



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월18일  
(11) 등록번호 10-2822181  
(24) 등록일자 2025년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/706 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/706 (2013.01)  
A61K 31/7076 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7028869
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월08일  
심사청구일자 2022년03월04일
- (85) 번역문제출일자 2020년10월07일
- (65) 공개번호 10-2020-0130843
- (43) 공개일자 2020년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/021300
- (87) 국제공개번호 WO 2019/173682  
국제공개일자 2019년09월12일
- (30) 우선권주장  
62/641,003 2018년03월09일 미국(US)  
62/700,548 2018년07월19일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20170267710 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928  
(우: 94545)
- (72) 발명자  
자옌, 주안 카를로스  
미국 94010 캘리포니아 벨링게임 로스 로블레스 154  
제프리, 제나 리  
미국 94618 캘리포니아 오클랜드 브로드웨이 5375  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 조원담

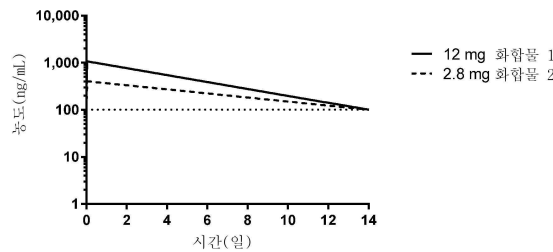
(54) 발명의 명칭 비경구적으로 투여된 면역 향상 약물

(57) 요약

5'-뉴클레오티다아제, 액토에 의한 AMP의 아데노신으로의 전환을 조절하고 특별한 약물동력학적 특징을 갖는 화합물을 확인하는 방법이 본원에 기술된다. 암- 및 면역-관련 장애를 포함하는, 다양한 질병, 장애 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 이러한 화합물, 및 이를 포함하는 조성물의 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도1

도 1: 화합물 1 및 화합물 2의 정맥내 투여(1시간 동안 일정한 주입) 후 예측된 농도-시간 프로파일



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 37/04* (2018.01)

(72) 발명자

**진, 릭시아**

미국 94402 캘리포니아 샌 마테오 패럿 드라이브  
1343

**칼리샤, 자로슬로우**

미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 크레스트뷰 드라  
이브 1031 아파트먼트 104

**로손, 케네스 브이.**

미국 94117 캘리포니아 샌 프란시스코 마소닉 애비  
뉴 1221 #10

**레데티, 만모한 레디**

미국 94568 캘리포니아 더블린 켈튼 스트리트 4205

**카라쿤넬, 엠.디., 조이슨 제이.**

미국 20854 메틸랜드 포토맥 스프링릿지 로드  
11604

**파워스, 제이 패트릭**

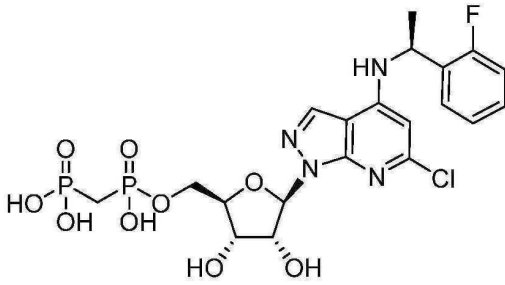
미국 94044 캘리포니아 퍼시픽카 로카웨이 비치 애  
비뉴 745

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

CD73에 의해 적어도 부분적으로 매개된 질병, 장애, 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질병, 장애, 또는 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물로서,



상기 약제 조성물은 적어도 2주마다의 간격으로 비경구 투여되고, 상기 질병, 장애, 또는 질환은 암인, 약제 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 비경구 투여가 정맥내 투여인, 약제 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 비경구 투여가 피하 투여인, 약제 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 비경구 투여가 근육내 투여인, 약제 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 1회 이상의 볼루스 주사로 투여되는, 약제 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 간격이 적어도 3주마다인, 약제 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 간격이 적어도 4주마다인, 약제 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 7일 이상의 기간 동안 적어도 90 ng/mL의 혈장 농도(C<sub>ss</sub>)를 유지하는, 약제 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 14일 이상의 기간 동안 적어도 90 ng/mL의 혈장 농도(C<sub>ss</sub>)를 유지하는, 약제 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 화합물의 상기 치료학적 유효량이 10 mg 내지 100 mg인, 약제 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 화합물의 상기 치료학적 유효량이 적어도 25 mg인, 약제 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 암이 전립선, 결장, 직장, 췌장, 자궁경부, 위, 자궁내막, 뇌, 간, 방광, 난소, 고환, 두부, 경부, 피부, 중피 정렬, 백혈구, 식도, 유방, 근육, 결합 조직, 폐, 부신, 갑상선, 신장, 또는 뼈의 암이거나; 아교모세포종, 종피종, 신세포 암종, 위 암종, 육종, 흉모암종, 피부 기저세포 암종, 또는 고환 정소피종인, 약제 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 암이 대장암, 췌장암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 암이 췌장암인, 약제 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 약제 조성물이 10분 내지 1시간의 기간에 걸쳐 비경구 투여되는, 약제 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 약제 조성물이 30분의 기간에 걸쳐 비경구 투여되는, 약제 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 방법이 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법의 투여를 추가로 포함하는, 약제 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법이 화학치료제, 면역- 및/또는 염증-조절제, 면역관문 억제제, 또는 방사선 요법인, 약제 조성물.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제가 PD1; PDL1; PDL2; BTLA; CTLA4; TIM3; LAG3; TIGIT 및 살해 억제성 수용체 중 적어도 하나의 활성을 조절하는 하나 이상의 면역 관문 억제제를 포함하는, 약제 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 관문 억제제가 PD1, PDL1, TIGIT, 또는 이들의 조합의 활성을 조절하는, 약제 조성물.

**청구항 21**

제17항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법이 화학치료제를 포함하는, 약제 조성물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 화학치료제가 겐시타빈, 파클리탁셀 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 약제 조성물.

**청구항 23**

제17항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법이 방사선 요법을 포함하는, 약제 조성물.

**청구항 24**

제17항에 있어서, 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법이 동시에 또는 순차적으로 투여되

는, 약제 조성물.

**청구항 25**

제17항에 있어서, 상기 화합물 및 상기 적어도 하나의 추가 치료제 또는 요법이 동일한 투약 횟수로 투여되는, 약제 조성물.

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

**청구항 73**

삭제

**청구항 74**

삭제

**청구항 75**

삭제

**청구항 76**

삭제

**청구항 77**

삭제

**청구항 78**

삭제

**청구항 79**

삭제

**청구항 80**

삭제

**청구항 81**

삭제

**청구항 82**

삭제

**청구항 83**

삭제

**청구항 84**

삭제

**청구항 85**

삭제

**청구항 86**

삭제

**청구항 87**

삭제

**청구항 88**

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조문헌

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 2018년 3월 9일에 출원된 미국가출원 제62/641,003호, 및 2018년 7월 19일에 출원된 미국가출원 제62/700,548호에 대한 우선권의 이익을 주장하는 출원으로서, 이러한 문헌은 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 연방 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당사항 없음

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

[0006] 해당사항 없음

[0007] 분야

[0008] 본원에는 CD73으로도 알려진 5'-뉴클레오티다아제, 엑토에 의해 아데노신을 억제하고 비경구 투여를 위해 적합한 화합물을 확인하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에는 예를 들어, 요망되는 약물동력학 성질을 갖는, 화합물

및 이를 포함하는 약제 조성물로, 5'-뉴클레오티다아제, 엑토에 의한 아데노신의 억제에 의해 매개된, 질병, 장애 또는 질환, 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

**배경 기술**

- [0009] 푸린 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드, 예를 들어, ATP 및 아데노신에 의해 매개된 세포의 신호전달의 한 타입인 푸린성 신호전달은 세포 및/또는 주변 세포에서 푸린성 수용체의 활성화를 수반하여, 세포 기능을 조절한다. 대부분의 세포는 일반적으로 조절된 엑소사이토시스를 통해 발생하는, 뉴클레오티드를 방출하는 능력을 갖는다 [Praetorius, H. A.; Leipziger, J. (1 March 2010) Ann Rev Physiology 72(1): 377-393 참조]. 이후에, 방출된 뉴클레오티드는 엑토뉴클레오티다아제로서 지칭되는 다양한 세포막-결합 효소에 의해 세포외에서 가수분해될 수 있다.
- [0010] 엑토뉴클레오티드는 ATP의, 면역계, 심혈관계, 중추신경계 및 호흡계를 포함하는 다수의 시스템에 영향을 미치는 내인성 조절제인 아데노신으로의 전환을 촉매화한다. 아데노신은 또한 다양한 조직에서 섬유증을 촉진시킨다. 아데노신의 생산의 제1 단계에서, CD39(분화 클러스터 39)로도 알려진, 엑토뉴클레오시드 트리포스페이트 디포스포하이드롤라아제 1(ENTPD1)은 ATP를 ADP로 가수분해하고, 이후에 ADP를 AMP로 가수분해한다. 다음 단계에서, AMP는 CD73(분화 클러스터 73)로도 알려진 5'-뉴클레오티다아제, 엑토(NT5E 또는 5NT)에 의해 아데노신으로 전환된다.
- [0011] CD39 및 CD73의 효소 활성은 다양한 세포(예를 들어, 면역 세포)로 전달되는 푸린성 신호의 기간, 크기, 및 화학적 특성을 보정하는 데 전략적 역할을 한다. 이러한 효소 활성의 변경은 암, 자가면역 질환, 감염, 아테롬성 동맥경화증, 및 허혈-재관류 손상을 포함하는 여러 병리생리학적 사건의 과정을 변경시키거나 이의 결과를 지시할 수 있는데, 이는 이러한 엑토-효소가 다양한 장애를 관리하기 위한 신규한 치료 타겟을 나타내는 것을 시사한다.
- [0012] 모노클론 항체, siRNA, 또는 소분자로의 CD73 억제는 종양 성장 및 전이를 지연시킨다[Stagg, J. (2010) PNAS U.S.A.107:1547-52]. 예를 들어, 항-CD73 항체 요법은 동물 모델에서 유방 종양 성장 및 전이를 억제하는 것으로 나타났다[Stagg, J. (26 Jan 2010) PNAS U.S.A, 107(4):1547-52]. 또한, CD73을 특이적으로 결합하는 항체의 사용은 출혈 장애(예를 들어, 혈우병)의 치료를 위해 평가되었다[미국특허 제9,090,697호]. 최근에, 치료학적으로 유용한 CD73 소분자 억제제를 개발하기 위한 여러 노력이 있었다. 예를 들어, 문헌[Bhattacharai et al. ((2015) J Med Chem 58:6248-63)]에는 가장 대사적으로 안정하고, 강력하고, 선택적인 CD73 억제제 중 하나로 알려진, α, β-메틸렌-ADP(AOPCP)의 유도체 및 유사체가 연구되었으며, 푸린 CD73 유도체는 특허 문헌(WO 2015/164573호)에 보고되었다. 그러나, 소분자의 개발은 예를 들어, 이상적인 대사 안정성보다 낮기 때문에 방해받았다.
- [0013] 대부분의 소분자는 요망되는 효능을 달성하기 위해 적어도 매일 투여를 필요로 하며, 일부는 매일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량을 필요로 한다. 이러한 빈번한 투약은 예를 들어, 환자 순응도의 결여와 관련된 문제와 관련될 수 있고, 때때로 반복된 투여와 관련된 심각한 부작용과 관련될 수 있다. 또한, 많은 암-관련 장애의 치료는 둘 이상의 치료제(예를 들어, 종양 제제(oncology agent))의 병용 투여를 필요로 한다. 이러한 상황에서, 전체 치료 프로토콜을 단순화하거나 달리 최적화하는 치료 요법이 바람직하다. 예를 들어, 치료제 중 하나가 규정된 투약 횟수로 비경구(예를 들어, IV) 투여를 필요로할 때, 치료 요법은 동일한 투약 횟수로 CD73 억제제의 투여로부터 혜택을 받을 수 있다.
- [0014] 암뿐만 아니라 다양한 다른 질병, 장애 및 질환에서 CD73이 수행하는 역할, 및 의사가 이용할 수 있는 CD73 억제제의 현재 부족을 고려하여, 새로운 CD73 억제제, 및 이와 관련된 조성물 및 방법이 요구된다. 또한, 단일 요법 및 다중 요법 둘 모두로서 특정 치료 환경에서 이러한 CD73 억제제에 대한 투약 요법의 최적화는 비경구 투여를 필요로 할 수 있다. 더 나아가, 최대 4주의 간격으로 투약하기에 적합한 긴 반감기를 갖는 CD73 억제제의 확인이 요구된다. 본 개시는 이러한 및 다른 요구를 다룬다.

**발명의 내용**

- [0015] 본 발명은 5'-뉴클레오티다아제, 엑토(NT5E 또는 5NT; 또한 CD73으로 알려짐)에 의한 AMP의 아데노신의 전환의 조절하는 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제 조성물)에 관한 것이다. 이러한 화합물 및 조성물은, 비경구 투여를 위해 적합한 화합물을 확인하는 방법, 및 치료학적 유효량의 이러한 화합물을 단독으로 또는 다른 제제와 함께 비경구 투여하는 방법과 함께, 하기에 상세히 기술되어 있다.

- [0016] 본 발명은 또한, CD73에 의해, 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 다양한 질병, 장애 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. CD73 억제제는 암, 섬유증, 신경성 및 신경퇴행성 장애 (예를 들어, 우울증 및 파킨슨병), 대뇌 및 심장 허혈성 질환, 면역-관련 장애, 및 염증 성분을 갖는 장애를 포함하는 다양한 장애의 치료에 연관되었다[예를 들어, 문헌[Sorrentino et al. (2013) *OncoImmunol*, 2:e22448, doi: 10.4161/onci.22448; 및 Regateiro et al. (2012) *Clin. Exp. Immunol*, 171:1-7] 참조]. 특정 구체예에서, 본원에 기술되는 화합물은 CD73의 면역억제 활성 및/또는 항-염증 활성을 억제하도록 작용하고, 이러한 억제가 요망될 때 치료적 또는 예방적 요법으로서 유용하다. 달리 명시하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 용도가 본원에 기술될 때, 이러한 화합물이 조성물(예를 들어, 약제 조성물) 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0017] 또한, 본원에는 CD73-매개 질병 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에 지효성 CD73 억제제를 4일 내지 4주의 투약 간격으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 CD73 억제제는 하기에 기술되는 화학식 (I'), (II') 또는 (III')의 화합물이며, CD73 억제제가 하기 (i) 내지 (ix)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 특징을 갖는 방법이 제공된다:
- [0018] (i)  $< 6 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/초의 Caco-2 세포에서의 투과도;
- [0019] (ii) > 98%의 인간 혈장 단백질 결합;
- [0020] (iii) CLINT < 10 uL/분/1백만개 세포로서 표현된, 인간 간세포의 존재 하에서의 높은 안정성;
- [0021] (iv) > 160 Å<sup>2</sup>의 위상 극성 표면적;
- [0022] (v) cLogD < -3;
- [0023] (vi) cLogP < 1;
- [0024] (vii) 10 내지 24개의 H-결합 공여체/수용체;
- [0025] (viii) 10 mg/mL 초과인 물 또는 염수 중 용해도; 및
- [0026] (ix) 10 nM 미만의 CD73 억제제의 효능.
- [0027] 상기 방법에서 사용되는 CD73 억제제를 확인하기 위한 검정 및 방법뿐만 아니라 CD73의 긴 반감기 억제제의 투약을 위해 적합한 조성물, 화합물, 및 키트가 또한 본원에 제공된다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "CD73 억제제", "CD73 차단제", "5'-뉴클레오티다아제, 액토 억제제에 의한 아데노신", "NT5E 억제제", "5NT 억제제" 및 모든 다른 관련된 분야-허용된 용어는 시험관내 검정, 생체내 모델, 및/또는 치료 효능을 나타내는 다른 수단에서 CD73 수용체를 직접적으로 또는 간접적으로 조절할 수 있는 화합물을 지칭한다. 이러한 효능은 또한, 인간 대상체에서 적어도 일부 치료 혜택을 나타내는 화합물을 지칭한다.
- [0029] 본원에 제공된 화합물이 CD73의 억제에 의해 이의 활성에 영향을 미치는 것으로 여겨지지만, 본 발명을 실행하기 위해 화합물의 기본 작용 메커니즘의 정확한 이해가 요구되지 않는다. 예를 들어, 이러한 화합물은 또한, 푸린성 신호전달 경로의 다른 성분(예를 들어, CD39)의 조절(예를 들어, 억제)을 통해 적어도 부분적으로 이의 활성에 영향을 미칠 수 있다. 푸린성 신호전달 시스템은 (주로) ATP 및 이의 세포의 분해 산물 아데노신의 합성, 방출, 작용 및 세포의 불활성화를 담당하는 수송체, 효소 및 수용체로 이루어진다[Sperlagh, B. et al. (Dec 2012) *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 14(4):231-38]. CD73의 억제가 감소된 아데노신을 야기시키기 때문에, CD73 억제제는 A1, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 및 A3을 포함하는, 아데노신 및 아데노신 수용체에 대한 이의 작용에 의해 매개된 질병 또는 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다[문헌[Yegutkin, GG (May 2008) *Biochimica Biophysica Acta* 1783(5):673-94] 참조].
- [0030] 본 개시의 목적을 위하여, 푸린성 신호전달 과정은 하기 성분들을 포함하는 것으로서 기술될 수 있다. 제1 성분인 푸린성 수용체(P1, P2X 및 P2Y)는 ATP 또는 아데노신의 방출에 대한 반응으로서 다양한 생리학적 기능(예를 들어, 소화관 평활근의 이완)을 매개하는 막 수용체이며, 일반적으로, 모든 세포는 흔히 조절된 엑소사이토시스를 통해, 뉴클레오티드를 세포의 환경 내로 방출하는 능력을 갖는다. 제2 성분인 뉴클레오시드 수송체(NT)는 세포막을 가로질러 뉴클레오시드 기질(예를 들어, 아데노신)을 수송하는 막 수송 단백질이며, 아데노신의 세포외 농도는 가능하게 수송체 기능과 수용체 신호전달을 연결시키는 피드백 루프 형태로, NT에 의해 조절될 수 있다. 전술된 바와 같이, 액토뉴클레오티다아제(CD73 및 CD39)는 세포의 환경 내로 방출된 뉴클레오티드를 가수분해하

고, 추가 성분을 포함한다. 푸린성 신호전달 과정의 다른 성분은 파넥신을 포함하며, 특히, 파넥신-1 채널 (PANX1)은 P2X/P2Y 푸린성 신호전달 경로의 내부 성분 및 병리생리학적 ATP 방출에 대한 주요 기여자이다.

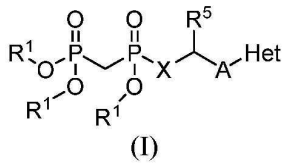
[0031] 생물약제학적 제제(예를 들어, CD73 억제제)가 인간 대상체에 투여되기 전에, 이의 특징은 일반적으로, 제제가 인간 대상체에서 어떻게 거동하는 지와 관련한 정보를 제공하는 모델(예를 들어, 설치류 모델)에서 평가된다. 소정 기간 동안 신체에서의 약물의 활성 또는 운명은 흡수, 분포(조직내 국소화), 대사(생체변형) 및 배설("ADME")의 과정을 이용하여 고려될 수 있다. ADME-관련 정보 이외에, 이러한 모델(또는 다른 평가 수단)의 사용으로부터 얻어진 데이터는 제제의 생체이용률(F) 및 제거율(CL)을 포함한다. 약물동력학 파라미터는 하기에서 상세히 논의된다.

[0032] 대상체가 생물약제학적 제제에 얼마나 영향을 미치는 지의 연구인 약물동력학(PK)과는 상반되게, 약리학(PD)은 생물약제학적 제제가 대상체에 얼마나 영향을 미치는 지의 연구이다. 이는 제제의 화학적 구조와 예를 들어, 이의 활성 수준의 상관관계와 함께, 생물약제학적 제제 및 이의 작용 메커니즘의 생화학적 및 생리학적 효과의 연구를 포함한다.

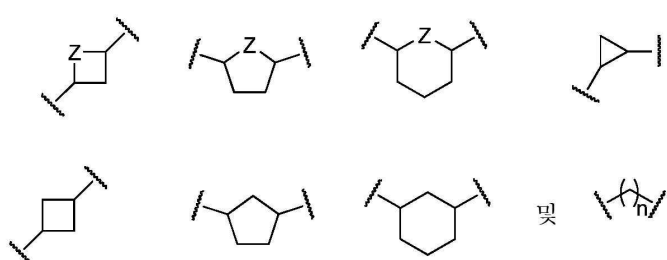
[0033] 본 발명의 일부 구체예에서, 본원에 구체적으로 개시되거나 본원에 기술된 다양한 속의 화합물 중 하나 이상에 의해 포함되는, 적어도 매주(예를 들어, 적어도 매주에 걸쳐 치료 효능을 유지함)의 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제는 여러 평가를 수행함으로써 확인될 수 있다. 특정 구체예에서, 하기 평가(중중 기술된 순서대로) 또는 이의 하위세트가 수행된다: 시험관내 활성의 평가; 동물에서의 PK 결정; 상대 성장 스케일링(allometric scaling); 허용되는 제형 특징(예를 들어, 용해도); 및 병용 조합 요법을 위한 적합한 투약 횟수. 다양한 평가에서 사용되는, 그 중 일부가 하기에 논의된 방법론은 당업자에게 명백할 것이다.

[0034] 상기 평가 각각이 필요하지 않을 수 있고/거나, 개개 평가가 제시된 순서대로 수행될 필요가 없을 승수 있고/거나, 다른 평가가 후보 화합물을 확인하기 위해 이용될 수 있다는 것은 숙련된 기술자에게 명백할 것이다. 그 중 일부가 하기에 논의되는, 다양한 평가에서 사용되는 방법론은 숙련된 기술자에게 명백할 것이다. 또한, 당업자, 평가가 일반적으로 객관적인 파라미터를 기초로 하지만, 평가 공정이 정적이 아니고, 종종 실무자의 지식, 경험, 등에 기초한 일부 실무자-특정 입력을 포함한다는 것을 인식한다.

[0035] 하나의 특정 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 방법에 따라 평가될 수 있고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합할 수 있는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 제공한다:



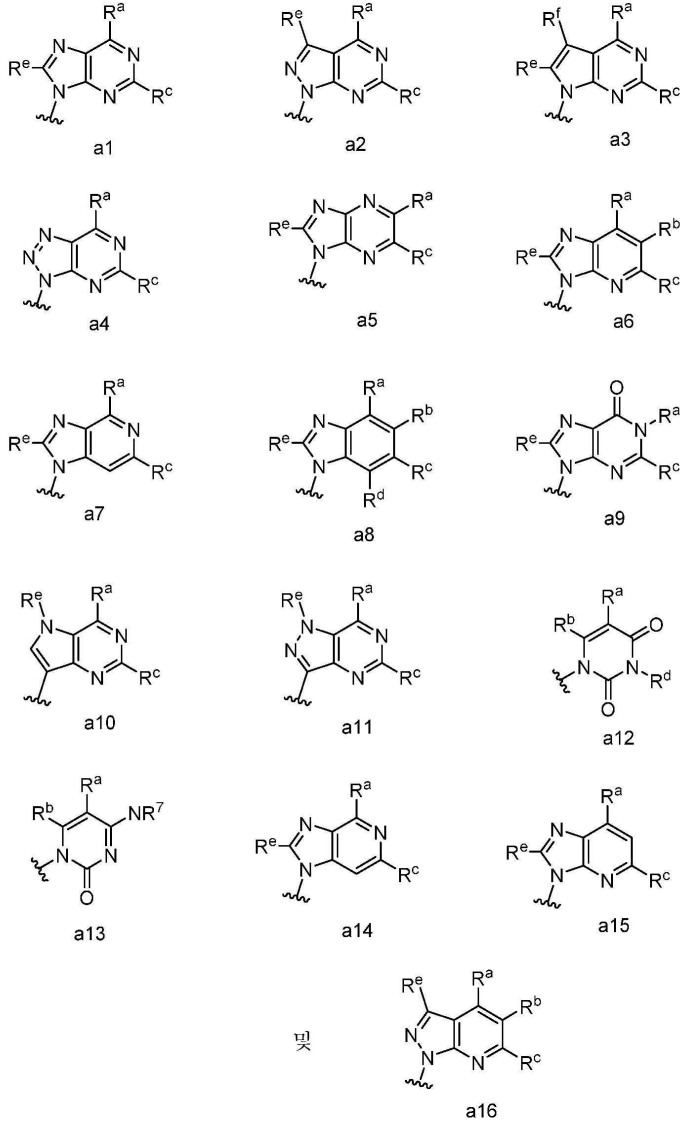
[0036] 상기 식에서, 각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 및 -C(R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)-O-C(O)-OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 임의적으로 결합되어 5원 내지 7원 고리를 형성하며; 각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 각 R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; R<sup>5</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; X는 O, CH<sub>2</sub>, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며; A는



[0038] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0039] 이들 각각은 1 내지 5개의 R<sup>6</sup> 치환체로 임의적으로 치환되며, 여기서, 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이며; Z는

CH<sub>2</sub>, CHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각 R<sup>6</sup>은 H, CH<sub>3</sub>, OH, CN, F, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 OC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 임의적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R<sup>6</sup> 기는 함께 결합되어 고리 정점으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 고리를 형성하며; Het는

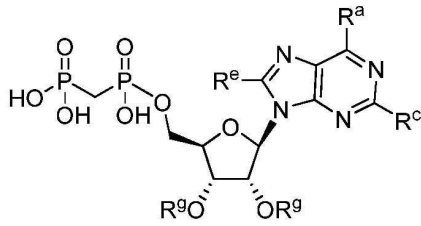


[0040] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0041] 여기서, 물결선은 화합물의 잔부에 대한 부착점을 나타내며, R<sup>a</sup>는 H, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup>, OH, SR<sup>7</sup> 및 OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며; R<sup>b</sup>는 H, 할로젠, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup>, OH, 및 OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각 R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 H, 할로젠, 할로알킬, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup>, OH, 및 OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 각 R<sup>e</sup> 및 R<sup>f</sup>는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0042] 각 R<sup>7</sup>은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 및 임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0043] 상기에서 X, A, 및 Het의 조합이 하기를 형성하는 화합물이 제외된다:



[0044]

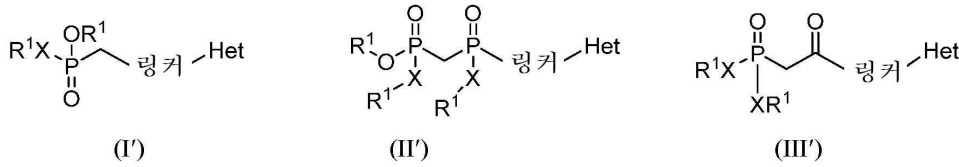
[0045] 상기 식에서, R<sup>g</sup>는 H이거나, 2개의 R<sup>g</sup> 기는 결합되어 아세토나이드를 형성하며;

[0046] (i) R<sup>c</sup> 및 R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -OEt, -OCH<sub>2</sub>Ph, -SCH<sub>2</sub>Ph, -NH<sub>2</sub>, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 2-페닐에틸아미노, N-벤질-N-에틸아미노, 디벤질아미노, 4-아미노벤질아미노, 4-클로로벤질아미노, 4-니트로벤질아미노, 또는 4-설펜모일벤질아미노이거나;

[0047] (ii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>이며, R<sup>e</sup>는 브로모, 클로로, 아미노메틸, 또는 티오에틸이거나;

[0048] (iii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 벤질아미노이며, R<sup>e</sup>는 브로모이다.

[0049] 하나의 특정 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I'), (II') 및/또는 (III') 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 제공하고 사용한다:



[0050]

[0051] 상기 식에서,

[0052] 각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, -C(R<sup>2</sup><sub>2</sub>)-O-C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(R<sup>2</sup><sub>2</sub>)-O-C(O)R<sup>3</sup>, 및 -C(R<sup>2</sup><sub>2</sub>)C(O)OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 결합되어 5원 내지 6원 고리를 형성할 수 있으며;

[0053] 각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0054] 각 R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0055] 각 X는 O, NH, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0056] Het는 6,5- 및 6,6-융합된 헤테로아릴 고리 시스템이고, 치환되거나 비치환되며;

[0057] 각 링커는 독립적으로, 화학식 (I'), (II') 또는 (III') 각각에서 명시된 원자에 Het를 결합시키는 비사이클릭 기, 사이클릭 기, 또는 비사이클릭 기와 사이클릭 기의 조합이고, 인접한 기들 사이에 2 내지 10개의 원자의 간격을 제공하며;

[0058] 여기서, 상기 화합물은 하기 (i) 내지 (ix)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 특징을 갖는다:

[0059] (i) < 6 × 10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>/초의 Caco-2 세포에서의 투과도;

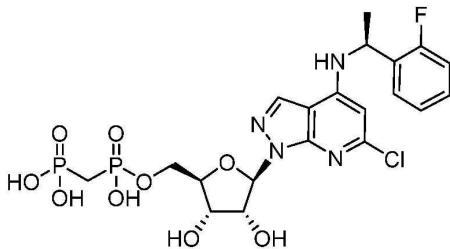
[0060] (ii) > 98%의 인간 혈장 단백질 결합;

[0061] (iii) CLINT < 10 uL/분/1백만개 세포로서 표현된 인간 간세포의 존재 하에서의 높은 안정성;

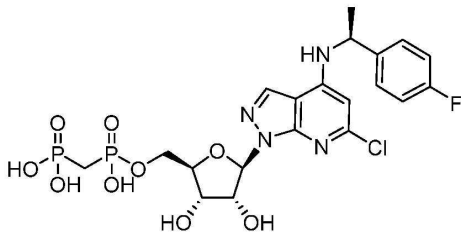
- [0062] (iv) > 160 Å<sup>2</sup>의 위상 극성 표면적;
- [0063] (v) cLogD < -3;
- [0064] (vi) cLogP < 1;
- [0065] (vii) 10 내지 24개의 H-결합 공여체/수용체;
- [0066] (viii) 10 mg/mL 초과와 물 또는 염수 중 용해도; 및
- [0067] (ix) 10 nM 미만의 CD73 억제제의 효능.

[0068] 일부 구체예에서, 본 발명은 대상체에 치료학적 유효량의 적어도 하나의 CD73 억제제를 투여하는 것을 포함하는 대상체(예를 들어, 인간)에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, CD73 억제제는 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 CD73 억제제는 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 방법을 고려한다. 본 발명은 대상체에 이러한 CD73 억제제를 CD73-매개 면역억제의 진행을 역전시키거나 중지시키기에 효과적인 양으로 투여함으로써 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, CD73-매개 면역억제는 항원-제시 세포(APC)에 의해 매개된다.

[0069] 일부 구체예에서, CD73 억제제는 하기 화학적 구조("화합물 1") 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 갖는다:



[0070] 다른 구체예에서, CD73 억제제는 하기 화학적 구조("화합물 2") 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 갖는다:



[0072] 본원에 기술된 화합물 및 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예는 전립선, 대장, 췌장, 자궁경부, 위, 자궁내막, 뇌, 간, 방광, 난소, 고환, 두부, 경부, 피부의 암(흑색종 및 기저 암종을 포함함), 중피 정렬, 백혈구(림프종 및 백혈병을 포함함) 식도, 유방, 근육, 결합 조직, 폐(소세포 폐 암종 및 비-소세포 폐 암종을 포함함), 부신, 갑상선, 신장, 또는 뼈; 아교모세포종, 종피종, 신세포 암종, 위 암종, 육종, 용모암종, 피부 기저세포 암종, 및 고환 정상피종을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 일부 구체예에서, 암은 흑색종, 결장 암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 백혈병, 뇌종양, 림프종, 육종, 난소암, 또는 카포시 육종이다. 본 발명의 화합물 및 조성물로의 치료를 위한 후보인 암은 하기에 추가로 논의된다.

[0074] 본 발명은 중앙 항원에 대한 지연-타입 과민 반응을 증가시키고/거나 이식 후 악성종양의 재발시간을 지연시키고/거나 이식 후 재발없는 생존 시간을 증가시키고/거나 장기 이식 후 생존을 증가시키기에 충분한 치료학적 유효량의 CD73 억제제를 투여함으로써 골수 이식 또는 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받은 대상체를 치료하는 방법으로서, CD73 억제제는 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 CD73 억제제는 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 방법을 고려한다.

[0075] 특정 구체예에서, 본 발명은 대상체에 치료학적 유효량의 적어도 하나의 CD73 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체(예를 들어, 인간)에서 감염성 장애(예를 들어, 바이러스 감염)를 치료하거나 예방하는 방법

로서, CD73 억제제는 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 CD73 억제제는 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 방법을 고려한다. 일부 구체예에서, 감염성 장애는 바이러스 감염(예를 들어, 만성 바이러스 감염), 박테리아 감염, 진균 감염, 또는 기생충 감염이다. 특정 구체예에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스 또는 시토메갈로바이러스이다.

[0076] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 면역-관련 질병, 장애 및 질환; 염증 성분을 갖는 질병; 뿐만 아니라, 상기와 관련된 장애를, 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 적어도 하나의 CD73 억제제로 치료 및/또는 예방하는 방법을 고려한다. 면역-관련 질병, 장애 및 질환의 예는 하기에 기술된다.

[0077] 전체적으로 또는 부분적으로, CD73 활성의 조절에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 다른 질병, 장애 및 질환은 본 발명의 CD73 억제제 화합물에 대한 후보 적응증이다.

[0078] 본 발명은 또한 하나 이상의 추가 제제와 함께 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제의 사용을 고려한다. 하나 이상의 추가 제제는 일부 CD73-조절 활성을 가질 수 있고/거나 이러한 것은 별개의 작용 메커니즘을 통해 기능할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 제제는 방사선(예를 들어, 국소 방사선 요법 또는 전신 방사선 요법) 및/또는 비-약리학적 특성의 다른 치료 방식을 포함한다. 병용 요법이 사용될 때, CD73 억제제(들) 및 하나의 추가 제제(들)는 단일 조성물 또는 다중 조성물의 형태로 존재할 수 있으며, 치료 방식은 동시에, 순차적으로, 또는 일부 다른 요법을 통해 투여될 수 있다. 일 예로서, 본 발명은 방사선 시기 이후에 화학치료 시기로 이어지는 치료 요법을 고려한다. 병용 요법은 첨가 또는 상승 효과를 가질 수 있다. 병용 요법의 다른 이점은 하기에 기술된다.

[0079] 일부 구체예에서, 본 발명은 골수 이식, 말초 혈액 줄기 세포 이식, 또는 다른 타입의 이식 요법과 함께, 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제의 용도를 추가로 포함한다.

[0080] 특정 구체예에서, 본 발명은 면역 관문 억제제와 함께 본원에 기술된 CD73 기능의 억제제의 사용을 고려한다. 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 발생시키는 면역 관문의 차단은 인간 암 치료에서 유망한 접근법인 것으로 나타났다. 일부가 다양한 타입의 종양 세포에서 선택적으로 상향 조절되는, 차단을 위한 후보물질인 면역 관문(리간드 및 수용체)의 예는 PD1(프로그램된 세포 사멸 단백질 1); PDL1(PD1 리간드); BTLA(B 및 T 림프구 감쇠기); CTLA4(세포독성 T-림프구 결합 항원 4); TIM3(T-세포 막 단백질 3); LAG3(림프구 활성화 유전자 3); A2aR(아데노신 A2a 수용체 A2aR); TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체); 및 킬러 억제성 수용체를 포함한다. 면역 관문 억제제, 및 이와는 병용 요법은 본원에서 달리 상세하게 논의된다.

[0081] 다른 구체예에서, 본 발명은 대상체에 치료적 유효량의 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제 및 적어도 하나의 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 그러한 제제는 비제한적으로 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 이소파미드, 메클로레타민, 멜팔란, 및 우라실 머스타드; 아지리딘, 예를 들어, 티오테파; 메탄설폰네이트 에스테르, 예를 들어, 부술판; 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 겐시타빈); 니트로소 우레아, 예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 및 스트렙토조신; 토포아이소머라제 1 억제제(예를 들어, 이리노테칸); 백금 착물, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴; 생체환원성 알킬화제, 예를 들어, 미토마이신, 프로카르바진, 다카르바진 및 알트레타민); 안트라사이클린-기반 요법(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신); DNA 가닥-파괴제(예를 들어, 블레오마이신); 토포아이소머라제 II 억제제(예를 들어, 암사크린, 닥티노마이신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 독소루비신, 에토포시드, 및 테니포시드); DNA 작은 고량 결합제(예를 들어, 플리카미딘); 대사길항제(예를 들어, 플레이트길항제, 예를 들어, 메토타렉세이트 및 트리메타렉세이트; 피리미딘 길항제, 예를 들어, 플루오로우라실, 플루오로데옥시우리딘, CB3717, 아자시타딘, 시타라빈, 및 플록수리딘; 퓨린 길항제, 예를 들어, 메르캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈, 펜토스타틴; 아스파르기나제; 및 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제, 예를 들어, 하이드록시우레아); 튜블린 상호작용제(예를 들어, 빈크리스틴, 에스트라무스틴, 빈블라스틴, 도세탁셀, 에포틸론 유도체, 및 파클리탁셀); 호르몬제(예를 들어, 에스트로겐; 칸주게이션된 에스트로겐; 에틸닐 에스트라디올; 디에틸stil베스테롤; 클로르트리아센; 이덴스트롤; 프로게스틴, 예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론, 및 메게스트롤; 및 안드로겐, 예를 들어, 테스토스테론, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론, 및 메틸테스토스테론); 아드레날 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 텍사메타손, 메탈프레드니솔론; 및 프레드니솔론); 황체형성 호르몬 방출제 또는 고티도트로핀-방출 호르몬 길항제(예를

들어, 루프플리드 아세테이트 및 고세렐린 아세테이트); 및 항호르몬 항원(예를 들어, 타목시펜, 항안드로겐 제제, 예를 들어, 플루타미드; 및 항아드레날린 제제, 예를 들어, 미토탄 및 아미노글루테티미드)을 포함한다. 본 발명은 또한 당 분야에 공지된 다른 제제(예를 들어, 비소 트리옥사이드) 및 향후 개발될 수 있는 다른 화학치료제와 함께 CD73 억제제의 사용을 고려한다.

- [0082] 일부 구체예에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 적어도 하나의 화학치료제와 조합된 치료적 유효량의 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제의 투여는 어느 한 쪽만을 투여함으로써 관찰된 암 생존율보다 높은 암 생존율을 발생시킨다. 암을 치료하는 방법에 관한 추가 구체예에서, 적어도 하나의 화학치료제와 조합된 치료적 유효량의 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제의 투여는 한 제제만의 투여에 의해 관찰된 종양 크기 또는 종양 성장의 감소보다 더 큰 종양 크기 감소 또는 느린 종양 성장을 발생시킨다.
- [0083] 추가 구체예에서, 본 발명은 대상체에 치료적 유효량의 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제 및 적어도 하나의 신호 변환 억제제(STI)를 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 고려한다. 특정 구체예에서, 적어도 하나의 STI는 bcr/abl 키나제 억제제, 표피 성장 인자(EGF) 수용체 억제제, her-2/neu 수용체 억제제, 및 파르네실 트랜스퍼라제 억제제(FTI)로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 후보 STI 제제는 본원의 다른 곳에 개시되어 있다.
- [0084] 본 발명은 또한 적어도 하나의 화학치료제 및/또는 방사선 요법과 함께 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제를 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 종양 세포의 거부반응을 증가시키는 방법을 고려하고, 여기서 종양 세포의 결과적인 거부반응은 CD73 억제제, 화학치료제 또는 방사선 요법 중 어느 하나를 단독으로 투여함으로써 얻어진 것보다 더 크다.
- [0085] 추가 구체예에서, 본 발명은 대상체에 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 치료적 유효량의 적어도 하나의 CD73 억제제 및 CD73 억제제 이외의 적어도 하나의 면역조절제를 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 적어도 하나의 면역조절제는 A2aR(아데노신 A2a 수용체 A2aR), CD40L, B7, B7RP1, 항-CD40, 항-CD38, 항-ICOS, 4-1BB 리간드, 수지상 세포 암 백신, IL2, IL12, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN-a/-13, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, 항-IL-10, 및 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1(IDO1) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0086] 본 발명은 대상체에, 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 치료학적 유효량의 적어도 하나의 CD73 억제제, 및 치료학적 유효량의 항-감염제(들), 예를 들어, 하나 이상의 항생제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체(예를 들어, 인간)에서 감염성 장애(예를 들어, 바이러스 감염)를 치료하거나 예방하는 방법을 포함하는 구체예를 고려한다.
- [0087] 추가 구체예에서, 감염성 장애의 치료는 치료적 유효량의 본 발명의 CD73 억제제의 투여와 함께 백신의 공동-투여를 통해 달성된다. 일부 구체예에서, 백신은, 예를 들어, 항-HIV 백신을 포함하는, 항-바이러스 백신이다. 다른 구체예에서, 백신은 결핵 또는 말라리아에 대해 효과적이다. 또 다른 구체예에서, 백신은 종양 백신(예를 들어, 흑색종에 대해 효과적인 백신)이며; 종양 백신은 과립구-대식세포 자극 인자(GM-CSF)를 발현하도록 트랜스펙션된 유전적으로 변형된 종양 세포 또는 유전적으로 변형된 세포주를 포함하여, 유전적으로 변형된 종양 세포 또는 유전적으로 변형된 세포주를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 백신은 하나 이상의 면역원성 펩티드 및/또는 수지상 세포를 포함한다.
- [0088] 본원에 기술된 방법에 따라 확인되고/거나 본원에 기술된 바와 같은 비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료제를 투여함으로써 감염의 치료에 관한 특정 구체예에서, CD73 억제제 및 추가 치료제 둘 모두를 투여한 후 관찰된 감염의 증상은 어느 한 쪽만을 투여한 후 관찰된 감염의 동일한 증상에 비해 개선된다. 일부 구체예에서, 관찰된 감염의 증상은 바이러스 부하 감소, CD4<sup>+</sup> T 세포 수의 증가, 기회 감염의 감소, 생존 시간의 증가, 만성 감염의 박멸, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0089] 본 발명은 치료학적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매 화물을 적어도 3일 마다 비경구 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 CD73에 의해 적어도 부분적으로 매개된 질병, 장애, 또는 질환을 치료하는 방법을 고려한다. 다른 구체예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 적어도 5일 마다, 적어도 7일 마다, 적어도 10일 마다, 적어도 14일 마다, 적어도 21일 마다, 또는 적어도 28일 마다

비경구적으로 투여된다.

[0090] 본 발명의 일부 양태에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 7일 이상의 기간 동안 적어도 90, 적어도 92, 적어도 95, 적어도 97, 적어도 98 적어도 99, 적어도 100, 적어도 101, 또는 적어도 102 ng/mL의 혈장 농도(Css)를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다. 본 발명의 특정 양태에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 10일 이상의 기간에 걸쳐 적어도 90, 적어도 92, 적어도 95, 적어도 97, 적어도 98 적어도 99, 적어도 100, 적어도 101, 또는 적어도 102 ng/mL의 혈장 농도(Css)를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다. 본 발명의 다른 양태에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 14일 이상의 기간 동안 적어도 90, 적어도 92, 적어도 95, 적어도 97, 적어도 98 적어도 99, 적어도 100, 적어도 101, 또는 적어도 102 ng/mL의 혈장 농도(Css)를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 21일 이상의 기간 동안 적어도 90, 적어도 92, 적어도 95, 적어도 97, 적어도 98 적어도 99, 적어도 100, 적어도 101, 또는 적어도 102 ng/mL의 혈장 농도(Css)를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다. 본 발명의 추가 양태에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 28일 이상의 기간 동안 적어도 90, 적어도 92, 적어도 95, 적어도 97, 적어도 98 적어도 99, 적어도 100, 적어도 101, 또는 적어도 102 ng/mL의 혈장 농도(Css)를 유지하기에 충분한 양으로 투여된다. 본 발명은 다른 농도(예를 들어, 93 ng/mL) 및 기간(예를 들어, 적어도 18일)을 고려하며, 이는 추가 양태로 간주될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0091] 도 1은 12 mg의 화합물 1 및 2.8 mg의 화합물 2의 정맥내 투여(1시간 동안 일정한 주입) 후 예측된 농도-시간 프로파일을 도시한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0092] 본 발명을 추가로 기술하기 전에, 본 발명은 본원에 기술된 특정 구체예들로 한정되지 않는 것이 이해되어야 하고, 또한, 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 기술하는 것이 목적이고, 한정하려는 의도는 없음이 이해되어야 한다.

[0093] 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이에 있는 하한 단위의 1/10까지의 각 개재된 값 및 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 언급된 범위 내에서 특별히 배제된 임의의 한계에 따라, 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계들 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우에, 그러한 포함된 한계들 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제시킨 범위가 또한 본 발명에 포함된다. 달리 규정하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0094] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다는 것이 주지되어야 한다. 청구범위가 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있다는 것이 또한 주목된다. 이와 같이, 상기 진술은 청구범위 요소의 설명과 관련하여 "오로지," "단지" 등과 같은 배타적 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용에 대한 선행 근거의 역할을 하도록 의도된다.

[0095] 본원에서 논의된 간행물들은 본 출원의 출원일 이전의 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 또한, 제공된 공개 일자에는 실제 공개 일자와는 상이할 수 있고, 이는 독립적으로 입증되어야 할 수 있다.

**개괄**

[0097] 암으로 진단된 대상체의 수 및 암으로 인한 사망자의 수는 계속 증가하고 있다. 화학요법 및 방사선 요법을 포함하는 전통적인 치료 방법은 일반적으로, 환자가 이러한 치료를 피해 가기 위해 암(예를 들어, 종양)이 진화함에 따라 견디기 어렵고 덜 효과적이게 된다. 최근 실험적 증거는, CD73 억제제가 암(예를 들어, 유방암) 치료를 위한 중요한 새로운 치료 방식을 나타낼 수 있음을 지시한다.

[0098] 유망한 데이터는 또한, CD73의 항-염증 활성 및/또는 CD73의 면역억제 활성을 억제하기 위한 CD73의 억제제의 역할을 지지하며, 이에 따라, CD73 억제제는 예를 들어, 면역억제 질병(예를 들어, HIV 및 AID)을 치료하는 데 유용할 수 있다. CD73의 억제는 또한 우울증과 같은 신경학적 또는 신경정신병 또는 장애를 갖는 환자에 대한 중요한 치료 전략일 수 있다.

[0099] 본 발명은 특히, CD73 억제 활성을 갖는 소분자의 확인 및 4일 내지 4주의 투여에 대한 긴 반감기와 관련된 그러한 방식에 대한 투약 계획 및 선택 기준에 관한 것이다. 비경구 투여를 위해 적합한 조성물, 및 질병, 장애

및 질환의 치료 및 예방을 위한 화합물 및 조성물을 투여하는 방법은 본원에 기술된다.

[0100] 정의

[0101] 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 아래에 기술되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 다른 용어들은 명세서 전반에 걸쳐 다른 곳에서 정의된다.

[0102] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다(즉, C<sub>1-8</sub>은 1 내지 8개의 탄소를 의미함). 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다.

[0103] 용어 "사이클로알킬"은 명시된 수의 고리 원자(예를 들어, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬)를 가지고 완전히 포화되거나 고리 정점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 지칭한다. "사이클로알킬"은 또한, 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어, 예컨대, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 등을 지칭하는 것을 의미한다.

[0104] 용어 "사이클로헤테로알킬"은 명시된 수의 고리 정점(또는 고리원)을 갖고 1 내지 5개의 탄소 정점을 대신하는 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 사이클로알킬 고리를 지칭하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되며, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 사이클로헤테로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 사이클로헤테로알킬의 비제한적인 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘, 히단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤리돈, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 사이클로헤테로알킬 기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. '임의적으로 치환된'이 "사이클로헤테로알킬" 또는 "사이클로헤테로알킬-알킬" 중 어느 하나를 기술하기 위해 사용될 때, 이는 사이클로헤테로알킬 또는 알킬 부분이 알킬 부분을 지칭하는 하기 정의에서와 같이 임의적으로 치환된 그러한 기를 지칭하는 것을 의미한다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 사이클로헤테로알킬-알킬 기는 하기 알킬 치환체에 대한 정의에서와 같이 사이클로헤테로알킬 및 알킬 부분 중 어느 하나 또는 둘 모두 상에서 임의적으로 치환될 수 있다.

[0105] 본원에 도시된 임의의 화학적 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합을 교차하는, 본원에서 사용되는 물결선 "~~~~"은 분자의 나머지에 단일, 이중, 또는 삼중 결합의 부착점을 나타낸다. 추가로, 고리(예를 들어, 페닐 고리)의 중심으로 연장되는 결합은 임의의 이용 가능한 고리 정점에서의 부착을 나타내고자 한다. 당업자는 고리에 부착되는 것으로 도시된 다수의 치환기가 안정한 화합물을 제공하고 그렇지 않으면 입체적으로 양립 가능한 고리 정점을 점유할 것임을 이해할 것이다. 2가 성분의 경우, 표시(representation)는 양쪽 배향(정방향 또는 역방향)을 포함하고자 한다. 예를 들어, 기 "-C(O)NH-"는 양쪽 배향의 결합을 포함하는 것을 의미하고: -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-, 및 유사하게, "-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-"는 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다.

[0106] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이의 통상적인 의미로 사용되고, 산소 원자, 아미노 기, 또는 황 원자 각각을 통해 분자의 나머지에 부착된 그러한 알킬 기를 지칭한다. 추가적으로, 디알킬아미노 기에 대하여, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한, 각각이 부착된 질소 원자와 함께 3원 내지 7원 고리를 형성하기 위해 결합될 수 있다. 이에 따라, 디알킬아미노 또는 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>서 표현된 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0107] 용어 "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 이의 통상적인 의미로 사용되고, 아릴 기 또는 헤테로아릴 기가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 링커를 통해 분자의 잔부에 부착된 그러한 기를 지칭한다. "아릴알킬"의 예시적인 구체에는 페닐메틸(또는 벤질)이다. 유사하게, "헤테로아릴알킬"의 예시적인 구체에는 예를 들어, 3-피리디닐프로필이다. '임의적으로 치환된'이 용어 "아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알킬" 중 어느 하나를 기술하기 위해 사용될 때, 이는 아릴 또는 헤테로아릴 부분이 하기의 정의에서와 같이 임의적으로 치환되며, 알킬 부분이 하기 정의에서와 같이 임의적으로 치환된 그러한 기를 지칭하는 것을 의미한다.

[0108] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브

롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " $C_{1-4}$  할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0109] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나 공유적으로 결합되는 단일 고리 또는 다수의 고리(최대 3개의 고리)일 수 있는 다중불포화된, 통상적으로, 방향족 탄화수소 기를 의미한다. 아릴 기의 비-제한적인 예는 페닐, 나프틸, 및 바이페닐을 포함한다.

[0110] 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴 기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 기의 비-제한적인 예는 피리딘, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 헤테로아릴 고리에 대한 치환기는 하기에 기술되는 허용 가능한 치환기들의 군으로부터 선택될 수 있다.

[0111] 상기 용어(예를 들어, "알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")는 일부 구체예에서, 임의적으로 치환될 것이다. 각 타입의 라디칼에 대한 선택된 치환기는 하기에 제공된다.

[0112] 알킬 라디칼(중중 알킬렌, 알케닐, 알키닐 및사이클로알킬로서 지칭되는 기들을 포함함)에 대한 선택적 치환기는 하기로부터 선택되는 다양한 기일 수 있다: 0 내지  $(2m+1)$ 개 범위의 개수의 할로겐,  $-OR'$ ,  $-NR''R'''$ ,  $-SR'$ ,  $-SiR''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR''R'''$ ,  $-OC(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR''C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'''$ ,  $-NR''S(O)_2R'$ ,  $-CN$ , 및  $-NO_2$ , 여기서  $m'$ 는 그러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 수이다.  $R'$ ,  $R''$  및  $R'''$ 는 각각 독립적으로 수소, 비치환된  $C_{1-8}$  알킬, 비치환된 아릴, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 비치환된  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는  $C_{1-8}$  티오알콕시 기, 또는 비치환된 아릴- $C_{1-4}$  알킬 기를 지칭한다.  $R'$  및  $R''$ 가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 질소 원자와 조합되어 3원, 4원, 5원, 6원, 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $-NR''R'''$ 는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0113] 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 선택적 치환기는 다양하며 일반적으로 하기로부터 선택된다: 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자개의 총 수 범위의 개수의 -할로겐,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR''R'''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR''R'''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR''-C(O)NR''R'''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR''C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'''$ ,  $-NR''S(O)_2R'$ ,  $-N_3$ , 퍼플루오로( $C_{1-4}$ )알콕시, 및 퍼플루오로( $C_{1-4}$ )알킬; 여기서  $R'$ ,  $R''$  및  $R'''$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{2-8}$  알케닐 및  $C_{2-8}$  알키닐로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬렌 테더에 의해 고리 원자에 부착된 상기 아릴 치환기 각각을 포함한다.

[0114] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 선택적으로 화학식  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$  또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 선택적으로 화학식  $-A-(CH_2)_r-B$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR''-$  또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합들 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 선택적으로 화학식  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는  $-O-$ ,  $-NR''-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-S(O)_2NR''-$ 이다.  $-NR''-$  및  $-S(O)_2NR''-$ 에서 치환기  $R''$ 는 수소 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택된다.

- [0115] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다.
- [0116] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유할 때, 염기 부가염은 순수한 상태 또는 적합한 불활성 용매에서, 충분한 양의 요망되는 염기와 중성 형태의 그러한 화합물을 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 페릭, 페로스, 리튬, 마그네슘, 망가닉(manganic), 망가노스(manganous), 포타슘, 소듐, 아연 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연-발생 아민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유할 때, 산 부가염은 순수한 상태 또는 적합한 불활성 용매에서, 중성 형태의 그러한 화합물을 충분한 양의 요망되는 산과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염 뿐만 아니라, 비교적 무독성 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아미노산, 예를 들어, 아르기네이트 등의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, Berge, S.M., 등, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 본 발명의 특수한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염 중 어느 하나로 전환될 수 있게 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.
- [0117] 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 모 형태의 화합물은 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 성질에 있어서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그 외에는, 상기 염은 본 발명의 목적을 위하여 모 형태의 화합물과 동등하다.
- [0118] 염 형태에 추가하여, 본 발명은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에 쉽게 화학적 변화를 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.
- [0119] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하고 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다수의 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려된 사용에 대해 동등하고 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0120] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 지니며; 라세메이트, 부분입체이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별 이성질체(예를 들어, 분리된 거울상이성질체) 모두는 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 입체화학적 묘사가 도시될 때, 이성질체들 중 하나가 존재하고 다른 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 화합물을 지칭하는 것을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 존재하지 않는다'는 것은 적어도 80/20 비율, 더욱 바람직하게 90/10, 또는 95/5 또는 그 초과 비율의 2개의 이성질체를 지시한다. 일부 구체예에서, 이성질체들 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.
- [0121] 본 발명의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비자연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 비자연 비율의 동위원소는 자연에서 발견되는 양 내지 100%의 해당 원자로 구성된 양의 범위로 서 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 이를 테면, 삼중수소(<sup>3</sup>H), 요오드-125(<sup>125</sup>I) 또는 탄소-14(<sup>14</sup>C), 또는 비-방사성 동위원소, 예를 들어, 중수소(<sup>2</sup>H) 또는 탄소-13(<sup>13</sup>C)을 혼입할 수 있다. 그러한 동위원소 변형은 본 출원 내의 다른 곳에 기술된 것들에 추가적인 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약, 또는 세포독성/방사선독성 치료제와 같은 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 추가적인 유용성을 발견할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 관용성 또는 효능에 기여할 수 있는 변형된 약물동력학적 및 약역학

적 특징을 가질 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 간에, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

- [0122] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되며, 인간 또는 비-인간 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭한다.
- [0123] 용어 "투여", "투여하다" 등은, 예를 들어, 대상체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체에 적용되는 경우, 상기 대상체, 세포, 기관, 또는 생물학적 유체에 대한, 예를 들어, CD73의 억제제, 이를 포함하는 약제 조성물, 또는 진단제의 접촉을 지칭한다. 세포의 맥락에서, 투여는 상기 세포에 대한 시약의 접촉(예를 들어, 시험관내 또는 생체외) 뿐만 아니라, 상기 유체가 세포와 접촉하는 경우, 유체에 대한 시약의 접촉을 포함한다.
- [0124] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 대상체를 괴롭히는 질병, 장애, 또는 질환의 근본적인 원인 중 적어도 하나, 또는 대상체를 괴롭히는 질병, 장애, 또는 질환과 연관된 증상 중 적어도 하나를 일시적으로 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화 또는 개선시키기 위해, 상기 질병, 장애, 또는 질환, 또는 이의 증상이 진단, 관찰(기타 등등)된 후에 개시된 실행 과정(예를 들어, CD73의 억제제 또는 이를 포함하는 약제 조성물의 투여)을 지칭한다. 따라서, 치료는 활성 질병을 억제(예를 들어, 질병, 장애 또는 질환 또는 이들과 연관된 임상적 증상의 발병 또는 추가 발병 억제)하는 것을 포함한다.
- [0125] 본원에서 사용되는 용어 "치료가 필요한"은 대상체가 치료를 필요로 하거나 치료로 인해 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 다른 간병인이 내린 판단을 지칭한다. 이 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요인에 기반하여 이루어진다.
- [0126] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은 (예를 들어, 질병, 장애, 질환 또는 이의 증상의 개시 전에) 대상체의 질병, 장애, 질환 등의 발생 위험을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 저해, 억제 또는 감소시키거나(예를 들어, 임상적 증상의 부재에 의해 결정됨) 일반적으로 특정 질병, 장애, 또는 질환을 갖는 성향이 있는 대상체에 관해, 이의 발병을 지연시키는 방식으로 개시된 실행 과정(예를 들어, CD73의 억제제 또는 이를 포함하는 약제 조성물의 투여)을 지칭한다. 특정 경우에, 상기 용어는 또한 질병, 장애 또는 질환의 진행을 늦추거나 유해하거나 달리 바람직하지 않은 상태로의 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다.
- [0127] 본원에서 사용되는 용어 "예방이 필요한"은 대상체가 예방적 조치를 필요로 하거나 예방적 조치로 인해 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 다른 간병인이 내린 판단을 지칭한다. 이 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요인에 기반하여 이루어진다.
- [0128] 어구 "치료적 유효량"은 대상체에 투여시 질병, 장애 또는 질환의 임의의 증상, 양태, 또는 특성에 대한 임의의 검출 가능한 긍정적인 효과를 가질 수 있는 양으로, 단독으로 또는 약제 조성물의 일부로서 및 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서, 제제의 대상체로의 투여를 지칭한다. 치료적 유효량은 적절한 생리학적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 투여 요법 및 대상체 상태의 진단적 분석 등과 관련하여 조정될 수 있다. 예로서, 투여 후 특정 시간에 CD73 억제제(또는, 예를 들어, 이의 대사산물)의 혈청 수준의 측정은 치료적 유효량이 사용되었는지 여부를 나타낼 수 있다.
- [0129] 어구 "변화를 일으키기에 충분한 양으로"는 특정 요법의 투여 전(예를 들어, 기준선 수준) 및 후에 측정된 지표의 수준 간에 검출 가능한 차이가 있음을 의미한다. 지표는 임의의 객관적 파라미터(예를 들어, 혈청 농도) 또는 주관적 파라미터(예를 들어, 대상체의 행복감)를 포함한다.
- [0130] 용어 "소분자"는 약 10 kDa 미만, 약 2 kDa 미만, 또는 약 1 kDa 미만의 분자량을 갖는 화학적 화합물을 지칭한다. 소분자는 무기 분자, 유기 분자, 무기 성분을 함유하는 유기 분자, 방사성 원자를 포함하는 분자 및 합성 분자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 치료학적으로, 소분자는 세포에 더 잘 침투하고, 분해에 덜 민감하며, 큰 분자보다 면역 반응을 덜 유도할 수 있다.
- [0131] 용어 "리간드"는, 예를 들어, 수용체의 효능제 또는 길항제로서 작용할 수 있는 펩티드, 폴리펩티드, 막-회합된 또는 막-결합된 분자, 또는 이들의 복합체를 지칭한다. "리간드"는 자연 및 합성 리간드, 예를 들어, 사이토카인, 사이토카인 변이체, 유사체, 뮤테인, 및 항체로부터 유래된 결합 조성물 뿐만 아니라 소분자를 포함한다. 상기 용어는 또한 효능제나 길항제가 아니지만, 이의 생물학적 성질, 예를 들어, 신호전달 또는 부착에 현저한 영향을 주지 않으며 수용체에 결합할 수 있는 제제를 포함한다. 또한, 상기 용어는, 예를 들어, 화학적 또는 제조 방법의 의해 막-결합된 리간드의 가용성 형태로 변경된 막-결합된 리간드를 포함한다. 리간드 또는 수용체는 전적으로 세포 내에 있을 수 있고, 다시 말해, 이것은 시토솔, 핵, 또는 일부 다른 세포내 구획에 존재할 수

있다. 리간드 및 수용체의 복합체는 "리간드-수용체 복합체"라고 명명된다.

- [0132] 용어 "억제제" 및 "길항제", 또는 "활성화제" 및 "효능제"는, 예를 들어, 이를 테면, 리간드, 수용체, 보조인자, 유전자, 세포, 조직, 또는 기관의 활성화를 위한 억제성 또는 활성화 분자를 각각 지칭한다. 억제제는, 예를 들어, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 감소, 차단, 방지, 활성화 지연, 불활성화, 탈감작화, 또는 하향-조절하는 분자이다. 활성화제는, 예를 들어, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 증가, 활성화, 촉진, 활성화 증진, 감작화, 또는 상향-조절하는 분자이다. 억제제는 또한 구성적 활성을 감소, 차단, 또는 불활성화시키는 분자로서 정의될 수 있다. "효능제"는 표적과 상호작용하여 표적의 활성화 증가를 일으키거나 촉진시키는 분자이다. "길항제"는 효능제의 작용(들)에 반대하는 분자이다. 길항제는 효능제의 활성을 방지, 감소, 억제, 또는 중화시키고, 길항제는 또한 확인된 효능제가 없는 경우에도 표적 수용체와 같이 표적의 구성적 활성을 방지, 억제, 또는 감소시킬 수 있다.
- [0133] 용어 "조절하다", "조절" 등은 CD73의 기능 또는 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 증가 또는 감소시키는 분자(예를 들어, 활성화제 또는 억제제)의 능력을 지칭한다. 조절제는 단독으로 작용할 수 있거나, 이는 보조인자, 예를 들어, 단백질, 금속 이온, 또는 소분자를 사용할 수 있다. 조절제의 예는 소분자 화합물 또는 다른 생물유기 분자를 포함한다. 소분자 화합물의 다수의 라이브러리(예를 들어, 조합 라이브러리)는 상업적으로 입수 가능하고 조절제를 확인하기 위한 출발점으로서의 역할을 할 수 있다. 당업자는 하나 이상의 검정(예를 들어, 생화학적 또는 세포-기반 검정)을 개발할 수 있고, 여기서 상기 화합물 라이브러리는 요망되는 성질을 갖는 하나 이상의 화합물을 확인하기 위해 스크리닝될 수 있으며; 이후에, 숙련된 의학 화학자는, 예를 들어, 이의 유사체 및 유도체를 합성하고 평가함으로써 그러한 하나 이상의 화합물을 최적화할 수 있다. 합성 및/또는 분자 모델링 연구가 또한 활성화제의 확인에 사용될 수 있다.
- [0134] 분자의 "활성"은 리간드 또는 수용체에 대한 분자의 결합; 촉매 활성; 유전자 발현 또는 세포 신호전달, 분화, 또는 성숙을 자극하는 능력; 항원 활성; 다른 분자의 활성의 조절; 및 기타 등등을 설명하거나 지칭할 수 있다. 용어 "증식 활성"은, 예를 들어, 정상적인 세포 분열 뿐만 아니라 암, 종양, 이형성증, 세포 형질전환, 전이, 및 혈관신생을 촉진하거나, 이에 필요하거나, 또는 구체적으로 관련된 활성을 포함한다.
- [0135] 본원에서 사용되는 "유사한", "유사한 활성", "~와 유사한 활성", "유사한 효과", "~와 유사한 효과" 등은 정량적 및/또는 정성적으로 검토될 수 있는 상대적인 용어이다. 용어의 의미는 종종 사용되는 문맥에 따라 달라진다. 예로서, 둘 모두가 수용체를 활성화시키는 2개의 제제는 정성적 관점에서 유사한 효과를 갖는 것으로 볼 수 있지만, 한 제제가 당 분야에서 허용되는 검정(예를 들어, 용량-반응 검정) 또는 당 분야에서 허용되는 동물 모델에서 측정시 다른 제제의 활성의 20%만을 달성한다면, 2개의 제제는 정량적 관점에서 유사한 효과가 결여된 것으로 볼 수 있다. 한 결과를 다른 결과(예를 들어, 참조 표준에 대한 한 결과)와 비교할 때, "유사한"이란 종종(항상은 아님) 한 결과가 참조 표준으로부터 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 7% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만만큼 벗어나는 것을 의미한다. 특정 구체예에서, 한 결과가 참조 표준으로부터 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만만큼 벗어나는 경우, 이것은 참조 표준과 유사한 것이다. 예로서, 비제한적으로, 활성 또는 효과는 효능, 안정성, 용해도, 또는 면역원성을 지칭할 수 있다.
- [0136] "실질적으로 순수한"이란 성분이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 및 전형적으로 총 폴리펩티드 함량의 약 60% 초과를 구성하는 것을 나타낸다. 보다 전형적으로, "실질적으로 순수한"이란 총 조성물의 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 이상이 관심 성분인 것을 지칭한다. 일부 경우에, 고려되는 성분은 조성물의 총 함량의 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과를 구성할 것이다.
- [0137] 리간드/수용체, 항체/항원, 또는 다른 결합 쌍을 언급할 때, 용어 "특이적으로 결합하다" 또는 "선택적으로 결합하다"는 단백질 및 다른 생물학적 물질의 이중성 집단에서 단백질의 존재에 결정적인 결합 반응을 나타낸다. 따라서, 지정된 조건 하에, 명시된 리간드는 특정 수용체에 결합하고 샘플에 존재하는 다른 단백질에 유의한 양으로 결합하지 않는다. 고려된 방법의 항체, 또는 항체의 항원-결합 부위로부터 유래된 결합 조성물은 임의의 다른 항체, 또는 그로부터 유래된 결합 조성물의 친화도보다 적어도 2배, 적어도 10배, 적어도 20배, 또는 적어도 100배 더 큰 친화도로 이의 항원, 또는 이의 변이체 또는 뮤테인에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는, 예를 들어, Scatchard 분석(Munsen, et al. 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239)에 의해 측정시, 약  $10^9$  리터/mol보다 큰 친화도를 가질 것이다.
- [0138] 예를 들어, 세포, 조직, 기관, 또는 유기체의 "반응"이라는 용어는 농도, 밀도, 부착, 또는 생물학적 구획 내에서 이동, 유전자 발현 속도, 또는 분화 상태와 같은 생화학적 또는 생리학적 거동의 변화를 포함하고, 이 때 상

기 변화는 활성화, 자극, 또는 처리와 관련되거나, 유전적 프로그래밍과 같은 내부 메커니즘과 관련된다. 특정 맥락에서, 용어 "활성화", "자극" 등은 내부 메커니즘 뿐만 아니라 외부 또는 환경 요인에 의해 조절되는 세포 활성화를 지칭하는 반면; 용어 "억제", "하향-조절" 등은 반대되는 효과를 지칭한다.

[0139] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "폴리펩티드," "펩티드", 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합 형태를 지칭하며, 이는 유전적으로 코딩되고 유전적으로 코딩되지 않은 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 유도체화된 아미노산, 및 변형된 폴리펩티드 백본을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 상기 용어는 이종성 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질, 이종성 및 동종성 리더 서열을 갖고, N-말단 메티오닌 잔기가 있거나 없는 융합 단백질; 면역학적으로 태깅된 단백질 등을 비제한적으로 포함하는 융합 단백질을 포함한다.

[0140] 본원에서 사용되는 용어 "변이체" 및 "동족체"는 참조 아미노산 또는 핵산 서열과 각각 유사한 아미노산 또는 DNA 서열을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 자연-발생 변이체 및 비-자연 발생 변이체를 포함한다. 자연-발생 변이체는 동족체(한 종에서 다른 종으로, 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 각각 상이한 폴리펩티드 및 핵산), 및 대립유전자 변이체(종 내의 한 개체에서 다른 개체로, 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 각각 상이한 폴리펩티드 및 핵산)를 포함한다. 따라서, 변이체 및 동족체는 자연 발생 DNA 서열 및 이에 의해 인코딩된 단백질 및 이들의 아이소형 뿐만 아니라 단백질 또는 유전자의 스플라이스 변이체를 포함한다. 상기 용어는 또한 자연-발생 DNA 서열과 하나 이상의 염기가 다르지만 유전자 코드의 축퇴성으로 인해 자연-발생 단백질에 상응하는 아미노산 서열로 여전히 번역되는 핵산 서열을 포함한다. 비-자연-발생 변이체 및 동족체는 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열에 각각 변화를 포함하는 폴리펩티드 및 핵산을 포함하고, 이 때 서열의 변화는 인위적으로 도입되고(예를 들어, 뮤테인); 예를 들어, 상기 변화는 실험실에서 인간의 개입("인간의 손")에 의해 발생한다. 따라서, 비-자연 발생 변이체 및 동족체는 또한 하나 이상의 보존적 치환 및/또는 태그 및/또는 컨주게이트에 의해 자연-발생 서열과 상이해진 것들을 지칭할 수 있다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "뮤테인"은 광범위하게 돌연변이된 재조합 단백질을 지칭한다. 이들 단백질은 일반적으로 단일 또는 다중 아미노산 치환을 지니고 종종 부위-지정 또는 무작위 돌연변이유발을 겪은 클로닝된 유전자로부터 유래되거나, 전적으로 합성 유전자로부터 유래된다.

[0142] 용어 "DNA", "핵산", "핵산 분자", "폴리뉴클레오티드" 등은 본원에서 상호교환적으로 사용되고 테옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드인 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합 형태, 또는 이의 유사체를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드의 비제한적인 예는 선형 및 환형 핵산, 메신저 RNA(mRNA), 상보적 DNA(cDNA), 재조합 폴리뉴클레오티드, 벡터, 프로브, 프라이머 등을 포함한다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "비경구 투여"는 임의의 비-경구 투여 수단을 지칭한다. 비경구 투여 형태는 일반적으로 주사 또는 주입으로서 투여하도록 의도된다. 일반적인 주사 타입은 정맥내, 피하 및 근육내를 포함하며; 주입은 통상적으로 정맥내로 제공된다. 비경구 투여의 다른 적용 위치는 경막외, 척추내, 척추강내, 뇌내, 관절내, 심장내, 피내, 복강내, 유리체내, 동맥내, 안와내 및 기관경유를 포함한다.

[0144] 본원에서 사용되는 구 "요망되는 시험관내 활성"은 광범위하게, 잠재적인 치료제의 평가(예를 들어, 생화학적 검정)로부터 얻어진 임의의 정보(예를 들어, 효능 데이터)를 지칭하며, 여기서, 그러한 정보는 약물 개발 과정의 맥락에서 바람직한 것으로 보인다. 잠재적인 치료제의 생체내 평가가 예를 들어, 고가이고, 노동 집약적이고, 시간이 오래 걸릴 수 있기 때문에, 하나 이상의 시험관내 평가가 일반적으로 먼저 수행된다. 일련의 시험관내 평가의 일 예로서, 첫번째 시험관내 검정(예를 들어, 효소적 검정)에서 바람직한 데이터를 산출한 잠재적인 치료제는 확증적 시험관내 검정(예를 들어, 세포-기반 검정)에서 추가로 평가될 수 있다. 요망되는 시험관내 활성은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서의 활성과 일부 타입의 의미있는 물질와 상관관계가 있는 활성이어야 한다.

[0145] 본원에서 사용되는 용어 "약물동력학" 및 "PK"는 투여 시점으로부터 제제가 신체로부터 완전히 제거되는 시점까지 대상체에 생체내로 투여된 생물약제학적 제제의 운명을 지칭한다. 특히, 약물동력학은 신체가 흡수(제제가 순환계로 들어가는 과정), 분포(신체의 유체 및 조직을 통한 제제의 분산), 대사(제제의 대사산물(들)로의 생체 변형), 및 배설(신체로부터 대사산물(들)의 제거 및/또는 제제가 완전히 대사되지 않는 경우 부모 생물약제학적 제제의 제거)의 메커니즘을 통해 생물약제학적 제제에 신체가 얼마나 영향을 받는 지를 기술한다. 대사와 배설의 두 가지 과정은 때때로 함께 "제거"로서 지칭된다. 이러한 과정은 총괄적으로, 일반적으로 "ADME" 파라미터(흡수, 분포, 대사, 배설)로서 지칭된다. 약물동력학 파라미터는 예를 들어, 투여된 생물약제학적 제제의 투여 경로 및 용량에 의해 영향을 받는다. 주요 약물동력학 파라미터는 하기에서 규정되고 논의된다. 달리 명시하지

않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, 이러한 파라미터는 당업 분야에서 일반적으로 부여된 의미를 갖는다.

- [0146] 본원에서 사용되는 구 "요망되는 약물동력학 파라미터"는 광범위하게, 대상체(예를 들어, 동물 모델)를 포함하는 시험 시스템에 대한 치료제의 노출 후 측정된 바람직한 지표를 지칭하며, 여기서, 지표는 어떤 방식으로든, 이러한 것이 투여되는 시점으로부터 이러한 것이 완전히 제거되는 시점까지 치료제의 운명에 관한 것이다.
- [0147] 본원에서 사용되는 용어 "반감기" 및 " $t_{1/2}$ "은 혈장 농도가 절반까지 감소하는 데 소요되는 시간을 지칭한다. 치료제의 반감기는 요망되는 혈장 농도를 얻기 위해 필요한 이의 투여 횟수를 결정하는데 유용하다. 일반적으로, 특정 제제의 반감기는 투여되는 용량에 독립적이다.
- [0148] 본원에서 사용되는 용어 "곡선 아래 면적" 및 "AUC"(수학적으로 정적분으로서 공지됨)는 시간에 대한 혈장 중의 약물 농도의 플롯이다. AUC를 결정하는데, 사용된 근사치는 하기와 같다:  $AUC = f([C] \times Dt)$ , 상기 식에서, [C]는 측정된 농도이며, Dt는 2개의 측정 사이의 시간 간격이다. 실제적으로, 약물 농도는 특정의 별개의 시점에서 측정되며, 사다리꼴 규칙이 AUC를 추정하기 위해 사용된다. AUC의 정밀도는 농도의 측정 횟수에 따라 증가한다. AUC는 질량(mg, g) x 시간/부피로서 표현된다. 치료제의 AUC를 알면, 이의 생체이용률을 측정할 수 있다.
- [0149] 본원에서 사용되는 용어 "생체이용률" 및 "F"는 중앙 "구획"에 도달하는 투여된 약물의 백분율을 지칭한다. 이는 일반적으로, 정맥내 투여 후 얻어진 AUC를 예를 들어, 경구 투여 후 얻어진 것과 비교함으로써 측정된다. 정맥내 투여 후, 얻어진 AUC는 정의상 100%인 생체이용률에 해당한다. 경구 투여 후, AUC는 기껏해야 동일한 생체이용률에 상응하며, 이는 일반적으로 더 낮고, 때때로 0이다. "구획"은 약물이 분포되는 가상 부피를 나타낸다. 이는 실제 부피에 해당할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 약물이 상이한 농도로 분포된 해부학적 영역은 약물의 농도가 균질한 것으로서 간주되는 1 또는 2(드물게 다양함), 3개의 가상 구획으로 표현된다. 예를 들어, 2-구획 모델에서, 혈액의 부피는 제1 구획으로 불리워질 수 있으며, 혈액을 제외한 전신의 부피는 제2 구획으로 불리워질 수 있다. 이에 따라, 구획 개념은 약물의 운명을 모델링하는 것을 가능하게 한다.
- [0150] 본원에서 사용되는 용어 "분포량" 및 "Vd"는 부피(예를 들어, 리터) 또는 질량 당 부피(예를 들어, 킬로그램 당 리터)로 표현된 가상의 부피를 지칭하며, 여기서, 약물은 이의 농도가 균일하다고 가정함으로써 분포되었다(즉, 평균 조직 농도는 혈장의 농도와 일치한다). 이는  $Vd = \text{용량}/C_0$  (초기 농도)로서 표현될 수 있으며; 예를 들어, 혈장 중 초기 농도( $C_0$ )가 10 mg/L인 100 mg의 약물의 정맥내 주사 후에, 분포량은 10 L이다. 제공된 약물의 경우, 혈액 중의 이의 바람직한 농도 및 이의 분포량은 투여되어야 하는 용량을 평가할 수 있다.
- [0151] 본원에서 사용되는 용어 "제거율" 및 "Cl"은 단위 시간 당 약물이 완전히 결여된(즉, 정제된) 이론적 부피의 부피를 지칭한다. 혈장 제거율은 단위 시간 당 정제된 혈장의 겉보기 부피이다. 전체 제거율( $Cl_t$ )은 분포량의 부피( $V_d$ )로서, 이는 단위 시간 당 완전히 정제된다. 전체 제거율은 제거 상수 및 이에 따라  $t_{1/2}$  및  $V_d$ 에 의존적이다. 제거율은 선형 동력학에서 일정하다.
- [0152] 본원에서 사용되는 용어 "정상 상태 농도" 및 " $C_{ss}$ "는 특정 횟수의 투여의 종료 시에 얻어진 평형 상태를 지칭한다. 반복된 투여로 혈장 농도의 증가를 얻기 위해, 잔류 농도가 다음 투여 시에 유지되는 것이 필요하다. 정상 상태에서, 투여 용량 및 횟수가 일정하게 유지되는 경우에, 얻어진 농도는 또한 일정할 것이다. 정상 상태는 대략 5 반감기의 종료 시에 얻어진다.
- [0153] 본원에서 사용되는 구 "적어도 하나의 인간 투약 성질을 추정하기 위한 수단"은 인간 대상체에 치료제의 투여과 관련된 파라미터를 확인하기 위해 사용될 수 있는 정보를 제공하는 임의의 방법을 광범위하게 의미한다. 인간 투약 성질을 추정하기 위한 수단의 일 예는 상대 성장 스케일링이다.
- [0154] 본원에서 사용되는 용어 "상대 성장 스케일링(allometric scaling)"은 몇몇 동물 종에서 실험적으로 결정된 약물동력학 파라미터 값을 다른 종에게, 및 궁극적으로, 인간에게 투사하는 과정을 지칭한다. 다른 동물 종으로부터의 체중(종종 약물동력학 중간 스케일링으로서 지칭됨)과 약물동력학 파라미터와 상관 관계를 갖는 개념은 약물 개발에 유용한 도구가 되었다. 이러한 예측 또는 상관 관계는 후보 약물에 대한 개발 전망에 대한 조기 결정을 허용하고, 요망되는 수준의 전신 노출을 제공하기 위한 약물 투여량의 선택의 기초를 형성한다.
- [0155] 중간 스케일링에 대한 이론적 상대 성장 방법은 일반적으로 종의 체중이 고려되는 약물동력학 파라미터(들)에 대해 플롯팅되는 역 함수(power function)를 기반으로 한다. 제거율( $Cl$ ), 분포량( $V_d$ ), 및 제거 반감기는 3개의 가장 흔히 외삽된 약물동력학 파라미터이다. 예측된 제거율은 인간 최초 용량을 추정하기 위해 이용될 수 있다.
- [0156] **5'-뉴클레오티다아제, 엑토 및 이의 억제**
- [0157] 인간 CD73(또한, 5'-뉴클레오티다아제, 엑토; NT5E; 또는 5NT로서 지칭됨)은 574개의 아미노산 잔기 단백질(수

탁번호 AAH6593)이다. 진핵 CD73은 2개의 구조 도메인을 갖는 비공유 호모다имер로서 기능하며, 여기서, N- 및 C-말단 도메인은 효소가 큰 도메인 이동을 겪고 개방형과 폐쇄형 사이의 스위칭을 가능하게 하는 힌지 영역에 의해 연결된다[Knapp, K. et al. (2012) Structure 20:2161-73].

[0158] 본원에서 사용되는 용어 "CD73 억제제", "CD73 차단제", "5'-뉴클레오티다아제, 엑토 억제제에 의한 아데노신", "NT5E 억제제", "5NT 억제제" 및 모든 다른 관련된 당해 분야-허용된 용어는 시험관내 검정, 생체내 모델, 및/또는 치료 효능을 나타내는 다른 수단에서 CD73 수용체를 직접적으로 또는 간접적으로 조절할 수 있는 화합물을 지칭한다. 이러한 용어는 또한, 인간 대상체에서 적어도 일부 치료 혜택을 나타내는 화합물을 지칭한다. CD73 억제제는 경쟁적, 비경쟁적, 또는 비가역적 CD73 억제제일 수 있다. "경쟁적 CD73 억제제"는 촉매 부위에서 CD73 효소 활성을 가역적으로 억제하는 화합물이며; "비경쟁적 CD73 억제제"는 비-촉매 부위에서 CD73 효소 활성을 가역적으로 억제하는 화합물이며; "비가역적 CD73 억제제"는 효소와 공유 결합(또는 효소 기능을 억제하는 다른 적합한 수단)을 형성함으로써 CD73 효소 활성을 비가역적으로 제거하는 화합물이다.

[0159] CD73 억제제는 ATP 및 아데노신과 같은 푸린 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드에 의해 매개된 세포의 신호전달의 한 타입인 푸린성 신호전달을 조절할 수 있다. 푸린성 신호전달은 세포 및/또는 주변 세포에서 푸린성 수용체의 활성화를 포함하여, 세포 기능을 조절한다. CD73의 효소 활성은 다양한 세포(예를 들어, 면역 세포)로 전달된 푸린성 신호의 기간, 크기, 및 화학적 특성을 보장하는 데 전략적 역할을 한다. 이러한 효소 활성의 변경은 암, 자가면역 및 염증 질병, 감염, 아테롬성 동맥경화증, 및 허혈-재관류 손상을 포함하는, 여러 병리생리학적 사건의 과정을 변경시키거나 이의 결과를 나타낼 수 있는데, 이는 잉러한 엑토-효소가 다양한 장애를 관리하기 위한 신규한 치료 타겟을 나타냄을 시사하는 것이다.

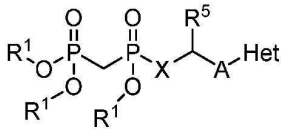
[0160] CD73을 과발현시키는 조직을 사용하고 CD73 녹-아웃 마우스를 사용하는 연구에서는 CD73 억제제가 흑색종, 폐암, 전리비선암, 및 유방암에 대한 잠재적인 유용성을 가지고 있다는 증거를 제공하였다[예를 들어, 문헌 [Sadej R. (2006) Melanoma Res 16:213-22] 참조]. 더 높은 발현 수준의 CD73이 종양 신생혈관 형성, 침습성, 화학요법에 대한 내성, 및 전이와 관련되기 때문에, CD73 억제제는 종양 진행 및 전이를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 다른 잠재적인 유용성은 본원의 다른 곳에서 논의된다.

[0161] 상기에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물이 CD73의 억제에 의해 이의 활성을 영향을 미칠 것으로 여겨지지만, 화합물의 근본적인 작용 메커니즘의 정확한 이해는 본 발명을 실행하는 데 필요하지 않는다. 예를 들어, 화합물은 또한, 적어도 부분적으로, 푸린성 신호전달 경로의 다른 성분(예를 들어, CD39)의 조절(예를 들어, 억제)을 통해 이의 활성화에 영향을 미칠 수 있다. 푸린성 신호전달 시스템은 (주로) ATP 및 이의 세포의 파괴 생성물 아데노신의 합성, 방출, 작용, 및 세포의 불활성화를 담당하는 수송체, 효소 및 수용체로 이루어진다 [Sperlagh, B. et al. (Dec 2012) Neuropsychopharmacologia Hungarica 14(4):231-38]. 세포의 푸린성 신호전달의 표현은 예를 들어, 문헌[North RA (Oct 2002) Physiological Reviews 82(4):1013-67]에 기술되어 있다. 여기에 나타난 바와 같이, 신호전달 과정의 변조를 위한 몇 가지 잠재적인 기회가 존재한다. 그러나, 당업자에게 명백한 바와 같이, 이러한 기회 중 일부는 다른 기회보다 더 많이 추적 가능하다.

[0162] **비경구 투여를 위해 적합한 CD73 억제제의 확인**

[0163] 본 발명은 부분적으로, 특정 약물동력학 성질을 갖는 CD73의 억제제의 확인에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 특정 PK 성질은 본원에 기술된 방법에 의해 확인된 화합물을 적어도 매주 비경구적으로 투여되게 할 수 있게 한다. 일부 구체예에서, 요망되는 PK 성질을 갖는 화합물은 하기 평가(종종 기술된 순서로) 또는 이의 하위세트를 기초로 하여 본원에 기술된 화합물의 속으로부터 확인된다: 시험관내 활성의 평가; 동물에서 PK 결정; 상대 성장 스케일링; 허용되는 제형 특징(예를 들어, 용해도); 및 병용 조합 요법을 위한 적합한 투약 횟수. 다양한 평가에서 사용되는, 일부가 하기에 논의되는 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 후보 억제제의 확인에서의 하나의 단계는 시험관내 활성을 결정하기 위한(추정하기 위한) 당해 분야에서 허용된 검정 또는 모델을 이용하는 것을 포함할 수 있다. 시험관내 활성을 결정하기 위한 예시적인 검정은 실험 섹션에 기술된다.

[0164] 일 구체예에서, 본 발명은 CD73에 의해 적어도 부분적으로 매개된, 질병, 장애, 또는 질환의 치료를 위해, 적어도 매주의 간격으로 대상체에 비경구 투여를 위해 적합한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 확인하는 방법으로서, 어느 하나의 순서로, a) 화합물의 속에 의해 포함된 적어도 하나의 화합물의 시험관내 활성을 평가하되, 요망되는 시험관내 활성을 갖는 화합물(들)이 후보 화합물(들)이고; b) 후보 화합물(들)의 대상체에서 약물동력학 파라미터를 결정하되, 요망되는 약물동력학 파라미터를 갖는 후보 화합물(들)이 적어도 매주의 간격으로 대상체에 비경구 투여하기에 적합한 화합물인 것을 포함하며, 화합물의 속은 하기 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 갖는 방법을 고려한다:



[0165]

[0166] 상기 식에서, 각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 및 -C(R<sup>2</sup><sub>1</sub>R<sup>2</sup><sub>2</sub>)-O-C(O)-OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 임의적으로 결합되어 5원 내지 7원 고리를 형성하며;

[0167] 각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0168] 각 R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0169] R<sup>5</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

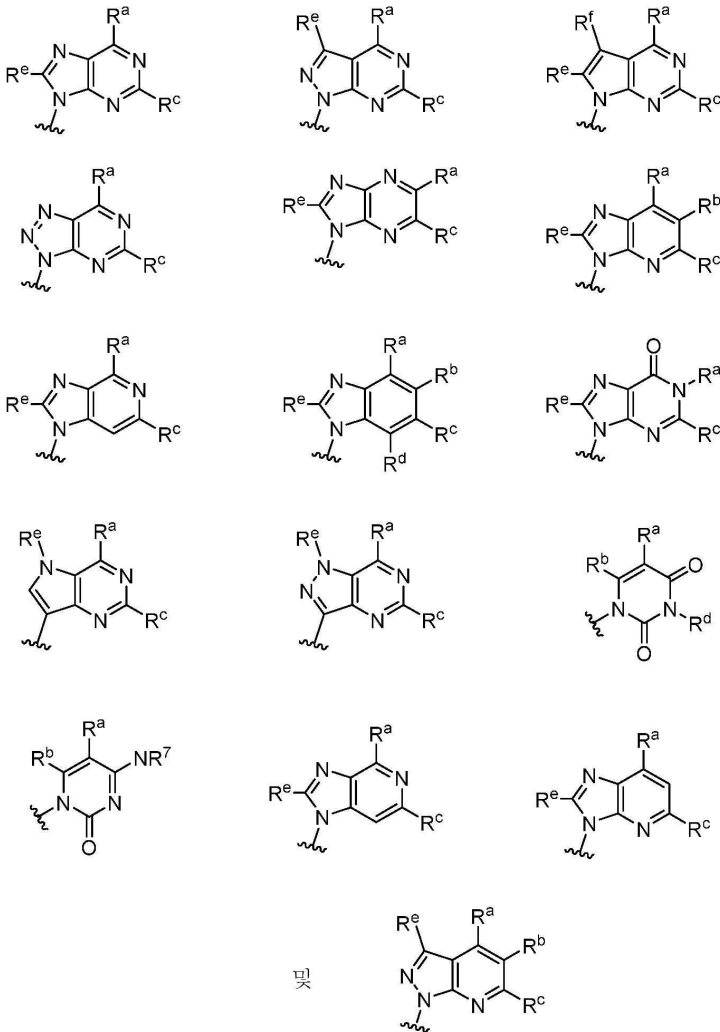
[0170] X는 O이며;

[0171] A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0172]

[0173] Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0174]

[0175] 여기서, 물결선은 화합물의 잔부에 대한 부착점을 나타내며, 여기서,

[0176]  $R^a$ 는 H,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $SR^7$  및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0177]  $R^b$ 는 H, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH, 및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

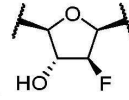
[0178]  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, 할로젠, 할로알킬,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $-X^1-NH_2$ ,  $-X^1-NHR^7$ ,  $-X^1-NR^7R^7$ ,  $-X^1-OH$ ,  $-X^1-OR^7$ ,  $-X^1-SR^7$  및  $-X^1-SO_2R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

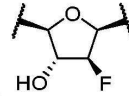
[0179]  $R^e$  및  $R^f$ 는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0180] 각  $X^1$ 은  $C_1-C_4$ 알킬렌이며;

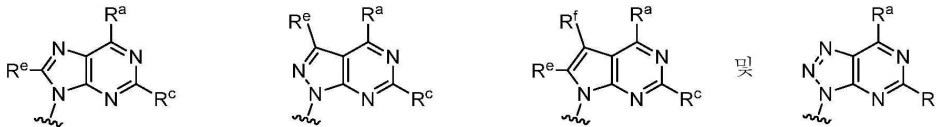
[0181] 각  $R^7$ 은 임의적으로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알케닐, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알키닐, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 아릴 $C_2-C_4$ 알케닐, 임의적으로 치환된 아릴 $C_2-C_4$ 알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알케닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 임의적으로 아릴 고리에 융합된, 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.



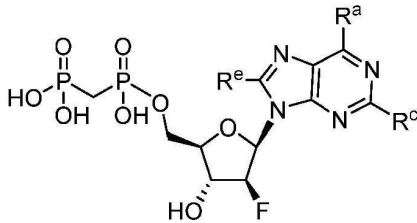
[0182] 상기 기술된 화합물을 확인하는 방법의 일부 구체예에서, A는  이다.

[0183] 화합물을 확인하는 방법의 다른 구체예에서, Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0184]

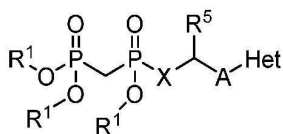
[0185] 화합물을 확인하는 상술된 방법의 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 갖는다:



[0186]

[0187] 특정 구체예, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물에서, R<sup>a</sup>는 NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup> 및 OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정의 추가적인 구체예, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물에서, R<sup>c</sup>는 할로젠, R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, -X<sup>1</sup>-NHR<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-OH, -X<sup>1</sup>-OR<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-SR<sup>7</sup> 및 -X<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 특정의 추가 구체예, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물에서, R<sup>e</sup>는 H이다.

[0188] 다른 구체예에서, 본 발명은 CD73에 의해 적어도 부분적으로 매개된, 질병, 장애, 또는 질환의 치료를 위해, 적어도 매주 간격으로 대상체에 비경구 투여하기에 적합한, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 확인하는 방법으로서, a) 화합물 속에 의해 포함된 적어도 하나의 화합물의 시험관내 활성을 평가하되, 요망되는 시험관내 활성을 갖는 화합물(들)은 후보 화합물(들)이고; b) 후보 화합물(들)의 대상체에서의 약물동력학 파라미터를 결정하되, 요망되는 약물동력학 파라미터를 갖는 후보 화합물(들)이 적어도 매주의 간격으로 대상체에 비경구 투여하기에 적합한 화합물인 순서를 포함하며, 화합물의 속은 하기 화학식을 갖는 방법을 고려한다:



[0189]

[0190] 상기 식에서, 각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 및 -C(R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)-O-C(O)-OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 임의적으로 결합되어 5원 내지 7원 고리를 형성하며;

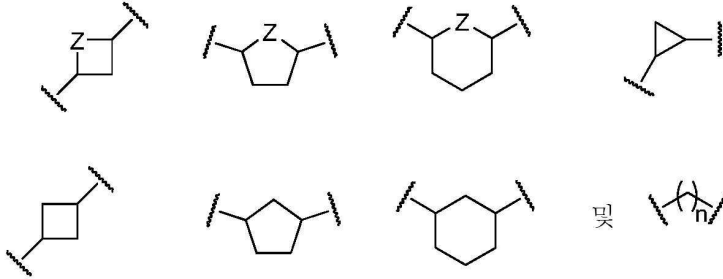
[0191] 각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0192] 각  $R^3$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0193]  $R^5$ 는 H 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0194] X는 O,  $CH_2$ , 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0195] A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



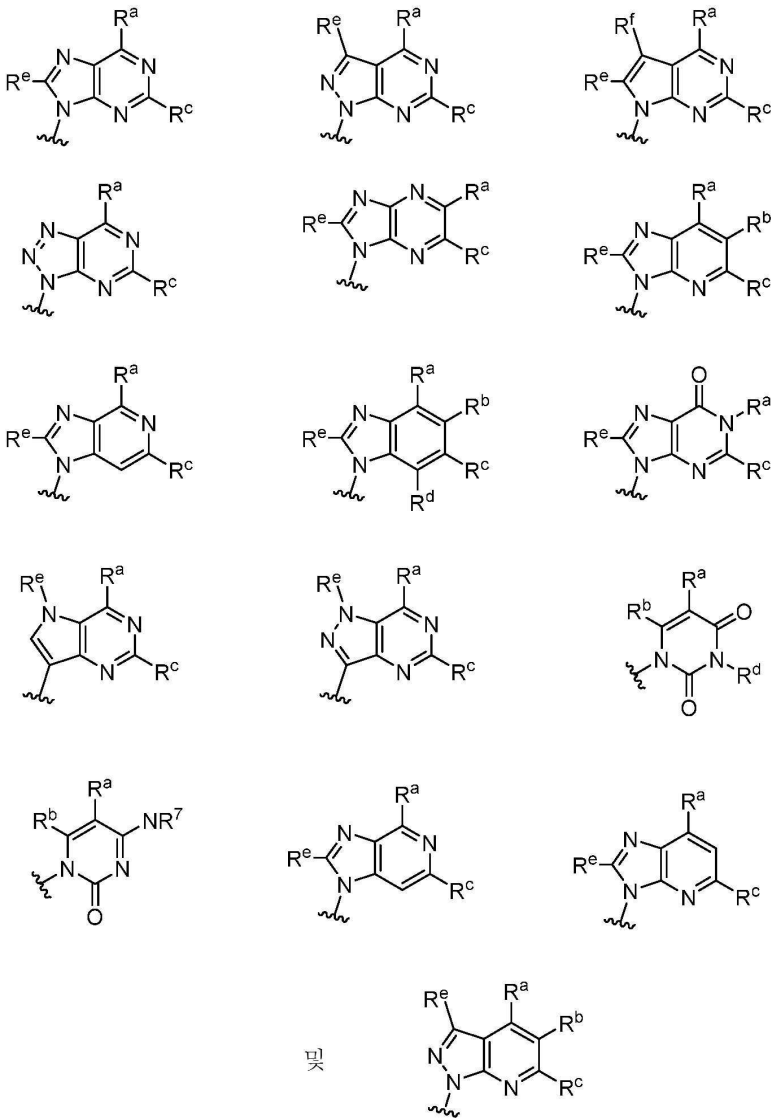
[0196]

[0197] 이들 각각은 1 내지 5개의  $R^6$  치환체로 임의적으로 치환되며, 여기서, 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이며;

[0198] Z는  $CH_2$ ,  $CHR^6$ ,  $NR^6$ , 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0199] 각  $R^6$ 은 H,  $CH_3$ , OH, CN, F, 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 및  $OC(O)-C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 임의적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의  $R^6$  기는 함께 결합되어 고리 정점으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 고리를 형성하며;

[0200] Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0201]

[0202] 여기서, 물결선은 화합물의 잔부에 대한 부착점을 나타내며, 여기서,

[0203]  $R^a$ 는 H,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $SR^7$  및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0204]  $R^b$ 는 H, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH, 및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0205]  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, 할로젠, 할로알킬,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $-X^1-NH_2$ ,  $-X^1-NHR^7$ ,  $-X^1-NR^7R^7$ ,  $-X^1-OH$ ,  $-X^1-OR^7$ ,  $-X^1-SR^7$  및  $-X^1-SO_2R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0206]  $R^e$  및  $R^f$ 는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

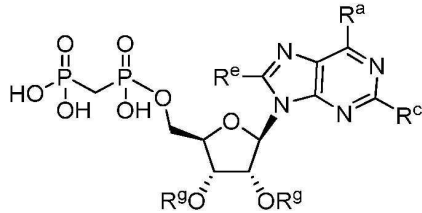
[0207] 각  $X^1$ 은  $C_1-C_4$ 알킬렌이며;

[0208] 각  $R^7$ 은 임의적으로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알케닐, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알키닐, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환

된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C1-C4</sub>알킬, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C2-C4</sub>알케닐, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C2-C4</sub>알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C1-C4</sub>알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C1-C4</sub>알케닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C2-C4</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 아릴 고리에 임의적으로 융합된, 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;

[0209] 단, 화합물은 X, A, 및 Het의 조합이 하기 화학식을 야기시키는 화합물이 아니며:

[0210]



[0211] 여기서, R<sup>g</sup>는 H이거나, 2개의 R<sup>g</sup> 기는 결합되어 아세트나이드를 형성하며;

[0212] (i) R<sup>c</sup> 및 R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -OEt, -OCH<sub>2</sub>Ph, -SCH<sub>2</sub>Ph, -NH<sub>2</sub>, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 1-페닐에틸아미노, 2-페닐에틸아미노, N-벤질-N-에틸아미노, N-벤질-N-메틸아미노, 디벤질아미노, 4-아미노벤질아미노, 2-클로로벤질아미노, 3-클로로벤질아미노, 4-클로로벤질아미노, 4-하이드록시벤질아미노, 4-메톡시벤질아미노, 4-니트로벤질아미노, 또는 4-설펜모일벤질아미노이거나;

[0213] (ii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>이며, R<sup>e</sup>는 브로모, 클로로, 아미노메틸, 또는 티오에틸이거나;

[0214] (iii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 벤질아미노이며, R<sup>e</sup>는 브로모이거나;

[0215] (iv) R<sup>c</sup>는 아미노이며, R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 벤질아미노 또는 N-벤질-N-메틸아미노이거나;

[0216] (v) R<sup>c</sup>는 클로로이며, R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>, 벤질아미노, 2-클로로벤질아미노, 1-페닐에틸아미노, (S)-1-페닐에틸아미노, (R)-1-페닐에틸아미노 또는 N-벤질-N-메틸아미노이거나;

[0217] (vi) R<sup>c</sup>는 요오도이며, R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>, 벤질아미노 또는 N-벤질-N-메틸아미노이거나;

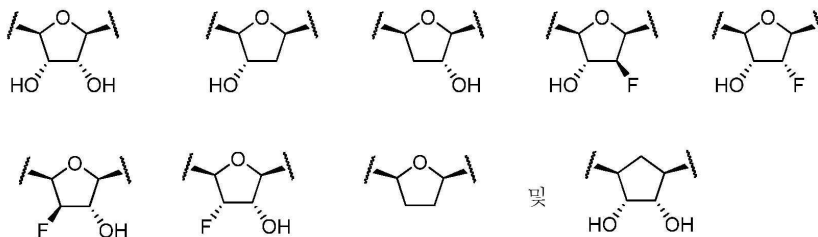
[0218] (vii) R<sup>a</sup>는 아미노이며, R<sup>e</sup>는 수소이며, R<sup>c</sup>는 피페라지닐, 티오알릴 또는 사이클로헥실에틸티오이다.

[0219] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 확인하는 방법의 일부 구체예에서, A는

1 내지 5개의 R<sup>6</sup>으로 임의적으로 치환된 이다.

[0220] 화합물을 확인하는 방법의 또 다른 구체예에서, A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0221]



[0222] 화합물을 확인하는 방법의 특정 구체예에서, Het는 하기 화학식을 갖는다:



[0223]

[0224] 특정 구체예에서, 본 발명은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 확인하는 방법으로서, 화합물은 본원에 기술된 표 3의 화합물로부터 선택된 방법을 고려한다.

[0225] 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 확인하는 방법으로서, 대상체가 설치류(예를 들어, 마우스 또는 랫트), 비-인간 영장류(예를 들어, 시노몰구스 또는 레소스 원숭이) 또는 인간인 방법을 고려한다.

[0226] 본 발명은 또한, 상기 방법이 적어도 하나의 인간 투약 성질을 추정하기 위한 수단(예를 들어, 상대 성장 스케일링)을 추가로 수행하는 것을 포함하는 구체예를 고려한다.

[0227] 본원에 고려된 방법의 추가적인 구체예에서, 화합물은 이러한 것이 비경구 투여를 위해 적합한지의 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 이러한 평가는 예를 들어, 용해도 및 안정성의 평가를 포함할 수 있다.

[0228] 화합물은 또한, 이러한 것이 병용 조합 요법을 위해 적합한 투약 횟수를 갖는지의 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 이러한 평가는 면역-종양학 항체 요법(예를 들어, 면역 관문 억제제로의 병용 치료)과 일치하는 약물동력학 성질의 평가를 포함할 수 있다.

[0229] 다른 구체예에서, 당업자는, 화합물이 화합물의 특징(들)을 기초로 하여 적어도 매주(예를 들어, 적어도 매주에 걸쳐 치료 효능을 유지함)의 비경구 투여(예를 들어, 정맥내)를 허용하는 약물동력학 성질을 가질 것이라고 결론을 지을 수 있을 것이다. 이러한 특징은 이의 대사 운명을 결정하는 화합물의 구조적 특성을 포함할 수 있다.

[0230] 확인 후, 후보 억제제는 이의 잠재적인 상업적 실행 가능성에 관한 데이터를 제공하는 기술을 사용하여 추가로 평가될 수 있다. 참조 표준(현재 억제제의 "동급 최강(best-of-class)"일 수 있음)에 대한 후보 억제제의 비교는 그러한 후보의 잠재적 실행 가능성을 나타낸다. 참조 또는 벤치마크 화합물로서 역할을 할 수 있는 CD73 억제제는 문헌[Bhattacharai et al. ((2015) J Med Chem 58:6248-63)]에 기술된  $\alpha, \beta$ -메틸렌-ADP(AOPCP) 및 이의 유도체 및 유사체, 및 PCT 공개 제2015/164573호에 보고된 푸린 CD73 유도체를 포함한다. 당업자에 의해 후속하여 확인된 다른 참조 화합물은 또한, 후보 CD73 억제제의 생존력을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0231] 본 발명은 또한, 부분적으로, 4일 내지 약 44주의 투약 기간을 야기시킬 수 있는 생체내 긴 반감기를 갖는 것과 특히 관련된, 치료 관련성의 다수의 특징을 갖는 CD73의 억제제의 확인에 관한 것이다. 후보 억제제는 예를 들어, 당해 분야-허용된 검정 또는 모델을 이용함으로써 확인될 수 있으며, 이의 예는 당업자에게 명백할 것이다. 본원에 기술된 화합물의 CD73 억제 활성을 결정하기 위해 사용되는 검정은 실험 섹션에 기술되어 있다.

[0232] 확인 후, 후보 억제제는 억제제의 특성(예를 들어, 약물동력학적 파라미터)에 관한 데이터를 제공하는 기술을 사용하여 추가로 평가될 수 있다. 참조 표준(현재 억제제의 "동급 최강(best-of-class)"일 수 있음)에 대한 후보 억제제의 비교는 그러한 후보의 잠재적 실행 가능성을 나타낸다.

[0233] 본원에 기술된 특정 치료 방법에서의 사용을 위해, 후보 CD73 억제제는 10 nM 미만의 CD73 억제제의 효능; 및 하기 (i) 내지 (viii)로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 특징을 갖는 것으로서 추가로 평가될 것이다:

[0234] (i)  $< 6 \times 10^{-6}$  cm/초의 Caco-2 세포에서의 투과도;

[0235] (ii) > 98%의 인간 혈장 단백질 결합;

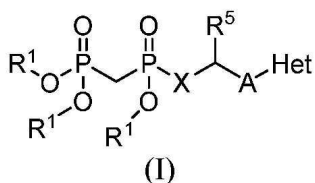
[0236] (iii) CLINT < 10 uL/분/1백만개 세포로서 표현된, 인간 간세포의 존재 하에서의 높은 안정성;

[0237] (iv)  $> 160 \text{ \AA}^2$ 의 위상 극성 표면적;

[0238] (v) cLogD < -3;

[0239] (vi) cLogP < 1;

- [0240] (vii) 10 내지 24개의 H-결합 공여체/수용체; 및
- [0241] (ix) 10 mg/mL 초과와 물 또는 염수 중의 용해도.
- [0242] 참조 또는 벤치마크 화합물로서 역할을 할 수 있는 CD73 억제제는 문헌[Bhattacharai et al. ((2015) J Med Chem 58:6248-63)]에 기술된  $\alpha, \beta$ -메틸렌-ADP(AOPCP) 및 이의 유도체 및 유사체, 및 PCT 공개 제2015/164573호에 보고된 푸린 CD73 유도체를 포함한다. 당업자에 의해 후속하여 확인되는 다른 참조 화합물은 또한 후보 CD73 억제제의 생존력을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0243] **CD73 억제제를 확인하기 위한 검정**
- [0244] 일 양태에서, 본원에는 긴 반감기 CD73 억제제를 확인하는 방법이 제공된다. 일반적으로, 후보 화합물은 CD73 억제에 대해, 본원의 절차 또는 공지된 프로토콜에 따라 검정된다. 추가 평가를 위한 적합한 후보 화합물은 10 nM 미만의 CD73 억제제의 효능을 나타내는 것이다.
- [0245] 추가 후보 화합물의 선택 후에, 다양한 성질의 일련의 스크린 또는 필터는 하기와 같이 수행될 수 있다:
- [0246] (i) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $< 6 \times 10^{-6}$  cm/s인 Caco-2 세포 투과도 검정;
- [0247] (ii) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $> 98\%$ 인 인간 혈장 단백질 결합 검정;
- [0248] (iii) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $> 10$  mg/mL인 물 또는 염수 중 용해도 평가;
- [0249] (iv) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $> 160 \text{ \AA}^2$ 인 후보 억제제의 위상 극성 표면적의 결정;
- [0250] (v) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $< -3$ 인 후보 억제제의 cLogD의 결정;
- [0251] (vi) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $< 1$ 인 후보 억제제의 cLogP의 결정;
- [0252] (vii) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이  $\geq 10$ 인 H-결합 공여체/수용체의 후보 억제제의 수의 결정;
- [0253] (viii) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 임계값이 CLINT  $< 10$  uL/분/1백만개 세포인 인간 세포에서의 후보 억제제의 안정성의 결정; 및
- [0254] (ix) 상기 후보 억제제의 추가 고려를 위한 산성 모이어티의 임계값이 pKa  $< 3$ 을 갖는 적어도 하나의 산성 모이어티인 후보 억제제 상에서의 임의의 산성 모이어티의 확인.
- [0255] 당업자는 특정 평가가 예를 들어, (iv) 후보 화합물의 토폴로지 표면적, (v) 후보 화합물의 cLogD, (vi) 후보 화합물의 cLogP, (vii) 후보 화합물의 구조적 요소로서 존재하는 H-결합 공여체/수용체 기의 수, 및 (ix) 후보 화합물 상에 존재하는 산성 작용기의 수/확인을 결정하기 위해 화합물의 화학적 구조를 이용하는 상업적으로 입수 가능한 프로그램을 이용하여 달성될 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0256] 이의 긴 반감기를 유발시키고 본원에 기술된 방법에서 사용되는 후보 화합물의 다른 성질은 세포 투과도 검정, 혈장 단백질 결합 검정, 용해도(물 또는 염수) 검정, 및 간세포 안정성 검정의 평가로부터 발생한다. 후보 화합물에 대한 양성 결과를 나타내는 임계값은 상기에서 주지된 바와 같다. 이러한 평가를 위한 적합한 검정은 실시 예에 제공된다.
- [0257] **본 발명의 화합물**
- [0258] 본원에는 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물이 제공된다:



- [0259]
- [0260] 상기 식에서,

[0261] 각  $R^1$ 은 수소, 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 및  $-C(R^2R^2)-O-C(O)-OR^3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의  $R^1$  기는 임의적으로 결합되어 5원 내지 7원 고리를 형성하며;

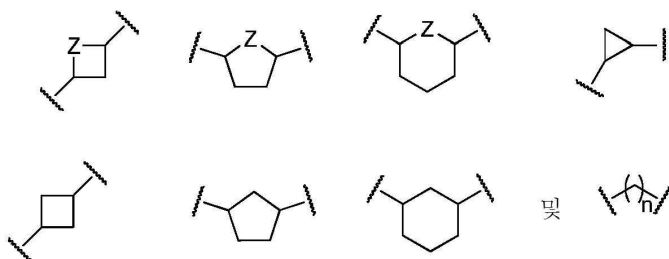
[0262] 각  $R^2$ 는 H 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0263] 각  $R^3$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0264]  $R^5$ 는 H 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0265] X는 O,  $CH_2$ , 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0266] A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



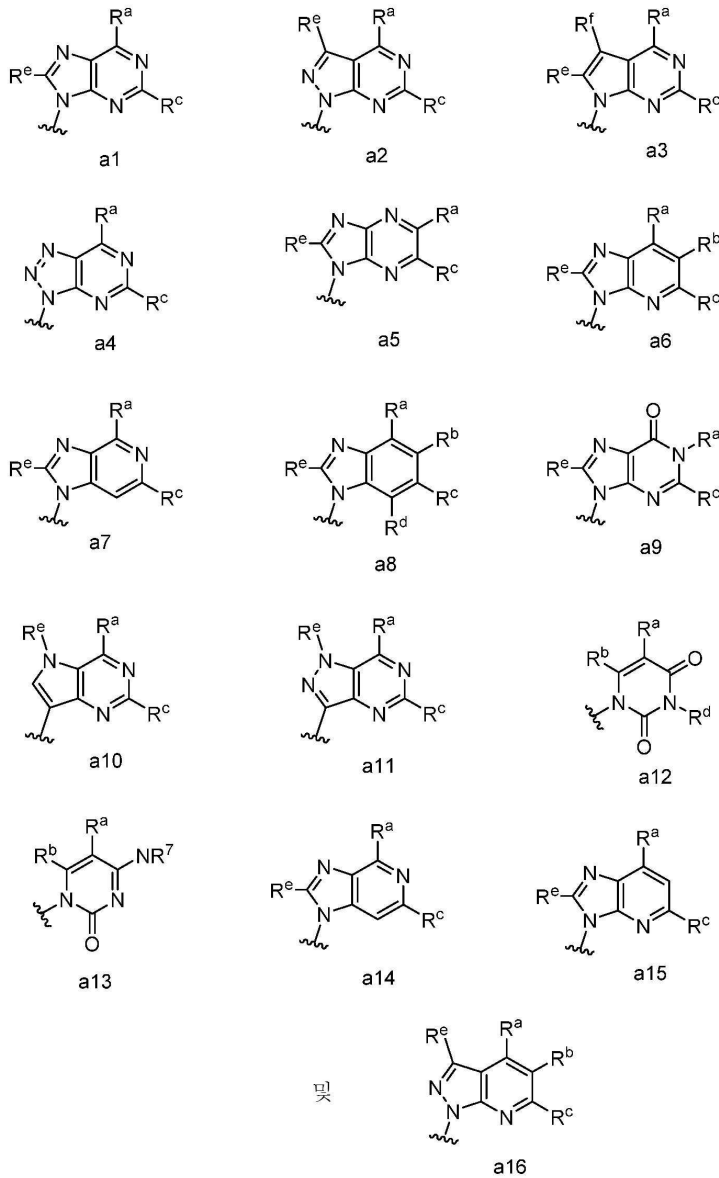
[0267]

[0268] 이들 각각은 1 내지 5개의  $R^6$  치환체로 임의적으로 치환되며, 여기서, 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이며;

[0269] Z는  $CH_2$ ,  $CHR^6$ ,  $NR^6$ , 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0270] 각  $R^6$ 은 H,  $CH_3$ , OH, CN, F, 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 및  $OC(O)-C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 임의적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의  $R^6$  기는 함께 결합되어 고리 정점으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 고리를 형성하며;

[0271] Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0272]

[0273] 여기서, 물결선은 화합물의 잔부에 대한 부착점을 나타내며, 여기서,

[0274]  $R^a$ 는 H,  $NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $SR^7$  및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0275]  $R^b$ 는 H, 할로젠,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH, 및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

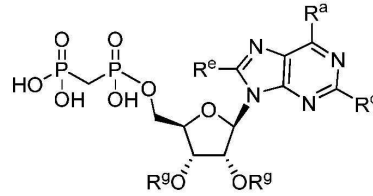
[0276]  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, 할로젠, 할로알킬,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $-X^1-NH_2$ ,  $-X^1-NHR^7$ ,  $-X^1-NR^7R^7$ ,  $-X^1-OH$ ,  $-X^1-OR^7$ ,  $-X^1-SR^7$  및  $-X^1-SO_2R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0277]  $R^e$  및  $R^f$ 는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0278] 각  $X^1$ 은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌이며;

[0279] 각  $R^7$ 은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 임의적으로 치환된 4원

내지 7원 사이클로헥테로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헥테로알킬<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알킬, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알케닐, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알케닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 아릴 고리에 임의적으로 융합된, 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며;



[0280] 단, 이러한 화합물은 X, A 및 Het의 조합이 [0280]를 야기시키는 그러한 화합물이 아니며,

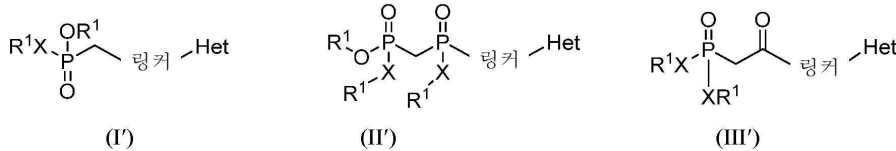
[0281] 여기서, R<sup>8</sup>는 H이거나, 2개의 R<sup>8</sup> 기는 결합되어 아세트나이드를 형성하며;

[0282] (i) R<sup>c</sup> 및 R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -OEt, -OCH<sub>2</sub>Ph, -SCH<sub>2</sub>Ph, -NH<sub>2</sub>, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 페닐아미노, 벤질아미노, 2-페닐에틸아미노, N-벤질-N-에틸아미노, 디벤질아미노, 4-아미노벤질아미노, 4-클로로벤질아미노, 4-니트로벤질아미노, 또는 4-설파모일벤질아미노이거나;

[0283] (ii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 -NH<sub>2</sub>이며, R<sup>c</sup>는 브로모, 클로로, 아미노메틸, 또는 티오에틸이거나;

[0284] (iii) R<sup>c</sup>는 수소이며, R<sup>a</sup>는 벤질아미노이며, R<sup>c</sup>는 브로모이다.

[0285] 관련된 구체예에서, 본원에는 하기 화학식 (I'), (II') 또는 (III')를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물이 제공된다:



[0286]

[0287] 상기 식에서, 각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-O-C(O)-OR<sup>3</sup>, -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>3</sup>, 및 -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 결합되어 5원 내지 6원 고리를 형성할 수 있으며;

[0288] 각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0289] 각 R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

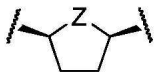
[0290] 각 X는 O, NH, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0291] Het는 6,5- 및 6,6-융합된 헤테로아릴 고리 시스템이고, 치환되거나 비치환되며;

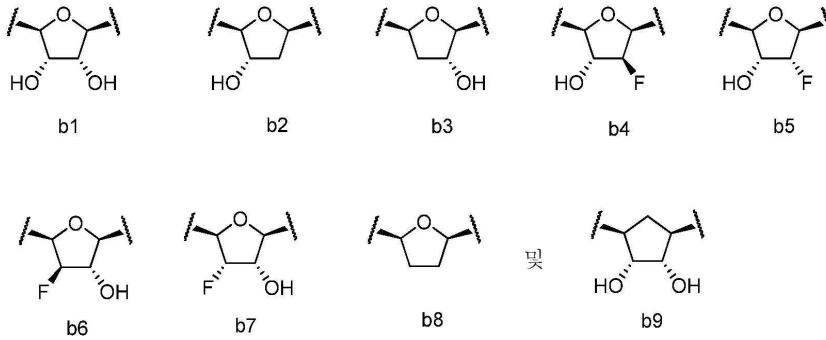
[0292] 각 링커는 독립적으로, 화학식 (I'), (II') 및 (III') 각각에서 명시된 원자에 Het를 결합시키는 비사이클릭 기, 사이클릭 기, 또는 비사이클릭 기와 사이클릭 기의 조합이고, 인접한 기들 사이에 2 내지 10개의 원자의 간격을 제공하며;

[0293] 여기서, 상기 화합물은 하기 (i) 내지 (ix)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 특징을 갖는다:

- [0294] (i)  $< 6 \times 10^{-6}$  cm/초의 Caco-2 세포에서의 투과도;
- [0295] (ii) > 98%의 인간 혈장 단백질 결합;
- [0296] (iii) CLINT < 10 uL/분/1백만개 세포로서 표현된 인간 간세포의 존재 하에서의 높은 안정성;
- [0297] (iv)  $> 160 \text{ \AA}^2$ 의 위상 극성 표면적;
- [0298] (v) cLogD < -3;
- [0299] (vi) cLogP < 1;
- [0300] (vii) 10 내지 24개의 H-결합 공여체/수용체;
- [0301] (viii) 10 mg/mL 초과와 물 또는 염수 중 용해도; 및
- [0302] (ix) 10 nM 미만의 CD73 억제제의 효능.
- [0303] 상기 화학식에 대하여, 용어 '임의적으로 치환된'은 알킬 기, 사이클로알킬 기, 사이클로헥테로알킬 기, 아릴 기 및 헥테로아릴 기와 함께 사용된다. 이러한 군 각각 내에, 일부 선택된 임의적 치환체는 하기와 같다:
- [0304] 알킬 기: 할로젠, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)<sub>2</sub>R', -CN 및 -NO<sub>2</sub>. R', R" 및 R"' 각각은 독립적으로 수소, 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로 지칭된다. R' 및 R"가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 또는 R" 및 R"'가 동일한 질소에 부착될 때, 이러한 것은 질소 원자와 결합되어 3원, 4원, 5원, 6원, 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.
- [0305] 사이클로알킬 기 및 사이클로헥테로알킬 기: '알킬 기'에 대해 상기에 주어진 선택된 치환체는 또한 사이클로알킬 및 사이클로헥테로알킬 기에서 유용하다. 추가적으로, 사이클로알킬 및 사이클로헥테로알킬 기 각각은 옥소 (=O)로 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0306] 아릴 기 및 헥테로아릴 기: -할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', CONR'R", C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR"R"', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", 및 퍼플루오로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 여기서, R', R" 및 R"'는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 및 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0307] 구체예들의 하나의 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 화합물은 A가 하기 화학식을 갖는 것이 제공된다:



- [0308]
- [0309] 이는 1 내지 5개의 R<sup>6</sup>으로 임의적으로 치환된다.
- [0310] 구체예들의 다른 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 화합물은 A가 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물이 제공된다:



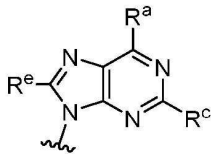
[0311]

[0312]

일부 선택된 구체예에서, a1 내지 a16 중 어느 하나는 화학식 (I)의 선택된 구체예를 제공하기 위해 b1 내지 b9 중 어느 하나와 독립적으로 결합될 수 있다. 예를 들어, 본원에는 하기 Het-A-의 조합을 갖는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다: a1/b1; a1/b2; a1/b3; a1/b4; a1/b5; a1/b6; a1/b7; a1/b8; a1/b9; a2/b1; a2/b2; a2/b3; a2/b4; a2/b5; a2/b6; a2/b7; a2/b8; a2/b9; a3/b1; a3/b2; a3/b3; a3/b4; a3/b5; a3/b6; a3/b7; a3/b8; a3/b9; a4/b1; a4/b2; a4/b3; a4/b4; a4/b5; a4/b6; a4/b7; a4/b8; a4/b9; a5/b1; a5/b2; a5/b3; a5/b4; a5/b5; a5/b6; a5/b7; a5/b8; a5/b9; a6/b1; a6/b2; a6/b3; a6/b4; a6/b5; a6/b6; a6/b7; a6/b8; a6/b9; a7/b1; a7/b2; a7/b3; a7/b4; a7/b5; a7/b6; a7/b7; a7/b8; a7/b9; a8/b1; a8/b2; a8/b3; a8/b4; a8/b5; a8/b6; a8/b7; a8/b8; a8/b9; a9/b1; a9/b2; a9/b3; a9/b4; a9/b5; a9/b6; a9/b7; a9/b8; a9/b9; a10/b1; a10/b2; a10/b3; a10/b4; a10/b5; a10/b6; a10/b7; a10/b8; a10/b9; a11/b1; a11/b2; a11/b3; a11/b4; a11/b5; a11/b6; a11/b7; a11/b8; a11/b9; a12/b1; a12/b2; a12/b3; a12/b4; a12/b5; a12/b6; a12/b7; a12/b8; a12/b9; a13/b1; a13/b2; a13/b3; a13/b4; a13/b5; a13/b6; a13/b7; a13/b8; a13/b9; a14/b1; a14/b2; a14/b3; a14/b4; a14/b5; a14/b6; a14/b7; a14/b8; a14/b9; a15/b1; a15/b2; a15/b3; a15/b4; a15/b5; a15/b6; a15/b7; a15/b8; a15/b9; a16/b1; a16/b2; a16/b3; a16/b4; a16/b5; a16/b6; a16/b7; a16/b8; 또는 a16/b9.

[0313]

또 다른 선택된 구체예에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 화합물은 Het가 하기 화학식을 갖는 화합물이 제공된다:



(a1).

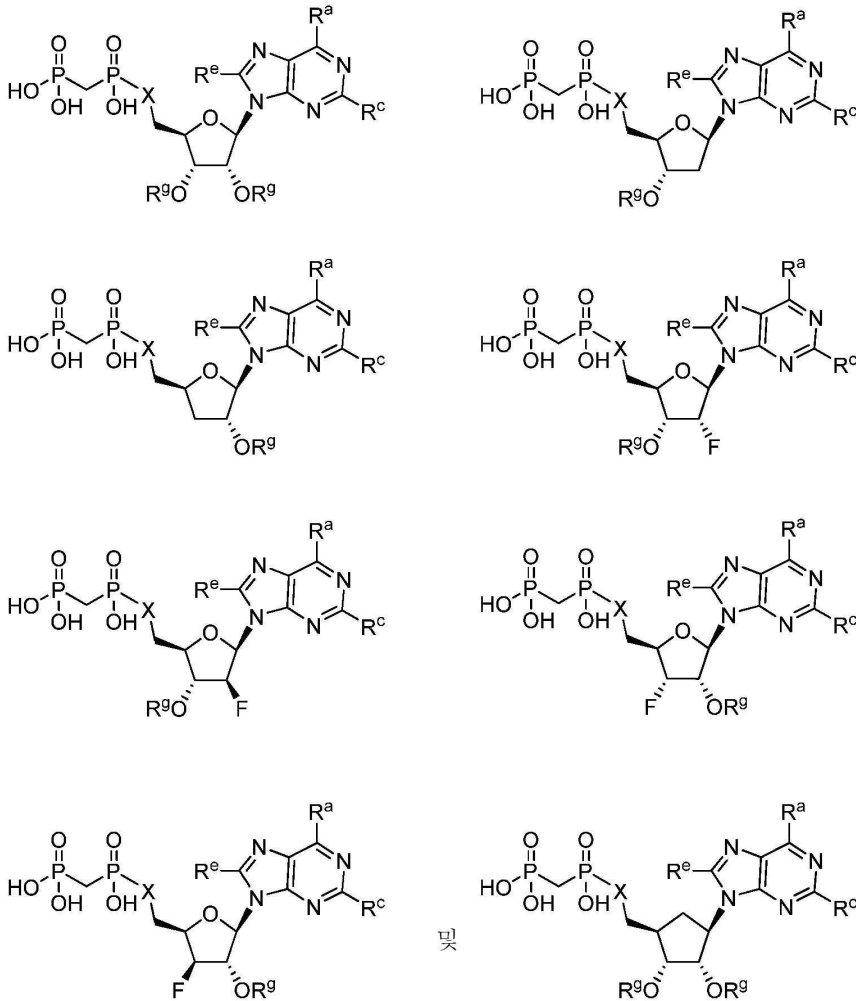
[0314]

일부 선택된 구체예에서, R<sup>c</sup>는 H가 아니다.

[0315]

또 다른 선택된 구체예에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 화합물은 하기 하위 화학식 중 하나로 표현되는 것이 제공된다:

[0316]

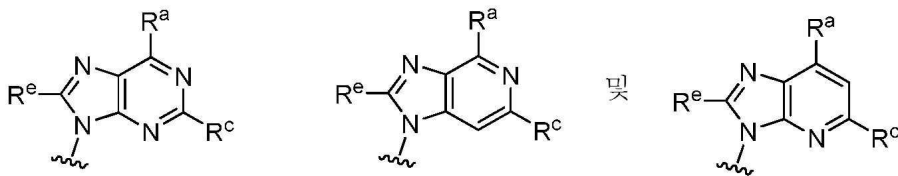


[0317]

[0318] 상기 식에서, 각  $R^g$ 는 H 및 C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 상기 하위 화학식의 또 다른 선택된 구체에는 X가 산소인 것이다. 상기 하위 화학식의 다른 선택된 구체에에서, X는 수소이며,  $R^c$ 는 수소이다. 상기 하위 화학식의 또 다른 선택된 구체에에서, X는 산소이며,  $R^c$ 는 수소이며, 각  $R^g$ 는 수소이다.

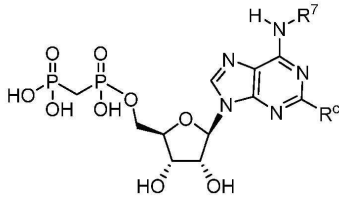
[0319] 선택된 구체예들의 다른 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 화합물은 Het가 하기 화학식으로부터 선택된 것이 제공된다:

[0320]

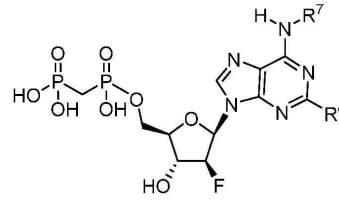


[0321] 상기 식에서,  $R^a$ ,  $R^c$  및  $R^e$ 는 상기 화학식 (I)을 참조로 하여 제공된 의미를 갖는다. 일부 추가의 선택된 구체에에서,  $R^5$ 는 H이며, X는 O이며, 각  $R^1$ 은 H이다. 또 다른 선택된 구체에에서,  $R^5$ 는 H이며, X는 O이며, 각  $R^1$ 은 H이며,  $R^6$ 는 H이며,  $R^a$ 는 NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup> 및 N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 선택된 구체에에서,  $R^5$ 는 H이며, X는 O이며, 각  $R^1$ 은 H이며,  $R^6$ 는 H이며,  $R^c$ 는 H가 아니며,  $R^a$ 는 NHR<sup>7</sup>이다.

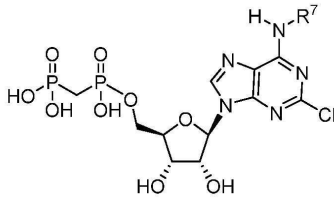
[0322] 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (I)의 또 다른 선택된 구체에는 하기 화학식으로부터 선택된 하기 화학식을 갖는 화합물이다:



(IIa)

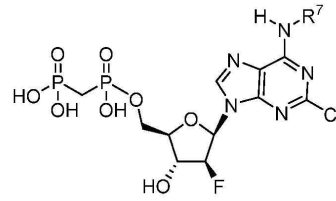


(IIIa)



(IIb)

및



(IIIb)

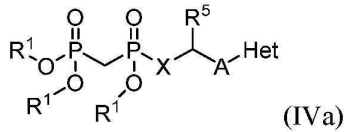
[0323]

[0324]

상기 식에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>c</sup>는 화학식 (I), 및 본원에 기술된 바와 같은 특성의 선택된 구체예와 관련하여 제공된 의미를 갖는다.

[0325]

또한, 본원에는, 구체예들의 하나의 그룹에서, 하기 화학식을 갖는 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물이 제공된다:



(IVa)

[0326]

[0327]

상기 식에서,

[0328]

각 R<sup>1</sup>은 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 및 -C(R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)-O-C(O)-OR<sup>3</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>1</sup> 기는 임의적으로 결합되어 5원 내지 7원 고리를 형성하며;

[0329]

각 R<sup>2</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0330]

각 R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 임의적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0331]

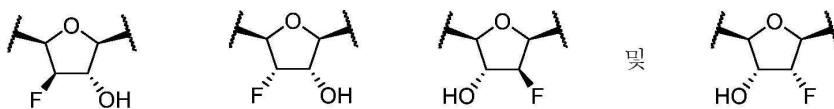
R<sup>5</sup>는 H 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0332]

X는 O이며;

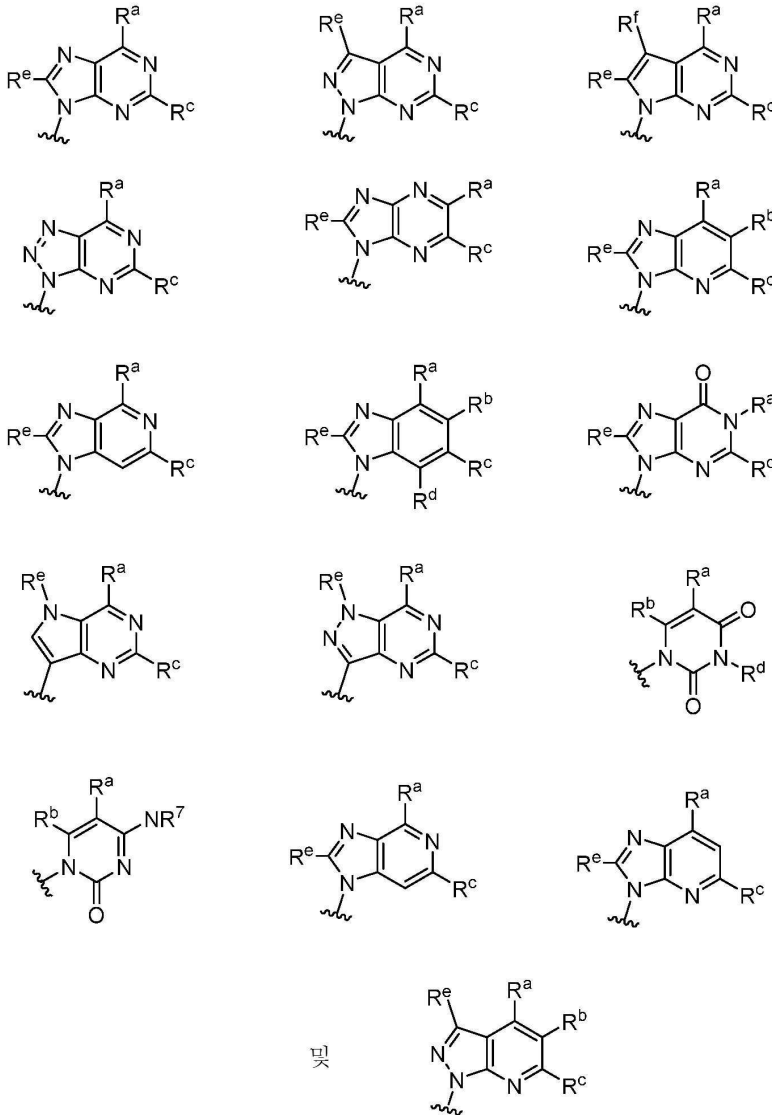
[0333]

A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0334]

[0335] Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[0336]

[0337] 여기서, 물결선은 화합물의 잔부에 대한 부착점을 나타내며, 여기서,

[0338]  $R^a$ 는 H,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $SR^7$  및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0339]  $R^b$ 는 H, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH, 및  $OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0340]  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, 할로젠, 할로알킬,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $R^7$ , OH,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $-X^1-NH_2$ ,  $-X^1-NHR^7$ ,  $-X^1-NR^7R^7$ ,  $-X^1-OH$ ,  $-X^1-OR^7$ ,  $-X^1-SR^7$  및  $-X^1-SO_2R^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

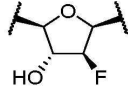
[0341]  $R^e$  및  $R^f$ 는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0342] 각  $X^1$ 은  $C_1-C_4$ 알킬렌이며;

[0343] 각  $R^7$ 은 임의적으로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알케닐, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알키닐, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬- $C_1$ 알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헥테로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헥테로알킬- $C_1$ 알킬, 임의적으로 치환

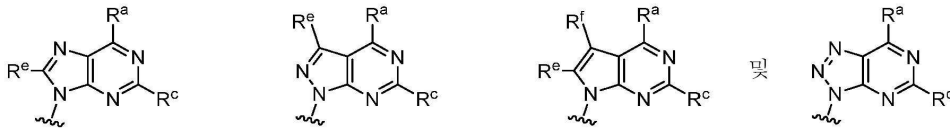
된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알킬, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알케닐, 임의적으로 치환된 아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>알케닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub></sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 임의적으로 아릴 고리에 융합된, 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0344] 구체예들 중 하나의 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (IV



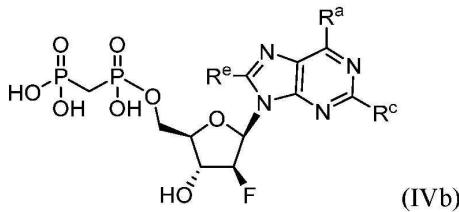
a)의 화합물은 A가 HO인 화합물이다.

[0345] 구체예들 중 다른 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (IVa)의 화합물은 Het가 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다:



[0346]

[0347] 구체예들 중 또 다른 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화합물은 하기 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 갖는다:

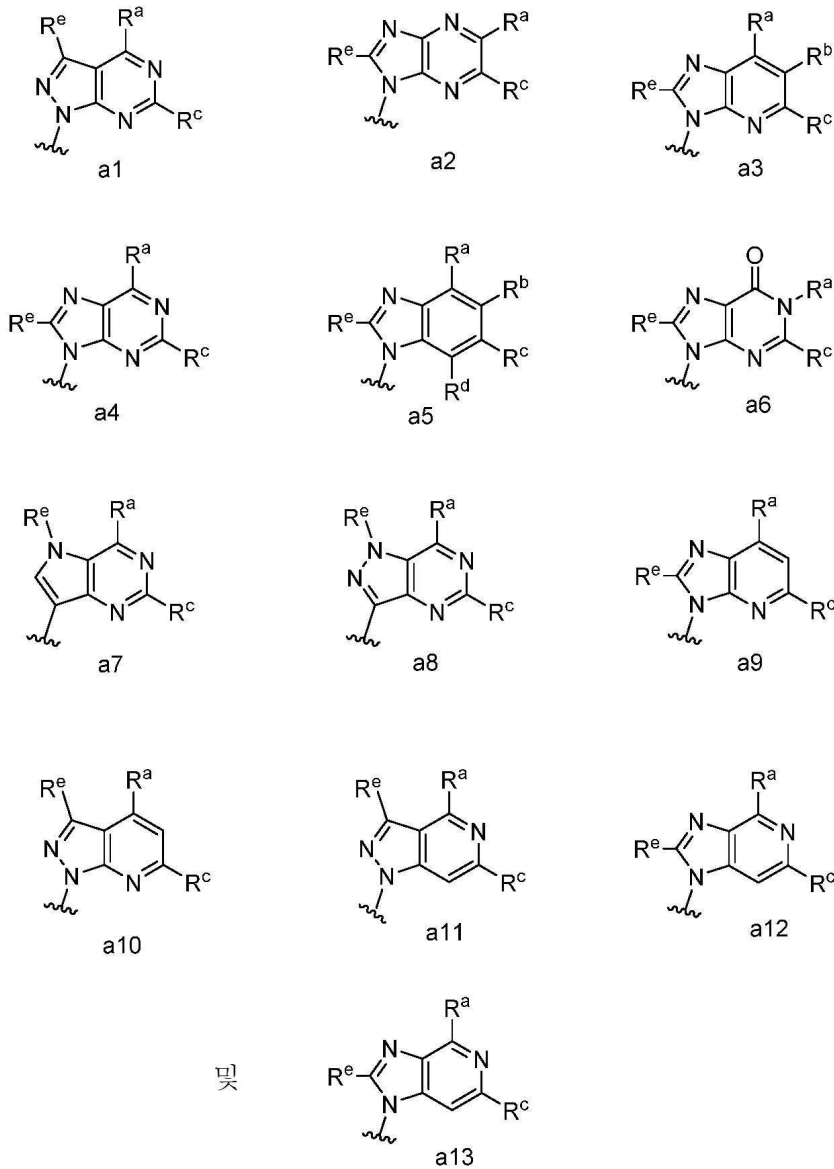


[0348]

[0349] 구체예들 중 하나의 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (IV b)의 화합물은 R<sup>a</sup>가 NH<sub>2</sub>, NHR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup> 및 OR<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다. 구체예들 중 하나의 선택된 그룹에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 R<sup>c</sup>가 할로젠, R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, -X<sup>1</sup>-NHR<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-OH, -X<sup>1</sup>-OR<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-SR<sup>7</sup> 및 -X<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

[0350] 구체예들 중 또 다른 선택된 그룹에서, 본원에 기술된 교시에 따른 비경구 투여를 위한 후보물질인 화학식 (IVb)의 화합물은 R<sup>c</sup>가 H인 화합물이다.

[0351] 화학식 (I'), (II') 및 (III')의 일부 구체예에서, Het는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0352]

[0353] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착점을 지시하며,

[0354]  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, 할로젠, 할로알킬,  $NH_2$ ,  $NHR^7$ ,  $NR^7R^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $R^7$ ,  $OH$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $-X^1-NH_2$ ,  $-X^1-NHR^7$ ,  $-X^1-NR^7R^7$ ,  $-X^1-OH$ ,  $-X^1-OR^7$ ,  $-X^1-SR^7$  및  $-X^1-SO_2R^7$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

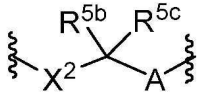
[0355]  $R^e$ 는 H, 할로젠, 및 임의적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0356] 각  $X^1$ 은  $C_1-C_4$  알킬렌이며;

[0357] 각  $R^7$ 은 임의적으로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알케닐, 임의적으로 치환된  $C_2-C_{10}$  알키닐, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 임의적으로 치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬, 임의적으로 치환된 4원 내지 7원 사이클로헤테로알킬 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 아릴 $C_2-C_4$ 알케닐, 임의적으로 치환된 아릴 $C_2-C_4$ 알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 $C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알케닐, 임의적으로 치환된 헤테로아릴C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 임의적으로, 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>7</sup> 기는 함께 결합되어 임의적으로 아릴 고리에 융합된, 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0358] 화학식 (I'), (II') 또는 (III')의 일부 구체예에서, 링커는 하기 화학식을 갖는다:

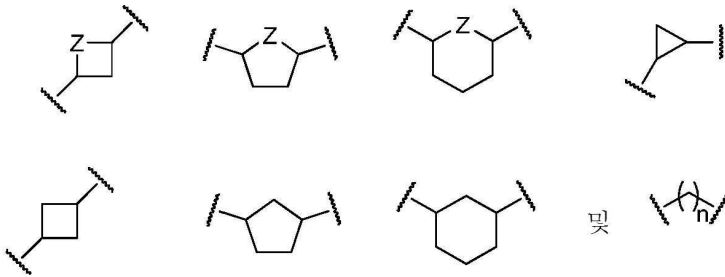


[0359]

[0360] 상기 식에서,

[0361] X<sup>2</sup>는 O, S 및 N(R<sup>5a</sup>)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0362] A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0363]

[0364] 이들 각각은 1 내지 5개의 R<sup>6</sup> 치환체로 임의적으로 치환되며, 여기서, 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이며;

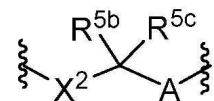
[0365] R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 H, 중수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)OR<sup>3</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0366] Z는 NH, NR<sup>6</sup>, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0367] 각 R<sup>6</sup>은 CH<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, CN, F, 및 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 인접한 고리 정점 상에서의 2개의 R<sup>6</sup> 기는 임의적으로 함께 결합되어 고리 정점으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 고리를 형성하며;

[0368] 각 R<sup>6</sup>은 H 및 C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

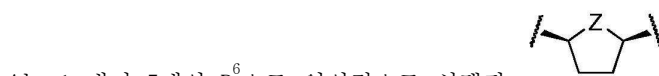
[0369] 일부 구체예에서, 상기 화학식 (I'), (II') 및 (III')의 링커는 하기 화학식을 갖는다:



[0370]

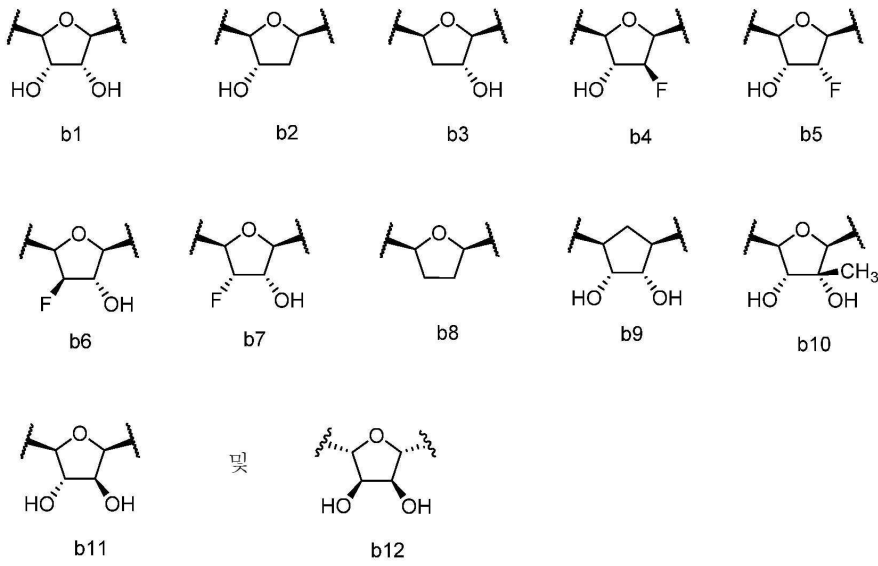
[0371] 상기 식에서,

[0372] X<sup>2</sup>는 O, S 및 N(R<sup>5a</sup>)로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[0373] A는 1 내지 5개의 R<sup>6</sup>으로 임의적으로 선택된 것이며; 이러한 기는 X<sup>2</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> 및 R<sup>6</sup>이 상기에 제공된 의미를 갖는 것으로서 제공된다.

[0374] 제공된 그러한 것에 대한 관련된 구체예에서, A는 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



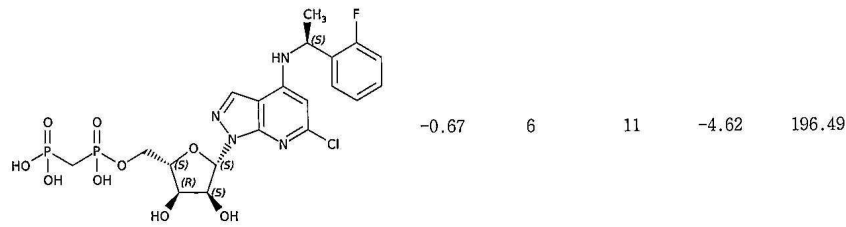
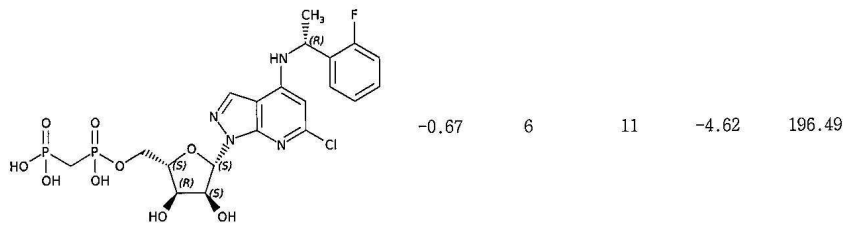
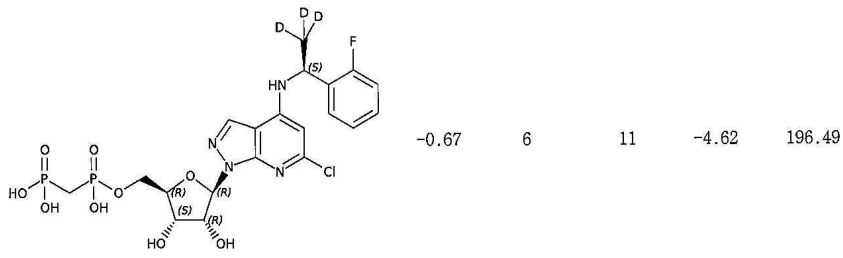
[0375]

[0376] 또 다른 선택된 구체예에서, 표 1에 기술된 바와 같은 화합물이 제공된다.

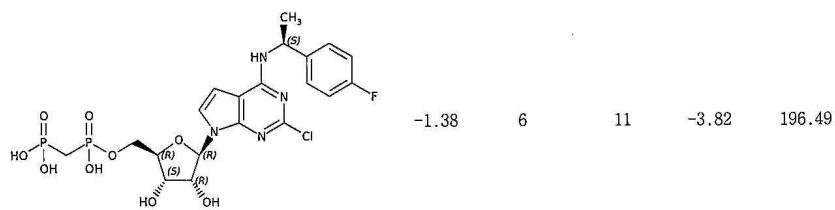
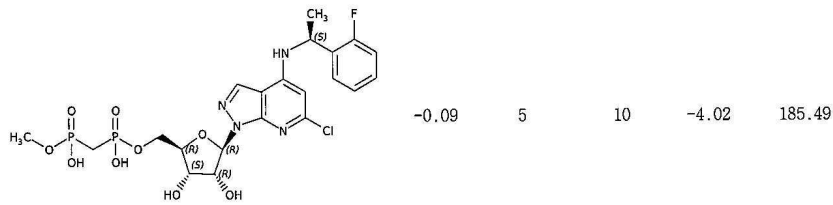
[0377] 표 1

| 구조 | log P | H-결합<br>공여체 | H-결합<br>수용체 | log D | 위상 극성<br>표면적<br>(Å <sup>2</sup> ) |
|----|-------|-------------|-------------|-------|-----------------------------------|
|    | -0.67 | 6           | 11          | -4.62 | 196.49                            |
|    | -0.67 | 6           | 11          | -4.62 | 196.49                            |
|    | -0.67 | 6           | 11          | -4.62 | 196.49                            |

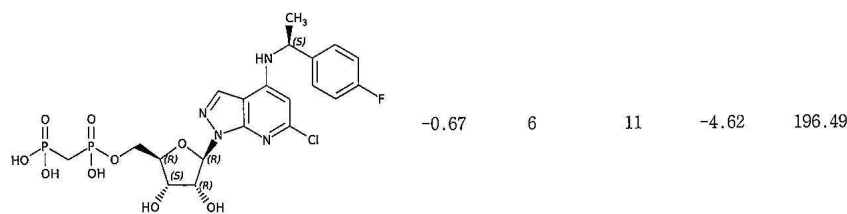
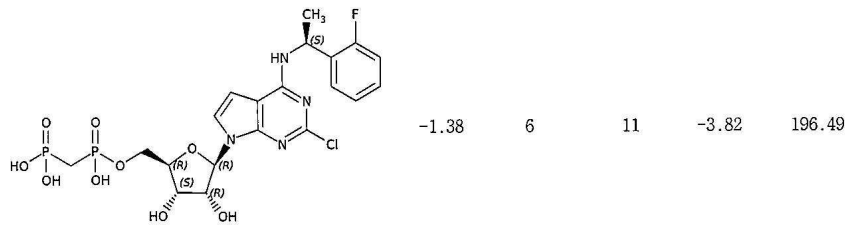
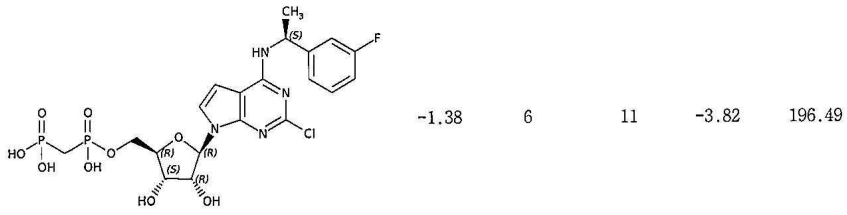
[0378]



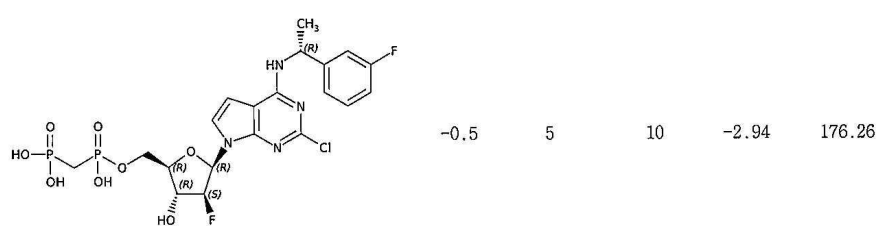
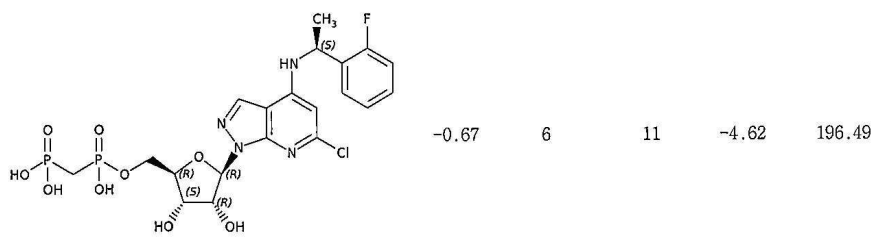
[0379]



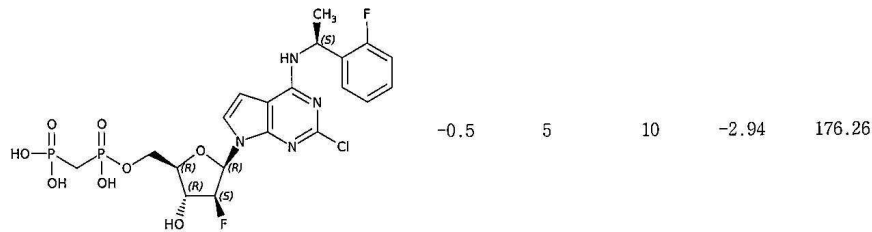
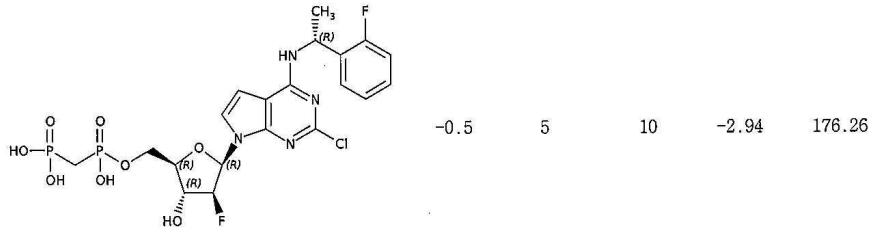
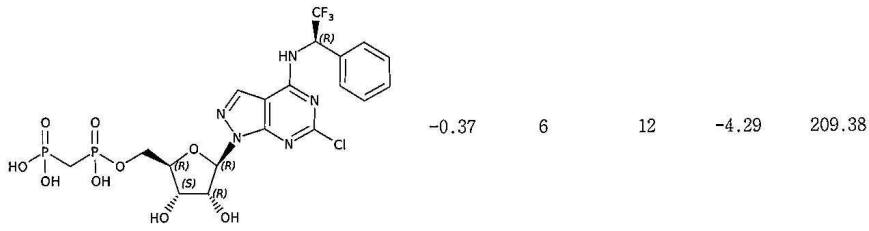
[0380]



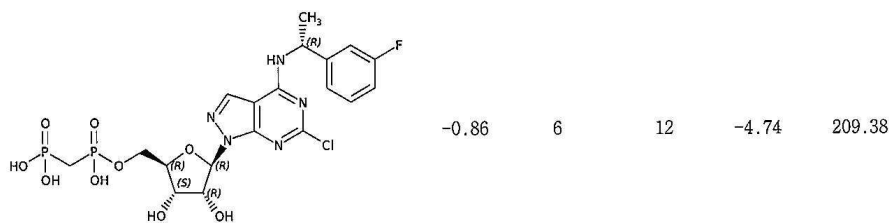
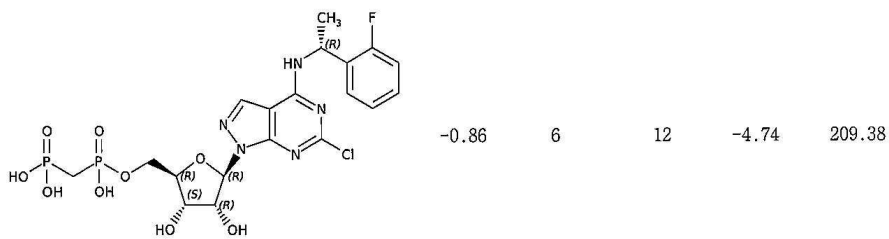
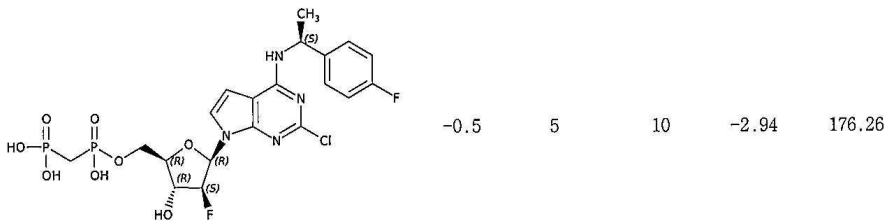
[0381]



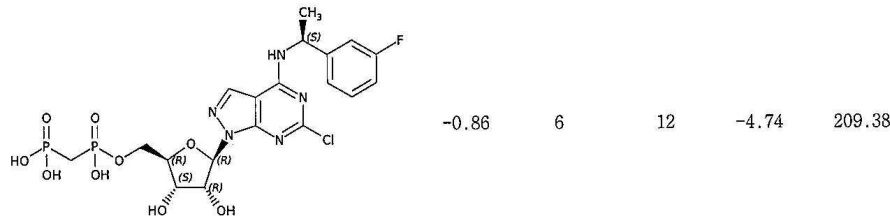
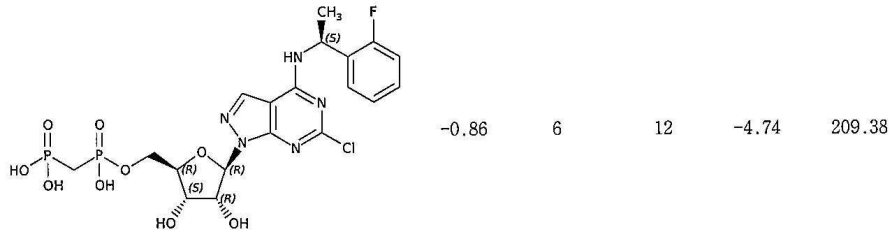
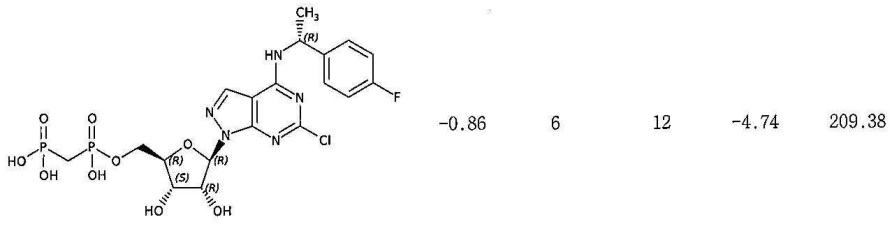
[0382]



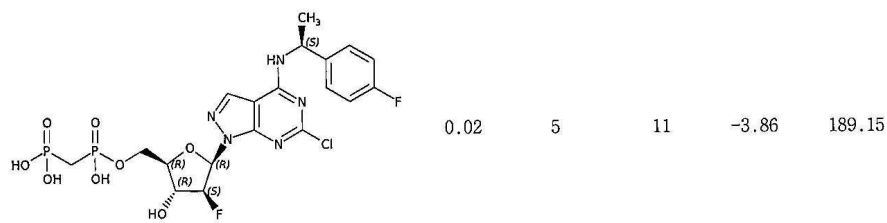
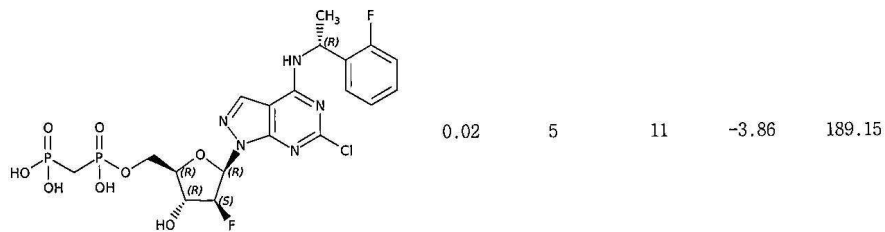
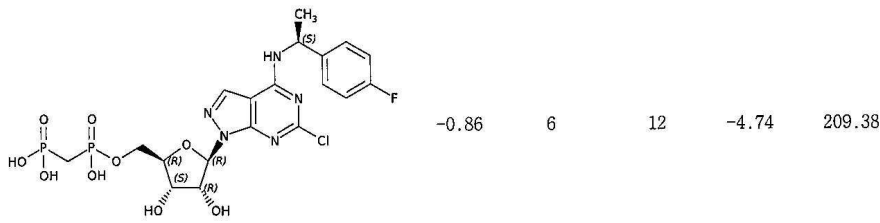
[0383]



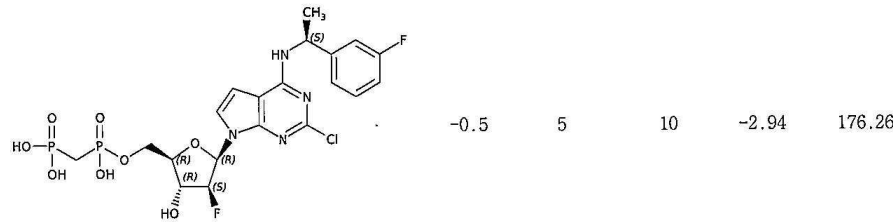
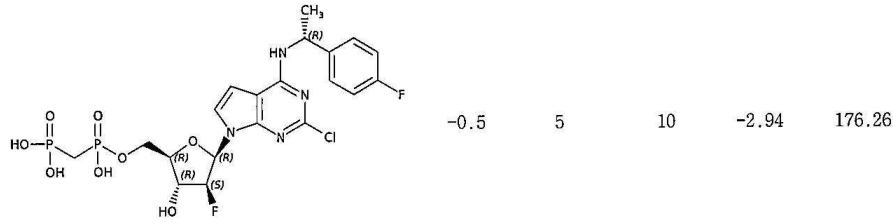
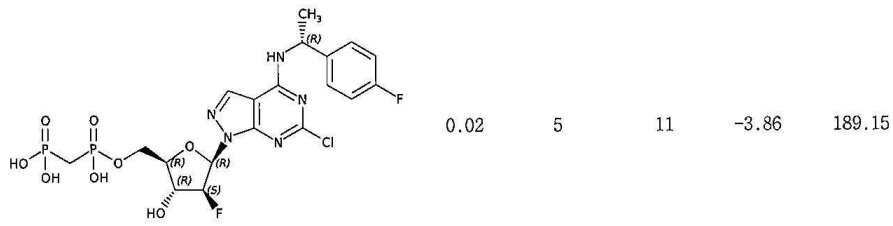
[0384]



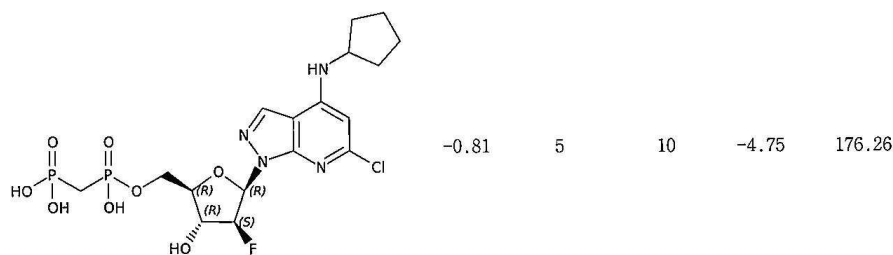
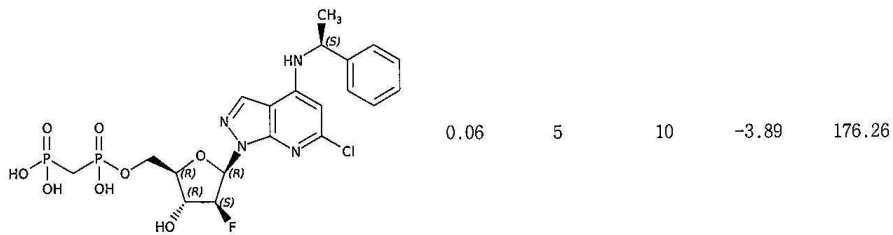
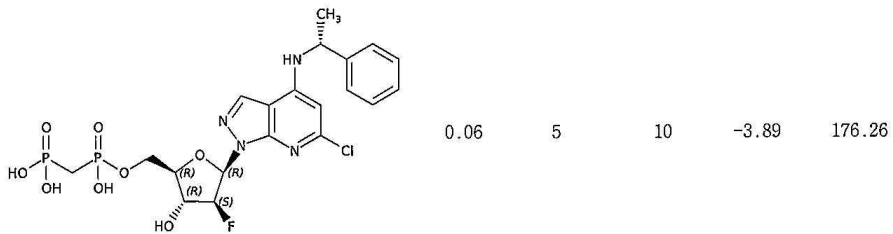
[0385]



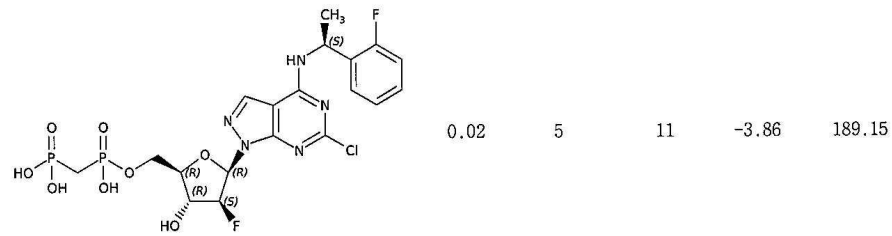
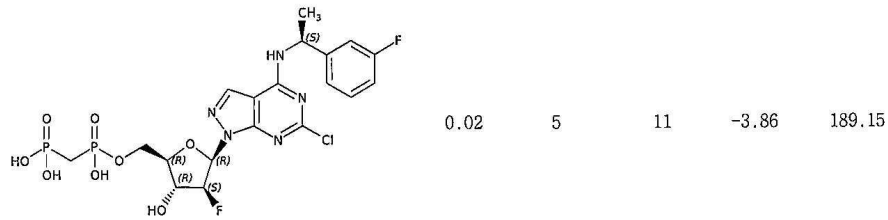
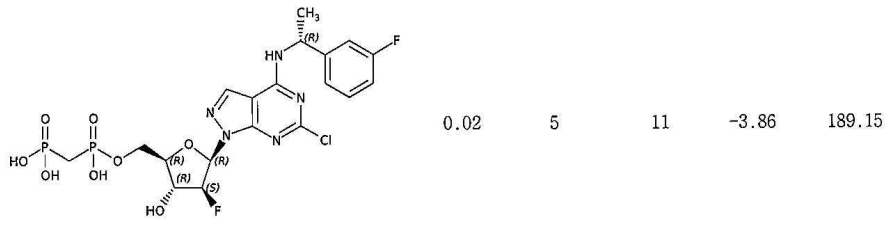
[0386]



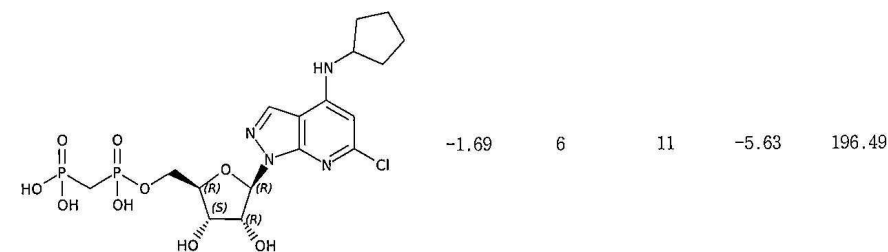
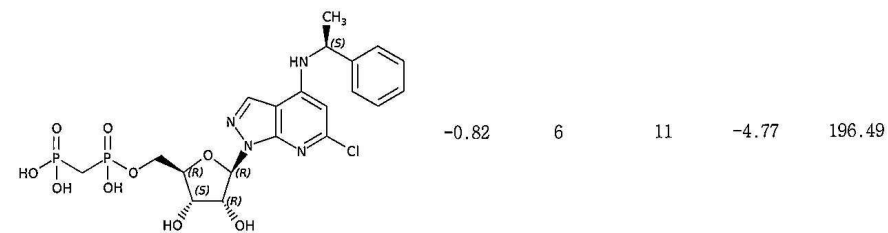
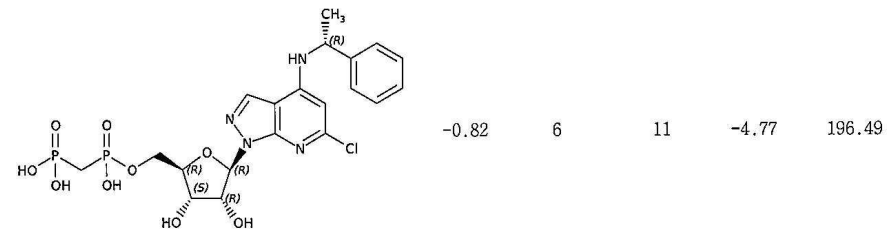
[0387]



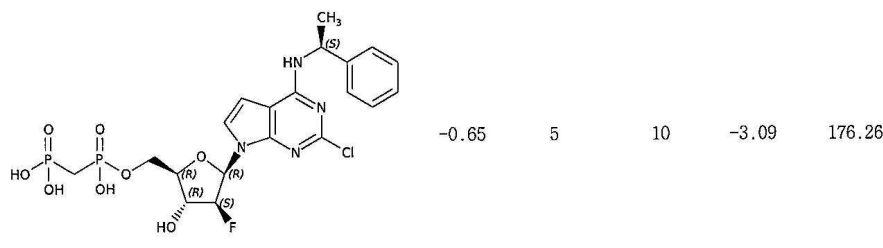
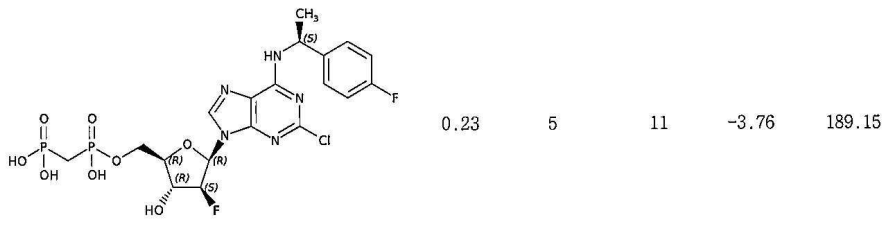
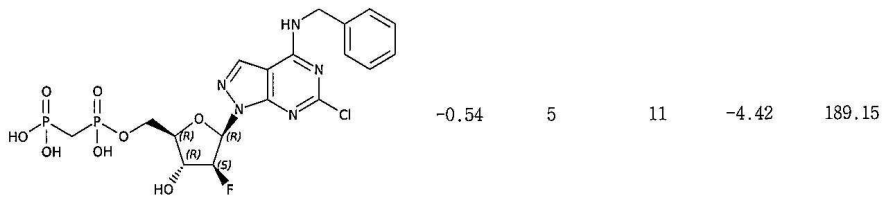
[0388]



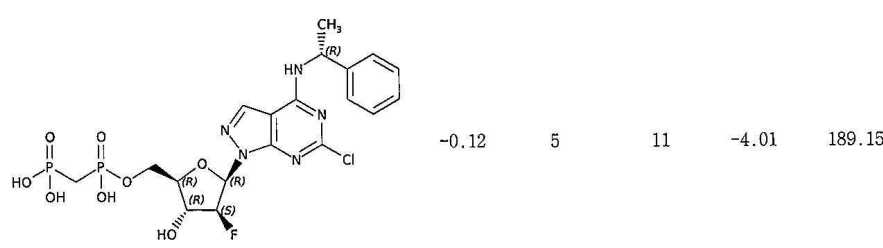
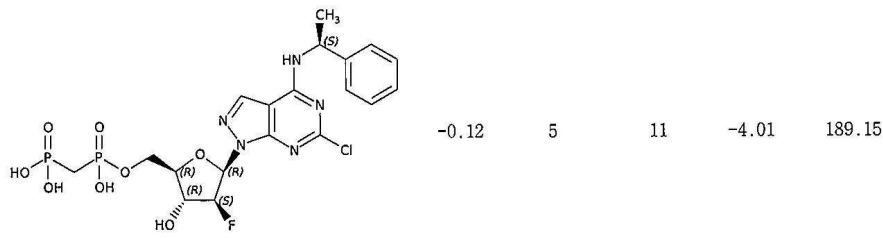
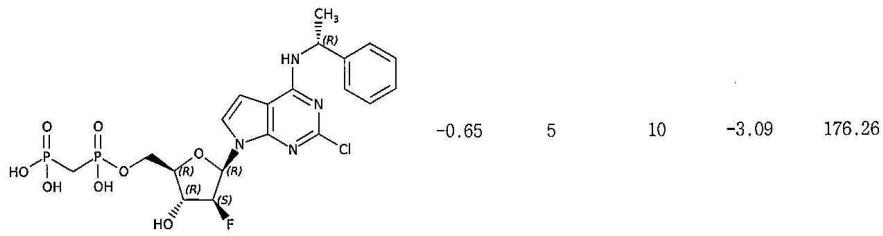
[0389]



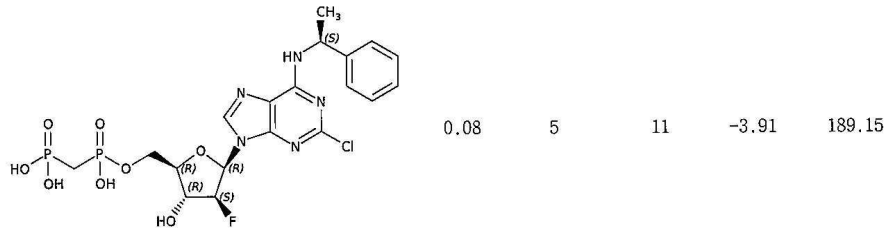
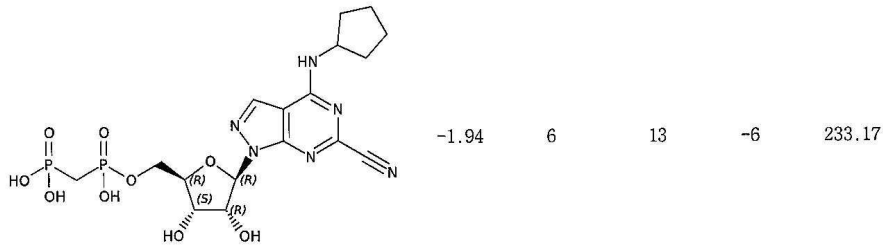
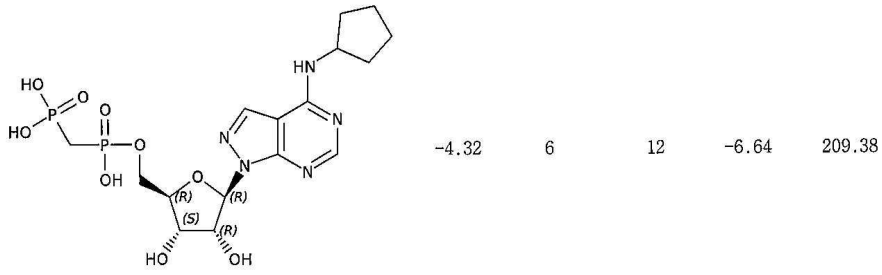
[0390]



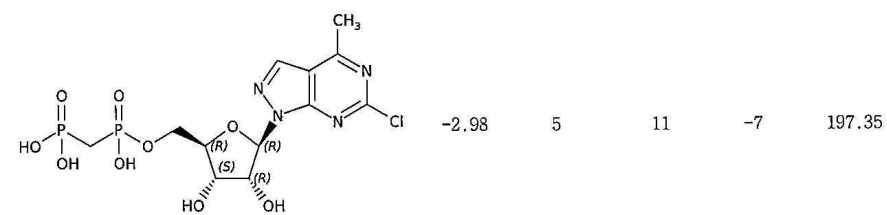
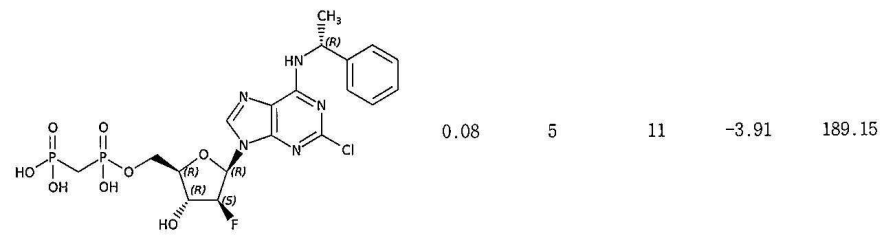
[0391]



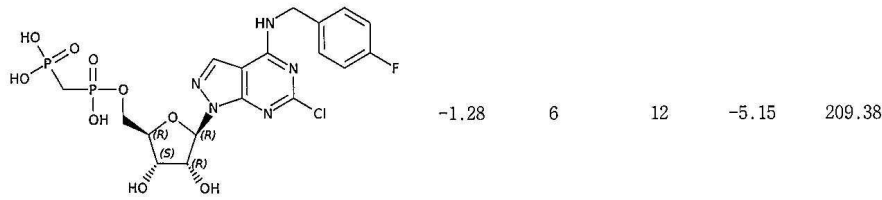
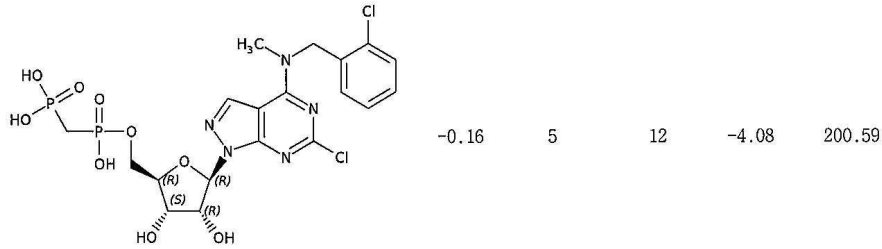
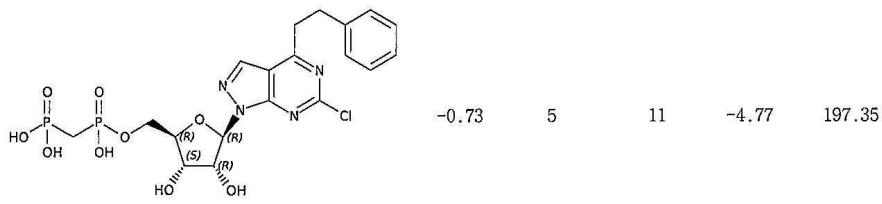
[0392]



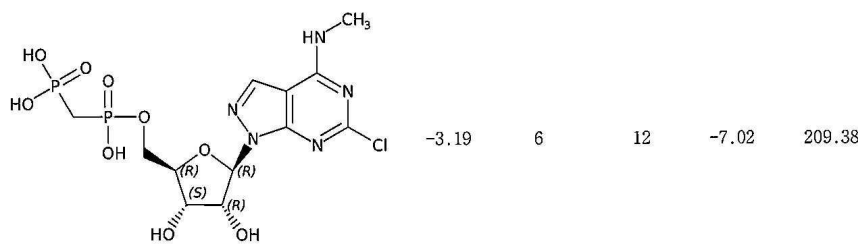
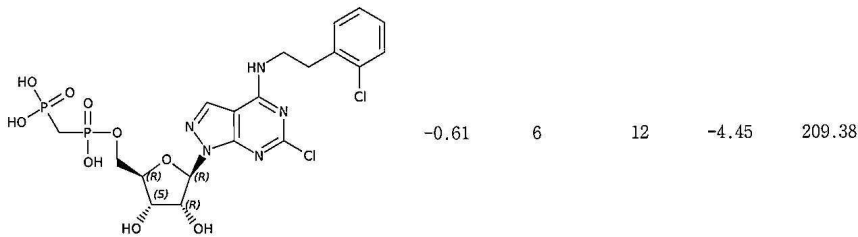
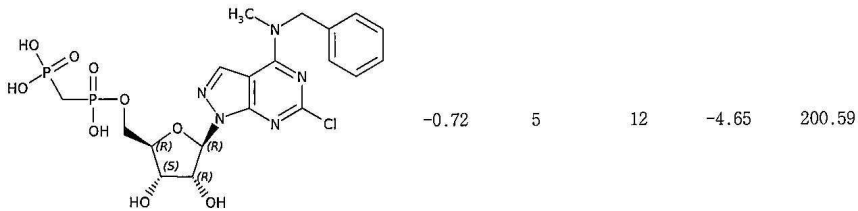
[0393]



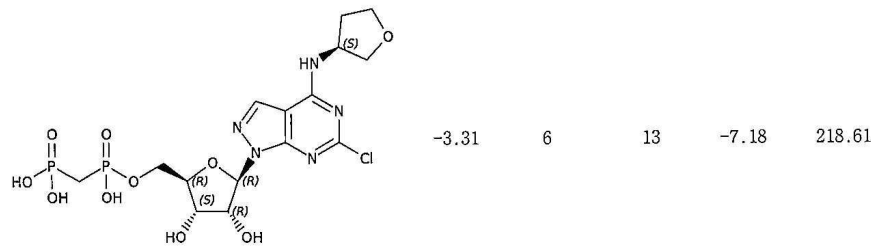
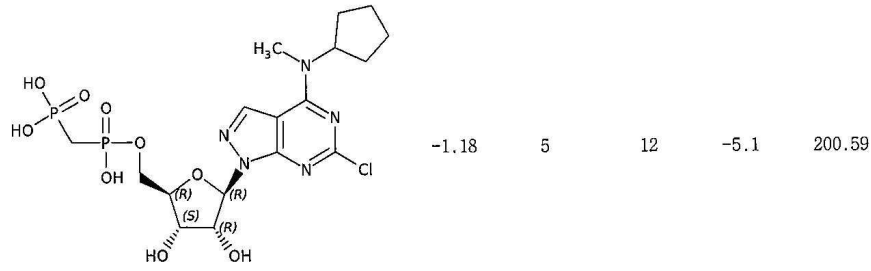
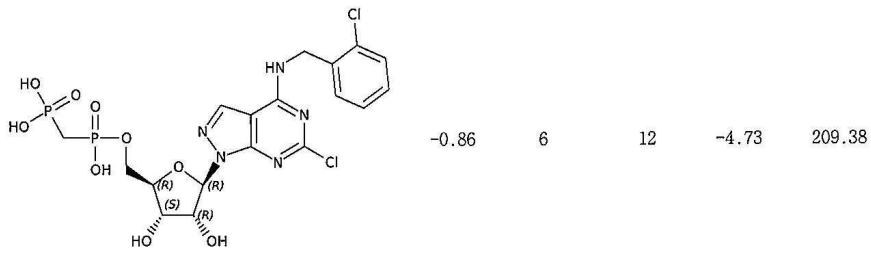
[0394]



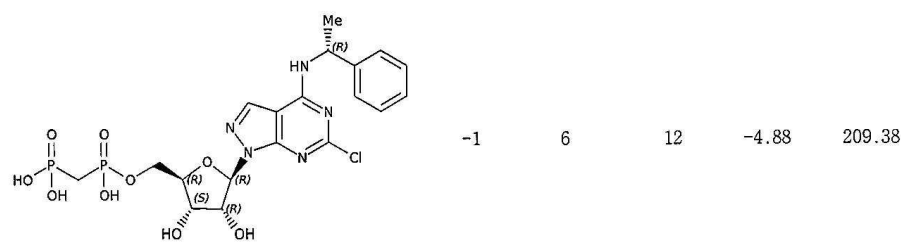
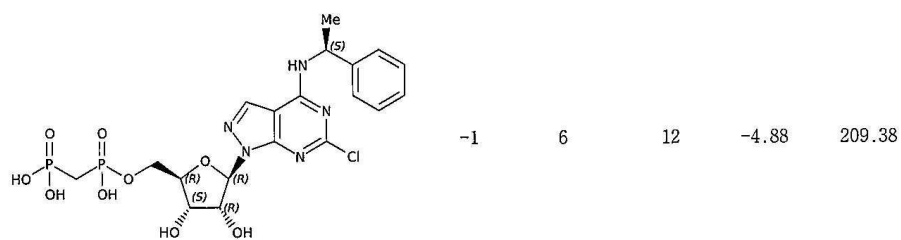
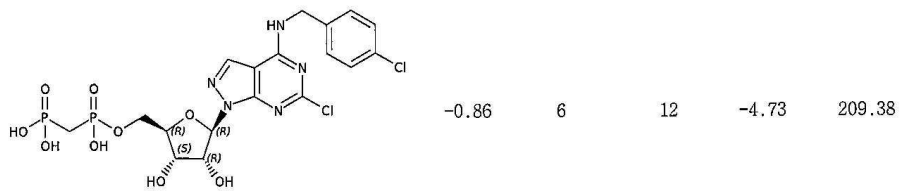
[0395]



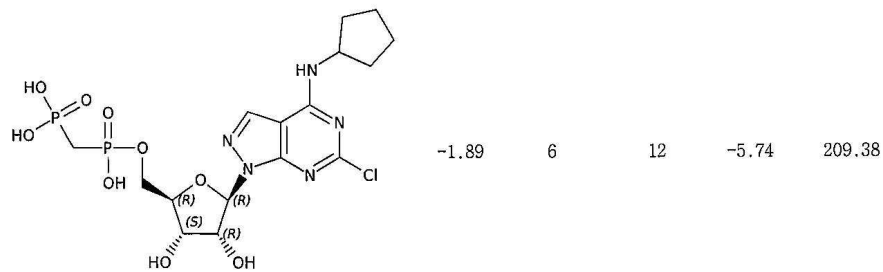
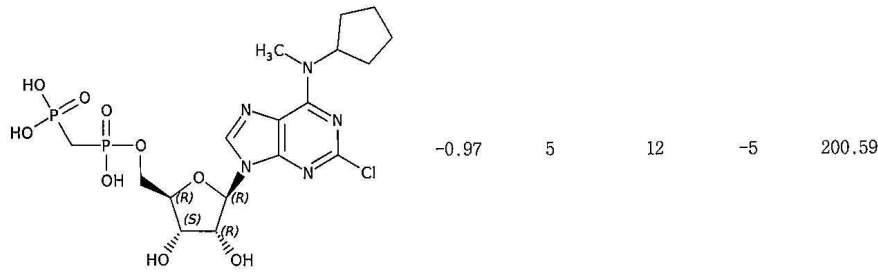
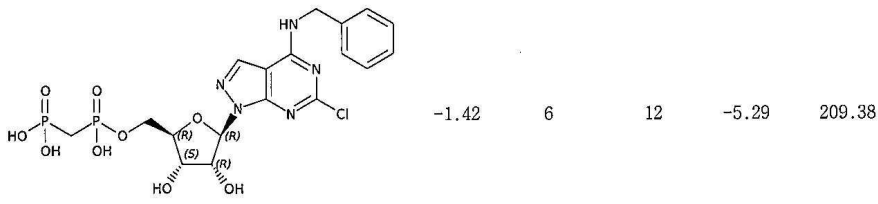
[0396]



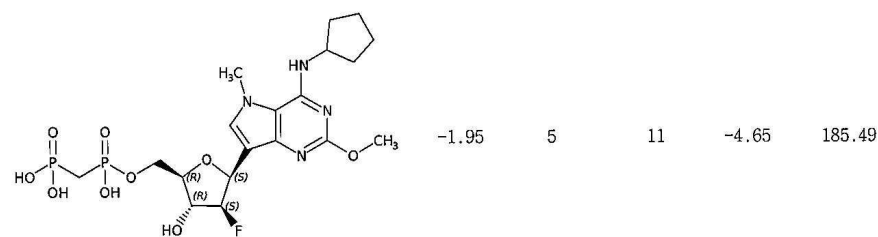
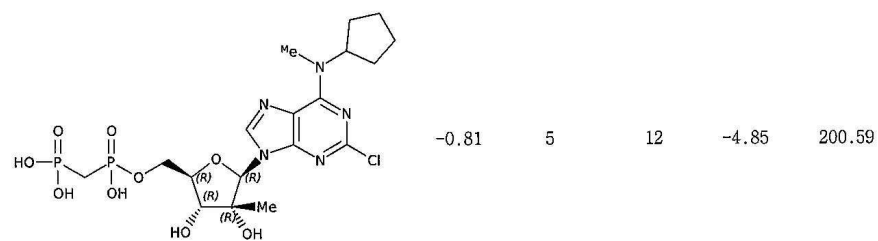
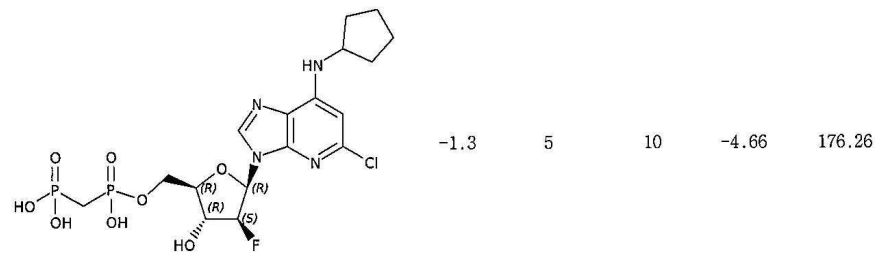
[0397]



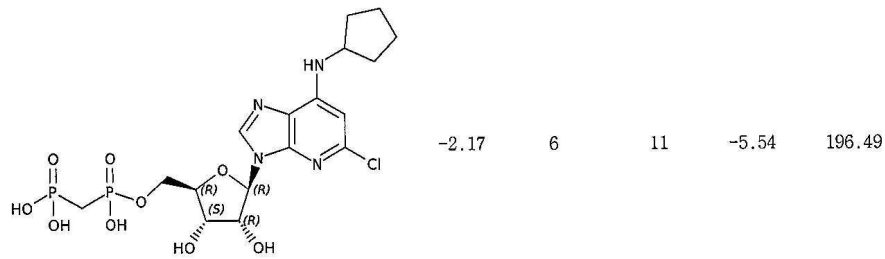
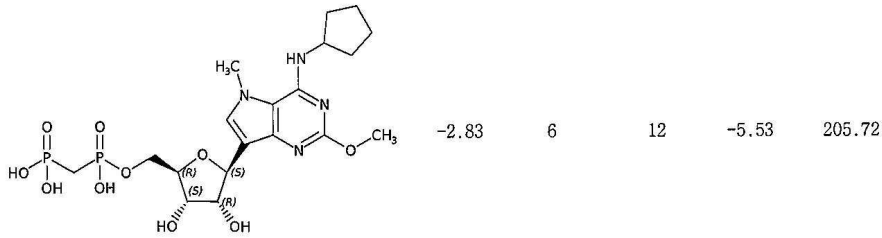
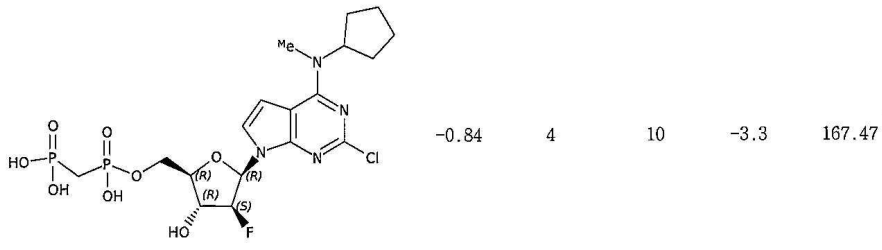
[0398]



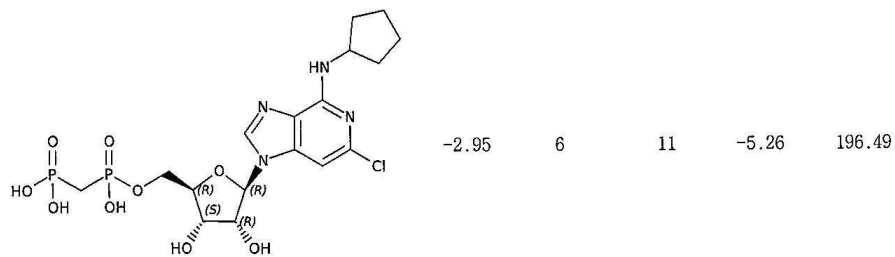
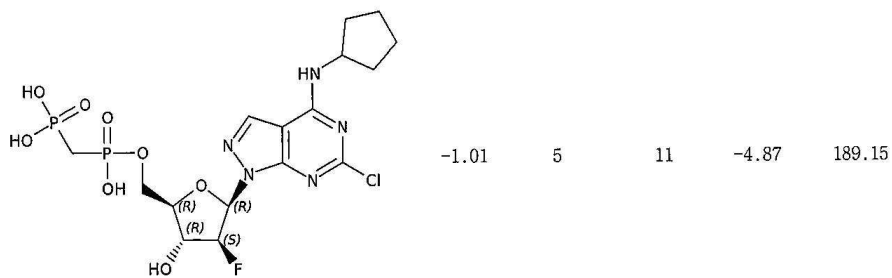
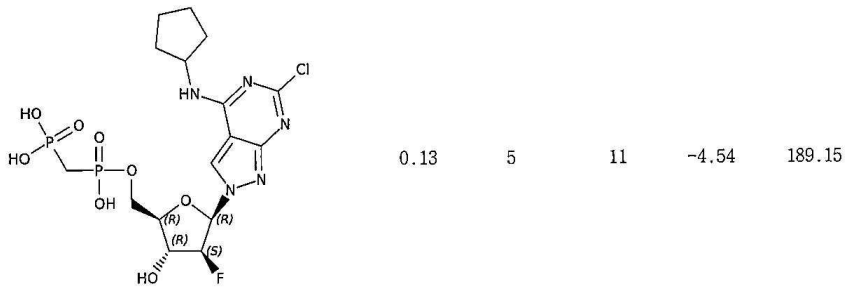
[0399]



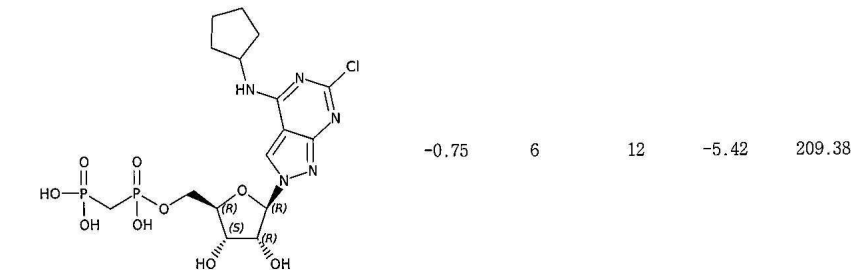
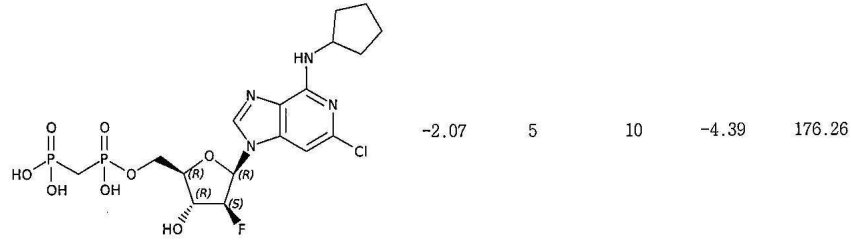
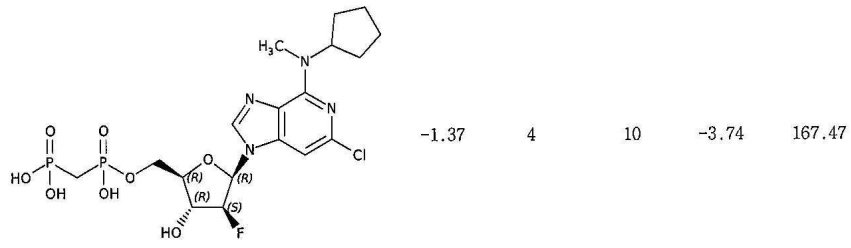
[0400]



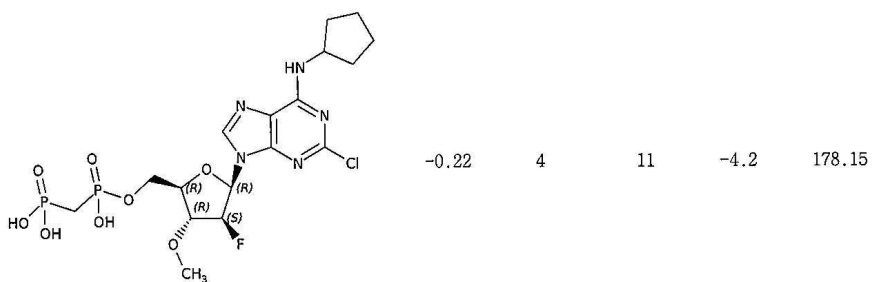
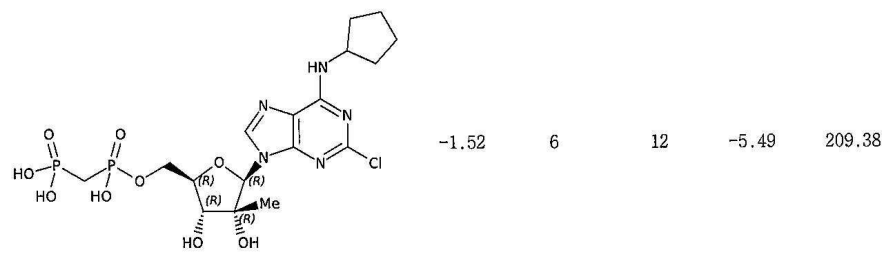
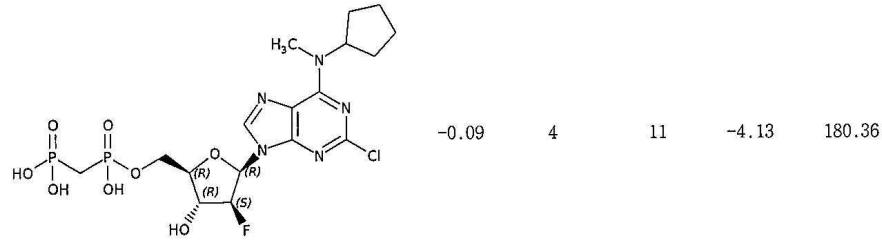
[0401]



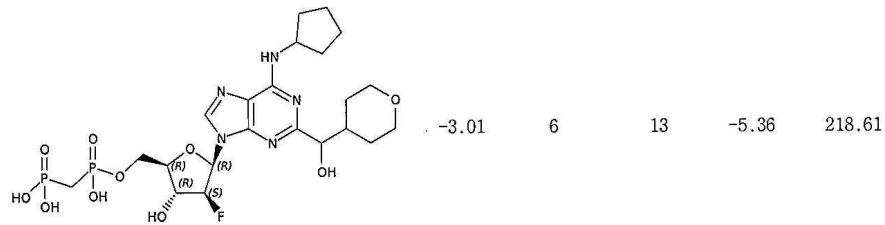
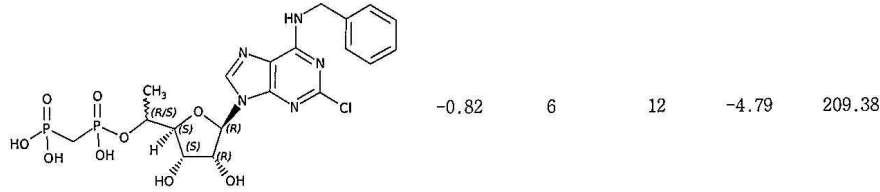
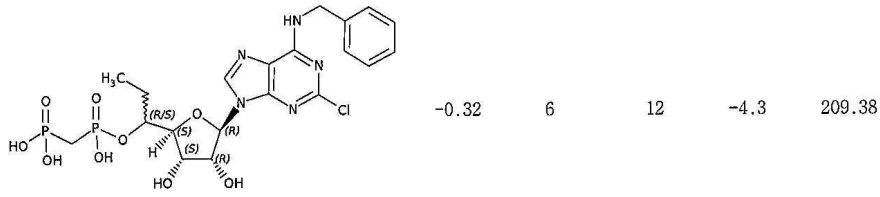
[0402]



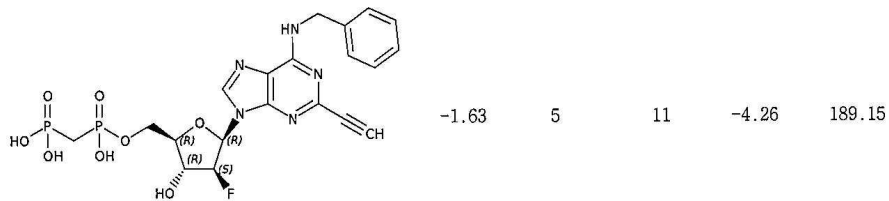
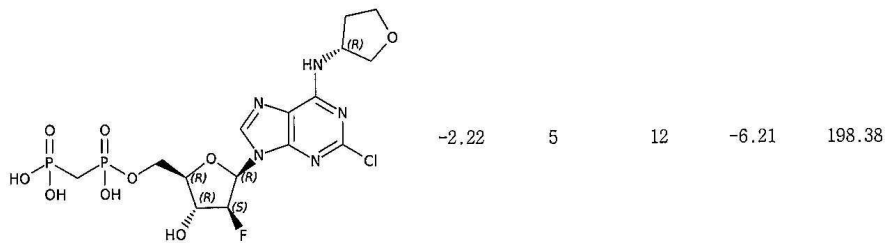
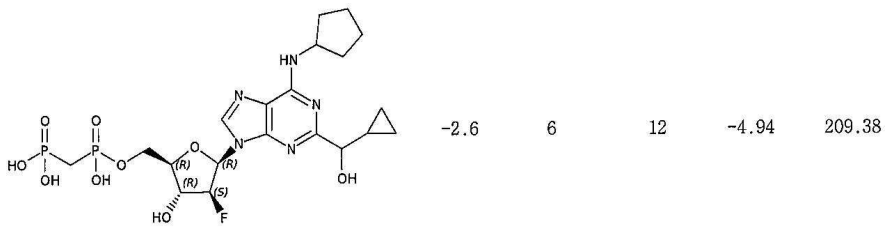
[0403]



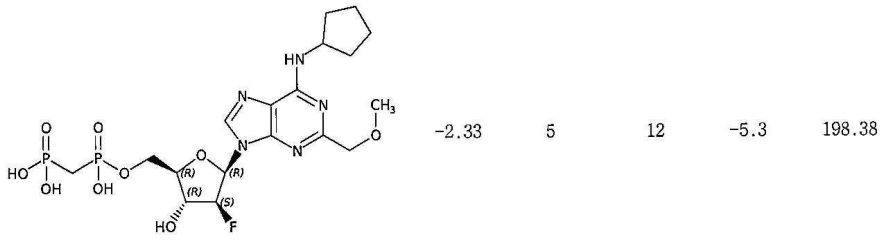
[0404]



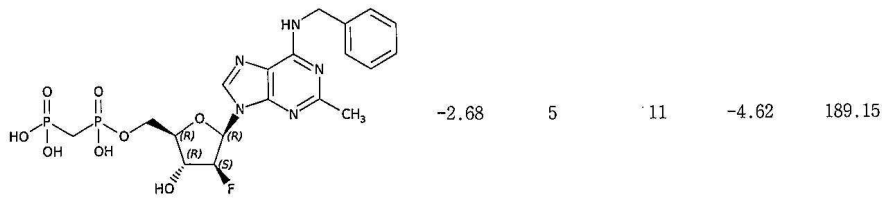
[0405]



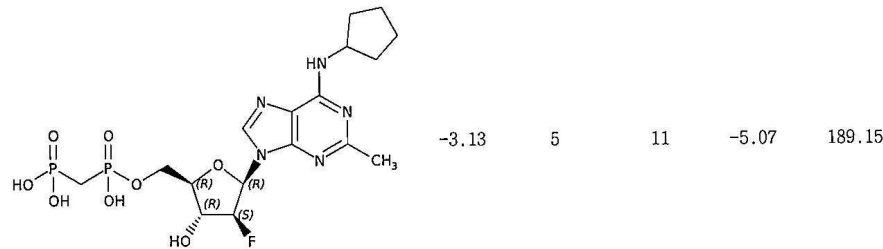
[0406]



-2.33      5      12      -5.3      198.38

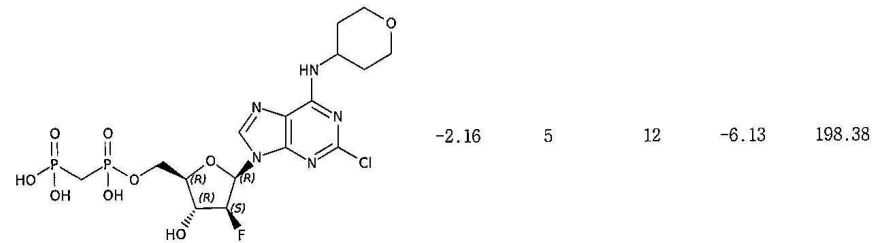


-2.68      5      11      -4.62      189.15

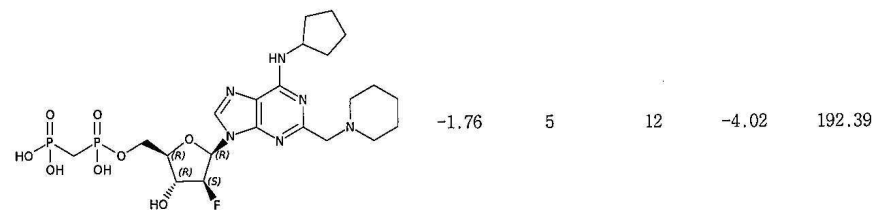


-3.13      5      11      -5.07      189.15

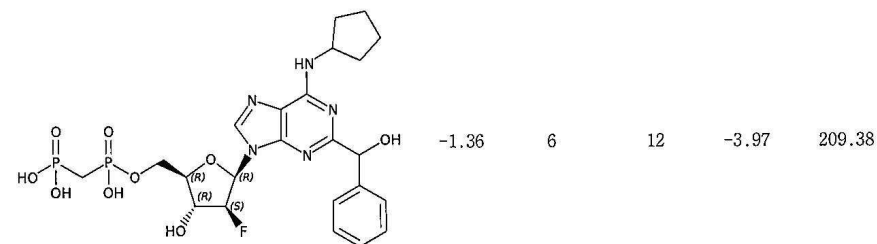
[0407]



-2.16      5      12      -6.13      198.38

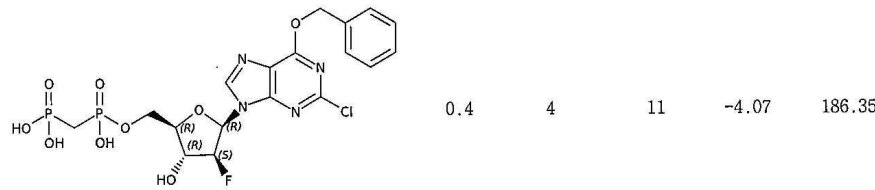
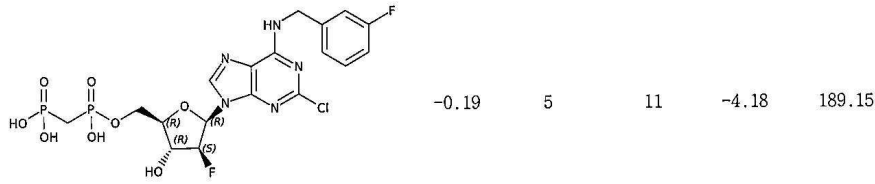
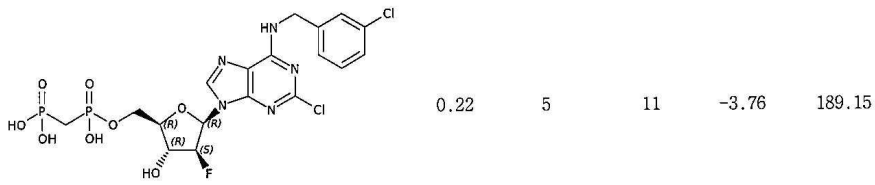


-1.76      5      12      -4.02      192.39

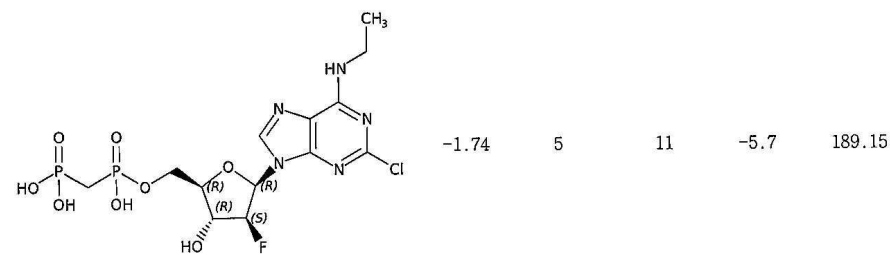
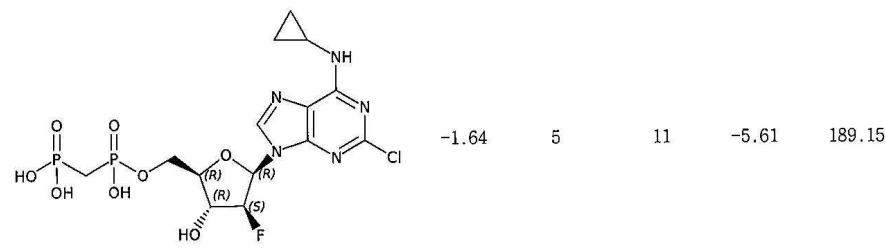
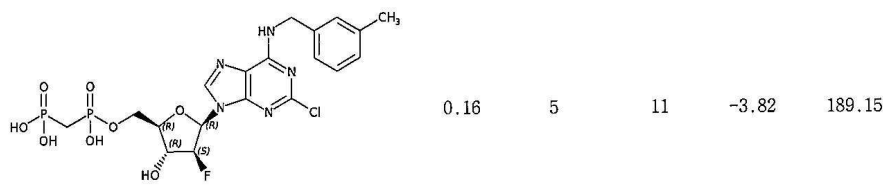


-1.36      6      12      -3.97      209.38

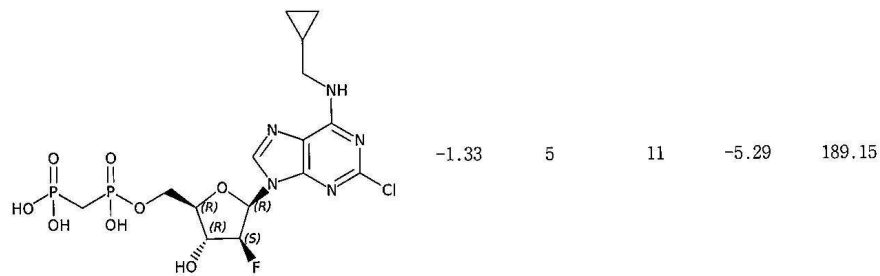
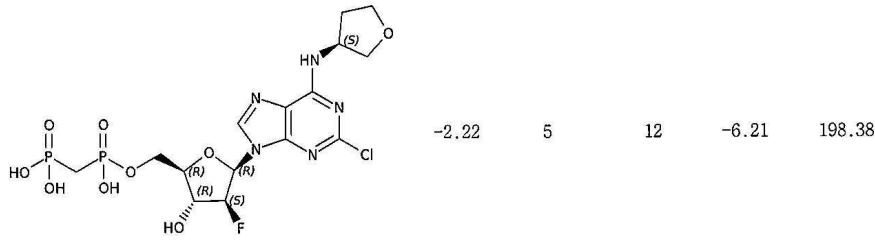
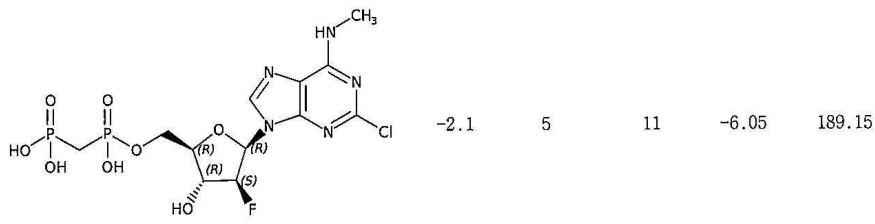
[0408]



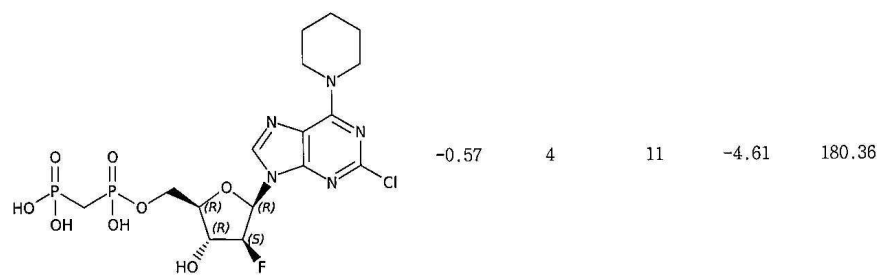
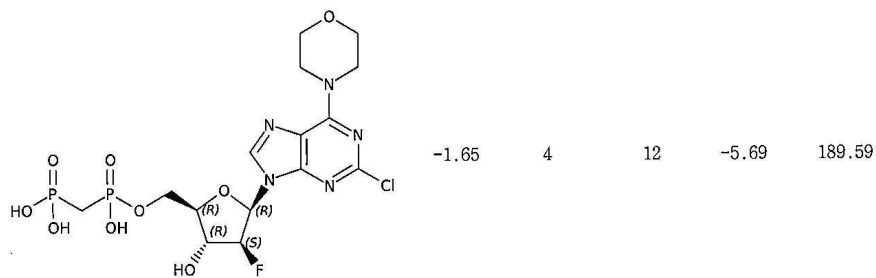
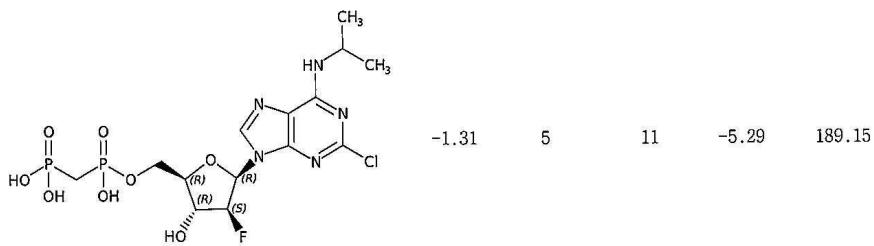
[0409]



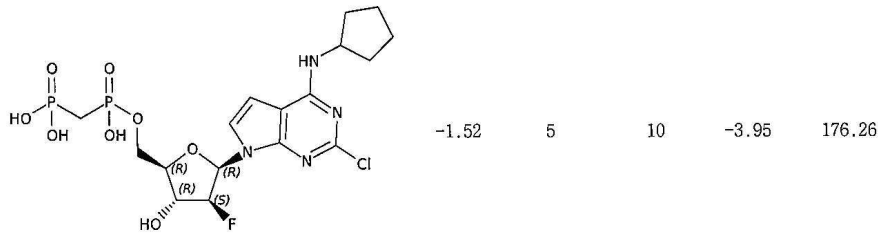
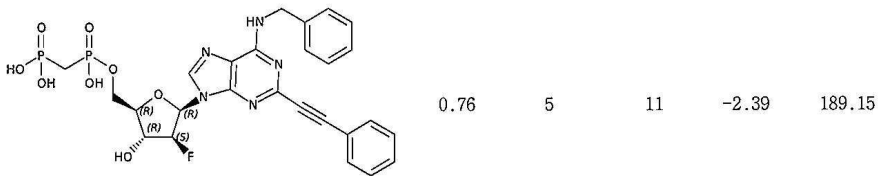
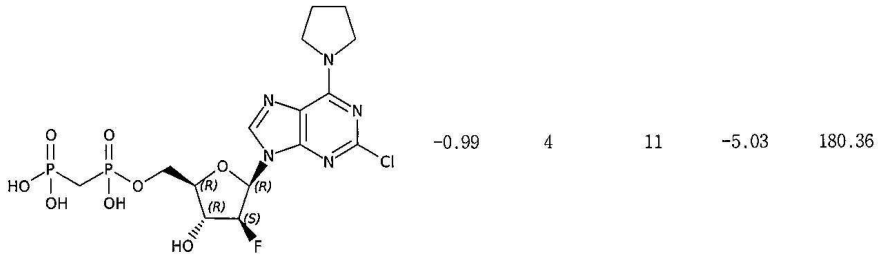
[0410]



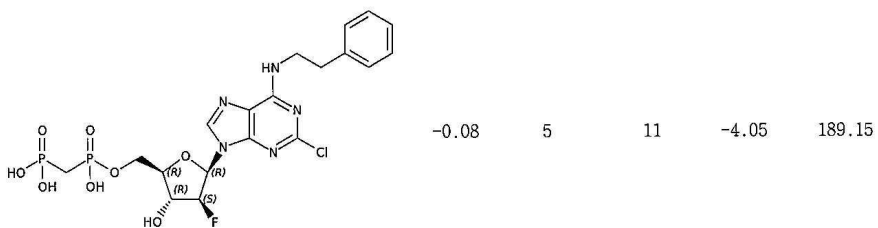
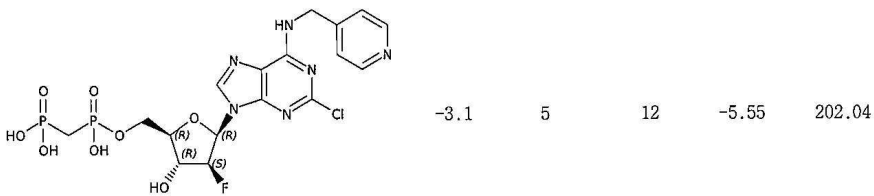
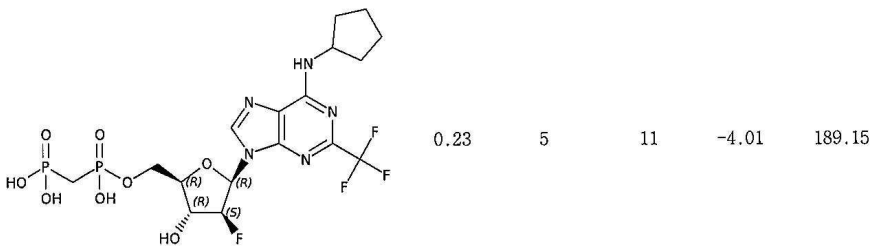
[0411]



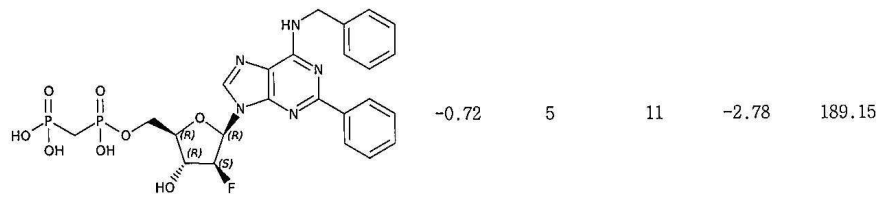
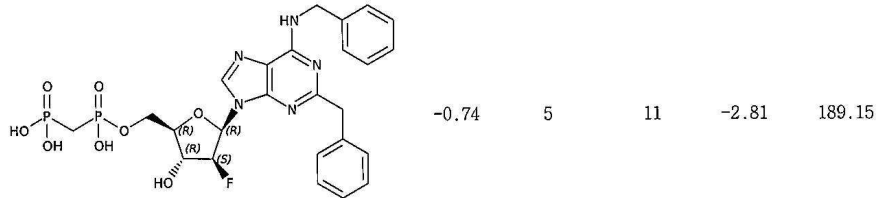
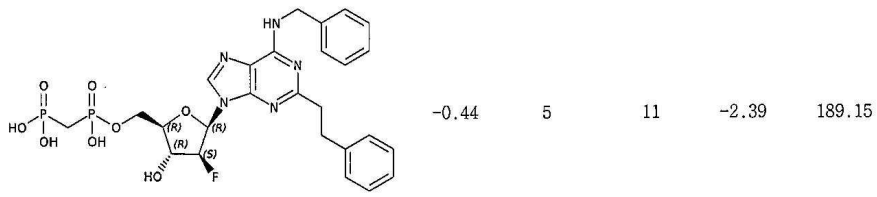
[0412]



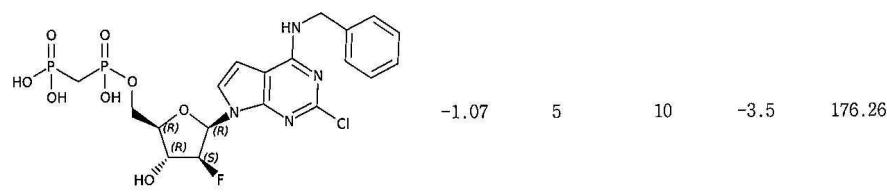
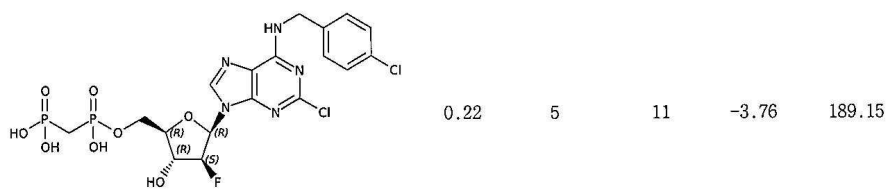
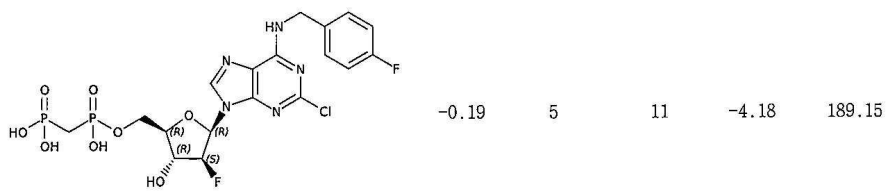
[0413]



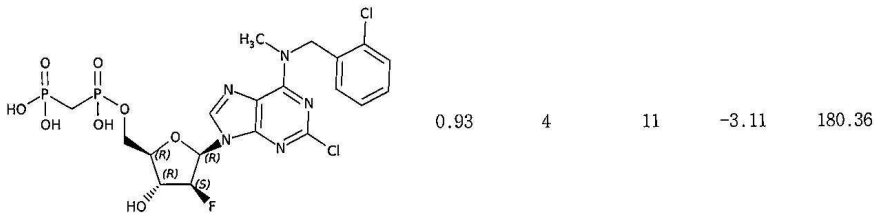
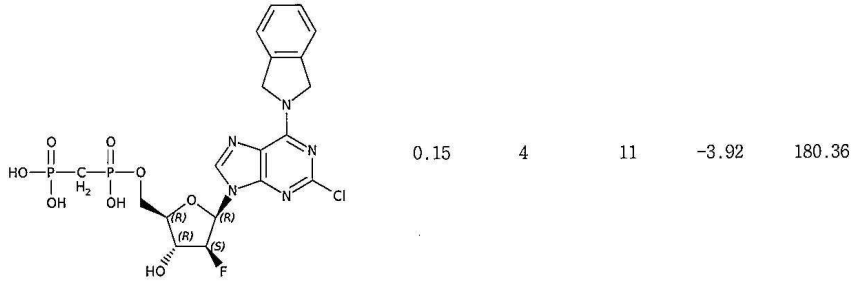
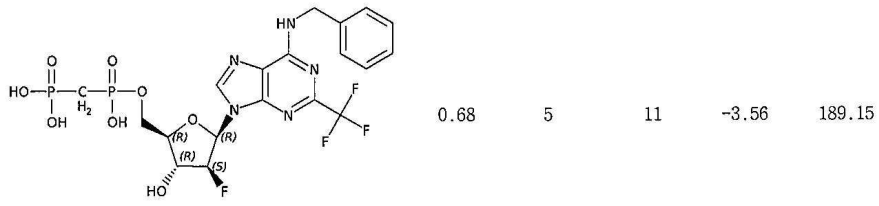
[0414]



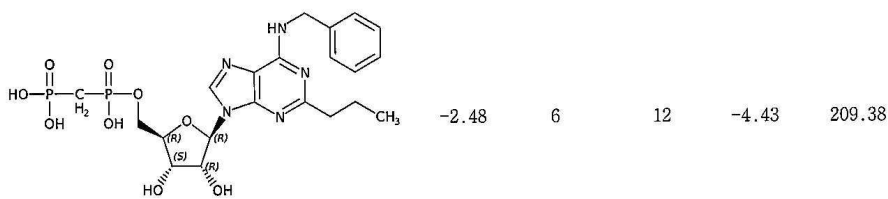
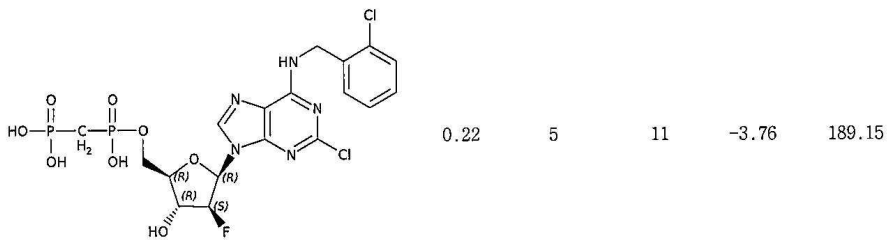
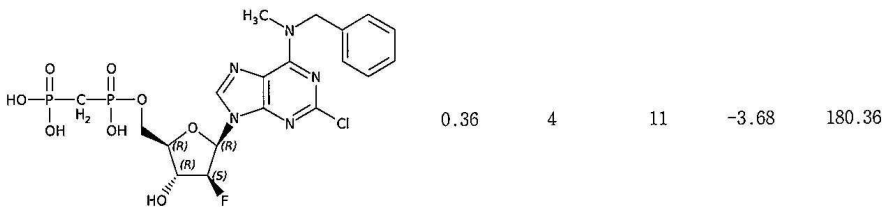
[0415]



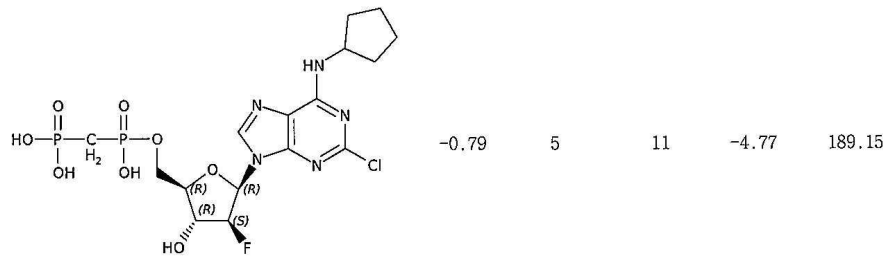
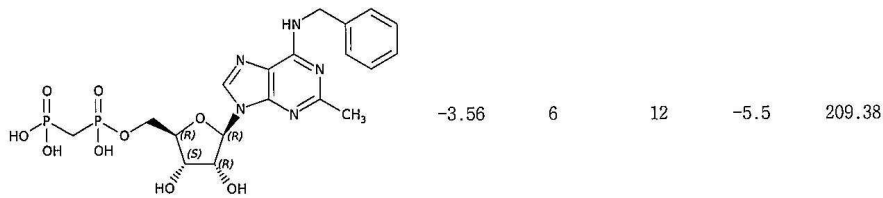
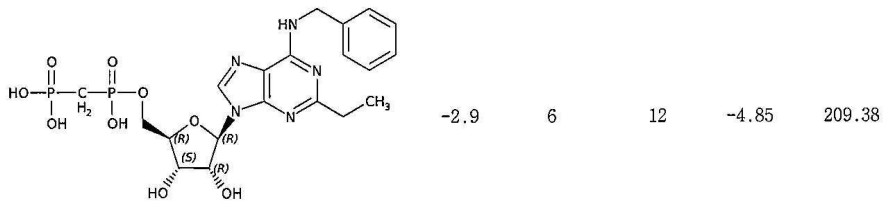
[0416]



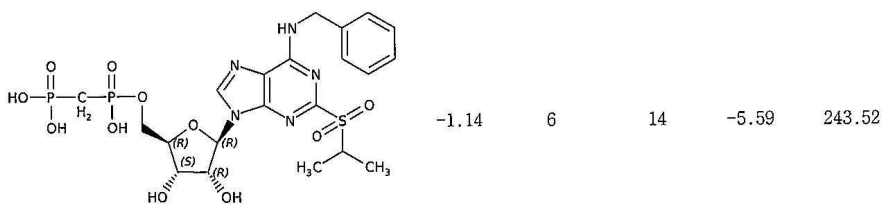
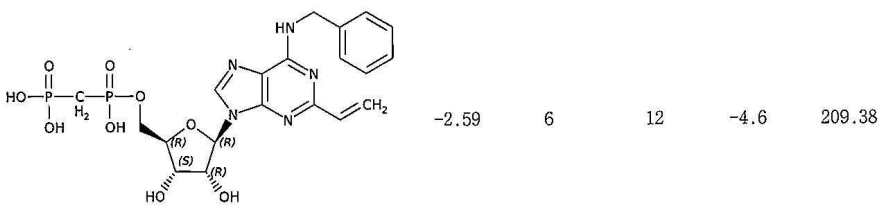
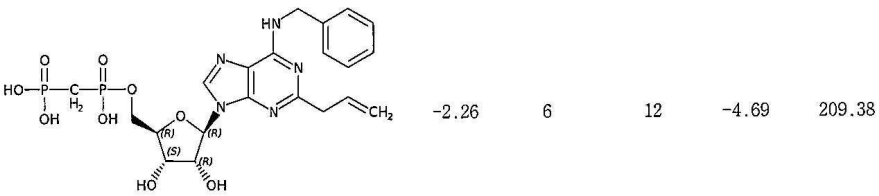
[0417]



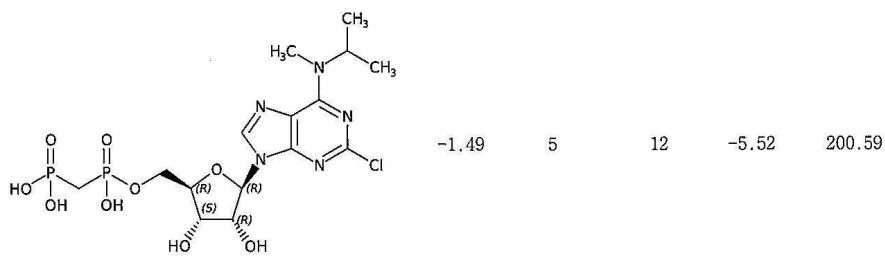
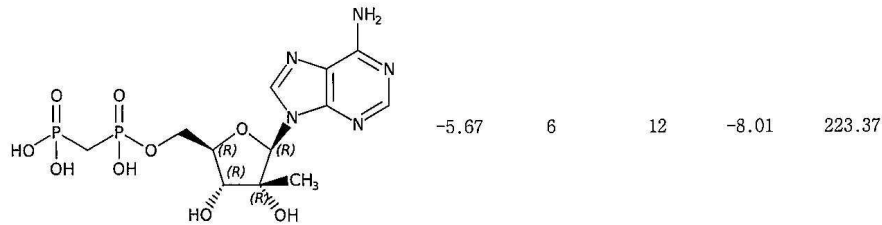
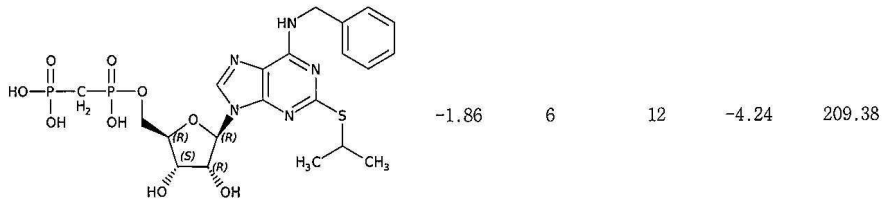
[0418]



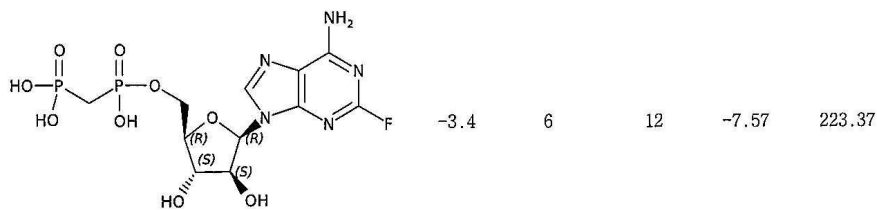
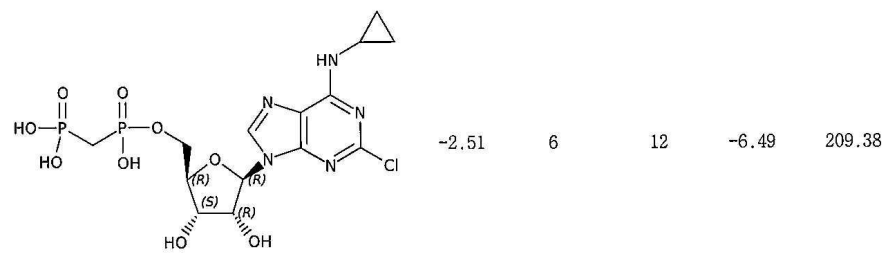
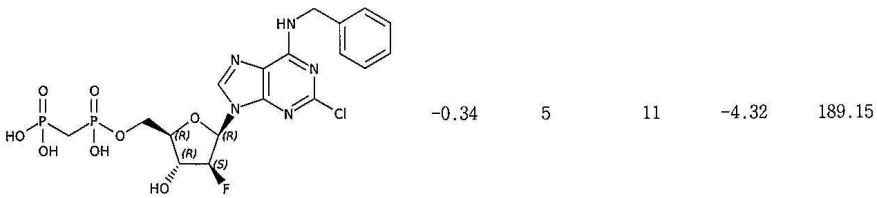
[0419]



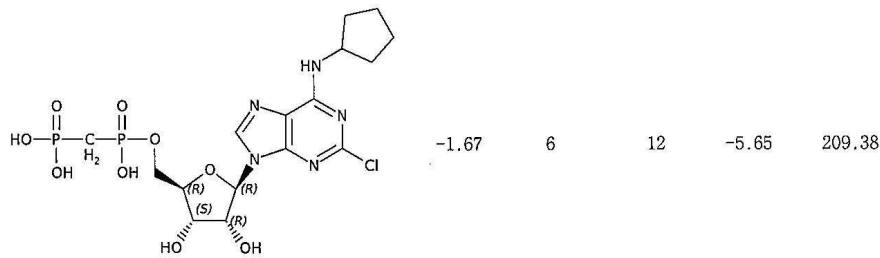
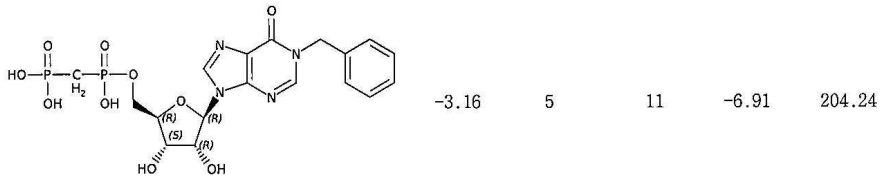
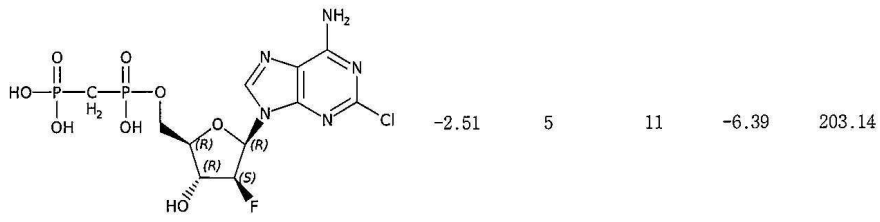
[0420]



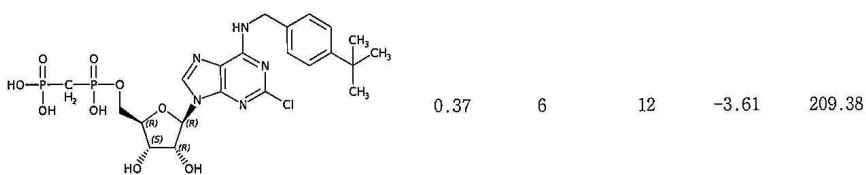
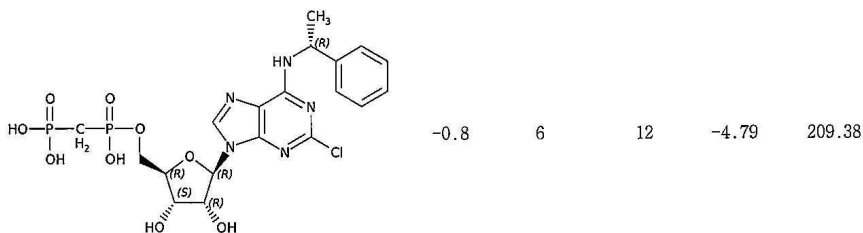
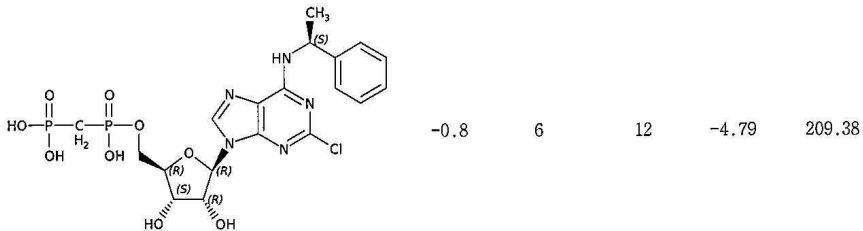
[0421]



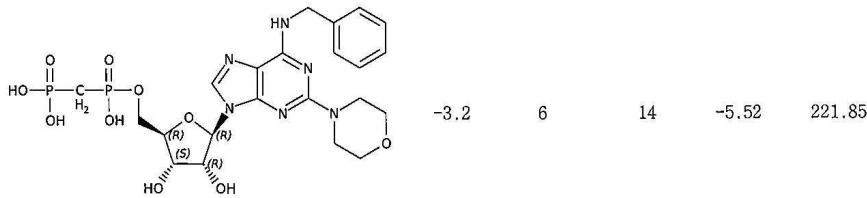
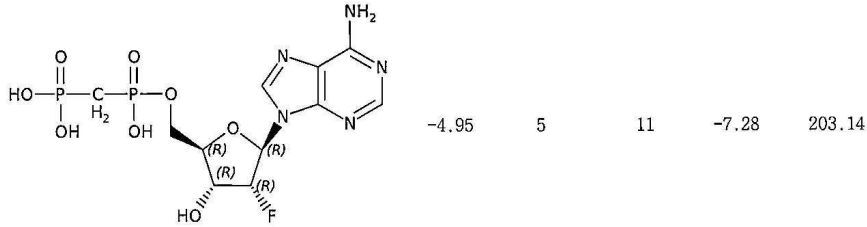
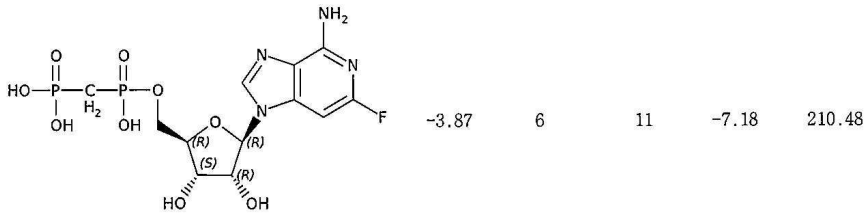
[0422]



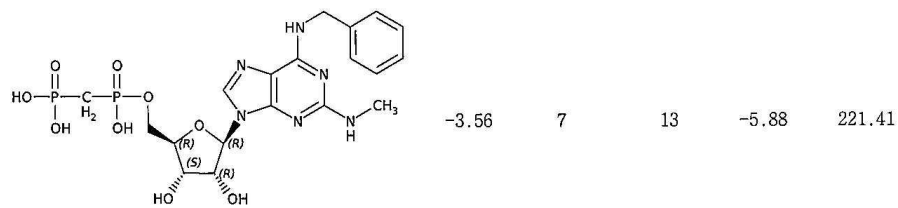
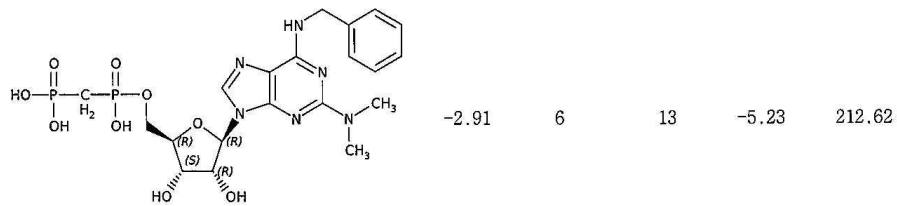
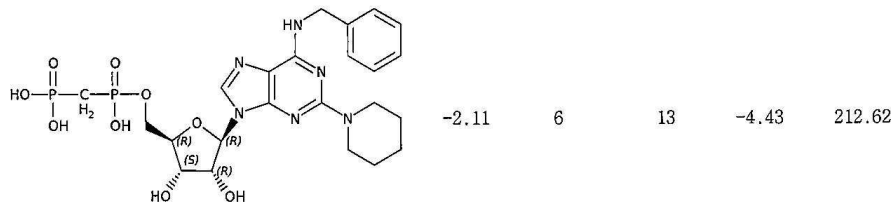
[0423]



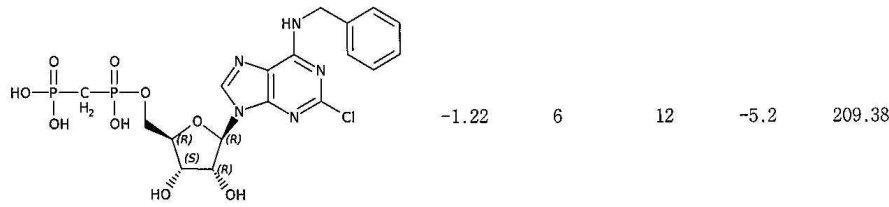
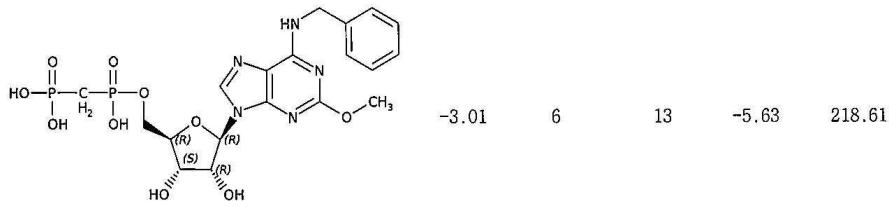
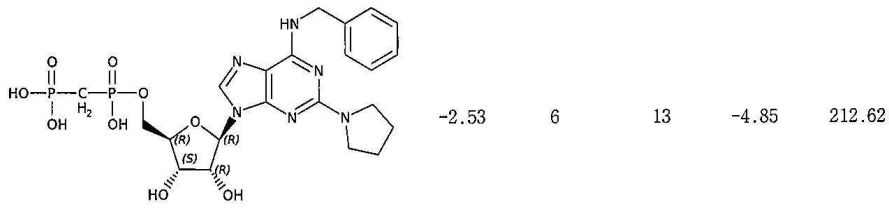
[0424]



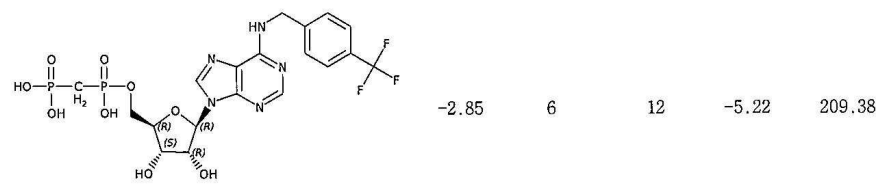
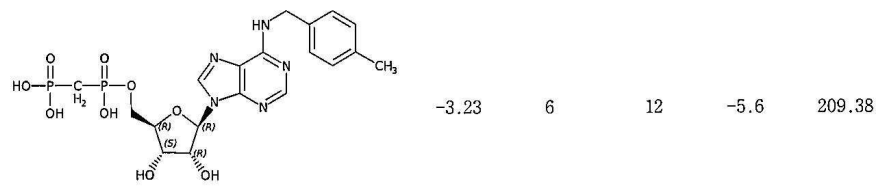
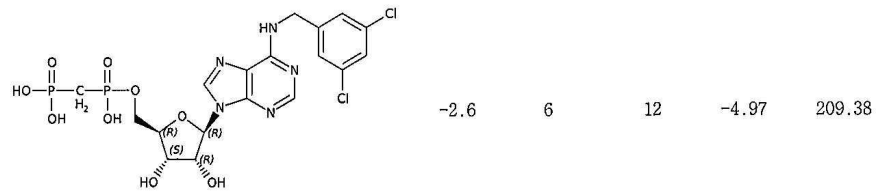
[0425]



[0426]

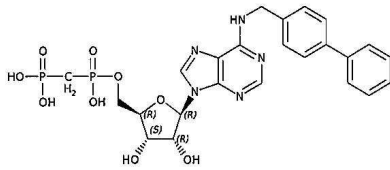


[0427]

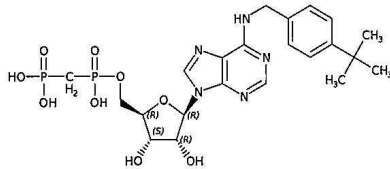


[0428]

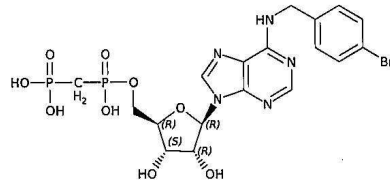
-2.07 6 12 -4.44 209.38



-2.14 6 12 -4.51 209.38

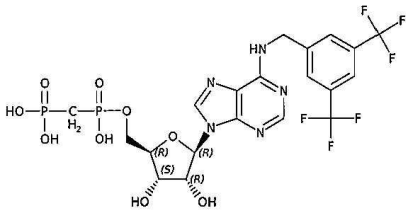


-2.96 6 12 -5.33 209.38

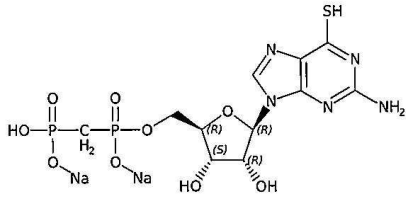


[0429]

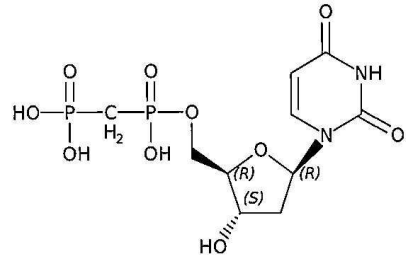
-1.97      6            12           -4.34      209.38



-2.58      5            10           -3.69      199.98

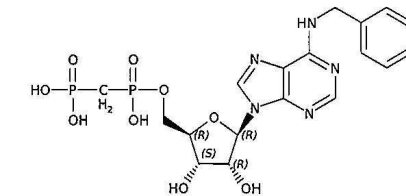


-2.76      5            9            -7.43      182.93



[0430]

-3.73      6            12           -6.1        209.38



[0431]

[0432]      **합성 방법**

[0433]      일반적으로, 본원에 및 상기 표에 제공된 화합물은 관련된 출원 WO 2017/120508호, WO 2018/067424호 및 WO 2018/094148호에 기술된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 경로 및 화합물의 선택된 예는 하기 실시예에 제공된다.

[0434]      **억제제 특성을 향상시키기 위한 변형**

[0435]      본원에 개시된 치료 양식 및/또는 이들이 투여되는 방식의 하나 이상의 물리적 특성을 개선시키는 것이 종종 유리하고, 때로는 필수적이다. 물리적 특성의 개선은, 예를 들어, 수용성, 생체이용률, 혈청 반감기 및/또는 치료 반감기를 증가시키는 방법; 및/또는 생물학적 활성을 조절하는 방법을 포함한다.

[0436]      당 분야에 공지된 변형은 페길화, Fc-융합 및 알부민 융합을 포함한다. 보통은 큰 분자 제제(예를 들어, 폴리펩티드)와 관련이 있지만, 그러한 변형은 최근에 특정 작은 분자로 평가되었다. 예로서, Chiang, M. 등(*J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136(9):3370-73)은 면역글로불린 Fc 도메인에 컨쥬게이션된 아데노신 2a 수용체의 소분자 효능제를 기술한다. 소분자-Fc 컨쥬게이트는 강력한 Fc 수용체 및 아데노신 2a 수용체 상호작용을 유지하고 컨쥬게이션되지 않은 소분자에 비해 우수한 특성을 나타내었다. 소분자 치료제에 대한 PEG 분자의 공유 부착이 또

한 기술되었다(Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38:421-44).

- [0437] **치료 및 예방 용도**
- [0438] 본 발명은 광범위한 질병, 장애 및/또는 질환, 및/또는 이들의 증상의 치료 또는 예방에서 본원에 기재된 아르기나아제 억제제의 사용을 고려한다. 특정 용도가 이하에서 상세하게 설명되지만, 본 발명은 이에 제한되지 않는 것이 이해되어야 한다. 또한, 특정 질병, 장애 및 질환의 일반적인 범주가 이하에 개시되지만, 질병, 장애 및 질환 중 일부는 하나 초과 범주의 구성원일 수 있고, 다른 것들은 기재된 임의 범주의 구성원이 아닐 수 있다.
- [0439] **종양학-관련 장애.** 본 발명에 따르면, CD73 억제제는 암, 예를 들어, 자궁, 자궁경부, 유방, 전립선, 고환, 위장관(예를 들어, 식도, 인두, 위, 소장 또는 대장, 결장, 또는 직장), 신장, 신장 세포, 방광, 뼈, 골수, 피부, 두경부, 간, 담낭, 심장, 폐, 췌장, 타액 샘, 부신, 갑상선, 뇌(예를 들어, 신경아교종), 신경절, 중추신경계(CNS) 및 말초 신경계(PNS)의 암, 및 조혈계 및 면역계(예를 들어, 비장 또는 흉선)의 암을 포함하는 증식성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 면역원성 종양, 비면역원성 종양, 휴먼성 종양, 바이러스-유도 암(예를 들어, 상피 세포 암, 내피 세포 암, 편평 세포 암종 및 유두종 바이러스), 선암종, 림프종, 암종, 흑색종, 백혈병, 골수종, 육종, 기형암종, 화학적-유도 암, 전이, 및 혈관신생을 포함하는 다른 암-관련 질병, 장애 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 예를 들어, 조절 T-세포 및/또는 CD8+ T-세포의 활성을 조절함으로써 종양 세포 또는 암 세포 항원에 대한 내성을 감소시키는 것을 고려한다[예를 들어, 문헌[Ramirez-Montagut, et al. (2003) Oncogene 22:3180-87; 및 Sawaya, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:1501-09] 참조]. 특정 구체예에서, 종양 또는 암은 결장암, 난소암, 유방암, 흑색종, 폐암, 아교모세포종, 또는 백혈병이다. 암-관련 질병, 장애 및 질환이라는 용어(들)의 사용은 암과 직접 또는 간접적으로 관련된 상태를 광범위하게 지칭하는 것을 의미하고, 예를 들어, 혈관신생 및 이형성증과 같은 전암성 상태를 포함한다.
- [0440] 특정 구체예에서, 암은 전이성이거나 전이될 위험이 있거나, 혈액 또는 골수의 암(예를 들어, 백혈병)을 포함하여, 광범위 조직에서 발생할 수 있다. 일부 추가 구체예에서, 본 발명의 화합물은 T-세포 관용성을 극복하기 위해 사용될 수 있다.
- [0441] 일부 구체예에서, 본 발명은 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료제 또는 진단제로 증식성 질환, 암, 종양, 또는 전암성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이의 예는 본원의 다른 곳에 제시되어 있다.
- [0442] **면역-관련 장애 및 염증 성분을 갖는 장애.** 본원에 사용되는 "면역 질병", "면역 질환", "면역 장애", "염증성 질병", "염증성 질환", "염증성 장애" 등과 같은 용어는 일부 치료 효과가 달성되도록 본원에 기재된 CD73 억제제에 의해 치료될 수 있는 염증 요소를 갖는 임의의 면역-관련 질환(예를 들어, 자가면역 질환) 또는 장애를 광범위하게 포함하는 것을 의미한다. 그러한 상태는 종종 다른 질병, 장애 및 질환과 불가분의 관계에 있다. 예로서, "면역 질환"은 면역 시스템에 의한 근절에 저항하는 감염(급성 및 만성), 종양, 및 암을 포함하는; 암, 종양, 및 혈관신생과 같은 증식성 질환을 지칭할 수 있다.
- [0443] 본원에 기술된 CD73 억제제는 면역 반응을 증가 또는 향상시키고; 백신 효능 증가를 포함하여, 면역화를 개선시키고; 염증을 증가시키는데 사용될 수 있다. 면역 결핍 질환, 면역억제성 의학 치료, 급성 및/또는 만성 감염, 및 노화와 관련된 면역 결핍증은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료될 수 있다. CD73 억제제는 또한 골수 이식, 화학요법, 또는 방사선 요법을 받은 환자를 포함하여, 의인성-유도 면역 억제로 고통받는 환자의 면역 시스템을 자극하는데 사용될 수 있다.
- [0444] 본 개시내용의 특정 구체예에서, 본원에 기술된 CD73 억제제는 애췌번트 활성을 제공함으로써 항원에 대한 면역 반응을 증가 또는 향상시키는데 사용된다. 특정 구체예에서, 항원 또는 백신에 대한 면역 반응을 연장시키기 위해 적어도 하나의 항원 또는 백신은 본원에 기술된 적어도 하나의 CD73 억제제와 함께 대상체에 투여된다. 본 발명의 교시에 따른 적어도 하나의 CD73 억제제와 함께, 바이러스, 박테리아, 및 진균, 또는 이들의 일부, 단백질, 펩티드, 종양-특이적 항원, 및 핵산 백신을 비제한적으로 포함하는 적어도 하나의 항원성 제제 또는 백신 성분을 포함하는 치료 조성물이 또한 제공된다.
- [0445] **미생물-관련 장애.** CD73의 면역억제 및 항-염증 활성을 억제함으로써, 본 발명은 CD73 억제제로의 치료가 유리할 수 있는 임의의 바이러스, 박테리아, 진균, 기생충 또는 다른 감염성 질병, 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방에서 본원에 기재된 CD73 억제제의 사용을 고려한다. 이러한 질병 및 장애의 예는 HIV 및 AIDS, 스타필로코쿠스 및 스트렙토코쿠스 감염(예를 들어, 각각 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 및 스트렙토

코쿠스 상귀니스(*streptococcus sanguinis*)), 리슈마니아, 톡소플라스마, 트리코모나스, 지아르디아, 캔디다 알비칸스(*candida albicans*), 바실러스 안트라시스(*bacillus anthracis*), 및 슈도모나스 아에루기노사(*pseudomonas aeruginosa*)를 포함한다. 본 발명의 화합물은 폐혈증을 치료하고, 박테리아 성장을 감소 또는 억제하며, 염증성 사이토카인을 감소 또는 억제하는데 사용될 수 있다.

[0446] **CNS-관련 및 신경학적 장애.** CD73의 억제제는 또한, 인지 기능 및 운동 기능의 손상과 관련된 장애를 포함하는, 중추신경계와 일부 관련이 있는 신경학적, 신경정신적, 신경퇴행성 또는 다른 질병, 장애 및 질환을 갖는 환자에 대한 중요한 치료 전략일 수 있다. 예는 파킨슨병, 피라미드 바깥길 증후군(EPS), 긴장 이상, 정좌 불능, 지발성 안면 마비, 하지 불안 증후군(RLS), 간질, 수면중 주기적 사지 운동(PLMS), 주의력 결핍 장애, 우울증, 불안, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 뇌허혈, 출혈성 뇌졸중, 지주막하 출혈, 및 외상성 뇌 손상을 포함한다.

[0447] **다른 장애.** 본 발명의 구체예는 적어도 일부 수준의 CD73 억제제로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 다른 장애의 치료 또는 예방을 위해 대상체에 본원에 기재된 CD73 억제제의 투여를 고려한다. 그러한 질병, 장애 및 질환은, 예를 들어, 심혈관(예를 들어, 심장 허혈), 위장(예를 들어, 크론병), 대사(예를 들어, 당뇨병), 간(예를 들어, 간 섬유증, NASH, 및 NAFLD), 폐(예를 들어, COPD 및 천식), 안과(예를 들어, 당뇨병성 망막병증), 및 신장(예를 들어, 신부전) 장애를 포함한다.

[0448] 일부 구체예에서, 본 발명의 CD73 억제제는 스타틴-유도 아데노신 생성을 억제하거나 스타틴(예를 들어, 로바스타틴 및 프라바스타틴)을 복용한 대상체에서 스타틴에 의해 야기된 혈당을 줄이거나 이의 증가를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0449] **약제 조성물**

[0450] 본 발명의 CD73 억제제는 대상체에 투여하기에 적합한 조성물의 형태일 수 있다. 일반적으로, 그러한 조성물은 CD73 억제제(들) 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함하는 "약제 조성물"이다. 특정 구체예에서, CD73 억제제는 치료적으로 허용되는 양으로 존재한다. 약제 조성물은 본 발명의 방법에 사용될 수 있으므로; 예를 들어, 약제 조성물은 본원에 기재된 치료적 및 예방적 방법 및 용도를 실시하기 위해 대상체에 생체의 또는 생체내 투여될 수 있다.

[0451] 본 발명의 약제 조성물은 의도된 방법 또는 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화 될 수 있고; 예시적인 투여 경로는 본원에 기재되어 있다. 또한, 약제 조성물은 본 발명에 의해 고려되는 질병, 장애 및 질환을 치료 또는 예방하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 다른 치료적 활성제 또는 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0452] 약제 조성물은 전형적으로 본 발명에 의해 고려되는 치료적 유효량의 CD73 억제제 및 하나 이상의 약제학적 및 생리학적으로 허용되는 제형화제를 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제는 항산화제(예를 들어, 아스코르브산 및 소듐 바이셀페이트), 보존제(예를 들어, 벤질 알콜, 메틸 파라벤, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트), 에멀전화제, 현탁제, 분산제, 용매, 충전제, 증량제, 세제, 완충제, 비히클, 희석제, 및/또는 에췌버트를 비제한적으로 포함한다. 예를 들어, 적합한 비히클은, 아마도 비경구 투여를 위해 약제 조성물에 공통인 다른 물질이 보충된 생리학적 염수 용액 또는 시트레이트 완충된 염수일 수 있다. 중성 완충된 염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 당업자는 본원에서 고려되는 약제 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 다양한 완충제를 쉽게 인지할 것이다. 전형적인 완충제는 약제학적으로 허용되는 약산, 약염기, 또는 이들의 혼합물을 비제한적으로 포함한다. 예로서, 완충제 성분은 인산, 타르타르산, 락트산, 석신산, 시트르산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 및 이들의 염과 같은 수용성 물질일 수 있다. 허용되는 완충용 제제는, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설포산)(HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄설포산(MES), 2-(N-모르폴리노)에탄설포산 소듐 염(MES), 3-(N-모르폴리노)프로판설포산(MOPS), 및 N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설포산(TAPS)을 포함한다.

[0453] 약제 조성물을 제형화한 후, 이것은 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 고체, 또는 탈수되거나 동결건조된 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 그러한 제형은 즉시-사용 가능한 형태, 사용 전에 재구성을 필요로 하는 동결건조된 형태, 사용 전에 희석이 필요한 액체 형태, 또는 다른 허용되는 형태로 저장될 수 있다. 일부 구체예에서, 약제 조성물은 단일-용량 용기(예를 들어, 단일-사용 바이알, 앰풀, 주사기, 또는 자가주사기(예를 들어, EpiPen® 과 유사함))에 제공되는 반면, 다른 구체예에서, 다중-용량 용기(예를 들어, 다회-사용 바이알)가 제공된다.

- [0454] 제형은 또한 리포솜, 하이드로겔, 프로드러그 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어된 방출 제형과 같은, 조성물을 신체로부터의 빠른 분해 또는 제거에 대해 보호하는 담체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다. 임플란트(예를 들어, 이식 가능한 펌프) 및 카테터 시스템, 저속 주입 펌프 및 장치를 포함하는 임의의 약물 전달 장치가 CD73 억제제를 전달하는데 사용될 수 있고, 이들 모두는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0455] 일반적으로 피하 또는 근내 투여되는 데포 주사는 또한 본원에 기재된 CD73 억제제를 소정의 기간 동안 방출하기 위해 이용될 수 있다. 데포 주사는 대개 고체- 또는 오일-기반이며 일반적으로 본원에 개시된 제형 성분 중 적어도 하나를 포함한다. 당업자는 데포 주사의 가능한 제형 및 사용에 익숙하다.
- [0456] 본원에 제공된 바와 같은 약제 조성물은 또한 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본원에 언급된 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한, 예를 들어, 1,3-부탄 디올의 용액으로서, 무독성의 비경구적으로-허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 희석제, 용매 및 분산 매질은 물, 링거액, 등장성 소듐 클로라이드 용액, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, NJ) 또는 포스페이트 완충된 염수(PBS), 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 또한, 용매 또는 현탁 매질로서 멸균 고정유가 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 부드러운 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용된다. 흡수를 지연시키는 제제(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴)를 포함시킴으로써 특정 주사용 제형의 연장된 흡수가 달성될 수 있다.
- [0457] **투여 경로**
- [0458] 본 발명은 임의의 적절한 방식으로 CD73 억제제 및 이의 조성물의 투여를 고려한다. 적합한 투여 경로는 경구, 비경구(예를 들어, 근내, 정맥내, 피하(예를 들어, 주사 또는 임플란트), 복강내, 수조내, 관절내, 복강내, 뇌내(실질내) 및 뇌실내), 및 안내를 포함한다. 일반적으로 피하 또는 근내 투여되는 데포 주사는 또한 본원에 기술된 CD73 억제제를 소정의 기간 동안 방출하기 위해 이용될 수 있다.
- [0459] **병용 요법**
- [0460] 본 발명은 CD73 억제제를 단독으로 또는 하나 이상의 활성 치료제와 함께 사용하는 것을 고려한다. 추가 활성 치료제는 작은 화학 분자; 거대분자, 예를 들어, 단백질, 항체, 펩티도이드, 펩티드, DNA, RNA 또는 그러한 거대분자의 단편; 또는 세포 또는 유전자 요법일 수 있다. 그러한 병용 요법에서, 다양한 활성제는 상이한 보완적인 작용 메커니즘을 빈번하게 갖는다. 그러한 병용 요법은 하나 이상의 제제의 용량 감소를 허용함에 의해, 하나 이상의 제제와 관련된 부작용을 감소시키거나 제거함으로써 특히 유리할 수 있다. 또한, 그러한 병용 요법은 근본적인 질병, 장애, 또는 질환에 상승적인 치료 또는 예방 효과를 가질 수 있다.
- [0461] 본원에서 사용되는 "조합물"은 별도로 투여될 수 있는, 예를 들어, 별도 투여를 위해 별도로 제형화될 수 있는 요법(예를 들어, 키트로 제공될 수 있음), 및 단일 제형으로 함께 투여될 수 있는 요법(즉, "공동-제형")을 포함하고자 한다.
- [0462] 특정 구체예에서, CD73 억제제는 순차적으로 투여되거나 적용되는데, 예를 들어, 한 제제가 하나 이상의 다른 제제보다 먼저 투여된다. 다른 구체예에서, CD73 억제제는 동시에 투여될 수 있고, 예를 들어, 2개 이상의 제제는 동시에 또는 대략 동시에 투여되고; 2개 이상의 제제는 2개 이상의 별도 제형에 존재하거나 단일 제형(즉, 공동-제형)으로 조합될 수 있다. 2개 이상의 제제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는지 여부와 무관하게, 이들은 본 발명의 목적을 위해 함께 투여되는 것으로 간주된다.
- [0463] 본원에 기술된 CD73 억제제는 상황에 적절한 임의의 방식으로 적어도 하나의 다른 (활성) 제제와 함께 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 적어도 하나의 활성제 및 본 발명의 적어도 하나의 CD73 억제제로의 치료는 일정 기간 동안 유지된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 CD73 억제제로의 치료가 일정한 투여 요법으로 유지되는 동안, 적어도 하나의 활성제로의 치료는 감소되거나 중단된다(예를 들어, 대상체가 안정한 경우). 추가 구체예에서, 본 발명의 CD73 억제제로의 치료가 감소되는 동안(예를 들어, 저 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 투여 요법), 적어도 하나의 활성제로의 치료는 감소되거나 중단된다(예를 들어, 대상체가 안정한 경우). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제로의 치료는 감소되거나 중단되고(예를 들어, 대상체가 안정한 경우) 본 발명의 CD73 억제제로의 치료는 증가한다(예를 들어, 고 용량, 보다 빈번한 투여 또는 더 긴 치료 요법). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제로의 치료는 유지되고 본 발명의 CD73 억제제로의 치료는 감소되거나 중단된다(예

를 들어, 저 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 치료 요법). 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 활성제로의 치료 및 본 발명의 CD73 억제제로의 치료는 감소되거나 중단된다(예를 들어, 저 용량, 덜 빈번한 투여 또는 더 짧은 치료 요법).

[0464] 종양학-관련 장애. 본 발명은 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료 또는 진단 제제로 증식성 질환, 암, 종양, 또는 전암성 질병, 장애 또는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0465] 특정 구체예에서, 본 발명은 종양 성장의 부가적 또는 상승적 억제를 달성하기 위해 신호 변환 억제제(STI)와 함께 본원에 기술된 CD73 억제제의 투여를 포함하는 종양 성장의 종양 억제 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "신호 변환 억제제"는 신호전달 경로에서 하나 이상의 단계를 선택적으로 억제하는 제제를 지칭한다. 본 발명의 신호 변환 억제제(STI)는 (i) bcr/abl 키나제 억제제(예를 들어, GLEEVEC); (ii) 표피 성장 인자(EGF) 수용체 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제 및 항체; (iii) her-2/neu 수용체 억제제(예를 들어, HERCEPTIN); (iv) Akt 패밀리에 키나제 또는 Akt 경로의 억제제(예를 들어, 라파마이신); (v) 세포 주기 키나제 억제제(예를 들어, 플라보피리돌); 및 (vi) 포스포타이딜 이노시톨 키나제 억제제를 포함한다. 면역조절에 관여하는 제제는 또한 암 환자에서 종양 성장의 억제를 위해 본원에 기재된 CD73 억제제와 함께 사용될 수 있다.

[0466] 화학치료제의 예는 비제한적으로 알킬화제, 예를 들어, 티오테파(thiotepa) 및 사이클로포스파미드; 알킬 설푸네이트, 예를 들어, 부술허(busulfan), 임프로술허(improsulfan) 및 피포술허(piposulfan); 아지리딘, 예를 들어, 벤조도파(benzodopa), 카르보쿠온(carboquone), 메투레도파(meturedopa), 및 우레도파(uredopa); 에틸렌 이민 및 메틸아멜라민, 예를 들어, 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오 포스포라미드 및 트리메틸올로멜라민; 질소 머스터드, 예를 들어, 클로르암부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란(melphalan), 노벰비친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide), 우라실 머스터드; 니트로소우레아, 예를 들어, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예를 들어, 아클라시노마이신(aclacinomysins), 악티노마이신, 오프라마이신(authramycin), 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신(cactinomycin), 칼리케아마이신(calicheamicin), 카라비신(carabycin), 카미노마이신(caminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycins), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycins), 페플로마이신(peplomycin), 포트피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 켈라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신, 투베르시딘(tubercidin), 유베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 대사길항제, 예를 들어, 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예를 들어, 데노프테린(denopterin), 메토크세이트, 프테로프테린(pteropterin), 트리메토크세이트; 퓨린 유사체, 예를 들어, 플루다라빈, 6-메르 캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모 푸르(carmofur), 시타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈(enocitabine), 플록수리딘(floxuridine), 5-FU; 안드로겐, 예를 들어, 칼루스테론, 드로모스타놀론(dromostanolone) 프로피오네이트, 에피티오스탄올(epitio stanol), 메피티오스탄(mepitio stanane), 테스토락톤(testolactone); 항-부신, 예를 들어, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄(trilostane); 폴산 보충물, 예를 들어, 프롤린산(frolic acid); 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트라세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜린(demecolcine); 디아지쿠온(diaziquone); 엘포르미틴(elformithine); 엘립티늄(elliptinium) 아세테이트; 에토글루시드(etoglucid); 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난(lentinan); 로니다민(lonidamine); 미토구아존(mitoguanzone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피다몰(mopidamol); 니트라크린(nitracrine); 퀴노스타틴; 페나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 라족산(razoxane); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄; 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지쿠온(triaziquone); 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈덴신; 다카르바진; 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미톨락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노시드(Ara-C); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로르암부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 및 백금 배위 착물, 예를 들어, 시스플라틴, 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈(navelbine); 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다(xeloda); 이반드로네이트

(ibandronate); CPT11; 토포아이소머라제 억제제; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신(esperamicins); 카페시타빈; 및 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

- [0467] 화학치료제는 또한, 예를 들어, 타목시펜, 팔록시펜, 아로마타제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 오나프리스톤, 및 토레미펜을 포함하는 항-에스트로겐; 및 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린과 같은 항안드로겐; 및 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬 제제를 포함한다. 특정 구체예에서, 병용 요법은 호르몬 또는 관련 호르몬 제제의 투여를 포함한다.
- [0468] CD73 억제제와 함께 사용될 수 있는 추가 치료 방식은 방사선요법, 종양 항원에 대한 모노클로날 항체, 모노클로날 항체와 독소의 복합체, T-세포 애쥬번트, 골수 이식, 또는 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상 세포 치료), 예를 들어, 그러한 항원 제시 세포를 자극하는데 사용되는 TLR 효능제를 포함한다.
- [0469] 특정 구체예에서, 본 발명은 항-종양 활성을 갖는 면역 세포가 암 환자에게 투여되는 신규하고 유망한 형태의 개인화된 면역요법인 입양 세포 요법과 함께 본원에 기술된 화합물의 사용을 고려한다. 입양 세포 요법은 종양-침윤성 림프구(TIL) 및, 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 공학처리된 T 세포를 사용하여 탐구 중이다. 입양 세포 요법은 일반적으로 개체로부터 T 세포를 수집하고, 특정 항원을 표적화하거나 항-종양 효과를 향상시키기 위해 이들을 유전적으로 변형시키고, 이들을 충분한 수로 증폭시키고, 유전적으로 변형된 T 세포를 암 환자에게 주입하는 것을 포함한다. T 세포는 확장된 세포가 나중에 재주입되는 환자로부터 수집될 수 있거나(예를 들어, 자가) 공여자 환자로부터 수집될 수 있다(예를 들어, 동종이계).
- [0470] 특정 구체예에서, 본 발명은 유전자 발현을 침묵시키기 위해 RNA 간섭-기반 요법과 함께 본원에 기술된 화합물의 사용을 고려한다. RNAi는 더 긴 이중-가닥 RNA를 작은 간섭 RNA(siRNA)로 절단하는 것으로 시작한다. siRNA의 한 가닥은 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)로 알려진 리보뉴클레오타이드 단백질 복합체에 통합된 다음, 혼입된 siRNA 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 mRNA 분자를 확인하는데 사용된다. RISC는 mRNA에 결합하거나 mRNA를 절단할 수 있고, 둘 모두는 번역을 억제한다.
- [0471] 추가 구체예에서, 본 발명은 작용 타겟(예를 들어, CD137, OX40 및 GITR)을 통해, 또는 백신 및 종양 용해성 바이러스에 대해 면역 세포를 노출시킴으로써, 항종양 면역 T 세포 반응의 활성제와 함께 본원에 기술된 CD73 기능의 억제제의 사용을 고려한다.
- [0472] 4-1BB로도 지칭되는 CD137은 활성화된 T 세포, NK 세포, 및 골수 세포 상에서 주로 발견되는 종양 괴사 인자 수용체이다. CD137과 이의 리간드(CD137L)의 결합은 IL-2, IL-4 및 인터페론 감마 생산을 증가시킴으로써 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 활성화시키기 위해 자극 신호를 생성시킨다. 무린 모델에서 평가할 때, CD137 항체는 증가된 항종양 면역 반응, 및 자가면역 질환을 초래하는 감소된 체액성 면역 반응 및 항체 생산을 갖는다. CD137 항체인 우렐루맵은 두부 및 경부암 및 전이 흑색종의 치료를 위한 임상 시험에서 평가되었다. OX40은 활성화된 T 세포에 대한 공동자극 막관통 당단백질 수용체이다. OX40에 결합하는 APC 상의 리간드는 T-세포 증식, 세포독성 활성 및 생존을 증가시키는 것으로 나타났다. 무린 모델에서, OX40 항체는 종양 퇴행을 나타내었으며, OX40 항체를 사용한 제I상 임상 시험이 진행 중에 있다. GITR(글루코코르티코이드-유도 TNFR 패밀리에 관련 유전자; 또한 CD357로서 알려짐)은 또한, 숙주 면역 반응을 향상시키는 활성화 면역 관문이다. 다른 관문과 비교하여, 종양 치료의 타겟으로서 GITR의 잠재력을 결정하기 위해 수행된 연구는 적었다.
- [0473] 백신, 특히, 수지상 세포를 타겟으로 하는 백신은 항종양 T-세포 반응을 활성화시키기 위한 다른 메커니즘을 나타낸다. 수지상 세포 백신을 사용한 임상 시험은 예를 들어, 흑색종(Gp 100 펩티드-펄스화 DC 백신) 및 아교모세포종(열충격 단백질 펩티드 착물-96)에 대해 진행 중에 있다. 관문 억제제와 조합한 백신 요법이 또한 평가 중에 있다.
- [0474] 종양 미세환경 내에 주입된 종양 용해성 바이러스는 종양에 대한 면역 반응을 자극하는 다른 방안을 나타낸다. 종양 용해성 바이러스는 복제 및 독성을 위해 암 세포를 특이적으로 타겟화하도록 설계된다. 현재, 아데노바이러스, HSV, 홍역 바이러스, 레트로바이러스, 및 파르보바이러스는 잠재적인 종양 용해성 바이러스 요법으로서 조사되고 있다. 탈리모겐 라허파렐벡(T-VEC)은 제III상 시험에서 흑색종에서 평가되었으며, 임상 시험은 다른 것들 중에서, 횡장암, 난소암 및 간세포 암종에 대해 진행 중에 있다.
- [0475] 면역 관문 억제제. 본 발명은 면역 관문 억제제와 조합하여 본원에 기술된 CD73 기능의 억제제의 사용을 고려한다.
- [0476] 모든 암의 특징인 엄청난 수의 유전적 및 후성적 변경은 면역 시스템이 종양 세포를 이들의 정상 대응부와 구별

하는데 사용할 수 있는 다양한 세트의 항원을 제공한다. T 세포의 경우, T-세포 수용체(TCR)에 의한 항원 인지를 통해 개시되는 반응의 최대 진폭(예를 들어, 사이토카인 생산 또는 증식의 수준) 및 품질(예를 들어, 생성된 면역 반응의 유형, 예를 들어, 사이토카인 생산의 패턴)은 보조-자극성 및 억제성 신호(면역 관문) 사이의 균형에 의해 조절된다. 정상적인 생리학적 조건 하에, 면역 관문은 면역 시스템이 병원성 감염에 반응할 때 자가면역의 예방(즉, 자기-관용성의 유지) 및 또한 손상으로부터 조직을 보호하는데 중요하다. 면역 관문 단백질의 발현은 중요한 면역 내성 메커니즘으로서 종양에 의해 이상조절될 수 있다.

[0477] 차단을 위한 후보인, 그 중 일부가 다양한 유형의 종양 세포에서 선택적으로 상향조절되는 면역 관문(리간드 및 수용체)의 예는 PD1(프로그램된 세포 사멸 단백질 1); PDL1(PD1 리간드); BTLA(B 및 T 림프구 감쇠기); CTLA4(세포독성 T-림프구 관련 항원 4); TIM3(T-세포 막 단백질 3); LAG3(림프구 활성화 유전자 3); TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체); A2aR(아데노신 A2a 수용체 A2aR); 및 구조적 특징에 기반하여 두 부류로 구분될 수 있는 킬러 억제성 수용체: i) 킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR), 및 ii) C-타입 렉틴 수용체(타입 II 막형단 수용체 패밀리의 막)를 포함한다. 다른 잘 정의되지 않은 면역 관문은 문헌에 기재되어 있고, 수용체(예를 들어, 2B4(CD244로도 공지됨) 수용체) 및 리간드(예를 들어, B7-H3(CD276으로도 공지됨) 및 B7-H4(B7-S1, B7x 및 VCTN1으로도 공지됨)와 같은 특정 B7 패밀리의 억제성 리간드) 둘 모두를 포함한다. [Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64 참조].

[0478] 본 발명은 전술한 면역-관문 수용체 및 리간드의 억제제 뿐만 아니라 아직 설명되지 않은 면역-관문 수용체 및 리간드와 함께 본원에 기술된 교시에 따르 비경구 투여를 위한 후보 물질인 CD73 기능의 억제제 의 사용을 고려한다. 면역 관문의 특정 조절제는 현재 사용 가능하지만, 다른 것들은 후기 개발 중이다. 예를 들어, 2011년에 흑색종 치료를 위해 승인되었을 때, 완전히 인간화된 CTLA4 모노클로날 항체 이필리무맙(YERVOY; Bristol-Myers Squibb)은 미국에서 규정상 승인을 받은 첫 번째 면역 관문 억제제가 되었다. CTLA4 및 항체를 포함하는 융합 단백질(CTLA4-Ig; 아바타셉트(abatacept)(ORENCIA; Bristol-Myers Squibb))은 류마티스 관절염의 치료에 이용되었고, 다른 융합 단백질은 엡스타인 바 바이러스에 감염화된 신장 이식 환자에서 효과적인 것으로 나타났다. 규제 승인을 받은 다음 클래스의 면역 관문 억제제는 PD-1 및 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2에 대한 것이었다. 승인된 항-PD1 항체는 편평 세포 암종, 전통적인 호지킨 림프종 및 요로 상피세포 암종을 포함하는, 다양한 암에 대한 니볼루맙(OPDIVO; Bristol-Myers Squibb) 및 켈브롤리주맙(KEYTRUDA; Merck)을 포함한다. 승인된 항-PDL1 항체는 요로 상피세포 암종을 포함하는 특정 암에 대한 아벨루맙(BAVENCIO, EMD Serono & Pfizer), 아테졸리주맙(TECENTRIQ; Roche/Genentech), 및 두르발루맙(IMFINZI; AstraZeneca)을 포함한다. TIGIT 또는 이의 리간드 CD155 및 CD112를 타겟으로 하는 승인된 치료제는 존재하지 않지만, 개발 중인 치료제는 BMS-986207(Bristol-Myers Squibb), MTIG7192A/RG6058(Roche/Genentech), 및 OMP-31M32(OncoMed)를 포함한다.

[0479] 본 발명은 상기 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0480] 2015-17 기간에, FDA는 특정 타입의 폐암, 두부 및 경부암, 방광 암, 신장 암, 및 호지킨 림프종에 대한 면역 관문 억제제를 승인하였다. 이러한 것 중 일부는 하기에서 더욱 상세히 기술된다.

[0481] 발달된 흑색종.

[0482] 흑색종으로 진단된 사람의 수는 지난 30년 동안 급격히 증가하였고, 전 세계적으로 계속 증가하고 있다. 흑색종은 남성에서 5번째 가장 일반적인 암이며, 여성에서 7번째 가장 일반적인 암이다. 모든 피부암의 단지 1%를 차지하지만, 흑색종은 대부분의 사망을 유발한다. 흑색종을 갖는 대부분의 사람이 단지 수술로만 치료되지만, 전이성 흑색종을 갖는 환자에서, 단지 17%는 이의 진단 후에 5년 생존할 것이다.

[0483] 승인받았을 때, 이필리무맙은 발달된 흑색종을 갖는 환자에 대한 생명을 연장할 수 있는 제1 치료법이 되었다. 이후에, FDA는 발달된 흑색종 치료용으로, 2개의 추가 관문 억제제인, 켈브롤리주맙 및 니볼루맙을 승인하였다. 특정 연구에서, 둘 모두는 이필리무맙보다 더욱 효과적이었고, 부작용이 적었다.

[0484] 발달된 폐암.

[0485] 폐암은 전 세계적으로 가장 일반적인 암이며, 2012년에 180만명이 새로이 진단받았으며, 이는 또한, 암-관련 사망의 주요 원인이며, 매년 대략 160만명이 사망한다. 비-소세포 폐암(NSCLC)은 모든 폐암의 대다수(85%)를 차지한다. 흑색종 및 신세포 암과는 상반되게, NSCLC는 종래에 면역요법에 민감한 암인 것으로 간주되지 않았다. 실제로, 최근에는, 암 세포 자체를 타겟화하는 것에서 암세포 면역 내성을 타겟화하는 것으로 패러다임이 이동되었다.

[0486] 2015년에 PD-1 관문 억제제인 켈브롤리주맙(3주 마다 200 mg) 및 니볼루맙이 승인될 때까지, 표준 화학요법으로

의 평균 수명 기대치는 단지 10개월이었다. 켈브롤리주맵 요법은 생존의 상당한 개선을 제공하였으며, 심각한 부작용의 비율은 표준 화학요법보다 훨씬 더 낮았다. PD-1/PD-L1 차단 요법이 발달된 NSCLC를 갖는 환자의 대략 20%에서 상당한 임상적 이점을 초래하지만, 환자의 약 80%는 이러한 요법에 불응성이다. 이와 같이, 병용 요법, 등은 이러한 타입의 암에 특히 유익한 것으로 간주된다.

- [0487] 면역-요법의 효과를 고려할 때, PD-L1 바이오마커 시험은 면역 관문 억제제로부터 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 환자를 선택하기 위한 수단으로서 알려져 있다.
- [0488] 이에 따라, 새로이 진단된 NSCLC 환자는 PD-L1에 대해 시험을 받게 되며, 높은 PD-L1 수준을 갖는 환자는 화학요법보다는 면역-요법을 받을 가능성이 높을 것이다.
- [0489] 방광암의 치료용으로 이전에 승인된 PD-L1 억제제 아테졸리주맵은 이전에 치료된 전이성 NSCLC를 갖는 환자를 위한 것으로 2016년에 FDA로부터 승인되었다. 2016년에, FDA는 또한 발달된, PD-L1-양성 NSCLC를 갖는 환자를 위한 제1선 치료로서 사용하기 위해 켈브롤리주맵을 승인하였다.
- [0490] 발달된 방광암.
- [0491] 여성보다 남성에서 더욱 일반적인 방광암은 남성에서 4번째로 가장 일반적인 암이다. 가장 일반적으로 진단되는 타입의 방광암은 표재성 방광암으로서, 이는 통상적으로 성공적으로 치료될 수 있다. 그러나, 발달된 방광암을 갖는 환자는 역사적으로 제한된 치료 옵션을 갖는다. 실제로, 2016년 5월에 면역요법 아테졸리주맵의 FDA 승인을 받기까지 수십년 동안 발달된 방광암의 치료에 진전이 거의 없었다. 초기 시스플라틴- 또는 백금-기반 화학요법 후 악화되는 방광암을 갖는 환자들 중에, 화학요법에 대한 역사적 반응율은 나뉘었으며, 환자의 대략 10%만이 종양이 수축되었다. 반대로, 특정 연구에서, 아테졸리주맵에 대한 반응률은 모든 환자 중 15%, 더욱 PD-L1-양성 면역 세포를 갖는 환자에서 27%이었다.
- [0492] 발달된 방광암을 갖는 환자에서 켈브롤리주맵을 사용하는 임상 시험에서, 켈브롤리주맵을 수용한 이전에 치료된 암을 갖는 환자는 화학요법을 받은 환자보다 더 오랫동안 생존하였다. 다른 임상 시험에서는 켈브롤리주맵이 또한 시스플라틴 화학요법에 대해 적격이 아닌 발달된 방광암을 갖는 환자에 대한 제1선 치료로서 효과적일 수 있다는 것을 제시하였다.
- [0493] 방광암의 치료는 요로 상피세포 암종의 논의와 함께 하기에 추가로 다루어진다.
- [0494] 재발 또는 전이성 두부 및 경부암.
- [0495] 전 세계적으로 600,000명 이상의 사람은 매년 두부 및 경부암으로 진단되며, 미국에서만 거의 50,000명이 진단되고 있다. 특히 재발하거나 전이하는 경우에, 치료 옵션이 거의 존재하지 않는다. 화학요법으로의 치료 6개월 내에 악화된 편평 세포 두부 및 경부암을 갖는 환자는 수명-연장 치료 옵션을 가지지 않는다.
- [0496] 니볼루맵은 두부 및 경부의 재발 또는 전이성 편평 세포 암종을 갖는 환자의 치료용으로 승인되었다. 임상 연구에서, 추정된 1년 생존 비율은 표준 화학요법으로 치료된 환자보다 니볼루맵으로 치료된 환자에서 2배 이상 더 높았다. 또한, 니볼루맵을 수용한 환자 중 몇명은 심각한 부작용을 경험하였으며, 삶의 질은 니볼루맵을 수용한 환자 중에서 적합하게 유지되었지만, 화학요법을 받은 환자들 중에서 악화되었다.
- [0497] 현재, 미국에서 두부 및 경부암을 치료하기 위한 다른 면역치료제가 승인되지 않았다.
- [0498] 난소암 진행의 늦춤.
- [0499] 난소암이 다른 암과 비교하여 비교적 일반적이지 않지만, 이는 미국 여성에서 암-관련 사망의 5번째로 가장 일반적인 원인이다. 특정 증상이 없기 때문에, 난소암은 종종 진단 시점까지 발달된 단계에 도달한다. 수술 및 화학요법에도 불구하고, 차도가 있는 난소암을 갖는 여성의 70% 이상은 결국 재발을 경험한다. 이러한 여성의 절반 미만은 진단 후 5년을 생존한다.
- [0500] 2015년 임상 연구에서는, 니볼루맵이 백금-기반 화학요법 후 재발된 난소암을 갖는 일부 여성에서 도움이 될 수 있는 것으로 제시되었다. 예를 들어, 재발 난소암을 갖는 여성에 대한 다른 면역요법과 함께 니볼루맵의 사용을 포함하는, 난소암의 치료에 면역요법을 도입하는 최상의 방법과 관련하여 연구가 진행 중에 있다.
- [0501] 호지킨 림프종.
- [0502] 호지킨 림프종은 젊은 성인, 및 여성보다는 남성에서 더욱 일반적인 림프계의 암이다. 가장 일반적인 타입의 호지킨 림프종인 전통적인 호지킨 림프종은 전통적인 화학요법으로 어느 정도 성공적으로 치료되었다. 그러나, 전

통적인 호지킨 림프종을 갖는 환자의 대략 20% 내지 30%는 초기 치료 후 재발하거나 치료법에 전혀 반응하지 않을 것이며; 이러한 환자는 추가의 더욱 집중적인 치료, 예를 들어, 고용량 화학요법, 이후 자가 줄기-세포 이식(ASCT)을 필요로 한다.

- [0503] 악성의 전통적인 호지킨 림프종 세포(Reed-Sternberg 세포)의 유전적 변화는 풍부한 면역 관문 분자 PD-L1 및 PD-L2를 생성시키는데, 이는 PD-1/PD-L1 관문을 통해 암 세포가 면역 반응을 악화시키는데 도움을 준다. 이에 따라, 전통적인 호지킨 림프종은 PD-1 및 PD-L1 면역 관문 억제제에 특히 취약하다. PD-1 관문 억제제인 니볼루맙 및 펠브롤리주맙은 재발성 또는 불응성 전통적 호지킨 림프종의 치료용으로 승인되었다.
- [0504] *요로 상피세포 암종.*
- [0505] 요로 상피세포 암종은 전 세계적으로 암 사망의 상위 10대 원인 중 하나이다. 요로 상피 암종의 병리학적 부위는 상부 요관에서 요관 및 신우, 및 하부 요관에서 요도 및 방광을 포함하며, 방광이 가장 일반적이다. 현재 치료 방식은 시스플라틴-기반 전신 화학요법 및 바실루스 칼메트-게랑균(BCG), 미코박테리움 보비스의 감소된 살아있는 균주를 포함한다. 기존 치료법 중 어느 것도 모든 환자 집단에서 허용되는 효능 및/또는 부작용 프로파일을 나타내었다. 실제로, 성공적이지 않은 제1선 백금-기반 화학요법 후 발달된 또는 전이성 요로 상피세포 암종을 갖는 환자에 대한 효과적인 치료 옵션이 이전에 거의 없었다.
- [0506] 2016년 5월에서 2017년 5월까지의 12개월 기간에 걸쳐, 5개의 항-PD-1/PD-L1 항체는 국소적으로 발달된 또는 전이성 요로 상피세포 암종에 대한 정기적 또는 가속화된 FDA 승인을 받았다. 항-PD-1 항체인 니볼루맙(OPDIVO) 및 펠브롤리주맙(KEYTRUDA); 및 항-PD-L1 항체인 아벨루맙(BAVENCIO), 아테졸리주맙(TECENTRIQ), 및 두르발루맙(IMFINZI)은 모두 백금-기반 화학요법 동안 또는 후에, 또는 백금-함유 화학요법과 함께 12개월의 네오애주번트 또는 애주번트 치료 내에 질병 진행을 경험한 환자에 대해 승인되었다. 임상 시험은 화학요법, 방사선 및 다른 면역 관문 억제제(예를 들어, 항-CTLA-4 항체)와 함께 이러한 PD-1/PD-L1 억제제이 효능 및 안전성 프로파일을 현재 평가 중에 있다.
- [0507] *펠브롤리주맙.*
- [0508] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, KEYTRUDA(펠브롤리주맙)는 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 PD-1 차단 항체이다. 펠브롤리주맙은 이전에 램브롤리주맙 및 MK-3475로서 알려져 있다.
- [0509] 펠브롤리주맙은 a) 절제되지 않은 또는 전이성 흑색종(3주 마다 200 mg); b) 전이성 비-소세포 폐암(NSCLC)(여기서, 종양은 높은 PD-L1 발현을 가짐)(3주 마다 200 mg); c) 두경부 편평 세포암(HNSCC)(3주 마다 200 mg); d) 전통적인 호지킨 림프종(cHL)(성인의 경우 3주 마다 200 mg; 소아의 경우 3주 마다 2 mg/kg(최대 200 mg)); e) 국소적으로 발달된 또는 전이성 요로 상피세포를 포함하는 요로 상피세포 암종(3주 마다 200 mg); e) 미소부수체 불안정성-높은 암(MSI-H)(성인의 경우 3주 마다 200 mg 및 소아의 경우 3주 마다 2 mg/kg(최대 200 mg)); 및 f) 위암(3주 마다 200 mg)을 갖는 환자의 치료를 위해 지시된다.
- [0510] 상실된 징후 중 일부의 치료는 특정 조건과 관련이 있다. 예를 들어, 치료는 종양이 특정 기준선 수준의 PD-L1 발현을 나타내고/거나, 펠브롤리주맙이 하나 이상의 추가 치료 방식(예를 들어, 백금 함유 화학치료제 또는 방사선 요법과의 병용 요법)과 함께 투여되고/거나, 이전 치료제 요법이 성공적이지 않았다는 것을 요구할 수 있다. PD-L1 발현과 관련하여, 상보적인 진단 VENTANA PD-L1(SP142) 검정(Roche)은 종양에서 PD-L1 발현 수준을 결정하기 위해 FDA 승인되었다.
- [0511] *니볼루맙.*
- [0512] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, OPDIVO(니볼루맙) 주입은 일반적으로 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 PD-1 차단 항체이다. 니볼루맙은 이전에 BMS-936558, MDX-1106, 및 ONO-4538로서 알려져 있다.
- [0513] 니볼루맙은 a) 절제되거나 전이성 흑색종(2주 마다 240 mg); b) 전이성 비-소세포 폐암(NSCLC)(2주 마다 240 mg); c) 발달된 신세포 암종(2주 마다 240 mg); d) 전통적인 호지킨 림프종(cHL)(2주 마다 3 mg/kg); e) 재발 또는 전이성 두부의 편평 세포 암종(2주 마다 3 mg/kg); f) 국소적으로 발달된 또는 전이성 요로 상피세포 암종(2주 마다 240 mg); g) 미소부수체 불안정성-높음(MSI-H) 또는 미스매치 복구 결핍(dMMR) 전이성 대장암(2주 마다 240 mg); 및 h) 간세포 암종(HCC)(2주 마다 240 mg)을 갖는 환자의 치료를 위해 지시된다. 절제되지 않거나 전이성 흑색종에 대해, 니볼루맙은 또한 이필리무맙과 함께 승인되었다(4회 투여를 위해 3주 마다, 니볼루맙 1 mg/kg 이후 동일한 날에 이필리무맙, 이후에, 2주 마다 니볼루맙 240 mg).

- [0514] 아테졸리주맙.
- [0515] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, TECENTRIQ(아테졸리주맙)는 최초로 승인된 항-PD-L1 치료법이다. 이는 3주 마다 60분에 걸쳐 정맥내 주입(1,200 mg)으로서 투여된다.
- [0516] 아테졸리주맙은 환자가 i) 백금-함유 화학요법 동안 또는 후에, 또는 ii) 백금-함유 화학요법과 함께 12개월의 네오에주번트 또는 에주번트 치료 내에 질병 진행을 나타낼 때, a) 전이성 비-소세포 폐암; 또는 b) 국소적으로 발달된 또는 전이성 요로 상피세포 암종(2주 마다 10 mg/kg)을 갖는 환자의 치료를 위해 지시된다. 아테졸리주맙은 여러 임상 상황에서 보류되어야 한다.
- [0517] 아벨루맙.
- [0518] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, BAVENCIO(아벨루맙) 주입은 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 PD-L1 차단 항체이다. 아벨루맙은 이전에 MSB0010718C 및 MSB0010682로서 알려져 있다.
- [0519] 아벨루맙은 환자가 i) 백금-함유 화학요법 동안 또는 후에, 또는 ii) 백금-함유 화학요법과 함께 12개월의 네오에주번트 또는 에주번트 치료 내에 질병 진행을 나타낼 때, a) 전이성 메르켈 세포 암종(MCC)(2주 마다 10 mg/kg); 또는 b) 국소적으로 발달된 또는 전이성 요로 상피세포 암종(2주 마다 10 mg/kg)을 갖는 환자의 치료를 위해 지시된다. 최초 4회 주입 이전에, 환자는 항히스타민 및 아세트아미노펜으로 미리 처방받아야 한다.
- [0520] 두르발루맙.
- [0521] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, IMFINZI(두르발루맙) 주입은 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 PD-L1 차단 항체이다. 두르발루맙은 이전에 MEDI-4736으로서 알려져 있었다.
- [0522] 두르발루맙은 환자가 i) 백금-함유 화학요법 동안 또는 후에, 또는 ii) 백금-함유 화학요법과 함께 12개월의 네오에주번트 또는 에주번트 치료 내에 질병 진행을 나타낼 때, 국소적으로 발달되거나 전이성 요로 상피세포 암종을 갖는 환자의 치료(2주 마다 10 mg/kg)를 위해 지시된다. 용량 감소가 제안되지 않지만, 치료법을 보류하고/거나 중단하는 여러 근거들이 존재하며, 이러한 근거는 폐렴, 대장염, 또는 설사, 신염 및 감염을 포함한다.
- [0523] 이필리무맙.
- [0524] 본원의 다른 곳의 개시에 추가로, YERVOY(이필리무맙)는 90분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 CTLA-4 차단 항체이다.
- [0525] 이필리무맙은 a) 절제되지 않거나 전이 흑색종(총 4회 투여에 대해 3주마다 3 mg/kg); 또는 b) 에주번트 흑색종(4회 투여에 대해 3주 마다 10 mg/kg, 이후 최대 3년 동안 또는 문서화된 질병 재발 또는 허용되지 않는 독성까지 12주 마다 10 mg/kg)을 갖는 환자의 치료를 위해 지시된다.
- [0526] 상술된 징후 중 일부의 치료는 특정 요건과 관련이 있다. 예를 들어, 치료는, 암이 BRAF(세린/트레오닌-단백질 키나아제 B-Raf)에서 돌연변이를 가지지 않고/거나, 펠브롤리주맙이 하나 이상의 추가 치료 양식과 함께 투여되고/거나, 이전 치료 요법이 성공적이지 않음을 요구할 수 있다.
- [0527] 대사 및 심혈관 질환. 본 발명은 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료제 또는 진단제로 특정 심혈관- 및/또는 대사-관련 질병, 장애 및 질환 뿐만 아니라 이와 관련된 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0528] 고콜레스테롤혈증(및 또한 죽상동맥경화증)의 치료를 위한 병용 요법에 유용한 치료제의 예는 콜레스테롤의 효소적 합성을 억제하는 스타틴(예를 들어, CRESTOR, LESCOL, LIPITOR, MEVACOR, PRAVACOL, 및 ZOCOR); 콜레스테롤을 격리시키고 이의 흡수를 막는 담즙산 수지(예를 들어, COLESTID, LO-CHOLEST, PREVALITE, QUESTRAN, 및 WELCHOL); 콜레스테롤 흡수를 차단하는 에제티미브(ezetimibe)(ZETIA); 트리글리세라이드를 감소시키고 HDL을 적당히 증가시킬 수 있는 피브린산(예를 들어, TRICOR); LDL 콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 적당히 낮추는 니아신(예를 들어, NIACOR); 및/또는 상기 언급된 것의 조합물(예를 들어, VYTORIN(심바스타틴(simvastatin)과 함께 에제티미브)을 포함한다. 본원에 기재된 CD73 억제제와 함께 사용하기 위한 후보일 수 있는 대안적인 콜레스테롤 치료제는 다양한 보충제 및 허브(예를 들어, 마늘, 폴리오코사놀, 및 구굴(guggul))를 포함한다.
- [0529] 본 발명은 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.
- [0530] 면역-관련 장애 및 염증 성분을 갖는 장애. 본 발명은 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료제 또는 진단제로 면역-관련 질병, 장애 및 질환; 및 염증 성분을 갖는 질병, 장애 및 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

- [0531] 병용 요법에서 유용한 치료제의 예는 기저 질병, 장애 또는 질환에 대해 특이적이고, 당업자에게 알려져 있다.
- [0532] 미생물 질환. 본 발명은 CD73 억제제 및 적어도 하나의 추가 치료제 또는 진단제(예를 들어, 하나 이상의 다른 항바이러스제 및/또는 바이러스 요법과 관련이 없는 하나 이상의 제제)로 바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충 질환, 장애 및 질환 뿐만 아니라 이와 관련된 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0533] 그러한 병용 요법은 다음을 비제한적으로 포함하는 다양한 바이러스 생명-주기 단계를 표적화하고 상이한 작용 메커니즘을 갖는 항바이러스제를 포함한다: 바이러스 탈외피의 억제제(예를 들어, 아만타딘 및 리만티딘); 역전사효소 억제제(예를 들어, 아시클로버, 지도부딘, 및 라미부딘); 인테그라제를 표적화하는 제제; 바이러스 DNA에 전사 인자의 부착을 차단하는 제제; 번역에 영향을 주는 제제(예를 들어, 포미비르센); 번역/리보자임 기능을 조절하는 제제; 프로테아제 억제제; 바이러스 어셈블리 조절인자(예를 들어, 리팜피신); 항레트로바이러스제, 이를 테면, 예컨대, 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제(예를 들어, 아지도티미딘(AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(예를 들어, 에파비렌즈, 네비라핀); 뉴클레오티드 유사체 역전사효소 억제제; 및 바이러스 입자의 방출을 막는 제제(예를 들어, 자나미버 및 오셀타미버). 특정 바이러스 감염(예를 들어, HIV)의 치료 및/또는 예방은 종종 항바이러스제의 그룹("칵테일")을 수반한다.
- [0534] CD73 억제제와 함께 사용하기 위해 고려되는 다른 항바이러스제는 비제한적으로 다음을 포함한다: 아바카버, 아데포버, 아만타딘, 암프레나버, 암플리젠, 아르비돌, 아타자나버, 아트리플라, 보세프레베레르테트, 시도포버, 콤비버, 다루나버, 델라버딘, 디다노신, 도코사놀, 에독수딘, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카버, 팜시클로버, 포삼프레나버, 포스카르네트, 포스포네트, [http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion\\_inhibitor](http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_inhibitor) 간시클로버, 이마시타빈, 이무노버, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나버, 이노신, 다양한 인터페론(예를 들어, 페그인터페론 알파-2a), 로피나버, 로비리드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 벨피나버, 넥사버, 펜시클로버, 페라미버, 플레코나닐, 포도필로톡신, 랄테그라버, 리바비린, 리토나버, 피라미딘, 사퀴나버, 스타부딘, 텔라프레버, 테노포버, 티프라나버, 트리플루리딘, 트리지버, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로버, 발간시클로버, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 및 잘시타빈.
- [0535] 본 발명은 항기생충제와 함께 본원에 기술된 CD73 기능의 억제제의 사용을 고려한다. 그러한 제제는 비제한적으로 티아벤다졸, 피란텔 파모에이트, 메벤다졸, 프라지퀸텔, 니클로사미드, 비티오놀, 옥삼니퀸, 메트리포네이트, 이베르멕틴, 알벤다졸, 에플로르니틴, 멜라르소프롤, 펜타미딘, 벤즈니다졸, 니푸르티목스, 및 니트로이미다졸을 포함한다. 당업자는 기생충 장애의 치료를 위한 유용성을 발견할 수 있는 다른 제제를 알고 있다.
- [0536] 본 발명의 구체예는 박테리아 장애의 치료 또는 예방에 유용한 제제와 함께 본원에 기재된 CD73 억제제의 사용을 고려한다. 항박테리아제는 작용 메커니즘에 기반하고, 화학 구조에 기반하고, 활성 스펙트럼에 기반하는 것을 포함하는 다양한 방식으로 분류될 수 있다. 항박테리아제의 예는 박테리아 세포 벽(예를 들어, 세팔로스포린 및 페니실린) 또는 세포 막(예를 들어, 폴리믹신)을 표적화하거나, 필수 박테리아 효소를 방해하는(예를 들어, 설펜아미드, 리파마이신, 및 퀴놀론) 것들을 포함한다. 단백질 합성을 표적화하는 대부분의 항박테리아제(예를 들어, 테트라사이클린 및 매크롤리드)는 정균성인 반면, 아미노글리코시드와 같은 제제는 살균성이다. 항박테리아제를 분류하는 또 다른 방법은 이들의 표적 특이성에 기반한다; "좁은-스펙트럼" 제제는 특정 유형의 박테리아(예를 들어, 스트렙토코쿠스와 같은 그람-양성 박테리아)를 표적화하는 반면, "넓은-스펙트럼" 제제는 광범위한 박테리아 범위에 대한 활성을 갖는다. 당업자는 특정 박테리아 감염에 사용하기에 적합한 항박테리아제의 유형을 알고 있다.
- [0537] 본 발명의 구체예는 진균 장애의 치료 또는 예방에 유용한 제제와 함께 본원에 기재된 CD73 억제제의 사용을 고려한다. 항진균제는 폴리엔(예를 들어, 암포테리신, 니스타틴, 및 피마리신); 아졸(예를 들어, 플루코나졸, 이트라코나졸, 및 케토코나졸); 알릴아민(예를 들어, 나프티핀, 및 테르비나핀) 및 모르폴린(예를 들어, 아몰로핀); 및 대사길항제(예를 들어, 5-플루오로시토신)을 포함한다.
- [0538] 본 발명은 상기 개시된 제제(및 제제 부류의 구성원)의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.
- [0539] **투여**
- [0540] 본 발명의 CD73 억제제는 투여 목표(예를 들어, 요망되는 해소 정도); 제형이 투여되는 대상체의 연령, 체중, 성별, 및 건강 및 신체 상태; 투여 경로; 및 질병, 장애, 질환 또는 이들의 증상의 특성에 의존하는 양으로 대상체에 투여될 수 있다. 투여 요법은 또한 투여되는 제제(들)와 관련된 임의의 부작용의 존재, 특성, 및 정도를 고려할 수 있다. 효과적인 투여량 및 투여 요법은, 예를 들어, 안전성 및 용량-증가 시험, 생체내 연구(예를 들어

어, 동물 모델), 및 당업자에게 공지된 다른 방법으로부터 쉽게 결정될 수 있다.

- [0541] 일반적으로, 투여 파라미터는 투여량이 대상체에 비가역적으로 독성일 수 있는 양(최대 관용 용량(MTD)) 보다 적고 대상체에 대해 측정 가능한 효과를 생성하는데 필요한 양 이상이어야 한다는 것을 지시한다. 그러한 양은 투여 경로 및 다른 요인을 고려하여, 예를 들어, ADME와 관련된 약물동력학적 및 약역학적 파라미터에 의해 결정된다.
- [0542] 유효 용량(ED)은 제제를 복용한 대상체의 일부에서 치료 반응 또는 요망되는 효과를 생성하는 제제의 용량 또는 양이다. 제제의 "중간 유효 용량" 또는 ED50은 이것이 투여된 집단의 50%에서 치료 반응 또는 요망되는 효과를 생성하는 제제의 용량 또는 양이다. ED50은 일반적으로 제제의 효과에 대한 합리적인 기대의 척도로 사용되지만, 이것이 반드시 임상가가 모든 관련 요인을 고려하여 적절하다고 간주할 수 있는 용량인 것은 아니다. 따라서, 어떤 상황에서는 유효량은 계산된 ED50 보다 크고, 다른 상황에서는 유효량은 계산된 ED50 보다 작으며, 또 다른 상황에서는 유효량은 계산된 ED50과 같다.
- [0543] 또한, 본 발명의 CD73 억제제의 유효 용량은 1회 이상의 용량으로 대상체에 투여될 때 건강한 대상체와 비교하여 요망되는 결과를 생성하는 양일 수 있다. 예를 들어, 특정 장애를 겪고 있는 대상체에 대해, 유효 용량은 그 장애의 진단 파라미터, 측정치, 마커 등을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 90% 초과만큼 개선시키는 용량일 수 있고, 여기서 100%는 정상 대상체에 의해 나타나는 진단 파라미터, 측정치, 마커 등으로 정의된다.
- [0544] 특정 구체예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위해 고려되는 CD73 억제제는 요망되는 치료 효과를 얻기 위해, 하루에 1회 이상, 일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 대상체 체중의 투여 수준으로 투여될 수 있다.
- [0545] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 CD73 억제제의 투여는 비경구적이고, 통상적으로, 정맥내 주사, 근육내 주사 또는 피하 주사를 통하는 것이다. 이러한 방법에 대하여, 1분 내지 6시간의 주입 시간이 일반적으로 사용되지만, 더욱 통상적으로, 10분 내지 1시간의 주입 시간이 사용된다. 일부 구체예에서, 대략 30분의 주입 시간이 사용된다.
- [0546] 특정 구체예에서, 요망되는 CD73 억제제의 투여량은 "단위 투여 형태"에 포함된다. 어구 "단위 투여 형태"는 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요망되는 효과를 생성하기에 충분한 소정량의 CD73 억제제를 단독으로 또는 하나 이상의 추가 제제와 함께 함유한다. 단위 투여 형태의 파라미터는 특정 제제 및 달성되는 효과에 의존할 것임이 이해될 것이다.
- [0547] **키트**
- [0548] 본 발명은 또한 CD73 억제제, 및 이의 약제 조성물을 포함하는 키트를 고려한다. 키트는 일반적으로 아래에 기술된 바와 같이 다양한 구성요소를 수용하는 물리적 구조의 형태이고, 예를 들어, 상술한 방법을 실시하는데 사용될 수 있다.
- [0549] 키트는 대상체에 투여하기에 적합한 약제 조성물의 형태일 수 있는 본원에 개시된 하나 이상의 CD73 억제제(예를 들어, 멸균 용기에 제공됨)을 포함할 수 있다. CD73 억제제는 즉시-사용 가능한 형태(예를 들어, 정제 또는 캡슐) 또는 투여 전에, 예를 들어, 재구성 또는 희석을 요구하는 형태(예를 들어, 분말)로 제공될 수 있다. CD73 억제제가 사용자에 의해 재구성되거나 희석될 필요가 있는 형태인 경우, 키트는 또한 CD73 억제제와 함께 또는 별도로 패키징된 희석제(예를 들어, 멸균수), 완충제, 약제학적으로 허용되는 부형제 등을 포함할 수 있다. 병용 요법이 고려될 때, 키트는 여러 제제를 별도로 함유할 수 있거나 이들은 키트에서 이미 조합될 수 있다. 키트의 각 구성요소는 개별 용기 내에 포함될 수 있고, 다양한 용기 모두는 단일 패키지 내에 있을 수 있다. 본 발명의 키트는 그 안에 수용된 구성요소를 적절히 유지하는데 필요한 조건(예를 들어, 냉장 또는 냉동)을 위해 설계될 수 있다.
- [0550] 키트는 그 안의 구성요소에 대한 확인 정보 및 이들의 사용을 위한 설명서(예를 들어, 투여 파라미터, 활성 성분(들)의 임상 약리학, 예를 들어, 작용 메커니즘, 약동학 및 약역학, 부작용, 금기 등)를 포함하는 라벨 또는 포장 삽입물을 함유할 수 있다. 라벨 또는 삽입물은 로트 번호 및 유효 기간과 같은 제조업체 정보를 포함할 수 있다. 라벨 또는 포장 삽입물은, 예를 들어, 구성요소를 수용하는 물리적 구조에 통합되거나, 물리적 구조 내에 별도로 함유되거나, 키트의 구성요소(예를 들어, 앰플, 튜브 또는 바이알)에 부착될 수 있다.

- [0551] 라벨 또는 삽입물은 추가로 디스크(예를 들어, 하드 디스크, 카드, 메모리 디스크), 광학 디스크, 예를 들어, CD- 또는 DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, 자기 테이프, 또는 전기 저장 매체, 예를 들어, RAM 및 ROM 또는 이들의 하이브리드, 예를 들어, 자기/광학 저장 매체, 플래시 매체 또는 메모리-타입 카드와 같은 컴퓨터 판독 가능 매체를 포함하거나, 이에 혼입될 수 있다. 일부 구체예에서, 실제 설명서는 키트에 존재하지 않지만, 예를 들어, 인터넷을 통해, 원격 소스로부터 설명서를 얻기 위한 수단이 제공된다.
- [0552] **실험**
- [0553] 하기 실시예는 본원에 기술된 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시된 것이고, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하려는 의도가 아니며, 아래의 실험이 수행되었거나 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내려는 의도도 아니다. 현재 시제로 기술된 예시적인 설명은 반드시 수행될 필요는 없었고, 오히려 상기 설명은 그 안에 기술된 특성의 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있는 것임이 이해되어야 한다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험적 오류 및 편차가 고려되어야 한다.
- [0554] 달리 언급되지 않는 한, 부는 중량 기준의 부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도(°C)이고, 압력은 대기압이거나 대기압에 가깝다. 다음을 포함하는 표준 약어가 사용된다: wt = 야생형; bp = 염기쌍(들); kb = 킬로베이스(들); nt = 뉴클레오티드(들); aa = 아미노산(들); s 또는 sec = 초(들); min = 분(들); h 또는 hr = 시간(들); ng = 나노그램; [μg = 마이크로그램; mg = 밀리그램; g = 그램; kg = 킬로그램; dl 또는 dL = 데시리터; μl 또는 μL = 마이크로리터; ml 또는 mL = 밀리리터; l 또는 L = 리터; μM = 마이크로몰; mM = 밀리몰; M = 몰; kDa = 킬로달톤; i.m. = 근내(로); i.p. = 복강내(로); SC 또는 SQ = 피하(로); QD = 매일; BID = 매일 2회; QW = 매주; QM = 매달; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피; BW = 체중; U = 단위; ns = 통계적으로 유의하지 않음; PBS = 포스페이트-완충된 염수; IHC = 면역조직화학; DMEM = 돌베코의 변형된 이글 배지; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산.
- [0555] 하기 일반적인 물질 및 방법은 명시되는 경우에 사용되었거나, 하기 실시예에서 사용될 수 있다:
- [0556] 분자 생물학에서의 표준 방법은 과학 문헌에 기술되어 있다[예를 들어, 문헌[Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3<sup>rd</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; and Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., which describes cloning in bacterial cells and DNA mutagenesis (Vol. 1), cloning in mammalian cells and yeast (Vol. 2), glycoconjugates and protein expression (Vol. 3), and bioinformatics (Vol. 4)참조]
- [0557] 과학 문헌은 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화 뿐만 아니라 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생성, 및 단백질의 당화를 포함하는 단백질 정제를 위한 방법을 설명한다(예를 들어, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY 참조).
- [0558] 예를 들어, 항원성 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능성 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용 가능하다[예를 들어, GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); 및 DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV). 참조].
- [0559] 문헌은 본원에 기술된 화합물의 평가를 기초로서 역할을 할 수 있는 검정 및 다른 실험 기술로 충분하다.
- [0560] **실시예 A**
- [0561] **엑토-5'-뉴클레오티다아제(CD73) 활성의 억제**
- [0562] 화합물은 이의 엑토-5'-뉴클레오티다아제(CD73) 억제 활성을 결정하기 위해 평가되었다. 간단하게, 인간 CD73으로 안정하게 트랜스펙션된 CHO-K1 세포는 LakePharma(Belmont, CA)에 의해 인간 CD73의 분자 클로닝(<http://www.uniprot.org/uniprot/P21589>) 및 포유류 일과정 발현 벡터(P21589.1)를 사용하여 생성되었다. 5 μg/mL 푸로마이신 및 200 μg/mL 히그로마이신 B를 함유한 CD OptiCHO 세포 배지(Invitrogen, Catalog# 12681-011)에서 항생제 선택 후, CHO-CD73 세포의 현탁액 풀은 항생제가 없는 세포 배지에서 7.5% DMSO 중에 수집되고 냉동되었다.
- [0563] 실험 당일에, CHO-CD73 세포의 1개의 바이알이 해동되었고, 20 mM HEPES, pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl,

1.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 4.2 mM NaHCO<sub>3</sub> 및 0.1% 글루코오스로 이루어진 검정 배지 중에 현탁되었다. CD73 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력을 시험하기 위해, 2 μl의 500 μM의 DMSO에 용해된 화합물(50×)은 58 μl의 검정 완충제를 함유한 96-웰 폴리스티렌 플레이트에 첨가되었다. 다음으로, 검정 완충제 중 20 μl의 CHO-CD73 세포는 검정 플레이트에 첨가되고, 이후에 검정 완충제 중 20 μl의 125 μM AMP(아데노신 5'-모노포스페이트 일수화물)가 첨가되었다. 최종 검정 조건은 2% DMSO 및 25 μM의 AMP 기질 중 웰 당 2500개의 세포로 이루어졌다. 50분의 인큐베이션(37°C 및 5% CO<sub>2</sub>) 및 5분 동안 225×g의 원심분리 후, 80 μl의 상청액은 20 μl의 PiColorLock Gold 비색 검정 시약(Thermo, cat# 30 300 30)이 사전 분배된 96-웰 Spectra Plate(PerkinElmer, cat # 6005640)로 옮겨졌다. 무기 포스페이트의 양은 EnVision Multilabel Plate Reader(PerkinElmer) 상에서 620 nm에서의 흡광도를 관독함으로써 결정되었다. CD73의 효소 활성은 생성된 포스페이트의 양을 기초로 한 것이었다. 활성 백분율은 DMSO 및 세포가 존재하지 않는 대조 웰을 기초로 하여 계산되었다. 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에서 활성 백분율의 4 파라미터 비-선형 회귀 피팅에 의해 결정되었다. 특정 화합물에 대한 데이터는 표 3에 기술되어 있다.

[0564] 실시예 B

[0565] 약물동력학적 평가

[0566] 약물역학적 검정은 아데노신의 CD73-매개 혈청을 측정하는 것을 기반으로 할 수 있다. 아데노신 수준은 HPLC 분석에 의해 결정될 수 있으며, 혈청 화합물 수준은 임의적으로 또한, 동일한 HPLC 실행으로 결정될 수 있다.

[0567] 실시예 C

[0568] 전임상적 종의 약물동력학의 결정

[0569] 화합물 1 및 화합물 2는 암컷 CD-1 마우스(Charles River Laboratories, Hollister, CA), 수컷 스프라그-돌리 랫트(Charles River), 수컷 비글 개(Beijing Marshall Biotechnology, Co., Ltd; Beijing, China) 또는 수컷 시노몰구스 원숭이(Hainan Jingang Biotechnology, Co., Ltd; Haikou, China)에 정맥 투여되었다. 명시된 시점에, 혈액은 칼륨 EDTA를 함유한 튜브 내에 수집되고, 원심분리에 의해 처리될 때까지 얼음 상에 저장되었다. 얻어진 혈장은 대략 -80°C에서 유지된 냉동기에서 저장되었다.

[0570] 샘플 분석. 혈장 샘플은 단백질 침전에 의해 제조되었다. 30 내지 50 μl 샘플의 분취액은 내부 표준물을 함유한 아세트니트릴과 혼합되었다. 혼합물은 와류처리되었고, 이후에, 원심분리되었다. 얻어진 상청액은 민감하고 특이적인 분석 절차에 의해 직접적으로 분석되었다. 분석물은 액체 크로마토그래피(LC)에 의해 분리되었고, 탠덤 질량 분석법(MS/MS)에 의해 검출되었다. 정량 하한치(LLOQ)는 1.0 내지 5.0 ng/mL이었다.

[0571] 결과. 화합물 1 및 화합물 2의 단일-용량 투여 후 마우스, 랫트, 및 개로부터의 약물동력학 결과는 표 1의 평균 비-구획 약물동력학과 함께 요약되어 있다.

[0572] 표 1에 기술된 바와 같이, 단일 IV 용량 후에, 화합물 1 및 화합물 2는 모든 전임상 종에서 낮은 제거율(CL)을 나타내었다. 정상에서의 2 분포량의 화합물 1 및 화합물 2(V<sub>ss</sub>)는 마우스, 랫트 및 원숭이에서 낮았지만, 개에서 중간 내지 높았다. 화합물 1 및 화합물 2의 말단 반감기(T<sub>1/2</sub>)는 각각 3.5 내지 41시간, 및 6.5 내지 34시간의 범위였다.

[0573] 표 1

[0574] 단일 용량 전신(IV 블루스) 투여 후 비임상 종에서의 평균 비구획 PK 파라미터

|       | 종   | CL<br>(L/hr/kg) | V <sub>ss</sub><br>(L/kg) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------|-----|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| 화합물 1 | 마우스 | 0.025           | 0.12                      | 3.5                      |
|       | 랫트  | 0.020           | 0.12                      | 5.3                      |
|       | 개   | 0.050           | 1.3                       | 21                       |
|       | 원숭이 | 0.0025          | 0.097                     | 41                       |
| 화합물 2 | 마우스 | 0.015           | 0.11                      | 6.5                      |
|       | 랫트  | 0.0093          | 0.12                      | 9.6                      |
|       | 개   | 0.034           | 0.63                      | 15                       |
|       | 원숭이 | 0.0017          | 0.078                     | 34                       |

[0575]

[0576] 실시예 D

[0577] **인간 약물동력학 프로파일의 예측**

[0578] 방법. 인간 제거율의 예측은 혈장에서 결합되지 않은 분획을 도입하는 동종 측정 모델에 의해 수행되었다( $f_u$ ). 인간  $V_{ss}$ 는  $\text{Die-Tozer}$  방정식을 이용하여 비임상 종에서 분포량으로부터 계산되었다. 인간 말단 반감기( $t_{1/2}$ )는 하기 관계식을 이용하여 예측된 인간 CL 및  $V_{ss}$ 로부터 추정되었다:

$$t_{1/2} = \frac{V_{ss}}{CL} \cdot 0.693$$

[0579]

[0580] 정맥내 투여 후 인간 농도-시간 프로파일은 중앙 구획으로부터 1차 제거와 함께 1-구획 개방 모델을 이용하여 시뮬레이션되었다.

[0581] 결과. 화합물 1 및 화합물 2의 예측된 인간 약물동력학 파라미터는 표 2에 요약되어 있다. 화합물 1 및 화합물 2의 시뮬레이션된 혈장 농도-시간 프로파일은 도 1에 도시되어 있다.

[0582] 화합물 1 및 화합물 2 둘 모두는 인간에서 낮은 CL, 낮은  $V_{ss}$  및 긴  $T_{1/2}$ 을 나타낼 것으로 예측된다. 1시간 동안 일정한 주입을 통해 12 및 2.8 mg의 화합물 1 및 화합물 2 각각의 정맥내 투여는 2주 마다 투여될 때 100 ng/mL의 최저 농도( $C_{min}$ )를 달성할 것으로 예상된다.

[0583] **표 2**

[0584] **예측된 인간 PK 파라미터**

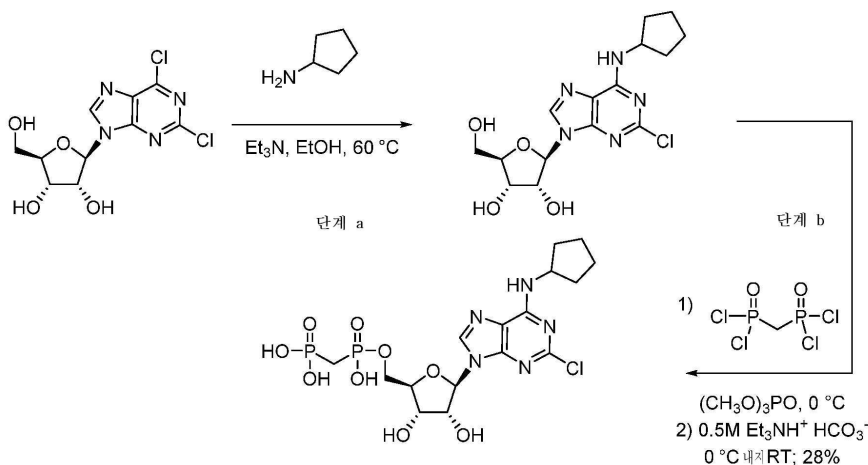
| 파라미터            | 화합물 1  | 화합물 2   |
|-----------------|--------|---------|
| CL (L/hr/kg)    | 0.0012 | 0.00054 |
| $V_{ss}$ (L/kg) | 0.17   | 0.13    |
| $T_{1/2}$ (hr)  | 98     | 167     |

[0585]

[0586] **화합물 실시예**

[0587] **실시예 1**

[0588] [({(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(사이클로펜틸아미노)-2-클로로-9H-푸린-9-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일}메톡시)(하이드록시)포스포릴)메틸)포스포산의 합성



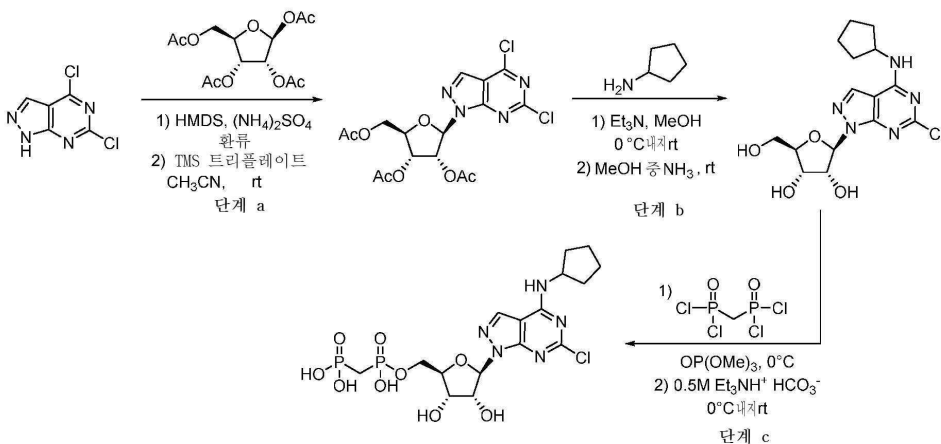
[0589]

[0590] 단계 a: 무수 EtOH(3 mL) 중 2,6-디클로로푸린 리보사이드(321 mg, 1 mmol), 사이클로펜틸아민( $103 \mu\text{l}$ , 1.05 mmol, 1.05 당량), 및 트리에틸아민( $146 \mu\text{l}$ , 1.05 mmol, 1.05 당량)의 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰고, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 이론치 370.8, 실험치 370.2

[0591] **단계 b:** 단계 a로부터의 생성물(370 mg, 1 mmol)은 트리메틸 포스페이트(5 mL) 중에 용해시키고, 0°C(얼음욕)까지 냉각시키고, 이후에, 트리메틸 포스페이트(2 mL) 중 메틸렌비스(포스폰 디클로라이드(1.25 g, 5 mmol, 5 당량)의 냉각된 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고, 이후에, 0.5 M 트리에틸암모늄 바이카보네이트 용액(7 mL)으로 조심스럽게 퀴칭시키고, 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이후에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(C18 컬럼, 0 내지 30% 구배의 아세토니트릴 및 0.1% TFA 함유 물)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 28% 수율(181 mg)로 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 - 8.32 (m, 2H), 5.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 2.26 (t, J = 20.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 6H). C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 528.8, 실험치 528.1

[0592] **실시예 2**

[({(2R,3S,4R,5R)-5-[6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시)(하이드록시)포스포릴)메틸] 포스폰산의 합성



[0594]

[0595] **단계 a:** 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(25 g, 132 mmol) 및 암모늄 설페이트(0.20 g, 1.5 mmol)를 150 mL의 헥사메틸디실잔 중에 용해하였다. 이후에, 혼합물을 환류 온도까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 건조상태까지 농축시켰다. 이후에, 고체 잔류물을 300 mL의 아세토니트릴 중에서 취하고, 보호된 리보오스(50.6 g, 159 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 0°C로 냉각시키고, TMSOTf(27 mL, 145 mmol)를 적가하였다. 이후에, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이후에, 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트 중에 취하였다. 유기물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)를 이용하여 정제하여 요망되는 화합물(48 g, 108 mmol)을 82% 전체 수율로 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub>에 대한 ESI MS [M+Na]<sup>+</sup>, 이론치 469.0, 실험치 469.0.

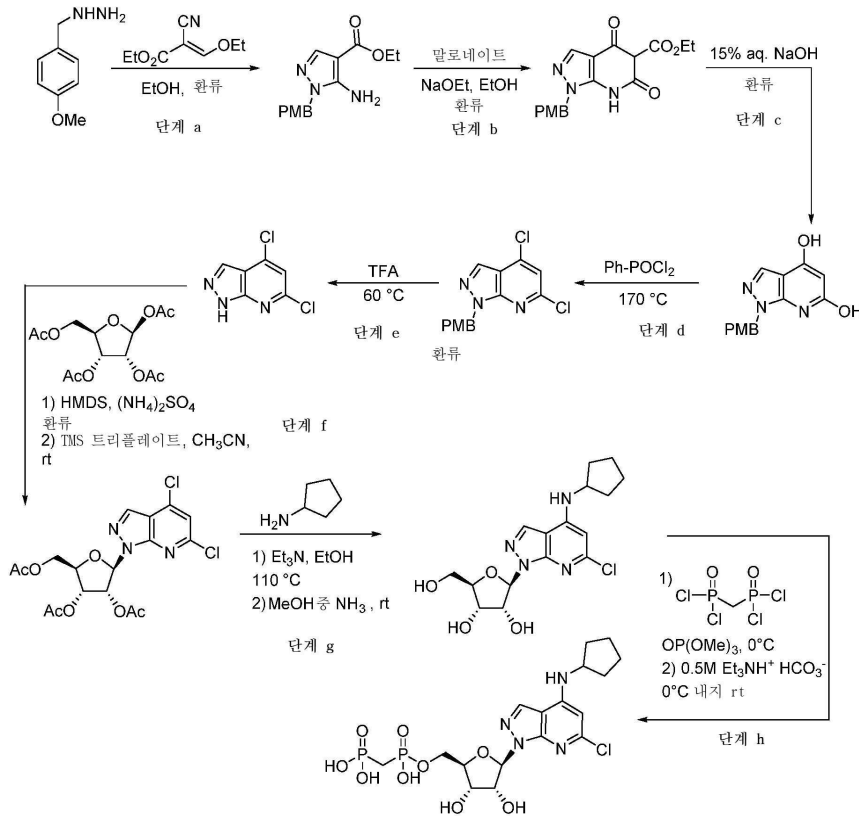
[0596] **단계 b:** 단계 a로부터의 생성물(22 g, 49.3 mmol)을 MeOH(100 mL) 중에 용해하고, 0°C까지 냉각하였다. 사이클로펜틸아민(5.1 g, 51.8 mmol, 1.05 당량), 및 트리에틸아민(7.2 mL, 51.8 mmol, 1.05 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이후에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 7M MeOH 중 NH<sub>3</sub>(60 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 370.1, 실험치 370.2.

[0597] **단계 c:** 포스포닐화 단계를 실시예 1과 유사한 방식으로 수행하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 2.16 (t, J = 20.5 Hz, 2H),

2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.45 (m, 6H). C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 528.1, 실험치 528.2.

[0598] 실시예 3

[0599] [({[(2R,3S,4R,5R)-5-[6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)-1H-피리다졸로[3,4-b]피리딘-1-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시}(하이드록시)포스포릴)메틸]-포스포산의 합성



[0600]

[0601] **단계 a:** 에틸(에톡시메틸렌)시아노아세테이트(50.5 g, 299.0 mmol)를 무수 EtOH(350 mL) 중에 용해시키고, 이후에 생성물 하이드라진(50 g, 328.9 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 밤새 교반하고, 이후에 증발시켰다. 고체 잔류물을 MTBE로 세척하여 백색 고형물(55.5 g, 63%)을 수득하였다. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 276.1, 실험치 276.2.

[0602] **단계 b:** 디에틸 말로네이트(90 mL, 0.59 mole, 4 당량)를 무수 EtOH(300 mL) 중에 용해시키고, 0°C(얼음욕)까지 냉각시켰다. EtOH 중 NaOEt의 21% 용액(220 mL, 0.59 mole, 4 당량)을 적가하고(10분 내), 이후에 냉각을 제거하고, 반응을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 단계 a로부터의 고형물 생성물(40.4 g, 147 mmol)을 일부분씩(2분 내) 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 5일 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 H<sub>2</sub>O(1.2 L)로 희석시키고, AcOH를 사용하여 약 pH 5로 중화시켰다. 생성물을 여과하고, H<sub>2</sub>O(200 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다(48.4 g, 96%). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 344.1, 실험치 344.2.

[0603] **단계 c:** 단계 b로부터의 생성물(48.4 g, 141.1 mmol)을 15% 수성 NaOH(500 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에서 5시간 동안 교반하였다. 0°C까지 냉각시키고, AcOH로 약 pH 5까지 조심스럽게 중화시켰다. 백색 고형물을 여과하고, H<sub>2</sub>O(100 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다(38 g, 정량). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 272.1, 실험치 272.2.

[0604] **단계 d:** 단계 c로부터의 생성물(38 g, 140.2 mmol) 및 페닐포스폰 디클로라이드(79.5 mL, 560.8 mmol, 4 당량)의 혼합물을 170°C에서 7시간 동안 교반하고, 이후에, 약 80°C까지 냉각시키고, 격렬하게 교반되는 얼음에

부었다. 갈색의 점착성 물질이 침전되었으며, 격렬한 교반 시에 고체로 변화하였다. 얼음 냉각된 혼합물을 진한 수성 NH<sub>3</sub>으로 약 pH 7까지 중화시키고, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 400 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다(24 g, 55%). C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 308.0, 실험치 308.1.

[0605] **단계 e:** 단계 d로부터의 생성물(22 g, 71.4 mmol)을 TFA(75 mL) 중에 용해시키고, 60°C에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(600 mL)에 부었다. 회색 고형물을 여과하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하고, 이후에 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 188.0, 실험치 188.1.

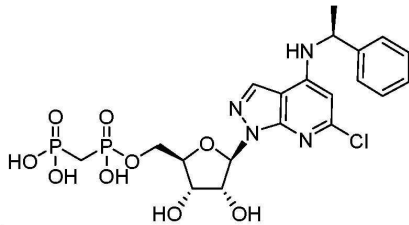
[0606] **단계 f:** 단계 f 생성물을 실시예 2와 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.90 - 5.83 (m, 1H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.33 (ddd, J = 12.1, 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 12.2, 5.1, 1.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 446.0, 실험치 446.1.

[0607] **단계 g:** 단계 g 생성물을 실시예 2와 유사한 방식으로 합성하였다. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 369.1, 실험치 369.2.

[0608] **단계 h:** 표제 화합물을 실시예 2와 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 4H), 2.17 (t, J = 20.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.45 (m, 6H). C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 527.1, 실험치 527.2.

[0609] **실시예 4**

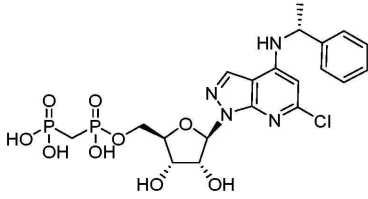
[0610] [({(2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((1S)-1-페닐에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메톡시}(하이드록시)포스포릴)메틸]-포스폰산의 합성



[0611] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.08 - 5.97 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.50 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 2.17 (t, J = 20.5 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H). C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 563.1, 실험치 563.2.

[0613] **실시예 5**

[0614] [({(2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((1R)-1-페닐에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메톡시}(하이드록시)포스포릴)메틸]-포스폰산의 합성

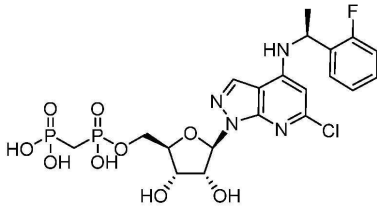


[0615]

[0616] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.12 - 5.93 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 2.17 (t, J = 20.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H). C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 563.1, 실험치 563.2.

[0617] 실시예 6

[0618] [({(2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((1S)-1-(2-플루오로페닐)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시}(하이드록시)포스포릴)-메틸]포스폰산의 합성

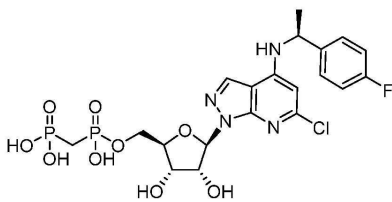


[0619]

[0620] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.09 (m, 3H), 6.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.25 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.16 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H). C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 581.1, 실험치 581.2.

[0621] 실시예 7

[0622] [({(2R,3S,4R,5R)-5-(6-클로로-4-((1S)-1-(4-플루오로페닐)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시}(하이드록시)포스포릴)-메틸]포스폰산의 합성

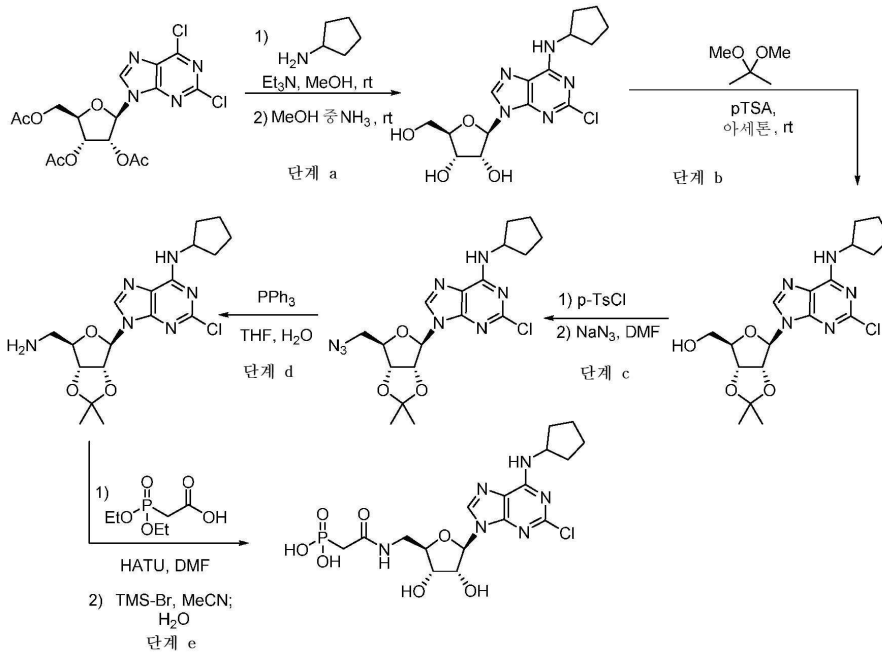


[0623]

[0624] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 방식으로 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.13 - 5.99 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 2.18 (t, J = 20.5 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.3 Hz, 3H). C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 581.1, 실험치 581.2.

[0625] 실시예 8

[0626] [({(2R,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(사이클로펜틸아미노)-9H-푸린-9-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메틸}카바모일)메틸]포스폰산의 합성



[0627]

[0628]

**단계 a:** MeOH(60 mL) 중 2,6-디클로로-9-(2,3,5-트리-O-아세틸-베타-D-리보푸라노실)푸린(13.5 g, 30 mmol), 사이클로펜틸아민(3.2 mL, 33 mmol, 1.1 당량), 및 트리에틸아민(4.6 mL, 33 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 7M MeOH 중 NH<sub>3</sub>(20 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 370.1, 실험치 370.2.

[0629]

**단계 b:** 단계 a로부터의 생성물을 아세톤(100 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(40 mL) 중에 용해시키고, p-TsOH × H<sub>2</sub>O(7.1 g, 37.5 mmol, 1.25 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이후에 염수(100 mL)로 희석시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(200 mL)으로 조심스럽게 켄칭시켰다. EtOAc(2 × 200 mL)로의 추출 후, 합한 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미정제 생성물을 획득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(12.2 g, 98%). C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 410.2, 실험치 410.1.

[0630]

**단계 c:** 1) 피리딘(5 ml) 중 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(1.68 g, 8.8 mmol)를 0°C에서 피리딘(45 ml) 중 단계 b로부터의 생성물(3.0 g, 7.33 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이후에 실온까지 가온시켰다. 밤새 교반 후에, 반응을 건조상태로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 에틸 아세테이트 중에 재구성하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 요망되는 토실레이트(3.61 g, 87%)를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc 및 헥산의 10 내지 60% 구배) 후에 수득하였다. C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 564.2, 실험치 564.2.

[0631]

2) DMF(8.85 mL) 중 상기 토실레이트(1.0 g, 1.77 mmol)의 용액에 소듐 아지드(345 mg, 5.31 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 시일링하고, 밤새 80°C까지 가열하였다. 실온까지 냉각 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이로 분별하였다. 유기물 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물(548 mg)을 추가 정제 없이 사용하였다. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>C<sub>1</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 435.2, 실험치 435.2.

[0632]

**단계 d:** 실온에서 THF(6.3 mL) 및 물(0.42 mL) 중 단계 c로부터의 생성물(548 mg, 1.26 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(992 mg, 3.78 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반 후에, 반응을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1M NaOH, 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 컬럼 크

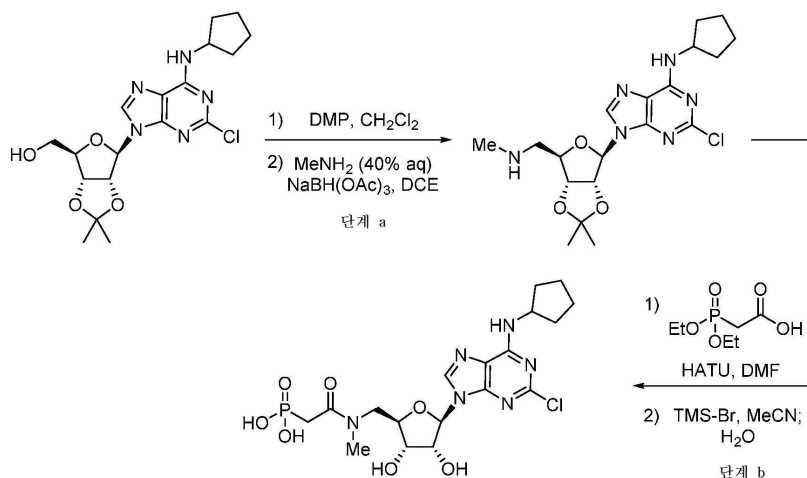
로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 0 내지 10% 구배) 후에 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>C1N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 409.2, 실험치 409.2.

[0633] **단계 e: 1)** 실온에서 DMF(6 mL) 중 **단계 d**로부터의 생성물(1.26 mmol), 디에틸포스포아세트산(1.51 mmol), 및 디이소프로필에틸아민(1.10 mL, 6.3 mmol)의 용액에 HATU(574 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후에 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 시트르산, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물(553 mg, 75%, 2-단계)을 하기 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 0 내지 10% 구배)에 따라 수득하였다. C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>C1N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 587.2, 실험치 587.3.

[0634] **2)** 아세토니트릴(5 mL) 중 상기 생성물(540 mg, 0.921 mmol)의 용액에 트리메틸실릴브로마이드(1 mL)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(1 mL)을 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. 반응을 질소 스트림으로 농축시키고, 물(3 mL)로 희석시키고, 분취용 HPLC(C18, 아세토니트릴 및 0.1% TFA를 함유한 물의 구배)에 의해 직접적으로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 5.3, 3.4 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 5.5, 3.3 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.15 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.44 (m, 6H). C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>C1N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 491.1, 실험치 491.2.

[0635] **실시예 9**

[0636] **[({(2R,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(사이클로펜틸아미노)-9H-푸린-9-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일}메틸)(메틸)카바모일)메틸]포스폰산의 합성**



[0637]

[0638] **단계 a: 1)** 0°C에서 디클로로에탄(125 mL) 중 **실시예 8**로부터의 **단계 b**로부터의 생성물(6.29 g)의 용액에 테스-마틴 페리오디난(7.17 g, 16.9 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1 M NaOH, 물 및 염수로 세척하였다. 유기물 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대한 ESI MS [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, 이론치 426.2, 실험치 426.3

[0639] **2)** 이전 단계로부터의 미정제 알데하이드로 채워진 플라스크에 디클로로에탄(150 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액에 메틸아민(수 중 40 중량%, 2.4 g, 30.6 mmol)을 첨가하고, 이후에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(3.89 g, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 후에 완료하고, 에틸 아세테이트와 1 M NaOH 사이로 분별하였다. 유기물 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 0 내지 15% 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.7g, 43%)을 오프-화이트 고형

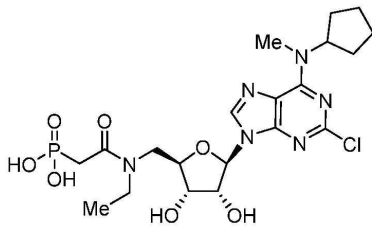
물로서 제공하였다. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 423.2, 실험치 423.3.

[0640] **단계 b: 1)** 실온에서 DMF(3.5 mL) 중 **단계 a**로부터의 생성물(146 mg, 0.345 mmol), 디에틸포스포나세트산(81 mg, 0.414 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.30 mL, 1.73 mmol)의 용액에 HATU(157 mg, 0.414 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후에, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 10% 시트르산, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 아세트나이드 보호된 포스포노-아세트아미드(125 mg, 60%)를 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 0 내지 10% 구배) 후에 수득하였다. C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 601.2, 실험치 601.4.

[0641] **2)** 아세트니트릴(5 mL) 중 상기 생성물(125 mg)의 용액에 트리메틸실릴브로마이드(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 반응을 밤새 교반하였다. 반응을 질소의 스트림으로 농축시키고, 물(5 mL)로 희석시키고, 분취용 HPLC(C18, 아세트니트릴 및 0.1% TFA를 함유한 물의 구배)에 의해 직접적으로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 - 8.40 (m, 0.6H), 8.39 - 8.32 (m, 0.4H), 5.83 (d, 0.4H), 5.80 (d, J = 6.2 Hz, 0.6H), 5.28 - 4.93 (m, 0.4H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 4H). C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M-H]<sup>-</sup>, 이론치 503.1, 실험치 503.1.

[0642] **실시예 10**

[0643] **[{[(2R,3S,4R,5R)-5-{2-클로로-6-[사이클로펜틸(메틸)아미노]-9H-푸린-9-일}-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메틸}(에틸)카바모일)메틸]포스포산의 합성**

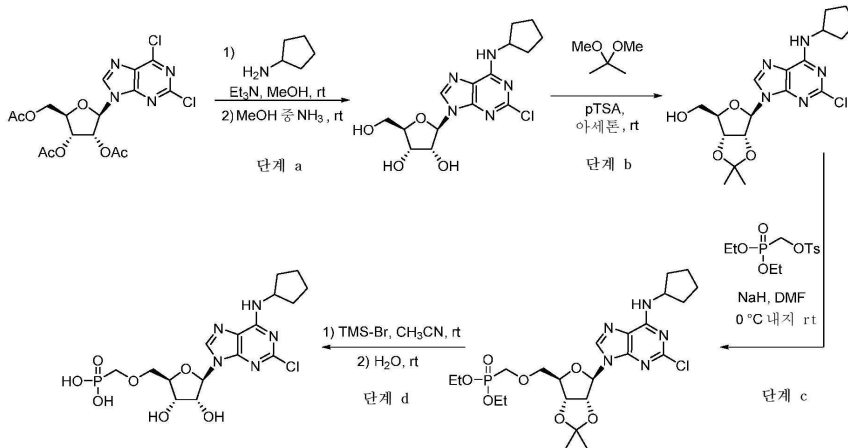


[0644]

[0645] 표제 화합물을 백색 고형물을 수득하기 위해 에틸아민 하이드로클로라이드로부터 출발하여, **실시예 8** 및 **실시예 8**과 동일한 절차를 이용하여 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (로타머들의 혼합물, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.86 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 0.5H), 4.11 (tt, J = 5.7, 2.8 Hz, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.44 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 3H), 1.92 - 1.57 (m, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 9H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H). C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M-H]<sup>-</sup>, 이론치 531.2, 실험치 531.2

[0646] **실시예 11**

[0647] **[{[(2R,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(사이클로펜틸아미노)-9H-푸린-9-일]-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시}메틸]포스포산의 합성**



[0648]

[0649]

**단계 a:** MeOH(60 mL) 중 2,6-디클로로-9-(2,3,5-트리-O-아세틸-베타-D-리보푸라노실)푸린(13.5 g, 30 mmol), 사이클로펜틸아민(3.2 mL, 33 mmol, 1.1 당량), 및 트리에틸아민(4.6 mL, 33 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 7M MeOH 중 NH<sub>3</sub>(20 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 370.1, 실험치 370.2.

[0650]

**단계 b:** 단계 a로부터의 생성물을 아세톤(100 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(40 mL) 중에 용해시키고, p-TsOH × H<sub>2</sub>O(7.1 g, 37.5 mmol, 1.25 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이후에 염수(100 mL)로 희석시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(200 mL)으로 조심스럽게 켄칭시켰다. EtOAc(2 × 200 mL)로 추출 후, 합한 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(12.2 g, 98%). C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 410.2, 실험치 410.1.

[0651]

**단계 c:** 단계 b로부터의 생성물(410 mg, 1 mmol)을 무수 DMF(5 mL) 중에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고, 이후에 60% NaH(60 mg, 1.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 디에틸 p-톨루엔설포닐옥시 메틸포스포네이트(386 mg, 1.2 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응을 실온까지 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. H<sub>2</sub>O(20 mL)로 희석시키고, MTBE(2 × 10 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 560.2, 실험치 560.1.

[0652]

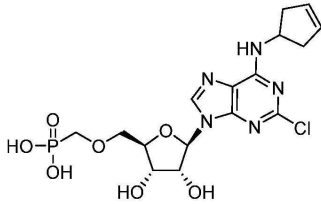
**단계 d:** 단계 c로부터의 생성물을 무수 CH<sub>3</sub>CN(5 mL) 중에 용해시키고, TMS-Br(0.5 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. H<sub>2</sub>O(1 mL)로 켄칭시키고, 실온에서 4시간 동안 또는 LCMS 분석이 아세토나이드 보호기의 완전한 분열을 나타낼 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 역상 HPLC(C18 컬럼, 아세토니트릴 및 0.1% TFA를 함유한 물의 0 내지 30% 구배)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 18.5% 수율(107 mg)로 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 1H), 5.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.9, 3.3 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.44 (m, 6H). C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P에 대한 ESI MS [M+H]<sup>+</sup>, 이론치 464.1, 실험치 464.2.

[0653]

실시예 12

[0654]

({[(2R,3S,4R,5R)-5-{2-클로로-6-[(사이클로펜트-3-엔-1-일)아미노]-9H-푸린-9-일}-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일]메톡시}메틸)포스포산의 합성



[0655]

[0656]

표제 화합물을 실시예 11과 유사한 방식으로 합성하였다:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.85 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.54 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (q,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 2H).  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{P}$ 에 대한 ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 이론치 462.1, 실험치 462.1.

[0657]

생물학적 실시예

[0658]

CD73 억제 검정

[0659]

물질 및 방법

[0660]

명시된 경우에, 하기 일반적인 물질 및 방법이 사용되었거나, 하기 실시예에서 사용될 수 있다:

[0661]

분자 생물학에서 표준 방법은 과학 문헌에 기술되어 있다[예를 들어, 문헌[Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3<sup>rd</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; 및 Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., which describes cloning in bacterial cells and DNA mutagenesis (Vol. 1), cloning in mammalian cells and yeast (Vol. 2), glycoconjugates and protein expression (Vol. 3), and bioinformatics (Vol. 4)] 참조].

[0662]

과학 문헌은 면역침강, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리 및 결정화를 포함하는 단백질 정제를 위한 방법뿐만 아니라 화학적 분석, 화학적 개질, 번역후 변형, 융합 단백질의 생산, 및 단백질의 글리코실화를 기술한다 [예를 들어, 문헌[Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY] 참조].

[0663]

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

[0664]

문헌에는 본원에 기술된 화합물의 평가를 위한 기초로서 역할을 할 수 있는 검정 및 다른 실험 기술이 기술되어 있다.

[0665]

엑토-5'-뉴클레오티다아제 활성의 억제. 화합물은 이의 엑토-5'-뉴클레오티다아제(CD73) 억제 활성을 결정하기 위해 평가되었다. 간단하게, 인간 CD73으로 안정하게 트랜스펙션된 CHO-K1 세포는 LakePharma(Belmont, CA)에 의해 인간 CD73(<http://www.uniprot.org/uniprot/P21589>) 및 포유류 일시적 발현 벡터(P21589.1)의 분자 클로닝을 이용하여 생성되었다. 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  푸로마이신 및 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  하이그로마이신 B를 함유한 CD OptiCHO 세포 배지 (Invitrogen, Catalog# 12681-011) 중에서 항생제 선택 후, CHO-CD73 세포의 현탁액 풀은 항생제 없는 세포 배지 중 7.5% DMSO 중에서 수집되고 냉동되었다.

[0666]

실험 일에, CHO-CD73 세포의 하나의 바이알이 해동되고, 20 mM HEPES, pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.3 mM  $\text{CaCl}_2$ , 4.2 mM  $\text{NaHCO}_3$  및 0.1% 글루코오스로 이루어진 검정 배지 중에 현탁되었다. CD73 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력을 시험하기 위해, DMSO 중에 용해된 2  $\mu\text{L}$ 의 500  $\mu\text{M}$ 의 화합물(50 $\times$ )을 58  $\mu\text{L}$ 의 검정 완충제를 함유한 96-웰 폴리스티렌 플레이트에 첨가하였다. 다음으로, 검정 완충제 중 20  $\mu\text{L}$ 의 CHO-CD73 세포를 검정 플레이트 첨가하고 이후에 검정 완충제 중 20  $\mu\text{L}$ 의 125  $\mu\text{M}$  AMP(아데노신 5'-모노포스페이트 일수화물)를 첨가하였다. 최종 검정 조건은 2% DMSO 및 25  $\mu\text{M}$ 의 AMP 기질 중 웰 당 2500개의 세포로 이루어졌다. 50분의 인큐베이션(37 $^\circ\text{C}$  및 5%  $\text{CO}_2$ ) 및 5분 동안 225 $\times$ g에서의 원심분리 후, 80  $\mu\text{L}$ 의 상청액을 20  $\mu\text{L}$ 의 PiColorLock Gold 비색 검정 시약(Thermo, cat# 30 300 30)으로 사전-분배된 96-웰 Spectra Plate(PerkinElmer, cat # 6005640)로 옮겼다. 무기 포스페이트의 양을 EnVision Multilabel Plate Reader(PerkinElmer) 상에서 620 nm에서의 흡광도

를 관독함으로써 결정하였다. CD73의 효소 활성은 생성된 포스페이트의 양을 기반으로 할 수 있다. 활성 백분율은 DMSO 및 무세포 대조군 웰을 기반으로 하여 계산되었다. 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에서 활성 백분율의 4 파라미터 비-선형 회귀 피팅에 의해 결정되었다.

- [0667] 약리학 및 약물동력학 평가. 약력학적 검정은 아데노신의 CD73 매개 혈청 수준을 측정하는 것을 기반으로 할 수 있다. 아데노신 수준은 HPLC 분석에 의해 결정될 수 있으며, 혈청 화합물 수준은 동일한 HPLC 실행에서 또한 임의적으로 결정될 수 있다.
- [0668] **인간 간세포 안정성 검정**
- [0669] 본원에서 규정된 인간 간세포 안정성은 "CL<sub>INT</sub> < 10  $\mu$ l/분/1백만개 세포"로 지칭된다. 평가는 문헌[Riley RJ, McGinnity DF, and Austin RP (2005) A unified model for predicting human hepatic, metabolic clearance from in vitro intrinsic clearance data in hepatocytes and microsomes. *Drug Metab Dispos* 33: 1304-11]에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.
- [0670] **Caco-2 세포 투과도 검정**
- [0671] 본원에 기술된 특징분석을 위해 유용한 세포 투과도 검정은 문헌[van Breemen RB, Li Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 1(2):175-85 (2005)]에 발표되었다.
- [0672] **인간 혈장 단백질 결합 검정**
- [0673] 한외여과, 한외원심분리 또는 평형 투석을 이용하여 인간 혈장 단백질 결합의 평가를 위한 여러 방법이 이용 가능하다. 이러한 것들은 하기 문헌에 기술되어 있다:
- [0674] Bowers WF, Fulton S, Thompson J. Ultrafiltration vs. equilibrium dialysis for determination of free fraction. *Clin. Pharmacokinet*. 9(1), 49-60 (1984). 19
- [0675] Lee KJ, Mower R, Hollenberck T et al. Modulation of nonspecific binding in ultrafiltration protein binding studies. *Pharm. Res*. 20(7), 1015-1021 (2003). 20
- [0676] Zhang F, Xue J, Shao J et al. Compilation of 222 drugs' plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discov. Today* 17(9-10), 475-485 (2012).
- [0677] **용해도 검정**
- [0678] 유사하게, 후보 화합물에 대한 용해도 검정이 하기 문헌에 제공되어 있다:
- [0679] D.J.W. Grant and T. Higuchi. SOLUBILITY BEHAVIOR OF ORGANIC COMPOUNDS, John Wiley and Sons: New York, 1990.
- [0680] S.H. Yalkowsky and S. Banerjee. AQUEOUS SOLUBILITY METHODS OF ESTIMATION FOR ORGANIC COMPOUNDS, Marcel Dekker: New York, 1992.
- [0681] P. Augustins and M.E. Brewster. SOLVENT SYSTEMS AND THEIR SELECTION IN PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS. Springer-AAPS Press: Arlington, VA, 2007.
- [0682] **계산된 물리적 성질**
- [0683] 다른 성질들을 계산하기 위해 ChemAxon으로부터의 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법의 상세한 설명은 ChemAxon 웹사이트에서 확인될 수 있다.
- [0684] *cLog P*
- [0685] 분배 계수의 로그. 분배 계수는 수 중 분자의 농도에 대한 옥탄올 중 분자의 농도의 비율이다. ChemAxon은 일부 연구자들이 cLogP 계산으로서 언급하는 프레임 기반 방법을 이용한다. CDD Vault는 이온성 logP 알고리즘을 이용하며, 일부는 이러한 것이 "참" logP가 아니고 또한 유용할 수 있는 것으로 고려할 수 있다. 이온화 가능한 화합물에 대하여, 이러한 logP는 pI에서 logD와 일치할 수 있다.
- [0686] *cLog D*

- [0687] 분포 계수의 로그. 이러한 분포 계수 logD는 모든 이온화된 및 비이온화된 형태의 화합물의 농도 비율을 고려한 것이다. CDD Vault에서 LogD 값은 pH 7.4에 대해 계산된다.
- [0688] 위상 극성 표면적
- [0689] 위상 극성 표면적(tPSA)은 분자의 극성 원자에 의해 형성된다. 이는 막을 통한 수동 분자 수송과 양호한 상관 관계를 나타내는 설명자이다. 결과적으로, tPSA는 약물 수송 성질을 추정하기 위해 사용될 수 있다. tPSA의 추정은 문헌[Ertl et al., J. Med. Chem. 2000, 43 (20), 3714-3717, 황 및 인 원자를 제외함(또한 Chemaxon 문헌을 참조)]에 제공된 방법을 기반으로 한 것이다.
- [0690] 표 1의 화합물은 예를 들어, Chemaxon 프로그램을 이용하여 평가되었고, 제공된 바와 같은 파라미터를 나타내었다.
- [0691] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여, 본 발명의 특정 구체예가 본원에 기재되어 있다. 전술한 설명을 읽어 보면, 개시된 구체예의 변형은 당 분야에 종사하는 개인에게 명백해질 수 있고, 당업자는 그러한 변형을 적절하게 이용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시되고, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구 범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 달리 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형의 상기 기재된 요소들의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.
- [0692] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호, 및 다른 참고문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 포함된다고 지시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.
- [0693]

**도면**

**도면1**

도 1: 화합물 1 및 화합물 2의 정맥내 투여(1시간 동안 일정한 주입) 후 예측된 농도-시간 프로파일

