



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0009812
(43) 공개일자 2018년01월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/00 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) *C07F 9/6574* (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01) *C07H 21/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 21/00 (2013.01)
A61K 39/39 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7000416
 (22) 출원일자(국제) 2016년12월01일
 심사청구일자 2018년01월05일
 (85) 번역문제출일자 2018년01월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/057265
 (87) 국제공개번호 WO 2017/093933
 국제공개일자 2017년06월08일
- (30) 우선권주장
 62/262,668 2015년12월03일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
 글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
 프먼트 리미티드
 영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
 980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
 애덤즈, 제리 르로이
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
 빌 로드 1250
 더퍼, 케빈 제이.
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
 빌 로드 1250
 리안, 이취안
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
 빌 로드 1250
- (74) 대리인
 양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 53 항

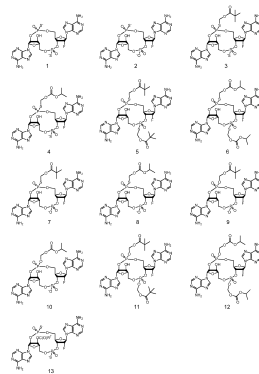
(54) 발명의 명칭 **STING의 조절제로서의 시클릭 푸린 디뉴클레오티드**

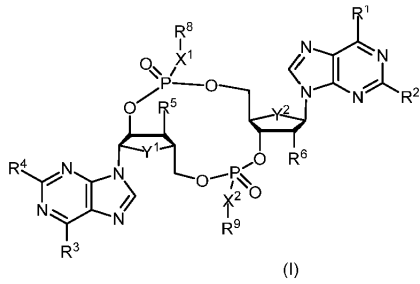
(57) 요약

화학식 (I)의 화합물

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





(상기 식에서, Y¹, Y², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, 및 R⁹는 본원에 정의된 바와 같다); 및 그의 제약상 허용되는 염 및 호변이성질체, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 조합물 및 의약, 및 그의 제조 방법이 제공된다. 본 발명은 또한, STING (인터페론 유전자의 자극제)의 조절이 유익한 질환, 예를 들어 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군의 치료에서 및 백신 아주반트로서, 상기 화합물, 조합물, 조성물 및 의약의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07F 9/65746 (2013.01)
C07H 21/02 (2013.01)
C07H 21/04 (2013.01)
A61K 2039/55511 (2013.01)

(30) 우선권주장

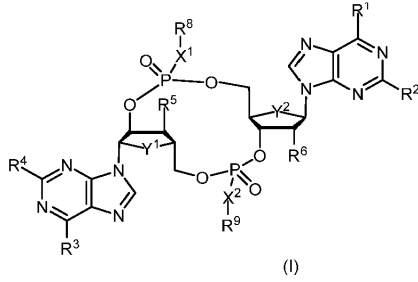
62/299,253	2016년02월24일	미국(US)
62/299,704	2016년02월25일	미국(US)
62/327,579	2016년04월26일	미국(US)
62/332,517	2016년05월06일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 CH_2 또는 O 이고;

X^1 및 X^2 는 독립적으로 S 또는 O 이고;

R^1 은 OH 이고 R^2 는 NH_2 이거나 R^1 은 NH_2 이고 R^2 는 H 이고;

R^3 은 OH 이고 R^4 는 NH_2 이거나 R^3 은 NH_2 이고 R^4 는 H 이고;

R^5 는 F , OH , 및 $OC(O)R^7$ 로부터 선택되고;

R^6 은 F , OH , 및 $OC(O)R^7$ 로부터 선택되고;

단, R^5 또는 R^6 중 어느 것도 F 가 아닌 경우, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 CH_2 이고;

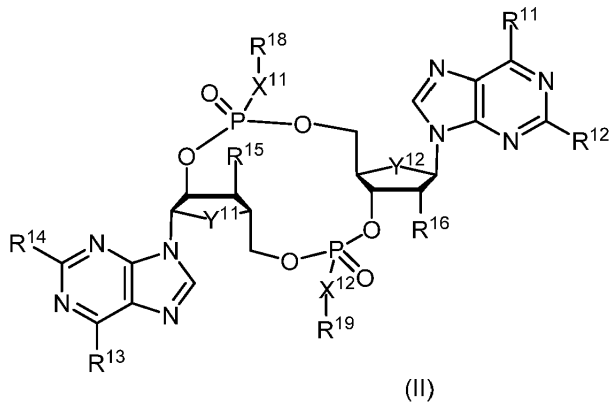
R^8 및 R^9 는 H , $CH_2OC(O)R^7$, $CH_2OCO_2R^7$, $CH_2CH_2SC(O)R^7$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^7$ 로부터 독립적으로 선택되고;

단, X^1 및 X^2 가 둘 다 O 인 경우, R^8 및 R^9 중 적어도 하나는 H 가 아니고;

여기서 R^7 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

Y^{11} 및 Y^{12} 는 독립적으로 CH_2 또는 O 이고;

X^{11} 은 S 이고;

X^{12} 는 O 이고;

R^{11} 은 OH 이고 R^{12} 는 NH_2 이거나 R^{11} 은 NH_2 이고 R^{12} 는 H 이고;

R^{13} 은 OH 이고 R^{14} 는 NH_2 이거나 R^{13} 은 NH_2 이고 R^{14} 는 H 이고;

R^{15} 는 F , OH , 및 $OC(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;

R^{16} 은 F , OH , 및 $OC(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;

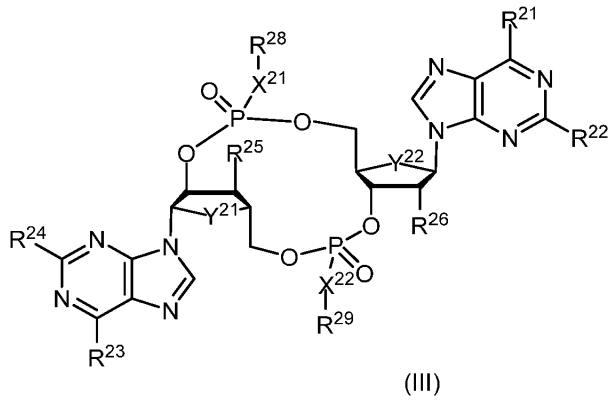
단, R^{15} 또는 R^{16} 중 어느 것도 F 가 아닌 경우, Y^{11} 및 Y^{12} 중 적어도 하나는 CH_2 이고;

R^{18} 및 R^{19} 는 H , $CH_2OC(O)R^{17}$, $CH_2OCO_2R^{17}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{17}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{17}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{17} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (III)에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

Y^{21} 및 Y^{22} 는 독립적으로 CH_2 또는 O 이고;

X^{21} 은 O 이고;

X^{22} 는 S 이고;

R^{21} 은 OH 이고 R^{22} 는 NH_2 이거나 R^{21} 은 NH_2 이고 R^{22} 는 H 이고;

R^{23} 은 OH 이고 R^{24} 는 NH_2 이거나 R^{23} 은 NH_2 이고 R^{24} 는 H 이고;

R^{25} 는 F , OH , 및 $OC(O)R^{27}$ 로부터 선택되고;

R^{26} 은 F , OH , 및 $OC(O)R^{27}$ 로부터 선택되고;

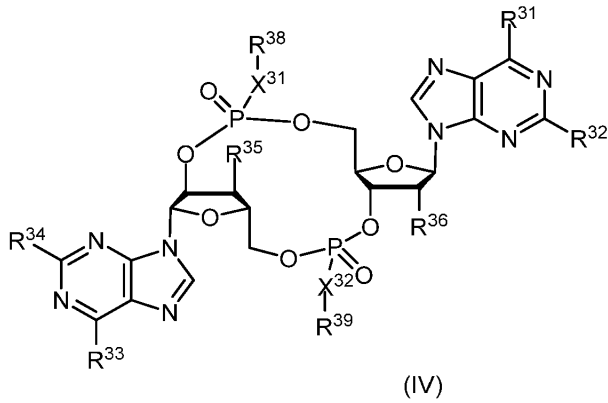
단, R^{25} 또는 R^{26} 중 어느 것도 F 가 아닌 경우, Y^{21} 및 Y^{22} 중 적어도 하나는 CH_2 이고;

R^{28} 및 R^{29} 는 H , $CH_2OC(O)R^{27}$, $CH_2OCO_2R^{27}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{27}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{27}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{27} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.

청구항 4

제2항에 있어서, 하기 화학식 (IV)에 의해 표시되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

X^{31} 은 S이고;

X^{32} 은 O이고;

R^{31} 은 OH이고 R^{32} 는 NH_2 이거나 R^{31} 은 NH_2 이고 R^{32} 는 H이고;

R^{33} 은 OH이고 R^{34} 는 NH_2 이거나 R^{33} 은 NH_2 이고 R^{34} 는 H이고;

R^{35} 는 F, OH, 및 $OC(O)R^{37}$ 로부터 선택되고;

R^{36} 은 F, OH, 및 $OC(O)R^{37}$ 로부터 선택되고;

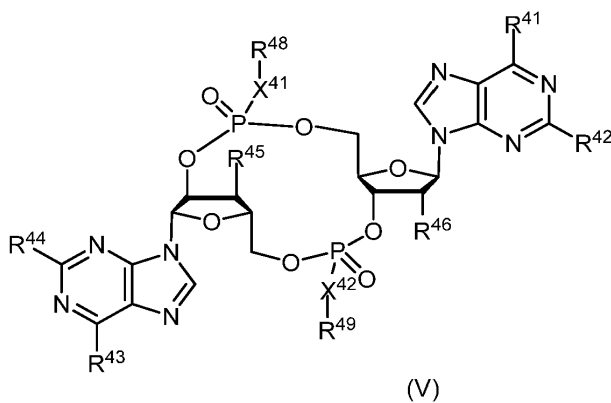
단, R^{35} 및 R^{36} 중 적어도 하나는 F이고;

R^{38} 및 R^{39} 는 H, $CH_2OC(O)R^{37}$, $CH_2OCO_2R^{37}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{37}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{37}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{37} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.

청구항 5

제3항에 있어서, 하기 화학식 (V)에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

X^{41} 은 O이고;

X^{42} 는 S이고;

R^{41} 은 OH이고 R^{42} 는 NH_2 이거나 R^{41} 은 NH_2 이고 R^{42} 는 H이고;

R^{43} 은 OH이고 R^{44} 는 NH_2 이거나 R^{43} 은 NH_2 이고 R^{44} 는 H이고;

R^{45} 는 F, OH, 및 $OC(O)R^{47}$ 로부터 선택되고;

R^{46} 은 F, OH, 및 $OC(O)R^{47}$ 로부터 선택되고;

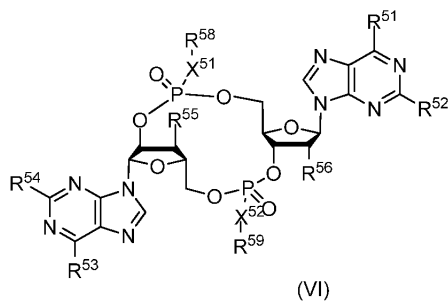
단, R^{45} 및 R^{46} 중 적어도 하나는 F이고;

R^{48} 및 R^{49} 는 H, $CH_2OC(O)R^{47}$, $CH_2OCO_2R^{47}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{47}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{47}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{47} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VI)에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



상기 식에서,

X^{51} 은 O이고;

X^{52} 는 O이고;

R^{51} 은 OH이고 R^{52} 는 NH_2 이거나 R^{51} 은 NH_2 이고 R^{52} 는 H이고;

R^{53} 은 OH이고 R^{54} 는 NH_2 이거나 R^{53} 은 NH_2 이고 R^{54} 는 H이고;

R^{55} 는 F, OH, 및 $OC(O)R^{47}$ 로부터 선택되고;

R^{56} 은 F이고;

R^{58} 및 R^{59} 는 H, $CH_2OC(O)R^{57}$, $CH_2OCO_2R^{57}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{57}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{57}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{57} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택되고;

단, R^{58} 및 R^{59} 중 적어도 하나는 H가 아니다.

청구항 7

제1항에 있어서, 도 1 내지 도 4의 화합물 1 내지 화합물 42로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;

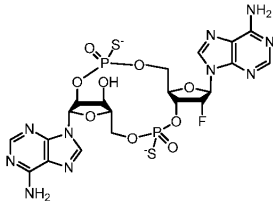
(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1; 및

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2

로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

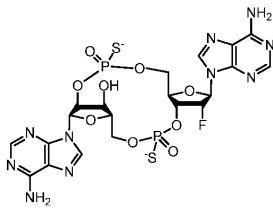
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

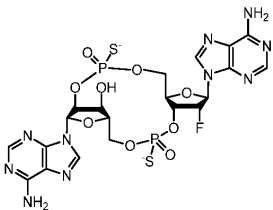


이성질체 1

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

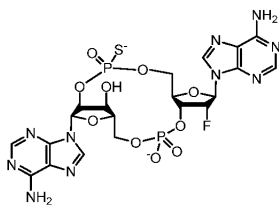


이성질체 2

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

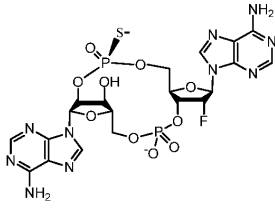
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

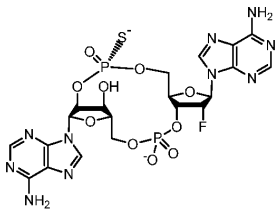
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

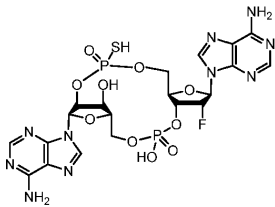
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

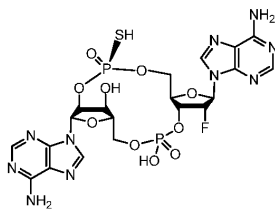
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 16

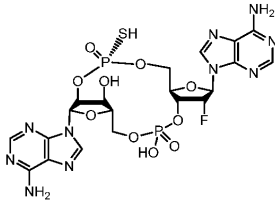
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 17

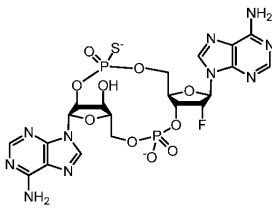
제1항에 있어서,



인 화합물.

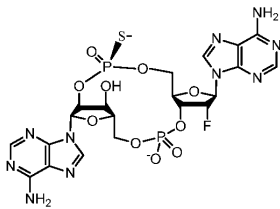
청구항 18

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



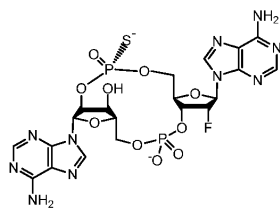
청구항 19

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



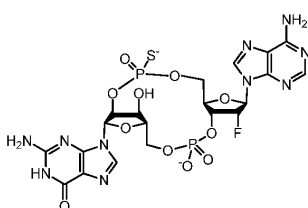
청구항 20

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



청구항 21

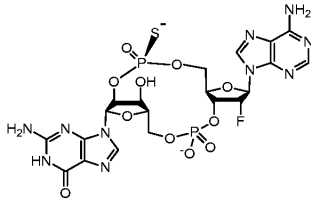
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

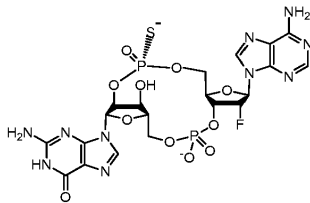
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

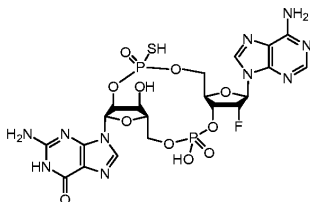
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

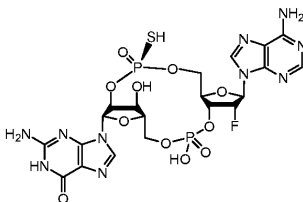
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 25

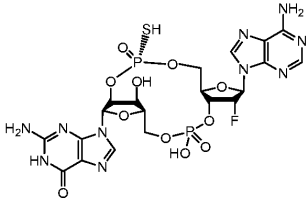
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 26

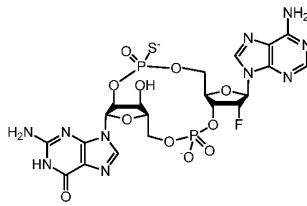
제1항에 있어서,



인 화합물.

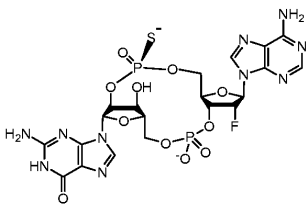
청구항 27

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



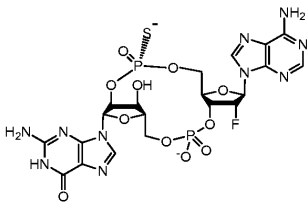
청구항 28

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



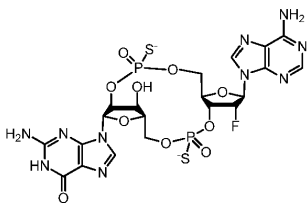
청구항 29

하기의 제1항의 화합물의 제약상 허용되는 염.



청구항 30

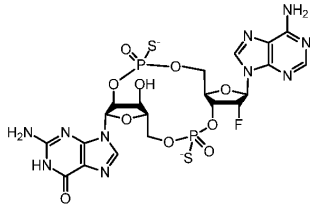
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항에 있어서,

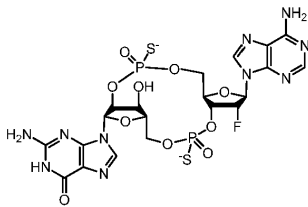


이성질체 1

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항에 있어서,

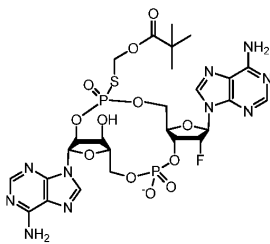


이성질체 2

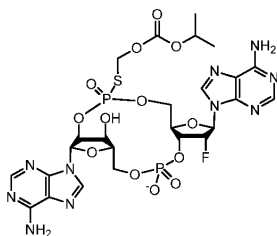
인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항에 있어서,



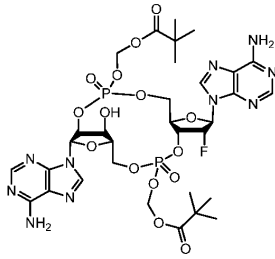
; 및



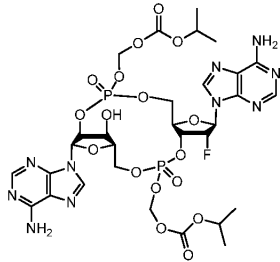
로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항에 있어서,



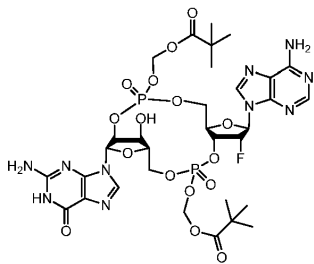
; 및



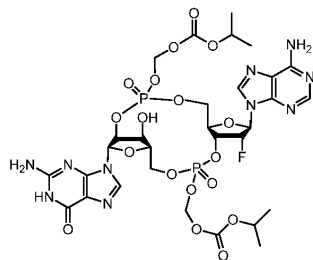
로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제1항에 있어서,



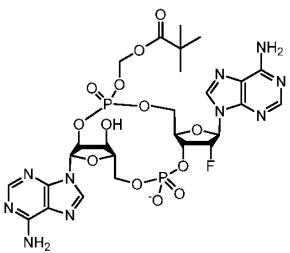
; 및



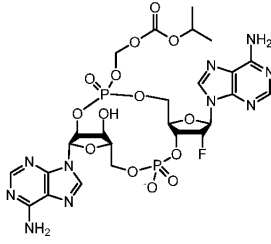
로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

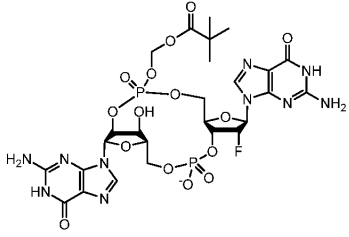
제1항에 있어서,



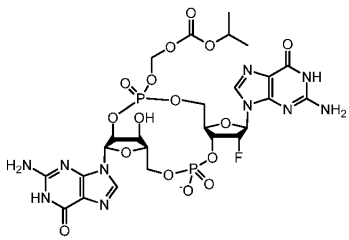
;



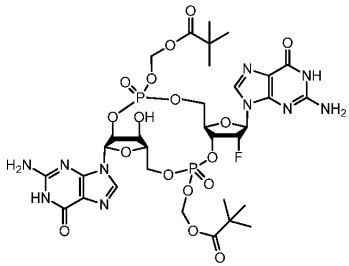
;



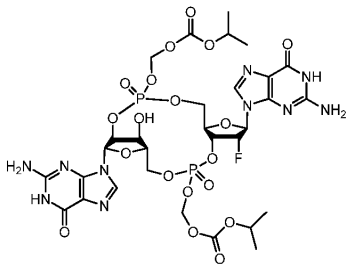
;



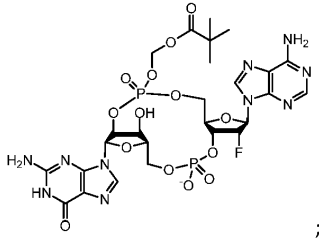
;



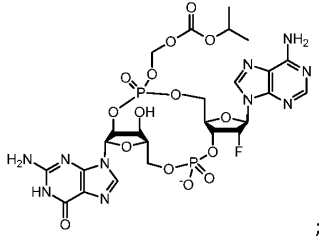
;



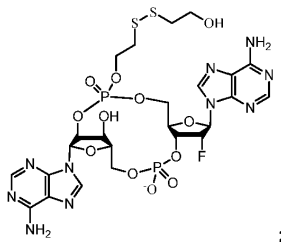
;



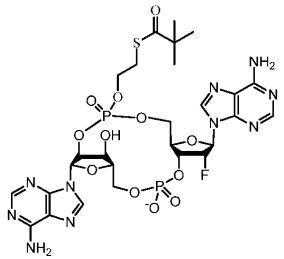
;



;

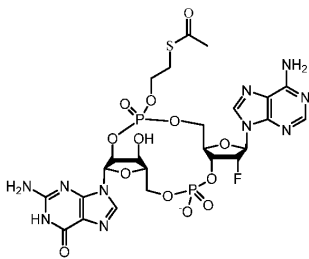


;



;

및



로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에서, 특히 STING의 조절이 유익한 질환의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

STING의 조절이 유익한 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 STING의 조절이 유익한 질환을 치료하는 방법.

청구항 40

STING의 조절이 유익한 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 41

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물.

청구항 42

요법에서 사용하기 위한, 특히 STING의 조절이 유익한 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물.

청구항 43

STING의 조절이 유익한 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, STING의 조절이 유익한 질환을 치료하는 방법.

청구항 44

STING의 조절이 유익한 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물의 용도.

청구항 45

염증, 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), AIDS, 감염성 질환, 암, 및 전암성 증후군으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게, 치료 유효량의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 염증, 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), AIDS, 감염성 질환, 암, 및 전암성 증후군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 47

백신 아주반트로서의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 48

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 조성물.

청구항 49

항원 또는 항원 조성물 및 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물.

청구항 50

항원 또는 항원 조성물 및 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 51

0.5 내지 1,000 mg의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 0.5 내지 1,000 mg의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 52

도 1 내지 도 4의 화합물 1 내지 화합물 42로부터 선택되는 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 53

HBV, HCV, 인플루엔자, 피부 사마귀, 다발성 경화증 및 알레르기성 염증으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게, 치료 유효량의, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로 하는 인간에서 HBV, HCV, 인플루엔자, 피부 사마귀, 다발성 경화증 및 알레르기성 염증으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

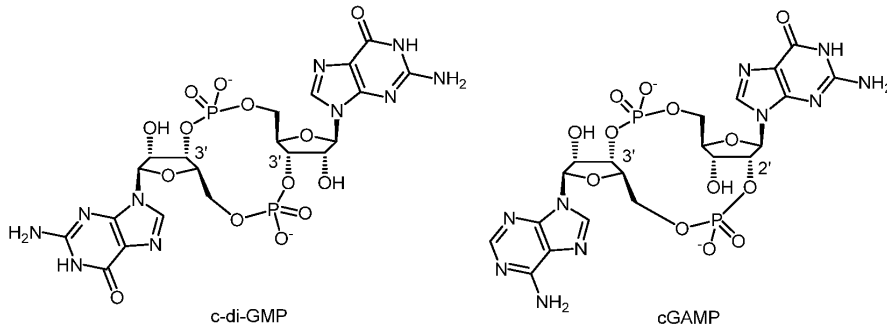
[0001] 본 발명은 화합물, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 조합물 및 의약, 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, STING (인터페론 유전자의 자극제(Stimulator of Interferon Genes))의 조절이 유익한 질환, 예를 들어 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염, AIDS, 암, 전암성 증후군의 치료에서 및 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서, 상기 화합물, 조합물, 조성물 및 의약의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 척추동물은 미생물의 침입에 의해 끊임없이 위협받고 있으며 감염성 병원체를 제거하기 위해 면역 방어의 메커니즘을 발전시켜 왔다. 포유동물에서, 이 면역체계는 2가지 분야; 선천 면역 및 적응 면역을 포함한다. 선천 면역 체계는 병원체로부터의 리간드뿐만 아니라 연관된 분자 패턴을 검출하는 패턴 인식 수용체(Pattern Recognition Receptor) (PRR)에 의해 개시되는 방어의 제1 선이다 (Takeuchi O. et al., Cell, 2010: 140, 805-820). 톨-유사 수용체(Toll-like receptor) (TLR), C-형 렉틴 수용체, 레티노산 유도성 유전자 I (RIG-I)-유사 수용체 및 NOD-유사 수용체 (NLR)를 포함하여 점점 더 많은 수의 이들 수용체 및 또한 이중 가닥 DNA 센서가 확인되었다. PRR의 활성화는 병원체 복제를 억제하고 적응 면역을 촉진하는 제1형 인터페론, 염증유발성(pro-inflammatory) 시토카인 및 케모카인을 포함하여 염증 반응에 관여하는 유전자의 상향 조절을 야기한다.

[0003] TMEM 173, MPYS, MITA 및 ERIS로도 공지된 어댑터 단백질 STING (인터페론 유전자의 자극제)은 시토질의 핵산(cytosolic nucleic acid)에 대한 선천 면역 반응에서 중추 신호전달 분자로서 확인되었다 (Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000). STING의 활성화는 IRF3 및 NFκB 경로의 상향 조절을 결과하여 인터페론-β 및 다른 시토카인의 유도를 야기한다. STING은 시클릭 디뉴클레오티드 (CDN)라 칭해지는 흔치 않은 핵산, 및 병원체 또는 숙주 기원의 시토질의 DNA에 대한 반응에 매우 중요하다.

[0004] CDN은 원핵 세포에서 수많은 반응의 제어를 담당하는 박테리아성 2차 메신저로서 처음 동정되었다. c-디-GMP와 같은 박테리아성 CDN은 2개의 3',5' 포스포디에스테르 결합을 특징으로 하는 대칭형 분자이다.



[0005]

[0006]

박테리아성 CDN에 의한 STING의 직접적인 활성화는 X-선 결정학을 통해 최근에 확인되었다 (*Burdette D L and Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26*). 박테리아성 CDN 및 그의 유사체는 결과적으로 잠재적인 백신 아주반트로서 관심을 끌어들였다 (*Libanova R. et al., Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176; WO2007/054279, WO2005/087238*).

[0007]

보다 최근에, 시토질의 DNA에 대한 반응이 밝혀졌으며 cGAMP로 확인된 신규 포유동물 CDN 신호전달 분자의, 시클릭 GMP-AMP 신타제로 칭해지는 효소 (cGAS, 이전에는 C6orf150 또는 MB21D1로 공지됨)에 의한 생성에 관여한다. 다음에, STING을 활성화하는 것으로 나타났다. 박테리아성 CDN과는 달리, cGAMP는 그의 혼합된 2',5' 및 3',5' 포스포디에스테르 결합을 특징으로 하는 비대칭형 분자이다 (*Gao P et al., Cell, 2013: 153, 1-14*). cGAMP와 STING의 상호작용은 X-선 결정학에 의해 또한 입증되었다 (*Cai X et al., Molecular Cell, 2014: 54, 289-296*).

[0008]

인터페론은 바이러스 감염으로부터 세포를 보호할 수 있는 물질로서 최초로 기재되었다 (*Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267*). 사람에서, 제I형 인터페론은 인터페론 알파 (IFN α)의 적어도 13개의 이소형태 및 인터페론 베타 (IFN β)의 하나의 이소형을 코딩하며 염색체 9의 유전자에 의해 코딩되는 관련 단백질의 패밀리아이다. 재조합 IFN α 는 최초로 승인된 생물학적 치료제였으며 바이러스 감염 및 암에서 중요한 요법이 되었다. 인터페론은 세포에 직접적인 항바이러스 활성화뿐만 아니라, 면역 체계의 세포 상에 작용하는, 면역 반응의 강력한 조정제로 공지되어 있다.

[0009]

제I형 인터페론 및 다른 시토카인의 활성화를 포함하여 선천 면역 반응을 자극할 수 있는 소분자 화합물의 투여는 바이러스 감염을 포함한 인간 질환의 치료 또는 예방에 중요한 전략이 될 수 있었다. 이러한 유형의 면역조절제 전략은 감염성 질환뿐만 아니라 암 (*Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414*), 알레르기성 질환 (*Moisan J. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995*), 기타 염증성 병태 예컨대 과민성 장 질환 (*Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41*)에서도, 및 백신 아주반트 (*Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7 and Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013*)로서 유용할 수 있는 화합물을 동정할 수 있는 잠재력을 갖는다.

[0010]

알레르기성 질환은 알레르겐에 대한 Th2-편향된 면역 반응과 연관이 있다. Th2 반응은 IgE 수치의 상승과 연관이 있는데, 이는 비만 세포에 대한 그의 영향을 통해, 알레르겐에 과민 반응을 촉진시켜, 예를 들어, 알레르기성 비염 및 천식에서 보이는 증상을 결과한다. 건강한 개체에서 알레르겐에 대한 면역 반응은 혼합된 Th2/Th1 및 조절성 T 세포 반응과 더 균형이 잡혀있다. 제I형 인터페론의 유도는 국소 환경에서 Th2형 시토카인의 감소를 결과하고 Th1/Treg 반응을 촉진시키는 것으로 나타났다. 이러한 맥락에서, 예를 들어, STING의 활성화에 의한 제I형 감염의 유도는 알레르기성 질환 예컨대 천식 및 알레르기성 비염 (*Huber J.P. et al. J Immunol 2010: 185, 813-817*)의 치료에 이점을 제공할 수 있다.

[0011]

대조적으로, 증가되고 연장된 제I형 IFN 생성은 마이코박테리아(*Mycobacteria*) (*Collins et al., CHM 2015; Wassermann et al., CHM 2015; Watson et al., CHM 2015*), 프란시셀라(*Franciscella*) (*Storek et al., JI 2015; Jin et al., JI 2011*), 클라미디아(*Chlamydia*) (*Prantner et al., JI 2010; Barker et al., Mbio 2013; Zhang et al., JI 2014*), 플라스모디움(*Plasmodium*) (*Sharma et al., Immunity 2011*) 및 HIV (*Herzner et al., Nat Immunol 2015; Nissen et al., Clin Exp Immunol 2014; Gao et al., Science 2013; Lahaye et al., Science 2013;*) (문헌 [*Stifter and Feng, JI 2014*]에서 검토됨)을 포함한, 여러 가지의 만성 감염과 연관이 있다. 유사하게, 과도한 제I형 인터페론 생산이, 복잡한 형태의 자가면역 질환을 가진 환자들에게서 발견된다. 인간에서의 유전적 증거 및 동물 모델에서의 연구로부터의 지원은 STING의 억제제가 자가면역 질환을 유발하는 제

I형 인터페론을 감소시킨다는 가설을 뒷받침한다 (Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134:587-598). 따라서, STING의 억제제는 감염 또는 복합 자가면역 질환과 연관된 만성 제I형 인터페론 및 염증유발성 시토카인 생성을 가진 환자에게 치료를 제공한다. 알레르기성 질환은 알레르겐에 대한 Th2-편향된 면역 반응과 연관이 있다.

[0012] STING에 결합하고 작용제로서 작용하는 화합물은 인간 PBMC와의 인큐베이션시 제I형 인터페론 및 다른 시토카인을 유도하는 것으로 나타났다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물은 다양한 질환의 치료, 예를 들어 알레르기성 질환 및 기타 염증성 질환 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식의 치료, 감염성 질환, 전암성 증후군 및 암의 치료에서 유용할 수 있으며, 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 또한 유용할 수 있다. STING에 결합하는 화합물은 길항제로서 작용할 수 있으며 예를 들어 자가면역 질환의 치료에서 유용할 수 있다.

[0013] 활성화 또는 억제에 의한 STING의 표적화는, 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군을 포함하여 제I형 IFN 경로에 대한 조절이 유익한 질환을 치료하기 위한 및 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 유망한 접근법일 수 있음이 예상된다.

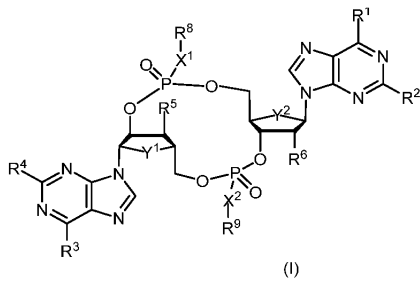
[0014] 국제 특허 출원 W02014/093936, W02014/189805, W02013/185052, 미국2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 및 GB 1501462.4는 특정 시클릭 디뉴클레오타이드 및 면역 반응을 유도하는 데 그의 용도를 개시한다.

발명의 내용

[0015] 본 발명의 목적은, 적합하게는 암의 치료를 위한 추가 시클릭 디뉴클레오타이드를 제공하는 것이다.

발명의 개요

[0017] 본 발명은 화학식 (I)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



[0018] 상기 식에서, Y¹, Y², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, 및 R⁹는 이하에 정의된 바와 같다.

[0020] 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공되어 있다.

[0021] 본 발명의 추가 측면에서, 요법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.

[0022] 본 발명의 추가 측면에서, STING의 조절이 유익한 질환의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.

[0023] 본 발명의 추가 측면에서, 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군의 치료에서 사용하기 위한 및 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트로서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.

[0024] 본 발명의 추가 측면에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 STING의 조절이 유익한 질환의 치료 방법이 제공되어 있다.

[0025] 본 발명의 추가 측면에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환 및 암을 치료하는 방법이 제공되어 있다.

[0026] 본 발명의 추가 측면에서, STING의 조절이 유익한 질환의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)

의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.

- [0027] 본 발명의 추가 측면에서, 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 전암성 증후군 및 암의 치료에서 사용하기 위한 의학의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0028] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0029] 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공되어 있다.
- [0030] 추가 측면에서 요법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0031] 추가 측면에서 STING의 조절이 유익한 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0032] 추가 측면에서 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 전암성 증후군 및 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0033] 본 발명의 추가 측면에서, 치료 유효량의, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 STING의 조절이 유익한 질환 또는 병태의 치료 방법이 제공되어 있다.
- [0034] 본 발명의 추가 측면에서, 치료 유효량의, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환 및 암의 치료 방법이 제공되어 있다.
- [0035] 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트가 제공되어 있다.
- [0036] 본 발명의 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 면역자극제를 포함하는 조성물이 제공되어 있다.
- [0037] 본 발명의 추가 측면에서, 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물이 제공되어 있다.
- [0038] 본 발명의 추가 측면에서, 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물이 제공되어 있다.
- [0039] 본 발명의 추가 측면에서, 질환의 치료 또는 예방용, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 면역원성 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0040] 본 발명의 추가 측면에서, 질환을 앓고 있거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되어 있다.
- [0041] 본 발명의 추가 측면에서, 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 또는 백신 조성물이 제공되어 있다.
- [0042] 본 발명의 추가 측면에서, 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물이 제공되어 있다.
- [0043] 본 발명의 추가 측면에서, 질환의 치료 또는 예방용, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 면역원성 또는 백신 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0044] 본 발명의 추가 측면에서, 질환을 앓고 있거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되어 있다.
- [0045] 추가 측면에서 HIV 감염되거나 감염될 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제

약상 허용되는 염을 투여함으로써 HIV 감염되거나 감염될 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되어 있다.

[0046] 추가 측면에서 AIDS 감염된 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 AIDS 감염된 인간에서 AIDS 감염을 치료하는 방법이 제공되어 있다.

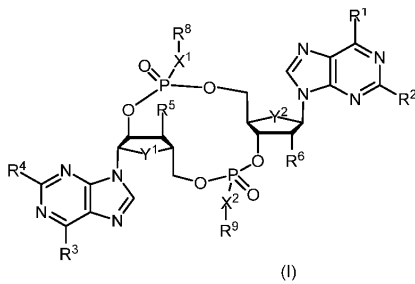
[0047] 추가 측면에서 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 도 - 1 도 1은 화합물 1 내지 13의 구조를 도시하며, 여기서 R⁷은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.
- 도 - 2 도 2는 화합물 14 내지 26의 구조를 도시하며, 여기서 R⁷은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.
- 도 - 3 도 3은 화합물 27 내지 39의 구조를 도시하며, 여기서 R⁷은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.
- 도 - 4 도 4는 화합물 40 내지 42의 구조를 도시한다.

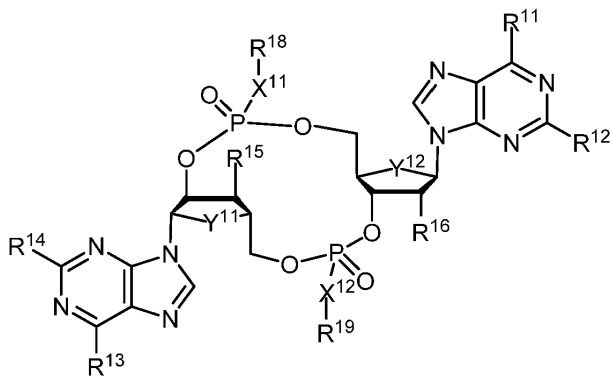
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본 발명은 화학식 (I)의 신규 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



- [0050] 상기 식에서,
- [0051] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 CH₂ 또는 O이고;
- [0052] X¹ 및 X²는 독립적으로 S 또는 O이고;
- [0053] R¹은 OH이고 R²는 NH₂이거나 R¹은 NH₂이고 R²는 H이고;
- [0054] R³은 OH이고 R⁴는 NH₂이거나 R³은 NH₂이고 R⁴는 H이고;
- [0055] R⁵는 F, OH, 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고;
- [0056] R⁶은 F, OH, 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고;
- [0057] 단, R⁵ 또는 R⁶ 중 어느 것도 F가 아닌 경우, Y¹ 및 Y² 중 적어도 하나는 CH₂이고;
- [0058] R⁸ 및 R⁹는 H, CH₂OC(O)R⁷, CH₂OCO₂R⁷, CH₂CH₂SC(O)R⁷, 및 CH₂CH₂SSCH₂R⁷로부터 독립적으로 선택되고;
- [0059] 단, X¹ 및 X²가 둘 다 O인 경우, R⁸ 및 R⁹ 중 적어도 하나는 H가 아니고;
- [0060] 여기서 R⁷은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.

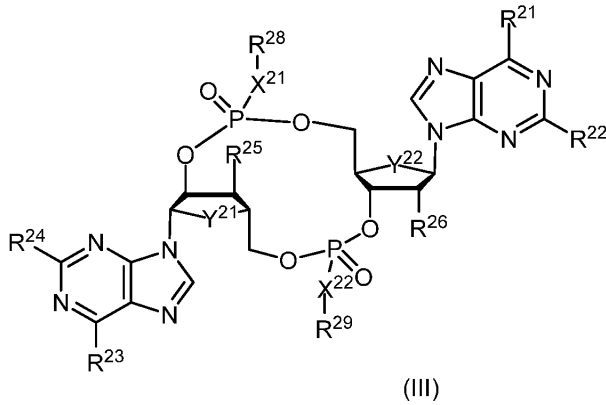
- [0062] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 O이다. 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, Y^1 및 Y^2 가 둘 다 O이다.
- [0063] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^1 및 X^2 중 적어도 하나는 S이다. 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^1 은 S이다. 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^1 및 X^2 가 둘 다 S이다.
- [0064] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^1 은 NH_2 이고 R^2 는 H이다.
- [0065] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^5 는 OH이다.
- [0066] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^6 은 F이다.
- [0067] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^8 및 R^9 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0068] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^8 및 R^9 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ 알킬OH이다.
- [0069] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^1 이 S인 경우, R^8 및 R^9 는 H이다.
- [0070] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^2 가 S인 경우, R^8 및 R^9 는 H이다.
- [0071] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^8 및 R^9 중 하나는 H이다.
- [0072] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, X^1 및 X^2 가 O인 경우, R^8 및 R^9 중 하나는 H이다.
- [0073] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^7 은 C_{12-18} 알킬이다.
- [0074] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^7 은 C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.
- [0075] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^7 은 C_{1-20} 알킬이다.
- [0076] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^7 은 tert-부틸이다.
- [0077] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, R^7 은 이소-프로필이다.
- [0078] 본 발명의 화합물의 예는 도 1, 2, 3 및 4에 도시된 화합물을 포함한다.
- [0079] 화학식 (I)의 화합물은 염의 형태일 수 있다.
- [0080] 화학식 (I)의 화합물에는 화학식 (II)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:



[0081]

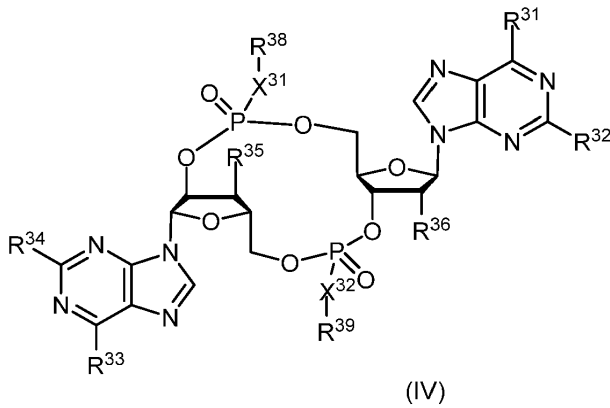
- [0082] 상기 식에서,
- [0083] Y^{11} 및 Y^{12} 는 독립적으로 CH_2 또는 O 이고;
- [0084] X^{11} 은 S 이고;
- [0085] X^{12} 는 O 이고;
- [0086] R^{11} 은 OH 이고 R^{12} 는 NH_2 이거나 R^{11} 은 NH_2 이고 R^{12} 는 H 이고;
- [0087] R^{13} 은 OH 이고 R^{14} 는 NH_2 이거나 R^{13} 은 NH_2 이고 R^{14} 는 H 이고;
- [0088] R^{15} 는 F , OH , 및 $OC(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;
- [0089] R^{16} 은 F , OH , 및 $OC(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;
- [0090] 단, R^{15} 또는 R^{16} 중 어느 것도 F 가 아닌 경우, Y^{11} 및 Y^{12} 중 적어도 하나는 CH_2 이고;
- [0091] R^{18} 및 R^{19} 는 H , $CH_2OC(O)R^{17}$, $CH_2OCO_2R^{17}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{17}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{17}$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0092] 여기서 R^{17} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.
- [0093] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, Y^{11} 및 Y^{12} 중 적어도 하나는 O 이다. 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에서, Y^{11} 및 Y^{12} 가 둘 다 O 이다.
- [0094] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{11} 은 NH_2 이고 R^{12} 는 H 이다.
- [0095] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{15} 는 OH 이다.
- [0096] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{16} 은 F 이다.
- [0097] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 중 하나가 H 가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0098] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 중 하나가 H 가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ 알킬OH이다.
- [0099] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 H 이다.
- [0100] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 중 하나는 H 이다.
- [0101] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{17} 은 C_{12-18} 알킬이다
- [0102] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{17} 은 C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.
- [0103] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{17} 은 C_{1-20} 알킬이다.
- [0104] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{17} 은 tert-부틸이다.
- [0105] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물에서, R^{17} 은 이소-프로필이다.
- [0106] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태이다.

[0107] 화학식 (I)의 화합물에는 화학식 (III)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:



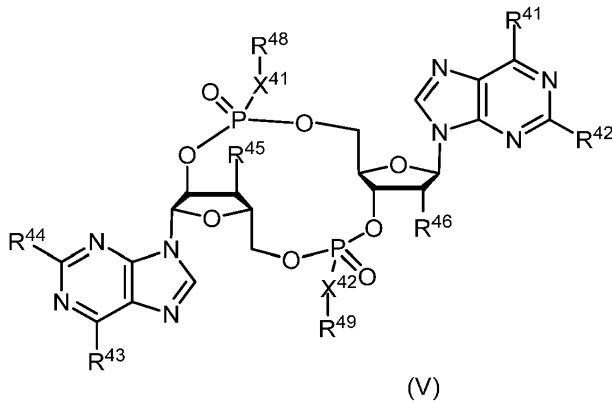
- [0108]
- [0109] 상기 식에서,
- [0110] Y^{21} 및 Y^{22} 는 독립적으로 CH_2 또는 O 이고;
- [0111] X^{21} 은 O 이고;
- [0112] X^{22} 는 S 이고;
- [0113] R^{21} 은 OH 이고 R^{22} 는 NH_2 이거나 R^{21} 은 NH_2 이고 R^{22} 는 H 이고;
- [0114] R^{23} 은 OH 이고 R^{24} 는 NH_2 이거나 R^{23} 은 NH_2 이고 R^{24} 는 H 이고;
- [0115] R^{25} 는 F , OH , 및 $OC(O)R^{27}$ 로부터 선택되고;
- [0116] R^{26} 은 F , OH , 및 $OC(O)R^{27}$ 로부터 선택되고;
- [0117] 단, R^{25} 중 R^{26} 중 어느 것도 F 가 아닌 경우, Y^{21} 및 Y^{22} 중 적어도 하나는 CH_2 이고;
- [0118] R^{28} 및 R^{29} 는 H , $CH_2OC(O)R^{27}$, $CH_2OCO_2R^{27}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{27}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{27}$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0119] 여기서 R^{27} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.
- [0120] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, Y^{21} 및 Y^{22} 중 적어도 하나는 O 이다. 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, Y^{21} 및 Y^{22} 가 둘 다 O 이다.
- [0121] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 NH_2 이고 R^{22} 는 H 이다.
- [0122] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{25} 는 OH 이다.
- [0123] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{26} 은 F 이다.
- [0124] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{28} 및 R^{29} 중 하나가 H 가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0125] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{28} 및 R^{29} 중 하나가 H 가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ 알킬OH이다.
- [0126] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R^{28} 및 R^{29} 는 H 이다.

- [0127] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 하나는 H이다.
- [0128] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁷은 C₁₂₋₁₈알킬이다.
- [0129] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁷은 C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.
- [0130] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁷은 C₁₋₂₀알킬이다.
- [0131] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁷은 tert-부틸이다.
- [0132] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물에서, R²⁷은 이소-프로필이다.
- [0133] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태이다.
- [0134] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물에는 화학식 (IV)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:



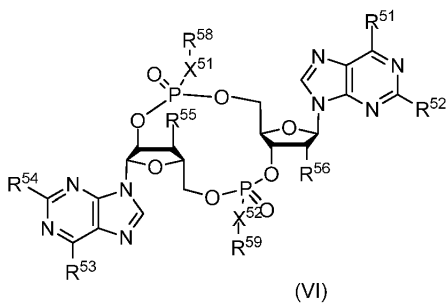
- [0135] 상기 식에서,
- [0136] X³¹은 S이고;
- [0137] X³²는 O이고;
- [0138] R³¹은 OH이고 R³²는 NH₂이거나 R³¹은 NH₂이고 R³²는 H이고;
- [0139] R³³은 OH이고 R³⁴는 NH₂이거나 R³³은 NH₂이고 R³⁴는 H이고;
- [0140] R³⁵는 F, OH, 및 OC(O)R³⁷로부터 선택되고;
- [0141] R³⁶은 F, OH, 및 OC(O)R³⁷로부터 선택되고;
- [0142] 단, R³⁵ 및 R³⁶ 중 적어도 하나는 F이고;
- [0143] R³⁸ 및 R³⁹는 H, CH₂OC(O)R³⁷, CH₂OCO₂R³⁷, CH₂CH₂SC(O)R³⁷, 및 CH₂CH₂SSCH₂R³⁷로부터 독립적으로 선택되고;
- [0144] 여기서 R³⁷은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.
- [0145] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³¹은 NH₂이고 R³²는 H이다.

- [0147] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁵는 OH이다.
- [0148] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁶은 F이다.
- [0149] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁸ 및 R³⁹ 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 CH₂CH₂SC(O)C₁₋₆알킬이다.
- [0150] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁸ 및 R³⁹ 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 CH₂CH₂SSC₁₋₄알킬OH이다.
- [0151] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁸ 및 R³⁹는 H이다.
- [0152] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁸ 및 R³⁹ 중 하나는 H이다.
- [0153] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁷은 C₁₂₋₁₈알킬이다.
- [0154] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁷은 C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.
- [0155] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁷은 C₁₋₂₀알킬이다.
- [0156] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁷은 tert-부틸이다.
- [0157] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물에서, R³⁷은 이소-프로필이다.
- [0158] 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태이다.
- [0159] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (III)의 화합물에는 화학식 (V)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:



- [0160]
- [0161] 상기 식에서,
- [0162] X⁴¹은 O이고;
- [0163] X⁴²는 S이고;
- [0164] R⁴¹은 OH이고 R⁴²는 NH₂이거나 R⁴¹은 NH₂이고 R⁴²는 H이고;
- [0165] R⁴³은 OH이고 R⁴⁴는 NH₂이거나 R⁴³은 NH₂이고 R⁴⁴는 H이고;
- [0166] R⁴⁵는 F, OH, 및 OC(O)R⁴⁷로부터 선택되고;
- [0167] R⁴⁶은 F, OH, 및 OC(O)R⁴⁷로부터 선택되고;

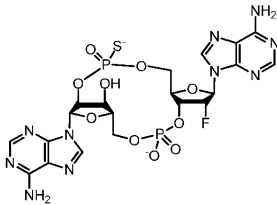
- [0168] 단, R⁴⁵ 및 R⁴⁶ 중 적어도 하나는 F이고;
- [0169] R⁴⁸ 및 R⁴⁹는 H, CH₂OC(O)R⁴⁷, CH₂OCO₂R⁴⁷, CH₂CH₂SC(O)R⁴⁷, 및 CH₂CH₂SSCH₂R⁴⁷로부터 독립적으로 선택되고;
- [0170] 여기서 R⁴⁷은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.
- [0171] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴¹은 NH₂이고 R⁴²는 H이다.
- [0172] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁵는 OH이다.
- [0173] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁶은 F이다.
- [0174] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁸ 및 R⁴⁹ 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 CH₂CH₂SC(O)C₁₋₆알킬이다.
- [0175] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁸ 및 R⁴⁹ 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 CH₂CH₂SSC₁₋₄알킬OH이다.
- [0176] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁸ 및 R⁴⁹는 H이다.
- [0177] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁸ 및 R⁴⁹ 중 하나는 H이다.
- [0178] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁷은 C₁₂₋₁₈알킬이다.
- [0179] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁷은 C₁₋₂₀알킬, 및 아릴, 시클로알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C₁₋₂₀알킬로부터 선택된다.
- [0180] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁷은 C₁₋₂₀알킬이다.
- [0181] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁷은 tert-부틸이다.
- [0182] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물에서, R⁴⁷은 이소-프로필이다.
- [0183] 적합하게는 화학식 (V)의 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태이다.
- [0184] 화학식 (I)의 화합물에는 화학식 (VI)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:



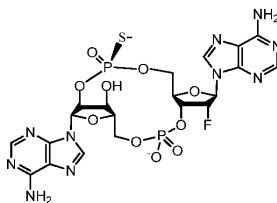
- [0185]
- [0186] 상기 식에서,
- [0187] X⁵¹은 O이고;
- [0188] X⁵²는 O이고;
- [0189] R⁵¹은 OH이고 R⁵²는 NH₂이거나 R⁵¹은 NH₂이고 R⁵²는 H이고;

- [0190] R^{53} 은 OH이고 R^{54} 는 NH_2 이거나 R^{53} 은 NH_2 이고 R^{54} 는 H이고;
- [0191] R^{55} 는 F, OH, 및 $OC(O)R^{47}$ 로부터 선택되고;
- [0192] R^{56} 은 F이고;
- [0193] R^{58} 및 R^{59} 는 H, $CH_2OC(O)R^{57}$, $CH_2OCO_2R^{57}$, $CH_2CH_2SC(O)R^{57}$, 및 $CH_2CH_2SSCH_2R^{57}$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0194] 여기서 R^{57} 은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬, 히드록시 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택되고;
- [0195] 단, R^{58} 및 R^{59} 중 적어도 하나는 H가 아니다.
- [0196] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{51} 은 NH_2 이고 R^{52} 는 H이다.
- [0197] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{55} 는 OH이다.
- [0198] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{58} 및 R^{59} 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0199] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{58} 및 R^{59} 중 하나가 H가 아닌 경우, 그것은 $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ 알킬OH이다.
- [0200] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{58} 및 R^{59} 중 하나는 H이다.
- [0201] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{57} 은 C_{12-18} 알킬이다.
- [0202] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{57} 은 C_{1-20} 알킬, 및 아릴, 시클로알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환된 C_{1-20} 알킬로부터 선택된다.
- [0203] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{57} 은 C_{1-20} 알킬이다.
- [0204] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{57} 은 tert-부틸이다.
- [0205] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물에서, R^{57} 은 이소-프로필이다.
- [0206] 적합하게는 화학식 (VI)의 화합물 제약상 허용되는 염의 형태이다.
- [0207] 화학식 (I)의 화합물에는 다음이 포함된다:
- [0208] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;
- [0209] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;
- [0210] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;
- [0211] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온;
- [0212] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술팜닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3 λ^5 , 12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;

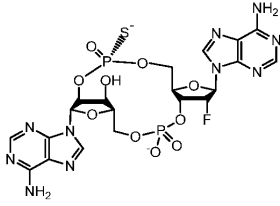
- [0213] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-8, 17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;
- [0214] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온;
- [0215] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1;
- [0216] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12, 18-디히드록시-3-술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;
- [0217] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온;
- [0218] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 1; 및
- [0219] (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6, 9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3, 12-디술폰닐-2, 4, 7, 11, 13, 16-헥사옥사-3λ⁵, 12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6, 10}]옥타데칸-3, 12-디온, 이성질체 2;
- [0220] 및 그의 제약상 허용되는 염.
- [0221] 화합물 2가 이하에 나타난 바와 같은 이성질체의 혼합물임을 인식할 것이다.



- [0222]
- [0223] 화합물 2.
- [0224] 화합물 2의 이성질체는 다음과 같다:

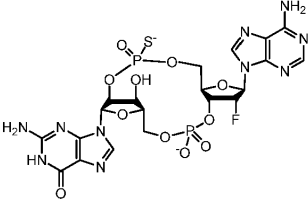


- [0225]
- [0226] 및



[0227]

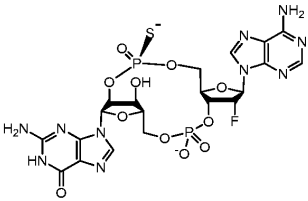
[0228] 화합물 28이 이하에 나타낸 바와 같은 이성질체의 혼합물임을 인식할 것이다.



[0229]

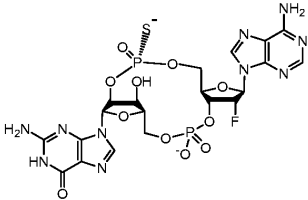
[0230] 화합물 28.

[0231] 화합물 28의 이성질체는 다음과 같다:



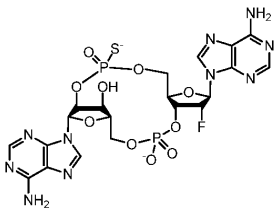
[0232]

[0233] 및



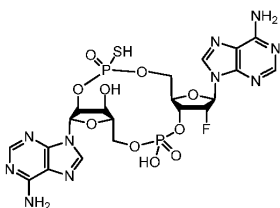
[0234]

[0235] 예를 들어, 하기 구조:



[0236]

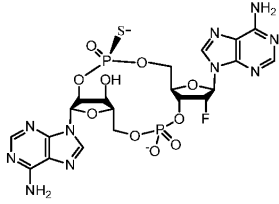
[0237] 에 의해 도시된 화합물은 동일 화합물을 나타내는 양성자화 형태, 예컨대:



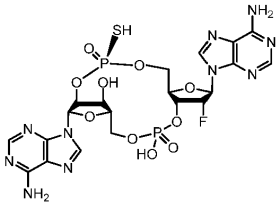
[0238]

[0239] 로 또한 존재함을 인식할 것이다.

[0240] 예를 들어, 하기 구조:

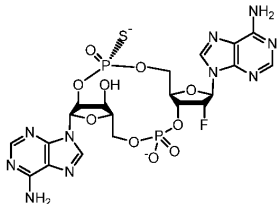


[0241]
[0242] 에 의해 도시된 화합물은 동일 화합물을 나타내는 양성자화 형태, 예컨대:

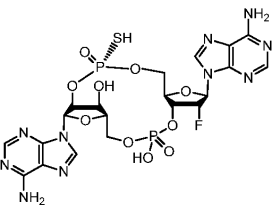


[0243]
[0244] 로 또한 존재함을 인식할 것이다.

[0245] 예를 들어, 하기 구조:



[0246]
[0247] 에 의해 도시된 화합물은 동일 화합물을 나타내는 양성자화 형태, 예컨대:



[0248]
[0249] 로 또한 존재함을 인식할 것이다.

[0250] 전형적으로, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 비-독성 염을 지칭한다.

[0251] 제약상 허용되는 염을 포함한 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다.

[0252] 대표적인 제약상 허용되는 산 부가 염은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 비스ulfate, 비타르트레이트, 부티레이트, 칼슘 에데테이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (데카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디히드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에데테이트 (에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트 (라우릴 술포에이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (무케이트), 겐티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 헥실레소르시네이트, 히푸레이트, 히드라바민 (N,N'-디(테히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드록시나프토에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 메틸술포에이트, 무케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나파디실레이트), 나프탈렌-2-술포네이트 (납실레이트), 니코

티네이트, 니트레이트, 올레이트, 팔미테이트, *p*-아미노벤젠술포네이트, *p*-아미노살리실레이트, 파모에이트 (엠포네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 피술페이트, 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, *p*-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술페이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 티오시아네이트, 트리에티오디드, 운데카노에이트, 운데실레네이트, 및 발레레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0253] 대표적인 제약상 허용되는 염기 부가 염은 알루미늄, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (TRIS, 트로메타민), 아르기닌, 베네타민 (*N*-벤질펜에틸아민), 벤자민 (*N,N'*-디벤질에틸렌디아민), *H*/*S*-(2-히드록시에틸)아민, 비스무트, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 클레미졸 (1-*p* 클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸), 시클로헥실아민, 디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 디에틸트리아민, 디메틸아민, 디메틸에탄올아민, 도파민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, *L*-히스티딘, 철, 이소퀴놀린, 레피딘, 리튬, 리신, 마그네슘, 메글루민 (*N*-메틸글루카민), 피페라진, 피페리딘, 칼륨, 프로카인, 퀴닌, 퀴놀린, 나트륨, 스트론튬, *t*-부틸아민, 및 아연을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0254] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 가능한 화학양론적 및 비-화학양론적 형태를 그 범위 내에 포함한다.

[0255] 본 발명의 화합물은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 형태에서, 본 발명의 화합물은 완전히 비결정에서 완전히 결정질까지의 범위의 일련의 고체 상태로 존재할 수 있다. 용어 '무정형'은 물질이 분자 수준에서 장거리 규칙도가 부족하고 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 전형적으로 이러한 물질은 뚜렷이 구별되는 X-선 회절 패턴을 제시하지 않으며, 고체의 성질을 나타내면서, 액체로서 더 형식적으로 기재된다. 가열시, 상태의 변화, 전형적으로 2차(second order) ('유리 전이')를 특징으로 하는 고체에서 액체 특성으로의 변화가 일어난다. 용어 '결정질'은 물질이 분자 수준에서 규칙적인 규칙도의 내부 구조를 가지며 규정된 피크를 가진 뚜렷이 구별되는 X-선 회절 패턴을 제시하는 고체 상을 지칭한다. 충분히 가열될 때 이러한 물질은 액체의 특성도 나타낼 것이나, 고체에서 액체로의 변화는 상 변화, 전형적으로 1차(first order) ('용점')을 특징으로 한다.

[0256] 본 발명의 화합물은 다형성으로 공지된 특징인 하나 초과 형태 ("다형체")로 결정화하는 능력을 가질 수 있다. 다형성은 일반적으로 온도 또는 압력 또는 이들 둘 다의 변화에 대한 반응으로 발생할 수 있으며 결정화 과정의 변화로 인해 발생할 수도 있다. 다형체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 물리적 특성, 예컨대 x-선 회절 패턴, 용해도 및 용점에 의해 구별될 수 있다.

[0257] 화학식 (I)의 화합물은 용매화된 형태와 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 용질 (본 발명에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 염) 및 용매에 의해 형성된 가변성 화학양론의 복합체를 지칭한다. 이러한 용매는, 본 발명의 목적을 위해, 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 통상의 기술자는 용매 분자가 결정화 동안에 결정 격자 내로 혼입되는 결정질 화합물에 대해 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 인식할 것이다. 혼입된 용매 분자는 물 분자 또는 비-수성 예컨대 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민, 및 에틸 아세테이트 분자일 수 있다. 물 분자가 혼입된 결정 격자는 전형적으로 "수화물"로 언급된다. 수화물은 가변적인 양의 물을 함유하는 화학양론적 수화물뿐만 아니라 조성물을 포함한다.

[0258] 화학식 (I)의 화합물은 호변이성질체를 형성할 수 있음에 또한 유의하여야 한다. '호변이성질체'는 특정한 화합물 구조의 교환가능한 형태이고 수소 원자와 전자의 변위가 다른 화합물을 지칭한다. 따라서, 두 구조는 π 전자와 원자 (보통 H)의 이동을 통해 평형을 이룰 수 있다. 예를 들어, 에놀 및 케톤은 산이나 염기로 처리함으로써 빠르게 상호 전환되기 때문에 호변이성질체이다. 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물은 본 발명의 화합물의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어 그리고 절대 명확성을 위해, R¹ 또는 R³이 OH를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에서, 화합물은 케토 호변이성질체 (=O)를 형성할 것이다.

[0259] 각각의 변수의 측면은 각각의 변수에 대해 별도로 상기에 일반적으로 열거되어 있지만, 본 발명은 화학식 (I)의 여러 측면 또는 각각의 측면이 상기에 열거된 측면 각각으로부터 선택되는 그러한 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 각각의 변수에 대한 측면의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[0260] 천연 CDN 분자는 상기 천연 CDN 분자를 함유하는 백신 체제를 취하는, 혈액에, 숙주 세포의 표면 상에 또는 숙주 세포에, 예를 들어 항원 제시 세포에 존재하는 포스포디에스테라제에 의한 분해에 민감할 수 있다. 구체적인 예는 원형질(plasma)에 직면하는 세포 원형질 막(cell plasma membrane)에 존재하는, 액토뉴클레오티다제,

예컨대 CD39, CD73 및 ENPP1이며, 이들 중 많은 것들이 뉴클레오티드를 분해하는 것으로 공지되어 있으며, 예를 들어 ATP는 CD39와 ENPP1 둘 다에 의해 AMP로 전환된다. 최근에 ENPP1은 2'-5' 포스포디에스테르 결합을 갖는 CDN의 분해에 주요 기여자로 확인되었다 (Li, L., et al., 2014, Nature Chemical Biology, 10(12), p1043-1048). STING 효능제 활성을 보유한 CDN의 효능은 이러한 분해에 의해 감소될 것이고, 결과적으로 선천 면역의 시그너처(signature) 분자 (예를 들어, IFN-베타)의 유도된 발현량이 더 낮아지고 따라서 더 약한 아주반트 효능을 제공할 것이다. 본 발명은 기재된 신규한 CDN의 효능을 향상시키고 유지하는데 사용될 수 있는 2가지 상이한 보완적인 접근법을 기재한다. 다음 절에서 더 상세히 기재되는 바와 같이, 이들은 포스포디에스테르의 비-가교(non-bridging) 위치에서의 산소에 대한 황의 치환 및 세포 침투를 강화시키고 CDN을 분해로부터 보호하기 위한 전구약물 전략의 사용이다.

[0261] 본 발명의 한 측면은 STING-의존성 TBK1 활성화를 유도하는 시클릭 푸린 모노- 및 디티오-디포스페이트 디뉴클레오티드의 입체화학적으로 정의된 부분입체이성질체 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

[0262] 본 발명은 종양 항원에 대한 T 세포 반응을 단독으로 또는 다른 면역-종양학 작용제(immuno-oncology agent)와 조합하여 프라이밍하고 유지할 수 있는 강력한 STING 효능제를 제공하는 방법 및 아주반트 조성물을 제공하는 방법에 관한 것이다. 이들 조성물은 화학식 (I)의 1종 이상의 시클릭 푸린 디뉴클레오티드 (여기서 상기 조성물에 존재하는 시클릭 푸린 디뉴클레오티드는 실질적으로 순수한 단일 모노-티오포스페이트 부분입체이성질체 또는 디-티오포스페이트 부분입체이성질체이다)를 포함하고, 그의 제조 방법, 및 동물에서의 면역 반응을 자극하기 위한 그의 사용 방법이 제공된다. 단일 작용제 및 백신 제제 둘 다의 목적은 관심 항원을 보유하는, 병원체, 종양 세포 등에 신속히 반응하기 위해 충분한 집단의 기억 T 세포 및/또는 B 세포를 생성할 수 있는 항원 및 아주반트의 조합을 제공하는 것이다.

[0263] 티오포스페이트 (포스포로티오에이트로도 언급됨)는 인에 부착된 비가교 산소 중 하나가 황에 의해 대체된 정상적인 뉴클레오티드의 변이체이다. 포스포로티오에이트 결합은 본질적으로 키랄성이다. 통상의 기술자는 이 구조에서 티오포스페이트가 각각 R 또는 S 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 각각의 인 원자에서 Rp 및 Sp 형태가 가능하다. 각각의 경우에, 이들 분자의 실질적으로 순수한 부분입체이성질체가 바람직하다. 이러한 CDN 티오포스페이트 분자의 예가 본원에 도 1 내지 도 4에 도시되어 있다.

[0264] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 체내에서 (예를 들어, 표적 세포 또는 표적 기관에서) 변형된 화합물이 효소적 또는 비-효소적 반응을 통해 비 변형된 형태로 되돌아 오는 것인, 고려된 화합물의 변형을 지칭한다. 많은 경우에, 전구약물 형태는 고려된 화합물의 모(parent) 비-전구약물 형태보다 불활성이거나 실질적으로 덜 활성이다. 특정 실시양태에서, 한 리보스 상의 히드록실은 전구약물 이탈 기를 포함한다 (화합물 13, 26 및 39). 다른 실시양태에서 전구약물 형태는 포스페이트 및/또는 티오포스페이트 중 하나 또는 둘 다의 유도체화를 포함한다 (화합물 3-12, 16-25 및 29-38). 전구약물은 약물의 물리화학적, 생물제약적 및 약물동태학적 특성을 변형시킬 수 있다. 전구약물 개발의 이유는 전형적으로, 불량한 수용성, 화학적 불안정성, 낮은 경구 생체이용률, 혈액 뇌 장벽 침투 부족, 및 모 약물과 연관된 높은 1차 통과 대사이다. 적합한 약물 모이어티는, 예를 들어, 문헌 ["Prodrugs and Targeted Delivery", J. Rautico, Ed., John Wiley & Sons, 2011]에 기재되어 있다. 본 발명과 특히 관련이 있는 포스페이트의 약물은 문헌 [Wiemer, A.J., and Wiemer, D.F. "Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier" in Topics of Current Chemistry, (2015) V360, 115-160]에 기재되어 있다.

[0265] 본 발명의 바람직한 시클릭 푸린 디뉴클레오티드는 전구약물 디-포스페이트 CDN (예컨대, 도 1의 화합물 9, 10, 11 및 12; 도 2의 화합물 22, 23, 24 및 25; 도 3의 화합물 35, 36, 37 및 38 및 도 4의 화합물 40, 41 및 42) 및 비-전구약물 모노티오포스페이트 (예컨대, 도 1-3의 화합물 2, 15 및 28) 및 비-전구약물 디티오포스페이트 (예컨대 도 1-3의 화합물 1, 14 및 27) 및 모노- (예컨대 도 1-3의 화합물 7, 8, 20, 21, 33 및 34) 및 디-티오포스페이트 (예컨대 도 1 내지 3의 화합물 3-6, 16-19, 및 29-32) 둘 다의 전구약물 형태를 포함한다.

[0266] **정의**

[0267] 본원에 사용된 바와 같이, "본 발명의 화합물"은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염의 모든 용매화물, 착물, 다형체, 방사선표지된 유도체, 호변이성질체, 입체이성질체 및 광학 이성질체를 포함한다.

[0268] 본원에 사용된 바와 같이, 구체적인 본 발명의 화합물은 도면의 표시에 따라 수치적으로 지정된다. 예를 들어, 화합물 2는 도 1의 화합물이고 그 아래에 "2"가 있으며, 화합물 27은 도 3의 화합물이고 그 아래에 "27"이 있다. 추가의 "a" 및 "b" 등의 지정은 각각 이성질체 1 및 이성질체 2 등에 상응한다. 예를 들어, "화합물

2a"는 화합물 2의 이성질체 1이고, "화합물 27b"는 화합물 27의 이성질체 2이다.

- [0269] 달리 정의되지 않는 한, 지정 "이성질체" 또는 "부분입체이성질체"는 특정된 조건하에 특정된 화합물이 분리 칼럼에서 용리되는 순서의 명시이다. LCMS에서 더 짧은 체류 시간을 가진 특정된 화합물은 "이성질체 1" 또는 "부분입체이성질체 1"로 지정되며, LCMS에서 더 긴 체류 시간을 가진 특정된 화합물은 "이성질체 2" 또는 "부분입체이성질체 2" 등으로 지정된다.
- [0270] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 예를 들어 연구원 또는 임상시에 의해 조사되는 조직, 체계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약물 또는 제약 체계의 양을 의미한다. 더욱이, 용어 "치료 유효량"은 임의의 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애 또는 부작용의 향상된 치료, 치유, 예방 또는 개선을 결과하거나, 질환 또는 장애의 진전 속도를 감소시키는 임의의 양을 의미한다. 이 용어는 또한 그의 범위내에 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 효과적인 양을 포함한다.
- [0271] 용어 "예방법"은 예방을 포함하며 질환을 치유 또는 치료하는 것보다 예방하는 조치 또는 절차를 지칭한다. 예방하는 것이란 질병 발병 전에 질병에 걸리기 쉬운 대상체 또는 질환을 일으키는 작용제에 노출될 수 있는 대상체에서 질병의 적어도 하나의 임상 증상이 나타나지 않도록 하는 질환의 획득 또는 발병 위험 감소를 지칭한다.
- [0272] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하며, 과도한 독성, 자극 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간의 동물 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 그러한 화합물, 물질, 조성물 및 투여 형태를 지칭한다.
- [0273] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 부형제"는 모든 희석제, 담체 결합제, 활택제 및 본 발명의 화합물이 투여되는 제약 체계의 다른 성분을 포함한다.
- [0274] "알킬"은 특정된 개수의 "구성원 원자"를 갖는 탄화수소쇄를 지칭한다. 예를 들어, C₁-C₆알킬은 1 내지 6개의 구성원 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, C₁₂-C₁₈알킬은 12 내지 18개의 구성원 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, C₁-C₂₀알킬은 1 내지 20개의 구성원 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 포화, 불포화, 직쇄 또는 분지될 수 있다. 대표적인 분지된 알킬 기는 1, 2, 또는 3개의 분지를 갖는다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, 에틸렌, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필), 부텐, 부틸 (n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸), 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0275] "시클로알킬"은, 달리 정의되지 않는 한, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 비 방향족 탄화수소 고리 계를 지칭한다. 시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 비시클릭 고리 계이다. 예를 들어, C₃-C₇ 시클로알킬은 3 내지 7개의 구성원 원자를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 시클로알킬의 예는 다음과 같다: 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 및 스피로 헵탄.
- [0276] "아릴"은 방향족 탄화수소 환을 지칭한다. 아릴 기는 총 5 내지 14개의 고리 구성원 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭, 및 트리시클릭 고리계이며, 여기서 하나 이상의 고리계는 방향족이고 여기서 상기 계내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 구성원 원자를 함유하고, 예컨대 페닐, 나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌 및 비페닐이다. 적합하게는 아릴은 페닐이다.
- [0277] "헤테로아릴"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하고 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 4 내지 8 원 고리를 지칭하되, 단, 탄소 원자의 수가 3일 때, 방향족 고리는 적어도 2개의 헤테로원자를 함유한다. 하나 초과 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴은 다음을 포함한다: 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 푸라자닐, 티에닐, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지릴, 테트라지닐.
- [0278] "헤테로시클로알킬"은 4 내지 12개의 구성원 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 비-방향족 고리를 지칭하며, 그 중 1 내지 11개는 탄소 원자이고 1 내지 6개는 헤테로원자이다. 하나 초과 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클로알킬 기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭 고리계 또는 모노시클릭 고리 아릴 환 또는 3 내지 6개의 구성원 원자를 갖는 헤테로아릴 고리 또는 아릴 고리와 융합된 모노시클릭 고리 또는 모노시클릭 고리계이다. 예시적인 헤테로시클로알킬은 다음을 포함한다: 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 피라닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 티아졸리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐,

1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 1,3옥사졸리딘-2-온, 헥사히드로-1H-아제핀, 4,5,6,7,테트라히드로-1H-벤즈이미다졸, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로-피리디닐 및 아제티디닐.

[0279] "헤테로원자"는, 달리 정의되지 않는 한, 질소, 황 또는 산소 원자를 지칭한다.

[0280] **조성물**

[0281] 본 발명의 화합물은, 요법에서 사용하기 위해, 원료 화학 물질로서 투여되는 것이 가능하지만, 본 발명의 화합물을 제약 조성물로서 활성 성분으로서 제시하는 것이 가능하다. 이러한 조성물은 제약 관련 기술분야에서 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 부형제(들)은 조성물의 다른 성분들과 양립할 수 있고 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용되는 것이어야 한다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물의 제조 방법이 또한 제공되어 있다. 제약 조성물은 기재된 병태 중 임의의 것의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0282] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 제약 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료할 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하여 관련 상황에 비추어 의사가 전형적으로 결정할 것이다.

[0283] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 각각의 단위가 적합한 제약 부형제, 비히클 또는 담체와 함께, 원하는 치료 효과를 초래하기 위해 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유하는, 인간 대상체 및 기타 포유동물에 대한 단일 투여로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 미리 충전된, 미리 측정된 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다.

[0284] 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의, 1일 용량 또는 서브-용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것들이다. 따라서, 이러한 단위 용량은 1일 1회 또는 1회 초과로 투여될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 제약 관련 기술분야에서 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다.

[0285] 제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (구강 또는 설하 포함), 직장, 흡입성, 비강내, 국소 (구강, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 주사용 (피하, 근육내, 비경구, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의해 투여하기에 적합할 수 있다. 이러한 조성물은 제약의 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)와 함께 혼합하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0286] 암 치료를 위한 상기 기재된 투여 경로 이외에도, 제약 조성물은 종양내 또는 종양주위 주사에 의한 투여에 적합할 수 있다. 본 발명의 화합물을 단일의 고형 종양에 직접 또는 인접하여 종양내 또는 종양주위 주사함으로써 신체 전반에 걸쳐 암세포를 공격 및 파괴할 수 있는 면역 반응을 도출하여, 실질적으로 병에 걸린 대상체로부터 종양을 줄이고 경우에 따라 종양을 영구적으로 제거할 것으로 기대된다. 원격 부위에서 종양을 죽이는 이러한 방식으로의 면역 체계의 활성화는 압스코팔(abscopal) 효과로 흔히 공지되어 있으며 여러 치료 양식으로 동물에서 입증되어 있다, (*van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381*). 국소 또는 종양내 또는 종양주위 투여의 추가 이점은 보다 낮은 용량으로 동등한 효능을 달성하는 능력이며, 따라서 보다 많은 전신 용량에서 관찰될 수 있는 유해 사례를 최소화하거나 제거할 수 있다는 것이다 (Marabelle, A., et al., *Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), p1747-1756*).

[0287] 경구 투여에 적합한 제약 조성물은 분리된 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 식용 발포제 또는 휘프 (whip); 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 존재할 수 있다.

[0288] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 경구용 비-독성 제약상 허용되는 불활성 부형제, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 미세한 크기로 줄이고 유사하게 제조된 제약 부형제 예컨대 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합하여 제조한다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0289] 캡슐은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 외피를 충전시켜 제조한다. 부형제, 예를 들어 활택제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드성 실리카, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는

고체 폴리에틸렌 글리콜은 충전 작업 이전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨은 또한 캡슐이 섭취되는 경우에 의약의 이용가능성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0290] 더욱이, 바람직하거나 필요하다면, 적합한 결합제, 활택제, 윤활제, 감미제, 향미제, 봉해제 및 착색제가 혼합물에 또한 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레레이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는, 예를 들어, 분말 혼합물의 제조, 과립화 또는 슬러깅(slugging)의 제조, 윤활제 및 봉해제의 첨가, 및 정제의 압착에 의해 제조된다. 분말 혼합물은 적합하게는 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기, 및 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 재흡수 가속화제, 예컨대 4급 염 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 이인산칼슘과 혼합하여 제조한다. 분말 혼합물은 결합제 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화시키고 스크린을 강제로 통과시켜 과립화할 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물은 타정기를 급히 통과시킬 수 있고 결과적으로 불안정하게 형성된 슬러그가 과립으로 분해된다. 과립은 윤활되어 스테아르 산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 미네랄 오일을 첨가함으로써 정제 성형 다이에 달라붙는 것을 방지할 수 있다. 윤활된 혼합물은 그 다음에 정제로 타정된다. 또한, 본 발명의 화합물을 자유 유동 불활성 담체와 합하고, 과립화 또는 슬러깅 단계를 통하지 않고 직접 정제로 타정할 수 있다. 셀락의 실링 코트, 당 또는 중합체 물질의 코팅 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 코팅이 제공될 수 있다. 염료를 이들 코팅에 첨가하여 상이한 단위 투여를 구별할 수 있다.

[0291] 경구 유액, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 주어진 양이 미리 결정된 양의 화합물을 함유하도록 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합하게는 향이 나는 수용액에 용해시켜 제조할 수 있으며, 한편 엘릭시르는 비-독성 알콜 비히클을 사용하여 제조한다. 현탁액은 화합물을 비-독성 비히클에 분산시켜 제조할 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화된 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일, 또는 천연 감미제, 또는 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.

[0292] 적절한 경우, 경구 투여용 투여 단위 제약 조성물은 미세캡슐화될 수 있다. 또한, 조성물은 예를 들어 중합체, 왁스 등에 미립자 물질을 코팅 또는 포매시킴으로써 방출을 연장 또는 지속시키도록 제조될 수 있다.

[0293] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다중층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 여러 가지의 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 다중 조성물 및 제조 방법들이 있는 나노입자 전달 비히클의 형태로 또한 투여될 수 있다. 중합체성 나노입자 및 적절히 구성된 크기의 리포솜 둘 다 종양 및 림프절을 우선적으로 표적으로 하기 때문에 암의 치료에 특히 본 발명의 화합물의 전달에 특히 유리한 제제이다. 이들 표적화 제제는 몇 가지 잠재적인 이점을 가지며, 이들 이점은 다음과 같다: 본 발명의 화합물을 분해로부터 보호하고, 부위 작용에서 활성제의 양을 증가시키며, 과도한 전신 노출의 결과로서 원치 않는 부작용을 최소화하는 것이다 (Cai, Shuang et al., 2011 Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, V63, p901-908). CDN STING 효능제의 제제화에서 이러한 접근법의 잠재적인 유용성은 종양에 직접 작용하는 제제 (Nakamura, T. et al., Journal of Controlled Release, 2015, V216, p149-157)에 대해 그리고 아주반트로서의 용도로서 (Hanson, M. et al., Journal of Clinical Investigation, 2015, V125(6), p2532-2546) 입증되어 있다. 더욱이 본 발명의 화합물에 특수한 유용성이 있을 수 있는 나노입자 및 리포솜 제제의 여러 투여 방식 (종양내, 피하, 정맥내, 복강내 및 근육내)이 있다. 구체적으로, 천연 CDN 분자와 유사하게, 본 발명의 화합물이 숙주 세포에 또는 숙주 세포 상에, 예를 들어 항원 제시 세포에 존재하는 포스포디에스테라제에 의한 분해에 민감할 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능은 이러한 분해에 의해 감소될 것이고, 결과적으로 선천 면역의 시그너처 분자 (예를 들어, IFN-베타)의 유도된 발현량이 더 낮아진다. 따라서, 이러한 분해는 측정된 항원-특이적 면역 반응의 크기에 의해 정의된 바와 같이, 감소된 백신 효능 또는 PBMC로부터의 방출 IFN-베타 방출에 의해 측정된 바와 같이, 더 약한 효능을 제공할 수 있다.

[0294] 경피 투여에 적합한 제약 조성물은 장기간 동안 수용자의 표피와의 긴밀한 접촉을 유지하도록 의도된 뚜렛이 구

별된 패치로서 제공될 수 있다.

- [0295] 국소 투여에 적합한 제약 조성물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.
- [0296] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입과 피부의 치료를 위해, 조성물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제제화될 때, 활성 성분은 파라핀계 또는 수-혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스를 갖는 크림으로 제제화될 수 있다.
- [0297] 눈으로의 국소 투여에 적합한 제약 조성물은 점안약을 포함하며, 여기서 활성 성분은 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해되거나 현탁되어 있다.
- [0298] 구강내 국소 투여에 적합한 제약 조성물은 로젠지, 향정 및 구강 세정제를 포함한다.
- [0299] 직장 투여에 적합한 제약 조성물은 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.
- [0300] 비강 투여 또는 흡입 투여를 위한 투여 형태는 에어로졸, 용액, 현탁액, 점적제 또는 건조 분말로써 편리하게 제제화될 수 있다.
- [0301] 비강내 투여용 조성물은 가압된 펌프에 의해 또는 점적에 의해 코에 투여되는 수성 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위한 회석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코 투여용 조성물은 1종 이상의 부형제 예를 들어, 1종 이상의 현탁제, 1종 이상의 보존제, 1종 이상의 계면활성제, 1종 이상의 긴장성 조정제, 1종 이상의 보조 용매를 함유할 수 있고, 조성물의 pH를 제어하기 위한 성분, 예를 들어, 완충제 시스템을 포함할 수 있다. 추가로, 조성물은 기타 부형제 예컨대 향산화제, 예를 들어, 소듐 메타비술파이트, 및 맛-차폐제를 함유할 수 있다. 조성물은 또한, 분무화(nebulisation)에 의해 코 또는 기도의 다른 영역으로 투여될 수 있다.
- [0302] 비강내 조성물은 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 (a) 그의 제약상 허용되는 염(들)이 비강의 모든 영역 (표적 조직)으로 전달되게 할 수 있으며, 추가로, 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 (a) 그의 제약상 허용되는 염(들)이 더 장기간 동안 표적 조직과 접촉을 유지하게 할 수 있다. 비내 조성물에 적합한 투여 요법은 환자가 비강 세척 후 코를 통해 느리게 흡입하게 하는 것이다. 흡입 동안에 조성물은 한 콧구멍으로 투여될 것이며 한편 다른 하나는 손으로 누른다. 그 다음에, 이러한 절차는 다른 콧구멍에 대해서도 반복될 것이다. 전형적으로, 콧구멍 당 1 또는 2회의 스프레이가 상기 절차에 의해 1일 1회, 2회 또는 3회, 이상적으로는 1일 1회 투여될 것이다. 1일 1회 투여에 적합한 비강내 조성물이 특히 흥미롭다.
- [0303] 현탁제(들)는, 포함되는 경우, 전형적으로, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 5% (w/w), 예컨대, 1.5% 내지 2.4% (w/w)의 양으로 존재할 것이다. 제약상 허용되는 현탁제의 예는, 아비셀[®] (미세결정질 셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 소듐), 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 비검, 트라가칸트, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 크산탄 검, 카르보폴 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0304] 폐 또는 코 투여용 조성물은 1종 이상의 부형제를 함유할 수 있으며, 1종 이상의 보존제를 포함함으로써 미생물 또는 진균의 오염 및 성장으로부터 보호될 수 있다. 제약상 허용되는 항균제 또는 보존제의 예는, 4급 암모늄 화합물 (예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드 및 미리스틸 피콜리늄 클로라이드), 수은 작용제 (예를 들어, 페닐머큐릭 니트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트 및 티메로살), 알콜 작용제 (예를 들어, 클로로부탄올, 페닐에틸 알콜 및 벤질 알콜), 항박테리아성 에스테르 (예를 들어, 파라-하이드록시벤조산의 에스테르), 킬레이트제 예컨대 디소듐 에테데이트 (EDTA) 및 기타 항미생물제 예컨대, 클로르헥시딘, 클로로크레솔, 소르브산 및 그의 염 (예컨대, 포타슘 소르베이트) 및 폴리믹신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 항진균제 또는 보존제의 예는, 소듐 벤조에이트, 소르브산, 소듐 프로피오네이트, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보존제(들)는, 포함되는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.001 내지 1% (w/w), 예컨대, 0.015% 내지 0.5% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.
- [0305] 조성물 (예를 들어, 여기에서 적어도 1종의 화합물이 현탁액으로 존재함)은 수성 상의 조성물에서 의약 입자의 용해를 촉진하는 작용을 하는 1종 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용된 계면활성제의 양은 혼합 동안에 발포를 유발하지 않을 양이다. 제약상 허용되는 계면활성제의 예는 지방 알콜, 에스테르 및 에테르 예컨대 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트 (폴리소르베이트 80), 마크로콜 에테르, 및 폴록사머를 포함한다. 계면활성제는 조성물의 총 중량을 기반으로 하여 약 0.01 내지 10% (w/w) 예컨대 0.01 내지

0.75% (w/w), 예를 들어 약 0.5% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

- [0306] 1종 이상의 긴장성 조정제(들)는 체액 예를 들어 콧물과의 긴장성을 달성하여 감소된 수준의 자극도를 결과하기 위해 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 긴장성 조정제의 예로는 염화나트륨, 텍스트로스, 크실리톨, 염화칼슘, 글루코스, 글리세린 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 긴장성 조절제는, 존재하는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 10% (w/w) 예컨대 4.5 내지 5.5% (w/w), 예를 들어 약 5.0% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.
- [0307] 본 발명의 조성물은 적합한 완충제 예컨대 소듐 시트레이트, 시트르산, 트로메타몰, 포스페이트 예컨대, 인산이 나트륨 (예를 들어, 12수화물, 7수화물, 2수화물 및 무수 형태), 또는 인산나트륨 및 그의 혼합물의 첨가에 의해 완충될 수 있다.
- [0308] 완충제는, 존재하는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 5% (w/w) 예를 들어, 1 내지 3% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.
- [0309] 맛-차단제의 예는 수크랄로스, 수크로스, 사카린 또는 그의 염, 프럭토스, 텍스트로스, 글리세롤, 옥수수 시럽, 아스파르탐, 아세솔팜-K, 크실리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 암모늄 글리시리지네이트, 타우마틴, 네오탐, 만니톨, 멘톨, 유칼립투스 오일, 캄포르, 천연 향미제, 인공 향미제 및 그의 조합물을 포함한다.
- [0310] 1종 이상의 보조 용매(들)는 의약 화합물(들) 및/또는 기타 부형제의 용해도를 돕기 위해 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 보조 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에탄올, 폴리 에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG300 또는 PEG400), 및 메탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 보조 용매는 프로필렌 글리콜이다.
- [0311] 보조 용매(들)는, 존재하는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.05 내지 30% (w/w), 예컨대 1 내지 25% (w/w) 예를 들어, 1 내지 10% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.
- [0312] 흡입 투여용 조성물은 가압 펌프 또는 흡입기, 예를 들어, 저장소 건조 분말 흡입기, 단위-용량 건조 분말 흡입기, 미리 계량된 다중-용량 건조 분말 흡입기, 코 흡입기 또는 가압된 에어로졸 흡입기, 네블라이저 또는 취입기에 의해 호흡기로 투여되는 수성, 유기 또는 수성/유기 혼합물, 건조 분말 또는 결정질 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유하며, 통상적인 부형제 예컨대, 완충제, 삼투성 조절제 및 기타 등등이 제공될 수 있다. 수성 조성물은 또한, 분무화에 의해 코 및 기도의 다른 영역으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 액화 추진제를 사용하는 가압된 팩 예컨대, 정량 흡입기로부터 전달되는 수용액 또는 현탁액 또는 에어로졸일 수 있다.
- [0313] 코 (예를 들어, 비염의 치료용) 또는 폐로 국소적으로 투여하기 위한 조성물은 가압 펌프에 의해 비강으로 전달되는 가압 에어로졸 조성물 및 수성 조성물을 포함한다. 비-가압되고 비강으로의 국소 투여에 적합한 조성물이 특히 흥미롭다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코 투여용 수성 조성물에 통상적인 부형제 예컨대, 완충제, 긴장성 조정제 등이 제공될 수 있다. 수성 조성물이 분무화에 의해 코에 또한 투여될 수 있다.
- [0314] 유체 분배기는 비강으로 유체 조성물을 전달하는데 전형적으로 사용될 수 있다. 유체 조성물은 수성 또는 비-수성일 수 있으나, 전형적으로 수성이다. 이러한 유체 분배기는 분배 노즐 또는 분배 오리피스를 가질 수 있는데, 이를 통해 계량된 용량의 유체 조성물이 사용자가 가한 힘을 유체 분배기의 펌프 메커니즘에 가할 때 분배된다. 이러한 유체 분배기에 일반적으로 유체 조성물의 다중 계량된 용량의 저장소가 제공되며, 상기 용량은 순차적 펌프 작동시 분배가능하다. 분배 노즐 또는 오리피스는 사용자의 콧구멍으로 삽입되어 비강 내로 유체 조성물을 스프레이 분배하도록 구성될 수 있다. 앞서 언급한 유형의 유체 분배기는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2005/044354 (글락소 그룹 리미티드(Glaxo Group Limited))에 기재되어 있고 설명되어 있다. 분배기는 유체 조성물을 함유하기 위한 컨테이너 상에 탑재된 압축 펌프를 갖는 유체-방출 장치를 수용하는 하우징을 갖는다. 하우징은 하우징과 관련하여 내부로 이동가능한 적어도 한 손가락-작동형 측면 레버를 가져 캠에 의해 하우징에서 상향으로 컨테이너가 이동되어 펌프가 압축되게 하고 하우징의 코 노즐을 통해 펌프 스템 밖으로 계량된 용량의 조성물을 펌핑시킨다. 한 실시양태에서, 유체 분배기는 WO 2005/044354의 도 30 내지 도 40에 도시된 일반적인 유형이다.
- [0315] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 수성 조성물은 또한 국제 특허 출원 공개 번호 WO2007/138084 (글락소 그룹 리미티드)에 개시된 바와 같은, 예를 들어 그의 도 22 내지 도 46과 관련하여 개시된 바와 같은, 또는 영국 특허 출원 번호 GB0723418.0 (글락소 그룹 리미티드)에 개시된 바와 같은, 예를 들어

그의 도 7 내지 도 32와 관련하여 개시된 바와 같은 펌프에 의해 전달될 수 있다. 펌프는 GB0723418.0의 도 1 내지 도 6에 기재된 바와 같은 작동기에 의해 작동될 수 있다.

- [0316] 흡입에 의한 폐로의 국소 전달용 건조 분말 조성물은, 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지, 또는 예를 들어 적층된 알루미늄 호일의 블리스터로 제공될 수 있다. 분말 블렌드 조성물은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적합한 분말 베이스 (담체/희석제/부형제 물질) 예컨대, 모노-, 디-, 또는 폴리사카라이드 (예를 들어 락토스 또는 전분)의 흡입을 위한 분말 믹스를 함유한다. 건조 분말 조성물은 약물 및 담체 이외에도, 추가의 부형제 (예를 들어, 삼원화제 예컨대 당 에스테르 예를 들어 셀로비오스 옥타아세테이트, 칼슘 스테아레이트, 또는 마그네슘 스테아레이트)를 또한 포함할 수 있다.
- [0317] 한 실시양태에서, 흡입 투여에 적합한 조성물은 적합한 흡입 장치 내부에 탑재된 의약 팩(들) 상에 제공된 복수 개의 밀봉된 용량 컨테이너로 혼입될 수 있다. 컨테이너는 한번에 하나씩, 과일되거나, 벗겨지거나 그렇지 않으면 개방될 수 있으며 건조 분말 조성물의 용량은, 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 흡입 장치의 마우스피스에서의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 의약 팩은 다수의 상이한 형태, 예를 들어 디스크-형상 또는 긴 스트립을 취할 수 있다. 대표적인 흡입 장치는 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)에 의해 시판되는 디스크할러 (DISKHALER)TM 및 디스커스(DISKUS)TM 장치이다.
- [0318] 건조 분말 흡입 조성물은 흡입 장치에서 대량 저장소로서 또한 제공될 수 있으며, 그 다음에 그 장치에 저장소로부터 흡입 채널로 조성물의 용량을 계량하기 위한 계량 메커니즘이 제공되며, 상기 흡입 채널에서 계량된 용량은 장치의 마우스피스에서의 환자 흡입에 의해 흡입가능하다. 이러한 유형의 예시적인 시판 장치는 터부할러(TURBUHALER)TM (아스트라제네카(AstraZeneca)), 트위스트할러(TWISTHALER)TM (쉐링(Schering))와 클릭할러(CLICKHALER)TM (이노바타(Innovata))이다.
- [0319] 건조 분말 흡입용 조성물에 대한 추가의 전달 방법은 계량된 용량의 조성물이 캡슐로 제공되게 하고 (캡슐당 1 용량) 그 다음에 캡슐이 전형적으로 요구에 따라 환자에 의해 흡입 장치에 로딩되는 것이다. 장치는 캡슐을 과일하거나, 뚫거나 그렇지 않으면 개방시키는 수단을 가져, 환자가 장치 마우스피스에서 흡입할 때 환자 폐로 용량이 유입가능하도록 한다. 이러한 장치의 시판 예로서, 로타할러(ROTAHALER)TM (글락소스미스클라인) 및 핸드할러(HANDIHALER)TM (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim))이 언급될 수 있다.
- [0320] 흡입에 적합한 가압된 에어로졸 조성물은 현탁액 또는 용액일 수 있으며, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적합한 추진제 예컨대 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 그의 혼합물, 특히 히드로플루오로알칸, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 에어로졸 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 추가적인 조성물 부형제 예컨대, 예를 들어, WO 94/21229 및 WO 98/34596 (미네소타 마이닝 앤드 매뉴팩처링 컴퍼니(Minnesota Mining and Manufacturing Company))에 기재된 바와 같은, 계면활성제, 예를 들어 올레산, 레시틴 또는 올리고락트산 또는 그의 유도체, 및 보조 용매 예를 들어 에탄올을 임의로 함유할 수 있다. 가압된 조성물은 일반적으로, 밸브 (예를 들어, 계량 밸브)로 밀폐되고 마우스피스가 제공된 작동기로 맞춰진 캐니스터 (예를 들어 알루미늄 캐니스터) 내에 보유될 것이다.
- [0321] 질 투여에 적합한 제약 조성물은 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로 제공될 수 있다.
- [0322] 주사가능한 투여에 적합한 제약 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제 및 조성물을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은 단위 용량 또는 다중 용량 용기로 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 멸균 액체 담체, 예를 들어 사용 직전에 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조 (동결 건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0323] 특히 상기 언급된 성분들 이외에, 조성물은 해당 제제의 유형과 관련하여 관련 기술분야에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0324] 안티센스 또는 RNA 간섭 분자는 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 이를 포함한 구축물이 투여될 수 있다. 이러한 분자 및 구조는 사용되어 관심 단백질, 예를 들어, 히스톤 디메틸라제의 발현을 방해할 수 있으며, 그와 같이 히스톤 디메틸화를 변형시킬 수 있다. 전형적인 전달은 관련 기술분야에 공지된 수단에 의한다.

- [0325] 안티센스 또는 RNA 간섭 분자는 시험관내에서 세포에 또는 생체내에서, 예를 들어, 포유동물의 종양에 전달될 수 있다. 전달의 노드는 정맥내, 근육내, 복강내, 동맥내, 수술 중 국소 전달, 내시경, 피하, 및 경구를 포함하여 제한 없이 사용할 수 있다. 벡터는 임의의 특정한 적용에 바람직한 특성을 위해 선택할 수 있다. 벡터는 바이러스 또는 플라스미드일 수 있다. 이와 관련하여 아데노바이러스 벡터가 유용하다. 조직 특이적, 세포 유형 특이적 또는 달리 조절가능한 프로모터를 사용하여 역제성 폴리뉴클레오티드 분자의 전사를 제어할 수 있다. 비-바이러스성 담체 예컨대 리포솜 또는 나노구체를 또한 사용할 수 있다.
- [0326] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제제화하여 백신 활성을 조정하기 위해 아주반트로서 사용하기 위한 조성물을 또한 생성시킬 수 있다. 이러한 조성물은 항체(들) 또는 항체 단편(들) 또는 항원 성분(단백질, DNA, 살아 있거나 죽은 박테리아 및/또는 바이러스 또는 바이러스-유사 같은 입자를 포함하나 이에 제한되지는 않음)를, 아주반트 활성을 가진 1종 이상의 성분(알루미늄 염, 오일 및 물 에멀전, 열 충격 단백질, 지질 A 제제 및 유도체, 당지질, 기타 TLR 효능제 예컨대 CpG DNA 또는 유사한 작용제, 시토카인 예컨대 GM-CSF 또는 IL-12 또는 유사한 작용제)을 포함하나 이에 제한되지는 않음)과 함께 포함할 수 있다.
- [0327] 치료 유효량의 작용제는, 예를 들어, 환자의 연령과 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 병태 및 그 중증도, 제제의 본성 및 투여 경로를 포함한, 다수의 인자에 의존할 것이며, 궁극적으로는 담당 의사 또는 수의사의 재량에 따라 것이다. 치료할 대상체는 포유동물, 특히 인간이다.
- [0328] 작용제는 1일 용량으로 투여될 수 있다. 이 양은 1일 단일 용량으로, 또는 보다 통상적으로 총 1일 용량이 동일하도록 1일 다수회(예컨대 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회) 제공될 수 있다.
- [0329] 적합하게는, 본 발명에 따라 투여되는 본 발명의 화합물의 양은 1일 0.01 mg 내지 1 g (자유 또는 무염 화합물로서 계산됨)으로부터 선택된 양일 것이다.
- [0330] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염염은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 다른 제약 활성제(들)는 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여되는 경우, 개별 또는 조합 제약 조성물로 임의의 편리한 경로에 의해, 임의의 순서로, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0331] 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염(들) 및 다른 제약 활성제(들)의 양 및 투여의 상대적 시기 선택은 원하는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다. 본 발명의 화합물 및 추가 치료제(들)는 화합물 둘 다를 포함한 단일 제약 조성물로 동시에 투여함으로써 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 조합물은 개별 제약 조성물로 개별적으로 투여될 수 있으며, 각각은 예를 들어, 본 발명의 화합물이 먼저 투여되고 다른 하나는 두번째로 투여되며, 그 반대도 마찬가지로 순차적인 방식으로 화합물 중 하나를 포함한다. 이러한 순차적 투여는 시간이 가깝거나(예를 들어 동시에) 시간적으로 멀 수 있다. 더욱이, 화합물을 동일한 투여 형태로 투여한다면 문제가 되지 않으며, 예를 들어, 하나의 화합물은 국소 투여될 수 있고, 다른 하나의 화합물은 경구 투여될 수 있다.
- [0332] 조합은 조합 키트로서 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조합 키트" 또는 "부품 키트"는 본 발명에 따른 조합물을 투여하는데 사용되는 제약 조성물 또는 조성물을 의미한다. 화합물 둘 다를 동시에 투여하는 경우, 조합 키트는 화합물 둘 다를 단일 제약 조성물, 예컨대 정제로, 또는 개별 제약 조성물로 함유할 수 있다. 더욱이, 화합물을 동시에 투여하지 않는 경우, 조합 키트는 각각의 화합물을 단일 패키지에 개별 제약 조성물에 또는 개별 패키지에 개별 제약 조성물에 함유할 수 있다.
- [0333] 조합 키트는 지침, 예컨대 투여 및 투여 지침에 의해 또한 제공될 수 있다. 이러한 투여 및 투여 지침은 예를 들어 약물 물 생성물 표지에 의해 의사에게 제공되는 종류의 것일 수 있거나, 의사가 제공하는 종류의 것, 예컨대 환자에 대한 지침일 수 있다.
- [0334] 조합물이 하나가 먼저 투여되고 다른 하나는 두번째로 투여되며, 그 반대도 마찬가지로 순차적 방식으로 개별적으로 투여되는 경우, 이러한 순차적 투여는 시간이 가깝거나 시간적으로 멀 수 있다. 예를 들어, 제1 작용제를 투여한 후 수분 내지 수십분 다른 하나의 약제를 투여하고, 제1 약제를 투여한 후 수시간 내지 수일 다른 하나의 작용제를 투여하는 것이 포함되며, 여기서 시간의 경과를 제한되지 않고, 예를 들어, 하나의 작용제는 1일 1회 투여될 수 있고, 다른 하나의 작용제는 하루에 2회 또는 3회 투여될 수 있거나, 하나의 작용제는 1주 1회 투여될 수 있으며, 다른 하나의 작용제는 1일 1회 등으로 투여될 수 있다.
- [0335] 적절한 경우, 다른 치료 성분(들)은 염의 형태로, 예를 들어 알칼리 금속 또는 아민 염으로서 또는 산 부가 염

또는 전구 약물로서, 또는 에스테르, 예를 들어 저급 알킬 에스테르로서, 또는 용매화물, 예를 들어 수화물로서 사용되어, 치료 성분의 활성 및/또는 안정성 및/또는 물리적 특성, 예컨대 용해도를 최적할 수 있음이 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 적절한 경우, 치료 성분은 광학적으로 순수한 형태로 사용될 수 있음이 또한 명백할 것이다.

- [0336] 동일한 조성물에서 조합될 때, 2종의 화합물은 서로 안정적이고 서로 및 조성물의 다른 성분과 상용성이 있어야 하고 투여를 위해 제제화될 수 있어야 한다. 개별적으로 제제화되는 경우, 관련 기술분야에서 이러한 화합물에 대해 공지된 바와 같은 방식으로 편리하게 임의의 편리한 조성물로 제공될 수 있다.
- [0337] 화학식 (I)의 화합물이 동일한 질환, 병태 또는 장애에 대하여 활성인 제2 치료제와 조합하여 사용되는 경우, 각각의 화합물의 용량은 화합물을 단독 사용하는 경우의 것과 상이할 수 있다. 적합한 용량은 관련 기술분야의 통상 기술자가 쉽게 인식할 것이다.
- [0338] 한 실시양태에서 본 발명의 방법 및 용도에서의 포유동물은 인간이다.
- [0339] 본 발명은 또한, 0.5 내지 1,000 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 0.5 내지 1,000 mg의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0340] 본 발명의 화합물은 STING의 조절이 유익한 질환의 치료에서 유용하다. 이는 염증, 알레르기성 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암 및 전암성 증후군을 포함한다.
- [0341] 면역 반응의 조절제로서 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 STING의 조절이 유익한 질환의 치료에서 아주반트로서 조합하여 또는 독립형으로서, 또한 유용할 수 있다.
- [0342] 한 측면에서, 질환 또는 병태는 염증, 알레르기 및 자가면역 장애이다.
- [0343] 연관된 자가면역 질환은 전신 홍반 루푸스, 건선, 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 피부근염, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), AIDS, 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome) (SS)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0344] 염증은 외상에 대한 혈관, 세포 및 신경계 반응의 군을 나타낸다. 염증은 염증 세포 예컨대 단핵 세포, 호중구 및 과립구의 조직 내로의 이동으로서 특징지어질 수 있다. 이것은 감소된 내피 장벽 기능 및 조직 내로의 부종과 대개 연관이 있다. 염증은 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. 급성 염증은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응이며 혈장 및 백혈구가 혈액에서 손상된 조직으로 이동이 증가함에 따라 달성된다. 생화학적 사건의 캐스케이드는 손상된 조직 내의 국소 혈관계, 면역계 및 다양한 세포를 포함하는 염증 반응을 전파하고 성숙시킨다. 만성 염증으로 공지된 장기간 염증은 염증 부위에 존재하는 세포 유형의 점진적 이동을 야기하고 염증 과정으로부터 조직의 동시 파괴 및 치유를 특징으로 한다.
- [0345] 감염에 대한 면역 반응의 일부로 또는 외상에 대한 급성 반응으로서 발생하는 경우, 염증은 유익할 수 있으며 정상적으로 자기-제한적이다. 그러나, 염증은 다양한 조건하에 해로울 수 있다. 이것은 감염 작용제에 대한 반응에서 과도한 염증의 생성물을 포함하며, 이로 인해 상당한 장기 손상 및 사망을 야기할 수 있다 (예를 들어, 패혈증의 환경에서). 더욱이, 만성 염증은 일반적으로 해롭고 수많은 만성 질환의 근원이며, 조직에 심각한 돌이킬 수 없는 손상을 유발한다. 이러한 환경에서, 면역 반응은 종종 자기 조직 (자가면역)에 대항하긴 하지만, 외래 실체에 대한 만성 반응은 자기 조직에 대한 방관자 손상을 또한 야기할 수 있다.
- [0346] 따라서 항염증 요법의 목적은 이 염증을 감소시키고, 존재하는 경우 자가면역을 억제하고 생리학적 과정 또는 치유 및 조직 복구가 진행될 수 있게 하는 것이다.
- [0347] 상기 작용제는 이하에 예시된 바와 같은, 근골격 염증, 혈관 염증, 신경 염증, 소화계 염증, 안구 염증, 생식계의 염증 및 기타 염증을 포함한, 임의의 조직 및 기관의 염증을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0348] 근골격 염증은 근골격계의 임의의 염증 병태, 특히 손, 손목, 팔꿈치, 어깨, 턱, 척추, 목, 엉덩이, 무릎, 발목 및 발의 관절에 발병하는 그러한 병태, 및 근육과 뼈를 연결하는 조직 예컨대 힘줄에 발병하는 병태를 지칭한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 근골격 염증의 예는 관절염 (예를 들어, 골관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 급성 및 만성 감염성 관절염, 통풍과 가성 통풍과 연관된 관절염, 및 소아 특발성 관절염 포함), 건염, 활액막염, 건막염, 활액낭염, 결합 조직염 (섬유 근육통), 상과염, 근염 및 골염 (예를 들어, 파제트병(Paget's disease), 치골 골염, 및 남성 섬유성 골염 포함)을 포함한다.
- [0349] 눈 염증은 눈꺼풀을 포함한 눈의 임의의 구조의 염증을 지칭한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 눈 염증의 예는 안검염, 안검이완증, 결막염, 누선염, 각막염, 건성 각 결막염 (건성 안), 공막염, 침포난생 및 포도막

염을 포함한다.

- [0350] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 신경계의 염증의 예는 뇌염, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 뇌수막염, 신경근긴장증, 기면증, 다발성 경화증, 척수염 및 정신 분열증을 포함한다.
- [0351] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 맥관구조 또는 림프계의 염증의 예는 관절경화증, 관절염, 정맥염, 혈관염 및 임파선염을 포함한다.
- [0352] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 소화기 계통의 염증성 병태의 예는 담관염, 담낭염, 장염, 소장결장염, 위염, 위장염, 염증성 장 질환 (예컨대 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 결장염), 회장염 및 직장염을 포함한다.
- [0353] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 생식계의 염증성 병태의 예는 자궁경부염, 융모양막염, 자궁내막염, 부고환염, 제대염, 난소염, 고환염, 난관염, 자궁관-난소 농양, 요도염, 질염, 외음염 및 외음부통을 포함한다.
- [0354] 상기 작용제는 염증 성분을 갖는 자가면역 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 병태는 급성 과중성 범발성 탈모증, 베체트병(Behcet's disease), 샤가스병(Chagas' disease), 만성 피로 증후군, 자율신경 기능이상, 뇌척수염, 강직성 척추염, 재생불량성 빈혈, 화농성 한섬염, 자가면역성 간염, 자가면역성 난소염, 쉐리악병, 크론병, 제1형 당뇨병, 거대세포 동맥염, 구드파스투어 증후군(goodpasture's syndrome), 그레이브병(Grave's disease), 길랭-발레 증후군, 하시모토병(Hashimoto's disease), 헤노흐-쇤라인 자반병(Henoch-Schoenlein purpura), 가와사키병(Kawasaki disease), 홍반성 낭창, 현미경적 결장염, 현미경적 다발성 동맥염, 혼합 결합 조직 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus myoclonus syndrome), 시신경염, 위축성 자가면역 갑상선염(ord's thyroiditis); 천포창, 결절성 다발성 동맥염, 다발성 근육통, 류마티스 관절염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 쇼그렌 증후군, 측두 동맥염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 워름 자가면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune haemolytic anemia), 간질성 방광염, 라임병, 반상 경피증(morphea), 건선, 유육종증, 경피증, 궤양성 결장염 및 백반증을 포함한다.
- [0355] 상기 작용제는 염증 성분을 갖는 T 세포 매개 과민성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 병태는 접촉 과민증, 접촉성 피부염 (덩굴웃나무로 인한 피부부염 포함), 두드러기, 피부 알레르기, 호흡기 알레르기 (고초열, 알레르기성 비염) 및 글루텐 과민성 장증 (셀리악 병)을 포함한다.
- [0356] 작용제로 치료될 수 있는 기타 염증성 병태는, 예를 들어, 맹장염, 피부염, 피부근염, 심내막염, 결합 조직염, 치은염, 설염, 간염, 화농성 한선염, 홍채염, 후두염, 유방염, 심근염, 신염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막염, 폐렴, 전립선염, 신우신염 및 구내염, 이식 거부 (기관 예컨대 신장, 간, 심장, 폐, 췌장 (예를 들어, 섬 세포), 골수, 각막, 소장, 피부 동종이식편(skin allograft), 피부 동종 이식편(skin homograft), 및 심장 판막 이종이식편, 혈청병 및 이식편 대 숙주 질환, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 급성 호흡 곤란 증후군, 세자리 증후군, 선천성 부신피질 과형성증, 비화농성 갑상선염, 암과 연관된 고갈습혈증, 천포창, 수포성 포진성 피부염, 중증 다형 홍반, 박탈 피부염, 지루성 피부염, 계절성 또는 다년성 알레르기성 비염, 기관지 천식, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 약물 과민 반응, 알레르기성 결막염, 각막염, 눈 대상 포진, 홍채염 및 홍채모양체염, 맥락막막염, 시신경염, 대증 유육종증, 전격성 또는 잔재성 폐결핵 화학요법, 성인에서의 특발성 혈소판 감소성 자반병, 성인에서의 이차성 혈소판 감소증, 성인에서의 후천성 (자가면역) 용혈성 빈혈, 백혈병 및 림프종, 소아기의 급성 백혈병, 국소 장염, 자가면역 혈관염, 다발성 경화증, 만성 폐색성 폐 질환, 고형 장기 이식 거부, 패혈증을 포함한다. 바람직한 치료는 이식 거부의 치료, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 천식, 염증성 장 질환, 전신 홍반 루푸스, 건선, 만성 폐 질환, 및 감염증을 동반한 염증 (예를 들어, 패혈증)의 치료를 포함한다.
- [0357] 본 발명의 추가 측면에서 염증, 알레르기 및 자가 면역 질환의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.
- [0358] 추가 측면에서 염증, 알레르기 및 자가 면역 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증, 알레르기 및 자가 면역 질환을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0359] 추가 측면에서 염증, 알레르기 및 자가 면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0360] 한 측면에서 치료될 질환은 천식이다.

- [0361] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 예를 들어 알레르기성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 1종 이상의 기타 작용제; 항원 면역요법, 항히스타민, 스테로이드, NSAID, 기관지 확장제 (예를 들어 베타 2 효능제, 아드레날린성 효능제, 항콜린제, 테오필린), 메토티렉세이트, 류코트리엔 조정제 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법 예컨대 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 작용제; 수용체 요법 예를 들어 에타너셉트 및 유사한 작용제; 항원 비-특이적 면역요법 (예를 들어 인터페론 또는 다른 시토카인/케모카인, 시토카인/케모카인 수용체 조정제, 시토카인 효능제 또는 길항제, TLR 효능제 및 유사한 작용제)과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0362] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0363] 추가 측면에서 요법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0364] 추가 측면에서 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0365] 추가 측면에서 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물의 용도가 제공되어 있다.
- [0366] 추가 측면에서 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0367] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 알레르기성 질환, 염증 또는 자가면역 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공되어 있다.
- [0368] 한 측면에서 이러한 조합물로 치료될 질환은 천식이다.
- [0369] 한 측면에서 치료될 질환 또는 병태는 암이다.
- [0370] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 잠재적으로 유익한 항종양 효과를 가질 수 있는 암 질환의 예는, 폐, 뼈, 췌장, 피부, 머리, 목, 자궁, 난소, 위장, 결장, 유방, 식도, 소장, 장, 내분비계, 갑상선, 부갑상선, 부신, 요도, 전립선, 음경, 고환, 요관, 방광, 신장 또는 간의 암; 직장 암; 항문 부위의 암; 항문 부위의 암; 난관, 자궁내막, 자궁경부, 질, 외음부, 신우, 신장 세포의 암종; 연조직의 육종; 점액종; 횡문근종; 섬유종; 지방종; 기형종; 담관암; 간모세포종; 혈관육종; 혈관종; 간세포암; 섬유 육종; 연골 육종; 골수종; 만성 또는 급성 백혈병; 림프구성 림프종; 원발성 CNS 림프종; CNS의 신생물; 척추 축 종양; 편평세포 암종; 활막 육종; 악성 흉막 중피종; 뇌간 신경교종; 뇌하수체 선종; 기관지 선종; 연골성 과오종; 중피종; 호지킨병(Hodgkin's Disease) 또는 상기 암 중 하나 이상의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0371] 적합하게는 본 발명은 뇌 (신경교종), 교모세포종, 성상세포종, 다형성 교모세포종, 바나얀-조안나 증후군 (Bannayan-Zonana syndrome), 코우덴병(Cowden disease), 레르미트 뒤클로병(Lhermitte-Duclos disease), 빌름스 종양(Wilm's tumor), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 횡문근육종, 상의세포종, 수모세포종, 두경부, 신장, 간, 흑색종, 난소, 췌장, 선암종, 췌관선암종(ductal adenocarcinoma), 선편평세포 암종, 세엽세포 암종, 글루카곤종, 인슐린종, 전립선, 육종, 골육종, 뼈의 거대 세포 종양, 갑상선, 림프모구성 T 세포 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모양 세포성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 만성 호중구성 백혈병, 급성 림프모구성 T 세포 백혈병, 형질세포종, 면역모세포성 대세포 백혈병, 외투 세포 백혈병, 다발성 골수종, 거대모구성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 거핵구성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 에리트로 백혈병, 악성 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프모구성 T 세포 림프종, 버킷(Burkitt's) 림프종, 여포성 림프종, 신경모세포종, 방광암, 요로상피암, 음문암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신장암, 중피종, 식도암, 타액선암, 간세포암, 위암, 비인두암, 구강암, 입의 암, GIST (위장관 기질 종양) 및 고환암으로 이루어진 군으

로부터 선택된 암의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법에 관한 것이다.

- [0372] 적합하게는 본 발명은 인간을 포함한 포유동물에서 전암성 증후군의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 전암성 증후군은 자궁경부 상피내 종양, 미지의 유의성의 모노클로날 감마글로불린병증 (monoclonal gammopathy of unknown significance) (MGUS), 골수형성이상 증후군, 재생불량 빈혈, 자궁경부 병변, 피부 모반(전-흑색종), 전립선 상피내(관내) 신생물(PIN), 관 상피내암종(Ductal Carcinoma in situ) (DCIS), 대장 용종 및 중증 간염 또는 간경변으로부터 선택된다.
- [0373] 본 발명의 화합물은 임의의 주어진 항원에 대한 상승된 면역 반응을 향상시키고/하거나 이를 필요로 하는 환자, 특히 인간에서 반응원성/독성을 감소시키기 위해 아주반트로서 또한 사용될 수 있다. 그와 같이, 본 발명의 화합물은 백신 조성물과 조합하여 사용되어 예를 들어 보호의 수준 또는 지속 기간을 증가시키고/거나 항원 용량의 감소를 가능하게 함으로써 면역 반응을 변형, 특히 증진시킬 수 있다.
- [0374] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 바이러스 감염의 예방 또는 치료에서 유용한 1종 이상의 백신 또는 면역원성 항원과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 백신 또는 면역원성 항원은 병원체 유래 단백질 또는 입자, 예컨대 면역원성 물질로서 전형적으로 사용되는 바이러스 단백질, 감쇠 바이러스, 및 바이러스 입자들 이에 제한 없이 포함한다. 바이러스 및 바이러스 항원의 예는 폴리오바이러스(*Poliovirus*), 코로나바이러스과 (*Coronaviridae*) 및 코로나바이러스(*Coronavirus*), 리노바이러스(*Rhinovirus*) (모든 아형), 아데노바이러스 (*Adenovirus*) (모든 아형), A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 인간 유두종 바이러스 (모든 아형 포함), 광견병 바이러스, 인간 T-세포 림프전화 바이러스 (모든 아형), 풍진 바이러스, 볼거리 바이러스, 콕사키 (*Coxsackie*) 바이러스 A (모든 아형), 콕사키 바이러스 B (모든 아형), 인간 장바이러스, 헤르페스바이러스, 예를 들어 거대세포바이러스(*cytomegalovirus*), 엡스타인-바(*Epstein-Barr*) 바이러스, 인간 헤르페스바이러스 (모든 아형), 단순 헤르페스 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) (모든 아형), AIDS, 엡스타인-바 바이러스, 레오바이러스(*Reovirus*) (모든 아형), 필로바이러스(*Filovirus*), 예를 들어 마르부르크(*Marburg*) 바이러스 및 에볼라(*Ebola*) 바이러스 (모든 균주), 아레나바이러스(*Arenavirus*), 예를 들어 림프구성 맥락수막염 바이러스, 라사 바이러스(*Lassa*) 바이러스, 주닌(*Junin*) 바이러스, 및 마추포(*Machupo*) 바이러스, 아르보바이러스(*Arbovirus*), 예를 들어 웨스트 나일(*West Nile*) 바이러스, 뎅기열(*Dengue*) 바이러스 (모든 혈청형), 지카(*Zika*) 바이러스, 콜로라도 진드기열(*Colorado tick fever*) 바이러스, 신드비스(*Sindbis*) 바이러스, 토가바이러스과(*Togaviridae*), 플라비바이러스과(*Flaviviridae*), 부니아바이러스과(*Bunyaviridae*), 레오바이러스과(*Reoviridae*), 람도바이러스과(*Rhabdoviridae*), 오르토믹소바이러스과(*Orthomyxoviridae*), 수두 바이러스(*Poxvirus*) 예를 들어 오르토폭스바이러스(*orthopoxvirus*) (마마(*variola*) 바이러스, 원숭이마마 바이러스, 우두종 바이러스, 우두 바이러스), 야타포크바이러스(*yatapoxvirus*) (타나포크(*tanapox*) 바이러스, 야바 원숭이 종양 바이러스(*Yaba monkey tumor virus*), 파라포크바이러스(*parapoxvirus*), 몰루스시포크스바이러스(*molluscipoxvirus*), 황열(*Yellow fever*), 한타바이러스(*Hantavirus*), 예를 들어 한탄(*Hantaan*), 서울(*Seoul*), 도브라바(*Dobrava*), 신 놉프레(*Sin Nombre*), 푸말라(*Puumala*), 및 도브라바-유사 사아레마(*Dobrava-like Saaremaa*), 인간 과라 인플루엔자 바이러스 및 인플루엔자 바이러스 (모든 유형), H1N1 인플루엔자 및 돼지 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (모든 아군), 로타바이러스 예를 들어 인간 로타바이러스 A-E형, 소 로타바이러스, 붉은 원숭이 로타바이러스(*rhesus monkey rotavirus*), 폴리오마바이러스(*Polyomavirus*), 예를 들어 원숭이 바이러스(*simian virus*) 40, JC 바이러스, BK 바이러스, 콜티바이러스(*Coltivirus*), 예야크(*eyach*) 바이러스, 칼시바이러스(*calcivirus*), 및 파르보바이러스과(*Parvoviridae*) 예를 들어 데펜도바이러스(*dependovirus*), 파르보바이러스(*parvovirus*) 및 에리트로바이러스(*erythrovirus*)를 이에 제한 없이 포함한다.
- [0375] 본 발명의 화합물은 관절염 (류마티스 관절염) 및 재협착을 포함한 혈관 증식성 장애; 간 경화 및 죽상동맥경화증을 포함한 섬유증 장애; 사구체신염, 당뇨병 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 증식성 망막병증, 기관 이식 거부 및 사구체병증을 포함한 혈관사이 세포 증식성 장애; 및 건선, 당뇨병, 만성 상처치유, 염증 및 신경퇴행성 질환을 포함한 대사성 장애를 포함한, 신혈관 형성 및/또는 혈관 투과성과 연관된 장애 영역에서 세포 증식을 특징으로 하는 포유동물에 발병하는 하나 이상의 질환의 치료에 또한 유용할 수 있다.
- [0376] 본 발명의 추가 측면에서 HIV, HBV, HCV, 인플루엔자, 피부 사마귀, 다발성 경화증, 알레르기성 염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 상태의 치료에서 사용하기 위한, 그리고 아주반트로서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.
- [0377] 참고문헌
- [0378] Zhijian Chen - Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing - Nature

Immunology (2016), 17, 1142-1149.

- [0379] Seng-Ryong Woo - STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Mediates Innate Immune Recognition of Immunogenic Tumors (2014), 41, 830-842.
- [0380] Jenny P.-Y. Ting - NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses - Cell Host and Microbe (2016), 19, 515-528.
- [0381] Zhijian Chen - Pivotal Roles of cGAS-cGAMP Signaling in Antiviral Defense and Immune Adjuvant Effects - Science (2013), 341, 1390-1394.
- [0382] Nuchsupha Sunthamala - E2 Proteins of High Risk Human Papillomaviruses Down-Modulate STING and IFN- κ Transcription in Keratinocytes - PLoS (2014), 9, 1-11.
- [0383] Guo, H., *et al.* (2016). NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses. Cell host & microbe 19, 515-528.
- [0384] Gao, D., *et al.* (2013). Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. Science 341, 903-906.
- [0385] Guo, F., *et al.* (2015). Sting agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 59, 1273-1281.
- [0386] Dansako, H., *et al.* (2016). The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. FEBS J 283, 144-156.
- [0387] Chang, J., *et al.* (2015). Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: Current status and potential for a cure. Antiviral Research 121, 152-159.
- [0388] Li, X.D., *et al.* (2013). Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. Science 341, 1390-1394.
- [0389] Carroll, E.C., *et al.* (2016). The Vaccine Adjuvant Chitosan Promotes Cellular Immunity via DNA Sensor cGAS-STING-Dependent Induction of Type I Interferons. Immunity 44, 597-608.
- [0390] Wang, J., *et al.* (2016). Natural STING Agonist as an "Ideal" Adjuvant for Cutaneous Vaccination. J Invest Dermatol 136, 2183-2191.
- [0391] Holm, C.K., *et al.* (2016). Influenza A virus targets a cGAS-independent STING pathway that controls enveloped RNA viruses. Nat Commun 7, 10680.
- [0392] Shirey, K.A., *et al.* (2011). The anti-tumor agent, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), induces IFN-beta-mediated antiviral activity in vitro and in vivo. J Leukoc Biol 89, 351-357.
- [0393] Nitta, S., *et al.* (2013). Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. Hepatology 57, 46-58.
- [0394] Sunthamala, N., *et al.* (2014). E2 proteins of high risk human papillomaviruses down-modulate STING and IFN- κ transcription in keratinocytes. PLoS One 9, e91473.
- [0395] Lau, L., *et al.* (2015). DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. Science 350, 568-571.
- [0396] Kidd, P. (2003). Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev 8, 223-246.
- [0397] Huang, L., *et al.* (2013). Cutting edge: DNA sensing via the STING adaptor in myeloid dendritic cells induces potent tolerogenic responses. J Immunol 191, 3509-3513.
- [0398] Lemos, H., *et al.* (2014). Activation of the STING adaptor attenuates experimental autoimmune encephalitis. J Immunol 192, 5571-5578.
- [0399] 본 발명의 추가 측면에서 암 및/또는 전암성 증후군의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의

제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.

- [0400] 추가 측면에서 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0401] 추가 측면에서 암 및/또는 전암성 증후군의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0402] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 암 치료의 다른 치료 방법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 항신생물 요법에서, 상기에서 언급된 것들 이외에 다른 화학요법제, 호르몬제, 항체제 뿐만 아니라 및 수술 및/또는 방사선 치료와의 조합 요법이 예상된다.
- [0403] 한 실시양태에서, 추가 항암 요법은 수술 및/또는 방사선요법이다.
- [0404] 한 실시양태에서, 추가 항암 요법은 적어도 1종의 추가적 항신생물제이다.
- [0405] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0406] 추가 측면에서 요법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0407] 추가 측면에서 암 및/또는 전암성 증후군을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0408] 추가 측면에서 암 및/또는 전암성 증후군의 치료를 위한 의약의 제조에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물의 용도가 제공되어 있다.
- [0409] 추가 측면에서 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0410] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 추가 치료제, 특히 적어도 1종의 항신생물제를 포함하는 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는 제약 조성물이 추가로 제공된다.
- [0411] 치료될 감수성 종양에 대해 활성을 가진 임의의 항신생물제가 조합물에 이용될 수 있다. 유용한 전형적인 항신생물제는, 항미세소관제(anti-microtubule agent) 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물(coordination complex); 알킬화제 예컨대 질소 머스터드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아, 및 트리아젠; 항생제 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 에피도포도필록톡신; 항대사물질 예컨대 푸린 및 피리미딘 유사체 및 항-플레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 혈관신생 억제제; 면역요법제; 아포토시스촉진제(proapoptotic agent); 세포 주기 신호전달 억제제; 면역-종양학 작용제 및 면역 자극제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0412] **항미세소관제 또는 항유사분열제:**
- [0413] 항미세소관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M 또는 유사분열기 동안에 종양 세포의 미세소관에 대해 활성인 단계 특이적 작용제(phase specific agent)이다. 항미세소관제의 예는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0414] 천연 공급원에서 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G₂/M 단계에서 작동하는 단계 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세소관의 β-튜불린 서브유닛을 이 단백질과 결합하여, 안정화시키는 것으로 여겨진다. 그 다음에 상기 단백질의 분해는 유사분열이 정지됨에 따라 억제되며 세포사가 뒤따르는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0415] 파클리탁셀, (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린을 가진 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-하이드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르는 태평양의 주목(yew tree) 탁수스 브레비폴리아 (*Taxus brevifolia*)로부터 단리된 천연 디테르펜 생성물이고 주사액 탁솔(TAXOL)®로서 시판된다. 이것은 테르펜의 탁산 패밀리의 구성원이다. 파클리탁셀은 미국에서 난치성 난소암의 치료 (Markman et al., Yale Journal

of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intem. Med., 111:273,1989) 및 유방암의 치료 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.)에 임상적 이용이 승인되었다. 이것은 두경부 암종 (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990) 및 피부에서의 신생물 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46)의 치료를 위한 잠재적 후보이다. 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), 폐암 및 말라리아의 치료 가능성을 보여준다. 파클리탁셀에 의한 환자 치료는 역치 농도 (50 nM) 초과로 투여하는 지속 기간과 관련하여 골수 억제 (다중 세포 계통, Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)를 발생시킨다 (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

[0416] 도세탁셀, 5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트를 갖는 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린,N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르, 삼수화물은 주사액 탁스테레 (TAXOTERE)®로서 시판된다. 도세탁셀은 유방암 치료를 위해 지시된다. 도세탁셀은 유럽의 주목의 니들 (needle)에서 추출된 천연 전구체, 10-데아세틸-바카틴 III을 사용하여 제조된 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다.

[0417] 빈카 알칼로이드는 페리윙클 식물로부터 유래된 단계 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 투블린에 특이적으로 결합함에 의해 세포 주기의 M 단계 (유사분열)에서 작용한다. 결과적으로, 결합된 투블린 분자는 미세소관으로 중합될 수 없다. 유사분열이 중기에 정지되어 세포사가 뒤따르는 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0418] 빈블라스틴, 빈카류코블라스틴 술페이트는 주사액으로서 벨반(VELBAN)®으로서 시판된다. 비록 이것이 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 명시 가능하긴 하지만, 주로 고환암 및 다양한 림프종, 예를 들어 호지킨병; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료에서 지시된다. 골수억제는 빈블라스틴의 용량 제한적 부작용이다.

[0419] 빈크리스틴, 빈카류코블라스틴, 22-옥소-술페이트는 주사액으로서 온코빈(ONCOVIN)®으로서 시판된다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료에서 명시되며 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종에 대한 치료 요법에도 사용되고 있다. 탈모 및 신경학적 효과가 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이고 골수억제 및 위장 점막염 부작용이 덜한 정도로 발생한다.

[0420] 비노렐빈 타르트레이트의 주사액 (나벨빈(NAVELBINE)®)으로서 상업적으로 입수가능한 비노렐빈, 3',4'-디데하이드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R*,R*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트(1:2)(염)]는 반합성 빈카 알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비-소세포 폐암, 진행성 유방암, 및 호르몬 난치성 전립선암의 치료에서, 단일 작용제로서 또는 시스플라틴과 같은 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 골수억제는 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.

[0421] **백금 배위 착물:**

[0422] 백금 배위 착물은 DNA와 상호작용성인 비-단계 특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포로 진입하여, 아크오화를 겪고, DNA와 가닥내 및 가닥간 가교를 형성하여 종양에 불리한 생물학적 효과를 유발한다. 백금 배위 착물의 예는 옥살플라틴, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0423] 시스플라틴, 시스-디아민디클로로백금은, 주사액으로서 플라티놀(PLATINOL)®로서 시판된다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암 및 진행성 방광암의 치료에서 지시된다.

[0424] 카르보플라틴, 백금, 디암민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0']는, 주사액으로서 파라플라틴 (PARAPLATIN)®으로서 시판된다. 카르보플라틴은 주로 진행성 난소 암종의 1차 및 2차 치료에서 지시된다.

[0425] **알킬화제:**

[0426] 알킬화제는 비-단계 항암 특이적 작용제이며 강력한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 DNA 분자 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실, 및 이미다졸의 친핵 모이어티를 통해, 알킬화에 의해, DNA에 공유 결합을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 파괴하여 세포사를 야기한다. 알킬화제의 예는 질소 머스터드 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란, 및 클로로암부실; 알킬 술포네이트 예컨대 부술포; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠 예컨대 다카르바진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0427] 시클로포스파미드, 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 일수화물은, 시톡산(CYTOXAN)®으로서 주사액 또는 정제로서 시판된다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종,

및 백혈병의 치료에서, 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다.

- [0428] 멜팔란, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌은, 알케란(ALKERAN)®으로서 주사액 또는 정제로서 시판된다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 절제불가능한 상피 암종의 완화 치료를 위해 명시된다. 골수억제는 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한적 부작용이다.
- [0429] 클로로암부실, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산은 류케란(LEUKERAN)® 정제로서 시판된다. 클로로암부실은 만성 림프 백혈병, 및 악성 림프종, 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종, 및 호지킨병의 완화 치료를 위해 명시된다.
- [0430] 부술관, 1,4-부탄디올 디메탄술포네이트는 밀레란(MYLERAN)® 정제로서 시판된다. 부술관은 만성 골수구성 백혈병의 완화 치료를 위해 명시된다.
- [0431] 카르무스틴, 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아는 비아이씨엔유(BiCNU)®로서 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 시판된다. 카르무스틴은 단일 작용제로서 또는 뇌 종양, 다발성 골수종, 호지킨병, 및 비-호지킨 림프종을 위한 다른 작용제와 함께 완화 치료를 위해 명시된다.
- [0432] 다카르바진, 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복스아미드는 DTIC-Dome®로서 물질의 단일 바이알로서 시판된다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료를 위해 그리고 호지킨병의 2차 치료를 위한 다른 작용제와 함께 지시된다.
- [0433] **항생 항신생물제:**
- [0434] 항생 항신생물제는 DNA와 결합하거나 삽입하는 비-단계 특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정적인 DNA 복합체 또는 가닥 파손을 결과하여, 이는 핵산의 정상적인 기능을 파괴하여 세포사를 야기한다. 항생 항신생물제의 예는 악티노마이신 예컨대 닥티노마이신, 안트로시클린 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0435] 악티노마이신 D로도 공지된 닥티노마이신은 코스메겐(COSMEGEN)®으로서 주사액으로 시판된다. 닥티노마이신은 빌름스 종양 및 횡문근육종의 치료를 위해 처방된다.
- [0436] 다우노루비신, (8S-시스)-8-아세틸-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- α -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 다우녹숨(DAUNOXOME)®으로서 리프솜 주사가 가능한 형태로서 또는 세루비딘(CERUBIDINE)®으로서 주사액으로서 시판된다. 다우노루비신은 급성 비립프구성 백혈병 및 진행성 HIV 연관 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)의 치료에서 관해 유도를 위해 명시된다.
- [0437] 독소루비신, (8S, 10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리테옥시- α -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일, 7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) RDF®로서 주사가 가능한 형태로 시판된다. 독소루비신은 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료를 위해 주로 명시되나, 또한 일부 고형 종양 및 림프종의 치료에서 유용한 성분이다.
- [0438] 블레오마이신, 스트렙토마이세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*)의 균주로부터 단리된 세포독성 글리코펩티드 항생제의 혼합물은 블레녹산(BLENOXANE)®으로서 시판된다. 블레오마이신은 편평 세포 암종, 림프종, 및 고환 암종의 완화 치료제로서, 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 함께 지시된다.
- [0439] **토포이소머라제 II 억제제:**
- [0440] 토포이소머라제 II 억제제는 에피포도필록톡신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0441] 에피포도필록톡신은 맨드레이트 식물로부터 유래되는 단계 특이적 항신생물제이다. 에피포도필록톡신은 토포이소머라제 II 및 DNA와 3원 복합체를 형성함에 의해 DNA 가닥 파손을 유발하여 세포 주기의 S 및 G₂ 단계의 세포에 전형적으로 영향을 준다. 가닥 파손은 누적되고 세포사로 이어진다. 에피포도필록톡신의 예는 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0442] 에토포시드, 4'-데메틸-에피포도필록톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리텐- β -D-글루코피라노시드]는 VePESID®로서 주사액 또는 캡슐로서 시판되고, VP-16으로 일반적으로 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비소세포 폐암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다.

- [0443] 테니포시드, 4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리딘-β-D-글루코피라노시드]는 부문(VUMON)®으로서 주사액으로서 시판되고, 일반적으로 VM-26으로 알려져 있다. 테니포시드는 소아의 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다.
- [0444] **항대사물질 신생물제:**
- [0445] 항대사물질 신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 푸린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제함에 의해 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S 단계 (DNA 합성)에서 작용하는 단계 특이적 항신생물제이다. 결과적으로, S 단계는 진행되지 않고 세포사로 이어진다. 항대사물질 항신생물제의 예는 플루오로우라실, 메토틱렉세이트, 시타라빈, 메캅토프린, 티오구아닌, 및 겐시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0446] 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2,4-(1H,3H) 피리미딘디온은 플루오로우라실로서 시판된다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제를 야기하고 또한 RNA 및 DNA 둘 다에 또한 혼입된다. 그 결과는 전형적으로 세포사이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장의 암종 치료에 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 처방된다. 다른 플루오로피리미딘 유사체는 5-플루오로 데옥시우리딘 (플록스우리딘) 및 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.
- [0447] 시타라빈, 4-아미노-1-β-D-아라비노푸라노실-2(1H)-피리미디논은 시토사르(CYTOSAR)-U®로서 시판되고 Ara-C로서 일반적으로 공지되어 있다. 시타라빈은 성장하는 DNA 쇠에 시타라빈의 말단 혼입에 의해 DNA 쇠 연장을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자시티딘 및 2',2'-디플루오로데옥시시티딘 (겐시타빈)을 포함한다.
- [0448] 메르캅토프린, 1,7-디히드로-6H-푸린-6-티온 일수화물은 푸린에톨(PURINETHOL)®로서 시판된다. 메르캅토프린은 아직 특정되지 않은 메커니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 메르캅토프린은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 유용한 메르캅토프린 유사체는 아자티오프린이다.
- [0449] 티오구아닌, 2-아미노-1,7-디하이드로-6H-푸린-6-티온은 타블로이드(TABLOID)®로서 시판된다. 티오구아닌은 아직 특정되지 않은 메커니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다. 다른 푸린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트, 및 클라드리빈을 포함한다.
- [0450] 겐시타빈, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β-이성질체)는 겐자르(GEMZAR)®로서 시판된다. 겐시타빈은 G1/S 경계를 통해 세포의 진행을 차단함으로써 S-단계에서 세포 단계 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국소적 진행성 비소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 함께 그리고 국소적 진행성 췌장암의 치료에서 단독으로 지시된다.
- [0451] 메토틱렉세이트, N-[4[[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐) 메틸]메틸아미노] 벤조일]-L-글루탐산은 메토틱렉세이트 소듐으로서 시판된다. 메토틱렉세이트는 푸린 뉴클레오티드 및 티미딜레이트의 합성에 요구되는 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S-단계에서 특이적으로 세포 단계 효과를 나타낸다. 메토틱렉세이트는 용모막암종, 수막성 백혈병, 비호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광의 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 함께 지시된다.
- [0452] **토포이소머라제 I 억제제:**
- [0453] 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함한 캄프토테신은 토포이소머라제 I 억제제로서 시판되거나 개발 중이다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련된 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예는 이리노테칸, 토포테칸, 및 이하에 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0454] 이리노테칸 HCl, (4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노) 카르보닐옥시]-1H-피라노 [3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드는 주사액 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로서 시판된다. 이리노테칸은 그의 활성 대사물질 SN-38과 함께, 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I : DNA : 이리노테칸 또는 SN-38 삼원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 유발되는 돌이킬 수 없는 이중 가닥 파손의 결과로서 발생한다고 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료를 위해 지시된다.

[0455] 토포테칸 HCl, (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드는 주사액 히캄틴(HYCAMTIN)®으로서 시판된다. 토포테칸은 DNA 분자의 비틀림 변형에 반응하여 토포이소머라제 I에 의해 유발된 단일 가닥 파손의 재라이게이션을 방지하고 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 2차 치료를 위해 지시된다.

[0456] **호르몬 및 호르몬 유사체:**

[0457] 호르몬 및 호르몬 유사체는 호르몬(들)과 암의 성장 및/또는 성장 부족 사이에 관련성이 있는 암을 치료하는데 유용한 화합물이다. 암 치료에 유용한 호르몬 및 호르몬 유사체의 예는 소아의 악성 림프종 및 급성 백혈병의 치료에서 유용한 아드레노코르티코스테로이드 예컨대 프레드니손 및 프레드니솔론; 에스트로겐 수용체를 함유하는 호르몬 의존성 유방 암종 및 부신피질 암종의 치료에서 유용한 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타제 억제제 예컨대 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 및 엑세메스탄; 호르몬 의존성 유방암 및 자궁내막 암종의 치료에서 유용한 프로게스트린, 예컨대 메게스트롤 아세테이트; 전립선 암종 및 양성 전립선 비대증의 치료에서 유용한, 에스트로겐, 에스트로겐, 및 항-에스트로겐, 예컨대 폴베스트란트, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트 및 5 α -리덕타제, 예컨대 피나스테리드 및 두타스테리드; 호르몬 의존성 유방 암종 및 다른 민감한 암의 치료에 유용한, 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 뿐만 아니라 미국 특허 번호 5,681,835, 5,877,219, 및 6,207,716에 기재된 것들과 같은 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERMS); 및 전립선 암종의 치료를 위해 황체형성 호르몬(LH) 및/또는 난포 자극 호르몬(FSH)의 방출을 자극하는 성선자극호르몬-방출 호르몬(GnRH) 및 그의 유사체, 예를 들어, LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대 고세렐린 아세테이트 및 루프롤라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0458] **신호 전달 경로 억제제:**

[0459] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학적 과정을 차단 또는 억제하는 그러한 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같이 상기 변화는 세포 증식 또는 분화이다. 본 발명에서 유용한 신호 전달 억제제는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스포티딜 이노시톨-3 키나제, 미오-이노시톨 신호전달, 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함한다.

[0460] 몇몇 단백질 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하는 다양한 단백질에서의 특이적 티로실 잔기의 인산화를 촉매화한다. 이러한 단백질 티로신 키나제는 크게 수용체 또는 비-수용체 키나제로서 분류될 수 있다.

[0461] 수용체 티로신 키나제는 세포의 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 티로신 키나제 도메인을 갖는 막관통 단백질이다. 수용체 티로신 키나제는 세포 성장의 조절에 관여하며, 일반적으로 성장 인자 수용체로 칭해진다. 이들 키나제 중 다수의 부적절하거나 비제어된 활성화, 즉, 예를 들어, 과발현 또는 돌연변이에 의한 이상 키나제 성장 인자 수용체 활성화는 비제어된 세포 성장을 결과하는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 키나제의 이상 활성화는 악성 조직 성장과 관련되어 있다. 결과적으로, 이러한 키나제의 억제제는 암 치료 방법을 제공할 수 있었다. 성장 인자 수용체는, 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr), 면역글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인 (TIE-2)을 가진 티로신 키나제, 인슐린 성장 인자-I(IGFI) 수용체, 대식세포 집락 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB, 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원종양유전자를 포함한다. 성장 수용체의 몇몇 억제제가 개발 중에 있고 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제 및 안티-센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 성장 인자 수용체 및 성장 인자 수용체 기능을 억제하는 작용제가, 예를 들어, 문헌 [Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997]; 및 [Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.

[0462] 성장 인자 수용체 키나제가 아닌 티로신 키나제는 비-수용체 티로신 키나제로 칭해진다. 항암 약물을 표적화하거나 잠재적으로 표적화하는 본 발명에 유용한 비-수용체 티로신 키나제는 cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (초점 부착 키나제), 브루톤(Brutons) 티로신 키나제, 및 Bcr-Abl을 포함한다. 비-수용체 티로신 키나제 기능을 억제하는 이러한 비-수용체 키나제 및 작용제는 문헌 [Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404]에 기재되어 있다.

- [0463] SH2/SH3 도메인 차단제는 PI3-K p85 서브유닛, Src 패밀리 키나제, 어댑터 분자 (Shc, Crk, Nck, Grb2) 및 Ras-GAP을 포함한 여러 가지의 효소 또는 어댑터 단백질에서 SH2 또는 SH3 도메인 결합을 붕괴시키는 작용제이다. 항암 약물에 대한 표적으로서 SH2/SH3 도메인은 문헌 [Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32]에 논의되어 있다.
- [0464] 세린/트레오닌 키나제의 억제제는 Raf 키나제 (rafk), 미토겐 또는 세포의 조절된 키나제 (MEK), 및 세포의 조절된 키나제 (ERK)의 차단제를 포함한 MAP 키나제 캐스케이드 차단제; 및 PKC (알파, 베타, 감마, 엡실론, 뮤, 람다, 이오타, 제타)의 차단제를 포함한 단백질 키나제 C 패밀리 구성원 차단제를 포함한다. Ikb 키나제 패밀리 (IKKa, IKKb), PKB 패밀리 키나제, akt 키나제 패밀리 구성원, 및 TGF 베타 수용체 키나제. 이러한 세린/트레오닌 키나제 및 이의 억제제는 문헌 [Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803]; [Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107]; [Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64]; [Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27], [Lackey, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226]; 미국 특허 번호 6,268,391; 및 [Martinez-Iacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52]에 기재되어 있다.
- [0465] PI3-키나제, ATM, DNA-PK, 및 Ku의 차단제를 포함한 포스포티딜 이노시톨-3 키나제 패밀리 구성원의 억제제가 또한 본 발명에서 유용하다. 이러한 키나제는 문헌 [Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8]; [Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308]; [Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8]; 및 [Zhong, H. et al., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545]에 논의되어 있다.
- [0466] 또한, 미오-이노시톨 신호전달 억제제 예컨대 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체가 본 발명에서 유용하다. 이러한 신호 억제제는 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재되어 있다.
- [0467] 신호 전달 경로 억제제의 또 다른 군은 Ras 종양유전자의 억제제이다. 이러한 억제제는 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제 뿐만 아니라 안티-센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임 및 면역요법을 포함한다. 이러한 억제제는 야생형 돌연변이체 ras를 함유하는 세포에서 ras 활성화를 차단하여, 항증식제로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. Ras 종양유전자 억제제는 문헌 [Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8]; [Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102]; 및 [BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30]에 논의되어 있다.
- [0468] 상기 언급한 바와 같이, 수용체 키나제 리간드 결합에 대한 항체 길항제가 신호 전달 억제제로서 또한 작용할 수 있다. 이러한 군의 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제의 세포의 리간드 결합 도메인에 대한 인간화 항체의 사용을 포함한다. 예를 들어 임클론(Imclone) C225 EGFR 특이적 항체 (문헌 [Green, M.C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286] 참조); 헤르셉틴(Herceptin)® erbB2 항체 (문헌 [Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183] 참조); 및 2CB VEGFR2 특이적 항체 (문헌 [Brekken, R.A. et al., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124] 참조).
- [0469] **항혈관신생제:**
- [0470] (i) 비-수용체 MEK 혈관신생 억제제를 포함한 항혈관신생제가 또한 유용할 수 있다. 항혈관신생제 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들 (예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맵 [아바스틴 (Avastin)TM]), 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제, 엔도스타틴 및 안지오스타틴);
- [0471] **면역요법제:**
- [0472] 면역치료 요법에서 사용되는 작용제가 화학식(I)의 화합물과 조합하여 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자와 같은 시토카인으로의 형질감염과 같이, 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체의 및 생체내 접근법, T-세포 무반응을 감소시키기 위한 접근법, 시토카인-형질감염된 수지상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용한 접근법, 시토카인-형질감염된 종양 세포주

를 사용한 접근법 및 항-이디오타입(idiotypic) 항체를 사용한 접근법을 포함한 면역요법 접근법.

[0473] 아폽토시스촉진제:

[0474] 아폽토시스유발 요법에 사용되는 작용제 (예를 들어, bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드)가 본 발명의 조합물에서 또한 사용될 수 있다.

[0475] 세포 주기 신호전달 억제제

[0476] 세포 주기 신호전달 억제제는 세포 주기의 제어에 관여하는 분자를 억제한다. 시클린 의존성 키나제 (CDK)로 칭해지는 단백질 키나제의 패밀리 및 시클린으로 칭해지는 단백질의 패밀리와 이들의 상호작용은 진핵생물 세포 주기를 통해 진행을 제어한다. 상이한 시클린/CDK 복합체의 동조 활성화(coordinate activation) 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상 진행에 필요하다. 세포 주기 신호전달의 몇몇 억제제는 개발 중에 있다. 예를 들어, CDK2, CDK4, 및 CDK6를 포함한 시클린 의존성 키나제 및 그에 대한 억제제의 예는, 예를 들어, 문헌 [Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230]에 기재되어 있다.

[0477] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 항미세소관제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 MEK 혈관신생 억제제, 면역요법제, 아폽토시스촉진제, 및 세포 주기 신호전달 억제제로부터 선택된 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.

[0478] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드로부터 선택된 항미세소관제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.

[0479] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 디테르페노이드이다.

[0480] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 빈카 알칼로이드이다.

[0481] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물 및 백금 배위 착물인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.

[0482] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 파클리탁셀, 카르보플라틴, 또는 비노렐빈이다.

[0483] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 카르보플라틴이다.

[0484] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 비노렐빈이다.

[0485] 추가 실시양태에서, 적어도 1종의 항신생물제는 파클리탁셀이다.

[0486] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 및 그의 염 또는 용매화물 및 신호 전달 경로 억제제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.

[0487] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 성장 인자 수용체 키나제 VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFR, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, 또는 c-fms의 억제제이다.

[0488] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 세린/트레오닌 키나제 rafk, akt, 또는 PKC-제타(zeta)의 억제제이다.

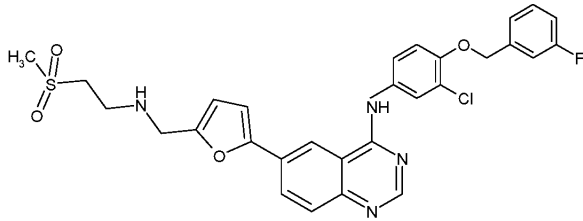
[0489] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 키나제의 src 패밀리로부터 선택된 비-수용체 티로신 키나제의 억제제이다.

[0490] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 c-src의 억제제이다.

[0491] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 파르네실 트랜스퍼라제 및 게라닐게라닐 트랜스퍼라제의 억제제로부터 선택된 Ras 종양유전자의 억제제이다.

[0492] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 PI3K로 이루어진 군으로부터 선택된 세린/트레오닌 키나제의 억제제이다.

[0493] 추가 실시양태에서 신호 전달 경로 억제제는 이중 EGFR/erbB2 억제제, 예를 들어 N-{3-클로로-4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐}-6-[5-({[2-(메탄술포닐)에틸]아미노}메틸)-2-푸틸]-4-퀴나졸린아민 (하기 구조)이다:



- [0494]
- [0495] 한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물 및 세포 주기 신호전달 억제제인 적어도 1종의 항신생물제를 포함한다.
- [0496] 추가 실시양태에서, 세포 주기 신호전달 억제제는 CDK2, CDK4 또는 CDK6의 억제제이다.
- [0497] 면역자극제:
- [0498] 본원에 사용된 바와 같이 "면역자극제"는 면역 체계를 자극할 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이 면역자극제는 백신 아주반트, 예컨대 툴-유사 수용체 효능제, T-세포 체크포인트 차단제, 예컨대 PD-1 및 CTL4에 대한 mAbs 및 T-세포 체크포인트 효능제, 예컨대 효능제 OX-40 및 ICOS에 대한 mAbs를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0499] 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가적 예는 항-PD-L1 작용제이다.
- [0500] 항-PD-L1 항체 및 그의 제조 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0501] PD-L1에 대한 이러한 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 및/또는 재조합, 및/또는 인간화될 수 있다.
- [0502] 예시적인 PD-L1 항체는 다음에 개시되어 있다:
- [0503] 미국 특허 번호 8,217,149; 12/633,339;
- [0504] 미국 특허 번호 8,383,796; 13/091,936;
- [0505] 미국 특허 번호 8,552,154; 13/120,406;
- [0506] 미국 특허 공개 번호 20110280877; 13/068337;
- [0507] 미국 특허 공개 번호 20130309250; 13/892671;
- [0508] WO2013019906;
- [0509] WO2013079174;
- [0510] 국제 출원 번호 PCT/US10/58007 (2010년에 출원)의 미국 국내 단계인 미국 출원 번호 13/511,538 (2012년 8월 7일에 출원);
- [0511] 및
- [0512] 미국 출원 번호 13/478,511 (2012년 5월 23일에 출원).
- [0513] PD-L1 (CD274 또는 B7-H1로도 지칭됨)에 대한 추가적 예시적인 항체 및 사용 방법은 미국 특허 번호 7,943,743; US20130034559, WO2014055897, 미국 특허 번호 8,168,179; 및 미국 특허 번호 7,595,048에 개시되어 있다. PD-L1 항체는 암의 치료용 면역-조절제로서 개발 중이다.
- [0514] 한 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 특허 번호 8,217,149에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0515] 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 미국 출원 번호 13/511,538에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 출원 번호 13/511,538에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0516] 또 다른 실시양태에서, PD-L1에 대한 항체는 출원 번호 13/478,511에 개시된 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 미국 출원 번호 13/478,511에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.
- [0517] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (MDX-1105)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는

MPDL3280A (RG7446)이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736이다.

- [0518] 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가적 예는 PD-1 길항제이다.
- [0519] "PD-1 길항제"는 분자는 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에 발현된 PD-1에 대한 암세포 상에 발현된 PD-L1의 결합을 차단하고 바람직하게는 면역 세포 발현된 PD-1에 대한 암 세포 상에 발현된 PD-L2의 결합을 또한 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그 리간드에 대한 대안적 명칭 또는 동의어는 다음을 포함한다: PD-1의 경우 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1의 경우 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2의 경우 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273. 인간 개체가 치료되는 본 발명의 측면 또는 실시양태 중 임의의 실시양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다의 결합을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자자리(Locus) 번호: NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 NCBI 유전자자리 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 각각 찾아볼 수 있다.
- [0520] 본 발명의 측면 중 임의의 것에서 유용한 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는, 모노클로날 항체 (mAb), 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있으며, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0521] 인간 PD-1에 결합하며, 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태에서 유용한 mAbs의 예는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 및 US2011/0271358에 기재되어 있다.
- [0522] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-1 mAbs는 다음을 포함한다: MK-3475, 인간화 IgG4 mAb {문헌 [*WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 가지며 도 6에 도시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함한다}; 니볼루맙, 인간 IgG4 mAb {문헌 [*WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)]에 기재된 구조를 가지며; 도 7에 도시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함한다}; 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17 (WO2008/156712에 기재되어 있다), 및 AMP-514 (메드이문(Medimmune)에 의해 개발 중이다).
- [0523] 본 발명의 측면 및 실시양태 중 임의의 것에서 유용한 기타 PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는, 이뮤노어드헤신(immunoadhesin), 예를 들어, 면역글로불린 분자의 Fc 영역과 같은 불변 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 이뮤노어드헤신 분자의 예는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 융합 단백질은, PD-L2-FC 융합 단백질이며 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 공지됨)를 포함한다.
- [0524] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 유용하며, 인간 PD-L1에 결합하는 mAbs의 기타 예는 WO2013/019906, WO2010/077634 A1 및 US8383796에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-L1 mAbs는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C를 포함한다.
- [0525] 키트루다(KEYTRUDA)/웹브롤리주맙은 머크(Merck)에 의해 폐암의 치료제로 판매되는 항-PD-1 항체이다. 웹브롤리주맙의 아미노산 서열 및 사용 방법은 미국 특허 번호 8,168,757호에 개시되어 있다.
- [0526] 오피디보(Opdivo)/니볼루맙은 면역강화 활성(immunopotential activity)을 가진 네거티브 면역조절성 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (예정 사(programmed death)-1 또는 예정 세포사-1/PCD-1)에 대항하는 브리스톨 마이어스 스쿼프(Bristol Myers Squibb)에 의해 판매되는 완전히 인간 모노클로날 항체이다. 니볼루맙은 Ig 슈퍼패밀리 막 관통 단백질인 PD-1에 그의 리간드인 PD-L1과 PD-L2에 의해 결합하여 그의 활성화를 차단하여, 종양 세포 또는 병원체에 대하여 T-세포 및 세포-매개 면역 반응을 결과한다. 활성화된 PD-1은 P13k/Akt 경로 활성화의 억제를 통해 T-세포 활성화 및 이펙터 기능을 네거티브하게 조절한다. 니볼루맙에 대한 다른 명칭은 다음을 포함한다: BMS-936558, MDX-1106, 및 ONO-4538. 니볼루맙에 대한 아미노산 서열 및 사용 방법 및 제조 방법은 미국 특허 번호 US 8,008,449에 개시되어 있다.

- [0527] 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가적 예는 면역-조정제이다.
- [0528] 본원에 사용된 바와 같이 "면역-조정제"는 면역 체계에 영향을 미치는 모노클로날 항체를 포함하는 임의의 물질이다. 본 발명의 ICOS 결합 단백질은 면역-조정제로서 여겨질 수 있다. 면역-조정제는 암의 치료용 항신생물제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역-조정제는 항-CTLA-4 항체 예컨대 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)) 및 항-PD-1 항체 (옵디보/니볼루맙 및 키트루다/뎀브롤리주맙)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기타 면역-조정제는 OX-40 항체, PD-L1 항체, LAG3 항체, TIM-3 항체, 41BB 항체 및 GITR 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0529] 예르보이 (이필리무맙)는 브리스톨 마이어스 스킵에 의해 시판되는 완전히 인간 CTLA-4 항체이다. 이필리무맙의 단백질 구조 및 사용 방법은 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 기재되어 있다.
- [0530] OX40으로도 공지되어 있는 CD134는 수용체의 TNFR-슈퍼패밀리의 구성원으로 CD28과는 달리 휴지기의 나이브 T 세포 상에 구성적으로 발현되지 않는다. OX40은 활성화 후 24 내지 72시간 후에 발현되는 2차 공동 자극제이며; 그의 리간드 OX40L은, 또한 휴지기의 항원 제시 세포 상에서 발현되지 않으나, 그의 활성화에 따른다. OX40의 발현은 T 세포의 완전 활성화에 달려있으며; CD28이 없으면, OX40의 발현은 지연되고 4배 더 낮은 수준이다. OX-40 항체, OX-40 융합 단백질 및 이들을 사용하는 방법은 미국 특허 번호: US 7,504,101; US 7,758,852; US 7,858,765; US 7,550,140; US 7,960,515; WO2012027328; WO2013028231에 개시되어 있다.
- [0531] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "톨-유사 수용체" (또는 "TLR")는 미생물 생성물을 감지하고/하거나 적응 면역 반응을 개시하는 단백질 또는 그 단편의 톨-유사 수용체 패밀리의 구성원을 지칭한다. 한 실시양태에서, TLR은 수지상 세포 (DC)를 활성화한다. 톨-유사 수용체 (TLR)는 미생물 병원체를 인식하는 선천 면역 체계의 센서로서 처음 동정되었다. TLR은 "PAMP"(병원체 연관 분자 패턴)로 흔히 언급되는 미생물의 뚜렷이 구별되는 구조를 인식한다. TLR에 결합하는 리간드는 염증 및 면역에 관여하는 인자의 생성을 유도하는 세포내 신호전달 경로의 캐스케이드를 야기한다. 인간에서, 10개의 TLR이 확인되었다. 세포의 표면 상에 발현되는 TLR은 TLR-I, -2, -4, -5, 및 -6을 포함하며, 한편 TLR-3, -7/8, 및 -9는 ER 구획으로 발현된다. 인간 DC 서브 세트는 뚜렷이 구별되는 TLR 발현 패턴에 기초하여 동정될 수 있다. 예를 들어, DC (mDC)의 골수 또는 "통상적인" 서브 세트는 자극을 받을 때 TLR 1-8을 발현하고, 활성화 마커의 캐스케이드 (CD80, CD86, MHC 클래스 I 및 II, CCR7), 염증유발성 시토카인, 및 케모카인이 생성된다. 이 자극 및 그 결과로 나타나는 발현의 결과는 특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 프라이밍이다. 이들 DC는 항원을 취하여 이들을 T 세포에 적절한 형태로 제시 할 수 있는 향상된 용량을 획득한다. 대조적으로, DC (pDC)의 형질세포성(plasmacytoid) 서브 세트는 활성화시 NK 세포 뿐만 아니라 T-세포의 생성되는 활성화와 함께 TLR7 및 TLR9만을 발현한다. 죽어가는 종양 세포가 DC 기능에 악영향을 미칠 수 있으므로, TLR 효능제로 DC를 활성화하는 것이 암 치료에 대한 면역요법 접근법에서 항종양 면역을 프 라이밍하는 데 유의할 수 있음이 시사되어 있다. 방사선 및 화학요법을 사용한 유방암의 성공적인 치료는 TLR4 활성화를 필요로 함이 또한 시사되어 있다.
- [0532] 관련 기술분야에 공지되어 있고 본 발명에서 용도를 발견한 TLR 효능제는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: Pam3Cys, TLR1/2 효능제; CFA, TLR2 효능제; MALP2, TLR2 효능제; Pam2Cys, TLR2 효능제; FSL-I, TLR-2 효능제; Hib-OMP, TLR-2 효능제; 폴리리보이노신산:폴리리보시틸산 (폴리 I:C), TLR3 효능제; 폴리아데노신-폴리우리딜산 (폴리 AU), TLR3 효능제; 폴리-L-리신 및 카르복시메틸셀룰로스로 안정화된 폴리이노신산-폴리시틸산 (힐토놀(Hiltonol)), TLR3 효능제; 박테리아성 플라젤린 TLR5 효능제; 이미퀴모드, TLR7 효능제; 레시퀴모드, TLR7/8 효능제; 옥소리빈, TLR7/8 효능제; 및 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오티드 (CpG-ODN), TLR9 효능제.
- [0533] 관련 기술분야에 공지되어 있고 본 발명에서 용도를 발견한 추가적 TLR 효능제는, 시토카인 생성을 자극하고, 대식세포를 활성화하고, 선천 면역 반응을 촉진하고, 면역화 동물에서의 항체 생성을 증가시키기 위한, 백신 아 주반트 및 면역자극제로서 유용한 것으로 공지된 TLR4 수용체에 결합하는 아미노알킬 글루코스아미니드 포스페이트 (AGP)를 추가로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 자연적으로 발생하는 TLR4 효능제의 예는 박테리아성 LPS이다. 반합성 TLR4 효능제의 예는 모노포스포릴 지질 A (MPL)이다. TLR4를 통한 AGP 및 그의 면역조정 효과는 특허 공보 예컨대 WO 2006/016997, WO 2001/090129, 및/또는 미국 특허 번호 6,113,918에 개시되어 있고 문헌에 보고되어 있다. 추가적 AGP 유도체는 미국 특허 번호 7,129,219, 미국 특허 번호 6,525,028 및 미국 특허 번호 6,911,434에 개시되어 있다. 특정 AGP는 TLR4의 효능제로서 작용하며, 한편 다른 것들은 TLR4 길항제로서 인식된다.

- [0534] 상기에 기재된 면역자극제 외에도, 본 발명의 조성물은, 그의 아주반트 본성 때문에, 면역계가 불활성화된 종양 세포(들)에 존재하는 암 항원에 반응하도록 자극할 수 있는 1종 이상의 추가적 물질을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 아주반트는, 지질, 리포솜, 선천 면역을 유도하는 불활성화된 박테리아 (예를 들어, 불활성화된 또는 감쇠된 리스테리아 모노시토키네스), (NOD)-유사 수용체 (NLR), 레티노산 유도성 유전자-기반 (RIG)-I-유사 수용체 (RLRs), 및/또는 C-형 렉틴 수용체 (CLR)를 통해 선천 면역 활성화를 매개하는 조성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. PAMP의 예는 지질단백질, 리포폴리펩티드, 펩티도글리칸, 지모산, 리포폴리사카라이드, 네이세리알 포린(neisserial porin), 프로필린(profillin), 갈락토세르아마이드, 무라밀 디펩티드를 포함한다. 펩티도글리칸, 지질단백질, 및 리포테이코산(lipoteichoic acid)이 그람-양성의 세포벽 성분이다. 리포폴리사카라이드는 대부분의 박테리아, 한 예로서 MPL에 의해 발현된다. 플라젤린은 병원체성 및 공생적 박테리아에 의해 분비되는 박테리아성 플라젤라의 구조적 성분을 지칭한다. rt.-갈락토실세라미드(rt.-GalCer)는 자연 살해 T (NKT) 세포의 활성화제이다. 무라밀 디펩티드는 모든 박테리아에 일반적인 생물활성 펩티도글리칸 모티프이다.
- [0535] TLR 효능제는, 그의 아주반트 특성 때문에, 바람직하게는, 다른 백신, 아주반트 및/또는 면역 조정제와 조합하여 사용되며, 다양한 조합으로 조합될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이, STING에 결합하여 STING-의존성 TBKI 활성화, 및 DC 유도, 동원 및/또는 성숙을 자극하는 1종 이상의 시토카인을 발현하고 분비하는 불활성화된 종양 세포를 유도하는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 치료 목적을 위해 1종 이상의 TLR 효능제와 함께 투여될 수 있다.
- [0536] 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가적 예는 ICOS에 대한 항체이다.
- [0537] 효능제 활성을 갖는 인간 ICOS에 대한 무린 항체에 대한 CDR은 PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004)에 나타나 있다. ICOS에 대한 항체가 WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901 및 EP1125585에 또한 개시되어 있다.
- [0538] 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1)은 조절성 T 세포 생성을 촉진하고 이펙터 T 세포 활성화를 차단함으로써, 암세포가 면역 감시를 피하도록 허용하여 종양 성장을 용이하게 하는, 항종양 면역 반응을 조정하는 주요 면역 억제 효소이다. (Lemos H., et al., Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2076-81), (Munn DH, et al., Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):193-207). 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 (항신생물제)은 IDO 억제제이다. 에파카도스타트, ((Z)-N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-N'-히드록시-4-[2-(술폰모일아미노)에틸아미노]-1,2,5-옥사디아졸-3-카르복스아미딘)은 종양 연관 면역 억제를 역전시켜 효과적인 항종양 면역 반응을 회복시키는, IDO1 효소의 매우 강력하고 선택적 구강 억제제이다. 에파카도스타트는 미국 특허 번호 8,034,953에 개시되어 있다.
- [0539] 본 발명에 의해 발명된 화학식 (I)의 화합물과 공동-투여되거나 조합하여 사용하기 위한 추가 활성 성분 또는 성분들 (항신생물제)의 추가적 예는 CD73 억제제 및 A2a 및 A2b 아데노신 길항제이다.
- [0540] 한 측면에서 치료될 질환은 예를 들어 박테리아 또는 바이러스에 의해 유발된 감염성 질환이다.
- [0541] 본 발명의 추가 측면에서 감염성 질환의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공되어 있다.
- [0542] 추가 측면에서 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0543] 추가 측면에서 감염성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공되어 있다.
- [0544] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 감염성 질환을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 항바이러스제 및 항박테리아제가 예상된다.
- [0545] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 박테리아 감염 및 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용한 1종 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 제한 없이, 다음을 포함한다: 폴리머라제 억제제 예컨대 WO 2004/037818-A1에 개시된 것들, 뿐만 아니라 WO 2004/037818 및 WO 2006/045613에 개시된 것들; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, 뿐만 아니라 WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO

2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245에 개시된 것들 및 유사한 작용제; 복제 억제제 예컨대 아시클로비어, 팜시클로비어, 강시클로비어, 시도포비어, 라미부딘 및 유사한 작용제; 프로테아제 억제제 예컨대 HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비어, 리토나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 암프레나비어, 포삼프레나비어, 브레카나비어, 아타자나비어, 티프라나비어, 팔리나비어, 라시나비어, 및 HCV 프로테아제 억제제 BILN2061, VX-950, SCH503034; 및 유사한 작용제; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 예컨대 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비어, 스타비딘, 아데포비어, 아데포비어 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소모어, 엘부시타빈, 및 유사한 작용제; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (항산화 활성을 갖는 작용제 포함, 예컨대 이무노칼, 올티브라즈 등) 예컨대 네비라핀, 텔라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이무노칼, 올티프라즈, 카프라비린, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 및 유사한 작용제; 진입(entry) 억제제 예컨대 엔푸비르티드 (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-헬릭스(Helix) 및 유사한 작용제; 인테그라제 억제제 예컨대 L-870,180 및 유사한 작용제; 출아(budding) 억제제 예컨대 PA-344 및 PA-457, 및 유사한 작용제; 케모카인 수용체 억제제 예컨대 비크리비록 (Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록 (UK-427,857), TAK449, 뿐만 아니라 WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, 및 WO 2004/054581에 개시된 것들, 및 유사한 작용제; 뉴라미니다제 억제제 예컨대 CS-8958, 자나미비어, 오셀타미비어, 페라미비어 및 유사한 작용제; 이온 채널 차단제 예컨대 아만타딘 또는 리만타딘 및 유사한 작용제; 및 간접 RNA 및 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 예컨대 ISIS-14803 및 유사한 작용제; 미결정된 작용 메커니즘의 항바이러스제, 예를 들어 WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011에 개시된 것들, 리바비린, 및 유사한 작용제. 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 바이러스 감염의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 1종 이상의 작용제 예를 들어 면역 요법 (예를 들어 인터페론 또는 다른 시토키인/케모카인, 시토키인/케모카인 수용체 조정제, 시토키인 효능제 또는 길항제 및 유사한 작용제); 및 치료용 백신, 항염증제, 항염증제 예컨대 코르티코스테로이드 또는 NSAID (비스테로이드성 항염증제) 및 유사한 작용제와 조합하여 또한 사용될 수 있다.

- [0546] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0547] 추가 측면에서 요법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0548] 추가 측면에서 감염성 질환의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0549] 추가 측면에서 감염성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물의 용도가 제공되어 있다.
- [0550] 추가 측면에서 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공되어 있다.
- [0551] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 감염성 질환의 치료에서 유용한 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 조합물이 제공되어 있다.
- [0552] 추가 측면에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 면역자극제를 포함하는 조성물이 제공되어 있다.
- [0553] 따라서 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물 또는 백신 아주반트가 제공되어 있다.
- [0554] 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물이 추가로 제공되어 있다.
- [0555] 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물이 추가로 제공되어 있다.
- [0556] 질환을 앓고 있거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는

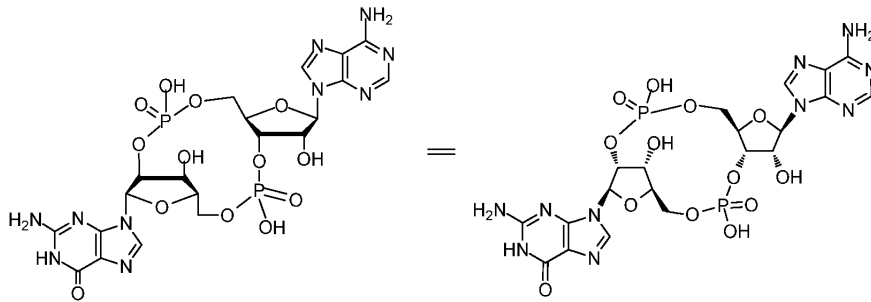
그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 추가로 제공되어 있다.

[0557] 질환을 앓고 있거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 대상체에게 항원 또는 항원 조성물 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 추가로 제공되어 있다.

[0558] 질환의 치료 또는 예방용, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 면역원성 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 추가로 제공되어 있다.

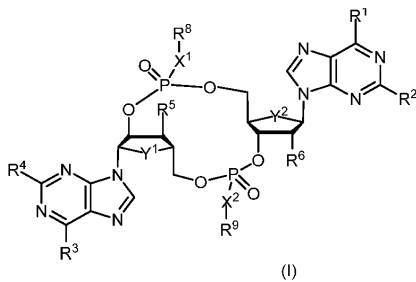
[0559] 질환의 치료 또는 예방용, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 추가로 제공되어 있다.

[0560] 본 출원에 묘사된 화합물은 상이한 표기법을 사용하여 도시될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 하기 두 화합물은 화학 구조와 입체 화학에서 동등한 것으로 여겨진다.



[0561]

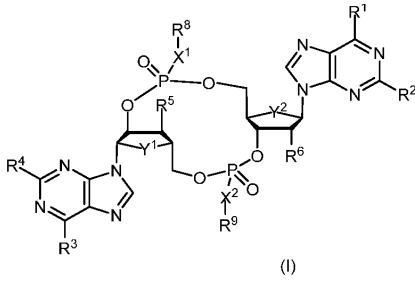
[0562] 화합물 제법 및 실시예



[0563]

[0564] 화학식 (I)의 화합물 (상기 식에서, Y^1 , Y^2 , X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , 및 R^9 는 상기에서 정의된 바와 같다)은, 이하에 반응식 및 실시예에 제시된 바와 같이 유기 합성의 관련 기술분야에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법에서, 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기는 화학의 일반 원칙에 따라 필요한 경우 사용될 수 있음이 잘 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (P. G. M. Wuts and T. W. Green (2007) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, John Wiley & Sons). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 공정의 선택뿐만 아니라 반응 조건 및 그의 수행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제법과 조화되어야 한다.

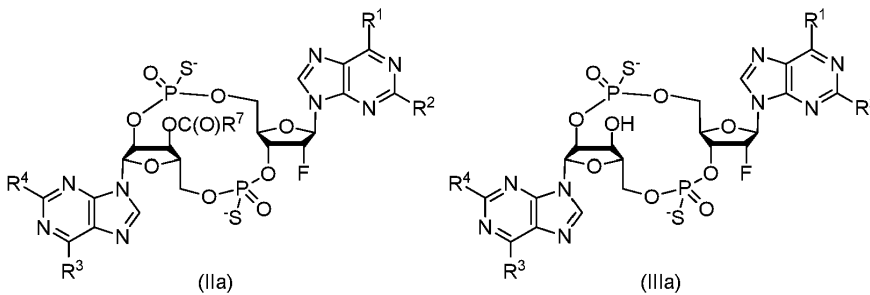
[0565] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염은 본 발명의 추가 측면을 구성하는, 이하에 기재된 방법론에 의해 제조될 수 있다.



[0566]

[0567]

따라서, 화학식 (IIa) (상기 식에서, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같다)로서 예시된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물 (상기 식에서, R⁵는 OC(O)R⁷이고 R⁶은 F이고, Y¹ 및 Y²는 둘 다 O이고, X¹ 및 X²는 둘 다 S⁻이다)의 제조 방법이 제공되어 있다. 방법은 화학식 (IIIa)의 화합물의 아실화를 포함하며, 그 후에, 필요하다면, 그렇게 형성된 화합물의 염을 제조하는 것을 포함한다:



[0568]

[0569]

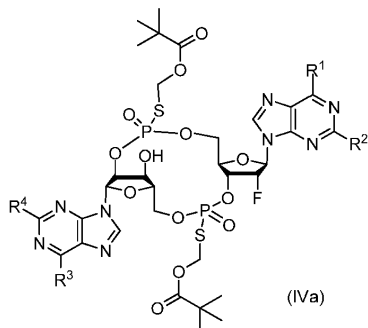
R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁷은 화학식 (IIa)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0570]

실시예 1: 염기 예컨대 피리딘의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF) 중 화학식 (IIIa)의 화합물 및 미리스탄 무수물을, 실온에서 교반하거나 적합한 온도, 예를 들어 60°C에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 2 - 48 시간 동안 가열하였다. 화학식 (IIa)의 생성물은 휘발성 물질을 제거하고 필요하다면 정제함으로써 분리하였다.

[0571]

화학식 (IVa) (상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같다)로서 예시된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물 (상기 식에서, R⁵는 OH이고 R⁶은 F이고, Y¹ 및 Y²는 둘 다 O이고, X¹ 및 X²는 둘 다 S⁻이고, R⁸ 및 R⁹는 둘 다 CH₂OC(O)tBu이다)의 제조 방법이 또한 제공되어 있다. 방법은 카르보닐옥시메틸기를 화학식 (IIIa)의 화합물에 첨가하는 것을 포함한다:



[0572]

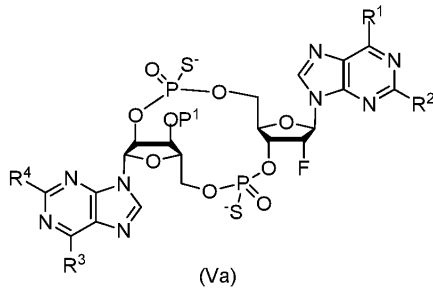
[0573]

실시예 2: 염기 예컨대 Et₃N의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF) 중 화학식 (IIIa)의 화합물 및 클로로메틸 피발레이트 (POM-Cl)를 실온에서 적합한 기간 동안, 예를 들어 48시간 동안 교반하였다. 화학식 (IVa)의 생성물은 휘발성 물질을 제거하고 필요하다면 정제함으로써 분리하였다.

[0574]

화학식 (IIIa)의 화합물은 화학식 (Va)의 화합물을 탈보호시켜 제조하고 그 후에, 필요하다면, 그렇게 형성된

화합물의 염을 제조할 수 있다:

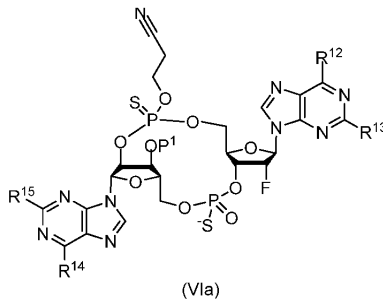


[0575]

[0576] 상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 (IIIa)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같고, P¹은 적합한 보호기, 예컨대, *tert*-부틸디메틸실릴옥시 (TBDMS)이다.

[0577] 실시예 3: 적합한 용매, 예를 들어 피리딘 중 화학식 (Va)의 화합물을, 적합한 온도, 예를 들어 50°C에서 가열한 다음에, 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드와 트리에틸아민의 혼합물로, 적합한 기간 동안, 예를 들어 2-3 시간 동안 처리하였다. 화학식 (IIIa)의 생성물은, 용매, 예를 들어 아세톤을 첨가하여 침전시킴으로써, 또는 휘발성 물질을 제거하고 필요하다면 정제함으로써 분리하였다.

[0578] 화학식 (Va)의 화합물은 화학식 (VIa)의 화합물을 탈보호시켜 제조할 수 있다:



[0579]

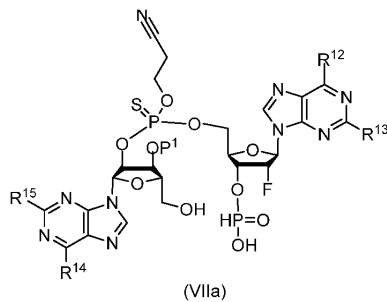
[0580] 상기 식에서, P¹은 화학식 (Va)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 보호기이고 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 다음과 같이 정의된다.

[0581] R¹²는 OH이고 R¹³은 NHCOiPr이거나, R¹²는 NHBz이고 R¹³은 H이고;

[0582] R¹⁴는 OH이고 R¹⁵는 NHCOiPr이거나 R¹⁴는 NHBz이고 R¹⁵는 H이다.

[0583] 실시예 4: 화학식 (VIa)의 화합물을, 적합한 혼합물, 예를 들어, 메탄올 중 메틸아민 또는 메탄올 중 수성 암모니아에 용해시키고, 적합한 온도, 예를 들어 50 - 55 °C에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 2 - 72 시간 동안 가열하였다. 화학식 (Va)의 생성물은 용매를 제거하고 필요하다면 정제함으로써 분리하였다.

[0584] 화학식 (VIa)의 화합물을 화학식 (VIIa)의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다:

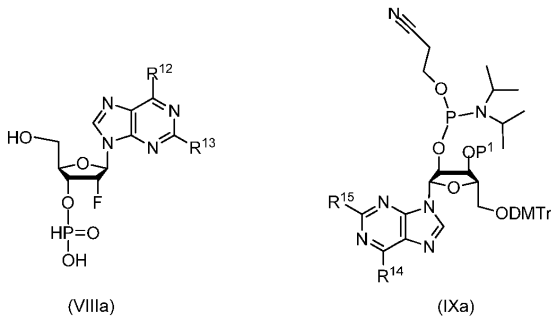


[0585]

[0586] 상기 식에서, P¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 화학식 (VIa)의 화합물에 대해 상기에서와 같이 정의된다.

[0587] 실시예 5: 화학식 (VIIa)의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어, 피리딘에 용해시키고, 적합한 커플링제, 예를 들어, 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사스포스포리난 2-옥시드로 처리하고, 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 0.5 - 2 시간 동안 교반하였다. 적합한 용매, 예를 들어 물을 첨가하여 반응물을 켄칭한 다음에, 황화제, 예를 들어 3H-벤조[c][1,2]디티올-3-온을 첨가한 후, 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 5 - 10분 동안 교반하였다. 적합한 용매, 예를 들어 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 적합한 유기 용매 예컨대 EtOAc에 의해 화학식 (VIa)의 생성물을 추출하였다. 화학식 (VIa)의 생성물은 용매를 제거하고 필요하다면 정제함으로써 분리하였다.

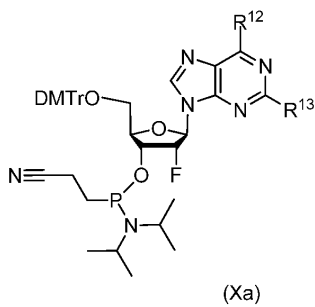
[0588] 화학식 (VIIa)의 화합물은 화학식 (VIIIa)의 화합물을 화학식 (IXa)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:



[0589] 상기 식에서, P¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 화학식 (VIIa)의 화합물에 대해 상기에서와 같이 정의되며 DMTr은 4,4-디메톡시트리틸 보호기이다.

[0591] 실시예 6: 분자체의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들어, 아세토니트릴 중 화학식 (IXa)의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴에 용해된 화학식 (VIIIa)의 화합물의 용액으로 처리하고, 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 0.5 - 2 시간 동안 교반하였다. 적합한 황화제, 예를 들어 N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이마미드 (DDTT)의 용액을 첨가하고 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 0.5 - 1 시간 동안 교반하였다. 용매의 증발 후, 잔류물을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄과 물의 혼합물에 용해시키고, 적합한 시약, 예를 들어 디클로로아세트산으로 처리하고, 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 15분 동안 교반하였다. 적합한 용매, 예를 들어 피리딘을 첨가하고, 증발에 의해 농축하여 화학식 (VIIa)의 생성물을 함유하는 용액을 수득하였다.

[0592] 화학식 (VIIIa)의 화합물은 화학식 (Xa)의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다:



[0593] 상기 식에서, R¹² 및 R¹³은 화학식 (VIIIa)의 화합물에 대해 상기에서와 같이 정의되며 DMTr은 4,4-디메톡시트리틸 보호기이다.

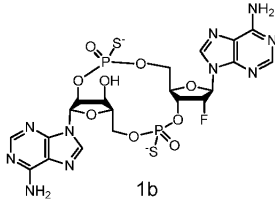
[0595] 실시예 7: 화학식 (Xa)의 화합물을 적합한 혼합물, 예를 들어, 물을 함유하는 아세토니트릴에 용해시키고, 피리디늄 트리플루오로아세테이트로 처리하고, 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 1-5분 동안 교반하였다. 그 다음에 tert-부틸아민을 첨가하고 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 10분 동안 교반하였다. 생성물을 용매를 증발시켜 분리한 다음에 적합한 용매, 예를 들어 물을 함유하는 디클로로메탄에 용해시키고, 디클로로아세트산으로 처리하고 적합한 온도, 예를 들어 20℃에서, 적합한 기간 동안, 예를 들어 15분 동안 교반하였다. 아세토니트릴 중 화학식 (VIIIa)의 생성물의 농축 용

액을, 피리딘을 첨가한 후 혼합물을 무수 아세트니트릴과 공비혼합하여 수득하였다.

[0596] 화학식 (IXa) 및 (Xa)의 포스포라미다이트는 문헌에 공지되어 있거나, 공급자 예컨대 시그마(Sigma), 켈젠즈 (Chemgenes) 및 카르보신스(CarboSynth)로부터 상업적으로 입수가능하거나 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

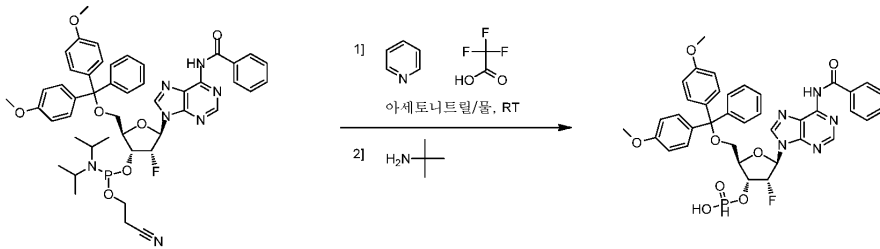
[0597] 실시예 8 - 화합물 1b

[0598] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술포닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스포트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



[0599]

[0600] 중간체 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트

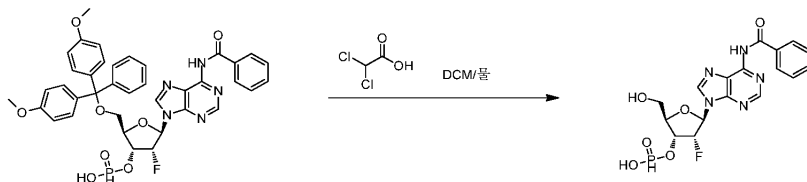


[0601]

[0602] 실온에서 아세트니트릴 (15 mL) 및 물 (0.090 mL, 5.00 mmol) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포라미다이트 (2190 mg, 2.5 mmol)의 용액에 피리딘 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (579 mg, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최초 중간체로의 완전 전환을 나타냈다, m/z (M+H) = 793.3. 그 다음에, 2-메틸프로판-2-아민 (13.14 mL, 125 mmol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최초 형성된 중간체의 소모를 나타냈다.

[0603] 혼합물을 진공중에 농축하여 백색 발포체를 수득하였다. 그 다음에 발포체를 아세트니트릴 (20 mL)에 용해시키고 농축하였다. 이 공정을 1회 더 반복하였다. 조 물질을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고 두개의 배치에서 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄 중 0-30% 메탄올의 구배 용리)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고 증발시켜 2종의 별개의 백색 고체를 수득한 다음에 이를 디클로로메탄에 용해시키고, 합하고 증발시켜 표제 화합물 (780 mg, 1.055 mmol, 42.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z 740.4 (M+H).

[0604] 중간체 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트



[0605]

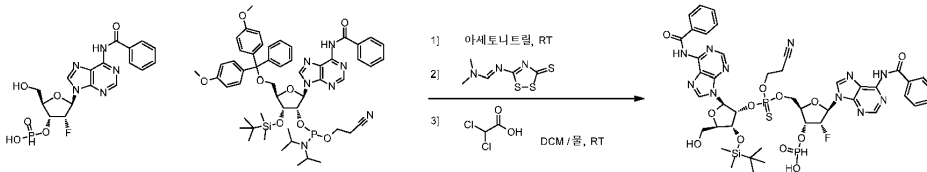
[0606] 중간체 2를 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 2에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0607] 실온에서 디클로로메탄 (20 mL) 및 물 (0.189 mL, 10.48 mmol) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트

(775 mg, 1.048 mmol)의 용액에 2,2-디클로로아세트산 (0.655 mL, 8.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다.

[0608] 그 다음에 피리딘 (1.356 mL, 16.76 mmol)을 첨가하여 반응물을 켄칭하고 진공중에 농축하여 무색 오일을 수득하였다. 물질을 질소하에 4°C에서 보관하였다. 4°C에서 보관한 후, 물질을 응고시켜 불순물이 섞인 표제 화합물을 왁스성의 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z 438.3 (M+H).

[0609] 중간체 3: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트



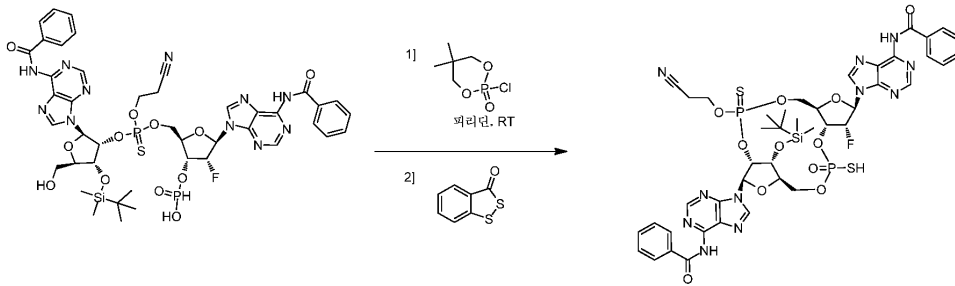
[0610]

[0611] 중간체 3을 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 3에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0612] 상기 수득된 불순물이 섞인 고체 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (458 mg, 1.047 mmol)를 무수 아세트니트릴 (3 x 20 mL)과 공비혼합하였다. 마지막 농축 후에, ~10 mL의 아세트니트릴을 플라스크에서 유지시켰다. 실온에서, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (1345 mg, 1.361 mmol)를 무수 아세트니트릴 (3 x 20 mL)과 공비혼합함으로써 건조시켰다. 마지막 농축 후에, ~5 mL의 아세트니트릴을 플라스크에서 유지시키고, 3Å 분자체 (~40 비드)를 첨가하였다. 용액을 분자체 상에서 실온에서 1시간 동안 방치하였다.

[0613] 질소 분위기하에 실온에서 아세트니트릴 (10 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (458 mg, 1.047 mmol)의 건조된 현탁액에 아세트니트릴 (5 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (1345 mg, 1.361 mmol)의 미리 건조된 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 용액은 오렌지색에서 연황색으로 변하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최소의 잔류 출발 물질을 나타냈다. 그 다음에, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이마미드 (237 mg, 1.152 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (40 mL) 및 물 (0.189 mL, 10.47 mmol)에 넣은 후에, 2,2-디클로로아세트산 (1.037 mL, 12.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 목적 생성물의 형성을 나타냈다. 반응물을 피리딘 (10 mL, 124 mmol)으로 켄칭한 다음에, 혼합물을 진공중에 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 1054 (M+H). 생성물을 질소하에 4°C에서 보관하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0614] 중간체 4: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-옥소-12-숄파닐-3-숄파닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드



[0615]

[0616]

피리딘 (~20 mL) 중 조 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드록젠 포스포네이트 (1104 mg, 1.047 mmol)의 용액을 증발시킨 다음에, 피리딘 (20 mL)에 재용해시키고 대략 10 mL로 농축하였다. 질소하에 이 용액에 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 (677 mg, 3.67 mmol)를 한 분량으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 30분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 출발 물질의 소모를 나타냈고, 그 다음에 물 (0.660 mL, 36.7 mmol)을 첨가하여 반응물을 쉐킷하였다. 그 다음에, 3H-벤조[c][1,2]디티올-3-온 (264 mg, 1.571 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 중탄산나트륨 (4400 mg, 52.4 mmol)을 함유하는 물 (160 mL)의 용액에 부었다. 이 혼합물을 5분 동안 교반한 다음에, EtOAc (150 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였다. 용액을 분별 깔대기로 옮기고, 수성 층을 유기 층으로부터 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (150 mL)로 추가로 추출한 다음에, 합해진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜 오렌지 오일을 수득하였다. 물질을 질소하에 4°C에서 밤새 보관하였다.

[0617]

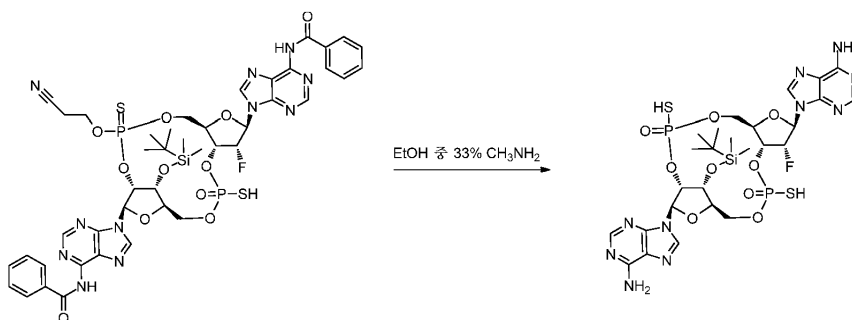
실온으로 가온한 후, 조 물질을 톨루엔 (20 mL)으로 희석하고 증발시켜 과량의 피리딘을 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, ISCO 텔레다인 골드(TELEDYNE GOLD), 80 g)에 의해 정제하였다. 구배 용리를 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올에서 15분에 걸쳐 시행한 후 디클로로메탄 중 10% 메탄올에서 5분 등용매를 유지하였다. 그 다음에 구배는 디클로로메탄 중 10-20% 메탄올에서 15분에 걸쳐 증가시킨 후 디클로로메탄 중 20% 메탄올에서 10분 등용매를 유지하였다. 목적 분획을 합하고 진공중에 증발시켜 표제 화합물 (570 mg, 0.342 mmol, 32.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0618]

LCMS [m/z 1068.5 (M+H)]에 의해 4종의 이성질체가 각각 1.13분, 1.23분, 1.18분 및 1.08분의 체류 시간으로 대략 8:4:2:1의 비율로 관찰되었다. 생성물을 질소하에 4°C에서 보관하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0619]

중간체 5: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



[0620]

[0621]

메틸아민 (에탄올 중 33 wt%) (25 mL, 201 mmol) 중 상기 수득된 N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-옥소-12-술파닐-3-술파닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (570 mg, 0.534 mmol)의 용액을 실온에서 50분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 출발 물질의 소모를 나타냈다. 반응 혼합물을 진공중에 농축하여 오렌지색 잔류물을 수득하였다. 물질을 질소하에 4°C에서

밤새 보관하였다.

[0622] 물질을 실온으로 가온하고 메탄올/DMSO (총 4 mL)에 용해시켰다. 한 부분을 역상 HPLC (10-90% 아세토니트릴: 물 (0.1% NH₄OH 개질제 함유), C18 50x30 mm 제미니(Gemini) 칼럼, 47 mL/분, 8분 구배, UV 수집 = 214 nm)를 사용하여 정제하였다.

[0623] 또 다른 부분을 역상 HPLC (10-50% 아세토니트릴: 물 (0.1% NH₄OH 개질제 함유), C18 50x30 mm 제미니 칼럼, 47 mL/분, 8분 구배, UV 수집 = 214 nm)를 사용하여 정제하였다.

[0624] 상기 2회 정제로부터의 분획을 합하고 농축하여 3종의 이성질체 생성물을 수득하였다:

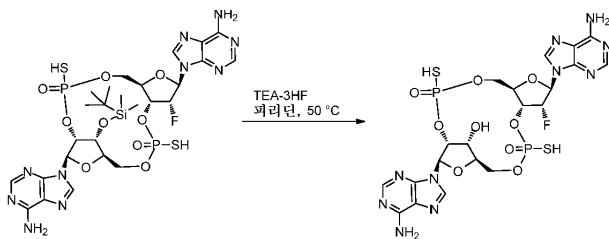
[0625] · 비스암모늄 염으로서 표제 화합물의 이성질체 1이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 회백색 검으로서 미결정됨 (6 mg, LCMS에 의한 순도 = 70%; 4.99 μmol, 0.936% 수율), LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET} = 0.68분.

[0626] · 비스암모늄 염으로서 표제 화합물의 이성질체 2이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 무색 검으로서 미결정됨 (64 mg, LCMS에 의한 순도 = 22%, 0.017 mmol, 3.14% 수율), LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET} = 0.80분.

[0627] · 비스암모늄 염으로서 표제 화합물의 이성질체 3이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 백색 고체로서 미결정됨 (26 mg, LCMS에 의한 순도 = 50%, 0.015 mmol, 2.90% 수율), LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET} = 0.92분.

[0628] 최후의 용리 이성질체인, 표제 화합물의 이성질체 3은 크로마토그래피 피크 (214 nm에서 UV)하의 면적에 의해 결정된 바와 같은 주요 생성물이었고, 다음의 탈보호 단계에서 사용되었다.

[0629] 실시예 8: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0⁶.10]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



1

[0630]

[0631] 선행 단계로부터 수득된 (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0⁶,1⁰]옥타데칸-3,12-디온 (25 mg, 0.031 mmol)의 이성질체 3을 피리딘 (0.5 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 교반하고 50°C로 가열한 다음에, 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.5 mL, 3.07 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50°C에서 추가 2시간 동안 교반하고 그 때까지 LCMS는 출발 물질의 완전한 소모 및 목적 생성물로의 전환을 나타냈다.

[0632] 혼합물을 실온으로 냉각한 다음에, 아세톤 (~10 mL)을 첨가하고 용매를 증발시키고 물질을 질소하에 4°C에서 밤새 보관하였다.

[0633] 조 잔류물을 역상 HPLC (물 (0.1% NH₄OH) 중 0-20% 아세토니트릴, 50x30 mm 제미니 칼럼, 47 mL/분, 8분 구배, 214 nm에서 UV 검출)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고 증발시켜 표제 화합물을 비스암모늄 염 (2.3 mg)으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 693.1 (M+H).

[0634] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 6.24 (br dd, J=14.5, 3.2 Hz, 1H), 6.08 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.71-5.86 (m, 1H), 5.22 (br

t, J=8.7 Hz, 2H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H).

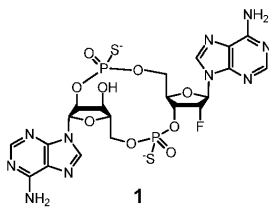
[0635] ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 156.1, 155.9, 153.2, 152.9, 150.4, 149.1, 119.1, 118.4, 90.6, 85.3, 83.6, 83.0, 80.6, 77.7, 71.6, 71.1, 67.2, 63.3.

[0636] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 53.84 및 49.04.

[0637] 실시예 8은 화합물 1b - 이성질체 2를 생성시켰음을 주목한다. 반응의 자작은 규모 때문에, 어떠한 화합물 1a - 이성질체 1도 단리되지 않았다. 화합물 1의 이성질체 1 및 이성질체 2 둘 다를 이하에 실시예 8a 및 8b에서 제조하였다.

[0638] 실시예 8a 및 8b - 화합물 1a 및 1b

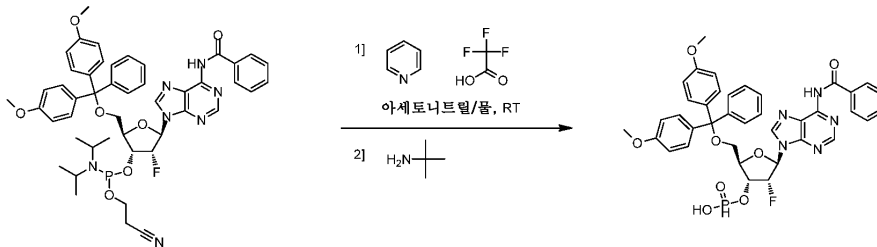
[0639] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



1a - 이성질체 1
1b - 이성질체 2

[0640]

[0641] 중간체 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트

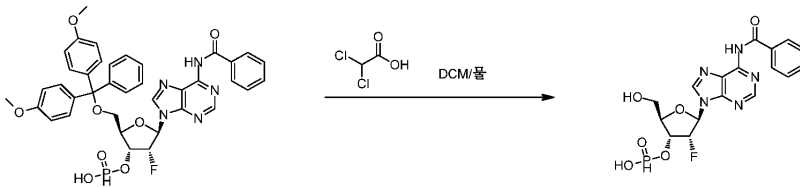


[0642]

[0643] 실온에서 아세토니트릴 (65 mL) 및 물 (0.411 mL, 22.83 mmol) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (10 g, 11.42 mmol)의 용액에 피리딘 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (2.65 g, 13.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최초 중간체로의 완전 전환을 나타냈다, m/z 793.7 (M+H). 그 다음에, 2-메틸프로판-2-아민 (60.0 mL, 571 mmol)을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최초 형성된 중간체의 소모를 나타냈다.

[0644] 혼합물을 진공중에 농축하여 백색 발포체를 수득하였다. 그 다음에 발포체를 아세토니트릴에 용해시키고 농축하였다 (50 mL). 이 공정을 1회 더 반복하였다. 조 물질을 디클로로메탄에 용해시키고 디클로로메탄 중 0-30% 메탄올의 구배로 용리시키는 크로마토그래피 (실리카겔, ISCO 레드셉(RediSep), 120 g 실리카)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고 진공중에 증발시켜 표제 화합물 (4.8 g, 6.49 mmol, 56.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z 740.3 (M+H).

[0645] 중간체 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트



[0646]

[0647]

중간체 2를 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 2에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0648]

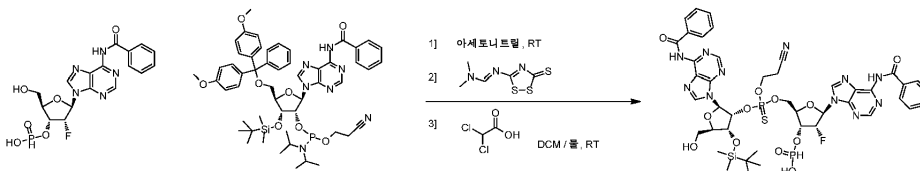
실온에서 디클로로메탄 (100 mL) 및 물 (1.169 mL, 64.9 mmol) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (4.8 g, 6.49 mmol)의 용액에 2,2-디클로로아세트산 (4.06 mL, 51.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 피리딘 (8.40 mL, 104 mmol)으로 킨칭하고 진공중에 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 물질을 다음 단계에서 그대로 즉시 사용하였다. 최종 질량을 결정하지 않았다. LCMS m/z 438.3 (M+H).

[0649]

중간체

3:

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트



[0650]

[0651]

중간체 3을 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 2에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0652]

상기 수득된 불순물이 섞인 고체 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (2.84 g, 6.49 mmol)를 무수 아세토니트릴 (3 x 60 mL)과 공비혼합하였다. 마지막 농축 후에, ~20 mL의 아세토니트릴을 플라스크에서 유지시켰다. 실온에서, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디소프로필포스포아미다이트 (8.00 g, 8.10 mmol)를 무수 아세토니트릴 (3 x 60 mL)과 공비혼합함으로써 건조시켰다. 마지막 농축 후에, ~30 mL의 아세토니트릴을 플라스크에서 유지시키고, 3A 분자체 (~40 비드)를 첨가하였다. 용액을 분자체 상에서 실온에서 1시간 동안 방치하였다.

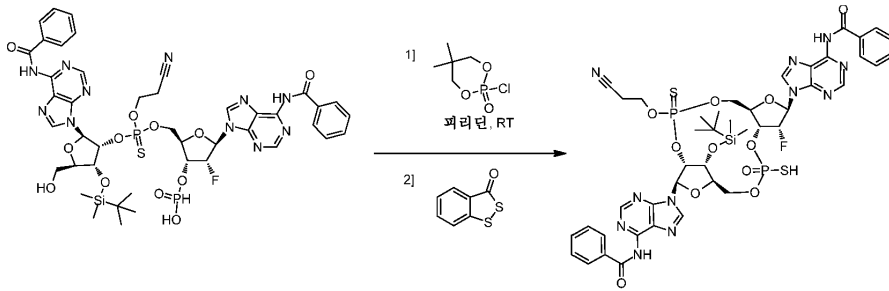
[0653]

질소 분위기하에 실온에서 아세토니트릴 (40 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (2.84 g, 6.49 mmol)의 건조된 현탁액에 아세토니트릴 (30 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디소프로필포스포아미다이트 (8.00 g, 8.10 mmol)의 미리 건조된 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 최소의 잔류 출발 물질을 나타냈다. 그 다음에, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름이미다미드 (1.467 g, 7.14 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL) 및 물 (1.170 mL, 64.9 mmol)에 넣은 후에, 2,2-디클로로아세트산 (6.43 mL, 78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 목적 생성물의 형성을 나타냈다. 반응물을 피리딘 (12.61 mL, 156 mmol)으로 킨칭한 다음에, 혼합물을 진공중에 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS는 0.98-1.04 분 사이에 2개의 중첩 피크를 가진 2종의 이성질체 형성을 나타냈다. 물질을 다음 단계에서 그대로 취하였다. 최종 샘플 질량을 결정하지 않았다. LCMS m/z 1054.6 (M+H).

[0654]

중간체 4: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)

옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-옥소-12-술폰닐-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-
디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드



[0655]

[0656]

조 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드록젠 포스포네이트 (6.84 g, 6.49 mmol)의 용액을 피리딘 (3 x 50 mL)으로부터 공비혼합하여, 마지막 농축 후에 피리딘 (40 mL)을 남겼다. 질소하에 이 용액에 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사스포피난 2-옥시드 (4.19 g, 22.71 mmol)를 한 분량으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소하에 30분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 출발 물질의 소모를 나타냈고, 그 다음에 물 (4.09 mL, 227 mmol)을 첨가하여 반응물을 쉐킷하였다. 그 다음에, 3H-벤조[c][1,2]디티올-3-온 (1.638 g, 9.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 중탄산나트륨 (27.3 g, 324 mmol)을 함유하는 물 (400 mL)의 용액에 부었다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음에, EtOAc (200 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였다. 용액을 개별 깔대기로 옮기고, 수성 층을 유기 층으로부터 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추가로 추출한 다음에, 합해진 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜 오렌지 오일을 수득하였다. 물질을 다음 단계에서 사용할 때까지 4°C에서 질소하에 보관하였다.

[0657]

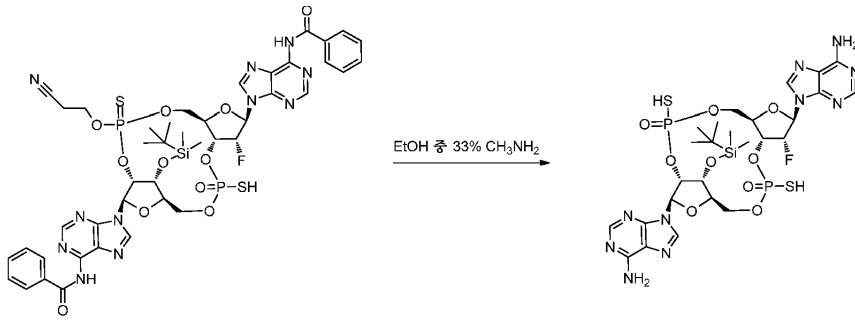
실온으로 가온한 후, 조 물질을 톨루엔 (50 mL)으로 희석하고 증발시켜 과량의 피리딘을 제거하였다. 이 공정을 2회 더 반복하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, ISCO 텔레다인 골드, 220 g 실리카)에 의해 정제하였다. 구배 용리를 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올에서 15분에 걸쳐 시행한 후 디클로로메탄 중 10% 메탄올에서 5분 등용매를 유지하였다. 그 다음에 구배는 디클로로메탄 중 10-20% 메탄올에서 15분에 걸쳐 증가시킨 후 디클로로메탄 중 20% 메탄올에서 5분 등용매를 유지하였다. 목적 분획을 합하고 진공중에 증발시켜 오렌지 색 오일을 수득하였다. 물질을 질소하에 4°C에서 밤새 보관하였다.

[0658]

실온으로 가온한 후, 물질을 크로마토그래피 (실리카겔, ISCO 텔레다인 골드, 120 g 실리카)에 의해 다시 정제하였다. 구배 용리를 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올에서 15분에 걸쳐 시행한 후 디클로로메탄 중 10% 메탄올에서 5분 등용매를 유지하였다. 그 다음에 구배는 디클로로메탄 중 10-20% 메탄올에서 10분에 걸쳐 증가시킨 후 디클로로메탄 중 20% 메탄올에서 5분 등용매를 유지하였다. 목적 분획을 합하고 진공중에 증발시켜 불순물이 섞인 표제 화합물 (2.81 g)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS는 각각 1.09분, 1.18분의 체류 시간으로 2종의 주요 부분입체이성질체의 존재를 나타냈다. 2종의 부(minor) 이성질체가 또한 관찰되었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용할 때까지 4°C에서 질소하에 보관하였다. LCMS m/z 1068 (M+H).

[0659]

중간체 5: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



[0660]

[0661]

에탄올 (5 mL) 중 상기 수득된 N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-옥소-12-술팜닐-3-술팜닐리덴-

2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (1.0 g, 0.936 mmol)의 용액에 메틸아민 (에탄올 중 33 wt%) (20 ml, 161 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 출발 물질의 소모를 나타냈다. 반응 혼합물을 진공중에 농축하여 황갈색 잔류물을 수득하였다. 물질을 DMSO에 넣고 크로마토그래피 (역상 실리카겔, 레디셉 골드 C18, 30 g)를 사용하여 정제하였다. 구배 용리를 4 CV 동안 100% 물 (0.1% NH4OH 개질제 함유)에서 이어서 3 CV 동안 물 (0.1% NH4OH 개질제 함유) 중 0-15% 아세토니트릴에서 이어서 6 CV 동안 물 (0.1% NH4OH 개질제 함유) 중 15-25% 아세토니트릴에서 이어서 3 CV 동안 물 (0.1% NH4OH 개질제 함유) 중 25-90% 아세토니트릴에서 시행한 후 4 CV 동안 물 (0.1% NH4OH 개질제 함유) 중 90% 아세토니트릴에서 등용매를 유지하였다.

[0662]

정제로부터의 분획을 합하고 농축하여 2종의 주요 이성질체 생성물을 단리하였다:

[0663]

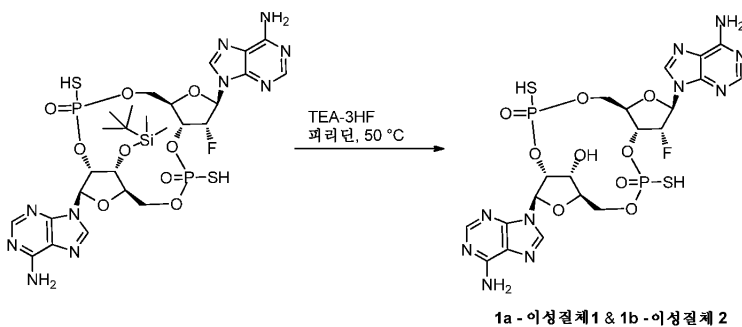
· 비스암모늄 염으로서 표제 화합물의 이성질체 2이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 무색 잔류물로서 미결정됨 (28 mg, LCMS에 의한 순도 = 54%; 0.018 mmol, 1.921% 수율), LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET} = 0.80 분.

[0664]

· 비스암모늄 염으로서 표제 화합물의 이성질체 3이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 황색 잔류물로서 미결정됨 (46 mg, LCMS에 의한 순도 = 70%, 0.038 mmol, 4.09% 수율), LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET} = 0.91분.

[0665]

실시예 8a 및 8b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



[0666]

[0667]

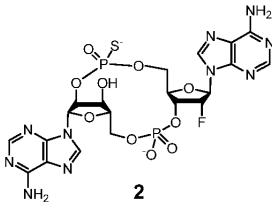
선행 단계로부터 수득된, 중간체 5의 이성질체 2, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술팜닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (25 mg, 0.031 mmol)을 피리딘 (0.5 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 교반하고 50°C로 가열한 다음에, 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.5 mL, 3.07 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였고, 그 후에 LCMS는 출발 물질의 완전한 소모 및 목적 생성물로의 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공중에 증발시키고, 플라스크를 질소하에 4°C에서

밤새 보관하였다.

- [0668] 실온으로 가온한 후, 잔류물을 물 (~5 mL)에 넣고 침전물이 형성되었다. 고체를 혼합물로부터 분리하고, 여액을 수산화암모늄을 사용하여 pH = 10으로 조정하였다. 용액을 역상 HPLC (0-5% 아세토니트릴:물 (0.1% NH4OH 개질제 함유), C18 50x30 mm 제미니 칼럼, 40 mL/분, 7분 구배, UV 검출 = 214 nm)를 사용하여 정제하였다. 수집된 고체를 물 (~2 mL) 및 메탄올 (~0.5 mL)에 넣고, 수산화암모늄을 첨가하여 pH = 10으로 만들었다. 용액을 역상 HPLC (0-5% 아세토니트릴:물 (0.1% NH4OH 개질제 함유), C18 50x30 mm 제미니 칼럼, 40 mL/분, 7분 구배, UV 검출 = 214 nm)를 사용하여 정제하였다.
- [0669] 정제 둘 다로부터의 목적 분획을 합하고 진공하에 배기시켜 무색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물 (2 mL)에 넣고 밤새 동결건조시켜 표제 화합물 (실시예 8a, 7 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 693.3 (M+H). t_{RET} = 0.29분.
- [0670] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm 8.59-8.62 (m, 1H), 8.39-8.41 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.19-6.27 (m, 1H), 6.05-6.10 (m, 1H), 5.70-5.87 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H).
- [0671] ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm 53.66, 55.91.
- [0672] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm -206.48.
- [0673] 상이한 배치로부터 수득된 (LCMS에 의한 순도 = 50%), 중간체 5의 이성질체 3, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0 6 ,10]옥타데칸-3,12-디온 (175 mg, 0.217 mmol)을 피리딘 (1 mL) 및 트리에틸아민 (1 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 교반하고 50°C로 가열한 다음에, 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (1 mL, 6.14 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였고, 그 후에, LCMS는 출발 물질의 완전한 소모 및 목적 생성물로의 전환을 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음에, 아세톤 (~10 mL)을 첨가하고 미세한 침전물이 형성되었다. 침전물을 진공 여과를 통해 수집하여 회색 잔류물을 수득하고, 이를 폐기하였다. 여액을 진공중에 증발시키고, 플라스크를 질소하에 4°C에서 밤새 보관하였다.
- [0674] 실온으로 가온한 후, 잔류물을 메탄올 (~6 mL)에 넣고 역상 HPLC (0-15% 아세토니트릴:물 (0.1% NH4OH 개질제 함유), C18 50x30 mm 제미니 칼럼, 47 mL/분, 8분 구배, UV 검출 = 214 nm)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고 진공하에 배기시켜 일부 불순물에 의해 여전히 오염되어 있는 백색 고체를 수득하였다.
- [0675] 고체를 20% 수성 암모늄 포르메이트 및 80% 아세토니트릴의 등용매 구배로 제조용 HILIC 칼럼 (루나(Luna) HILIC, 5u 21x250 mm, 20 mL/분, UV 검출 = 254 nm)을 사용하여 추가로 정제하였다. 목적 분획을 합하고 진공 90% 중에 증발시킨 다음에, 물 및 아세토니트릴에 넣고 5 방울의 수산화암모늄을 첨가하여 pH =10으로 만들었다. 물질을 열려 밤새 동결건조시켰다. 이 공정을 2회 더 반복하여 표제 화합물 (실시예 8b, 12 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 693.3 (M+H), t_{RET} = 0.37분.
- [0676] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm 8.50-9.29 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73-8.11 (m, 1H), 6.26 (br d, J =14.4 Hz, 1H), 6.15 (br d, J =7.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.17-5.29 (m, 1H), 4.27-4.46 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.77 (br d, J =10.6 Hz, 1H).
- [0677] ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm 54.27, 49.69.
- [0678] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 과 1 방울의 D_2O) δ ppm -204.90 (br.)

[0679] 실시예 9a 및 9b - 화합물 2a 및 2b

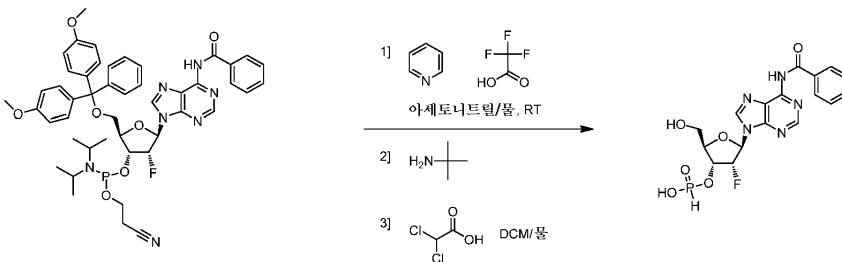
[0680] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3-술포닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



2a - 이성질체 1
2b - 이성질체 2

[0681]

[0682] 중간체 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로겐 포스포네이트

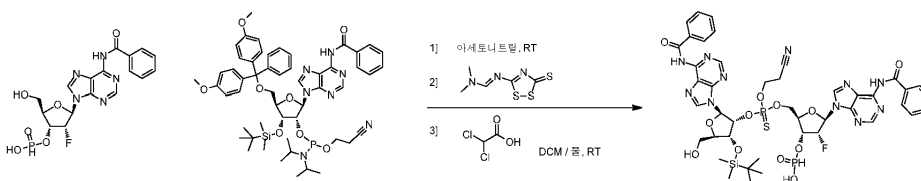


[0683]

[0684] 중간체 2를 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 2에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0685] 아세토니트릴 (35 mL) 및 물 (0.165 mL, 9.1 mmol) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (4.01 g, 4.6 mmol)의 실온 용액에 피리딘 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (1.06 g, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음에 순수(neat) tert-부틸아민 (24.2 mL, 228 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음에 감압하에 농축하였다. 생성된 백색 발포체를 아세토니트릴 (2x)로부터 공비혼합한 다음에 건조 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL)과 물 (0.82 mL, 45.7 mmol)의 혼합물에 넣고 순수 2,2-디클로로아세트산 (3.01 mL, 36.5 mmol)으로 처리하였다. 30분 후, 반응물을 피리딘 (5.91 mL, 73.1 mmol)으로 쉐킷한 다음에 감압하에 농축하여 오일성 현탁액을 수득하였다. 물질을 아세토니트릴 (3x)로부터 공비혼합한 다음에 무수 아세토니트릴 (60 mL)에 넣고 약 20 mL의 부피로 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 얻은 오렌지색 현탁액으로서 수득하였다. LCMS m/z 437.9 (M+H). 이 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0686] 중간체 3: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오(일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로겐 포스포네이트



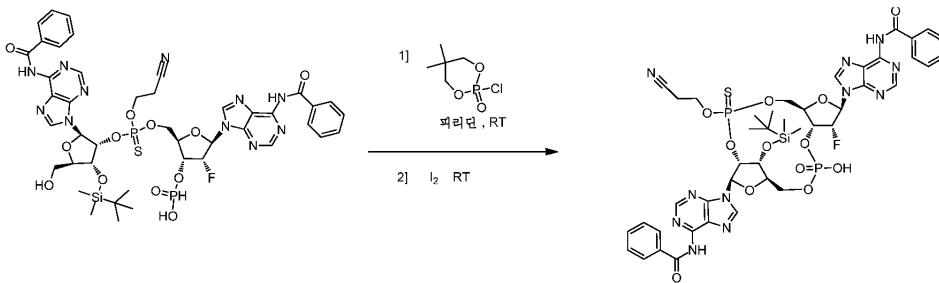
[0687]

[0688] 중간체 3을 일반적으로 하기 절차에 따라 제조하였다. 경미한 변형, 예를 들어 다른 실시예에서 중간체 3에 대해 묘사된 것들을 사용할 수 있다.

[0689] (2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메

틸실릴)옥시)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (5.9 g, 5.9 mmol)를 아세토니트릴 (2x)로부터 공비혼합한 다음에 40 mL의 무수 아세토니트릴에 넣고, 약 절반까지 농축한 다음에, 3Å 분자체 상에서 질소하에 보관하였다. 1시간 후, 이 용액을 질소하에 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로겐 포스포네이트 (2.0 g, 4.6 mmol)의 이전에 제조한 조 혼합물 (중간체 2)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에 3-(디메틸아미노메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온 (1.03 g, 5.0 mmol)으로 처리하고, 30분 동안 교반하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (60 mL)과 물 (0.823 mL, 45.7 mmol)의 혼합물에 넣은 다음에 2,2-디클로로아세트산 (4.5 mL, 54.8 mmol)으로 처리하였다. 이를 실온에서 15분 동안 교반한 후에 피리딘 (25 mL, 309 mmol)으로 켄칭하고 감압하에 농축하였다. 오일성 농축물을 피리딘으로부터 공비혼합하고 무수 피리딘 (60 mL)에 넣고 감압하에 약 20 mL로 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 진한 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z 1054.2 (M+H). 이 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0690] 중간체 6: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-12-옥소-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0⁶.10]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드



[0691]

[0692] 질소하에 피리딘 (20 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로겐 포스포네이트 (중간체 3, 4.8 g, 4.6 mmol)의 조 용액에 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 (3.0 g, 16.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소하에 30분 동안 교반한 다음에 물 (2.9 mL, 160 mmol)에 이어서 아이오딘 (1.5 g, 5.9 mmol)을 첨가하여 켄칭하였다. 10분 후, 혼합물을 물 (300 mL) 중 중아황산나트륨 (0.95 g, 9.1 mmol)의 용액에 부었다. 5분 후, 반응 혼합물을 고체 중탄산나트륨 (19.2 g, 229 mmol)으로 부분적으로 처리하였다. 생성된 황갈색 현탁액을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출한 다음에 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 오일을 수득하였다. 그 다음에 하기 두 가지 정제 방법 중 하나를 사용하여 상이한 배치에 대해 생성물을 정제하였다.

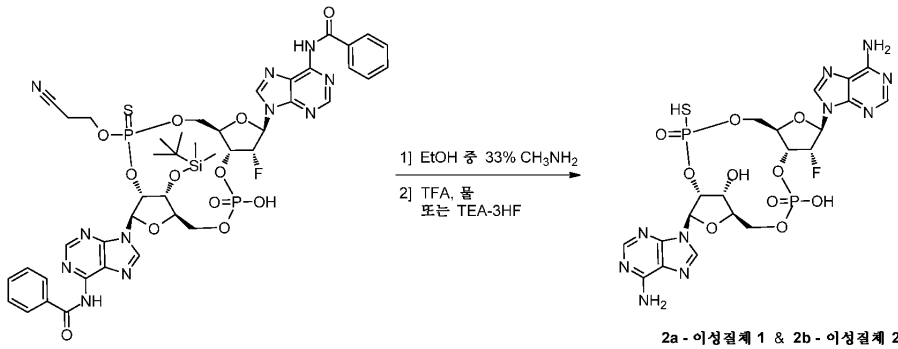
[0693] 방법 A: 오일을 톨루엔으로부터 공비혼합하여 과량의 피리딘을 제거한 다음에 DCM 중 0-10% MeOH (10분), DCM 중 10% MeOH (10분), DCM 중 10-20% MeOH (10분) 및 마지막으로 DMC 중 20-40% MeOH (10분)의 연속 구배로 용리하면서 실리카 (바이오타지(Biotage)-100 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LCMS에 의해 확인된 관심 분획을 합하여 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물 (1.03 g, 0.979 mmol)을 연한 오렌지색 고체로서 수득하였다. LCMS [m/z 1052.3 (M+H)]에 의해 2종의 이성질체가 각각 1.00분, 1.09분의 체류 시간으로 대략 1:1의 비율로 관찰되었다. 생성물을 질소하에 4°C에서 보관하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0694] 방법 B: 오일을 톨루엔으로부터 공비혼합하여 과량의 피리딘을 제거한 다음에 100% DCM (5분), DCM 중 0-10% MeOH (5분), DCM 중 10% MeOH (10분), 및 DMC 중 10-40% MeOH (20분)의 연속 구배로 용리하면서 실리카 (텔레다인 ISCO 골드 -120 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 관심 분획을 합하고 농축하여 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물을 진한 황색 고체로서 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 역상 HPLC (제미니 C-18: 30 x 50 mm 칼럼; 45-60% CH₃CN w/ 0.1% TFA/물 w/ 0.1% TFA)에 의해, 214 nm에서의 수집을 12분 시행하여 분리하였다. 관심 분획을 합하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 처리한 다음에 농축하여 아세토니트릴을 제거하였다. 그 다음에 수성 농축물을 EtOAc로 추출하였다. (Na₂SO₄ 상에서) 건조된 추출물을 농축하여 개별 부분입체이성질체를 수득하였다.

[0695] · 백색 고체로서 표제 화합물 (42 mg)의 부분입체이성질체 1이며, 키랄 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정됨. LCMS m/z 1052.7 (M+H), $t_{RET} = 1.00$ 분.

[0696] · 백색 고체로서 표제 화합물 (43 mg)의 부분입체이성질체 2이며, 키랄 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정됨. LCMS m/z 1052.7 (M+H). $t_{RET} = 1.09$ 분.

[0697] 실시예 9a 및 9b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-비스(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3-술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타테칸-3,12-디온, 비스 암모늄 염



[0698]

[0699] EtOH (40 mL, 321 mmol) 중 33% wt 메틸아민 중 중간체 6 (방법 A에 의해 정제됨), N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-12-옥소-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ^5 ,12 λ^5 -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타테칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (1.03 g, 0.979 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, 그 결과 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환 및 목적하는 O-TBS 보호된 중간체의 존재를 나타냈다. 중간체에 대해 단지 하나의 약간 넓은 피크가 나타났는데, 이는 적어도 하나의 부분입체이성질체가 존재함을 나타내는 것이다. 반응물을 농축하여 진한 오렌지색 잔류물을 수득하고 이를 역상 HPLC (제미니 C-18: 30x50 mm 칼럼; 10-60% 아세토니트릴 w/ 0.1% TFA/물 w/ 0.1% TFA)에 의해, 254 nm에서의 검출로 12분 구배하여, 정제하였다. 관심 분획을 합하고 감압하여 농축하였다. 이 시점에서, LCMS는 실릴 보호기의 상실을 나타냈다. 수성 상을 대략 3-5 mL로 추가로 농축한 다음에 메탄올 (25 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 MeOH 그리고 그 다음에 디에틸 에테르로 세정한 다음에 흡인 건조시켜 75 mg의 불순물이 섞인 목적 생성물-디 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z 677.2 (M+H).

[0700] 생성물을 제조용-크로마토그래피 (루나 HILIC 3u: 4.6 x 150 mm; 등용매 20% 30 mM 수성 HCO₂NH₄, 80% CH₃CN)에 의해 추가로 정제하였다. 관심 분획을 합하고 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 물 (5 mL) 및 3 방울의 수산화 암모늄으로부터 동결건조시켰다. 잔류 암모늄 포르메이트를 제거하기 위해, 동결건조 공정을 4회 더 반복하여 표제 화합물 (실시예 9a, 50 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 키랄 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 표제 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 677.6 (M+H). $t_{RET} = 0.11$ 분.

[0701] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.23 (dd, $J=15.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.69 (br dt, $J=52.1, 3.4$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J=8.1, 6.6, 4.2$ Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.35 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.97 (br d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.72 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H).

[0702] ¹³C NMR (150 MHz DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 156.0, 155.8, 153.0, 152.8, 150.3, 148.9, 119.1, 118.4, 92.4, 85.4, 84.0, 83.3, 81.0, 77.9, 72.3, 71.4, 65.9, 62.6.

[0703] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 55.67 및 -2.51.

[0704] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -205.16.

[0705] 실시예 9a를 예를 들어 실시예 9b에 이하에 묘사된 절차를 사용하여 또한 제조할 수 있음을 주목한다.

[0706] EtOH (8.0 mL, 64.3 mmol) 중 33% wt 메틸아민 중 중간체 6의 부분입체이성질체 2 (방법 B에 의해 정제됨), N-(9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-12-옥소-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (43 mg, 0.041 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음에 농축하였다. 생성된 진한 오렌지색 잔류물을 무수 피리딘 (0.50 mL) 및 트리에틸아민 (0.50 mL)에 넣고, 50°C로 가열한 다음에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.50 mL, 3.07 mmol)로 처리하였다. 1시간 후, 반응이 완료되었다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 다크 오일 (dark oil)을 수득하고 이를 물 (7.5 mL) 및 수산화암모늄 (10 방울)에 넣었다. 생성된 현탁액 (pH~3)을 여과하고 고체를 물 (2 mL)과 수산화암모늄 (1 mL)의 혼합물에 용해시킨 다음에 역상 HPLC (제미니 C-18: 30x50 mm 칼럼; 0-10% 아세토니트릴/물 w/ 0.1% NH₄OH; 214 nm)에 의해 정제하였다. 관심 분획을 합하고 감압하에 농축하여 습윤 잔류물을 수득하고 이를 물 (5 mL) 및 5 방울의 수산화암모늄에 넣은 다음에 동결건조시켜 표제 화합물 (실시예 9b, 7.0 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 키랄 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 677.2 (M+H), t_{RET} = 0.32분.

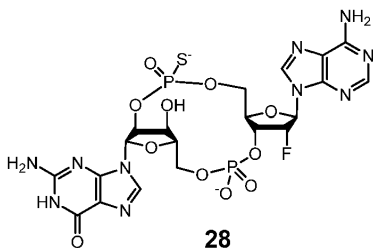
[0707] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.65-9.35 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.77-8.29 (m, 2H), 6.25 (br d, J=14.4 Hz, 1H), 6.11-6.19 (m, 1H), 5.53-5.73 (m, 1H), 5.18-5.44 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H).

[0708] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 49.48 및 -2.94.

[0709] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -206.44 (br).

[0710] 실시예 10a 및 10b - 화합물 28a 및 28b

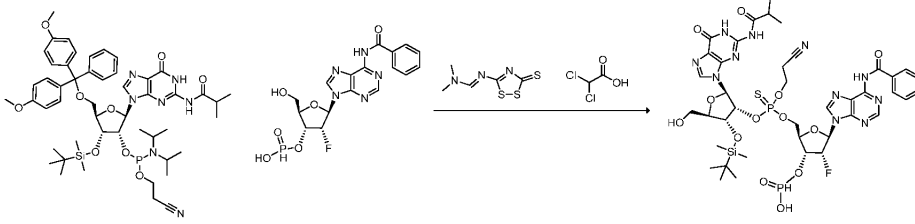
[0711] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3-술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



28a - 이성질체 1
28b - 이성질체 2

[0712]

[0713] 중간체 7:
(2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)-2-(2-이소부티르아미도-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로겐 포스포네이트



[0714]

[0715]

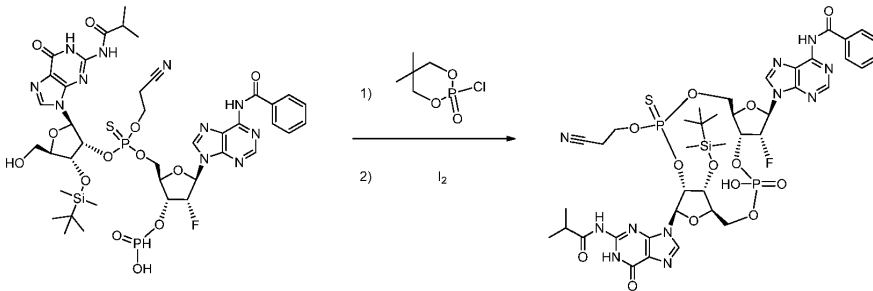
(2R,3R,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2-이소부티르아미도-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (4.0 g, 4.12 mmol)를 아세토니트릴 (20 mL)과 3회 공비혼합하였다. 마지막 농축 후에 ~ 15 mL의 아세토니트릴을 반응 플라스크에 유지시키고 3A 분자체 (~20 비드)를 투명 용액에 첨가하였다. 용액을 분자체 상에서 질소하에 ~1 시간 동안 방치하였다.

[0716]

아세토니트릴 (10 mL) 중 (2R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (1.5 g, 3.43 mmol)의 이전에 제조한 조 혼합물 (중간체 2)의 분리 환저 플라스크에 시린지를 통해 아세토니트릴 (~ 15 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2-이소부티르아미도-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)테트라히드로푸란-3-일 (2-시아노에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트의 상기 미리 건조된 용액에 첨가하였다. 실온에서 교반 30분 후, (E)-N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)포름아미다이드 (DDTT) (780 mg, 3.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 아세토니트릴을 진공중에 증발시켰다. 그 다음에 디클로로메탄 (DCM) (50 mL) 및 물 (650 μ L)을 잔류물에 첨가한 후, 2,2-디클로로아세트산 (3.5 mL, 42.4 mmol)을 첨가하였다. 이를 실온에서 30분 동안 교반한 후에 피리딘 (20 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 진공중에 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS m/z 1036.2 (M+H). 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0717]

중간체 8: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-17-[2-(2-메틸프로판아미도)-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일]-12-옥소-3-술폰닐리덴]-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3 λ , 12 λ -디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드



[0718]

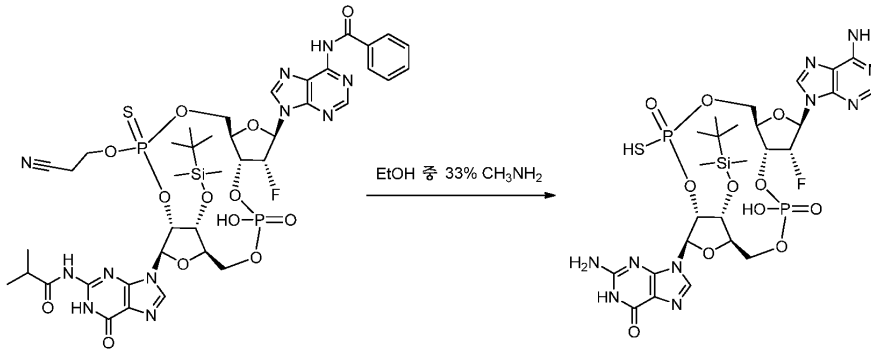
[0719]

피리딘 (60 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)-2-(2-이소부티르아미도-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드로젠 포스포네이트 (중간체 7, 3.55 g, 3.43 mmol)의 조 용액에 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 (DMOCP) (2.2 g, 11.92 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2.2 mL, DMOCP에 대해 10 당량)로 켄칭한 후, 아이오딘 (1.2 g, 4.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음에, 물 (400 mL) 및 중아황산나트륨 (NaHSO₃) (1.0 g, 9.61 mmol)의 용액에 부었다. 교반 5분 후, 중탄산나트륨 (NaHCO₃) (14.4 g, 171 mmol)을 서서히 부분적으로 고체로서 첨가하였다 (주의: 기체 발생). 생성물을 1:1 디에틸 에테르:EtOAc (300 mL x 2)로 추출하고 합해진 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축하였다. 과량의 피리딘을 톨루엔 (100 mL x 2)으로 농축하여 제거하였다. 조 물질을 모든 목적 생성물이 갈럼에서 용리되어 나올 때까지 0-20% MeOH/DCM, 이어서 20% MeOH/DCM에서 유지하는 구배를 사용하여 실리카 (100 그램 갈럼) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고 농축하여 2종의 이성질체 생성물을 수득하였다:

[0720] · 더 극성의 불순물이 섞인 혼합물로서 표제 화합물의 이성질체 1 (1.39 g, LCMS에 의한 순도 ~33%, ~28%의 이성질체 2와 함께). LCMS m/z 1034.1 (M+H), t_{RET} = 0.98분.

[0721] · 덜 극성의 불순물이 섞인 혼합물로서 표제 화합물의 이성질체 2 (230 mg, LCMS에 의한 순도 ~ 33%). LCMS m/z 1034.2 (M+H), t_{RET} = 1.09분.

[0722] 중간체 9a 및 9b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-12-히드록시-3-술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온

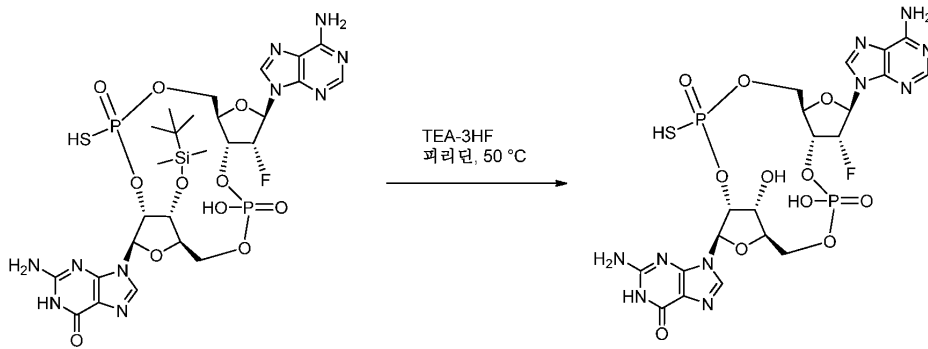


[0723]

[0724] 중간체 8의 이성질체 1, N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-17-[2-(2-메틸프로판아미도)-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일]-12-옥소-3-술파닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (1.39 g, 1.34 mmol)를, 메탄아민 (EtOH 중 33% wt) (10.0 mL, 80 mmol)에서 질소하에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 10-50% ACN/H₂O (0.1% TFA)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 표제 화합물의 이성질체 1 (중간체 9a, 불순물이 섞임, 280 mg)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET} = 0.80분.

[0725] 중간체 9a의 제법과 동일한 절차에 따라, 중간체 8의 이성질체 2, N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-12-히드록시-17-[2-(2-메틸프로판아미도)-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일]-12-옥소-3-술파닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}벤즈아미드 (230 mg, 0.22 mmol)를, 메탄아민 (EtOH 중 33% wt) (2.0 mL, 16 mmol)에서 질소하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 10-50% ACN/H₂O (0.1% TFA)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 표제 화합물의 이성질체 2 (중간체 9b, 불순물이 섞임, 60 mg)를 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET} = 0.85분.

[0726] 실시예 10a 및 10b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-12,18-디히드록시-3-술파닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



28a - 이성질체 1 & 28b - 이성질체 2

[0727]

[0728]

50 °C에서 피리딘 (2 mL) 및 트리에틸아민 (2 mL) 중 (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-12-히드록시-3-술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (중간체 9a, 280 mg, 0.35 mmol)의 이성질체 1의 현탁액에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (1.5 mL, 9.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 일부 출발 물질이 여전히 소모되지 않았음을 나타냈고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 아세톤 (~25 mL)으로 희석하고 침전물이 형성되었다. 교반 15분 후, 반응물을 여과하였다. 고체를 아세톤 (~10 mL)으로 세정하고 건조시켰다. 여액을 진공중에 농축한 다음에 톨루엔을 첨가하여 임의의 잔류 피리딘을 제거하였다. 조 여액 및 여과된 고체를, 0-20% ACN:H₂O (0.1% NH₄OH)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC를 통해 개별적으로 정제하고 합하였다. ¹⁹F NMR 스펙트럼은 샘플에 존재하는 잔류 TFA를 나타냈다. 0-10% ACN/H₂O (0.1% NH₄OH)의 구배를 사용하여, 제2 역상 HPLC 정제하여, 표제 화합물 (실시예 10a, 4 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체 이성질체로서 수득하였는데, 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 693.0 (M+H). t_{RET} = 0.11분.

[0729]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.26 (dd, J=15.9, 2.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59-5.76 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.06 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H).

[0730]

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -203.83.

[0731]

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 55.73, -2.66.

[0732]

실시예 10a의 제법과 동일한 절차에 따라, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-12-히드록시-3-술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (중간체 9b, 60 mg, 0.35 mmol)의 이성질체 2의 반응으로 표제 화합물 (실시예 10b, 7 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체 이성질체로서 수득하였는데, 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 693.0 (M+H), t_{RET} = 0.37분.

[0733]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.50 (br. s., 1 H), 8.22 (br. s., 1 H), 7.94 (br. s., 1H), 6.35 (d, J=14 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.86 Hz, 1 H), 5.54-5.67 (m, 1 H), 4.98 (br. d., J=15.5 Hz, 1 H), 4.39 (br. s., 1 H), 4.33 (d, J=6.84 Hz, 1 H), 4.24 (br. s., 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 4.00 - 4.10 (m, 2 H), 3.89 - 3.98 (m, 2 H).

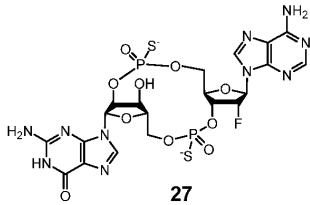
[0734]

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -205.00.

[0735] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 49.15, -2.90.

[0736] 실시예 11a 및 11b - 화합물 27a 및 27b

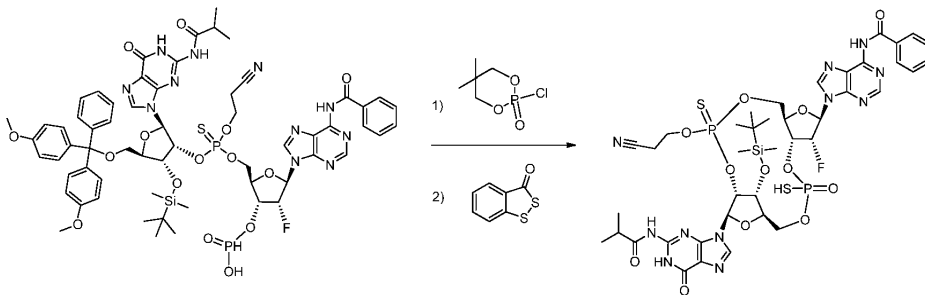
[0737] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



27
27a - 이성질체 1
27b - 이성질체 2

[0738]

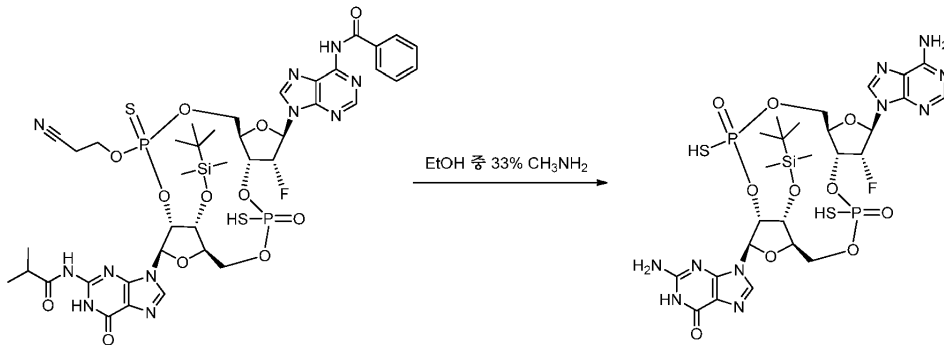
[0739] 중간체 10: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-17-[2-(2-메틸프로판아미도)-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일]-12-옥소-12-술폰닐-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일}



[0740]

[0741] 피리딘 (50 mL) 중 (2R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-푸린-9-일)-2-((((((2R,5R)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)-2-(2-이소부티르아미도-6-옥소-1H-푸린-9(6H)-일)테트라히드로푸란-3-일)옥시)(2-시아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-4-플루오로테트라히드로푸란-3-일 히드록젠 포스포네이트 (중간체 7, 2.58 g, 2.49 mmol)의 조 용액에 2-클로로-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피란 2-옥시드 (DMOCP) (1.70 g, 9.21 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 물 (1.6 mL, 89 mmol)로 킨칭한 후, 3H-벤조[c][1,2]디티올-3-온 (660 mg, 3.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음에, 물 (350 mL) 및 중탄산나트륨 (NaHCO₃) (10 g, 119 mmol)을 함유하는 비이커에 부었다. 황색 슬러리를 10분 동안 교반한 다음에, 분별 깔대기로 옮겼다. 생성물을 1:1 디에틸 에테르:EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합해진 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축하였다. 조 물질을 0-10% MeOH/DCM으로 용리시킨 다음에, 10% MeOH/DCM으로 유지하여, 실리카 (100 gram 칼럼) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고 농축하여 불순물이 섞인 표제 화합물 (1.1 g)을 황갈색 고체로서 수득하였다. 2종의 주 이성질체는 LCMS에 의해 혼합물의 ~77%를 구성하는 것으로 나타났다. LCMS m/z 1050.1 (M+H), t_{RET} = 1.09분 및 1.20분, 각각.

[0742] 중간체 11: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온



[0743]

[0744]

불순물이 섞인 N-(9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-3-(2-시아노에톡시)-9-플루오로-17-[2-(2-메틸프로판아미도)-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일]-12-옥소-12-술폰닐-3-술폰닐리덴-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-8-일]-9H-푸린-6-일)벤즈아미드 (중간체 10, 0.77 g, 0.73 mmol)를 메탄아민 (EtOH 중 33% wt) (10.0 mL, 80 mmol)에서 질소하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 20:3:13:19의 대략적인 비율 (그러나 상기 비율은 불순물 피크와의 가능한 중첩에 의해 상당히 영향을 받을 수 있을 것이다)로, t_{RET} = 0.74분, 0.83분, 0.90분, 및 0.94분을 가진 4종의 이성질체 ((M+H)⁺ = 823)를 나타냈다. 휘발성 물질을 진공중에 제거하였다. 조 물질을 10-60% ACN:H₂O (0.1% TFA)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 2종의 주요 이성질체를 분리하였다.

[0745]

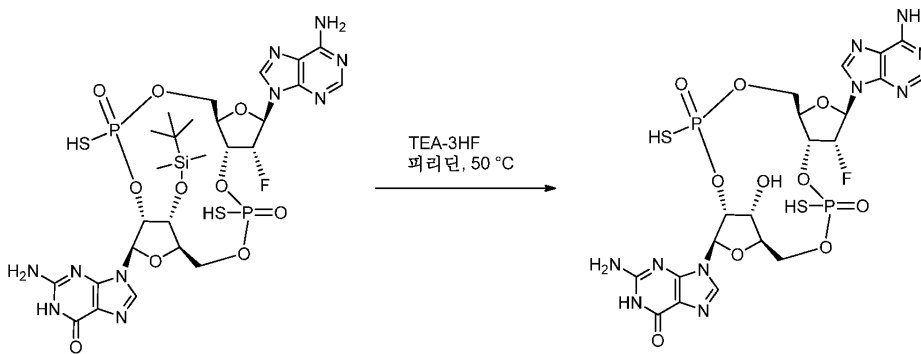
· 황갈색 고체로서 표제 화합물의 이성질체 1 (120 mg, 64% LCMS에 의한 순도, 8% TBS-탈보호된 생성물과 함께)이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정됨. LCMS m/z 823.1 (M+H). t_{RET} = 0.74분.

[0746]

· 황갈색 고체로서 표제 화합물의 이성질체 2 (130 mg, 50% LCMS에 의한 순도, 18% TBS-탈보호된 생성물)이며, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정됨. LCMS m/z 823.1 (M+H). t_{RET} = 0.96-1.00분 (피크 테일링이 있는 넓은 피크로서).

[0747]

실시예 11a 및 11b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-9-플루오로-18-히드록시-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온, 비스암모늄 염



27a - 이성질체 1 & 27b - 이성질체 2

[0748]

[0749]

50°C에서 피리딘 (2 mL) 및 트리에틸아민 (2 mL) 중 중간체 11의 이성질체 1, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (120 mg, 0.146 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (700 μL, 4.30 mmol)를 첨가하고 혼합물을 교반하고 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. LCMS는 일부 출발 물질이 여전히 소모되지 않았음을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에 아세톤 (~ 25 mL)을 첨가하고 고체가 침전되어 나왔다. 이를 실온에서 ~30분 동안 교반하고, 여과하고 아세톤으로 세정하였다. 여과된 고체는 LCMS에 의해 어떠한 목적 생성물도 함유하지 않아 폐기하였다. 목적 생성물을 함유하는 여액을, 진공중에 농축

하고 톨루엔을 첨가하여 임의의 잔류 피리딘을 추가로 제거하였다. 잔류물을 0-10% ACN:H₂O (0.1% NH₄OH)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 그다지 순수하지 않으며 트리플루오로아세테이트에 의해 오염된 것으로 보이는 생성물을 수득하였다. 따라서 고체를 ~2 mL의 물에 용해시키고 몇 방울의 30% 수성 NH₄OH를 첨가하였다. 이를 0-10% ACN:H₂O (0.1% NH₄OH)의 구배를 사용하여, 역상 HPLC를 통해 추가로 정제하여, **표제 화합물** (실시예 11a, 13 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 708.9 (M+H). t_{RET} = 0.17분.

[0750] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 6.25 (dd, J=15.1, 2.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J=51.7 Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 4.32 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.01-4.17 (m, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.81 (br d, J=11.7 Hz, 1H).

[0751] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -205.30 (br).

[0752] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 55.77, 54.01.

[0753] 최초 정제가 0-20% ACN:H₂O (0.1% NH₄OH)의 구배를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11a의 제법과 동일한 절차에 따라, 중간체 11의 이성질체 2, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-아미노-6-옥소-6,9-디히드로-1H-푸린-9-일)-8-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-18-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-9-플루오로-3,12-디술폰닐-2,4,7,11,13,16-헥사옥사-3λ⁵,12λ⁵-디포스파트리시클로[13.2.1.0^{6,10}]옥타데칸-3,12-디온 (130 mg, 0.158 mmol)을 반응시켜, **표제 화합물** (실시예 11b, 16 mg)을 비스암모늄 염으로서 단일 부분입체이성질체로서 수득하였는데, 2개의 인 중심에서의 정확한 입체화학은 미결정되었다. 생성물은 백색 고체이었다. LCMS m/z 708.9 (M+H). t_{RET} = 0.42 분.

[0754] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O): δ ppm 8.22 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.27 (dd, J=15.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J=49.9 Hz, 1H), 5.27-5.46 (m, 1H), 5.12-5.27 (m, 1H), 4.42-4.59 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.14 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 4.11 (br d, J=5.7 Hz, 2H), 4.06 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 3.82 (br d, J=11.0 Hz, 1H).

[0755] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm -205.05.

[0756] ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆과 1 방울의 D₂O) δ ppm 53.85, 47.48.

[0757] **약어**

[0758] 다음 목록은 본원에 사용된 바와 같은 특정 약어의 정의를 제공한다. 상기 목록이 포괄적인 것은 아니나, 본원에서 이하에 정의되지 않은 그러한 약어의 의미는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것임이 인식될 것이다.

[0759] DCM 디클로로메탄

[0760] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0761] DMSO 디메틸술폰

[0762] DMTr 디메톡시트리틸

[0763] THF 테트라히드로푸란

[0764] EtOAc 에틸 아세테이트

[0765] MeOH 메탄올

[0766] EtOH 에탄올

- [0767] MeCN 아세토니트릴
- [0768] HCl 염산
- [0769] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0770] MDAP 질량 유도 자동제조용(Mass Directed Autopreparative) HPLC
- [0771] SPE 고체 상 추출
- [0772] MeOH 메탄올
- [0773] TBDMS tert-부틸디메틸실릴
- [0774] TBME tert-부틸 메틸 에테르
- [0775] TFA 트리플루오로아세트산
- [0776] DIPEA *N,N*-디이소프로필에틸아민
- [0777] 명명법
- [0778] 화합물은 쉐프 드로우(Chem Draw) (캠브릿지소프트(CambridgeSoft)) 또는 마빈 스케치(Marvin Sketch) (켄액손(ChemAxon))의 명명법 툴을 사용하여 구조로부터 명명되었다.

[0779] **실시예 12 - 주사 조성물**

[0780] 본 발명을 투여하기 위한 주사가능한 형태를 0.9% 식염수에서 화합물 # 2의 1.7 중량%를 교반함으로써 제조하였다.

[0781] **검정**

[0782] 화합물은 문헌 [Li et al. (Nature Chemical Biology, **10**, 1043-1048, (2014))]에 의해 기재된 것과 유사한 STING 결합 검정으로 시험하였다.

[0783] **생물학적 활성**

[0784] 본 발명의 화합물을 문헌 [Li et al. (Nature Chemical Biology, **10**, 1043-1048, (2014))]에 의해 기재된 것과 유사한 STING 결합 검정으로 시험하였다. 본 발명의 화합물을 형광 공명 에너지 전달(Fluorescence Resonance Energy Transfer) (FRET) 결합 검정으로 시험하였다. 리(Li) 등의 문헌은 섬광 근접 분석 검정(Scintillation Proximity Assay) (SPA) 결합 검정을 사용하였다.

[0785] 본 발명의 화합물에 대한 STING 활성을 이하에 표 1에 열거하였다.

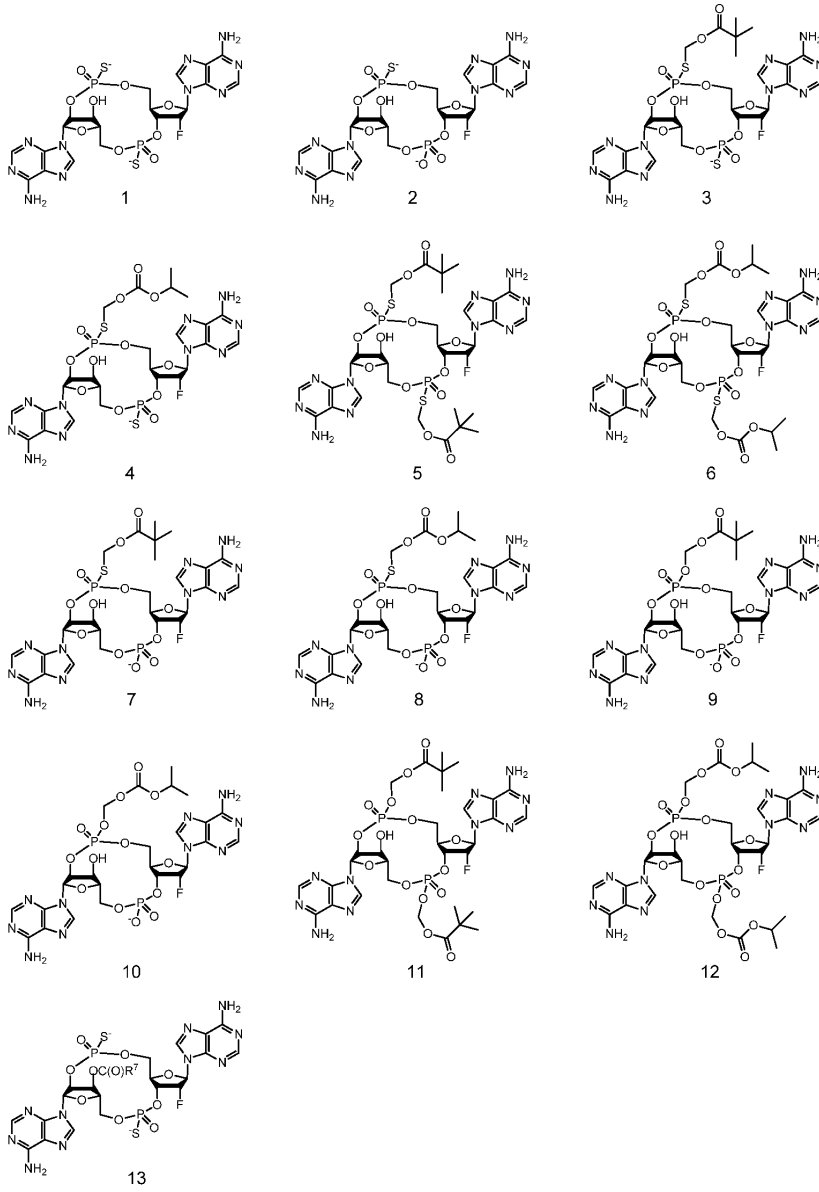
[0786] <표 1>

실시예	화합물	STING FRET pIC50
8a	1a	5.2
8b	1b	6.2
9a	2a	4.9
9b	2b	6.0
11a	27a	7.3
11b	27b	8.4
10a	28a	6.9
10b	28b	8.3

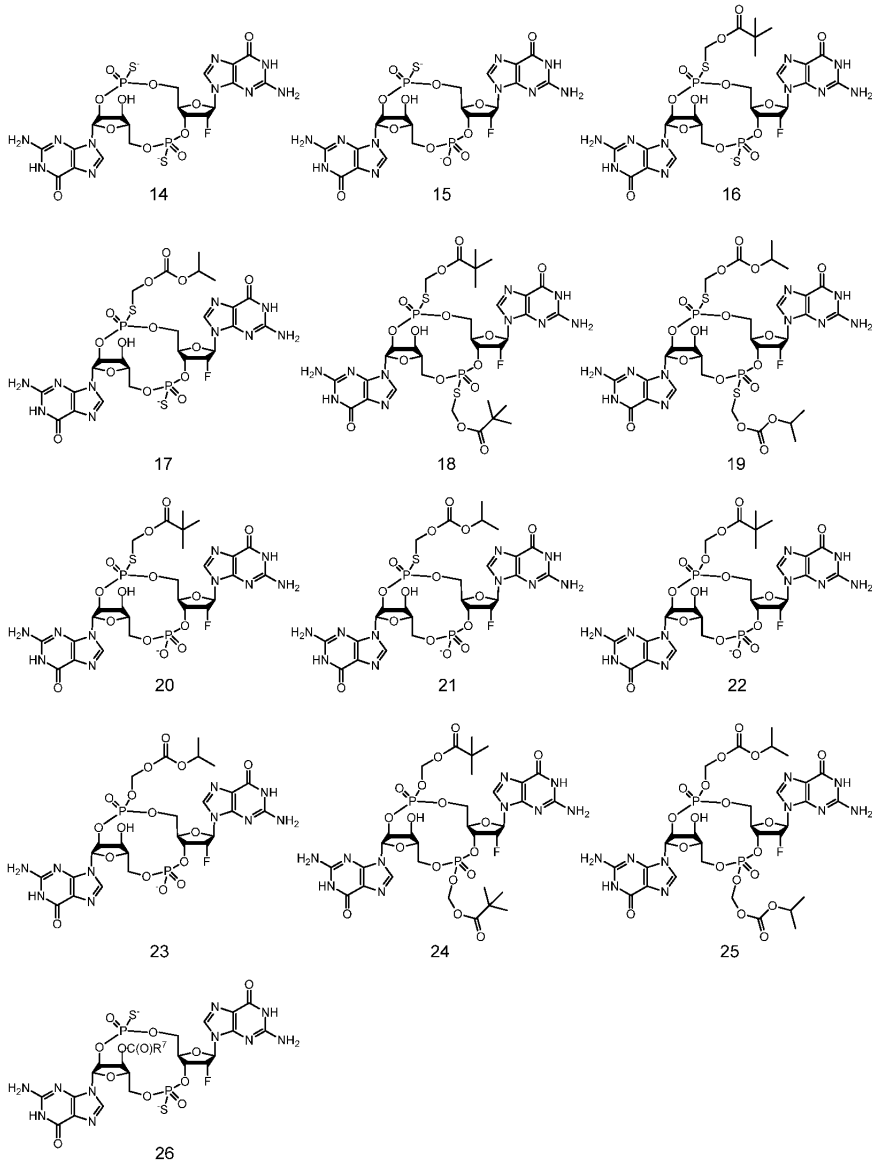
- [0787]
- [0788] 본 발명의 바람직한 실시양태가 상기에 의해 예시되었지만, 본 발명은 본원에 개시된 정확한 설명에 제한되지 않으며, 하기 청구범위의 범주 내에 있는 모든 변경에 대한 권리가 보유됨을 이해해야 한다.

도면

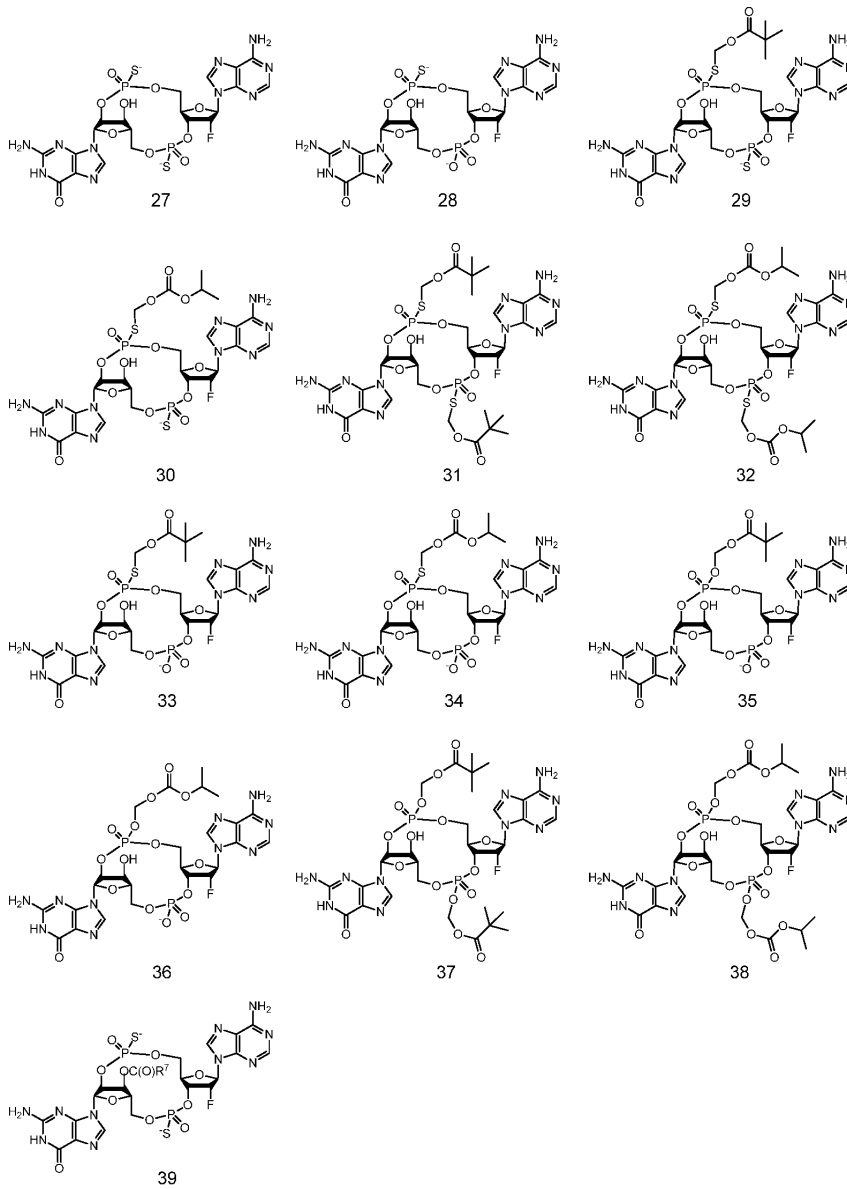
도면1



도면2



도면3



도면4

