(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0057700
(43) 공개일자 2020년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/12 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 207/267 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 207/12 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7005493
(22) 출원일자(국제) 2018년07월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/044088
(87) 국제공개번호 WO 2019/023575
국제공개일자 2019년01월31일
(30) 우선권주장
62/538,123 2017년07월28일 미국(US)

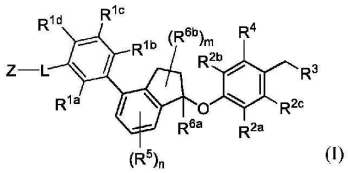
(71) 출원인
케모센트릭스, 인크.
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850
(72) 발명자
랑게, 크리스토퍼 더블유.
미국 94530 캘리포니아 엘세리토 컷팅 불러바드 6818
말라퉁, 비엥캄
미국 94043 캘리포니아 마운틴뷰 샌 루이스 애비뉴 121988 #3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **면역조절제 화합물**

(57) 요 약

면역조절제로서 유용한 화합물이 제공된다. 화합물은 입체이성질체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하여 하기 화학식(I)을 갖는다:



(I)

상기 식에서, Z, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6a}, R^{6b}, m 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법 뿐만 아니라 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 기술된다.

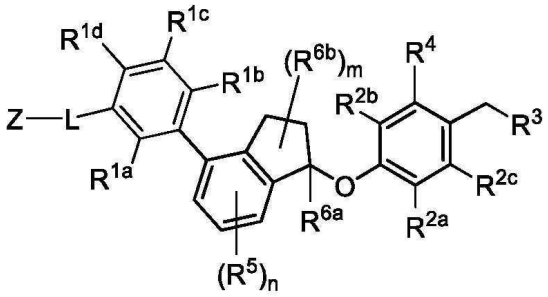
(52) CPC특허분류
A61K 31/4427 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 37/02 (2018.01)
C07D 207/267 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
(72) 발명자
말리, 벤캇 레디
미국 95014 캘리포니아 쿠퍼티노 루실 애비뉴 20200 아파트먼트 4
맥마혼, 제프리
미국 94121 캘리포니아 샌프란시스코 알타 마 웨이 15
맥머트리, 다렌 제이.
미국 94085 캘리포니아 서니베일 레이크우드 드라이브 886
푼나, 스리니바스
미국 94085 캘리포니아 서니베일 폰타나 테라스 938
로스, 호워드 에스.
미국 94089 캘리포니아 서니베일 타스만 드라이브 675 아파트먼트 2320
싱, 라진더
미국 94002 캘리포니아 벨몬트 힐맨 애비뉴 1832
왕, 유
미국 94306 캘리포니아 팰로앨토 치말러스 드라이브 550
양, 주
미국 94303 캘리포니아 팰로앨토 클라라 드라이브 966
장, 펭라이
미국 94404 캘리포니아 포스터시티 자메이카 스트리트 1036

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그(prodrug) 또는 바이오이소스테레(bioisostere):

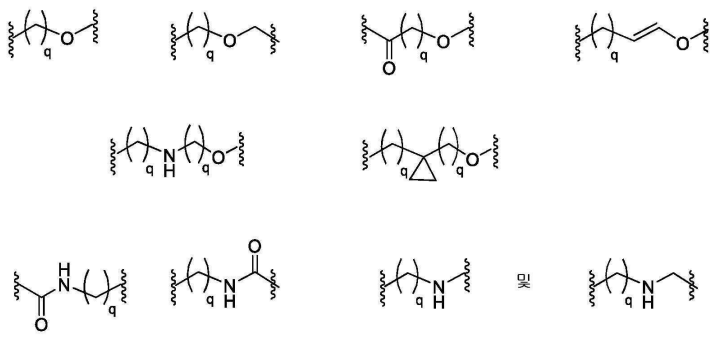


(I)

상기 식에서,

각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 H, 할로겐, CF_3, CN, C_{1-4} 알킬 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬은 할로겐, 하이드록실, 메톡시 또는 에톡시로 임의로 추가 치환되고;

L은



로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결 기(linking group)이고, 여기서 각각의 아래 첨자 q는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, L은 할로겐, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 $-CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 구성원으로 임의로 추가 치환되고;

Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 구아니디닐, 퀴누클리딘, 및 2-아자스피로[3.3]헵탄 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, CN, 하이드록시, 옥소, C_{1-4} 알킬, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$알킬, $-N(C_{1-3}$알킬$)_2$, $-O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-CO_2(C_{1-4}$ 알킬) 및 $-CO_2H$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

Z는 $-CO_2R^a$ 및 $-NR^aR^b$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^a는 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^b는 H, $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬-COOH, C_{1-8} 알킬-OH, C_{1-8}

알킬-$CONH_2$, C_{1-8} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-8} 알킬-PO_3H_2, C_{1-8} 알킬-C(O)NHOH, -C(O)-C_{1-8}알킬-OH, -C(O)-C_{1-8}알킬-COOH, C_{3-10} 사이클로알킬, -C_{3-10} 사이클로알킬-COOH, -C_{3-10} 사이클로알킬-OH, C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-COOH, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-OH, -C_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{1-8} 알킬-C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴 및 -C_{1-8}알킬-C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -R^d, -CO_2R^e, -$CONR^eR^f$, -$OC(O)NR^eR^f$, -$NR^fC(O)R^e$, -$NR^fC(O)_2R^d$, -NR^e-C(O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -OR^e, -X^2-OR^e, -X^2-NR^eR^f, -X^2-CO_2R^e, -SF_5, 및 -$S(O)_2NR^eR^f$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 X^2는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 -NR^gR^h 및 C_{4-12} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{4-12} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^{3a}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 할로겐, -CN, 옥소, -R^i, -CO_2R^j, -$CONR^jR^k$, -$CONHC_{1-6}$ 알킬-OH, -C(O)R^j, -$OC(O)NR^jR^k$, -$NR^jC(O)R^k$, -$NR^jC(O)_2R^k$, -CONHOH, PO_3H_2, -NR^j-X^3-$C(O)_2R^k$, -$NR^jC(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -OR^j, -$S(O)_2NR^jR^k$, -O-X^3-OR^j, -O-X^3-NR^jR^k, -O-X^3-CO_2R^j, -O-X^3-$CONR^jR^k$, -X^3-OR^j, -X^3-NR^jR^k, -X^3-CO_2R^j, -X^3-$CONR^jR^k$, -X^3-$CONHSO_2R^j$ 및 SF_5로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X^3는 C_{1-6} 알킬렌이고, OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8}알킬 또는 CO_2H로 임의로 추가 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소; OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, R^j 및 R^k는 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i는 독립적으로 -OH, C_{1-8}알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H로 임의로 치환될 수 있고;

R^g는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^h는 -C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 하이드록시알킬, C_{1-8}알킬-CO_2R^j, C_{1-8}알킬-$CONR^jR^k$, 및 C_{1-8}알킬-$CONHSO_2R^j$, C_{1-8} 알킬-$SO_2NR^jR^k$, C_{1-8} 알킬-SO_3R^j, C_{1-8} 알킬-$B(OH)_2$, C_{1-8} 알킬-PO_3H_2, C_{1-8} 알킬-C(O)NHOH, C_{1-8} 알킬-$NR^{h1}R^{h2}$, -C(O)R^j, C_{3-10} 사이클로알킬, -C_{3-10} 사이클로알킬-$COOR^j$, -C_{3-10} 사이클로알킬-OR^j, C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-$COOR^j$, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-OR^j, -C_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C(=O)OC_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{1-8} 알킬-C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴, -C_{1-8}알킬-C_{5-10} 헤테로아릴, -C_{1-8} 알킬-C_{6-10} 아릴, -C_{1-8} 알킬-(C=O)-C_{6-10} 아릴, -CO_2-C_{1-8} 알킬-O_2C-C_{1-8} 알킬, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{2-8} 알케닐, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{1-8} 알킬, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{2-8} 알키닐, -C_{1-8} 알킬-(C=O)-NH-C_{1-8} 알킬-$COOR^j$, 및 CO_2H로 임의로 치환되는 -C_{1-8} 알킬-(C=O)-NH-C_{1-8} 알킬-OR^j로부터 선택되거나;

그것이 부착된 N과 결합된 R^h는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또

는 트리-펩티드이고, 여기서

상기 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 알파 탄소 치환기를 갖고,

상기 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 메틸기로 임의로 추가 치환되고,

상기 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 C(O)OH, C(O)O-C_{1-6} 알킬, 및 PO_3H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서

R^{h1} 및 R^{h2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^h의 상기 C_{1-8} 알킬 부분은 독립적으로 OH, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, COO-C_{1-8} 알킬, PO_3H_2 및 1 내지 2개의 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-6} 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 추가 치환되고,

R^h의 상기 C_{5-10} 헤테로아릴 및 상기 C_{6-10} 아릴 부분은 독립적으로 OH, $B(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬C(O)NHOH, C_{1-4} 알킬-PO_3H_2, C_{1-4} 알킬-COOH, 및 페닐로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

R^h의 상기 C_{4-8} 헤테로사이클릴 및 C_{3-10} 사이클로알킬 부분은 1 내지 4개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH, C_{1-4} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬-C(O)NHOH, C_{1-4} 알킬-PO_3H, OH, COO-C_{1-8} 알킬, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2 및 옥소로부터 선택되고;

R^4는 O-C_{1-8} 알킬, O-C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, -O-C_{1-4} 알킬-C_{4-7} 헤테로사이클로알킬, -O-C_{1-4} 알킬-C_{6-10}아릴 및 -O-C_{1-4} 알킬-C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^{4a}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로겐, -CN, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^4-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-CONR^nR^p$, $-X^4-OR^n$, $-X^4-NR^nR^p$, $-X^4-CO_2R^n$, $-X^4-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2R^nR^p$, $-S(O)_2NR^nR^p$, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{4-7} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 5개의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8}할로알킬, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^4-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-CONR^nR^p$, $-X^4-OR^n$, $-X^4-NR^nR^p$, $-X^4-CO_2R^n$, $-X^4-CONR^nR^p$, $-SF_5$, 및 $-S(O)_2NR^nR^p$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 각각의 X^4는 C_{1-6} 알킬렌이고; 각각의 R^n 및 R^p는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는, 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^{4a} 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^5는 독립적으로 할로겐, -CN, $-R^q$, $-CO_2R^r$, $-CONR^rR^s$, $-C(O)R^r$, $-OC(O)NR^rR^s$, $-NR^rC(O)R^s$, $-NR^rC(O)_2R^q$, $-NR^r-C(O)NR^rR^s$, $-NR^rR^s$, $-OR^r$, $-O-X^5-OR^r$, $-O-X^5-NR^rR^s$, $-O-X^5-CO_2R^r$, $-O-X^5-CONR^rR^s$, $-X^5-OR^r$, $-X^5-NR^rR^s$, $-X^5-CO_2R^r$, $-X^5-CONR^rR^s$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^rR^s$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^5는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

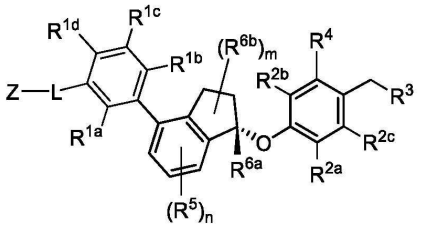
R^{6a}는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R^{6b}는 독립적으로 F, C_{1-4} 알킬, $O-R^u$, C_{1-4} 할로알킬, NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2

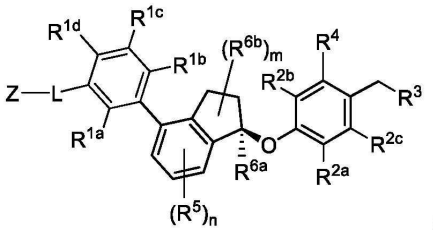
제1항에 있어서, 하기 화학식(Ia)을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(Ia).

청구항 3

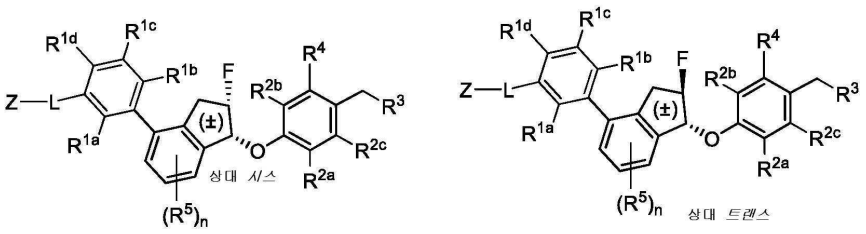
제1항에 있어서, 하기 화학식(Ib)을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(Ib).

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식(Ia1) 또는 (Ia2)을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(Ia1) (Ia2)

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}가 독립적으로 수소, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 $-NR^gR^h$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

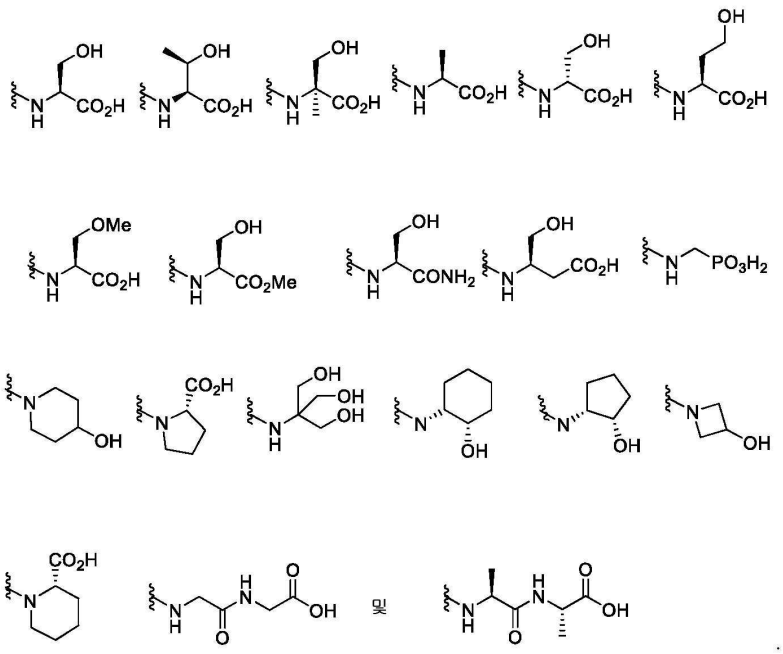
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 C_{4-12} 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 C_{4-12} 헤테로사이클릴이 1 내지 6개의 R^{3a}로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, C_{4-12} 헤테로사이클릴이 C_{7-11} 스피로헤테로사이클릴이고, 1 내지 6개의 R^{3a}로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

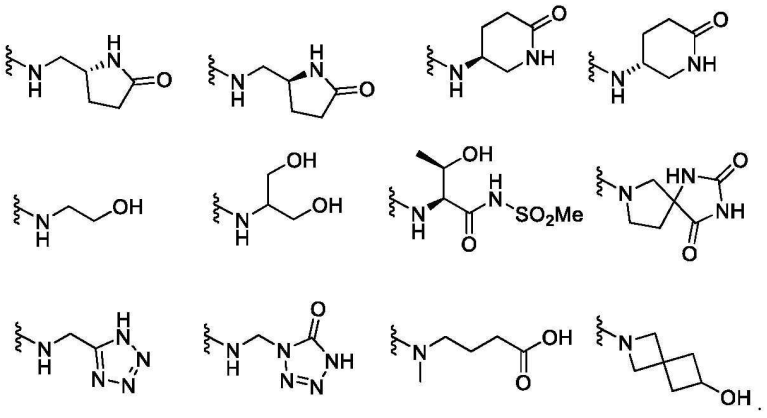
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

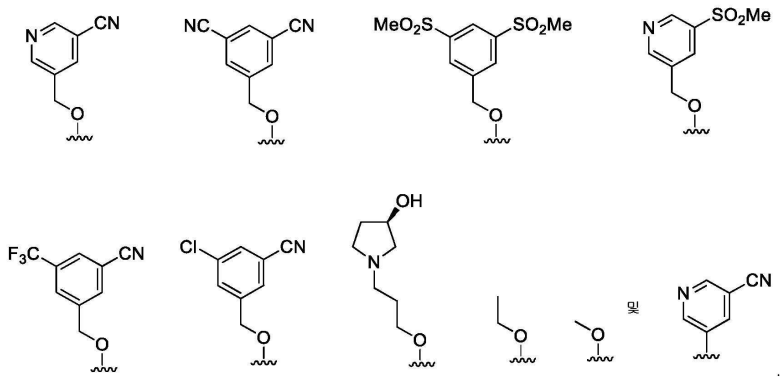
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

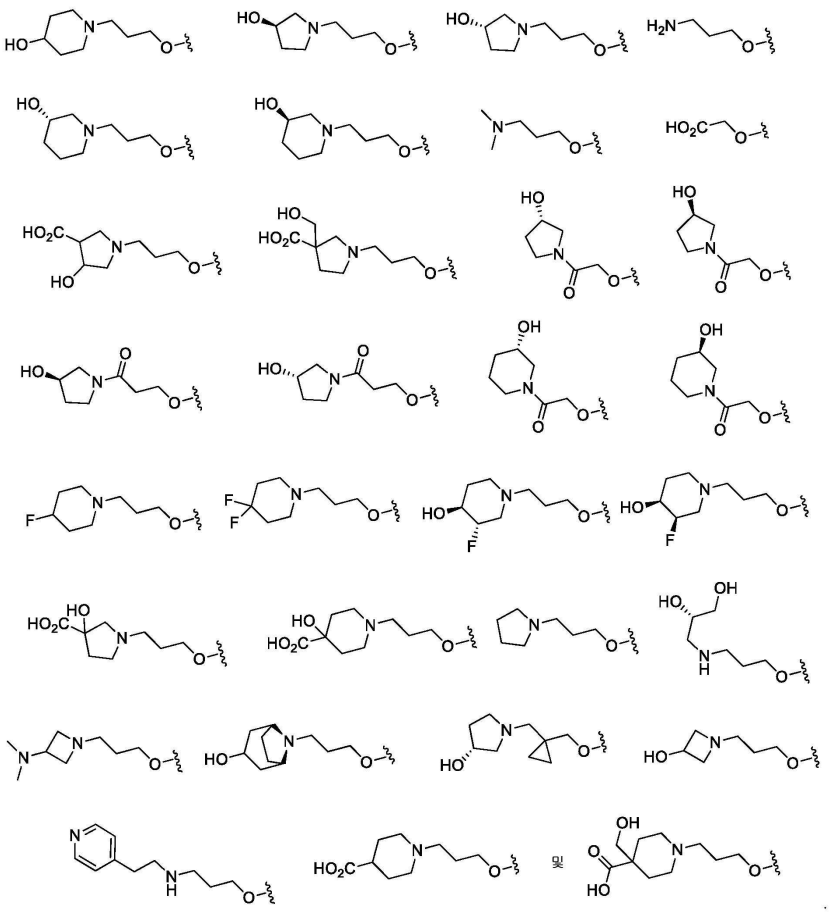
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}이 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

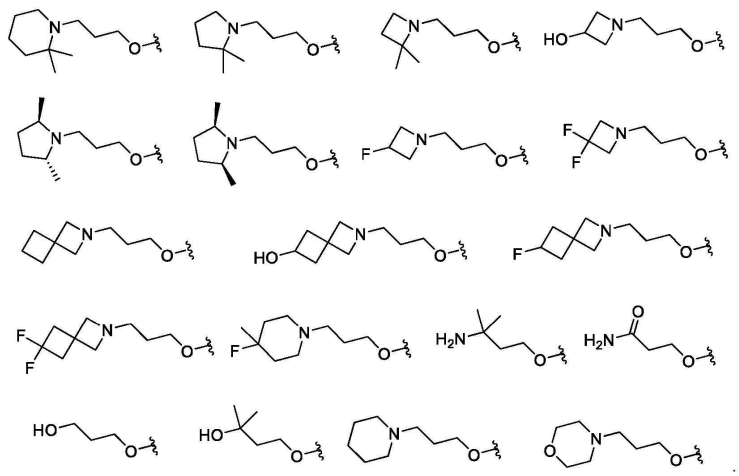
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 기 Z-L-이



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

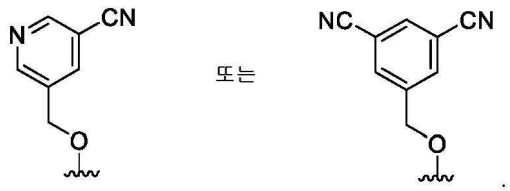
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 기 Z-L-이



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-3} 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}가 할로겐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}가 Cl인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a}가 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, R^{6b}가 F, C_{1-4} 알킬, O-R^u, C_{1-4} 할로알킬 및 NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v가 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, R^{6b}가 F인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 27

피검체의 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 것을 필요로 하는 피검체에게서 면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 것을 필요로 하는 피검체에게서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

피검체의 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 질병 또는 질환에 걸려 있거나 걸리기 쉬운 피검체를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 피검체가 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액성 악성 종양, 면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 앓고 있는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 질병 또는 질환이 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 임파선 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 전립선 암, 거세 저항성 전립선 암, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종 섬유육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 혈관 육종, 림프관 육종, 윤활막종, 수막종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 연조직 육종, 육종, 패혈증, 담즙 종양, 기저 세포 암종, 흉선 신생질, 갑상샘의 암, 부갑상선의 암, 자궁암, 부신의 암, 간 감염, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 신경 종양, 여포 중심 림프종, 대장암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 상피 세포 비소 세포 폐암(SCLC), 비-편평 상피암, 결장 직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장 암종, 췌장암, 췌장 관세포 암종(Pancreatic ductal adenocarcinoma), 두경부의 편평 세포 암종, 두경부암, 위장관, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위의 암, 고환암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장 암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신장 골반 암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 표피암, 석면증(abestosis), 암종, 선암, 유두상 암종, 낭샘암종, 기관지유래암종, 신세포암, 이행세포암종, 융모암종, 정상피종, 태생성 암종, 빌름스 종양, 다형선종, 간세포 유두종, 신장 관상 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 임파관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 이루어진 군

으로부터 선택되는 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제의 치료 유효량을 피검체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 7월 28일자 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/538,123호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **연방 후원의 연구 및 개발 하에서 이루어진 발명의 권리에 대한 진술**

[0004] 해당사항 없음

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

[0006] 해당사항 없음

배 경 기 술

[0007] **본 개시의 배경**

[0008] 프로그램 세포사 단백질-1(programmed cell death protein-1)(PD-1)은 두 개의 리간드인 PD-L1 또는 PD-L2와 상호 작용할 때 네거티브 신호를 전달하는 CD28 수퍼패밀리의 구성원이다. PD-1 및 이의 리간드는 광범위하게 발현되며, T 세포 활성화 및 내성에서 면역 조절 역할을 광범위하게 발휘한다. PD-1 및 이의 리간드는 전염성 면역 및 종양 면역을 약화시키고, 만성 감염 및 종양 진행을 촉진시키는데 관여한다.

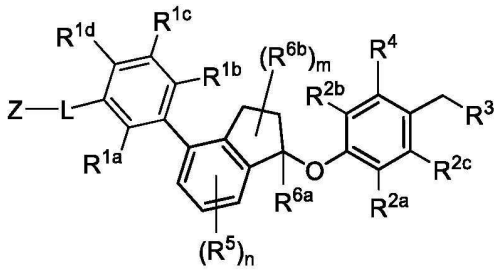
[0009] PD-1 경로의 조절은 다양한 인간 질병에서 치료적 잠재력을 갖는다(Hyun-Tak Jin et al., *Curr Top Microbiol Immunol.* (2011); 350:17-37). PD-1 경로의 차단은 암 치료에서 매력적인 표적이 되었다. 프로그램 세포사 단백질-1(PD-1) 면역 체크포인트 경로를 차단하는 치료 항체는 T-세포 하향 조절을 방지하고, 암에 대한 면역 반응을 촉진시킨다. 몇몇 PD-1 경로 억제제는 임상 시험의 다양한 단계에서 강력한 활동을 보였다(RD Harvey, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*(2014); 96(2), 214-223).

[0010] 따라서, PD-L1의 PD-1 또는 CD80과의 상호 작용을 차단하는 제제가 바람직하다. 일부 항체가 개발되어 상품화되었다(FDA 승인 항-PD-1 항체: Pembrolizumab & Nivolumab; FDA 승인 항-PD-L1 항체: Atezolizumab, Avelumab & Durvalumab). 비-펩티드성 소분자를 개시하는 몇몇 특허 출원이 공개되어 있다(BMS으로부터의 WO 2015/160641, WO 2015/034820, WO 2017/066227, WO 2018/00905, WO 2018/044963, 및 WO 2018/118848; Aurigene으로부터의 WO 2015/033299, WO 2015/033301, WO 2016/142886, WO 2016/142894, WO 2018/051254, 및 WO 2018/051255; Incyte로부터의 WO 2017/070089, US 2017/0145025, WO 2017/106634, US2017/0174679, US 2017/0107216, WO 2017/112730, WO 2017/192961, WO 2017/205464, WO 2017/222976, WO 2018/013789, WO 2018/044783, WO 2018/119221, WO 2018/119224, WO 2018/119236, WO 2018/119263, WO 2018/119266, 및 WO 2018/119286). 그러나, 경구 투여, 안정성, 생체 이용률, 치료 지수 및 독성의 관점에서 유리한 특성을 가질 수 있는 PD-L1의 억제제로서 소분자와 같은 대체 화합물이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0011] **본 개시의 개요**

[0012] 일 양태에서, 본원에는 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(I)

[0013]

[0014] 상기 식에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6a}, R^{6b}, m, n, L 및 Z는 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0015] 본원에서 제공되는 화합물 외에, 본 개시는 이들 화합물 중 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 PD-1/PD-L1 경로와 관련된 질병을 치료하기 위한 치료 방법에 사용된다.

[0016] **도면의 간단한 설명**

[0017] 해당사항 없음

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **개시의 상세한 설명**

[0019] **약어 및 정의**

[0020] 본원에서 사용되는 용어 단수형은 하나의 구성원에 대한 양태 뿐만 아니라 하나 초과의 구성원과 관련된 양태를 포함한다. 예를 들어, 단수형은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수형 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "제제"에 대한 언급은 당업자들에게 공지되어 있는 하나 이상의 제제 등에 대한 언급을 포함한다.

[0021] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용가능한 정도의 오차를 의미한다. 전형적이고, 예시적인 오차의 정도는 주어진 값 또는 범위의 값의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로, 그리고 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배(an order of magnitude) 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내의 값을 의미할 수 있다. 본원에서 주어진 수량은 달리 명시되지 않는 한 대략적인 것이며, 이는 용어 "약" 또는 "대략"이 명시적으로 언급되지 않은 경우, 유추될 수 있음을 의미한다.

[0022] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 표시된 탄소 원자의 수(즉, C_{1-8}은 1 내지 8개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 나타낸다. 유사하게, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 나타낸다. 알케닐 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 및 3-(1,4-펜타디에닐)을 포함한다. 알키닐 기의 예는 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 표시된 수의 고리 원자(예를 들어, C_{3-6}사이클로알킬)를 갖고, 완전히 포화되거나, 고리 정점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 나타낸다. "사이클로알킬"은 또한 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 나타내는 것을 의미한다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리는 융합되거나, 브릿징되거나 스피로이거나 이들의 조합일 수 있다. 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클로알킬 기를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬은

모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리는 융합되거나, 브릿징되거나 스피로이거나 이들의 조합일 수 있다. C_{4-12} 헤테로사이클릴에 대한 언급은 고리원 중 적어도 하나가 헤테로원자인 4 내지 12개의 고리원을 갖는 기를 나타내는 것으로 이해된다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 테트라졸론, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴뉴클리딘 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

[0023] 용어 "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로 예시되는 바와 같이, 알칸으로부터 유도된 2가 기를 의미한다. 통상적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 가질 것이고, 8개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기들이 본 개시에 바람직하다. 유사하게, "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 이중 또는 삼중 결합을 갖는 "알킬렌"의 불포화된 형태를 나타낸다.

[0024] 용어 "헤테로 알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어지고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차될 수 있는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 고리형 탄화수소 기, 또는 이들의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지에 부착되어 있는 위치를 포함하여, 헤테로알킬 기의 어떠한 위치에도 위치할 수 있다. 예로는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$을 포함한다. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 2개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자를 함유하고, O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 지니고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 알케닐 기 또는 알키닐 기를 각각 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에도 위치할 수 있다.

[0025] 용어 헤테로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 헤테로알킬로부터 유래된, 포화되거나 불포화되거나 다중불포화된, 2가 기를 의미하며, $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 및 $-S-CH_2-C\equiv C-$로 예시된다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두를 점유할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 등).

[0026] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬 기를 나타낸다. 또한, 디알킬아미노기의 경우, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, $-NR^aR^b$로 표시되는 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0027] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬, 또는 아이오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{1-4} 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0028] 용어 "하이드록시알킬" 또는 "알킬-OH"은 수소 원자 중 적어도 하나(및 최대 세 개)가 하이드록시 기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다. 알킬 기에 대해, 하이드록시알킬 기는 탄소 원자의 임의의 적합한 수, 예컨대 C_{1-6}를 가질 수 있다. 예시적인 하이드록시알킬 기는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸(여기서 하이드록시는 1- 또는 2 위치에 있음), 하이드록시프로필(여기서 하이드록시는 1-, 2- 또는 3 위치에 있음) 및 2,3-디하이드록시프로필을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0029] 용어 "C_{1-3} 알킬-구아니디닐"은 수소 원자 중 적어도 하나가 구아니디닐 기($-NHC(NH)NH_2$)로 치환된, 상기 정의된

바와 같은 C_{1-3} 알킬 기를 나타낸다.

[0030] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 함께 융합되거나 공유적으로 연결되는 단일 고리 또는 다수의 고리(3개 이하의 고리)일 수 있는 다중불포화된 통상적으로 방향족의 탄화수소기를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 사차화된다. 헤테로아릴 기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. C_{5-10} 헤테로아릴에 대한 언급은 고리원 중 적어도 하나가 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 모이어티를 나타내는 것으로 이해된다. 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하는 반면, 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지니일, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴(benzothiaxolyl), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 상기 기재된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템의 각각의 치환기는 하기에 기재되는 허용가능한 치환기의 군으로부터 선택된다.

[0031] 용어 "카보사이클릭 고리", "카보사이클릭" 또는 "카보사이클릴"은 고리 정점으로서 탄소 원자만을 지닌 사이클릭 모이어티를 나타낸다. 카보사이클릭 고리 모이어티는 포화되거나 불포화되고, 방향족일 수 있다. 일반적으로, 카보사이클릭 모이어티는 3 내지 10개의 고리원을 갖는다. 다중 고리 구조(예를 들어, 바이사이클릭)를 갖는 카보사이클릭 모이어티는 방향족 고리(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌)에 융합된 사이클로알킬 고리를 포함할 수 있다. 따라서, 카보사이클릭 고리는 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 나프틸, 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다. 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴" 모이어티 둘 모두를 나타낸다. 따라서, 헤테로사이클릭 고리는 포화되거나 불포화되고, 방향족일 수 있다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 4 내지 10개의 고리원을 갖고, 피페리디닐, 테트라지닐, 피라졸릴 및 인돌릴을 포함한다.

[0032] 상기 용어 중 어느 하나(예를 들어, "알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")가 치환기에 대한 추가 표기없이 '치환된'으로 지칭되는 경우, 지시된 기의 치환된 형태가 하기에 제공될 것이다.

[0033] 알킬 기(종종 알킬렌, 알케닐, 알키닐 및 사이클로알킬으로서 지칭되는 그러한 기들을 포함하여)에 대한 치환기는 -할로겐, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', $-NR"C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, -S(O)R', $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NR'S(O)_2R"$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되는 0 내지 (2m'+1)개 범위의 수의 다양한 기일 수 있고, 여기서 m'은 그러한 기에 있는 탄소 원자의 총 수이다. R', R" 및 R"'은 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C_{1-8} 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 비치환된 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 티오알콕시기, 또는 비치환된 아릴-C_{1-4} 알킬 기를 나타낸다. R' 및 R"가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 질소 원자와 결합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "아실"은 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 기에 대한 부착 지점에 가장 가까운 탄소 상의 두 개의 치환기가 치환기 =O로 치환되는 알킬 기를 나타낸다(예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OR'$ 등).

[0034] 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 다양하며 일반적으로 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자가의 총 개수 범위의 수로, -할로겐, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', $-NR"C(O)_2R'$, -NR'-C(O)NR"R"', $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, -S(O)R', $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NR'S(O)_2R"$, $-N_3$, 퍼플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 퍼플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되며; 여기서 R', R" 및 R"'은 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 비치환된 아릴 및 헤테로아릴, (비치환된 아릴)-C_{1-4} 알킬 및 비치환된 아릴옥시-C_{1-4} 알킬로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 테테르(tether)에 의해 고리 원자에 부착된 각각의 상기 아릴 치환기를 포함한다.

[0035] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 화학식 -T-C(O)-$(CH_2)_q$-U-의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH_2- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 화학식 -A-$(CH_2)_r$-B-의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH_2-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 1개는 이중 결합으로 임의로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 화학식 -$(CH_2)_s$-X-$(CH_2)_t$-의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, 또는 -$S(O)_2$NR'-이다. -NR'- 및 -$S(O)_2$NR'-의 치환기 R'는 수소 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 실리콘(Si)을 포함하는 것을 의미한다.

[0037] 본원의 개시는 추가로 프로드러그(prodrug) 및 이의 바이오이소스테레(bioisostere)에 관한 것이다. 적합한 바이오이소스테레는, 예를 들어 카복실레이트 치환(포스폰산, 포스핀산, 설폰산, 설핀산, 및 산성 헤테로사이클릭기, 예컨대 테트라졸)을 포함할 것이다. 적합한 프로드러그는 화학식(I)의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 가수 분해 및/또는 산화되는 것으로 공지된 통상적인 기를 포함할 것이다.

[0038] 본원에서 사용되는 용어 "환자" 및 "피검체"는 영장류(특히 인간), 애완 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이, 말 등) 및 가축(예를 들어, 소, 돼지, 양 등)을 포함한다.

[0039] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환-조절 치료 및 대증적 치료 둘 모두를 포함하며, 어느 것도 예방적(즉, 증상의 발병 전에, 증상의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기 위해)이거나 치료적(즉, 증상의 개시 후 증상의 중증도 및/또는 지속 기간을 감소시키기 위해)일 수 있다.

[0040] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에서 기술되는 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 염기를 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 이가망간, 칼륨, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어, 치환된 아민, 고리형 아민, 자연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 개시의 화합물이 비교적 염기성의 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 산을 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 디하이드로겐인산, 황산, 모노하이드로겐황산, 아이오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 산부가염, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19] 참조). 본 개시의 소정의 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하며 이는 이러한 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 가능하게 한다.

[0041] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 성질, 예를 들어, 극성 용매 중의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하나, 달리 염은 본 개시의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0042] 본 개시의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동일하며, 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시의 특정 화합물은 다중 결정 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적

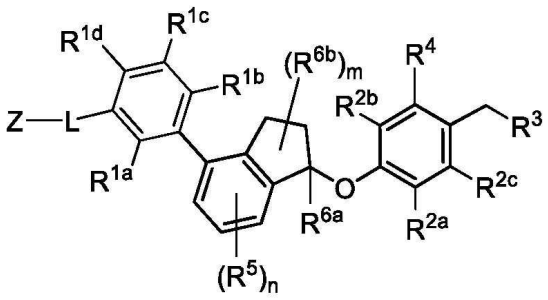
형태는 본 개시에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0043] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 지니며; 라세미체, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별 이성질체(예컨대, 분리된 거울상 이성질체)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 입체화학적 묘사가 보이는 경우, 이는 이성질체 중 하나는 존재하고 다른 이성질체는 실질적으로 없는 화합물을 지칭함을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 없다'는 것은 두 이성질체의 비율이 적어도 80/20, 보다 바람직하게는 90/10, 또는 95/5 이상임을 나타낸다. 일부 구체예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.

[0044] 본 개시의 특정 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중 수소(^{3}H), 아이오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위 원소로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이든 아니든 간에, 본 개시의 화합물의 모든 동위 원소 변이형은 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물은 임의의 수의 수소 원자가 중수소(^{2}H) 동위원소로 치환되도록 제조될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 비자연적인 비율은 자연에서 발견되는 양으로부터 해당 원자 100%로 구성되는 양의 범위로 규정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소(^{3}H), 아이오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C), 또는 비방사성 동위원소, 예를 들어, 중수소(^{2}H) 또는 탄소-13(^{13}C)을 포함할 수 있다. 이러한 동위원소 변이형은 본 출원 내의 다른 곳에 기재된 유용성에 추가의 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약으로서, 또는 세포독성/방사선독성 치료제로서의 유용성을 포함하나 이로 제한되지 않는 추가의 유용성을 가질 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물의 동위원소 변이체는 향상된 안전성, 용인성 또는 치료 동안의 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특징을 가질 수 있다. 방사성이든 아니든 간에 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변이형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0045] **화합물**

[0046] 일 양태에서, 본 개시는 화학식(I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 프로드러그 또는 바이오이소스테레를 제공한다:



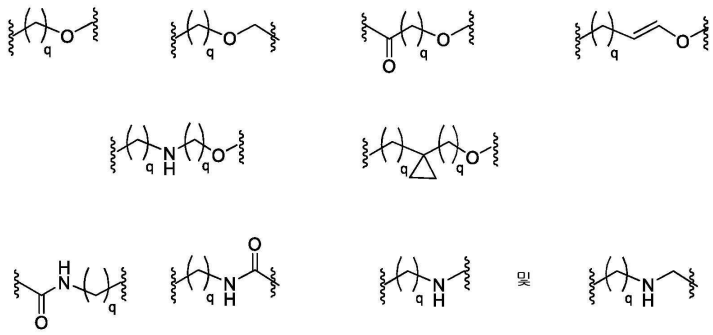
(I)

[0047]

[0048] 상기 식에서,

[0049] 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 독립적으로 H, 할로겐, CF_3, CN, C_{1-4} 알킬 및 -O-C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, C_{1-4} 알킬 및 -O-C_{1-4} 알킬은 할로겐, 하이드록실, 메톡시 또는 에톡시로 임의로 추가 치환되고;

[0050] L은



[0051]

[0052] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 연결 기(linking group)이고, 여기서 각각의 아래 첨자 q는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, L은 할로겐, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, -O-C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 -CO_2H로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 구성원으로 임의로 추가 치환되고;

[0053] Z는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피리딜, 피리미디닐, 구아니디닐, 퀴누클리딘, 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로겐, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, -NH_2, -NHC_{1-3}알킬, -$N(C_{1-3}$알킬$)_2$, -O-C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 -CO_2H로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되거나;

[0054] Z는 -CO_2R^a 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^a는 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^b는 -C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬-COOH, C_{1-8} 알킬-OH, C_{1-8} 알킬-$CONH_2$, C_{1-8} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-8} 알킬-PO_3H_2, C_{1-8} 알킬-C(O)NHOH, -C(O)-C_{1-8}알킬-OH, -C(O)-C_{1-8}알킬-COOH, C_{3-10} 사이클로알킬, -C_{3-10} 사이클로알킬-COOH, -C_{3-10} 사이클로알킬-OH, C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-COOH, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-OH, -C_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{1-8} 알킬-C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴 및 -C_{1-8}알킬-C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0055] 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -R^d, -CO_2R^e, -$CONR^eR^f$, -$OC(O)NR^eR^f$, -$NR^fC(O)R^e$, -$NR^fC(O)_2R^d$, -NR^e-C(O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -OR^e, -X^2-OR^e, -X^2-NR^eR^f, -X^2-CO_2R^e, -SF_5, 및 -$S(O)_2NR^eR^f$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 X^2는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 헤테로원자를 갖고, 임의로 옥소로 치환되는 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R^3은 -NR^gR^h 및 C_{4-12} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{4-12} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^{3a}로 임의로 치환되고;

[0057] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^i, -CO_2R^j, -$CONR^jR^k$, -$CONHC_{1-6}$ 알킬-OH, -C(O)R^j, -$OC(O)NR^jR^k$, -$NR^jC(O)R^k$, -$NR^jC(O)_2R^k$, -CONHOH, PO_3H_2, -NR^j-X^3-$C(O)_2R^k$, -$NR^jC(O)NR^jR^k$, -NR^jR^k, -OR^j, -$S(O)_2NR^jR^k$, -O-X^3-OR^j, -O-X^3-NR^jR^k, -O-X^3-CO_2R^j, -O-X^3-$CONR^jR^k$, -X^3-OR^j, -X^3-NR^jR^k, -X^3-CO_2R^j, -X^3-$CONR^jR^k$, 및 SF_5로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X^3는 C_{1-6} 알킬렌이고, OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8}알킬 또는 CO_2H로 임의로 추가 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소; OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8}

알킬 또는 CO_2H로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, R^j 및 R^k는 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i는 독립적으로 -OH, C_{1-8}알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H로 임의로 치환될 수 있고;

[0058] R^g는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R^h는 -C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 하이드록시알킬, C_{1-8}알킬-CO_2R^j, C_{1-8}알킬-$CONR^jR^k$, 및 C_{1-8}알킬-$CONHSO_2R^j$, C_{1-8} 알킬-$SO_2NR^jR^k$, C_{1-8} 알킬-PO_3H_2, C_{1-8} 알킬-C(O)NHOH, C_{1-8} 알킬-$NR^{h1}R^{h2}$, -$C(O)R^j$, C_{3-10} 사이클로알킬, -C_{3-10} 사이클로알킬-$COOR^j$, -C_{3-10} 사이클로알킬-OR^j, C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-$COOR^j$, -C_{4-8} 헤테로사이클릴-OR^j, -C_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C(=O)OC_{1-8} 알킬-C_{4-8} 헤테로사이클릴, -C_{1-8} 알킬-C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴, -C_{1-8}알킬-C_{5-10} 헤테로아릴, -C_{1-8} 알킬-C_{6-10} 아릴, -C_{1-8} 알킬-(C=O)-C_{6-10} 아릴, -CO_2-C_{1-8} 알킬-O_2C-C_{1-8} 알킬, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{2-8} 알케닐, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{1-8} 알킬, -C_{1-8} 알킬-NH(C=O)-C_{2-8} 알키닐, -C_{1-8} 알킬-(C=O)-NH-C_{1-8} 알킬-$COOR^j$, 및 CO_2H로 임의로 치환되는 -C_{1-8} 알킬-(C=O)-NH-C_{1-8} 알킬-OR^j로부터 선택되거나;

[0060] 그것이 부착되는 N과 결합된 R^h는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고, 여기서

[0061] 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 알파 탄소 치환기를 갖고,

[0062] 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 메틸기로 임의로 추가 치환되고,

[0063] 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 C(O)OH, C(O)O-C_{1-6} 알킬, 및 PO_3H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서

[0064] R^{h1} 및 R^{h2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0065] R^h의 C_{1-8} 알킬 부분은 독립적으로 OH, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, COO-C_{1-8} 알킬, PO_3H_2 및 1 내지 2개의 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-6} 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 추가 치환되고,

[0066] R^h의 C_{5-10} 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴 부분은 독립적으로 OH, $B(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2, COO-C_{1-8} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬C(O)NHOH, C_{1-4} 알킬-PO_3H_2, C_{1-4} 알킬-COOH, 및 페닐로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^h의 C_{4-8} 헤테로사이클릴 및 C_{3-10} 사이클로알킬 부분은 1 내지 4개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

[0067] 각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH, C_{1-4} 알킬-SO_2NH_2, C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬-C(O)NHOH, C_{1-4} 알킬-PO_3H, OH, COO-C_{1-8} 알킬, COOH, SO_2NH_2, $CONH_2$, C(O)NHOH, PO_3H_2 및 옥소로부터 선택되고;

[0068] R^4는 O-C_{1-8} 알킬, O-C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, -O-C_{1-4} 알킬-C_{4-7} 헤테로사이클로알킬, -O-C_{1-4}

알킬-C_{6-10}아릴 및 -O-C_{1-4} 알킬-C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 1 내지 5개의 R^{4a}로 임의로 치환되고;

[0069] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로겐, -CN, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^4-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-CONR^nR^p$, $-X^4-OR^n$, $-X^4-NR^nR^p$, $-X^4-CO_2R^n$, $-X^4-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2R^nR^p$, $-S(O)_2NR^nR^p$, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{4-7} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 5개의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8}할로알킬, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^4-OR^n$, $-O-X^4-NR^nR^p$, $-O-X^4-CO_2R^n$, $-O-X^4-CONR^nR^p$, $-X^4-OR^n$, $-X^4-NR^nR^p$, $-X^4-CO_2R^n$, $-X^4-CONR^nR^p$, $-SF_5$, 및 $-S(O)_2NR^nR^p$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0070] 여기서 각각의 X^4는 C_{1-6} 알킬렌이고; 각각의 R^n 및 R^p는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는, 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^{4a} 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0071] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

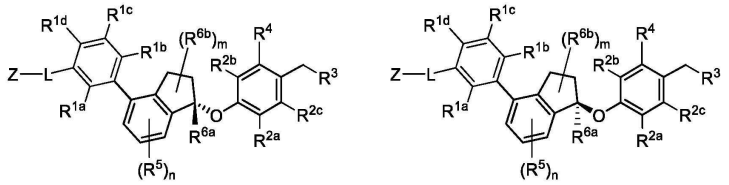
[0072] 각각의 R^5는 독립적으로 할로겐, -CN, $-R^q$, $-CO_2R^r$, $-CONR^rR^s$, $-C(O)R^r$, $-OC(O)NR^rR^s$, $-NR^rC(O)R^s$, $-NR^rC(O)_2R^q$, $-NR^r-C(O)NR^rR^s$, $-NR^rR^s$, $-OR^r$, $-O-X^5-OR^r$, $-O-X^5-NR^rR^s$, $-O-X^5-CO_2R^r$, $-O-X^5-CONR^rR^s$, $-X^5-OR^r$, $-X^5-NR^rR^s$, $-X^5-CO_2R^r$, $-X^5-CONR^rR^s$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^rR^s$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^5는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] R^{6a}는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0075] 각각의 R^{6b}는 독립적으로 F, C_{1-4} 알킬, $O-R^u$, C_{1-4} 할로알킬, NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

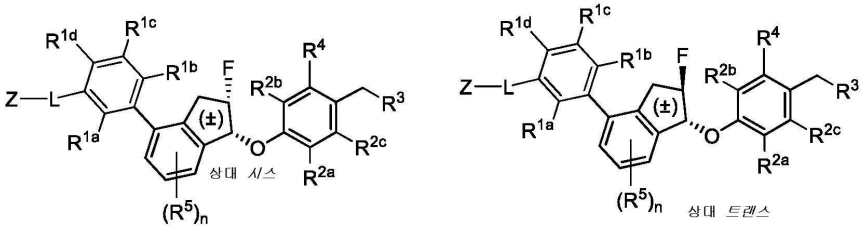
[0076] 일부 구체예에서, 본 개시는 화학식(Ia) 또는 (Ib)을 갖는 화합물을 제공한다:



(Ia) (Ib)

[0077]

[0078] 일부 구체예에서, 본 개시는 화학식(Ia1) 또는 (Ia2)을 갖는 화합물을 제공한다:



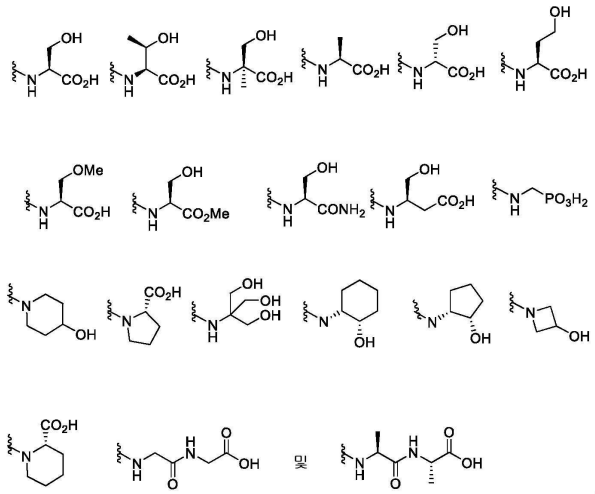
(Ia1) (Ia2)

[0079]

[0080] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 수소, 할로겐, CN, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

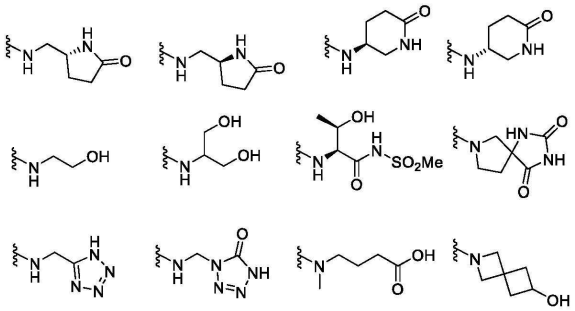
[0081] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-3} 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로겐이다. 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 Cl이다.

[0082] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^3는 NR^gR^h이다. 일부 구체예에서, R^3는



[0083] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0084] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^3는 $-NR^gR^h$이고,

[0085]  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0086] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^3는 $-NR^gR^h$이고, 그것이 부착된 N과 결합된 R^h는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는, 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고, 여기서

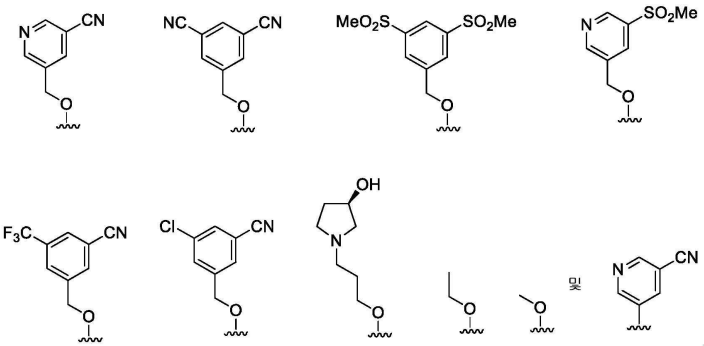
[0087] 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 알파 탄소 치환기를 갖고,

[0088] 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 임의로 메틸 기로 추가 치환되고,

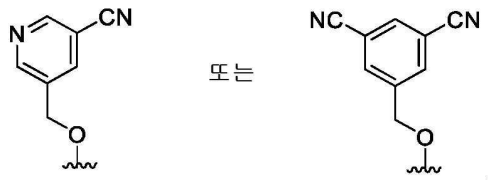
[0089] 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모니어티는 C(O)OH, $C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 PO_3H_2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0090] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^h의 각각의 천연 아미노산은 독립적으로 세린, 알라닌, 글리신, 리신, 아르기닌, 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 아스파라테이트, 아스파라긴, 히스티딘, 및 류신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0091] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^4는

[0092]  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0093] 선택된 구체예에서, R^4는

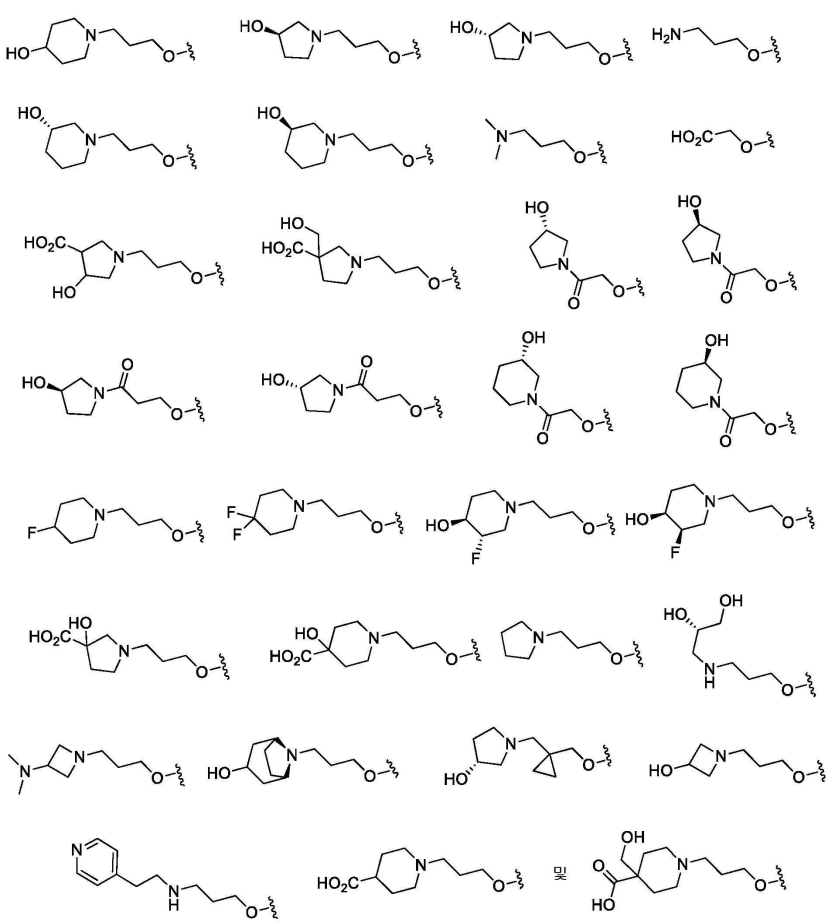
[0094]  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0095] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, n은 0이다.

[0096] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해,

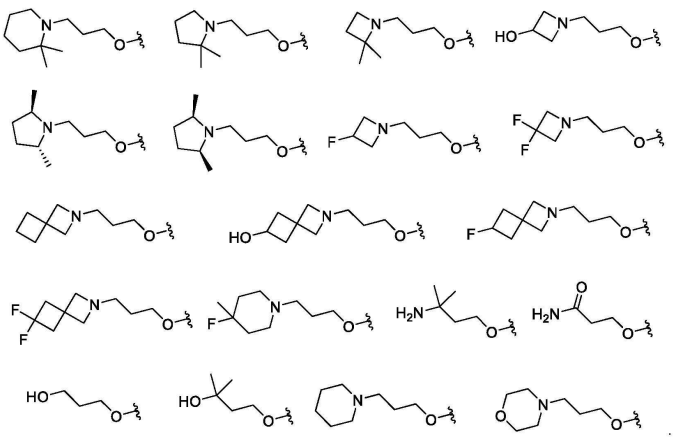
R^{6a} 및 R^{6b}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0097] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, 기 Z-L-는



[0098] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0099] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, 기 Z-L-은



[0100] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia), (Ia1), (Ia2) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, R^{6a}는 H이다.

[0102] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, m은 0이다.

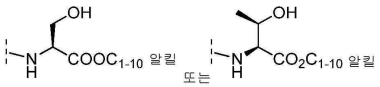
[0103] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, m은 1이고, R^{6b}는 F, C_{1-4} 알킬, O-R^u, C_{1-4} 할로알킬 및 NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택된다.

[0104] 일부 구체예에서, 각각의 화학식(I), (Ia) 및 (Ib), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대해, m은 1이고, R^{6b}은 F이다.

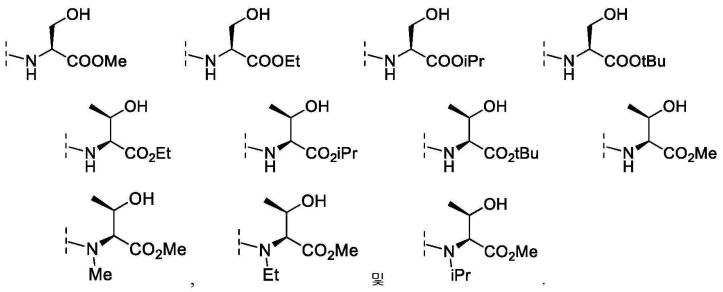
[0105] 상기 제공된 화합물 외에, 그러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 소듐, 아연, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 염산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 디하이드로겐인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 아르기네이트, 글루쿠론산 및 갈락투론산으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 소듐, 염산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 디하이드로겐인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 아르기네이트, 글루코론산 및 갈락투론산으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 또는 염산이다.

[0106] 염 형태 외에, 본 개시는 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본원에서 기술되는 화합물의 프로드러그는 본 개시의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 또한, 프로드러그는 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학 시약을 갖는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 개시의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0107] 에스테르가 상응하는 카복실산에 대해 프로드러그로서 사용될 수 있다. C_{1-10} 알킬 에스테르 또는 C_{1-10} 할로알킬 에스테르가 상응하는 카복실산에 대해 프로드러그로서 사용될 수 있다. 하기 에스테르가 사용될 수 있다: 3차-부틸 에스테르, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르. 더욱 구체적으로, 에스테르 프로드러그는 그것들의 질소를 통해 분자의 나머지에 연결되는 트레오닌 또는 세린 프로드러그 에스테르와 같이 R^3 기로서 사용될 수 있다. 더욱 구체적으로, 하기 프로드러그가 R^3에 대해 사용될 수 있다:

[0108] 

[0109] 더욱 구체적으로, 하기 프로드러그가 R^3에 대해 사용될 수 있다:

[0110] 

[0111] **약학적 조성물**

[0112] 본원에서 제공된 화합물 외에, 그러한 화합물의 조성물은 통상적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유할

것이다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하며, 이의 수용자에게 해롭지 않아야 하는 것을 의미한다.

[0114] 다른 구체예에서, 화학식(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 본 개시의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0115] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 본 개시의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분과 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요에 따라 생성물을 요망되는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성의 목표 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 대해 요망되는 효과를 발생시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0117] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼 및 미국 특허 출원 2002-0012680호에 기재된 바와 같은 자가 에멀젼화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭서, 용액, 협측 패치, 경구 젤, 츄잉 검, 씹을 수 있는 정제, 기포 분말 및 기포 정제의 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 항산화제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 장용으로 또는 달리 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0118] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린, 다양한 평균 크기의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, PEG400, PEG4000) 및 특정 계면활성제, 예컨대 크레모포(cremophor) 또는 솔루톨(solutol)과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 또한, 에멀젼은 비-수혼화성 성분, 예를 들어, 오일로 제조될 수 있고, 계면활성제, 예를 들어, 모노- 또는 디-글리세라이드, PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0119] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트래거캔쓰 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들

어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0120] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 기재된 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0121] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0122] 본 개시의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거캔쓰, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0123] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 보존제, 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

[0124] 약학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 유지성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액으로 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사용 물질의 제조에서 이용된다.

[0125] 본 개시의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 보통의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의해 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 개시의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 국소 적용은 또한 구강 세척액 및 양치액의 사용을 포함하는 것을 의미한다.

[0126] 본 개시의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 폴리머인 담체에 결합될 수 있다. 이러한 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시메틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리메틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하기에 유용한 생분해성 폴리머 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엡실론 카프롤락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양쪽성 블록 코폴리머와 결합될 수 있다. 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 밸브, 스텐트, 관류, 보철물 등으로 형성될 수 있다. 본 개시의 일 구체예에서, 본 개시의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-그래프트 장치로서 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스에 결합된다.

[0127] **질병 및 질환의 치료 방법**

[0128] 본 개시의 화합물은 면역조절제로서 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물은 시험관내 및 생체내 둘 모두의 다양한 환경에서 작용제, 길항제, 부분 작용제, 역작용제, PD-1 및/또는 PD-L1의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예

에서, 본 개시의 화합물은 PD-L1의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 CD80/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-1과 CD80 및/또는 PD-1과 PD-L2 간의 상호작용을 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 VISTA 및/또는 TIM-3을 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제 및 VISTA 및/또는 TIM-3의 억제제일 수 있다. 일부 구체예에서, PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제인 것 외에, 본 개시의 화합물은 CTLA-4 및/또는 BTLA 및/또는 LAG-3 및/또는 KLRG-1 및/또는 2B4 및/또는 CD160 및/또는 HVEM 및/또는 CD48 및/또는 E-카드헤린(cadherin) 및/또는 MHC-II 및/또는 갈렉틴(galectin)-9 및/또는 CD86 및/또는 PD-L2 및/또는 VISTA 및/또는 TIM-3 및/또는 CD80의 억제제일 수 있다.

[0129] 본 개시의 화합물은 수용액, 및 다르게는 리간드와 수용체의 결합에 적합한 조건 하에서 상호 작용하는 수용체와 접촉될 수 있다. 수용체는 현탁액(예를 들어, 분리된 막 또는 세포 제제), 배양되거나 분리된 세포, 또는 조직 또는 기관에 존재할 수 있다.

[0130] 바람직하게는, 수용체와 접촉되는 본 개시의 화합물의 양은 예를 들어 ELISA를 사용하여 측정되는 경우 시험관내 PD-1/PD-L1 결합을 억제하기에 충분해야 한다. 수용체는 용액 또는 현탁액에, 배양되거나 분리된 세포 제제에, 또는 환자 내에 존재할 수 있다.

[0131] 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 T 세포 활성화의 복원 및 증대에 유용하다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 환자의 면역 반응을 증진시키는데 유용하다. 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 암 및 전염병과 같은 다양한 치료 영역에서 질환 또는 질병의 진행을 치료하거나, 예방하거나, 지연시키는데 유용하다.

[0132] 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용 조절에 반응성인 상태를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0133] 일부 구체예에서, 환자의 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물 또는 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0134] 일부 구체예에서, 면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 것을 필요로 하는 피검체에게서 면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물 또는 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0135] 일부 구체예에서, 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 것을 필요로 하는 피검체에게서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물 또는 화학식(II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0136] 일부 구체예에서, 치료를 필요로 하는 피검체를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물 또는 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0137] 일부 구체예에서, 피검체는 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액성 악성 종양, 면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 앓고 있다. 일부 구체예에서, 질병 또는 질환은 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 임파선 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 전립선 암, 거세 저항성 전립선 암, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종 섬유육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 혈관 육종, 림프관 육종, 윤활막종, 수막종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 연조직 육종, 육종, 패혈증, 담즙 종양, 기저 세포 암종, 흉선 신생질, 갑상샘의 암, 부갑상선의 암, 자궁암, 부신의 암, 간염, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 신경 종양, 여포 중심 림프종, 대장암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병

을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 상피 세포 비소 세포 폐암(SCLC), 비-편평 상피암, 결장 직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장 암종, 췌장암, 췌장 관세포 암종(Pancreatic ductal adenocarcinoma), 두경부의 편평 세포 암종, 두경부암, 위장관, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위의 암, 고환암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장 암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신장 골반 암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 표피암, 석면증(abestosis), 암종, 선암, 유두상 암종, 낭샘암종, 기관지유래암종, 신세포암, 이행세포암종, 융모암종, 정상피종, 태생성 암종, 빌름스 종양, 다형선종, 간세포 유두종, 신장 관상 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 임파관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 치료 유효량이 추가로 피검체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0139] 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 감염성 질병을 억제하는데 사용될 수 있다. 감염성 질병은 인플루엔자, 헤르페스(Herpes) 지아르디아(Giardia), 말라이아, 레슈마니아(Leishmania), 간염 바이러스(A, B, 및 C)에 의한 병원성 감염, 헤르페스 바이러스(예를 들어, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스(flavivirus), 에코바이러스(echovirus), 라이노바이러스(rhinovirus), 콕사키 바이러스(coxsackie virus), 코르노바이러스(cornovirus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 생볼거리 바이러스(mumps virus), 로타바이러스(rotavirus), 홍역 바이러스(measles virus), 풍진 바이러스(rubella virus), 파보바이러스(parvovirus), 우두 바이러스(vaccinia virus), HTLV 바이러스, 뎅기열 바이러스(dengue virus), 유두종 바이러스(papillomavirus), 연속종 바이러스(molluscum virus), 폴리오바이러스(poliovirus), 공수병 바이러스(rabies virus), JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스(arboviral encephalitis virus), 세균성 클라미디아(chlamydia), 리케치아 박테리아(rickettsial bacteria), 마이코박테리아, 포도상 구균, 연쇄상 구균, 폐렴 구균, 수막 구균 및 콩코시(conococci), 클렙시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 대장균, 레지오넬라(legionella), 디프테리아(diphtheria), 살모넬라, 바실러스(bacilli), 콜레라(cholera), 파상풍, 보툴리누스 식중독, 탄저병, 전염병, 렙토스피라병로(leptospirosis), 및 라임병 박테리아에 의한 병원성 감염, 진균 칸디다(알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus)(푸미가투스(fumigatus), 니제르(niger) 등), 무코랄스 속(Genus Mucorales)(무코(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizophus)), 스포로트릭스 센키(Sporothrix schenkii), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코코시디오이디스 브라실리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 코시디오데스 이미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라즈마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)에 의한 병원성 감염, 및 기생충 엔타모에바 히스톨리티카(Entamoeba histolytica), 대장 발란티디움(Balantidium coli), 파울러자유아메바(Naegleriafowleri), 아칸트아메바(Acanthamoeba) sp., 기아르디아 람비아(Giardia lambia), 크립토스포리디움(Cryptosporidium) sp., 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii), 삼일열원충(Plasmodium vivax), 바베시아 미크로티(Babesia microti), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 레슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라즈마 곤디(Toxoplasma gondi), 쥐모양 선충(nippostrongylus brasiliensis)에 의한 병원성 감염을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0140] 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 HIV 감염을 억제하거나, AIDS 진행을 지연시키거나, HIV 바이러스 저장소를 없애거나 증상 또는 HIV 감염 및 AIDS의 중증도를 줄이는데 사용될 수 있다.

[0141] 본 개시의 화합물은 피검체의 암 및 전암 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0142] 본원에서 제공되는 치료 방법은 일반적으로, 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 본원에서 확인되는 질환 또는 질병에 걸려 있거나 걸리기 쉬운(즉, 예방적

치료) 환자를 포함한다. 본원에서 기술된 바와 같이 치료에 전형적인 환자는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간을 포함한다. 다른 적합한 환자는 애완 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 말 등 또는 가축, 예컨대, 소, 돼지, 양 등을 포함한다.

[0143] 일반적으로, 본원에서 제공되는 치료 방법은 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 개시의 화합물(들)은 바람직하게는 환자(예를 들어, 인간)에게 정맥내, 경구적으로 또는 국소적으로 투여된다. 유효량은 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하기에 충분한 양 및/또는 환자에 의해 나타나는 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양일 수 있다. 바람직하게는, 투여되는 양은 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하기에 충분히 높은 화합물(또는 화합물이 프로드러그인 경우, 이의 활성 대사물)의 혈장 농도를 생성하기에 충분하다. 치료 섭생은 사용되는 화합물 및 치료할 특정 병태에 따라 달라질 수 있으며, 대부분의 질환의 치료를 위해 1일 4회 또는 그 미만의 투여 횟수가 바람직하다. 일반적으로, 일일 2회의 투여 섭생이 더욱 바람직하고, 일일 1회 투여가 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 치료 섭생은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설률, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 및 치료 중인 특정 질병의 중증도, 뿐만 아니라 처방하는 의료인의 판단을 포함하는 여러 인자에 좌우될 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 투여량의 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료 또는 예방되는 병태에 적합한 의학적 또는 수의학 기준을 사용하여 치료 효과를 모니터링할 수 있다.

[0144] **조합**

[0145] 본 개시의 화합물 및 다른 약물을 포함하는 병용 약제는 두 성분이 단일 제형에 함유되거나, 별도의 제형으로 투여되는 조합 제제로서 투여될 수 있다. 별도의 제형에 의한 투여는 동시 투여 및 일정 시간 간격을 통한 투여를 포함한다. 일정 시간 간격으로 투여하는 경우, 본 개시의 화합물을 먼저 투여한 후, 다른 약물이 투여되거나, 다른 약물을 먼저 투여한 후 본 개시의 화합물을 투여할 수 있다. 각각의 약물의 투여 방법은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0146] 다른 약물의 투여량은 임상적으로 사용된 투여량에 기초하여 적절하게 선택될 수 있다. 본 개시의 화합물과 다른 약물의 컴파운딩 비율은 투여 대상, 투여 방법, 투여 시간, 치료할 질환, 증상 및 이들의 조합에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 개시의 화합물 1 질량부를 기준으로 하여 0.01 내지 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다. 다른 약물은 2종 이상의 임의의 약물을 적절한 비율로 조합한 것일 수 있다.

[0147] 본원에서 기술되는 화합물은 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제와 같은 하나 이상의 치료제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 이들 치료제는 화합물, 항체, 폴리펩티드 또는 폴리누클레오티드의 형태일 수 있다.

[0148] 본원에서 기술되는 화합물은 하나 이상의 치료용 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료용 단백질(예컨대, DART®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체), 항체-약물 컨쥬게이트(ADC), 바이러스, 종양분해 바이러스(oncolytic virus), 유전자 변형제 또는 에디터(editor), 예컨대 CRISPR(CRISPR Cas9 포함), 징크 핑거 핵산 효소(zinc finger nuclease) 또는 합성 누클레아제 (TALEN), CAR (키메라 항원 수용체) T 세포 면역치료제 또는 이들의 임의의 조합물과 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0149] 화학 요법제의 예는 알킬화제, 니트로소우레아제, 항대사제, 항암 항생제, 식물성 알칼로이드, 토포이소머라아제 억제제(topoisomerase inhibitor), 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 아로마타제 억제제, P-당단백 억제제, 백금 착물 유도체, 그 밖의 면역요법 약물 및 그 밖의 항암제를 포함한다.

[0150] 본원에서 기술되는 화합물은 부수적으로 또는 혼합물 형태로, 백혈구 감소증(호중구 감소증) 치료제, 혈소판 감소증 치료제, 구토방지 및 암 통증 중재 약물과 같은 암 치료 보조제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0151] 본원에서 기술되는 화합물은 키나제 억제제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0152] 일 구체예에서, 본 개시의 화합물은 부수적으로 또는 혼합물 형태로 다른 면역조절제 및/또는 강화제와 함께 사용될 수 있다. 면역조절제의 예는 다양한 시토카인, 백신 및 애주번트를 포함한다. 면역 반응을 자극하는 이들 시토카인, 백신 및 애주번트의 예는 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론-a, 베타, 또는 감마, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly(I:C) 및 CPG를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 강화제는 사이클로포스파미드 및 사이클로포스파미드의 유사체, 항-TGF 및 이마티닙(imatinib)(Gleevac), 유사분열 억제제, 예컨대 파클리탁셀(paclitaxel), 수니티닙(Sunitinib)(Sutent) 또는 그 밖의 항혈관형성제, 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸

(letrozole), A2a 아데노신 수용체(A2AR) 길항제, 혈관신생 억제제, 안트라사이클린(anthracycline), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 독소루비신(doxorubicin), TLR4 길항제, 및 IL-18 길항제를 포함한다.

[0153] 일부 구체예에서, 본원에서 기술되는 화합물은 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a, 및 C5 중 하나 이상의 조절제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 일부 구체예에서, 조절제는 길항제이다.

[0154] 일부 구체예에서, 본원에서 기술되는 화합물은 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상과 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0155] **투여량**

[0156] 일당 체중 킬로그램 당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg 정도의 투여 수준이 PD-1/PD-L1 상호작용을 포함하는 병태의 치료 또는 예방에 유용하다(일당 인간 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 의거하여 달라질 것이다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구, 경피, 정맥내, 또는 피하 투여되는 화합물의 경우, 5 ng(나노그램)/mL-10 μg(마이크로그램)/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 투여되어야 하는 화합물의 충분한 양, 더욱 바람직하게는 20 ng-1 μg/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되어야 하고, 가장 바람직하게는 50 ng/ml-200 ng/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되는 것이 바람직하다. (관절염의 치료를 위해) 활액막에 직접 주입하기 위해서는, 약 1 마이크로몰의 국소 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되어야 한다.

[0157] 또한 투여 횟수는 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질병에 의거하여 달라질 수 있다. 그러나, 대부분의 질환의 치료를 위해 1일 4회, 1일 3회 또는 그 미만의 투여 섭생이 바람직하고, 일일 1회 또는 일일 2회의 투여 섭생이 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설률, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 치료 중인 특정 질병의 중증도를 포함하는 여러 인자, 및 처방하는 의료인의 판단을 포함하는 그 밖의 인자에 좌우될 것으로 이해될 것이다.

[0158] 본 개시의 또 다른 양태에서, 본 개시의 화합물은 시험관내 및 생체 내에서의 다양한 비약학적 용도에 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 PD-1/PD-L1 상호작용 활성에 대한 분석에서 양성 대조군으로서, 즉 후보 제제의 PD-1 및/또는 PD-L1로의 결합 능력을 결정하기 위한 표준으로서, 또는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 영상 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)을 위한 방사성트레이서(radiotracer)로서 사용될 수 있다.

[0159] 또한, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본 개시의 범위 내에 있다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 있거나 키트와 함께 제공되거나, 달리 키트에 수반되는 임의의 글 또는 기록된 자료를 포함한다.

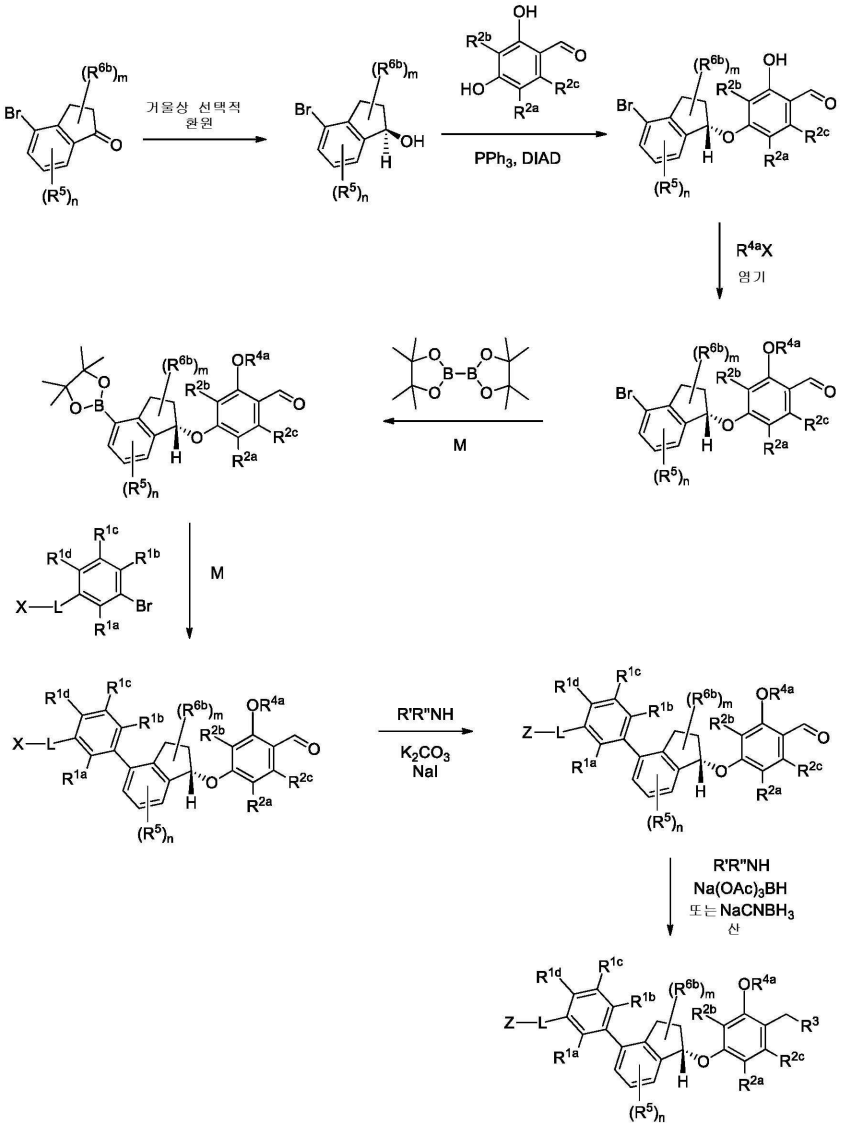
[0160] **일반적인 합성 절차**

[0161] 구체예는 또한 본 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 유용한 공정 및 중간체에 관한 것이다.

[0162] 구체예의 방법에서 유용한 예시적인 화학적 실체가 이제 본원에서 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 도식 및 후술되는 특정 실시예를 참조하여 기술될 것이다. 기술자들은 본원에서 다양한 화합물을 얻기 위해, 최종 요망하는 치환기가 요망하는 생성물을 얻기 위해 경우에 따라 보호하거나 보호 없이 반응 도식을 통해 갖게 되도록 출발 물질을 적합하게 선택할 수 있음을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 요망하는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 갖게 될 수 있고, 경우에 따라 요망하는 치환기로 치환될 수 있는 적합한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 추가로, 당업자는 하기 도식에 도시된 변환이 특정 펜던트 기의 작용성과 양립할 수 있는 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0163] 본 개시의 화합물의 대표적인 합성이 하기 도식 및 후술되는 특정 실시예에 기술된다. 도식 1 및 2는 본 개시의 추가의 구체예로서 제공되며 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시의 화합물을 제조하는데 사용되었고, 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)을 갖는 추가의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반 방법을 예시한다. 방법론은 다양한 작용성과 양립가능하다.

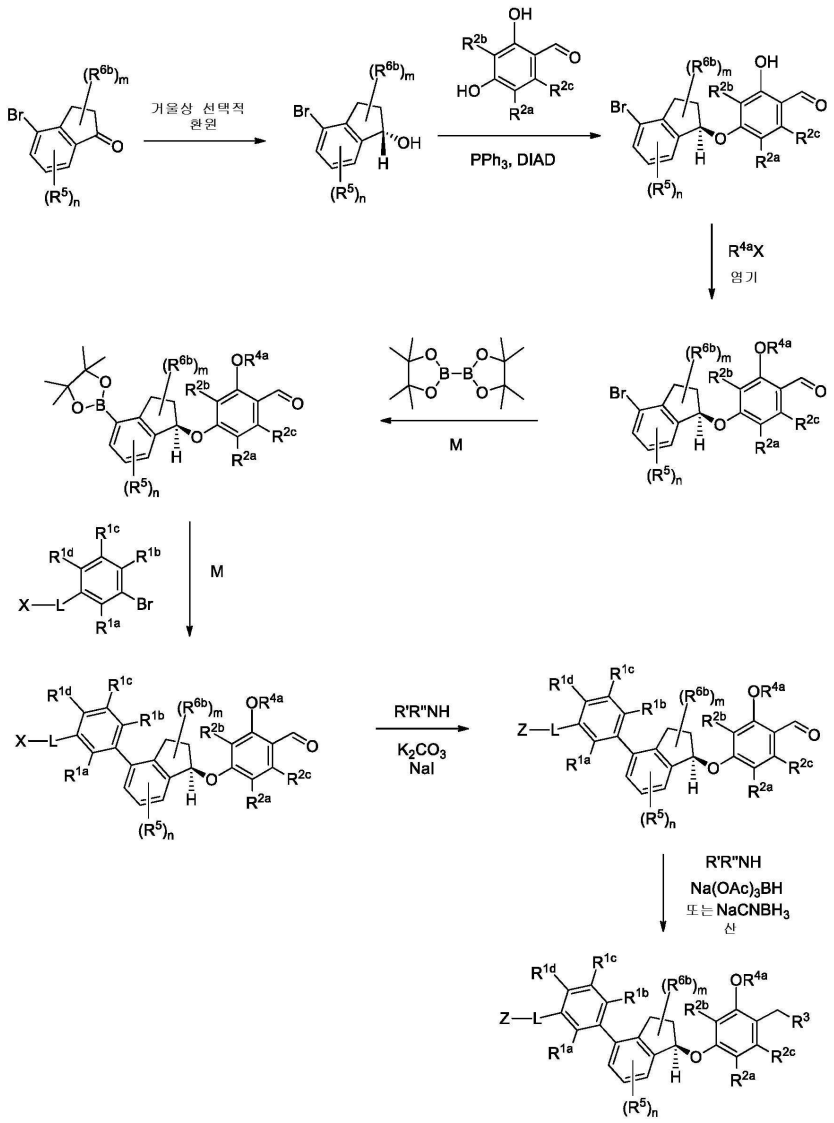
[0164] **도식 1**



[0165]

[0166] 4-브로모인다논 화합물은 붕소를 함유하는 키랄 환원제를 사용하여 광학적으로 순수한 4-브로모인다놀 유도체로 거울상 선택적으로 환원될 수 있다. 후속 단계에서, 에테르 결합은 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 또는 디에틸 아조디카복실 레이트와 같은 시약을 사용하여 형성될 수 있다(이 경우, 반응은 배열의 역전을 초래하지만 일부 라세미화가 관찰되었음). 페놀 중간체의 알킬화는 적합한 알킬 할라이드 또는 메실레이트 시약을 사용하여 달성될 수 있다. 인단 고리의 4-위치에서 보로네이트의 도입은 비스(피나칼레이토)디보론을 사용하는 전이 금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 인단 고리의 4-위치에서의 커플링은 적합한 아릴 할라이드를 사용하여 전이 금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 적합한 아민으로의 할라이드 X의 치환은 금속 브로마이드 또는 금속 아이오다이드의 존재 하에 포타슘 또는 세슘 카보네이트를 사용하여 달성될 수 있다. 환원성 아민화는 아세트산과 같은 약산의 존재 하에서 적합한 1차 또는 2차 아민 및 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용하여 달성될 수 있다. 환원성 아민화에 첨가되는 아민 기는 상기 도식에서 R^3으로서 보여진다. 도식 1에 나타낸 변환은 특정 펜던트 기의 작용성과 양립할 수 있는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

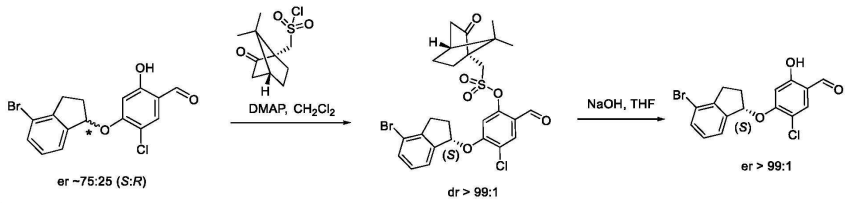
[0167] **도식 2**



[0168]

[0169] 4-브로모인다논 화합물은 붕소를 함유하는 키랄 환원제를 사용하여 광학적으로 순수한 4-브로모인다놀 유도체로 거울상 선택적으로 환원될 수 있다. 후속 단계에서, 에테르 결합은 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 또는 디에틸 아조디카복실 레이트와 같은 시약을 사용하여 형성될 수 있다(이 경우, 반응은 배열의 역전을 초래하지만 일부 라세미화가 관찰되었음). 페놀 중간체의 알킬화는 적합한 알킬 할라이드 또는 메실레이트 시약을 사용하여 달성될 수 있다. 인단 고리의 4-위치에서 보로네이트의 도입은 비스(피나칼레이토)디보론을 사용하는 전이 금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 인단 고리의 4-위치에서의 커플링은 적합한 아릴 할라이드를 사용하여 전이 금속 매개 커플링을 통해 달성될 수 있다. 적합한 아민으로의 할라이드 X의 치환은 금속 브로마이드 또는 금속 아이오다이드의 존재 하에 포타슘 또는 세슘 카보네이트를 사용하여 달성될 수 있다. 환원성 아민화는 아세트산과 같은 약산의 존재 하에서 적합한 1차 또는 2차 아민 및 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용하여 달성될 수 있다. 환원성 아민화에 첨가되는 아민 기는 상기 도식에서 R^3으로서 보여진다. 도식 2에 나타낸 변환은 특정 펜던트 기의 작용성과 양립할 수 있는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0170] **도식 3**

[0171] 

[0172] 예로서, 키랄 중간체의 광학 순도의 강화가 도식 3에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0173] **실시예**

[0174] 하기 실시예는 화학식(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 하기 실시예는 청구된 개시를 예시하기 위해 제공되나, 이를 제한하지는 않는다.

[0175] 하기 이용되는 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 유의한 피크는 TMS에 비해 제공되며, 다중성(s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 콰르텟(quartet); m, 멀티플렛(multiplet)) 및 양성자의 수의 순서로 표로 작성된다. 질량분광법 결과는 전하에 비한 질량의 비로 보고된다. 실시예에서, 단일 *m/z* 값은 가장 흔한 원자 동위원소를 함유하는 M+H(또는, 기재된 바와 같이 M-H) 이온에 대해 보고된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 예상된 포뮬라(formula)에 해당한다. 전기분무 이온화(ESI) 질량 분광법 분석은 샘플 전달을 위해 HP1100 HPLC를 이용한 Hewlett-Packard MSD 전기분무 질량 분광계에서 수행되었다. 일반적으로, 분석물은 0.1 mg/mL으로 메탄올 또는 CH_3CN에 용해되었고, 1 마이크로리터가 전달 용매와 함께 100 내지 1000 달톤을 스캐닝하는 질량 분광계로 주입되었다. 모든 화합물은 전달 용매로서 1% 포름산을 갖는 아세토니트릴/물을 이용하여 양성 또는 음성 ESI 모드에서 분석될 수 있었다.

[0176] 하기 약어가 실시예 및 본 개시의 설명 전체에 걸쳐 이용된다: TLC는 박층 크로마토그래피를 의미한다.

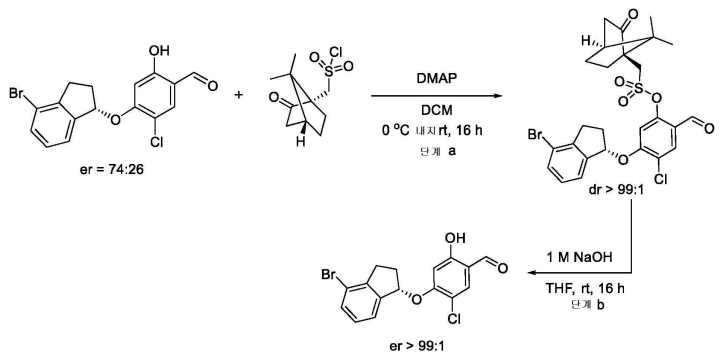
[0177] 본 개시의 범위 내의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 반응을 이용하여 하기 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 당업자는 또한, 본 개시의 표적 화합물을 합성하기 위해 대안적 방법이 이용될 수 있고, 본 문헌의 본문 내에 기재된 접근법은 총망라된 것이 아니라, 관심 화합물에 대한 널리 적용 가능하고 실시 가능한 경로를 제공하는 것을 인지할 것이다.

[0178] 본 특허에서 청구된 특정 분자는 특정 거울상이성질체가 명시되지 않는 한, 다양한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들 화합물의 모든 상기 변이체가 청구된다.

[0179] 본문에서 주요 화합물을 합성하기 위해 이용되는 실험 절차의 상세한 설명은 이들을 확인하는 물리적 데이터 뿐만 아니라 이와 관련된 구조적 도면에 의해 기재되는 분자를 초래한다.

[0180] 당업자는 또한 유기 화학의 표준 작업 절차 동안 산 및 염기가 종종 이용되는 것을 인지할 것이다. 모 화합물의 염은 본 특허 내에 기재된 실험 절차 동안 이들이 필요한 고유의 산도 또는 염기도를 갖는 경우에 종종 생성된다.

[0181] **(S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드의 합성**

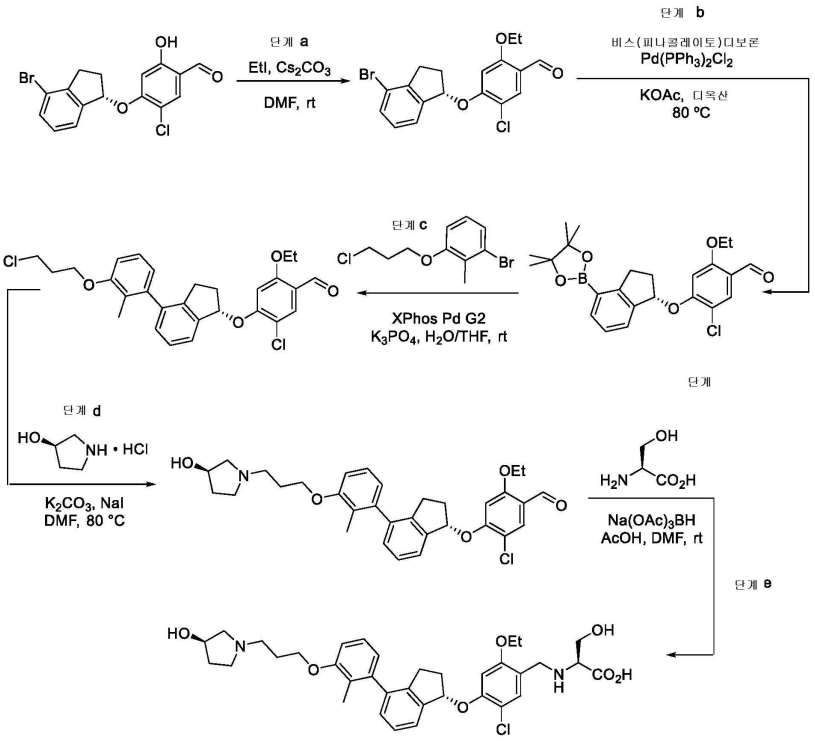
[0182] 

[0183] **단계 a**: (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(40.0 g,

109 mmol, er = 74:26)의 키랄 농축 샘플을 0℃에서 디클로로메탄(500 mL) 중에 용해시키고, (1S)-(+)-10-캄포르설포닐 클로라이드(54.6 g, 218 mmol) 및 4-디메틸피리딘(19.9 g, 163 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 포화된 중탄산나트륨 수용액(500 mL)을 용액에 첨가하고, 이를 디클로로메탄(3 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염화 수소 수용액(1M, 500 mL) 및 포화된 염화 나트륨 수용액(500 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 요망하는 부분입체이성질체(14.7 g)는 가압 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO 330 G 컬럼)을 사용하여 에틸 아세테이트 중의 0% 내지 100% 헥산으로 용리되었다. 이어서 컬럼을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 세척하여 미정제 부분입체이성질체의 혼합물(32 g)을 얻고, 이를 아세토니트릴(350 mL)에 용해시켰다. 이 용액으로부터 밤새 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 요망하는 부분입체이성질체를 함유하는 여액을 감압 하에 농축시켜 양성자 ^{1}H NMR에 의한 dr > 99:1의, 5-(((S)-4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐 ((1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트의 추가의 요망하는 부분입체이성질체(7.3 g)를 얻었다. MS: $C_{26}H_{26}BrClO_6SNa$ $[M+Na]^+$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 603.0, 실측치 602.9. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 2.99 (dt, *J* = 17.6, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dq, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

[0184] **단계 b**: 5-(((S)-4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐 ((1R,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트(7.3, 12.5 mmol, dr > 99:1)를 테트라하이드로푸란(100 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액(1M, 25.1 mmol)을 적가하였다. 형성된 용액을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이후, 디클로로메탄(500 mL) 및 물(500 mL)을 교반된 용액에 첨가하였다. 2개의 층을 분리시키고, 유기 층을 포화된 염화암모늄 수용액(250 mL) 및 포화된 염화나트륨 수용액(250 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고형물을 얻었다(4.3 g, 11.7 mmol, 1.0 mL/min의 유량 및 1:1 헥산/이소프로판올의 등용매 이동상에서 RegisCell 250 x 4.6 mm 컬럼을 사용하여 결정되는 키랄 HPLC에 의해 er > 99:1, 체류 시간: 6.0 min). MS: $C_{16}H_{11}BrClO_3$ $[M-H]^-$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 365.0, 실측치 365.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.44 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (s, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.88 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.19 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 2.98 (dt, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dq, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

[0185] **실시예 1: (5-클로로-2-에톡시-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)-L-세린의 합성**



[0186]

[0187] 단계 a: DMF(5 mL) 중의 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(400 mg, 1.1 mmol)의 용액에 아이오도에탄(176 μL, 2.186 mmol)을 첨가하고, 이어서 Cs_2CO_3(1.07 g, 3.3 mmol)를 첨가하였다. 이후, 형성된 현탁액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물(20 mL), 포화된 NH_4Cl 용액(20 mL)으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공 하에 농축시켜 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-에톡시벤즈알데하이드를 얻고, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[0188] 단계 b: 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-에톡시벤즈알데하이드(417 mg, 1.06 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(323 mg, 1.27 mmol), 및 포타슘 아세테이트(312 mg, 3.18 mmol)의 용액을 2분 동안 질소로 탈기시킨 후, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(75 mg, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가 2분 동안 탈기시킨 후, 80℃로 가열하였다. 11시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(50 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기물질을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-5-클로로-2-에톡시-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드를 얻었다.

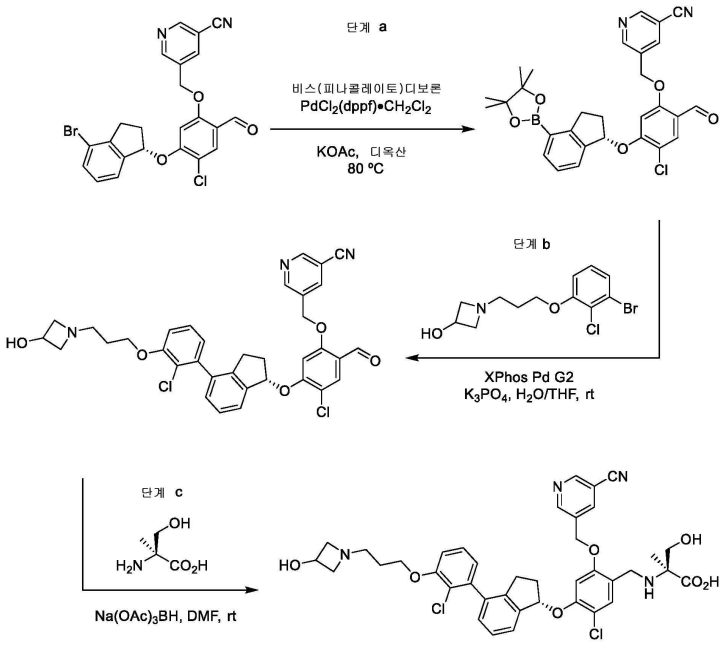
[0189] 단계 c: THF(5 mL) 중의 (S)-5-클로로-2-에톡시-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드(310 mg, 0.7 mmol), 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠(226 mg, 0.91 mmol), 및 수성 0.5M K_3PO_4(5 mL)의 용액을 2분 동안 질소로 탈기시킨 후 XPhos Pd G2(17 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 추가 1분 동안 탈기시킨 후, 용액을 12시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 이후, 물(20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기물질을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-5-클로로-4-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-에톡시벤즈알데하이드를 얻었다.

[0190] 단계 d: DMF(6 mL) 중의 (S)-5-클로로-4-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-에톡시벤즈알데하이드(200 mg, 0.4 mmol) 및 포타슘 카보네이트(166 mg, 1.2 mmol)의 슬러리에 NaI(90 mg, 0.6 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드 염(105 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 형성된 반응 혼합물을 밤새 80℃에서 교

반하였다. EtOAc(20 mL) 및 0.2N HCl 수용액(20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 층을 2:1 $CHCl_3$/IPA(20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켜 5-클로로-2-에톡시-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드를 얻었으며, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[0191] 단계 e: 5-클로로-2-에톡시-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드(60 mg, 0.11 mmol), AcOH(100 μL) 및 L-세린(100 mg, 0.95 mmol)의 현탁액을 10분 동안 DMF(1.5 mL) 중에서 교반한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 실린지 필터를 통해 여과하고, 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 ((5-클로로-2-에톡시-4-(((S)-4-(3-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)-L-세린을 얻었다. MS: $C_{35}H_{44}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 639.2, 실측치 639.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.44 - 7.15 (m, 4H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 24.3, 7.7 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 6H), 4.02 (dd, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (dd, *J* = 18.2, 10.9 Hz, 4H), 3.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.47 (m, 3H), 2.28 (qq, *J* = 9.2, 5.0, 4.0 Hz, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 5H), 1.55 - 1.43 (m, 3H).

[0192] **실시예 2: (S)-2-((5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산의 합성**



[0193]

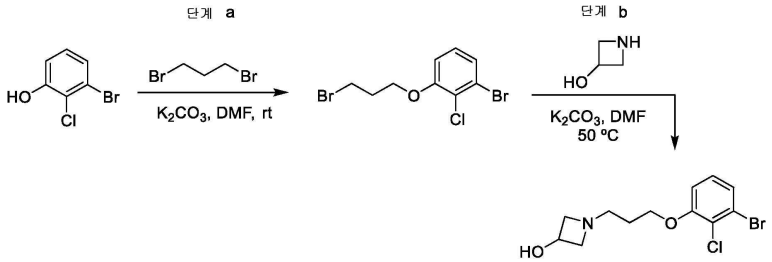
[0194] 단계 a: 디옥산(100 mL) 중의 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴(3.0 g, 6.2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(2.37 g, 9.3 mmol), 및 포타슘 아세테이트(1.83 g, 18.6 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 탈기시킨 후, 디클로로메탄으로 착화된 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 추가로 탈기시킨 후, 80℃로 가열하였다. 11시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(50 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하고 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 얻었다.

[0195] 단계 b: THF(30 mL) 중의 (S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴(2.5 g, 4.68 mmol),

1-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)아제티딘-3-올(1.5 g, 4.68 mmol), 및 0.5 M K_3PO_4 수용액(28 mL, 14 mmol)의 용액을 25분 동안 질소로 탈기시킨 후, XPhos Pd G2(0.74 g, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 추가 10분 동안 탈기시킨 후, 용액을 20시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 이후, 물(30 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2:1 클로로포름: 이소프로판올(40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% DCM 내지 DCM 중 15% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)니코티노니트릴을 얻었다.

[0196] 단계 c: DMF(36 mL) 중에서 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)니코티노니트릴(0.73 g, 1.1 mmol) 및 2-Me-L-세린(0.40 g, 3.4 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.72 g, 3.4 mmol)를 1시간에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 두었다. 대부분의 DMF을 진공 하에 제거하고 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC(0.1% NH_4HCO_3를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)벤질)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산을 얻었다. MS: $C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_7$ $[M+H]^+$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 747.2, 실측치 747.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.79 (m, 2H), 6.04 - 5.81 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (td, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 1H), 2.92 (td, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H).

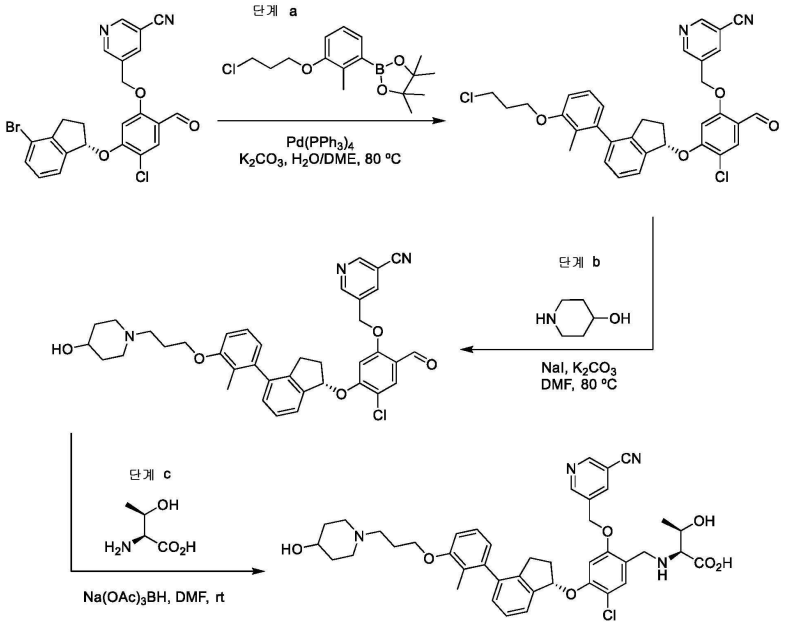
[0197] **1-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)아제티딘-3-올의 합성**

[0198] 

[0199] 단계 a: DMF(20 mL) 중의 3-브로모-2-클로로페놀(9.82 g, 47.3 mmol) 및 포타슘 카보네이트(13.7 g, 94.6 mmol)의 슬러리에 1,3-디브로모프로판(28.7 g, 142 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물(30 mL) 및 DCM(50 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수분 동안 교반한 후, 2상 용액을 분별 깔때기에 부었다. 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2 x 50 mL)로 재추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 5% Et_2O)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠을 얻었다.

[0200] 단계 b: DMF(10 mL) 중의 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠(3.7 g, 11.3 mmol) 및 포타슘 카보네이트(3.12 g, 22.6 mmol)의 슬러리에 50℃에서 DMF(25 mL) 중의 미세하게 현탁된 3-하이드록시아제티딘(1.07 g, 14.6 mmol)의 사전-가열된(50℃) 용액을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 10% 내지 20% Et_2O, 이후 DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 1-(3-(3-브로모-2-클로로페녹시)프로필)아제티딘-3-올을 얻었다.

[0201] **실시예 3: (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)-L-트레오닌의 합성**



[0202]

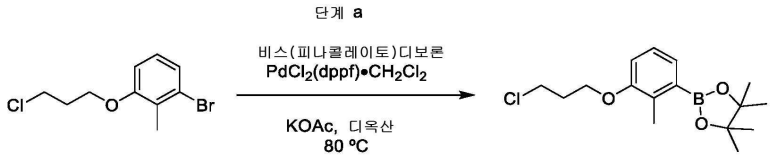
[0203] 단계 a: 2 M K_2CO_3 수용액(24 mL, 48 mmol) 및 1,2-디메톡시에탄(240 mL) 중의 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴(7.7 g, 16 mmol), 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(6.0 g, 19 mmol), 및 $Pd(PPh_3)_4$(3.7 g, 32 mmol)의 2상 용액을 20분 동안 질소로 탈기시켰다. 이후, 혼합물을 8시간 동안 80℃로 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(150 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc(75 mL x 2)로 재추출하였다. 유기물질을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)니코티노니트릴을 얻었다.

[0204] 단계 b: (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)니코티노니트릴(7.3 g, 12.4 mmol), 4-하이드록시피페리딘(1.9 g, 18.6 mmol), 소듐 아이오다이드(0.56 g, 3.72 mmol), 및 K_2CO_3(3.4 g, 24.8 mmol)의 슬러리를 80℃로 가열하고, 8시간 동안 이 온도에서 교반되게 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)을 함유하는 분별 깔때기에 부었다. 혼합물을 2:1 $CHCl_3$:이소프로판올(60 mL x 3)로 추출하였다. 유기물질을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% DCM 내지 DCM 중 15% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴을 얻었다.

[0205] 단계 c: DMF(48 mL) 중에서 (S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)니코티노니트릴(3.2 g, 4.9 mmol) 및 L-트레오닌(1.5 g, 12.2 mmol)의 용액을 3시간 동안 교반한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(3.1 g, 14.6 mmol)를 10분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 두었다. 대부분의 DMF를 진공 하에 제거하고, 미정제 물질을 MeOH로 재희석하고 여과하였다. 여액을 역상 분취용 HPLC(0.1% NH_4HCO_3를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (5-클로로-2-((5-시아노피리딘-3-일)메톡시)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)-L-트레오닌을 얻었다. MS: $C_{42}H_{47}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 755.3, 실측치 755.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 24.8, 7.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 3H), 2.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 2.55 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 1.99 (m, 4H), 1.96 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.81

(m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

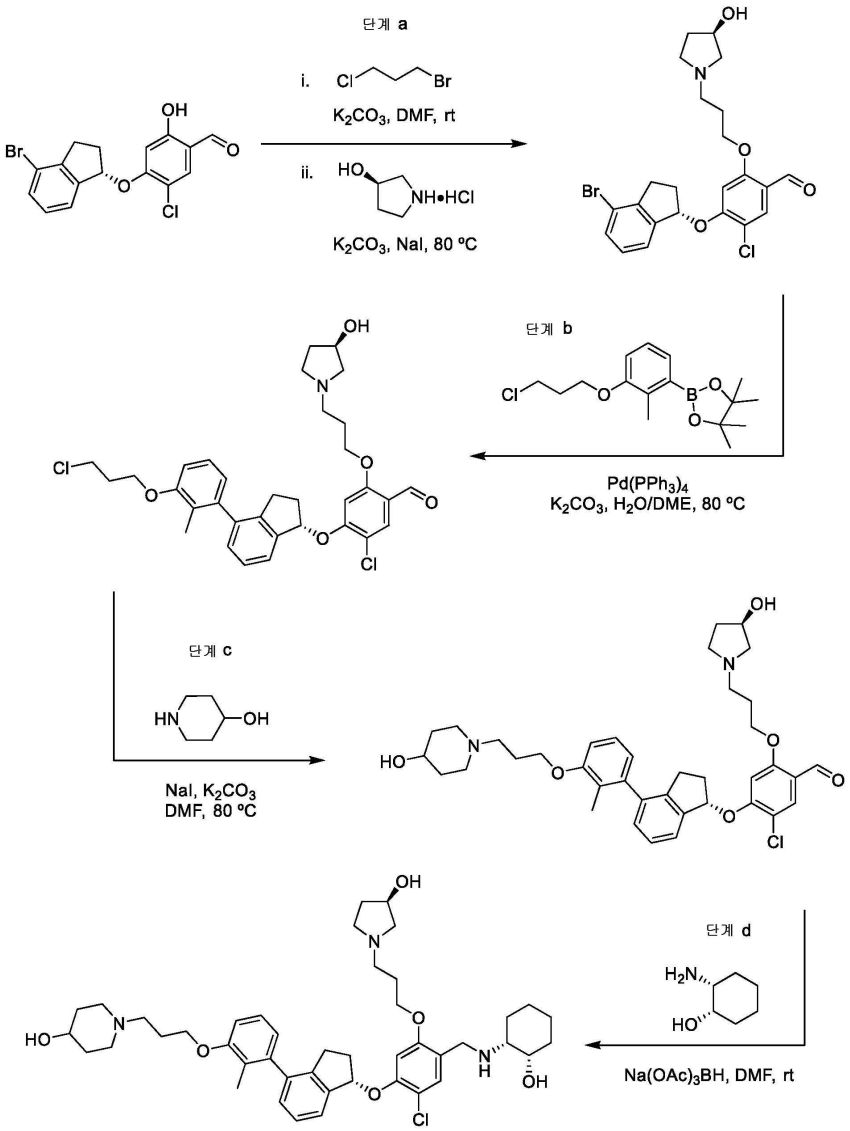
[0206] **2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 합성**



[0207]

[0208] 단계 a: 디옥산(20 mL) 중의 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠(5.0 g, 19 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(4.8 g, 19 mmol)의 용액에 포타슘 아세테이트(5.6 g, 57 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 질소로 탈기시켰다. 디클로로메탄(1.5 g, 1.9 mmol)과 착화된 촉매 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로로팔라듐(II)을 첨가하고, 혼합물을 추가 10분 동안 탈기시킨 후, 80℃로 가열하고 18시간 동안 그 온도에서 교반되게 두었다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(30 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 20 mL)로 재추출하고, 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다.

[0209] **실시예 4: 1-(3-(3-((S)-1-(2-클로로-4-((((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-5-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)페녹시)-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-4-올의 합성**



[0210]

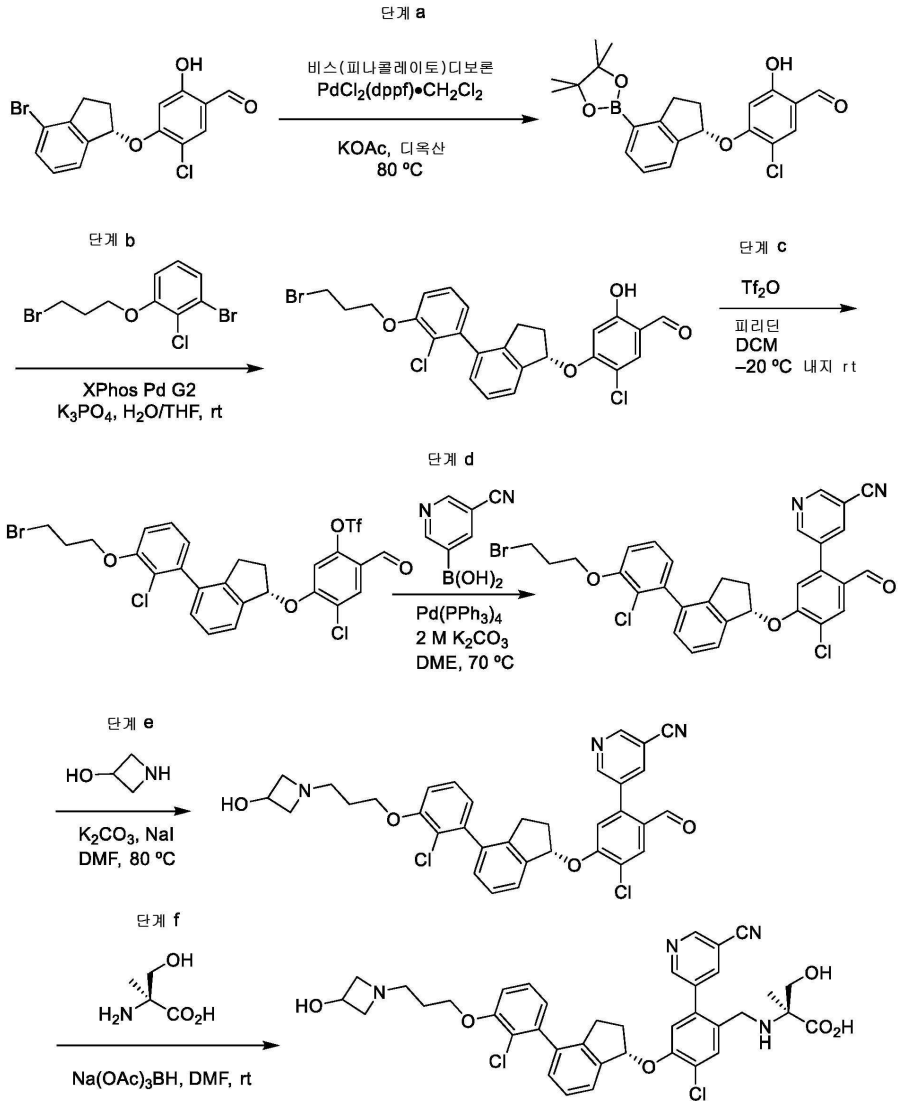
[0211] 단계 a: DMF(5 mL) 중의 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드(545 mg, 1.48 mmol)의 용액에 K_2CO_3(614 mg, 4.44 mmol) 및 1-브로모-3-클로로프로판(257 mg, 1.63 mmol)을 첨가하고, 형성된 현탁액을 18시간 동안 실온에서 교반되게 두었다. (R)-(-)-3-피롤리디놀 하이드로클로라이드(275 mg, 2.22 mmol), 소듐 아이오다이드(45 mg, 0.30 mmol) 및 추가 K_2CO_3(204 mg, 1.48 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(20 mL) 및 2:1 $CHCl_3$:IPA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, DCM 중10% MeOH)에 의해 정제하여 4-(((S)-4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[0212] 단계 b: 2M K_2CO_3 수용액(0.70 mL, 1.3 mmol) 및 1,2-디메톡시에탄(6 mL) 중의 4-(((S)-4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드(217 mg, 0.438 mmol), 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(219 mg, 0.658 mmol), 및 $Pd(PPh_3)_4$(76 mg, 0.066 mmol)의 2상 용액을 10분 동안 탈기시킨 후, 혼합물을 90℃로 가열하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 5-클로로-4-(((S)-4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[0213] 단계 c: DMF(23 mL) 중의 5-클로로-4-(((S)-4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드(70 mg, 0.12 mmol), 4-하이드록시피페리딘(18 mg, 0.18 mmol), 소듐 아이오다이드(6 mg, 0.036 mmol), 및 K_2CO_3(33 mg, 0.24 mmol)의 슬러리를 80 ℃로 가열하고, 이 온도에서 밤새 교반되게 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 잔류물을 MeOH로 재희석하고, 0.45 μM 시린지 필터를 통해 여과하였다. 미정제 여액을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-클로로-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드를 트리플루오로아세테이트 염으로서 얻었다.

[0214] 단계 d: DMF(2 mL) 중의 5-클로로-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)벤즈알데하이드(20 mg, 0.023 mmol) 및 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산-1-올(11 mg, 0.093 mmol)의 용액에 2 방울의 아세트산을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, $Na(OAc)_3BH$(20 mg, 0.093 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 두었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 잔류물을 MeOH로 재희석하고, 0.45 μM 시린지 필터를 통과시켰다. 미정제 여액을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 1-(3-(3-((S)-1-(2-클로로-4-((((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-5-(3-((R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)프로폭시)페녹시)-2,3-디하이드로-1H-인덴-4-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-4-올을 트리플루오로아세테이트 염으로서 얻었다. MS: $C_{44}H_{60}ClN_3O_6$ $[M+H]^+$에 대한 (ES) *m/z* 이론치 762.4, 실측치 762.3. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 1H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 5H), 4.19 - 3.99 (m, 5H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 3H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.23 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.48 (m, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 5H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.28 (m, 2H).

[0215] **실시예 5: (S)-2-((5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(5-시아노피리딘-3-일)벤질)아미노) 3-하이드록시-2-메틸프로판산의 합성**



[0216]

[0217] 단계 a: 디옥산(15 mL) 중의 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(600.0 mg, 1.63 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(621.0 mg, 2.45 mmol), 및 포타슘 아세테이트(480.0 mg, 4.89 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 탈기시킨 후, 디클로로메탄과 착화된 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)을 첨가하였다. 혼합물을 추가 5분 동안 탈기시키고, 반응 혼합물을 80℃로 가열하였다. 11시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(10 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-클로로-2-하이드록시-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드를 얻었다.

[0218] 단계 b: THF(20 mL) 중의 (S)-5-클로로-2-하이드록시-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤즈알데하이드(664.0 mg, 1.60 mmol), 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로벤젠(525.0 mg, 1.60 mmol), 및 0.5 M 트리포타슘 포스페이트 수용액(9.6 mL, 4.8 mmol)의 용액을 25분 동안 질소로 탈기시킨 후, G2 XPhos Pd(0.74 g, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 추가 10분 동안 탈기시킨 후, 용액을 20시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 물(20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-4-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드를 얻었다.

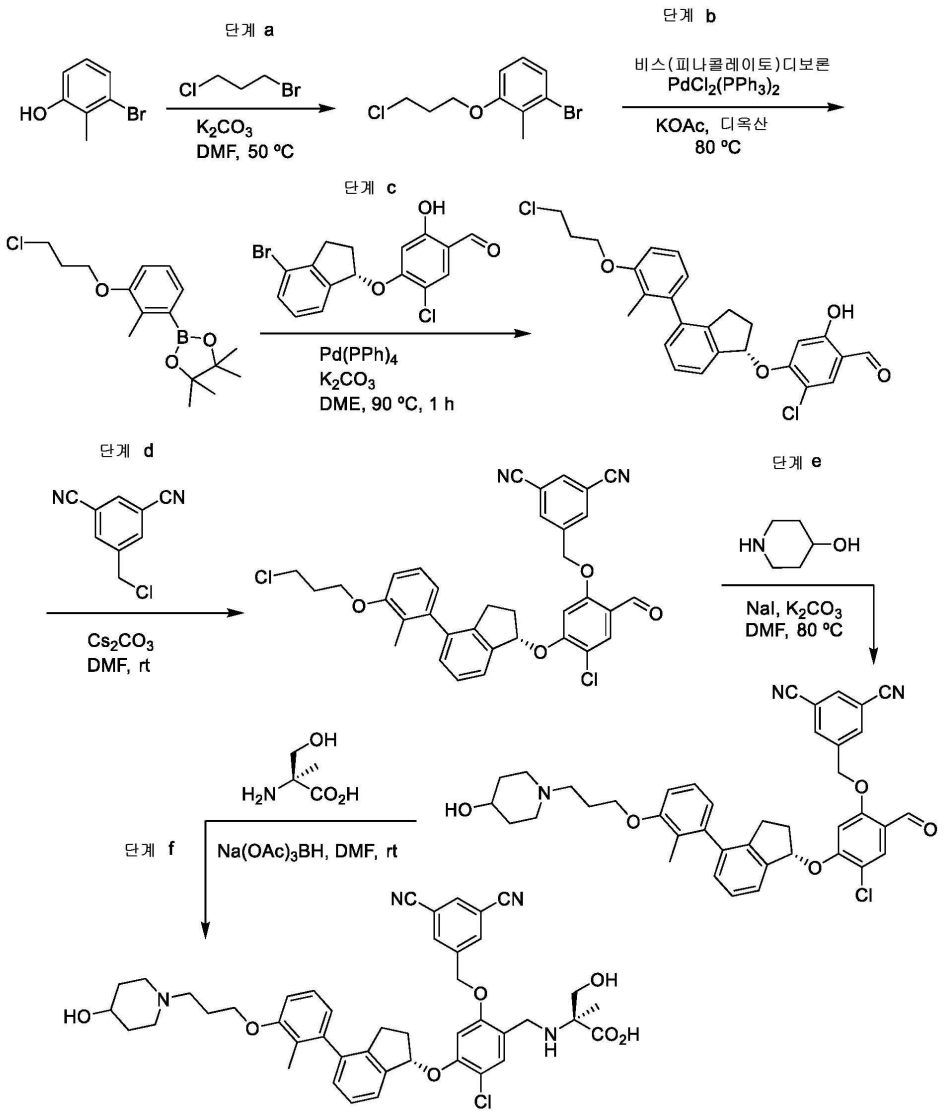
[0219] 단계 c: 무수 DCM(15 mL) 중의 (S)-4-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(520.0 mg, 0.97 mmol) 및 피리딘(1.0 mL, 19.4 mmol)의 용액을 -20℃로 냉각시키고, 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.25 mL, 1.46 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 2시간 동안 교반되게 하였다. Et_2O(20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 1N HCl (10 mL)로, 그 다음에 포화된 $NaHCO_3$ 용액, 그리고 그 다음에 염수로 세척하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐 트리플루오로메탄설포네이트를 얻었다.

[0220] 단계 d: DME(3 mL) 중의 (S)-5-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐 트리플루오로메탄설포네이트(100.0 mg, 0.15 mmol) 및 (5-시아노피리딘-3-일)보론산(27.0 mg, 0.18 mmol) 및 2 M 포타슘 카보네이트(0.23 mL, 0.45 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 탈기시킨 후, 테트라(트리페닐포스피노)팔라듐(120.0 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가 5분 동안 탈기시키고, 반응 혼합물을 70℃로 가온되게 하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(10 mL). 반응 혼합물을 DCM(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-(5-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐)니코티노니트릴을 얻었다.

[0221] 단계 e: DMF(2 mL) 중의 (S)-5-(5-((4-(3-(3-브로모프로폭시)-2-클로로페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-4-클로로-2-포밀페닐)니코티노니트릴(54.0 mg, 0.087 mmol), 아제티딘-3-올(9.5 mg, 0.13 mmol), 포타슘 카보네이트(30.0 mg, 0.22 mmol) 및 소듐 아이오다이드(13.0 mg, 0.087 mmol)의 슬러리를 80℃로 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(2 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 디클로로메탄 내지 디클로로메탄 중 20% 메탄올)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-(4-클로로-5-((4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페닐)니코티노니트릴을 얻었다.

[0222] 단계 f: (S)-5-(4-클로로-5-((4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페닐)니코티노니트릴(10.0 mg, 0.016 mmol) 및 α-Me-L-세린(10.1 mg, 0.081 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 DMF(2 mL) 중에서 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(13.0 mg, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 두었다. 대부분의 DMF를 진공 하에 제거하고, 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)프로폭시)페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-(5-시아노피리딘-3-일)벤질)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산을 TFA 염 형태로 얻고, 추후 트리플루오로 암모늄 염으로 전환시켰다. MS: 717.2 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 23.3, 7.8 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.38 - 4.01 (m, 6H), 3.99 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.20 - 2.48 (m, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.49 (s, 3H).

[0223] **실시예 6: (S)-2-((5-클로로-2-((3,5-디시아노벤질)옥시)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산의 합성**



[0224]

[0225] 단계 a: DMF(50 mL) 중의 3-브로모-2-메틸페놀(10.0 g, 53.5 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판(8.42 g, 53.5 mmol) 및 포타슘 카보네이트(8.87 g, 64.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 가열시키고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(50 mL) 및 DCM(100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수분 동안 교반한 후, 2상 용액을 분별 깔때기에 부었다. 수성 층을 DCM(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠을 얻었다.

[0226] 단계 b: 디옥산(40 mL) 중의 1-브로모-3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸벤젠(2.40 g, 9.10 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(3.00 g, 11.83 mmol), 및 포타슘 아세테이트(2.68 g, 27.30 mmol)의 슬러리를 15분 동안 질소로 탈기시킨 후, 비스(트리페닐포스피노)디클로로팔라듐을 첨가하였다. 혼합물을 추가 5분 동안 탈기시키고, 반응 혼합물을 80℃로 가열하였다. 11시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(20 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 무색 오일 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다.

[0227] 단계 c: DME(10 mL) 중의 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(370.0 mg, 1.0 mmol), 2-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(370.0 mg, 1.20 mmol), 및 2 M 포타슘 카보네이트(1.50 mL, 3.0 mmol)의 슬러리를 15분 동안 질소로 탈기시키

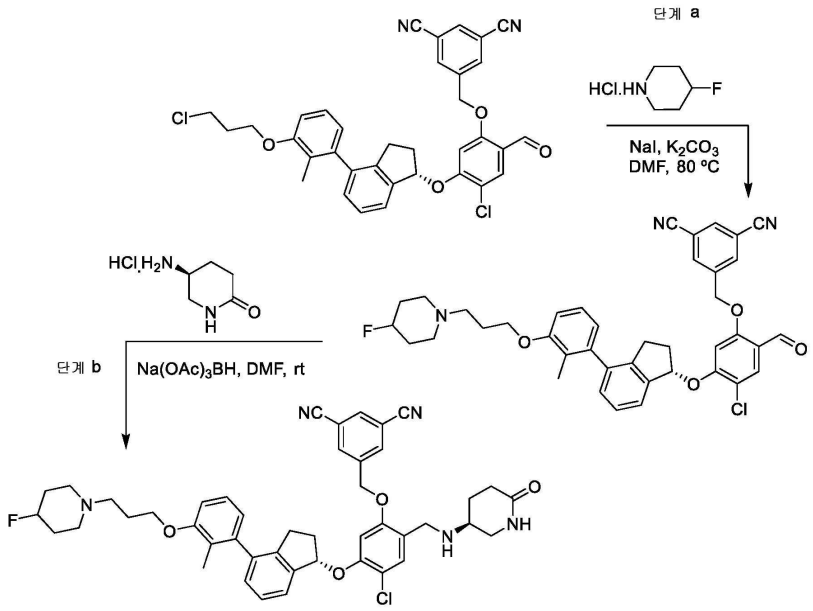
고, 테트라(트리페닐포스피노)팔라듐(120.0 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가 5분 동안 탈기시키고, 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 1시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(10 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 갈색 오일 (S)-5-클로로-4-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-하이드록시벤즈알데하이드를 얻었다.

[0228] 단계 d: DMF(3 mL) 중의 (S)-4-((4-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-5-클로로-2-하이드록시벤즈알데하이드(S)-5-클로로-4-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-하이드록시벤즈알데하이드(410.0 mg, 0.88 mmol) 및 세슘 카보네이트(860.0 mg, 2.64 mmol)의 슬러리에 5-(클로로메틸)이소프탈로니트릴(310.0 mg, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하였다(3 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 헥산 내지 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)이소프탈로니트릴을 얻었다.

[0229] 단계 e: DMF(2 mL) 중의 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)이소프탈로니트릴(259.0 mg, 0.42 mmol), 피페리딘-4-올(51.4 mg, 0.50 mmol), 포타슘 카보네이트(70.0 mg, 0.50 mmol) 및 소듐 아이오다이드(63.0 mg, 0.42 mmol)의 슬러리를 80℃까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(2 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 디클로로메탄 내지 디클로로메탄 중 20% 메탄올)에 의해 정제하여 백색 고형물(S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)이소프탈로니트릴을 얻었다.

[0230] 단계 f: (S)-5-((4-클로로-2-포밀-5-((4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)페녹시)메틸)이소프탈로니트릴(100 mg, 0.15 mmol) 및 α-Me-L-세린(119.1 mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 DMF(2 mL) 중에서 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(127.0 mg, 0.6 mmol)를 1시간에 걸쳐 소량씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 두었다. 대부분의 DMF를 진공 하에 제거하고, 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (S)-2-((5-클로로-2-((3,5-디시아노벤질)옥시)-4-(((S)-4-(3-(3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)벤질)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산을 TFA 염 형태로서 얻고, 추후에 트리플루오로 암모늄 염으로 전환시켰다. MS: 779.3 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.26 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.17 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 20.6, 7.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.37 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.23 (s, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.98 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 3H).

[0231] **실시예 7: 5-((4-클로로-5-(((S)-4-(3-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-((((S)-6-옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)이소프탈로니트릴의 합성**



[0232]

[0233] 단계 a: DMF(5 mL) 중의 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)이소프탈로니트릴(728.0 mg, 1.19 mmol), 4-플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(200.0 mg, 1.43 mmol), 포타슘 카보네이트(411.0 mg, 2.98 mmol) 및 소듐 아이오다이드(179.0 mg, 1.19 mmol)의 슬러리를 80℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다(2 mL). 반응 혼합물을 EtOAc(5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물질을 Na_2SO_4에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 100% 디클로로메탄 내지 디클로로메탄 중 20% 메탄올)에 의해 정제하여 황색 오일 (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)이소프탈로니트릴을 얻었다.

[0234] 단계 b: (S)-5-((4-클로로-5-((4-(3-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-포밀페녹시)메틸)이소프탈로니트릴(50.0 mg, 0.074 mmol) 및 (S)-5-아미노피페리딘-2-온 하이드로클로라이드(33.0 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 DMF(2 mL) 중에서 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(47.0 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 두었다. 대부분의 DMF를 진공 하에 제거하고, 미정제 물질을 역상 분취용 HPLC(0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-((4-클로로-5-(((S)-4-(3-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-((((S)-6-옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)이소프탈로니트릴을 TFA 염 형태로서 얻고, 이를 이후 기본 카트리지를 통과시켜 이를 유리형으로 전환시켰다. MS: 776.2 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.23 - 8.15 (m, 2 H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 17.7, 8.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 19.1, 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 17.5, 8.9 Hz, 1H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 6H), 3.05 (s, 6H), 2.83 (m, 1H), 2.43 (dt, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.97 (d, J = 16.2 Hz, 3H).

[0235] 표 1의 화합물을 실시예에서 기술된 바와 같은 방법에 의해 제조하고, 하기 검정에 따라 평가하였다. 화합물의 IC_{50}가 하기와 같이 표 1에 제시된다:

[0236] +, 20000 nM ≥ IC_{50} ≥ 500 nM;

[0237] ++, 500 nM > IC_{50} ≥ 5 nM;

[0238] +++, 5 nM > IC_{50}.

[0239] **특징화 조건**

[0240] 표 1에서 체류 시간의 결정을 위해 사용된 역상 HPLC 조건:

[0241] 컬럼: ZORBAX (SB-C18 2.1 x 50 mm, 5 μm)

[0242] 이동상 A: 95% H_2O, 5% MeCN(0.1% 포름산을 지님)

[0243] 이동상 B: 5% H_2O, 95% MeCN(0.1% 포름산을 지님)

[0244] 유량: 1.0 mL/min

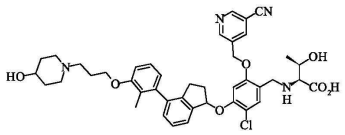
[0245] 구배: 3.5분 내에 20 내지 100% B(*없는 R_t에 대해) 또는 5.5분 내에 20 내지 100% B(*있는 R_t에 대해)

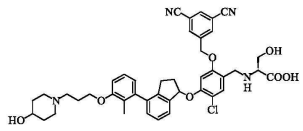
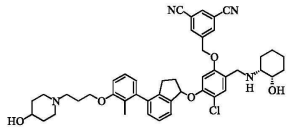
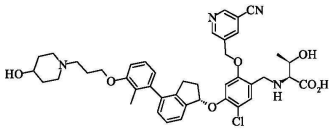
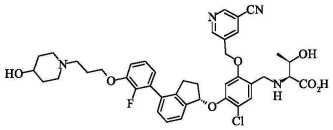
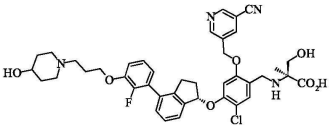
[0246] **생물학적 실시예: 효소-결합 면역흡착 분석 - ELISA**

[0247] 96웰 플레이트를 4℃에서 밤새 1μg/mL의 PBS 중의 인간 PD-L1(R & D로부터 얻음)로 코팅하였다. 그 후, 웰을 37℃에서 1시간 동안 0.05% TWEEN-20을 갖는 PBS(W/V) 중의 2% BSA로 블로킹하였다. 플레이트를 PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하고, 화합물을 희석 배지로 연속 희석하고(1:5), ELISA 플레이트에 첨가하였다. 인간 PD-1 및 비오틴 0.3μg/mL(ACRO Biosystems)를 첨가하고 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 제2 블록을 37℃에서 10분 동안 PBS(W/V)/0.05% TWEEN-20 중의 2% BSA로 수행하고, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 스트렙타비딘-HRP를 37℃에서 1시간 동안 첨가한 후, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. TMB 기질을 첨가하고 37℃에서 20분 동안 반응시켰다. 정지 용액(2N 수성 H_2SO_4)을 첨가하였다. 흡광도를 마이크로플레이트 분광광도계를 사용하여 450nm에서 판독하였다. 그 결과가 표 1에 나타난다.

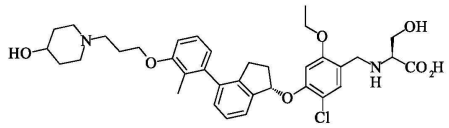
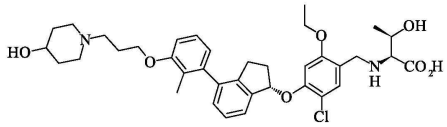
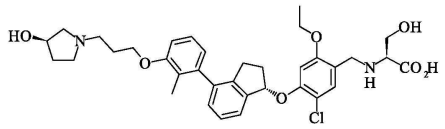
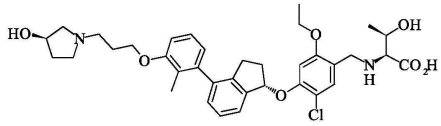
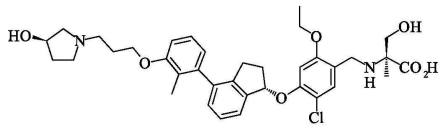
[0248] **표 1**

[0249]

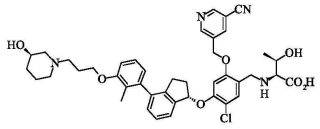
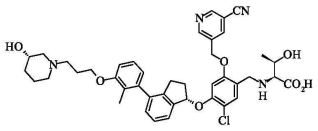
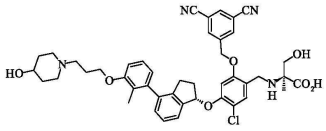
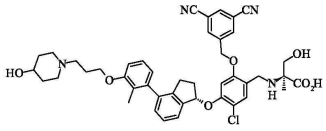
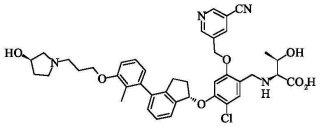
화합물 구조식	**ELISA IC_{50} (nM)**	**MS: (ES) *m/z* (M+H)**	**RP HPLC R_t (min)**
	+++	755.30	1.76

	+++	765.20	1.73
	+++	775.30	1.99
	+++	755.20	2.00
	+++	759.20	1.55
	+++	759.20	1.57

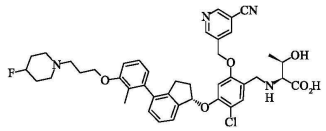
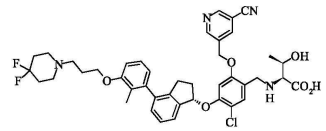
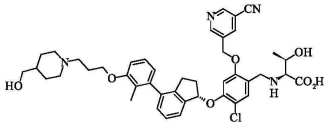
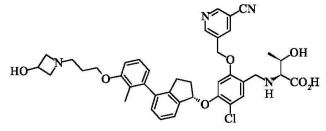
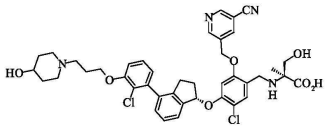
[0250]

	+++	653.30	1.82
	+++	667.20	1.5*
	+++	639.20	1.75
	+++	653.30	1.91
	+++	653.30	1.52

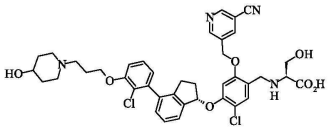
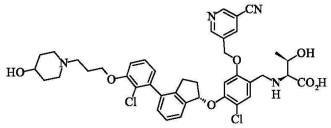
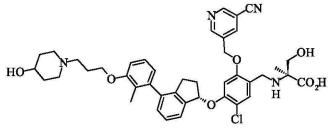
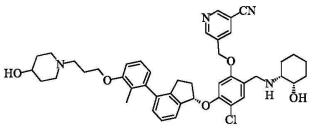
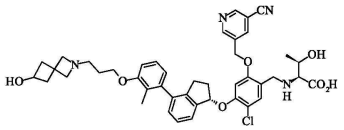
[0251]

	+++	755.20	1.73
	+++	755.20	1.71
	+++	779.30	1.98
	+++	779.30	2.10
	+++	741.30	1.77

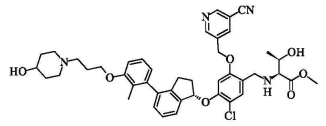
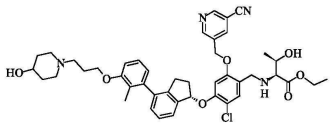
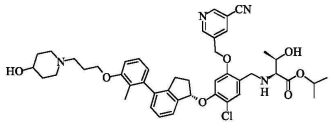
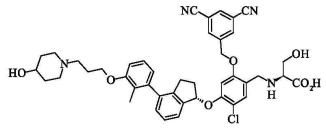
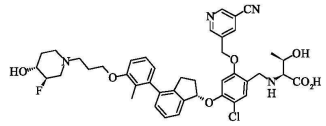
[0252]

	+++	757.20	1.90
	++	776.30	1.90
	+++	769.20	2.00
	+++	727.20	2.01
	+++	775.20	1.75

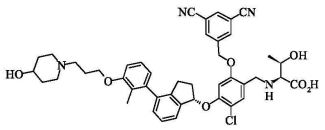
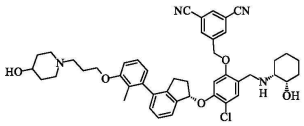
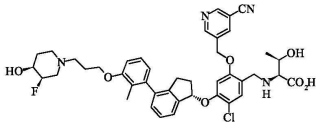
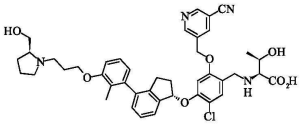
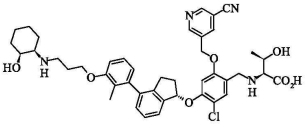
[0253]

	+++	761.10	1.67
	+++	775.20	1.68
	+++	755.20	1.80
	+++	751.20	2.07
	+++	767.20	1.84

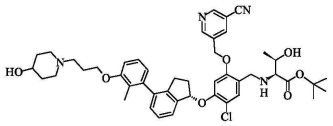
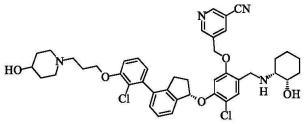
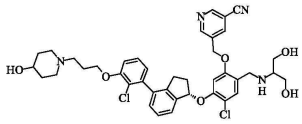
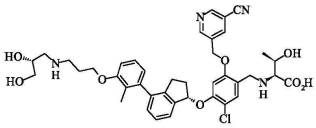
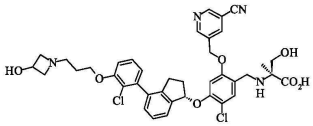
[0254]

	++	769.30	3.26*
	++	783.20	3.58*
	++	783.30	2.24
	+++	765.20	1.96
	++	774.30	1.70

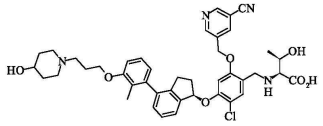
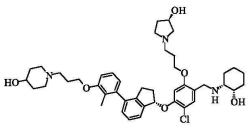
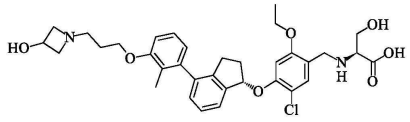
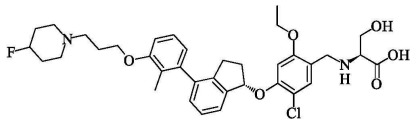
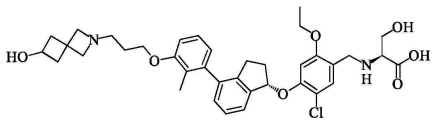
[0255]

	+++	779.30	2.02
	+++	775.30	2.30
	+++	774.30	1.70
	+++	755.20	1.90
	+++	769.20	2.07

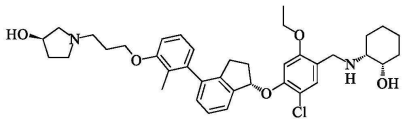
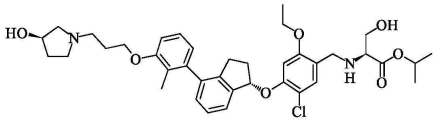
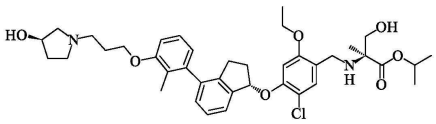
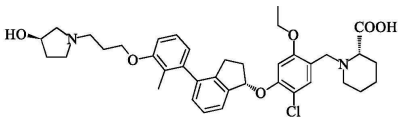
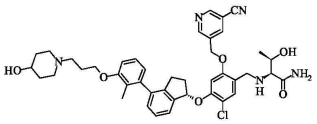
[0256]

	++	811.30	2.32
	+++	771.20	1.99
	+++	747.20	1.74
	+++	745.30	1.70
	+++	747.20	1.90

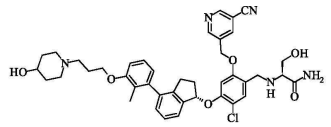
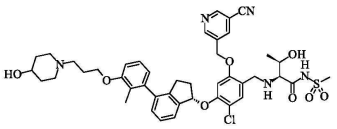
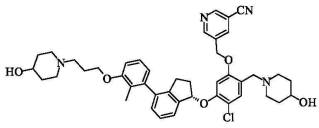
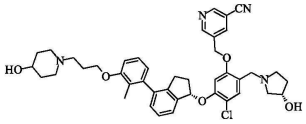
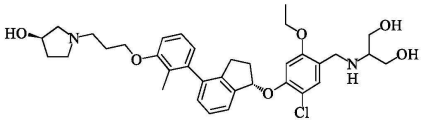
[0257]

	+++	755.20	1.68
	+++	762.30	1.20
	+++	625.20	1.88
	+++	655.20	1.76
	+++	665.20	1.76

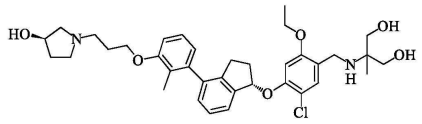
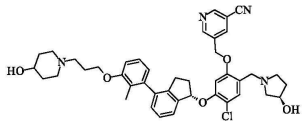
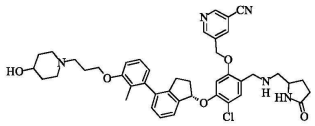
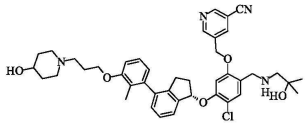
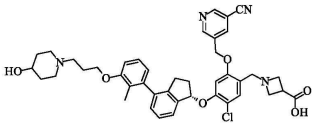
[0258]

	++	649.20	1.76
	++	681.30	2.31
	++	695.30	2.05
	++	663.30	1.86
	+++	754.20	1.69

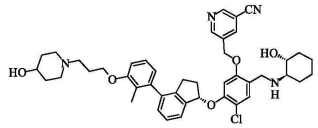
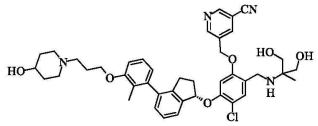
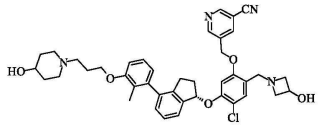
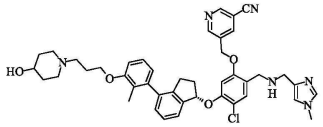
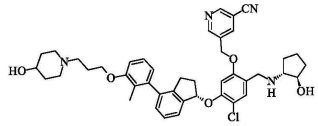
[0259]

	+++	740.30	1.55
	+++	832.70	2.03
	+++	737.20	1.70
	+++	723.20	1.56
	+++	625.20	1.64

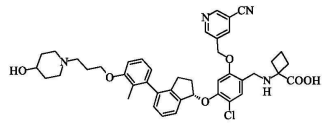
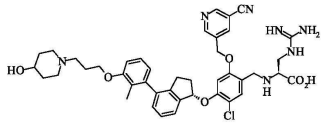
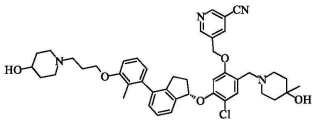
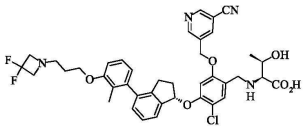
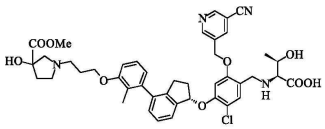
[0260]

	+++	639.30	1.85
	+++	723.20	1.77
	+++	750.30	1.55
	+++	725.30	1.79
	+++	737.20	2.51

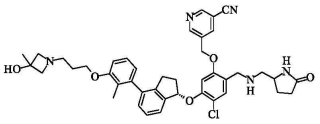
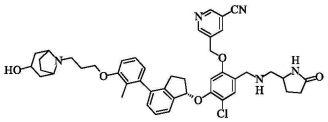
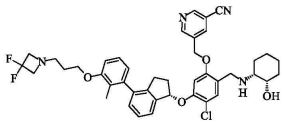
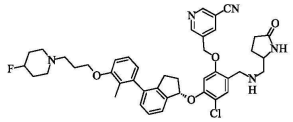
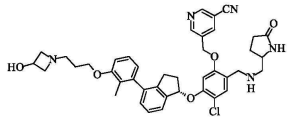
[0261]

	+++	751.20	1.91
	++	741.30	1.54
	+++	709.20	2.06
	+++	747.20	1.65
	+++	737.20	1.83

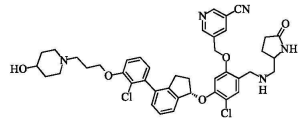
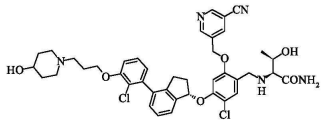
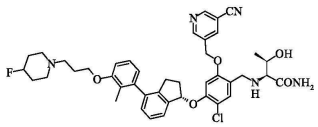
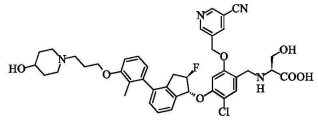
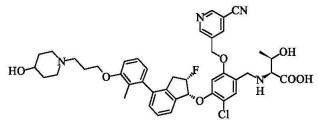
[0262]

	+++	751.20	1.88
	+++	782.30	1.76
	+++	751.20	1.64
	+++	755.20	1.70
	+++	799.70	1.89

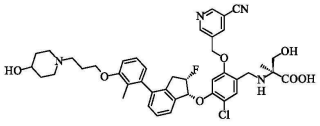
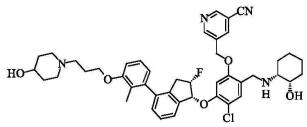
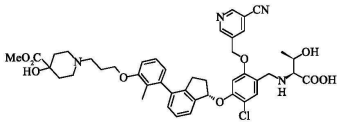
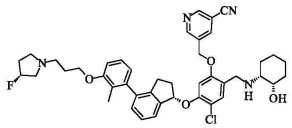
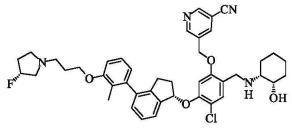
[0263]

	+++	736.20	1.65
	+++	776.20	1.63
	+++	751.20	2.20
	+++	752.20	1.66
	+++	722.20	1.56

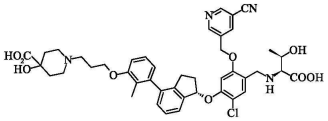
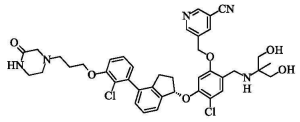
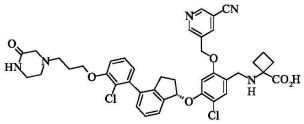
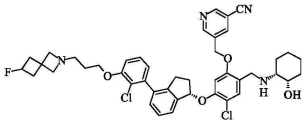
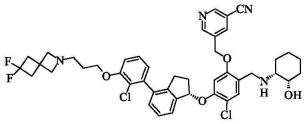
[0264]

	+++	770.30	1.62
	+++	774.20	1.62
	++	756.20	1.68
	+++	759.20	1.83
	+++	773.20	1.74#

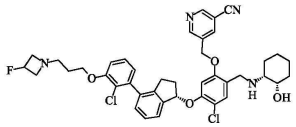
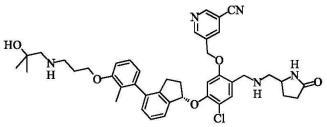
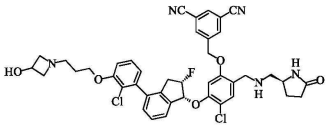
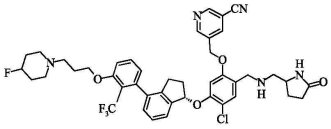
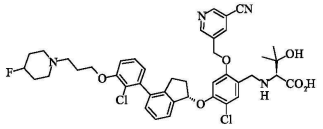
[0265]

	+++	773.20	1.76#
	+++	769.20	1.61#
	+++	713.20	1.62
	+++	739.20	2.20
	+++	739.20	2.10

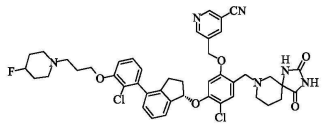
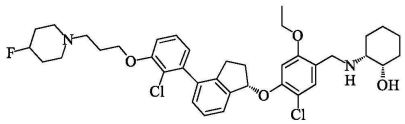
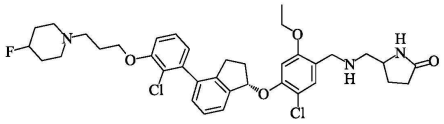
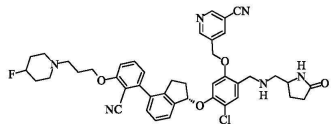
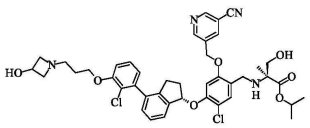
[0266]

	+++	799.20	1.79
	+++	760.70	2.26
	+++	770.70	2.35*
	+++	785.30	2.20
	+++	803.20	2.70

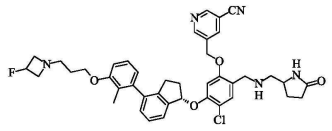
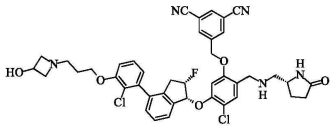
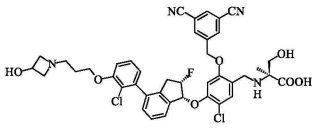
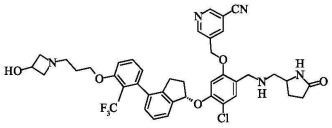
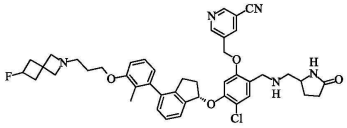
[0267]

	+++	746.80	2.30
	+++	738.60	1.86
	++	784.70	1.73#
	++	806.70	1.93
	+++	791.50	1.70

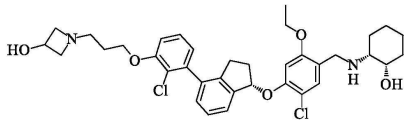
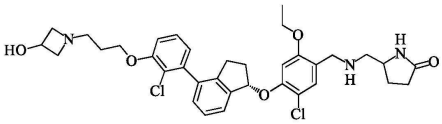
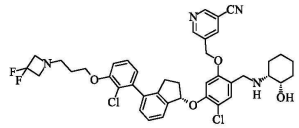
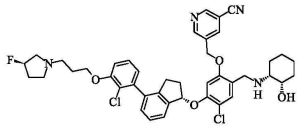
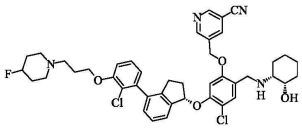
[0268]

	++	827.50	1.80
	++	685.50	1.93
	++	684.50	1.79
	++	763.50	1.51
	+++	789.50	2.02

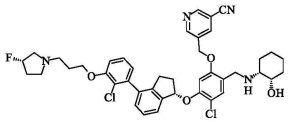
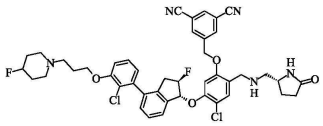
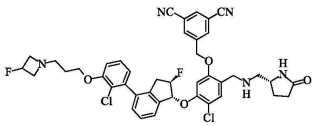
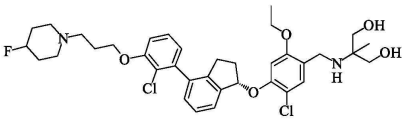
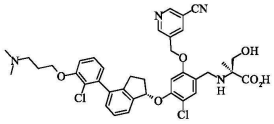
[0269]

	+++	724.80	3.19
	+++	784.50	1.84#
	+++	789.50	1.78#
	++	776.50	1.67
	++	764.80	3.83

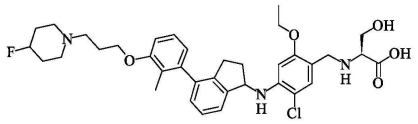
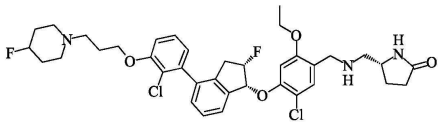
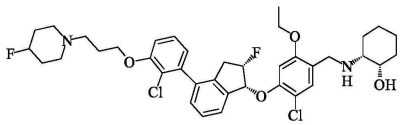
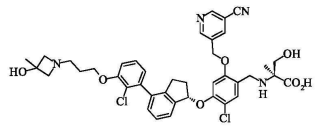
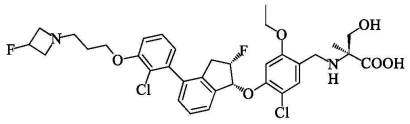
[0270]

	++	655.20	1.30
	++	654.20	1.14
	++	763.50	2.07
	+++	759.50	1.70
	+++	773.20	3.05*

[0271]

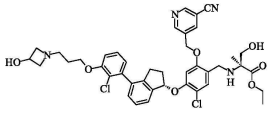
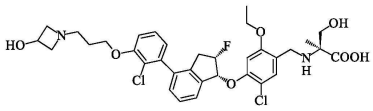
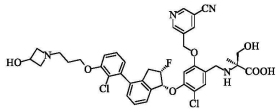
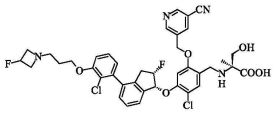
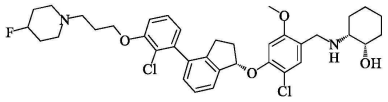
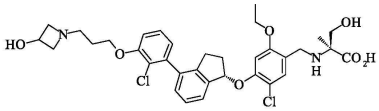
	+++	759.50	1.90
	++	814.50	1.83
	++	786.30	1.69
	++	675.60	1.67
	+++	618.60	2.68

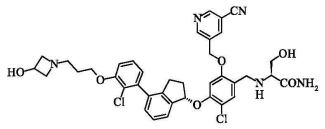
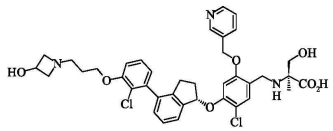
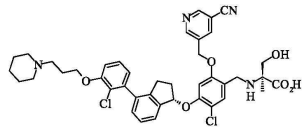
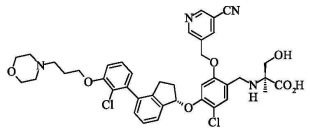
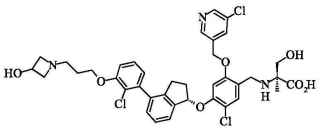
[0272]

	++	652.20	1.99
	++	702.30	1.64#
	++	703.50	1.67#
	+++	761.70	3.45
	++	679.20	1.66#

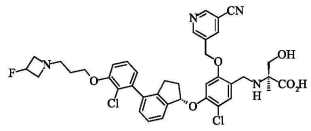
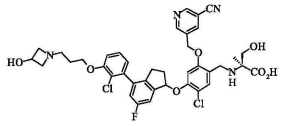
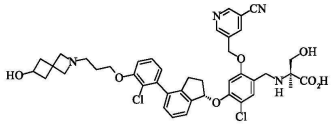
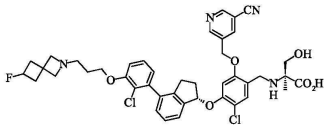
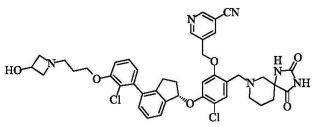
[0273]

[0274]

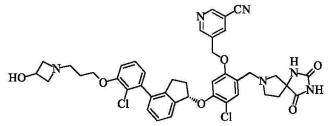
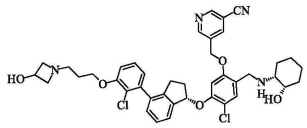
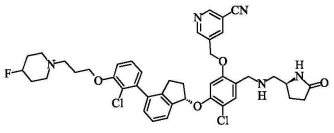
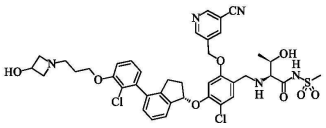
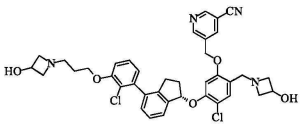
	+++	775.20	1.76
	++	677.10	1.56#
	+++	765.20	1.83#
	+++	767.10	1.76#
	++	671.30	1.90
	+++	659.20	1.83

	+++	746.20	0.40
	+++	722.20	0.47
	+++	757.20	1.95
	+++	761.20	1.41
	+++	758.10	1.60

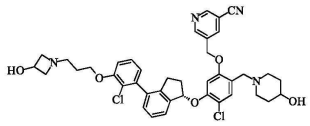
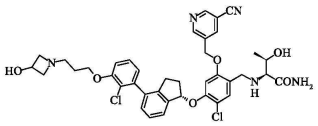
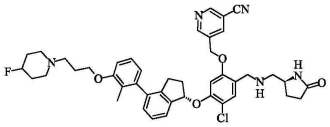
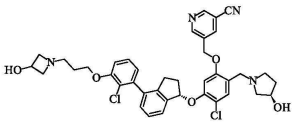
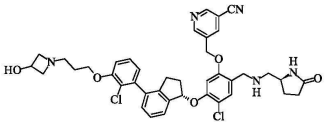
[0275]

	+++	749.20	1.22
	+++	765.20	1.55
	+++	787.20	2.20
	+++	789.20	1.65
	+++	798.70	1.80

[0276]

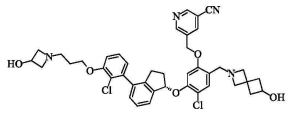
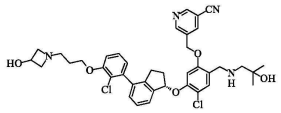
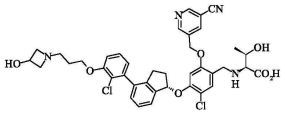
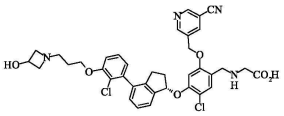
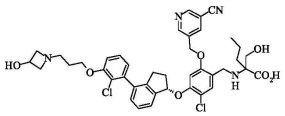
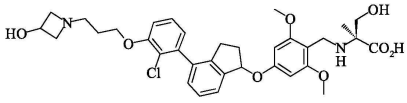
	++	783.20	1.60
	+++	743.20	1.80
	+++	772.20	1.81
	+++	824.10	1.85
	+++	701.10	1.95

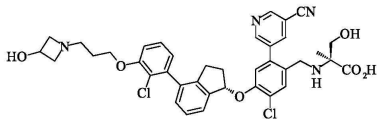
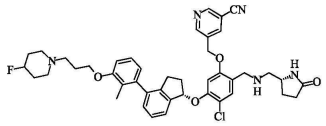
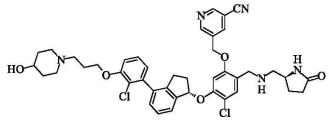
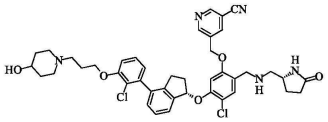
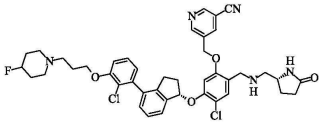
[0277]

	+++	729.20	0.53
	+++	746.20	0.40
	+++	752.20	1.90
	+++	715.10	1.94
	+++	742.00	1.79

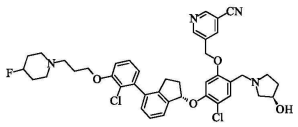
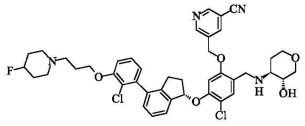
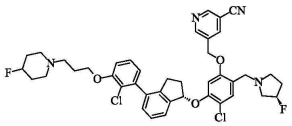
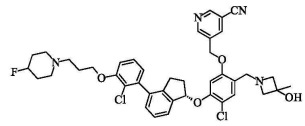
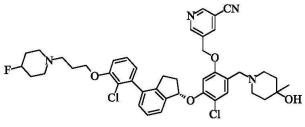
[0278]

[0279]

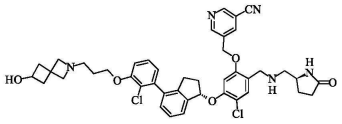
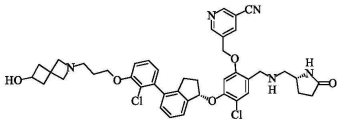
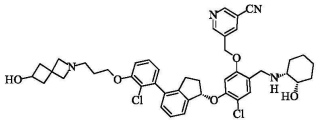
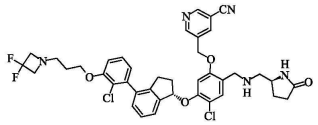
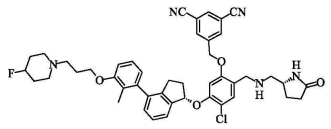
	+++	741.00	2.03
	+++	717.00	2.03
	+++	747.20	1.82
	+++	703.20	1.87
	+++	775.20	1.64
	++	641.20	2.68*

	+++	717.20	1.80
	+++	752.20	1.90
	+++	772.20	1.45
	+++	770.20	1.45
	+++	774.20	1.52

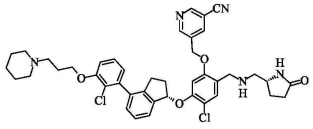
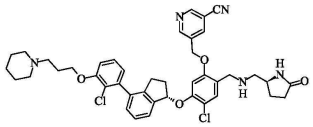
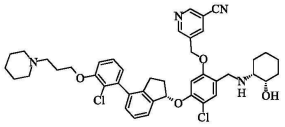
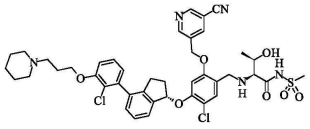
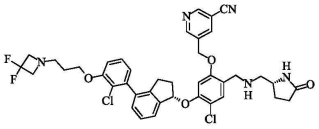
[0280]

	+++	745.20	1.57
	+++	775.20	1.53
	+++	747.10	2.27
	+++	745.20	1.95
	+++	773.20	1.87

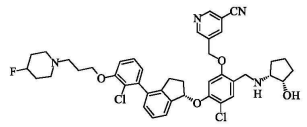
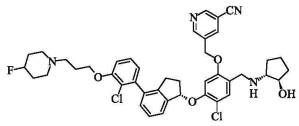
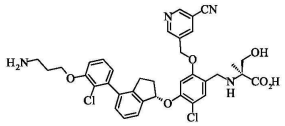
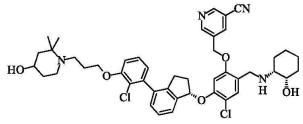
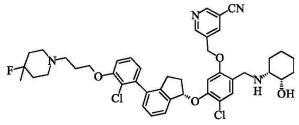
[0281]

	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.90
	++	762.20	1.70
	++	776.10	2.17

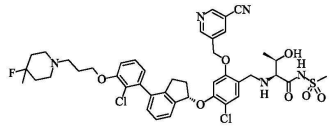
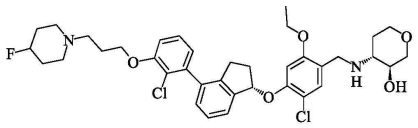
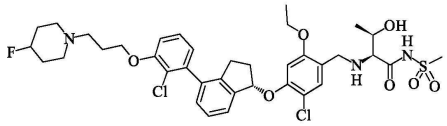
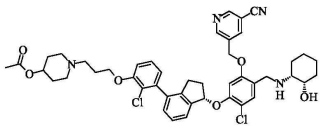
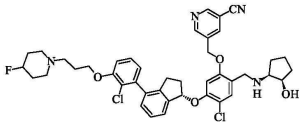
[0282]

	+++	754.10	1.87
	+++	754.10	1.90
	+++	755.10	2.33
	+++	836.00	2.05
	++	762.20	1.70

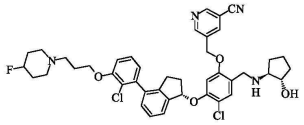
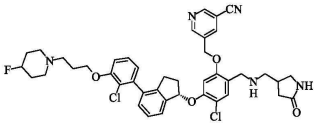
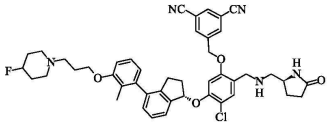
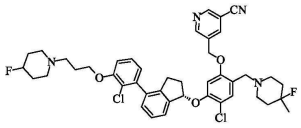
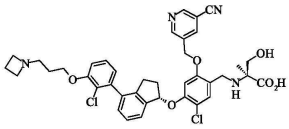
[0283]

	+++	759.20	1.80
	+++	759.20	1.80
	+++	691.00	1.60
	+++	799.10	2.17
	+++	787.20	2.08

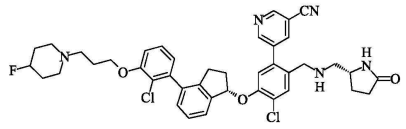
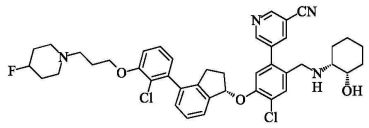
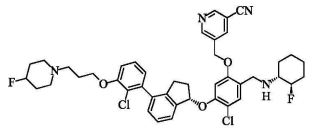
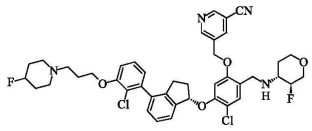
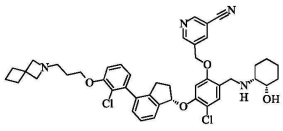
[0284]

	+++	868.20	1.97
	++	687.20	1.69
	++	766.20	1.88
	+++	813.10	2.74
	+++	759.20	1.80

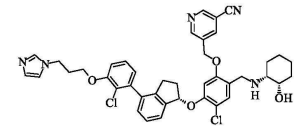
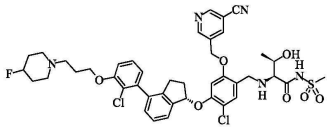
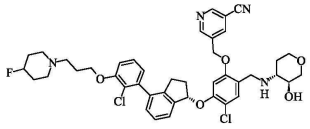
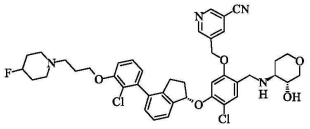
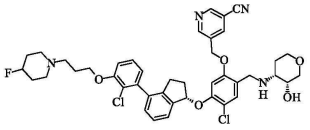
[0285]

	+++	759.20	1.70
	+++	774.20	1.70
	+++	776.20	1.92
	++	775.20	1.80
	+++	731.20	1.36

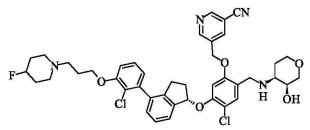
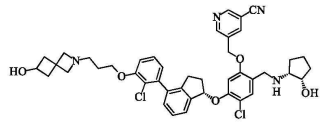
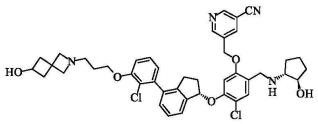
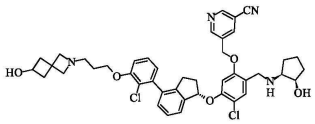
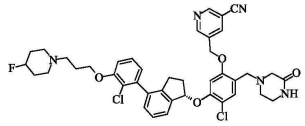
[0286]

	+	742.20	1.66
	++	743.20	2.02
	++	775.20	3.26*
	++	777.20	3.06*
	+++	652.20	2.51

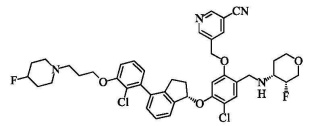
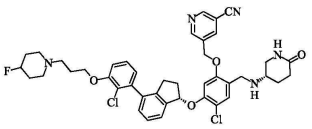
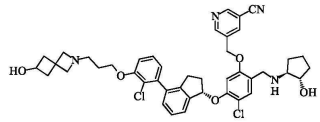
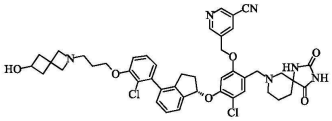
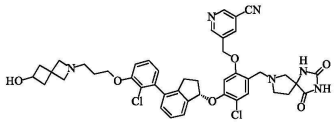
[0287]

	++	738.20	2.27
	+++	854.10	2.09
	+++	775.20	2.06
	+++	775.20	2.23
	+++	775.20	2.27

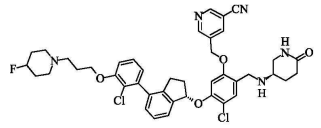
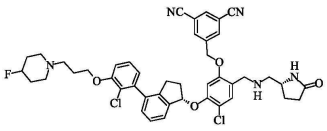
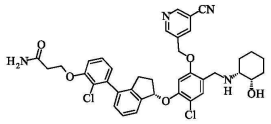
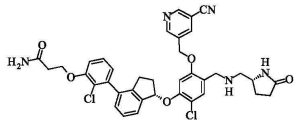
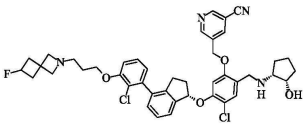
[0288]

	+++	775.20	2.15
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.80
	++	758.20	2.30

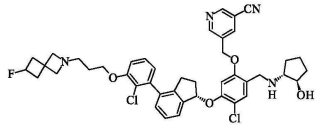
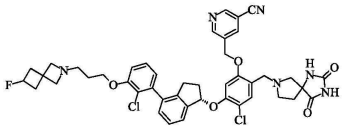
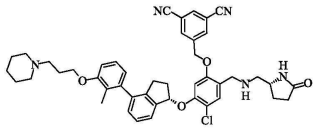
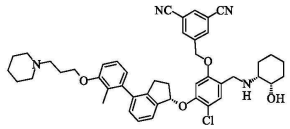
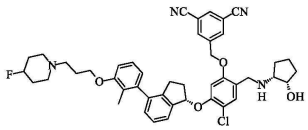
[0289]

	++	777.20	2.95*
	+++	772.20	1.89
	+++	769.20	1.90
	++	837.20	1.90
	++	823.20	1.80

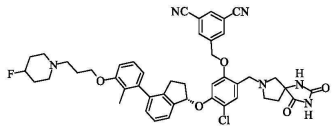
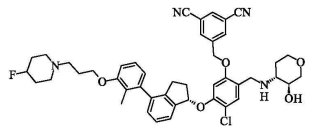
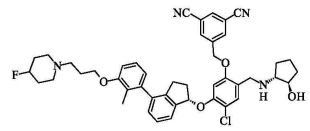
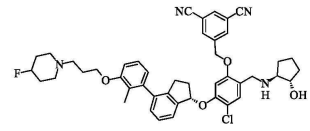
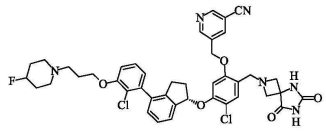
[0290]

	+++	772.20	2.12
	+++	796.20	2.27
	++	701.20	1.53
	++	700.20	1.34
	+++	771.20	2.00

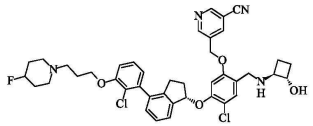
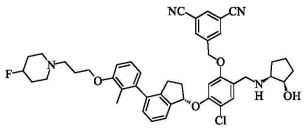
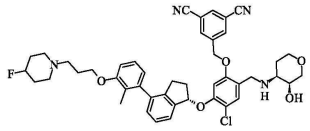
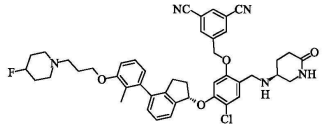
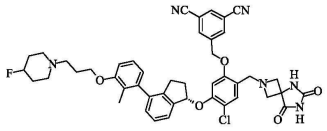
[0291]

	+++	771.20	2.20
	++	825.20	2.10
	+++	758.30	2.23
	+++	759.20	2.69
	+++	763.20	2.08

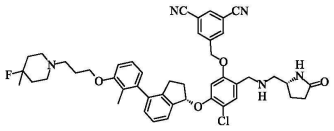
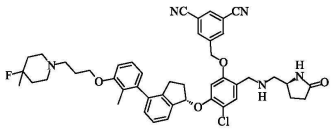
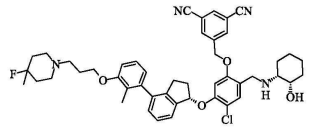
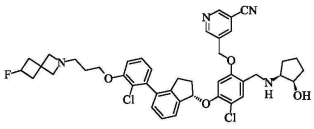
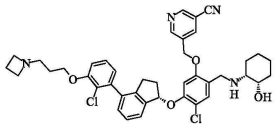
[0292]

	++	817.20	2.06
	+++	779.30	1.95
	+++	763.20	2.14
	+++	763.20	1.99
	+++	799.20	2.00

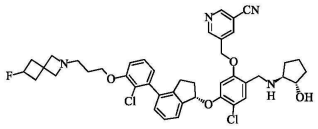
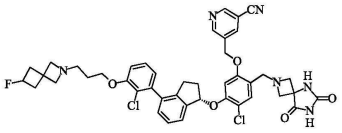
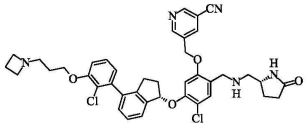
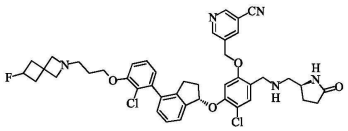
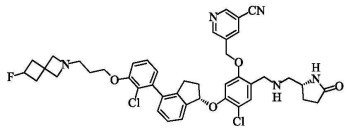
[0293]

	+++	745.20	2.10
	+++	763.20	2.42
	+++	779.30	2.07
	++	776.20	2.29
	++	803.20	2.20

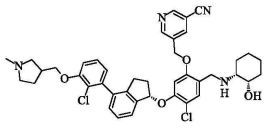
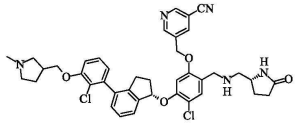
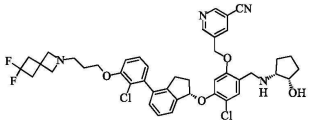
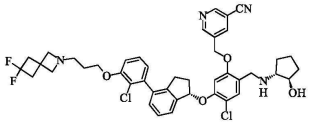
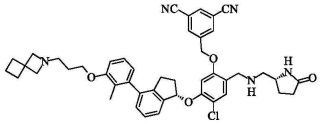
[0294]

	++	790.20	2.38
	++	790.30	1.98
	++	757.30	2.20
	+++	771.20	2.20
	+++	727.20	2.15

[0295]

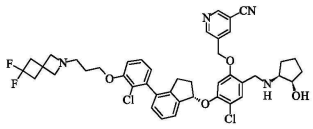
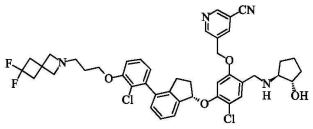
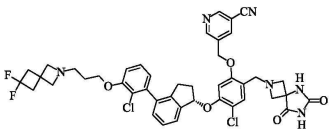
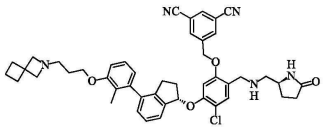
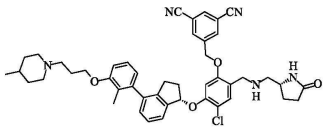
	+++	771.20	1.70
	++	811.20	1.70
	+++	726.20	1.95
	+++	784.20	2.00
	+++	784.20	2.00

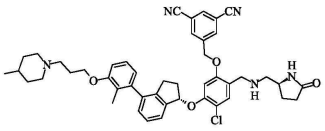
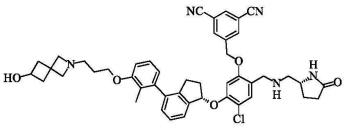
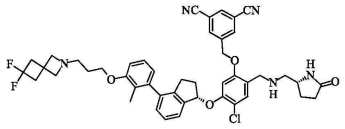
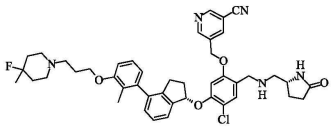
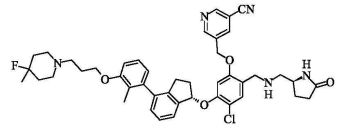
[0296]

	+++	727.20	2.45
	+++	726.20	2.01
	+++	789.20	2.00
	+++	789.20	1.90
	++	770.20	2.58

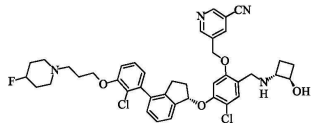
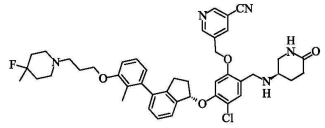
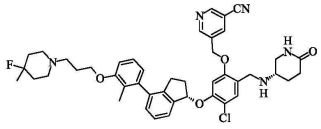
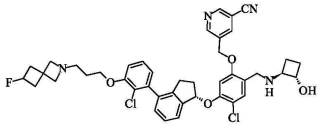
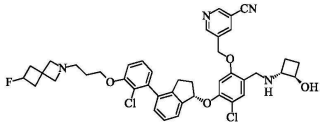
[0297]

[0298]

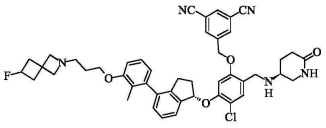
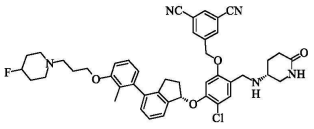
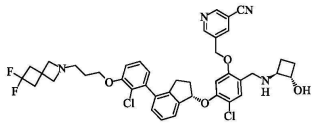
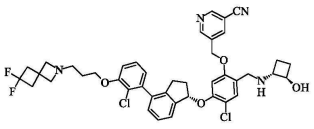
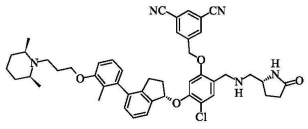
	+++	789.20	2.30
	+++	789.20	1.80
	++	829.00	2.00
	+++	770.10	2.62
	+++	772.20	2.51

	+++	772.20	2.50
	+++	786.20	2.08
	++	806.30	1.84
	++	766.20	3.32*
	+++	766.20	3.37*

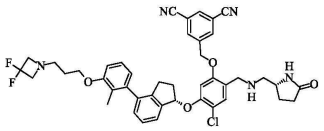
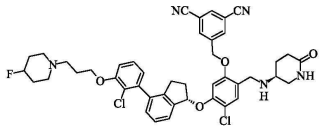
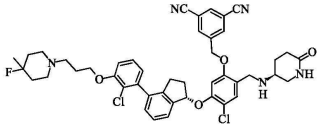
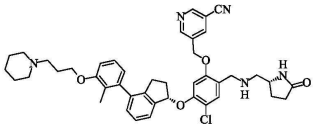
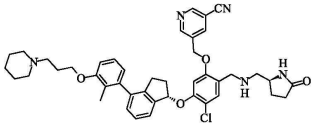
[0299]

	+++	745.20	1.80
	+++	766.30	1.33
	++	766.20	1.30
	+++	757.20	2.00
	+++	757.20	1.80

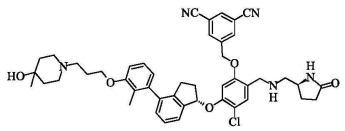
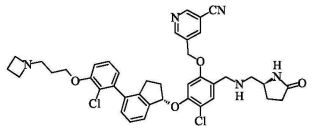
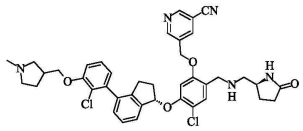
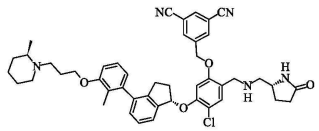
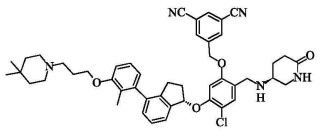
[0300]

	+++	788.20	2.44
	+++	776.20	1.88
	++	775.10	2.10
	+++	775.20	2.00
	++	786.30	2.43

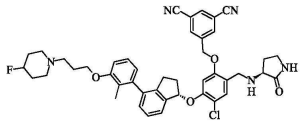
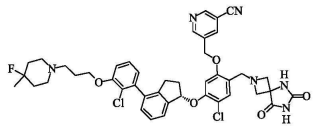
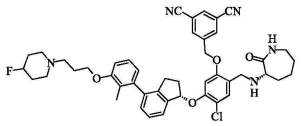
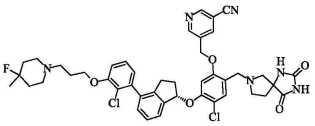
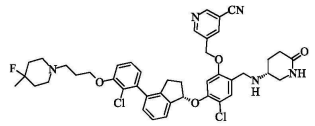
[0301]

	++	766.20	2.19
	++	796.20	1.86
	++	810.20	2.10
	+++	734.20	3.12*
	+++	734.20	3.26*

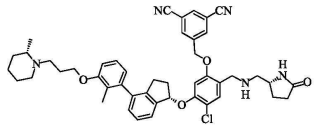
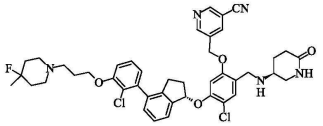
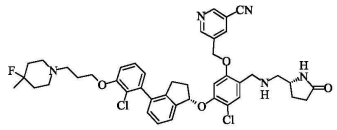
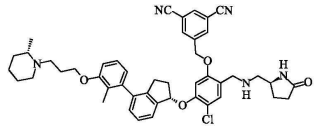
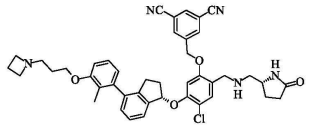
[0302]

	+++	788.30	1.92*
	+++	726.20	2.02
	+++	726.20	1.94
	+++	772.20	2.16
	++	786.30	2.11

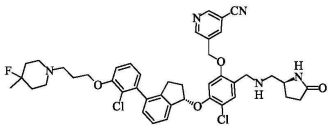
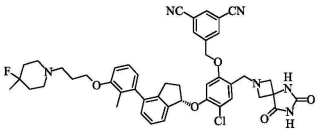
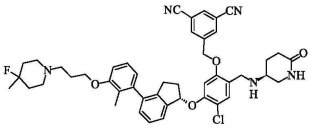
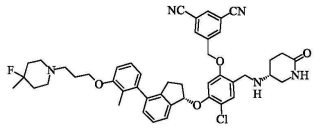
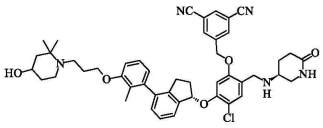
[0303]

	++	762.20	1.92
	++	813.00	2.20
	++	790.20	2.21
	++	827.20	2.00
	++	786.20	1.70

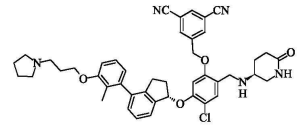
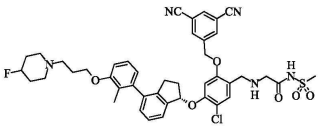
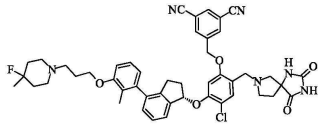
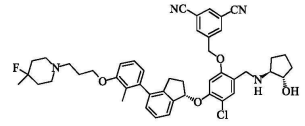
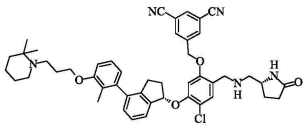
[0304]

	++	772.20	2.38
	++	787.20	1.90
	++	786.20	1.90
	+++	772.30	2.58
	+++	730.20	2.15

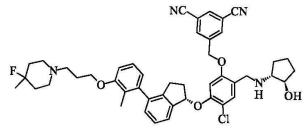
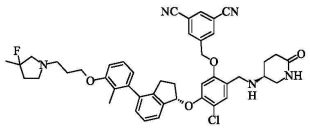
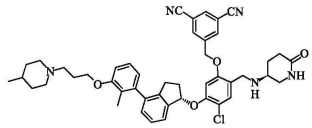
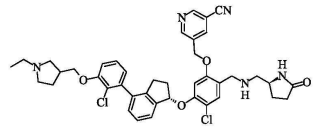
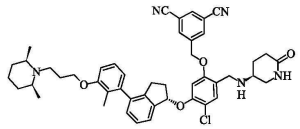
[0305]

	+++	786.10	2.20
	+	817.20	2.00
	++	790.20	2.00
	++	790.30	2.00
	+++	802.20	1.96

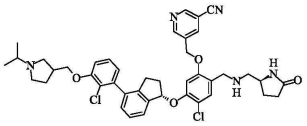
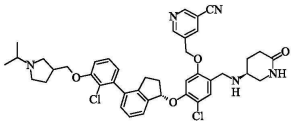
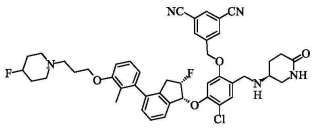
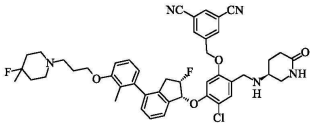
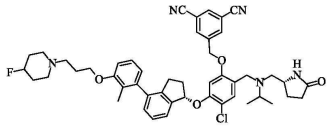
[0306]

	+++	744.30	2.02
	+++	814.20	2.20
	++	831.30	2.20
	++	777.30	2.00
	++	786.30	2.25

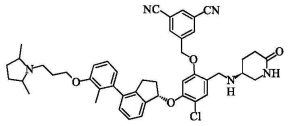
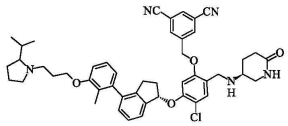
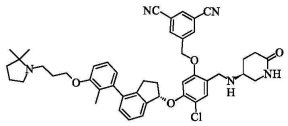
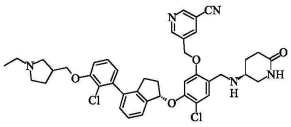
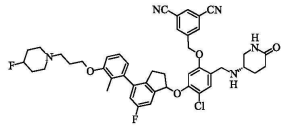
[0307]

	++	778.40	2.40
	++	776.20	2.00
	++	773.90	1.80
	+++	739.80	1.77
	++	787.90	1.80

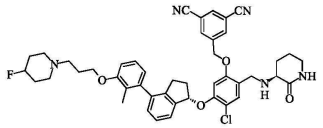
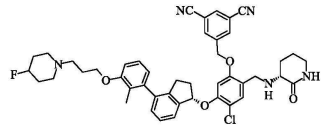
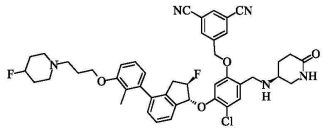
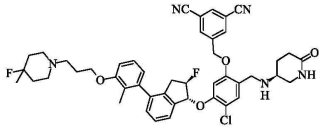
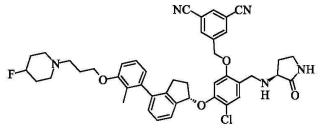
[0308]

	+++	753.80	0.45
	+++	754.20	2.15
	++	794.20	1.92#
	++	808.20	1.99#
	++	878.20	2.95*

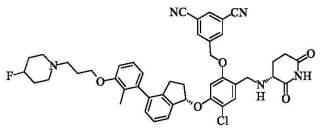
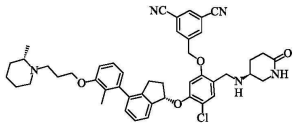
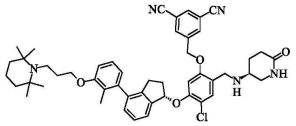
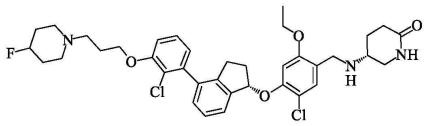
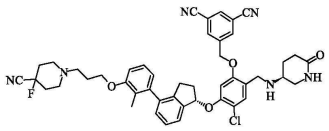
[0309]

	+++	773.90	2.00
	++	787.90	1.70
	+++	771.90	1.80
	+++	740.10	1.86
	++	794.20	1.93

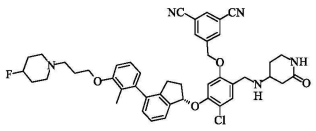
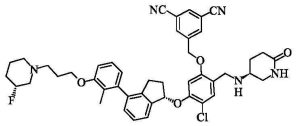
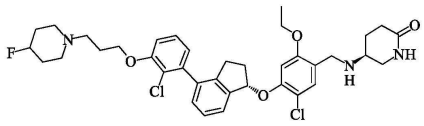
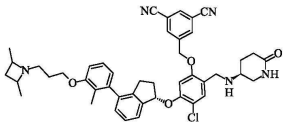
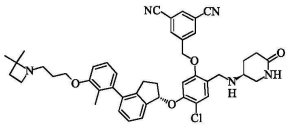
[0310]

	++	776.20	1.86
	++	776.20	1.88
	++	793.80	1.88$
	++	807.80	1.91$
	++	762.20	1.75

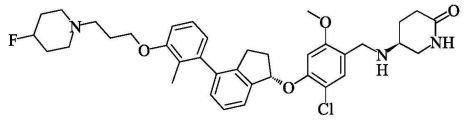
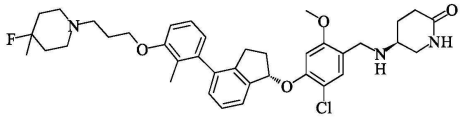
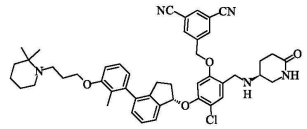
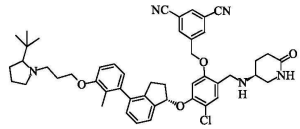
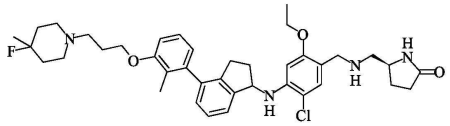
[0311]

	++	790.20	1.76
	+++	773.90	1.90
	++	813.90	2.10
	++	684.20	1.71
	++	800.80	1.90

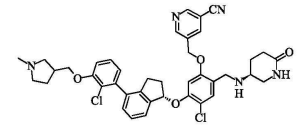
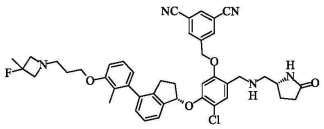
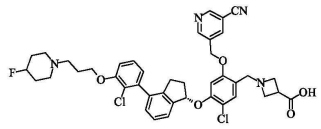
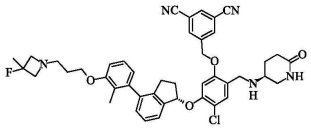
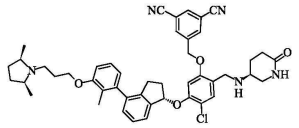
[0312]

	+++	775.90	1.77
	++	775.90	1.70
	++	684.20	1.77
	+++	757.90	2.00
	+++	759.90	1.90

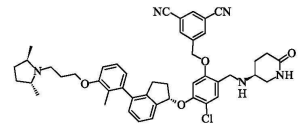
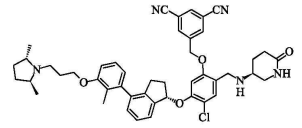
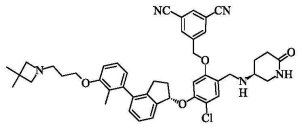
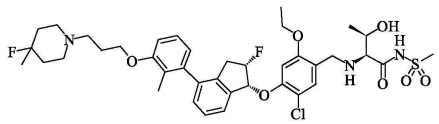
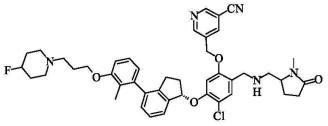
[0313]

	++	650.30	1.71
	++	664.20	1.74
	++	785.90	1.90
	++	800.90	2.00
	++	677.20	1.79

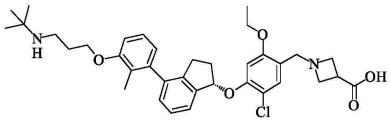
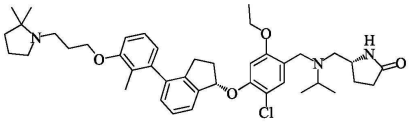
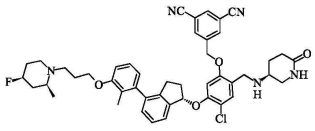
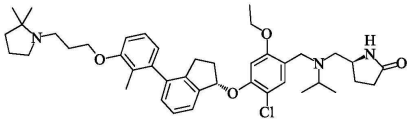
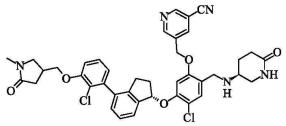
[0314]

	++	726.20	1.75
	++	762.20	1.90
	+++	759.10	2.33
	++	762.20	1.91
	+++	773.90	2.00

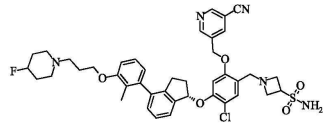
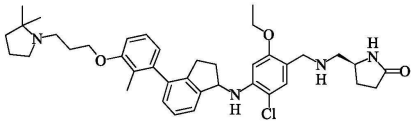
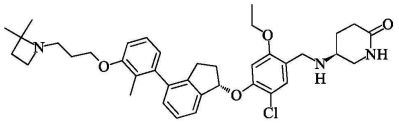
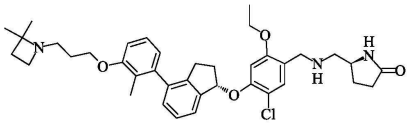
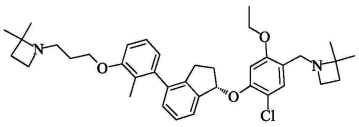
[0315]

	+++	773.90	2.00
	+++	773.90	2.00
	+++	757.90	1.90
	++	778.20	1.94#
	++	766.20	1.87*

[0316]

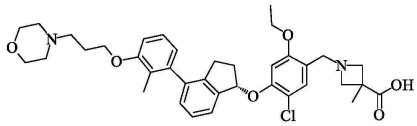
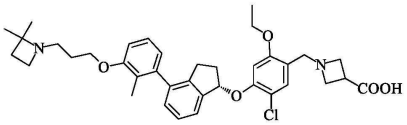
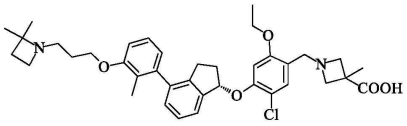
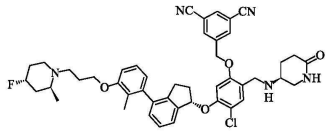
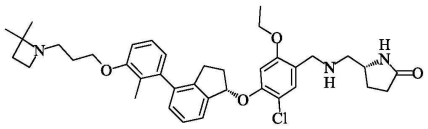
	++	621.30	1.74*
	+	706.20	1.93
	++	789.80	1.90
	++	702.30	1.68
	++	740.10	2.05

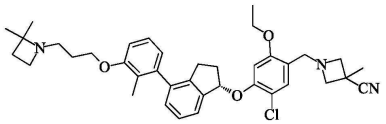
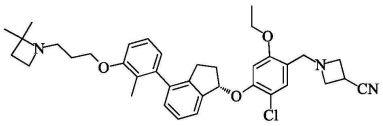
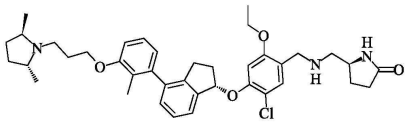
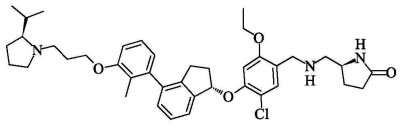
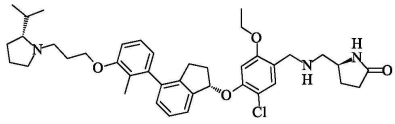
[0317]

	++	774.20	2.13
	++	659.20	1.91
	++	646.00	1.90
	+++	646.00	1.80
	++	617.00	2.10

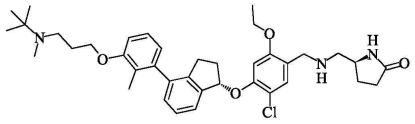
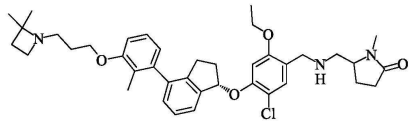
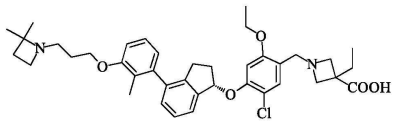
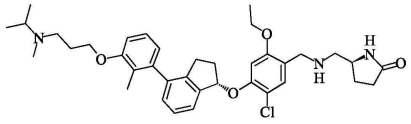
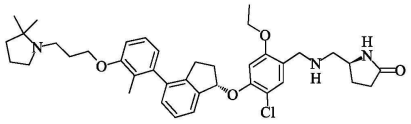
[0318]

[0319]

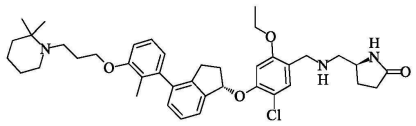
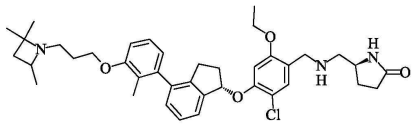
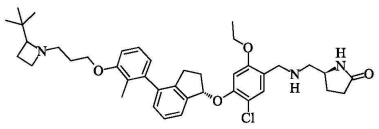
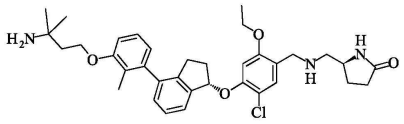
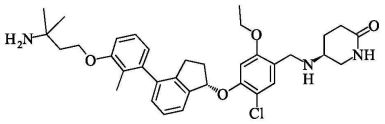
	++	649.20	1.71
	++	633.20	1.82
	++	647.20	1.83
	++	790.80	1.90
	++	646.00	1.90

	++	628.20	1.97
	++	614.20	1.92
	+++	660.00	1.90
	++	674.00	1.90
	+++	674.00	2.00

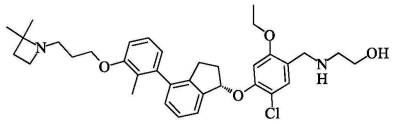
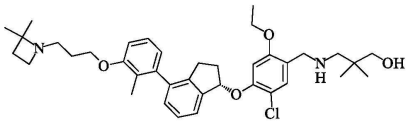
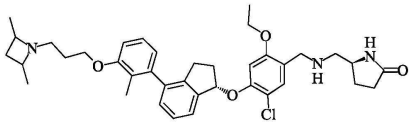
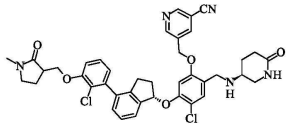
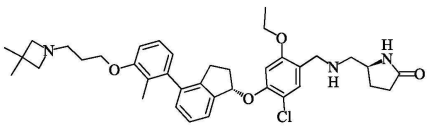
[0320]

	+++	648.30	1.82
	++	660.30	1.89
	++	661.20	1.95
	+++	634.20	1.81
	+++	660.00	1.80

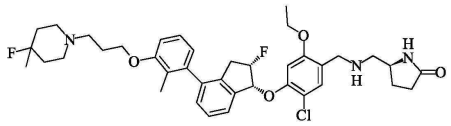
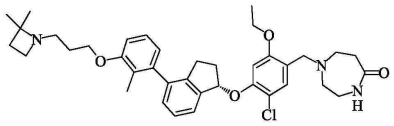
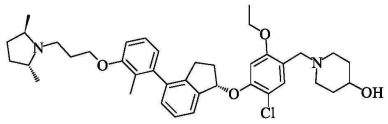
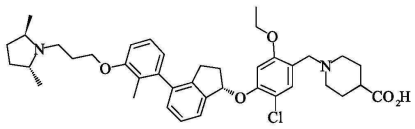
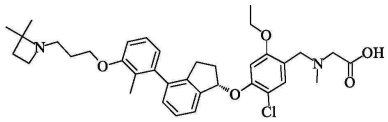
[0321]

	++	674.00	1.90
	+++	660.00	1.70
	++	674.30	2.01
	++	606.20	1.56
	++	606.20	1.66

[0322]

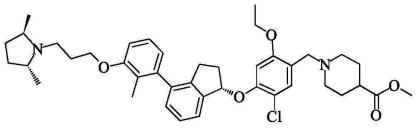
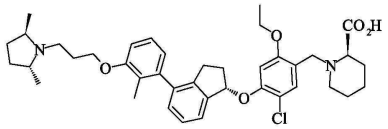
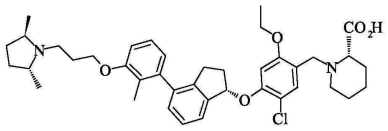
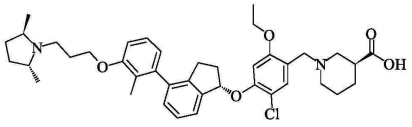
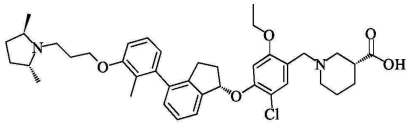
	+++	593.00	1.90
	++	635.00	2.00
	+++	646.00	1.90
	++	740.10	2.13
	++	646.00	1.80

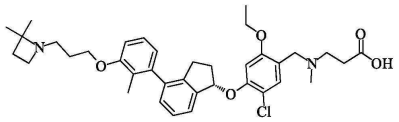
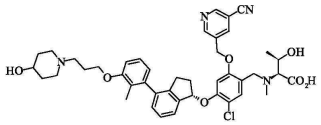
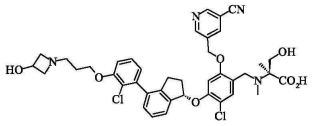
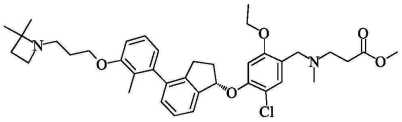
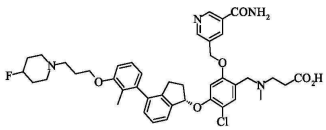
[0323]

	++	696.20	2.04#
	++	646.20	2.00
	++	647.00	1.90
	++	675.00	2.20
	++	622.00	1.80

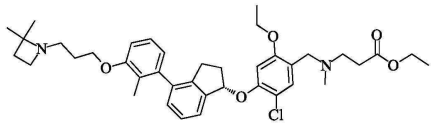
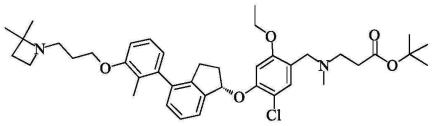
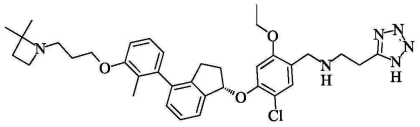
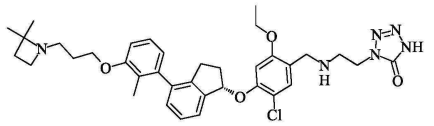
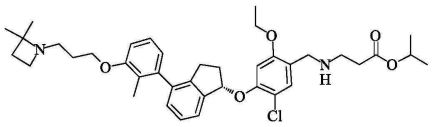
[0324]

[0325]

	++	689.00	2.10
	++	677.30	2.00
	++	676.30	2.30
	++	675.30	2.00
	++	675.30	2.10

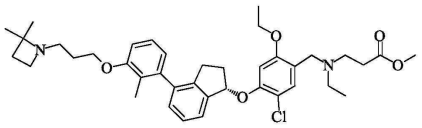
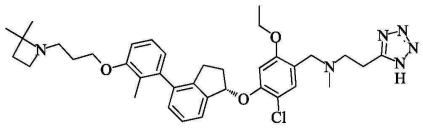
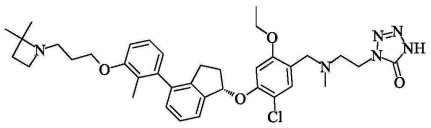
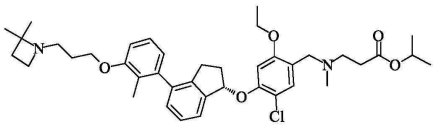
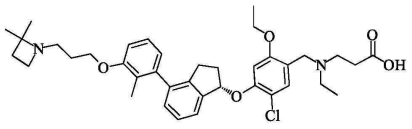
	++	635.30	1.70
	+++	769.20	2.17
	+++	761.10	2.08
	++	651.40	1.70
	+++	759.30	2.15

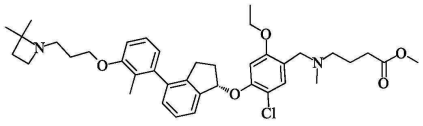
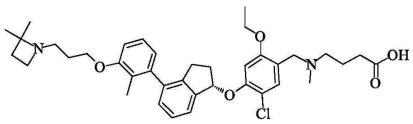
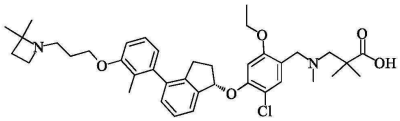
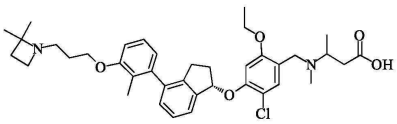
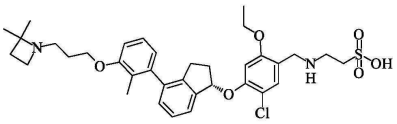
[0326]

	++	665.40	1.90
	+	693.40	2.00
	++	645.40	2.37
	++	661.40	2.35*
	++	664.50	2.10

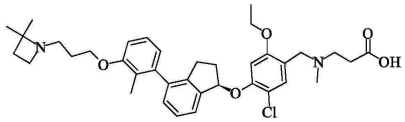
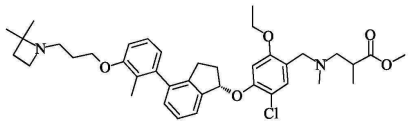
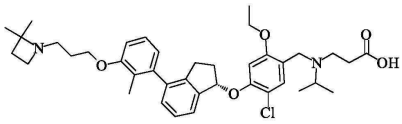
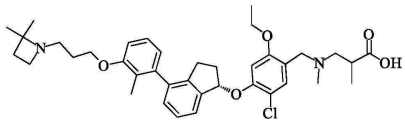
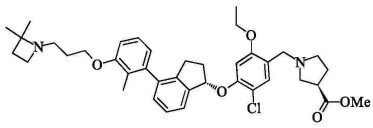
[0327]

[0328]

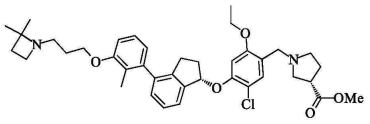
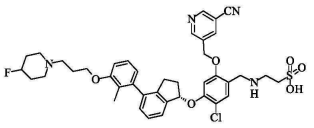
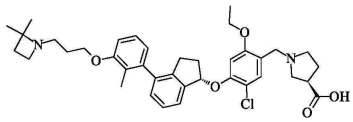
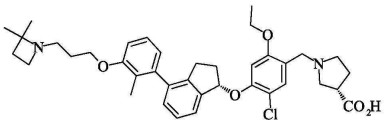
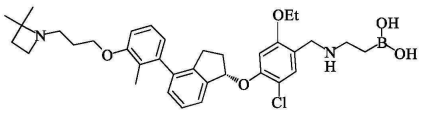
	++	663.40	1.90
	++	659.20	1.70
	++	675.30	1.70
	++	677.50	1.70
	++	649.50	1.80

	++	663.40	1.70
	+++	651.40	1.80
	++	665.50	1.80
	++	649.40	1.80
	++	657.30	2.45*

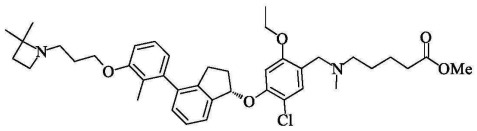
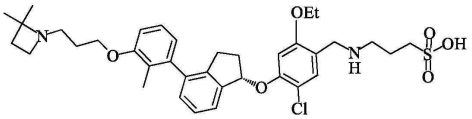
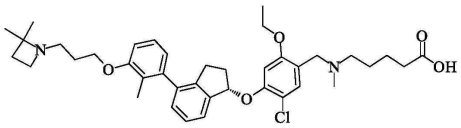
[0329]

	+	635.40	1.70
	+	663.40	1.80
	++	663.30	1.80
	++	649.40	1.80
	++	661.40	1.70

[0330]

	++	661.40	1.60
	+++	763.20	2.46*
	++	647.50	1.70
	++	648.40	1.80
	++	621.30	2.36*

[0331]

	++	677.20	1.70
	++	671.30	2.49*
	++	663.30	1.80

[0332]

[0333] #F-인단 에테르에 상응하는 상대 시스 이성질체

[0334] $F-인단 에테르에 상응하는 상대 트랜스 이성질체