> 압력: 50psi)에 24 시간동안 두었다. 이 시점에서 반응을 습식 셀라이트로 조심스럽게 여과하고 필터 케이크를 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc 혼합물로 완전히 세척했다. 용매를 진공에서 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 15 % MeOH, 1 부피% NH<sub>4</sub>OH 첨가제)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 폼 (30 mg, 17 %)으로서 수득했다. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 483.1, 실측값 483.2.

[0347] **단계 9:** 격막이 장착된 40mL 섬광 바이알(scintillation vial)에서 **단계 8**의 생성물 (30mg, 0.062mmol)을 MeOH (3mL)에 용해시키고 반응을 불활성 질소 대기하에 두었다. Pd/C (10 % wt, 16 mg)를 첨가하고 바이알을 비우고 H<sub>2</sub> (1 atm)를 도입하기 전에 질소 (x3)로 다시 채웠다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 반응 혼합물을, MeOH로 완전히 세척한 0.45 μm 주사기 필터를 통과시켜 여과하였다. 용매를 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 백색 폼 (24.3mg, quant.)으로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 393.2, 실측값 393.2.

[0348] **단계 10:** **단계 9**의 생성물 (24.3 mg, 0.062 mmol)을 디옥산 (2 mL) 중 4N HCl에 현탁시키고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 백색 고체 (22.4 mg, quant.)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.56 - 7.10 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.36 (m, 2H), 0.95 - 0.76 (m, 2H). C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값(calcd) 293.2, 실측값(found) 293.8.

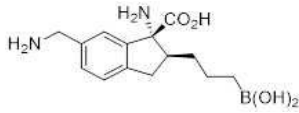
[0349] **실시예 2:** *rac*-(1R)-6-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-카르복실산



[0350]

[0351] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.68-7.65 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 16.8, 8.1$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 16.7, 10.0$  Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.34 (qd,  $J = 12.9, 7.7$  Hz, 2H), 0.70 (ddt,  $J = 20.2, 15.4, 7.4$  Hz, 2H).  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_4$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 계산값 289.1, 실측값 289.0.

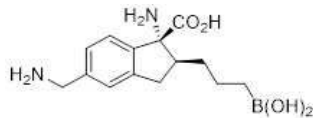
[0352] 실시예 3: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-6-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0353]

[0354] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.31 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 16.0, 9.8$  Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.60 (qt,  $J = 12.0, 6.8$  Hz, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 0.91 - 0.75 (m, 2H).  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_4$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 계산값 293.2, 실측값 293.2.

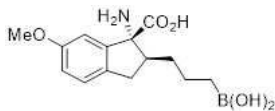
[0355] 실시예 4: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-5-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0356]

[0357] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.17 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 16.0, 9.9$  Hz, 1H), 2.58 - 2.35 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H).  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_4$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 계산값 293.1, 실측값 293.2.

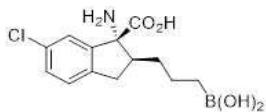
[0358] 실시예 5: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-6-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0359]

[0360] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3H), 3.21 (dd,  $J = 15.3, 8.1$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 15.2, 9.7$  Hz, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 1.72 (ddd,  $J = 10.2, 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 0.83 (tq,  $J = 15.1, 8.7, 7.5$  Hz, 2H).  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_5$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}-(\text{OH})_2]^+$ , 계산값 259.1, 실측값 259.1.

[0361] 실시예 6: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-6-클로로-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산

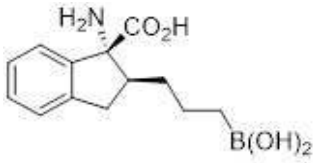


[0362]

[0363] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 14.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 2H), 0.40 - 0.20 (m, 2H).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BClNO<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 298.1, 실측값 298.0.

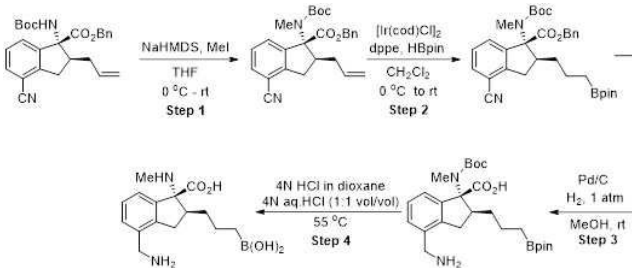
[0364] 실시예 7: (1*R*,2*S*)-1-아미노-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0365]

[0366] 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.39 - 7.25 (m, 4H), 3.27 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.8, 9.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 0.91 - 0.72 (m, 2H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 264.1, 실측값 264.1.

[0367] 실시예 8: rac-(1*R*,2*S*)-4-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0368]

[0369] 단계 1: 0°C에서 무수 THF (1.7mL) 중 벤질 에스테르 (170mg, 0.39mmol)의 현탁액에 NaHMDS (THF 중 1M, 0.43mL, 1.1 당량)를 적가하였다. 용액을 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 이 시점에서 요오도메탄 (50 μL, 0.79mmol, 2 당량)을 천천히 첨가했다. 반응을 밤새 실온으로 서서히 가온시켰다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (10 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭한 후 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 10 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일 (130 mg, 69 %)로서 수득하였다. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 계산값 347.2, 실측값 347.2.

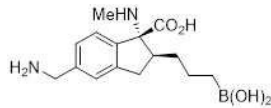
[0370] 단계 2: 탈기된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL)에서의 [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (7.4 mg, 0.011 mmol, 4 %물) 및 1,2-비스(디페닐포스포노)에탄 (8.7 mg, 0.022 mmol, 8 %물)의 용액을 질소 분위기 하에서 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이 시점에서 반응물을 0°C로 냉각하고 탈기된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) 중 단계 1의 생성물 (130 mg, 0.27 mmol) 용액을 첨가한 다음 피나콜보란 (80 μL, 0.55 mmol, 2 당량)을 적가하고 반응을 즉시 실온으로 가온하고 추가 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응은 차가운 H<sub>2</sub>O (1mL)를 적가한 후 H<sub>2</sub>O (10mL) 및 EtOAc (20mL)를 추가로 첨가하여 퀸칭하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 35 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일 (70mg, 46 %)로서 수득하였다. C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M-Boc+H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 계산값 475.3, 실측값 475.3.

[0371] 단계 3: 격막이 장착된 40 mL 섬광 바이알내에서 단계 2의 생성물 (70 mg, 0.013 mmol)을 MeOH (3 mL)에 용해시키고 반응을 불활성 질소 분위기하에 두었다. Pd/C (10 중량%, 13 mg)을 첨가하고 바이알을 비우고 H<sub>2</sub> (1 atm)를 도입하기 전에 질소 (x3)로 다시 채웠다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 반응 혼합물을 MeOH로 완전히 세척한 0.45 μm 주사기 필터를 통과시켜 여과하였다. 용매를 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 백색 폼 (61mg, quant.)으로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 그대로

사용하였다.  $C_{21}H_{34}BN_2O_4$ 에 대한 ESI MS  $[M-Boc+H]^+$ , 계산값 389.3, 실측값 389.2.

[0372] **단계 4:** 단계 3의 생성물 (61 mg, 0.013 mmol)을 디옥산 (1.5 mL) 및 4N aq. HCl 중 4N HCl에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 조 잔류물을 수득하고 RP-HPLC (아세토니트릴 및 물의 0 내지 10 % 구배)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (22 mg, 46 %)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.53 - 7.22 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.97 - 2.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H), 0.90 - 0.74 (m, 2H).  $C_{15}H_{22}BN_2O_4$ 에 대한 ESI MS  $[M-H]^-$ , 계산값 305.2, 실측값 305.0.

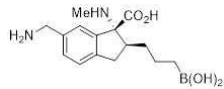
[0373] **실시예 9:** *rac*-(1*R*,2*S*)-5-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0374]

[0375] 표제 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 15.8, 8.3$  Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 0.77 - 0.58 (m, 2H).  $C_{15}H_{24}BN_2O_4$ 에 대한 ESI MS  $[M+H]^+$ , 계산값 307.2, 실측값 307.2.

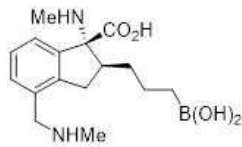
[0376] **실시예 10:** *rac*-(1*R*)-6-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0377]

[0378] 표제 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.37 (dd,  $J = 16.2, 8.1$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 16.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 0.82 (tt,  $J = 15.8, 8.0$  Hz, 2H).  $C_{15}H_{24}BN_2O_4$ 에 대한 ESI MS  $[M+H]^+$ , 계산값 307.2, 실측값 307.2.

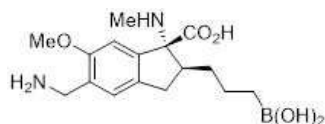
[0379] **실시예 11:** *rac*-(1*R*,2*S*)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-4-[(메틸아미노)메틸]-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0380]

[0381] 표제 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.70 - 7.15 (m, 3H), 3.48 - 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.36 (m, 2H), 2.80 - 2.47 (m, 7H), 2.04 - 1.42 (m, 4H), 1.05 - 0.77 (m, 2H).  $C_{16}H_{24}BN_2O_4$ 에 대한 ESI MS  $[M-H]^-$ , 계산값 319.1, 실측값 319.2.

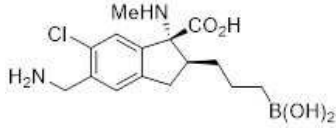
[0382] **실시예 12:** *rac*-(1*R*,2*S*)-5-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-6-메톡시-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0383]

[0384] 표제 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.14 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.25 - 3.00 (m, 1H), 2.68 - 2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.38 - 1.17 (m, 2H), 0.81 - 0.53 (m, 2H). C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 I MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 337.2, 실측값 337.2.

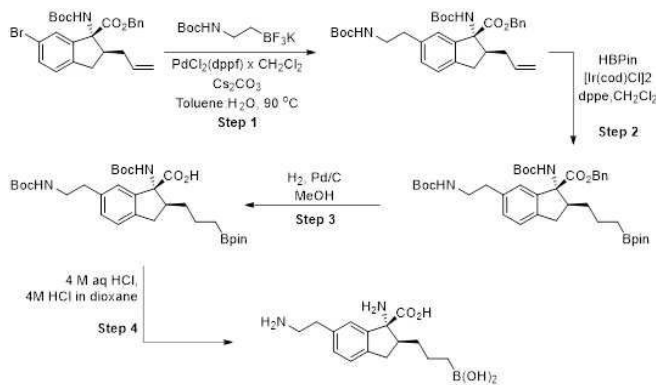
[0385] 실시예 13: *rac*-(1*R*,2*S*)-5-(아미노메틸)-6-클로로-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0386]

[0387] 표제 화합물을 실시예 8과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.48 - 4.15 (m, 2H), 3.42 - 3.23 (m, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.74 - 1.33 (m, 4H), 0.90 - 0.67 (m, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 341.1, 실측값 341.0.

[0388] 실시예 14: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-6-(2-아미노에틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산:



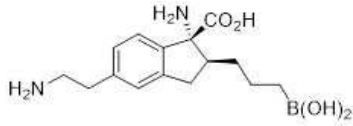
[0389]

[0390] 단계 1: 벤질 에스테르 (365mg, 0.75mmol, 1.0 당량)를 함유하는 화염 건조 바이알, 트리플루오로보레이트 칼륨 염 (207mg, 0.8mmol, 1.1 당량), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> × CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31 mg, 0.04 mmol, 5 %몰) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (735 mg, 2.3 mmol, 3.0 당량)를 N<sub>2</sub>로 퍼지하고 탈기된 톨루엔 (3.5 mL) 및 H<sub>2</sub>O (1.2 mL)로 희석했다. 생성된 혼합물을 N<sub>2</sub>로 5 분 동안 탈기하고 생성된 반응 혼합물을 90°C에서 20 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, EtOAc (10 mL) 및 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl (2 mL)를 첨가하였다. 유기층을 염수 (2 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 0 → 40 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 폼 (263 mg, 64 %)으로서 수득하였다.

[0391] 단계 2, 3 및 4는 실시예 8에서와 유사한 방식으로 수행되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 3H), 2.97 (td, J = 7.0, 3.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 2H), 0.89 - 0.74 (m, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M-OH]<sup>+</sup>, 계산값 289.2, 실측값 289.2.

[0392]

[0393] 실시예 15: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-5-(2-아미노에틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



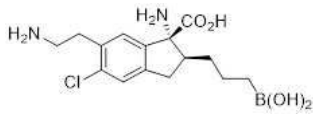
[0394]

[0395]

표제 화합물을 실시예 14와 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.44 - 7.05 (m, 3H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 2.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 0.97 - 0.64 (m, 2H).  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_3$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ , 계산값 289.2, 실측값 289.2.

[0396]

실시예 16: *rac*-(1*R*,2*S*)-1-아미노-6-(2-아미노에틸)-5-클로로-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산:



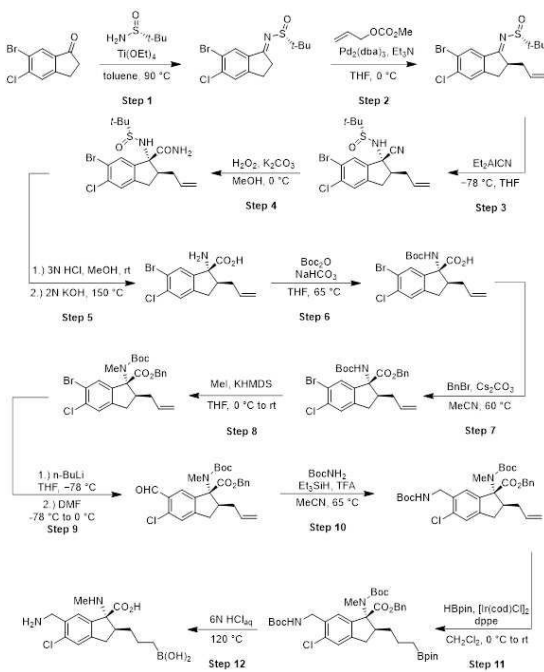
[0397]

[0398]

표제 화합물을 실시예 14와 유사한 방식으로 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.34 - 3.14 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.61 (q,  $J = 10.7, 9.4$  Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 0.90 - 0.74 (m, 2H).  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BClN}_2\text{O}_4$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}-(\text{OH})]^+$ , 계산값 323.1, 실측값 323.0.

[0399]

실시예 17: (1*R*,2*S*)-6-(아미노메틸)-5-클로로-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



[0400]

[0401]

단계 1: (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설피나미드 (32.0 g, 264.9 mmol, 3 당량)를 무수 톨루엔 (300 mL)에 현탁하고 90°C까지 가열한 다음 Ti(OEt)<sub>4</sub> (18.3 mL, 88.3 mmol, 1 당량)를 한 부분으로 추가하였다. 고체 6-브로모-5-클로로-1-인단논 (21.5g, 88.3mmol, 1 당량)를 부분적으로 첨가하였다 (1 시간 이내). 첨가 후 반응 혼합물을 90°C에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다.  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{H}_2\text{O}$  (28.4g, 88.3mmol, 1 당량) 및 셀라이트(20g)를 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 격렬하게 교반하였다. 진한 녹색 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 고체를 EtOAc (3 x 100 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 증발시키고 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 6 : 4 헥스 : EtOAc)로 정제하여 녹색 고체 (25.9 g, 85 %)를 얻었다.

- [0402] **단계 2:** Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (662mg, 0.722mmol, 2.5 %물)을 무수, 탈기된 THF (100mL) 및 트리부틸포스핀 (0.723mL, 2.9mmol, 10 %물)에 한 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 그런 다음 4°C로 냉각하였다. 알릴 메틸 카보네이트 (6.7 mL, 57.8 mmol, 2 당량)를 첨가한 다음 TEA (8.0 mL, 57.8 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 마지막으로 **단계 1**의 고체 이민 (10g, 28.9mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 ~ 1°C에서 6 시간 동안 교반한 다음 포화, 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50mL)로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 소량의 EtOAc로 세척하여 얻은 고체 (5 g, 45 %)로서의 생성물을 얻었다.
- [0403] **단계 3:** 1L 둥근 바닥 플라스크에서 무수 THF (240mL)를 -78°C로 냉각시켰다. 톨루엔 중 디에틸알루미늄 시안화물 1M 용액 (155 mL, 155 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고 -78°C에서 5 분 동안 교반하였다. 무수 이소프로판올 (10.5 mL, 103 mmol, 1.0 당량)를 적가하였다; 그 다음 혼합물을 냉각 조에서 즉시 제거하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 별도의 2L 둥근 바닥 플라스크에서; **단계 2**의 생성물 (40g, 103mmol)을 무수 THF (560mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 -78°C로 냉각시키고 시안화 알루미늄 혼합물을 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면 혼합물을 냉각 조에서 제거하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 다시 한 번 -78°C로 냉각시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> (300mL)를 사용하여 켄칭시켰다. 이를 실온으로 가온하고 1 시간 동안 저어 주었다. 혼합물을 모래로 여과하고 EtOAc (2 L)로 세척하였다. 그 다음 혼합물을 염수로 세척하고, 유기물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 1 : 1 헥스 : EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물 (33.2 g, 77 %)을 얻었다.
- [0404] **단계 4:** MeOH (360 mL) 중 **단계 3**의 니트릴 용액 (15g, 36mmol, 1.0 당량)에 -78°C에서 30 % (w/w) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (aq) (9.3 mL, 90 mmol, 2.5 당량)을 적가하였다. 이어서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.5 g, 90 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하고 12 시간 동안 교반하고 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 빙 냉수 (1L)에 붓고 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물 (3 x 200 mL)로 세척하여 조 아마이드 (12 g)를 백색 고체로 얻었으며, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.
- [0405] **단계 5:** MeOH (50mL) 중 **단계 4** (11g, 25mmol)의 아마이드 용액을 0°C로 냉각시키고 MeOH (50mL) 중 3M HCl을 적가 (10 분 이내) 하였다. 냉각 조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔류물을 톨루엔 (2 x 100 mL)과 공비 혼합하여 아마이드를 얻은 갈색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 무거운 벽 압력 용기에 넣고 2M KOH (253 mL)로 희석하고 150°C에서 60 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하여 KOH를 제거하였다. 여액을 0°C로 냉각시키고 농축 HCl (~ 20 mL)을 사용하여 pH를 7로 조심스럽게 조정했다. 결과 용액은 다음 단계에서 직접 사용되었다.
- [0406] **단계 6:** **단계 5**의 pH = 7 수용액에 THF (253mL)를 첨가한 다음, 실온에서 고체 NaHCO<sub>3</sub> (16g, 190.5mmol) 및 (Boc) 20 (30g, 138mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc (300 mL) 및 포화된, 수성 NH<sub>4</sub>Cl (150 mL)를 첨가하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조 생성물을 수득하고 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0407] **단계 7:** **단계 6**으로부터의 조 물질 용액에 MeCN (51 mL) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.2 g, 55.8 mmol, 2.2 당량) 및 벤질 브로마이드 (6.0 mL, 50.7 mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 70°C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, EtOAc (400 mL) 및 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl (150 mL)를 첨가하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 8 : 2 헥스 : EtOAc)로 정제하여 벤질 에스테르 (5g, 4 단계에 걸쳐 38 %)를 수득하였다.
- [0408] **단계 8:** THF (96mL) 중에서의 **단계 7**로부터의 벤질 에스테르 용액 (5.0 g, 9.6 mmol, 1.0 당량)을 0°C로 냉각하고 MTBE (25mL, 25mmol, 2.6 당량) 중의 1M KHMDS를 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20 분 동안 교반한 다음 MeI (3 mL, 48 mmol, 5.0 당량)가 적가되었다. 추가적인 15 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반 한 다음 EtOAc (200 mL) 및 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭시켰다. 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 9 : 1 헥스 : EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 폼 (3.0 g, 59 %)으로서 수득하였다. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrClNO<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 534.1, 실측값 534.0.

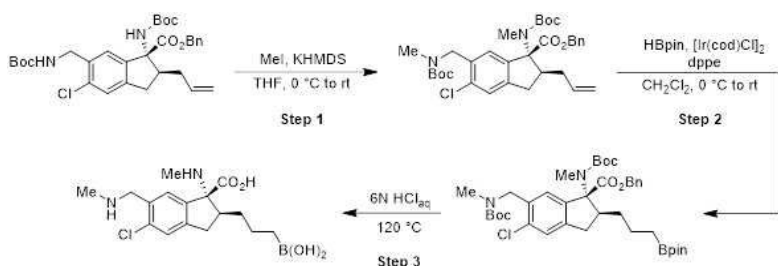
[0409] **단계 9:** 단계 8로부터의 생성물 (0.50g, 0.93mmol, 1.0 당량)을 무수 THF (19 mL)에 용해되기 전에 톨루엔과 3 회 공비혼합하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고 헥산 중 *n*-부틸리튬 2.5m 용액(0.41 mL, 1.0 mmol, 1.1 당량)을 적가하였다. 30 분 동안 교반한 후, DMF (1.0 mL)를 빠르게 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 30 분 동안 교반하였다. 드라이 아이스-아세톤 조를 얼음 조로 교체하고 0℃에서 추가로 20 분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)으로 켄칭하고 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 회전 증발에 의해 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 7 : 3 헥스 : EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일 (0.33 g, 72 %)로서 수득하였다.

[0410] **단계 10:** 단계 9의 생성물 (0.53g, 1.1mmol, 1.0 당량)을 무수 MeCN (11 mL)에 용해되기 전에 톨루엔과 3 회 공비혼합하였다. *t*-부틸카바메이트 (0.51g, 4.4mmol, 4.0 당량), 트리에틸실란 (0.70 mL, 4.4 mmol, 4.0 당량) 및 트리플루오로아세트산 (0.16 mL, 2.2 mmol, 2.0 당량)을 질소 분위기 하에서 순차적으로 첨가하고 65℃로 가열하였다. 12 시간 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 mL)으로 처리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 35 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (0.41 g, 64 %)로서 수득하였다.

[0411] **단계 11:** 단계 10으로부터의 생성물 (0.41 g, 0.70 mmol, 1.0 당량)을 디클로로메탄 (7 mL)에 용해시키고 교반된 용액을 비우고 질소로 3 회 다시 채웠다. 이 용액에 비스(1,5-시클로옥타디엔)다이리튬 (I) 디클로라이드(24 mg, 0.035 mmol, 5 %물)를 첨가한 다음 1,2-비스(디페닐포스포노)에탄 (28mg, 0.070mmol, 10 %물)을 첨가하고, 그 후 생성된 혼합물을 비우고 질소로 3회 다시 채웠다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 디클로로메탄 (2 mL) 중의 피나콜보란 용액 (0.30 mL, 1.0 mmol, 1.4 당량)을 주사기 펌프를 사용하여 1.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 빙조(ice bath)를 제거하고 반응물을 실온에서 추가 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (50 mL)으로 켄칭시키고 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 35 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (0.43 g, 86 %)로서 수득하였다.

[0412] **단계 12:** 단계 11로부터의 생성물 (0.43 g, 0.60 mmol, 1.0 당량)에 6N HCl (5mL)을 첨가하고 혼합물을 120℃로 가열하였다. 15 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 조 생성물을 물에 용해시키고 농축시켰다. 이 과정을 반복하여 잔류 염산을 제거했다. 조 생성물을 물 (5 mL)에 용해시키고 사용 전에 MeOH (3 x 100 mL) 및 물 (3 x 100 mL)로 린스한 DOWEX® 550-OH 수지 (7 g)에 로딩했다. 혼합물을 25 분 동안 교반하고 수지를 여과로 수집하고 물 (3 x 20 mL), 메탄올 (3 x 20 mL), 디클로로 메탄 (3 x 20 mL) 및 물 (3 x 20 mL)로 순차적으로 세척했다. 수지를 2N HCl (5 mL)로 처리하고 15 분 동안 교반하고 여과하였다. 이 과정을 반복한 후, 합한 수성 여액을 동결하고 동결건조하여 최종 생성물을 백색 고체 (156 mg, 66 %)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.7, 8.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.67 - 1.36 (m, 4H), 0.87 - 0.72 (m, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, 계산값 323.1, 실측값 323.0.

[0413] **실시예 18:** *rac*-(1*R*,2*S*)-5-클로로-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-1-(메틸아미노)-6-[(메틸아미노)메틸]-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-카르복실산



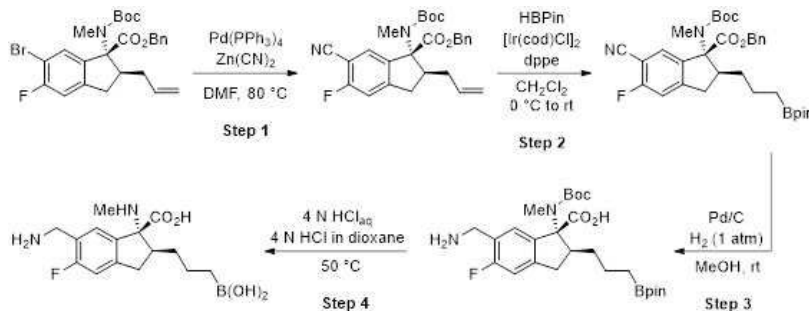
[0414] **단계 1:** 실시예 17, 단계 10의 중간체 (0.14 g, 0.23 mmol, 1.0 당량)를 무수 THF (2.3 mL)에 용해시키기 전에

톨루엔과 3 회 공비 혼합시켰다. 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 MTBE 중 KHMDS의 1.0 M 용액 (0.60 mL, 0.57 mmol, 2.5 당량)을 적가하였다. 20 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (70 μL, 1.2 mmol, 5.0 당량)를 적가하고 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 20 분 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고 실온에서 추가 30 분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)로 켄칭시키고 수성상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 0 → 20 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (0.15 g, >100 %)로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 정제하지 않고 사용하였다.

[0416] **단계 2: 실시예 17, 단계 11**에서와 같이 하여 원하는 생성물을 백색 고체 (0.13g, 2 단계에 걸쳐 75 %)로서 수득하였다.

[0417] **단계 3:** 표제 화합물을 **실시예 17, 단계 12**와 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.37 (dd, *J* = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H) 2.51 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 0.87 - 0.73 (m, 2H). C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, 계산값 337.2, 실측값 337.0.

[0418] **실시예 19: (1R,2S)-6-(아미노메틸)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-카르복실산**

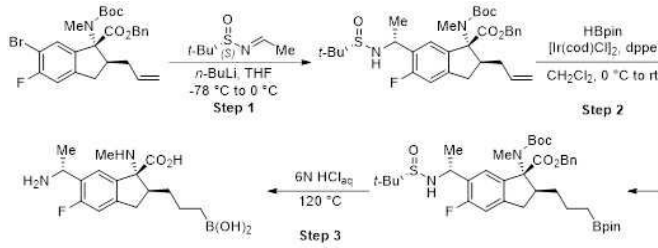


[0419]

[0420] **단계 1:** 무수 DMF (3.1 mL) 중의 6-브로모-5-플루오로-1-인단논 중간체 (324 mg, 0.625 mmol; **실시예 17, 단계 7**의 중간체와 유사한 방식으로 제조됨)의 용액은 N<sub>2</sub>로 15 분 동안 탈기한 다음 Zn (CN) 2 (73mg, 0.625mmol) 및 Pd (PPh<sub>3</sub>) 4 (36mg, 0.031mmol, 5 %물)을 추가하였다. 바이알을 PTFE-라이닝된 격막 캡으로 밀봉하고 80℃에서 3 시간 동안으로 하였다. 추가 양의 Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 0.031 mmol, 5 %물) 및 Zn (CN) 2 (73 mg, 0.625 mmol)를 첨가하고 반응을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O (10 mL) 및 MTBE (10 mL)로 희석하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL)로 세척한 다음 합한 수성 층을 MTBE (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 → 헥산 중 20 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일 (195 mg, 67 %)로서 수득하였다.

[0421] **단계 2, 3 및 4**는 **실시예 8**에서와 유사하게 수행되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.3, 7.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 0.90 - 0.67 (m, 2H). C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 325.2, 실측값 325.2.

[0422] **실시예 20: (1R,2S)-6-[(1R)-1-아미노에틸]-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-카르복실산**



[0423]

[0424]

**단계 1:** N2하의 무수 THF (9.6 mL) 중의 6-브로모-5-플루오로-1-인다는 중간체 (500 mg, 0.964 mmol, **실시예 17**, **단계 7**의 중간체와 유사한 방식으로 제조)의 용액을 -78°C로 냉각시키고 헥산 중 *n*-BuLi (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.2 당량)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 반응을 -78°C에서 30 분 동안 교반한 다음 무수 THF (1.2 mL) 중의 [N(E),S(S)]-N-에틸리텐-2-메틸-2-프로판설펜아미드 (336 mg, 1.93 mmol, 2 당량)를 적가하였다. -78°C 조를 0°C 조로 교체하고 생성된 혼합물을 45 분 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 켄칭하고 EtOAc (150 mL)에 부었다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하였다. 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중 0 → 70 % EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 폼 (240 mg; 42 %)으로서 수득하였다.

[0425]

**단계 2**는 **실시예 8**에서와 유사하게 수행되었다.

[0426]

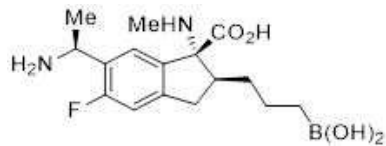
**단계 3**은 **실시예 17**에서와 유사하게 수행되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.5, 7.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 0.88 - 0.72 (m, 2H).

[0427]

**참고:** 벤질화 양성자 공명은 잔류 H<sub>2</sub>O (약 4.77 ppm)에 의해 모호해진다. 이 공명은 메탄올-d<sub>4</sub> (δ 4.65 (q, *J* = 7.0Hz, 1H))에서 관찰된다. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 339.2, 실측값 339.2.

[0428]

**실시예 21:** (1*R*,2*S*)-6-[(1*S*)-1-아미노에틸]-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0429]

[0430]

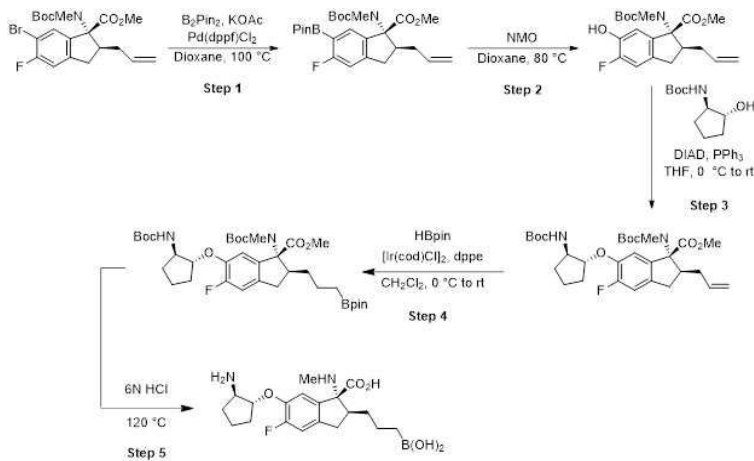
[N(E),S(R)]-N-에틸리텐-2-메틸-2-프로판설펜아미드를 사용하여 **실시예 20**과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 16.2, 8.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 2H), 0.87 - 0.72 (m, 2H).

[0431]

**참고:** 벤질화 양성자 공명은 잔류 H<sub>2</sub>O (약 4.77 ppm)에 의해 모호해진다. 이 공명은 메탄올-d<sub>4</sub> (δ 4.65 (q, *J* = 7.0Hz, 1H))에서 관찰된다. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M-OH]<sup>+</sup>, 계산값 321.2, 실측값 321.2.

[0432]

**실시예 22:** (1*R*,2*S*)-6-[(1*R*,2*R*)-2-아미노시클로헥틸]옥시]-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-카르복실산



[0433]

[0434]

**단계 1:** 무수 디옥산 (136 mL) 중의 6-브로모-5-플루오로-1-인다는 중간체 (3.0 g, 6.8 mmol), KOAc (2.0 g, 20.4 mmol, 3 당량) 및 B2Pin2 (2.6 g, 10.2 mmol, 1.5 당량) 에 질소를 10 분 동안 살포(Sparging)한 다음 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (498 mg, 0.68 mmol, 10 %몰)을 추가하였다. 살포를 5 분 동안 계속한 다음 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 20 % EtOAc)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (1.8 g, 49 %)을 수득하였다.

[0435]

**단계 2:** 단계 1 디옥산 (14 mL) 중에서 (1.6g, 3.3mmol)로부터의 중간체 및 NMO (0.43g, 3.6mmol, 1.1 당량)의 용액을 80°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 40 % EtOAc)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (0.78 g, 62 %)을 수득하였다.

[0436]

**단계 3:** 무수 THF (21 mL) 중에서 단계 2로부터의 중간체 (800 mg, 2.1 mmol), Boc-보호된 아미노알코올 (750 mg, 3.2 mmol, 1.5 당량) 및 PPh<sub>3</sub> (840 mg, 3.2 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. DIAD (646mg, 3.2mmol, 1.5 당량)를 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. H<sub>2</sub>O로 켄칭한 후, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 40 % EtOAc)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (1.0 g, 83 % 수율)을 수득하였다.

[0437]

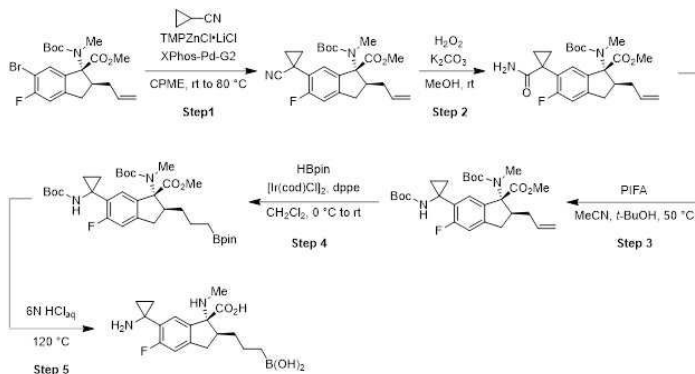
**단계 4:** 실시예 17, 단계 11에서와 같이 원하는 생성물을 백색 고체 (900 mg, 73 %)로서 수득하였다.

[0438]

**단계 5:** 실시예 17, 단계 12에서와 같음. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.05 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 3.67 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.20 (m, 8H), 0.76 - 0.55 (m, 2H). C<sub>10</sub>H<sub>28</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 ESI-MS [M + H]<sup>+</sup>, 계산값 394.2, 실측값 394.3.

[0439]

**실시예 23: (1R,2S)-6-[1-아미노시클로프로필]-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5- 플루오로-1-(메틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-카르복실산**



[0440]

[0441]

**단계 1:** 무수 시클로헥실메틸에테르 (13.5mL) 중의 6-브로모-5-플루오로-1-인다는 중간체 (1.8g, 4.07mmol)의

탈기된 용액에 XPhos-Pd-G2 (160mg, 0.20mmol)를 가하였다. 시클로프로판카르보니트릴 (0.36mL, 4.88mmol)을 적가하고 교반된 혼합물을 비우고 질소로 3 회 다시 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 테트라메틸피페리디닐아연 염화 리튬 염화물 (TMPZnCl · LiCl) (THF 중 1.0M, 4.88mL, 4.88mmol)을 온도를 30°C 아래로 유지하면서 15 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 1 시간 동안 80 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메탄올로 처리하고 셀라이트 패드를 통해 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 30 % EtOAc)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (1.26 g, 72 % 수율)을 수득하였다.

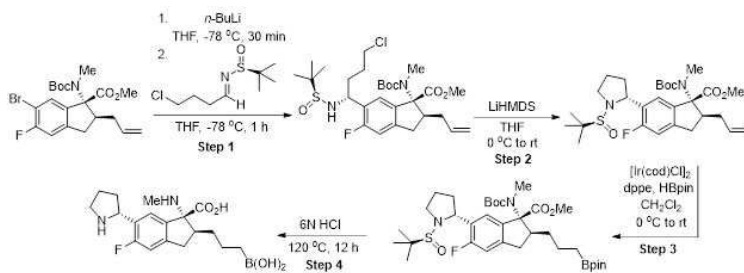
[0442] **단계 2:** 0°C에서 MeOH (14mL) 중의 **단계 1** (0.59g, 1.38mmol)의 니트릴 용액에 30 % (w/w) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (aq) (0.47mL, 4.14mmol)을 적가하고, 그 후 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38 g, 2.76 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온이 되도록 하고 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기물을 티오황산나트륨 수용액, 이후 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하였다. 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10 % MeOH)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (0.52 g, 85 % 수율)을 얻었다.

[0443] **단계 3:** 아세트오니트릴 (13.5mL) 및 tert-부탄올 (1.1mL) 중의 **단계 2** (0.2g, 0.45mmol)로부터의 아마이드 용액에 [비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠 (PIFA) (0.22 g, 0.50 mmol)을 한 부분에 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 50°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (aq)를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 30 % EtOAc)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물 (140 mg, 62 % 수율)을 수득하였다.

[0444] **단계 4: 실시예 17, 단계 11**에서와 같이 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (145 mg, 83 % 수율).

[0445] **단계 5: 실시예 17, 단계 12**에서와 같이 원하는 생성물을 백색 고체 (74 mg, 84 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 16.3, 7.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 4H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 0.88 - 0.71 (m, 2H). C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI-MS [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, 계산값 333.2, 실측값 333.0.

[0446] **실시예 24: (1R,2S)-2-[3-(디히드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-6-[(2R)-피롤리딘-2-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-카르복실산**



[0447] **단계 1:** -78°C에서 THF (33mL) 중 6-브로모-5-플루오로-1-인다는 중간체 (1.02g, 2.31mmol)의 용액에 *n*-BuLi (헥산 중 2.5M, 0.88 mL, 0.95 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반하였다. 이 시점에서 THF (10.6 mL) 중의 (S,S)-N-[(1E)-4-클로로부틸리덴]-2-메틸프로판-2-설피나마이드 (0.97 g, 4.62 mmol, 2.0 당량)를 15 분에 걸쳐 상기 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1 시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 이어서 반응을 0°C로 가온하고 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (10 mL) 및 H<sub>2</sub>O (10 mL)로 켄칭한 다음 EtOAc (× 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 80 % EtOAc)로 정제하여 생성물을 황색 오일 (297 mg, 22 %)로서 수득하였다. C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 573.2, 실측값 573.2.

[0449] **단계 2:** **단계 1**의 생성물 (297 mg, 0.519 mmol)을 THF (2.2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 LiHMDS (THF 중 1M, 0.78 mL, 1.5 당량)를 적가하기 전에 0°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 즉시 실온으로 가온하고 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 반응을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (10 mL)과 H<sub>2</sub>O (10 mL)로 켄칭하고 EtOAc (x2)로 추

출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공에서 농축하여 조 잔류물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥스 → 헥산 중 80 % EtOAc)로 정제하여 생성물을 무색 오일(278 mg, quant.)로서 수득하였다. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 537.3, 실측값 537.1.

[0450] **단계 3: 실시예 17, 단계 11**에서와 같이 원하는 생성물을 무색 오일 (240 mg, 70 %)로서 수득하였다. C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 687.2, 실측값 687.4.

[0451] **단계 4: 단계 3**의 생성물 (240mg, 0.36mmol)을 6N HCl에 현탁시키고 반응 혼합물을 16 시간 동안 120°C로 가열 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 RP-HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 (1R,2S)-2-[3-(디하이드록시보라닐)프로필]-5-플루오로-1-(메틸아미노)-6-[(2R)-피롤리딘-2-일]-2,3-디히드로-1H-인덴-1-카르복실산을 백색 고체(92 mg, 76 %)로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 3H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 0.82 - 0.60 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -113.7. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 계산값 365.2, 실측값 365.2.

[0452] **분석 방법**

[0453] LC: Agilent 1100 시리즈; 질량 분석기 : Agilent G6120BA, single quad

[0454] LC-MS 법: LCMS 컬럼 Waters XSelect® HSS C18 3.5um (2.1 x 75mm), 35°C, 0.9mL/분 유속, 0 내지 100 % B의 2.5 분 구배, 100 % B에서 0.5 분 세척 ; A = 0.1 %의 포름산/5 % 아세트니트릴/94.9 % 물; B = 포름산 0.1 %/물 5 %/아세트니트릴 94.9 %

[0455] 플래시 컬럼: ISCO Rf +

[0456] 역상 HPLC: ISCO-EZ; 컬럼: Kinetex 5 μm EVO C18100 A; 250 × 21.2mm (Phenomenex)

[0457] **제조합 인간 ARG1 및 ARG2를 사용한 아르기나제 커플링된 효소 어세이에 의한 화합물 효능 측정**

[0458] 정제된 제조합 인간 ARG1 및 ARG2는 각각 14.4 μM 및 7.56 μM의 최종 저장 농도로 50 mM Bicine, pH 8.5, 100 μM MnCl<sub>2</sub>, 20 % 글리세롤 및 1mM DTT에서 제조되었다. 2.5 nM의 ARG1 또는 ARG2를 10mM 인산 나트륨, pH 7.4, 0.1mM MnCl<sub>2</sub> 및 2.5 % DMSO에서 다양한 농도의 화합물과 함께 384-웰 마이크로플레이트 (Corning™ # 3640)에서 총 부피 40 μl로 37°C에서 1 시간 동안 인큐베이트했다. 아르기나제 효소 반응은 37°C에서 10mM 인산 나트륨, pH 7.4, 및 0.1mM MnCl<sub>2</sub>에서 사전 인큐베이트된 10 μl의 4mM L-아르기닌을 효소 및 화합물 혼합물에 첨가함으로써 시작하여 최종 반응 조건을 제공한다: 화합물의 다양한 농도와 함께 10mM 인산 나트륨, pH 7.4, 0.1mM MnCl<sub>2</sub> 및 2 % DMSO에서 2nM의 ARG1 또는 ARG2 및 0.8mM의 L-아르기닌. 37°C에서 2 시간 동안 배양한 후, 아르기나제 효소 반응은 10 μl의 반응을 투명한 384 웰 마이크로 플레이트 (Greiner # 781801)내에서의 10 μl의 검출 믹스(204 μM Amino-2-Borono-6-Hexanoic Acid, 0.25 μl Arginase Enzyme mix, 0.25 μl Arginase Developer, 0.25 μl Arginase Converter Enzyme in Arginase Assay Buffer from Arginase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision Inc. #K755-100)로 옮겨 중단했다.

[0459] 상기 플레이트를 즉시 플레이트 판독기 (Synergy계 Neo2 Multi-Mode Microplate Reader) 에 넣어 37°C와 570 nm에서 흡수를 모니터링했다. 화합물 효능을 계산하기 위해 12 ~ 20 분의 흡수 값을 사용했다. DMSO 블랭크의 값 (MIN 억제 = 100 % 활성)은 음성 대조군으로서 사용되었다. 양성 대조군은 효소와 DMSO 믹스 8 μl를 검출 믹스 10 μl에 첨가한 다음 L-아르기닌 2 μl를 첨가하여 확립되었다 (MAX 억제 = 0 % 활성). 활동 비율을 계산 하기 위해 수학적 식 1이 사용되었다. Abs 570nm는 주어진 화합물 농도에서의 값이다.

[0460] [수학적 식 1]

$$\%활성 = \frac{Abs_{570nm} - MAX}{MIN - MAX} \times 100$$

[0461]

[0462] 효소 활성의 50 % 손실을 초래한 화합물의 농도 (IC50)는 수학적 2를 사용하여 GraphPad Prism에 의해 계산되었으며, 여기서 N은 힐 계수이다:

[0463] [수학적식 2]

$$\%활성 = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + \left(\frac{I}{IC_{50}}\right)^N}$$


[0464]

[0465] 시험 화합물에 의한 커플링 효소의 어떠한 억제라도 식별하기 위해 카운터-스크린을 수행하였다. 10mM 인산 나트륨, pH 7.4, 0.1mM MnCl2 및 2 % DMSO에서 다양한 농도의 화합물을 갖는 0.26mM 요소의 10 μl를 아르기나제 효소 반응 믹스 대신 10 μl의 검출 믹스에 첨가했다. 위에서 설명한대로 570 nm에서 흡수를 모니터링했다. 기질 없음 블랭크 (요소 없음, 최대 억제 = 0 % 활성) 및 DMSO 블랭크 (최소 억제 = 100 % 활성)의 값을 각각 양성 및 음성 대조군으로 사용했다. 어떠한 커플링 효소라도 억제하지 않은 화합물에 대해 균일한 용량 반응 곡선이 예상되었다. 카운터 스크린의 비활성은 결과가 ARG1 및 ARG2에 대한 IC50 값을 정확하게 반영하는지 확인하는 데 사용되었다.








[0466] 추가적인 화합물들을 제조하고 하기 표 1에 나타난 구조 및 활성으로 평가하였다. 제조 방법은 위의 실시예와 유사한 합성 방법을 사용했다.

[0467] 표 1: 특정 예 (역가: hARG1: +는 >1 μM를 의미, ++는 100nM 내지 1 μM을 의미, +++는 <100nM을 의미)

표 1

실시예	hARG1
	+

[0468]

	+
	+
	++
	+
	+
	+
	+

[0469]

	++
	++
	+++
	++
	+
	++
	+++

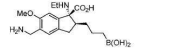
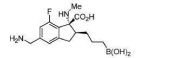
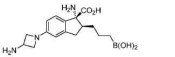
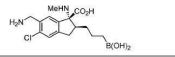
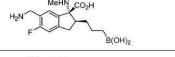
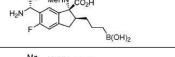
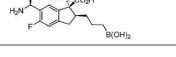
[0470]

	+
	+++
	++
	+++
	++
	+++
	++

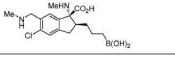
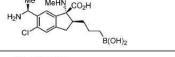
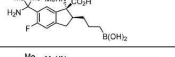
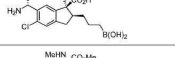
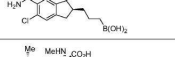
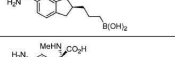
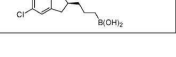
[0471]

	++
	+
	+++
	++
	+++
	+++
	+++
	+++

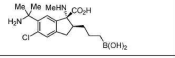
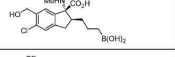
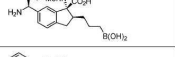
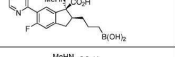
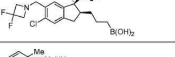
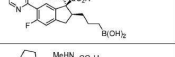
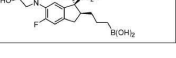
[0472]

	++
	++
	+
	+++
	+++
	+++
	+++

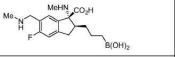
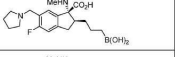
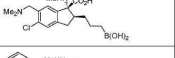
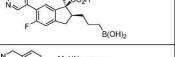
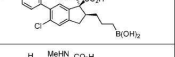
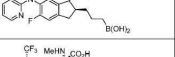
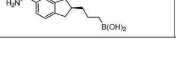
[0473]

	+++
	+++
	+++
	+++
	++
	+++
	++

[0474]

	+++
	++
	++
	++
	++
	++
	++

[0475]

	+++
	+++
	+++
	++
	+++
	++
	++

[0476]

	+++
	+++
	++
	+++
	+++
	+++
	++

[0477]

	+++
	+++
	++
	+++
	+++
	+++
	+++

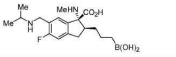
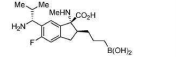
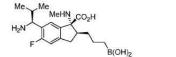
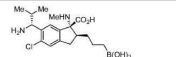
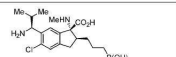
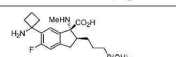
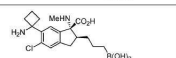
[0478]

	++
	++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

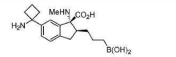
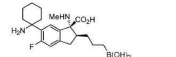
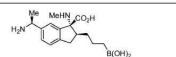
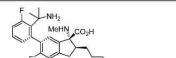
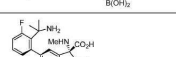
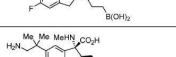
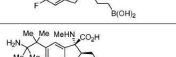
[0479]

	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

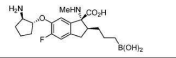
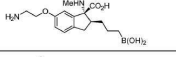
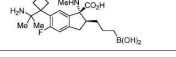
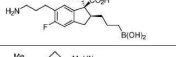
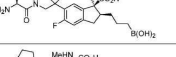
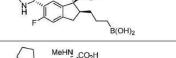
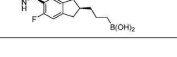
[0480]

	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

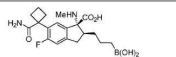
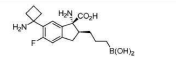
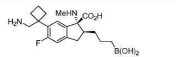
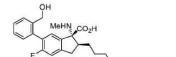
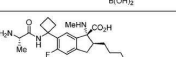
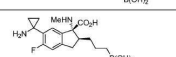
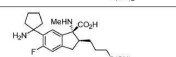
[0481]

	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

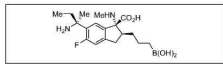
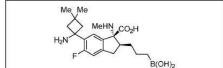
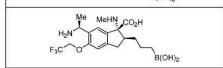
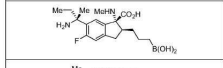
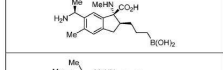
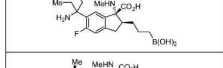
[0482]

	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

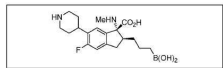
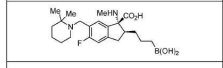
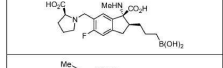
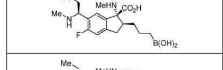
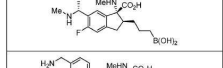
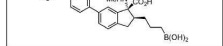
[0483]

	**
	+++
	+++
	**
	**
	+++
	+++

[0484]

	***
	***
	***
	***
	***
	***

[0485]

	***
	***
	**
	***
	***
	***

[0486]

[0487]

본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 특정 구체예가 본 명세서에서 기술된다. 전술한 내용을 읽으면 개시된 구체예의 변형이 당해 분야에서 일하는 개인에게 명백해질 수 있고, 숙련된 기술자는 이러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 설명된 것과 다르게 실시되고, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구 범위에서 언급된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 그것의 모든 가능한 변형에서 전술한 요소의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥에 의해 달리 명백히 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0488]

본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호, 및 기타 참고 문헌은 마치 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 본원에 참조로 포함되도록 지시된 것처럼 참조로서 본원에 통합된다.