



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0021117
(43) 공개일자 2018년02월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/50 (2017.01) *A61K 39/395* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 33/5011 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7002201
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월23일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년01월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/038983
- (87) 국제공개번호 WO 2016/210106
국제공개일자 2016년12월29일
- (30) 우선권주장
62/183,524 2015년06월23일 미국(US)

- (71) 출원인
캘리테라 바이오사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 스
위트 200 오이스터 포인트 불러바드 343
- (72) 발명자
그로스 매튜 아이.
미국, 캘리포니아 94598, 월넛 크릭, 934 스프링
필드 드라이브
스테거나 수잔 엠.
미국, 캘리포니아 94122, 샌프란시스코, 1714 48
애비뉴
리 웨이쿤
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 420 보데
가 스트리트
- (74) 대리인
손민

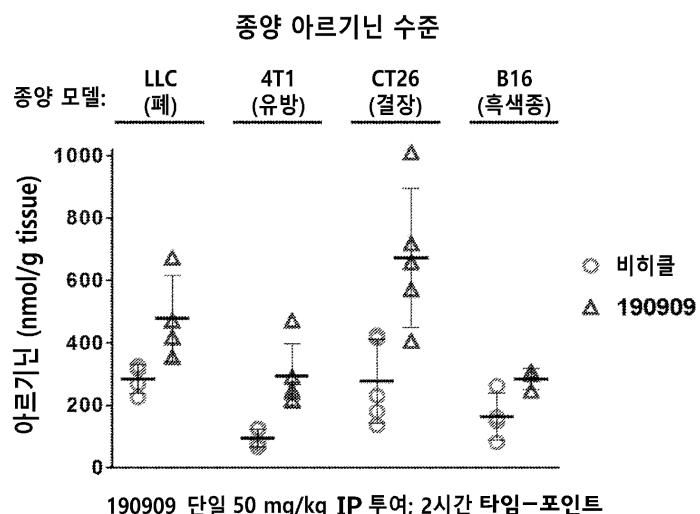
전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 아르기나제 활성 억제를 위한 조성물 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 아르기나제 저해제 및 화학 요법제의 조합으로 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 종
양 내 아르기닌 수준을 측정함으로써 암 치료의 효능을 평가하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/39541 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

G01N 33/6812 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

G01N 2800/52 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 요법제를 동정하는 방법으로서,

- a) 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- b) 종양을 요법제와 접촉시키는 단계; 및
- c) 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;

를 포함하고,

상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은 시험관 내(*in vitro*)에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 방법은 생체 내(*in vivo*)에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 종양을 요법제와 접촉시키는 단계는 요법제를 개체에 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 개체는 인간인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 관련 기질 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 8

개체의 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 요법제를 동정하는 방법으로서,

- a) 개체의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- b) 요법제를 개체에 투여하는 단계; 및
- c) 개체의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;

를 포함하고,

상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 개체의 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 투여는 경구 투여를 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 투여는 비경구 투여를 포함하는 것인, 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 12

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 관련 기질 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 인간인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법제는 아르기나제 억제제인, 방법.

청구항 15

아르기닌 요법제에 대한 종양의 반응을 평가하는 방법으로서,

- a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및
- c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 종양 반응을 평가하는 단계;

를 포함하는, 방법.

청구항 16

아르기닌 요법제의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,

- a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및
- c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 항암 효능을 평가하는 단계;

를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 아르기닌 요법제는 환자의 암 치료에 효과적인 것인, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 수준 및 제2 수준은 종양 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 19

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 관련 기질 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법제는 아르기나제 억제제인, 방법.

청구항 21

치료학적으로 유효한 양의 아르기닌 요법제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 예방 또는 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 내 아르기닌의 레벨을 투여 전 종양 내 아르기닌 수준에 비해 증가시키는 것인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 세포 내 아르기닌의 레벨을 투여 전 종양 세포 내 아르기닌 수준에 비해 증가시키는 것인, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 관련 기질 세포 내 아르기닌의 레벨을 투여 전 기질 세포 내 아르기닌 수준에 비해 증가시키는 것인, 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 화학 요법제를 함께 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.

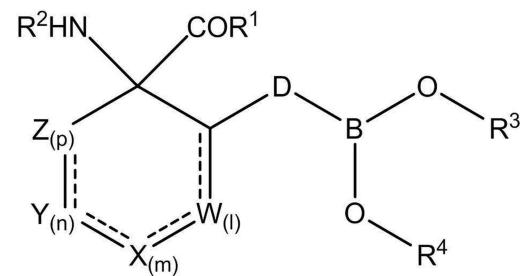
청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제인, 방법.

청구항 27

제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물인, 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1 은 $-OH$, OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

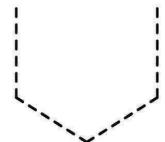
R^a 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (헥테로사이클로알킬)알킬, (헥테로아릴)알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-OH$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-SO_2$ (알킬), $-SO_2$ (아릴), (헥테로사이클로알킬)알킬, 및 (헥테로아릴)알킬 중에서 선택되고;

R^2 는 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 및 (알킬) $C(O^-)$ 중에서 선택되고;

W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, $-C(R')(R'')-$, $-C(R'')_2-$, $-CR''-$, $-NR''-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되고, W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고; W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 $-O-$, $-S-$, $-N-$, 또는 $-NR''-$ 은 아니고;

l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;



는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;

D는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고(이로써 융합된 바이사이클릭계를 형성하고);

단, D는 O, NR' , S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 H, OH, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 알킬, 아릴, $-NH_2$, $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(\text{알킬})$, $-C(O)(\text{아릴})$, $-C(O)O(\text{알킬})$, $-C(O)O(\text{아릴})$, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, $-C(O)(\text{헤테로사이클로알킬})$, 헤테로아릴, 아르알킬, $-C(O)(\text{아르알킬})$, $-C(O)(\text{아릴})$, (사이클로알킬)알킬, (헤테로아릴)알킬-, 및 (헤테로사이클로알킬)알킬 중에서 선택되고;

R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 아르알킬, 아릴, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤테로아릴, $NR'R''C(O)-$, 및 (아릴)사이클로알킬렌- 중에서 선택되고,

알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬은 임의로 추가로 치환된다.

청구항 28

제27항에 있어서,

R^1 은 $-OH$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헤테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴 (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, OH, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_3-C_{14})아릴- SO_2- , (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헤테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

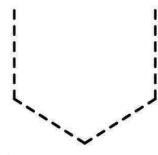
R^2 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, 및 (C_1-C_6)알킬- $C(O)-$ 중에서 선택되고;

W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, $-C(R')(R'')-$, $-C(R'')_2-$, $-CR''-$, $-NR''-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되고,

W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고;

W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 $-O-$, $-S-$, $-N-$, 또는 $-NR''-$ 은 아니고;

l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;



는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 및 $C(0)-R'$ 중에서 선택되거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;

D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알키닐렌, (C_3-C_{14})아릴렌, 및 (C_3-C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;

단, D는 O, NR' , S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 H, OH, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_6)아릴, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_1-C_6)알킬$, $-C(O)(C_3-C_{14})아릴$, $-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, $-C(O)O(C_3-C_{14})아릴$, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, $-C(O)(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬$, (C_3-C_{14})헵테로아릴, (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, $-C(O)(C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-$, $-C(O)(C_3-C_{14})아릴$, (C_3-C_6)사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헵테로사이클-(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

알킬, 알킬렌, 아릴, 헬페로아릴, 사이클로알킬, 또는 헬페로사이클로알킬은 할로겐, 옥소, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_{14})아릴, (C_1-C_6)할로알킬 및 (C_3-C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴, (C_1-C_6)하이드록시알킬, (C_1-C_6)아미노알킬, $H_2N(C_1-C_6)$ 알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헵테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, $NR'R''C(O)-$, 및 (C_3-C_6)아릴-(C_3-C_{14})-사이클로알킬렌- 중에서 선택된 것인, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

R^1 은 $-OH$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, $-OH$, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_3-C_{14})아릴- SO_2- , (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

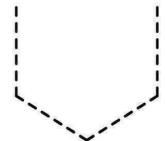
R^2 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, 및 (C_1-C_6)알킬-C(O)- 중에서 선택되고;

W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, $-C(R'')_2-$, $-CR''-$, $-NR''-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되고,

W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고;

W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 $-O-$, $-S-$, $-N-$, 또는 $-NR''-$ 은 아니고;

l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;



는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 및 C(O)-R' 중에서 선택되거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;

D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알키닐렌, (C_3-C_{14})아릴렌, 및 (C_3-C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R'' 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;

단, D는 O, NR', S, SO 및 SO₂ 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 H, OH, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_6)아릴, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)$ 알킬]₂, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_3-C_{14})$ 아릴, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_3-C_{14})$ 아릴, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헤테로아릴, (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_6)사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헤테로사이클-(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

알킬, 알킬렌, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬은 할로겐, 옥소, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1-C_6)알콕시, 및 (C_3-C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴, (C_1-C_6)하이드록시알킬, (C_1-C_6)아미노알킬, H₂N(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, NR'R''C(O)-, 및 (C_3-C_6)아릴-(C_3-C_{14})-사이클로알킬렌- 중에서 선택된 것인, 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, D는 하기에서 선택되는 것인, 방법:

$-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}^1-\text{L}^2$,

$-\text{L}^1-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}^2$,

$-\text{L}^1-\text{CH}_2-\text{L}^2-\text{CH}_2$,

$-\text{CH}_2-\text{L}^1-\text{CH}_2-\text{L}^2$,

$-\text{L}^1-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,

$-\text{CH}_2-\text{L}^1-\text{CH}_2$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}^1$,

$-\text{L}^2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,

$-\text{CH}_2-\text{L}^2-\text{CH}_2$, 및

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}^2$

여기서 L^1 및 L^2 는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R" 중에서 선택되고;

L^1 및 L^2 가 서로 인접한 경우, L^1 및 L^2 가 동시에 O, NR', S, SO, 또는 SO₂은 아니다.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, D는 선형 또는 분지형 (C₃-C₅)알킬렌인, 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, D는 프로필렌인, 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 -OH인, 방법.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R², R³ 및 R⁴는 각각 수소인, 방법.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, W, X, Y 및 Z는 각각 -C(R'')₂-인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, R'''는 H인, 방법.

청구항 37

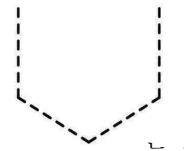
제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R'''의 적어도 하나는 H가 아닌, 방법.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, l + m + n + p = 3인, 방법.

청구항 39

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, $l + m + n + p = 4$ 인, 방법.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, W, X, Y 및 Z는 각각 $-CR''-o$ 이고, 이중 결합을 나타내는 것인, 방법.

청구항 41

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, W, X, Y, 또는 Z 중 적어도 하나는 $-NR''-$, $-N-$, $-O-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, W, X, Y, 및 Z 중 하나는 $-NH-$ 이고 나머지 3개는 각각 $-C(R'')_2-$ 인, 방법.

청구항 43

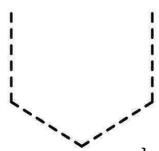
제41항 또는 제42항에 있어서, R'' 는 H인, 방법.

청구항 44

제41항 또는 제42항에 있어서, R'' 의 적어도 하나는 H가 아닌, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-NH-$ 인, 방법.

청구항 46

제41항에 있어서, W, X, Y, 및 Z 중 어느 하나는 $-NH-$ 이고 나머지 3개는 각각 $-C(R'')_2-$ 이고, 하나 이상의 이중 결합을 나타내는 것인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, X는 $-N-$ 인, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, R'' 는 H인, 방법.

청구항 49

제46항 또는 제47항에 있어서, R'' 의 적어도 하나는 H가 아닌, 방법.

청구항 50

제46항 또는 제47항에 있어서, $l + m + n + p = 4$ 인, 방법.

청구항 51

제27항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 1-아미노-2-(3-보로노프로필)사이클로헥산카복실산이 아닌, 방법.

청구항 52

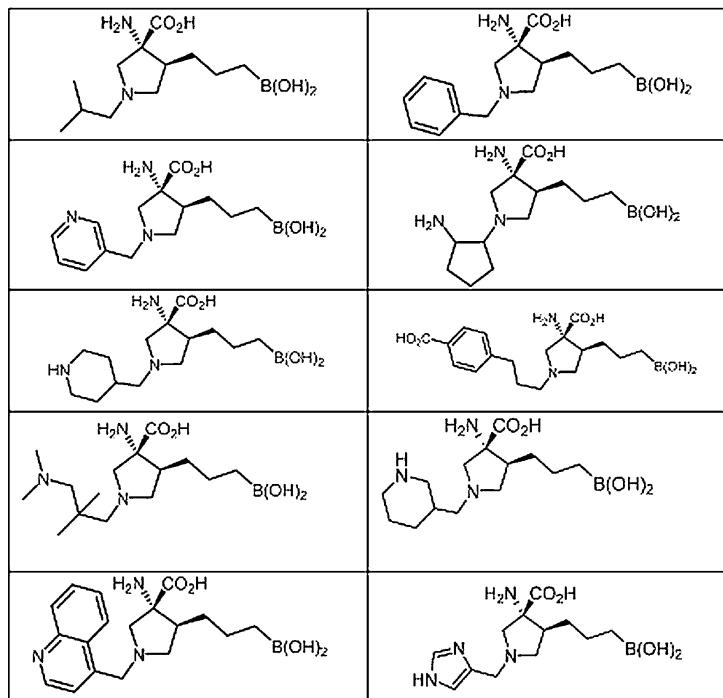
제27항에 있어서, l, m, n 및 p의 합은 3, 4, 5 또는 6인, 방법.

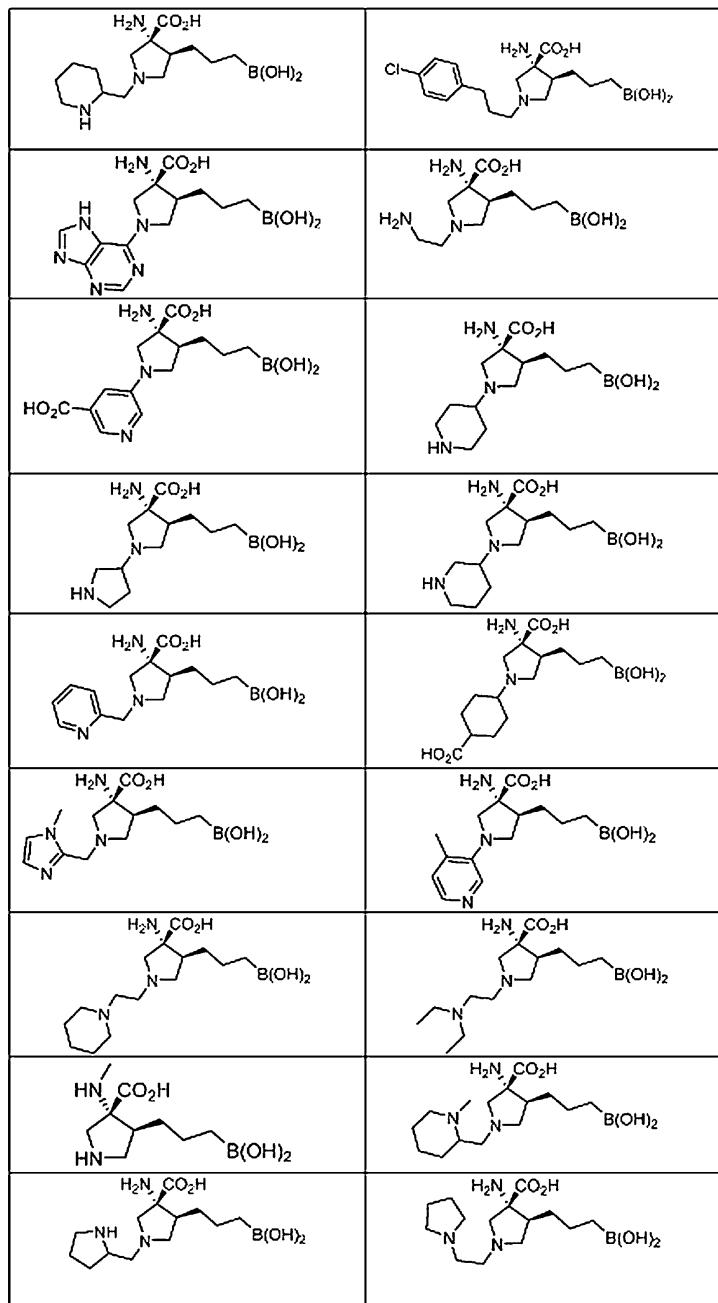
청구항 53

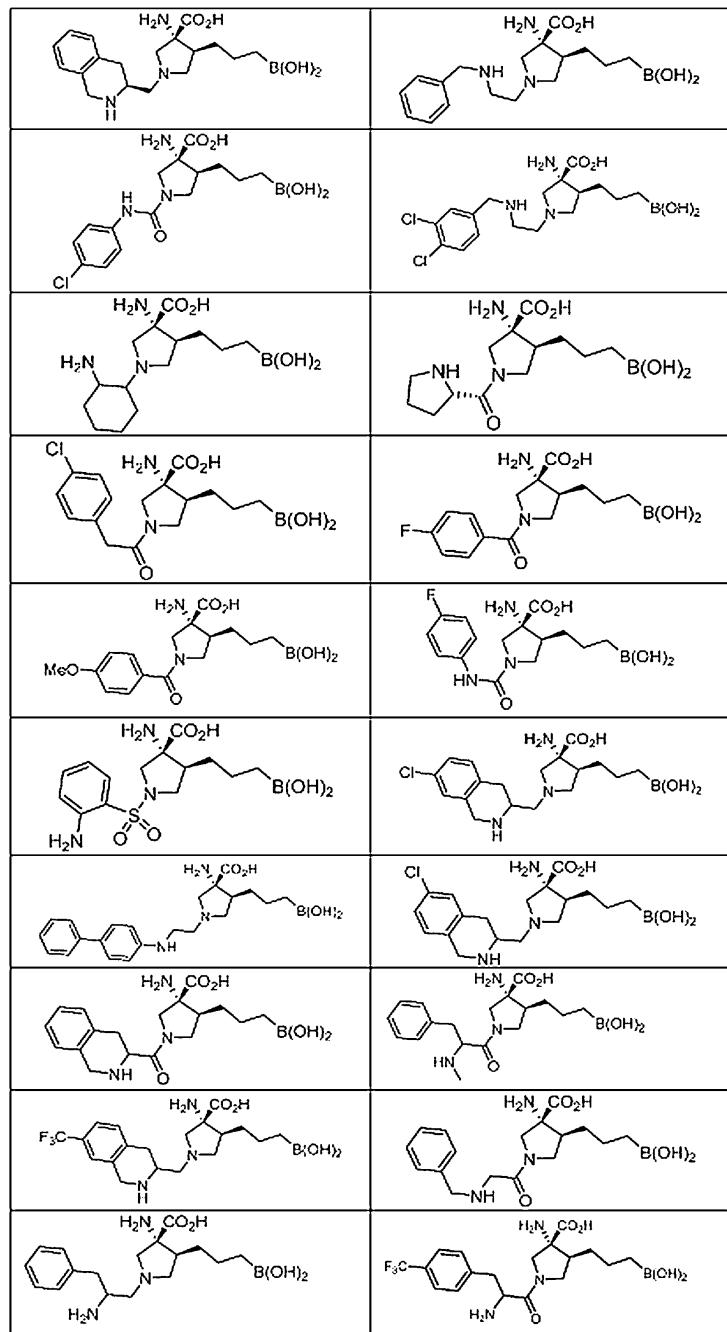
제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 하기 표에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물인, 방법:

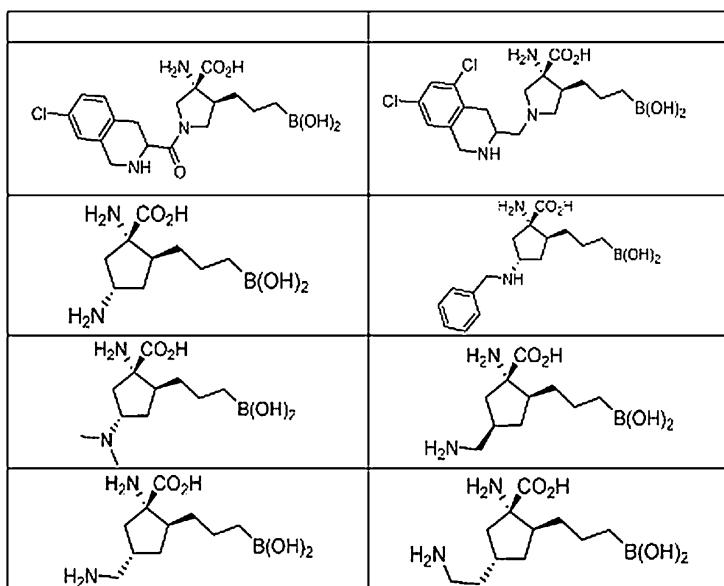
청구항 54

제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 하기 표에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물인, 방법:





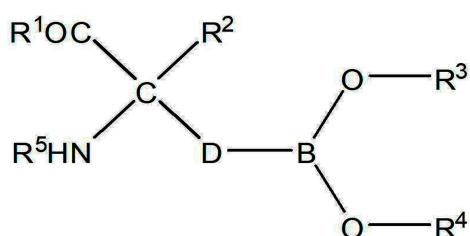




청구항 55

제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토머, 또는 전구약물인, 방법:

[화학식 II]



상기 식에서,

R^1 은 $-\text{OH}$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

R^a 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 아릴, (헥테로사이클로알킬)-알킬, 헥테로아르알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-\text{OH}$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{SO}_2$ (알킬), $-\text{SO}_2$ (아릴), (헥테로사이클로알킬)알킬, 및 헥테로아르알킬 중에서 선택되고;

(A) R^2 는 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 헥테로아르알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, (헥테로아릴)헥테로사이클로알킬렌, (아릴)헥테로사이클로알킬렌, (아르알킬)헥테로사이클로알킬렌, (헥테로아르알킬)헥테로사이클로알킬렌, ((헥테로사이클로알킬)알킬)헥테로사이클로알킬렌, 및 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{X})_u-(\text{CH}_2)_n-(\text{Y})_v-\text{R}^f$ 중에서 선택되고;

u 및 v 는 각각 독립적으로 0 또는 1, 및 $u + v \geq 1$ 이고;

m 및 n 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 여기서 $m + n \geq 1$ 이고;

X 및 Y 는 독립적으로 $-\text{NH}$, $-\text{O}-$ 및 $-\text{S}-$ 중에서 선택되고;

R^f 는 H , 하이드록실, 치환 또는 비치환된 알킬 및 아릴 중에서 선택되고;

R^5 는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알킬-C(O)- 중에서 선택되거나;

(B) R^2 는 (헥테로사이클로알킬)알킬이고;

R^5 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 알킬-C(O)- 중에서 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 C(O)-R' 중에서 선택되거나,

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헥테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고;

D는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R" 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;

단, D는 O, NR', S, SO 및 SO₂ 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

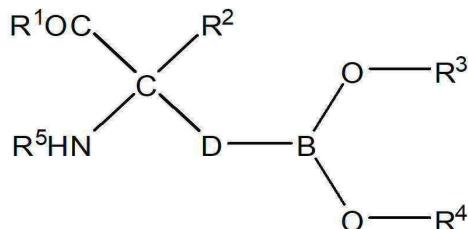
R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 아릴 중에서 선택되고;

알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헥테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클로알킬은 임의로 추가로 치환된다.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토머, 또는 전구약물인, 방법:

[화학식 II]



상기 식에서,

R^1 은 $-OH$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, $-OH$, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_3-C_{14})아릴-S(O)₂-, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;

(A) R^2 는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6)알케닐, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})-사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})아릴-(C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})-아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬-

(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₄)헤테로사이클로알킬렌-, 및 -(CH₂)_m-(X)_u-(CH₂)_n-(Y)_v-R^f 중에서 선택되고;

u 및 v는 각각 독립적으로 0 또는 1이고, u + v \geq 1이고;

m 및 n는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 여기서 m + n \geq 1이고;

X 및 Y는 독립적으로 -NH, -O- 및 -S- 중에서 선택되고;

R^f는 H, 하이드록실, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₄)아릴 중에서 선택되고;

R⁵는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆) 알킬 또는 (C₁-C₆)알킬-C(O)- 중에서 선택되거나;

(B) R²는 (C₃-C₁₄)헤테로사이클로알킬-(C₁-C₂)알킬렌-이고;

R⁵는 H, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆) 알킬, 및 (C₁-C₆)알킬-C(O)- 중에서 선택되고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, 및 C(O)-R' 중에서 선택되거나,

R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고;

D는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C₂-C₈)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C₂-C₈)알키닐렌, (C₃-C₁₄)아릴렌, 및 (C₃-C₁₄)사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

D의 하나 이상의 -CH₂-기는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R" 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

2개의 인접한 -CH₂-기는 (C₃-C₁₄)-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;

단, D는 O, NR', S, SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 또는 알키닐렌은 임의로 할로겐, 옥소, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C₁-C₆)알콕시, 및 (C₃-C₁₄)아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환되고;

R^d, R^e, R^g, 및 R^h는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₄)아릴-(C₁-C₆)알킬렌-, (C₁-C₆)알콕시, 임의로 치환된 (C₃-C₁₄)아릴, (C₁-C₆)하이드록시알킬, (C₁-C₆)아미노알킬, H₂N(C₁-C₆)알킬렌-, 임의로 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₄)헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₁₄)헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₁₄)아릴-(C₁-C₆)알킬렌-, NR'R"C(O)-, 및 (C₃-C₆)아릴-(C₃-C₁₄)-사이클로알킬렌- 중에서 선택되고,

R', R"는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, 및 (C₃-C₆)아릴 중에서 선택되고;

아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬은 할로겐, -OH, 옥소, -COOH, (C₃-C₁₄)아릴-(C₁-C₆)알킬렌-, -CN, -NO₂, -NH₂, (C₁-C₆)알킬-S-, (C₃-C₁₄)사이클로알킬, (C₃-C₁₄)헤테로사이클로알킬, (C₃-C₁₄)아릴, (C₃-C₁₄)헤테로아릴, -C(O)NH-(C₁-C₆)알킬, -NHC(O)-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알킬, 및 (C₁-C₆)하이드록시알킬 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환된다.

청구항 57

제55항 또는 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

D는 하기에서 선택되는 것인, 방법:

$-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$

$-CH_2-CH_2-L^1-L^2$,

$-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$, 및

$-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$

여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 0, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된다.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5) 알킬렌인, 방법.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, D는 부틸렌인, 방법.

청구항 60

제55항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 $-OH$ 인, 방법.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

(A) R^2 는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6) 알케닐, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6) 알키닐, (C_3-C_{14}) 아릴, (C_3-C_{14}) -사이클로알킬, (C_3-C_{14}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로아릴 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로아릴, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로아릴 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14}) 아릴 (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬 (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬 (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬렌-, 및 $-(CH_2)_m-(X)_u-(CH_2)_n-(Y)_v-R^f$ 중에서 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 수소이거나;

(B) R^2 는 (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬 (C_1-C_2) 알킬렌-이고;

R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 수소인, 방법.

청구항 62

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{14}) 아릴, (C_3-C_{14}) 헵테로아릴, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14}) 헵테로사이클로알킬 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 헵테로아릴 (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14}) 아릴 (C_1-C_6) 알킬렌- 및 $-(CH_2)_n-(X)_u-(CH_2)_m-(Y)_v-R^f$ 중에서 선택되고;

R^5 는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 알킬 $-C(O)-$ 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 하이드록시 또는 $-NR^dR^e$ 로 임의로 치환된 알킬인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)아미노알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴, 및 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, R^d 및 R^e 는 각각 (C_1-C_6)아미노알킬인, 방법.

청구항 66

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-(CH_2)_n-(X)_u-(CH_2)_m-(Y)_v-R^f$ 인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, X 및 Y는 각각 독립적으로 $-NH-$ 인, 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, m은 1이고 n은 2인, 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, u 및 v은 각각 1인, 방법.

청구항 70

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-OH$ 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환된 (C_3-C_6)헵테로사이클로알킬-(C_1-C_2)알킬렌인, 방법.

청구항 71

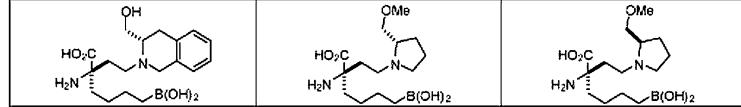
제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-인, 방법.

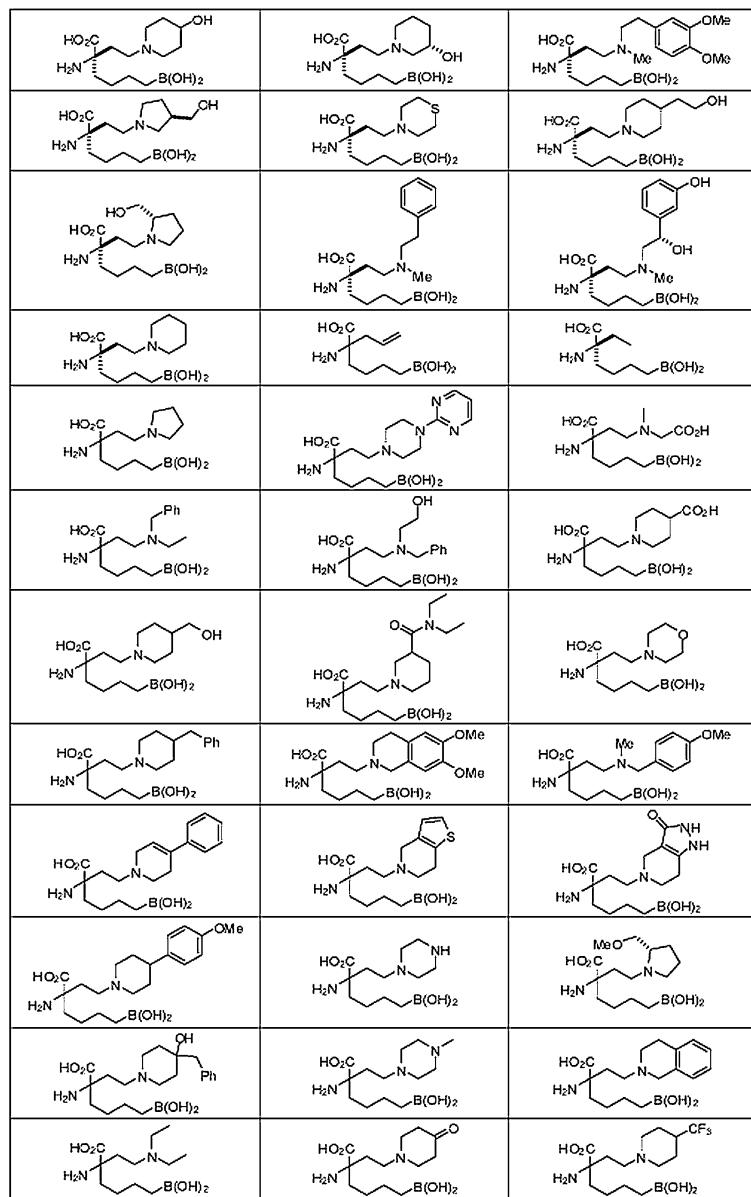
청구항 72

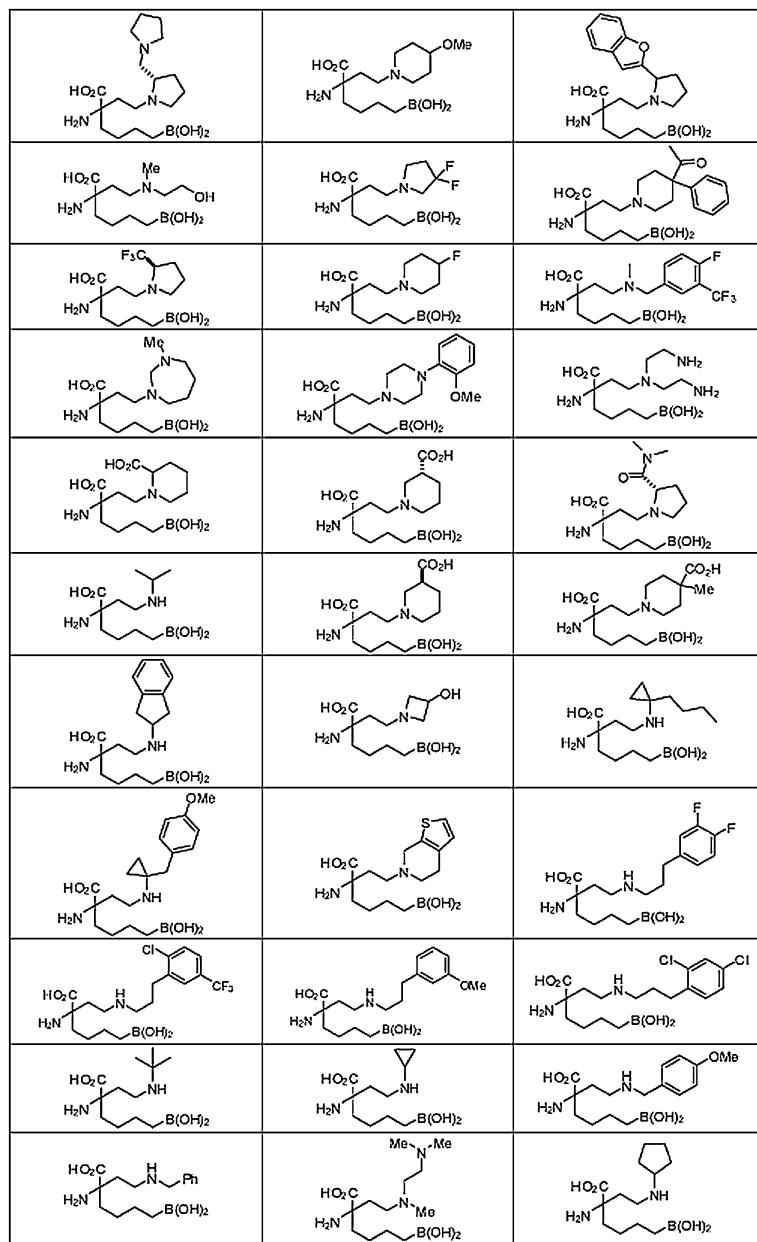
제55항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물은 2-아미노-4-보로노-2-메틸부탄산이 아닌, 방법.

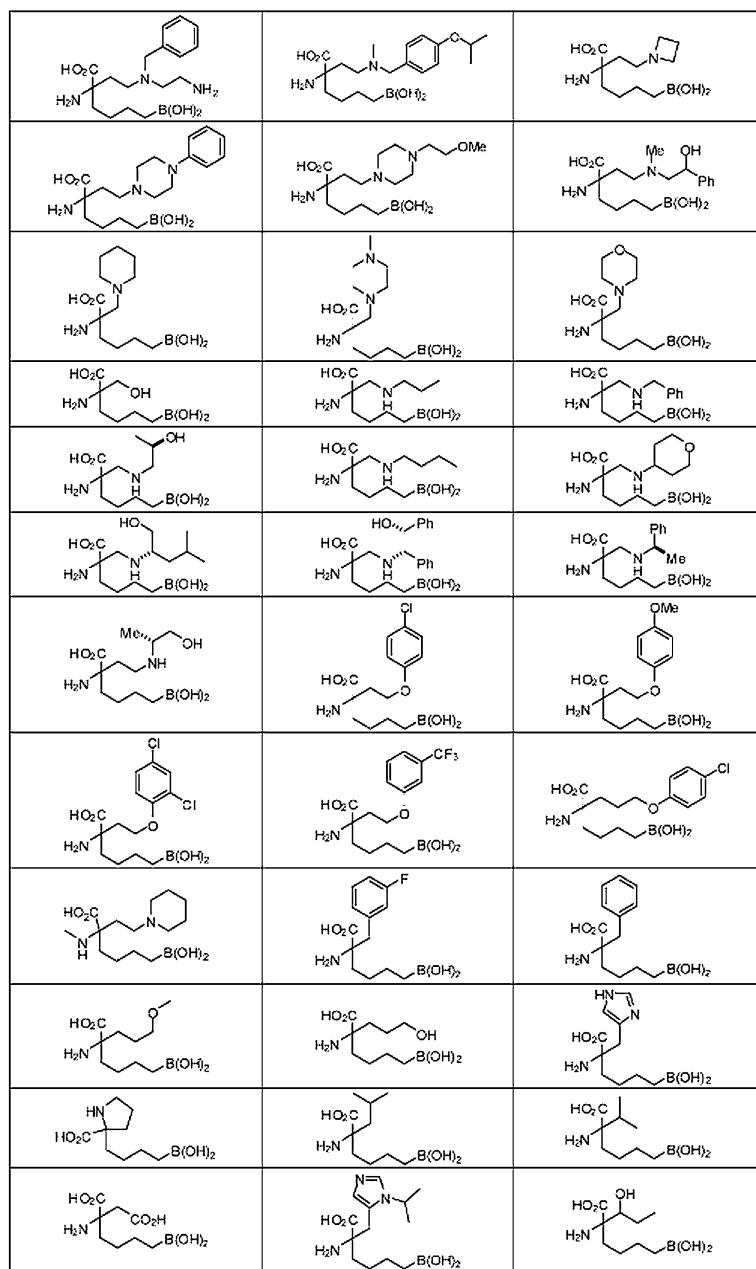
청구항 73

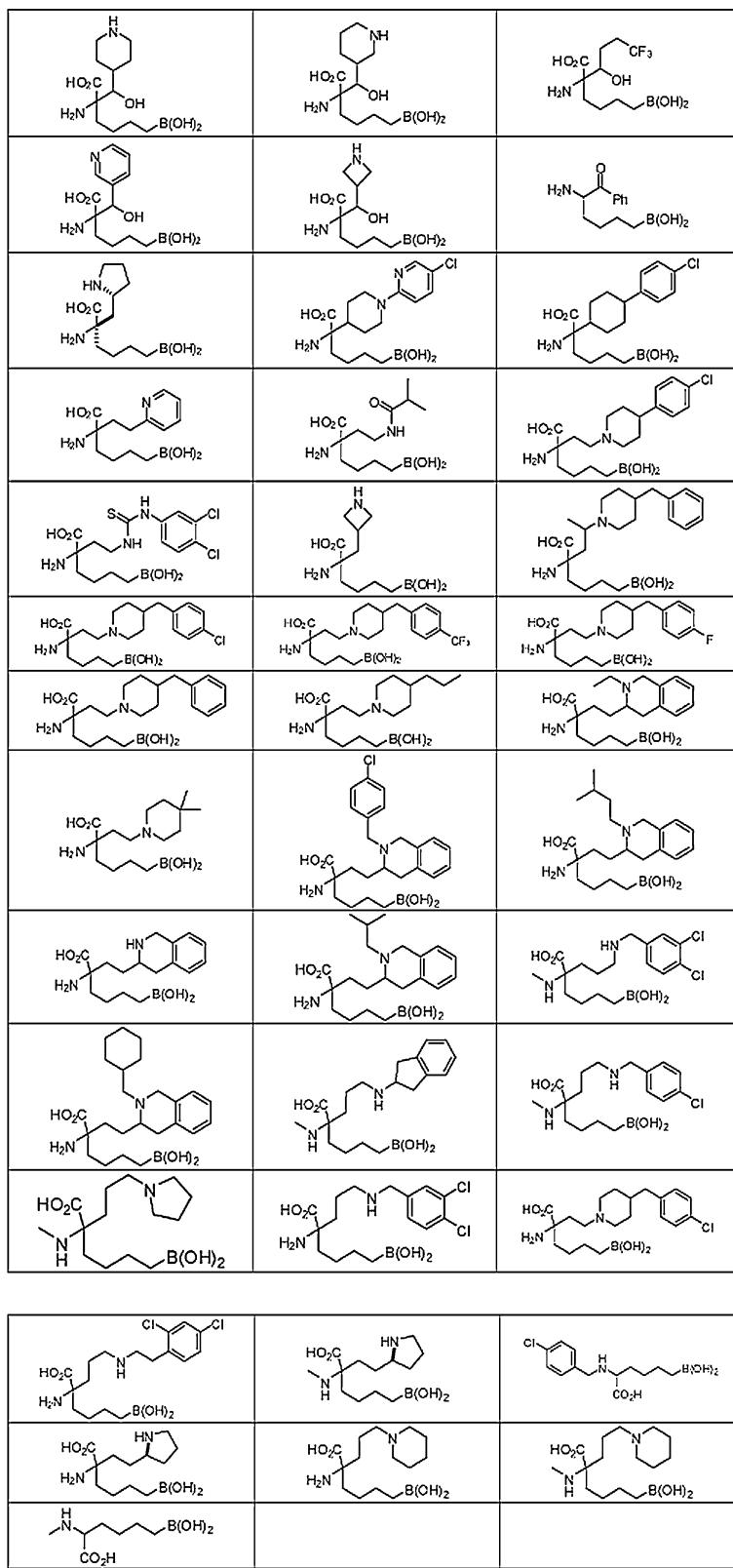
제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 하기 표에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물인, 방법:







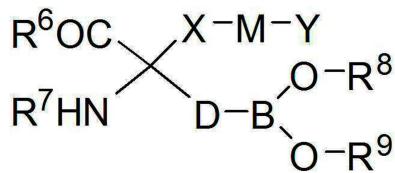




청구항 74

제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토머, 또는 전구약물인, 방법:

[화학식 III]



상기 식에서,

 R^6 은 OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고; R^a 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (헥테로사이클로 알킬)알킬, 헥테로아르알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고; R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-\text{OH}$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{S}(\text{O})_2$ (알킬), $-\text{S}(\text{O})_2$ (아릴), (헥테로사이클로알킬)알킬, 및 헥테로아르알킬 중에서 선택되고; R^7 는 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 아르알킬, 헥테로아르알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬 및 (알킬) $\text{C}(\text{O})-$ 중에서 선택되고; X 는 사이클로알킬렌 및 헥테로사이클로알킬렌 중에서 선택되고; Y 는 H , 알킬, $-\text{NR}'\text{R}''$, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아르알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, 헥테로아릴, 헥테로아르알킬, (헥테로아릴)헥테로사이클로알킬, (아릴)헥테로사이클로알킬, (아르알킬)헥테로사이클로알킬, (헥테로아르알킬)헥테로사이클로알킬, 및 ((헥테로사이클로알킬)알킬)헥테로사이클로알킬 중에서 선택되고; M 은 결합, 알킬렌, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}'-$, 및 $-\text{C}=\text{NR}^{11}-$ 중에서 선택되고; R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 중에서 선택되거나, R^8 및 R^9 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O , S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헥테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고,

상기 환은 임의로 사이클로알킬, 헥테로사이클릭 또는 방향족 환과 융합되고;

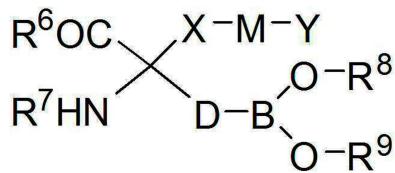
 D 는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고, D 의 하나 이상의 $-\text{CH}_2-$ 기는 독립적으로 O , NR' , S , SO , SO_2 , 및 $\text{CR}'\text{R}''$ 중에서 선택된 모이어티 Q 로 임의로 대체되거나;2개의 인접한 $-\text{CH}_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;단, D 는 O , NR' , S , SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고; R' , R'' 는 각각 독립적으로 H , 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{알킬})$, 아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헥테로사이클로알킬, 헥테로아릴 중에서 선택되고;

알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헥테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클로알킬은 임의로 추가로 치환된다.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물인, 방법:

[화학식 III]



상기 식에서,

 R^6 은 OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고; R^a 는 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고; R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, -OH, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_3-C_{14})아릴- SO_2- , (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌- 중에서 선택되고; R^7 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌- 및 (C_1-C_6)알킬- $C(O)-$ 중에서 선택되고;X는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬렌 및 (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬렌 중에서 선택되고,Y는 H, (C_1-C_{14})알킬, $-NR'R''$, 하이드록시(C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})-사이클로알킬, (C_3-C_{14})-사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})아릴- (C_1-C_6) 알킬렌, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌, (C_3-C_{14})헥테로아릴, (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌, (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_3-C_6) 헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})아릴- (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})-아릴- (C_1-C_6) 알킬- (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬- (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헥테로사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬- (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬렌- 중에서 선택되고;M은 결합, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-C(S)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR'-$, 및 $-C=NR^{11}$ -중에서 선택되고; R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나, R^8 및 R^9 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헥테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고,

상기 환은 사이클로알킬, 헥테로사이클릭 또는 방향족 환과 임의로 융합되고;

D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알키닐렌, (C_3-C_{14})아릴렌, 및 (C_3-C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;단, D는 O, NR' , S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고; R' , R'' 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, $-C(O)-(C_1-C_8)$ 알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_6)아릴, 임의로 치환된

(C_3-C_{14}) 아릴(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 아미노알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 헥테로아릴 중에서 선택되고;

알킬, 알킬렌, 아릴, 헥테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클로 알킬은 임의로 할로젠, 옥소, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_{14}) 아릴, (C_3-C_{14}) 헥테로아릴, (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬, (C_3-C_{14}) 헥테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌 및 (C_3-C_{14}) 아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환되고;

R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 아릴(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 아릴, (C_1-C_6) 하이드록시알킬, (C_1-C_6) 아미노알킬, $H_2N(C_1-C_6)$ 알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 헥테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 헥테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_{14}) 아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, 및 $NR'R''C(O)-$ 중에서 선택된다.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서,

D는 하기에서 선택되는 것인, 방법:

$-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$

$-CH_2-CH_2-L^1-L^2$,

$-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$, 및

$-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$

여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 O, NR' , S, SO, SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된다.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5) 알킬렌인, 방법.

청구항 78

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, D는 부틸렌인, 방법.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 $-OH$ 인, 방법.

청구항 80

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 , R^8 및 R^9 은 수소인, 방법.

청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 (C_3-C_{14}) -사이클로알킬렌이고;

M은 결합, $-(C_1-C_6)$ 알킬렌-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-C(S)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR'-$, 및

$-\text{C}=\text{NR}^{11-}$ 중에서 선택되고;

Y은 $-\text{NR}'\text{R}''\text{인}$, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, M은 결합이고 Y는 $-\text{NH}_2$ 인, 방법.

청구항 83

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

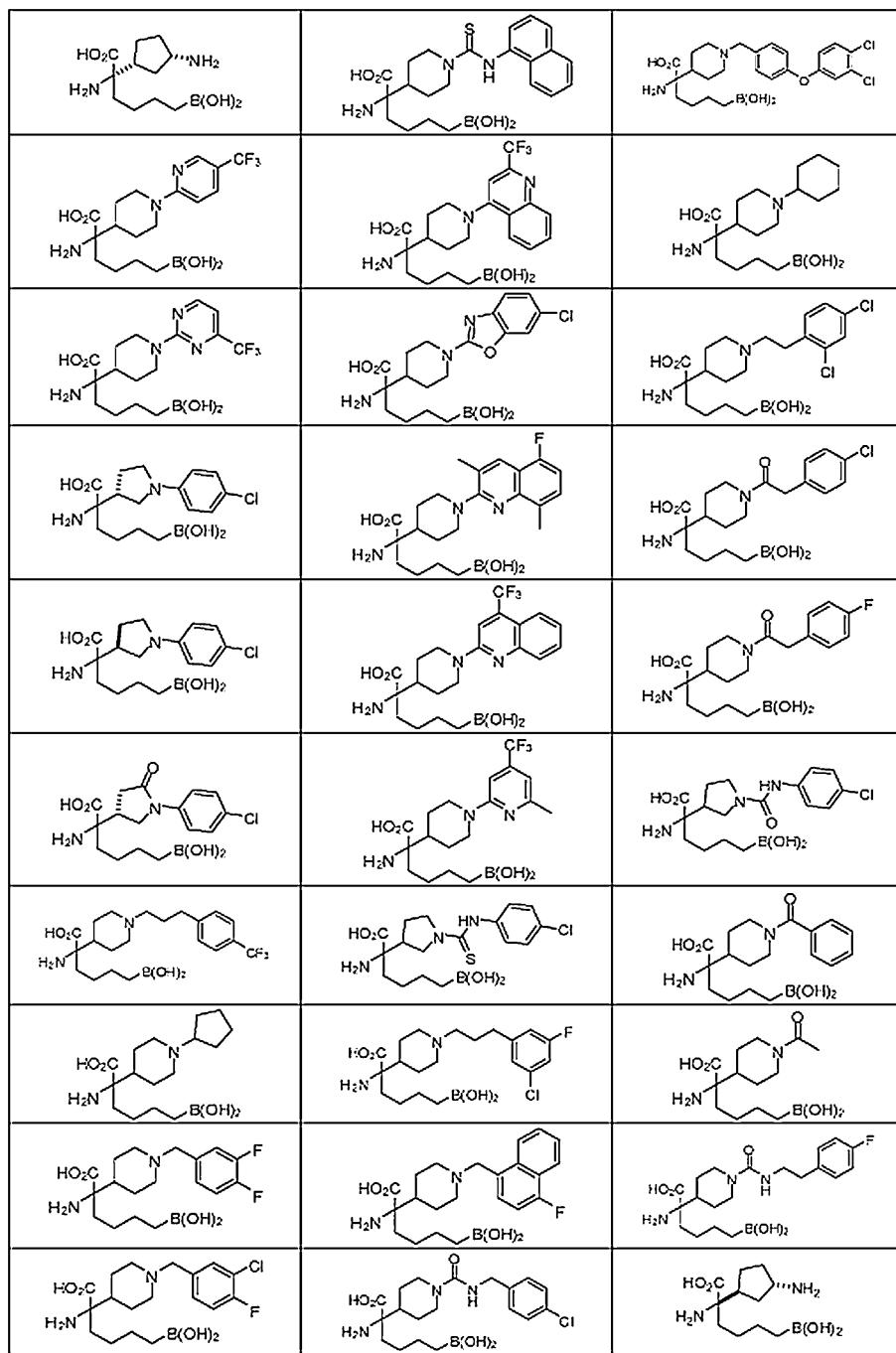
X는 $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{헵테로사이클로알킬렌}$ 이고;

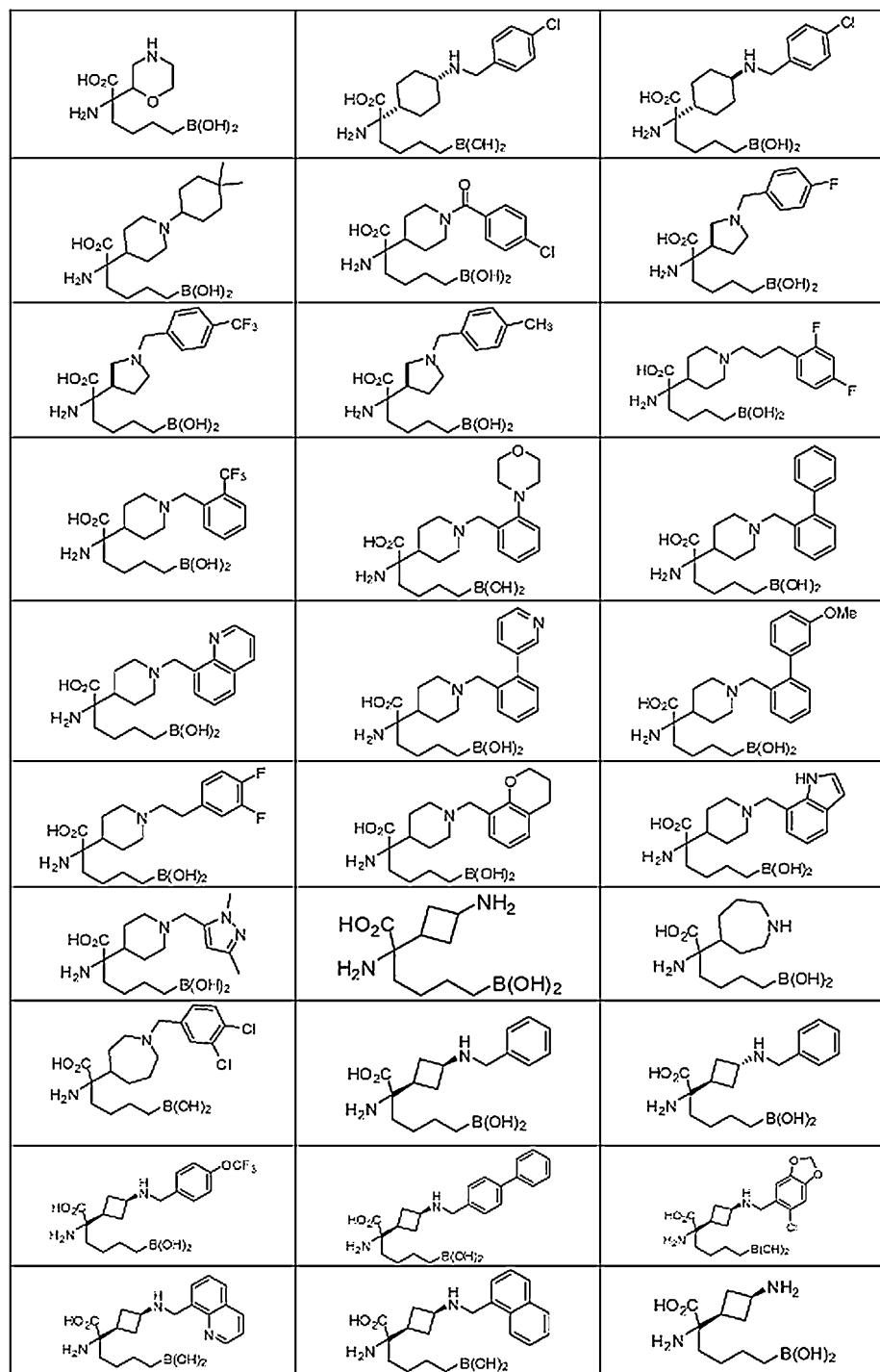
M은 결합, $-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{알킬렌-}$, $-\text{O-}$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{S-}$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}'-$, 및 $-\text{C}=\text{NR}^{11-}$ 중에서 선택되고;

Y는 $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{-사이클로알킬}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{아릴}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{아릴}-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{알킬렌}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{헵테로아릴}$ 및 $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{헵테로아릴}-(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{알킬렌}$ 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 84

제14항, 제20항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기나제 억제제는 하기 표에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물인, 방법:





<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	
<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>
<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	<chem>CCN(CC[C@H]1[C@@H](C[C@H](N)C[C@H]1C(=O)c2ccc(Cl)cc2)C[C@H](O)C)C[C@H]2[C@H]1[C@H](C[C@H]2C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C[C@H]1O</chem>	

청구항 85

제23항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질암, 항문암, 막창자꼬리암, 비정형 유기형/간 종양, 기저세포암, 담도암, 방광암, 골 암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌 출기 세포종, 중추신경계 비정형 유기형/간 종양, 중추 신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 베켓 림프종, 카시노이드 종양, 원발부위 미상암, 중추 신경계 암, 자궁 경부암, 소아암, 척삭종, 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 질환, 대장암(Colon Cancer), 결장직장암(Colorectal Cancer), 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 관내제자리암종(DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌질피복 세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉육종, 두개외 배아세포종, 고환의 생식세포종, 간외담관암, 안암, 골 섬유성 조직구증, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장관 간질종양(GIST), 생식세포종, 두개외 생식세포종, 고환의 생식세포종, 난소 생식세포종, 임신율모종, 신경교종, 텔 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구증, 랑게르ハン스 세포 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 도세포종, 카포시육종, 신장암, 랑게르ハン스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 입술구강암, 간암, 소엽 제자리암종(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 매크로글로불린혈증, 남성유방암, 수모세포종, 속질상피종, 흑색종, 메르켈 세포암, 악성 가슴막중피종, 잠복 원발 전이성 편평경부암, NUT 유전자 관련 솔시관 암종, 구강암, 다발내분비샘종양, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상식육종, 골수이형성증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 질환, 비강구강암, 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨림프종, 비-소세포폐암, 구강암(Oral Cancer), 구강암(Oral Cavity Cancer), 구순암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종, 부신경절종, 코결굴암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 송과체 중간 분화종, 송과체모세포종, 하수체종양, 형질 세포 종양, 가슴막폐 모세포종, 유방암, 1차 중추 신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우암, 요관암, 이행세포암, 망막아세포종, 항문근육종, 침샘암, 육종, 시자리 중후군, 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직육종, 편평상피암, 잠복 원발 목편평암, 위암, 천막상 원시신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종,

흉선암, 갑상선암, 신우 및 요관 이행세포암, 융모상피성 종양, 미지 원발암, 소아 비정상 암, 자궁암, 자궁육종, 발텐스트롬 고분자글로불린혈증, 또는 월름즈 종양인, 방법.

청구항 86

제23항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암, 결장직장암, 만성 골수성 백혈병(CML), 식도암, 위암, 폐암, 흑색종, 비-소세포성 폐암(NSCLC), 췌장암, 전립선암, 및 신장암 중에서 선택된 것인, 방법.

청구항 87

제23항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 화학 요법제는 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, AZD5363, 바실러스 칼메트-게랑 백신(bcg), 비칼루타미드, 블레오마이신, 보르테조닙, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카필조미브, 카무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 사이클로포스파미드, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 텍사메타손, 디클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁센, 독소루비신, 에피루비신, 엘로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베로리무스, 엑스메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 켐시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 하이드록시유래아, 아이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 루프롤라이드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로제스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메스나, 메트포르민, 메토트렉세이트, 밀테포신, 미토마이신, 마이토데인, 미토산트론, MK-2206, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트리오드, 올가페리프, 옥살리플라틴, 파클리탁센, 파미드로네이트, 파조파닙, 펜토스타틴, 폐리포신, 플리카마이신, 포말리도미드, 포르피며, 프로카바진, 랄리트렉세드, 리툭시맙, 루카파립, 셀루메티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 탈라 조파립, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시로리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오페파, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 벨리파립, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈을 포함하는 것인, 방법.

청구항 88

제24항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 화학 요법제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 블리나투모맙, 카투막소맙, 더발루맙, 에프라투주맙, 이노투주맙 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 오카라투주맙, 올라타투맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, 티실리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙을 포함하는 것인, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 화학 요법제는 이필리무맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 또는 피딜리주맙을 포함하는 것인, 방법.

청구항 90

제23항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 방사선 요법, 수술, 열 절제술, 집속된 초음파 요법, 동결 요법 또는 이들의 조합과 같은 하나 이상의 비-화학적 암 치료 방법을 수행하는 것을 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 91

병용 요법의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,

- a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- b) 아르기닌 요법제 및 하나 이상의 추가적인 화학 요법제를 환자에 공동으로 투여하는 단계; 및
- c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 병용 요법의 항암 효능을 평가하는 단계;

를 포함하는 것인, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 병용 투여는 환자의 암 치료에 효과적인 것인, 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 94

제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 관련 기질 세포에서 측정되는 것인, 방법.

청구항 95

제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제, 예컨대 화학식 I, II 또는 III 중 어느 하나의 화합물인, 방법.

청구항 96

화학 요법제;

아르기나제 억제제; 및

임의로 화학 요법제 및 아르기나제 억제제를 투여하는 방법의 설명서를 포함하는 것인, 약제학적 키트.

발명의 설명**배경기술**

[0001]

연관 출원

[0002]

본 출원은 2015년 6월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 62/183,524의 우선권의 이익을 주장하고, 상기 출원은 전체가 본원에 참조로 인용된다.

[0003]

배경기술

[0004]

암은 신체에서 세포의 통제되지 않는 성장이 특징이고, 이는 필수 장기로의 침범으로 이어지고 종종 사망에 이르게 된다. 초기에, 암의 약리학적 치료는 정상 세포를 포함하여 빠르게 분열하는 모든 세포를 표적으로 하는, 비-특이적 세포 독성제를 사용하였다. 이러한 비-특이적 세포 독성제는 항-종양 효과를 나타내지만, 이것의 사용은 심각한 독성에 의해 종종 제한된다. 암세포의 번성을 유도하는 단백질과 경로의 이해가 높아짐에 따라, 암세포에서 활성화되는 특정 단백질을 차단하는 새로운 표적제가 개발되었다.

[0005]

암 치료에서 나타나는 문제점을 해결하는 요법제 개발의 새로운 분야는 면역-종양학으로, 종양 면역학으로 지칭하기도 한다. 특정 종양 유형은 신체의 면역 시스템에 의한 파괴를 회피하는 메커니즘을 개발하였다. 종양 면역학은 종양을 공격하고 사멸시키는 신체의 면역 시스템의 활성화에 중점을 둔 치료 영역이다. 자연적으로 발생하는 아미노산인 아르기닌은, 신체의 항암 세포 독성 T-세포의 활성화, 성장, 및 생존에 중요하기 때문에, 종양 면역학에 관여한다. 그러나, 종양 내 미세 환경 내 아르기닌의 수준은 아르기나제로 인해 고갈되며, 상기 아르기나제는 골수 유래 억제 세포(myeloid derived suppressor cells: MDSC)에 의해 생성되고 분비되며, 다양한 히스토타입(histotype)의 암 환자에서 측정되는 효소이다. 실제로, 신장 세포 암종, 유방암, 만성 골수성 백혈병, 식도암, 전립선암, 비소 세포 폐암, 아교 모세포종, 및 급성 골수성 백혈병의 혈장에서 아르기나제 효소 수준이 증가하는 것으로 관찰되었다. 따라서, 종양 내 미세 환경에서 아르기닌 수준을 회복시키는 아르기나제 억제제를 개발하여, 세포 독성 T-세포의 종양-살상 활성을 촉진시킬 필요성이 있다.

발명의 내용

[0006]

발명의 개요

[0007]

특정 측면에서, 본 발명은 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 요법제를 동정하는 방법으로서,

- [0008] a) 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- [0009] b) 종양을 요법제와 접촉시키는 단계; 및
- [0010] c) 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;
- [0011] 를 포함하고,
- [0012] 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인 방법을 제공한다.
- [0013] 특정 측면에서, 본 발명은 개체의 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 요법제를 동정하는 방법으로서,
- [0014] a) 개체의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- [0015] b) 요법제를 개체에 투여하는 단계; 및
- [0016] c) 개체의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;
- [0017] 를 포함하고,
- [0018] 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 개체의 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인 방법을 제공한다.
- [0019] 다른 측면에서, 본 발명은 아르기닌 요법제에 대한 종양의 반응을 평가하는 방법으로서,
- [0020] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- [0021] b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및
- [0022] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 종양 반응을 평가하는 단계;
- [0023] 를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0024] 또한, 본 발명은 아르기닌 요법제의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,
- [0025] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- [0026] b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및
- [0027] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 항암 효능을 평가하는 단계;
- [0028] 를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0029] 추가적으로, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 아르기닌 요법제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제, 예컨대 화학식 I, II 또는 III 중 임의의 화합물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 추가적인 화학 요법제를 환자에 공동으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0030] 또한, 병용 요법의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,
- [0031] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;
- [0032] b) 아르기닌 요법제 및 하나 이상의 추가적인 화학 요법제를 환자에 공동으로 투여하는 단계; 및
- [0033] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 병용 요법의 항암 효능을 평가하는 단계;
- [0034] 를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0035] 추가적으로, 본 발명은 화학 요법제, 아르기나제 억제제(예컨대, 화학식 I, II 또는 III 중 임의의 화합물), 및 임의로 화학 요법제 및 아르기나제 억제제를 투여하는 방법의 설명서를 포함하는 약제학적 키트를 제공한다.
- [0036] 도면의 상세한 설명
- [0037] 도 1은 폐암, 유방암, 대장암 및 흑색종의 마우스 모델의 종양 내 아르기닌의 회복을 나타낸다. 아르기나제 억제제 화합물 190909의 1회 투여는 다양한 암 종류에서 비히클(대조군) 대비 종양 미세 환경에서 아르기닌 수준

을 증가시킨다.

[0038] 도 2는 아르기나제 억제제 화합물 190909가 종양 미세 환경에서 아르기닌 수준을 회복시키지만 투여 16시간 후 간 조직에서는 회복되지 않음을 증명하는 막대 그래프를 포함한다.

[0039] 도 3은 시간 경과에 따른 종양 부피를 나타내는 2개의 그래프이다. 아르기나제 억제제 화합물 190909의 1회 투여는 비히클(대조군) 대비 종양 성장을 지연시키지만, 항-CTLA-4 항체와 조합하면, 화합물 190909는 화합물 190909 단일 제제에 비해 종양 성장을 훨씬 더 지연시킨다.

[0040] 도 4는 2개의 패널 A 및 B로 구성되어 있고, 비히클, 아르기나제 억제제 화합물 190909의 단일 제제, 항-CTLA-4 항체 단일 제제, 및 아르기나제 억제제 화합물 190909 및 항-CTLA-4 항체의 병용 요법 치료 후, 루이스 폐암 (LLC) 종양에서 CD3+ T-세포의 일련의 면역 조직 화학적 이미지를 보여준다(패널 A). LLC 종양 내 T-세포 침윤도 또한 그래픽으로 나타내었다(패널 B).

발명의 상세한 설명

[0041] 본 발명은 본원에 기재된 아르기나제의 특정 소분자 억제제가, 종양 미세 환경에서 아르기닌 수준을 증가시키기에 효과적이라는 놀라운 발견에 기초한다. 본 발명은 이러한 아르기나제 억제제의 암 치료를 위한 다양한 요법 적용에 관한 것이다.

[0042] 따라서, 본 발명은 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 요법제를 동정하는 방법으로서,

[0043] a) 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0044] b) 종양을 요법제와 접촉시키는 단계; 및

[0045] c) 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;

[0046] 를 포함하고,

[0047] 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인 방법을 제공한다.

[0048] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 시험관 내(*in vitro*)에서 수행된다. 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 생체 내(*in vivo*)에서 수행된다.

[0049] 특정 실시양태에서(예: 상기 방법이 시험관 내에서 수행될 때), 종양을 요법제와 접촉시키는 단계는 요법제를 개체에 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 개체는 인간일 수 있다.

[0050] 아르기닌 수준은, 예를 들어, HPLC, 질량 분광법, LCMS, 또는 당업자에게 공지된 다른 분석 기술에 의해 측정될 수 있다. 실시예 5는 LCMS에 의한 아르기닌의 측정을 기재한다.

[0051] 또한, 본 발명은 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 효과적인 요법제를 동정하는 방법으로서,

[0052] a) 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0053] b) 종양을 요법제와 접촉시키는 단계; 및

[0054] c) 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하는 단계;

[0055] 를 포함하고,

[0056] 상기 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 요법제는 개체의 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 것인 방법을 제공한다.

[0057] 특정 실시양태에서, 요법제의 투여 단계는 경구 투여를 포함한다. 대안적으로, 요법제의 투여 단계는 비경구 투여를 포함한다. 추가적인 투여 방법이 본원에서 논의된다.

[0058] 특정 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "종양 내"는, 전체 종양 덩어리 및 종양 미세 환경을 의미한다. 예를 들어, 종양 덩어리는 암(종양)세포, T-세포, 대식세포, 및 간질 세포를 포함하고, 이에 제한되지 않는다. "종양 미세 환경"은 당업계에 공지되어 있고(*art-recognized*), 종양이 존재하는 세포 환경을 의미하며, 예를 들어, 주변 혈관, 면역 세포, 다른 세포, 섬유아세포, 신호 전달 분자, 및 세포의 기질을 포함한다. 따라서, "종양 내" 아르기닌의 측정

은 종양 덩어리 또는 이의 미세 환경에서 아르기닌의 측정을 의미한다.

[0061] 따라서, 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 세포에서 측정된다.

[0062] 다른 실시양태에서, 아르기닌의 제1 및 제2 수준은 종양 관련 간질 세포에서 측정된다.

[0063] 특정 실시양태에서, 요법제는 아르기나제 억제제(예: 화학식 I, II 또는 III의 화합물)이다. 아르기나제 억제제의 예시는 하기에 기재되어 있다.

[0064] 요법제가 종양 내 아르기닌 수준을 증가시키기에 유효한 특정 실시양태에서, 요법제는 종양을 치료하는데 효과적이다.

[0065] 다른 실시양태에서, 본 발명은 아르기닌 요법제에 대한 종양의 반응을 평가하는 방법으로서,

[0066] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0067] b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및

[0068] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 종양 반응을 평가하는 단계;

[0069] 를 포함하는 방법을 제공한다.

[0070] 특정 실시양태에서, 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 종양은 아르기닌 요법제에 반응한다(즉, 치료된다). 종양 덩어리 또는 종양 미세 환경에서 아르기닌의 증가는 세포 독성 T-세포 수의 증가 또는 세포 독성 T-세포 활성의 증가를 나타낼 수 있다.

[0071] "아르기닌 요법제"는, 대상 시스템(예: 종양 덩어리 및 이의 미세 환경)에서 아르기닌의 수준을 증가시킬 수 있는 요법제를 의미한다.

[0072] 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제(예: 화학식 I, II 또는 III의 화합물)이다.

[0073] 다른 실시양태에서, 본 발명은 아르기닌 요법제의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,

[0074] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0075] b) 아르기닌 요법제를 환자에 투여하는 단계; 및

[0076] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 아르기닌 요법제에 대한 항암 효능을 평가하는 단계;

[0077] 를 포함하는 방법을 제공한다.

[0078] 특정 실시양태에서, 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 아르기닌 요법제는 환자의 암 치료에 효과적이다.

[0079] 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제이다.

[0080] 또한, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 아르기닌 요법제 및 하나 이상의 화학 요법제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0081] 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 내 아르기닌 수준을 투여 전 아르기닌 수준에 비해 증가시킨다.

[0082] 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 세포 내 아르기닌 수준을 투여 전 아르기닌 수준에 비해 증가시킨다.

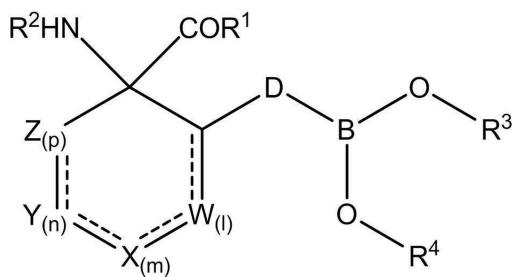
[0083] 유사하게, 아르기닌 요법제의 투여는 개체의 종양 관련 간질 세포 내 아르기닌 수준을 투여 전 아르기닌 수준에 비해 증가시킬 수 있다.

[0084] 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제이다. 아르기나제 억제제의 예시가 본원에 다수 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 하기에 기재되는 화학식 I, II 또는 III 중 어느 하나의 화합물이다.

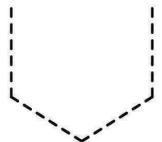
[0085] 다른 실시양태에서, 본 발명은 병용 요법의 항암 효능을 평가하는 방법으로서,

[0086] a) 암 환자의 종양 내 아르기닌의 제1 수준을 측정하는 단계;

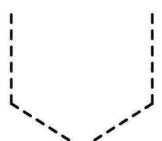
- [0087] b) 아르기닌 요법제 및 하나 이상의 추가적인 화학 요법제를 환자에 공동으로 투여하는 단계; 및
- [0088] c) 환자의 종양 내 아르기닌의 제2 수준을 측정하여 병용 요법의 항암 효능을 평가하는 단계;
- [0089] 를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0090] 특정 실시양태에서, 아르기닌의 제2 수준이 제1 수준보다 높은 경우, 병용 요법은 환자의 암 치료에 효과적이다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 병용 요법에 사용되는 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제, 예컨대 화학식 I, II 또는 III 중 어느 하나의 화합물이다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 병용 요법은 단일 제제로서의 아르기나제 억제제의 단일 요법, 또는 단일 제제로서의 추가적인 화학 요법제의 단일 요법에 비해 더 효과적이다.
- [0093] 또한, 본 발명은 화학 요법제, 아르기나제 억제제, 및 임의로 화학 요법제 및 아르기나제 억제제를 투여하는 방법의 설명서를 포함하는 약제학적 키트를 제공한다.
- [0094] 본 발명에 사용하는 아르기나제 억제제
- [0095] 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 아르기닌 요법제 및 하나 이상의 추가적인 화학 요법제를 이를 필요로 하는 개체에 공동으로 투여하는 것을 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0096] 본원에 기재된 방법의 바람직한 특정 실시양태에서, 아르기닌 요법제는 아르기나제 억제제이다.
- [0097] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용된 아르기나제 억제제는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물이다:
- [0098] [화학식 I]



- [0099]
- [0100] 상기 식에서,
- [0101] R¹은 -OH, OR^a, 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;
- [0102] R^a는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (헤테로사이클로알킬)알킬, (헤테로아릴)알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고;
- [0103] R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H, -OH, 치환 또는 비치환된 알킬, -SO₂(알킬), -SO₂(아릴), (헤테로사이클로알킬)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬 중에서 선택되고;
- [0104] R²는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 (알킬)C(O)- 중에서 선택되고;
- [0105] W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, -C(R')(R'')-, -C(R'')₂-, -CR''"-, -NR''"-, -N-, -O-, -C(O)-, 및 -S- 중에서 선택되고, W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고; W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 -O-, -S-, -N-, 또는 -NR''"-은 아니고;
- [0106] l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;

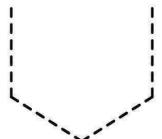


- [0107] 는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;
- [0108] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나,
- [0109] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 포화 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;
- [0110] D는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0111] D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 0, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0112] 2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고(이로써 용합된 바이사이클릭계를 형성하고);
- [0113] 단, D는 0, NR' , S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0114] R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 H, OH, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 알킬, 아릴, $-NH_2$, $-NH$ (알킬), $-N$ (알킬) $_2$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)$ (알킬), $-C(O)$ (아릴), $-C(O)O$ (알킬), $-C(O)O$ (아릴), 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 헤테로아릴, 아르알킬, $-C(O)$ (아르알킬), $-C(O)$ (아릴), (사이클로알킬)알킬, (헤테로아릴)알킬-, 및 (헤테로사이클로알킬)알킬 중에서 선택되고;
- [0115] R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 아르알킬, 아릴, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로아릴, $NR'R''C(O)-$, 및 (아릴)사이클로알킬렌- 중에서 선택되고,
- [0116] 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬은 임의로 치환된다.
- [0117] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서,
- [0118] R^1 은 $-OH$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;
- [0119] R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헤테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴 (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0120] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, $-OH$, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2-$ (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{14})아릴- SO_2- , (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헤테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0121] R^2 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, 및 (C_1-C_6)알킬- $C(O)-$ 중에서 선택되고;
- [0122] W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, $-C(R')(R'')-$, $-C(R'')_2-$, $-CR''"-$, $-NR''"-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되고, W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고; W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 $-O-$, $-S-$, $-N-$, 또는 $-NR''"-$ 은 아니고;
- [0123] l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;



- [0124] 는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;

- [0125] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1 – C_6)알킬, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나,
- [0126] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;
- [0127] D는 선형 또는 분지형 (C_3 – C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2 – C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2 – C_8)알키닐렌, (C_3 – C_{14})아릴렌, 및 (C_3 – C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0128] D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0129] 2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 (C_3 – C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;
- [0130] 단, D는 O, NR' , S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0131] R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 H, OH, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, (C_1 – C_8)알킬, (C_3 – C_6)아릴, $-NH_2$, $-NH(C_1$ – C_6)알킬, $-N[(C_1$ – $C_6)$ 알킬] $_2$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_1$ – $C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_3$ – C_{14})아릴, $-C(O)O(C_1$ – $C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_3$ – C_{14})아릴, (C_3 – C_6)사이클로알킬, (C_3 – C_{14})헤테로사이클로알킬, $-C(O)(C_3$ – C_{14})헤테로사이클로알킬, (C_3 – C_{14})헤테로아릴, (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, $-C(O)(C_3$ – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, $-C(O)(C_3$ – C_{14})아릴, (C_3 – C_6)사이클로알킬–(C_1 – C_6)알킬렌–, (C_3 – C_{14})헤테로아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, 및 (C_3 – C_{14})헤테로사이클–(C_1 – C_6)알킬렌– 중에서 선택되고;
- [0132] 알킬, 알킬렌, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬은 할로겐, 옥소, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1 – C_6)알콕시, (C_3 – C_{14})아릴, (C_1 – C_6)할로알킬 및 (C_3 – C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상으로 임의로 치환되고;
- [0133] R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1 – C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})아릴, (C_1 – C_6)하이드록시알킬, (C_1 – C_6)아미노알킬, $H_2N(C_1$ – $C_6)$ 알킬렌–, 임의로 치환된 (C_3 – C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, $NR'R''C(O)-$, 및 (C_3 – C_6)아릴–(C_3 – C_{14})-사이클로알킬렌– 중에서 선택된다.
- [0134] 화학식 I의 화합물의 추가적인 실시양태에서,
- [0135] R^1 은 $-OH$, OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;
- [0136] R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1 – C_6)알킬, (C_3 – C_8)사이클로알킬, (C_3 – C_{14})헤테로사이클로알킬–(C_1 – C_6)알킬렌–, (C_3 – C_{14})헤테로아릴–(C_1 – C_6)알킬렌–, 및 (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌– 중에서 선택되고;
- [0137] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, $-OH$, 선형 또는 분지형 (C_1 – C_6)알킬, $-SO_2-(C_1$ – $C_6)$ 알킬, (C_3 – C_{14})아릴– SO_2- , (C_3 – C_{14})헤테로사이클–(C_1 – C_6)알킬렌–, 및 (C_3 – C_{14})헤테로아릴–(C_1 – C_6)알킬렌– 중에서 선택되고;
- [0138] R^2 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1 – C_6)알킬, 및 (C_1 – C_6)알킬– $C(O)-$ 중에서 선택되고;
- [0139] W, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 결합, $-C(R'')_2-$, $-CR''^1-$, $-NR''^1-$, $-N-$, $-O-$, $-C(O)-$, 및 $-S-$ 중에서 선택되고,
- [0140] W, X, Y, 및 Z 중 3개 이하가 동시에 결합을 나타내고;
- [0141] W, X, Y, 및 Z 중 인접한 2개가 동시에 $-O-$, $-S-$, $-N-$, 또는 $-NR''^1-$ 은 아니고;
- [0142] l, m, n 및 p는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;



- [0143] 는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 나타내고;
- [0144] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나,
- [0145] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화된 5- 또는 6-원 환을 형성하고;
- [0146] D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알키닐렌, (C_3-C_{14})아릴렌, 및 (C_3-C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0147] D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0148] 2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;
- [0149] 단, D는 O, NR' , S, SO , 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0150] R' , R'' 및 R''' 는 각각 독립적으로 H, OH, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_6)아릴, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N[(C_1-C_6)$ 알킬] $_2$, $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_3-C_{14})$ 아릴, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)O(C_3-C_{14})$ 아릴, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헤테로아릴, (C_3-C_{14})아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_6)사이클로알킬- (C_1-C_6) 알킬렌-, (C_3-C_{14})헤테로아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헤테로사이클- (C_1-C_6) 알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0151] 알킬, 알킬렌, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬은 할로겐, 옥소, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1-C_6)알콕시, 및 (C_3-C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;
- [0152] R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴, (C_1-C_6)하이드록시알킬, (C_1-C_6)아미노알킬, $H_2N(C_1-C_6)$ 알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, $NR'R''C(O)-$, 및 (C_3-C_6)아릴- (C_3-C_{14}) -사이클로알킬렌- 중에서 선택된다.
- [0153] 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, D는 하기에서 선택된다:
- [0154] $-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,
- [0155] $-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$
- [0156] $-CH_2-CH_2-L^1-L^2-$,
- [0157] $-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$,
- [0158] $-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$,
- [0159] $-CH_2-L^1-CH_2-L^2-$,
- [0160] $-L^1-CH_2-CH_2-$,

[0161] $-\text{CH}_2-\overset{1}{\text{L}}-\text{CH}_2-$,

[0162] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{1}{\text{L}}-$,

[0163] $-\overset{2}{\text{L}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0164] $-\text{CH}_2-\overset{2}{\text{L}}-\text{CH}_2-$, 및

[0165] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{2}{\text{L}}-$

[0166] 여기서 $\overset{1}{\text{L}}$ 및 $\overset{2}{\text{L}}$ 는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R" 중에서 선택되고;

[0167] $\overset{1}{\text{L}}$ 및 $\overset{2}{\text{L}}$ 가 서로 인접한 경우, $\overset{1}{\text{L}}$ 및 $\overset{2}{\text{L}}$ 가 동시에 O, NR', S, SO, 또는 SO₂은 아니다.

[0168] 특정 실시양태에서, D는 선형 또는 분지형 (C₃-C₅)알킬렌이다. 바람직한 특정 실시양태에서, D는 프로필렌이다.

[0169] 특정 실시양태에서, R¹은 -OH이다.

[0170] 특정 실시양태에서, R², R³ 및 R⁴는 각각 수소이다.

[0171] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 카보사이클릭계 구조이다. 따라서, 이러한 특정 실시양태에서, W, X, Y 및 Z는 각각 -C(R'')₂-이고, 대안적으로, 이러한 특정 실시양태에서, W, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는



-C(R'')₂-이고, 는 하나 이상의 이중 결합을 나타낸다. 다른 대안적인 실시양태에서, W, X, Y 및



Z는 각각 -CR''-이고, 는 하나 이상의 이중 결합을 나타낸다.

[0172] 특정 실시양태에서, R''는 H이다. 대안적인 실시양태에서, 적어도 하나의 R''는 H가 아니다.

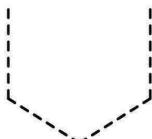
[0173] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 3개 내지 10개, 3개 내지 8개, 4개 내지 8개, 4개 내지 7개, 5개 내지 7개, 또는 5개 내지 6개의 환 원자를 가지는 카보사이클릭계 구조이다. 이러한 특정 실시양태에서, 1 + m + n + p = 3이다. 다른 실시양태에서, 1 + m + n + p = 4이다.

[0174] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 헤테로사이클릭계 구조이다. 따라서, 이러한 특정 실시양태에서, W, X, Y, 또는 Z 중 적어도 하나는 -NR''-, -N-, -O-, 및 -S- 중에서 선택된다.

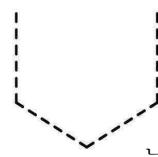
[0175] 특정 실시양태에서, W, X, Y, 및 Z 중 하나는 -NH-이고 나머지 3개는 -C(R'')₂-이다. 이러한 특정 실시양태에서, X는 NH이다.

[0176] 특정 실시양태에서, R''는 H이다. 대안적인 실시양태에서, 적어도 하나의 R''는 H가 아니다.

[0177] 헤테로사이클릭계 구조는 불포화를 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, W, X, Y, 및 Z 중 어느 하나는



-N-이고 나머지 3개 중 적어도 하나는 -C(R'')₂-이고, 는 하나 이상의 이중 결합을 나타낸다. 특

정 실시양태에서, W, X, Y, 및 Z 중 어느 하나는 $-N-$ 이고 나머지 3개는 $-C(R'')_2-$ 이고, 는 하나 이상의 이중 결합을 나타낸다.

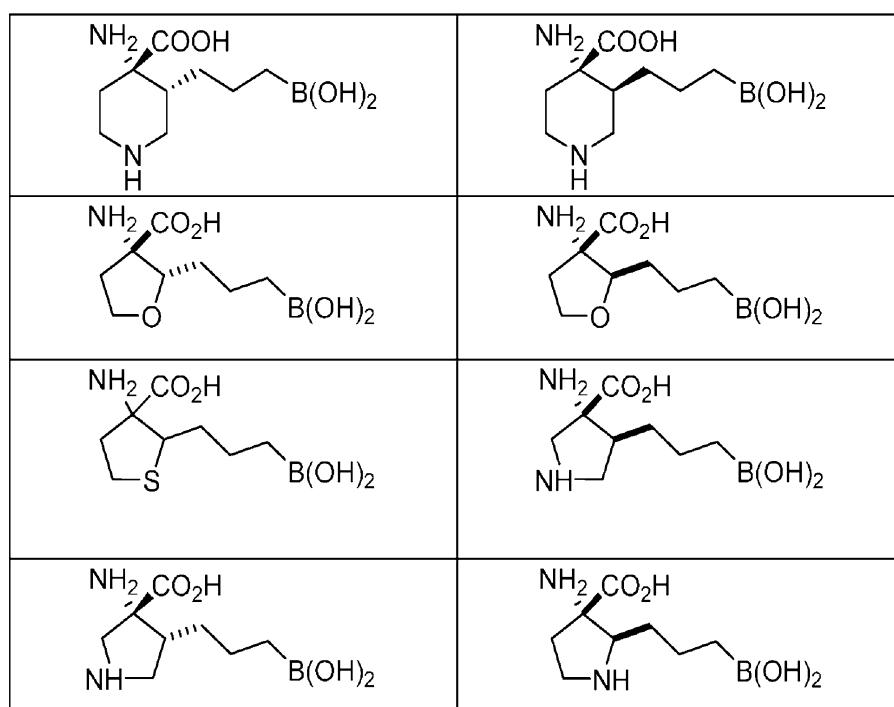
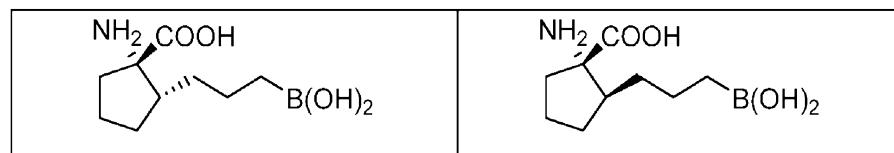
[0178] 특정 실시양태에서, X는 $-N-$ 이다.

[0179] 특정 실시양태에서, R'' 는 H이다. 대안적인 실시양태에서, 적어도 하나의 R'' 는 H가 아니다.

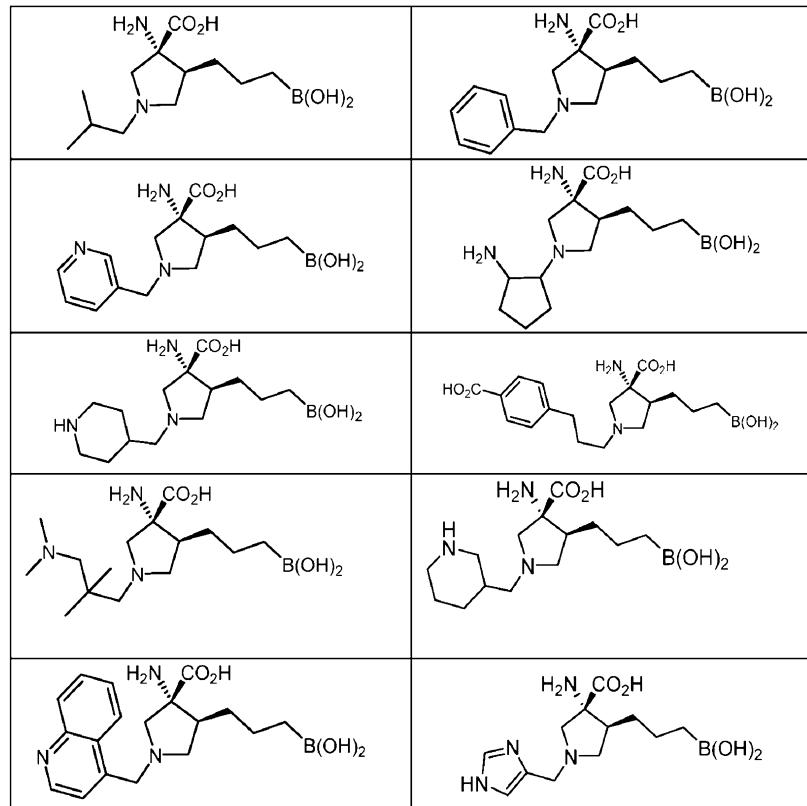
[0180] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 3개 내지 10개, 3개 내지 8개, 4개 내지 8개, 4개 내지 7개, 5개 내지 7개, 또는 5개 내지 6개의 환 원자를 가지는 카보사이클릭계 구조이다. 특정 실시양태에서, l, m, n, 및 p의 합은 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, $l + m + n + p = 4$ 이다.

[0181] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 1-아미노-2-(3-보로노프로필)사이클로헥산 카복실산이 아니다.

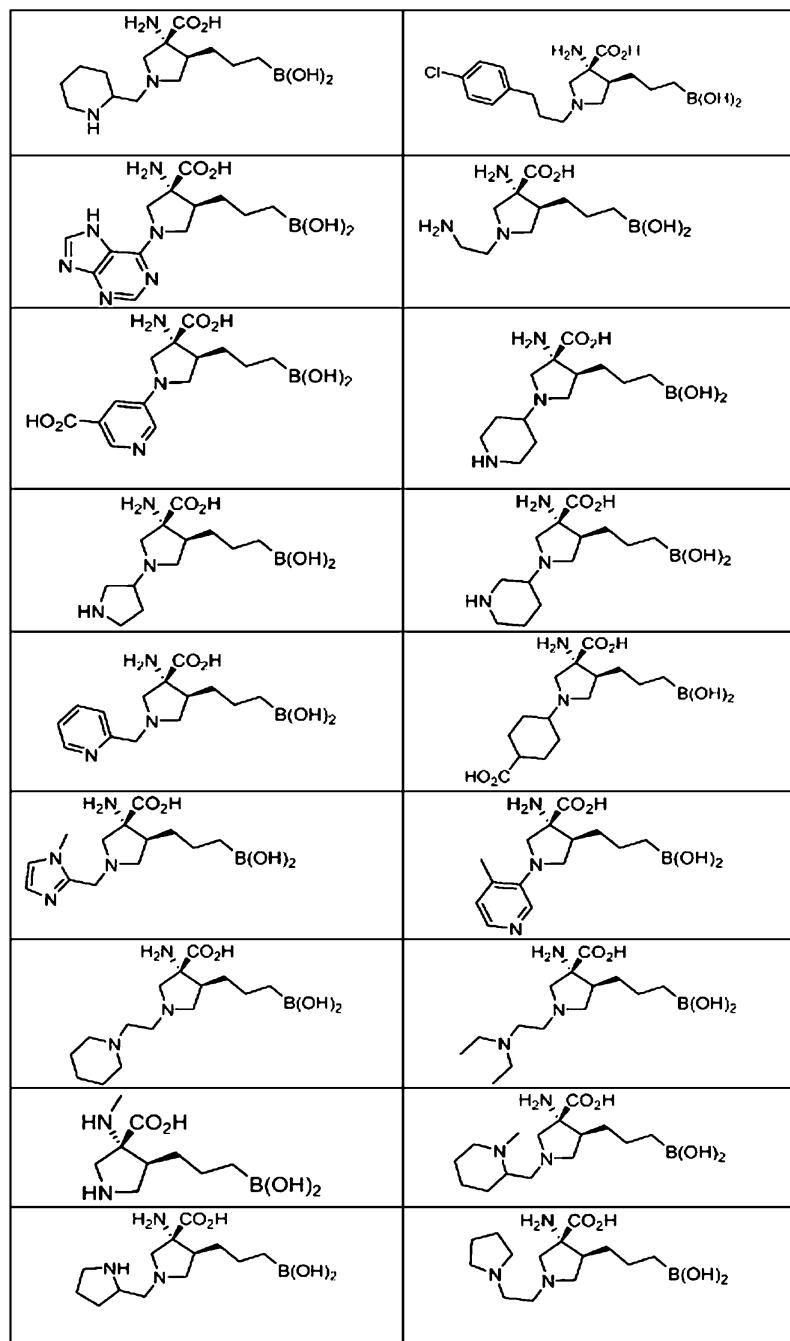
[0182] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 아르기나제 억제제는 하기 표의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물에서 선택된다:



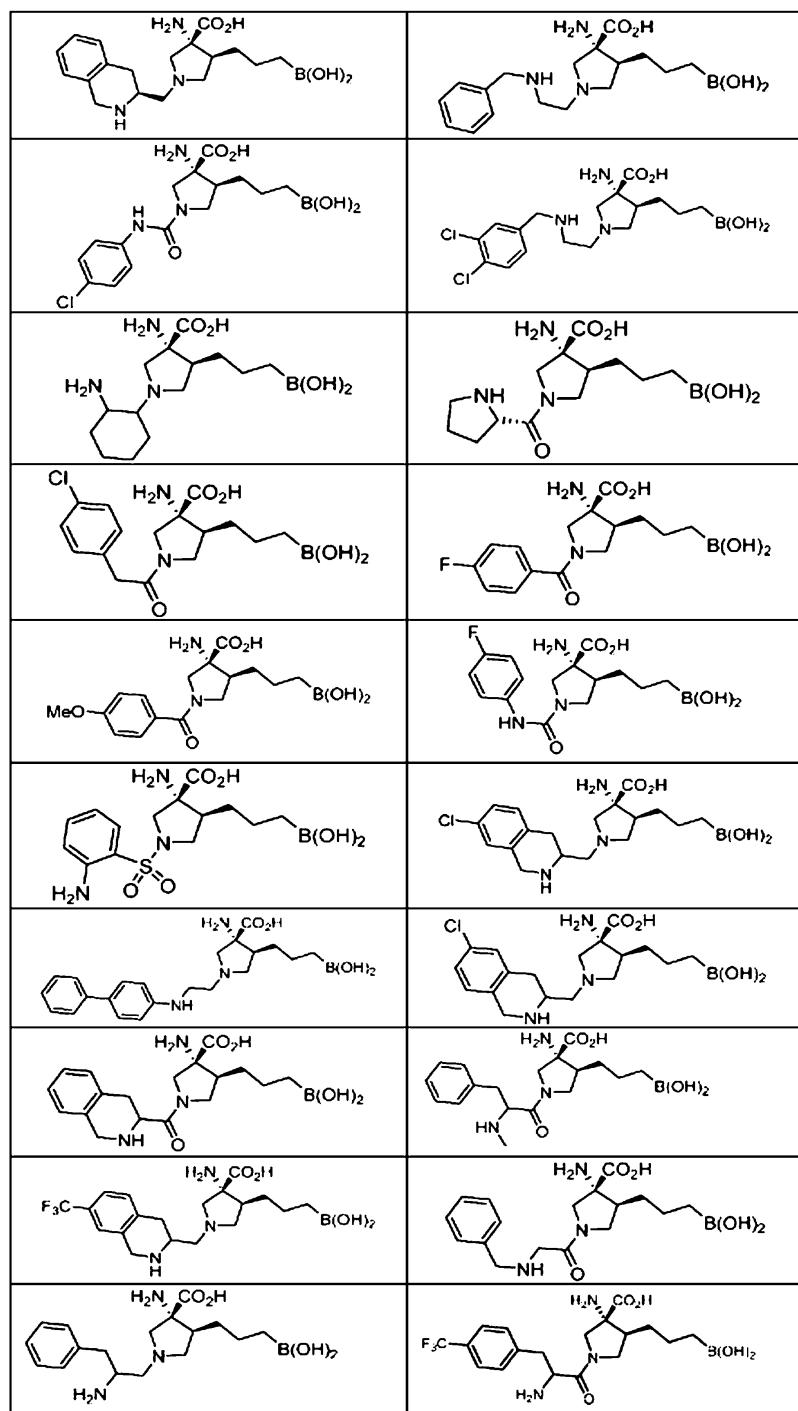
[0184] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용하는 아르기나제 억제제는 하기 표의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물에서 선택된다:



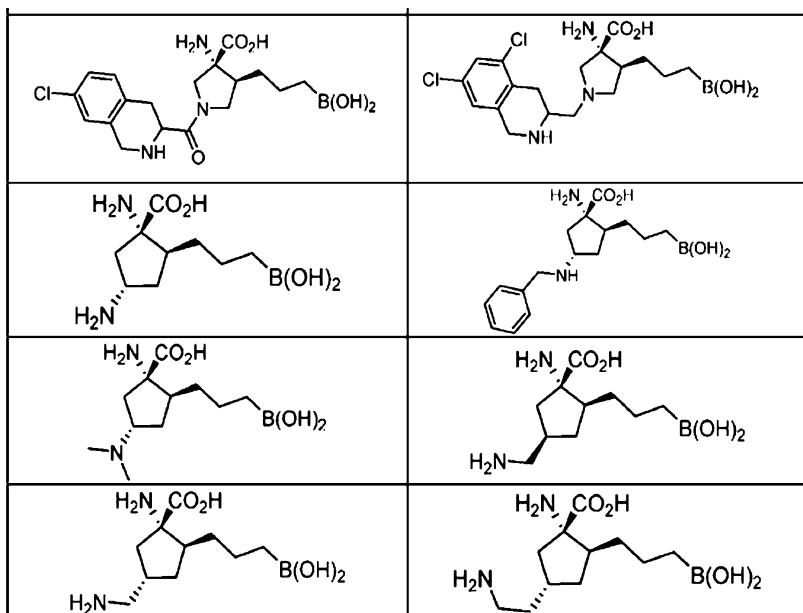
[0186]



[0187]



[0188]



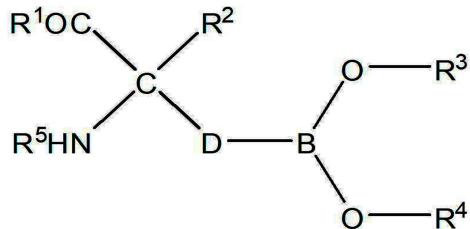
[0189]

[0190]

특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용하는 아르기나제 억제제는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물이다:

[0191]

[화학식 II]



[0192]

상기 식에서,

[0193]

R^1 은 $-\text{OH}$, OR^a 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

[0194]

R^a 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 아릴, (헤테로사이클로알킬)-알킬, 헤테로아르알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고;

[0195]

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-\text{OH}$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{S}(\text{O})_2$ (알킬), $-\text{S}(\text{O})_2$ (아릴), (헤테로사이클로알킬)알킬, 및 헤테로아르알킬 중에서 선택되고;

[0196]

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-\text{OH}$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{S}(\text{O})_2$ (알킬), $-\text{S}(\text{O})_2$ (아릴), (헤테로사이클로알킬)알킬, 및 헤테로아르알킬 중에서 선택되고;

[0197]

(A) R^2 는 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, (헤테로아릴)헤테로사이클로알킬렌, (아릴)헤테로사이클로알킬렌, (아르알킬)헤테로사이클로알킬렌, (헤테로아르알킬)헤테로사이클로알킬렌, ((헤테로사이클로알킬)알킬)헤테로사이클로알킬렌, 및 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{X})_u-(\text{CH}_2)_n-(\text{Y})_v-\text{R}^f$ 중에서 선택되고;

[0198]

u 및 v 는 각각 독립적으로 0 또는 1, 및 $u + v \geq 1$ 이고;

[0199]

m 및 n 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 여기서 $m + n \geq 1$ 이고;

[0200]

X 및 Y 는 독립적으로 $-\text{NH}$, $-\text{O}-$ 및 $-\text{S}-$ 중에서 선택되고;

[0201]

R^f 는 H , 하이드록실, 치환 또는 비치환된 알킬 및 아릴 중에서 선택되고;

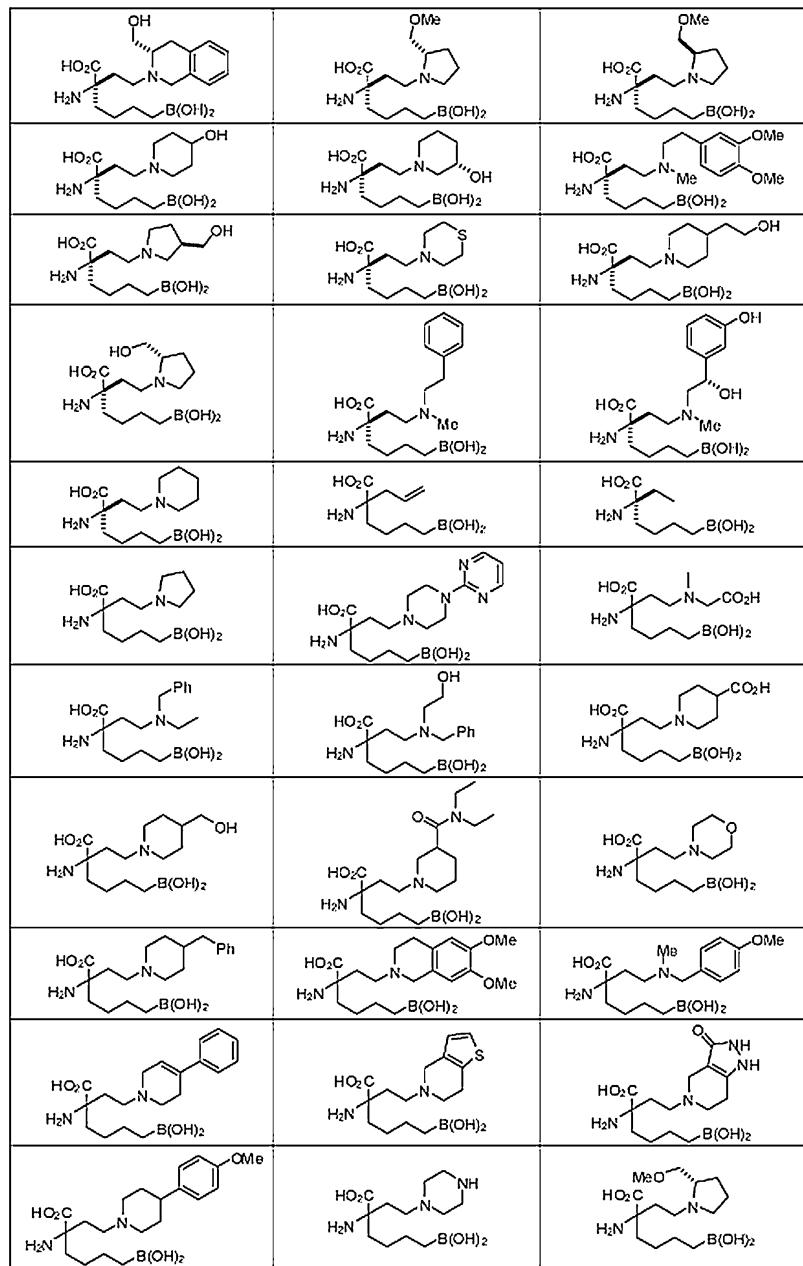
[0202]

R^5 는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알킬- $\text{C}(\text{O})-$ 중에서 선택되거나;

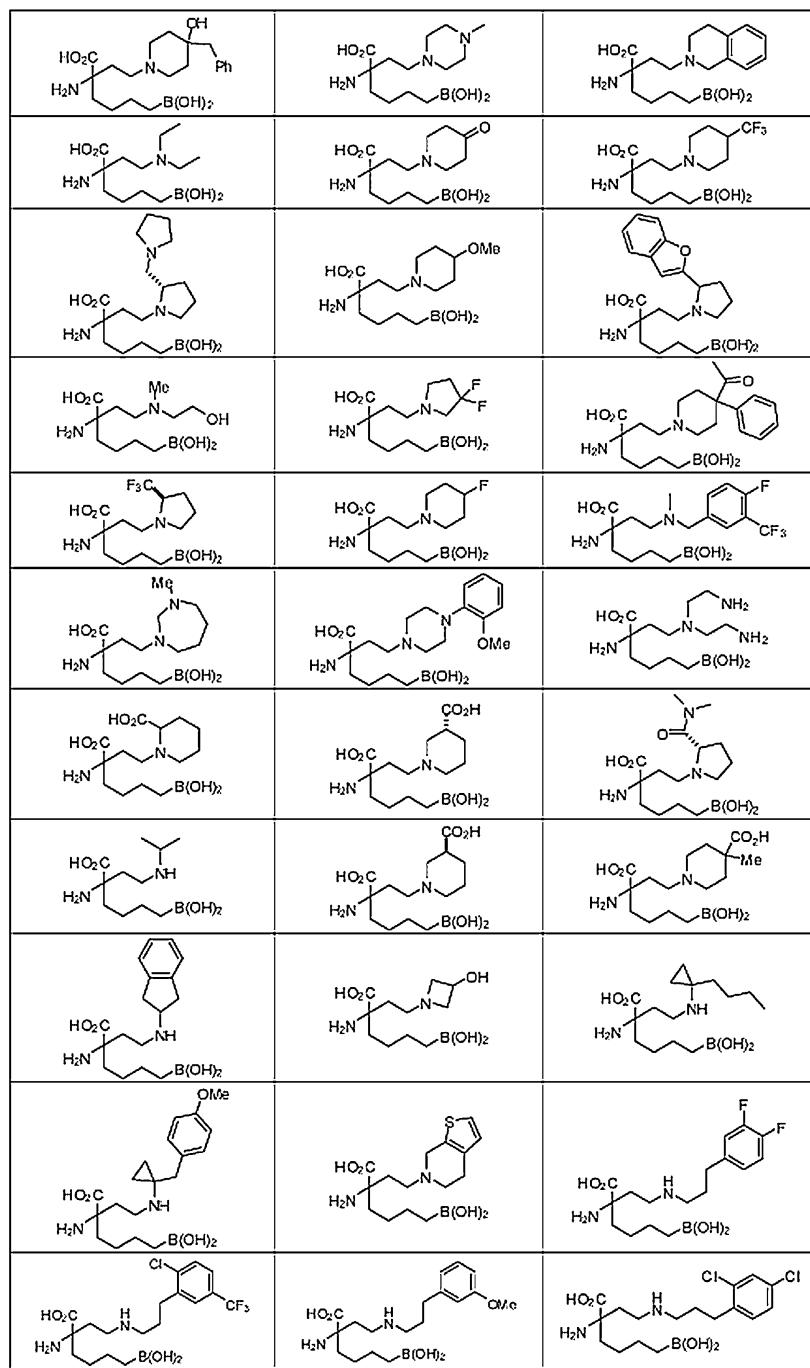
- [0203] (B) R^2 는 (헵테로사이클로알킬)알킬이고;
- [0204] R^5 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 알킬-C(O)- 중에서 선택되고;
- [0205] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 C(O)-R' 중에서 선택되거나,
- [0206] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헵테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고;
- [0207] D는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0208] D의 하나 이상의 -CH₂-기는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R" 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0209] 2개의 인접한 -CH₂-기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;
- [0210] 단, D는 O, NR', S, SO 및 SO₂ 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0211] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 아릴 중에서 선택되고;
- [0212] 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헵테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헵테로사이클로알킬은 임의로 추가로 치환된다.
- [0213] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 임체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물이다:
- [0214] 상기 화학식에서, R^1 은 -OH, OR^a, 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;
- [0215] R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₄)아릴, (C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬-(C₁-C₆)알킬렌-, (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)알킬렌-, 및 (C₃-C₁₄)아릴(C₁-C₆)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0216] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, -OH, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, -SO₂-(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₄)아릴-S(O)₂-, (C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬-(C₁-C₆)알킬렌-, 및 (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0217] (A) R^2 는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬, 선형 또는 분지형 (C₂-C₆)알케닐, 선형 또는 분지형 (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₁₄)아릴, (C₃-C₁₄)-사이클로알킬, (C₃-C₁₄)아릴(C₁-C₆)알킬렌-, (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)알킬렌-, (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)헵테로사이클로알킬렌-, (C₃-C₁₄)아릴-(C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬렌-, (C₃-C₁₄)-아릴-(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬렌-, (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬렌-, (C₃-C₁₄)헵테로아릴-(C₁-C₆)알킬-(C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬렌-, 및 -(CH₂)_m-(X)_u-(CH₂)_n-(Y)_v-R^f 중에서 선택되고;
- [0218] u 및 v는 각각 독립적으로 0 또는 1이고, u + v \geq 1이고;
- [0219] m 및 n는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 여기서 m + n \geq 1이고;
- [0220] X 및 Y는 독립적으로 -NH, -O- 및 -S- 중에서 선택되고;
- [0221] R^f는 H, 하이드록실, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₁₄)아릴 중에서 선택되고;
- [0222] R^5 는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆) 알킬 또는 (C₁-C₆)알킬-C(O)- 중에서 선택되거나;
- [0223] (B) R^2 는 (C₃-C₁₄)헵테로사이클로알킬-(C₁-C₂)알킬렌-이고;
- [0224] R^5 는 H, 선형 또는 분지형 (C₁-C₆) 알킬, 및 (C₁-C₆)알킬-C(O)- 중에서 선택되고;

- [0225] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬, 및 $C(O)-R'$ 중에서 선택되거나,
- [0226] R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고;
- [0227] D는 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2 - C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2 - C_8)알키닐렌, (C_3 - C_{14})아릴렌, 및 (C_3 - C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0228] D의 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0229] 2개의 인접한 $-CH_2-$ 기는 (C_3 - C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;
- [0230] 단, D는 O, NR' , S, SO , 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0231] 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 또는 알키닐렌은 임의로 할로겐, 옥소, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-NR^gS(O)_2R^h$, (C_1 - C_6)알콕시, 및 (C_3 - C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상으로 치환되고;
- [0232] R^d , R^e , R^g , 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3 - C_{14})아릴(C_1 - C_6)알킬렌-, (C_1 - C_6)알콕시, 임의로 치환된 (C_3 - C_{14})아릴, (C_1 - C_6)하이드록시알킬, (C_1 - C_6)아미노알킬, $H_2N(C_1-C_6)$ 알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3 - C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 - C_{14})헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 - C_{14})헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3 - C_{14})아릴- (C_1-C_6) 알킬렌-, $NR'R''C(O)-$, 및 (C_3 - C_6)아릴- (C_3-C_{14}) -사이클로알킬렌- 중에서 선택되고,
- [0233] R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 H, (C_1 - C_8)알킬, 및 (C_3 - C_6)아릴 중에서 선택되고;
- [0234] 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬은 할로겐, $-OH$, 옥소, $-COOH$, (C_3 - C_{14})아릴(C_1 - C_6)알킬렌-, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, (C_1 - C_6)알킬-S-, (C_3 - C_{14})사이클로알킬, (C_3 - C_{14})헤테로사이클로알킬, (C_3 - C_{14})아릴, (C_3 - C_{14})헤테로아릴, $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1 - C_6)알킬, (C_2 - C_8)알케닐, (C_2 - C_8)알키닐, (C_1 - C_6)알콕시, (C_1 - C_6)할로알킬, 및 (C_1 - C_6)하이드록시알킬 중에서 선택된 하나 이상으로 임의로 추가로 치환된다.
- [0235] 특정 실시양태에서, D는 하기에서 선택된다:
- [0236] $-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,
- [0237] $-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$
- [0238] $-CH_2-CH_2-L^1-L^2-$,
- [0239] $-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$, 및
- [0240] $-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$
- [0241] 여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된다.
- [0242] 특정 실시양태에서, D는 선형 또는 분지형 (C_3 - C_5)알킬렌이다. 바람직한 특정 실시양태에서, D는 부틸렌이다.
- [0243] 특정 실시양태에서, R^1 은 $-OH$ 이다.
- [0244] 특정 실시양태에서,

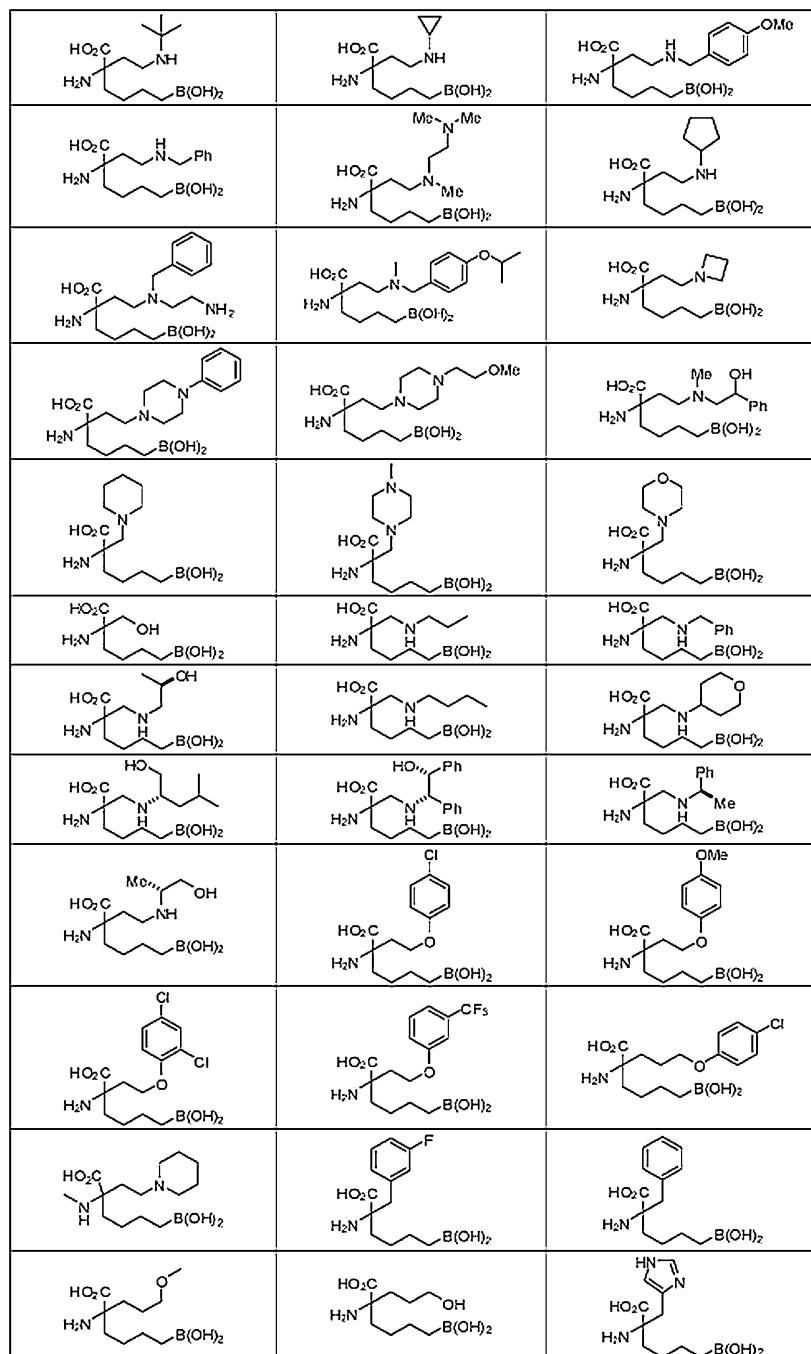
- [0245] (A) R^2 는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6)알케닐, 선형 또는 분지형 (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})-사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_3-C_6)헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})아릴-(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})-아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, 및 $-(CH_2)_m-(X)_u-(CH_2)_n-(Y)_v-R^f$ 중에서 선택되고,
- [0246] R^3 및 R^4 는 각각 수소이거나;
- [0247] (B) R^2 는 (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬-(C_1-C_2)알킬렌-이고;
- [0248] R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 수소이다.
- [0249] 특정 실시양태에서, R^2 는 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헵테로아릴, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌- 및 $-(CH_2)_n-(X)_u-(CH_2)_m-(Y)_v-R^f$ 중에서 선택되고, R^5 는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6)알킬-C(O)- 중에서 선택된다.
- [0250] 특정 실시양태에서, R^2 는 하이드록시 또는 $-NR^dR^e$ 로 임의로 치환된 알킬이다. 이러한 특정 실시양태에서, R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)아미노알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴-(C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴, 및 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬 중에서 선택된다. 바람직한 특정 실시양태에서, R^d 및 R^e 는 각각 (C_1-C_6)아미노알킬이다.
- [0251] 특정 실시양태에서, R^2 는 $-(CH_2)_n-(X)_u-(CH_2)_m-(Y)_v-R^f$ 이다. 이러한 특정 실시양태에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 --NH-- 이다. 추가적인 특정 실시양태에서, m은 1이고 n은 2이다. 추가적인 특정 실시양태에서, u 및 v은 각각 1이다.
- [0252] 특정 실시양태에서, R^2 은 $-(C_1-C_6)$ 알콕시, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 및 $-OH$ 중에서 선택된 하나 이상의 구성원으로 임의로 치환된 (C_3-C_6)헵테로사이클로알킬-(C_1-C_2)알킬렌이다.
- [0253] 특정 실시양태에서, R^2 는 (C_3-C_{14})헵테로아릴-(C_1-C_6)알킬렌-이다.
- [0254] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 아르기나제 억제제는 2-아미노-4-보로노-2-메틸부탄산이 아니다.
- [0255] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 하기 표의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물에서 선택된다:



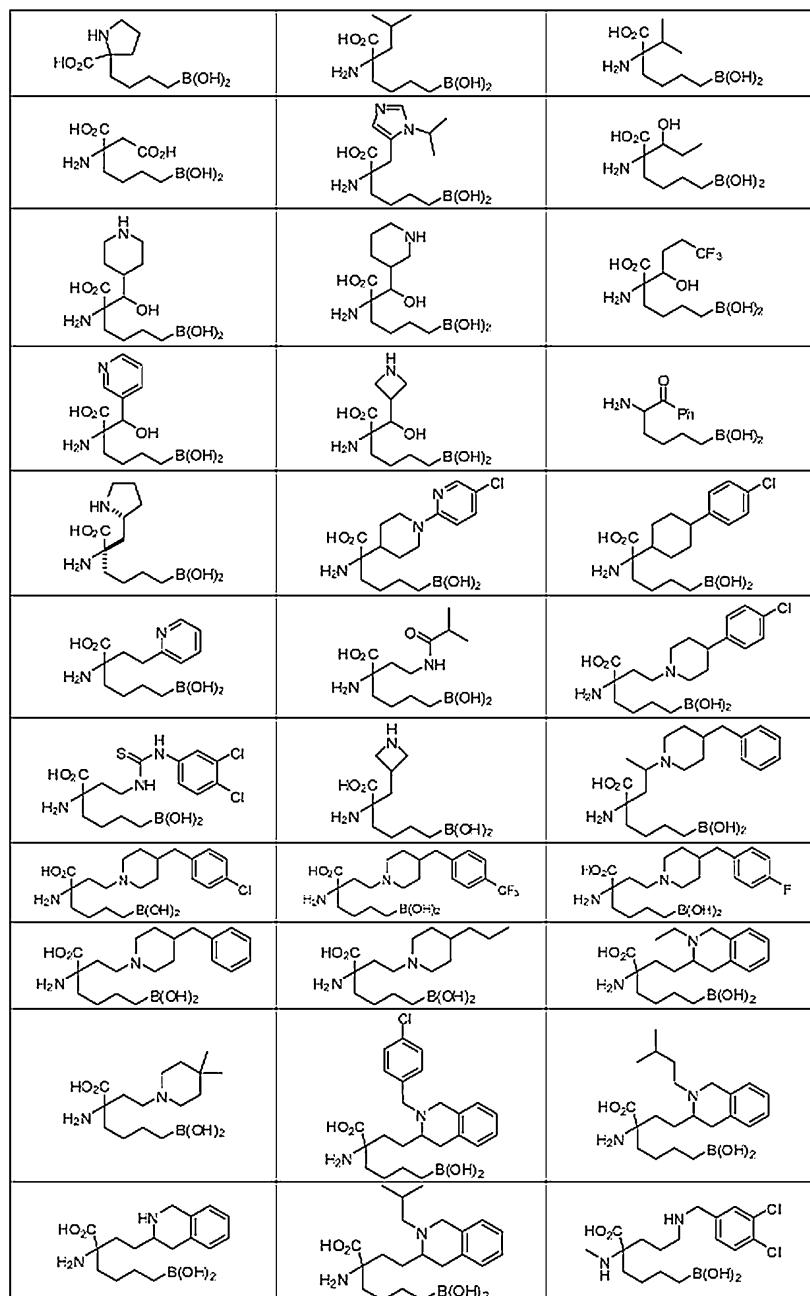
[0256]



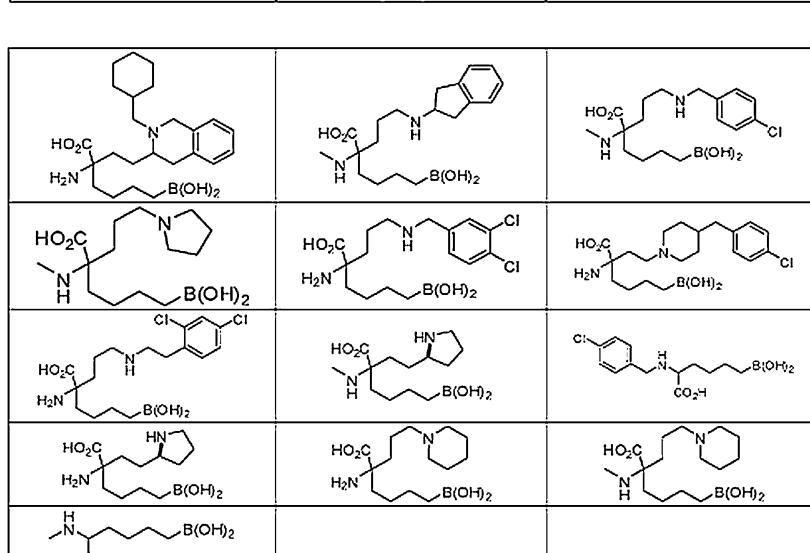
[0257]



[0258]

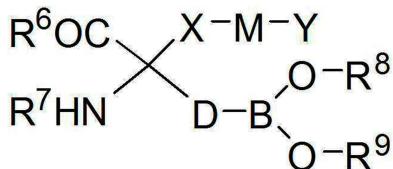


[0260]



[0261] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 아르기나제 억제제는 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 임체 이성질체, 토토며, 또는 전구약물이다:

[0262] [화학식 III]



[0263]

[0264] 상기 식에서,

[0265] R^6 은 OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

[0266] R^a 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (헥테로사이클로 알킬)알킬, 헥테로아르알킬, 및 아르알킬 중에서 선택되고;

[0267] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H , $-\text{OH}$, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{S}(\text{O})_2$ (알킬), $-\text{S}(\text{O})_2$ (아릴), (헥테로사이클로 알킬)알킬, 및 헥테로아르알킬 중에서 선택되고;

[0268] R^7 는 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 아르알킬, 헥테로아르알킬, (헥테로사이클로 알킬)알킬 및 (알킬) $\text{C}(\text{O})^-$ 중에서 선택되고;

[0269] X는 사이클로알킬렌 및 헥테로사이클로알킬렌 중에서 선택되고;

[0270] Y는 H , 알킬, $-\text{NR}'\text{R}''$, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 아릴, 아르알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, 헥테로아릴, 헥테로아르알킬, (헥테로아릴)헥테로사이클로알킬, (아릴)헥테로사이클로알킬, (아르알킬)헥테로사이클로알킬, (헥테로아르알킬)헥테로사이클로알킬, 및 ((헥테로사이클로알킬)알킬)헥테로사이클로알킬 중에서 선택되고;

[0271] M은 결합, 알킬렌, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}'-$, 및 $-\text{C}=\text{NR}^{11}-$ 중에서 선택되고;

[0272] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 중에서 선택되거나,

[0273] R^8 및 R^9 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헥테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고,

[0274] 상기 환은 사이클로알킬, 헥테로사이클릭 또는 방향족 환과 임의로 융합되고;

[0275] D는 치환 또는 비치환된 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 및 사이클로알킬렌 중에서 선택되고,

[0276] D의 하나 이상의 $-\text{CH}_2-$ 기는 독립적으로 O, NR' , S, SO , SO_2 , 및 $\text{CR}'\text{R}''$ 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;

[0277] 2개의 인접한 $-\text{CH}_2-$ 기는 사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;

[0278] 단, D는 O, NR' , S, SO , 및 SO_2 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;

[0279] R' 및 R''는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{알킬})$, 아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헥테로사이클로알킬, 헥테로아릴 중에서 선택되고;

[0280] 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헥테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클로알킬은 임의로 치환된다.

[0281] 특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 화학식 III의 화합물이다:

[0282] 상기 화학식에서, R^6 은 OR^a , 및 NR^bR^c 중에서 선택되고;

- [0283] R^a 는 수소, 선형 또는 분지형 쇄 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})아릴 (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0284] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H, -OH, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, -S(O)₂- (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{14})아릴-SO₂-, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0285] R^7 는 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{14})아릴 (C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌- 및 (C_1-C_6)알킬-C(O)- 중에서 선택되고;
- [0286] X는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬렌 및 (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0287] Y는 H, (C_1-C_{14})알킬, -NR'R'', 하이드록시 (C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})-사이클로알킬, (C_3-C_{14})-사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})아릴- (C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})헵테로아릴, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_3-C_6)헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})아릴- (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})-아릴- (C_1-C_6)알킬- (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬- (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌-, 및 (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬- (C_1-C_6)알킬- (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬렌- 중에서 선택되고;
- [0288] M은 결합, -(C_1-C_6)알킬렌-, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -C(S)NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-, 및 -C=NR¹¹- 중에서 선택되고;
- [0289] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_3-C_{14})아릴, 및 C(O)-R' 중에서 선택되거나,
- [0290] R^8 및 R^9 는 이들이 결합된 봉소 원자와 함께 완전 또는 부분 포화되고 임의로 O, S 및 N 중에서 선택된 1개 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환을 형성하고,
- [0291] 상기 환은 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 또는 방향족 환과 임의로 융합되고;
- [0292] D는 선형 또는 분지형 (C_3-C_5)알킬렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알케닐렌, 선형 또는 분지형 (C_2-C_8)알키닐렌, (C_3-C_{14})아릴렌, 및 (C_3-C_{14})사이클로알킬렌 중에서 선택되고,
- [0293] D의 하나 이상의 -CH₂-기는 독립적으로 O, NR', S, SO, SO₂, 및 CR'R'' 중에서 선택된 모이어티 Q로 임의로 대체되거나;
- [0294] 2개의 인접한 -CH₂-기는 (C_3-C_{14})-사이클로알킬레닐기의 2개의 구성원으로 임의로 대체되고;
- [0295] 단, D는 O, NR', S, SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 2개의 인접한 Q 모이어티를 함유하지 않고;
- [0296] R' 및 R''는 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, -C(O)- (C_1-C_8)알킬렌, 임의로 치환된 (C_3-C_6)아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴- (C_1-C_6)알킬렌-, 임의로 치환된 (C_1-C_6)아미노알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})헵테로아릴 중에서 선택되고;
- [0297] 알킬, 알킬렌, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬은 할로겐, 옥소, -COOH, -CN, -NO₂, -OH, -NR^dR^e, -NR^gS(O)₂R^h, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_{14})아릴, (C_3-C_{14})헵테로아릴, (C_3-C_{14})헵테로사이클로알킬, (C_3-C_{14})헵테로아릴- (C_1-C_6)알킬렌 및 (C_3-C_{14})아릴옥시 중에서 선택된 하나 이상으로 임의로 치환되고;
- [0298] R^d, R^e, R^g, 및 R^h는 각각 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_{14})아릴 (C_1-C_6)알킬렌

- , 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})아릴, (C_1 – C_6)하이드록시알킬, (C_1 – C_6)아미노알킬, $H_2N(C_1$ – $C_6)$ 알킬렌-, 임의로 치환된 (C_3 – C_6)사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})헥테로사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})헥테로아릴, 임의로 치환된 (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌-, 및 $NR'R''C(O)-$ 중에서 선택된다.

[0299] 화학식 III의 화합물의 특정 실시양태에서, D는 하기에서 선택된다:

[0300] $-L^1-L^2-CH_2-CH_2-$,

[0301] $-CH_2-L^1-L^2-CH_2-$

[0302] $-CH_2-CH_2-L^1-L^2$,

[0303] $-L^1-CH_2-CH_2-L^2-$, 및

[0304] $-L^1-CH_2-L^2-CH_2-$

[0305] 여기서 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 O , NR' , S , SO , SO_2 , 및 $CR'R''$ 중에서 선택된다.

[0306] 특정 실시양태에서, D는 선형 또는 분지형 (C_3 – C_5)알킬렌, 예컨대 부틸렌이다.

[0307] 특정 실시양태에서, R^1 은 $-OH$ 이다.

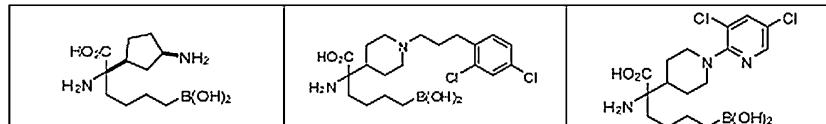
[0308] 특정 실시양태에서, R^7 , R^8 및 R^9 은 수소이다.

[0309] 특정 실시양태에서, X는 (C_3 – C_{14})-사이클로알킬렌이고, M은 결합, $-(C_1$ – $C_6)$ 알킬렌-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-C(S)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR'-$, 및 $-C=NR^{11}-$ 중에서 선택되고; Y은 $-NR'R''$ 이다.

[0310] 특정 실시양태에서, M은 결합이고 Y는 $-NH_2$ 이다.

[0311] 특정 실시양태에서, X는 (C_3 – C_{14})헥테로사이클로알킬렌이고; M은 결합, $-(C_1$ – $C_6)$ 알킬렌-, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NH-$, $-C(S)NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR'-$, 및 $-C=NR^{11}-$ 중에서 선택되고; Y는 (C_3 – C_{14})-사이클로알킬, (C_3 – C_{14})아릴, (C_3 – C_{14})아릴–(C_1 – C_6)알킬렌, (C_3 – C_{14})헥테로아릴 및 (C_3 – C_{14})헥테로아릴–(C_1 – C_6)알킬렌 중에서 선택된다.

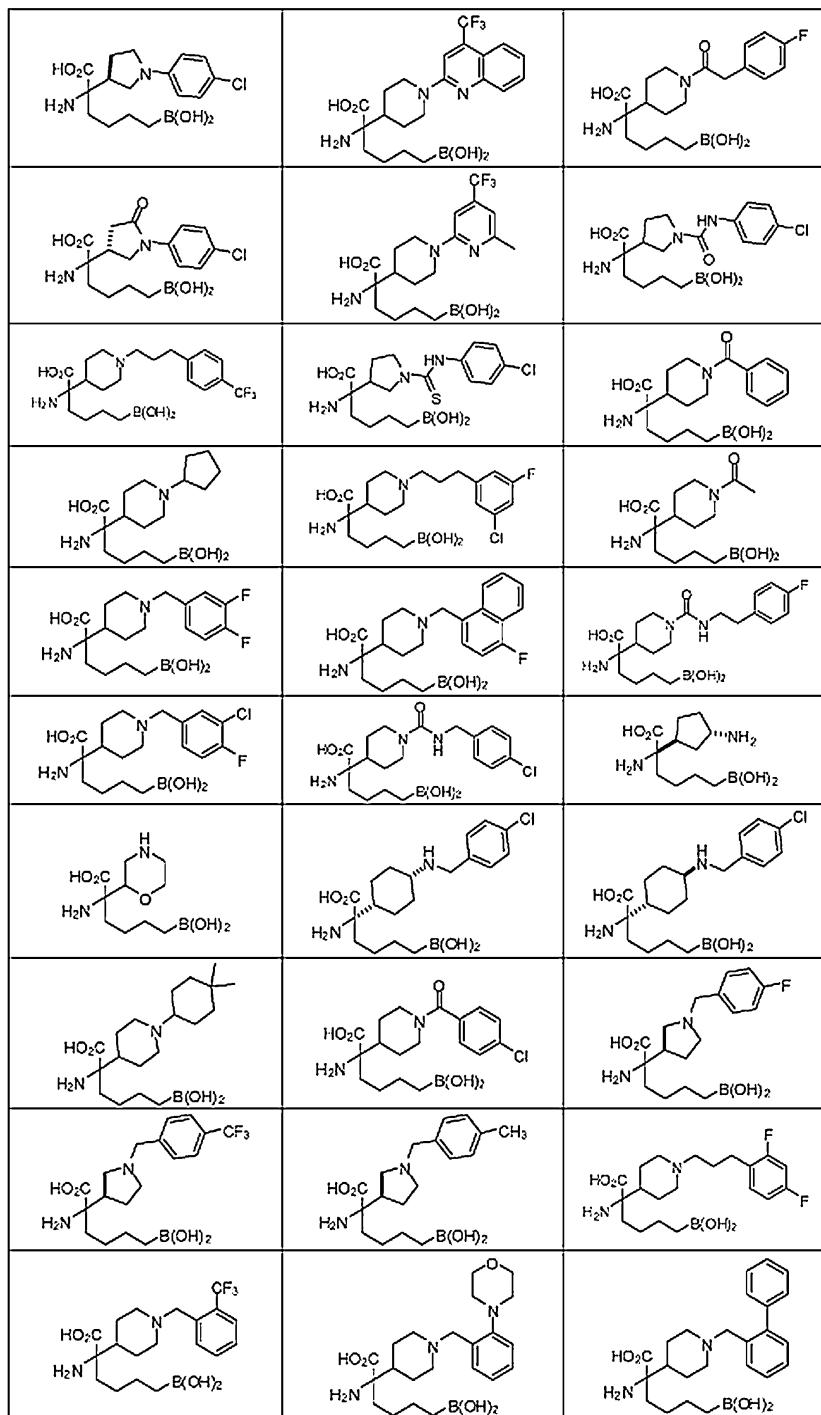
[0312] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 아르기나제 억제제는 하기에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체, 또는 전구약물이다:

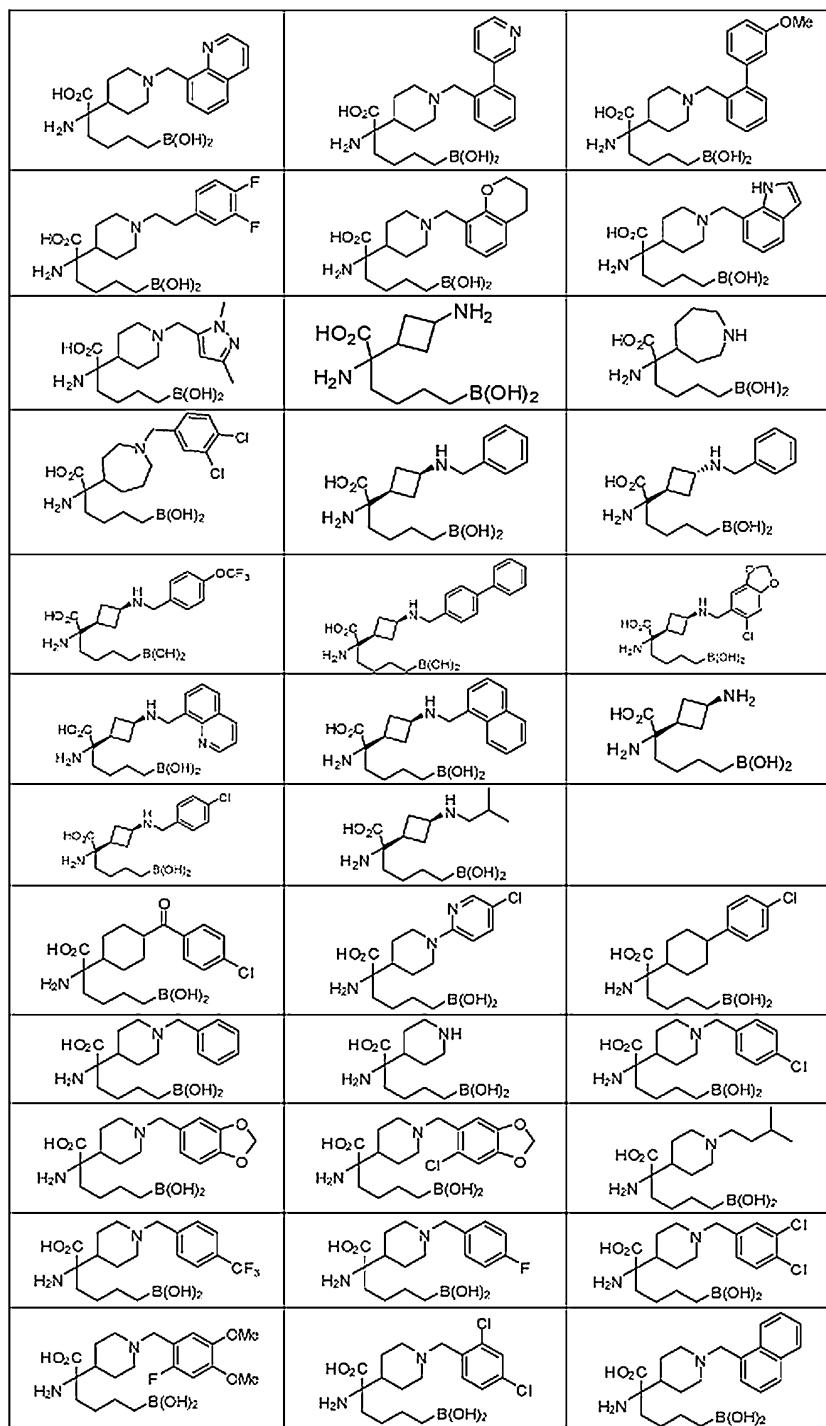


[0313]

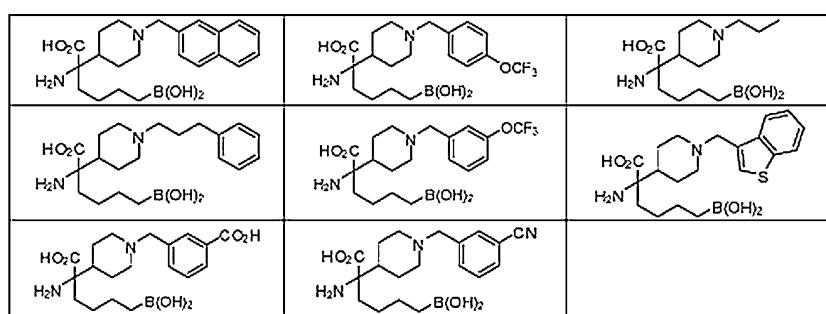
<chem>CC(C(=O)NCCc1ccccc1)CCc2ccccc2B(O)B2</chem>	<chem>CC(C(=O)NCCc1ccccc1)CCc2ccccc2B(O)B2</chem>	<chem>CC(C(=O)NCCc1ccccc1)CCc2ccccc2B(O)B2</chem>

[0314]





[0316]



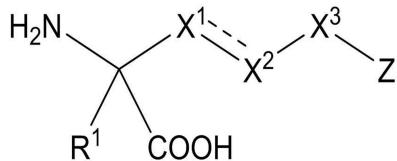
[0317]

특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 아르기나제 억제제는 HOOC-CH(NH₂)-Y₁-Y₂-Y₃-Y₄-B(OH)₂이다.

[0319] 상기 식에서, Y_1 , Y_2 , Y_3 , 및 Y_4 는 각각 CH_2 , S , O , NH , 및 $\text{N}-\text{알킬}$ 중에서 선택된다.

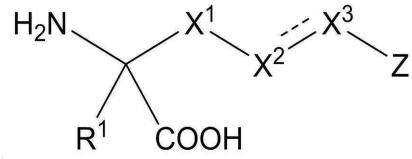
[0320] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 아르기나제 억제제는 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물, 또는 이의 임체 이성질체, 락톤 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0321] [화학식 IVa]



[0322]

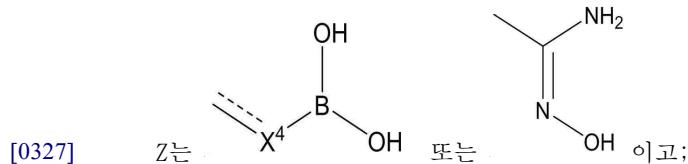
[0323] [화학식 IVb]



[0324]

[0325] 상기 식에서,

[0326] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;



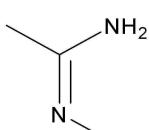
[0328] X^1 은 $-(\text{CH}_2)-$ 이나, 언급한 이중 결합이 X^1 및 X^2 사이에 존재하는 경우 X^1 은 $-(\text{CH})-$ 이고;

[0329] X^2 은 $-(\text{CH}_2)-$ 또는 $-(\text{NR}^2)-$ 이나, 언급한 이중 결합이 X^1 및 X^2 사이 또는 X^2 및 X^3 사이에 존재하는 경우 X^2 은 $-(\text{CH})-$ 또는 N 이고;

[0330] X^3 은 $-(\text{CH}_2)-$ 이나, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ 및 $-(\text{NR}^2)-$ 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자 모이어티이거나, 언급한 이중 결합이 X^2 및 X^3 사이 또는 X^3 및 X^4 사이에 존재하는 경우 X^3 은 $-(\text{CH})-$ 또는 N 이고;

[0331] X^4 는 $-(\text{CH}_2)-$ 이나, 언급한 이중 결합이 X^3 및 X^4 사이에 존재하는 경우 X^4 는 $-(\text{CH})-$ 이고 트랜스 형태이고;

[0332] 단, X^2 및 X^3 중 하나 이상은 $-(\text{NR}^2)-$ 또는 언급한 헤테로원자 모이어티가 아니고;



[0333] 단, Z가 일 때 X^3 은 $-(\text{NR}^2)-$ 고;

[0334] 단, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 사이에 2개 이상의 이중 결합이 존재하지 않고 2개의 이중 결합이 탄소 원자를 공유하지 않고;

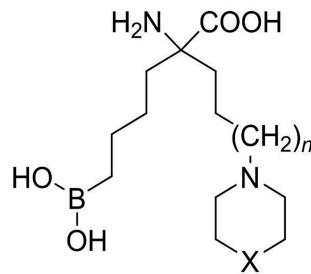
[0335] R^1 은 H 이외의 1가 모이어티이거나; R^1 과 언급한 α -카복실레이트는 함께 락톤을 형성하고;

[0336] R^2 는 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸이다.

[0337] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용된 아르기나제 억제제는 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 유도체, 또는 염이다:

[0338]

[화학식 V]



[0339]

상기 식에서,

[0340]

n은 0, 1, 또는 2이고;

[0341]

X는 NR⁵, CR⁶R⁷, O, S, S(=O) 또는 S(=O)₂이고;

[0342]

R⁷는 H, OH, OR⁸, CN 또는 NR⁸R⁹이고;

[0343]

R⁵, R⁶, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, -C(=O)(C₁-C₆)알킬, -C(=O)(아릴), -C(=O)(헤테로아릴), -SO₂(C₁-C₆)알킬, -SO₂(아릴), -SO₂(헤테로아릴), -CONH(C₁-C₆)알킬, -CONH(아릴), 또는 -CONH(헤테로아릴)이다.

[0344]

본원에 기재된 발명의 방법에 사용될 수 있는 아르기나제 억제제의 예시는, 본원과 함께 제출되어 참조로 인용된 부록 A에 기재된 화합물을 포함한다.

[0345]

특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제는 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 전구약물(예: 상기 모(parent) 화합물의 하이드록실이 에스테르 또는 카보네이트로 존재하거나, 모 화합물의 카복실산이 에스테르로 존재함)일 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 전구약물은 생체 내에서 활성 모 화합물로 대사된다(예: 에스테르는 상응하는 하이드록실 또는 카복실산으로 가수 분해됨).

[0346]

특정 실시양태에서, 본 발명의 아르기나제 억제제 화합물은 라세미체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 아르기나제 억제제 화합물은 하나의 에난티오머가 과잉일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 또는 심지어 95% ee 이상일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체 중심을 가질 수 있다. 이러한 특정 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 디아스테로이머가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, 또는 심지어 95% de 이상일 수 있다.

[0347]

특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제의 요법적 제제는 아르기나제 억제제 화합물(예: 화학식 I, II 또는 II I)의 하나의 에난티오머를 우세하게 제공하는 과잉일 수 있다. 에난티오머적으로 과잉인 혼합물은, 예를 들어, 하나의 에난티오머를 적어도 60 몰% 이상, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 99 몰%로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나의 에난티오머가 과잉인 아르기나제 억제제 화합물은 실질적으로 다른 에난티오머가 포함되지 않으며, 상기 실질적으로 없다는 것은 다른 에난티오머에 대하여(예: 조성물 또는 화합물의 혼합물 중에서), 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 1% 미만임을 의미한다. 예를 들어, 아르기나제 억제제 조성물 또는 화합물의 혼합물이 제1 에난티오머 98g 및 제2 에난티오머 2g를 함유하는 경우, 제1 에난티오머 98 몰%와 단지 제2 에난티오머 2 몰%를 함유한다고 언급한다.

[0348]

특정 실시양태에서, 아르기나제 억제제의 요법적 제제는 아르기나제 억제제 화합물(예: 화학식 I, II 또는 II I)의 하나의 디아스테로이머를 우세하게 제공하는 과잉일 수 있다. 디아스테로이머적으로 과잉인 혼합물은, 예를 들어, 하나의 디아스테로이머를 적어도 60 몰%, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99 몰%로 포함할 수 있다.

[0349]

치료 방법

[0350]

T-세포 활성화에 대한 몇개의 구체적인 접근은 종양 치료의 상당한 최근의 가능성을 보여준다. 이러한 접근 중 하나는 항체 이필리무맙의 T-세포 표면 항원 CTLA-4의 차단을 통한 T-세포의 활성화를 포함한다. 두번째 접근

은 T-세포 상에서 발현되는 프로그래밍된 세포 사멸 1 단백질(또는 PD-1), 및 많은 종양에서 발견되는 이의 이 간드(PD-L1)의 상호작용을 차단함으로써, 면역 체크포인트의 활성화를 방지하는 것이다. 세번째 접근은 주요 자극 인자 또는 영양소, 예를 들어 트립토판을 공급하여 T-세포 수용체를 활성화하는 것이다.

[0352] 인돌레아민 디옥시게나제, 또는 IDO의 억제제는, 세포의 트립토판(이것 없이는 T-세포 수용체가 활성화될 수 없다)을 회복시키는 것으로 나타났다. 트립토판과 마찬가지로, 아르기닌은 세포 독성 T-세포 기능의 기초가 되는 아미노산이다. 아르기닌이 없는 경우 종양-특이적 세포 독성 T-세포는 표면에 기능성 T-세포 수용체를 발현하지 못하고, 결과적으로 유효한 항-종양 반응을 활성화, 급증, 또는 장전할 수 없다. 종양-분비 인자에 반응하여, 골수 유래 억제 세포, 즉 MDSC는 종양 주변에 축적되어 효소 아르기나제를 분비하여 종양 미세 환경에서 아르기닌을 고갈시킨다.

[0353] 신장 세포 암종과 급성 골수성 백혈병에서 아르기닌 수준의 상승으로 인한 아르기닌의 고갈이 관찰되었다. 또한, 췌장암, 유방암 및 다른 종류 종양에서 중요한 MDSC 침윤이 관찰되었다.

[0354] 본 발명의 특정 실시양태는 종양 미세 환경에서 아르기닌 수준을 증가시킴으로써 암을 치료하여, 신체의 세포 독성 T-세포를 활성화하는 방법을 제공한다. 아르기닌 수준은 종양 아르기닌 농도에 비해 적어도 두 배로 증가할 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 미세 환경에서 아르기닌 수준은 종양 내 아르기닌 수준과 비교하여, 적어도 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증가한다.

[0355] 종양 미세 환경에서 아르기닌 수준을 증가시키는 한 가지 수단은 아르기나제를 억제하는 것이다. 아르기나제 억제제는 아르기닌 수준을 회복시킴으로써 항-종양 면역 반응을 촉진시키고, 신체의 세포 독성 T-세포를 활성화 시킬 수 있다.

[0356] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 아르기닌 요법제를 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.

[0357] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 암은 급성 림프구성 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia: ALL), 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia: AML), 부신피질암(Adrenocortical Carcinoma), 항문암(Anal Cancer), 막창자꼬리암(Appendix Cancer), 비정형 유기형/간 종양(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor), 기저세포암(Basal Cell Carcinoma), 담도암(Bile Duct Cancer), 방광암(Bladder Cancer), 골 암(Bone Cancer), 뇌종양(Brain Tumor), 성상세포종(Astrocytoma), 뇌 및 척수 종양(Brain and Spinal Cord Tumor), 뇌 줄기 세포종(Brain Stem Glioma), 중추신경계 비정형 유기형/간 종양(Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor), 중추 신경계 배아 종양(Central Nervous System Embryonal Tumors), 유방암(Breast Cancer), 기관지 종양(Bronchial Tumors), 버킷 림프종(Burkitt Lymphoma), 카시노이드 종양(Carcinoid Tumor), 원발부위 미상암(Carcinoma of Unknown Primary), 중추 신경계 암(Central Nervous System Cancer), 자궁 경부암(Cervical Cancer), 소아암(Childhood Cancers), 척삭종(Chordoma), 만성 림프성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia: CLL), 만성 골수성 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia: CML), 만성 골수증식성 질환(Chronic Myeloproliferative Disorders), 대장암(Colon Cancer), 결장 직장암(Colorectal Cancer), 두개인두종(Craniopharyngioma), 피부 T-세포 림프종(Cutaneous T-Cell Lymphoma), 관내제자리암종(Ductal Carcinoma In Situ: DCIS), 배아 종양(Embryonal Tumor), 자궁내막암(Endometrial Cancer), 뇌실막모세포종(Ependymoblastoma), 뇌질피복 세포종(Ependymoma), 식도암(Esophageal Cancer), 감각신경모세포종(Esthesioneuroblastoma), 유잉육종(Ewing Sarcoma), 두개외 생식세포종(Extracranial Germ Cell Tumor), 고환 외 생식세포종(Extragonadal Germ Cell Tumor), 간외담관암(Extrahepatic Bile Duct Cancer), 안암(Eye Cancer), 골 섬유성 조직구증(Fibrous Histiocytoma of Bone), 담낭암(Gallbladder Cancer), 위암(Gastric Cancer), 위장 카르시노이드 종양(Gastrointestinal Carcinoid Tumor), 위장관 간질 종양(Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST), 생식세포종(Germ Cell Tumor), 난소 생식세포 종양(Ovarian Germ Cell Tumor), 임신 유포상피성 종양(Gestational Trophoblastic Tumor), 신경교아종(Glioma), 털세포 백혈병(Hairy Cell Leukemia), 두경부암(Head and Neck Cancer), 심장암(Heart Cancer), 간세포암(Hepatocellular Cancer), 조직구증(Histiocytosis), 랑게르ハン스 세포 암(Langerhans Cell Cancer), 호지킨 림프종(Hodgkin Lymphoma), 하인두암(Hypopharyngeal Cancer), 안구내 흑색종(Extraocular Melanoma), 도세포종(Islet Cell Tumors), 카포시육종(Kaposi Sarcoma), 신장암(Kidney Cancer), 랑게르ハン스 세포 조직구증(Langerhans Cell Histiocytosis), 후두암(Laryngeal Cancer), 백혈병(Leukemia), 입술구강암(Lip and Oral Cavity Cancer), 간암(Liver Cancer), 소엽 제자리암종(Lobular Carcinoma In Situ: LCIS), 폐암(Lung Cancer), 림프종(Lymphoma), AIDS-관련 림프종(AIDS-Related Lymphoma), 매크로글로불린혈증(Macroglobulinemia), 남성유방암(Male Breast Cancer), 수모세

포종(Medulloblastoma), 속질상피종(Medulloepithelioma), 흑색종(Melanoma), 메르켈 세포암(Merkel Cell Carcinoma,), 악성 가슴막중피종(Malignant Mesothelioma), 잠복 원발 전이성 편평경부암(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary), NUT 유전자 관련 솔시관 암종(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene), 구강암(Mouth Cancer), 다발내분비샘종양(Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome), 다발성 골수종/형질 세포 종양(Multiple Myeloma/Plasma Cell Neoplasm), 균상식육종(Mycosis Fungoides), 골수이형성증후군(Myelodysplastic Syndrome), 골수이형성/골수증식성 종양(Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm), 만성 골수성 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia: CML), 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia: AML), 골수종(Myeloma), 다발성 골수종(Multiple Myeloma), 만성 골수증식성 질환(Chronic Myeloproliferative Disorder), 비강구강암(Nasal Cavity Cancer), 부비동암(Paranasal Sinus Cancer), 비인두암(Nasopharyngeal Cancer), 신경아세포종(Neuroblastoma), 비-호지킨림프종(Non-Hodgkin Lymphoma), 비-소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer), 구강암(Oral Cancer), 구강암(Oral Cavity Cancer), 구순암(Lip Cancer), 구인두암(Oropharyngeal Cancer), 골육종(Osteosarcoma), 난소암(Ovarian Cancer), 췌장암(Pancreatic Cancer), 유두종(Papillomatosis), 부신경절종(Paraganglioma), 코결굴암(Paranasal Sinus Cancer), 비강암(Nasal Cavity Cancer), 부갑상선암(Parathyroid Cancer), 음경암(Penile Cancer), 인두암(Pharyngeal Cancer), 갈색세포종(Pheochromocytoma), 송과체 중간 분화종(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation), 송과체모세포종(Pineoblastoma), 하수체종양(Pituitary Tumor), 형질 세포 종양(Plasma Cell Neoplasm), 가슴막폐 모세포종(Pleuropulmonary Blastoma), 유방암(Breast Cancer), 1차 중추 신경계 림프종(Primary Central Nervous System(CNS) Lymphoma), 전립선암(Prostate Cancer), 직장암(Rectal Cancer), 신세포암(Renal Cell Cancer), 신세포암(Clear cell renal cell carcinoma), 신우암(Renal Pelvis Cancer), 요관암(Ureter Cancer), 이행세포암(Transitional Cell Cancer), 망막아세포종(Retinoblastoma), 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 침샘암(Salivary Gland Cancer), 육종(Sarcoma), 시자리 증후군(Sezary Syndrome), 피부암(Skin Cancer), 소세포폐암(Small Cell Lung Cancer), 소장암(Small Intestine Cancer), 연조직육종(Soft Tissue Sarcoma), 편평상피암(Squamous Cell Carcinoma), 잠복 원발 목편평암(Squamous Neck Cancer with Occult Primary), 두경부 편평상피암(Squamous cell Carcinoma of the Head and Neck: HNSCC), 위암(Stomach Cancer), 천막상 원시신경외배엽 종양(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors), T-세포 림프종(T-Cell Lymphoma), 고환암(Testicular Cancer), 인후암(Throat Cancer), 흉선종(Thymoma), 흉선암(Thymic Carcinoma), 갑상선암(Thyroid Cancer), 신우 및 요관 이행세포암(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter), 삼중음성 유방암(Triple Negative Breast Cancer: TNBC), 임신 용모상피성 종양(Gestational Trophoblastic Tumor), 미지 원발암(Unknown Primary), 소아 비정상 암(Unusual Cancer of Childhood), 요도암(Urethral Cancer), 자궁암(Uterine Cancer), 자궁육종(Uterine Sarcoma), 발텐스트롬 고분자글로불린혈증(Waldenstrom Macroglobulinemia), 또는 월름즈 종양(Wilms Tumor)이다.

[0358]

특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 암은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 유방암(breast cancer), 결장 직장암(colorectal cancer), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia: CML), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 폐암(lung cancer), 흑색종(melanoma), 비-소세포성 폐암(non-small cell lung carcinoma: NSCLC), 췌장암(pancreatic cancer), 전립선암(prostate cancer), 또는 신장암(renal cancer)이다.

[0359]

병용 요법은 암과 같은 많은 질병 환경에서 중요한 치료 방법이다. 최근 과학적 진보는 이들 및 다른 복잡한 질병의 기초가 되는 병리생리학적 과정의 이해를 높였다. 이러한 높아진 이해는 치료 반응을 향상 시키거나, 저항 발달을 최소화하거나, 부작용을 최소화하기 위해 다수의 치료 표적에 대한 약물의 조합을 사용하는 새로운 치료법 개발을 자극하였다. 병용 요법이 상당한 요법적 장점을 제공하는 상황에서, 새로운 임상 시험 약물, 아르기나제 억제제와의 병용 개발에 대한 관심이 증가하고 있다.

[0360]

여러 요법제를 함께 투여하는 것을 고려할 때, 어떤 종류의 약물 상호 작용이 나타날지 우려된다. 이 작용은 양성(약물의 효과가 증가함)이거나 길항(약물의 효과가 감소함)이거나 또는 단독으로는 나타나지 않는 새로운 부작용 효과가 나타날 수 있다.

[0361]

상호 작용이 약물 중 하나 또는 둘 다의 효과를 증가시킬 때, 조합된 약물은 최종 효과가 약물을 단독으로 투여하는 것보다 우수한 정도가 높게 계산되어 "조합 지수"(CI)(Chou 및 Talalay, 1984)라고 불린다. 조합 지수가 1 또는 그 부근이면 "부가적"으로 간주되고; 반면 1보다 클 경우 "상승작용적"으로 간주된다.

[0362]

본 발명은 아르기닌 요법제(예: 아르기나제 억제제) 및 하나 이상의 추가의 화학 요법제를 포함하는 암 치료 또

는 예방을 위한 병용 요법을 제공한다.

[0363] 본 발명의 특정 실시양태는 화학 요법제 및 아르기나제 억제제의 투여를 포함하는 암 치료에 관한 것이다.

[0364] 특정 실시양태에서, 화학 요법제는 면역-자극제이다.

본 발명의 방법에서 아르기닌 요법제(예: 아르기나제 억제제)와 함께 투여되는 화학 요법제는, 아미노글루테미드(aminoglutethimide), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 아스파라기나제(asparaginase), AZD5363, 바실러스 칼메트-게랑 백신(Bacillus Calmette-Guerin vaccine; bcg), 비칼루타미드(bicalutamide), 블레오마이신(bleomycin), 보르테조닙(bortezomib), 부세렐린(buserelin), 부설판(busulfan), 캄포테신(campothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카필조미브(carfilzomib), 카무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 클로로퀸(chloroquine), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드로네이트(clodronate), 코비메티닙(cobimetinib), 콜히친(colchicine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 사이프로테론(cyproterone), 사이타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닉티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 테메토시비리딘(demethoxyviridin), 텍사메타손(dexamethasone), 디클로로아세테이트(dichloroacetate), 디에네스트롤(dienestrol), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 엘로티닙(erlotinib), 에스트라디올(estradiol), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 에베로리무스(everolimus), 엑스메스탄(exemestane), 필그라스팀(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로코티손(fludrocortisone), 플루오로우라실(fluorouracil), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone), 플루타마이드(flutamide), 켐시타빈(gemcitabine), 제니스테인(genistein), 고세렐린(goserelin), 하이드록시유레아(hydroxyurea), 아이다루비신(idarubicin), 이포스파마이드(ifosfamide), 이마티닙(imatinib), 인터페론(interferon), 이리노테칸(irinotecan), 레날리도마이드(lenalidomide), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 루프롤라이드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 로니다민(lonidamine), 메클로레타민(mechlorethamine), 메드록시프로제스테론(medroxypregesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 메르캅토퓨린(mercaptopurine), 메스나(mesna), 메트포르민(metformin), 메토트렉세이트(methotrexate), 밀테포신(milt efosine), 미토마이신(mitomycin), 마이토테인(mitotane), 미토산트론(mitoxantrone), MK-2206, 닐루타미드(nilutamide), 노코다졸(nocodazole), 옥트리오드(octreotide), 올가파리브.olaparib), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리타كسel(paclitaxel), 파미드로네이트(pamidronate), 파조파닙(pazopanib), 펜토스타틴(pentostatin), 페리포신(perifosine), 플리카마이신(plicamycin), 포말리도미드(pomalidomide), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랄리트렉세드(raltitrexed), 리툭시맙(rituximab), 루카파리브(rucaparib), 셀루메티닙(selumetinib), 소라페닙(sorafenib), 스트렙토조신(streptozocin), 수니티닙(sunitinib), 수라민(suramin), 탈라조파리브(talazoparib), 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로미드(temozolamide), 템시로리무스(temsirolimus), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론(testosterone), 탈리도마이드(thalidomide), 티오구아닌(thioguanine), 티오텐파(thiotepa), 티타노센 디클로라이드(titanocene dichloride), 토포테칸(topotecan), 트라메티닙(trametinib), 트라스투주맙(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 벨리파리브(veliparib), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine) 또는 비노렐빈(vinorelbine)을 포함한다.

[0366] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 아르기닌 요법제(예: 아르기나제 억제제)와 함께 투여되는 화학 요법제는 아바고보맙(abagovomab), 아데카투무맙(adecatumumab), 아푸투주맙(afutuzumab), 아나투모맙 마페나톡스(anatumomab mafenatox), 아폴리주맙(apolizumab), 블리나투모맙(blinatumomab), 카투막소맙(catumaxomab), 더발루맙(durvalumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 이노투주맙 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 인텔루무맙(intelumumab), 이필리무맙(ipilimumab), 이사툭시맙(isatuximab), 람브롤리주맙(lambrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 오카라투주맙(ocaratumab), 올라타투맙(olatatumab), 펜브롤리주맙(pembrolizumab), 피딜리주맙(pidilizumab), 티실리무맙(ticilimumab), 사말리주맙(samalizumab), 또는 트레멜리무맙(tremelimumab)을 포함한다.

[0367] 특정 실시양태에서, 화학 요법제는 이필리무맙(ipilimumab), 니볼루맙(nivolumab), 펜브롤리주맙(pembrolizumab), 또는 피딜리주맙(pidilizumab)이다.

[0368] 많은 병용 요법이 암 치료를 위해 개발되었다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 병용 요법으로 공동으로 투여될 수 있다. 본 발명의 병용 요법으로 공동으로 투여될 수 있는 화합물의 예시는 표 1에 포함된다.

표 1

암 치료를 위한 예시적인 조합 요법

[0369]

이름	요법제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카바진
AC (유방)	독소루비신, 사이클로포스파마이드
AC (육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC (신경아세포종)	사이클로포스파마이드, 독소루비신
ACE	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	사이클로포스파마이드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	사이타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카무스틴, 사이클로포스파마이드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스틴
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	사이타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 플루오로우라실
CAL-G	사이클로포스파마이드, 다우노마이신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 메토트렉세이트, 프로카바진
CAP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 시스플라틴
CaT	카보플라틴, 파클리탁셀
CAV	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 에토포시드
CC	사이클로포스파마이드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	사이클로포스파마이드, 에피루비신, 플루오로우라실
CEPP(B)	사이클로포스파마이드, 에토포시드, 프레드니손, 블레오마이신 포함 또는 비포함
CEV	사이클로포스파마이드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카보플라틴플루오로우라실
CHAP	사이클로포스파마이드 또는 사이클로포스파마이드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
Ch1VPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	CHOP에 블레오마이신 첨가
CISCA	사이클로포스파마이드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 사이클로포스파마이드
CMFP	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손
CMFVP	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	사이클로포스파마이드, 미톡산트론, 플루오로우라실
CNOP	사이클로포스파마이드, 미톡산트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 사이타라빈
COMP	사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손

Cooper Regimen	사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빙크리스틴, 프레드니손
COP	사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 프레드니손
COPE	사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 럼프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손
CP (난소암)	사이클로포스파마이드, 시스플라틴
CT	시스플라틴, 파클리탁셀
CVD	시스플라틴, 빙블라스틴, 다카바진
CVI	카보플라틴, 에토포시드, 이포스파마이드, 메스나
CVP	사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손
CYVADIC	사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 독소루비신, 다카바진
DA	다우노마이신, 사이타라빈
DAT	다우노마이신, 사이타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노마이신, 사이타라빈, 에토포시드
DCT	다우노마이신, 사이타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 사이타라빈, 텍사메타손
DI	독소루비신, 이포스파마이드
DTIC/타목시펜	다카바진, 타목시펜
DVP	다우노마이신, 빙크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카보플라틴
EFP	에토포시, 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미톡산트론, 에토포시드, 사이타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴
EVA	에토포시드, 빙블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 사이클로포스파마이드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 사이클로포스파마이드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴
FL	플루타마이드, 류프롤리드
FZ	플루타마이드, 고세렐린 아세테이트 이식
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
Hexa-CAF	알트레타민, 사이클로포스파마이드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실
ICE-T	이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드, 파클리탁셀, 메스나
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 류코보린
IE	이포스파마이드, 에토포시, 메스나
IfoVP	이포스파마이드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파마이드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빙크리스틴, 카무스틴, 사이클로포스파마이드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 사이클로포스파마이드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 로무스틴
MACOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파마이드, 다카바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미톡산트론, 사이타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MICE	이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파마이드, 미톡산트론, 에토포시드
mini-BEAM	카무스틴, 에토포시드, 사이타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빙크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신

MOP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP (다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP (전립선암)	미톡산트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV (유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV (급성 골수성 백혈병)	미톡산트론, 에토포시드
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로레타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미톡산트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미톡산트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	OPA에 프로카바진 첨가
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파마이드
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PC	파클리탁셀, 카보플라틴or 파클리탁셀, 시스플라틴
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빈크리스틴
PE	파클리탁셀, 에스트라무스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포시드
ProMACE/cytarabine	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포시드, 사이타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 코트리복사졸
PRoMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 에토포시드, 메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 메토트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포시드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노마이신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메클로레타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TCF	파클리탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실
TIP	파클리탁셀, 이포스파마이드, 메스나, 시스플라틴
TTT	메토트렉세이트, 사이타라빈, 하이드로코르티손
Topo/CTX	사이클로포스파마이드, 토토테칸, 메스나
VAB-6	사이클로포스파마이드, 닥티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 사이클로포스파마이드
VACAdr	빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 엑사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플루옥시메스테론
VBAP	빈크리스틴, 카무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카무스틴, 멜팔란, 사이클로포스파마이드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VelP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파마이드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 사이클로포스파마이드, 프레드니손

VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오구아닌, 다우노마이신, 사이타라빈
5 + 2	사이타라빈, 다우노마이신, 미톡산트론
7 + 3	다우노루비신 또는 아이다루비신 또는 미톡산트론 포함 사이타라빈
"8 in 1"	메틸프레드니솔론, 빙크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시유레아, 시스플라틴, 사이타라빈, 디카바진

[0370] 특정 실시양태에서, 공동으로 투여되는 화학 요법제는, 대사 효소 억제제, 예컨대 글루코스 전달체, 헥소키나아제, 피루브산 키나아제 M2, 제1 또는 제2 락트산 탈수소효소, 피루브산 탈수소효소 키나아제, 지방산 합성 효소 및 글루타미나아제 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 억제제는 제1 또는 제2 락트산 탈수소효소, 또는 글루타미나아제를 억제한다. 특정 실시양태에서, 억제제는 CB-839이다.

[0371] 일부 실시양태에서, 공동으로 투여되는 화학 요법제는 면역-종양 요법제, 예컨대 아르기나제 억제제, CTLA-4, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 및/또는 PD-1/PD-L1이다. 특정 실시양태에서, 면역-종양 요법제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 블리나투모맙, 카투막소맙, 더발루맙, 에프라투주맙, 인독시모드(indoximod), 이노투주맙 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사톡시맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 오카라투주맙, 올라타투맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, 티실리무맙, 사밀리주맙, 또는 트레멜리무맙이다. 일부 실시 양태에서, 면역-종양 요법제는 인독시모드, 이필리무맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙 또는 피딜리주맙이다. 일 실시양태에서, 면역-종양 요법제는 이필리무맙이다.

[0372] 특정 실시양태에서, 암 치료 또는 예방 방법은 하나 이상의 비-화학적 암 치료 방법, 예컨대 방사선 요법, 수술, 열 절제술, 직접 초음파 요법, 동결 요법, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0373] 세포 경로는 수퍼하이웨이(superhighway)보다는 웹처럼 작용한다. 경로의 억제에 반응하여 활성화되는 다중 중복, 또는 대안 경로가 있다. 이러한 중복성은 표적 약물의 선택적 압력 하에서 저항성 세포 또는 유기체의 출현을 촉진하여, 약물 저항성 및 임상적 재발을 야기한다.

[0374] 일부 경우에는, 다른 요법제를 추가하여 면역 파괴를 극복할 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 항암제(예: 항-CTLA-4) 및 아르기나제 억제제로 종양을 치료한 경우 종양 성장이 현저히 감소한다. 이러한 이유로, 많은 종양을 효과적으로 치료하기 위해서는 병용 요법이 종종 필요하다.

[0375] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화학 요법제는 아르기나제 억제제와 동시에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학 요법제는 아르기나제 억제제 투여 후 약 5분 내지 약 168시간 이내에 투여된다.

[0376]

[0377] 정의

[0378] 용어 "아실"은 당업계에 공지되어 있고, 일반식 하이드로카빌C(0)-, 바람직하게는 알킬C(0)-로 표시되는 기를 의미한다.

[0379] 용어 "아실아미노"는 당업계에 공지되어 있고, 아실기로 치환된 아미기를 의미하며, 예를 들어 화학식 하이드로카빌C(0)NH-로 표시될 수 있다.

[0380] 용어 "아실옥시"는 당업계에 공지되어 있고, 일반식 하이드로카빌C(0)O-, 바람직하게는 알킬C(0)O-로 표시되는 기를 의미한다.

[0381] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기를 의미한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0382] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 의미하고, 일반식 알킬-0-알킬로 표시될 수 있다.

[0383] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 지방족기를 의미하고, "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐"을 모두 포함하며, 후자는 알케닐기의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합 내에 포함되거나 비포함되는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 이러한 치환기는 안정성이 허용되지 않는 경우를 제외하고, 하기에 논의된 바와 같이, 알킬기로 고려되는 모든 치환기를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴기로 알케닐기를 치환하는 것이 고려된다.

[0384] "알킬"기 또는 "알칸"은 선형 또는 분지형 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 선형 또는 분지형 알킬기는, 다르게 정의되지 않는 한, 1개 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 선형 또는 분지형 알킬기의 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 선형 또는 분지형 알킬기는 또한 "저급 알킬"기로 지칭된다.

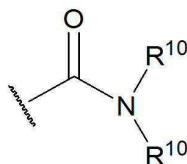
[0385] 또한, 본 발명의 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 모두를 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다. 이러한 치환기는, 다르게 정의되지 않는 한, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설품아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 당업자가 이해한 바와 같이, 탄화수소 사슬 상에서 치환된 모이어티는, 적절한 경우, 그 자체로 치환될 수 있다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는, 치환 또는 비치환된 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트를 포함함), 설포닐(설페이트, 설품아미도, 설파모일 및 설포네이트를 포함함), 및 실릴기, 에테르, 알킬티오, 카보닐(케톤, 알데히드, 카복실레이트 및 에스테르를 포함함), -CF₃, 및 -CN 등을 포함할 수 있다. 치환된 알킬의 예시는 하기에 기재된다. 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐-치환된 알킬, -CF₃, -CN 등으로 추가로 치환될 수 있다.

[0386] 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 관련하여 이용된 용어 "C_{x-y}"는, 사슬 내에 x개 내지 y개 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{x-y}알킬"은 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소기를 의미하고, 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로메틸과 같은 할로알킬기를 포함하여, 사슬 내에 x개 내지 y개 탄소를 함유하는 선형 또는 분지형 알킬기를 포함한다. C₀ 알킬은 기가 말단 위치에 존재하면 수소를 지시하고, 내부 위치에 존재하면 결합을 지시한다. 용어 "C_{2-y}알케닐" 및 "C_{2-y}알키닐"은, 길이 및 가능 치환기가 상술한 알킬과 유사하지만, 각각 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족기를 의미한다.

[0387] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는, 적어도 하나의 알킬기로 치환된 아미노기를 의미한다.

[0388] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는, 알킬기로 치환된 티올기를 의미하고, 일반식 알킬-S-로 표시될 수 있다.

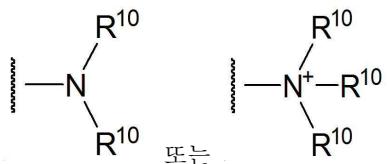
[0389] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 지방족기를 의미하고, "비치환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알키닐기의 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 가지는 알키닐 모이어티를 의미한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 비포함되는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 이러한 치환기는 안정성이 허용되지 않는 경우를 제외하고는, 상기 언급된 바와 같이 알킬기로 고려되는 모든 치환기를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴기에 의한 알키닐기의 치환이 고려된다.



[0390] 본원에 사용된 용어 "아미드"는, 기를 의미하고,

[0391] 상기 R¹⁰는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를 나타내거나, 2개의 R¹⁰은 이들이 부착된 N 원자와 함께 환 구조 내에 4개 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로 환을 형성한다.

[0392] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에 공지되어 있고, 비치환된 아민 및 치환된 아민, 및 이의 염(예:



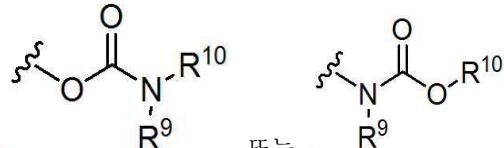
또는 로 표시될 수 있고, 상기 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기를

나타내거나, 2개의 R^{10} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 환 구조 내에 4 내지 8개 원자를 보유하는 갖는 혼화로환을 형성한다)을 의미한다.

[0393] 본원에서 사용된 용어 "아미노알킬"은, 아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0394] 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은, 아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0395] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은, 환의 각 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일-환 방향족기를 포함한다. 바람직하게는, 상기 환은 5- 내지 7-원 환, 보다 바람직하게는 6-원 환이다. 용어 "아릴"은 또한, 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리에 공통하는 2개 이상의 환을 함유하는 다환계를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 환은 방향족이고, 다른 환은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알카닐, 아릴, 혼화로아릴 및/또는 혼화로사이클릴일 수 있다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.



[0396] 용어 "카바메이트"는 당업계에 공지되어 있고, 기를 의미하고, 상기 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌기, 예컨대 알킬기를 나타내거나, R^9 및 R^{10} 은 개재성 원자와 함께 환 구조 내에 4개 내지 8개의 원자를 갖는 혼화로환을 완성한다.

[0397] 본원에 사용된 용어 "카보사이클", 및 "카보사이클릭"은, 환의 각 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 환을 의미한다. 용어 카보사이클은 방향족 카보사이클 및 비-방향족 카보사이클을 모두 포함한다. 비-방향족 카보사이클은, 모든 원자가 포화된 사이클로알칸 환 및 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 사이클로알케인 환을 모두 포함한다. "카보사이클"은 5- 내지 7-원 모노사이클릭 및 8- 내지 12-원 바이사이클릭 환을 포함한다. 바이사이클릭 카보사이클의 각 환은 포화, 불포화 및 방향족 환 중에서 선택될 수 있다. 카보사이클은 1개, 2개, 또는 3개 이상의 원자가 두 환 사이에서 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 카보사이클"은 각 환이 인접한 2개의 원자를 다른 환과 공유하는 바이사이클릭 카보사이클을 의미한다. 융합된 카보사이클의 각 환은 포화, 불포화 및 방향족 환 중에서 선택될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 방향족 환(예: 페닐)은 포화 또는 불포화 환(예: 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 또는 사이클로헥센)에 융합될 수 있다. 원자가 허용되는 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 환의 임의의 조합은 카보사이클의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아드아만탄을 포함한다. 예시적인 융합된 카보사이클은 테칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0398] "사이클로알킬"기는 완전 포화된 사이클릭 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 환을 포함한다. 전형적으로, 다르게 정의되지 않는 한, 모노사이클릭 사이클로알킬기는 3개 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 바이사이클릭 사이클로알킬의 제2 환은 포화, 불포화 및 방향족 환 중에서 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1개, 2개, 또는 3개 이상의 원자가 두 환 사이에서 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 각 환이 인접한 2개의 원자를 다른 환과 공유하는 바이사이클릭 카보사이클을 의미한다. 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬의 제2 환은 포화, 불포화 및 방향족 환 중에서 선택될 수 있다. "사이클로알케닐"기는 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소이다.

[0399] 본원에 사용된 용어 "카보사이클릴알킬"은, 카보사이클기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0400] 용어 "카보네이트"는 당업계에 공지되어 있고, $-OCO_2R^{10}$ 기를 의미하며, 상기 R^{10} 은 하이드로카빌기를 나타낸다.

[0401] 본원에 사용된 용어 "카복시"는, 화학식 $-CO_2H$ 로 나타내는 기를 의미한다.

[0402] 본원에 사용된 용어 "에스테르"는, $-C(O)OR^{10}$ 기를 의미하고, 상기 R^{10} 은 하이드로카빌기를 나타낸다.

[0403] 본원에 사용된 용어 "에테르"는, 산소를 통하여 다른 하이드로카빌기에 연결된 하이드로카빌기를 의미한다. 따라서, 하이드로카빌기의 에테르 치환기는 하이드로카빌-0-일 수 있다. 에테르는 대칭 또는 비대칭일 수 있다.

에테르의 예시는 헤테로사이클-0-헤테로사이클 및 아릴-0-헤테로사이클을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 에테르는 "알콕시알킬"기를 포함하고, 이는 일반식 알킬-0-알킬로 나타낼 수 있다.

[0404] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0405] 본원에 사용된 용어 "헤타르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은, 헤타릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0406] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은, 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자의 포화 또는 불포화된 사슬을 의미하고, 상기 2개의 헤테로 원자는 서로 인접하지 않는다.

[0407] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 치환 또는 비치환된 방향족 단일 환 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-환 원, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-환 원을 포함하고, 이의 환 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개, 보다 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 또한, 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환을 갖는 다환계를 포함하며, 여기서 적어도 하나의 환은 헤테로방향족(예: 다른 환은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있음)이다. 헤테로아릴기의 예시는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.

[0408] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는, 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로 원자는 질소, 산소, 및 황이다.

[0409] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭"은 치환 또는 비치환된 비-방향족 환 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-환 원, 보다 바람직하게는 3- 내지 7-환 원을 의미하고, 이의 환 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개, 보다 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한, 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환을 갖는 다환계를 포함하며, 여기서 적어도 하나의 환은 헤테로사이클릭이다(예: 다른 사이클릭 환은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있음). 헤테로사이클릴기의 예시는 피페리딘, 피페라진, 피롤린, 모폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.

[0410] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴알킬"은, 헤테로사이클기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0411] 본원에 사용된 용어 "하이드로카빌"은, =0 또는 =S 치환기를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합되고, 전형적으로, 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 일차 탄소 골격을 보유하지만, 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 기를 의미한다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜, 및 트리플루오로메틸과 같은 기는 하이드로카빌인 것으로 간주되지만, 아세틸(연결된 탄소 상에 =0 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)는 그렇지 않다. 하이드로카빌기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0412] 본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0413] 용어 "저급"이 화학적 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 함께 사용되는 경우, 치환기에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비-수소 원자를 함유하는 기를 의미한다. 예를 들어, "저급 알킬"은 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 의미한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시 치환기는, 이들이 단독으로 존재하는 경우와 다른 치환기, 예컨대, 하이드록시알킬 및 아르알킬(이 경우, 아릴기 내의 원자는 알킬 치환기의 탄소 원자로 계수하지 않음)과 조합되는 경우 모두에서, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 또는 저급 알콕시이다.

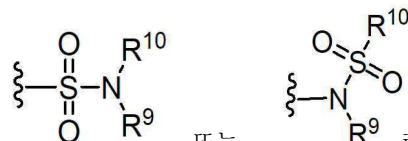
[0414] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클" 및 "폴리사이클릭"은, 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 환에 공통인 2개 이상의 환(예: 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)을 의미하고, 예컨대, "융합된 환"이다. 폴리사이클의 각 환은 치환 또는 비치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리사이클의 각 환은 환 내에 3개 내지 10개, 바람직하게는 5개 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0415] 용어 "실릴"은 3개의 하이드로카빌 모이어티가 부착된 실리콘 모이어티를 의미한다.

[0416] 용어 "치환된"은 하나 이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 가지는 모이어티를 의미한다. "치환" 또는 "치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자와 치환기의 허용된 원자가와 일치하고, 상기 치환이 안정적인

화합물, 예컨대 재배열(rearrangement), 고리화(cyclization), 제거(elimination)와 같은 변화가 자발적으로 발생하지 않는 화합물을 생성한다는 암시를 수반한다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비사이클릭(acyclic) 및 사이클릭 치환기, 분지형 및 비분지형 치환기, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 치환기, 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 적절한 유기 화합물의 경우 허용 가능한 치환기는 하나 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 나이트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설포모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬 상에서 치환된 모이어티는, 적절한 경우, 그 자체로 치환될 수 있다. "비치환된"으로 명시되지 않은 경우, 본원에서 화학적 모이어티는 치환된 변이체(variant)를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체와 비치환된 변이체를 모두 포함한다.

[0417] 용어 "설페이트"는 당업계에 공지되어 있고, $-\text{OSO}_3\text{H}$ 기, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.



[0418] 용어 "설폰아미드"는 당업계에 공지되어 있고, 일반식 $\text{R}^9-\text{S}(=\text{O})-\text{NR}^9-\text{R}^{10}$ 또는 $\text{R}^9-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{10}$ 로 표시될 수 있는 기를 의미한다:

[0419] 상기 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대 알킬을 나타내거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 계재성 원자와 함께 환 구조 내에 4개 내지 8개의 원자를 보유하는 헤테로사이클을 완성한다.

[0420] 용어 "설폭사이드"는 당업계에 공지되어 있고, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 기를 의미하며, 상기 R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

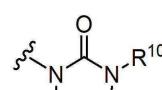
[0421] 용어 "설포네이트"는 당업계에 공지되어 있고, SO_3H 기, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0422] 용어 "설폰"은 당업계에 공지되어 있고, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 기를 의미하고, 상기 R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0423] 본원에 사용된 용어 "티오알킬"은, 티올기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0424] 본원에 사용된 용어 "티오에스테르"는, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 기 또는 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 을 의미하고, 상기 R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0425] 본원에 사용된 용어 "티오에테르"는, 산소가 황으로 대체된 에테르와 동등하다.



[0426] 용어 "유레아"는 당업계에 공지되어 있고, 일반식 $\text{R}^9-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9-\text{R}^{10}$ 로 나타낼 수 있다:

[0427] 상기 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예컨대 알킬을 나타내거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 계재성 원자와 함께 환 구조 내에 4개 내지 8개의 원자를 보유하는 헤테로사이클을 완성한다.

[0428] "보호기"는 분자의 반응성 작용기에 부착될 때, 작용기의 반응성을 가리거나, 감소시키거나, 예방하는 원자 기를 의미한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정 중에 필요에 따라 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예시는 문헌 [Greен 및 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 및 Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 확인할 수 있다. 대표적인 질소 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-부톡시카보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탈설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐("FMOC"), 나이트로-베라트릴옥시카보닐("NVOC")

등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호기는 하이드록실기가 아실화(에스테르화), 또는 알킬화된 보호기, 예컨대, 벤질 및 트리틸 에테르, 알킬 에테르, 테트라하이드로파라닐 에테르, 트리알킬 실릴 에테르(예: TMS 또는 TIPS기), 글리콜 에테르(예컨대, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체), 및 알릴 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0429] 본원에서 사용된, 장애 또는 증상을 "예방하는" 요법제는, 통제학적 샘플에서, 처리되지 않은 대조군 샘플과 비교하여 처리된 샘플에서 장애 또는 증상의 발생을 감소시키거나, 이러한 장애 또는 증상의 발생을 지연시키거나, 심각도를 감소시키는 화합물을 의미한다.

[0430] 용어 "치료"는 예방적 및/또는 치료적 처리를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 처리는 당업계에 공지되어 있고, 하나 이상의 본 발명의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 바람직하지 않은 병태(예: 질병 또는 숙주 동물의 원하지 않는 상태)의 임상 징후가 나타나기 전에 투여되는 경우, 그 처리는 예방적이고(즉, 숙주를 보호하여 원하지 않는 병태가 발생하는 것을 방지함), 원하지 않는 병태의 징후가 나타난 후에 투여되는 경우 처리는 치료적이다(즉, 기존의 원치 않는 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화시키기 위한 것임).

[0431] 용어 "전구약물"은, 생리학적 조건 하에, 본 발명의 요법적 활성제(예: 화학식 I, II 또는 III의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 전구약물의 일반적인 제조 방법은, 생리학적 조건에서 가수 분해되어 원하는 분자를 드러내는 선택된 모이어티를 하나 이상 포함하는 것이다. 다른 실시양태에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 카보네이트(예: 알코올 또는 카복실산의 에스테르 또는 카보네이트)가 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 특정 실시양태에서, 상기 제형 중 화학식 I의 화합물의 일부 또는 전부는 상응하는 적합한 전구약물(예: 모 화합물의 하이드록실이 에스테르로 존재하거나, 모 화합물의 카보네이트 또는 카복실산이 에스테르로 존재함)로 대체될 수 있다.

4. 약제학적 조성물

[0433] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학 요법제 및, 아르기나제 억제제(예컨대, 화학식 I, II, III의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0434] 특정 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에 사용에 적합한 약제학적 제제로서, 화학 요법제, 예컨대 이필리무맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 또는 페딜리주맙 및 상기에서 보인 임의의 화합물(예: 아르기나제 억제제, 예컨대 화학식 I, II 또는 III의 화합물), 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약제학적 제제는 본원에 기재된 증상 또는 질환의 치료 또는 예방으로 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 제제는 인간 환자의 사용에 적합한 발열원 활성이 충분히 낫다.

[0435] 본 발명의 일 실시양태는 화학 요법제(예컨대, 이필리무맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 또는 페딜리주맙), 및 아르기나제 억제제(예컨대, 화학식 I, II, III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 및 화학 요법제 및 아르기나제 억제제를 투여하는 방법의 지시 사항을 임의로 포함하는 약제학적 키트를 제공한다.

[0436] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데 이용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체는 인간 또는 비-인간 포유동물과 같은 포유류이다. 인간과 같은 동물에 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 약제학적 조성물, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 물 또는 생리식염수와 같은 수용성 용매 또는 다른 용매 또는 비허클, 예컨대 글리콜이나 글리세롤, 올리브 오일과 같은 오일, 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 약제학적 조성물이 인간 투여용, 특히 침습성 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는, 주사 또는 이식과 같은 경로)인 경우, 수용액은 발열원이 존재하지 않거나, 실질적으로 발열원이 존재하지 않는다. 부형제는 예를 들어, 제제의 방출을 지연시키거나, 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하는 효과가 있다. 약제학적 조성물은 투여 단위형, 예컨대 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 과립, 재구성용 동결건조액, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 투여 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한, 경피 전달 시스템(예: 피부 패치)으로 존재할 수 있다. 또한 조성물은 국소적 투여에 적합한 용액, 예컨대 점안제로 존재할 수 있다.

[0437] 약제학적으로 허용되는 담체는 생리학적으로 허용되는 제제로서, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물을 안정화하거나, 용해도를 증가시키거나, 흡수를 증가시키는 것을 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용되는 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 퀄레이트제, 저분자량 단백질, 또는 기타 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용되는 제제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체의 선택은, 예를 들어 조성물의 투여 경로에 좌우된다.

상기 제제 또는 약제학적 조성물은 자가 에멀젼화(self emulsifying) 약물 전달 시스템 또는 자가 미세에멀젼화(self microemulsifying) 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한, 리포솜 또는 이에 혼입될 수 있는 다른 중합체 기질, 예를 들어, 본 발명의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 비독성이고, 생리학적으로 허용되고 대사 가능하며, 제조 및 투여가 비교적 간단하다.

[0438] 본 발명의 용어 "약제학적으로 허용되는"은, 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 의미한다.

[0439] 본 발명의 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는, 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히를, 예를 들어 액상 또는 고형 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예시는 다음을 포함한다: (1) 당류, 예컨대 락토오스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말형 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 콜레스테롤; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 잇꽃유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레아이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열원수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충액; 및 (21) 약제학적 제형에 상용되는 다른 비-독성 물질.

[0440] 약제학적 조성물(제제)은 예를 들어, 경구적 (예를 들어, 수성 또는 비-수용성 용액이나 혼탁액에 담긴 물약(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 덩어리, 분말, 과립, 혀에 도포하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예: 설하); 항문, 직장 또는 질내(예: 페서리(pessary), 크림 또는 거품); 비경 구적(예: 근육 내, 정맥 내, 피하 또는 척수강 내, 예를 들어 무균용액 또는 혼탁액); 비강; 복강 내; 피하; 경피적(예: 피부에 적용된 패치); 및 국소적(예: 피부에 도포된 크림, 연고 또는 스프레이, 또는 점안액)을 포함하는 다수의 투여 경로에 의해 개체에 투여될 수 있다. 상기 화합물은 또한 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 무균수에 단순히 용해되거나 혼탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물에 대한 상세한 내용은 예를 들어, 미국 특허 6,110,973; 5,763,493; 5,731,000; 5,541,231; 5,427,798; 5,358,970 및 4,172,896, 및 이에 인용된 특허들에서 확인할 수 있다.

[0441] 제형은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로, 요법적 효과를 발생시키는 양일 것이다. 일반적으로, 이러한 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위이다.

[0442] 이러한 제형 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물과 같은 활성 화합물을 담체, 및 임의로 하나 이상의 보조 성분과 조합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 이를 제형은 본 발명의 화합물을 액상 담체, 또는 미세하게 분할된 고형 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 조합한 후, 필요한 경우 산물을 성형함으로써 제조된다.

[0443] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 카세트, 알약, 정제, 로젠지(향료 기반, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 이용함), 동결 건조액, 분말, 과립, 또는 수성 또는 비-수성 액상에서의 용액 또는 혼탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액상 에멀젼, 또는 엘리서 또는 시럽, 또는 패스텔(pastilles)(비활성 염기, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용함) 및/ 또는 구강 세정제 등의 형태로 존재하며, 이들은 각각 본 발명의 화합물의 미리 결정된 양을 활성 성분으로 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary), 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0444] 경구 투여용 고형 투여형(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)을 제조하기 위해, 활성 성분은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스

테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카울린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대 개질 및 비개질된 사이클로텍스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제 및 알약의 경우, 약제학적 조성물은 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한, 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용한 연질- 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0445] 정제는 임의적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예: 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교-결합된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 계면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액상 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0446] 본 발명의 약제학적 조성물의 정제, 및 다른 고형 투여형, 예컨대, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 알약 및 과립은, 코팅 및 껌질, 예컨대 장용 코팅과 약제학적-제조 분야에 널리 공지된 다른 코팅제로 임의로 제조될 수 있다. 이들은 또한, 활성 성분의 느린 방출 또는 조절된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있고, 예를 들어, 원하는 방출을 제공하는 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 기질, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 사용하여 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 박테리아-유지 필터를 통한 여과로 멸균하거나, 사용 직전에 무균수, 또는 다른 무균 주사 가능 매질에 용해될 수 있는 무균 고형 조성물 형태에 살균제를 혼합함으로써 멸균할 수 있다. 이들 조성물은 또한, 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 위장관의 특정 부위에서만, 또는 우선적으로, 활성 성분을 지연된 방식으로 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 내포(embedding) 조성물의 예시는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 적절한 경우에, 하나 이상의 상기-기재된 부형제와 함께, 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수 있다.

[0447] 경구 투여용 액상 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 재구성을 위한 동결 건조제, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리서를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액상 투여형은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 사이클로텍스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0448] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한, 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 향료, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 아쥬번트를 포함할 수 있다.

[0449] 혼탁제는 활성 화합물 이외에, 혼탁 제제, 예를 들어, 에톡시화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 마이크로결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0450] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌제로서 제공될 수 있고, 이는 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체(예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트)와 혼합하여 제조할 수 있고 실온에서 고형이지만 체온에서는 액상이기 때문에, 직장이나 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출한다.

[0451] 입으로 투여하기 위한 약제학적 조성물의 제형은 구강 세척제, 또는 구강 스프레이, 또는 구강 연고로서 제공될 수 있다.

[0452] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관 내(intraluminal) 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장, 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.

[0453] 질내 투여에 적합한 제형은 또한, 폐서리, 탬폰, 크림, 젤, 페이스트, 밤포제, 또는 당업계에 공지된 적절한 담체를 함유하는 스프레이 제형을 포함한다.

[0454] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체, 및 필요한 경우 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제

와 멀균 조건 하에 혼합될 수 있다.

[0455] 활성 화합물 이외에, 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0456] 분말 및 스프레이는 활성 화합물 이외에, 락토스, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 통상의 추진제, 예를 들면, 클로로플루오로탄화수소 및 비치환된 휘발성 탄화수소, 예를 들면, 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다.

[0457] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 조절된 전달을 신체에 제공하는 부가적인 이점을 가진다. 이러한 투여형은 활성 화합물을 적절한 매질에 용해하거나 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 흡수 촉진제는 피부를 지나는 화합물의 풀러스를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 풀러스의 속도는 속도 조절 막(rate-controlling membrane)을 제공하거나, 화합물을 중합체 기질 또는 젤에 분산시켜 조절할 수 있다.

[0458] 안과 제형, 안 연고, 분말, 용액 등도 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 예시적인 안과 제형은 미국 공개 특허 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 및 2005/004074, 그리고 미국 특허 6,583,124에서 기술되며, 이들의 내용은 본 발명에 참조로서 인용된다. 원하는 경우, 액상 안과 제형은 눈물, 수양액 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나, 이들 유체와 혼화성이 있다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예: 점안제와 같은 국소 투여, 또는 이식(implant)을 통한 투여)이다.

[0459] 본 발명의 용어 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 투여를 의미하고, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수강 내, 피막 내, 안와 내, 심장 내, 피 내, 복강 내, 경피, 피하, 표피 하, 관절 내, 지주막하, 척추 내, 및 흉골 내 주사 및 주입을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 무균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀젼, 또는 사용 직전에 무균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 무균 분말과 조합된 하나 이상의 활성 화합물을 포함하고, 항산화제, 완충액, 제균제, 이러한 제제를 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용매, 또는 혼탁제나 점증제를 함유할 수 있다.

[0460] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예시는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예: 올리브 오일), 및 주사 가능한 유기 에스테르(예: 에틸 올레이트)를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질을 이용하거나, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용으로 유지될 수 있다.

[0461] 이러한 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜 보장할 수 있다. 조성물에 설탕, 소듐 클로라이드 등의 등장화제를 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 주사가능 약학 형태의 연장된 흡수는 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 포함시켜 달성할 수 있다.

[0462] 일부 경우에는, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액상 혼탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 의존하며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 의존한다. 대안적으로, 비경구 투여형 약물의 지연 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해하거나 혼탁시킴으로써 달성된다.

[0463] 주사 가능한 데포 형태(depot forms)는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에 본 발명의 화합물의 마이크로캡슐화 기질을 형성시킴으로써 제조된다. 약물과 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사제는 신체 조직과 양립 가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 약물을 포획시킴으로써 제조된다.

[0464] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로, 또는 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물로 제공될 수 있다.

[0465] 도입 방법은 또한, 재충전가능 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 최근 단백질 생체 약품을 포함한

의약품의 조절된 전달을 위한 다양한 서방성 고분자 장치가 개발되어 생체 내에서 시험되고 있다. 생분해성 및 비-생분해성 중합체를 포함하는 다양한 생체적 합성 중합체(하이드로겔 포함)를 사용하여 특정 표적 부위에서 화합물의 지속적인 방출을 위한 이식물을 형성할 수 있다.

- [0466] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에서 요법적 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 달성하기 위해 변화될 수 있다.
- [0467] 선택되는 투여량 수준은 특정 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시점, 투여되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 투여되는 특정 화합물과 병용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 널리 공지된 기타 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [0468] 당업계의 통상의 지식을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 치료 효과량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 요구되는 수준보다 낮은 수준에서 약제학적 조성물 또는 화합물의 투여를 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 투여량을 증가시킬 수 있다. "치료학적으로 유효한 양"은 원하는 치료 효과를 유도하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로, 화합물의 유효량은 환자의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 다양할 것이다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자 상태의 중증도, 치료되는 질환, 화합물의 안정성, 및, 필요한 경우 다른 유형의 요법제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 더 많은 전체 투여는 제제의 다중 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능과 용량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다[Isselbacher et al.(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본원에 참고로서 인용됨].
- [0469] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료 효과를 유효하게 유도하는 최소 투여량이다. 일반적으로, 이러한 유효량은 상기 기재된 인자에 의해 달라진다.
- [0470] 원하는 경우, 활성 화합물의 일일 유효량은 임의로, 단위 투여형으로, 하루 동안 적절한 간격으로 1일 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 그 이상의 하위 투여량(sub-dose)으로 분할 투여될 수 있다. 본 발명의 일 실시양태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시 양태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0471] 이러한 치료를 받는 환자는 이를 필요로 하는 임의의 동물, 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유 동물(예컨대, 말, 소, 돼지 및 양); 및 가금류 및 애완동물이다.
- [0472] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 유형의 요법제와 공동으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "공동으로 투여(conjoint administration)"는, 2 이상의 상이한 요법적 화합물의 투여형으로, 앞서 투여된 치료 화합물이 체내에서 여전히 효과를 나타내는 동안 두 번째 화합물이 투여되는 것을 의미한다 (예: 환자에서 두 화합물은 동시에 효과적이고, 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형 또는 별개의 제형에서, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상이한 치료 화합물은 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 인간은 상이한 요법적 화합물의 조합된 효과로 이익을 얻을 수 있다.
- [0473] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 하나 이상의 추가적인 요법제(예: 하나 이상의 추가적인 화학 요법제)의 병용 투여는, 본 발명의 화합물(예: 화학식 I, II 또는 III의 화합물) 또는 하나 이상의 추가적인 요법제의 각각의 개별 투여에 비하여 개선된 효능을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 병용 투여는 부가적인 효과를 제공하며, 상기 부가적인 효과는, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 요법제의 개별 투여의 효과의 합을 의미한다.
- [0474] 본원은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 인산, 포름산, 아세트산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 글리콜산, 살리실산, 시트르산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 벤조산, 말론산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 나프탈렌-2-술폰산, 기타 산으로부터 유도되는 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염 형태는 염을 포함하는 문자의 비율이 1 : 1이 아닌 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염은 염기 문자당 1개 초파의 무기 또는 유기산 문자를 포함할 수 있고, 예컨대 화학식 I, II 또는 III의 화합물 문자당 2개의 염산 문자를 포함할 수 있다. 다른 예시로서, 염은 염기 문자당 1개 미만의 무기 또는 유기산 문자를 포함할 수 있고, 예컨대 타르타르산 문자당 화학식 I, II 또는 III의 화합물 2개 문자를 포함할 수 있다.

[0475] 추가적인 실시양태에서, 본 발명의 염은 알킬염, 디알킬염, 트리알킬염 또는 테트라-알킬 암모늄염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 염은 L-아르기닌염, 벤젠파민(benzenthamine)염, 벤자틴염, 베타인염, 수산화칼슘염, 콜린염, 데아놀(deanol)염, 디에탄올아민염, 디에틸아민염, 2-(디에틸아미노)에탄올염, 에탄올아민염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 하이드라바민염, 1H-이미다졸염, 리튬염, L-라이신염, 마그네슘염, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린염, 피페라진염, 포타슘염, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘염, 소듐염, 트리에탄올아민염, 트로메타민염, 및 아연염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0476] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 또한, 다양한 용매화물, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등으로 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물 또한 제조될 수 있다. 이러한 용해화물의 공급원은 결정화의 용매로부터 유래되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 상기 용매에 우발적인 것일 수 있다.

[0477] 습윤제, 유화제 및 윤활제(예컨대, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트) 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제 또한, 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0478] 약제학적으로 허용되는 항산화제의 예시는 다음을 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르бин산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 비설페이트, 소듐 메타비설페이트, 소듐 설파이트 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필갈레이트, 알파-토코페롤 등; (3) 금속-킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0479] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하며, 본 발명은 다음 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이다. 이는 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 설명하기 위한 목적으로만 포함되고, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 종양 약물역학적 효과

[0481] LLC 연구: PBS에 혼탁된 1×10^6 개의 루이스 폐암종 세포를 암컷 C57.B1/6 마우스에 피하 이식하였다.

[0482] 4T1 연구: PBS에 혼탁된 1×10^5 개의 4T1 유방암 세포를 암컷 balb/c 마우스의 유방 지방 패드에 이식하였다.

[0483] CT26 연구: PBS에 혼탁된 1×10^6 개의 CT26 결장암 세포를 암컷 balb/ 마우스에 피하 이식하였다.

[0484] B16 연구: PBS에 혼탁된 2×10^6 개의 B16 쥐 흑색종 세포를 암컷 C57.B1/6 마우스에 피하 이식하였다.

[0485] 이식 10-14일 후, 종양이 이식된 마우스를 n=5 그룹으로 무작위 배정하고 50 mg/kg IP의 화합물 190909 또는 비히클(인산염 완충 식염수)을 단일 복강 내 투여하여 치료하였다. 투여 2시간 후, 마우스를 희생시키고 종양을 회수하여 액상 질소에서 급속 동결시켰다. 종양 균질물 중의 아르기닌 수준을 LC/MS/MS로 측정하였다. 결과는 도 1에 나타내었다.

실시예 2: 종양 및 간 멀티-데이(Multi-Day) 약물역학적 효과

[0487] PBS에 혼탁된 1×10^5 개의 4T1 유방암 세포를 암컷 balb/c 마우스의 유방 지방 패드에 이식하였다. 다음날, 이식된 마우스의 n=10 그룹에 21일 동안 1일 2회로 1) 비히클, 인산 완충 식염수; 2) 50 mg/kg의 화합물 190909; 또는 3) 100 mg/kg의 화합물 190909을 IP 투여하였다. 21일째, 그룹당 n=5 마우스를 트로프 시간-포인트(trough time-point, 투여 후 약 16시간)에서 희생시켰고, 그룹당 나머지 5마리의 마우스는 최종 투여된 후 마지막 투여로부터 2시간 후 희생시켰다. 희생시키면서, 종양 및 간을 수거하고 액상 질소에서 급속 동결시켰다. 종양 및 간 균질액 중의 아르기닌 수준을 LC/MS/MS에 의해 측정하였다(도 2).

실시예 3: 단일 제제 효과 연구

[0489] PBS에 혼탁된 1×10^6 개의 루이스 폐암종 세포를 암컷 C57.B1/6 마우스(n=20)에 피하 이식하였다. 이식 다음날, 마우스를 n=10 두 그룹으로 무작위 배정하고 다음의 치료법을 1일 2회 IP 투여하였다: 1) 비히클(인산 완충 식염수); 또는 2) PBS에서 제제화된 100 mg/kg의 화합물 190909. 종양은 디지털 캘리퍼스로 1주에 3회 측

정하였고 종양 부피를 다음 공식으로 계산하였다: 종양 부피(mm^3) = $(a \times b^2/2)$, 여기서 'b'는 가장 작은 직경이고 'a'는 가장 큰 수직 직경이다. **P-value < 0.01(양측 검정; Two-sided T-test). 결과는 도 3에 나타내었다(좌측 도).

[0490] 실시예 4: 병용 치료 효과 연구

[0491] PBS에 혼탁된 1×10^6 개의 루이스 폐암종 세포를 암컷 C57.B1/6 마우스($n = 40$)에 피하 이식하였다. 이식 다음 날, 마우스를 $n=10$ 네 그룹으로 무작위 배정하고 다음으로 치료 하였다: 1) 1일 2회 비히클(인산염 완충 식염수) IP 투여; 2) 1일 2회 50 mg/kg의 화합물 190909 IP 투여; 3) 2일, 5일 및 8일째에 5 mg/kg의 항-CTLA-4 항체 클론 9H10 IP 투여; 및 4) 2일, 5일 및 8일째에 50 mg/kg IP BID의 화합물 190909 및 5 mg/kg의 항-CTLA-4의 조합 투여. 종양은 디지털 캘리퍼스로 1주에 3 회 측정하였고 종양 부피를 다음 공식으로 계산하였다: 종양 부피(mm^3) = $(a \times b^2/2)$ 여기서 'b'는 가장 작은 직경이고 'a'는 가장 큰 수직 직경이다. *P-value < 0.05(양측 검정; Two-sided T-test). 결과는 도 3에 나타내었다(우측 도).

[0492] 14일째에, 마우스를 희생시키고 종양을 회수하여 10% 중성 완충 포르말린에 넣었다. 밤새 고정시킨 후, 종양을 70% 에탄올로 읊쳤다. 종양을 파라핀에 고정하고, 절편한 후, 항-CD3 폴리클로날 항체(EMD Millipore PC630)로 CD3+ 세포를 염색하였다. 각각의 그룹당 한 마리의 대표적인 이미지, 및 데이터의 그래픽 표현을 도 4에 제시하였다.

[0493] 실시예 5: 아르기닌 측정을 포함한 약물역학적 및 약물동역학적 프로토콜

1. 10mM의 H_2O 중 PD 원액의 제조

[0495] 2-ml 유리 바이알에 1.5-2.5 mg의 L-아르기닌과 오르니틴을 정확히 계량하였다. 물을 첨가하여 10 mM 용액으로 만들었다.

[0496] 바이알을 단단히 덮었다. 볼텍스 또는 교반하여 상기 분말을 완전히 용해하였다.

[0497] 바이알에 라벨링을 하였다. -20 °C에서 상기 저장 용액을 보관하였다.

2. DMSO 중 PK 원액의 제조

[0499] 2-ml 유리 바이알에 0.5-1.5 mg의 CB-909을 정확히 계량하였다.

[0500] DMSO를 첨가하여 1.0mg 자유 염기/ml 용액(환산 계수: 1.35)으로 만들었다.

[0501] 바이알을 단단히 덮었다. 볼텍스 또는 교반하여 상기 분말을 완전히 용해하였다.

[0502] 바이알에 라벨링을 하였다. -20 °C에서 상기 저장 용액을 보관하였다.

3. PD 교정 표준(STD)의 제조

[0504] 7가지 농도(하기 표 참조)로 적정 표준을 제조하였다. 사용/제조 후, -80 °C에서 상기 적정 표준을 보관하고 사용 전 실온에서 해동하였다. -80 °C에서 안정성은 적어도 2개월 동안 우수하였다.

표 2

	실험 농도 (μM)	작업 용액 (WS)	WS 부피 (μL)	2.5% BSA 첨가 (μL)
S1	500	10 mM arg 및 10 mM Orn	10 μL (arg) + 10 μL (Orn)	180
S2	150	S1	30	70
S3	50	S1	10	90
S4	15	S2	10	90
S5	5.0	S3	10	90
S6	1.5	S4	10	90
S7	0.5	S5	10	90

4. PK 교정 표준(STD)의 제조

[0507] 해당 생물 기질에서 7가지 농도로 적정 표준을 새로 제조하였다(예: 혈장 곡선, 간 곡선). 10 μ L의 CB-909 저장 용액(1.0 mg/mL)을 90 μ L의 물에 첨가하여 0.1 mg/mL 작업 용액(working solution)으로 만들었다.

표 3

	시험 물품 농도(ng/mL)	작업 용액(WS)	WS 부피 (μ L)	첨가된 기질(μ L)
S1	5000	0.1 mg/mL	10	190
S2	1500	S1	30	70
S3	500	S1	10	90
S4	150	S2	10	90
S5	50	S3	10	90
S6	15	S4	10	90
S7	5.0	S5	10	90

5. 조직 균질물의 제조

[0510] 0.1% TFA가 함유된 25% ACN의 사전-냉각(0 °C) 용액을 조직 샘플에 첨가하고(10 μ L 용액/mg 조직), Tissuelyser II 균질기를 사용하여 4 °C에서 4분 동안 두 번 균질화하였다(빈도 20 1/s, 중앙 샘플은 시간이 더 필요할 수 있음).

6. 0.1% TFA(또는 10% TCA)가 함유된 80% ACN에서 단백질 침전에 의한 플라즈마/조직 샘플 처리

[0512] 보정 표준, 플라즈마 또는 조직 균질물 샘플을 30 μ L 취하고, IS와 함께 90 μ L의 추출 용액과 혼합하였다(0.1% TFA가 함유된 80% ACN).

[0513] 5000 RPM으로 10분 동안 볼택싱하고 원심 분리하였다.

[0514] 30 μ L의 상층액을 96-웰 플레이트에서 90 μ L의 0.1% FA로 옮겼다.

7. LC-MS 방법

[0516] HPLC 컬럼: Agilent Zorbax SB-C18, 3.0 μ m, 3x100 mm

[0517] 용매 A: H₂O/0.1% FA

[0518] 용매 B: AcN/0.1% FA

[0519] 유속: 0.5 mL/분

[0520] 주입량: 10 μ L

[0521] 구배: 0.5 분 3% B

[0522] 1.5 분 15% B

[0523] 2.0 분 95% B

[0524] 3.2 분 95% B

[0525] 3.3 분 3% B

[0526] 4.5 분 STOP

표 4

MRM 조건:

분석물	Q1	Q3	DP	EP	CE	CXP
CB-909	314.0	278.1	61	10	21	14
CB-900	287.2	251.2	51	10	25	6
아르기닌	175.2	70.1	76	10	35	12
오르니틴	133.0	70.0	46	10	25	4
C13-Arg	181.2	74.0	56	10	33	4

C13-0rn	138.1	74.1	41	10	25	4
---------	-------	------	----	----	----	---

[0528] MS 소스 조건:

[0529] CUR: 200, CAD: low, IS: 5500, TEM: 500, GS1: 80, GS2: 40

참조로 인용

[0531] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는, 각각의 간행물이 구체적 및 개별적으로 완전하게 설명된 것처럼, 본 명세서에 참조로서 인용된다. 충돌이 있는 경우, 본원에 기재된 정의를 포함한 본 출원이 우선한다.

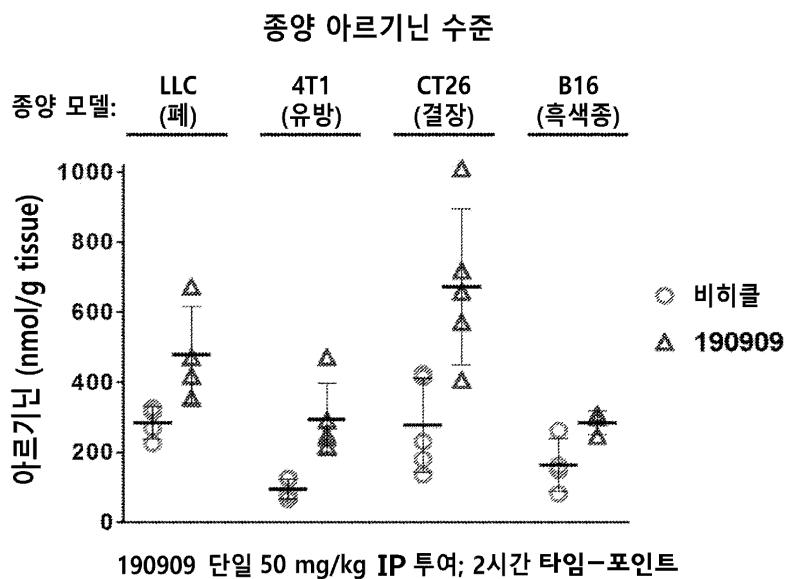
[0532] 특히, 본 발명을 실시하기 위한 적합한 화합물은 미국 특허 출원 공보 2014 /0343019, 2012/0083469, 2014/0371175, 2012/0129806, 2015/0080341, 및 PCT 출원 공보 WO99/19295, WO2010/085797, 및 WO2002/091757에 개시되어 있다.

등가물

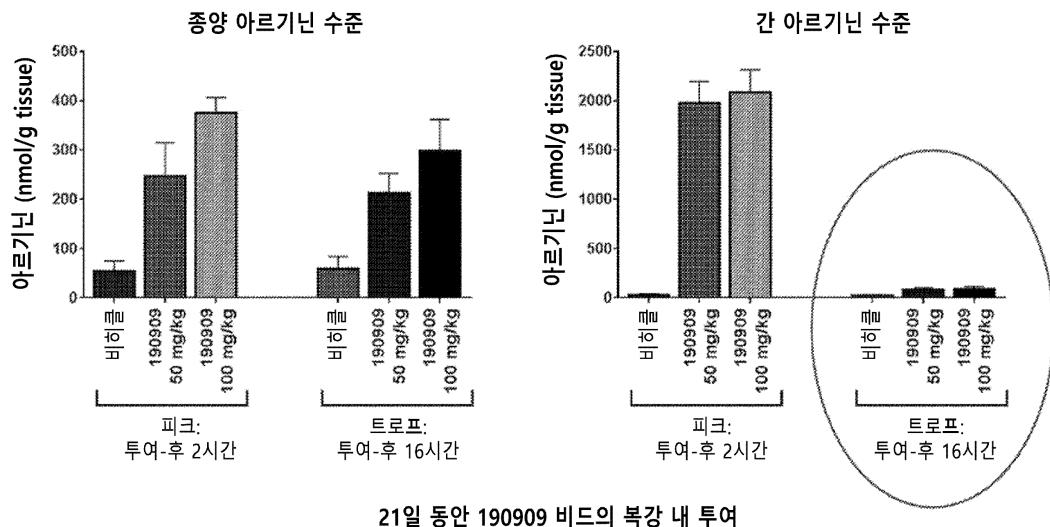
[0534] 본 발명의 특정 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이고 제한적이지는 않다. 본 명세서 및 청구 범위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 그 균등물의 전체 범위 및 명세서와 청구항을 함께 참조하여, 이러한 변형과 함께 결정되어야 한다.

도면

도면1

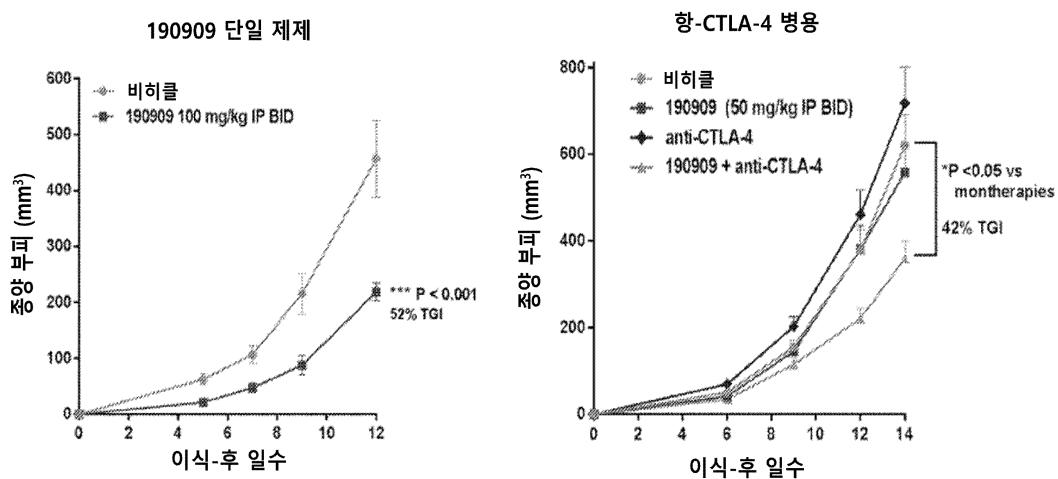


도면2

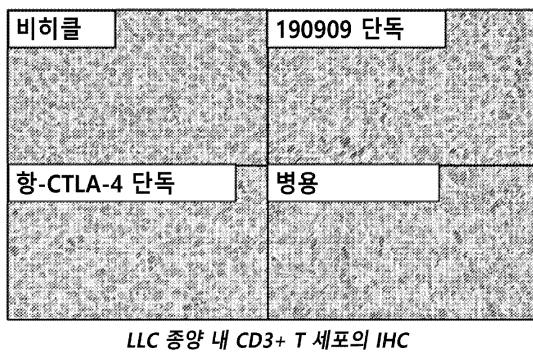


21일 동안 190909 비드의 복강 내 투여

도면3

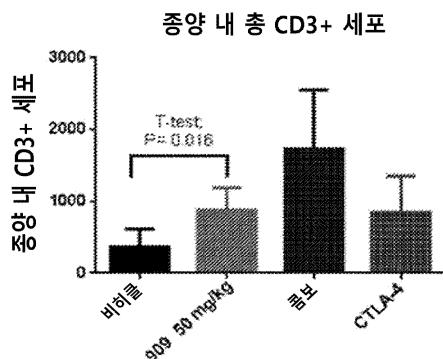


도면4



LLC 종양 내 CD3+ T 세포의 IHC

A



B