



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0100950
(43) 공개일자 2022년07월18일

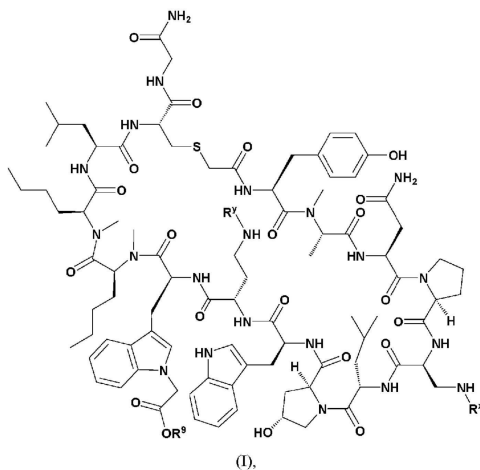
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/56 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 7/56 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7020338
(22) 출원일자(국제) 2022년11월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/061288
(87) 국제공개번호 WO 2021/102143
국제공개일자 2021년05월27일
- (30) 우선권주장
62/937,517 2019년11월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
왕, 타오
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100
스콜라, 폴 마이클
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100
장, 종성
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 암 및 감염성 질환의 치료를 위한 PD-L1 억제제 및 면역조절제로서의 마크로시클릭 펩티드

(57) 요약

본 개시내용에 따라, PD-L1에 결합하고 PD-L1과 PD-1 및 CD80의 상호작용을 억제할 수 있는 마크로시클릭 화합물을 발견하였다. 이들 마크로시클릭 화합물은 시험관내 면역조절 효능을 나타내었으며, 이에 따라 이들 화합물이 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 치료를 위한 치료 후보가 되도록 한다.



(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 513/14 (2013.01)

(30) 우선권주장

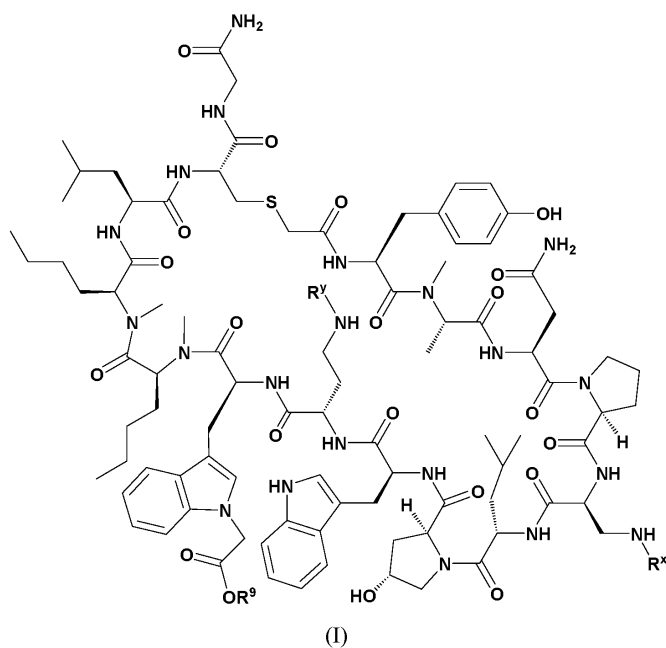
62/957,355 2020년01월06일 미국(US)
62/957,361 2020년01월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

R^x 및 R^y 는 독립적으로 H, 모노시클릭 헤테로시클릴 기, 비시클릭 아릴 기, 비시클릭 헤테로시클릴 기, 트리시클릭 아릴 기, 및 트리시클릭 헤테로시클릴 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 헤테로시클릴 기, 각각의 아릴 및 각각의 헤테로시클릴 기는 0-4개의 R^1 로 치환되고; 단 R^x 및 R^y 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로 C_1-C_3 알킬, 페닐, 및 모노시클릭 헤테로시클릴 기로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로시클릴 기는 0-2개의 R^{1a} 로 치환되고,

각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_3 알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

R^9 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^x 가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^y 가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^x 및 R^y 가 각각 H 이외의 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R⁹가 H 또는 -CH₃인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

면역 반응의 증진, 자극 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 증가시키는 방법.

청구항 8

암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제에 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 암이 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성 암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방의 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 감염성 질환이 바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 12

패혈성 쇼크의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하는 방법.

청구항 13

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PD-L1과 PD-1 및/또는 CD80의 상호작용을 차단하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차-참조

[0002]

본 PCT 출원은 2019년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/937,517; 2020년 1월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/957,355; 및 2020년 1월 6일에 출원된 미국 가출원 62/957,361의 우선권 이익을 주장하며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시내용은 PD-L1에 결합하고 PD-L1과 PD-1 및 CD80의 상호작용을 억제할 수 있는 마크로시클릭 화합물을 제공한다. 이들 마크로시클릭 화합물은 시험관내 면역조정 효능을 나타내었으며, 이에 따라 이들 화합물이 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 치료를 위한 치료 후보가 되도록 한다.

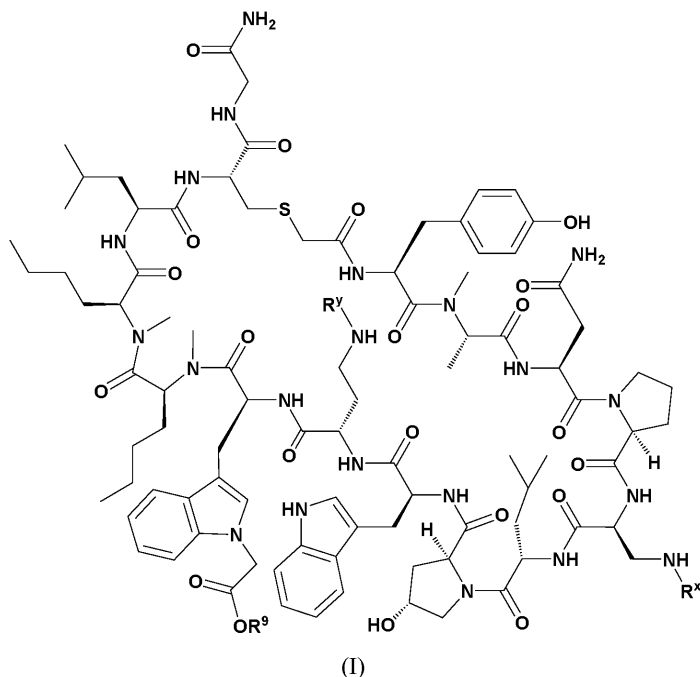
배경 기술

- [0005] 단백질 프로그램화된 사멸 1 (PD-1)은 수용체의 CD28 패밀리의 억제 구성원이며, 상기 패밀리는 또한 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA를 포함한다. PD-1은 활성화 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다.
- [0006] PD-1 단백질은 Ig 유전자 슈퍼패밀리의 일부인 55 kDa 유형 I 막형단 단백질이다. PD-1은 막 근위 면역수용체 티로신 억제 모티프 (ITIM) 및 막 원위 티로신-기반 스위치 모티프를 함유한다. CTLA-4와 구조적으로 유사할지라도, PD-1은 CD80 CD86 (B7-2) 결합에 중요한 MYPPY 모티프가 결여되어 있다. PD-1에 대한 2개의 리간드인 PD-L1 (B7-H1) 및 PD-L2 (b7-DC)가 확인된 바 있다. PD-1을 발현하는 T 세포의 활성화는 PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 세포와의 상호작용 시 하향조절되는 것으로 나타났다. PD-L1 및 PD-L2 둘 다는 PD-1에 결합하는 B7 단백질 패밀리의 구성원이지만, 다른 CD28 패밀리의 구성원에는 결합하지 않는다. PD-L1 리간드는 다양한 인간 암에서 풍부하다. PD-1 및 PD-L1 사이의 상호작용은 종양 침윤 림프구에서의 감소, T-세포 수용체 매개 증식에서의 감소, 및 암성 세포에 의한 면역 회피를 유발한다. 면역 억제는 PD-1과 PD-L1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있고, 그 효과는 PD-1과 PD-L2의 상호작용이 또한 차단되는 경우에 상가적이다.
- [0007] PD-L1은 또한 CD80과 상호작용하는 것으로 나타났다. 발현 면역 세포 상에서의 PD-L1/CD80의 상호작용은 억제성인 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 차단은 이러한 억제 상호작용을 제거하는 것으로 밝혀졌다.
- [0008] PD-1 발현 T 세포가 그의 리간드를 발현하는 세포와 접촉하면, 예컨대 증식, 시토킨 분비, 및 세포독성을 포함한, 항원 자극에 반응하는 기능적 활성이 감소된다. PD-1/PD-L1 또는 PD-L2 상호작용은 감염 또는 종양의 해소 동안, 또는 자기 관용성의 발생 동안의 면역 반응을 하향 조절한다. 종양 질환 또는 만성 감염 동안 발생하는 것과 같은 만성 항원 자극은 상승된 수준의 PD-1을 발현하고 만성 항원에 대한 활성에 대해 기능장애를 갖는 T 세포를 생성한다. 이는 "T 세포 소진"으로 불린다. B 세포도 또한 PD-1/PD-리간드 억제 및 "소진"을 나타낸다.
- [0009] PD-L1에 대한 항체를 사용한 PD-1/PD-L1 라이제이션의 차단은 많은 시스템 내에서 T 세포 활성화를 회복 및 증대시키는 것으로 나타났다. 진행성 암을 갖는 환자는 PD-L1에 대한 모노클로날 항체에 의한 요법으로부터 이익을 얻는다. 종양 및 만성 감염의 전임상 동물 모델은 모노클로날 항체에 의한 PD-1/PD-L1 경로의 차단이 면역 반응을 증진시킬 수 있고, 종양 거부 또는 감염의 제어를 발생시킬 수 있음을 제시한 바 있다. PD-1/PD-L1 차단을 통한 항종양 면역요법은 다수의 조직학적으로 별개의 종양에 대한 치료 면역 반응을 증대시킬 수 있다.
- [0010] PD-1/PD-L1 상호작용의 간섭은 만성 감염을 갖는 시스템 내에서 증진된 T 세포 활성을 유발한다. PD-L1의 차단은 만성 림프구성 맥락 수막염 바이러스 감염을 갖는 마우스에서 바이러스 클리어런스가 개선되게 하고 면역을 회복시켰다. HIV-1로 감염된 인간화 마우스는 바이러스혈증에 대한 증진된 보호 및 CD4+ T 세포의 바이러스 고갈을 제시한다. PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 통한 PD-1/PD-L1의 차단은 HIV 환자로부터의 T 세포에 대한 시험관내 항원-특이적 기능성을 회복시킬 수 있다.
- [0011] PD-L1/CD80 상호작용의 차단은 또한 면역을 자극하는 것으로 밝혀졌다. PD-L1/CD80 상호작용의 차단으로부터 발생한 면역 자극은 추가의 PD-1/PD-L1 또는 PD-1/PD-L2 상호작용의 차단과의 조합을 통해 증진되는 것으로 제시된 바 있다.
- [0012] 면역 세포 표현형에서의 변경은 패혈성 쇼크에서 중요한 인자인 것으로 추측된다. 이들은 PD-1 및 PD-L1의 증가된 수준을 포함한다. 증가된 수준의 PD-1 및 PD-L1을 갖는 패혈성 쇼크 환자로부터의 세포는 증가된 수준의 T 세포 아포토시스를 나타낸다. PD-L1에 대한 항체는 면역 세포 아포토시스의 수준을 감소시킬 수 있다. 게다가, PD-1 발현 결핍 마우스는 야생형 마우스보다 패혈성 쇼크 증상에 대해 보다 내성이 있다. 이러한 연구는 항체를 사용한 PD-L1의 상호작용의 차단이 부적절한 면역 반응을 억제할 수 있고, 질환 징후를 호전시킬 수 있음을 밝혀내었다.
- [0013] 만성 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 것에 더하여, PD-1/PD-L1 경로의 차단은 또한 만성 감염의 맥락에서 치료 백신접종을 포함한 백신접종에 대한 반응을 증진시키는 것으로 나타났다.
- [0014] PD-1 경로는 만성 감염 및 종양 질환 동안 만성 항원 자극으로부터 발생하는 T 세포 소진에서 주요한 억제 분자이다. PD-L1 단백질의 표적화를 통한 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단은 종양 또는 만성 감염의 상황에서 백신접종에 대한 반응을 증진시키는 것을 포함하여, 시험관내 및 생체내 항원-특이적 T 세포 면역 기능을 회복시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, PD-L1과 PD-1 또는 CD80의 상호작용을 차단하는 작용제가 바람직하다.

발명의 내용

[0015] 본 개시내용은 PD-1/PD-L1 및 CD80/PD-L1 단백질/단백질 상호작용을 억제하며, 이에 따라 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 질환의 호전에 유용한 마크로시클릭 화합물을 제공한다.

[0016] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0017]

[0018] 여기서

[0019] R^x 및 R^y 는 독립적으로 H, 모노시클릭 헤테로시클릭 기, 비시클릭 아릴 기, 비시클릭 헤테로시클릭 기, 트리시클릭 아릴 기, 및 트리시클릭 헤테로시클릭 기로부터 선택되고, 여기서 각각의 헤테로시클릭 기, 각각의 아릴 및 각각의 헤테로시클릭 기는 0-4개의 R^1 로 치환되고; 단 R^x 및 R^y 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

[0020] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로 C_1-C_3 알킬, 페닐, 및 모노시클릭 헤테로시클릭 기로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐 및 헤테로시클릭 기는 0-2개의 R^{1a} 로 치환되고,

[0021] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_3 알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

[0022] R^9 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 제1 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 R^x 가 H인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0023] 제1 측면의 제2 실시양태에서, 본 개시내용은 R^y 가 H인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0024] 제1 측면의 제3 실시양태에서, 본 개시내용은 R^x 및 R^y 가 각각 H 이외의 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0025] 제1 측면의 제4 실시양태에서, 본 개시내용은 R^9 가 H 또는 $-CH_3$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

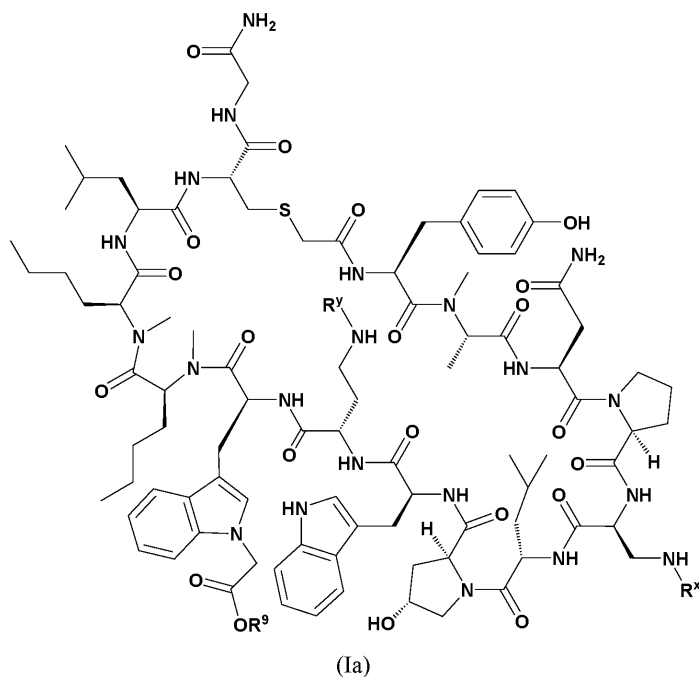
[0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 범주 내의 예시적인 예로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 제1 측면의 범주 내의 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물이 제공된

다.

- [0028] 제2 측면에서, 본 개시내용은 면역 반응의 증진, 자극 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0029] 제3 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PD-L1과 PD-1 및/또는 CD80의 상호작용을 차단하는 방법을 제공한다.
- [0030] 제4 측면에서, 본 개시내용은 면역 반응의 증진, 자극 및/또는 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 및/또는 증가시키는 방법을 제공한다. 제2 측면의 제1 실시양태에서, 방법은 화학식 (I) 또는 화학식 (I))의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전에, 후에, 또는 그와 동시에 추가의 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제2 실시양태에서, 추가의 작용제는 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제, TLR7 효능제, TLR8 효능제, HDAC 억제제, 및 면역 반응 조절제로부터 선택된다.
- [0031] 제5 측면에서, 본 개시내용은 암 세포의 성장, 증식 또는 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 제3 측면의 제1 실시양태에서, 암은 흑색종, 신세포 암종, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 거세-저항성 전립선암, 난소암, 위암, 간세포성 암종, 췌장 암종, 두경부의 편평 세포 암종, 식도, 위장관 및 유방의 암종, 및 혈액 악성종양으로부터 선택된다.
- [0032] 제6 측면에서, 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 제4 측면의 제1 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스로 인한 것이다. 제2 실시양태에서, 바이러스는 HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 포진 바이러스 및 인플루엔자로부터 선택된다.
- [0033] 제7 측면에서, 본 개시내용은 패혈성 쇼크의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 패혈성 쇼크를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 제8 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PD-L1과 PD-1 및/또는 CD80의 상호작용을 차단하는 방법을 제공한다.

[0035] 제9 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0036]

[0037] 여기서

[0038] R^x 및 R^y 는 독립적으로 H, 또는 -O-, -N- 또는 -S-로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클릴 기이고, 각각의 헤테로시클릴 기는 0-4개의 R^1 로 치환되고, 단 R^x 및 R^y 중 적어도 1개는 H 이외의 것이고;

[0039] 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 할로젠, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로 C_1-C_3 알킬, 아릴, 또는 -O-, -N- 또는 -S-로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클릴 기이고, 상기 헤테로시클릴 기는 0-2개의 R^{1a} 로 치환되고,

[0040] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_3 알킬 또는 아릴이고;

[0041] R^9 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0043] 단수 형태는 문맥에서 달리 지시되지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

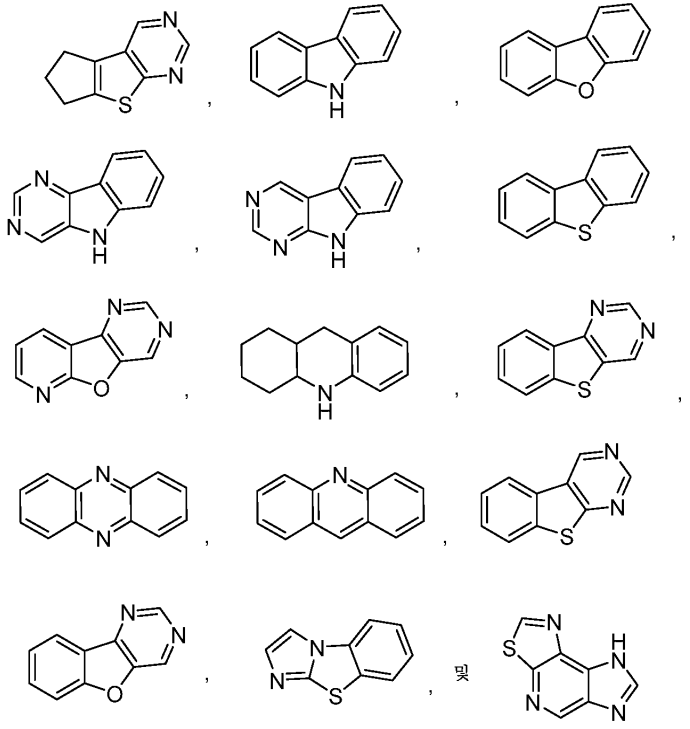
[0044] 본원에 사용된 용어 "또는"은 논리적 논리합 (즉, 및/또는)이고, 용어 "어느 하나", "달리", "대안적으로" 및 유사한 효과의 단어와 같이 명백하게 나타내지 않는 한 배타적 논리합을 나타내지 않는다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-

OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

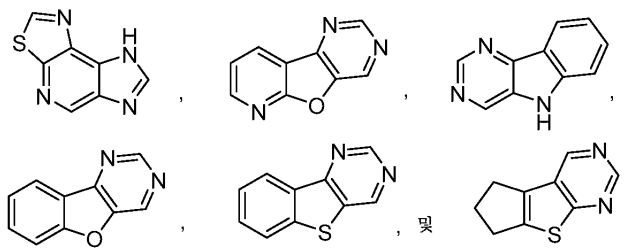
- [0047] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)에 결합되어 있는 1개의 수소를 제거함으로써 방향족 고리(들)를 함유하는 분자로부터 유래된 원자단을 지칭한다.
- [0048] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 아릴 기"는 8 내지 12개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 융합된 비시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 고리 중 적어도 1개는 방향족이다. 비시클릭 아릴 기의 대표적인 예는 나프틸, 인다닐, 디히드로나프틸 및 테트라히드로나프틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "트리시클릭 아릴 기"는 10 내지 18개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 융합된, 스피로시클릭 또는 가교된 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 고리 중 적어도 1개는 방향족이다. 트리시클릭 아릴 기의 대표적인 예는 안트라세닐, 페난트레닐, 비페닐레닐; 및 플루오레닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "할로C₁₋₃알킬"은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C1-C3알킬 기를 지칭한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"을 포함하는 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃ 및 -CH₂CF₃를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "모노시클릭 헤테로시클릴 기"는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 고리를 지칭한다. 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 임의의 치환 가능한 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 모노시클릭 헤테로시클릴 기의 예는 푸릴, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐 및 티오모르폴리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 피페라지닐, 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 트리아지닐로부터 선택된다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로시클릴 기"는 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴 기에 융합된 모노시클릭헤테로시클릴 기를 지칭한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 임의의 치환 가능한 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 비시클릭 헤테로시클릴 기의 예는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티오펜, 예컨대 벤조[b]티페닐, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴 및 피롤로피리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0056] 특정 실시양태에서 비시클릭 헤테로시클릴 기는 벤조티아졸릴 및 퀴녹살리닐로부터 선택된다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "트리시클릭 헤테로시클릴 기"는 4- 내지 6-원 방향족 또는 비-방향족 카르보시클릭 고리 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릴 기에 융합된 비시클릭 헤테로시클릴 기를 지칭한다. 본 개시내용의 헤테로시클릴 기는 기 내의 임의의 치환 가능한 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 트리시클릭 헤테로시클릴 기의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0058]

[0059]

특정 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로시클릴 기는 하기로부터 선택된다:



[0060]

[0061]

본원에 사용된 어구 "또는 그의 제약상 허용되는 염"은 적어도 1종의 화합물, 또는 화합물의 적어도 1종의 염, 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, "화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염"은 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 2종의 화합물, 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0062]

용어 "면역 반응"은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직에 대한 선택적 손상, 그의 파괴 또는 인체로부터의 그의 제거를 유발하는, 예를 들어 림프구, 항원 제시 세포, 식세포, 과립구 및 가용성 거대분자의 작용을 지칭한다.

[0063]

용어 "프로그램화된 사멸 리간드 1", "프로그램화된 세포 사멸 리간드 1", "PD-L1", "PDL1", "hPD-L1", "hPD-L1", 및 "B7-H1"은 상호교환가능하게 사용되고, 인간 PD-L1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-L1에 대해 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-L1 서열은 진뱅크(GENBANK)® 수탁 번호 NP_054862 하에 찾아볼 수 있다.

[0064]

용어 "프로그램화된 사멸 1", "프로그램화된 세포 사멸 1", "단백질 PD-1", "PD-1", "PD1", "hPD-1" 및 "hPD-1"은 상호교환가능하게 사용되며, 인간 PD-1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-1에 대해 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-1 서열은 진뱅크® 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.

[0065]

용어 "치료하는"은 질환, 장애 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것 및/또는 질환, 장애 또는 상태를 완화시키는 것, 즉 질환, 장애 및/또는 상태 및/또는 질환, 장애 및/또는 상태와 연관된 증상의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다.

[0066]

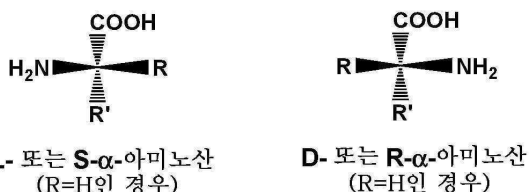
본 개시내용은 본 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한

원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 개시내용의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는 데 있어서의 표준물 및 시약으로서, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다.

[0067] 본원에 기재된 대상의 추가의 측면은 리간드 결합 검정의 개발을 위한 또는 생체내 흡착, 대사, 분포, 수용체 결합 또는 점유, 또는 화합물 배치를 모니터링하기 위한 방사성표지된 리간드로서의 개시된 화합물의 용도이다. 예를 들어, 본원에 기재된 마크로시클릭 화합물은 방사성 동위원소를 사용하여 제조될 수 있고, 생성된 방사성 표지된 화합물은 결합 검정을 개발하거나 또는 대사 연구를 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 동일한 목적상, 본원에 기재된 마크로시클릭 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 촉매 삼중수소화에 의해 방사성표지된 형태로 전환될 수 있다.

[0068] 본 개시내용의 마크로시클릭 화합물은 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 방사성 추적자를 첨가함으로써 PET 영상화제로서 사용될 수 있다.

[0069] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산이 하기 일반 구조에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다는 것을 알고 있다:



[0070]

[0071] 여기서 R 및 R'는 본원에 논의된 바와 같다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "아미노산"은, 비제한적으로, " α " 탄소로서 지칭되는 동일한 탄소에 연결된 아미노 기 및 카르복실 기를 포함하고, 여기서 R 및/또는 R'는 수소를 포함한 천연 또는 비천연 측쇄일 수 있다. " α " 탄소에서의 절대 "S" 배위는 통상적으로 "L" 또는 "천연" 배위로서 지칭된다. "R" 및 "R'"(프라임) 치환기 둘 다 수소로 동일한 경우에, 아미노산은 글리신이며, 키랄이 아니다.

[0072] 구체적으로 지정되지 않은 경우에, 본원에 기재된 아미노산은 D- 또는 L-입체화할 수 있고, 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 입체화하지 명시되지 않은 경우에, 본 개시내용은 PD-1과 PD-L1 및/또는 CD80과 PD-L1 사이의 상호작용을 억제하는 능력을 보유하는 모든 입체화학적 이성질체 형태, 또는 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질로부터 합성 제조될 수 있거나, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조에 이은 분리, 예컨대 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환에 이은 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술에 의해, 또는 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가 가능하거나 또는 관련 기술분야에 공지된 기술에 의해 제조 및 분해될 수 있다.

[0073] 본 개시내용의 특정 화합물은 분리할 수 있는 상이한 안정한 입체형태적 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어 입체 장애 또는 고리 변형 때문인 비대칭 단일 결합 주변의 제한된 회전으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 이형태체의 분리를 가능하게 할 수 있다. 본 개시내용은 이들 화합물의 각각의 형태 이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0074] 본 개시내용의 특정 화합물은, 분자의 양성자가 그 분자 내에서 상이한 원자로 이동하는 현상에 의해 생성된 화합물인 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 용어 "호변이성질체"는 또한 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체로부터 또 다른 이성질체로 용이하게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체는 본 개시내용 내에 포함된다.

[0075] 본 개시내용의 제약 화합물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 임의의 목적하지 않는 독성학적 효과는 제공하지 않는 염을 지칭

한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)] 참조). 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 수득될 수 있거나, 또는 개별적으로 화합물의 유리 염기 관능기를 적합한 산과 반응시키거나 또는 화합물의 산성기를 적합한 염기와 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 것 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0076] 본원에 기재된 치료제의 투여는, 비제한적으로, 치료 유효량의 치료제의 투여를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은, 비제한적으로, 본원에 기재된 PD-1/PD-L1 결합 억제제를 포함하는 조성물의 투여에 의해 치료 가능한 상태를 치료하기 위한 치료제의 양을 지칭한다. 상기 양은 검출가능한 치료 또는 호전 효과를 나타내기 위해 충분한 양이다. 효과는, 예를 들어 및 비제한적으로, 본원에 열거된 상태의 치료를 포함할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 크기 및 건강, 치료될 상태의 속성 및 정도, 치료 의사의 권고, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 따라서, 미리 정확한 유효량을 구체화하는 것은 유용하지 않다.

[0077] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 마크로시클릭 화합물을 사용하여 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본원에 입증된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 PD-L1에 결합할 수 있고, PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용을 방해할 수 있고, PD-1과의 상호작용을 차단하는 것으로 공지되어 있는 항-PD-1 모노클로날 항체와 PD-L1의 결합에 대해 경쟁할 수 있고, CMV-특이적 T 세포 IFN γ 분비를 증진시킬 수 있고, HIV-특이적 T 세포 IFN γ 분비를 증진시킬 수 있다. 그 결과, 본 개시내용의 화합물은 면역 반응을 조정하거나, 암 또는 감염성 질환과 같은 질환을 치료하거나, 보호적 자가면역 반응을 자극하거나, 또는 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 (예를 들어, PD-L1 차단 화합물과 관심 항원의 공-투여에 의한) 유용하다.

[0078] 제약 조성물

[0079] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본 개시내용에 기재된 화합물 중 하나 또는 그의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 제약 조성물은 또한, 조합 요법으로, 예컨대 다른 작용제와 조합하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 적어도 1종의 다른 항염증제 또는 면역억제제와 조합된 마크로시클릭 화합물을 포함할 수 있다. 조합 요법에 사용될 수 있는 치료제의 예는 본 개시내용의 화합물의 사용에 대한 하기 섹션에서 보다 상세하게 기재된다.

[0080] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 적합성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의한)에 적합하다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물은 이러한 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산의 작용 및 기타 자연 조건으로부터 화합물을 보호하는 물질로 코팅될 수 있다.

[0081] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한, 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0082] 본 개시내용의 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 이해될 것인 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 다양할 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 마크로시클릭 화합물에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0083] 멸균 주사가 가능한 용액은 필요량의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매

중에 혼입시킨 후에, 필요에 따라 멸균 마이크로여과하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 상기 열거된 것들로부터의 다른 필요한 성분과 염기성 분산 매질을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 일부 제조 방법은 활성 성분 + 사전 멸균-여과된 해당 용액 유래의 임의의 추가의 목적 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조(동결건조)이다.

[0084] 본 개시내용의 제약 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0085] 이들 조성물은 또한, 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 상기의 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가 가능한 제약 형태의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 발생할 수 있다.

[0086] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성이 아닌 한, 본 개시내용의 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[0087] 치료 조성물은 전형적으로, 제조 및 저장 조건 하에 멸균이고 안정적이어야 한다. 이러한 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 다수의 경우에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내로 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물 중에 포함시킴으로써, 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수를 달성할 수 있다.

[0088] 대안적으로, 본 개시내용의 화합물은 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.

[0089] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되는 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하는 것에 대한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맞추수한 제제를 제공하기 위해, 개시내용에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 향산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0090] 정제는, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스코르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛의 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 이에 의해 활성 성분의 효과를 더 장기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0091] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린을 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0092] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0093] 수성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을, 예를 들어, 현탁화제, 예컨대 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검, 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레레이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어, 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 적어도 1종의 감미제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 함유할 수 있다.
- [0094] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 아라키스 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일 중예; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액체 파라핀 중에 현탁화시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어, 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 포함할 수 있다. 맛우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은 적어도 1종의 보존제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 항산화제, 예컨대 예를 들어, 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 추가로 함유할 수 있다.
- [0095] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산화제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상기 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한, 적어도 1종의 부형제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 감미제, 향미제, 및 착색제를 함유할 수 있다.
- [0096] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 유화액은, 예를 들어 수중 유 유화액으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 유화액의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 유성 상은 비제한적으로 예를 들어, 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있다. 상기 상은 유화제만을 포함할 수 있지만, 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어, 소르비탄 모노올레레이트, 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 친수성 유화제가, 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 때때로 바람직하다. 이와 함께, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 이들 없이 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 유화액은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 유화액 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.
- [0097] 활성 화합물은 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한, 신속 방출에 대해 화합물을 보호할 담체, 예컨대 제어 방출 제제와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세

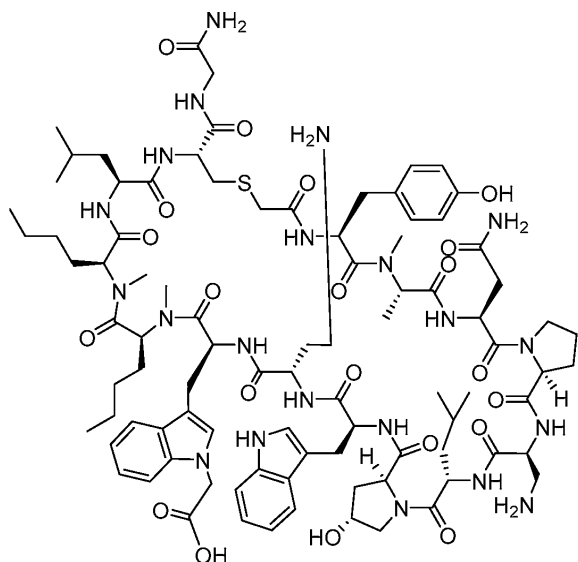
테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법이 특허받았거나 또는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Robinson, J.R., ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)]을 참조한다.

[0098] 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824, 또는 4,596,556에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 본 개시내용에 유용한 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 의약을 분배하는 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,487,603; 피부를 통해 의약을 투여하는 치료 장치를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속적 약물 전달을 위한 가변 유동식 이식가능한 주입 장치를 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,439,196; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하고 있는 미국 특허 번호 4,475,196. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0099] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 생체내 적절한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 많은 고도로 친수성인 화합물을 배제시킨다. 본 개시내용의 치료 화합물이 (원하는 경우에) BBB를 횡단하도록 보장하기 위해, 이들은 예를 들어 리포솜 내에 제제화될 수 있다. 리포솜의 제조 방법에 대해, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811, 5,374,548 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 구체적인 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되어, 따라서 표적화 약물 전달을 증진시키는 1개 이상의 모이어티를 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 29:685 (1989)] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 로우 등의 미국 특허 번호 5,416,016 참조); 만노시드 (Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 153:1038 (1988)); 마크로시클릭 화합물 (Bloeman, P.G. et al., FEBS Lett., 357:140 (1995); Owais, M. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39:180 (1995)); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al., Am. J. Physiol., 1233:134 (1995)); p120 (Schreier et al., J. Biol. Chem., 269:9090 (1994))을 포함하고; 또한 문헌 [Keinanen, K. et al., FEBS Lett., 346:123 (1994); Killion, J.J. et al., Immunomethods 4:273 (1994)]을 참조한다.

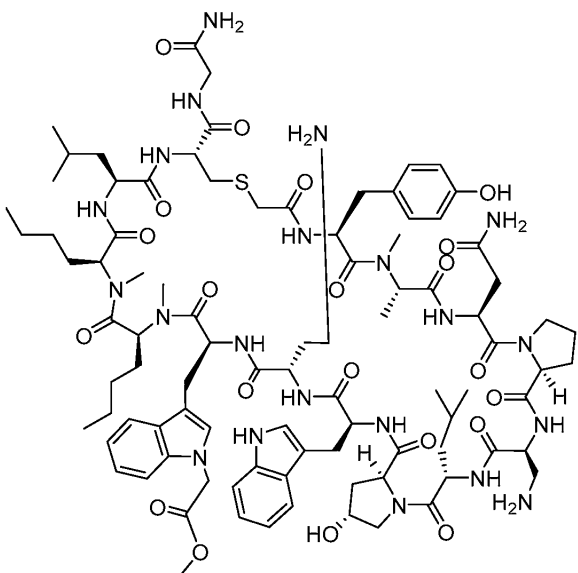
[0100] 화합물은 하기 기재된 것 및 관련 기술분야의 기술 내의 변형을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 입수 가능한 물질을 사용하여 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물의 합성을 기재하는데 사용된 임의의 가변기 (예를 들어, 번호가 매겨진 "R" 치환기)는 단지 화합물의 제조 방법을 예시하기 위한 의도일 뿐이며, 청구범위 또는 명세서의 다른 섹션에 사용되는 가변기와 혼동해서는 안 된다. 하기 방법은 예시적 목적을 위한 것이며, 본 개시내용의 범주를 제한하려는 의도는 아니다.

[0101] 반응식에 사용된 약어는 일반적으로 관련 기술분야에 사용되는 규정을 따른다. 명세서 및 실시예에 사용된 화학적 약어는 하기와 같이 정의된다: 트리메틸아민에 대해 Et_3N 또는 TEA; 디이소프로필에틸아민에 대해 iPr_2NEt 또는 DIPEA 또는 DIEA; 테트라히드로푸란에 대해 THF; 1,2-디메톡시에탄에 대해 DME; 메탄올에 대해 MeOH; 에탄올에 대해 EtOH; 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-5-클로로벤조트리아졸류 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 또는 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트에 대해 HCTU; 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 또는 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드에 대해 HATU; 1-히드록시벤조트리아졸 수화물에 대해 HOBt; N,N-디메틸포름아미드에 대해 DMF; 분에 대해 min 또는 mins; 시간에 대해 h 또는 hr 또는 hrs; 아세토니트릴에 대해 ACN 또는 MeCN; 실온 또는 체류 시간에 대해 rt (문맥이 지시할 것임); 트리플루오로아세트산에 대해 TFA; 에틸 아세테이트에 대해 EtOAc; 및 디티오프레이톨 (클리랜드 시약(Cleland's reagent))에 대해 DTT.



실시예 1 - BMT-001

실시예 1 (BMT-001)을 W02014/151634에 기재된 절차에 따라 제조하였다.



실시예 2 - BMT-002

(디아조메틸)트리메틸실란 (0.079 mL, 에테르 중 2M)을 THF/MeOH (4/1) 2 mL 중 실시예 1 (100 mg)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

화합물 제조를 위한 일반적 절차:

THF, 디옥산, DME, MeOH 또는 EtOH 중 실시예 1 (BMT-001) 또는 실시예 2 (BMT-002) (1 당량), 적절한 친전자체 (1 - 20 당량)의 혼합물 및 Et₃N 또는 iPr₂NEt (0 - 200 당량)을 실온 내지 100°C에서 0.5 내지 48시간 동안 교반한 다음, 메탄올 또는 물로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

화합물 제조를 위한 대안적 절차 I

Et₃N 또는 iPr₂NEt (1 - 200 당량)을 DMF, THF, 디옥산 또는 DME 중 적절한 친전자체 (1 - 20 당량), HCTU, HATU 또는 HOBt (1 - 20 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 실시예 1 (BMT-001) 또는 실시예 2 (BMT-002)(1 당량)을 첨가하였다. 이어서 반응물을 실온 내지 100°C에서 0.5 내지

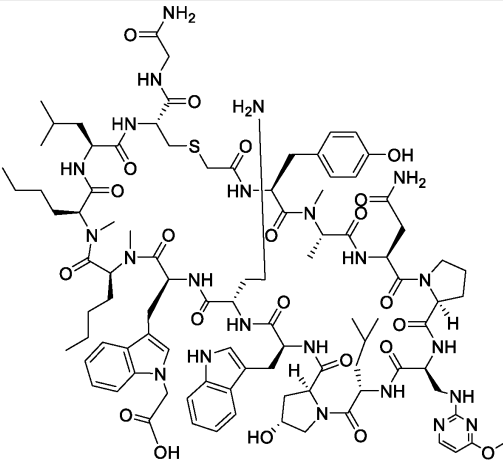
48시간 동안 교반한 다음, 메탄올 또는 물로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[0112] 화합물 제조를 위한 대안적 절차 II

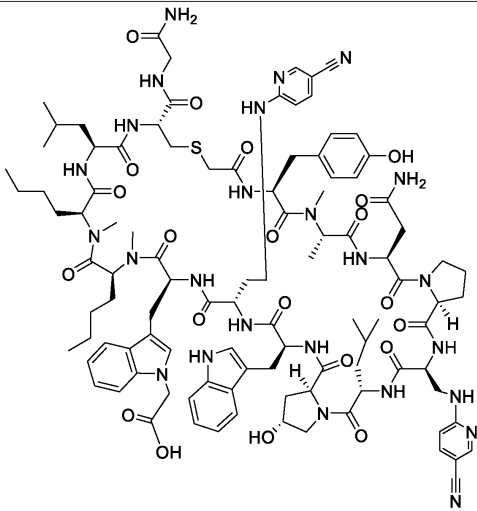
[0113] THF, 디옥산, DME, MeOH 또는 EtOH 중 실시예 1 또는 실시예 2 (1 당량), 제1 친전자체 (1 - 20 당량), 및 Et₃N 또는 iPr₂NEt (0 - 200 당량)의 혼합물을 실온 내지 100℃에서 0.5 내지 48시간 동안 교반하였다. 이어서 제2 친전자체 (1 - 20 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온 내지 100℃에서 0.5 내지 48시간 동안 교반한 다음, 메탄올 또는 물로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물을 수득하였다.

[0114] 하기에 제시된 화합물을 상기 기재된 절차를 사용하여 실시예 1 (BMT-001) 또는 실시예 2 (BMT-002)로부터 제조하였다.

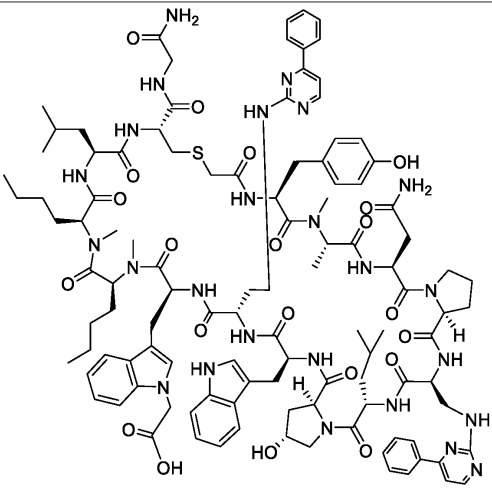
[0115] 상기 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다:

화합물 1001	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-클로로-4-메톡시피리미딘
MS	
MS (M + H) ⁺ 계산치	1995
MS (M + H) ⁺ 관찰치	1995
체류 시간	1.65분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지(Waters XBridge) C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

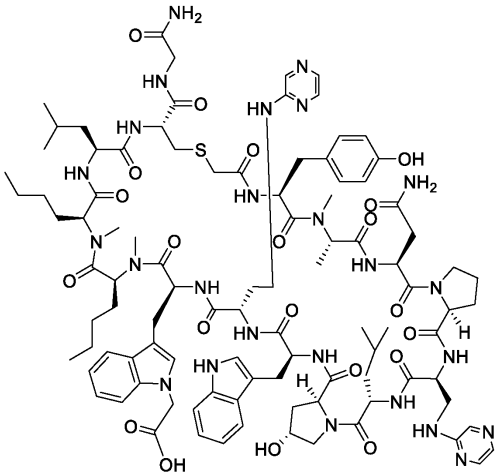
[0116]

화합물 1002	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
천전자제	6-플루오로니코티노닐
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1046
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1046
체류 시간	1.56분
LC 조건	
용매 A	5 % ACN: 95% 물 : 10mM 아세트산암모늄
용매 B	95 % ACN: 5% 물 : 10mM 아세트산암모늄
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	2분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	40 °C
칼럼	페노메덱스 루나(Phenomenex LUNA) C18, 30x2, 3u

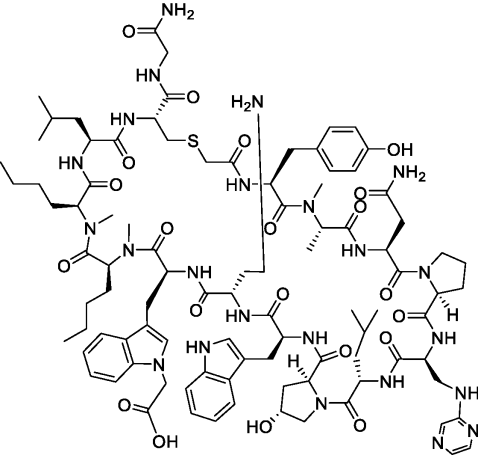
[0117]

화합물 1003	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-클로로-4-페닐피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1098
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1099
체류 시간	1.89분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

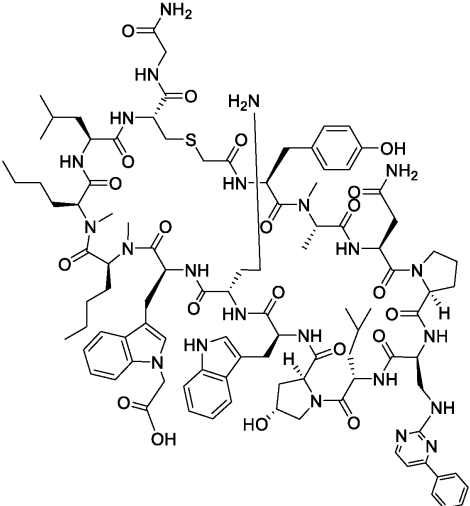
[0118]

화합물 1004	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-플루오로피라진
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1022
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1023
체류 시간	1.49분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

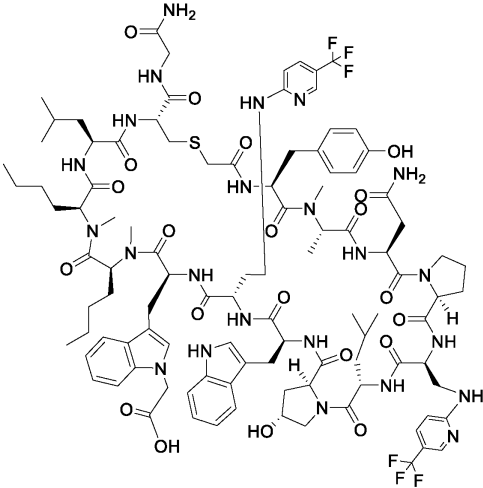
[0119]

화합물 1005	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-플루오로피라진
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	983
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	983
체류 시간	1.46분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

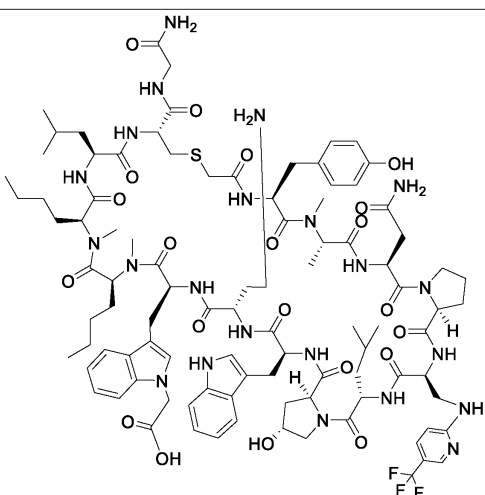
[0120]

화합물 1006	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자제	2-클로로-4-페닐피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1021
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1021
체류 시간	1.71분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 %B	0
최종 %B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

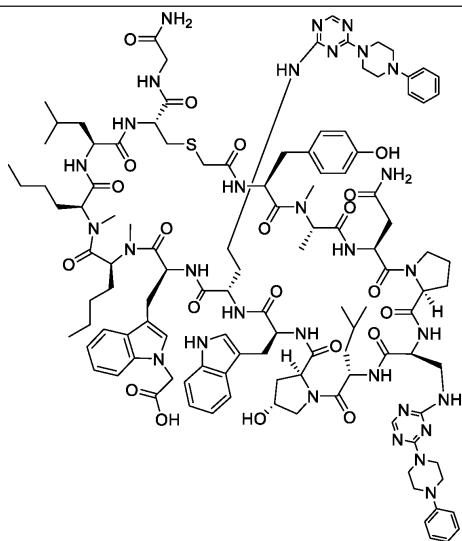
[0121]

화합물 1007	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1089
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1089
체류 시간	1.89분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

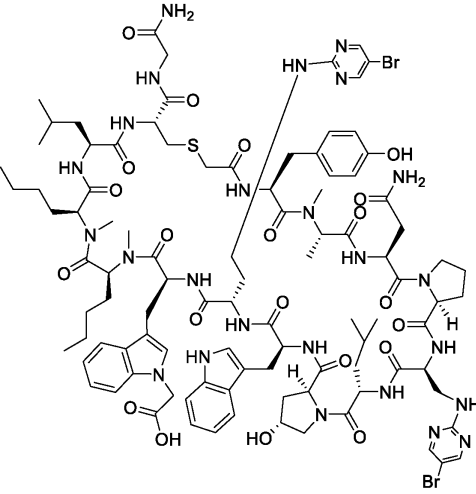
[0122]

화합물 1008	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1017
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1017
체류 시간	1.72분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

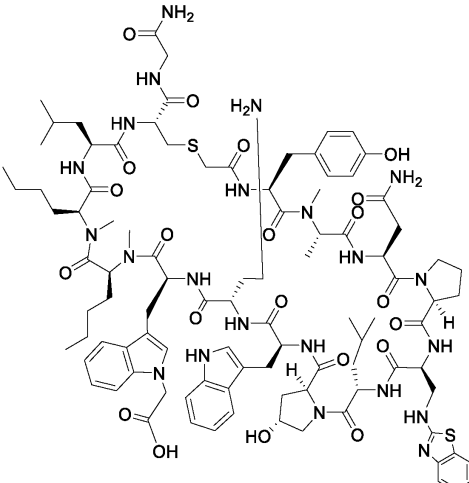
[0123]

화합물 1009	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-클로로-4-(4-페닐피페라진-1-일)-1,3,5-트리아진
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1183
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1183
체류 시간	1.91분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

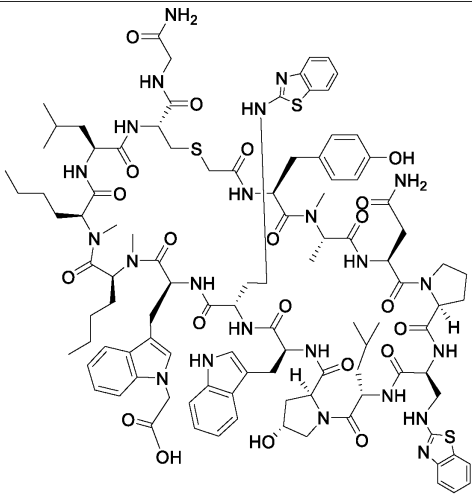
[0124]

화합물 1010	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	5-브로모-2-플루오로피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1100
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1100
체류 시간	1.73분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자

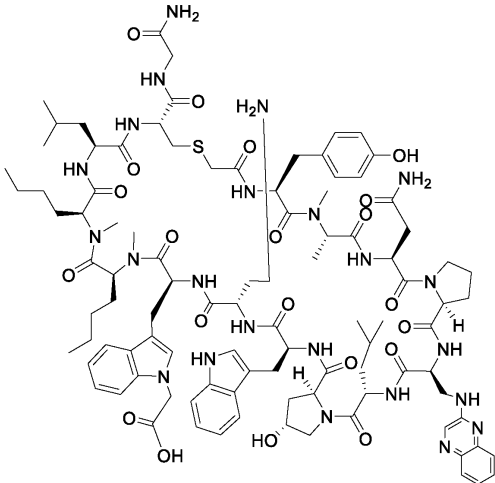
[0125]

화합물 11001	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1010
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1010
채류 시간	1.98분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

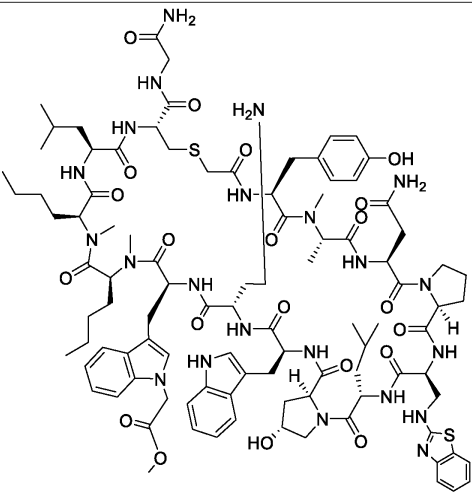
[0126]

화합물 11002	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자제	2-클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1077
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1077
체류 시간	2.07분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

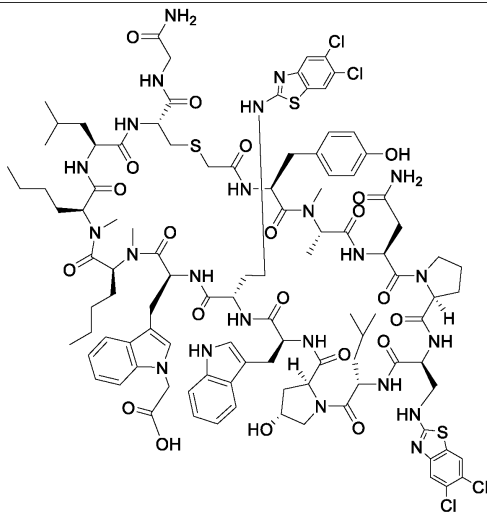
[0127]

화합물 11003	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
천전자제	2-클로로퀴녹살린
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1008
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1008
체류 시간	1.69분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

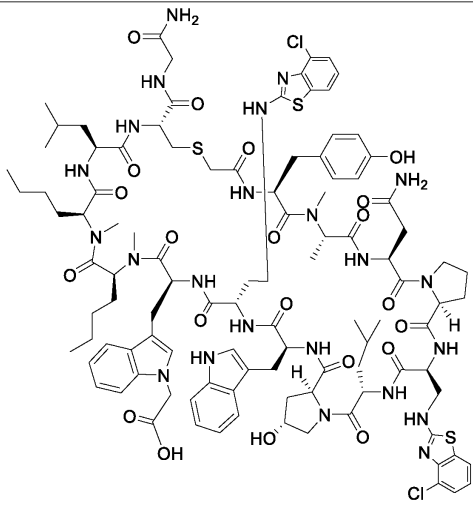
[0128]

화합물 11004	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-002
전전자체	2-클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1017
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1017
체류 시간	1.80분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

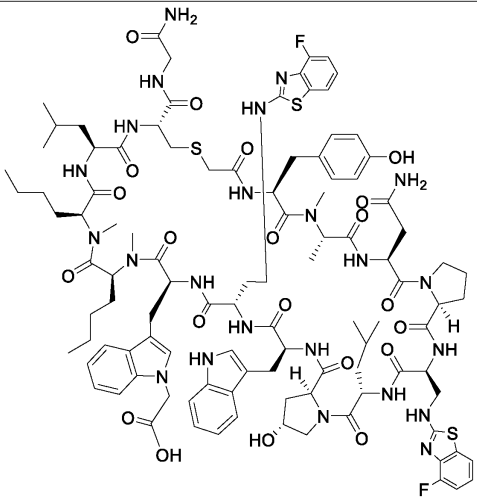
[0129]

화합물 11005	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2,5,6-트리클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1145
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1145
체류 시간	2.05분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

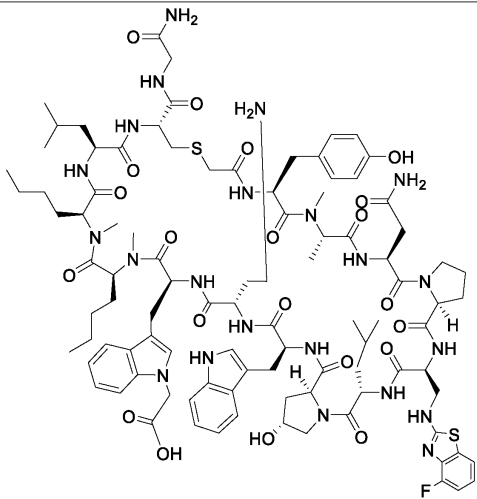
[0130]

화합물 11006	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2,4-디클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1111
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1111
체류 시간	2.05분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

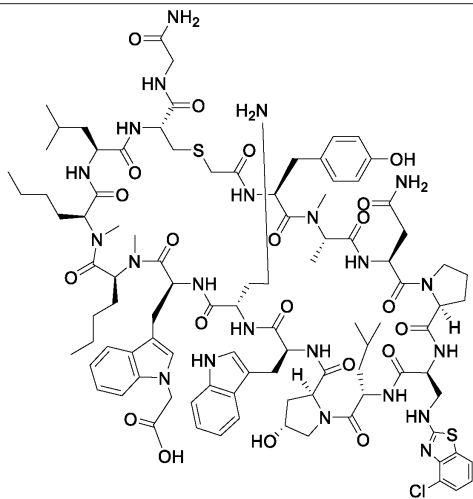
[0131]

화합물 11007	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1095
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1095
체류 시간	2.12분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

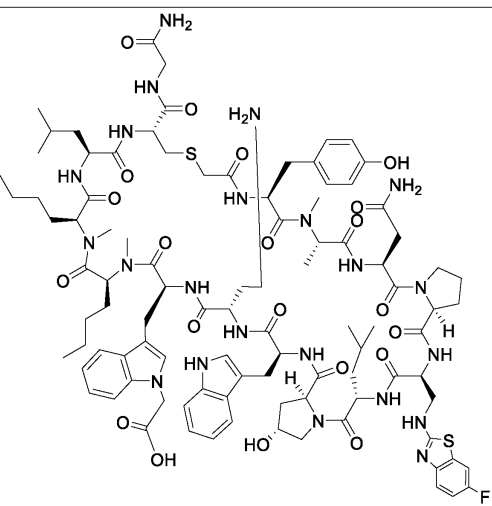
[0132]

화합물 11008	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1019
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1019
체류 시간	2.01분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트오니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트오니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

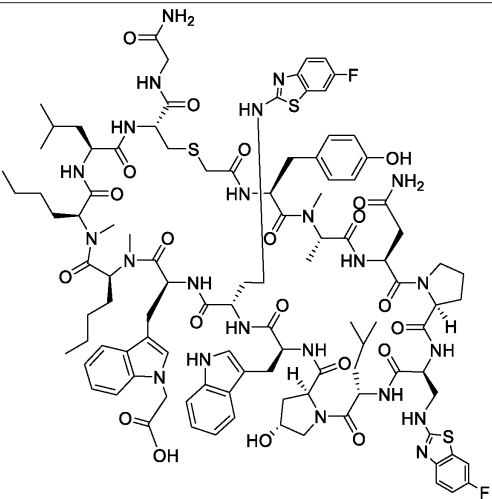
[0133]

화합물 11009	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2,4-디클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1027
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1028
체류 시간	1.83분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

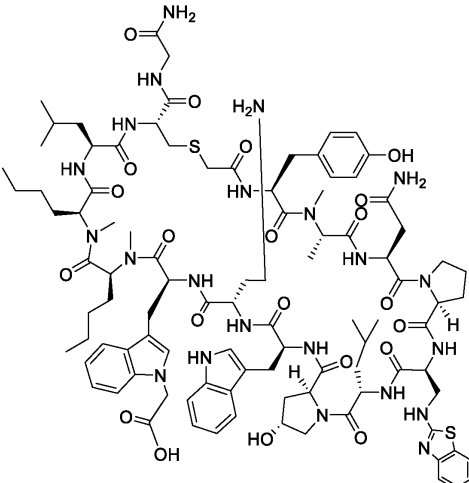
[0134]

화합물 11010	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2-클로로-6-플루오로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1019
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1020
체류 시간	1.67분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

[0135]

화합물 11011	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-클로로-6-플루오로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1095
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1095
체류 시간	1.84분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

[0136]

화합물 11012	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자제	2-클로로벤조[d]티아졸
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1010
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1010
체류 시간	1.99분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

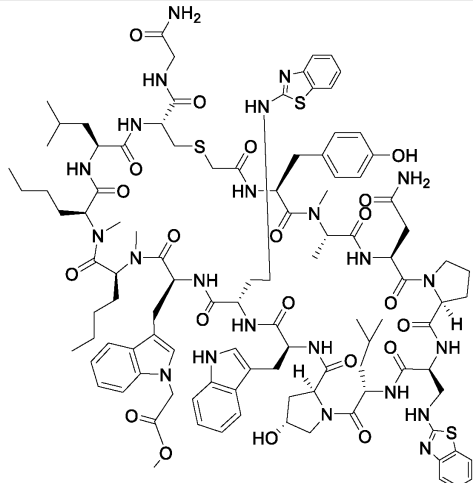
[0137]

[0138]

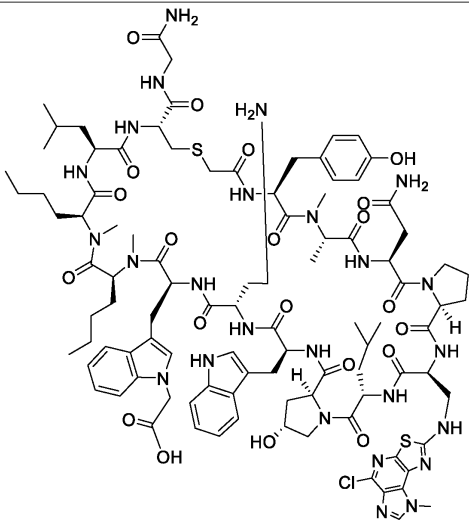
[0139]

상응하는 산으로부터 화합물 I의 메틸 에스테르의 제조를 위한 일반적 절차:

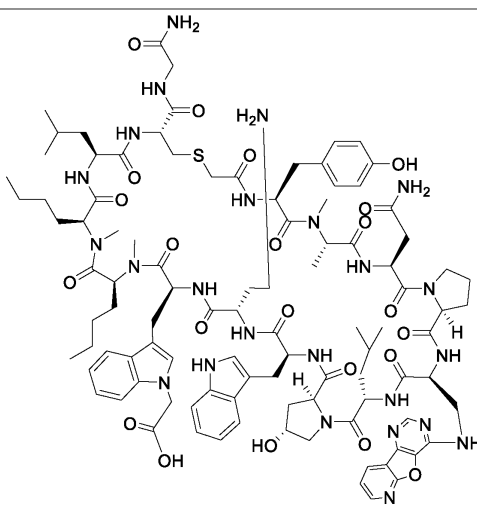
(디아조메틸)트리메틸실란 (에테르 중 2M, 1 - 20 당량)을 MeOH 또는 EtOH의 존재 또는 부재 하에 THF 또는 디옥산 또는 DME 중 산 (1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 0.5 내지 48시간 동안 교반한 후, 반응물을 메탄올 또는 물로 킨칭하였다. 모든 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 I의 메틸 에스테르를 수득하였다.

화합물 12001	
	
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1084
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1084
체류 시간	2.05분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

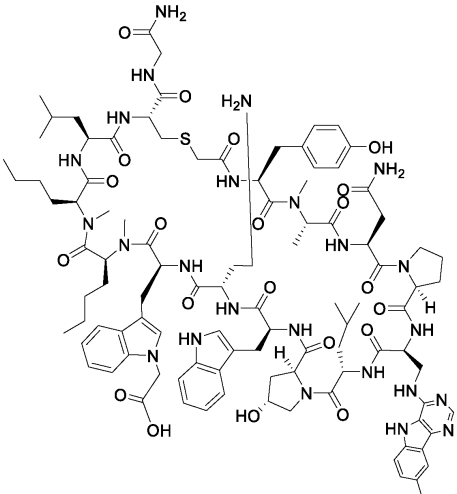
[0140]

화합물 21001	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-브로모-5-클로로-8-메틸-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1055
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1055
체류 시간	1.64분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

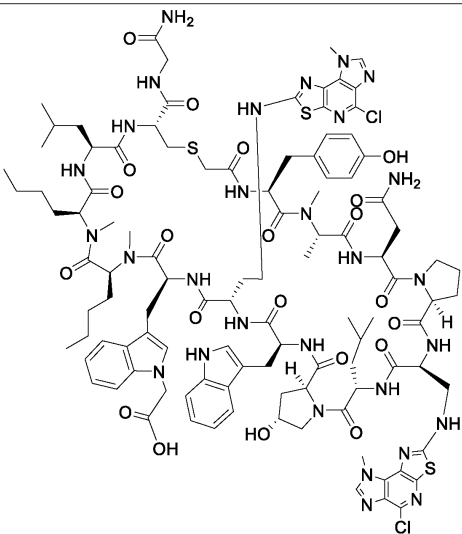
[0141]

화합물 21002	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1028
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1028
체류 시간	1.63분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

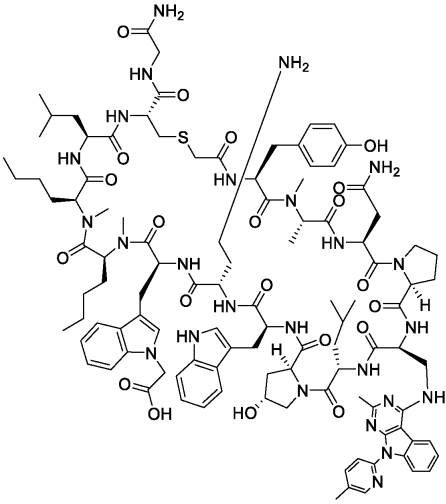
[0142]

화합물 21003	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-8-메틸-5H-피리미도[5,4-b]인돌
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1035
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1035
체류 시간	1.70분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

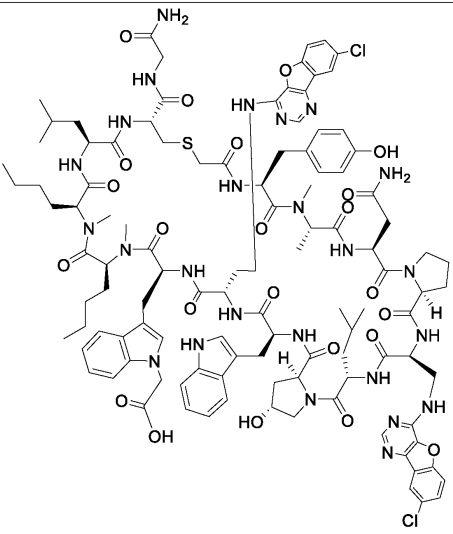
[0143]

화합물 21004	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	2-브로모-5-클로로-8-메틸-8H-이미다조[4,5-d]티아졸로[5,4-b]피리딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1166
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1166
체류 시간	1.62분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	0.75 mL/분
파장	220
온도	70 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

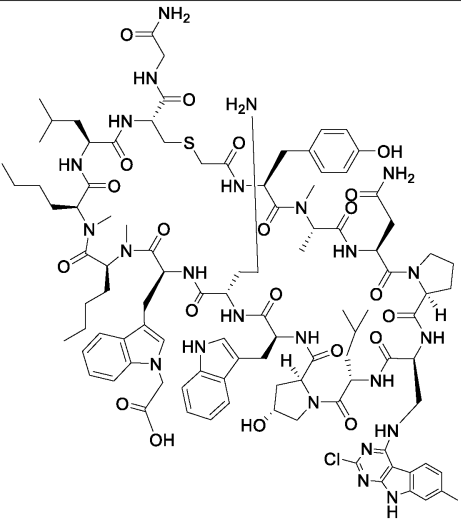
[0144]

화합물 21005	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-2-메틸-9-(5-메틸피리딘-2-일)-9H-피리미도[4,5-b]인돌
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1080
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1080
체류 시간	1.75분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

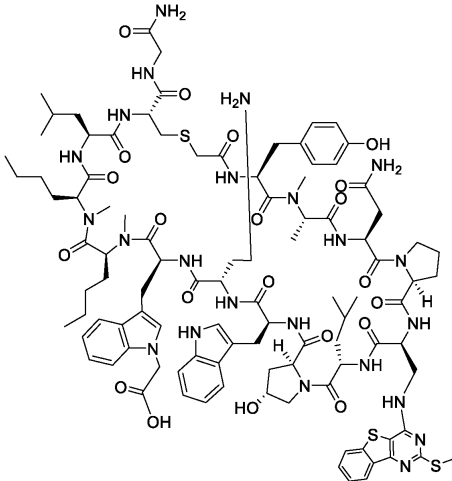
[0145]

화합물 21006	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4,8-디클로로벤조푸로[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1146
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1146
채류 시간	1.80분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

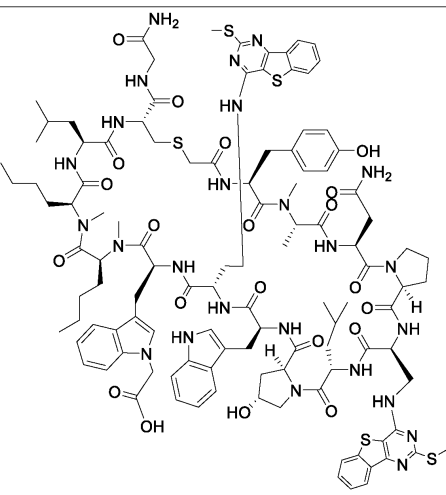
[0146]

화합물 21007	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	2,4-디클로로-7-메틸-9H-피리미도[4,5-b]인돌
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1051
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1051
채류 시간	1.74분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

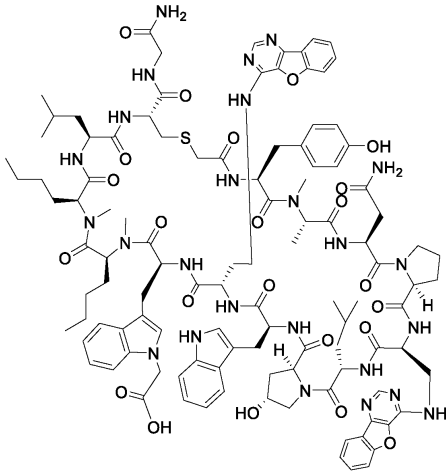
[0147]

화합물 21008	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-2-(메틸티오)벤조[4,5]티에노[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1059
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1059
체류 시간	1.84분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위티스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

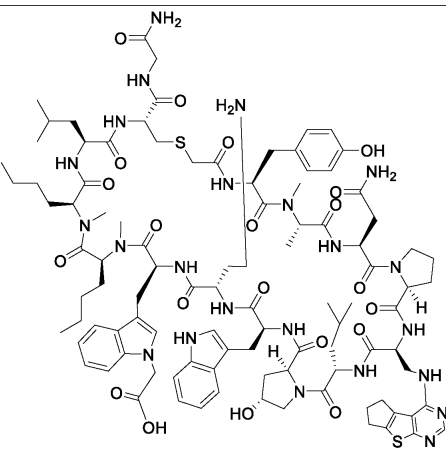
[0148]

화합물 21009	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-2-(메틸티오)벤조[4,5]티에노[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1174
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1174
채류 시간	2.11분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

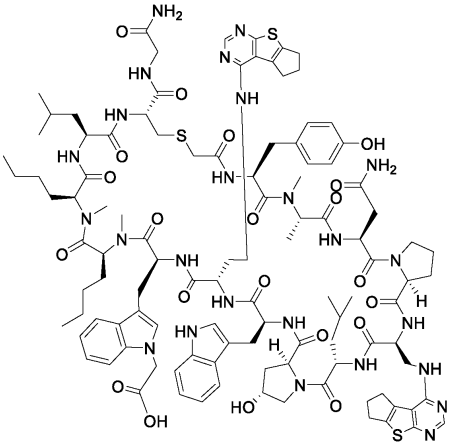
[0149]

화합물 21010	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로벤조푸로[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1112
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1112
체류 시간	1.70분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트오니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세트오니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

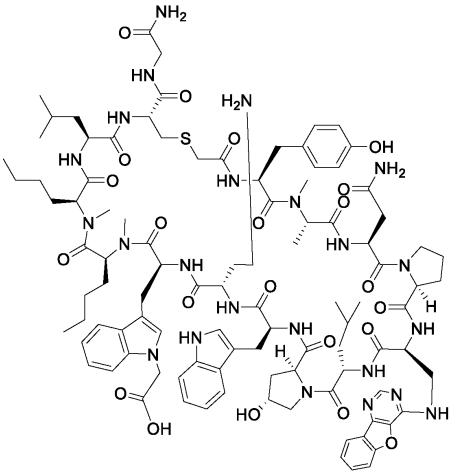
[0150]

화합물 21011	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1031
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1031
채류 시간	1.67분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트오니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세트오니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	위터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

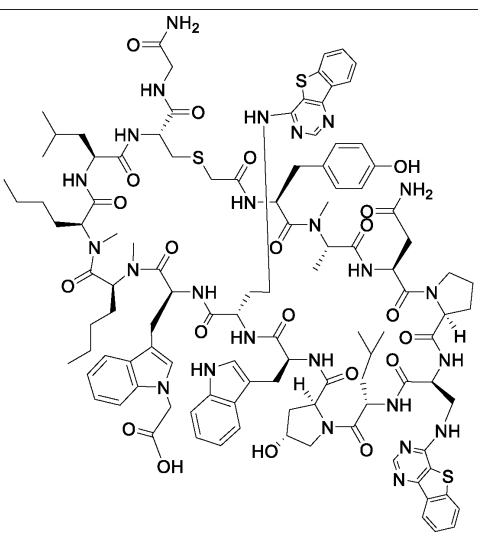
[0151]

화합물 21012	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1118
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1118
채류 시간	1.79분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

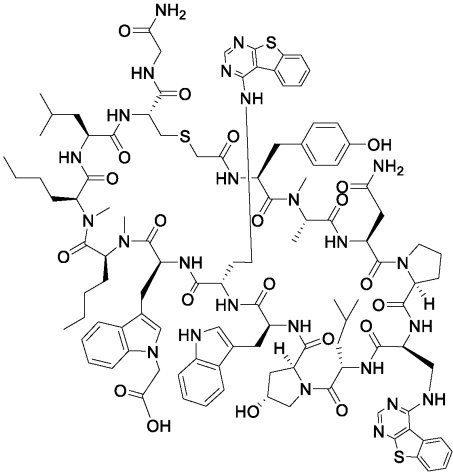
[0152]

화합물 21013	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자체	4-클로로벤조푸로[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1028
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1028
체류 시간	1.62분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세토니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자

[0153]

화합물 21014	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
친전자체	4-클로로벤조[4,5]티에노[3,2-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1128
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1128
체류 시간	1.75분
LC 조건	
용매 A	5% 아세토니트릴:95% 물: 10mM 아세트산암모늄
용매 B	95% 아세토니트릴:5% 물: 10mM 아세트산암모늄
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	2분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	40 °C
칼럼	페노메엑스-루나 2.0 x 30mm 3um

[0154]

화합물 21015	
	
사용된 작용제	
출발 물질	BMT-001
전전자제	4-클로로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘
MS	
MS (M/2 + H) ⁺ 계산치	1128
MS (M/2 + H) ⁺ 관찰치	1128
제류 시간	1.95분
LC 조건	
용매 A	5:95 아세트니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
용매 B	95:5 아세트니트릴:물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)
출발 % B	0
최종 % B	100
구배 시간	3분
유량	1 mL/분
파장	220
온도	50 °C
칼럼	워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm 입자

[0155]

[0156]

생물학적 활성

[0157]

PD-L1에 결합하는 화학식 (I)의 화합물의 능력은 PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정을 사용하여 조사하였다.

[0158]

균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정

[0159]

PD-1과 PD-L1의 상호작용은 2개의 단백질의 세포외 도메인의 가용성 정제 제제를 사용하여 평가될 수 있다. PD-1 및 PD-L1 단백질 세포외 도메인을 검출 태그와의 융합 단백질로서 발현시켰고, PD-1의 경우에 태그는 이뮤노글로불린의 Fc 부분 (PD-1-Ig)이었고, PD-L1의 경우에 6개의 히스티딘 모티프 (PD-L1-His)였다. 모든 결합 연구는 0.1% (함유) 소 혈청 알부민 및 0.05% (v/v) 트윈-20으로 보충된 dPBS로 이루어진 HTRF 검정 완충제 중 에서 수행하였다. h/PD-L1-His 결합 검정을 위해, 억제제를 PD-L1-His (10 nM 최종)와 함께 4 µl의 검정 완충제 중에서 15분 동안 사전-인큐베이션한 다음, 1 µl의 검정 완충제 중 PD-1-Ig (20 nM 최종)를 첨가하고, 추가로 15분 동안 인큐베이션하였다. HTRF 검출은 유로폼 크립테이트-표지된 항-Ig (1 nM 최종) 및 알로피코시아닌 (APC) 표지된 항-His (20 nM 최종)를 사용하여 달성하였다. 항체를 HTRF 검출 완충제에 희석하고, 5 µl을 결합 반응물의 상단에 분배하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 평형화되도록 하고, 엔비전(EnVision) 형광계를 사용하여 결과 신호 (665 nm/620 nm 비)를 얻었다. 인간 단백질 PD-1-Ig/PD-L2-His (각각 20 & 5 nM) 및 CD80-His/PD-L1-Ig (각각 100 & 10 nM) 사이의 추가의 결합 검정을 확립하였다.

[0160]

제조합 단백질: 이뮤노글로불린 G (Ig) 에피토프 태그의 C-말단 인간 Fc 도메인을 갖는 인간 PD-1 (25-167)

[hPD-1 (25-167)-3S-IG] 및 C-말단 His 에피토프 태그를 갖는 인간 PD-L1 (18-239) [hPD-L1(18-239)-TVMV-His]을 HEK293T 세포에서 발현시키고, 단백질을 친화성 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 순차적으로 정제하였다. 인간 PD-L2-His 및 CD80-His는 상업적 공급원을 통해 입수하였다.

표 1은 PD-1/PD-L1 균질 시간-분해 형광 (HTRF) 결합 검정에서 측정된 본 개시내용의 대표적인 실시예에 대한 IC₅₀ 값을 열거한다.

표 1

실시예 번호	HTRF IC ₅₀ (μM)	실시예 번호	HTRF IC ₅₀ (μM)	실시예 번호	HTRF IC ₅₀ (μM)
1001	0.0054	11004	0.0056	21004	0.0057
1002	0.0045	11005	0.089	21005	0.025
1003	0.0083	11006	0.0079	21006	0.012
1004	0.0051	11007	0.0040	21007	0.0044
1005	0.011	11008	0.0053	21008	0.0065
1006	0.011	11009	n/a	21009	0.136
1007	n/a	11010	0.045	21010	0.0039
1008	n/a	11011	n/a	21011	0.0026
1009	0.0098	11012	0.0079	21012	0.014
1010	0.0049	12001	0.138	21013	0.0034
11001	0.0040	21001	0.0024	21014	0.0057
11002	0.0045	21002	n/a	21015	0.018
11003	0.0071	21003	0.013		

화학식 (I)의 화합물은 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제제로서의 활성을 보유하고, 따라서 PD-1/PD-L1 상호작용과 연관된 질환 또는 결핍의 치료에 사용될 수 있다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제를 통해, 본 개시내용의 화합물은 감염성 질환 예컨대 HIV, 패혈성 쇼크, A형 간염, B형 간염, C형 간염 또는 D형 간염 및 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

발명의 내용 및 요약서 부분이 아닌 구체적인 내용 섹션이 청구범위 해석에 이용되는 것을 의도한다는 점을 인식해야 한다. 발명의 내용 및 요약서 섹션은 발명자(들)에 의해 고려되는 본 개시내용 중 하나 이상, 그러나 모두는 아닌 예시적인 실시양태를 제시할 수 있으며, 따라서 본 개시내용 및 첨부된 청구범위를 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

본 개시내용은 구체적인 기능 및 그의 관계의 실행을 예시하는 기능적 구성 요소의 보조 하에 상기에 기재되었다. 본원에서, 이러한 기능적 구성 요소의 경계는 설명상의 편의를 위하여 임의적으로 한정되어 있다. 구체적인 기능 및 그의 관계가 적절하게 수행되는 한, 대안적인 경계가 한정될 수 있다.

구체적 실시양태의 상기 기재는 본 개시내용의 일반적 특성을 완전히 드러낼 것이며, 이는 다른 사람들이 관련 기술분야의 기술 내의 지식을 적용함으로써, 과도한 실험 없이, 본 개시내용의 일반적 개념에서 벗어나지 않으면서, 구체적 실시양태를 다양한 적용을 위해 용이하게 변형 및/또는 적합화시킬 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 변형 및 변형은 본원에 제시된 교시 및 지침을 기초로, 개시된 실시양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서의 용어 및 어구가 본 발명의 교시 및 지침을 고려하여 통상의 기술자에 의해 해석되도록, 본원의 어구 및 용어가 설명을 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

본 개시내용의 범위 및 범주는 임의의 상기 기재된 예시적 실시양태에 의해 제한되어야 하는 것이 아니라, 단지 하기 청구범위 및 그의 등가물에 따라서만 규정되어야 한다.