



등록특허 10-2715420



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월10일

(11) 등록번호 10-2715420

(24) 등록일자 2024년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 9/09 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
 A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
 C07D 401/14 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)  
 C07F 9/165 (2006.01) C07F 9/38 (2024.01)  
 C07F 9/40 (2006.01) C07F 9/44 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 9/091 (2013.01)  
 A61K 31/517 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7007008

(22) 출원일자(국제) 2018년09월07일

심사청구일자 2021년08월31일

(85) 번역문제출일자 2020년03월10일

(65) 공개번호 10-2020-0066292

(43) 공개일자 2020년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/050018

(87) 국제공개번호 WO 2019/051269

국제공개일자 2019년03월14일

(30) 우선권주장

62/556,117 2017년09월08일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20130203768 A1\*

WO2016049568 A1\*

US20170247376 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

더 보드 어브 트러스티스 어브 더 리랜드 스탠포드 주니어 유니버시티

미국 94305-2038 캘리포니아주 스탠포드 피오 박스 20386 메인 퀴드 빌딩 170 3층 오피스 오브 더 체너럴 카운셀

(72) 발명자

리, 링인

미국 94025 캘리포니아주 덴로 파크 메날토 애비뉴 1962에이

스미스, 마크

미국 94109 캘리포니아주 샌 프란시스코 서터 스트리트 1080 아파트먼트 401

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

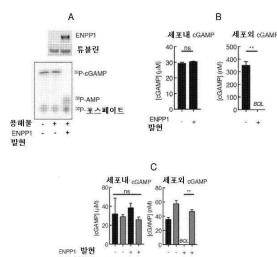
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 ENPP1 저해제 및 암의 치료용의 이의 용도

### (57) 요약

ENPP1의 저해를 위한 화합물, 조성물 및 방법이 제공된다. 해당 방법의 양상은 샘플을 ENPP1 저해제와 접촉시켜 ENPP1의 cGAMP 가수분해 활성도를 저해시키는 단계를 포함한다. 몇몇 경우에, ENPP1 저해제는 세포 불침투성이다. 또한, 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 이 방법의 양상은 대상체에서 암을 치료하기 위하여 대상체에게 치료적 유효량의 ENPP1 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 경우에, 암은 고형 종양 암이다. 또한 ENPP1 저해제의 투여 전 또는 후에 대상체에게 방사선 요법을 투여하는 방법이 제공된다. 방사선 요법은 대상체에 대한 방사선 손상을 저감시키는데 효과적인 투약량 및/또는 빈도로 투여될 수 있다. 소정의 경우에, 이 방법은 화학요법제 또는 면역관문 저해제, 또는 둘 다와 병용하여 수행된다.

### 대표도



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07F 5/025* (2013.01)  
*C07F 9/1651* (2013.01)  
*C07F 9/3826* (2013.01)  
*C07F 9/4003* (2013.01)  
*C07F 9/4407* (2013.01)

(72) 발명자

**쇼, 켈시 에린**

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 하노버 스트리트 2257

**카로자, 재클린 앤**

미국 94305 캘리포니아주 스탠포드 에인젤 코트 31  
아파트먼트 106

---

**비네르트, 폴커**

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 하노버 스트리트 2257

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



식 중,

X는 포스포산, 포스포네이트, 포스포네이트 에스터, 포스페이트, 포스페이트 에스터, 티오포스페이트, 티오포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트 및 티오포스포르아미데이트로부터 선택된 친수성 헤드기이고;

L은  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$  및  $-(\text{CH}_2)_6-$ 로부터 선택되고;

$Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로 CR<sup>1</sup> 및 N으로부터 선택되고;

$Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로 CR 및 N으로부터 선택되며, R은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

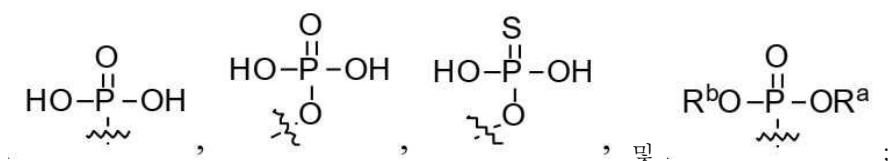
R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-\text{OCF}_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-\text{OCF}_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는 R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

X는 하기로부터 선택되고:

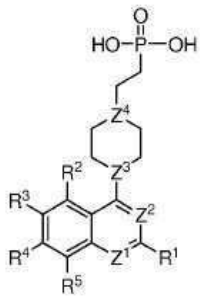


여기서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 아릴, 알킬,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 선택되고;

여기서  $R^6$ 는 알킬인, 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



식 중,

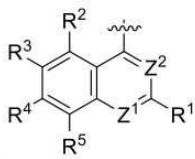
$Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 N이고;

$Z^3$ 은 N이며;

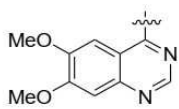
$Z^4$ 는 CH 또는 N이다.

### 청구항 4

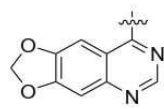
제1항에 있어서,



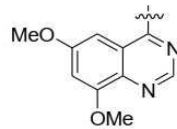
로 표시되는 화합물의 부분은 하기로부터 선택되는, 화합물:



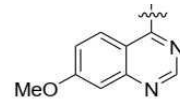
,



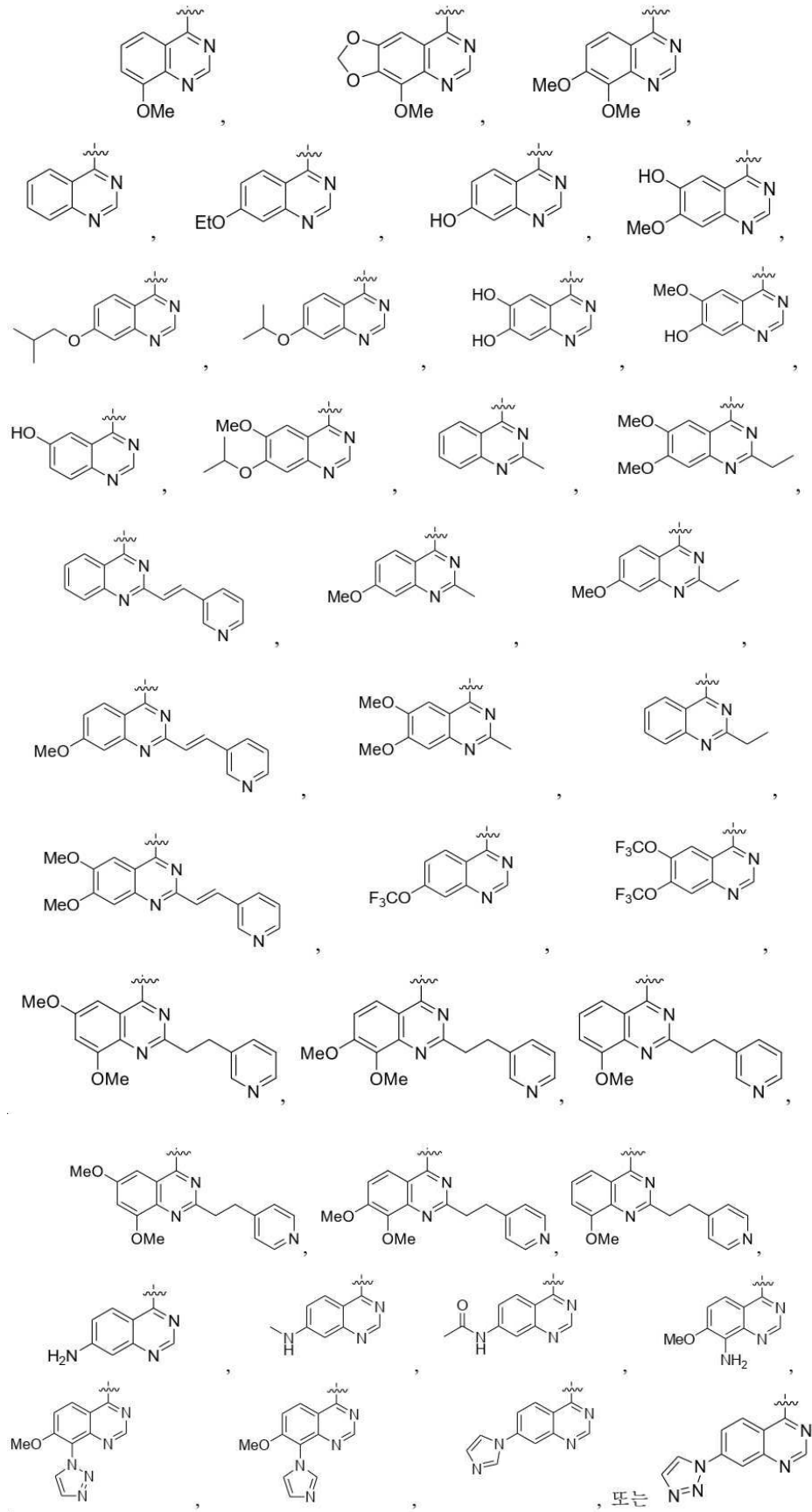
,



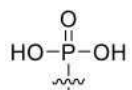
,




,



청구항 5



제1항 또는 제2항에 있어서, X는  인, 화합물.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, L은  $-(\text{CH}_2)_2-$ 인, 화합물.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 N인, 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 수소인, 화합물.

#### 청구항 9

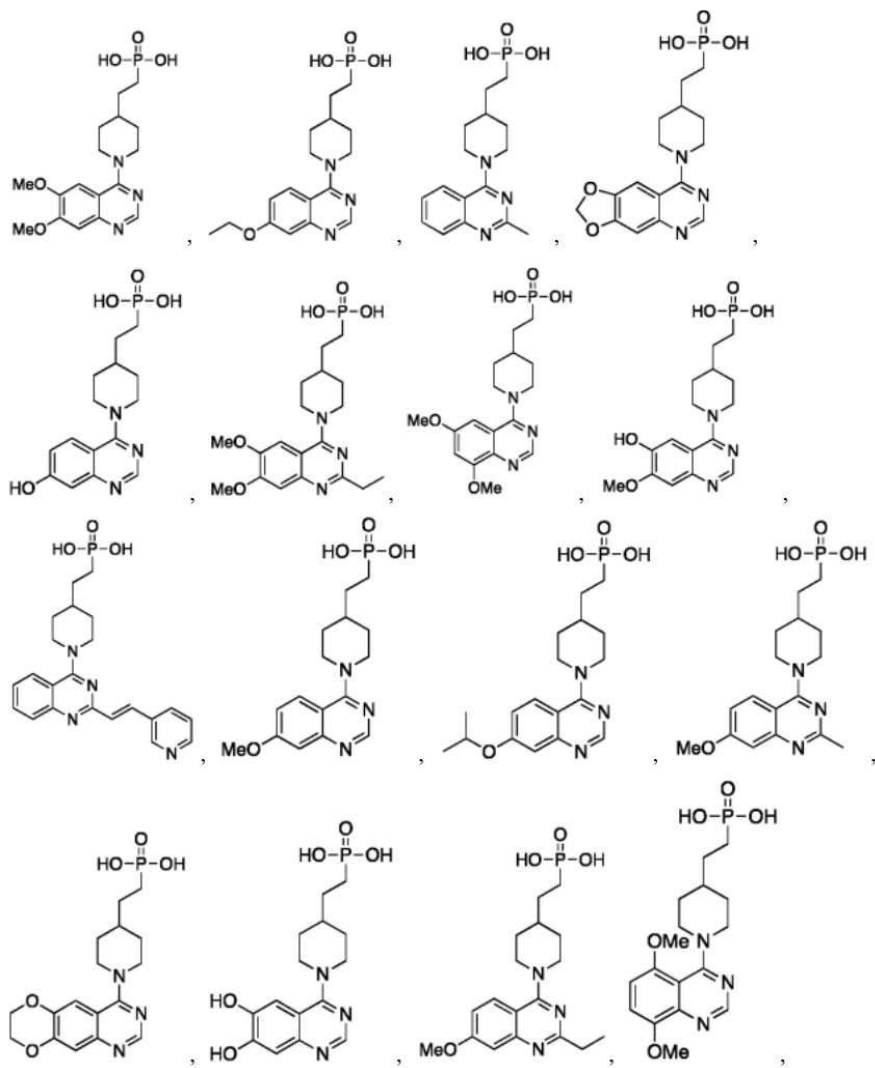
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는 알콕시인, 화합물.

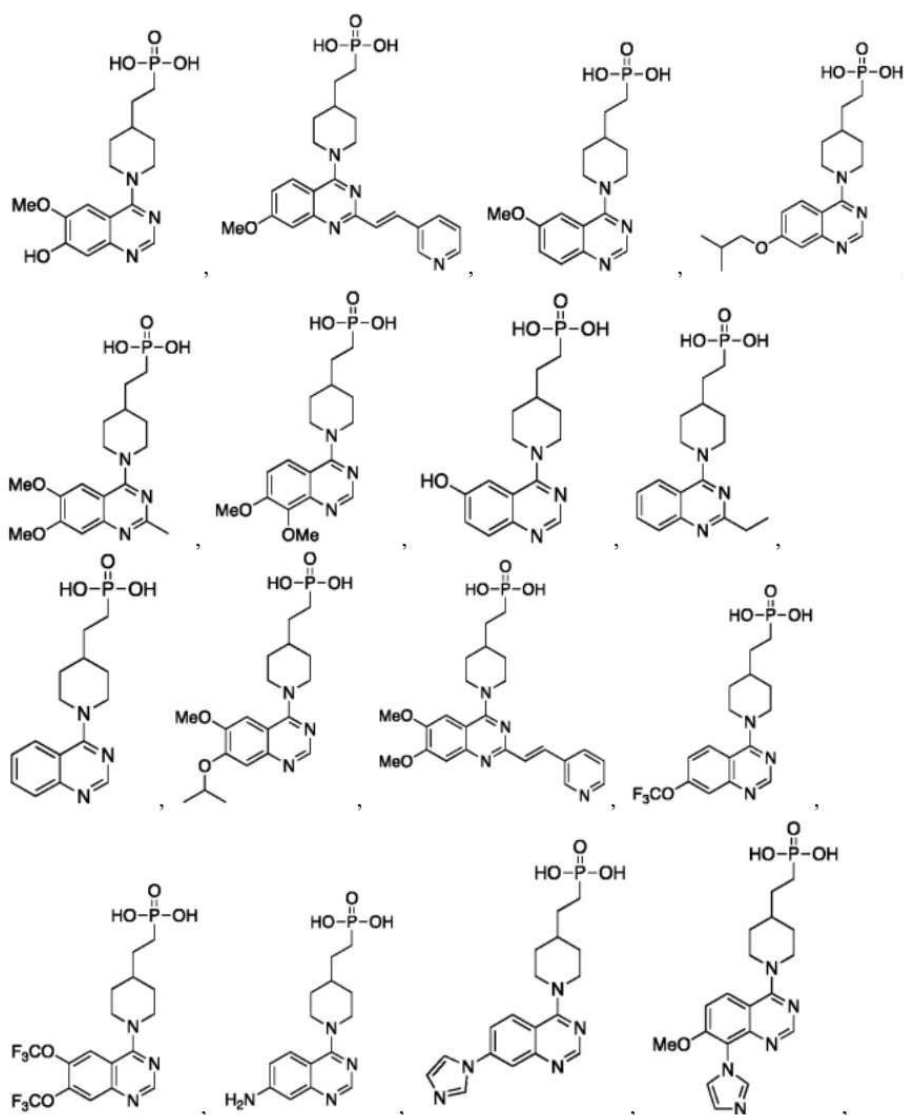
#### 청구항 10

제9항에 있어서,  $R^5$ 는 메톡시인, 화합물.

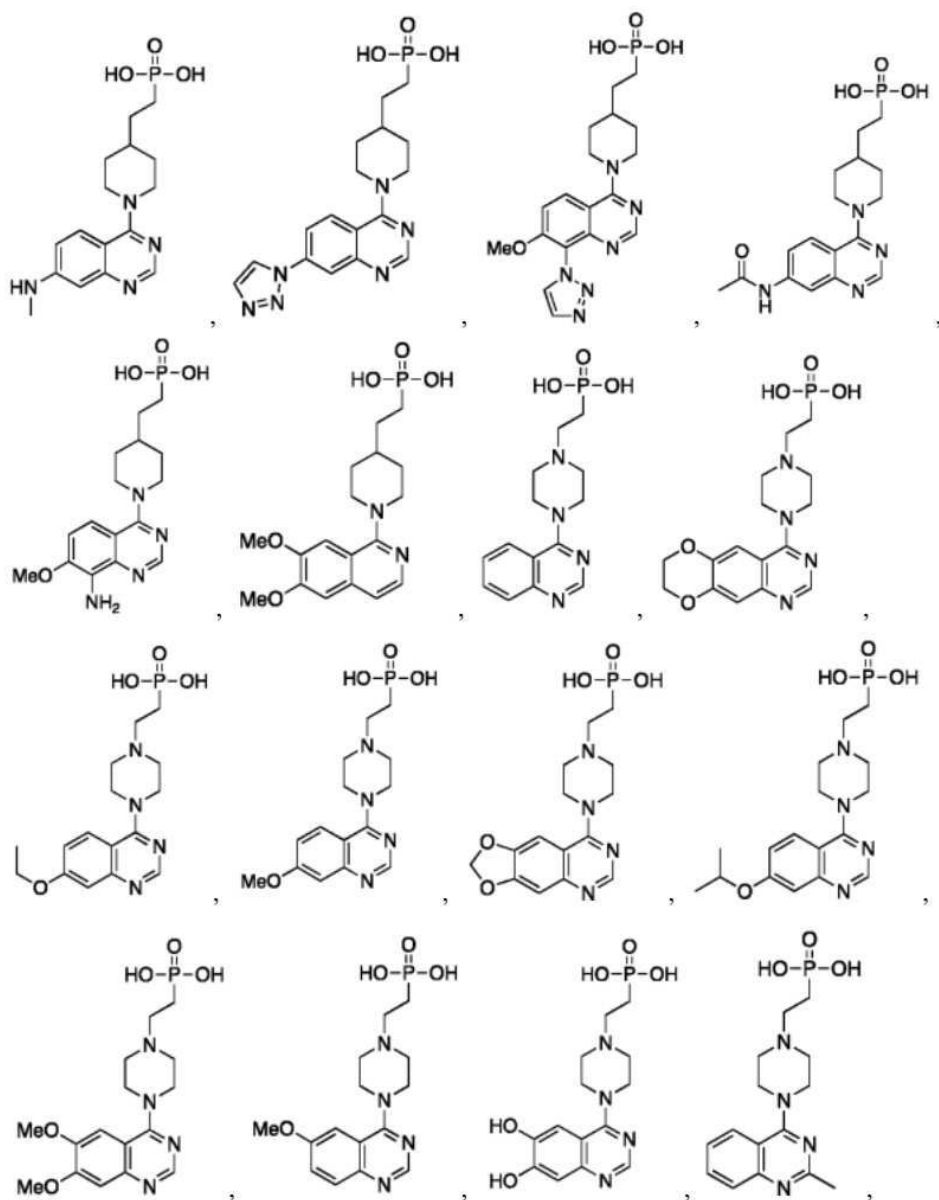
청구항 11

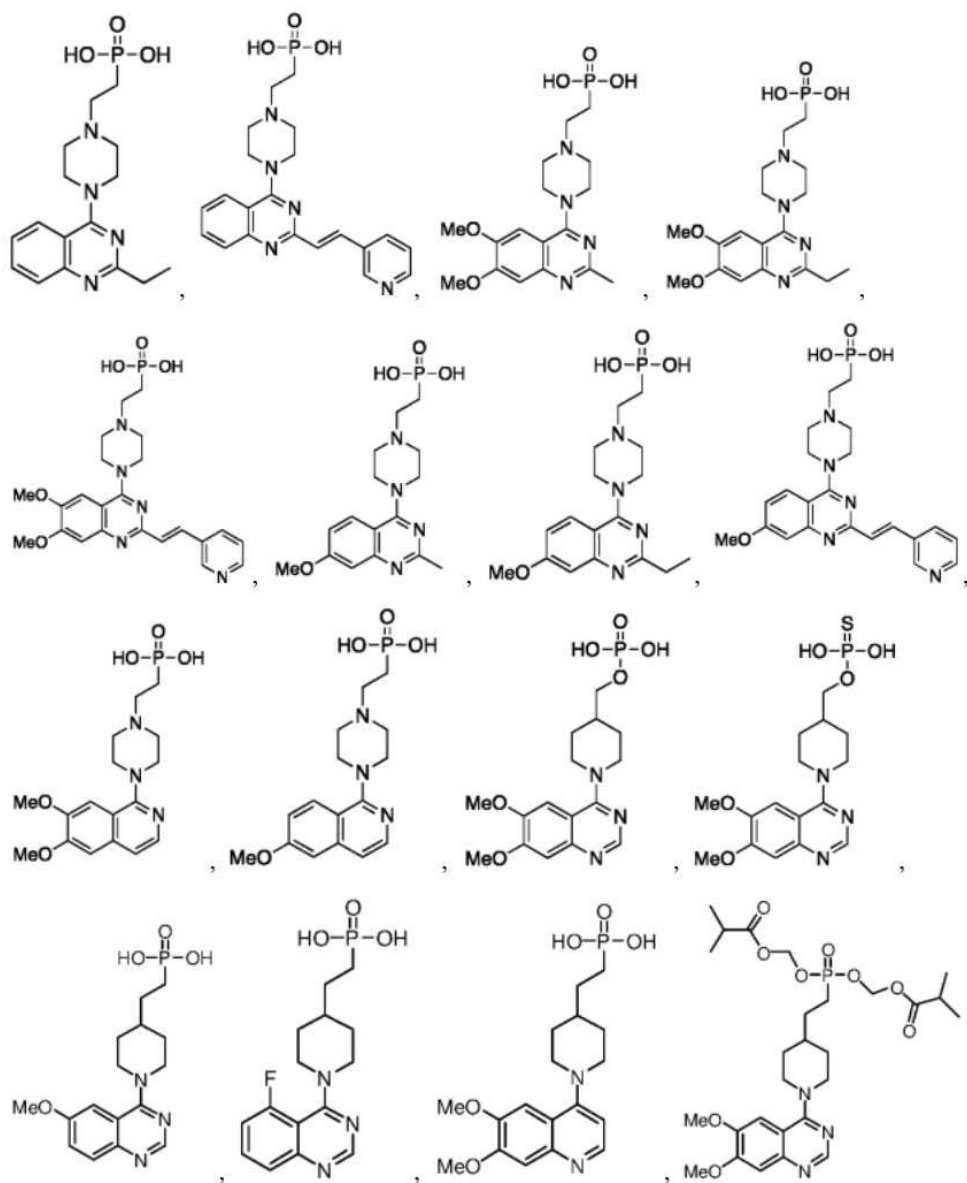
제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

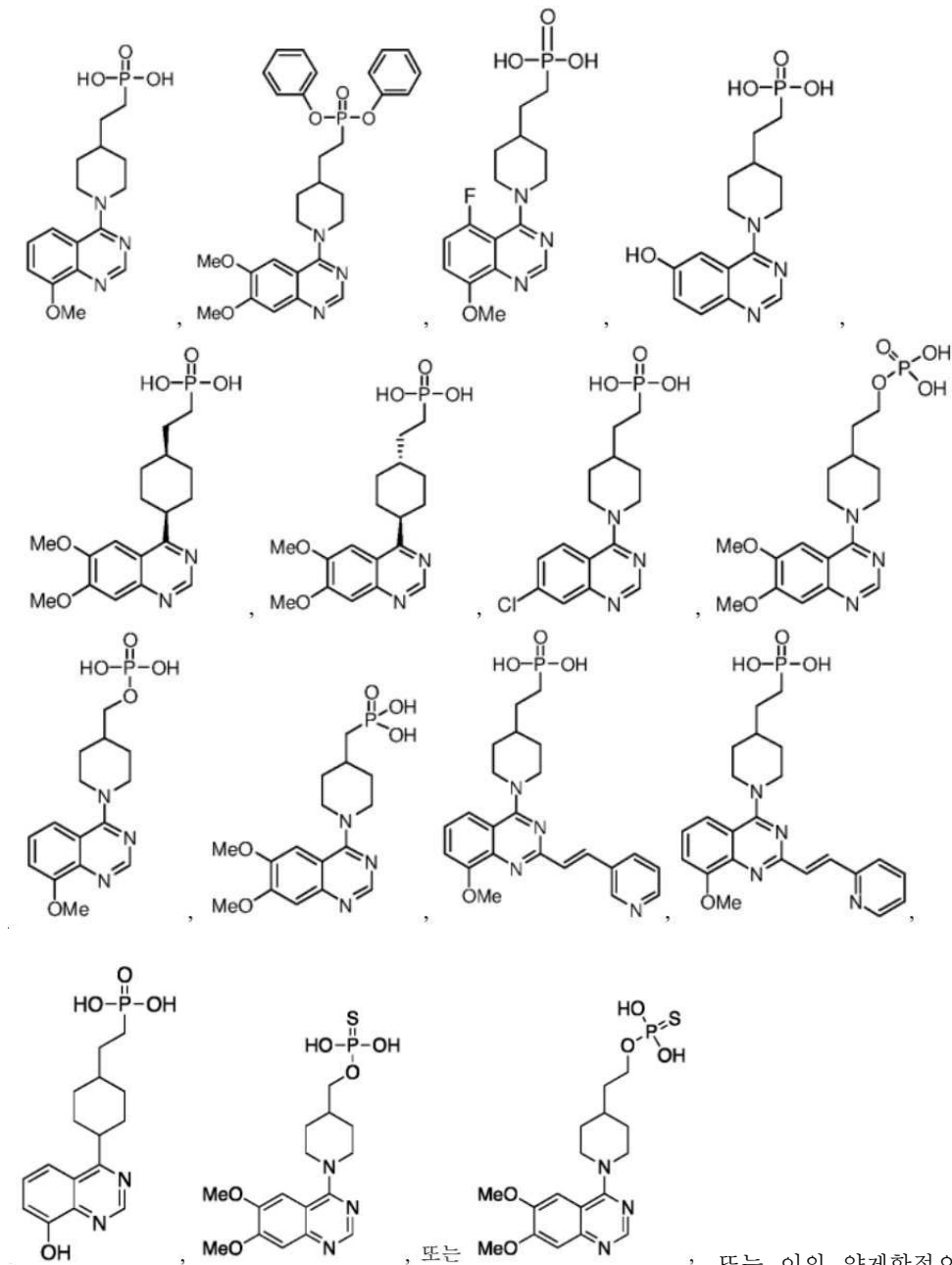








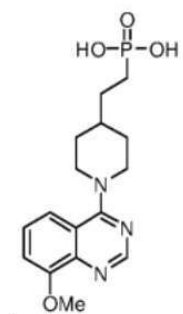




용매화물.

## 청구항 12

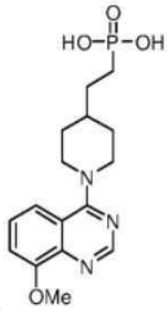
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

## 청구항 13

제1항에 있어서,



인 화합물.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 9월 8일자로 출원된 미국 가출원 제62/556,117호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 정부 권리

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원에 의해 수여된 계약 CA190896 및 CA228044와 미국 국방부에 의해 수여된 계약 W81XWH-18-1-0041하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명의 소정의 권리를 갖는다.

## 배경 기술

[0005] 환식 구아노신 모노포스페이트-아데노신 모노포스페이트(cGAMP)는 중요한 항암 선천 면역 경로인 STING(Stimulator of Interferon Gene) 경로를 활성화시킨다. cGAS-cGAMP-STING 경로는 암 및 자가면역 장애를 비롯한 미생물 감염 또는 병리생리학 조건으로 인해 세포질 DNA의 존재하에 활성화된다. 환식 GMP-AMP 합성효소(cGAS)는 뉴클레오타이드전달효소 계열에 속하고 신호전달 분자인 (2'-5', 3'-5') 환식 GMP-AMP(또는 2',3'-cGAMP 또는 환식 구아노신 모노포스페이트-아데노신 모노포스페이트, cGAMP)를 생성하기 위하여 사이토솔 dsDNA

## 발명의 내용

본 개시내용의 이들 및 기타 이점과 특징은, 이하에 더욱 완전히 기재된 조성물 및 사용 방법의 상세를 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다.

도 5는 ENPP1이 면역전달체 cGAMP를 조절하는 선천 면역의 면역관문제인 것을 예시하는 개략도를 도시한다.

동등한 임의의 방법 및 재료가 또한 본 개시내용의 실시형태의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다.

- [0013] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위에서, 단수형태의 표현은 문맥이 달리 명확하게 기술하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함하는 것임의 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 단일의 화합물뿐만 아니라 2종 이상의 화합물의 조합도 포함하고, "치환체"에 대한 언급은 단일의 치환체뿐만 아니라 2개 이상의 치환체를 포함하는 등이다.
- [0014] 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 소정의 용어가 이하에 기술된 정의에 따라서 사용될 것이다. 본 명세서에서 제공되는 정의는 서로 배타적인 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 몇몇 화학적 모이어티는 하나 초과 용어의 정의 내에 들어갈 수 있다.
- [0015] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "예를 들어", "예를 들면", "와 같은" 또는 "포함하는"은 더욱 일반적인 주제를 더욱 명확하게 하는 예를 도입하는 것을 의미한다. 이들 예는 본 개시내용을 이해하기 위한 보조로서만 제공되고, 어떠한 방식으로든 제한되는 것을 의미하지 않는다.
- [0016] 본 명세서에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 전에 이들의 개시를 위해서만 제공된다. 본 명세서에서는, 본 발명이 종래의 발명에 의해서 이러한 공개를 앞당길 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 제공된 공개 날짜는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제의 공개 날짜와는 상이할 수도 있다.
- [0017] 용어 "활성제", "길항제", "저해제", "약물" 및 "약리학적 활성제"는, 유기체(인간 또는 동물)에 투여될 경우, 국소 및/또는 전신 작용에 의해서 목적하는 약리적 및/또는 생리적 효과를 유도하는 화학 물질 또는 화합물을 지칭하기 위하여 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.
- [0018] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은, 목적하는 약리적 및/또는 생리적 효과, 예컨대, 종양 부담의 저감을 얻는 것을 지칭한다. 이 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나, 질환에 대한 부분적 또는 완전한 치유 및/또는 질환에 기인하는 부작용의 관점에서 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환의 어떠한 치료라도 포함하며, (a) 질환 또는 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환을 가진 것으로 진단되지 않은 질환 또는 질환의 증상(예컨대, (만성 HCV 감염의 맥락에서 초래될 수 있는 간 섬유증에서와 같이) 원발성 질환과 연관되거나 이에 의해 초래될 수 있는 질환을 포함)을 방지하는 것; (b) 질환을 저해시키는 것, 즉, 질환의 발병을 저지하는 것; 및 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행(예컨대, 종양 부담의 감소)을 초래하는 것을 포함한다.
- [0019] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 환자, 예컨대, 포유동물에게 투여하기에 허용 가능한 염(주어진 투약 용법에 대해서 허용 가능한 포유동물 안정성을 지니는 반대이온을 갖는 염)을 의미한다. 이러한 염은 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기으로부터 그리고 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭하며, 여기서 염은 당업계에서 잘 알려진 각종 유기 및 무기 반대이온으로부터 유래되고, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 분자가 염기성 작용성을 함유할 경우, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 폼에이트, 타트레이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 포함한다.
- [0020] 용어 "개체", "숙주", "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되고, 유인원 및 인간을 비롯한 인간 및 비-인간 영장류; 래트 및 마우스를 비롯한 설치류; 소; 말; 양; 고양이; 개; 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 동물을 지칭한다. "포유류"는 임의의 포유동물 종의 구성원 또는 구성원들을 의미하고, 예로써, 소; 고양이; 말; 소; 양; 설치류 등 및 영장류, 예컨대, 비-인간 영장류, 및 인간을 포함한다. 비-인간 동물 모델, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 비-인간 영장류, 쥐과, 토끼목 등은 실험 연구에 이용될 수 있다.
- [0021] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결정하는", "측정하는", "평가하는" 및 "검정하는"은 호환 가능하게 이용되고 정량적 결정과 정성적 결정을 둘 다 포함한다.
- [0022] 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되는 용어 "폴리펩타이드" 및 "단백질"은, 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭하며, 암호화된 및 비암호화된 아미노산, 화학적 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 이 용어는 비상동성 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질, 비상동성 및 천연 리더 서열을 갖고, N-말단 메티오닌 잔기를 갖거나 갖지 않는 융합 단백질; 면역적으로 태그화된 단백질; 검출 가능한 융합 파트너를 갖는 융합 단백질, 예컨대, 형광 단백질,  $\beta$ -갈락토시

다제, 루시페라제 등을 융합 파트너로서 포함하는 융합 단백질; 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 융합 단백질을 포함한다.

[0023] 용어 "핵산 분자" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 호환 가능하게 사용되고, 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이의 유사체를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 임의의 3-차원 구조를 가질 수 있고, 기지의 또는 미지의 임의의 기능을 수행할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 유전자, 유전자 단편, 엑손, 인트론, 메신저 RNA(mRNA), 전달 RNA, 리보솜 RNA, 리보자임, cDNA, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 분지형 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드, 벡터, 임의의 서열의 단리된 DNA, 대조 영역, 임의의 서열의 단리된 RNA, 핵산 프로브 및 프라이머를 포함한다. 핵산 분자는 선형 또는 원형일 수 있다.

[0024] "치료적 유효량" 또는 "효과량"은, 질환, 병태 또는 장애를 치료하기 위하여 포유동물 또는 다른 대상체에게 투여될 경우, 질환, 병태 또는 장애에 대한 이러한 치료를 시행하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "단위 투약 형태"는, 인간 및 동물 대상체에 대해서 단일 투약량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 관련하여 목적하는 효과를 내는데 충분한 양으로 계산된 화합물(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노 피리미딘 화합물)의 미리 결정된 양을 함유한다. 단위 투약 형태에 대한 사양은 이용되는 특정 화합물 및 달성하고자 하는 효과, 그리고 숙주에서 각 화합물과 관련된 약리학에 따라 좌우된다.

[0026] "약제학적으로 허용 가능한 부형제", "약제학적으로 허용 가능한 희석제", "약제학적으로 허용 가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용 가능한 애주번트"는 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로도 달라 바람직하지 않지도 않은 약제학적 조성물의 제조에 있어서 유용한 부형제, 희석제, 담체 및 애주번트를 의미하고, 인간 약제학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도를 위하여 허용 가능한 부형제, 희석제, 담체 및 애주번트를 포함한다. 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제, 담체 및 애주번트"는 이러한 부형제, 희석제, 담체 및 애주번트의 1종과 1종 초과 둘 다를 포함한다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적 조성물"은 포유동물, 특히 인간과 같은 대상체에게 투여하기에 적합한 조성물을 포괄하는 것을 의미한다. 일반적으로 "약제학적 조성물"은 멸균되어 있고, 바람직하게는 대상체 내의 바람직한 반응을 유도해낼 수 있는 오염물이 없는 것이다(예컨대, 약제학적 조성물 중의 화합물(들)은 약제학적 등급이다). 약제학적 조성물은 경구, 협측, 직장, 비경구, 복강내, 피부내, 기관내, 근육내, 피하 등을 비롯한 많은 상이한 투여 경로를 통해서 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하기 위하여 설계될 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "화합식을 갖는" 또는 "구조를 갖는"은, 제한이 되도록 의도된 것이 아니라, 용어 "포함하는"이 통상 사용되는 것과 같은 방식으로 사용된다. 용어 "독립적으로 ..로부터 선택된"은, 인용된 요소, 예컨대, R기 등이 동일 또는 상이할 수 있는 것을 나타내도록 본 명세서에서 사용된다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할 수 있다", "선택적", "선택적으로" 또는 "선택적으로 일 수 있다"는, 후속적으로 기재된 상황이 일어날 수도 있거나 또는 일어나지 않을 수도 있는 것을 의미하므로, 그 기재는 상황이 일어나는 경우와 상황이 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, 어구 "선택적으로 치환된"은 비-수소 치환체가 주어진 원자에 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있는 것을 의미하며, 따라서 그 기재는 비-수소 치환체가 존재하는 구조와 비-수소 치환체가 존재하지 않는 구조를 포함한다.

[0030] "아실"은 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알켄일-C(O)-, 치환된 알켄일-C(O)-, 알킨일-C(O)-, 사이클로알킬-C(O)-, 치환된 사이클로알킬-C(O)-, 사이클로알켄일-C(O)-, 치환된 사이클로알켄일-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로사이클릴-C(O)-, 및 치환된 헤테로사이클릴-C(O)-기를 지칭하되, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알킨일, 치환된 알킨일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 복소환식, 및 치환된 복소환식은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기  $\text{CH}_3\text{C(O)-}$ 를 포함한다.

[0031] 용어 "알킬"은, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, t-부틸, 옥틸, 데실 등뿐만 아니라, 사이클로알킬기, 예컨대, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등과 같이 반드시 1 내지 약 24개의 탄소 원자를 함유하



는 것은 아니지만, 전형적으로 분지된 또는 비분지된 포화 탄화수소기(즉, 모노-라디칼)를 포함한다. 일반적으로, 반드시 필요한 것은 아니지만, 본 명세서에서의 알킬기는 1 내지 약 18개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 이러한 기는 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬기를 의도한다. "치환된 알킬"은 1개 이상의 치환체 기로 치환된 알킬을 지칭하고, 이것은 카보닐기(즉, 치환된 알킬기가  $-C(=O)-$  모이어티를 포함할 수 있음)에서와 같이, 알킬 치환체 내의 동일한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 대체되는 경우를 포함한다. 용어 "헤테로원자-함유 알킬" 및 "헤테로알킬"은, 아래에서 더욱 상세히 기재되는 바와 같이, 적어도 1개의 탄소 원자가 헤테로원자로 교체된 알킬 치환체를 지칭한다. 달리 표시되지 않는다면, 용어 "알킬" 및 "저급 알킬"은 각각 선형, 분지형, 환식, 비치환된, 치환된, 및/또는 헤테로원자-함유 알킬 또는 저급 알킬을 포함한다.

[0032] 용어 "치환된 알킬"은, 알킬 사슬 내의 1개 이상의 탄소 원자가 선택적으로  $-O-$ ,  $-N-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_n-$ (여기서  $n$ 은 0 내지 2임),  $-NR-$ ( $R$ 은 수소 또는 알킬임)과 같은 헤테로원자로 선택적으로 대체되어 있고 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 사이아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 나이트로,  $-SO-$ 알킬,  $-SO-$ 아릴,  $-SO-$ 헤테로아릴,  $-SO_2-$ 알킬,  $-SO_2-$ 아릴,  $-SO_2-$ 헤테로아릴 및  $-NRaRb$ (여기서  $R'$  및  $R''$ 은 동일 또는 상이할 수 있고 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및 복소환식으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체를 갖는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 포함하는 것을 의미한다.

[0033] 용어 "알켄일"은, 에텐일,  $n$ -프로펜일, 아이소프로펜일,  $n$ -부텐일, 아이소부텐일, 옥텐일, 데센일, 테트라데센일, 헥사데센일, 에이코센일, 테트라코센일 등과 같이, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 2 내지 약 24개의 탄소 원자의 선형, 분지형 또는 환식 탄화수소기를 지칭한다. 일반적으로, 재차 반드시 필요한 것은 아니지만, 본 명세서에서의 알켄일기는 2 내지 약 18개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 용어 "저급 알켄일"은 2 내지 6개의 탄소 원자의 알켄일기를 의도한다. 용어 "치환된 알켄일"은 1개 이상의 치환체 기로 치환된 알켄일을 지칭하고, 용어 "헤테로원자-함유 알켄일" 및 "헤테로알켄일"은 적어도 1개의 탄소 원자가 헤테로원자로 교체된 알켄일을 지칭한다. 달리 표시되지 않는다면, 용어 "알켄일" 및 "저급 알켄일"은 각각 선형, 분지형, 환식, 비치환된, 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 알켄일 및 저급 알켄일을 각각 포함한다.

[0034] 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 2 내지 24개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 탄화수소기, 예컨대 에틴일,  $n$ -프로핀일 등을 지칭한다. 일반적으로, 재차 반드시 그럴 필요는 없지만, 본 명세서에서의 알킨일기는 2 내지 약 18개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 이러한 기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 더 함유할 수 있다. 용어 "저급 알킨일"은 2 내지 6개의 탄소 원자의 알킨일기를 의도한다. 용어 "치환된 알킨일"은 1개 이상의 치환체 기로 치환된 알킨일을 지칭하고, 용어 "헤테로원자-함유 알킨일" 및 "헤테로알킨일"은 적어도 1개의 탄소 원자가 헤테로원자로 교체된 알킨일을 지칭한다. 달리 표시되지 않는다면, 용어 "알킨일" 및 "저급 알킨일"은 각각 선형, 분지형, 비치환된, 치환된, 및/또는 헤테로원자-함유 알킨일 및 저급 알킨일을 포함한다.

[0035] 용어 "알콕시"는, 단일의 말단 에터 연쇄를 통해서 결합된 알킬을 지칭하며; 즉, "알콕시"기는  $-O-$ 알킬로서 표시될 수 있고, 여기서 알킬을 위에서 정의된 바와 같다. "저급 알콕시"기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시기를 지칭하고, 예를 들어, 메톡시, 에톡시,  $n$ -프로폭시, 아이소프로폭시,  $t$ -부틸옥시 등을 포함한다. 본 명세서에서 " $C_1$ - $C_6$  알콕시" 또는 "저급 알콕시"로서 식별되는 치환체는, 예를 들어, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 추가의 예로서, 이러한 치환체는 1 또는 2개의 탄소 원자를 함유할 수 있다(즉, 메톡시 및 에톡시).

[0036] 용어 "치환된 알콕시"는 치환된 알킬- $O-$ , 치환된 알켄일- $O-$ , 치환된 사이클로알킬- $O-$ , 치환된 사이클로알켄일- $O-$ , 및 치환된 알킨일- $O-$ 기를 지칭하되, 여기서 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알켄일 및 치환된 알킨일 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0037] 용어 "아릴"은, 달리 특정되지 않는 한, 일반적으로, 반드시 그런 것은 아니지만, 5 내지 30개의 탄소 원자를 포함하고 그리고 함께 축합되거나, 직접 연결되거나 또는 독립적으로 연결된(따라서 상이한 방향족 고리가 메틸렌 또는 에틸렌 모이어티와 같은 공통 기에 결합됨) 방향족 치환체를 지칭한다. 아릴기는, 예를 들어, 5 내지 20개의 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 추가의 예로서, 5 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 예를 들어,



아릴기는 1개의 방향족 고리 또는 2개 이상의 축합된 또는 연결된 방향족 고리(즉, 바이아릴, 아릴-치환된 아릴 등)를 함유할 수 있다. 그 예는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 다이페닐에터, 다이페닐아민, 벤조페논 등을 포함한다. "치환된 아릴"은 1개 이상의 치환체 기로 치환된 아릴 모이어티를 지칭하고, 용어 "헤테로원자-함유 아릴" 및 "헤테로아릴"은, 적어도 1개의 탄소 원자가 이하에 더욱 상세히 기재되는 바와 같은 헤테로원자로 교체된 치환체를 지칭한다. 아릴은 안정적인 환식, 복소환식, 다환식, 및 다수 복소환식의 불포화 C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 모이어티를 포함하도록 의도되며, 예로서, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 피리딜, 퓨릴, 티오펜, 이미다조일, 피리미딘일, 및 옥사조일을 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니며; 이들은 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 분지쇄 또는 직쇄 알킬, 아실옥시, 카바모일, 아미노, N-아실아미노, 나이트로, 할로젠, 트라이플루오로메틸, 사이아노 및 카복실로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 구성원으로 더 치환될 수 있다(예컨대, 문헌[Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry] 참조). 달리 표시되지 않는다면, 용어 "아릴"은 비치환된, 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 방향족 치환체를 포함한다.

[0038] 용어 "아르알킬"은 아릴 치환체를 가진 알킬기를 지칭하고, 용어 "알크아릴"은 알킬 치환체를 가진 아릴기를 지칭하며, 여기서 "알킬" 및 "아릴"은 위에서 정의된 바와 같다. 일반적으로, 본 명세서에서의 아르알킬 및 알크아릴기는 6 내지 30개의 탄소 원자를 함유한다. 아르알킬 및 알크아릴기는, 예를 들어, 6 내지 20개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 추가의 예로서, 이러한 기는 6 내지 12개의 탄소 원자를 함유할 수 있다.

[0039] 용어 "알킬렌"은 다이-라디칼 알킬기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 이러한 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 사슬을 포함하며, 이는 치환 또는 비치환될 수 있고, 1개 이상의 치환식기를 함유할 수 있고, 헤테로원자-함유일 수 있다. "저급 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 연쇄를 지칭한다. 그 예는, 메틸렌(--CH<sub>2</sub>--), 에틸렌(--CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--), 프로필렌(--CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--), 2-메틸프로필렌(--CH<sub>2</sub>--CH(CH<sub>3</sub>)--CH<sub>2</sub>--), 헥실렌(--(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>--) 등을 포함한다.

[0040] 유사하게, 용어 "알켄일렌", "알킨일렌", "아릴렌", "아르알킬렌" 및 "알크아릴렌"은 각각 다이-라디칼 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 알크아릴기를 지칭한다.

[0041] 용어 "아미노"는 -NRR'기를 지칭하되, 여기서 R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 비수소 치환체이고, 비수소 치환체는, 예를 들어, 알킬, 아릴, 알켄일, 아르알킬, 및 이의 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 변종을 포함한다.

[0042] 용어 "할로" 및 "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도 치환체를 지칭하도록 통상의 의미로 사용된다.

[0043] "카복실", "카복시" 또는 "카복실레이트"는 -CO<sub>2</sub>H 또는 이의 염을 지칭한다.

[0044] "사이클로알킬"은 축합, 분지 및 스피로 고리계를 포함하는 단일 또는 다수의 환식 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 환식 알킬기를 지칭한다. 적합한 사이클로알킬기의 예는, 예를 들면, 아다만틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸 등을 포함한다. 이러한 사이클로알킬기는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만탄일 등과 같은 다수의 고리 구조를 포함한다.

[0045] 용어 "치환된 사이클로알킬"은, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 사이아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오펜, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 나이트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴로부터 선택된, 1 내지 5개의 치환체 또는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 사이클로알킬기를 지칭한다.

[0046] "헤테로원자-함유 알킬기"(또한 "헤테로알킬"기로도 지칭됨) 또는 "헤테로원자-함유 아릴기"(또한 "헤테로아릴"기로도 지칭됨)에서와 같은 용어 "헤테로원자-함유"는, 1개 이상의 탄소 원자가 탄소 이외의 원자, 예컨대, 질소, 산소, 황, 인 또는 규소, 전형적으로 질소, 산소 또는 황으로 교체된 분자, 연쇄 또는 치환체를 지칭한다. 유사하게, 용어 "헤테로알킬"은 헤테로원자-함유인 알킬 치환체를 지칭하고, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 헤테로원자-함유인 사이클로알킬 치환체를 지칭하고, 용어 "복소환식" 또는 "복소환"은 헤테로원자-함유

인 환식 치환체를 지칭하고, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로방향족"은 각각 헤테로원자-함유 중인 "아릴" 및 "방향족" 치환체를 지칭한다. 헤테로알킬기의 예는 알콕시아릴, 알킬설파닐-치환된 알킬, N-알킬화된 아미노 알킬 등을 포함한다. 헤테로아릴 치환체의 예는 피롤릴, 피롤리딘일, 피리딘일, 퀴놀린일, 인돌릴, 퓨릴, 피리미딘일, 이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하고, 헤테로원자-함유 치환식기의 예는 피롤리디노, 몰폴리노, 피페라지노, 피페리디노, 테트라하이드로퓨란일 등이다.

[0047] "헤테로아릴"은 고리 내에 1 내지 15개의 탄소 원자, 예컨대, 1 내지 10개의 탄소 원자 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자의 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴기는 고리계 내에 단일 고리(예컨대, 피리딘일, 이미다졸릴 또는 퓨릴) 또는 다수의 축합 고리(예를 들어, 인돌리진일, 퀴놀린일, 벤조퓨란, 벤즈이미다졸릴 또는 벤조티엔일과 같은 기에서와 같이)를 가질 수 있되, 여기서 고리계 내의 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 단, 부착점은 방향족 고리의 원자를 통한 것이다. 소정의 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드(N→O), 설피닐, 또는 설포닐 모이어티를 제공한다. 이 용어는, 예로써, 피리딘일, 피롤릴, 인돌릴, 티오펜일 및 퓨란일을 포함한다. 헤테로아릴 치환체에 대한 정의에 의해 달리 제약되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴기는, 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알켄일, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알크아릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카복실, 카복실알킬, 사이아노, 할로젠, 나이트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴 및 트라이할로메틸로부터 선택된, 1 내지 5 개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0048] 용어 "복소환", "복소환식" 및 "헤테로사이클릴"은, 축합, 가교 및 스피로 고리계를 포함하고 3 내지 15개의 고리 원자를 갖고, 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는, 단일의 고리 또는 다수의 축합된 고리를 지칭한다. 이들 고리 헤테로원자는 질소, 황 및 산소로부터 선택되되, 여기서 축합 고리계에서, 고리의 1개 이상은 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있되, 단, 부착점은 비-방향족 고리를 통한 것이다. 소정의 실시형태에 있어서, 복소환식 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>- 모이어티를 제공한다.

[0049] 복소환 및 헤테로아릴의 예는, 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 다이하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 아이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸 피리딘, 퀴놀살린, 퀴아졸린, 신놀린, 프레티딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 아이소티아졸, 페나진, 아이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 몰폴린일, 티오몰폴린일(또한 티아몰폴린일으로도 지칭됨), 1,1-다이옥소티오몰폴린일, 피페리딘일, 피롤리딘, 테트라하이드로퓨란일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0050] 복소환식 치환체에 대한 정의에 의해 달리 제약되지 않는 한, 이러한 복소환식 기는, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 사이아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카복실, 카복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 나이트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 축합 복소환으로부터 선택된, 1 내지 5, 또는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0051] "하이드로카빌"은, 선형, 분지형, 환식, 포화 및 불포화 중, 예컨대, 알킬기, 알켄일기, 아릴기 등을 포함하는, 1 내지 약 30개의 탄소 원자를 함유하고, 1 내지 약 24개의 탄소 원자를 함유하고, 1 내지 약 18개의 탄소 원자를 더 포함하고, 그리고 약 1 내지 12개의 탄소 원자를 더 포함하는 1가 하이드로카빌 라디칼을 지칭한다. 하이드로카빌은 1개 이상의 치환체 기로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로원자-함유 하이드로카빌"은 적어도 1개의 탄소 원자가 헤테로원자로 교체된 하이드로카빌을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "하이드로카빌"은, 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 하이드로카빌 모이어티를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0052] 전술한 정의의 몇몇에서 암시된 바와 같이, "치환된 하이드로카빌", "치환된 알킬", "치환된 아릴" 등에서와 같이 "치환된"은, 하이드로카빌, 알킬, 아릴, 또는 기타 모이어티에서, 탄소 (또는 다른) 원자에 결합된 적어도 1개의 수소 원자가 1개 이상의 비-수소 치환체로 교체되는 것을 의미한다. 이러한 치환체의 예는, 제한 없이, 작용기, 및 하이드로카빌 모이어티 C1-C24 알킬(C1-C18 알킬을 포함, C1-C12 알킬을 더 포함, 그리고 C1-C6 알킬을 더 포함), C2-C24 알켄일(C2-C18 알켄일을 포함, C2-C12 알켄일을 더 포함, 그리고 C2-C6 알켄일을 더 포함), C2-C24 알킨일(C2-C18 알킨일을 포함, C2-C12 알킨일을 더 포함, 그리고 C2-C6 알킨일을 더 포함), C5-C30 아릴(C5-C20 아릴을 더 포함, 그리고 C5-C12 아릴을 더 포함), 및 C6-C30 아르알킬(C6-C20 아르알킬을 포함, 그리고 C6-C12 아르알킬을 더 포함)을 포함한다. 위에서 언급된 하이드로카빌 모이어티는 구체적으로 나열된 것과 같은 1개 이상의 작용기 또는 추가의 하이드로카빌 모이어티로 더 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 기재된 기의 어느 것이라도, 비치환된 기에 부가해서, 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 모이어티를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0053] "설폰닐"은 SO<sub>2</sub>-알킬, SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, SO<sub>2</sub>-알켄일, SO<sub>2</sub>-치환된 알켄일, SO<sub>2</sub>-사이클로알킬, SO<sub>2</sub>-치환된 사이클로알킬, SO<sub>2</sub>-사이클로알켄일, SO<sub>2</sub>-치환된 사이클로알켄일, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>-치환된 아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, SO<sub>2</sub>-치환된 헤테로아릴, SO<sub>2</sub>-복소환식 및 SO<sub>2</sub>-치환된 복소환식 기를 지칭하되, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알킨일, 치환된 알킨일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 복소환식, 및 치환된 복소환식은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 설폰닐은, 예로써, 메틸-SO<sub>2</sub>-, 페닐-SO<sub>2</sub>- 및 4-메틸페닐-SO<sub>2</sub>-를 포함한다.

[0054] 용어 "작용기"란, 화합기, 예컨대, 할로, 하이드록실, 설퍼드릴, C1-C24 알콕시, C2-C24 알켄일옥시, C2-C24 알킨일옥시, C5-C20 아릴옥시, 아실(C2-C24 알킬카보닐(-CO-알킬) 및 C6-C20 아릴카보닐(-CO-아릴)을 포함함), 아실옥시(-O-아실), C2-C24 알콕시카보닐(-CO-O-알킬), C6-C20 아릴옥시카보닐(-(CO)-O-아릴), 할로카보닐(-CO)-X, 여기서 X는 할로임), C2-C24 알킬카보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C6-C20 아릴카보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카복시(-COOH), 카복실라토(-COO-), 카바모일(-(CO)-NH<sub>2</sub>), 단일-치환된 C1-C24 알킬카바모일(-(CO)-NH(C1-C24 알킬)), 이-치환된 알킬카바모일(-(CO)-N(C1-C24 알킬)<sub>2</sub>), 단일-치환된 아릴카바모일(-(CO)-NH-아릴), 티오카바모일(-(CS)-NH<sub>2</sub>), 카바미도(-NH-(CO)-NH<sub>2</sub>), 사이아노(-C≡N), 아이소사이아노(-N≡C-), 사이아나토(-O-C≡N), 아이소사이아나토(-O-N≡C-), 아이소티오사이아나토(-S-C≡N), 아지도(-N=N=N-), 폼일(-(CO)-H), 티오폴임(-(CS)-H), 아미노(-NH<sub>2</sub>), 모노- 및 다이-(C1-C24 알킬)-치환된 아미노, 모노- 및 다이-(C5-C20 아릴)-치환된 아미노, C2-C24 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C5-C20 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 이미노(-CR=NH, 여기서 R = 수소, C1-C24 알킬, C5-C20 아릴, C6-C20 알크아릴, C6-C20 아르알킬 등), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R = 수소, 알킬, 아릴, 알크아릴 등), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R = 수소, 알킬, 아릴, 알크아릴 등), 나이트로(-NO<sub>2</sub>), 나이트로소(-NO), 설포(-SO<sub>2</sub>-OH), 설포네이트(-SO<sub>2</sub>-O-), C1-C24 알킬설퍼닐(-S-알킬; 또한 "알킬티오"로도 지칭됨), 아릴설퍼닐(-S-아릴; 또한 "아릴티오"로도 지칭됨), C1-C24 알킬설퍼닐(-(SO)-알킬), C5-C20 아릴설퍼닐(-(SO)-아릴), C1-C24 알킬설포닐(-SO<sub>2</sub>-알킬), C5-C20 아릴설포닐(-SO<sub>2</sub>-아릴), 포스포노(-P(O)(OH)<sub>2</sub>), 포스포네이트(-P(O)(O-)<sub>2</sub>), 포스피네이트(-P(O)(O-)), 포스포(-PO<sub>2</sub>), 및 포스피노(-PH<sub>2</sub>), 모노- 및 다이-(C1-C24 알킬)-치환된 포스피노, 모노- 및 다이-(C5-C20 아릴)-치환된 포스핀을 의미한다. 또한, 위에서 언급된 작용기는, 특정 기가 허용된다면, 1개 이상의 추가의 작용기로 또는 1개 이상의 하이드로카빌 모이어티, 예컨대, 위에서 구체적으로 열거된 것들로 더욱 치환될 수 있다.

[0055] "연결기", "링커 모이어티" 등에서와 같은 "연결" 또는 "링커"란, 공유 결합을 통해서 2개의 기를 잇는 연결 모이어티를 의미한다. 링커는 선형, 분지형, 환식 또는 단일 원자일 수 있다. 이러한 연결기의 예는 알킬, 알켄일렌, 알킨일렌, 아릴렌, 알크아릴렌, 아르알킬렌, 및 작용기를 함유하는 연결 모이어티, 제한 없이, 아미도(-NH-CO-), 우레일렌(-NH-CO-NH-), 이미드(-CO-NH-CO-), 에폭시(-O-), 에피티오(-S-), 에피다이옥시(-O-O-), 카보닐다이옥시(-O-CO-O-), 알킬다이옥시(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-), 에폭시이미노(-O-NH-), 에피미노(-NH-), 카보닐(-CO-) 등을 포함한다. 소정의 경우에, 링커 골격의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상의 탄소 원자는 황, 질소 또는 산소 헤테로원자로 선택적으로 치환될 수 있다. 골격 원자들 간의 결합은 포화 또는 불포화될 수 있고, 통상 1, 2 또는 3개 이하의 불포화 결합은 링커 골격에 존재할 것이다. 링커는 1개 이상의 치환체 기, 예를 들어, 알킬, 아릴 또는 알켄일기를 포함할 수 있다. 링커는, 제한 없이, 폴리(에틸렌 글리콜) 단위(들)(예컨대, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)-); 에터, 티오에터, 아민, 알킬(예컨대, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬)일 수 있고, 이것은 직쇄 또는 분지형, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로

필, 1-메틸에틸(아이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(t-부틸) 등일 수 있다. 링커 골격은 환식 기, 예를 들어, 아릴, 복소환 또는 사이클로알킬기를 포함할 수 있고, 여기서 환식 기의 2개 이상의 원자, 예컨대, 2, 3 또는 4개의 원자가 골격 내에 포함된다. 링커는 절단 가능할 수 있거나 또는 비절단 가능할 수 있다. 연결된 기에 대한 링커의 임의의 편리한 배향 및/또는 연결이 사용될 수 있다.

[0056] 용어 "치환된"이 가능한 치환된 기의 나열 전에 나타날 경우, 이 용어가 그 기의 모든 구성원에 적용되는 것이 의도된다. 예를 들어, 어구 "치환된 알킬 및 아릴"은 "치환된 알킬 및 치환된 아릴"로서 해석되어야 한다.

[0057] 본 명세서에서의 개시내용에 부가해서, 용어 "치환된"은, 특정 기 또는 라디칼을 변형시키는 데 사용될 경우, 또한 특정된 기 또는 라디칼의 1개 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로 이하에 정의된 바와 같은 동일한 또는 상이한 치환체 기로 교체되는 것을 의미할 수 있다.

[0058] 본 명세서에서의 개체 용어에 관하여 개시된 기에 부가해서, 특정된 기 또는 라디칼 내 포화된 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소(단일 탄소 상의 임의의 2개의 수소가 =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> 또는 =S로 대체될 수 있음) 대신에 치환하기 위한 치환체 기는, 달리 특정되지 않는 한, -R<sup>60</sup>, 할로, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, 트라이할로메틸, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>이고, 여기서 R<sup>60</sup>은 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R<sup>70</sup>은 독립적으로 수소 또는 R<sup>60</sup>이고; 각각의 R<sup>80</sup>은 독립적으로 R<sup>70</sup>이거나 또는 대안적으로, 2개의 R<sup>80</sup>은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져서, 5-, 6- 또는 7-원헤테로사이클로알킬을 형성하며, 이는 선택적으로 N이 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 치환을 가질 수 있는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 동일 또는 상이한 추가의 헤테로원자의 1 내지 4개를 포함할 수 있고; 각각의 M<sup>+</sup>는 순수한 단일의 양하전을 가진 반대 이온이다. 각각의 M<sup>+</sup>는 독립적으로 예를 들어 알칼리 이온, 예컨대, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예컨대, N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>; 또는 알칼리 토류 이온, 예컨대, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub> 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>일 수 있다("아래첨자 0.5는 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대이온 중 하나가 본 발명의 화합물의 이온화된 형태일 수 있고, 다른 하나는 염화물과 같은 전형적인 반대 이온일 수 있거나, 또는 본 명세서에 개시된 2개의 이온화된 화합물은 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대해서 반대이온으로서 역할 수 있거나, 또는 본 발명의 이중으로 이온화된 화합물은 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대해서 반대 이온으로서 역할할 수 있는 것을 의미한다). 구체적인 예로서, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>은 -NH<sub>2</sub>, -NH-알킬, N-피롤리딘일, N-피페라진일, 4N-메틸-피페라진-1-일 및 N-몰폴린일을 포함하는 것을 의미한다.

[0059] 본 명세서에서의 개시내용에 부가해서, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴 및 헤테로아릴기 내 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환체 기는, 달리 특정되지 않는 한, -R<sup>60</sup>, 할로, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, 트라이할로메틸, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>이고, 여기서 R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> 및 M<sup>+</sup>는 앞서 정의된 바와 같되, 단, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우에, 치환체는 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup> 또는 -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>이 아니다.

[0060] 본 명세서에서의 개체 용어에 관하여 개시된 기에 부가해서, "치환된" 헤테로알킬 및 사이클로헤테로알킬기에서



의 질소 원자 상의 수소에 대한 치환체기는, 달리 특정되지 않는 한,  $-R^{60}$ ,  $-O^{\bar{M}^+}$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^{\bar{M}^+}$ ,  $-NR^{80,80}$ , 트라이할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-S(O)_2O^{\bar{M}^+}$ ,  $-S(O)_2OR^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OS(O)_2O^{\bar{M}^+}$ ,  $-OS(O)_2OR^{70}$ ,  $-P(O)(O^{\bar{M}^+})_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^{\bar{M}^+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-C(O)OR^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80,80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80,80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OC(O)OR^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  및  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ 이되, 여기서  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  및  $M^+$ 는 앞서 정의된 바와 같다.

[0061] 본 명세서에서의 개시내용에 부가해서, 소정의 실시형태에 있어서, 치환된 기는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체, 1, 2 또는 3개의 치환체, 1 또는 2개의 치환체, 또는 1개의 치환체를 갖는다.

[0062] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 명확하게 정의되지 않은 치환체의 명명법은 작용기의 말단 부분을 명명하고 나서 부착점을 향하여 인접한 작용기를 명명함으로써 도달한다. 예를 들어, 치환체 "아릴알킬옥시카보닐"은 (아릴)-(알킬)-O-C(O)-기를 지칭한다.

[0063] 1개 이상의 치환체를 함유하는 본 명세서에 개시된 기 중 어느 것에 대해서도, 물론, 이러한 기가 입체적으로 실행 불가능하고/하거나 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴도 함유하지 않는 것이 이해된다. 또한, 본 발명의 화합물은 이들 화합물의 치환에서 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.

[0064] 소정의 실시형태에 있어서, 치환체는 화합물의 광학 이성질체성 및/또는 입체 이성질체성에 기여할 수 있다. 화합물의 염, 용매화물, 수화물 및 전구약물 형태가 또한 관심 대상이다. 이러한 모든 형태는, 본 개시내용에 의해 포괄된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 및 이성질체를 비롯한, 이의 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 및 이성질체 형태를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 약제학적 활성 유도체로 대사될 수 있다.

[0065] 달리 특정되지 않는 한, 원자에 대한 언급은 그 원자의 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, H에 대한 언급은  $^1H$ ,  $^2H$ (즉, D) 및  $^3H$ (즉, T)를 포함하는 것을 의미하고, C에 대한 언급은  $^{12}C$  및 탄소의 모든 동위원소(예컨대,  $^{13}C$ )를 포함하는 것을 의미한다.

[0066] 기타 용어 및 개념의 정의는 상세한 설명 전체를 통해서 나타난다.

# [0067] 상세한 설명

[0068] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 양상은 ENPP1의 저해를 위한 화합물, 조성물 및 방법을 포함한다. 방법의 양상은 샘플을 세포 불침투성 ENPP1 저해제와 접촉시켜 ENPP1의 cGAMP 가수분해 활성도를 저해시키는 것을 포함한다.

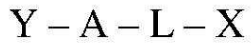
[0069] 또한 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 방법의 양상은 대상체에서 암을 치료하기 위하여 치료적 유효량의 ENPP1 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 방법의 양상은, cGAMP의 가수분해를 저해하고 대상체에서 암을 치료하기 위하여 치료적 유효량의 세포 불침투성 ENPP1 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0070] 이들 화합물 및 방법은 ENPP1의 저해가 바람직한 각종 용도에서의 사용을 발견한다.

# [0071] ENPP1-저해제 화합물

[0072] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 양상은 ENPP1 저해제 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 아릴 또는 헤테로아릴 고리계에 기초한 코어 구조, 예컨대, 친수성 헤드기에 연결된 쿼터올린, 아이소퀴놀린 또는 피리미딘기를 포함할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 고리계와 친수성 헤드기 사이의 링키는 단환식 탄소환 또는 복소환 및 비환식 링커를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 링커는 사이클로헥실, 피페리딘일 또는 피페라진일과 같은 1,4-이치환된 6-원 고리를 포함한다. 아릴 또는 헤테로아릴 고리계는 선택적으로 더 치환된다. 쿼터올린, 아이소퀴놀린 및 피리미딘 고리계를 포함하는 관심대상 예시적인 ENPP1 저해제 화합물은 화학식 I, IV, V, VI 및 VII 및 이하의 구조 1 내지 106에 제시된다.

[0073] 몇몇 경우에, 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



(I)

[0074]

[0075]

식 중,

[0076]

Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 탄소환, 치환된 탄소환, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0077]

A는 탄소환, 치환된 탄소환, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0078]

L은 공유 결합 또는 링커이며; 그리고

[0079]

X는 친수성 헤드기이다.

[0080]

용어 "친수성 헤드기"는, 친수성이고 수성 환경에서, 예컨대, 생리학적 조건하에 잘 용매화되고, 세포막에 대해 낮은 침투성을 갖는 본 발명의 화합물의 연결기를 지칭한다. 몇몇 경우에, 세포막에 대한 낮은 침투성이란, 막 (예컨대, 결합직장 Caco-2 또는 신장 MDCK 세포주와 같은 세포 단일층)을 통한 단리된 친수성 헤드기에 대한 수동 확산의 임의의 편리한 방법을 통해서 측정된 바와 같이,  $10^{-4}$  cm/s 이하, 예컨대,  $10^{-5}$  cm/s 이하,  $10^{-6}$  cm/s 이하,  $10^{-7}$  cm/s 이하,  $10^{-8}$  cm/s 이하,  $10^{-9}$  cm/s 이하, 또는 그 이하의 침투성 계수를 의미한다. 예컨대, 문헌 [Yang and Hinner, Methods Mol Biol. 2015; 1266: 29-53] 참조.

[0081]

친수성 헤드기는 부착되는 분자에 대해서 개선된 수용해도 및 저감된 세포 침투성을 부여할 수 있다. 친수성 헤드기는, 수성 환경에서 잘 용매화되고 막에 대해 낮은 침투성을 갖는 임의의 편리한 친수성 기일 수 있다. 소정의 경우에, 친수성 기는 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 별개의 작용기 또는 이의 치환된 버전이다. 일반적으로 용어 보다 크고 미하전된 극성기 또는 하전된 기는 낮은 침투성을 갖는다. 몇몇 경우에, 친수성 헤드기는 하전되고, 예컨대, 양으로 또는 음으로 하전된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기는 세포 침투성이 아니고 본 발명의 화합물에 대해 세포 불침투성을 부여한다. 친수성 헤드기, 또는 이의 전구약물 형태가 본 발명의 화합물의 목적하는 세포 침투성을 제공하도록 선택되는 것이 이해된다. 소정의 경우에, 친수성 헤드기는 중성 친수성 기이다. 몇몇 경우에, 친수성 헤드기는 프로모이어터를 포함한다. 소정의 경우에, 본 발명의 화합물은 세포 침투성이다.

[0082]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기 (X)는 포스포산 또는 포스포네이트, 포스포네이트 에스터, 포스페이트, 포스페이트 에스터, 티오포스페이트, 티오포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 설포네이트, 설포산, 설페이트, 하이드록삼산, 케토 산, 아마이드 및 카복실산으로부터 선택된다. 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기는 포스포산, 포스포네이트, 또는 이의 염이다. 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기는 포스페이트 또는 이의 염이다. 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기는 포스포네이트 에스터 또는 포스페이트 에스터이다.

[0083]

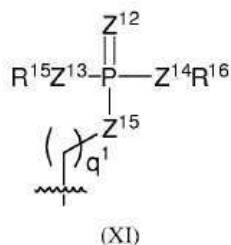
관심대상 친수성 헤드기의 특정 예는, 포스페이트( $\text{RPO}_4\text{H}^-$ ), 포스포네이트( $\text{RPO}_3\text{H}^-$ ), 붕산( $\text{RBO}_2\text{H}_2$ ), 카복실레이트( $\text{RCO}_2^-$ ), 설페이트( $\text{RSO}_4^-$ ), 설포네이트( $\text{RSO}_3^-$ ), 아민( $\text{RNH}_3^+$ ), 글리세롤, 당, 예컨대, 락토스로부터 선택되거나 또는 하이알루론산, 극성 아미노산, 폴리에틸렌 옥사이드 및 올리고에틸렌글리콜로부터 유래된 제1 분자를 포함하는 헤드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니며, 이는 콜린, 에탄올아민, 글리세롤, 핵산, 당, 이니시톨 및 세린으로부터 선택된 제2 분자의 잔기에 선택적으로 접합된다. 헤드기는 각종 기타 변형을 함유할 수 있고, 예를 들면, 올리고에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEG) 함유 헤드기의 경우에, 이러한 PEG 사슬은 추가의 변형을 위하여 메틸기로 종결될 수 있거나 또는 원위 작용기를 가질 수 있다. 친수성 헤드기의 예는 또한 티오포스페이트, 포스포콜린, 포스포글리세롤, 포스포에탄올아민, 포스포세린, 포스포이니시톨, 에틸포스포포틸콜린, 폴리에틸렌글리콜, 폴리글리세롤, 멜라민, 글루코사민, 트라이메틸아민, 스퍼민, 스퍼미딘, 및 접합된 카복실레이트, 설페이트, 붕산, 설포네이트, 설페이트 및 탄수화물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0084]

임의의 편리한 링커는 A를 X에 연결하는데 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, A는 공유 결합을 통해서 X에 연결된다. 소정의 경우에, A는 길이가 1 내지 12개의 원자, 예컨대, 길이가 1 내지 10, 1 내지 8 또는 1 내지 6개의 원자, 예컨대, 길이가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 원자의 선형 길이를 통해서 X에 연결된다. 링커 L은, 예

컨대, 에스터( $-\text{CO}_2-$ ), 아미도( $\text{CONH}$ ), 카바메이트( $\text{OCONH}$ ), 에터( $-\text{O}-$ ), 티오에터( $-\text{S}-$ ) 및/또는 아미노기( $-\text{NR}-$ , 여기서 R은 H 또는 알킬임)와 같은 연결 작용기 또는 헤테로원자로 선택적으로 치환된, ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬 링커 또는 치환된 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬 링커일 수 있다.

[0085] 화학식 (I)의 몇몇 경우에, L은 알킬, 치환된 알킬, 알킬옥시 및 치환된 알콕시로부터 선택되고; X는 포스폰산, 포스포네이트, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포르아미데이트 및 티오포스포르아미데이트로부터 선택된다. 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XI)의 기를 포함한다:



[0086]

[0087] 식 중,

[0088]  $Z^{12}$ 는 O 및 S로부터 선택되고;

[0089]  $Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 각각 독립적으로 O 및  $\text{NR}'$ 으로부터 선택되고;

[0090]  $Z^{15}$ 는 O 및  $\text{CH}_2$ 로부터 선택되고;

[0091]  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 에스터, 아마이드, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0092]  $\text{R}'$ 은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이며; 그리고

[0093]  $q^1$ 은 0 내지 6의 정수이다.

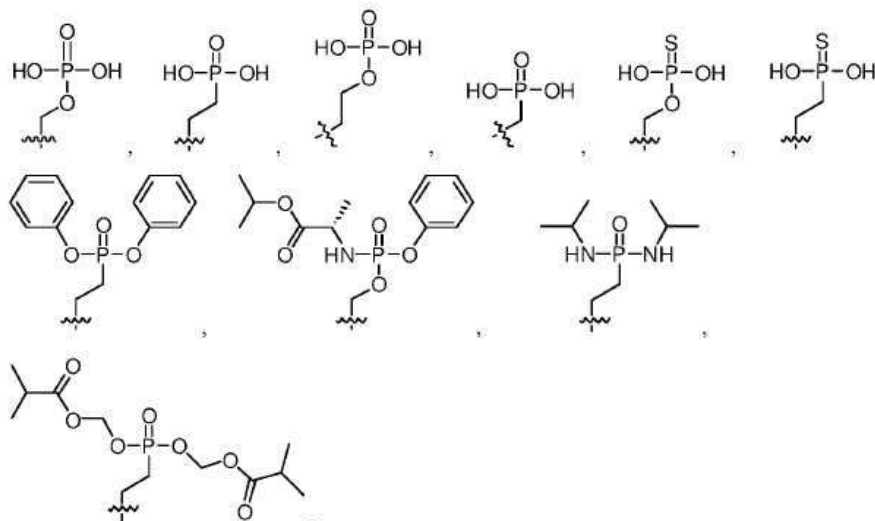
[0094] 화학식 (XI)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $Z^{12}$ ,  $Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 모두 산소 원자이고,  $Z^{15}$ 는  $\text{CH}_2$ 이다. 다른 경우에,  $Z^{12}$ 는 황 원자이고,  $Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 둘 다 산소 원자이며  $Z^{15}$ 는  $\text{CH}_2$ 이다. 다른 경우에,  $Z^{12}$ 는 황 원자이고,  $Z^{13}$ ,  $Z^{14}$ ,  $Z^{15}$ 는 모두 산소 원자이다. 몇몇 경우에,  $Z^{12}$ 는 산소 원자이고,  $Z^{13}$ 은  $\text{NR}'$ 이고,  $Z^{14}$ 는 산소 원자이며,  $Z^{15}$ 는 탄소 원자이다. 다른 경우에,  $Z^{12}$ 는 산소 원자이고,  $Z^{13}$ 은 질소 원자이며,  $Z^{14}$  및  $Z^{15}$ 는 둘 다 산소 원자이다. 다른 경우에,  $Z^{12}$ 는 산소 원자이고,  $Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 각각 독립적으로  $\text{NR}'$  및  $Z^{15}$ 는 산소 원자이다. 또 다른 경우에,  $Z^{12}$ 는 산소 원자이고,  $Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 각각 독립적으로  $\text{NR}'$ 이며,  $Z^{15}$ 는  $\text{CH}_2$ 이다. 화학식 (XI)의 기는 묘사된 구조의 1개 이상의 호변이성질체 형태를 포함할 수 있고, 이러한 모든 형태 및 이의 염이 포함되는 것을 의미하는 것이 이해된다.

[0095] 화학식 (XI)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 둘 다 수소 원자이다. 다른 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 둘 다 수소 이외의 치환체이다. 몇몇 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬기이다. 몇몇 다른 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 독립적으로 아릴기이다. 몇몇 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 독립적으로 알킬기이다. 몇몇 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 둘 다 에스터로 치환된 알킬기이다. 다른 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 둘 다 에스터로 치환된 알킬기이다. 소정의 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 둘 다 페닐기이다. 몇몇 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 동일한 치환체이다. 다른 경우에,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 상이한 치환체이다.

[0096] 화학식 (XI)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $Z^{15}$ 는 탄소 원자이고  $q^1$ 은 0이다. 다른 경우에,  $Z^{15}$ 는 탄소 원자이고  $q^1$

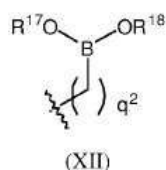
은 0 초과, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 몇몇 경우에,  $Z^{15}$ 는 탄소 원자이고  $q^1$ 은 1이다. 다른 실시형태에 있어서,  $Z^{15}$ 는 산소 원자이고  $q^1$ 은 1이다. 다른 경우에,  $Z^{15}$ 는 산소 원자이고  $q^1$ 은 1 초과, 예컨대 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 몇몇 경우에,  $Z^{15}$ 는 산소 원자이고  $q^1$ 은 2이다.

[0097] 화학식 (XI)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 기들 중 하나로부터 선택된다:



[0098]

[0099] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XII)의 기를 포함한다:



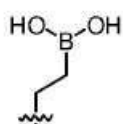
[0100]

[0101] 식 중,

[0102]  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 에스터, 아마이드, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는  $R^{17}$ 과  $R^{18}$ 은 이들이 부착되는 원자들과 함께 복소환 및 치환된 복소환로부터 선택된 기를 형성하며; 그리고

[0103]  $q^2$ 는 1 내지 6의 정수이다.

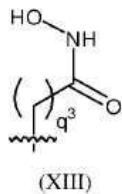
[0104] 화학식 (XII)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 둘 다 수소 원자이다. 다른 경우에,  $R^{17}$  및  $R^{18}$  둘 다는 수소 이외의 치환체이다. 화학식 (XII)의 소정의 실시형태에 있어서,  $q^2$ 는 1이다. 소정의 경우에,  $q^2$ 는 1 초과, 예컨대 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 화학식 (XII)의 몇몇 경우에,  $q^2$ 는 2이다. 화학식 (XII)의 소정의 실시형태에 있어서, 친수성 헤드기는 하기 구조를 갖는다:



[0105]

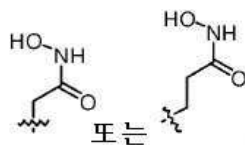


[0106] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XIII)의 기를 포함한다:



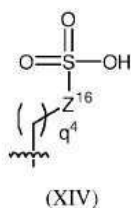
[0107]

[0108] 식 중,  $q^3$ 은 1 내지 6의 정수이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^3$ 은 1이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^3$ 은 1 초과, 예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^3$ 은 2이다. 화학식 (XIII)의 소정의 실시형태에 있어서, 친수성 헤드는 하기 구조를 갖는다:



[0109]

[0110] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XIV)의 기를 포함한다:



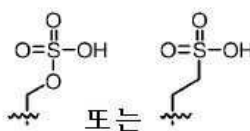
[0111]

[0112] 식 중,  $Z^{16}$ 은 0 및  $\text{CH}_2$ 로부터 선택되고; 그리고

[0113]  $q^1$ 은 0 내지 6(예컨대, 0 내지 5)의 정수이다.

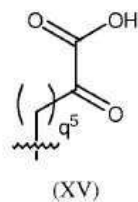
[0114] 화학식 (XIV)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $Z^{16}$ 은  $\text{CH}_2$ 이고  $q^4$ 은 0이다. 다른 경우에,  $Z^{16}$ 은  $\text{CH}_2$ 이고  $q^1$ 은 0 초과, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 몇몇 경우에,  $Z^{16}$ 은  $\text{CH}_2$ 이고  $q^1$ 은 1이다. 다른 실시형태에 있어서,  $Z^{16}$ 은 산소 원자이고  $q^1$ 은 1이다. 다른 경우에,  $Z^{16}$ 은 산소 원자이고  $q^1$ 은 1 초과, 예컨대 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 몇몇 경우에,  $Z^{16}$ 은 산소 원자이고  $q^1$ 은 2이다.

[0115] 화학식 (XIV)의 몇몇 실시형태에 있어서, 친수성 헤드는 하기의 기 중 하나로부터 선택된다:



[0116]

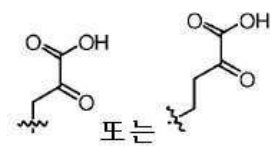
[0117] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XV)의 기를 포함한다:



[0118]

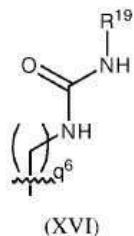
[0119] 식 중  $q^5$ 는 1 내지 6의 정수이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^5$ 는 1이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^5$ 는 1 초

과, 예컨대 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^5$ 는 2이다. 화학식 (XV)의 소정의 실시형태에 있어서, 친수성 헤더기는 하기 구조를 갖는다:



[0120]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XVI)의 기를 포함한다:



[0122]

식 중,

[0123]

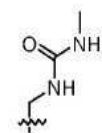
$\text{R}^{19}$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 에스터, 아마이드, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0124]

$q^6$ 은 1 내지 6의 정수이다.

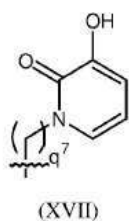
[0125]

화학식 (XVI)의 몇몇 실시형태에 있어서,  $\text{R}^{19}$ 는 수소이다. 다른 경우에,  $\text{R}^{19}$ 는 수소 이외의 치환체이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $\text{R}^{19}$ 는 알킬 또는 치환된 알킬이다. 화학식 (XVI)의 소정의 실시형태에 있어서,  $q^6$ 은 1이다. 소정의 경우에,  $q^6$ 은 1 초과, 예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 화학식 (XVI)의 몇몇 경우에,  $q^6$ 은 2이다. 화학식 (XVI)의 소정의 실시형태에 있어서, -L-X는 하기 구조를 갖는다:



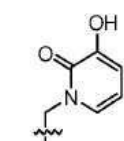
[0127]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L-X는 하기 화학식 (XVII)을 갖는다:



[0129]

식 중,  $q^7$ 은 1 내지 6의 정수이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^7$ 은 1이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^7$ 은 1 초과, 예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $q^7$ 는 2이다. 화학식 (XVII)의 소정의 실시형태에 있어서, L-X는 하기 구조를 갖는다:

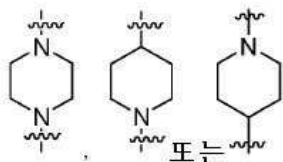


[0131]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 복소환 또는 치환된 복소환이다. 몇몇 경우에, A는 포화 복소환 또

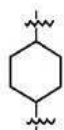
[0132]

는 치환된 포화 복소환이다. 복소환은 5-, 6- 또는 7-원 단환식 복소환일 수 있다. 관심대상 복소환은, 피페리딘, 피페라진, 몰폴린, 테트라하이드로피란, 다이옥산, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 아이소옥사졸리딘 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 경우에, 복소환은 1,4-입체형태를 통해서 Y 및 L에 결합된 6-원 고리이다. 소정의 경우에, 복소환은 1,3-입체형태를 통해서 Y 및 L에 연결된 5- 또는 6-원 고리이다. 소정의 경우에, 복소환은 피페리딘, 치환된 피페리딘, 피페라진 또는 치환된 피페라진. 고리의 연결 원자가 C인 경우, 복소환은 카이럴 중심을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, A는 이하의 복소환식 기 중 하나로부터 선택된다:



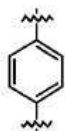
[0133]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 탄소환이다. 몇몇 경우에, A는 포화 탄소환 또는 치환된 포화 탄소환이다. 탄소환은 5-, 6- 또는 7-원 단환식 탄소환, 예컨대, 사이클로알킬 고리일 수 있다. 관심대상 탄소환은 사이클로펜탄, 사이클로hexan, 사이클로heptan, 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 경우에, 탄소환은 1,4-입체형태를 통해서 Y 및 L에 결합된 6-원 고리이다. 소정의 경우에, 탄소환은 1,3-입체형태를 통해서 Y 및 L에 연결된 5- 또는 6-원 고리이다. 소정의 경우에, 탄소환은 사이클로hexan 또는 치환된 사이클로hexan이다. 사이클로hexan은 카이럴 중심을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, A는 하기 구조를 갖는다:



[0135]

소정의 다른 경우에, A는 방향족 탄소환, 즉, 아릴이다. 아릴 고리는 단환식일 수 있다. 소정의 경우에, A는 페닐렌 또는 치환된 페닐렌이다. 몇몇 경우에, A는 하기 구조의 1,4-페닐렌이다:



[0137]

소정의 다른 경우에, A는 방향족 복소환, 즉, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 헤테로아릴 고리는 단환식일 수 있다. 관심대상 헤테로아릴은 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

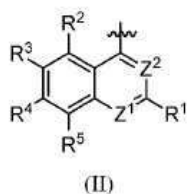
[0138]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, L은  $-(CH_2)_n$ -이다. 소정의 경우에 n은 1 내지 8, 예컨대, 1 내지 5이다. 몇몇 경우에, n은 1 내지 3, 예컨대, 2 또는 3이다. 몇몇 경우에, n은 8 미만, 예컨대, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1이다. 몇몇 경우에, n은 1 내지 6, 예컨대, 1 내지 4 또는 1 내지 3이다. 몇몇 경우에, n은 1이다. 몇몇 다른 경우에, n은 2이다. 몇몇 경우에, L은 에틸렌 또는 치환된 에틸렌기이다. 몇몇 다른 경우에, L은 메틸렌 또는 치환된 메틸렌기이다. 소정의 다른 경우에 L은 공유 결합이다.

[0139]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 쿼아졸린, 치환된 쿼아졸린, 퀴놀린, 치환된 퀴놀린, 나프탈렌, 치환된 나프탈렌, 아이소퀴놀린 및 치환된 아이소퀴놀린으로부터 선택된다. 소정의 경우에, Y는 쿼아졸린 및 치환된 쿼아졸린으로부터 선택된다. 소정의 경우에, Y는 퀴놀린 및 치환된 퀴놀린으로부터 선택된다. 소정의 경우에, Y는 나프탈렌 및 치환된 나프탈렌으로부터 선택된다. 소정의 경우에, Y는 아이소퀴놀린 및 치환된 아이소퀴놀린으로부터 선택된다. 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 화학식 (II)의 기이다:

[0140]



(II)

[0141]

[0142]

식 중,

[0143]

Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 CR<sup>1</sup> 및 N으로부터 선택되고;

[0144]

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0145]

R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, -OCF<sub>3</sub>, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고; 그리고

[0146]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, -OCF<sub>3</sub>, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는 R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리(fused ring)를 형성한다.

[0147]

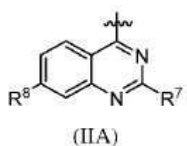
화학식 (II)의 소정의 실시형태에 있어서, Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup> 중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (II)의 소정의 실시형태에 있어서, Z<sup>1</sup>은 C이고 Z<sup>2</sup>는 N이다. 화학식 (II)의 소정의 경우에, Z<sup>1</sup>은 N이고 Z<sup>2</sup>는 C이다. 화학식 (IIa)의 소정의 경우에, Z<sup>1</sup>은 C이고 Z<sup>2</sup>는 C이다. 화학식 (II)의 소정의 경우에, Z<sup>1</sup>은 N이고 Z<sup>2</sup>는 N이다. 화학식 (II)의 몇몇 경우에, R<sup>1</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소가 아니다. 화학식 (II)의 몇몇 경우에, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소가 아니다. 화학식 (II)의 몇몇 경우에, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소가 아니다.

[0148]

화학식 (II)의 몇몇 경우에, R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1-5</sub> 알킬, 비닐 복소환(예컨대, -CH=CH-복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대, -CH=CH-피리딘)이다. 화학식 (IIa)의 몇몇 경우에, R<sup>1</sup>은 수소이다. 몇몇 경우에, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-5</sub> 알킬이다. 다른 경우에, R<sup>1</sup>은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에, R<sup>1</sup>은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 둘 다 수소이다. 몇몇 경우에, R<sup>5</sup>는 C<sub>1-5</sub> 알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시, OCF<sub>3</sub> 및 하이드록시로부터 선택된다. 소정의 경우에, R<sup>5</sup>는 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-5</sub> 알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, OCF<sub>3</sub>, 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R<sup>3</sup>과 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에, R<sup>5</sup>는 메톡시이고 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에, R<sup>5</sup>는 메톡시이고, R<sup>1</sup>은 -CH=CH-복소환이며, R<sup>2</sup> 내지 R<sup>4</sup>의 각각은 수소이다.

[0149]

화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIA)의 기이다:



(IIA)

[0150]

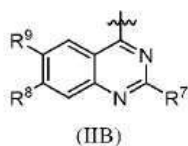
[0151]

식 중,

[0152]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0153]  $R^8$ 은 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 화학식 (IIA)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 치환된  $C_{1-5}$  알킬, 비닐-복소환 및 치환된 비닐-복소환으로부터 선택된다. 화학식 (IIA)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (IIA)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $R^7$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^7$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^8$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록실로부터 선택된다. 몇몇 경우에,  $R^8$ 은 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^8$ 은 메톡시이고  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^8$ 은 메톡시이고,  $R^7$ 은  $-CH=CH$ -복소환이다. 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIB)의 기이다:



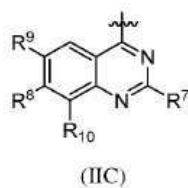
[0155]

[0156] 식 중,

[0157]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0159] 화학식 (IIB)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환 (예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (IIB)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $R^7$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^7$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^8$  및  $R^9$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^8$  및  $R^9$ 는 둘 다 메톡시이다. 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIC)의 기이다:



[0160]

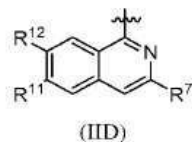
[0161] 식 중,

[0162]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0163]  $R^{10}$ 은 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0164]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0165] 화학식 (IIC)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (IIC)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^7$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트리아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택된다. 몇몇 경우에,  $R^{10}$ 은 수소이다. 소정의 경우에,  $R^{10}$ 은 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트리아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$ , 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^8$  및  $R^9$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^8$  및  $R^9$ 는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^{10}$ 은 메톡시이고  $R^7$  내지  $R^9$ 의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^{10}$ 은 메톡시이고,  $R^7$ 은  $-CH=CH$ -복소환이며  $R^8$  및  $R^9$ 의 각각은 수소이다. 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IID)의 기이다:



[0166]

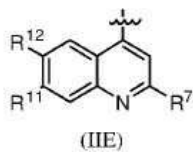
[0167] 식 중,

[0168]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0170] 화학식 (IID)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (IID)의 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 몇몇 경우에,  $R^7$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^7$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트리아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 둘 다 메톡시이다.

[0171] 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIE)의 기이다:



[0172]

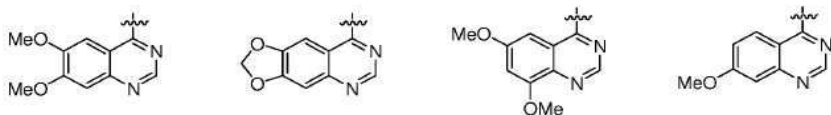
[0173] 식 중,

[0174] R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, -OCF<sub>3</sub>, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R<sup>11</sup>과 R<sup>12</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0176] 화학식 (IIE)의 몇몇 경우에, R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-5</sub> 알킬, 비닐 복소환(예컨대, -CH=CH-복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에, -비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대, -CH=CH-피리딘)이다. 화학식 (IIE)의 몇몇 경우에, R<sup>7</sup>은 수소이다. 몇몇 경우에, R<sup>7</sup>은 C<sub>1-5</sub> 알킬이다. 다른 경우에, R<sup>7</sup>은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에, R<sup>7</sup>은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-5</sub> 알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, OCF<sub>3</sub> 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R<sup>11</sup>과 R<sup>12</sup>는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 둘 다 메톡시이다.

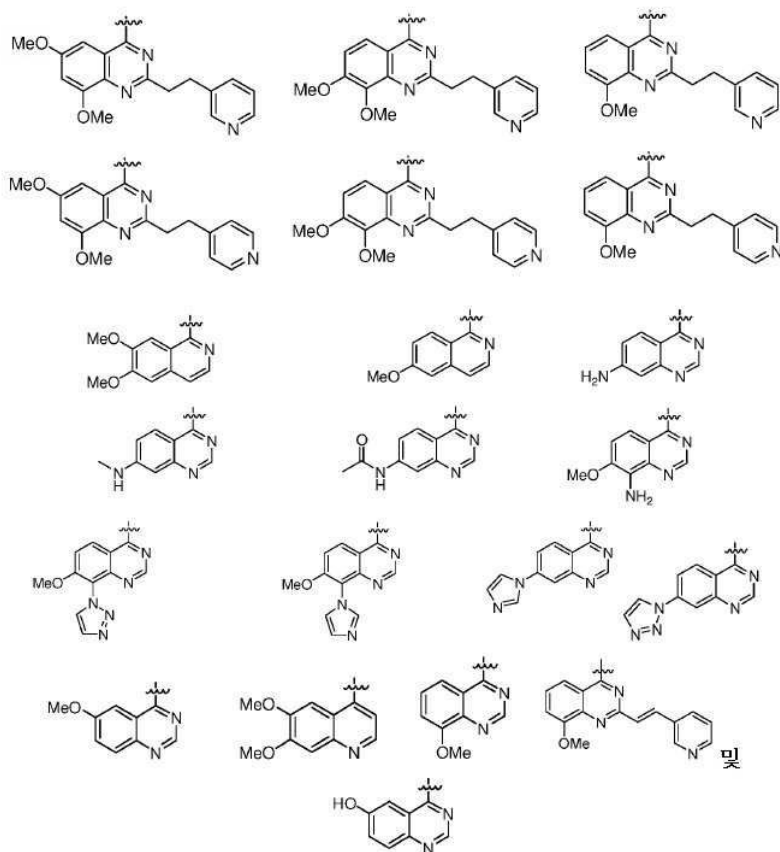
[0177] 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기로부터 선택된 기이다:



[0178]







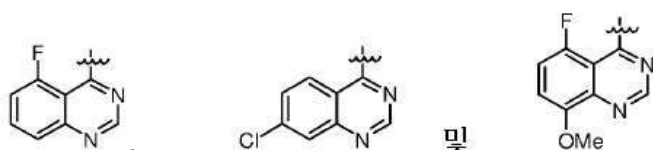
[0180]

[0181]

화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 임의의 것은 할로젠, 예컨대, F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 할로젠 원자이다. 화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 플루오린화물이다. 화학식 (II)의 다른 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 염화물이다. 화학식 (II)의 다른 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 브로민화물이다. 화학식 (II)의 또 다른 실시형태에 있어서, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 요오드화물이다.

[0182]

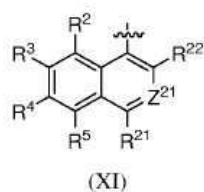
화학식 (II)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0183]

[0184]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (XI)의 기이다:



[0185]

[0186]

식 중,

[0187]

Z<sup>21</sup>은 CR<sup>1</sup> 및 N으로부터 선택되고;

[0188]

R<sup>1</sup>, R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

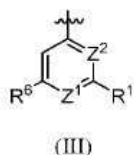
[0189]  $R^2$  및  $R^5$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되며; 그리고

[0190]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴을 형성한다.

[0191] 화학식 (XI)의 몇몇 경우에,  $R^1$  및  $R^4$ 는 수소가 아니다. 화학식 (XI)의 몇몇 경우에,  $R^1$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소가 아니다. 화학식 (XI)의 몇몇 경우에,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소가 아니다.

[0192] 화학식 (XI)의 몇몇 경우에,  $Z^{21}$ 은  $CR^1$ 이고,  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $-$ 비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (XI)의 몇몇 경우에,  $Z^{21}$ 은  $CR^1$ 이고,  $R^1$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^1$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $Z^{21}$ 은  $CR^1$ 이고,  $R^1$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^1$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^2$  및  $R^5$ 는 둘 다 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $R^5$ 는 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$ , 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고  $R^1$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고,  $R^1$ 은  $-CH=CH$ -복소환이며,  $R^2$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다.

[0193] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (III)의 기이다:



[0194]

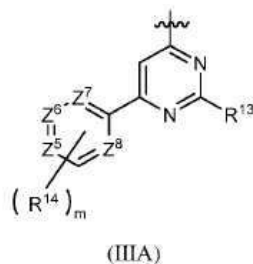
[0195] 식 중,

[0196]  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로  $CR^1$  및 N으로부터 선택되고;

[0197] 각각의  $R^1$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

[0198]  $R^6$ 은 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (III)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (III)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$ 은 CH이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (III)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 CH이다. 화학식 (III)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 CH이고  $Z^2$ 는 CH이다. 화학식 (III)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 N이다.

[0199] 화학식 (III)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIIA)의 기이다:



[0200]

[0201] 식 중,

[0202]  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$  및  $Z^8$ 은 각각 독립적으로  $CR^{14}$  및 N으로부터 선택되고;

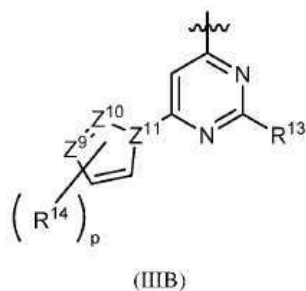
[0203]  $R^{13}$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0204] 각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

[0205] m은 0 내지 5이다.

[0206] 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$  및  $Z^8$  중 하나 또는 오로지 하나는 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$  및  $Z^8$  중 둘 또는 오로지 둘은 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^5$ 는 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^6$ 은 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^7$ 은 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^8$ 은 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^5$  및  $Z^7$ 은 각각 N이다. 화학식 (IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^7$  및  $Z^8$ 은 각각 N이다.

[0207] 화학식 (III)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIIB)의 기이다:



[0208]

[0209] 식 중,

[0210]  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  및  $Z^{11}$ 은 각각 독립적으로  $CR^{14}$  및 N으로부터 선택되고;

[0211]  $R^{13}$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

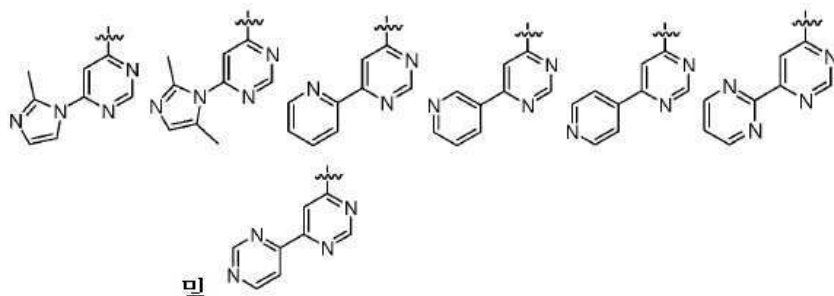
[0212] 각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

[0213] p는 0 내지 4이다.

[0214] 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에,  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  및  $Z^{11}$  중 하나 또는 오로지 하나는 N이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에,  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  및  $Z^{11}$  중 둘 또는 오로지 둘은 N이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에,  $Z^9$ 는 N이다. 화학식

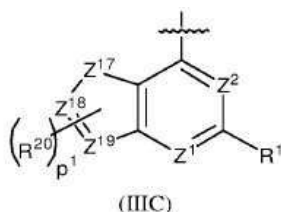
(IIIA)의 몇몇 경우에,  $Z^{10}$ 은 N이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에,  $Z^{11}$ 은 N이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에,  $R^{14}$ 는 알킬 및 치환된 알킬로부터 선택된다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에, p는 0이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에, p는 1이다. 화학식 (IIIB)의 몇몇 경우에, p는 2이다.

[0215] 화학식 (III)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는,



[0216] 및 , 또는 이의 치환된 버전으로부터 선택된다.

[0217] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 화학식 (IIIC)의 기이다:



[0218]

[0219] 식 중,

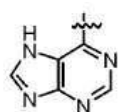
[0220]  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$  및  $Z^{19}$ 는 각각 독립적으로  $CR^{20}$  및 N으로부터 선택되고;

[0221] 각각의  $R^{20}$ 은 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

[0222]  $p^1$ 은 0 내지 4의 정수이다.

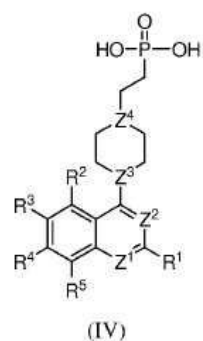
[0223] 화학식 (IIIC)의 몇몇 경우에,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^{17}$  및  $Z^{19}$ 는 각각 N이고,  $Z^{18}$ 은  $CR^{20}$ 이다.

[0224] 화학식 (IIIC)의 몇몇 실시형태에 있어서, Y는 하기 구조를 갖는다:



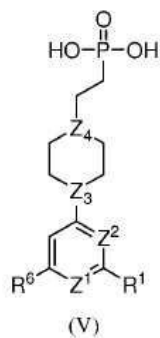
[0225]

[0226] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 구조는 하기 화학식 (IV)를 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0227]

- [0228] 식 중,
- [0229]  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로  $CR^1$  및 N으로부터 선택되고;
- [0230]  $Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로 CR 및 N으로부터 선택되되, 여기서 R은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;
- [0231]  $R^1$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0232]  $R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0233]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0234] 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 기를 형성한다.
- [0235] 화학식 (IV)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^3$  및  $Z^4$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 CH이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 CH이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 CH이고  $Z^4$ 는 CH이다.
- [0236] 화학식 (IV)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH$ -복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $-$ 비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH$ -피리딘)이다. 화학식 (IV)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^1$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $R^1$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^1$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^2$  및  $R^5$ 는 둘 다 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $R^5$ 는 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$ , 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고  $R^1$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고,  $R^1$ 은  $-CH=CH$ -복소환이며,  $R^2$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다.
- [0237] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 구조는 하기 화학식 (V)를 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0238]

[0239]

식 중,

[0240]

$Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로 CR<sup>1</sup> 및 N으로부터 선택되고;

[0241]

$Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로 CR 및 N으로부터 선택되되, R은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0242]

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0243]

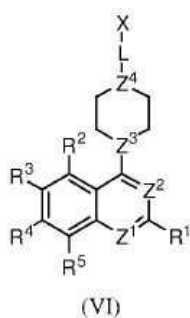
R<sup>6</sup>은 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된다.

[0244]

화학식 (V)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (V)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$ 은 CH이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 CH이다. 화학식 (V)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 CH이고  $Z^2$ 는 CH이다. 화학식 (IV)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (V)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^3$  및  $Z^4$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (V)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (V)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 CH이다. 화학식 (V)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 CH이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (V)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 CH이고  $Z^4$ 는 CH이다.

[0245]

화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 저해제는 화학식 (VI)을 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0246]

[0247]

식 중,

[0248]

X는 포스폰산, 포스포네이트, 포스포네이트 에스터, 포스페이트, 포스페이트 에스터, 티오포스페이트, 티오포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트 및 티오포스포르아미데이트로부터 선택된 친수성 헤드기이고;

[0249]

L은 링커이고;

[0250]

$Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로 CR<sup>1</sup> 및 N으로부터 선택되고;

[0251]

$Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로 CR 및 N으로부터 선택되되, 여기서 R은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0252]

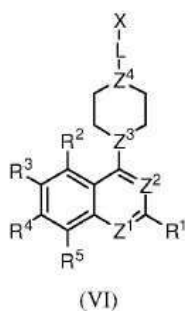
각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택

되고;

[0253]  $R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0254]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

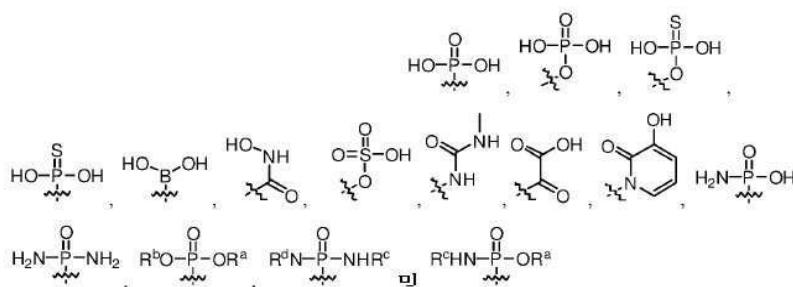
[0255] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 구조는 하기 화학식 (VI)을 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0256]

[0257] 식 중,

[0258] L은  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$  및  $-(CH_2)_6-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0259] X는  $H_2N-P(=O)(OH)-NH_2$ ,  $RO-P(=O)(OH)-OR^a$ ,  $R^dN-P(=O)(OH)-NHR^c$ , 및  $R^eHN-P(=O)(OH)-OR^a$  로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 아릴, 알킬,  $-CH_2OC(O)R^c$ ,  $-CH_2OC(O)OR^c$ 로부터 선택되고;  $R^c$  및  $R^d$ 는 각각 독립적으로  $-C(CH_3)C(O)OR^e$ , 알킬로부터 선택되고, 여기서  $R^e$ 는 알킬이며;

[0260]  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로  $CR^1$  및 N으로부터 선택되고;

[0261]  $R^1$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0262]  $R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0263]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

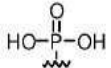
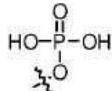
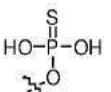
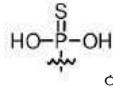
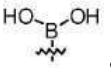
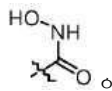
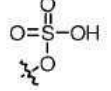
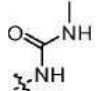
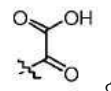
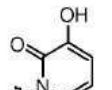
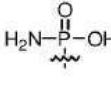
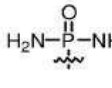
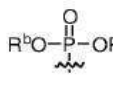
[0264] 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 기를 형성한다.



[0265] 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^3$  및  $Z^4$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (IVI)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 N이고  $Z^4$ 는 C이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 C이고  $Z^4$ 는 N이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에,  $Z^3$ 은 C이고  $Z^4$ 는 C이다.

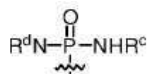
[0266] 화학식 (VI)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{복소환}$ )으로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $-\text{비닐 복소환}$ 은 비닐 피리딘(예컨대,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{피리딘}$ )이다. 화학식 (VI)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^1$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $R^1$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^1$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^2$  및  $R^5$ 는 둘 다 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $\text{OCF}_3$  및 하이드록시로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $R^5$ 는 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $\text{OCF}_3$ , 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고  $R^1$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고,  $R^1$ 은  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{복소환}$ 이며,  $R^2$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다.

[0267] 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서, L은  $-\text{CH}_2-$ 이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, L은  $-(\text{CH}_2)_2-$ 이다.

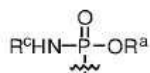
[0268] 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 실시형태에 있어서, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이되, 여기서  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적



으로 아릴, 알킬,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 로부터 선택되고  $\text{R}^e$ 는 알킬이다. 화학식 (VI)의 소정의 경우에, X는



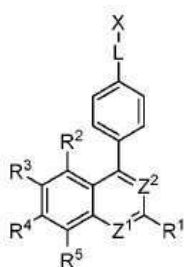
이되, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 -C(CH<sub>3</sub>)C(O)Ore 및 알킬로부터 선택되고, R<sup>e</sup>는 알킬이다. 화학



식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이되, 여기서 R<sup>a</sup>는 아릴, 알킬, -CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>c</sup>로부터 선택되고, R<sup>c</sup>는 -C(CH<sub>3</sub>)C(O)Ore 및 알킬로부터 선택되고, R<sup>e</sup>는 알킬이다.

[0269] 화학식 (VI)에서 X기 중 하이드록실 및 아민기의 어느 것이라도 임의의 편리한 기, 예컨대, 알킬기, 치환된 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기, 에스터기 등으로 선택적으로 더 치환될 수 있음이 이해될 것이다. 임의의 편리한 대안적인 친수성 기가 화학식 (VI)의 화합물에서 X기로서 사용될 수 있는 것이 이해될 것이다.

[0270] 화학식 (I)의 몇몇 실시형태에 있어서, 구조는 하기 화학식 (VII)을 갖거나 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

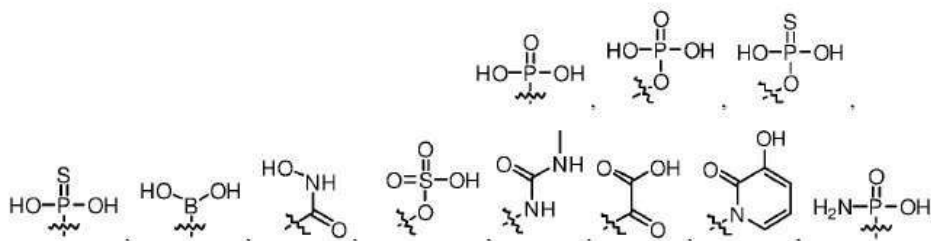


(VII)

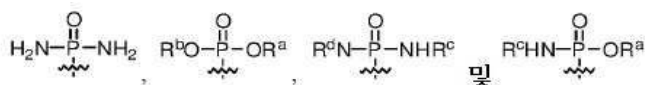
[0271]

[0272] 식 중,

[0273] L은  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$  및  $-(\text{CH}_2)_6-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0274] X는



로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 아릴, 알킬,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^c$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 선택되고;  $R^c$  및  $R^d$ 는 각각 독립적으로  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ , 알킬로부터 선택되고, 여기서  $R^e$ 는 알킬이며;

[0275]  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고;

[0276] R<sup>1</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0277] R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, -OCF<sub>3</sub>, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소화 및 치환된 복소화로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0278] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, -OCF<sub>3</sub>,

아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

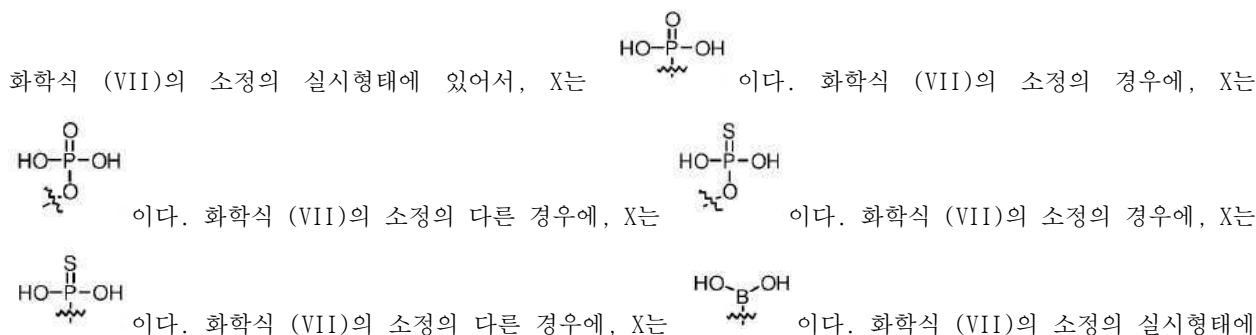
[0279] 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 기를 형성한다.

[0280] 화학식 (VII)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 N이다. 화학식 (VII)의 소정의 실시형태에 있어서,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 N이다. 화학식 (VII)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (VII)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 C이고  $Z^2$ 는 C이다. 화학식 (VII)의 소정의 경우에,  $Z^1$ 은 N이고  $Z^2$ 는 N이다.

[0281] 화학식 (VII)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 비닐 복소환(예컨대,  $-CH=CH-$ 복소환)으로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $-$ 비닐 복소환은 비닐 피리딘(예컨대,  $-CH=CH-$ 피리딘)이다. 화학식 (VII)의 몇몇 경우에,  $R^1$ 은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^1$ 은  $C_{1-5}$  알킬이다. 다른 경우에,  $R^1$ 은 비닐 복소환이다. 소정의 경우에,  $R^1$ 은 비닐 피리딘이다. 몇몇 경우에,  $R^2$  및  $R^5$ 는 둘 다 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택된다. 소정의 경우에,  $R^5$ 는 알콕시, 예컨대, 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$ , 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 복소환을 형성한다. 몇몇 경우에,  $R^3$  및  $R^4$ 는 알콕시이고, 예컨대, 몇몇 경우에  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 메톡시이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고  $R^1$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다. 몇몇 경우에,  $R^5$ 는 메톡시이고,  $R^1$ 은  $-CH=CH-$ 복소환이며,  $R^2$  내지  $R^4$ 의 각각은 수소이다.

[0282] 화학식 (VII)의 소정의 실시형태에 있어서, L은  $-CH_2-$ 이다. 화학식 (VII)의 소정의 다른 경우에, L은  $-(CH_2)_2-$ 이다.

[0283] 화학식 (VII)의 소정의 실시형태에 있어서, X는

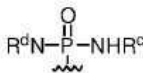


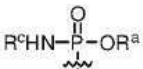
있어서, X는

경우에, X는

경우에, X는

른 경우에, X는

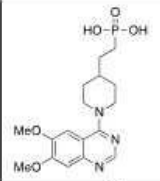
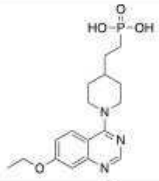
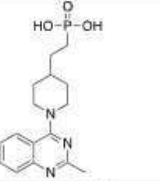
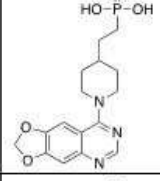
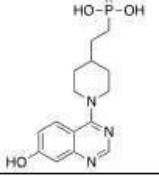
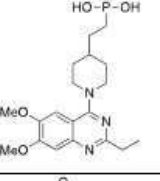
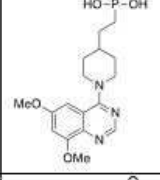
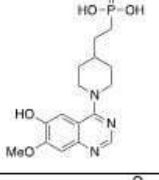
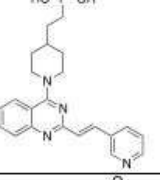
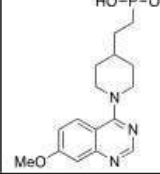
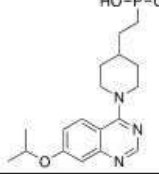
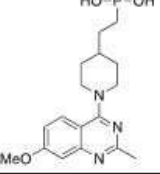
의 경우에, X는  이되, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 -C(CH<sub>3</sub>)C(O)Ore 및 알킬로부터 선택되고, R<sup>e</sup>는

알킬이다. 화학식 (VI)의 소정의 다른 경우에, X는  이되, 여기서 R<sup>a</sup>는 아릴, 알킬, -CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>e</sup>로부터 선택되고, R<sup>c</sup>는 -C(CH<sub>3</sub>)C(O)Ore 및 알킬로부터 선택되되, 여기서 R<sup>e</sup>는 알킬이다.

[0284] 화학식 (VII)의 X기에서 하이드록실기 및 아민기 중 임의의 것이 임의의 편리한 기, 예컨대, 알킬기, 치환된 알킬기, 페닐기, 치환된 페닐기, 에스테르기 등으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있는 것이 이해될 것이다. 임의의 편리한 대안적인 친수성 기가 화학식 (VII)의 화합물 내 X기로서 이용될 수 있는 것이 이해될 것이다.

[0285] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물 중 하나의 구조에 의해 설명된다.

표 1

화합물					
번호	구조	번호	구조	번호	구조
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

[0286]

표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

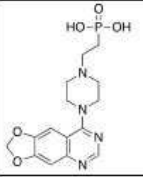
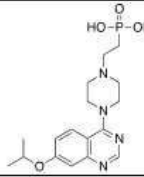
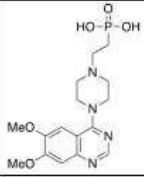
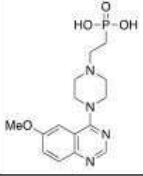
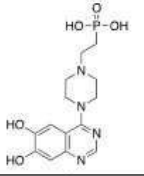
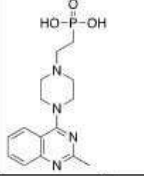
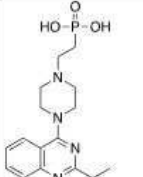
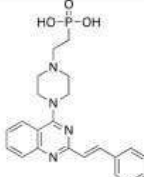
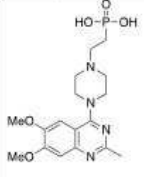
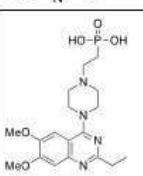
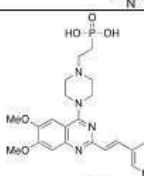
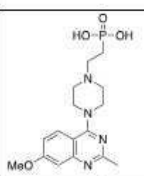
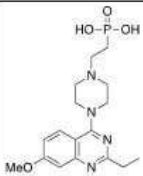
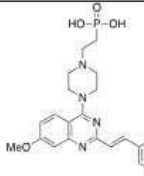
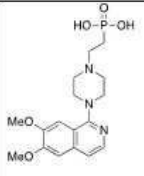
[0287]

표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

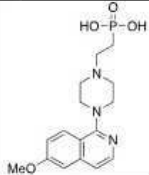
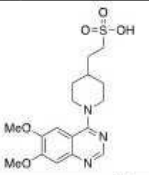
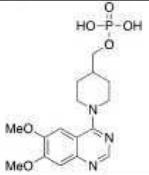
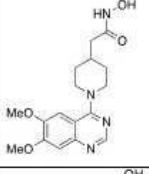
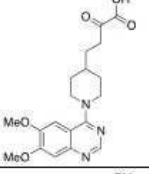
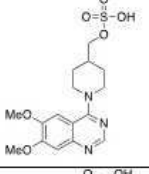
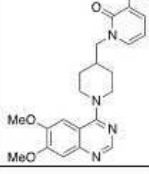
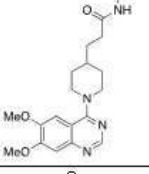
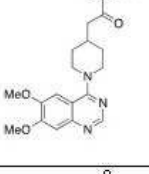
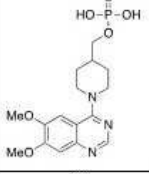
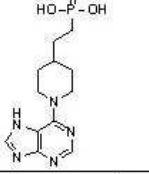
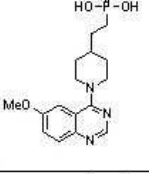
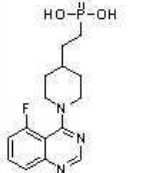
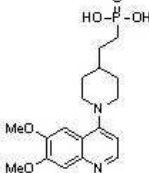
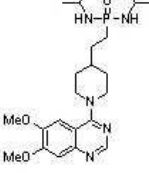
[0288]

표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

[0289]

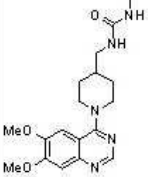
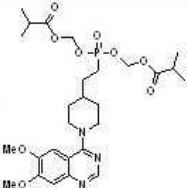
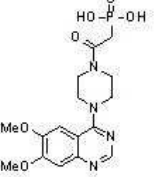
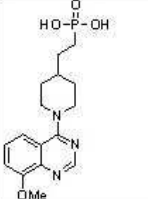
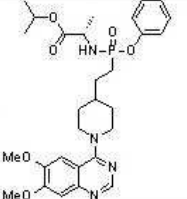
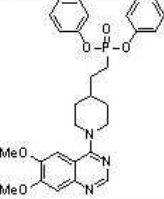
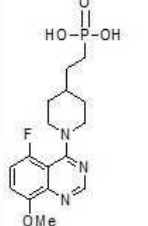
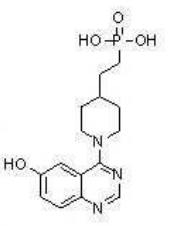
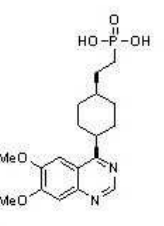
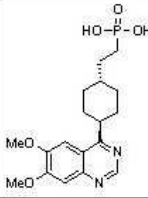
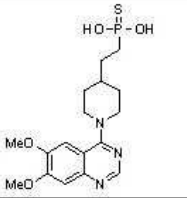
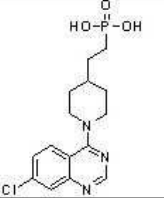
표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

[0290]

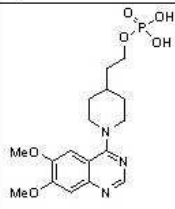
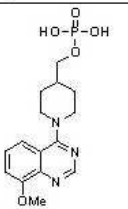
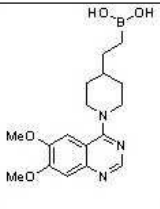
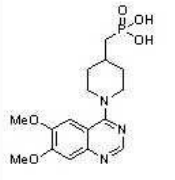
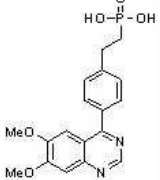
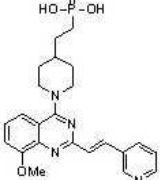
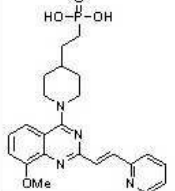
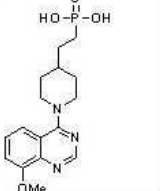
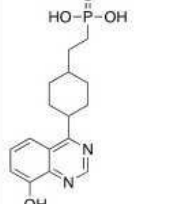
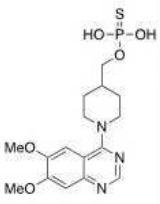
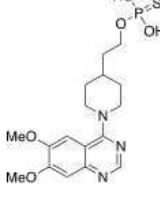


표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

[0291]

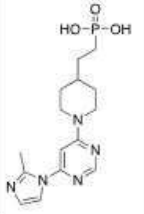
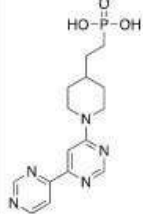
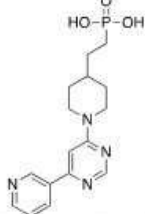
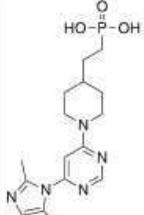
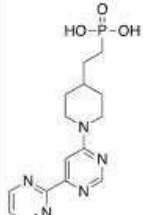
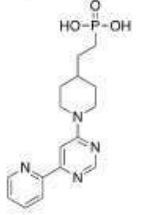
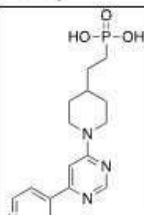
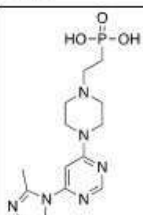
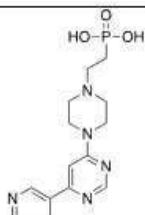
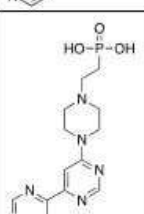
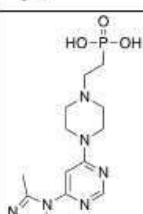
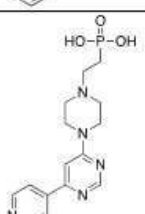
표 1: 계속

번호	구조	번호	구조	번호	구조
85		86		87	
88		89		90	
91		92			
107		108		109	

[0292]

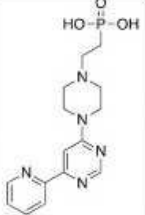
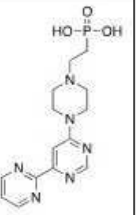
표 2

화합물

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
93		94		95	
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	

[0293]

표 2: 계속

번호	구조	번호	구조
105		106	

[0294]

[0295]

소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물 중 하나의 구조에 의해 설명된다. 표 1 또는 표 2에 나타난 화합물 중 임의의 것이 염 형태로 존재할 수 있는 것이 이해된다. 몇몇 경우에, 화합물의 염 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 표 1 또는 표 2에 나타난 화합물 중 임의의 것이 전구약물 형태로 존재할 수 있는 것이 이해된다.

[0296]

본 개시내용의 양상은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) ENPP1 저해제 화합물, 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 및/또는 이의 용매화물, 수화물 및/또는 전구약물 형태를 포함한다. 또한, 1개 이상의 카이럴 중심을 가진 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확하게 나타나 있지 않다면, 각 중심은 독립적으로 R-입체형태 또는 S-입체형태 또는 이들의 혼합물일 수 있음이 이해된다. 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 및 입체이성질체의 모든 치환이 본 개시내용에 의해 포괄되는 것을 의미하는 것이 이해될 것이다.

- [0297] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물, 또는 이의 전구약물 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공된다. 아민 또는 질소 함유 헤테로아릴기를 함유하는 화합물은 천연에서 염기성일 수 있고, 따라서 임의의 많은 무기 및 유기 산과 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염을 형성할 수 있다. 이러한 염을 형성하는데 통상 사용되는 산은 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산뿐만 아니라 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라브로모페닐설폰산, 석신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산과 같은 유기산, 및 관련된 무기 및 유기산을 포함한다. 따라서 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염은 설페이트, 파이로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 다이하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 염화물, 브로민화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 폼에이트, 아이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 핵신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트, 히푸레이트, 글루코네이트, 락토바이오네이트 등 염을 포함한다. 소정의 특정 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 염산 및 브로민화수소산과 같은 무기산으로 형성된 것 및 푸마르산 및 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것을 포함한다.
- [0298] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 전구약물 형태로 제공된다. "전구약물"은 활성제를 방출하기 위하여 체내에서 변형을 필요로 하는 활성제의 유도체를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 변형은 효소적 변형이다. 전구약물은, 반드시 그런 것은 아니지만, 활성제로 전환될 때까지 빈번하게 약리학적으로 비활성이다. "프로모이어티"는, 활성제 내의 작용기를 마스킹하는데 사용될 경우, 활성제를 전구약물로 전환시키는 보호기의 형태를 지칭한다. 몇몇 경우에, 프로모이어티는 생체내에서 효소적 또는 비효소적 수단에 의해 절단되는 결합(들)을 통해서 약물에 부착될 것이다. 본 발명의 화합물의 임의의 편리한 전구약물 형태는, 예컨대, Rautio 등 ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008))에 의해 기재된 전략 및 방법에 따라서 제조될 수 있다. 몇몇 경우에, 프로모이어티는 본 발명의 화합물의 친수성 헤드기에 부착된다. 몇몇 경우에, 프로모이어티는 본 발명의 화합물의 하이드록시 또는 카복실산기에 부착된다. 소정의 경우에, 프로모이어티는 아실 또는 치환된 아실기이다. 소정의 경우에, 프로모이어티는, 예컨대, 본 발명의 화합물의 친수성 헤드기, 예컨대, 포스포네이트 에스터, 포스페이트 에스터 등에 부착된 경우 에스터 작용기를 형성하는 알킬 또는 치환된 알킬기이다.
- [0299] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 포스폰산 또는 포스포네이트, 또는 포스페이트 헤드기를 포함하는 화합물로 변환될 수 있는 포스포네이트 에스터 또는 포스페이트 에스터 전구약물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 전구약물 화합물은 표 1의 화합물 74, 77 및 78 중 하나이다.
- [0300] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물, 전구약물, 입체이성질체 또는 이의 염은 용매화물(예컨대, 수화물)의 형태로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "용매화물"은 용질, 예컨대, 전구약물 또는 이의 약제학적으로-허용 가능한 염의 1개 이상의 분자 및 용매의 1개 이상의 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집물을 지칭한다. 이러한 용매화물은 전형적으로 용질과 용매의 실질적으로 고정된 물비를 갖는 결정성 고체이다. 대표적인 용매는, 예로써, 물, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 아세트산 등을 포함한다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.
- [0301] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 경구 투약에 의해 제공되고 혈류에 흡수된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 경구 생체이용률은 30% 이상이다. 소화관 내강을 가로지르는 흡수 또는 이의 생체이용률을 증가시키기 위하여 임의의 편리한 방법을 이용해서 본 발명의 화합물 또는 이의 제형을 변형시킬 수 있다.
- [0302] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 대사적으로 안정적이다(예컨대, 화합물의 반감기 동안 생체내에서 실질적으로 온전하게 유지된다). 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 5분 이상, 예컨대, 10분 이상, 12분 이상, 15분 이상, 20분 이상, 30분 이상, 60분 이상, 2시간 이상, 6시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상, 또는 심지어 그 이상의 반감기(예컨대, 생체내 반감기)를 갖는다.
- [0303] **ENPP1을 저해시키는 방법**
- [0304] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 양상은 ENPP1 저해제, 및 이를 이용하는 저해 방법을 포함한다. ENPP1

은 엑토-뉴클레오타이드 파이로포스파타제/포스포다이에스테라제(ENPP) 패밀리의 구성원이다. 그와 같이, 본 발명의 방법의 양상은 cGAMP에 대한 ENPP1의 가수분해효소 활성도의 저해를 포함한다. 본 발명자들은, cGAMP가 cGAMP의 세포외 분해를 차단함으로써 증대될 수 있는 상당한 세포외 생물학적 기능, 예컨대, 이의 분해 효소 ENPP1에 의한 가수분해를 가질 수 있음을 발견하였다. 소정의 경우에, 저해의 ENPP1 표적은 세포외이고, 본 발명의 ENPP1 저해 화합물은 세포-불침투성이고, 따라서 세포 내로의 확산을 가능하지 않게 한다. 그와 같이, 본 발명의 방법은 ENPP1의 가수분해효소 활성도의 선택적 세포외 저해 및 cGAMP의 증가된 세포외 수준을 제공할 수 있다. 그와 같이, 몇몇 경우에, ENPP1 저해 화합물은 ENPP1의 활성도를 세포외에서 저해시키는 화합물이다. 본 발명자들에 의해 행한 실험은 ENPP1의 활성도를 저해시키는 것이 세포외 cGAMP를 증가시키고 따라서 STING 경로를 부스팅시킬 수 있는 것을 나타낸다.

[0305] ENPP1을 저해시키는 것은, 효소의 활성도가 (예컨대, 임의의 편리한 시험관내 저해 검정법에서 대조군에 비해서) 10% 이상, 예컨대, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상만큼 감소되는 것을 의미한다. 몇몇 경우에, ENPP1을 저해시키는 것은 이의 정상의 활성도에 비해서(예컨대, 임의의 편리한 검정법에 의해 측정된 바와 같이 대조군에 비해서) 효소의 활성도를 2 이상, 예컨대, 3 이상, 5 이상, 10 이상, 100 이상, 또는 1000 이상의 배수만큼 감소시키는 것을 의미한다.

[0306] 몇몇 경우에, 상기 방법은 샘플 내에서 ENPP1을 저해시키는 방법이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "샘플"은, 전형적으로 반드시 그러한 것은 아니지만, 1종 이상의 관심대상 성분을 함유하는 유체 형태의 재료 또는 재료의 혼합물에 관한 것이다.

[0307] 몇몇 실시형태에 있어서, ENPP1을 저해시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 샘플을 세포 불침투성 ENPP1 저해제와 접촉시켜 ENPP1의 cGAMP 가수분해 활성도를 저해시키는 단계를 포함한다. 몇몇 경우에, 샘플은 세포 샘플이다. 몇몇 경우에, 샘플은 cGAMP를 포함한다. 소정의 경우에, cGAMP 수준은 (예컨대, 저해제와 접촉되지 않는 대조 샘플에 비해서) 세포 샘플에서 상승된다. 본 발명의 방법은 증가된 수준의 cGAMP를 제공할 수 있다. "증가된 수준의 cGAMP"는, 본 발명의 화합물과 접촉된 세포 샘플 내 cGAMP의 수준을 의미하며, 여기서 샘플 내 cGAMP 수준은, 제제와 접촉되지 않는 대조 샘플에 비해서, 10% 이상, 예컨대, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 또는 심지어 그 이상만큼 증가된다.

[0308] 소정의 실시형태에 있어서, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 화학식 I, IV V, VI 또는 VII 중 어느 하나에 따른 저해제이다. 몇몇 경우에, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 화합물 1 내지 106 중 어느 하나이다.

[0309] 몇몇 실시형태에 있어서, ENPP1 저해제는 세포 침투성이다. 몇몇 실시형태에 있어서, ENPP1을 저해시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 샘플을 ENPP1을 저해시키는 세포 침투성 ENPP1 저해제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0310] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 추가의 효소에 대한 활성도를 반영하는 ENPP1 저해 프로파일을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 다른 효소의 바람직하지 않은 저해 없이 ENPP1을 특이적으로 저해시킨다.

[0311] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 cGAMP 및 ENPP1의 상호작용을 간접한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 cGAMP에 대한 ENPP1의 가수분해효소 활성도를 저해함으로써 세포외 cGAMP를 증가시키도록 작용할 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이는 일 없이, 세포외 cGAMP의 증가는 STING 경로를 활성화시키는 것으로 여겨진다.

[0312] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은, IC<sub>50</sub> 또는 EC<sub>50</sub> 값을 각각 측정함으로써, 대조군에 비해서, 저해 검정법에 의해, 예컨대, 본 발명의 화합물에 의한 처리 후 세포에서 또는 무세포 시스템에서 효소의 활성도의 수준을 결정하는 검정법에 의해 결정되는 바와 같이, ENPP1을 저해시킨다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 10 μM 이하, 예컨대, 3 μM 이하, 1 μM 이하, 500nM 이하, 300nM 이하, 200nM 이하, 100nM 이하, 50nM 이하, 30nM 이하, 10nM 이하, 5nM 이하, 3nM 이하, 1nM 이하, 또는 심지어 그 이상의 IC<sub>50</sub> 값(또는 EC<sub>50</sub> 값)을 갖는다.

[0313] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 양상은 ENPP1을 저해시키는 방법을 포함한다. (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 본 발명의 화합물은 ENPP1의 활성도를 10% 내지 100%의 범위로, 예컨대, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상만큼 저해시킬 수 있다. 소정의 검정법에서, 본 발명의 화합물은 이의 표적을 1×10<sup>-6</sup> M 이하(예컨대, 1×10<sup>-6</sup> M 이하, 1×10<sup>-7</sup> M 이하, 1×



$10^{-8}$  M 이하,  $1 \times 10^{-9}$  M 이하,  $1 \times 10^{-10}$  M 이하, 또는  $1 \times 10^{-11}$  M 이하)의  $IC_{50}$ 으로 저해시킬 수 있다.

- [0314] ENPP1 활성도를 결정함에 있어서 이용될 수 있는 프로토콜은 다수이고, 무세포 검정법, 예컨대, 결합 검정법; 정제된 효소를 이용하는 검정법, 세포 표현형이 측정되는 세포 검정법, 예컨대, 유전자 발현 검정법; 및 특정 동물(소정의 실시형태에 있어서 표적 병원체에 관한 병태에 대한 동물 모델일 수 있음)과 연루되는 생체내 검정법을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0315] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 샘플을 ENPP1를 특이적으로 저해시키는 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 시험관내 방법이다. 소정의 실시형태에 있어서, 샘플은 ENPP1을 함유하는 것으로 의심되고, 본 발명의 방법은 화합물이 ENPP1을 저해시키는지를 평가하는 것을 더 포함한다.
- [0316] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 표지, 예컨대, 형광 표지를 포함하는 변형된 화합물이고, 본 발명의 방법은, 존재할 경우, 샘플에서 표지를 검출하는 것, 예컨대, 광학 검출을 이용하는 것을 더 포함한다.
- [0317] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 지지체로 또는 지지체(예컨대, 바이오틴)에 결합되는 친화도 기로 변형되므로, 화합물에 결합되지 않은 임의의 샘플은 (예컨대, 세척에 의해) 제거될 수 있다. 이어서, 특이적으로 결합된 ENPP1은, 존재할 경우, 표지된 표적 특이적 프로브의 결합을 이용하거나, 또는 형광 단백질 반응성 시약을 이용하는 등과 같은 임의의 편리한 수단을 이용해서 검출될 수 있다.
- [0318] 본 발명의 방법의 다른 실시형태에 있어서, 샘플은 ENPP1을 함유하는 것으로 알려져 있다.
- [0319] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 암 세포 증식을 저감시키는 방법이고, 여기서 해당 방법은 세포를 유효량의 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물과 접촉시켜 암 세포 증식을 저감시키는 것을 포함한다. 소정의 경우에, 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물은 세포내에서 작용할 수 있다. 이 방법은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 화학요법제와 병용하여 수행될 수 있다. 암 세포는 시험관내 또는 생체내에 있을 수 있다. 소정의 경우에, 상기 방법은 세포를 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) ENPP1 저해제 화합물과 접촉시키는 것과 세포를 화학요법제와 접촉시키는 것을 포함한다. 임의의 편리한 암 세포가 표적화될 수 있다.
- [0320] **치료 방법**
- [0321] 본 개시내용의 양상은 STING 경로의 증가된 수준의 cGAMP 및/또는 하류 조절(예컨대, 활성화)을 제공하는, cGAMP에 대한 ENPP1의 가수분해효소 활성도를 저해시키는 방법을 포함한다. 본 발명자들은 cGAMP가 세포의 공간에 존재하고 ENPP1이 cGAMP의 세포의 수준을 제어할 수 있는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 또한 cGAMP가 생체내에서 상당한 세포의 생물학적 기능을 가질 수 있는 것을 발견하였다(예컨대, 도 3A 내지 도 4C 참조). 본 명세서에 기재되고 입증된 결과는 본 발명의 방법에 따른 ENPP1 저해가 생체내에서 STING 활성도를 조절할 수 있고, 따라서 예컨대 암 면역요법을 위한 표적으로서 각종 질환의 치료에서의 사용을 발견한 것을 나타낸다. 그와 같이, 본 발명의 방법은 cGAMP의 세포의 수준을 증가시키고 인터페론 유전자의 자극제(STING) 경로를 활성화시키기 위하여 ENPP1 활성도(예컨대, cGAMP의 가수분해효소 활성도)의 선택적 세포의 저해를 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 대상체에서 STING 매개 반응을 증가시키는 방법이다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이다.
- [0322] "STING 매개 반응"은, 예컨대, 박테리아 병원체, 바이러스 병원체, 및 진핵생물 병원체에 대한 면역 반응을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌, STING에 의해 매개되는 임의의 반응을 지칭한다. 예컨대, 문헌[Ishikawa et al. Immunity 29: 538-550 (2008); Ishikawa et al. Nature 461: 788-792 (2009); 및 Sharma et al. Immunity 35: 194-207 (2011)] 참조. STING은 또한 DNA 백신에 반응하여 적응적 면역력의 유도(예컨대, 문헌[Ishikawa et al. Nature 461: 788-792 (2009)] 참조)뿐만 아니라, 자체 DNA의 부적절한 인지(예컨대, 문헌[Gall et al. Immunity 36: 120-131 (2012)] 참조)에 의해 개시된 소정의 자가면역 질환에서 기능한다. 대상체에서 STING 매개 반응을 증가시키는 것은, 대조 대상체(예컨대, 본 발명의 화합물이 투여되지 않은 대상체)에 비해서 대상체에서의 STING 매개 반응의 증가를 의미한다. 몇몇 경우에, 대상체는 인간이고, 본 발명의 화합물 및 방법은 인간 STING의 활성화를 제공한다. 몇몇 경우에, STING 매개 반응은 면역 반응의 조절을 포함한다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이다.
- [0323] 몇몇 경우에, STING 매개 반응은 대상체에서 인터페론(예컨대, I형 인터페론(IFN), III형 인터페론(IFN))의 생산을 증가시키는 것을 포함한다. 인터페론(IFN)은 각종 생물학적 활성, 예컨대, 항바이러스, 면역조절 및 항증식을 가진 단백질이다. IFN은 바이러스, 폴리펩타이드, 미토겐 등과 같은 각종 유도제에 대한 노출에 대한 반응

으로 포유동물 세포에 의해 생산된 비교적 작은 중-특이적, 단일 사슬 폴리펩타이드이다. 인터페론은 바이러스 공격에 대한 동물 조직 및 세포를 보호하고, 중요한 숙주 방어 기전이다. 인터페론은 I형, II형 및 III형 인터페론으로서 분류될 수 있다. 포유동물의 I형 인터페론은 IFN- $\alpha$ (알파), IFN- $\beta$ (베타), IFN- $\kappa$ (카파), IFN- $\delta$ (델타), IFN- $\epsilon$ (엡실론), IFN- $\tau$ (타우), IFN- $\omega$ (오메가) 및 IFN- $\zeta$ (제타, 또한 리미틴(limitin)으로도 공지됨)를 포함한다.

[0324] 인터페론은 이들 분자가 다수의 수준에서 작용하는 항-암 활성도를 가지므로 각종 암의 치료에서의 사용을 발견한다. 인터페론 단백질은 인간 종양 세포의 증식을 직접 저해시킬 수 있다. 몇몇 경우에, 항-증식 활성도는 또한 시스플라틴, 5FU 및 파클리탁셀과 같은 각종 승인된 화학요법제와 상승작용적이다. 인터페론 단백질의 면역 조절 활성도는 또한 항종양 면역 반응의 유도를 초래할 수 있다. 이 반응은 NK 세포의 활성화, 대식세포 활성도의 자극 및 MHC 클래스 I 표면 발현의 유도를 포함하여, 항종양 세포독성 T 림프구 활성도의 유도를 초래한다. 더욱이, 인터페론은 면역계에서 항원의 교차-제시에서 역할을 한다. 또한, 몇몇 연구는 IFN- $\beta$  단백질이 항-신생혈관 활성도를 가질 수 있는 것을 더욱 나타낸다. 새로운 혈관의 형성인 혈관신생은, 고형 종양의 성장에 중요하다. IFN- $\beta$ 는 bFGF 및 VEGF와 같은 신생혈관촉진 인자의 발현을 저해함으로써 혈관신생을 저해시킬 수 있다. 인터페론 단백질은, 또한 조직 리모델링에 중요한 콜라게나제 및 엘라스타제와 같은 효소의 발현을 조절함으로써 종양 침습을 저해시킬 수 있다.

[0325] 방법의 양상은 대상체에서 암을 치료하기 위하여 치료적 유효량의 ENPP1 저해제를 암을 가진 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 경우에, 대상체는 암으로 진단되거나 암을 가진 것으로 의심되는 자이다. 임의의 편리한 ENPP1 저해제는 암을 치료하는 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 소정의 경우에, ENPP1 저해제 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물이다. 소정의 경우에, ENPP1 저해제는 세포 불침투성 화합물이다. 소정의 경우에, ENPP1 저해제는 세포 침투성 화합물이다. 소정의 경우에, 암은 고형 종양 암이다. 소정의 실시형태에 있어서, 암은 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 결장, 위, 난소, 자궁경부, 자궁, 식도, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐(소세포 및 비소세포 둘 다), 갑상선, 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종 및 각종 두경 종양으로부터 선택된다. 몇몇 경우에, 암은 유방암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 림프종이다.

[0326] 방법의 양상은 cGAMP의 가수분해를 저해하고 대상체에서 암을 치료하기 위하여 치료적 유효량의 세포 불침투성 ENPP1 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 소정의 경우에 암은 고형 종양 암이다. 소정의 실시형태에 있어서, 암은 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 결장, 위, 난소, 자궁경부, 자궁, 식도, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐(소세포 및 비소세포 둘 다), 갑상선, 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종 및 각종 두경 종양으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에 있어서, 암은 유방암이다. 몇몇 경우에, 암은 림프종이다.

[0327] 본 명세서에 개시된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 화학식 I, IV, V, VI 또는 VII 중 어느 하나의 저해제이다. 몇몇 경우에, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 화합물 1 내지 106 중 어느 하나이다.

[0328] 본 명세서에 개시된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, ENPP1 저해제는 세포 침투성이다.

[0329] 그와 같이, 방법의 양상은 화합물이 ENPP1를 저해시키는 조건 하에 샘플을 (예컨대, 위에서 기재된 바와 같은) 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 화합물을 샘플과 접촉시키기 위한 임의의 편리한 프로토콜이 이용될 수 있다. 이용되는 특정 프로토콜은, 예컨대, 샘플이 시험관내에 있는지 또는 생체내에 있는지에 따라서 다양할 수 있다. 시험관내 프로토콜에 대해서, 샘플을 화합물과 접촉시키는 것은 임의의 편리한 프로토콜을 사용해서 달성될 수 있다. 몇몇 경우에, 샘플은 적합한 배양 배지에서 유지되는 세포를 포함하고, 복합체는 배양 배지에 도입된다. 생체내 프로토콜에 대해서, 임의의 편리한 투여 프로토콜이 이용될 수 있다. 화합물의 역가, 관심대상 세포, 투여 방식, 존재하는 세포의 수의 잠재성에 따라서, 각종 프로토콜이 이용될 수 있다.

[0330] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 유효량의 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 약제학적 조성물이 일부로서 투여될 수 있다. 방법의 소정의 경우에, 투여되는 화합물은 화학식 (I), (IV), (V), (VI) 또는 (VII) 중 하나의 화합물이다. 방법의 소정의 경우에, 투여되는 화합물은 표 1 또는 2의 화합물 중 하나에 의해 설명된다.

[0331] 몇몇 실시형태에 있어서, "유효량"은, 1회 이상의 용량으로, 단독요법으로 또는 병용 요법으로 개체에게 투여될 경우, 화합물에 의한 치료 없는 개체에서의 ENPP1 활성도에 비해서, 또는 대안적으로, 화합물에 의한 치료 전



또는 후에 개체에서의 ENPP1 활성도에 비해서, ENPP1을 약 20%(20% 저해), 적어도 약 30%(30% 저해), 적어도 약 40%(40% 저해), 적어도 약 50%(50% 저해), 적어도 약 60%(60% 저해), 적어도 약 70%(70% 저해), 적어도 약 80%(80% 저해), 또는 적어도 약 90%(90% 저해)만큼 저해시키는데 유효한 본 발명의 화합물의 양이다.

[0332] 몇몇 실시형태에 있어서, "치료적 유효량"은, 1회 이상의 용량으로, 단독요법으로 또는 병용 요법으로 개체에게 투여될 경우, 화합물에 의한 치료 없는 개체에서의 종양 부담에 비해서, 또는 대안적으로, 화합물에 의한 치료 전 또는 후에 개체에서의 종양 부담에 비해서, 대상체에서의 종양 부담을 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는데 유효한 본 발명의 화합물이 양이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "종양 부담"은 암을 가진 대상체에 의해 보유된 종양 조직의 총 질량을 지칭한다.

[0333] 몇몇 실시형태에 있어서, "치료적 유효량"은, 1회 이상의 용량으로, 단독요법으로 또는 병용 요법으로 개체에게 투여될 경우, 화합물에 의한 치료 없는 개체에서의 종양 수축을 관찰하는데 요구되는 방사선요법의 선량에 비해서, 대상체에서의 종양 수축을 관찰하는데 요구되는 방사선요법의 선량을 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 저감시키는데 유효한 본 발명의 화합물의 양이다.

[0334] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 "치료적 유효량"은, 암을 가진 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 경우, 종양 크기의 1.5-log, 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log 또는 5-log 저감을 달성하는데 유효한 양이다.

[0335] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 유효량은, 약 50 ng/ml 내지 약 50  $\mu$ g/ml (예컨대, 약 50 ng/ml 내지 약 40  $\mu$ g/ml, 약 30 ng/ml 내지 약 20  $\mu$ g/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 10  $\mu$ g/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 1  $\mu$ g/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 800 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 700 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 600 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 500 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 400 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 약 400 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 약 300 ng/ml, 약 60 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 약 65 ng/ml 내지 약 85 ng/ml, 약 70 ng/ml 내지 약 90 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 900 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 800 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 700 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 600 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 500 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 400 ng/ml, 또는 약 200 ng/ml 내지 약 300 ng/ml)의 범위의 양이다.

[0336] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 유효량은, 약 10 pg 내지 약 100mg, 예컨대, 약 10pg 내지 약 50pg, 약 50 pg 내지 약 150pg, 약 150pg 내지 약 250pg, 약 250pg 내지 약 500pg, 약 500pg 내지 약 750pg, 약 750 pg 내지 약 1ng, 약 1ng 내지 약 10ng, 약 10ng 내지 약 50ng, 약 50ng 내지 약 150ng, 약 150ng 내지 약 250ng, 약 250ng 내지 약 500ng, 약 500ng 내지 약 750ng, 약 750ng 내지 약 1 $\mu$ g, 약 1 $\mu$ g 내지 약 10 $\mu$ g, 약 10 $\mu$ g 내지 약 50 $\mu$ g, 약 50 $\mu$ g 내지 약 150 $\mu$ g, 약 150 $\mu$ g 내지 약 250 $\mu$ g, 약 250 $\mu$ g 내지 약 500 $\mu$ g, 약 500 $\mu$ g 내지 약 750 $\mu$ g, 약 750 $\mu$ g 내지 약 1mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 또는 약 50mg 내지 약 100mg의 범위의 양이다. 양은 단일 용량일 수 있거나, 또는 전체 1일량일 수 있다. 총 1일량은 10pg 내지 100mg의 범위일 수 있거나 또는 100mg 내지 약 500mg의 범위일 수 있거나, 또는 500mg 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다.

[0337] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 단일 용량이 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 다회 용량이 투여된다. 다 회 용량이 시간 기간에 걸쳐 투여될 경우, 화합물은 1일 내지 약 2년 이상의 기간에 걸쳐서 1일 2회(qid), 매일(qd), 하루 걸러(qod), 3일마다, 주당 3회(tiw), 또는 주당 2회(biw) 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 약 1일 내지 약 2년 이상의 기간에 걸쳐서 qid, qd, qod, tiw 또는 biw 투여된다. 예를 들어, 화합물은 각종 인자에 따라서 1주, 2주, 1개월, 2개월, 6개월, 1년 또는 2년 이상 동안 상기 빈도 중 어느 하나로 투여된다.

[0338] 암을 가진 개체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 투여는 1) 종양 부담의 저감; 2) 종양 수축을 얻는데 필요한 방사선요법의 선량의 저감; 3) 개체에서 하나의 세포에서 다른 세로 암의 확산의 저감; 4) 임상 성과에서의 이환율 또는 사망률의 저감; 5) 다른 항암제와 조합된 경우 치료의 총 길이를 단축; 및 6) 질환 반응의 표지자의 개선(예컨대, 암의 하나 이상의 증상의 저감) 중 하나 이상을 초래할 수 있다. 각종 방법 중 어느 하나가 치료 방법이 유효한지를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법으로 치료된 개체로부터 획득된 생물학적 샘플이 검정될 수 있다.

[0339] 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 것인가가 본 발명의 치료 방법에 이용될 수 있다. 소정의 경우에, 화합물은 화학식 I, IV 또는 V 중 하나이다. 소정의 경우에, 화합물은 표 1 또는 2의 화합물 중 하나이다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 세포 침투성이 아니다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은

불량한 세포 침투성을 갖는다.

- [0340] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 ENPP1을 특이적으로 저해시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 cGAMP의 활성도를 조절한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 ENPP1 및 cGAMP의 상호작용을 간섭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 STING 경로의 활성화를 초래한다.
- [0341] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 포유동물이다. 소정의 경우에, 대상체는 인간이다. 다른 대상체는 애원동물(예컨대, 개 및 고양이), 가축(예컨대, 소, 돼지, 염소, 말 등), 설치류(예컨대, 질환의 동물 모델에서와 같이, 예컨대, 마우스, 기니픽 및 래트)뿐만 아니라, 비-인간 영장류(예컨대, 침팬지 및 원숭이)를 포함할 수 있다. 대상체는 암의 치료를 필요로 할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 암 중 어느 하나를 비롯한 암을 진단하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 약제학적 제제로서 투여된다.
- [0342] 소정의 실시형태에 있어서, ENPP1 저해제 화합물은 표지를 포함하는 변형된 화합물이고, 방법은 대상체에서 표지를 검출하는 것을 더 포함한다. 표지의 선택은 검출 수단에 좌우된다. 임의의 편리한 표지 및 검출 시스템은 본 발명의 방법에서 사용될 수 있고, 예컨대, 문헌[Baker, "The whole picture," Nature, 463, 2010, p977-980]을 참조한다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 광학 검출에 적합한 형광 표지를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 양전자방출단층촬영술(PET) 또는 단일광자 단층촬영술(SPECT)을 이용해서 검출을 위한 방사성표지를 포함한다. 몇몇 경우에, 화합물은 단층촬영 검출에 적합한 상자성 표지를 포함한다. 본 발명의 화합물은 위에서 기재된 바와 같이 표지화될 수 있지만, 몇몇 방법에서, 화합물은 미표지되고 제2 표지제가 영상화에 사용된다.
- [0343] 병용 요법
- [0344] 본 발명의 화합물은 대상체에게 단독으로 또는 추가의, 즉, 제2의 활성제와 병용하여 투여될 수 있다. 대상 ENPP1 저해제 화합물이 제2 활성제 또는 추가의 요법, 예컨대, 방사선 요법과 병용하여 사용될 경우의 병용 치료 방법. 용어 "제제", "화합물" 및 "약물"은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 예를 들어, ENPP1 저해제 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 약물, 예컨대, 면역조절 질환 및 병태 및 암을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌, 관심대상 질환의 치료에서 이용되는 약물과 병용하여 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 제2 제제, 예컨대, 소분자, 화학요법제, 항체, 항체 단편, 항체-약물 접합체, 압타머, 단백질, 또는 면역관문 저해제를 동시에 또는 순차로 공동 투여하는 것을 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 대상체에 방사선 요법을 수행하는 것을 더 포함한다.
- [0345] 용어 "공동-투여" 및 "와 병용하여"는 특정되지 않은 시간 한계 내에 동시에, 병행하여 또는 순차로 2종 이상의 치료제의 투여를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 제제는 동시에 대상체의 신체에 또는 세포에 존재하거나 또는 동시에 이들의 생물학적 또는는 치료적 효과를 발휘한다. 일 실시형태에 있어서, 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투약 형태에 있다. 다른 실시형태에 있어서, 치료제는 별개의 조성물 또는 단위 투약 형태에 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 제1 제제는 제2 치료제의 투여 전에(예컨대, 분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전), 이와 동시에 또는 이에 후속하여(예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후에) 투여될 수 있다.
- [0346] 본 개시내용의 약제학적 조성물과 공지의 치료 약물 또는 추가의 요법의 "병행 투여"는 공지된 약물 및 본 발명의 조성물 둘 다가 치료 효과를 가질 때에 화합물 및 제2 제제 또는 추가의 요법의 투여를 의미한다. 이러한 병행 투여는 본 발명의 화합물의 투여에 관하여 약물의 병행(즉, 동시에), 전에 또는 후속 투여를 수반할 수 있다. 2가지 제제의 투여 경로는 다양할 수 있고, 대표적인 투여 경로는 이하에 더욱 상세히 설명된다. 당업자라면 특정 약물 또는 요법 및 본 개시내용의 화합물에 대해서 적절한 타이밍, 순서 및 투약량을 결정하는데 어렵지 않을 것이다.
- [0347] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물(예컨대, 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 추가의 화합물 또는 요법)이 서로 24시간 내에, 예컨대, 서로 12시간 이내, 서로 6시간 이내, 서로 3시간 이내, 또는 서로 1시간 이내에 대상체에게 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 서로 1시간 이내에 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 실질적으로 동시에 투여된다. 실질적으로 동시에 투여란, 화합물이 서로 약 10분 이하, 예컨대, 서로 5분 이하, 또는 1분 이하 내에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다.
- [0348] 또한, 본 발명의 화합물 및 제2 활성제의 약제학적 제제가 제공된다. 약제학적 투약 형태에서, 화합물들은 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 또한 단독으로 또는 다른 약제학적

활성 화합물과 병용해서뿐만 아니라 다른 약제학적 활성 화합물과의 적합한 회합으로 사용될 수 있다.

- [0349] 본 발명의 방법의 임의의 것과 함께, (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) ENPP1 저해제 화합물(또는 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물)은 염증을 저감 또는 예방, 만성 염증 또는 섬유증을 치료 또는 예방 또는 암을 치료하도록 설계된 다른 약물과 병용하여 투여될 수 있다. 각 경우에, ENPP1 저해제 화합물은 다른 약물의 투여 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다. 소정의 경우에, 암은 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 결장, 위, 난소, 자궁경부, 자궁, 식도, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐(소세포 및 비소세포 둘 다), 갑상선, 암종, 육종, 신경교종, 교모세포종, 흑색종 및 각종 두경 종양으로부터 선택된다.
- [0350] 암의 치료를 위하여, ENPP1 저해제 화합물은 알킬화제, 나이트로소유레아, 항대사성 물질, 항종양 항생제, 식물(빙카속(vinca)) 알칼로이드, 스테로이드 호르몬, 타산, 뉴클레오사이드 유사체, 스테로이드, 안트라사이클린, 갑상선 호르몬 대체 약물, 티미딜레이트-표적화 약물, 키메라 항원 수용체/T 세포 요법, 키메라 항원 수용체/NK 세포 요법, 세포자멸사 조절제 저해제(예컨대, B 세포 CLL/림프종 2(BCL-2) BCL-2-유사 1(BCL-XL) 저해제), CARP-1/CCAR1(세포 분열 주기 및 세포자멸사 조절제 1) 저해제, 집락자극인자-1 수용체(CSF1R) 저해제, CD47 저해제, 암 백신(예컨대, Th17-유도 수지상 세포 백신, 또는 유전자 변형 티로시나제, 예컨대, Oncept®) 및 이들의 기타 세포 요법으로 이루어진 군으로부터 선택된 호화요법제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [0351] 관시대상 특정 화학요법제는, 젬시타빈(Gemcitabine), 독세탁셀(Docetaxel), 블레오마이신(Bleomycin), 에를로티닙(Erlotinib), 게피티닙(Gefitinib), 라파티닙(Lapatinib), 이마티닙(Imatinib), 다사티닙(Dasatinib), 닐로티닙(Nilotinib), 보셀티닙(Bosutinib), 크리조티닙(Crizotinib), 세리티닙(Ceritinib), 트라메티닙(Trametinib), 베바시주맙(Bevacizumab), 수니티닙(Sunitinib), 소라페닙(Sorafenib), 트라츠주맙(Trastuzumab), 아도-트라츠주맙 엠탄신(Ado-trastuzumab emtansine), 리툽시맙(Rituximab), 이플리무맙(Ipilimumab), 라파마이신(Rapamycin), 템시롤리무스(Temsirolimus), 에베롤리무스, 메토트렉세이트, 독소루비신, 아브락산(Abraxane), 폴피리녹스(Folfirinix), 시스플라틴, 카보플라틴(Carboplatin), 5-플루오로유라실, 테이수모(Teysumo), 파클리탁셀(Paclitaxel), 프레드니손(Prednisone), 레보티록신(Levothyroxine), 페메트렉세드(Pemetrexed), 나피토클락스(navitoclax) 및 ABT-199를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 펩타이드 화합물이 또한 사용될 수 있다. 관시대상 암 화학요법제는, 돌라스타틴(dolastatin) 및 이의 활성 유사체 및 유도체; 및 아우리스틴 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 모노메틸 아우리스틴 D(MMAD), 모노메틸 아우리스틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스틴 F(MMAF) 등)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예컨대, WO 96/33212, WO 96/14856, 및 U.S. 6,323,315 참조. 적합한 암 화학요법제는 또한 메이탄시노이드 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, EP 1391213; 및 문헌[Liu et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623] 참조); 두오카마이신(duocarmycin) 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 합성 유사체, KW-2189 및 CB 1-TM1 을 포함); 및 벤조다이아제핀 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 피롤로벤조다이아제핀(PBD)을 포함한다.
- [0352] 몇몇 실시형태에 있어서, ENPP1 저해제 화합물은 암을 치료하기 위하여 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 소정의 경우에, 화학요법제는 젬시타빈이다. 몇몇 경우에, 화학요법제는 독세탁셀이다. 몇몇 경우에, 화학요법제는 아브락산이다.
- [0353] 암(예컨대, 고형 종양 암)의 치료를 위하여, ENPP1 저해제 화합물은 면역요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 면역요법제는 면역 반응을 유도, 증대 또는 억제함으로써 질환의 치료에서의 사용을 발견하는 임의의 편리한 제제이다. 몇몇 경우에, 면역요법제는 면역의 면역관문 저해제이다. 예를 들어, 도 4A 내지 도 4C는 예시적인 ENPP1 저해제가 마우스 모델에서 면역의 면역관문 저해제로 상승작용적으로 작용할 수 있는 것을 예시한다. 세포독성 T-림프구-관련 항원 4(CTLA-4) 저해제, 예정사 1(programmed death 1)(PD-1) 저해제 및 PD-L1 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 편리한 면역관문 저해제가 사용될 수 있다. 소정의 경우에, 면역관문 저해제는 세포독성 T-림프구-관련 항원 4(CTLA-4) 저해제, 예정사 1(PD-1) 저해제 및 PD-L1 저해제로부터 선택된다. 예시적인 관시대상 면역관문 저해제는, 이플리무맙, 펌브롤리주맙(pembrolizumab) 및 니볼루맙(nivolumab)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 암 및/또는 염증 질환의 치료를 위하여, 면역조절 폴리펩타이드(들)는 집락자극인자-1 수용체(CSF1R) 저해제와 병용하여 투여될 수 있다. 관시대상 CSF1R 저해제는 에막투주맙(emactuzumab)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0354] 임의의 편리한 암 백신 요법 및 제제는 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물, 조성물 및 방법과 병용하여 사용될 수 있다. 암, 예컨대, 난소 암의 치료를 위하여, ENPP1 저해제 화합물은 Th1/Th17 면역력을 촉진시키는 백신접종 요법, 예컨대, 수지상 세포(DC) 백신접종제와 병용하여 투여될 수 있다. Th17 세포 침윤은 난소 암 환자 간에 현저하게 연장된 전체 생존율과 상관 관계가 있다. 몇몇 경우에, ENPP1 저해제 화합물은 Th17-유도 백신접종과

병용하여 애주번트 치료로서의 사용을 발견한다.

- [0355] 또한, 문헌[Rishi et al., Journal of Biomedical Nanotechnology, Volume 11, Number 9, September 2015, pp. 1608-1627(20)]에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 CARP-1/CCAR1(세포 분열 주기 및 세포자멸사 조절제 1) 저해제, 및 Hu5F9-G4와 같은 항-CD47 항체제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 CD47 저해제인 제제가 관심대상이다.
- [0356] 소정의 경우에, 병용은 성분 단독에 대해서 증대된 효과를 제공하고; 몇몇 경우에, 병용은 화합물의 조합 또는 첨가 효과에 비해서 상가이상적(supra-additive) 또는 상승작용적 효과를 제공한다. 본 발명의 화합물과 화학요법제의 각종 병용은 순차로 또는 동시에 이용될 수 있다. 다수의 투약량에 대해서, 2가지 제제가 직접 번갈아 사용될 수 있거나, 또는 예를 들어 하나의 제제의 2회 이상의 용량이 다른 제제의 단일 용량과 번갈아 사용될 수 있다. 이러한 두 제제의 동시 투여는 또한 번갈아 사용될 수 있거나 또는 다르게는 개별 제제의 투약 사이에 배치될 수 있다. 몇몇 경우에, 투약 간의 시간은 초기 치료 후에 약 1 내지 6시간, 약 6 내지 12시간, 내지 약 12 내지 24시간, 내지 약 1 내지 2일, 내지 약 1 내지 2주 또는 그보다 긴 기간 동안일 수 있다.
- [0357] cGAMP-유도 화학요법제와의 병용
- [0358] 본 개시내용의 양상은, 암을 치료하는 방법을 포함하되, 이때 ENPP1 저해제 화합물(또는 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물)이 생체내에서 cGAMP의 생산을 유도할 수 있는 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 대상체가 유효량의 특정 화학요법제에 노출된 경우, 2',3'-cGAMP의 생산이 대상체에서 유도될 수 있다. 유도된 수준의 cGAMP는, 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물이 cGAMP의 분해를 방지하기 위하여 공통 투여될 경우 유지 및/또는 증대될 수 있고, 예컨대, 제제 단독에 의해 달성되는 수준에 비해서 증가된다. DNA 손상을 초래할 수 있고 압도된 복구 또는 분해 기전으로 인해 죽어가는 세포에 의해 cGAMP 생산을 유도할 수 있는 임의의 편리한 화학요법제가 본 발명의 병용 요법 방법, 예컨대, 알킬화제, 핵산 유사체, 및 끼어들기 약물(끼어들기약물)에 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, cGAMP-유도 화학요법제는 항유사분열제이다. 항유사분열제는 DNA를 손상시키거나 또는 미세소관에 결합함으로써 작용하는 제제이다. 몇몇 경우에, cGAMP-유도 화학요법제는 항신생물제이다.
- [0359] 본 발명의 병용 요법을 사용하여 치료될 수 있는 관심대상 암은, 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 결장, 위, 난소, 자궁경부, 자궁, 식도, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐(소세포 및 비소세포 둘 다), 갑상선, 암종, 육종, 신경교종, 교모세포종, 흑색종 및 각종 두경 종양을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 암은 유방암이다. 소정의 경우에, 암은 신경교종 또는 교모세포종이다.
- [0360] 관심대상 화학요법제는, 유라실 유사체, 플루오로유라실 전구약물, 티미딜레이트 합성효소 저해제, 테옥시시티딘 유사체, DNA 합성 저해제(예컨대, S-상 세포자멸사 초래), 폴레이트 유사체, 데하이드로폴레이트 리덕타제 저해제, 안트라사이클린, 끼어들기약물(예컨대, 이중 가닥 파단 초래), 국소이성질화효소 IIa 저해제, 탁산, 미세소관 분해 저해제(예컨대, G2/M 상 저지/세포자멸사 초래), 미세소관 조립 저해제, 미세소관 기능 안정제(예컨대, G2/M-상 세포자멸사 초래), 튜블린 중합 촉진제, 튜블린 결합제(예컨대, M-상 저지에 의한 세포자멸사 초래) 에포틸론 B 유사체, 빙카 알칼로이드, 질소 머스타드, 나이트로소유레아, DNA 알킬화제(예컨대, 가닥간 가교결합제, p53을 통한 세포자멸사 초래), VEGF 저해제, 항-혈관신생 항체, HER2 저해제, 퀴나졸린 HER2 저해제, EGFR 저해제, 티로신 키나제 저해제, 시롤리무스 유사체, mTORC1 저해제(예컨대, 엑세메스탄(Exemestane)과 유방암 조합 = 에스트로겐 생산을 저해시키는 아로마타제 저해제에서), 트라이아젠, 다카바진 전구약물, 메틸하이드라진을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0361] 관심대상인 예시적인 유방암 화학요법제는, 카페시타빈(Capecitabine), 카모퍼(Carmofur), 플루오로유라실, 테가퍼(Tegafur), 젬시타빈, 메토트렉세이트(Methotrexate), 독소루비신(Doxorubicin), 에피루비신(Epirubicin), 독세탁셀, 익사베필론(Ixabepilone), 빈데신(Vindesine), 비노렐빈(Vinorelbine), 사이클로포스파마이드, 베바시쿠맙(Bevacicicumab), 퍼투주맙(Pertuzumab), 트라즈주맙, 라파티닙 및 에베롤리무스(Everolimus)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 신경교종/교모세포종 관련 항신생물 약물은 카무스틴(Carmustine), 로무스틴(Lomustine), 테모졸로마이드(Temozolomide), 프로카바진(Procarbazine), 빈크리스틴(Vincristine) 및 베바시쿠맙을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 DNA 손상 관심대상 화학요법제는, 멜팔란(Melphalan), 시스플라틴, 및 에토포사이드(Etoposide), 플루오로유라실, 젬시타빈을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0362] 병용 방사선 요법
- [0363] 대안적으로, 암을 치료하는 방법에 대해서, ENPP1 저해제 화합물(또는 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성



물)은 방사선 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 방법은 대상체에게 방사선 요법을 투여하는 것을 포함한다. 제자, ENPP1 저해제 화합물은 방사선 요법의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 그와 같이, 본 발명의 방법은 대상체에게 방사선 요법을 투여하는 것을 더 포함한다. 방사선 요법과 본 발명의 화합물의 투여의 병용은 상승작용적 치료 효과를 제공할 수 있다. 대상체가 방사선 요법(RT) 동안 적합한 투약량 및/또는 빈도의 방사선에 노출될 경우, 2',3'-cGAMP의 생산은 대상체에서 유도될 수 있다. 이들 유도된 수준의 cGAMP는, cGAMP의 분해를 방지하기 위하여 본 발명의 ENPP1 저해제 화합물이 공동-투여될 경우 유지 및/또는 증대될 수 있고, 예컨대, RT 단독으로 달성되는 수준에 비해서 증대될 수 있다. 예를 들어, 도 4A는 예시적인 ENPP1 저해제가 마우스 모델에서 종양 부담을 감소시키기 위하여 방사선 요법(RT)과 상승작용적으로 작용할 수 있는 것을 예시한다. 그와 같이, 본 발명의 방법의 양상은, 방사선 치료 단독의 치료적으로 유효한 투약량 및/또는 빈도/요법에 비해서 방사선 치료의 저감된 투약량 및/또는 빈도/요법의 투여를 포함한다. 몇몇 경우에, 방사선 요법은 대상체에게 방사선 손상, 예컨대, 방사선 치료 단독의 치료적으로 유효한 투약량 및/또는 빈도/요법 하에 일어날 것으로 예상되는 방사선 손상의 위험을 저감시키는데 유효한 투약량 및/또는 빈도로 본 발명의 화합물과 병용하여 투여된다. 몇몇 경우에, 방법은 방사선 요법 전에 대상체에게 ENPP1 저해제를 투여하는 것을 포함한다.

[0364] 몇몇 경우에, 방법은 방사선 요법에 대상체의 노출 후에 대상체에게 ENPP1 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 소정의 경우에, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 방사선 요법에 이어서, ENPP1 저해제, 그 후에 면역관문 저해제의 순차적인 투여를 포함한다.

[0365] **유용성**

[0366] 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 방법은, 각종 응용에서의 사용을 발견한다. 관심대상 응용은, 연구 응용 및 치료적 응용을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 방법은 ENPP1의 저해가 요망되는 임의의 편리한 응용을 포함하는 각종 상이한 응용에서의 사용을 발견한다.

[0367] 본 발명의 화합물 및 방법은 각종 연구 응용에서의 사용을 발견한다. 본 발명의 화합물 및 방법은 화합물의 생체이용률 및 대사 안정성의 최적화에 사용될 수 있다.

[0368] 본 발명의 화합물 및 방법은 각종 치료 응용에서의 사용을 발견한다. 관심대상 치료적 응용은 암 치료에서의 응용을 포함한다. 그와 같이, 본 발명의 화합물은 숙주에서의 암의 저해 및/또는 치료가 요망되는 각종 상이한 병태의 치료에서의 사용을 발견한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 방법은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 고형 종양 암을 치료함에 있어서의 사용을 발견할 수 있다.

[0369] **약제학적 조성물**

[0370] 본 명세서에서 논의된 화합물은 임의의 편리한 부형제, 시약 및 방법을 이용해서 제형화될 수 있다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)와 제형으로 제공된다. 광범위한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 당업계에 공지되어 있고, 본 명세서에서 상세히 논의될 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7<sup>th</sup> ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3<sup>rd</sup> ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 각종 간행물에 충분히 기재되어 있었다.

[0371] 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대, 비히클, 애주번트, 담체 또는 희석제는, 일반인에게 용이하게 입수 가능하다. 또한, 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대, pH 조절제 및 완충제, 긴장성 조절제, 안정제, 습윤제 등은 일반인에게 용이하게 입수 가능하다.

[0372] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 수성 완충제에 제형화된다. 적합한 수성 완충제는 5mM 내지 100mM의 강도로 달리하는 아세트이트, 석시네이트, 시트레이트 및 포스페이트 완충제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 수성 완충제는 등장성 용액을 제공하는 시약을 포함한다. 이러한 시약은 염화나트륨; 및 당, 예컨대, 만니톨, 텍스트로스, 수크로스 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 수성 완충제는 폴리솔베이트(polysorbate) 20 또는 80과 같은 비이온성 계면활성제를 더 포함한다. 선택적으로 제형은 방부제를 더 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 벤질 알코올, 페놀, 클로로부탄올, 염화벤잘코늄 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 많은 경우에, 제형은 약 4℃에서 보관된다. 제형

은 또한 동결건조될 수 있고, 이 경우 이들은 일반적으로 동결보호제, 예컨대, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 말토스, 만니톨 등을 포함한다. 동결건조된 제형은 주위 온도에서도 연장된 시간 기간에 걸쳐서 보관될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 지속 방출을 위하여 제형화된다.

[0373] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은) 제2 활성제, 예컨대, 소분자, 화학요법제, 항체, 항체 단편, 항체-약물 접합체, 압타머, 또는 단백질 등은 제형에 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)와 (예컨대, 동시에 또는 별도의 제형에) 개체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제2 활성제는 면역관문 저해제, 예컨대, 세포독성 T-림프구-관련 항원 4(CTLA-4) 저해제, 예로서 1(PD-1) 저해제, 또는 PD-L1 저해제이다.

[0374] 본 발명의 다른 양상에 있어서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하거나, 이를 포함하거나, 또는 이로 본질적으로 이루어지고, 그리고 1종 이상의 추가의 관심대상 활성제를 더 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 임의의 편리한 활성제는 본 발명의 화합물과 함께 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 추가의 제제는 면역관문 저해제이다. 병용 요법을 위하여 본 발명의 화합물 및 면역관문 저해제뿐만 아니라, 본 명세서에 기재된 바와 같은 추가의 치료제는 경구로, 피하로, 근육내로, 비강내로, 비경구로, 또는 기타 경로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 활성제는 (존재할 경우) 동일한 투여 경로에 의해 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료제는, 예를 들어, 경구, 직장, 코, 국소(경피, 에어로졸, 흡입 및 설하를 포함), 질, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피부내를 포함), 방광내 또는 주사를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 적합한 수단에 의해 이환된 장기 투여될 수 있다. 소정의 경우에, 치료제는 비강내로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 치료제는 종양내로 투여될 수 있다.

[0375] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 화학요법제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)를 갖는 제형으로(예컨대, 동일 또는 별도의 제형에) 개체에게 투여된다. 화학요법제는 알킬화제, 나이트로소유레아, 항대사성 물질, 항종양 항생제, 식물(빙카속) 알칼로이드 및 스테로이드 호르몬을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 펩타이드 화합물이 또한 사용될 수 있다. 적합한 암 화학요법제는 돌라스타틴 및 이의 활성 유사체 및 유도체; 및 아우리스틴 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 모노메틸 아우리스틴 D(MMAD), 모노메틸 아우리스틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스틴 F(MMAF) 등)를 포함한다. 예컨대, WO 96/33212, WO 96/14856 및 U.S. 6,323,315 참조. 적합한 암 화학요법제는 또한 메이탄시노이드 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, EP 1391213; 및 문헌[Liu et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623] 참조); 두오카마이신 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 합성 유사체인 KW-2189 및 CB 1-TM1을 포함); 및 벤조다이아제핀 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예컨대, 피롤로벤조다이아제핀(PBD)를 포함한다.

[0376] 병용 요법을 위하여 본 발명의 화합물 및 제2 화학요법제뿐만 아니라, 본 명세서에 기재된 바와 같은 추가의 치료제는 경구로, 피하로, 근육내로, 비경구로, 또는 기타 경로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 화학요법제는 동일한 투여 경로에 의해 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료제는, 예를 들어, 경구, 직장, 코, 국소(경피, 에어로졸, 흡입 및 설하를 포함), 질, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피부내를 포함), 방광내 또는 주사를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 적합한 수단에 의해 이환된 장기 투여될 수 있다.

[0377] 본 발명의 화합물은 단위 투약 형태로 투여될 수 있고, 당업계에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 본 발명의 화합물을 배합하는 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 관행에 기초하여 선택된다. 각 담체는

[0378] 제형의 다른 성분과 상용성이고 대상체에게 해롭지 않다는 의미에서 "약제학적으로 허용 가능"해야 한다. 이 담체는 고체 또는 액체일 수 있고, 유형은 일반적으로 사용 중인 투여 형태에 기초하여 선택된다. 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴, 한천 및 벌크 분말을 포함한다. 적합한 액체 담체의 예는 물, 약제학적으로 허용 가능한 지방 및 오일, 알코올 또는 기타 유기 용매, 예컨대, 에스터, 에멀션, 시럽 또는 엘릭시르, 현탁액, 용액 및/또는 현탁액, 및 비-발포 과립으로부터 재구성된 용액 및 또는 현탁액 및 발포 과립으로부터 재구성된 발포 제제를 포함한다. 이러한 액체 담체는, 예를 들어, 적합한 용매, 방부제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 증점제 및 용융제를 함유할 수 있다. 바람직한 담체는 식용유, 예를 들어, 옥수수유 또는 카놀라유이다. 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG는 또한 양호한 담체이다.

[0379] 본 개시내용의 투약 요법을 제공하는 임의의 약물 전달 디바이스 또는 시스템이 사용될 수 있다. 광범위한 전달

디바이스 및 시스템이 당업자에게 공지되어 있다.

[0380]

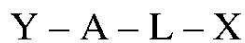
### 추가적인 실시형태

[0381]

추가적인 실시형태는 이하의 조항들에 제시된다.

[0382]

조항 1. 하기 화학식 (I)의 ENPP1 저해제, 또는 이의 전구약물, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



(I)

[0383]

식 중,

[0385]

Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 탄소환, 치환된 탄소환, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0386]

A는 탄소환, 치환된 탄소환, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0387]

L은 공유 결합 또는 링커이며; 그리고

[0388]

X는 친수성 헤드기이다.

[0389]

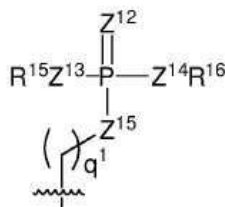
조항 2. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, 친수성 헤드기 (X)는 포스폰산, 포스포네이트, 포스포네이트 에스터, 포스페이트, 포스페이트 에스터, 티오포스페이트, 티오포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 설펜산, 설펜네이트, 설펜에이트, 하이드록삼산 및 카복실산으로부터 선택된다.

[0390]

조항 3. 조항 2의 ENPP1 저해제에서, 친수성 헤드기 (X)는 포스폰산, 포스포네이트, 포스포네이트 에스터, 포스페이트, 포스페이트 에스터, 티오포스페이트, 티오포스페이트 에스터, 포스포르아미데이트 및 티오포스포르아미데이트로부터 선택된다.

[0391]

조항 4. 조항 1 내지 3 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XI)의 기를 포함한다:



(XI)

[0392]

식 중,

[0393]

$Z^{12}$ 는 0 및 S로부터 선택되고;

[0394]

$Z^{13}$  및  $Z^{14}$ 는 각각 독립적으로 0 및 NR'로부터 선택되며, 여기서 R'은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0395]

$Z^{15}$ 는 0 및 CH<sub>2</sub>로부터 선택되고;

[0396]

$R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되며; 그리고

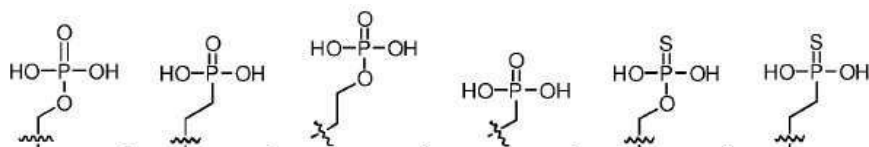
[0397]

$q^1$ 은 0 내지 6(예컨대, 0 내지 5)의 정수이다.

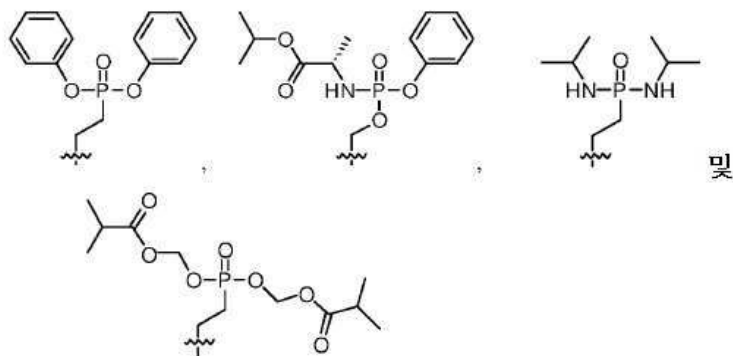
[0398]



[0399] 조항 5. 조항 4의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기로부터 선택된다:



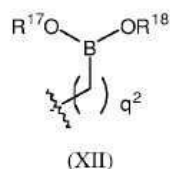
[0400]



[0401]

[0402] 조항 6. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, X는 포스폰산 또는 포스포네이트 에스터이다.

[0403] 조항 7. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XII)의 기를 포함한다:



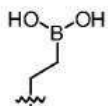
[0404]

[0405] 식 중,

[0406]  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는  $R^{17}$ 과  $R^{18}$ 은 이들이 부착되는 원자들과 함께 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택된 고리를 형성하며; 그리고

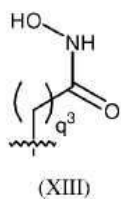
[0407]  $q^2$ 는 1 내지 6의 정수이다.

[0408] 조항 8. 조항 7의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 구조를 갖는다:



[0409]

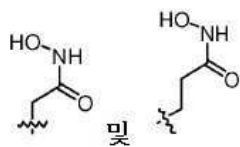
[0410] 조항 9. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XIII)의 기를 포함한다:



[0411]

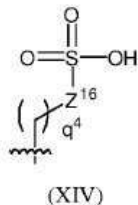
[0412] 식 중,  $q^3$ 은 1 내지 6의 정수이다.

[0413] 조항 10. 조항 9의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기로부터 선택된다:



[0414]

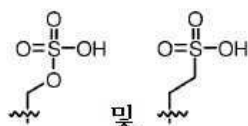
[0415] 조항 11. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XIV)의 기를 포함한다:



[0416]

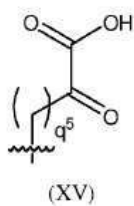
[0417] 식 중,  $Z^{16}$ 은 0 및  $\text{CH}_2$ 로부터 선택되고;  $q^4$ 는 0 내지 6의 정수이다.

[0418] 조항 12. 조항 11의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기로부터 선택된다:



[0419]

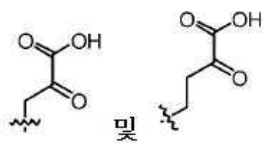
[0420] 조항 13. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XV)의 기를 포함한다:



[0421]

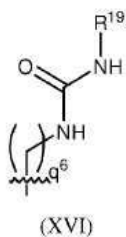
[0422] 식 중,  $q^5$ 는 1 내지 6의 정수이다.

[0423] 조항 14. 조항 13의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기로부터 선택된다:



[0424]

[0425] 조항 15. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XVI)의 기를 포함한다:



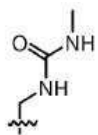
[0426]

[0427] 식 중,

[0428]  $R^{19}$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아실기, 복소환, 치환된 복소환 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬로부터 선택되며; 그리고

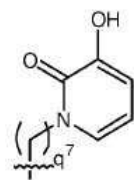
[0429]  $q^6$ 은 1 내지 6의 정수이다.

[0430] 조항 16. 조항 15의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 구조를 갖는다:



[0431] .

[0432] 조항 17. 조항 1의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 화학식 (XVII)의 기를 포함한다:

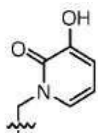


(XVII)

[0433]

[0434] 식 중,  $q_7$ 은 1 내지 6의 정수이다.

[0435] 조항 18. 조항 17의 ENPP1 저해제에서, L-X는 하기 구조를 갖는다:

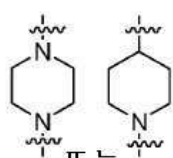


[0436] .

[0437] 조항 19. 조항 1 내지 18 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, A는 복소환 또는 치환된 복소환이다.

[0438] 조항 20. 조항 19의 ENPP1 저해제에서, A는 피페리딘, 치환된 피페리딘, 피페라진 및 치환된 피페라진으로부터 선택된다.

[0439] 조항 21. 조항 19 내지 20 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, A는,

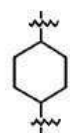


[0440] 또는 이다.

[0441] 조항 22. 조항 1 내지 18 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, A는 탄소환(예컨대, 5-, 6- 또는 7-원 단환식 탄소환)이다.

[0442] 조항 23. 조항 22의 ENPP1 저해제에서, A는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬이다.

[0443] 조항 24. 조항 23 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, A는



[0444] 이다.

[0445] 조항 25. 조항 22의 ENPP1 저해제에서, A는 아릴 또는 치환된 아릴이다.

[0446] 조항 26. 조항 25의 ENPP1 저해제에서, A는 페닐렌 또는 치환된 페닐렌이다.

[0447] 조항 27. 조항 26의 ENPP1 저해제에서, A는



이다.

[0448]

[0449]

조항 28. 조항 1 내지 27 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, L은 길이가 1 내지 12개의 원자를 갖고 알킬렌, 치환된 알킬렌,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-NR'CO-$ ,  $-CO_2-$  및  $-NR'CO_2-$ 로부터 선택된 1개 이상의 기를 포함하는, 선형 링 커이고, 여기서 R'은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이다.

[0450]

조항 29. 조항 28의 ENPP1 저해제에서, L은  $-(CH_2)_n-$ 이고, n은 1 내지 6(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)의 정수이다.

[0451]

조항 30. 조항 29의 ENPP1 저해제에서, n은 1 또는 2이다.

[0452]

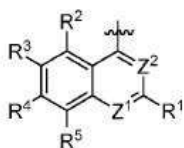
조항 31. 조항 1 내지 30 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 퀴아졸린, 치환된 퀴아졸린, 퀴놀린, 치환된 퀴놀린, 나프탈렌, 치환된 나프탈렌, 아이소퀴놀린, 치환된 아이소퀴놀린, 7H-퓨린, 치환된 7H-퓨린, 피리미딘, 치환된 피리미딘으로부터 선택된다.

[0453]

조항 32. 조항 1 내지 30 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 4-퀴아졸린일, 치환된 4-퀴아졸린일, 4-퀴놀린일, 치환된 4-퀴놀린일, 1-나프탈릴, 치환된 1-나프탈릴, 4-아이소퀴놀린일, 치환된 4-아이소퀴놀린일, 6-(7H-퓨린일), 치환된 6-(7H-퓨린일), 4-피리미딘일, 치환된 4-피리미딘일로부터 선택된다.

[0454]

조항 33. 조항 31 내지 32 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식의 기이다:



[0455]

[0456]

식 중,

[0457]

$Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로  $CR^1$  및 N으로부터 선택되고;

[0458]

각각의  $R^1$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0459]

$R^2$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0460]

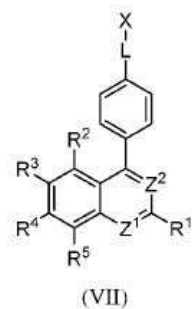
$R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0461]

또는  $R^3$ 과  $R^4$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.



[0473] 조항 36. 조항 33의 ENPP1 저해제는 하기 화학식을 갖는다:

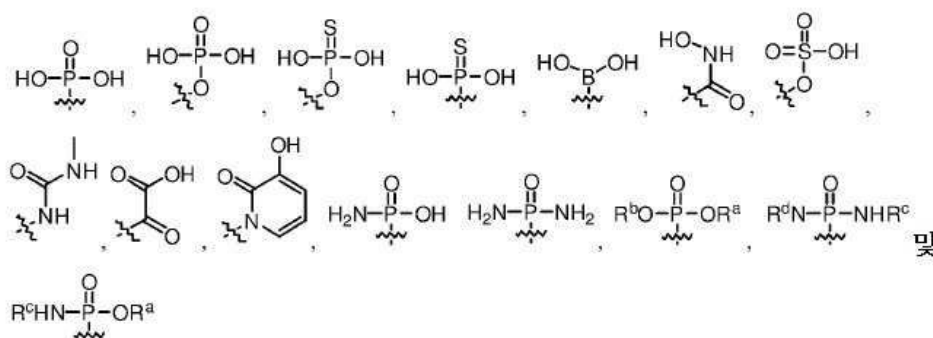


[0474]

[0475] 식 중,

[0476] L은  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$  및  $-(\text{CH}_2)_6-$ 로부터 선택되고;

[0477] X는 하기로부터 선택된다:



[0478]

[0479] 식 중,

[0480]  $\text{R}^a$  및  $\text{R}^b$ 는 각각 독립적으로 아릴, 알킬,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 선택되고; 그리고

[0481]  $\text{R}^c$  및  $\text{R}^d$ 는 각각 독립적으로  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ , 알킬로부터 선택되고, 여기서  $\text{R}^e$ 는 알킬이다.

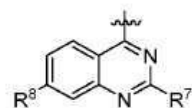
[0482] 조항 37: 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서,

[0483]  $\text{R}^1$ 은 수소,  $\text{C}_{1-5}$  알킬 및 비닐 복소환으로부터 선택되고;

[0484]  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^5$ 는 각각 독립적으로 수소,  $\text{C}_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $\text{OCF}_3$ , 할로젠 및 하이드록시로부터 선택되며; 그리고

[0485]  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $\text{C}_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $\text{OCF}_3$ , 할로젠 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $\text{R}^3$ 과  $\text{R}^4$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환을 형성한다.

[0486] 조항 38. 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식의 기이다:



[0487]

[0488] 식 중,

[0489]  $\text{R}^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

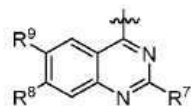
[0490]  $R^8$ 은 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택된다.

[0491] 조항 39: 조항 38의 ENPP1 저해제에서,

[0492]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 치환된  $C_{1-5}$  알킬, 비닐-복소환 및 치환된 비닐-복소환으로부터 선택되고; 그리고

[0493]  $R^8$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트리아아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, 할로젠,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택된다.

[0494] 조항 40. 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식의 기이다:



[0495]

[0496] 식 중,

[0497]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

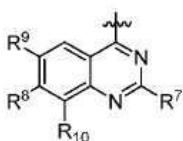
[0498]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0499] 조항 41: 조항 40의 ENPP1 저해제에서,

[0500]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬 및 비닐 복소환으로부터 선택되고;

[0501]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트리아아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, 할로젠,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환 또는 치환된 축합 복소환을 형성한다.

[0502] 조항 42. 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식을 갖는다:



[0503]

[0504] 식 중,

[0505]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0506]  $R^{10}$ 은 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0507]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.



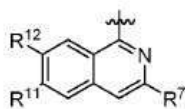
[0508] 조항 43: 조항 42의 ENPP1 저해제에서,

[0509]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬 및 비닐 복소환으로부터 선택되고;

[0510]  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 아민, 트라이아졸, 이미다졸, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되며; 그리고

[0511]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환 또는 치환된 축합 복소환을 형성한다.

[0512] 조항 44. 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식을 갖는다:



[0513]

[0514] 식 중,

[0515]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

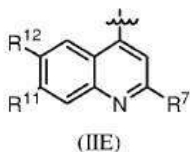
[0516]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되거나; 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0517] 조항 45: 조항 44의 ENPP1 저해제에서,

[0518]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 치환된  $C_{1-5}$  알킬, 비닐-복소환 및 치환된 비닐-복소환으로부터 선택되고; 그리고

[0519]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트라이아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, 할로젠,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환 또는 치환된 축합 복소환을 형성한다.

[0520] 조항 46. 조항 33 내지 36 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식의 기이다:



[0521]

[0522] 식 중,

[0523]  $R^7$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

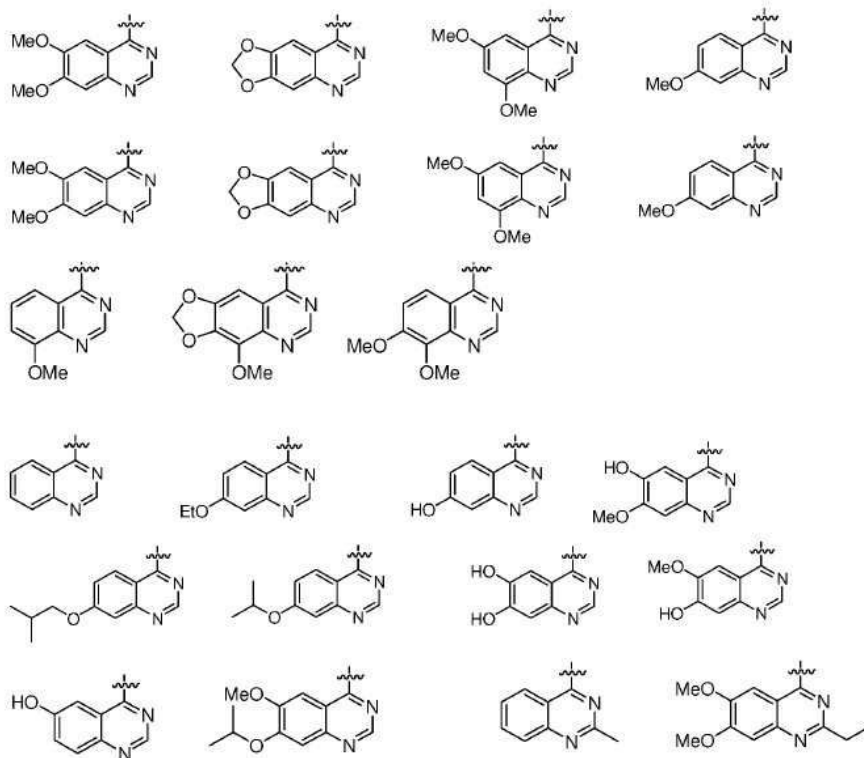
[0524]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 할로젠, 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된 축합 고리를 형성한다.

[0525] 조항 47: 조항 46의 ENPP1 저해제에서,

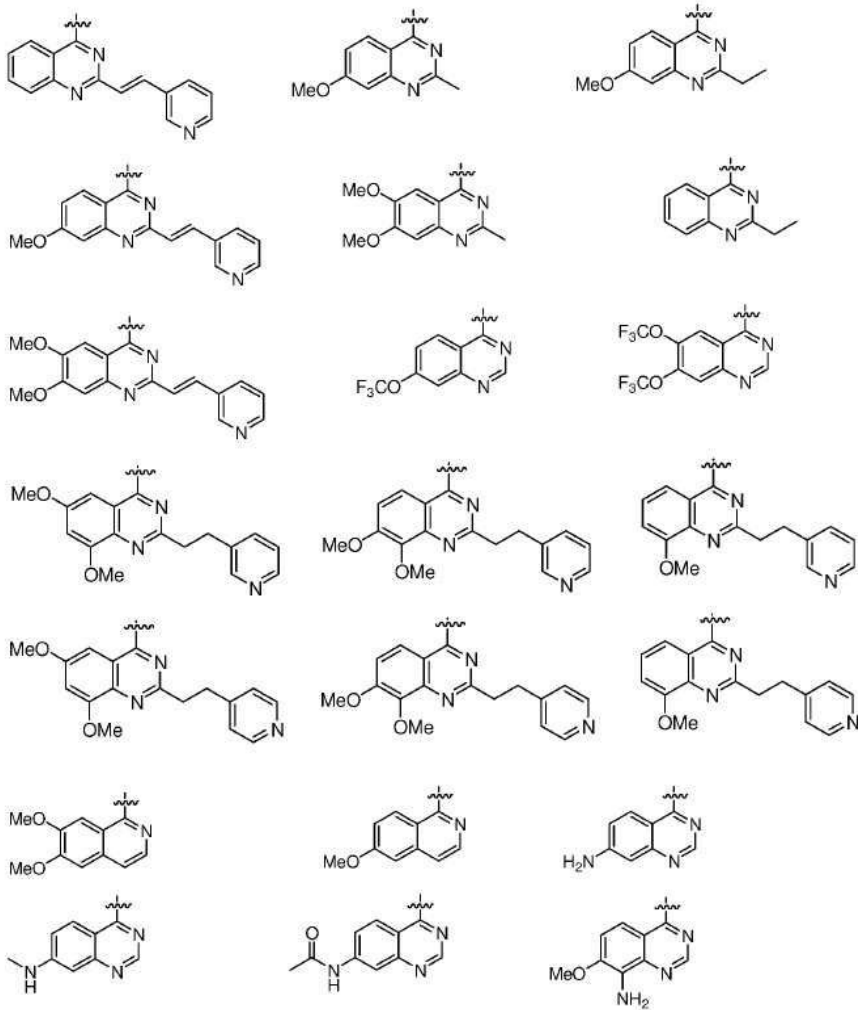
[0526]  $R^7$ 은 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 치환된  $C_{1-5}$  알킬, 비닐-복소환 및 치환된 비닐-복소환으로부터 선택되고; 그리고

[0527]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-5}$  알킬, 트리아졸, 이미다졸, 아민, 아마이드, 알콕시, 할로젠,  $OCF_3$  및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는  $R^{11}$ 과  $R^{12}$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께 축합 복소환 또는 치환된 축합 복소환을 형성한다.

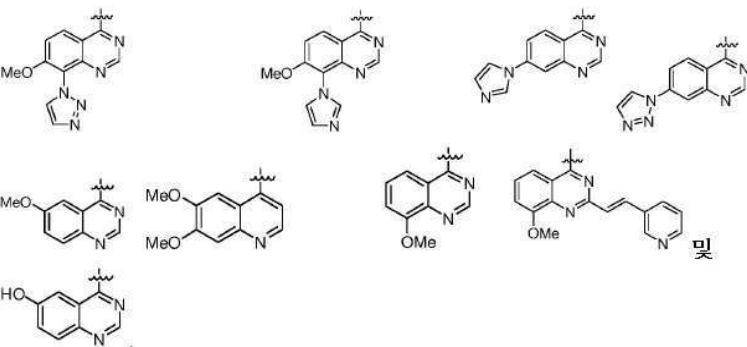
[0528] 조항 48. 조항 1 내지 47 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0529]

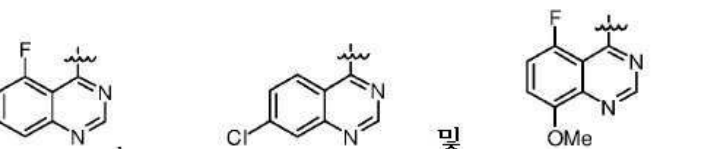


[0530]



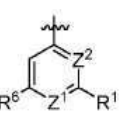
[0531]

[0532] 조항 49. 조항 1 내지 47 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0533]

[0534] 조항 50. 조항 1 내지 30 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식을 갖는다:



[0535]

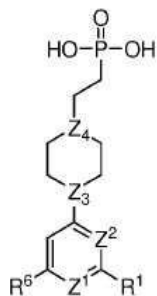
[0536] 식 중,

[0537]  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 독립적으로 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0538]  $R^1$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0539]  $R^6$ 은 복소환, 치환된 복소환, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된다.

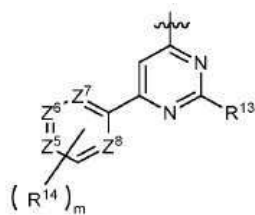
[0540] 조항 51. 조항 50의 ENPP1 저해제는 하기 화학식을 갖는다:



[0541]

[0542] 식 중,  $Z^3$  및  $Z^4$ 는 각각 독립적으로 CR 및 N으로부터 선택되며, R은 H, 알킬 또는 치환된 알킬이다.

[0543] 조항 52. 조항 50 또는 51의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0544]

[0545] 식 중,

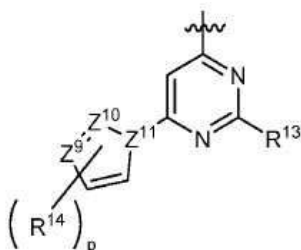
[0546]  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$  및  $Z^8$ 은 각각 독립적으로  $CR^{14}$  및 N으로부터 선택되고;

[0547]  $R^{13}$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0548] 각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되며; 그리고

[0549] m은 0 내지 5이다.

[0550] 조항 53. 조항 50 또는 51의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0551]

[0552] 식 중,

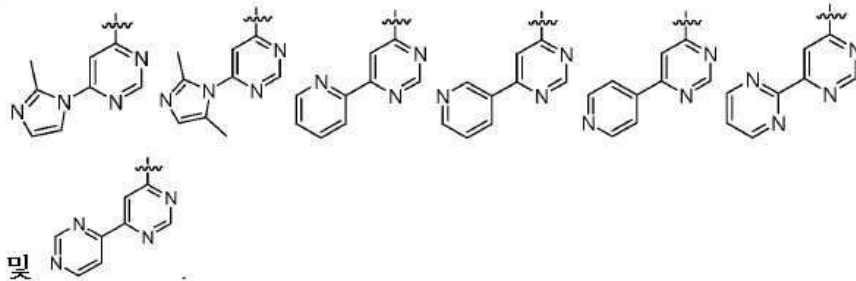
[0553]  $Z^9$ ,  $Z^{10}$  및  $Z^{11}$ 은 각각 독립적으로  $CR^{14}$  및 N으로부터 선택되고;

[0554]  $R^{13}$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되고;

[0555] 각각의  $R^{14}$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되며; 그리고

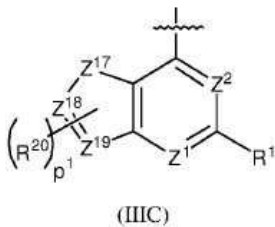
[0556] p는 0 내지 4이다.

[0557] 조항 54. 조항 50 내지 53 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기로부터 선택된다:



[0558]

[0559] 조항 55. 조항 1 내지 30 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 화학식의 기이다:



[0560]

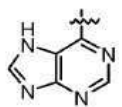
[0561] 식 중,

[0562]  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$  및  $Z^{19}$ 는 각각 독립적으로  $CR^{20}$  및 N으로부터 선택되고;

[0563] 각각의  $R^{20}$ 는 독립적으로 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 알콕시, 치환된 알콕시,  $-OCF_3$ , 아민, 치환된 아민, 아마이드, 복소환 및 치환된 복소환으로부터 선택되며; 그리고

[0564]  $p^1$ 은 0 내지 4의 정수이다.

[0565] 조항 56. 조항 55의 ENPP1 저해제에서, Y는 하기 구조를 갖는다:



[0566]

[0567] 조항 57. 조항 1 내지 56 중 어느 하나의 ENPP1 저해제에서, 화합물은 표 1 및 표 2의 화합물로부터 선택된 화합물이다.

[0568] 조항 58. 하기를 포함하는, 약제학적 조성물:

[0569] 조항 1 내지 57 중 어느 하나의 ENPP1 저해제; 및

[0570] 약제학적으로 허용 가능한 부형제.

[0571] 조항 59. 하기를 포함하는, 암을 치료함에 있어서 사용하기 위한 약제학적 조성물:

[0572] 조항 1 내지 57 중 어느 하나의 ENPP1 저해제; 및

[0573] 약제학적으로 허용 가능한 부형제.

[0574] 조항 60. ENPP1을 저해시키는 방법으로서, 상기 방법은,

[0575] 샘플을 ENPP1 저해제와 접촉시켜 ENPP1의 cGAMP 가수분해 활성도를 저해시키는 단계를 포함한다.

- [0576] 조항 61. 조항 60의 방법으로서, 상기 ENPP1 저해제는 세포 불침투성 ENPP1 저해제이다.
- [0577] 조항 62. 조항 60 또는 61의 방법으로서, 샘플은 세포 샘플이다.
- [0578] 조항 63. 조항 60 내지 62 중 어느 하나의 방법으로서, 샘플은 cGAMP를 포함한다.
- [0579] 조항 64. 조항 63의 방법으로서, cGAMP 수준은 (예컨대, 저해제와 접촉되지 않은 대조 샘플에 비해서) 세포 샘플에서 상승된다.
- [0580] 조항 65. 조항 60 내지 64 중 어느 하나의 방법으로서, 세포 불침투성 ENPP1 저해제는 조항 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 저해제이다.
- [0581] 조항 66. 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에서 암을 치료하기 위하여 치료적 유효량의 ENPP1 저해제를 암을 가진 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0582] 조항 67. 조항 66의 방법으로서, 암은 고형 종양 암이다.
- [0583] 조항 68. 조항 66 또는 67의 방법으로서, 암은 유방암이다.
- [0584] 조항 69. 조항 66 내지 68 중 어느 하나의 방법으로서, 암은 부신, 간, 신장, 방광, 유방, 결장, 위, 난소, 자궁경부, 자궁, 식도, 결장직장, 전립선, 췌장, 폐(소세포 및 비소세포 둘 다), 갑상선, 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종 및 각종 두경 종양으로부터 선택된다.
- [0585] 조항 70. 조항 66의 방법으로서, 암은 림프종이다.
- [0586] 조항 71. 조항 69의 방법으로서, 암은 교모세포종이다.
- [0587] 조항 72. 조항 66 내지 71 중 어느 하나의 방법으로서, 1종 이상의 추가의 활성제의 투여를 더 포함한다.
- [0588] 조항 73. 조항 72의 방법으로서, 1종 이상의 추가의 활성제는 화학요법제 또는 면역요법제이다.
- [0589] 조항 74. 조항 72 또는 73의 방법으로서, 1종 이상의 추가의 활성제는 소분자, 항체, 항체 단편, 항체-약물 접합체, 압타머, 또는 단백질이다.
- [0590] 조항 75. 조항 72 내지 74 중 어느 하나의 방법으로서, 1종 이상의 추가의 활성제는 면역관문 저해제를 포함한다.
- [0591] 조항 76. 조항 75의 방법으로서, 면역관문 저해제는 세포독성 T-림프구-관련 항원 4(CTLA-4) 저해제, 예정사 1(PD-1) 저해제 및 PD-L1 저해제로부터 선택된다.
- [0592] 조항 77. 조항 72 내지 76 중 어느 하나의 방법으로서, 1종 이상의 추가의 활성제는 화학요법제를 포함한다.
- [0593] 조항 78. 조항 77의 방법으로서, 화학요법제는 cGAMP-유도 화학요법제이다.
- [0594] 조항 79. 조항 78의 방법으로서, cGAMP-유도 화학요법제는 대상체에서 cGAMP의 생산을 유도하는데 효과적인 양으로 투여된 항유사분열 또는 항신생물제이다.
- [0595] 조항 80. 조항 66 내지 79 중 어느 하나의 방법으로서, 대상체에게 방사선 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0596] 조항 81. 조항 80의 방법으로서, 저해제는 방사선 요법 전에 대상체에게 투여된다.
- [0597] 조항 82. 조항 80의 방법으로서, 저해제는 방사선 요법에 대한 대상체의 노출 후에 투여된다.
- [0598] 조항 83. 조항 81 또는 82의 방법으로서, 방사선 요법은 대상체에서 cGAMP의 생산을 유도한다.
- [0599] 조항 84. 조항 80 내지 83 중 어느 하나의 방법으로서, 방사선 요법은 대상체에 대한 방사선 손상을 저감시키는 데 효과적인 투약량 및/또는 빈도로 투여된다.
- [0600] 조항 85. 조항 66 내지 84 중 어느 하나의 방법으로서, ENPP1 저해제는 조항 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 저해제이다.
- [0601] 조항 86. 조항 85의 방법으로서, ENPP1 저해제는 세포 불침투성이다.
- [0602] 조항 87. 조항 85의 방법으로서, ENPP1 저해제는 세포 침투성이다.

[0603] 조항 88. 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에서 염증 병태를 치료하기 위하여 치료적 유효량의 ENPP1 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0604] 조항 89. 조항 88의 방법으로서, ENPP1 저해제는 조항 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 저해제이다.

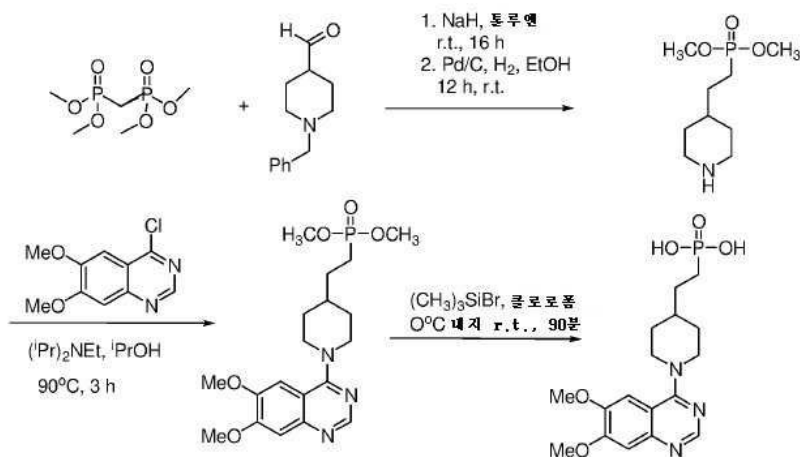
# [0605] 실시예

[0606] 이하의 실시예는 본 개시내용의 실시형태를 행하고 사용하는 방법의 완전한 개시내용과 설명을 당업자에게 제공하기 위하여 제시될 뿐, 본 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 범위를 제한하도록 의도되지도 이하의 실험이 모두 또는 유일한 실험이 수행되는 것을 나타내도록 의도되지도 않은 것이다. 사용된 숫자(예컨대, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 확보하기 위하여 노력을 행하였지만 일부 실험 오차 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨온도이고, 압력은 대기압에서 또는 그 부근이다.

[0607] 본 발명은 이의 구체적인 실시형태를 참조하여 기술하였지만, 각종 변화가 행해질 수 있고 본 발명의 진정한 정신과 범위로부터 벗어나는 일 없이 등가물이 치환될 수 있는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 본 개시내용의 목적, 정신 및 범위에 특정 상황, 재료, 물질의 조성물, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적응시키도록 많은 변형이 행해질 수 있다. 이러한 모든 변형은 본 명세서에 첨부된 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

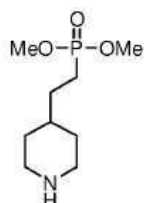
## [0608] 실시예 1a: 화합물 1의 합성

### [0609] 합성 반응식



[0610]

### [0611] 다이메틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트의 제조



[0612]

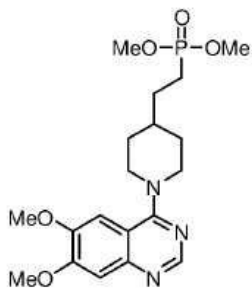
[0613] 수소화나트륨(2.16g, 54.11 mmol)을 톨루엔(100ml) 중 비스(다이메톡시포스포릴)메탄(11.42g, 49.19 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 주의해서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 질소 분위기하에 배치하고, 톨루엔(50ml) 중 1-벤질피페리딘-4-카르보알데하이드(10g, 49.19 mmol)의 용액을 40°C 미만의 온도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 수성 포화 염화암모늄 용액에 의해 반응 중지시켰다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 건조 상태로 증발시켰다. 크로마토그래피(120g SiO<sub>2</sub>; hexan 중 EtOAc의 5 내지 100% 구배)에 의해 다이메틸 (E)-2-(1-벤질피페리딘-4-일)비닐)포스포네이트(6.2g, 16%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0614] 에탄올(40ml) 중 다이메틸 (E)-2-(1-벤질피페리딘-4-일)비닐)포스포네이트(3.7g, 12.0 mmol)의 혼합물에 Pd/C(1.1g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 수소 분위기하에 배치하고 실온에서 12시간 동안 교반하고,



여과시키고, 감압하에 건조 상태로 증발시켜, 다이메틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(2.7g, 100%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0615] 다이메틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트의 제조



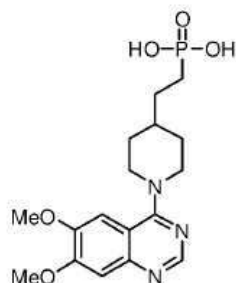
[0616]

[0617] 다이아이소프로필에틸아민(0.6g, 8.9 mmol)을 아이소프로필 알코올(20ml) 중 다이메틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(1.1g, 4.9 mmol) 및 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴아졸린(1.0g, 4.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 90 °C에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 실리카겔(다이클로로메탄 중 5% MeOH)의 정제에 의해 다이메틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(755mg, 37%)를 오일로서 제공하였다.

[0618] LC-MS:  $m/z = 410.25 [M+H]^+$

[0619]  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (dq,  $J = 14.0, 2.9, 2.4$  Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (td,  $J = 12.8, 2.3$  Hz, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.67 (ddd,  $J = 14.1, 9.5, 5.9$  Hz, 3H), 1.46 (qd,  $J = 12.2, 3.7$  Hz, 2H).

[0620] 다이메틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포산의 제조



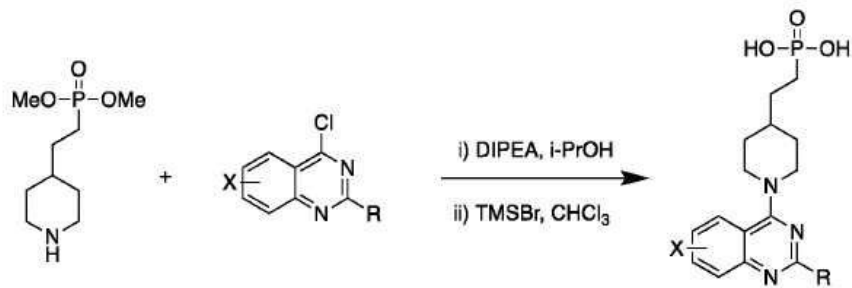
[0621]

[0622] 브로모트라이메틸실란(3.67g, 24 mmol)을 빙욕에 의해 냉각된 클로로폼(60ml) 중 다이메틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(3.25g, 7.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 90분 후에 메탄올(20ml)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 이 혼합물을 감압하에 건조상태로 증발시키고, 이어서 메탄올(100ml)에 용매화시켰다. 이 반응 혼합물을 절반 용적으로 농축시키고, 여과시켜 석출물을 제거하고, 이어서 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 다이클로로메탄으로 결정화시키고, 여과시키고, 진공하에 건조시켜 다이메틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포산(2.1g, 69%)을 제공하였다.

[0623] LC-MS:  $m/z = 381.8 [M+H]^+$

[0624]  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.71 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 2H).

[0625] 실시예 1b. 치환된 (2-(1-(퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스폰산의 화합물의 일반적 합성.



[0626]

[0627] (2-(1-(퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스폰산을 화합물 1과 유사한 방식으로 합성하였다. 여기서, 다이메틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트를 염기, 예컨대, 다이아이스프로필에틸아민의 존재하에 치환된 4-클로로퀴아졸린과 반응시켰다. 얻어진 부가물을 클로로폼 중 또는 순수한 트라이메틸실릴아이오다이드 중 트라이메틸실릴 브로마이드를 이용해서 탈보호시켜, 이하의 표에 나타낸 바와 같은 목적하는 포스포네이트를 제공하였다.

표 3

(2-(1-(퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스폰산의 분석 데이터.

화합물	<sup>1</sup> H NMR 데이터	LCMS 데이터
5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.58–1.38 (m, 4H), 1.26 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H).	[M+1] = 338.25
7	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.00–4.82 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.52	[M+1] = 382.0

[0628]

	(m, 2 H), 2.06–1.36 (m, 9 H)	
<b>10</b>		[M+1] = 352.1
<b>11</b>		[M+1] = 380.1
<b>12</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.70–4.55 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.48–1.26 (m, 9H).	[M+1] = 366.15
<b>13</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.63 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.57–4.54 (m, 2H), 4.45–4.37 (m, 4H), 3.38–3.32 (m, 2H), 1.88–1.85 (m, 2H), 1.75–1.24 (m, 7H).	[M+1] = 380.15
<b>16</b>		[M+1] = 382.15
<b>18</b>	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.16 (br s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 5.02–4.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (br t, 2H), 2.07–1.26 (m, 9H).	[M+1] = 455.35
<b>19</b>	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.5 (br s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.07–2.04 (m, 2H), 1.81–1.75 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 2H) and 1.46–1.44 (m, 2H)	[M+1] = 352.10
<b>22</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.53–1.27 (m, 6H).	[M+1] = 382.15
<b>23</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.53–1.49 (m, 5H), 1.30–1.19 (m, 2H).	[M+1] = 338.15
<b>30</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.35 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.23 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H).	[M+1] = 337.10
<b>38</b>		[M+1] = 381.10
<b>70</b>		[M+1] = 340.10
<b>76</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.62 (s, 1H), 7.62–7.52 (m, 3H), 4.64 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 2H), 1.57–1.53 (m, 2H), 1.49 (br s, 1H), 1.46–1.29 (m, 6H).	[M+1] = 352.10

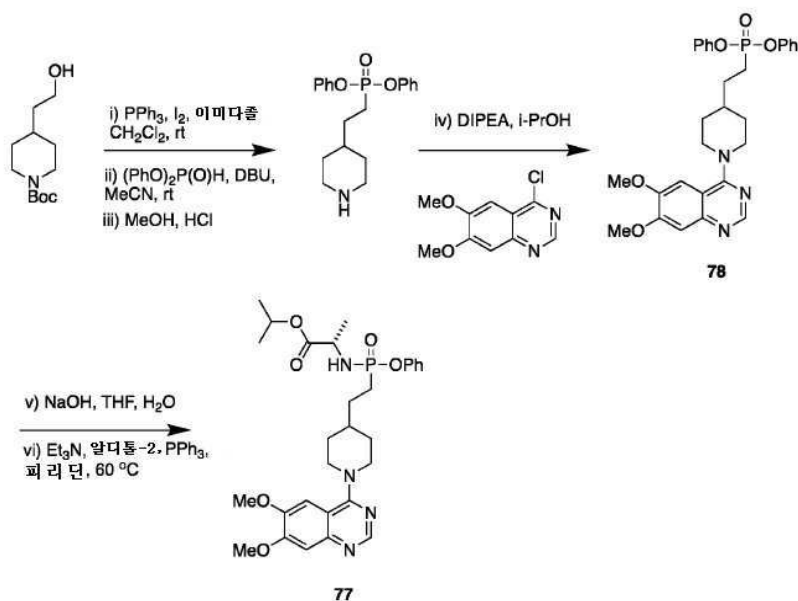
[0629]

<b>79</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.55 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 17.5, 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.53–1.33 (m, 5H), 1.2–1.09 (m, 2H).	[M+1] = 370.10
<b>84</b>		[M+1] = 356.10
<b>93</b>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.56–4.48 (m, 2H), 2.91–2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.76–1.02 (9H).	[M+1] = 352.15
<b>107</b>	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.48 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 30.3, 13.2 Hz, 4H), 1.47–1.35 (m, 2H).	[M+1] = 338.15

[0630]

[0631]

실시예 1c: 아이소프로필 ((2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)(페녹시)포스포릴)-L-알라닌네이트 77 및 다이페닐(2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트 78의 합성.



[0632]

[0633]

DCM(50ml) 중 화합물 *tert*-부틸 4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카복실레이트(5.0g, 21.8 mmol, 1.0 eq) 및 이미다졸(2.23g, 32.7 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 5분 동안 질소 분위기하에 rt에서 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 DCM(20ml) 중 I<sub>2</sub>(8.3g, 32.7 mmol, 1.5 eq) 및 PPh<sub>3</sub>(8.6g, 32.7 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과액을 DCM으로 희석시키고, 5% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카 칼럼 크로마토그래피(PE/EA, 6:1)에 의해 정제시켜 화합물 *tert*-부틸 4-(2-아이오도에틸)피페리딘-1-카복실레이트(6.1g, 90%)를 제공하였다.

[0634]

CH<sub>3</sub>CN(45ml) 중화합물 다이페닐포스포네이트(15.6g, 66.5 mmol, 5.0 eq)의 혼합물에 DBU(10.1g, 66.5 mmol, 5.0 eq)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 10분 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이어서, *tert*-부틸 4-(2-아이오도에틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.3 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고, 이 혼합물을 rt에서 더욱 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켜 혼합물을 제공하였고, 이것을 여과시켜 화합물 *tert*-부틸 4-(2-(다이페녹시포스포릴)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.6g, 75%)를 제공하였다.

[0635]

메탄올(40ml) 중 화합물 *tert*-부틸 4-(2-(다이페녹시포스포릴)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.0g, 8.97 mmol, 1.0 eq)의 용액에 MeOH/HCl(5.0M, 60ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 화합물 다이페닐(2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트 하이드로클로라이드(3.4g, 100%)를 제공하였다.

[0636]

i-PrOH(100ml) 중 화합물 다이페닐(2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트 하이드로클로라이드(4.8g, 13.8 mmol)의 혼합물에 화합물 5(3.8g, 16.8 mmol) 및 DIEA(5.4g, 41.78 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 잔사를 실리카겔(PE/EA, 1:1) 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 78(2.2g, 41%)을 제공하였다.

[0637]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.64 (s, 1H), 7.33-7.06 (m, 12H), 4.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H).

[0638]

THF(10ml) 및 물(10ml) 중 화합물 78(1.59g, 3 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 수산화나트륨(480mg, 12 mmol, 4 eq)을 rt에서 첨가하였다. 이 혼합물을 rt에서 12시간 동안 교반하였다. 유기상을 감압하에 제거하고, 수성상을 1N HCl로 pH 1로 조정하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 페닐 수소 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(1.3g, 96%)를 제공하였다.

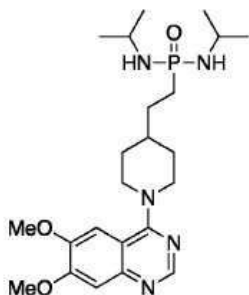
[0639]

피리딘(20ml) 중 화합물 페닐 수소 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포네이트(1.4g, 3.1 mmol, 1.0 eq), L-알라닌-아이소프로필 에스터(1.04g, 6.2 mmol) 및 TEA(620mg, 6.2 mmol)의 용액에

N<sub>2</sub>하에 5분 동안 60℃로 가열하였다. 피리딘(20ml) 중 알디톨-2(2.4g, 10.9 mmol), PPh<sub>3</sub>(2.9g, 10.9 mmol)를 rt에서 5분 동안 교반하고, 이어서 상기 용액에 60℃에서 N<sub>2</sub>하에 첨가하였다. 이 반응물을 12시간 동안 교반하고, 농축시키고, FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1)에 의해 정제시켜 **77**(200mg, 11.4%)을 제공하였다.

[0640] LCMS: [M+1] = 571.10

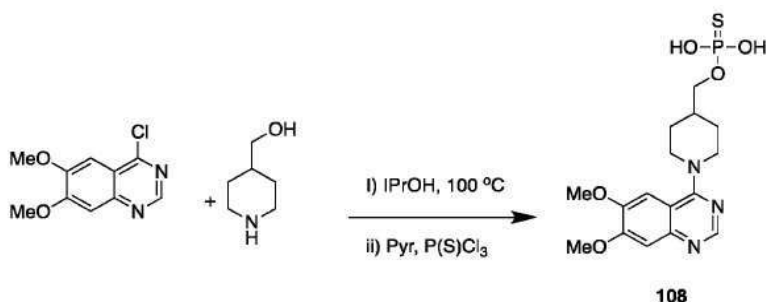
[0641] 실시예 1d: 화합물 72의 합성. 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸-N,N-다이아이소프로필포스 판다아민 72의 제조.



[0642]

[0643] 피리딘(10ml) 중 화합물 **77**(700mg, 1.8 mmol, 1.0 eq), 아이소프로필아민(319mg, 5.4 mmol, 3 eq) 및 트라이에틸아민(364mg, 3.6 mmol, 2 eq)의 용액에 N<sub>2</sub>하에 60℃로 5분 동안 가열하였다. Py(10ml) 중 알디톨-2(1.4g, 6.3 mmol, 3.5 eq), PPh<sub>3</sub>(1.7g, 6.3 mmol, 3.5 eq)를 r.t에서 5분 동안 교반하고, 이어서 상기 용액에 N<sub>2</sub>하에 60℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 농축시키고, FCC(DCM:MeOH=20:1)에 의해 정제시켜 **72**(200mg, 24%)를 제공하였다. LCMS: [M+1] = 464.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.00-1.42 (br m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

[0644] 실시예 1e: O-((1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메틸) O,O-다이하이드로젠 포스포리티오에이트 108의 제조.



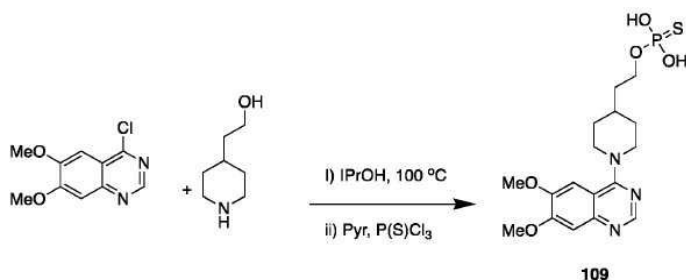
[0645]

[0646] i-PrOH(10ml) 중 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴아졸린(900mg, 4.018 mmol, 1.0 eq) 및 피페리딘-4-일메탄올(508mg, 4.420 mmol, 1.1 eq)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-(4-((λ<sup>1</sup>-옥시다네일)메틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시퀴아졸린(1g, 82%)을 제공하였다.

[0647] 건조 피리딘(5ml) 중 4-(4-((λ<sup>1</sup>-옥시다네일)메틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시퀴아졸린(100mg, 0.330 mmol, 1.0 eq)의 용액에 포스포리티오닐 트리클로라이드(280mg, 1.98 mmol, 6.0 eq)를 -15℃에서 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(50ml) 중 NaHCO<sub>3</sub>(116mg, 1.98 mmol, 6.0 eq)의 용액에 부었다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔기를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 화합물 **108**(10mg, 86%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M+1] = 400.15. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 9.1 Hz, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.94 (s,

1H), 1.81 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.39 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H).

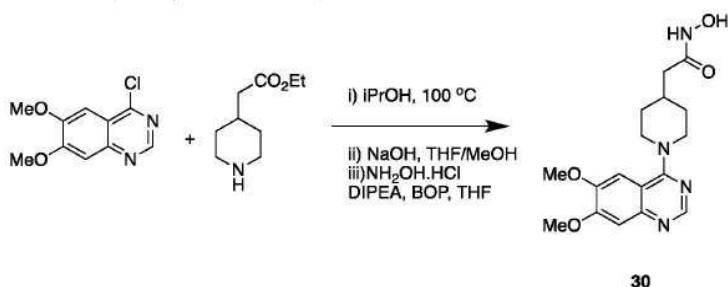
[0648] 실시예 1f: *O*-(2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸) *O,O*-다이하이드로젠 포스포로티오에이트 109의 제조



[0649]

[0650] i-PrOH(10ml) 중 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴아졸린(1g, 4.46 mmol, 1.0 eq) 및 피페리딘-4-일에탄올(633mg, 4.91 mmol, 1.1 eq)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-(4-(2-(□<sup>1</sup>-옥시다네일)에틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시퀴아졸린(1.3g, 91%)을 제공하였다.

[0651] 건조 피리딘(5ml) 중 4-(4-(2-(□<sup>1</sup>-옥시다네일)에틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시퀴아졸린(150mg, 0.473 mmol, 1.0 eq)의 용액에 2-(피페리딘-4-일)에탄-1-올(477mg, 2.84 mmol, 6.0 eq)을 -15℃에서 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(50ml) 중 NaHCO<sub>3</sub>(238mg, 2.84 mmol, 6.0 eq)의 용액에 부었다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 화합물 109(16mg, 8%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS: [M+1] = 414.05. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.45 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 3.91 (d,  $J = 11.3$  Hz, 10H), 1.86 (d,  $J = 12.2$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.34 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H).



[0652]

[0653] i-PrOH(6ml) 중 화합물 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴아졸린(600mg, 2.68 mmol, 1.0 eq) 및 화합물 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트(504mg, 2.95 mmol, 1.1 eq)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)아세테이트(750mg, 77%)를 제공하였다.

[0654] THF(10ml/5ml) 중 에틸 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)아세테이트(250mg, 0.696 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 2M NaOH(1ml, 2.09 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 대응하는 산(200mg, 86%)을 제공하였다.

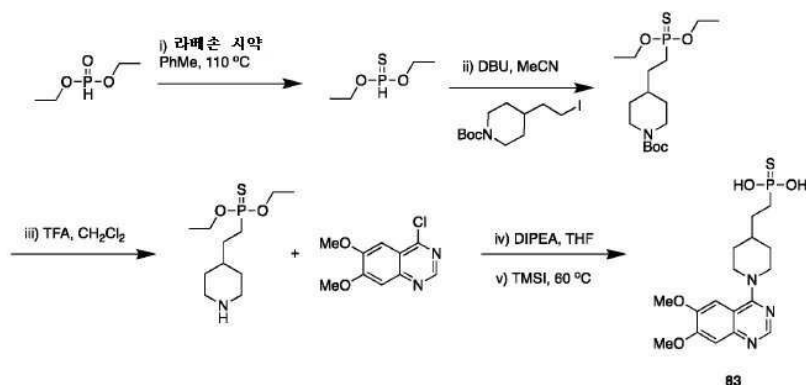
[0655] THF(10ml) 중 산(300mg, 0.906 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 NH<sub>2</sub>OH · HCl(76mg, 1.09 mmol, 1.2 eq), DIEA(468mg, 3.63 mmol, 4.0 eq) 및 BOP(481mg, 1.09 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토



그래피에 의해 정제시켜 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)-*N*-하이드록시아세트아마이드 30(180mg, 77%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0656]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 3.89 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 6H), 3.45 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H).

[0657] 실시예 1g: 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오익 *O,O*-산 83의 제조

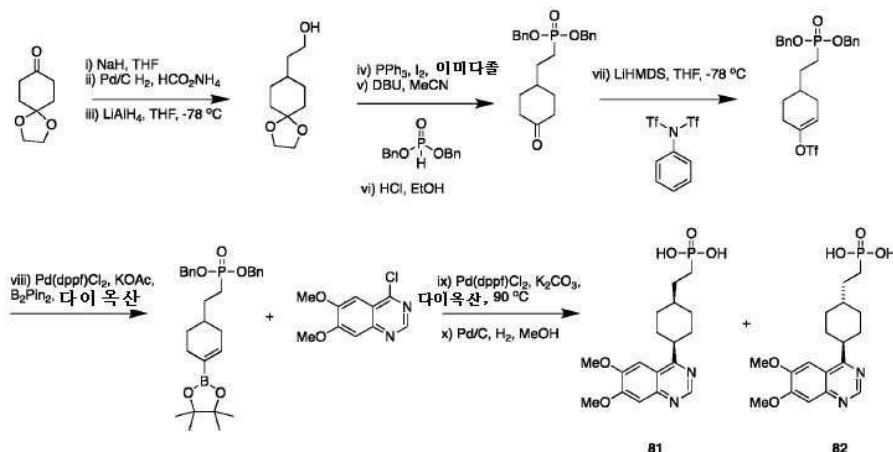


[0658]

[0659] 톨루엔(1000ml) 중 화합물 다이에틸 포스포네이트(10g, 72.46 mmol, 1.0 eq)의 용액에 라베손 시약(Lawesson's reagent)(29.3g, 72.46 mmol, 1.0 eq)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *O,O*-다이에틸 포스포노티오에이트(3.4g, 25%)를 제공하였다. MeCN(1 l) 중 *O,O*-다이에틸 포스포노티오에이트(1g, 6.49 mmol, 1.5 eq)의 용액에 DBU(3.29g, 21.65 mmol, 5.0 eq)를 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반 후, *tert*-부틸 4-(2-아이오도에틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.47g, 4.33 mmol, 1.0 eq)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(2-(다이메톡시포스포로티오닐)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 31%)를 제공하였다. TFA/DCM(10ml/10ml) 중 *tert*-부틸 4-(2-(다이메톡시포스포로티오닐)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.37 mmol, 1.0 eq)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 *O,O*-다이에틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오에이트(400mg, 100%)를 제공하였다. DMSO(10ml) 중 *O,O*-다이에틸 (2-(피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오에이트(400mg, 1.51 mmol, 0.84 eq) 및 DIEA(927mg, 7.19 mmol, 4.0 eq)의 교반된 용액에 화합물 1-1(403mg, 1.80 mmol, 1.0 eq)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *O,O*-다이에틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오에이트(380 mg, 46%)를 제공하였다. TMSI(7ml) 중 *O,O*-다이에틸 (2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오에이트(45mg, 0.099 mmol, 1.0 eq)의 교반된 용액에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-(1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)에틸)포스포노티오익 *O,O*-산 83(13mg, 32%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS:  $[\text{M}+1] = 396.25$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 3H), 3.48 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 2.00 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).

[0660] 실시예 1h: 2-((1,4-*트랜스*)-4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸)포스포산 81 및 2-((1,4-*트랜스*)-4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸)포스포산 82의 제조





[0661]

[0662]

무수 THF(1000mℓ) 중 60% NaH(5.54g, 64.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 에틸 2-(다이에톡시포스포릴) 아세테이트(12.7mℓ, 64.10 mmol, 1.0 eq)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반 후, 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(10g, 64.10 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 포화 Et<sub>2</sub>O로 희석시키고 물로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(3×500mℓ)로 세척하였다, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 에틸 에스터(13.9g, 95%)를 무색 오일로서 제공하였다. MeOH(200mℓ) 중 조질의 에틸 에스터(13.9g, 61.50 mmol, 1.0 eq)의 교반된 용액에 HCOONH<sub>4</sub>(34.9g, 0.554mol, 9.0 eq) 및 10% Pd/C(2.09g, 15% w/w)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 및 소결 깔때기를 통해서 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 포화 에틸 에스터(12.43g, 88%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0663]

건조 THF(150mℓ) 중 에틸 에스터 (12.43g, 54.52 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 LiAlH<sub>4</sub>(THF 중 2.5M, 17.4mℓ, 43.61 mmol, 0.8 eq)를 -78℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2.5시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O를 가스 방출이 멈출 때까지 -20℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 알코올(10.27g, 100%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0664]

DCM(150mℓ) 중 PPh<sub>3</sub>(21.7g, 82.82 mmol, 1.5 eq), 이미다졸(5.6g, 82.82 mmol, 1.5 eq)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, I<sub>2</sub>(21g, 82.82 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고 10분 동안 교반하고 나서, 2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)에탄-1-올(10.27g, 55.22 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-(2-아이오도에틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(12.35g, 75%)을 제공하였다.

[0665]

MeCN(200mℓ) 중 다이벤질 포스포네이트(32.8g, 0.125mol, 3.0 eq)의 용액에 DBU(31.7g, 0.209mol, 5.0 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, I<sub>2</sub>(21g, 82.82 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고 10분 동안 교반하고 나서 ACN(70 mℓ) 중 8-(2-아이오도에틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(12.35g, 41.72 mmol, 1.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 불순한 포스폰 중간체(18.35g, 100%)를 제공하였다.

[0666]

EtOH(200mℓ) 중 포스포네이트(18.35g, 42.67 mmol, 3.0 eq)의 용액에 2M HCl(200mℓ)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 혼합물을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 중화시키고, 에터로 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 다이벤질 (2-(4-옥소사이클로헥실)에틸)포스포네이트(7.56g, 45%)를 제공하였다. THF(30mℓ) 중 화합물 다이벤질 (2-(4-옥소사이클로헥실)에틸)포스포네이트(3g, 7.77 mmol, 1.0 eq) 및 1,1,1-트라이플루오로-N-페닐-N-((트라이플루오로메틸)셀폰일)메탄설폰아마이드(3.6g,

10.10 mmol, 1.3 eq)의 용액에 LiHMDS(THF 중 1M, 10.1ml, 10.10 mmol, 1.3 eq)를 -78℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA, 3:1-1:1)에 의해 정제시켜 4-(2-(비스(벤질옥시)포스포릴)에틸)사이클로헥스-1-엔-1-일 트라이플루오로메탄설포네이트(2.15g, 53%)를 제공하였다. 다이옥산(20ml) 중 4-(2-(비스(벤질옥시)포스포릴)에틸)사이클로헥스-1-엔-1-일 트라이플루오로메탄설포네이트(2.15g, 4.15 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(1.37g, 5.40 mmol, 1.3 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(364mg, 0.415 mmol, 0.1 eq) 및 KOAc(1.22g, 12.45 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 셀라이트의 패드 및 소결 깔때기를 통해서 감압하에 여과시켜, 조질의 다이벤질 (2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에틸)포스포네이트를 제공하였으며, 이것은 직접 다음 단계를 위하여 사용되었다.

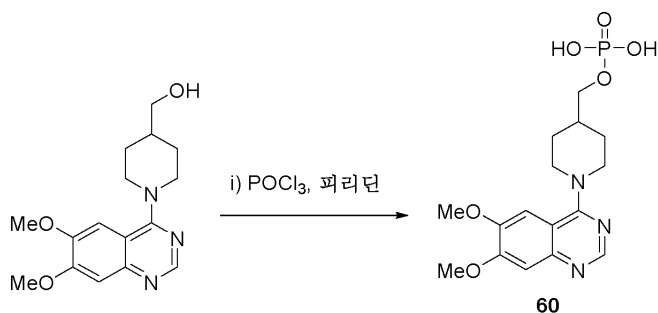
[0667] 다이옥산(20ml) 중 앞서의 단계로부터의 다이벤질 (2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보톨란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에틸)포스포네이트의 혼합물에 4-클로로-6,7-다이메톡시퀴아졸린(1.2g, 5.40 mmol, 1.3 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(364mg, 0.415 mmol, 0.1 eq) 및 KOAc(1.22g, 12.45 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 셀라이트의 패드 및 소결 깔때기를 통해서 감압하에 여과시켜 조질의 다이벤질 포스포네이트(3.4g, 100%)를 제공하였으며, 이것은 직접 다음 단계를 위하여 사용되었다.

[0668] MeOH(100ml) 중 조질의 다이벤질 포스포네이트(1.7g, 3.05 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Pd/C(340mg, 20% w/w)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 수소로 3회 바꾸고 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이어서, 이 혼합물을 셀라이트의 패드 및 소결 깔때기를 통해서 여과시키고, Pd/C(340mg, 20% w/w)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 수소로 3회 바꾸고 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석은 목적하는 생성물로의 완전한 변환을 나타내었다. 이 혼합물을 셀라이트의 패드 및 소결 깔때기를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 (2-((1,4-시스)-4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸)포스포산 **81**(78mg, 6%, 백색 고체) 및 (2-((1,4-트랜스)-4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸)포스포산 **82**(185mg, 16%, 백색 고체)를 제공하였다.

[0669] **화합물 81.** LCMS: [M+1] = 381.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.83 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 1.67 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 33.3, 15.5 Hz, 4H), 1.22 (d, J = 18.6 Hz, 4H).

[0670] **화합물 82.** LCMS: [M+1] = 381.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.94 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.76-1.56 (m, 10H), 1.52-1.42 (m, 2H).

[0671] **실시예 1i: (4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)메틸 다이하이드로젠 포스페이트 60의 제조**

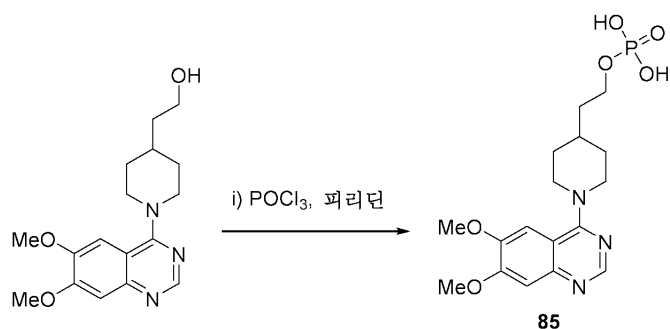


[0672]

[0673] (4-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)사이클로헥실)메탄올(100mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)을 건조 피리딘(3ml)에 용해시키고, 이어서 -15℃로 냉각시키고, 10분 동안 교반하였다. POCl<sub>3</sub>(253mg, 1.65 mmol, 5.0 eq)를 N<sub>2</sub> 분위기하에 적가하였다. 반응 온도는 서서히 0℃까지 상승시키고, 이어서 더욱 30분 동안 교반하였다. 일단 LC-MS는 화합물 **3**

이 완전히 소비된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 0℃에서 NaHCO<sub>3</sub> 용액(물 50ml 중 160mg)에 부었다. 목적하는 화합물을 DCM(5×10ml)으로 추출하였다. 유기상을 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것은 분취-HPLC를 통해서 정제시켜 4-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)사이클로헥실)메틸 다이하이드로젠 포스페이트 **60**(70mg, 55%)을 동결건조 후에 백색 분말로서 제공하였다. LC-MS: 384.20 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (m, *J* = 12.6, 1.6 Hz, 8H), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.45 (dd, *J* = 14.2, 10.7 Hz, 1H).

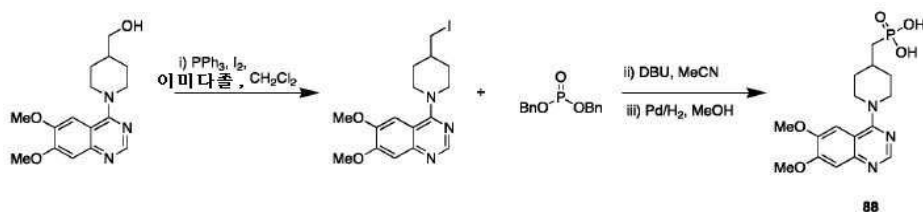
[0674] **실시예 1j: 2-(4-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸 다이하이드로젠 포스페이트 85의 제조**



[0675]

[0676] 2-(4-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)사이클로헥실)에탄-1-올(340mg, 1.07mmol, 1eq)을 10ml 건조 피리딘에 용해시키고, 이어서 -15℃로 냉각시키고, 10분 동안 교반하였다. POCl<sub>3</sub>(821mg, 5.4mmol, 5eq)를 N<sub>2</sub> 분위기하에 적가하였다. 반응 온도를 0℃까지 서서히 상승시키고, 이어서 더욱 30분 동안 재차 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 NaHCO<sub>3</sub> 용액(250ml의 물 중 800mg)에 부었다. 목적하는 화합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 농축시키고 분취-HPLC로 정제시켜 2-(4-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)사이클로헥실)에틸 다이하이드로젠 포스페이트(52mg, 백색 분말, 12%)를 제공하였다. LC-MS: 398 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 25.4 Hz, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 8H), 3.13-3.04 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H).

[0677] **실시예 1k: ((1-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)포스포산 88의 제조**



[0678]

[0679] 건조 DCM(40ml) 중 PPh<sub>3</sub>(3.39g, 15 mmol, 1.5eq) 및 이미다졸(1.02g, 15mmol, 1.5eq)을 빙수에서 10분 동안 교반하고, 이어서 I<sub>2</sub>(3.8g, 15mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에, 10분 동안 교반하고, 그 후 (1-(6,7-다이메톡시아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메탄올(10 mmol)을 첨가하였다. 빙수를 제거하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 RT에서 하룻밤 동안 유지시켰다. 소비된 후, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이것을 DCM으로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 4-(4-(아이오도메틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시아졸린(2.28g, 56%)을 메탄올에 의한 재결정 후에 연황색 고체로서 얻었다. LC-MS: 414.3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H).

[0680] 4-(4-(아이오도메틸)피페리딘-1-일)-6,7-다이메톡시아졸린(9.5g, 36.3mmol, 3eq)을 40ml 건조 MeCN에 용해시키고, 이어서 0℃까지 냉각시켰다. DBU(9.2g, 60.5mmol, 5 eq)를 적가하고, 이어서 10분 동안 교반하였다. 비스(벤질옥시)-(옥소)-λ<sup>4</sup>-포스판을 20ml CAN에 용해시켰다. 이 혼합물을 0℃하에 비스(벤질옥시)-(옥소)-λ<sup>4</sup>-포스판의

용액을 적가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 이어서 물 및 염수로 세척하였다. 다이벤질 ((1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)포스포네이트(1.1g, 무색 오일, 18%)를 DCM:MeOH(50:1)로 용리시키는 FCC에 의해 얻었다. LC-MS: 548.20 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 10H), 6.99 (s, 1H), 5.08 (m, 3H), 4.96 (m, 2H), 4.64 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.76 (m, 4H), 1.42 (d, J = 12.5 Hz, 2H).

[0681] H<sub>2</sub>하에 CH<sub>3</sub>OH(20ml) 중 다이벤질 ((1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)포스포네이트(660mg, 1.2 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(132mg, 20% w/w)를 함유하는 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 일단 화합물 4가 완전히 소비되면, 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시켰다. 여과물을 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 ((1-(6,7-다이메톡시퀴아졸린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)포스포산 88(125mg, 28%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 368.10 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 4.60 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 3.46 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.42 (s, 2H).

## [0682] 실시예 2: 화합물 활성도의 평가

[0683] 표 1, 표 2의 선택된 화합물 및 유도체를 제조하고 티미딘 모노포스페이트 파라나이트로페놀(TMP-pNP)을 기질로서 이용해서 ENPP1 활성도 검정법에서 평가하였다. 효소 반응물은 ENPP1 저해제의 5-배 희석물인 TMP-pNP(2 μM)로 제조하고, 100mM Tris, 150mM NaCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 200 μM ZnCl<sub>2</sub> 중 pH 7.5 실온에서 재조합 마우스 ENPP1(0.5nM)을 정제시켰다. 반응 진행은 20분 동안 반응에 의해 생성된 400nm의 파라나이트로페놀레이트에서 흡광도를 측정함으로써 모니터링하였다. 생성물 형성의 기울기는 Graphpad Prism 7.03을 이용해서 추출되고, 플롯되고, 맞춤화되어 IC<sub>50</sub> 값을 얻었다.

[0684] 화합물은 또한 <sup>32</sup>P cGAMP를 기질로서 사용하는 ENPP1 효소 활성도 검정법에서 평가하였다. 20mM Tris pH 7.5, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 100 μg/ml 헤링 테스트 DNA(herring testes DNA) 중 2 μM 정제된 재조합 돼지 cGAS를 이용해서 <sup>32</sup>P-ATP가 도핑된 GTP(1mM) 및 미표지된 ATP(1mM)를 하룻밤 실온에서 인큐베이팅함으로써 방사성표지된 <sup>32</sup>P cGAMP를 합성하고, 남은 뉴클레오타이드 출발 물질은 37°C에서 4시간 동안 알칼리성 포스파타제로 분해시켰다. 프로브 <sup>32</sup>P-cGAMP(5 μM)를 실온에서 5시간 동안 100mM Tris, 150mM NaCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 200 μM ZnCl<sub>2</sub> 중(pH 7.5) 정제된 재조합 마우스 ENPP1(20nM)과 함께 인큐베이팅하였다. 효소 저해 곡선을 생성하기 위하여, 이 반응에 ENPP1 저해제의 5-배 희석물을 첨가하였다. 분해는 (문헌[Li et al. *Nat. Chem. Biol.* (2014) 10:1043-8]에 기재된 바와 같이) TLC에 의해 평가하였다. 플레이트를 형광 스크린(phosphor screen)(Molecular Dynamics)에 노출시키고, Typhoon 9400 상에 영상화하고, <sup>32</sup>P 신호는 ImageJ를 이용해서 정량화하였다. 저해 곡선은 Graphpad Prism 7.03을 이용해서 적합화시켜 IC<sub>50</sub> 값을 얻었다. 시험된 화합물의 IC<sub>50</sub>은 표 4에 제공된다. IC<sub>50</sub> 값은 문자 A 내지 D로 표시된 범위에 들어가며, 여기서 A는 500nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내고, B는 500nM 내지 5 μM 사이의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내며, C는 5 μM 내지 10 μM 사이의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내고, D는 10 μM 초과 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸다(n.d. = 결정되지 않음).

표 4

A (<500 nM); B (500 nM-5  $\mu$ M); C (5  $\mu$ M - 10  $\mu$ M); D (> 10  $\mu$ M)

화합물	IC <sub>50</sub> 값 (TMP-pNP; $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> 값 (cGAMP; $\mu$ M)
1	A	A
5	A	n.d.
7	A	n.d.
10	A	A
11	D	n.d.
12	A	B
13	B	n.d.
16	B	n.d.
18	A	A
19	A	n.d.
22	A	n.d.
23	B	n.d.
25	A	n.d.
30	A	n.d.
38	A	n.d.
42	D	n.d.
60	A	n.d.
61	B	n.d.
67	A	n.d.
68	B	n.d.
70	A	n.d.
71	A	n.d.
73	D	n.d.
75	A	B
76	A	A
81	A	n.d.
82	A	n.d.
83	A	n.d.

[0685]

84	A	n.d.
86	A	n.d.
87	A	n.d.
88	A	n.d.
93	A	n.d.
100	A	n.d.

[0686]

[0687] 실시예 3: 세포의 ENPP1의 입증 및 세포의 ENPP1의 저해

[0688] 도 1A 내지 도 1C를 참조하면, ENPP1은 cGAMP의 세포의 수준을 제어하고 cGAMP 수준이 예시적인 ENPP1 저해제로 세포를 처리함으로써 회복될 수 있는 것이 관찰되었다(화합물 1).

[0689] 293T cGAS ENPP1<sup>-/-</sup> 세포를 인간 ENPP1 발현 플라스미드로 형질감염시키고, 전형 용해물 중 cGAMP 가수분해효소 활성도를 확인하였다(도 1A). 293T 세포는 ATCC로부터 구입하였고, 마우스 cGAS를 안정적으로 발현하도록 바이러스 형질감염시켰다. 293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup>는 CRISPR sgRNA 표적화 인간 ENPP1(5' CACCGCTGGTCTATGCAGCTCTCC-3')(서열번호 1)의 바이러스 형질감염에 의해 생성하였다. 293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup> 세포를 10% FBS(Atlanta Biologicals)(v/v) 및 100 U/ml 페니실린-스트렙토마이신(ThermoFisher)으로 보충된 DMEM(Corning Cellgro) 중



PurCol(Advanced BioMatrix)로 코팅된 조직 배양액 처리 플레이트에서 평판 배양하였다. 평판배양 후 12 내지 24시간에, 세포를 제조사의 지시에 따른 Fugene 6(Promega) + 표시된 농도의 pcDNA3 플라스미드 DNA(비었거나 또는 인간 *ENPP1* 함유)로 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간에, 세포를 웨스턴 블로팅(항체인 토끼 항-ENPP1(L520, 1:1000) 및 마우스 항-튜블린(DM1A, 1:2,000), Cell Signaling Technologies) 이용)에 의해 ENPP1 발현의 분석을 위하여 용해시켰다.  $1 \times 10^6$  개의 세포를 10mM Tris, 150mM NaCl, 1.5mM  $MgCl_2$ , 1% NP-40, pH 9.0 에 용해시킴으로써 전혈 용해물을 생성하였다.  $^{32}P$ -cGAMP(5  $\mu$ M)는 전혈 용해물로 인큐베이팅하고, 실시예 2에서 위에서 기재된 바와 같이 분해를 모니터링하였다(도 1A).

[0690] 무손상 세포에서, ENPP1 발현은 세포의 cGAMP를 고갈시키지만, 세포내 cGAMP 농도에 영향을 미치지 않는다(도 1B). pcDNA3(비었거나 또는 인간 *ENPP1* 함유)로 293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup>를 형질감염시킨 후 24시간에, 배지를 제거하고, 1% 인슐린-트랜스페린-셀레늄-나트륨 피루베이트(ThermoFisher) 및 100 U/ml 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 무혈청 DMEM으로 교체하였다. 배지 교체 후 12 내지 24시간에, 배지를 제거하고, 세포를 냉 PBS로 플레이트를 세척하였다. 배지와 세포를 둘 다 1000 rcf에서 10분 동안 4°C에서 원심분리시키고, 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광법(LC-MS/MS)에 의해 cGAMP 농도 측정을 위해 준비하였다. 세포를 내부 표준으로서 500nM 환식 GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP가 보충된 30 내지 100  $\mu$ l의 50:50 아세토나이트릴:물에 용해시키고, 15,000 rcf에서 20분 동안 4°C에서 원심분리시켜 불용성 분획을 제거하였다. 배지를 제거하고, 내부 표준으로서의 500nM 환식 GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP 및 20% 폼산으로 보충하였다. 샘플을, 4°C로 설정된 오토샘플러를 구비하고 AB Sciex 4000 QTRAP (캘리포니아주 포스터 시티 소재)에 접속된 Shimadzu HPLC (캘리포니아주 샌프란시스코 소재) 상에서 cGAMP, ATP 및 GTP 함량에 대해서 분석하였다. 10  $\mu$ l 용적을 Biobasic AX LC 칼럼, 5  $\mu$ M, 50×3mm(Thermo Scientific) 상에 주사하였다. 이동상은 100mM 탄산암모늄(A) 및 아세토나이트릴 중 0.1% 폼산(B)으로 구성되었다. 초기 조건은 90% B였고, 0.5분 동안 유지시켰다. 이동상은 0.5분에서 2.0분까지 30%로 램핑하고, 2.0분에서 3.5분까지 30% A에서 유지하고, 3.5분에서 3.6분까지 90% B로 램핑시키고, 3.6분에서 5분까지 90% B에서 유지하였다. 유량을 0.6ml/분으로 설정하였다. 질량 분광계는 500°C에 설정된 소스 온도로 전극 분사 양이온 모드에서 작동시켰다. 디클러스터링(decustering) 및 충돌-유도 해리는 질소 기체를 이용해서 달성하였다. 디클러스터링 전위 및 충돌-유도 해리 에너지는 표준품의 직접 주입에 의해 최적화시켰다. 각 분자에 대해서, MRM 전이(들)(*m/z*), DP(V) 및 CE(V)는 다음과 같다: ATP(508 > 136, 341, 55), GTP(524 > 152, 236, 43), cGAMP(675 > 136, 121, 97; 675 > 312, 121, 59; 675 > 152, 121, 73), 내부 표준 환식 GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP(690 > 146, 111, 101; 690 > 152, 111, 45; 690 > 327, 111, 47), 추출 표준 환식 <sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP(705 > 156, 66, 93; 705 > 162, 66, 73).

[0691] ENPP1의 저해는 세포의 cGAMP의 분해를 차단한다(도 1C). 동일한 실험은 위에서와 같이 수행되었으며, 이 시간 은 또한 배지가 교체되었을 때 예시적인 ENPP1 저해제(화합물 1)를 50  $\mu$ M에서 포함하고 있다. 저해제에 의하면, 배지 중 세포의 cGAMP 농도는 이전이 수준으로 복귀되었다.

[0692] 도 1A는 빈 벡터 및 인간 ENPP1을 함유하는 벡터로 형질감염시키고 웨스턴 블롯을 이용해서 ENPP1 단백질 발현에 대해서(상부), 박층 크로마토그래피(TLC)를 이용해서 ENPP1  $^{32}P$ -cGAMP 가수분해 활성화에 대해서(하부) 24시간 후에 분석한 293T cGAS ENPP1<sup>-/-</sup> 세포를 도시한다. 도 1B는 LC-MS/MS를 이용한 세포내 및 세포의 cGAMP 농도를 도시한다. BQL = 정량화 한계 미만. 평균  $\pm$  SEM(*n* = 2). \*\**P* = 0.005(스튜던트 *t* 검정). 도 1C는 50  $\mu$ M 화합물 1의 존재 또는 부재하에 빈 벡터 또는 인간 ENPP1을 함유하는 벡터로 형질감염된 293T cGAS ENPP1<sup>-/-</sup> 세포에 대한 세포내 및 세포의 cGAMP 농도를 도시한다. BQL = 정량화 한계 미만. 평균  $\pm$  SEM(*n* = 2). \*\**P* = 0.0013(스튜던트 *t* 검정).

[0693] **실시예 4: ENPP1 저해는 일차 CD14<sup>+</sup> 단핵구의 cGAMP 활성화를 증가시킨다.**

[0694] 예시적인 ENPP1 저해제(화합물 1)를 사용해서, 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포주에 의해 이출된 cGAMP가 인간 CD14<sup>+</sup> 단핵구와 같은 항원 제시 세포(APC)에 의해 검출될 수 있었는지를 시험하였다(도 2A). 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포를 pcDNA(비었거나 또는 인간 ENPP1 함유)로 형질감염시켰다. 전혈로부터의 풍부화된 버피 코트에 퍼콜(Percol11) 밀도 구배를 적용함으로써 일차 인간 말초 단핵구 세포(PBMC)를 단리시켰다. CD14<sup>+</sup> 단핵구는 CD14<sup>+</sup>

MicroBeads(Miltenyi)를 사용해서 분리시켰다. CD14<sup>+</sup> 단핵구는 2% 인간 혈청 및 100 U/ml 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI에서 배양하였다. 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포의 형질감염 후 8시간에, 배지를 2% 인간 혈청 및 100 U/ml 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI로 예시적인 ENPP1 저해제 화합물 1과 함께 또는 이것 없이 교체하였다. 배지 교체 후 24시간에, 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포로부터의 상청액을 CD14<sup>+</sup> 단핵구로 이전시켰다(도 2A). 상청액 이전 후 24 내지 26시간에, 총 RNA를 Trizol(Thermo Fisher Scientific)을 이용해서 추출하고, Maxima H Minus Reverse Transcriptase(Thermo Fisher Scientific)로 역전사시켰다. 실시간 RT-PCR은 7900HT Fast Real-Time PCR System(Applied Biosystems) 상에서 AccuPower 2X Greenstar qPCR Master Mix(Bioneer)로 두 벌로 수행하였다. 데이터는 각 샘플에 대해서 CD14 발현으로 정규화시켰다. 배수 유도는  $\Delta \Delta Ct$ 를 사용해서 계산하였다. 인간 *IFNB1*에 대한 프라이머: fwd(5'-AAATCATGAGCAGTCTGCA-3') (서열번호 2), rev(5'-AGGAGATCTTCAGTTTCGGAGG-3')(서열번호 3); 인간 *CD14*: fwd(5'-GCCTTCGGTGTCCCACTGC-3')(서열번호 4), rev(5'-TGAGGGGGCCCTCGACG-3')(서열번호 5).

[0695] cGAS-널 293T 세포가 아니라 cGAS-발현 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포로부터의 상청액은 CD14<sup>+</sup> *IFNB1* 발현을 유도하였고, 이것은 암 세포에 의해 이출된 세포의 cGAMP가 신호전달 인자로서 CD14<sup>+</sup> 세포에 의해 검출될 수 있는 것을 시사하고 있다(도 2B). 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포 상에서의 ENPP1의 이행 과발현은 세포의 cGAMP 분해 및 CD14<sup>+</sup> *IFNB1* 발현의 저감을 초래하였지만, 화합물 1의 첨가는 세포의 cGAMP 수준을 구제하였고 CD14<sup>+</sup> *IFNB1* 발현을 유도하였다(도 2B).

[0696] 도 1A를 참조하면, 상청액 전사 실험의 개략도를 도시한다. 도 2B는 DNA로 형질감염시키고 화합물 1의 존재 유무 하에 인큐베이팅시킨 cGAS-널 293T 세포 또는 293T cGAS ENPP1<sup>low</sup> 세포를 도시한다. 이들 세포로부터의 상청액을 일차 CD14<sup>+</sup> 인간 PBMC로 옮겼다. *IFNB1* mRNA 수준을 CD14로 정규화시키고, 비처리 CD14<sup>+</sup> 세포에 대해서 유도 배수를 계산하였다. 평균  $\pm$  SEM( $n = 2$ ). \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ (일원 ANOVA).

[0697] **실시예 5: ENPP1 저해는 이온화 방사선(IR) 치료와 통합되어 종양-연관 수지상 세포를 증가시킨다.**

[0698] 암 세포주가 cGAMP를 이출(export)하는지 그리고 이온화 방사선(IR)이 생산된 세포의 cGAMP의 수준에 영향을 미치는지를 시험하였다. 이온화 방사선(IR)은 종양 세포에서 사이토솔 DNA를 증가시키고 cGAS-의존적 IFN- $\beta$  생산을 활성화시키는 것으로 나타났다(Bakhout et al. *Nat. Commun.* (2015) 6:1-10; 및 Vanpouille *Nat. Commun.* (2017) 8:15618). 평균 배양 후 24시간에, 세습 공급원을 이용해서 20Gy IR로 4T1 세포를 처리(즉, 치료)하고, 세포 배양액에 존재하는 ENPP1을 저해시키기 위하여 50 $\mu$ M의 예시적인 ENPP1 저해제 화합물 1이 보충된 배지를 변화시켰다. 배지를 표시된 시간에 수집하고, 1000 $\times$ g에서 원심분리하여 잔류 세포를 제거하여, 0.5% 아세트산으로 산성화시키고, 추출 표준으로서 환식-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup><sub>5</sub>-GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP (100 $\mu$ l 중 2 $\mu$ M의 최종 농도를 위하여 적절한 양)를 보충하였다. 배지를 HyperSep 아미노프로필 SPE 칼럼(ThermoFisher Scientific)에 적용하여 앞서 기재된 바와 같이 cGAMP를 풍부화시켰다(Gao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2015) 112:E5699-705). 용리액을 건조 상태로 증발시키고 500nM 내부 표준으로 보충된 50:50 아세트나이트릴:물에 재구성하였다. 배지에 cGAMP의 질량 분광 정량을 시행하였다.

[0699] 연속 cGAMP 이출물이 48시간에 걸쳐서 4T1 세포에 검출되었다. 48시간에, IR 처리된 세포는 미처리된 것보다 유의하게 더 높은 세포의 cGAMP 수준을 지녔다.

[0700] 다음에, 마우스 4T1 종양 모델에서 종양-연관 수지상 세포의 수에 대한 예시적인 ENPP1 저해제 화합물 1과 조합된 IR의 효과가 조사되었다(도 3B). 7- 내지 9-주령의 암컷 Balb/c 마우스(Jackson Laboratories)에는 유방 지방 패드에 50 $\mu$ l의 PBS가 보충된  $1 \times 10^6$ 개의 4T1-루시페라제 종양 세포를 접종하였다. 주사 후 2일에, 종양을 0.5mm Cu로 필터링된 225 kVp 캐비닛 X-선 조사기(IC 250, Kimtron Inc., 코네티컷주 소재)를 사용해서 20Gy로 조사하였다. 종양을 배치한 15 $\times$ 20mm 개구를 가진 3.2mm 리드 실드로 마취시킨 동물을 차폐하였다. 마우스에게 PBS 단독으로 또는 PBS 중 100 $\mu$ l의 1mM 화합물 1을 종양내로 주사하였다. 다음날, 종양을 추출하고, 20  $\mu$ g/ml DNase I형 IV(Sigma-Aldrich) 및 클로스트리듐 히스톨라티쿰(*Clostridium histolyticum*)(Sigma-Aldrich)로부터의 1 mg/ml 콜라게나제와 함께 RPMI + 10% FBS에서 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 인큐베이팅하였다. 종양을 100  $\mu$ M 셀 트레이너(cell strainer)(Sigma-Aldrich)를 통과시키고, 적혈구 용해 완충액(155mM NH<sub>4</sub>Cl, 12mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.1mM EDTA)을 이용해서 적혈구를 5분 동안 실온에서 용해시켰다. 세포를 생/사 고정 가능한 근-IR 죽은 세포 염색 키



트(Live/Dead fixable near-IR dead cell staining kit)(Thermo Fisher Scientific)로 염색하고, TruStain fcX를 이용해서 10분 동안 Fc-차단하고, 이어서 CD11c, CD45 및 I-A/I-E(모두 Biolegend)로 항체-염색하였다. SH800S 세포 분류기(cell sorter)(Sony) 또는 LSR II(BD Biosciences)를 이용해서 세포를 분석하였다. 통계학적 분석을 위하여 FlowJo V10 소프트웨어(Treestar) 및 Prism 7.04 소프트웨어(Graphpad)를 이용해서 데이터를 분석하고, 웰치의 상관관계(Welch's correction)를 가진 비쌍 t 검정(unpaired t test)을 이용해서 통계학적 유의성을 평가하였다.

[0701] 화합물 1의 종양내 감염은 PBS 대조군에 비해서 종양-연관 백혈구 조성물을 변화시키지 않았으며(도 3B), 이것은 ENPP1이 이 종양 모델에서 기저 수준의 세포의 cGAMP를 제거함에 있어서 실질적인 역할을 하지 않았음을 시사하였다. 그러나, 종양을 IR로 전처리한 경우, 화합물 1은 종양 관련 CD11c<sup>+</sup> 모집단을 증가시킨 것이 관찰되었다(도 3B).

[0702] 결과는 도 3A 및 도 3B에 예시되어 있다. 도 3A는 48시간에 걸쳐 4T1 세포에 의해 생산된 세포의 cGAMP를 나타낸다. 0 시간에, 세포를 20Gy IR로 처리 또는 비치리하고, 50 μM 화합물 1로 보충된 배지로 다시 보급하였다. 평균 ± SEM( $n = 2$ ).  $**P = 0.004$ (스튜던트  $t$  검정). 도 3B는 제0일에 BALB/cJ 마우스에 정위 주사한 4T1 세포( $1 \times 10^6$ )를 도식한다. 종양은 20Gy IR로 처리 또는 비치리하고, 제2일에 PBS(IR(0Gy)에 대해서  $n = 5$ ; IR(20 Gy)에 대해서  $n = 4$ ) 또는 화합물 1( $n = 5$ )을 종양내로 주사하였다. 제3일째에 종양을 수거하고 FACS에 의해 분석하였다.  $*P = 0.047$ (웰치의  $t$  검정(Welch's  $t$  test)).

#### [0703] 실시예 6: ENPP1 저해는 IR 처리 및 항-CTLA-4와 상승작용하여 항종양 효과를 발휘한다

[0704] 종양의 면역검출 및 클리어런스(clearance)가 이온화 방사선(IR) 및 예시적인 ENPP1 저해제, 예컨대, 화합물 1을 이용해서 생체내에서 세포의 cGAMP를 더욱 증가시킴으로써 증가될 수 있었는지를 조사하였다.

[0705] 7- 내지 9-주령의 암컷 Balb/c 마우스(Jackson Laboratories)는 유방 지방 패드에 50 μl의 PBS에 현탁된  $5 \times 10^4$  개 4T1-루시페라제 세포를 접종하였다. 종양 용적(길이<sup>2</sup> × 폭/2를 결정)이 80mm<sup>3</sup> 내지 120mm<sup>3</sup>에 도달했을 때, 종양을 0.5mm Cu로 여과된 225 kVp 캐비넷 X-선 조사기(IC 250, Kimtron Inc., 코네티컷주 소재)를 사용해서 20Gy로 조사하였다. 마취시킨 동물은 종양이 놓인 15 × 20mm 개구를 가진 3.2mm 리드 실드(lead shield)로 차단시켰다. IR 후에 제2, 제4 및 제7일에, PBS 단독 단독 또는 PBS 내 100 μM 화합물 1 및/또는 10 μg cGAMP 100 μl를 종양 내로 주사하였다. 대안적으로, PBS 단독 또는 PBS 내 1mM 화합물 1을 종양내로 주사하고 200 μg의 항-CTLA-4 항체 또는 시리안 햄스터(Syrian hamster) IgG 항체(둘 다 BioXCell)를 IR 후 제2, 제5 및 제7일에 복강내 주사하였다. 상이한 치료군으로부터의 마우스는 케이지 효과를 제거하기 위하여 각 케이지에 공동-수용하였다. 실험자는 전체 연구를 통해서 맹검으로 하였다. 종양 용적은 하루 걸러 기록되었다. 종양 용적은 마우스 내 상관관계를 해명하기 위하여 일반화된 추정 방정식으로 분석하였다. 각 시점에서 치료군의 쌍대 비교(pair-wise comparison)는 다중 비교를 위하여 터키 조정으로 사후 시험을 이용해서 행하였다. 동물 사망은 Graphpad Prism 7.03을 이용해서 카플란 마이어 곡선에 플로팅하고, 통계학적 유의성은 로그랭크 만텔-콕스 시험(Logrank Mantel-Cox test)을 이용해서 평가하였다. 모든 동물 절차는 실험실 동물 관리에 대한 행정 패널에 의해 승인되었다.

[0706] 화합물 1의 투여는 IR 처리의 종양 수축 효과를 증대시켰지만, 유의적이지 않았다(도 4A). cGAMP의 종양내 주사가 IR 처리에 비해서 효과를 지니지 않지만, cGAMP에 부가해서 화합물 1의 주사는 상승작용적으로 종양을 수축시키고, 생존율을 연장시켰으며, 10% 치유율을 달성하였다(도 4A 및 도 4B).

[0707] 적응성 면역 면역관문 차단제인 항-CTLA-4에 의한 상승작용 효과가 또한 시험되었다. IR 없이, 항-CTLA-4 및 화합물 1에 의한 처리는 생존 연장에 대한 효과를 지니지 않았다(도 4C). 그러나, IR 사전처리와 화합물 1 및 항-CTLA-4의 병용은 유의한 상승작용 효과를 발휘하였으며, 10% 치료율을 달성하였다. 종합하면, 이들 결과는 IR 처리와 ENPP1 저해를 병용함으로써 세포의 cGAMP의 증대는 종양 면역원성을 증가시키고 항종양 효과를 발휘하는 것을 입증한다.

[0708] 결과는 IR과 병용하여 화합물 1의 종양 수축 효과를 나타내는 도 4A에 예시되어 있다. 확립된 종양( $100 \pm 20$  mm<sup>3</sup>)은 일단 20Gy IR로 처리되고 나서, IR 후에 제2, 제4 및 제7일에 PBS의 3회 종양내 주사 또는 치료를 행하였다( $n =$  치료군당 9). 상이한 치료군으로부터의 마우스는 공동-수용되었고, 실험자는 맹검으로 하였다. 종양 용적은 마우스 상관 관계 내에서 설명하기 위하여 일반화된 추정 방정식으로 분석되었다. 각 시점에서의 치료군의 쌍대 비교는 다중 비교를 위한 터키 조정으로 사후시험을 이용해서 수행되었다. 도 4B는 도 4A에 대한 카플란

마이어 곡선(Kaplan Meier curve)을 도시하며, *P* 값은 로그-랭크 만텔-콕스 시험에 의해 결정되었다. 도 4C는, 도 4B와 동일한 절차에 부가해서, IR 후 제2, 제5 및 제7일에 복강내 주사된 항-CTLA 4 또는 IgG 아이소형 대조 항체를 도시한다(IR (0) + 화합물 1 + CTLA-4 치료군에 대해서 *n* = 8; 모든 다른 치료군에 대해서 *n* = 17 - 19). 통계학적 분석은 도 4B에 대해서 수행하였다.

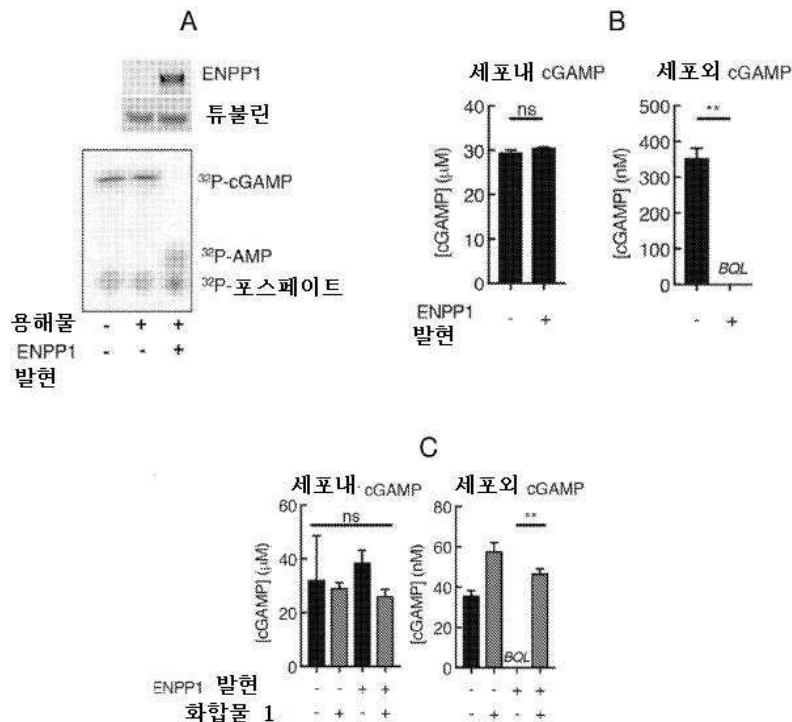
[0709] 요약하면, 이들 결과는 cGAMP가 세포외에 존재하고 본 발명의 ENPP1 저해제가 세포외에서 작용하는 것을 나타내며; 따라서, ENPP1의 세포외 저해가 치료 효과에 유의한 것을 나타낸다. ENPP1은 선천 면역의 면역관문제로서 자격을 부여한다. 이들 실험은 ENPP1을 세포외에서 저해시키는 것이 cGAMP로 하여금 항암 면역력을 강화시키게 하고 치료제로서 이미 입수 가능한 면역의 면역관문 차단 약물과 상승작용적으로 조합되게 하는 것을 나타낸다(도 5).

[0710] 상기 발명은 이해의 명료화 목적을 위하여 예시 및 예로써 더욱 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구범위의 정신 또는 범위로부터 벗어나는 일 없이 소정의 변화와 변형을 행할 수 있는 것임은 본 발명의 교시를 감안해서 당업자에게 용이하게 명백하다.

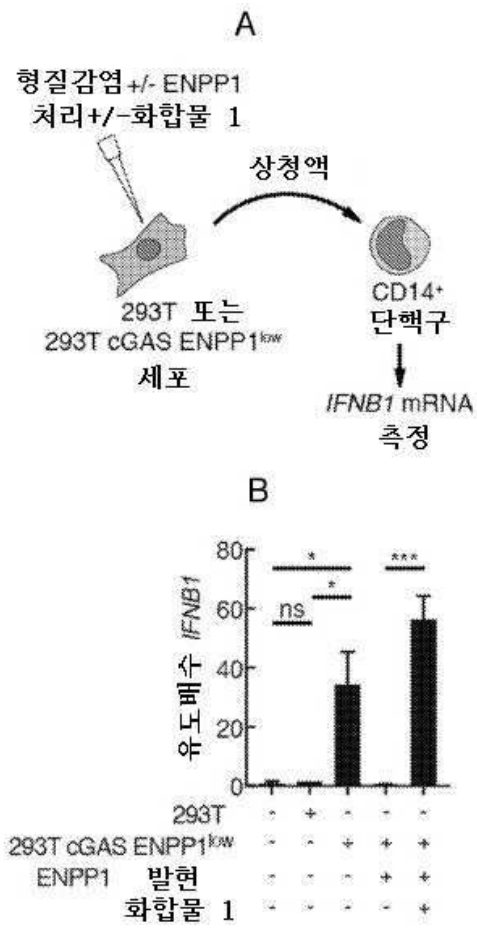
[0711] 따라서, 이상의 설명은 본 발명의 원리를 단지 예시한다. 당업자라면, 본 명세서에 명확하게 기재되거나 도시되지 않았지만, 본 발명의 원리를 구체화하고 이의 정신과 범위 내에 포함되는 각종 배열을 고안하는 것을 가능하게 할 것임이 이해될 것이다. 또한, 본 명세서에서 언급된 모든 예 및 조건 용어는, 당해 기술을 발전시키기 위하여 본 발명자들에 의해 부여된 개념 및 본 발명의 원리를 독자가 이해하는 것을 돕도록 원칙적으로 의도되고, 이러한 명확하게 언급된 예 및 조건으로 제한 없게 되도록 해석되어야 한다. 더욱이, 본 발명의 원리, 양상 및 실시형태뿐만 아니라 이들의 구체적인 예를 언급하는 본 명세서에서의 모든 진술은 이의 구조적 및 기능적 등가물 둘 다를 포괄하도록 의도된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 공지된 등가물과 장래에 개발될 등가물 둘 다, 즉, 구조에 상관 없이, 동일한 기능을 수행하는 개발된 임의의 요소를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에 나타내고 기재된 예시적인 실시형태로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 정신과 범위는 하기에 의해 구현된다.

## 도면

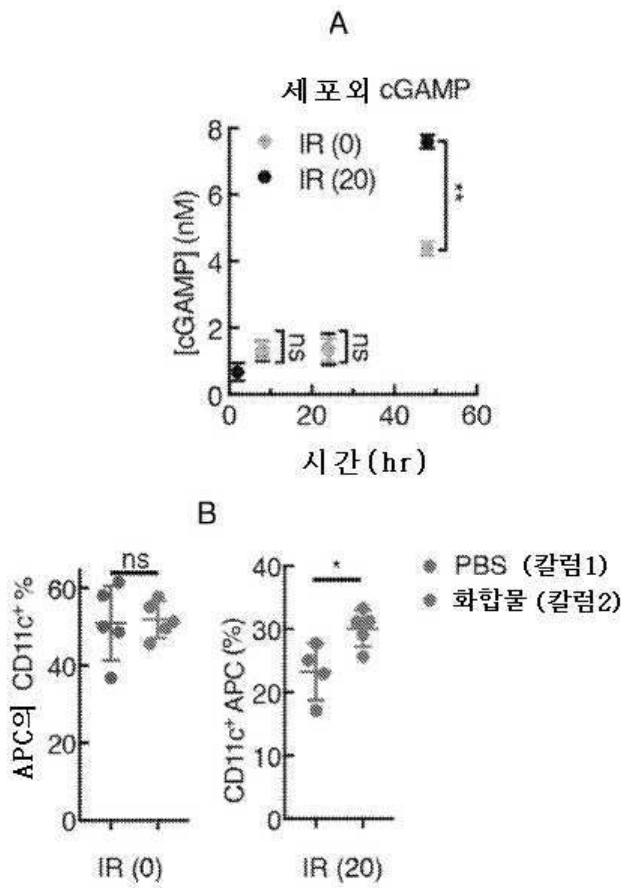
### 도면1



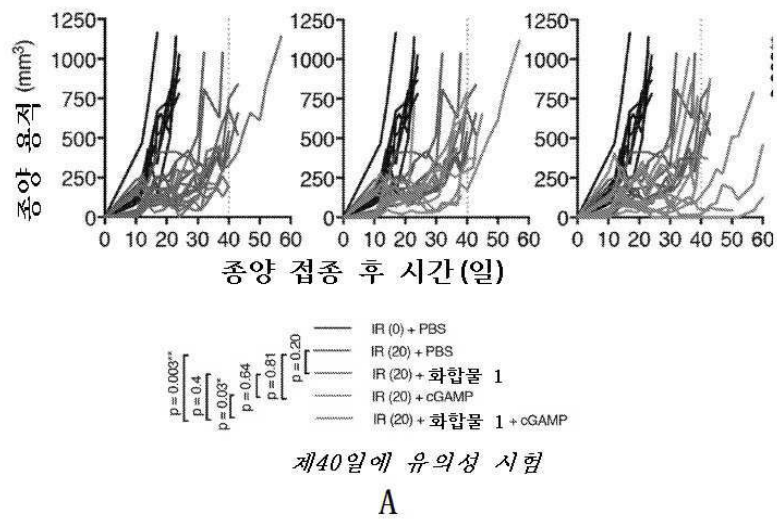
도면2



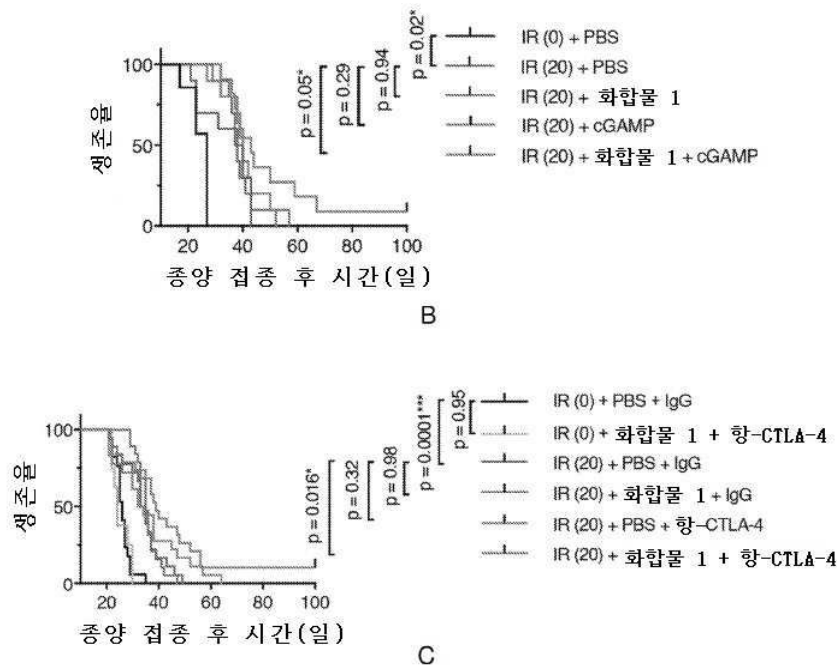
도면3



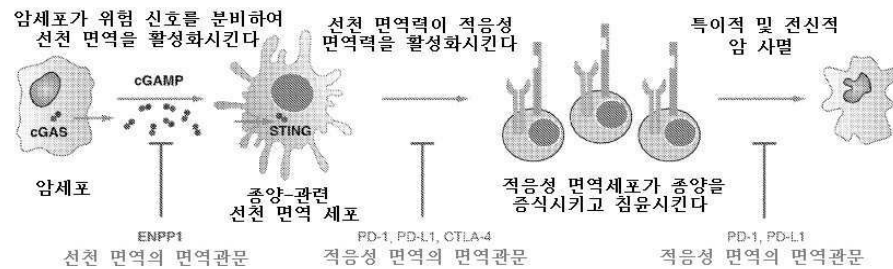
도면4a



도면4bc



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University

<120> ENPP1 Inhibitor Compounds and Methods of Modulating Immune Response

<130> WO 2019/051269

<140> PCT/US2018/050018

<141> 2018-09-07

<150> US 62/556,117

<151> 2017-09-08

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <400> 1  
 caccgctggg tctatgcacg tctcc 25  
  
 <210> 2  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <400> 2  
 aaactcatga gcagtctgca 20  
  
 <210> 3  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <400> 3  
 aggagatctt cagtttcgga gg 22  
  
 <210> 4  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence  
 <400> 4  
 gccttcggtg tccccactgc 20  
  
 <210> 5  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic sequence

<400> 5

tgagggggcc ctgcacg

17