



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월24일
(11) 등록번호 10-2514565
(24) 등록일자 2023년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4412 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4412 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7012272
- (22) 출원일자(국제) 2015년10월05일
심사청구일자 2020년10월05일
- (85) 번역문제출일자 2017년05월04일
- (65) 공개번호 10-2017-0084067
- (43) 공개일자 2017년07월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/054077
- (87) 국제공개번호 WO 2016/057424
국제공개일자 2016년04월14일
- (30) 우선권주장
62/060,454 2014년10월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20120282249 A1
US20130225580 A1*

- (73) 특허권자
케모센트릭스, 인크.
미국 캘리포니아 산카를로스 인더스트리얼 로드
835 스위트 600 (우: 94070)
- (72) 발명자
앱스워스, 카렌
미국 94111 캘리포니아 샌프란시스코 롬바드 스트리트 #24 156
왕, 유
미국 94306 캘리포니아 팔로 알토 치마러스 드라이브 550
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 11 항

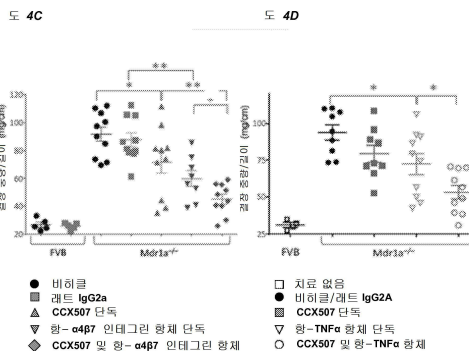
심사관 : 민경남

(54) 발명의 명칭 C-C 케모카인 수용체 타입 9 (CCR9)의 억제제 및 항-알파4베타7 인테그린 차단 항체의 조합
요법

(57) 요약

크론병 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 (IBD)의 치료가 필요한 포유동물에서 이를 치료하기 위한 조성물, 방법 및 키트가 본원에 제공된다. 상기 방법은 치료적 유효량의 케모카인 수용체 9 (CCR9) 억제제 화합물 및 베롤리주맵과 같은 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하는 조합 요법을 IBD를 지닌 대상체에 투여하는 것을 포함한다. CCR9 억제제 화합물 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하는 키트가 또한 본원에 제공된다.

대표도 - 도4cd



(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
C07K 16/2842 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

정, 이빈

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 아루바 레인
917

장, 핑글리

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 자메이카 스트
리트 1036

탄, 조앤

미국 94110 캘리포니아 샌프란시스코 바틀렛 스트
리트 410 아파트먼트 15

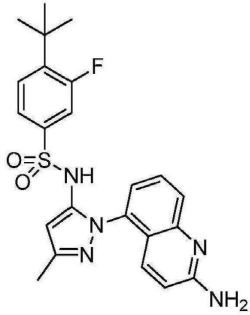
명세서

청구범위

청구항 1

포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 조성물로서, CCR9 케모카인 수용체 억제제를 포함하고, 조성물이 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체와 함께 투여되며,

여기서 CCR9 케모카인 수용체 억제제는



또는 이의 염이고, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 베돌리주맙인 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 염증성 장질환이 크론병 (CD) 또는 궤양성 대장염 (UC)인 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 조합 제형으로 투여되는 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 순차적으로 투여되는 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제가 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체 보다 먼저 투여되는 조성물.

청구항 8

제 6항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제가 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체의 투여 후에 투여되는 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

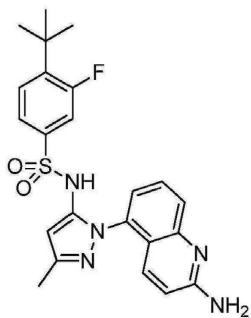
청구항 18

삭제

청구항 19

포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 조성물로서, 상기 조성물이 치료적 유효량의 CCR9 케모카인 수용체 억제제, 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하며,

여기서 CCR9 케모카인 수용체 억제제는



또는 이의 염이고, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 베롤리주맙인 조성물.

청구항 20

삭제

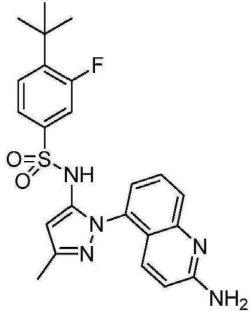
청구항 21

삭제

청구항 22

포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 키트로서, 상기 키트가 치료적 유효량의 CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체를 효과적인 투여를 위한 지시서와 함께 포함하며,

여기서 CCR9 케모카인 수용체 억제제는



또는 이의 염이고, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 베돌리주맙인 키트.

청구항 23

제 22항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 순차적 투여를 위해 제형화된 키트.

청구항 24

제 22항에 있어서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 동시 투여를 위해 제형화된 키트.

청구항 25

삭제

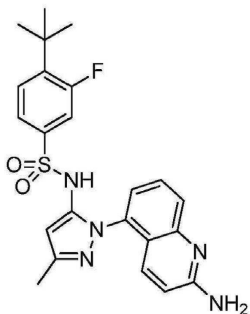
청구항 26

삭제

청구항 27

포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 조성물로서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체를 포함하고, 조성물이 CCR9 케모카인 수용체 억제제와 함께 투여되며,

여기서 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체가 베돌리주맙이고 CCR9 케모카인 수용체 억제제는



또는 이의 염인, 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 전후 참조

[0002] 본 출원은 2014년 10월 6일에 출원된 미국 가출원 62/060,454호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전문이 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 염증성 장질환(IBD)은 입, 식도, 위, 소장, 대장(결장), 직장, 및 항문과 같은 위장(GI) 관의 일부 또는 전부에 영향을 미치는 만성 염증성 병태의 그룹이다. IBD는 크론병(CD), 궤양성 대장염(UC), 및 불확정 대장염을 포함한다. CD 및 UC는 임상, 내시경 및 병리학적 특징으로 구별될 수 있다.

[0005] CD는 GI 관의 임의의 부분을 포함할 수 있는 만성 염증의 질환이다. 이 질환의 특징적인 증상은 심한 복통, 잦은 설사, 직장 출혈, 대변 절박, 및 우하복부의 팽만을 포함한다.

[0006] UC는 결장의 만성 간헐적 완화 염증 질환이다. 이 질환은 직장을 통해 그리고 결장을 통해 위로 진행되는 표면성 점막 병변을 주로 포함하는 염증의 반복적인 에피소드가 특징이다. 급성 에피소드는 만성 설사 또는 변비, 직장 출혈, 경련 및 복통을 특징으로 한다.

[0007] IBD는 염증 및 림프구, 과립구, 단핵구 및 대식세포와 같은 백혈구의 혈액으로부터 창자의 점막 또는 상피 내층으로의 침윤을 특징으로 한다. 림프구, 호중구, 대식세포 및 수지 세포를 포함하는 여러 염증 세포 유형이 IBD에 기여한다. T 림프구는, 예를 들어, T 림프구 표면 상의 부착 분자 및 내피 상의 이들의 인지체 리간드 사이

의 협조 상호작용을 통해 위장 관의 점막에 침윤된다. 예를 들어, 일부 T 및 B 림프구의 표면 상에서 발현된 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린은 GI 관의 내피 세포 상의 점막 단백질 세포 부착 분자 1(MAdCAM-1)인 이의 리간드 중 하나에 대한 결합에 의해 이러한 세포의 이동을 유도한다. 케모카인 수용체 및 리간드, 예컨대, 수용체 CCR9 및 이의 리간드 CCL25도 염증 세포, 예컨대 이펙터 메모리 T 헬퍼 세포가 IBD에서 장 상피로 이동하는데 역할을 담당한다.

[0008] IBD를 치료하기 위한 현재 요법은 수술 또는 항-중양 괴사 인자(항-TNF α) 항체, 예컨대, 인플릭시맙 및 아달리무맙, 아미노살리실레이트, 전신 코르티코스테로이드, 면역억제제, 예컨대, 티오피린 및 메토틱렉세이트, 및 이의 조합물의 이용을 포함한다. 불행히도, 일부 IBD 환자는 그러한 약물 치료에 반응을 보이지 않거나 용인될 수 없다.

[0009] 상기를 고려하여, 림프구 침윤과 관련된 다수의 경로 및/또는 다수의 세포 유형을 차단할 수 있는 IBD에 대한 효과적인 치료 요법이 이 질환을 치료하는데 유용할 수 있음이 명백하다. 본 발명은 약학적 조성물 및 관련 치료 방법과 함께 이러한 요법을 제공한다.

발명의 내용

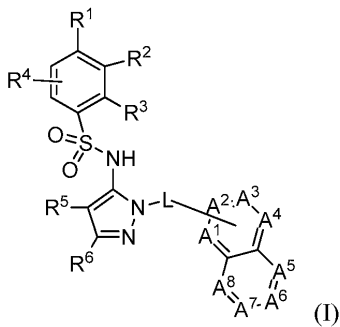
[0010] **발명의 간단 개요**

[0011] 한 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적합한 양의 CCR9 케모카인 수용체 억제제를 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 염증성 장질환은 크론병 (CD) 또는 궤양성 대장염 (UC)이다.

[0012] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 1500 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. CCR9 소분자 수용체 억제제는 약 1495, 1450, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 또는 그 미만의 분자량을 가질 수 있다.

[0013] 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 750 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. CCR9 소분자 수용체 억제제는 약 745, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300 또는 그 미만의 분자량을 가질 수 있다.

[0014] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 CCR9 소분자 억제제 또는 이의 염은 하기 화학식 (I)로 표시될 수 있다:

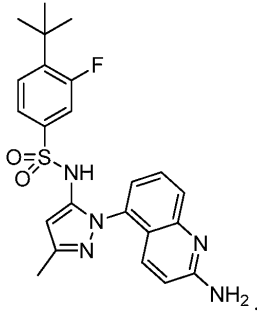


[0015] 상기 식에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, L, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7,$ 및 A^8 은 하기 정의된 바와 같다.

[0017] 일부 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맙 (ENYVIO[®]), 또는 이의 바이오시밀러, 바이오베터, 또는 생물학적동등물이다. 다른 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맙 (ENYVIO[®])이다.

[0018] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 조합 제형으로 투여된다. 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 순차적으로 투여된다. 또한 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체 보다 먼저 투여된다. 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체의 투여 후에 투여된다.

[0019] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 하기 화학식을 갖는 화합물이다:



[0020]

[0021] 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 치료적 유효량의 CCR9 케모카인 수용체 억제제, 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0022] 일부 구체예에서, 염증성 장질환은 크론병 (CD) 또는 궤양성 대장염 (UC)이다.

[0023] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 1500 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 750 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. 본원에 기재된 바와 같은 CCR9 케모카인 수용체 억제제 화합물 또는 이의 염은 화학식 (I)로 표시될 수 있다.

[0024] 일부 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맵 (ENYVIO[®]), 또는 이의 바이오시밀러, 바이오베터, 또는 생물학적동등물이다. 다른 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맵 (ENYVIO[®])이다.

[0025] 또한 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 염증성 장질환을 치료하거나 발생을 감소시키는 키트를 제공하고, 상기 키트는 치료적 유효량의 CCR9 케모카인 수용체 억제제, 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체, 및 효과적인 투여를 위한 지시서를 포함한다.

[0026] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 순차적 투여를 위해 제형화된다. 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 동시 투여를 위해 제형화된다.

[0027] 일부 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 1500 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. 다른 구체예에서, CCR9 케모카인 수용체 억제제는 750 미만의 분자량을 갖는 소분자 수용체 억제제이다. 본원에 기재된 바와 같은 CCR9 케모카인 수용체 억제제 화합물 또는 이의 염은 화학식 (I)로 표시될 수 있다. 일부 예에서, 소분자 수용체 억제제는 버시논(vercirnon)(Traficet-ENTM) 또는 CCX507이다.

[0028] 일부 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맵 (ENYVIO[®]), 또는 이의 바이오시밀러, 바이오베터, 또는 생물학적동등물이다. 다른 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체는 베돌리주맵 (ENYVIO[®])이다.

[0029] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 도면으로부터 당업자에게 명백 할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1A 및 1B는 CCR9 (CCX507)의 소분자 억제제가 레티노산 분화된 인간 T 세포가 MAdCAM-1에 결합하는 것을 제한함을 보여준다. 도 1A는 인간 PBMC가 레티노산 및 IL-12의 존재 하에 CD3 ϵ 및 CD28로 활성화되었음을 도시한다. 창자-항성 인자인 CCR9 및 $\alpha 4\beta 7$ 의 발현은 두 파라미터의 도트 플롯으로 묘사된다. CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ 세포의 백분율이 도시된다. 도 1B는 시험관내 분화된 인간 CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ T 세포의 정적 결합 검정의 데이터를 도시한다. 간단히 말해, CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ 세포를 1 μ M CCX507의 존재 또는 부재 하에 500 nM의 hCCL25와 혼합시키고, MAdCAM-1-Fc 코팅된 플레이트에 첨가하였다. 각 조건에서 MAdCAM-1에 부착한 세포의 수를 CyQUANT[®]를 사용하여 정량하고, 상대 형광 단위(RFU)로 표시하였다.

도 2A, 2B 및 2C는 입양 T 세포 전달의 마우스 모델에서 CCX507의 생체내 약역학적 효능을 예시한다. 도 2A는 단기 T 세포 트래피킹(trafficking) 모델에서 CCX507의 생체내 약역학적 범위를 결정하기 위해 이용된 실험 설계를 도시한다. 막대 그래프로서, 5-30 mg/kg의 CCX507의 존재 하에 OT-I 유래된 CD8⁺ 상피내 림프구 (IEL)의 수가 도 2B에 도시되며 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체의 존재 하에서의 수는 도 2C에 도시된다.

도 3은 회장 및 결장에서 인간 CCR9 유전자 발현의 회합을 도시한다. 크론병 환자의 생검 샘플을 수득하였다. 표준화된 유전자 발현은 말단 회장 및 결장 샘플에서 유래되었다. 도 3은 CCR9의 발현 수준에 비해 선택된 유전자의 발현 수준을 나타내는 히트 맵을 묘사한다.

도 4A, 4B, 4C 및 4D는 CCX507 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체의 조합이 단일-치료 요법에 비해 대장염에 대해 더 큰 보호를 제공하였음을 보여준다. 도 4A는 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체 및 항-TNF α 항체에 대한 투여 요법을 도시한다. 도 4B는 야생형 마우스(FVB) 및 비히클 대조군(1% HPMC), 래트 IgG2a 아이소형(isotype) 대조군, CCX507, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체, 및 CCX507과 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체의 조합물을 수용한 마우스의 결장을 묘사한 대표 사진을 제공한다. CCX507/항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체 (도 4C) 및 CCX507/항-TNF α 차단 항체 (도 4D)에 대한 정량적 결장 대 중량 비가 산점도로서 도시된다.

도 5a 및 5b는 마우스로부터의 결장 조직의 조직학적 분석 결과를 보여준다. 도 5a는 각 그룹에 대한 평균 조직 병리학적 점수를 나타내는, 개별 마우스로부터의 근위 및 원위 결장 둘 모두의 대표적인 이미지를 도시한다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체에 더하여 CCX507의 조합은 우측 패널에 도시된다. 도 5b는 연구 중인 모든 마우스에 대한 총 조직학적 점수를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] **발명의 상세한 설명**
- [0032] **I. 도입**
- [0033] 본 발명은 CCR9 억제제, 예컨대, CCR9의 소분자 억제제, 및 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 항체의 조합 요법이 크론병, 궤양성 대장염, 및 불확정 대장염과 같은 염증성 장질환의 치료에 상승작용을 할 수 있다는 예기치 않은 발견에 부분적으로 기반한다. IBD의 치료가 필요한 대상체, 예컨대, 인간 또는 동물 대상체에서 IBD를 치료하는 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 CCX507 (버시논) 및 베돌리주맵을 IBD를 지닌 대상체에 투여하여, 대상체에서 임상적 반응을 유도하거나 임상적 완화를 유지하는 것을 포함한다.
- [0034] **II. 정의**
- [0035] 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 공정을 설명할 때, 하기 용어는 달리 지시되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다.
- [0036] 본원에서 사용된 단수 형태는 한 구성원을 지닌 양태를 포함할 뿐만 아니라, 하나를 초과하는 구성원을 지닌 양태도 포함한다. 예를 들어, 단수 형태는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수 대상물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "한 세포"에 대한 언급은 복수의 그러한 세포를 포함하고 "한 작용제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 작용제에 대한 언급을 포함한다(기타 등등).
- [0037] 용어 "약" 및 "대략"은 측정의 특성 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용된 오차 정도를 일반적으로 의미한다. 전형적인, 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로, 및 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내 및 더욱 바람직하게는 2배 이내의 값을 의미할 수 있다. 본원에서 주어진 수치량은 달리 언급되지 않는 한 대략적인 것이며, 이는 용어 "약" 및 "대략"이 명시적으로 기재되지 않았을 때 유추될 수 있음을 의미한다.
- [0038] 용어 "염증성 장질환" 또는 "IBD"는, 예컨대, 크론병 (CD), 궤양성 대장염 (UC), 불확정 대장염 (IC), 및 CD 대 UC에 대해 결정적이지 아닌 IBD ("Inconclusive")와 같은 위장 질환을 포함한다. 염증성 장질환(예컨대, CD, UC, IC, 및 Inconclusive)은 모든 다른 질병, 증후군, 및 과민성 대장 증후군(IBS)을 포함하는 위장관의 이상과 구별된다. IBD-관련 질환의 예는 아교질 대장염 및 림프성 대장염을 포함한다.
- [0039] 용어 "궤양성 대장염" 또는 "UC"는 직장을 지나 상류로 진전되는 표면성 점막 병변을 특징으로 하는 결장 또는

대장의 만성 간헐적 및 재발성 염증성 장질환 (IBD)을 의미한다. 상이한 유형의 궤양성 대장염은 염증의 위치와 정도에 따라 분류된다. UC의 예는 궤양성 직장염, 직장 구불창자염, 좌측 대장염, 및 범-궤양성(전체) 대장염을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0040] 용어 "크론병" 또는 "CD"는 위장관의 임의의 부분을 포함할 수 있는 만성 염증의 질환을 의미한다. 일반적으로, 소장 및 원위 부분, 즉 회장, 및 막창자가 영향을 받는다. 다른 경우에, 이 질환은 소장, 결장, 또는 항문직장 부위에 국한된다. CD는 때로 십이지장과 위, 및 보다 드물게 식도와 입을 수반한다. UC의 예는 회결장염, 회장염, 위십이지장 크론병, 공회장염, 및 크론(육아종) 대장염을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0041] 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 영장류(예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 비제한적으로 포함하는 포유동물과 같은 동물을 의미한다.
- [0042] 용어 "C-C 케모카인 수용체타입 9", "CCR9" 또는 "CCR9 케모카인 수용체"는 TECK 및 SCYA25로도 공지된 케모카인 CCL25에 대한 수용체를 의미한다. 인간 CCR9 폴리펩티드 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NP_001243298, NP_006632, NP_112477, 및 XP_011531614에 개시된다. 인간 CCR9 mRNA(코딩) 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NM_001256369, NM_006641, NM_031200, 및 XM_011533312에 개시된다.
- [0043] 용어 "C-C 케모카인 수용체 9 억제제", "CCR9 억제제" 또는 "CCR9 케모카인 수용체 억제제"는 CCR9 수용체 폴리펩티드, 이의 변이체, 또는 이의 단편의 억제제 또는 길항제를 의미한다.
- [0044] 용어 "소분자 억제제"는 표적 분자, 생체분자, 단백질 또는 다른 생물학적 생성물을 불활성화, 억제, 또는 길항시키는 소분자 또는 저분자량 유기 화합물을 의미한다.
- [0045] 용어 " $\alpha 4\beta 7$ 인테그린"은 $\alpha 4$ 사슬 및 $\beta 7$ 사슬과 같은 두 별개의 사슬을 함유하는 이종이합체 인테그린 분자를 의미한다. 인간 인테그린 알파 4 사슬 폴리펩티드 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NP_000876에 개시된다. 인간 인테그린 알파 4 사슬 mRNA(코딩) 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NM_000885에 개시된다. 인간 인테그린 베타 7 사슬 폴리펩티드 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NP_000880, XP_005268908, 및 XP_005268909에 개시된다. 인간 인테그린 베타 7 사슬 mRNA(코딩) 서열은, 예컨대, GenBank 수탁 번호 NM_000889, XM_05268851 및 XM_05268852에 개시된다. 이것은 또한 LPAM라고도 한다.
- [0046] 용어 "항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체" 또는 "항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 중화 항체"는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 ($\alpha 4\beta 7$ 인테그린 이종이합체) 폴리펩티드 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편을 의미한다. 일부 경우에, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 차단 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린과 이의 리간드 중 어느 하나의 상호작용을 차단한다.
- [0047] 용어 "바이오시밀러"는 FDA-승인된 생물학적 제품(참조 제품)과 매우 유사하고 약물동역학, 안전성 및 효능의 측면에서 참조 제품과 임상적으로 의미있는 차이가 없는 생물학적 생성물을 의미한다.
- [0048] 용어 "생물학적동등물"은 FDA-승인된 생물학적 제품(참조 제품)과 약학적으로 동등하고 유사한 생체이용률을 갖는 생물학적 생성물을 의미한다. 예를 들어, FDA에 따르면 생물학적동등성이라는 용어는 "적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에 동일한 몰 용량으로 투여될 때 약학적 동등물 또는 약학적 대체물의 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도 및 정도에 있어서 유의한 차이가 없음"으로 정의된다(United States Food and Drug Administration, "Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations," 2003, Center for Drug Evaluation and Research).
- [0049] 용어 "바이오베타"는 FDA-승인된 생물학적 제품(참조 제품)과 동일한 부류에 속하지만 안전성, 효능, 안정성 등의 측면에서 참조 제품과 동일하지 않고 이에 비해 개선된 생물학적 생성물을 의미한다.
- [0050] 용어 "치료적 유효량"은 표적화된 병태 또는 증상을 개선시키기에 충분한 치료제의 양을 의미한다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대해, 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 보여줄 것이다. 치료 효능은 또한 "-배" 증가 또는 감소로서 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2-배, 1.5-배, 2-배, 5-배, 또는 더 큰 효과를 지닐 수 있다.
- [0051] 용어 "투여하는" 또는 "투여" 및 이의 파생어는 요망되는 생물학적 작용 부위로 작용제 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는데 사용될 수 있는 방법을 의미한다. 이러한 방법은 비경구 투여(예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 근내, 혈관내, 경막내, 비내, 유리체내, 주입 및 국소 주사), 경점막 주입, 경구 투여, 좌약으로서의 투여, 및 국소 투여를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 당업자는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 예방 또는 경

감시하기 위해 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 추가 방법을 알 것이다.

- [0052] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물(특히 인간 또는 동물)과 같은 환자에서 질병 또는 의학적 병태(예컨대 염증)를 치료하는 것 또는 치료를 의미하고, 이는 질병 또는 의학적 병태의 개선, 즉, 환자에서 질병 또는 의학적 병태의 제거 또는 퇴행 야기; 질병 또는 의학적 병태의 억제, 즉, 환자에서 질병 또는 의학적 병태의 지연 또는 발병 억제; 또는 환자에서 질병 또는 의학적 병태의 증상 완화를 포함한다. 이 용어는 특정 질병의 획득 또는 발병 위험을 예방 또는 감소시키거나, 질병 재발의 위험을 예방 또는 감소시키는 질병의 예방적 치료를 포함한다.
- [0053] "알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 지정된 탄소 원자의 수(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개 탄소 원자를 의미함)를 갖는 선형, 고리형, 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있는 탄화수소 기를 의미한다. 용어 "사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 지정된 탄소의 수를 갖는 사이클릭 알킬 기를 의미하고 이는 용어 "알킬"의 서브세트이다. 용어 "알킬"의 다른 서브세트는 두 상이한 유형의 비사이클릭 알킬 기를 의미하는 "선형" 및 "분지형" 알킬 기를 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 포함한다. 이러한 예의 목록에서, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 n-부틸 알킬의 예는 또한 "선형 알킬" 기의 예이다. 유사하게, 이소프로필 및 t-부틸은 또한 "분지형 알킬" 기의 예이다. 사이클로펜틸, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄은 "사이클로알킬" 기의 예이다. 일부 구체예에서, 사이클로프로필은 두 다른 모이어티 사이의 브릿징 기로서 이용되고, -CH(CH₂)CH-로서 표시될 수 있다. "알킬" 기는 달리 지시되지 않는 한 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 알킬의 예는 할로알킬, 티오알킬, 아미노알킬 등을 포함한다. 적합한 치환된 알킬의 추가적인 예는 하이드록시-이소프로필, -C(CH₃)₂-OH, 아미노메틸, 2-니트로에틸, 4-시아노부틸, 2,3-디클로로펜틸, 및 3-하이드록시-5-카르복시헥실, 2-아미노에틸, 펜타클로로에틸, 트리플루오로메틸, 2-디에틸아미노에틸, 2-디메틸아미노프로필, 에톡시카르보닐메틸, 메타닐설파닐메틸, 메톡시메틸, 3-하이드록시펜틸, 2-카르복시부틸, 4-클로로부틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 치환된 알킬에 대한 적합한 치환기는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R" -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR''S(O)NR'R", -NR''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R'R'', -OSiR'R'R'', -N₃, 치환되거나 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환되거나 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴을 포함한다. 가능한 치환기의 수는 0 내지 (2m+1)의 범위이고, 여기서 m'은 그러한 라디칼의 총 탄소 원자 수이다. 치환된 알킬에 관해 R', R" 및 R"' 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알키닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 기를 의미한다. R' 및 R"가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 질소 원자와 함께 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다(예를 들어, -NR'R"은 1-피롤리딘 및 4-모르폴리닐을 포함한다). 더욱이, R' 및 R", R" 및 R"', 또는 R' 및 R"'은 이들이 부착된 원자(들)와 함께 치환되거나 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.
- [0054] "알콕시"는 -O-알킬을 의미한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 등을 포함한다.
- [0055] "알케닐"은 선형, 고리형 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있는 불포화된 탄화수소 기를 의미한다. 2-8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기가 바람직하다. 알케닐 기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있다. 알케닐 기의 예는 에틸, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부트-2-에닐, n-헥스-3-에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐 등을 포함한다. 알케닐 기는 달리 지시되지 않는 한 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0056] "알키닐"은 선형, 고리형 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있는 불포화된 탄화수소 기를 의미한다. 2-8개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 기가 바람직하다. 알키닐 기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유할 수 있다. 알키닐 기의 예는 에틸, n-프로피닐, n-부트-2-이닐, n-헥스-3-이닐 등을 포함한다. 알키닐 기는 달리 지시되지 않는 한 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0057] "알킬아미노"는 -N(알킬)₂ 또는 -NH(알킬)을 의미한다. 알킬아미노 기가 2개의 알킬 기를 함유할 때, 알킬 기들

은 함께 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 알킬아미노 기의 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있음이 이해되어야 한다. 알킬아미노 기의 예는 메틸아미노, 3차-부틸아미노, 디메틸아미노, 디이소프로필아미노, 모르폴리노 등을 포함한다.

[0058] 치환된 알킬 기로서 "아미노알킬"은 모노아미노알킬 또는 폴리아미노알킬 기를 의미하고, 가장 전형적으로 1-2개의 아미노 기로 치환된다. 예는 아미노메틸, 2-아미노에틸, 2-디에틸아미노에틸 등을 포함한다.

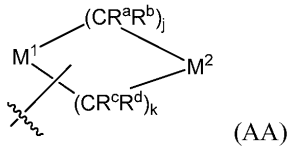
[0059] "아릴"은 함께 융합되거나 공유적으로 연결될 수 있는 단일 고리(바이사이클릭) 또는 다중 고리(바람직하게는 바이사이클릭)를 갖는 폴리불포화된 방향족 탄화수소 기를 의미한다. 6-10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기가 바람직하고, 이 때 이러한 탄소 원자 수는 예를 들어 C₆₋₁₀으로 지정될 수 있다. 아릴 기의 예는 페닐 및 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 바이페닐 등을 포함한다. 아릴 기는 달리 지시되지 않는 한 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 아릴에 적합한 치환기는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬 및 치환된 알킬에 대해 상기 논의된 치환기를 포함한다.

[0060] "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 나타낸다.

[0061] 치환된 알킬 기로서 "할로알킬"은 모노할로알킬 또는 폴리할로알킬 기를 의미하고, 가장 전형적으로 1-3개의 할로겐 원자로 치환된다. 예는 1-클로로에틸, 3-브로모프로필, 트리플루오로메틸 등을 포함한다.

[0062] "헤테로사이클릭"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 (전형적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 함유하는 포화되거나 불포화된 비방향족 기를 의미한다. 바람직하게는, 이러한 기는 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 함유한다. 더욱 바람직하게는, 이러한 기는 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 함유한다. 헤테로사이클 기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티롤락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이드란티온, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-디옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누칼리딘 등을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클릭 기는, 비록 이들이 아릴 또는 헤테로아릴 고리계에 융합되거나 공유적으로 연결될 수 있으나, 모노사이클릭이다.

[0063] 예시적인 헤테로사이클릭 기는 하기 화학식 (AA)로 표시될 수 있다:



[0064]

[0065] 상기 식에서, 화학식 (AA)는 M¹ 또는 M² 상의 자유 원자기를 통해 부착되고; M¹은 O, NR^e, 또는 S(O)¹을 나타내고; M²는 CR^fR^g, O, S(O)¹, 또는 NR^e를 나타내고; 예를 들어, CR^f, CR^g, 또는 N과 같이 M¹ 또는 M² 상에 자유 원자기를 생성하기 위해 하나의 R^f, R^g, 또는 R^e를 생략해야 할 수 있고; l은 0, 1 또는 2이고; j는 1, 2 또는 3이고 k는 1, 2 또는 3이고, 단, j + k는 3, 4, 또는 5이며; R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g는 수소, 할로겐, 비치환되거나 치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂₋₈ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂₋₈ 알키닐, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NR^hSO₂Rⁱ-NR^hRⁱ, -OR^h, -SiR^hRⁱR^j, -OSiR^hRⁱR^j, -Q¹COR^h, -Q¹CO₂R^h, -Q¹CONR^hRⁱ, -Q¹NR^hCORⁱ, -Q¹SO₂R^h, -Q¹SO₂NR^hRⁱ, -Q¹NR^hSO₂Rⁱ, -Q¹NR^hRⁱ, -Q¹OR^h로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Q¹은 C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌 및 C₂₋₄ 알키닐렌으로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고, R^h, Rⁱ 및 R^j는 수소 및 C₁₋₈ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ 및 R^j 치환기들 각각의 지방족 부분은 할로겐, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NRⁿR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ,

$-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-NR^nR^o$, $-NR^nS(O)NH_2$ 및 $-NR^nS(O)_2NHR^o$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 임의로 치환되며, R^n , R^o 및 R^p 는 독립적으로 비치환된 C_{1-8} 알킬이다. 추가로, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , 및 R^g 중 임의의 2개가 합쳐져 브릿지 또는 스피로사이클릭 고리계를 형성할 수 있다.

[0066] 바람직하게는, 수소가 아닌 기인 $R^a + R^b + R^c + R^d$ 의 수는 0, 1 또는 2이다. 더욱 바람직하게는, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , 및 R^g 는 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_{1-8} 알킬, $-C(O)R^h$, $-CO_2R^h$, $-C(O)NR^hR^i$, $-NR^hCOR^i$, $-SO_2R^h$, $-SO_2NR^hR^i$, $-NSO_2R^hR^i$, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^h$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 R^h 및 R^i 는 수소 및 비치환된 C_{1-8} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , 및 R^g 치환기들 각각의 지방족 부분은 할로젠, $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)NR^nR^o$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^n$, $-SO_2NR^nOR^o$, $-NHSO_2R^n$, $-NR^nSO_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)NR^nR^o$, $-NHC(O)NR^nR^o$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-NR^nR^o$, $-NR^nS(O)NH_2$ 및 $-NR^nS(O)_2NHR^o$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 임의로 치환되며, R^n , R^o 및 R^p 는 독립적으로 비치환된 C_{1-8} 알킬이다.

[0067] 더욱 바람직하게는, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , 및 R^g 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , 및 R^g 중 적어도 3개는 수소이다.

[0068] "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 방향족 기를 의미한다. 예는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴 또는 티에닐을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 기는 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 등과 같이 적어도 하나의 아릴 고리 질소 원자를 갖는 것들이다. 바람직한 6-고리 헤테로아릴계는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 등을 포함한다. 바람직한 5-고리 헤테로아릴계는 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴 등을 포함한다.

[0069] 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 또는 헤테로원자에 부착될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 고리를 가질 수 있다. 다수의 고리가 존재하는 경우, 이들은 함께 융합되거나 공유적으로 연결될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(전형적으로 1 내지 5개 헤테로원자)를 함유하여야 한다. 바람직하게는, 이러한 기는 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 함유한다. 더욱 바람직하게는, 이러한 기는 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 함유한다. 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 달리 지시되지 않는 한 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 기의 경우, 치환은 탄소 원자 또는 헤테로원자 상에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 치환이 옥소($-O$ 또는 O^-)일 때, 생성된 기는 카르보닐($-C(O)-$) 또는 N-옥사이드($-N^+-O^-$) 또는 $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 를 가질 수 있다.

[0070] 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 및 치환된 알키닐에 적합한 치환기는 0 내지 $(2m'+1)$ 범위의 수의 할로젠, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, 옥소($-O$ 또는 O^-), $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''-NO_2$, $-NR'C(O)R''$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, 치환되거나 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환되거나 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 3-

내지 10-원 헤테로사이클릴을 포함하고, 이 때 m'은 그러한 라디칼의 총 탄소 원자 수이다.

[0071] 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 적합한 치환기는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", 옥소(-O 또는 -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR'C(O)NR'R"', -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)₂R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")-NR"', -SiR'R'R"', -N₃, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알키닐, 치환되거나 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환되거나 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴을 포함한다. 가능한 치환기의 수는 방향족 고리계 상에서 0 내지 열린 원자개의 총 수의 범위이다.

[0072] 상기 이용된 대로, R', R" 및 R"'은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알키닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 및 치환되거나 비치환된 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 기를 나타낸다. R' 및 R"이 동일한 질소 원자에 부착할 때, 이들은 질소 원자와 함께 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다(예를 들어, -NR'R"은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함한다). 더욱이, R' 및 R", R" 및 R"', 또는 R' 및 R"'은 이들이 부착된 원자(들)와 함께 치환되거나 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.

[0073] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CH₂)_q-U-의 치환기로 대체될 수 있고, 이 때 T 및 U는 독립적으로 -NR"'-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -A'-(CH₂)_r-B'-의 치환기로 대체될 수 있고, 이 때 A' 및 B'는 독립적으로 -CH₂-, -O-, -NR"'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR"'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 그렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-의 치환기로 대체될 수 있고, 이 때 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 -O-, -NR"'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 또는 -S(O)₂NR'-'이다. -NR"'- 및 -S(O)₂NR'-'의 치환기 R"'은 수소 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬이다.

[0074] "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 실리콘(Si)을 포함하는 것을 의미한다.

[0075] "약학적으로 허용되는" 담체, 희석제, 또는 부형제는 제형의 다른 성분과 양립하고 그 수용체에 해롭지 않은 담체, 희석제, 또는 부형제이다.

[0076] "약학적으로 허용되는 염"은 포유동물과 같은 환자로의 투여를 위해 허용되는 염을 의미한다(예컨대, 주어진 투여 요법에 허용되는 포유동물 안전성을 갖는 염). 그러한 염은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 염기를 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 이가망간, 포타슘, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 일차, 이차, 삼차 및 사차 아민의 염, 예를 들어, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 산을 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루코론산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토바이온산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 니트르산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다.

- [0077] 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19]을 참조하라). 본 발명의 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하며 이는 이러한 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 가능케 한다.
- [0078] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 특성, 예를 들어, 극성 용매 중에서의 용해도에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 다른 점에서는 염은 본 발명의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0079] "이의 염"은 산의 수소가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온에 의해 대체될 때 형성된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 염은, 비록 이것이 환자에게 투여하기 위한 것이 아닌 중간체 화합물의 염에 필요한 것은 아니지만, 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0080] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 프로드러그는 종종 유용한데, 그 이유는, 일부 경우에, 이들이 모 약물보다 더 용이하게 투여될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모 약물보다 약학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 프로드러그의 가수분해 절단 또는 산화 활성화에 의존하는 것들과 같은, 광범하게 다양한 프로드러그 유도체가 당 분야에 공지되어 있다. 프로드러그의 예는, 비제한적으로, 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 이후 활성 물질인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본 발명의 화합물일 것이다. 추가적인 예는 본 발명의 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.
- [0081] 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 또한, 프로드러그는 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학 시약을 갖는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.
- [0082] 프로드러그는 변형체가 일상적 조작 또는 생체 내에서 모 화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴에 의해 제조될 수 있다. 프로드러그는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 또는 카르복실 기가, 포유동물 대상체에 투여될 때, 절단되어 자유 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 또는 카르복실 기를 각각 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예는 본 발명의 화합물의 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 프로드러그의 제조, 선택, 및 사용은 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있고, 이들 각각은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.
- [0083] 본 발명의 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 대사산물의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "대사산물"은 본 발명의 화합물(또는 이의 염)의 대사 유도체의 약학적으로 허용되는 형태를 의미한다. 일부 양태에서, 대사산물은 생체내에서 활성 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 화합물의 기능적 유도체일 수 있다. 다른 양태에서, 대사산물은 활성 화합물일 수 있다.
- [0084] 용어 "산 등배전자체"는 달리 언급되지 않는 한 카르복실산과 유사한 수준의 활성(또는 용해도와 같은 다른 화합물 특성)을 제공하는 산성 작용기 및 입체 및 전자 특성을 갖는, 카르복실산을 대체할 수 있는 기를 의미한다. 대표적인 산 등배전자체는 하이드록삼산, 설프산, 설프산, 설프아미드, 아실-설프아미드, 포스폰산, 포스핀산, 인산, 테트라졸, 및 옥소-옥사디아졸을 포함한다.
- [0085] 본 발명의 특정 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 둘 모두는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다수의 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다(즉, 다형태로서). 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.
- [0086] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 및 개별적 이성질체(예를 들어, 분리된 거울상 이성질체)가 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 자연적이지 않은 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어, 삼중수소(³H), 요오드-

125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체는 방사성이든 아니든 간에 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0087] 본 발명의 화합물은 검출가능한 표지를 포함할 수 있다. 검출가능한 표지는 일반적으로 마이크로몰 미만, 아마도 나노몰 미만 및 가능하게는 피코몰 미만의 낮은 농도에서 검출가능하고, 분자 특성(예컨대, 분자량, 질량 대 전하 비, 방사성, 레독스 전위, 발광, 형광, 전자기 특성, 결합 특성 등)의 차이로 인해 다른 분자와 쉽게 구별될 수 있는 기이다. 검출가능한 표지는 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 전기적, 자기적, 전자기적, 광학적 또는 화학적 수단 등에 의해 검출될 수 있다.

[0088] 합텐 표지(예컨대, 바이오틴, 또는 호스래디쉬 퍼옥시다제 항체와 같은 검출가능한 항체와 함께 사용되는 표지); 질량 태그 표지(예컨대, 안정한 동위원소 표지); 방사성동위원소 표지(³H, ¹²⁵I, ³⁵S, ¹⁴C, 또는 ³²P 포함); 금속 킬레이트 표지; 형광 표지를 포함하는 발광 표지(예컨대, 플루오레세인, 이소티오시아네이트, 텍사스 레드, 로다민, 그린 형광 단백질 등), 인광 표지, 및 전형적으로 0.1 초과의 양자 수율을 갖는 화학발광 표지; 전자활성 및 전자 전달 표지; 조효소, 유기금속 촉매 호스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제 및 ELISA에 일반적으로 사용되는 것들을 포함하는 효소 조절제 표지; 광민감제 표지; Dynabeads를 포함하는 자기 비드 표지; 콜로이드 금, 은, 셀레늄, 또는 기타 금속과 같은 비색 표지 및 금속 줄 표지(모든 목적을 위해 전문가가 참조로서 본원에 포함된 미국 특허 번호 5,120,643호를 참조하라), 또는 착색 유리 또는 플라스틱(예컨대, 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 라텍스 등) 비드 표지; 및 카본 블랙 표지를 포함하는 광범하게 다양한 검출가능한 표지가 본 발명의 범위 내에 있다. 그러한 검출가능한 표지의 사용을 교시한 특허는 미국 특허 출원 3,817,837호; 3,850,752호; 3,939,350호; 3,996,345호; 4,277,437호; 4,275,149호; 4,366,241호; 6,312,914호; 5,990,479호; 6,207,392호; 6,423,551호; 6,251,303호; 6,306,610호; 6,322,901호; 6,319,426호; 6,326,144호; 및 6,444,143호를 포함하며, 이들은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0089] 검출가능한 표지는 시판되거나 당업자에게 공지된 대로 제조될 수 있다. 검출가능한 표지는 임의의 적절한 위치에 있을 수 있는 반응성 작용기를 이용하여 화합물에 공유적으로 부착될 수 있다. 검출가능한 표지는 부착시키는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 반응성기가 알킬, 또는 아릴 핵에 연결된 치환된 알킬 사슬에 부착되는 경우, 반응성기는 알킬 사슬의 말단 위치에 있을 수 있다.

[0090] **III. 구체예의 상세한 설명**

[0091] **A. 조합 요법에 의해 입증된 장질병의 치료**

[0092] 본 발명은 CCR9 억제제 및 항-α4β7 인테그린 항체를 포함하는 조합 요법에 기반한 방법, 조성물 및 키트를 제공한다. 이 요법은 대상체에서 크론병 (CD) 및 궤양성 대장염 (UC)과 같은 IBD를 치료하는데 유용하다. 본 발명은 CCR9 억제제 및 항-α4β7 인테그린 항체의 상승적 조합이 IBD를 치료하는데 효과적이라는 예기치 않은 발견에 부분적으로 기반한다.

[0093] **1. 크론병**

[0094] 본 발명의 조성물, 방법 및 키트는 모든 유형의 CD를 포함하는 CD를 지닌 대상체에 이용될 수 있다. CCR9 억제제 및 항-α4β7 인테그린 항체의 조합 요법은 CD를 지닌 대상체에서 임상 반응을 유도하거나 임상 완화를 유지하기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 CD의 하나 이상의 증상의 중증도를 완화, 감소 또는 최소화한다.

[0095] CD의 증상은 설사, 발열, 피로, 복통 또는 경련, 혈변, 구강 궤양, 식욕 감소, 체중 감소, 및 항문주위병을 포함한다. CD의 추가적인 증상 또는 특징은 내시경, 예컨대, 상부위장관내시경(esophagogastroduodenoscopy), 대장내시경, 구불창자내시경, 내시경 역행 채담관 조영술, 내시경 초음파, 및 풍선 내시경에 의해 평가될 수 있고, 생검의 조직학은 GI 관을 형성한다. 질병의 중증도는 경도 내지 중등도, 중등도 내지 중증도, 및 중증도/전격 질병으로 분류될 수 있다. CD에 대한 추가적인 설명은, 예를 들어, 문헌[Lichtenstein et al., *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2):2465-83]에 기재되었다.

[0096] CD의 중증도 뿐만 아니라 조합 요법에 대한 임상 반응은 크론병 활성 지수 또는 CDAI와 같은 임상 지수를 이용하여 결정될 수 있다(Best et al., *Gastroenterology*, 1976, 70:439-44). 이 지수는 CD를 지닌 환자의 증상을 정량하는데 사용된다. CDAI는 임상 반응 또는 CD의 완화를 정의하는데 이용될 수 있다. CDAI는 8개의 인자로 구성되며, 각각은 가중치 또는 배율로 조정 후에 합산된다(합계). 8개의 인자는 점액 대변의 수, 복통, 일반적인 건강 상태, 장외 합병증, 항설사 약물, 복부 종괴, 헤마토크릿(hemacrit), 및 체중을 포함한다. 크론병의 완

화는 일반적으로 150점 미만의 CDAI의 하락 또는 감소로서 정의된다. 중증 질환은 전형적으로 450점 초과 값으로서 정의된다. 특정 양태에서, 크론병 환자에서 특정 약물에 대한 반응은 기준선(치료 0주)으로부터 70점 초과 CDAI의 하락으로서 정의된다.

[0097] CDAI와 같은 임상 지수를 이용하여 본원에 기재된 조합 요법이 크론병을 지닌 환자에서 임상 반응 또는 임상 완화를 유도하는 지를 결정할 수 있다. 일부 구체예에서, 조합 요법을 받았을 때 환자의 CDAI 점수가 기준선으로부터 70점 이상 감소하는 경우, 환자는 임상 반응이 있는 것이다. 환자의 CDAI 점수가 치료의 유도 단계의 끝에 150점 미만으로 감소하는 경우, 환자는 CD의 임상 완화 중이다.

[0098] **2. 케양성 대장염**

[0099] 본 발명의 조성물, 방법 및 키트는 모든 유형의 UC를 포함하는 UC를 지닌 대상체에 이용될 수 있다. CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 조합 요법은 UC를 지닌 대상체에서 임상 반응을 유도하거나 임상 완화를 유지하기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조합 요법은 UC의 하나 이상의 증상의 중증도를 완화, 감소 또는 최소화한다.

[0100] UC의 증상은 설사, 복통 및 경련, 직장통, 직장 출혈, 갑작스런 배변감(urgency to have a bowel movement), 불안정한 배변감(inability to have a bowel movement), 체중 감소, 피로, 발열, 또는 빈혈을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 질병의 중증도는 경도 내지 중등도, 중등도 내지 중증도, 및 중증도/전격 질병으로 분류될 수 있다. 예컨대, 문헌[Kornbluth et al., Am J Gastroenterol, 2004, 99(7):1371-85]을 참조하라.

[0101] UC의 질병 활성 및 치료에 대한 반응은 종합 지수 채점 시스템을 사용한 정량 분석에 의해 평가될 수 있다. 일반적으로, 임상적 UC 질병 활성을 평가할 때 임상 증상, 삶의 질, 내시경 평가 및 조직학 평가와 같은 적어도 4가지 인자 또는 변수를 고려한다. 예를 들어, 대장염 활성 지수(CAI)는 다음 질병 증상: 대장내시경에 기반한 결장의 염증, 설사, 복통 및 경련, 및 혈변의 정량적 측정이다. 중증도의 UC 내시경 지수(UCEIS)와 같은 표준화된 내시경 점수 시스템은 환자의 질병 지수 점수를 설정하는데 유용하다. 다른 유용한 질병 활성 지수는 Mayo 임상 점수(예컨대, 문헌[Rutgeert et al., N Eng J Med, 2005, 353(23):2462-76]을 참조하라) 및 변형된 Mayo 질병 활성 지수(MMDAI; 예컨대, 문헌[Schroeder et al., N Eng J Med, 1987, 317(26):1625-9]을 참조하라)를 포함한다. Mayo 임상 채점 시스템에 사용되는 4개의 인자는 대변(배변) 빈도, 직장 출혈, 내시경 소견, 및 질병 중증도에 대한 의사의 전반적인 평가(예컨대, 일일 복부 불편감 및 건강 상태의 일반적인 느낌)를 포함한다.

[0102] Mayo 임상 점수에 비해, MMDAI는 1의 내시경 점수로부터 "부스러짐성(friability)"의 제거를 포함한다. 따라서, 부스러짐성의 존재는 2 또는 3의 내시경 점수를 반영한다. MMDAI는 4가지 하위점수를 평가하고(배변 빈도, 직장 출혈, 내시경 외관, 및 의사의 전반적인 평가), 각각은 0 내지 3의 눈금이며 총 점수는 최대 12이다.

[0103] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 조합 요법에 대한 UC를 지닌 대상체에 의한 임상 반응은 MMDAI 점수에서 기준선으로부터 2점 이상 및 기준선으로부터 25% 이상의 감소, 및/또는 직장 출혈 하위점수에서 기준선으로부터 1점 이상의 감소에 해당한다. 다른 구체예에서, 임상 반응은 Mayo 임상 점수에서 3점 이상 및 기준선으로부터 30%의 감소에 해당한다.

[0104] 조합 요법이 투여된 UC 대상체에 의한 임상 완화는 직장 출혈에 대해 점수 0 및 배변 빈도 및 MMDAI 하위척도를 이용한 의사의 평가에 대해 2점 이하의 합친 점수에 해당할 수 있다. 다른 구체예에서, UC를 지닌 대상체에서 임상 완화는 Mayo 임상 점수가 2점 이하이고 1점을 초과하는 개별 하위점수(배변 빈도, 직장 출혈, 내시경 외관, 및 의사의 전반적인 평가)가 없는 것을 의미한다.

[0105] **B. CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 조합 요법**

[0106] IBD를 지닌 대상체에서 염증을 감소시키는데 있어서 CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 상승적 효과를 이용하는 방법, 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체 둘 모두를 포함하는 조합 치료는 화합물/항체 단독에 비해 IBD의 하나 이상의 증상을 치료하는데 더욱 효과적이다.

[0107] **1. 케모카인 수용체 타입 (CCR9) 억제제**

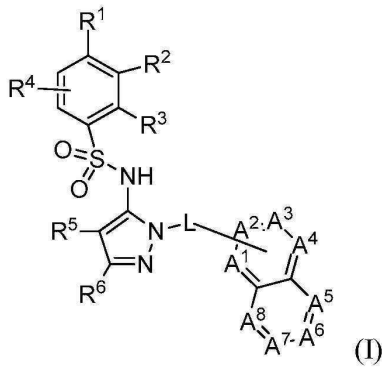
[0108] 본 발명은 CCR9 활성을 조절하는 화합물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 항-염증 또는 면역조절 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 케모카인 수용체 기능을 특이적으로 조절하거나 억제함에 의해 부적절한 T-세포 트래피킹을 방해하는 것으로 고려된다. 케모카인 수용체는 케모카인과 같은 세포외 리간드와 상호작용하여, 화학주성, 증가된 세포내 칼슘 이온 농도 등과 같은 리간드에 대한 세포 반응을 매개하는 필수 막 단백질이다. 따라서, 케모카인 수용체 기능의 조절, 예컨대, 케모카인 수용체-리간드 상호작용의 방해는 케모카인

수용체 매개된 반응을 억제 또는 감소시킬 뿐만 아니라, 케모카인 수용체 매개된 병태 또는 질병을 치료하거나 예방할 수 있다.

[0109] 임의의 특정 이론에 구속되지 않으며, 본원에 제공된 화합물은 CCR9와 이의 리간드 CCL25 사이의 상호작용을 방해한다고 여겨진다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 유력한 CCR9 길항제로서 작용하며, 이 길항 활성은 CCR9에 대한 특징적인 질병 상태 중 하나인 염증에 대해 동물 시험에서 추가로 확인되었다. 본 발명에 의해 고려되는 화합물은 본원에 제공된 예시적인 화합물 및 이의 염을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0110] 예를 들어, 유용한 화합물은 유력한 CCR9 길항제로서 작용하며, 이 길항 활성은 CCR9에 대한 특징적인 질병 상태 중 하나인 염증에 대해 동물 시험에서 추가로 확인되었다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 염증성 장질환, 예컨대, 궤양성 대장염 및 크론병의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0111] 일부 구체예에서, CCR9 억제제, 예컨대, 본 발명의 CCR9 소분자 억제제, 또는 이의 염은 하기 화학식 (I)로 표시된다:



[0112]

[0113] 상기 식에서, R¹은 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬아미노, 및 치환되거나 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0114] R²는 H, F, Cl, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시이거나;

[0115] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 비방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0116] R³는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

[0117] R⁴는 H 또는 F이고;

[0118] R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

[0119] R⁶은 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 아미노알킬이고;

[0120] R^a는 H 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬이고;

[0121] 이 때 R⁵ 및 R⁶은 함께 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0122] L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고;

[0123] A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 및 A⁸ 각각은 N, N-O, 및 -CR⁸-로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 이 때 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 및 A⁸ 중 적어도 하나 및 2개 이하는 N 또는 N-O이고;

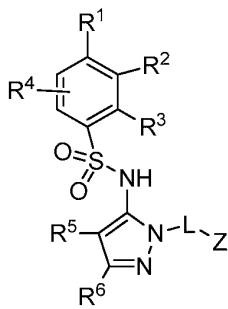
[0124] R^8 은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알콕시, 및 $-NR^{20}R^{21}$, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0125] R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬이다.

[0126] 화학식 (I)의 일부 구체예에서, A^1 또는 A^2 중 하나는 N 또는 N-O이고, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , 및 A^8 의 나머지는 $-CR^8-$ 이며, 이 때 각 R^8 은 독립적으로 선택된다.

[0127] 일부 구체예에서, A^2 , A^3 , A^4 , 및 A^5 중 2개는 N 또는 N-O이고, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , 및 A^8 의 나머지는 $-CR^8-$ 이며, 이 때 각 R^8 은 독립적으로 선택된다.

[0128] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 조성물 또는 이의 염은 하기 화학식 (II)로 표시된다:



[0129] 상기 식에서, R^1 은 치환되거나 비치환된 C_{2-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알콕시, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬아미노, 및 치환되거나 비치환된 C_{3-10} 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0131] R^2 는 H, F, Cl, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알콕시이거나;

[0132] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 비방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0133] R^3 는 H, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

[0134] R^4 는 H 또는 F이고;

[0135] R^5 는 H, F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

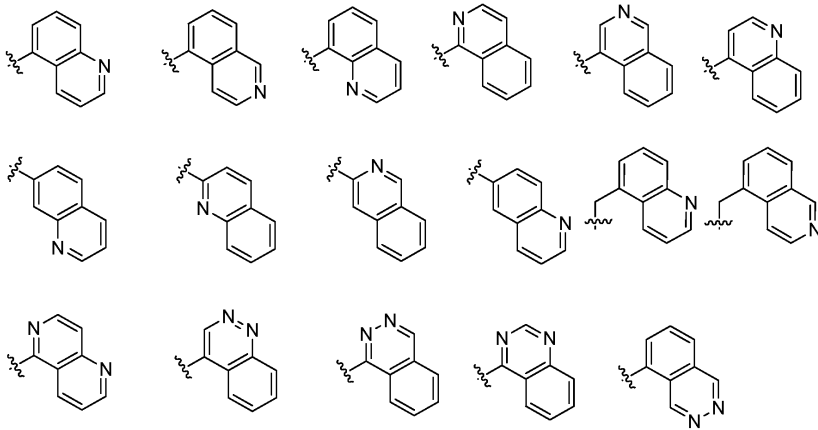
[0136] R^6 은 H, 할로, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알콕시이고;

[0137] R^a 는 H 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-8} 알킬이고;

[0138] 이 때 R^5 및 R^6 은 함께 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0139] L은 결합, $-CH_2-$, 또는 $-CH(CH_3)-$ 이고;

[0140] Z는



[0141]

[0142] 및 이의 N-옥사이드로 구성된 군으로부터 선택되고;

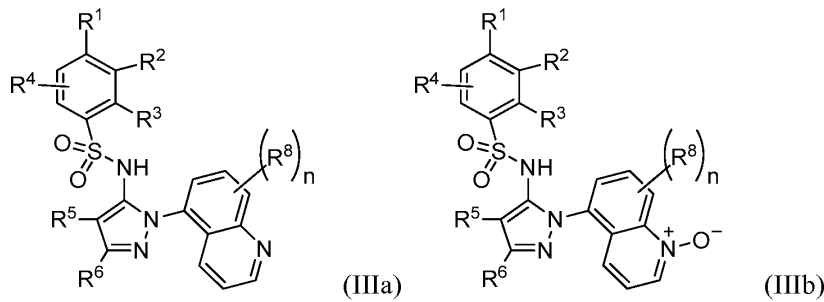
[0143] 이 때 Z 기는 비치환되거나 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환기로 치환될 수 있고;

[0144] 각 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 및 -NR²⁰R²¹, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0145] R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬이다.

[0146] 화학식 (II)의 일부 구체예에서, Z는 치환되거나 비치환된 퀴놀리닐, 치환되거나 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환되거나 비치환된 1,6-나프티리디닐, 치환되거나 비치환된 신놀리닐, 치환되거나 비치환된 프탈라지닐, 치환되거나 비치환된 퀴나졸리닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0147] 한 구체예에서, 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 조성물, 또는 이의 염은 하기 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)로 표시된다:



[0148]

[0149] 상기 식에서, R¹은 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬아미노, 및 치환되거나 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

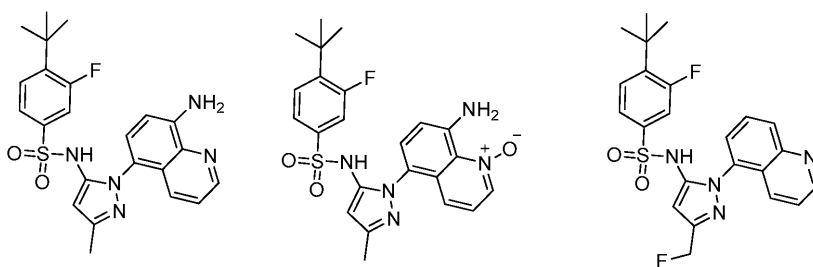
[0150] R²는 H, F, Cl, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시이거나;

[0151] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 비방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

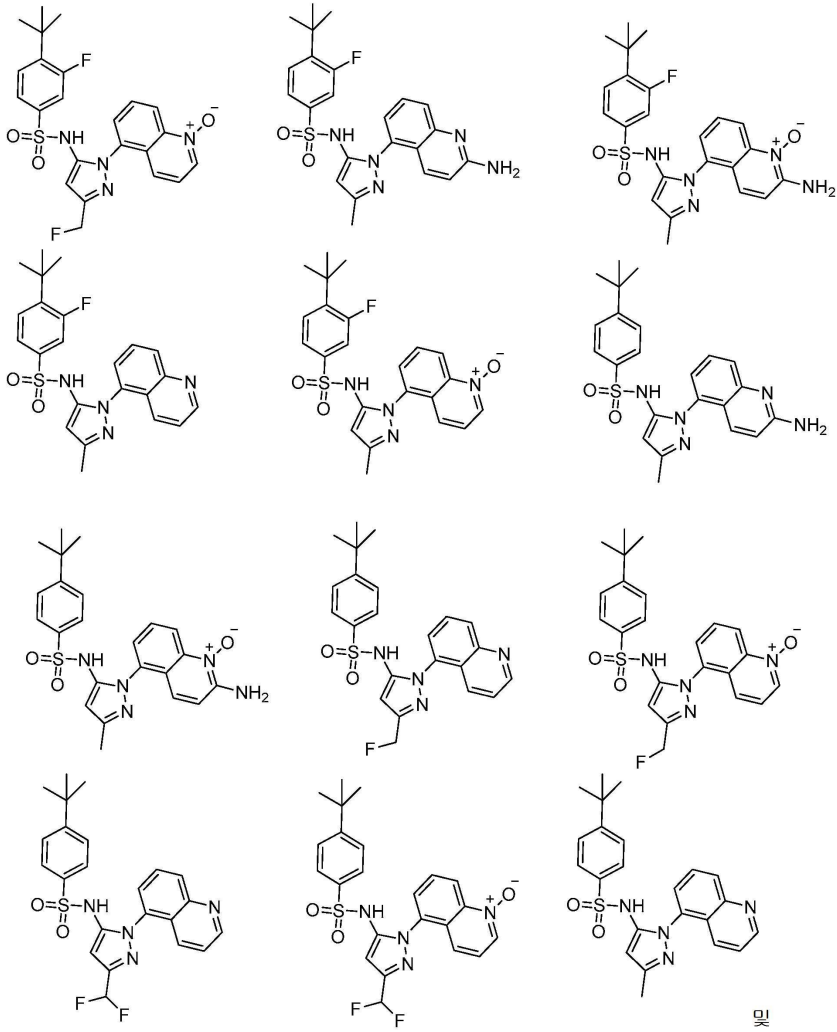
[0152] R³는 H, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

[0153] R⁴는 H 또는 F이고;

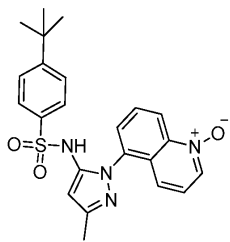
- [0154] R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;
- [0155] R⁶은 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시이고;
- [0156] R^a는 H 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬이거나;
- [0157] 이 때 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고;
- [0158] 각 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 및 -NR²⁰R²¹, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 및 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0159] R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬이고;
- [0160] n은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0161] 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb) 또는 이의 염의 한 구체예에서, R¹은 -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(CH₂CH₂)CN, -C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃, 및 모르폴리노로 구성된 군으로부터 선택되고; R²는 H, F, 또는 Cl이거나; R¹ 및 R²는 함께 -OC(CH₃)₂CH₂- 또는 -C(CH₃)₂CH₂CH₂-를 형성할 수 있고; R³은 H, -CH₃, 또는 -OCH₃이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 H이고; R⁶은 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, 또는 -CONH₂이고; 각 R⁸은 H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, 및 -CN으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 예에서, R¹은 -C(CH₃)₃이다.
- [0162] 화학식 (IIIa) 또는 화학식 (IIIb)의 다른 구체예에서, R²는 H 또는 F이고; R³은 H이고; R⁴는 H이고; R⁶은 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이다.
- [0163] 한 구체예에서, 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물 및 조성물 또는 이의 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0164]



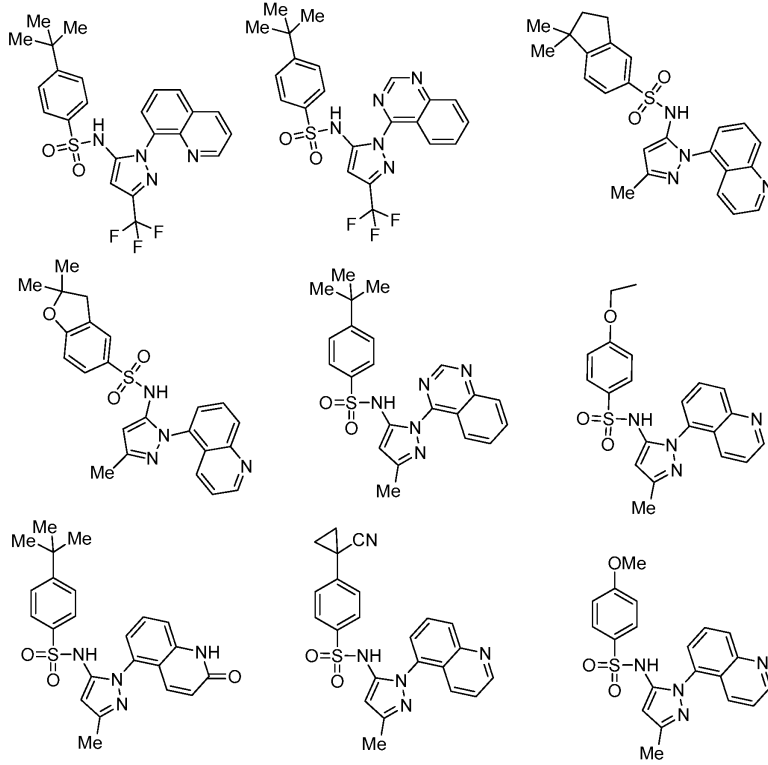
[0165]



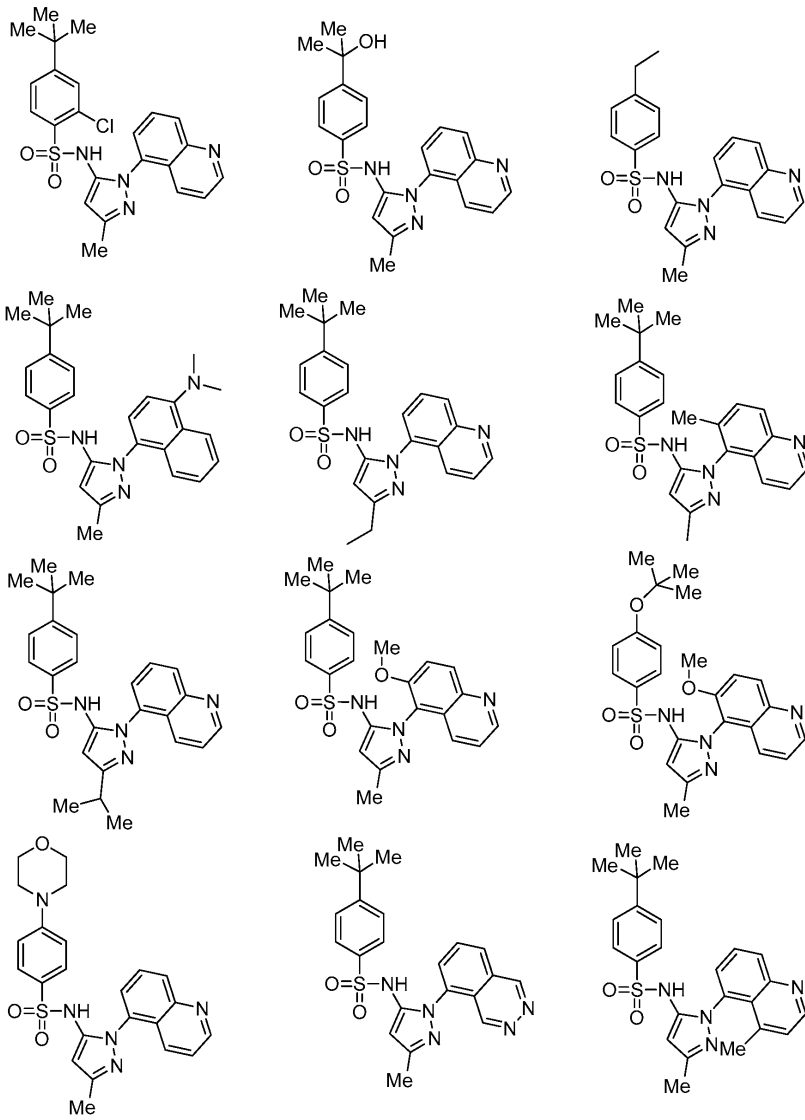
[0166]

[0167]

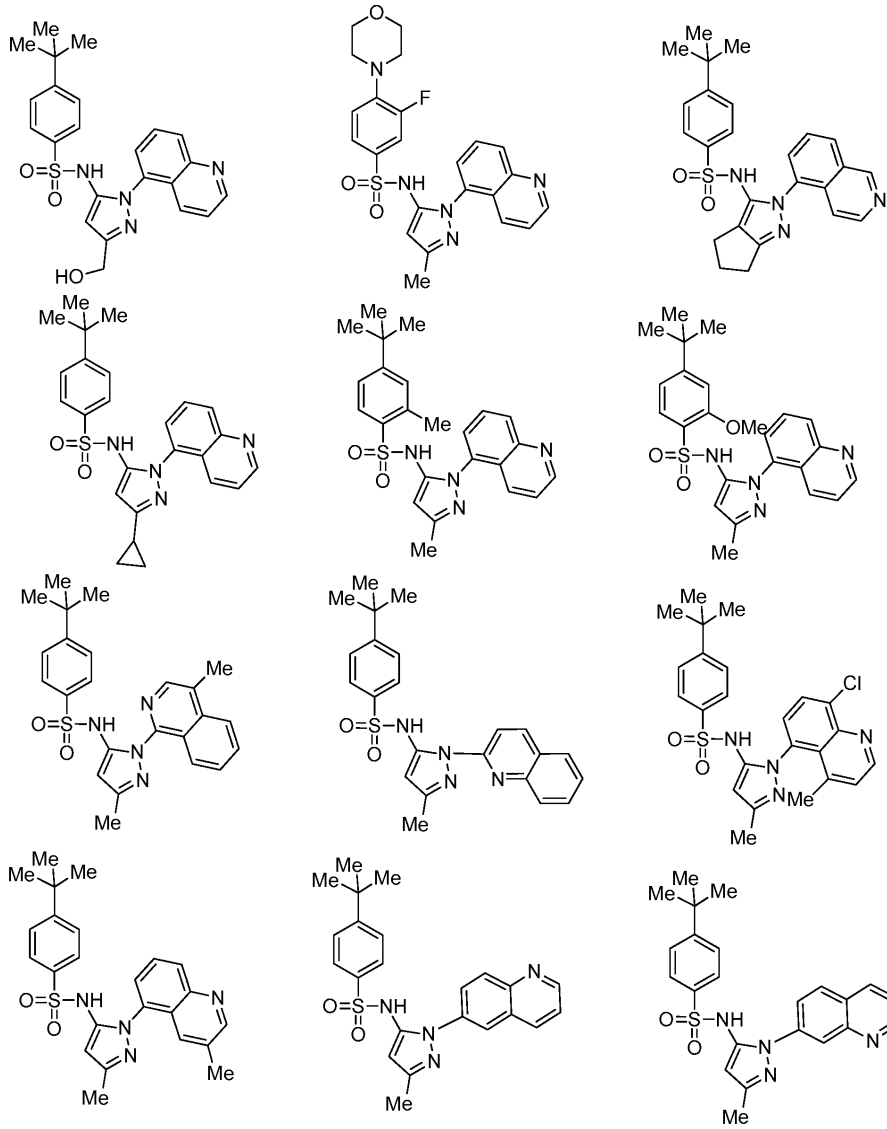
일부 구체예에서, CCR9 억제제, 예컨대, 본원에 기재된 CCR9 소분자 억제제 화합물 및 조성물은



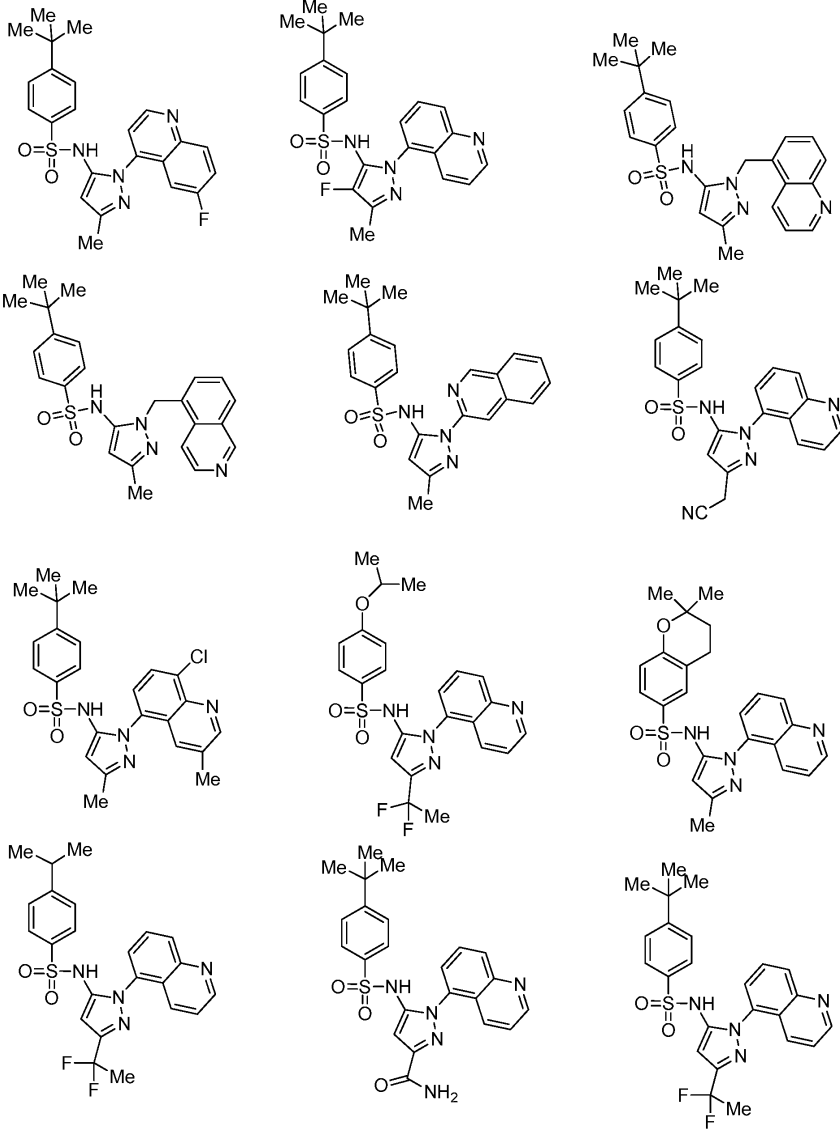
[0168]



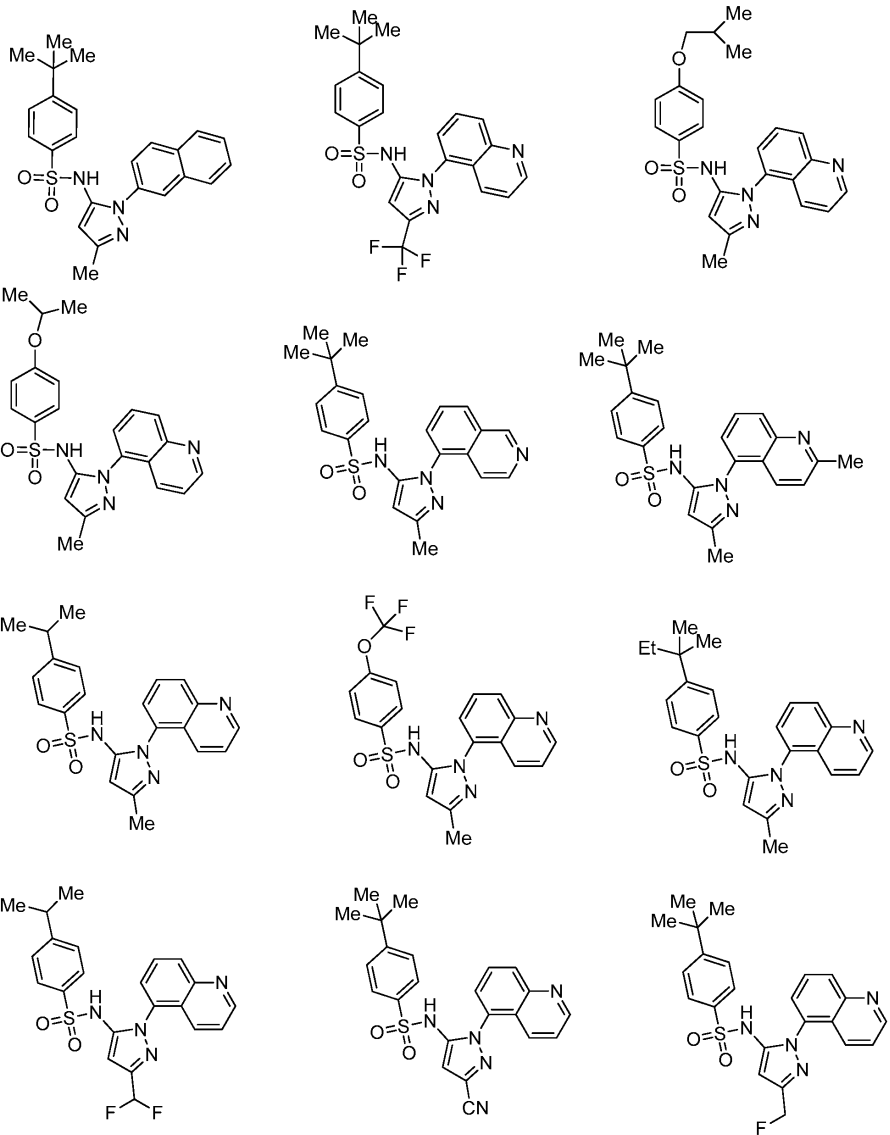
[0169]



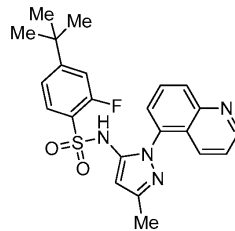
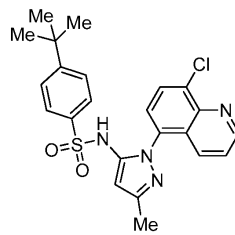
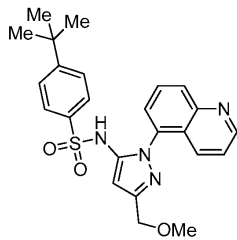
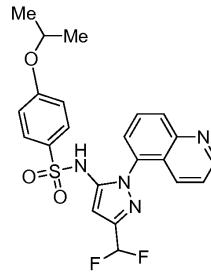
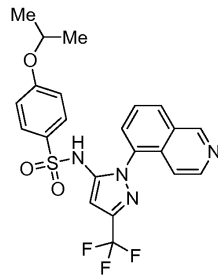
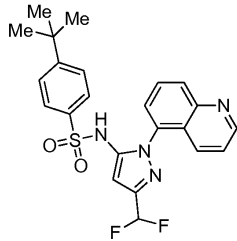
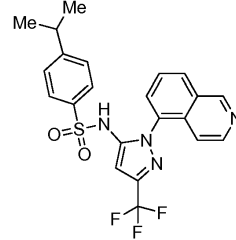
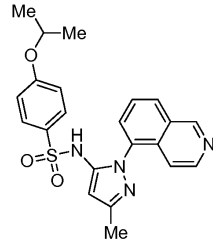
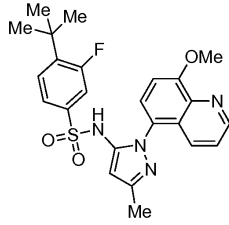
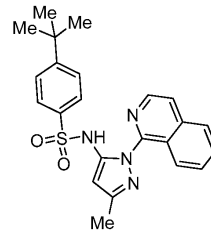
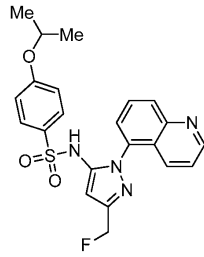
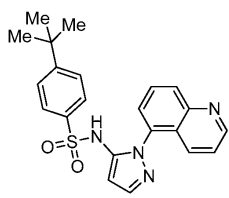
[0170]



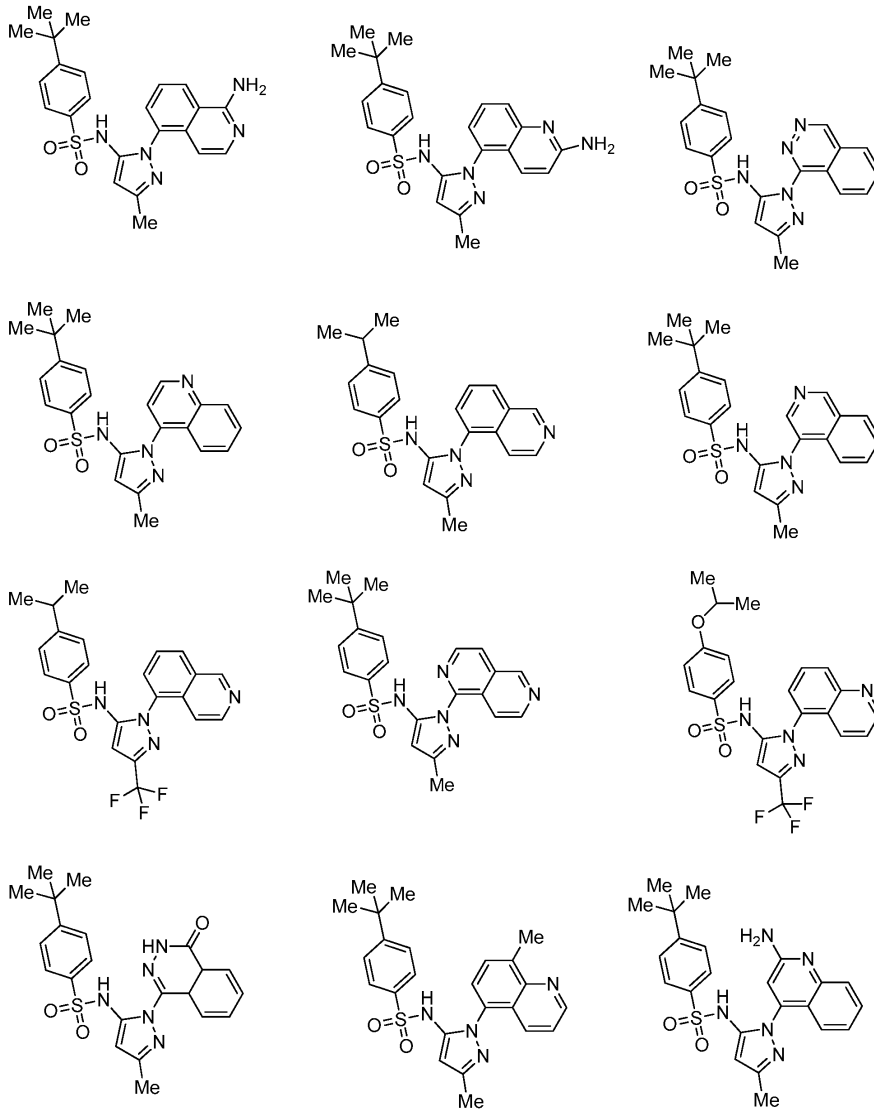
[0171]



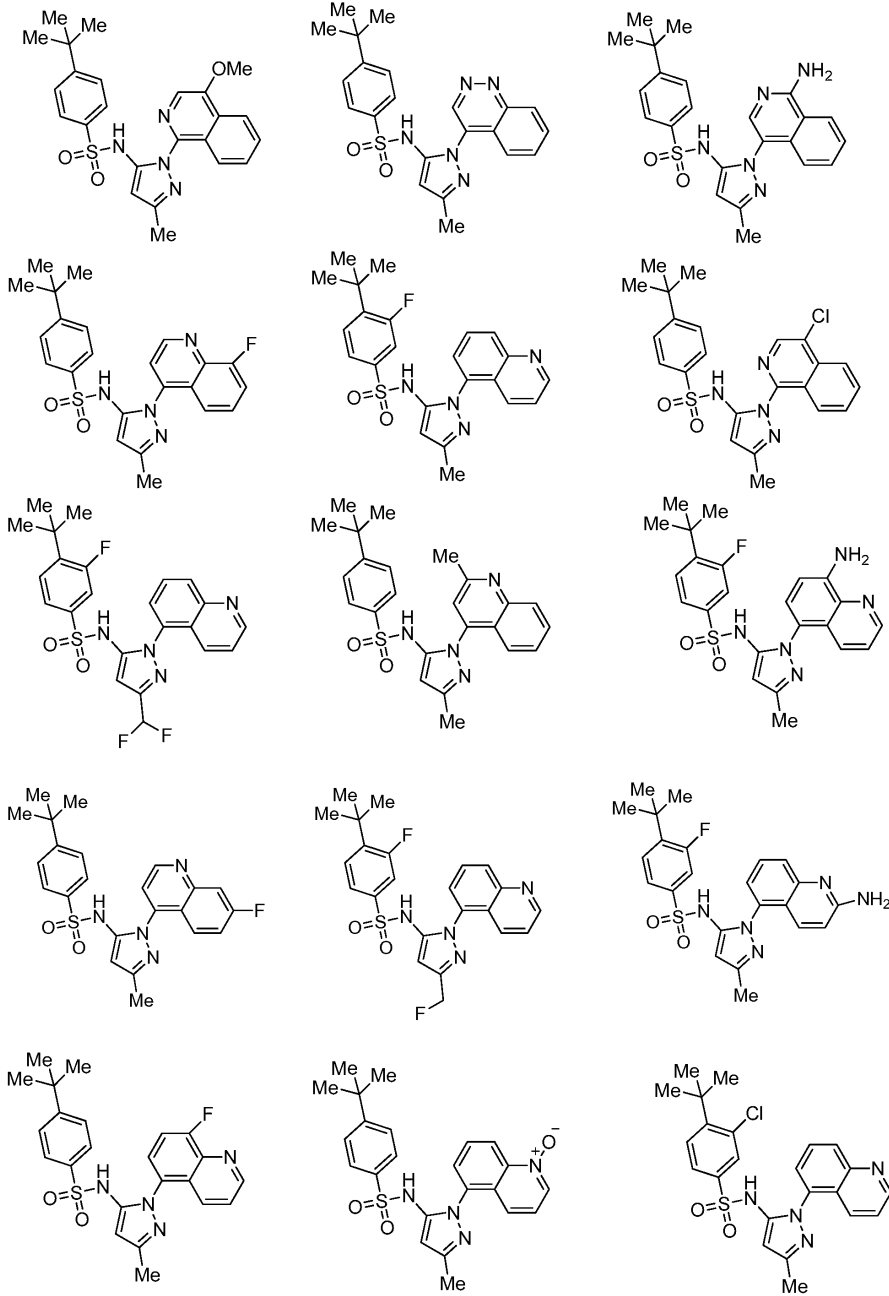
[0172]



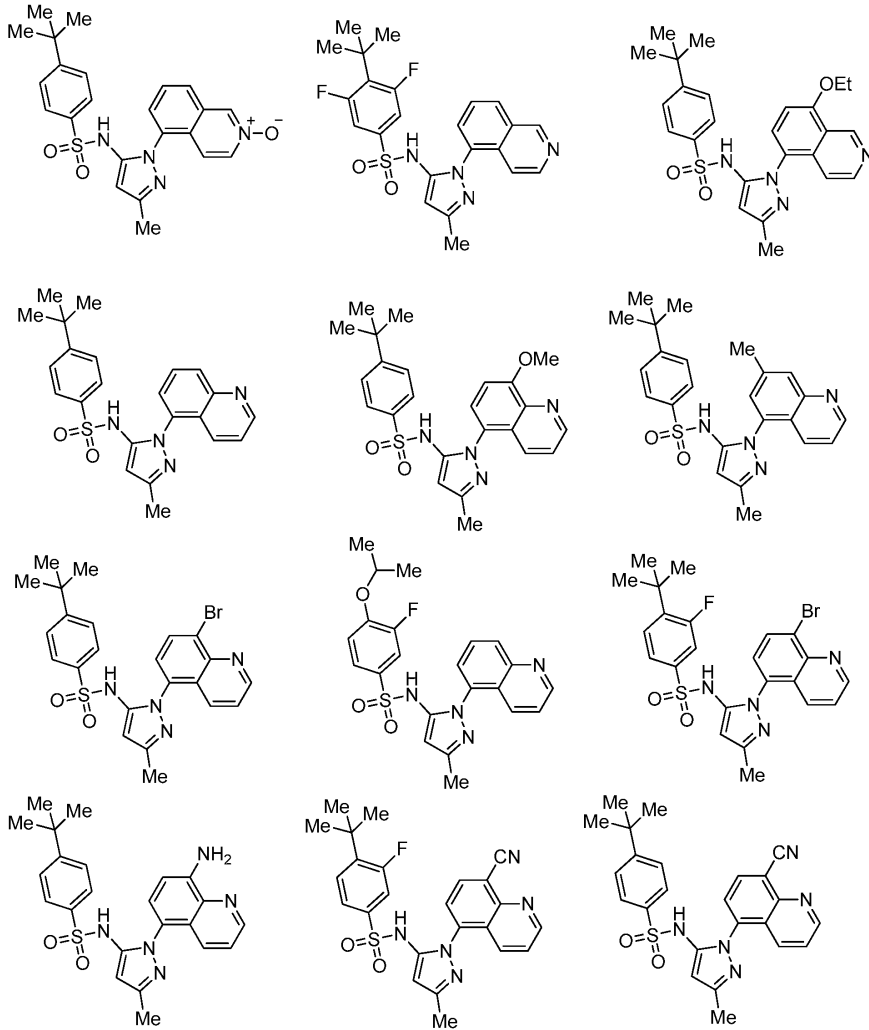
[0173]



[0174]



[0175]



[0176]

[0177]

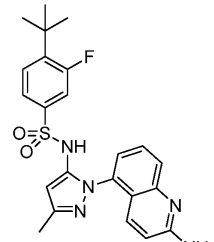
[0178]

및 이의 N-옥사이드로 구성된 군으로부터 선택된다.

일부 구체예에서, 바람직한 R¹ 치환기는 다음과 같다. 화학식 (I, II, IIIa, 및 IIIb)에서, R¹은 치환되거나 비치환된 C₂₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬아미노, 및 치환되거나 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택된다. R¹이 치환된 알킬일 때, 알킬 기는 바람직하게는 할로 또는 하이드록시로 치환된다. R¹이 치환된 알콕시일 때, 알콕시 기는 바람직하게는 할로로 치환된다. 바람직하게는 R¹은 비치환된 C₂₋₈ 알킬이고, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₂₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 할로알콕시, 및 C₁₋₈ 알킬아미노; 더욱 바람직하게는 비치환된 C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 할로알킬, 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 및 C₁₋₈ 알킬아미노; 심지어 더욱 바람직하게는 비치환된 C₂₋₈ 알킬, 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 및 모르폴리노; 또한 더욱 바람직하게는 비치환된 C₂₋₈; 및 가장 바람직하게는 t-부틸을 포함한다.

[0179]

일부 구체예에서, 바람직한 R⁶ 치환기는 다음과 같다. 화학식 (I, II, IIIa, 및 IIIb)에서, R⁶은 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환되거나 비치환된 C₁₋₈ 아미노알킬이다. R⁶이 치환된 알킬일 때, 알킬 기는 바람직하게는 할로, 하이드록시, 알콕시, 또는 시아노로 치환된다. 바람직하게는 R⁶은 -CN, -CONH₂, -NH₂, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환된 C₁₋₈ 할로알킬, 및 비치환된 C₁₋₈ 알콕시; 더욱 바람직하게는 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 또는 비치환된 C₁₋₈ 할로알킬, 심지어 더욱 바람직하게는 비치환된 C₁₋₈ 알킬; 가장 바람직하게는 메틸이다.



- [0180] 일부 구체예에서, 본 발명의 CCR9 소분자 억제제 화합물은
- [0181] 한 구체예에서, CCR9 소분자 억제제는 버시논 (Traficet-EN™) 또는 CCX507이다.
- [0182] 본원에 제공된 CCR9 억제제 화합물 및 그러한 화합물을 제조하는 방법의 상세한 설명은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,916,601호 및 미국 특허 출원 공개 2013/0267492호, 2013/0059893호, 2012/0245138호, 2012/0165303호, 2011/0021523호, 2010/0331302호, 2010/0227902호, 2010/0190762호, 2010/0152186호, 2010/0056509호, 2009/0163498호 및 2009/0005410호에서 발견되며, 이의 설명은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0183] 본원에 제공된 화합물은 다양한 표준 유기적 화학 변형을 이용하여 합성될 수 있다. 본 발명에서 표적 화합물을 합성하는데 널리 사용되는 특정 일반적인 반응 유형이 실시예에 요약되어 있다. 특히, 설폰아미드 형성 및 아자-아릴 N-옥사이드 형성을 위한 일반적인 절차가 그 안에 기재되며 일상적으로 적용되었다.
- [0184] 완전한 것은 아니지만, 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 대표적인 합성 유기적 변형이 본원에 포함된다. 이러한 대표적인 변형은 표준 작용기 조작; 예컨대 니트로에서 아미노로의 환원; 알콜 및 아자-아릴을 포함하는 작용기의 산화; 니트릴, 메틸 및 할로젠을 포함하는 다양한 기의 도입을 위한 IPSO 또는 다른 메커니즘을 통한 아릴 치환; 보호기 도입 및 제거; 그리나르 형성 및 친전자체와의 반응; Buckwald, Suzuki 및 Sonigashira 반응을 비제한적으로 포함하는 금속-매개된 교차 커플링; 할로젠화 및 다른 친전자 방향족 치환 반응; 디아조늄 염 형성 및 이러한 종의 반응; 에테르화; 헤테로아릴 기를 발생시키는 고리화(cyclative) 축합, 탈수, 산화 및 환원; 아릴 금속결합 및 금속교환 및 뒤이은 아릴-금속 종과 산 클로라이드 또는 Weinreb 아미드와 같은 친전자체의 반응; 아미드화(amidation); 에스테르화; 친핵성 치환 반응; 알킬화; 아실화; 설폰아미드 형성; 클로로설폰닐화; 에스테르 및 관련 가수분해 등을 포함한다.
- [0185] 본 특허에 청구된 특정 분자는 상이한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있고 이러한 화합물의 모든 그러한 변형은 본 발명의 범위 내에 있다. 특히, R⁸이 OH이고 질소에 오르토일 때, 비록 -N=C(OH)-과 같은 화학식으로 예시되더라도, 호변이성질체 형태 -NH-C(O)-가 또한 상기 화학식의 범위 내에 있음이 이해되어야 한다.
- [0186] 이어지는 합성의 설명에서, 일부 전구체는 상업적 공급원으로부터 얻어졌다. 이러한 상업적 공급원은 Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, 및 GFS Chemicals를 포함한다.
- [0187] **2. CCR9 억제제의 약학적 제형**
- [0188] 다른 양태에서, 본 발명은 CCR9 활성을 조절하는 조성물 및 제형을 제공한다. 일반적으로, 인간 또는 동물과 같은 대상체에서 케모카인 수용체 활성을 조절하는 조성물 또는 제형은 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 희석제를 포함할 것이다.
- [0189] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정량의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 양립되어야 하며, 이의 수용자에게 해롭지 않아야 하는 것을 의미한다.
- [0190] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분과 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요시 생성물을 요망되는 제형으로 성형시킴으

로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성의 목표 화합물은 질병의 과정 또는 상태에 대해 요망되는 효과를 발생 시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0191] 일부 구체예에서, 본 발명의 CCR9 억제제는 결정질 형태를 갖는 약학적 화합물이다. 그러한 결정질 형태의 CCR9 억제제의 비제한적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 번호 9,133,124호에 기재되어 있고, 이의 기재는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0192] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전 및 미국 특허 번호 6,451,399호에 기재된 바와 같은 자가 에멀전화, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽, 또는 엘릭서의 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 및 보존제로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 다른 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 장용으로 또는 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 달리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 이들은 또한 조절 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0193] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 수성 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 또한, 에멀전은 비-수 혼화성 성분, 예를 들어, 오일로 제조될 수 있고, 계면활성제, 예를 들어, 모노-디글리세라이드, PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0194] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트래거캔스 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0195] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 광유, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 기재된 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0196] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 제공될 수 있다.

[0197] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 땅콩유, 또는 광유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거캔스, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레

에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

- [0198] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스과 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.
- [0199] 약학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 유지성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액으로 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이다. 또한, 멸균 액시드 오일(axed oil)이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사 가능 물질의 제조에서 이용된다.
- [0200] 본원에 기재된 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물과, 보통의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의한 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성될 수 있다.
- [0201] 국소 사용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 국소 적용은 또한 마우스 워시 및 가글의 사용을 포함하는 것을 의미한다.
- [0202] 본 발명의 약학적 조성물 및 방법은 상기 언급된 병리학적 병태의 치료에 적용되는 것들과 같은, 본원에 언급된 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0203] **3. 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체**
- [0204] 염증성 장질환, 예컨대, 크론병 및 궤양성 대장염의 치료에 사용하기 적합한 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 점막 어드레신(MadCAM-1), 피브로넥틴, 혈관 세포 부착 분자(VCAM) 등과 같은 이의 리간드 중 어느 하나에 대한 결합을 억제하는 임의의 요망되는 공급원으로부터의 항체를 포함한다. 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 인간 항체, 마우스 항체, 토끼 항체, 공학처리된 항체, 예컨대 키메라 항체, 인간화된 항체, 및 항체의 항원-결합 단편, 예컨대 Fab, Fv, scFv, Fab' 및 F(ab')₂ 단편일 수 있다.
- [0205] 일부 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 $\alpha 4$ 사슬 상의 에피토프, $\beta 7$ 사슬 상의 에피토프, 또는 $\alpha 4$ 사슬과 $\beta 7$ 사슬의 회합에 의해 형성된 복합 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 $\alpha 4$ 및 $\beta 7$ 사슬의 회합에 의해 형성된 에피토프에 결합하고, $\alpha 4$ 및 $\beta 7$ 사슬이 서로 회합되지 않거나 복합체가 아닐 경우, $\alpha 4$ 사슬 또는 $\beta 7$ 사슬 상의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0206] 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 비제한적인 예는 베둘리주맵(ENTYVIO[®]), 나탈리주맵(Tysabri[®]), AMG 181 (Amgen) 및 예컨대, 문헌[국제 특허 공개 WO 2012/151248호, 미국 특허 번호 7,147,851호; 7,402,410호; 8,444,981호; 8,454,961호; 8,454,962호; 8,871,490호; 및 미국 특허 출원 공개 2015/0086563호, 이의 설명은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 기재된 것들을 포함한다. 추가적인 유용한 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 본원에 기재된 임의의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 생물학적 동등물, 바이오시밀러, 및 바이오베터를 포함한다.
- [0207] 일부 구체예에서, 본 발명의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 베둘리주맵, AMG 181 또는 당업자에게 공지된 다른 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체와 같은 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 참조 항체와 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 지닌 항체이다. 일부 예에서, 항체 변이체는 참조 항체의 특정 아미노산 위치에 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 및/또는 첨가를 갖지만, 항원 결합 활성을 유지한다.
- [0208] 당업자는 "서열 동일성의 퍼센트"가 서열의 비교 영역 또는 지정된 영역에 걸쳐 최적으로 정렬된 두 서열을 비교함으로써 결정될 수 있음을 인지하며, 비교 영역에서의 폴리펩티드 서열의 부분은 두 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 첨가 또는 결실 (즉, 깎)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 모두의 서열에서 발생한 위치의 수를 결정하여 일치한 위치의 수

를 산출하고, 일치한 위치의 수를 비교 영역에서의 위치의 총 수로 나누고 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산될 수 있다. 서열 동일성 퍼센트는 디폴트 파라미터에 의해, 또는 수동 정렬 및 육안 검사에 의해, BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 이용하여 측정될 수 있다.

[0209] 항체, 이의 단편, 이의 변이체 및 이의 유도체는 당업자에 의해 인지되는 다양한 표준 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 예컨대, 문헌[Harlow, E. and Lane DP. 항체: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988]을 참조하라. 항원-결합 단편, 예컨대 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 유전 공학에 의해 생산될 수 있다. 키메라 및 추가 공학처리된 모노클로날 항체의 생산을 위한 절차는 문헌[Riechmann *et al.*, *Nature*, 1988,332:323, Liu *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1987, 84:3439, Larrick *et al.*, *Bio/Technology*, 1989, 7:934, and Winter *et al.*, *TIPS*, 1993, 14:139]에 기재된 절차를 포함한다. 인간 또는 부분적 인간 항체의 생산을 위한 트랜스제닉 동물의 생산 및 사용에 대한 기술의 예는, 예컨대 문헌[Davis *et al.*, 2003, Production of human antibodies from transgenic mice in Lo, ed. Antibody Engineering Methods and Protocols, Humana Press, NJ:191-200]에 기재되어 있다.

[0210] **4. 항-α4β7 인테그린 항체의 약학적 제형**

[0211] 항체를 안정화시키고/거나, 항체 응집물의 형성을 감소시키고/거나, 항체의 분해를 지연시키고/거나, 항체의 면역원성을 최소화할 수 있는 항-α4β7 인테그린 항체의 제형이 본원에 제공된다. 상기 제형은 항산화제 또는 킬레이터, 적어도 하나의 유리 아미노산, 계면활성제, 비환원당, 및/또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0212] 항산화제 또는 킬레이터는 시트레이트, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌글리콜테트라아세트산(EGTA), 디메르카프롤, 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 또는 N,N-비스(카르복시메틸)글리신; 바람직하게는 시트레이트 또는 EDTA일 수 있다. 유리 아미노산은 히스티딘, 알라닌, 아르기닌, 글리신, 글루탐산 및 이의 조합물일 수 있다. 계면활성제는 폴리소르베이트 20; 폴리소르베이트 80; TRITON(t-옥틸페녹시폴리에톡시에탄올, 비이온성 세제; 소듐 도데실 설페이트(SDS); 소듐 라우렐 설페이트; 소듐 옥틸 글리코시드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일-, 또는 스테아릴-설포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일-, 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸-, 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-베타인(예컨대 라우로아미도프로필); 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 소듐 메틸 코코일-, 또는 디소듐 메틸 올레일-타우레이트; 소르비탄 모노팔미테이트; 폴리에틸 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 및 폴리옥시에틸렌 및 폴록시프로필렌 글리콜의 코폴리머; 바람직하게는 폴리소르베이트 80일 수 있다.

[0213] 완충제는 제형의 pH를 약 5.0 내지 약 7.5, 약 pH 5.5 내지 약 7.5, 약 pH 6.0 내지 약 7.0으로, 또는 약 6.3 내지 약 6.5의 pH로 조정할 수 있는 완충제일 수 있다. 완충제의 비제한적인 예는 아세테이트, 석시네이트, 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트, 포스페이트, 말레에이트, 카코딜레이트, 2-[N-모르폴리노]에탄설포산(MES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노트리스[하이드록시메틸]메탄 (Bis-Tris), N-[2-아세트아미도]-2-아미노디아세트산(ADA), 글리실글리신 및 다른 유기산 완충제, 바람직하게는 히스티딘 또는 시트레이트를 포함한다.

[0214] 일부 구체예에서, 항-α4β7 인테그린 항체는 동결건조된 제형, 예컨대 건조 형태이다. 일부 경우에, 동결건조된 제형은 항-α4β7 인테그린 항체 및 하나 이상의 부형제, 예컨대 비환원당, 완충제, 유리 아미노산, 및/또는 계면활성제를 포함한다.

[0215] 일부 경우에, 동결건조된 제형은 적어도 약 50 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 180 mg, 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 800 mg, 적어도 약 900 mg의 항-α4β7 인테그린 항체를 함유한다. 일부 경우에, 동결건조된 제형은 하나의 바이알에 단일 용량으로 저장된다.

[0216] 일부 구체예에서, 항-α4β7 인테그린 항체는 액체 제형이다. 그러한 제형은 항-α4β7 인테그린 항체, 완충제, 비환원당, 및/또는 유리 아미노산을 포함할 수 있다.

[0217] 액체 제형에 존재하는 항체의 양은 적어도 약 25 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항-α4β7 인테그린 항체, 예컨대, 25 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 25 mg/ml 내지 약 150 mg/ml, 25 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 50 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 50 mg/ml 내지 약 150 mg/ml, 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 또는 150 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 항-α4β7 인테그린 항체일 수 있다.

- [0218] 비환원당은 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 라피노스, 스타키오스, 멜레지토스, 텍스트란, 말티톨, 락티톨, 이소말투로스, 팔라티니트 및 이의 조합물일 수 있으나 이로 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 비환원당 대 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 비는 적어도 400:1(몰:몰), 적어도 400:1(몰:몰), 적어도 400:1(몰:몰), 적어도 600:1(몰:몰), 적어도 625:1(몰:몰), 적어도 650:1(몰:몰), 적어도 700:1(몰:몰), 적어도 750:1(몰:몰), 적어도 800:1(몰:몰), 적어도 1000:1(몰:몰), 적어도 1100:1(몰:몰), 적어도 1200:1(몰:몰), 적어도 1300:1(몰:몰), 적어도 1400:1(몰:몰), 적어도 1500:1(몰:몰), 적어도 1600:1(몰:몰), 적어도 1700:1(몰:몰), 적어도 1800:1(몰:몰), 적어도 1900:1(몰:몰), 또는 적어도 2000:1(몰:몰)이다.
- [0219] 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 예시적인 제형은 비제한적으로, 예컨대, 미국 특허 출원 공개 2012/0282249호, 2014/0377251호; 및 2014/0341885호에 기재된 것들을 포함하고, 이의 설명은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0220] **C. 조합 요법의 투여 방법**
- [0221] 다른 양태에서, 본 발명은 IBD, 예컨대, CD 및 UC의 치료를 위한 조합 요법을 제공한다. 조합 요법은 치료적 유효량의 CCR9 억제제 및 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 차단 항체를 포함한다. 치료제의 조합은 상승적으로 작용하여 다양한 질병의 치료 또는 예방을 수행할 수 있다. 이러한 접근법을 사용하면 각 작용제의 투여량을 줄여 치료 효능을 달성할 수 있으므로, 부작용의 가능성이 감소한다.
- [0222] 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 기타 치료 제공자에 의해 추구되는 세포, 조직, 시스템, 또는 인간과 같은 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 해당 화합물의 양을 의미한다.
- [0223] 질병 상태 및 대상체의 조건에 따라, 본 발명의 화합물, 항체, 및 제형은 경구, 비경구(예를 들어, 근내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주입, 또는 이식), 흡입, 비내, 질내, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 또한, 화합물 및 항체는 단독으로 또는 함께 각각의 투여 경로에 대해 적절한 통상적인 비독성의 약학적으로 허용되는 담체, 애주버트 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다. 본 발명은 또한 데포(depot) 제형의 본 발명의 화합물 및 항체의 투여를 고려한다.
- [0224] 크론병 및 UC와 같은 IBD의 치료에서, CCR9 억제제의 적절한 투여량 수준은 일반적으로 하루 당 환자 체중 kg 당 약 0.001 내지 100 mg일 것이며, 이는 단일 용량 또는 다수 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준은 하루 당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 0.05 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루 당 약 0.01 내지 50 mg/kg, 하루 당 약 0.05 내지 10 mg/kg, 또는 하루 당 약 0.1 내지 5 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 투여량은 하루 당 0.005 내지 0.05 mg/kg, 하루 당 0.05 내지 0.5 mg/kg, 하루 당 0.5 내지 5.0 mg/kg, 또는 하루 당 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다.
- [0225] 경구 투여를 위해, CCR9 억제제는 바람직하게는 치료되는 환자로의 투여량의 대중 조절을 위해 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0 mg, 5.0 mg, 10.0 mg, 15.0 mg, 20.0 mg, 25.0 mg, 50.0 mg, 75.0 mg, 100.0 mg, 150.0 mg, 200.0 mg, 250.0 mg, 300.0 mg, 400.0 mg, 500.0 mg, 600.0 mg, 750.0 mg, 800.0 mg, 900.0 mg, 및 1000.0 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다.
- [0226] CCR9 억제제는 하루 당 1 내지 4회, 바람직하게는 하루 당 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다.
- [0227] 크론병 및 UC와 같은 IBD의 치료에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 적절한 투여량 수준은 인간 환자에서 IBD의 완화를 유도할 항체 또는 이의 제형의 유효량을 제공한다. 일부 구체예에서, 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 유도 단계의 끝에 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 평균 최저 혈청 농도, 예컨대, 유도 단계의 끝에 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 60 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 50 $\mu\text{g/ml}$, 약 15 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 45 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 30 $\mu\text{g/ml}$, 약 25 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 35 $\mu\text{g/ml}$, 또는 약 30 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 60 $\mu\text{g/ml}$ 의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 평균 최저 혈청 농도를 달성하기에 충분하다.
- [0228] 적합한 투여량의 항체는 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg으로 투여될 수 있다.
- [0229] 일부 구체예에서, 총 용량은 약 6 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 650 mg, 또는 그 초과이다.

- [0230] 일부 구체예에서, 유도 단계는 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 또는 적어도 약 10주 동안의 치료이다.
- [0231] 유도 단계 동안의 치료 요법은 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체 또는 이의 제형의 고 용량의 투여, 빈번한 투여, 또는 고 용량 및 빈번한 투여의 조합을 포함할 수 있다. 유도 단계 동안의 일부 경우에, 용량은 1일 1회, 격일로, 2일마다, 3일마다, 1주일에 1회, 10일마다, 2주마다 1회, 3주마다 1회 또는 한 달에 1회 투여된다.
- [0232] 일부 구체예에서, 유도 투여는 치료 개시(0 일)에 1회 제공되고, 치료 개시 후 약 2주에 1회 제공된다. 유도 단계 지속기간은 6주일 수 있다. 다른 구체예에서, 유도 단계 지속기간은 6주이고 복수의 유도 용량이 처음 2주 동안 투여된다. 예에서, 인간 환자가 중증 IBD이거나 항-TNF α 요법에 반응하지 않을 때, 유도 단계는 경도 내지 중등도 IBD 환자보다 긴 지속기간을 갖는다.
- [0233] 또한, IBD의 치료에서, 적절한 투여량 수준의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 인간 환자에서 IBD의 완화를 유지하기에 효과적인 양의 항체 또는 이의 제형을 제공한다. 이와 같이, 치료의 유지 단계 동안, 치료적 유효량의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 유지 단계 동안 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$ 의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 평균 정상 상태 최저 혈청 농도, 예컨대, 유도 단계의 끝에 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 15 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/ml}$, 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$, 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/ml}$, 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 15 $\mu\text{g/ml}$, 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 약 15 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$, 약 15 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 15 $\mu\text{g/ml}$, 또는 약 20 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 25 $\mu\text{g/ml}$ 의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 평균 정상 상태 최저 혈청 농도를 달성하기에 충분하다.
- [0234] 유지 용량은 1주일에 1회, 격주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 또는 10주마다 1회 투여될 수 있다. 유지 단계 동안의 일부 구체예에서, 동일한 투여량이 투여된다. 유지 단계 동안의 다른 구체예에서, 하나 이상의 상이한 투여량이 유지 단계 동안 투여된다. 추가로, 질병 경과에 따라, 투여 빈도를 늘릴 수 있다.
- [0235] 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체 또는 이의 제형은 주입, 예컨대, 정맥내 주입, 근내 주입, 피하 주입, 동맥내 주입, 복강내 주입, 유리체내 주입 등에 의해 투여될 수 있다. 제형이 고체 또는 동결건조된 형태일 때, 항체를 투여하는 과정은 건조 제형을 액체 제형으로 재구성하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 제형은 국소적으로, 예컨대, 패치, 크림, 에어로졸 또는 좌약으로서 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 국소 투여 경로는 비내, 흡입 또는 경피 투여를 포함한다.
- [0236] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있으며, 이용되는 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 대상체의 연령, 체중, 유전적 특징, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정 질환의 중증도, 및 치료를 받는 대상체를 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것임이 이해될 것이다.
- [0237] 본원에 기재된 CCR9 억제제 대 본 발명의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 중량 비는 다양할 수 있고 각 성분의 효과적인 용량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 이용될 것이다. 따라서, 예를 들어, CCR9 억제제가 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체와 조합될 때, CCR9 억제제 대 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 중량 비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다.
- [0238] 조합 요법은 CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 공동-투여, CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 순차적 투여, CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하는 조성물의 투여, 또는 한 조성물이 CCR9 억제제를 함유하고 또 다른 조성물이 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하도록 하는 분리된 조성물의 동시 투여를 포함한다.
- [0239] 공동-투여는 본 발명의 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 본 발명의 CCR9 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 공동-투여는 또한 동시에, 거의 동시에(예컨대, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30분 이내에), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 더욱이, CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 각각 1일 1회, 또는 1일 2회, 또는 3회 이상 투여되어 하루 당 바람직한 투여량 수준을 제공할 수 있다.
- [0240] 조합 요법은 치료 요법의 유도 단계 또는 유지 단계에 투여될 수 있다. 유도 단계에서, 조합 요법은 요법의 항체에 대한 면역 내성을 유도하고/거나, 임상 반응을 유도하고/거나, IBD의 하나 이상의 증상을 개선시키기에 효

과적인 양으로 투여 될 수 있다. 또한, 유지 단계 동안, IBD의 하나 이상의 증상이 되살아나거나 질병의 완화로 부터 재발이 있는 경우, 환자는 유도 단계 치료에 해당하는 양을 투여받을 수 있다. 유지 단계 동안, 조합 요법은 유도 요법 동안의 반응 달성을 지속하고/거나 IBD의 증상의 복귀 또는 재발을 예방하기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0241] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 활성 성분, 예를 들어, 항-염증 화합물, 예컨대, 설과살라진, 아자티오프린, 6-메르캅토피리딘, 5-아미노살리실산 함유 항-염증제, 비스테로이드 항-염증 화합물, 및 스테로이드 항-염증 화합물; IBD의 제어를 위해 일반적으로 투여되는 항생제, 예컨대, 시프로플록사신 및 메트로니다졸; 또는 다른 생물학적 작용제, 예컨대, TNF α 길항제가 본원에 기재된 조합 요법과 함께 투여될 수 있다.

[0242] **D. 키트**

[0243] 일부 양태에서, CD, UC 및 불확정 대장염을 포함하는 IBD와 같은 위장관의 염증을 특징으로 하는 질환 또는 질병을 치료하기에 유용한 본원에 기재된 CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 CCR9 억제제 화합물, 예컨대, CCR9의 소분자 억제제를 함유하는 약학적 조성물 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체를 함유하는 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, CCR9 억제제 화합물은 버시논 (Traficet-EN™) 또는 CCX507이다. 일부 구체예에서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체는 베둘리주맙이다. 일부 예에서, 키트는 서면 자료, 예컨대, 화합물, 항체 또는 이의 약학적 조성물의 사용을 위한 지시서를 포함한다. 비제한적으로, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 지시서와 함께 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 패키지 삽입물을 포함할 수 있다.

[0244] **IV. 실시예**

[0245] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공된 것이며, 제한하려는 것이 아니다.

[0246] **실시예 1: 염증성 장질환을 치료하기 위한 CCR9 억제제 및 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체의 조합 요법의 이용**

[0247] **A. 도입**

[0248] 순환하는 세포가 다양한 조직으로 들어가는 것은 특정 케모카인 수용체와 세포의 부착 분자가 관여하는 매우 조절된 과정이다. 세포를 장자로 트래피킹하는 것은 CCM25로 알려진 케모카인을 향한 케모카인 수용체 CCR9-매개된 화학주성을 필요로 한다. CCL25에 의한 CCR9 활성화는 또한 세포 표면 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린과 MAdCAM- 발현 장내 미세혈관 내피의 높은 친화성 결합을 촉발시켜 확고한 구속 및 장자 조직으로의 혈구누출을 초래한다.

[0249] 결장 크론병 환자에서 얻은 인간 결장 생검의 분석은 CCR9 유전자 발현 및 TNF- α 에 대한 유전자, 뿐만 아니라 $\alpha 4$ 및 $\beta 7$ 인테그린 발현 간의 강력한 양성 상관관계를 나타내었다. 이러한 결과는 장자 염증에 관여하는 유전자의 조절이 결장에서 깊게 관련되고 엄격하게 조절됨을 보여주었다. $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 인간화된 항체인 베둘리주맙은 중등도 내지 중증도 궤양성 대장염 및 크론병을 갖는 환자를 치료하기 위해 최근 승인되었다. 그러나, 장자 귀소성 케모카인 수용체 CCR9의 길항제와 조합된 이의 효과는 아직 연구되지 않았다.

[0250] **B. 방법**

[0251] 부착 검정은 다음과 같이 수행되었다. 인간 림프구를 총 PBMC로부터 분리하고, 1 μ M 레티노산(Sigma) 및 1 ng/mL 인간 IL12(R&D Systems)의 존재 하에 α -CD3 ϵ / α -CD28(1 μ g/mL; R&D Systems)로 활성화시켰다. 시험관내 활성화된 T 세포를 1 μ M 레티노산(RA) 및 1 ng/mL 인간 IL12의 존재 하에 5일 동안 추가 증식시켰다. 증식된 세포를 항 CCR9 APC 컨주게이션된 항체(Cat. No. 248621; R&D Systems) 및 컨주게이션된 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 항체 (Act-1)로 염색하였다. 염색된 세포를 유동세포계측법으로 분석하였다. 증식된 T 세포에서 CCR9 및 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린의 발현은 도 1A에서 2-파라미터 산점도로서 묘사되었다.

[0252] 시험관내 활성화된 T 세포를 다음 조건의 존재 하에 0.3 μ g/mL의 MAdCAM-1-Fc 융합 단백질(R&D Systems)로 밤새 코팅된 96-웰 플레이트에 첨가하였다: DMSO 단독, 500 ng 인간 CCL25 (hCCL25; CCR9 리간드) 단독, 1 μ M CCX507 (CCR9 소분자 억제제) 단독, 또는 500 ng hCCL25 및 1 μ M CCX507. 흡착 세포를 CyQUANT® 세포 증식 검정(Thermo Fisher)을 이용하여 정량하였다. 결과는 도 1B에 제공된다. 데이터는 CCX507이 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 결합할 수 있는 MAdCAM-1에 대한 RA-분화된 인간 T 세포의 결합을 제한하고 림프구 트래피킹을 유도하는데 도움을 준다는 것을 보여준다.

[0253] 생체내 약역학적 검정을 다음과 같이 수행하였다. 도 2A는 실험에 이용된 입양 T 세포 전달 모델을 도시한다. 이 방법의 상세한 설명은, 예컨대, 문헌[*Tube et al., PLOS One, 2012, 7(11):e50498*]을 참조한다. 간단히 말

해, CD8⁺ T 세포를 공여체 OT-1 TCR 트랜스제닉 마우스(B6.CD45.2)로부터 분리하였다. 백혈구를 비장 및 림프절로부터 분리하였다. 분리된 CD8⁺ T 세포를 야생형 마우스로 입양 전달하였다(B6. CD45.1). 1x10⁶ -1x10⁷ 나이브 CD8⁺ T 세포를 수용자 마우스에 복강내 주입하였다.

[0254] 전달 24시간 후, 수용자 CD45.1 마우스에 콜레라 독소 단독 또는 콜레라 독소 및 오브알부민을 경구 챌린징하였다. 콜레라 독소 챌린징된 마우스를 장 염증의 마우스 모델로서 사용하였다. 96시간 후, 백혈구를 비장, 림프절, 소장, 결장, 혈액 및 간으로부터 분리하였다. 소장에서 공여체-유래된 CD8⁺ T 세포의 수를 챌린지 96시간 후에 유동세포계측법에 의해 결정하였다. 상세한 설명은, 예컨대, 문헌[Tubo *et al.*, *PLoS One*, 2012, 7(11):e50498]에 기재되어 있다.

[0255] 또한, 콜레라 독소 챌린징된 마우스에 5-30 mg/kg의 CCX507 또는 소정 용량의 항-α4β7 인테그린 항체를 투여하였다. 공여체-유래된(OT-1 유래된) CD8⁺ 상피내 림프구(IEL)의 수를 계수하였다. 결과는 도 2B에 제공된다.

[0256] QuantiGene[®] Plex 검정(Affymetrix)을 다음과 같이 수행하였다. 크론병 환자로부터의 매칭된 회장 및 결장 생검을 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 샘플을 제조업체의 프로토콜에 따라 균질화시켰다. 유전자의 발현을 맞춤형 37-플렉스 패널(Affymetrix)을 이용하여 분석하고, 이의 발현을 살림 유전자 사이클로필린에 표준화시켰다. 도 3은 CCR9 발현 수준에 비해 선택된 유전자의 발현 수준의 비교를 제공한다.

[0257] 피록시감 가속된 대장염(화학적으로 유도된 대장염)의 마우스 모델을 다음과 같이 생성하였다. 7주령 Mdr1a^{-/-} 마우스 및 FVB 대조 군주에 분말 식이 사료 용기 (Dyets, Inc.)에서 분말 사료(음식)과 혼합된 200 ppm의 피록시감(Sigma)을 10-12일 동안 제공하였다. 정상 사료는 실험 지속기간 동안 와이어 바 두께에 두었다. 항-α4β7 인테그린 차단 항체(DATK32)를 마우스 당 100 μg으로 IP, q2d (격일로 복강내 주입을 통해) 투여하였다. 피록시감이 분말형 사료에 첨가된 처음 11일 동안 항-TNFα 항체 (XT3.11)를 마우스 당 300 μg으로 IP, qd (매일 복강내 주입을 통해) 투여하였다. 피록시감이 제거된 후 항-TNFα 항체 (XT3.11)를 마우스 당 300 μg으로 IP, q2d 투여하였다. CCX507(CCR9 소분자 억제제)을 연구 지속기간 동안 30 mg/kg으로 SC, qd (매일 피하 주입을 통해) 투여하였다. 연구 마우스를 관찰하고 IACUC에 의해 승인된 대로 처리하였다. 도 4A는 실험 설계를 묘사한다.

[0258] 도 4B는 비히클 대조군(1% HPMC) 또는 래트 IgG2A 아이소형 대조군, CCX507(CCR9 소 억제제 분자) 단독, 항-α4β7 인테그린 차단 항체 단독, 또는 항-α4β7 인테그린 차단 항체 외에 CCX507을 수용한 마우스의 결장의 대표적인 이미지를 도시한다. 상이한 치료 조건에 대한 정량적 결장 대 중량 비는 도 4C 및 4D에 묘사된다. CCX507 및 항-α4β7 인테그린 차단 항체의 조합 요법은 도 4C에 도시된다. CCX507 및 항-TNFα 차단 항체의 조합 요법은 도 4D에 도시된다. 통계적 분석은 다음 방식으로 표시된 p 값에 의해 GraphPad Prism[®] (GraphPad Software)을 사용하여 수행되었다: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001.

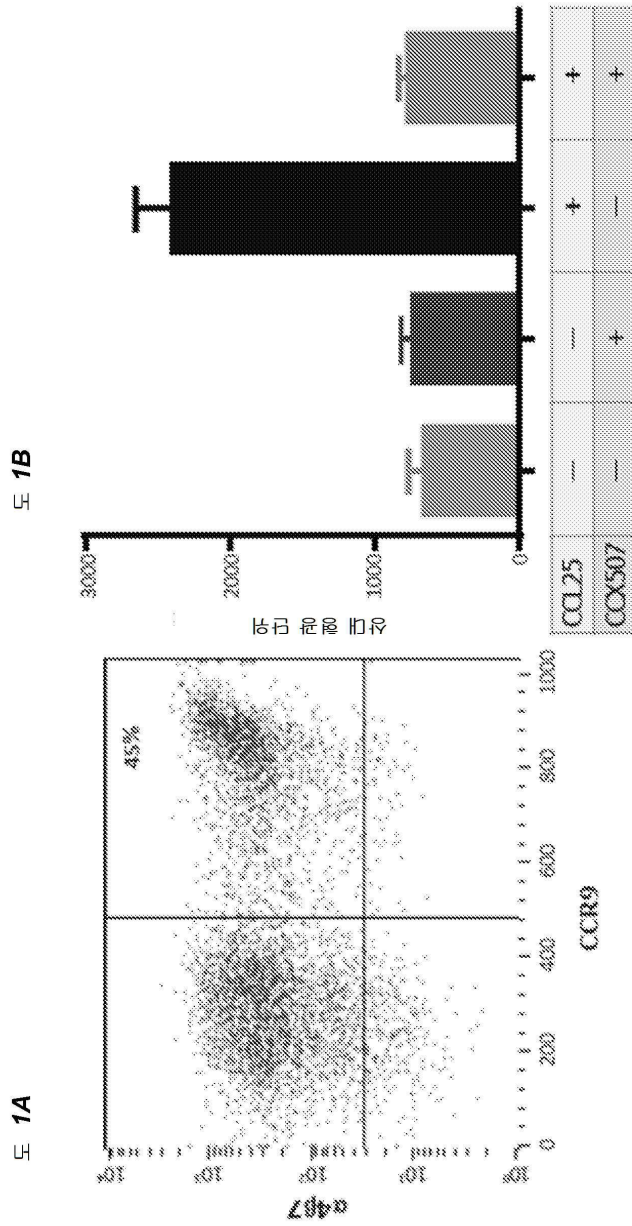
[0259] 부검시에 포르말린 고정된 결장 조직은 독립적인 맹검 병리학자에 의해 조직병리학적 평가를 받았다. 전체 조직학적 점수는 염증, 샘 상피 손실 및 미란의 종합 조직학적 점수로부터 도출되었다. 이 점수는 마우스 당 총 6개 섹션 절단부에 의해 각 섹션에서 영향을 받은 조직의 백분율에 기반하였다.

[0260] 도 5a는 각 그룹에 대한 평균 조직병리학적 점수를 나타내는, 개별 마우스로부터의 근위 및 원위 결장 둘 모두의 대표적인 이미지를 도시한다. 항-α4β7 항체 외에 CCX507의 조합은 우측 패널에 도시된다.

[0261] 연구 중인 모든 마우스에 대한 총 조직학적 점수는 도 5b에 표시된다. 통계적 분석은 p-값이 *p<0.05, ****p<0.0001로서 표시된 GraphPad Prism에 의해 수행되었다.

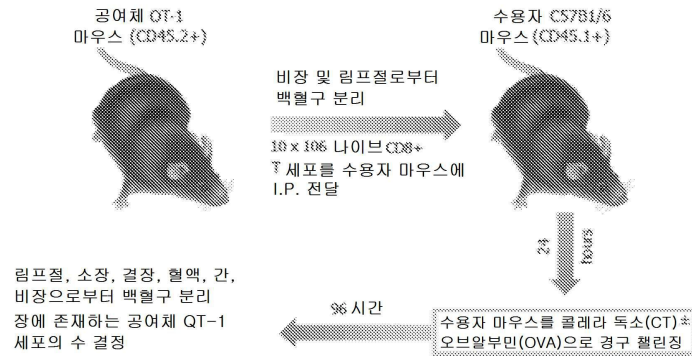
[0262] 전술한 본 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세하게 설명되었으나, 당업자는 첨부된 청구항의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참조문헌은, 각각의 참조 문헌이 개별적으로 참조로서 포함된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참조로서 포함된다.

도면
도면1

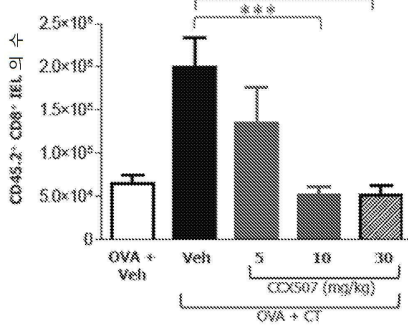


도면2

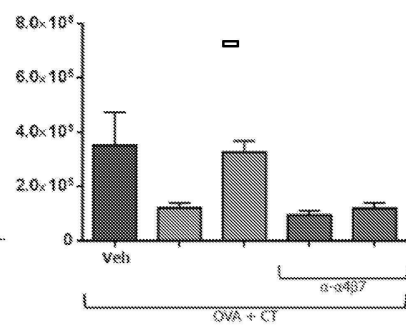
도 2A



도 2B



도 2C



도면3

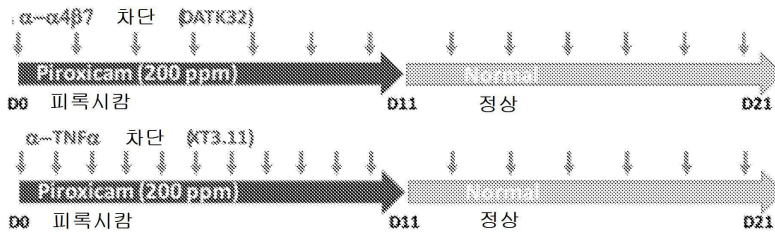
	회장	결장
CCR9	1	1
IL17A	0.89	0.83
IL17F	0.6	0.8
TNF α	0.39	0.79
IFN γ	0.86	0.76
IL12p40	0.91	0.73
인테그린 α4	0.73	0.7
인테그린 β7	0.62	0.6
IL22	0.36	0.54
IL6	0.7	0.45
인테그린 αe	0.34	0.31
CCL25	0.21	0.17
인테그린 β1	0.16	0.08

CCR9와 상관관계 감소

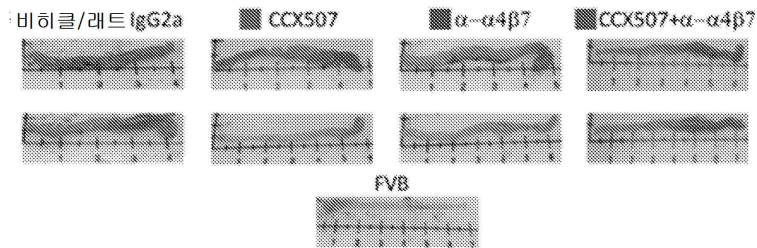
Decreasing Correlation with CCR9

도면4ab

도 4A



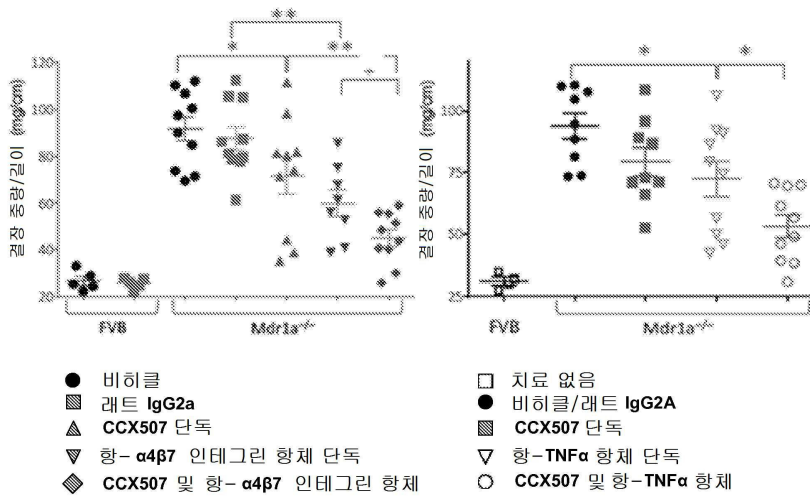
도 4B



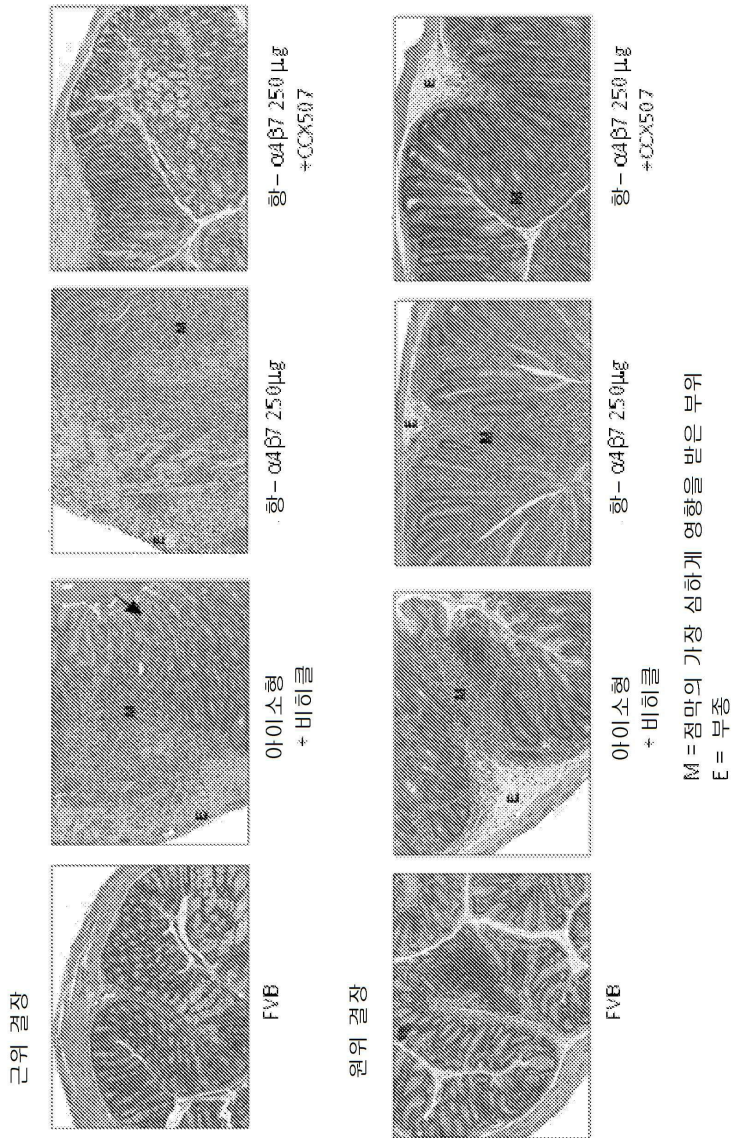
도면4cd

도 4C

도 4D



도면5a



도면5b

