



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0100652
(43) 공개일자 2018년09월11일

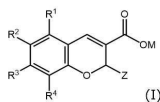
- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/352</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/352</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/517</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7022783
 (22) 출원일자(국제) 2017년01월09일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2018년08월07일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/012737
 (87) 국제공개번호 WO 2017/120591
 국제공개일자 2017년07월13일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/276,713 2016년01월08일 미국(US)
 62/277,225 2016년01월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 유클리세스 파마슈티컬스 인코포레이티드
 미국 미주리 63108 세인트루이스 4320 포레스트 파크</p> <p>(72) 발명자
 텔리, 존 제이.
 미국 미주리 63109 세인트루이스 6519 월시 스트리트
 샌디지, 바비 더블유.
 미국 미주리 63414 크리브 코어 12559 콘웨이 로드
 마르티네즈, 에두아르도 제이.
 미국 펜실베이니아 19010 브린 모어 632 데이턴 로드</p> <p>(74) 대리인
 특허법인필앤온지</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 37 항

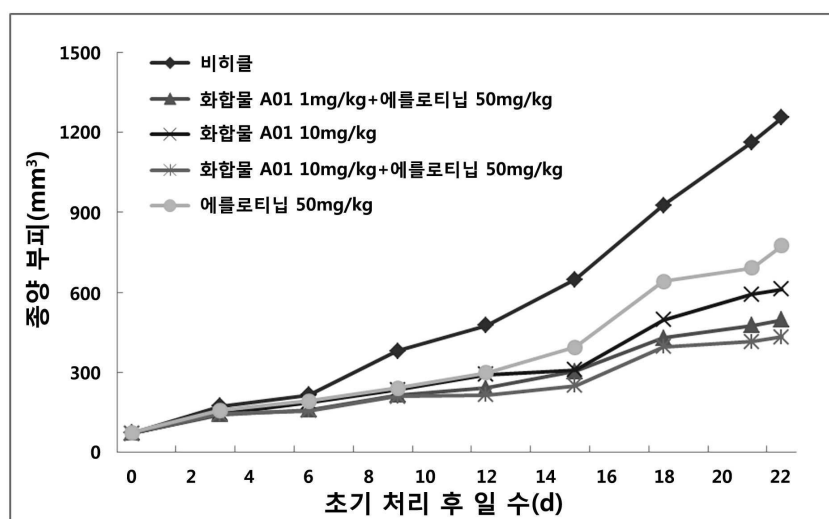
(54) 발명의 명칭 **크로멘 화합물 및 제2활성제의 조합물**

(57) 요약

본 발명은 식 (I)의 구조를 갖는 크로멘 화합물과, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, OX-40 작용제, CD137 작용제, LAG-3 억제제, IDO 억제제, 이중-특이적 단백질, EGFR 억제제, HER2 억제제, 및 면역 자극 치료제로부터 선택될 수 있는 제2화합물의 조합물, 그리고 암의 치료 또는 예방을 위한 그 조합물을 사용을 제공한다.



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)

A61K 39/39558 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

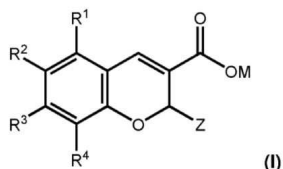
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 제2화합물을 포함하는 조합물:



여기서 M은 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CF₃, CF₂H 및 C₂F₅로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹, R², R³, 및 R⁴ 각각은 독립적으로 H, 알킬, 아랄킬, 듀테로알킬, 듀테로아랄킬, 듀테로알콕시, 듀테로사이클로알킬, 듀테론, 듀테로아릴옥시, 듀테로아릴옥시, 듀테로헤테로아릴옥시, 듀테로아릴알콕시, 듀테로헤테로아릴알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로아미노, 듀테로설파미딜, 설파미딜, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 펜타플루오로설파닐, 하이드록시알킬, 트리알킬실릴, 알카이닐, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

여기서 제2화합물은 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, OX-40 작용제, CD137 작용제, LAG-3 억제제, IDO 억제제, 이중-특이적 단백질, EGFR 억제제, HER2 억제제, 및 면역 자극 치료제로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서, 식 (I)의 R¹, R², R³, 및 R⁴ 중의 적어도 하나는 듀테론, 듀테로알킬, 및 듀테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R²는 H가 아닌 것인 조합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물:

- (S)-6,8-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-8-펜타듀테로에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-6-클로로-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-6-클로로-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-6-브로모-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-8-클로로-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
- (S)-8-트리듀테로메틸-6-(펜타플루오로설파닐)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산, 및

(S)-8-트리듀테로메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산.

청구항 5

제2항에 있어서, 제2화합물은 다음인 것인 조합물:

니볼루맵(nivolumab), 피딜리주맵(pidilizumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맵(avelumab), 아테졸리주맵(atezolizumab), 및 더발루맵(durvalumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리루맵(ipilimumab) 또는 트레멜리루맵(tremelimumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰(Immutune) IMP701로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맵(urelumab) 및 유토밀루맵(utomilumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드(indoximod), 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스탯(epacadostat), 및 노르하르만(norharmane)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

브리가티닙(brigatinib), 게피티닙(gefitinib), 이코티닙(icotinib), 네라티닙(neratinib), 아파티닙(afatinib), 다코미티닙(dacomitinib), 세톡시맵(cetuximab), 에를로티닙(erlotinib), 플라보피리돌(flavopiridol), 잘루투무맵(zalututumab), 네시투무맵(necitumumab), 리도카인(lidocaine), 마투주맵(matuzumab), 오시머티닙(osimertinib), 파니투무맵(panitumumab), PD168393, 라파티닙(lapatinib), 반데타닙(vandetanib), 린도페피무트(rindopepimut), 캐너티닙(canertinib), HuMAX-EGFR, 및 시마백스(CimaVax)-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맵 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine), 트라스투주맵(trastuzumab), 및 퍼투주맵(pertuzumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트(vidapenant), 바릴루맵(varlilumab), 모나리주맵(monalizumab), KHR-102, BGB324, 에노블리투주맵(enoblituzumab), 릴리루맵(lirilumab), 바비투시맵(bavituximab), 피딜리주맵(pidilizumab), BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맵(elotuzumab), 블리나투모맵(blinatumomab), 사말리주맵(samalizumab), 플렉릭사포르(plerixafor), 가니투맵(ganitumab), 펙소다르티닙(pexodartinib), 트라베데르센(trabedersen), 및 갈루니세르티브(galunisertib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 6

제4항에 있어서, 제2화합물은 다음인 것인 조합물:

니볼루맵, 피딜리주맵, 펌브롤리주맵, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, 및 STI-A1010, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 및 더발루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리루맵 또는 트레멜리루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맵 및 유토밀루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스탯, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

ALT-801 및 MEDI-565로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-특이적 단백질;

브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맵, 에를로티닙, 플라보피리돌, 잘루

투무맵, 네시투무맵, 리도카인, 마투주맵, 오시머티닙, 파니투무맵, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맵 엠탄신, 트라스투주맵, 및 퍼투주맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트, 바릴루맵, 모나리주맵, KAHR-102, BGB324, 에노블리투주맵, 릴리루맵, 바비특시맵, 피딜리주맵, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맵, 블리나투모맵, 사말리주맵, 플레릭사포르, 가니투맵, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티프로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 7

제6항에 있어서, 제2화합물은 예를로티닙, 켈브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 이필리무맵, 아벨루맵, 더발루맵, 트라스투주맵, 세특시맵, 퍼투주맵, 및 파니투무맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 8

제6항에 있어서,

식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고,

제2화합물은 예를로티닙, 켈브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 이필리무맵, 아벨루맵, 더발루맵, 트라스투주맵, 세특시맵, 퍼투주맵, 및 파니투무맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 제2화합물은 예를로티닙, 세특시맵, 트라스투주맵, 또는 퍼투주맵인 것인 조합물.

청구항 10

제8항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 켈브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 이필리무맵, 더발루맵, 또는 아벨루맵인 것인 조합물.

청구항 11

제9항에 있어서, 제2화합물은 예를로티닙인 것인 조합물.

청구항 12

제10항에 있어서, 제2화합물은 켈브롤리주맵, 니볼루맵, 또는 아테졸리주맵인 것인 조합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 식 (I)의 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 각각은 독립적으로 H, 알킬, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 펜타플루오로설파닐, 하이드록시알킬, 트리알킬실릴, 알카이닐, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 14

제1항의 제13항에 있어서, R^1 은 H이고, R^2 는 할로, 할로알콕시, 및 펜타플루오로설파닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^4 는 H, 알킬, 알케닐, 알카이닐, 및 할로로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물:

(S)-6,8-디클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-클로로-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6,8-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-8-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-8-에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-6-클로로-5,7-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-7-(*tert*-부틸)-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-6-펜타플루오로설파닐-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,
 (S)-6-펜타플루오로설파닐-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산, 및
 (S)-6-펜타플루오로설파닐-8-에틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산.
 (S)-6-펜타플루오로설파닐-8-에틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산.

청구항 16

제13항에 있어서, 제2화합물은 다음인 것인 조합물:

니볼루맙, 피딜리주맙, 펌브롤리주맙, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 및 더발루맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리무맙 또는 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맙 및 유토밀루맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스텐, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

ALT-801 및 MEDI-565로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-특이적 단백질;

브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맙, 예블로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맙, 네시투무맙, 리도카인, 마투주맙, 오시머티닙, 파니투무맙, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 및 퍼투주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트, 바릴루맙, 모나리주맙, KAHR-102, BGB324, 에노블리투주맙, 릴리루맙, 바비톡시맙, 피딜리주맙, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티프로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 17

제15항에 있어서, 제2화합물은 다음인 것인 조합물:

니볼루맙, 피딜리주맙, 펌브롤리주맙, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 및 더발루맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리무맙 또는 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맙 및 유토밀루맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스텍, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

ALT-801 및 MEDI-565로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-특이적 단백질;

브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맙, 에블로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맙, 네시투무맙, 리도카인, 마투주맙, 오시머티닙, 파니투무맙, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 및 퍼투주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트, 바릴루맙, 모나리주맙, KAHR-102, BGB324, 에노블리투주맙, 릴리루맙, 바비특시맙, 피딜리주맙, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티프로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 18

제17항에 있어서, 제2화합물은 에블로티닙, 켈브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 이필리무맙, 아벨루맙, 더발루맙, 트라스투주맙, 세톡시맙, 퍼투주맙, 및 파니투무맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 제2화합물은 에블로티닙, 세톡시맙, 트라스투주맙, 또는 퍼투주맙인 것인 조합물.

청구항 20

제18항에 있어서, 제2화합물은 켈브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 이필리무맙, 더발루맙, 아벨루맙인 것인 조합물.

청구항 21

제1항의 조합물의 치료적 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 식 (I)의 화합물은

(S)-6,8-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-8-펜타듀테로에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-클로로-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-클로로-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-브로모-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-8-클로로-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-8-트리듀테로메틸-6-(펜타플루오로설퍼닐)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산, 및

(S)-8-트리듀테로메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

제2화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물:

니볼루맙, 피딜리주맙, 켈브롤리주맙, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 및 더발루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리루맵 또는 트레멜리루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701으로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맵 및 유토밀루맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스탯, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

ALT-801 및 MEDI-565로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-특이적 단백질;

브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맵, 에를로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맵, 네시투무맵, 리도카인, 마투주맵, 오시머티닙, 파니투무맵, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맵 엠탄신, 트라스투주맵, 및 퍼투주맵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트, 바릴루맵, 모나리주맵, KAHR-102, BGB324, 에노블리투주맵, 릴리루맵, 바비톡시맵, 피딜리주맵, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맵, 블리나투모맵, 사말리주맵, 플레릭사포르, 가니투맵, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티프로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 23

제22항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 에를로티닙, 팜브롤리주맵, 또는 아테졸리주맵인 것인 약제학적 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 식 (I)의 화합물은

(S)-6,8-디클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-클로로-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6,8-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-8-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-8-에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-클로로-5,7-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-7-(*tert*-부틸)-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-펜타플루오로설파닐-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산,

(S)-6-펜타플루오로설파닐-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산, 및

(S)-6-펜타플루오로설파닐-8-에틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

제2화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물:

니볼루맵, 피딜리주맵, 팜브롤리주맵, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 및 AUNP-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-1 억제제, 이 섹션은 반드시 선행기술인 것은 아닌 본 발명과 관련된 배경 정보를 제공한다;

RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 및 더발루맵으로 이루어진 군으로부터

터 선택되는 PD-L1 억제제;

이필리무맙 또는 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CTLA-4 억제제;

항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701로 이루어진 군으로부터 선택되는 OX-40 작용제;

우렐루맙 및 유토밀루맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CD137 작용제;

LAG-3 억제제 BMS-986016;

GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스텍, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 IDO 억제제;

ALT-801 및 MEDI-565로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-특이적 단백질;

브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맙, 예플로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맙, 네시투무맙, 리도카인, 마투주맙, 오시머티닙, 파니투무맙, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택되는 EGFR 억제제;

아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 및 퍼투주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER2 억제제; 및

비다페난트, 바릴루맙, 모나리주맙, KAHR-102, BGB324, 에노블리투주맙, 릴리루맙, 바비톡시맙, 피딜리주맙, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티프로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역 자극 치료제.

청구항 25

제1항의 조합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 조합물은 소변 중 PGE-M를 적어도 70% 감소시키는 식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 대상체 내의 암에서 PD-L1의 발현을 결정하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 대상체 내 비뇨기 PGE-M 레벨의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 대상체가 결장직장암(colorectal cancer), 비소세포폐암(non-small cell lung cancer), 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 또는 두경부 편평 상피암(head and neck squamous cell carcinoma)을 갖는 것인 방법.

청구항 30

제25항에 있어서, 암이 흑색종, 비소세포폐암, 결장직장암, 두경부암, 신장세포암종, 요로 상피암종(urothelial carcinoma), 메르켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma), 췌장암, 유방암, 위암, 장암, 자궁내막암(endometrium cancer), 간담도 암(hepatobiliary tract cancer), 요로암, 뇌암, 피부암, 아교 모세포종(glioblastoma), 전립선암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 식 (I)의 화합물의 투여량이 약 0.1 내지 약 100 mg/kg/일이고, 제2화합물의 투여량이 약 0.01 내지 약 250 mg/kg/일인 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 제2화합물의 투여량이 제2화합물이 단독으로 투여되는 경우에 비해 감소되는 것인 방법.

청구항 33

제25항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 에플로티닙이고, 암은 폐암인 것인 방법.

청구항 34

제25항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 펌브롤리주맙이고, 암은 결장직장암인 것인 방법.

청구항 35

제25항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 펌브롤리주맙이고, 암은 흑색종인 것인 방법.

청구항 36

제25항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 아테졸리주맙이고, 암은 결장직장암인 것인 방법.

청구항 37

제25항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산이고, 제2화합물은 아테졸리주맙이고, 암은 폐암인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] [0001] 본원은 2016년 1월 8일에 출원된 미국 출원 제62/276,713호 및 2016년 1월 11일에 출원된 미국 출원 제62/277,225호에 대하여 35 U.S.C. § 119 (e) 하의 이익을 주장한다. 출원 번호 제62/276,713호 및 제62/277,225호의 내용은 그 전체가 참조에 의하여 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] [0002] 본 발명은 일반적으로 약제학적 용도의 크로멘 화합물 및 제2화합물의 조합물, 조합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 상기 조합물을 투여함으로써 대상체를 치료하는데 유용한 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 중수소화(deuterated) 및 비중수소화(non-deuterated) 크로멘 화합물 및 제2활성 화합물의 부류를 포함하는 조합물 및 다양한 암을 예방 및 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] [0003] 이 섹션은 반드시 선행기술인 것은 아닌 본 발명과 관련된 배경 정보를 제공한다.

[0006] [0004] 비-스테로이드성 소염제(NSAIDs)는 다양한 암을 치료하고 예방하는 것으로 기술되어 왔다. 비선택적 NSAID는 COX-1과 COX-2를 모두 억제한다. COX-2는 프로스타글란딘 생성을 증가시키고 세포 사멸을 억제하며 혈관 신생을 촉진하고 염증 및 면역 기능을 조절함으로써 발암에 기여한다. COX-2 억제제(inhibitors)는 다양한 암에 대한 효과적인 치료법이 될 수 있다.

[0007] [0005] 몇몇 선택적 COX-2 억제제는 크로멘(크로멘) 구조 특징을 포함한다. 크로멘계 COX-2 저해제는 디아릴헤테로사이클 콕시브(di아릴헤테로cyclic coxib) 화합물들과 유사한 선택성과 항통각(antinociceptive)능을 가진다. 그러나 크로멘계 COX-2 억제제는 디아릴헤테로사이클 콕시브계 약물과 달리 신장을 손상시키지 않아 고혈압 가능성을 감소시킨다.

[0008] [0006] 비뇨기 PGE-M은 PGE2의 주요 뇨 대사 물질이며 전신 PGE2 생산의 지표로 사용될 수 있다. PGE-M 수준은 비선택적 NSAIDs와 COX-2 선택적 억제제 모두에 의해 억제된다. NSAIDs(예컨대 COX-2 억제제)의 항종양 효과

COX-2 표적화를 통한 PGE2 생산 감소에 의존한다는 것을 감안할 때, 비노기 PGE-M은 암 예방 및 치료에서 NSAID의 약리 활성에 대한 중요한 중간 표지자 역할을 한다. PGE-M은 COX-2 과발현에 의존하는 암 환자에서 COX-2 억제제의 효능을 예측하는데 유용한 바이오 마커이다(Wang, et al., *Cancer Prev. Res.*, 2013).

- [0009] [0007] WO 03/015608은 COX-2 억제제와 조합될 수 있는 단백질 키나아제 억제제를 사용하여 암을 치료 또는 예방하는 방법을 기술한다.
- [0010] [0008] US 2004/0127470은 COX-2 억제제 및 EGFR 길항제의 조합으로 신생물 장애를 치료하는 방법을 기술한다.
- [0011] [0009] WO 2013/189121은 항염증 및 항종양 효과를 갖는 신규 중수소화 벤조피란 화합물을보고하고 있다.
- [0012] [0010] Zhang, et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2015)는 에스로티닙을 다른 NSAIDs에 공유 결합시켜 시험관 내에서 폐암을 치료하는 방법을 설명한다.

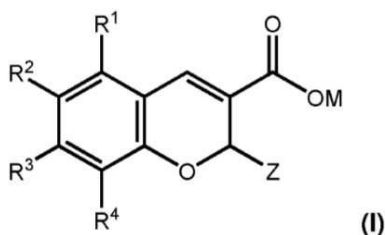
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 요약
- [0014] [0011] 이 섹션은 공개에 대한 일반적인 요약을 제공하며 전체 범위 또는 모든 특징을 포괄적으로 공개하는 것이 아니다.

과제의 해결 수단

- [0015] [0012] 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 제2화합물의 조합이 제공되며, 여기서 식(I)의 화합물은 다음과 같다.



- [0016]
- [0017] [0013] 여기서 M은 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0018] [0014] Z는 CF₃, CF₂H 및 C₂F₅으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0019] [0015] R¹, R², R³, 및 R⁴ 각각은 독립적으로 H, 알킬, 아릴킬, 듀테로(duetero)알킬, 듀테로아릴킬, 듀테로알콕시, 듀테로사이클로알킬, 듀테론(deuteron), 듀테륨(deuterium)아릴옥시, 듀테로아릴옥시, 듀테로헥테로아릴옥시, 듀테로아릴알콕시, 듀테로헥테로아릴알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로아미노, 듀테로설파미딜, 설파미딜, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 펜타플루오로설파닐, 하이드록시알킬, 트리알킬실릴, 알카이닐(alkynyl), 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고
- [0020] [0016] 여기서 제2화합물은 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, OX-40 작용제(agonists), CD137 작용제, LAG-3 억제제, IDO 억제제, 이중-특이적(bi-specific) 단백질, EGFR 억제제, HER2 억제제, 및 면역 자극 치료제(immune stimulating therapies)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0021] [0017] 또 다른 구현예에서, 식 (II)의 화합물 및 제2화합물의 조합물의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0022] [0018] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물 및 제2화합물의 조합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0023] [0019] 도 1은 결장직장(colorectal) 암세포를 접종한 마우스에서 종양 부피(mm^3)에 대한 화합물 A01, 에를로티닙(erlotinib), 또는 이들의 조합물의 효과를 나타낸다.

[0020] 도 2는 결장(colon) 암종 세포를 접종한 마우스에서의 종양 거부에 대한 화합물 A01, 항-PD1 항체 또는 이들의 조합물의 효과를 나타낸다.

[0021] 도 3은 CD8^+ T 세포의 증가를 종양 부피의 감소와 관련시키는 선형 회귀를 도시한다.

[0022] 도 4는 마우스에 주사된 결장암 세포에서 CD8^+ T 세포 수준에 대한 화합물 A01, 항-PD1 항체 또는 이들의 조합물의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] A. 정의

[0025] [0023] 본원에 사용된 용어 "듀테륨(deuterium)"은 중수소 라디칼이 탄소에 결합되어 중수 소화된 화합물을 형성하는 단일 중수소 원자를 의미하는 것으로 의도된 것이다.

[0026] [0024] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬" 및 "알킬렌"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄의 포화 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 예를 들어, " $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬"에서와 같은 " $\text{C}_1\text{-C}_5$ "는 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 것으로 정의된다. 예를 들어, " $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 터트-부틸, 이소부틸, 펜틸 등을 포함한다.

[0027] [0025] 용어 "사이클로알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 포화 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 예를 들어, "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 메틸-사이클로프로필, 2,2-디메틸-사이클로부틸, 2-에틸-사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0028] [0026] 본원에서 사용된 용어 "알케닐" 및 "알케닐렌"은 특정 수의 탄소 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 분지쇄 및 직쇄의 불포화 또는 부분적으로 불포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. 용어 "사이클로알케닐"은 특정 수의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 모노사이클릭 불포화 또는 부분 불포화 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다.

[0029] [0027] 본원에서 사용된 용어 "알카이닐" 및 "알카이닐렌"은 특정 수의 탄소 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 분지쇄 및 직쇄의 불포화 또는 부분적으로 불포화된 탄화수소 그룹을 의미한다.

[0030] [0028] 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 산소 브릿지를 통해 부착된 표시된 탄소 원자 수의 사이클릭 또는 비-사이클릭 알킬 그룹을 나타낸다. 따라서 "알콕시"는 상기의 알킬 및 사이클로알킬의 정의를 포함한다.

[0031] [0029] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 각각의 고리에서 7개까지 원자의 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄소 고리를 의미하는 것으로 의도된 것이며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 이러한 아릴 요소의 예는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐(indanyl) 및 비페닐(biphenyl)을 포함한다.

[0032] [0030] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 각 고리 내에 7개 까지의 원자가 있는 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 나타내며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다. 이 정의의 범위 내에 있는 헤테로아릴 그룹은 다음을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다: 아크리딘일(acridinyl), 카르바졸릴(carbazolyl), 신놀리닐(cinnolinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 피라졸릴(pyrazolyl), 인돌릴(indolyl), 벤조트리아졸릴(benzotriazolyl), 퓨릴(furyl), 티에닐(thienyl), 벤조티오펜릴(benzothiophenyl), 벤조퓨릴(benzofuryl), 퀴놀릴(quinolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소사졸릴(isoxazolyl), 인돌릴(indolyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리디닐(pyridyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피롤릴(pyrrolyl) 및 테트라하이드로퀴놀린(tetrahydroquinoline).

[0033] [0031] 본원에서 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 염소(chlorine), 불소(fluorine), 브롬(bromine) 및 요오드(iodine)를 포함한다.

[0034] [0032] 본 발명에 포함된 것은 식 (I)의 화합물의 유리 형태(free form) 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 입체 이성질체(stereoisomers)이다. 본원에 예시된 특정 화합물 몇몇은 아민 화합물의 양성자화된

(protonated) 염이다. "유리 형태(free form)"라는 용어는 염이 아닌 형태의 크로멘 화합물을 의미한다. 포함된 약제학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 특정 화합물에 대해 예시된 염뿐만 아니라 식 (I)의 화합물의 유리 형태의 모든 종류의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 기술된 특정염 화합물의 유리 형태는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 단리될 수 있다.

[0035] [0033] 본원의 약제학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 본 발명의 화합물로부터 합성될 수 있다.

[0036] [0034] 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 적합한 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 무독성 염기로부터 제조된 염을 지칭한다.

[0037] [0035] 본 발명의 화합물은 생리학적 조건 하에서 화합물의 탈양성자화된(deprotonated) 산성 잔기, 예를 들어 카르복실기가 음이온성일 수 있기 때문에, 잠재적으로 내부염 또는 양쪽성 이온(zwitterions)이며, 이러한 전하 전하는 4차 질소 원자와 같은 양성자화된 또는 알킬화된 염기성 잔기의 양이온 전하에 대해 내부적으로 균형을 이룰 수 있다.

[0038] [0036] 본원에 사용된 용어 "조합물"은 식 (I) 또는 (II)의 크로멘 화합물 및 본원에 기재된 바와 같은 제2화합물 둘 모두의 사용을 나타낸다. 이 조합물은 키트 또는 공동 패키지 제품과 같은 두 화합물 모두의 공동-제시(co-presentation)와, 환자가 별도로 얻거나 처방받은 두 화합물 모두를 사용하는 것을 포함한다. 조합물의 식 (I) 또는 (II)의 크로멘 화합물은 제2화합물 이전에, 함께 수반하여, 이후에, 또는 교대로 환자에게 투여될 수 있다.

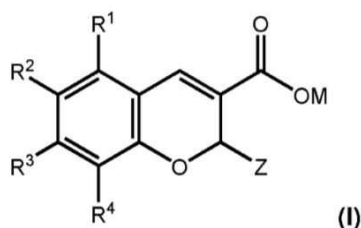
[0039] [0037] 면역 체크포인트 단백질은 일반적으로 면역 신호를 자극하거나 억제하도록 작용할 수 있는 면역계의 필수 구성 요소(예: T 세포 활성화 신호)이다. 자극성 면역 체크포인트 단백질의 비-제한적인 예는 CD27, CD40, OX40, GITR, CD137, CD28, HVEM 및 ICOS를 포함한다. 억제적 면역 체크포인트 단백질의 비-제한적인 예는 아데노신 A_{2A} 수용체, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG-3, PD-1, PD-L1, TIM-3, 및 VISTA (C10orf54)를 포함한다.

[0040] [0038] 면역 체크포인트 조절 화합물은 면역 체크포인트 단백질의 작용을 조절하는 항체, 소분자, 생물 제제 또는 다당류와 같은 임의의 화합물이다. 면역 체크포인트 단백질의 조절은 작용제(agonist), 항작용제(antagonist), 알로스테릭 효과기, 또는 면역 체크포인트 단백질의 통상적인 생물학적 기능을 변형시키는 면역 체크포인트 단백질 또는 단백질 리간드로의 결합으로부터 유발되는 임의의 효과로서의 화합물의 작용을 포함할 수 있다. 많은 암은 T 세포 및 다른 면역계 구성 요소에 의한 검출을 피하기 위해 높은 수준의 억제적 면역 체크포인트 단백질을 발현한다. PD-1과 같은 억제적 면역 체크포인트 단백질을 항작용제 항체를 사용하여 차단하면, 암세포 검출 및 파괴에 있어 면역 반응이 증가한다. 반대로 OX-40과 같은 자극성 면역 체크포인트 단백질을 작용성 항체를 사용하여 활성화하면 암 세포를 인식하고 파괴하는 면역 반응이 증가한다.

[0041] B. 크로멘 화합물

[0042] [0039] 본 발명은 식 (I) 또는 식 (II)에 나타난 바와 같은 구조를 갖는 크로멘 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 의해 개시된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 항염증제 및 진통제 및 종양 치료 또는 예방제의 제조에 적용될 수 있다.

[0043] [0040] 일 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 크로멘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 제2화합물을 포함하는 조합물을 제공한다:



[0044] [0041] 여기서 M은 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; Z는 -CF₃, -CF₂H 및 -C₂F₅로 이루어진 군으로부터 선택되고; R¹, R², R³, 및 R⁴ 각각은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알콕시,

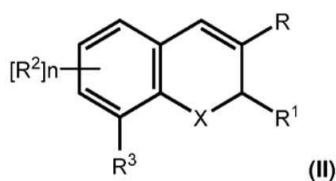
듀테로사이클로알킬, 듀테론, 듀테콕아릴옥시, 듀테로아릴옥시, 듀테로헥테로아릴옥시, 듀테로아릴알콕시, 듀테로헥테로아릴알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로할로알콕시, 듀테로아미노, 듀테로설파미딜, 설파미딜, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 펜타플루오로설파닐, 하이드록시알킬, 트리알킬실릴, 알카이닐, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0046] [0042] 임의의 구성 성분에서 임의의 변수(예를 들어, R^1 , Z 등)가 1회 이상 발생하는 경우, 각 경우에 대한 그의 정의는 다른 모든 경우에서 독립적이다. 또한, 치환체 및 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 치환체로부터 고리 시스템으로 그려진 선은 표시된 결합이 임의의 치환 가능한 고리 원자에 부착될 수 있음을 나타낸다. 고리 시스템이 폴리사이클릭인 경우, 결합은 오직 인접 고리 상에 있는 임의의 적절한 탄소 원자에 부착되도록 의도된다. 본 발명의 화합물상의 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 당업계에 공지된 기술에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있음은 물론, 하기 개시된 방법을 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 수득할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0047] [0043] 식 I의 크로멘 화합물은 논문에 공개되거나 실험 절차에서 잘 검증된 방법 외에 다음 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서, 이하의 합성 용액은 단지 예시적인 것이며, 화합물 또는 임의의 특정 치환기를 제한하려는 의도가 아니다. 용액 중의 치환기의 수는 청구항에 특정된 수에 부합할 필요는 없다. 또한, 명료성을 위해, 단일 치환을 나타내는 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 다중 치환체를 갖는 화합물을 허용할 수 있다.

[0048] [0044] 일 구현예에서 식 (I)의 크로멘은 $Z = -CF_3$ 인 경우에는 문헌(즉, 미국특허 제6,034,256호)에 기술된 절차에 따라서, 살리실산 알데히드(대응하는 페놀로부터 제조된 것; WO2013/189121, CN 102757417; CN 103044477; 및 CN 103012350 참조, 이들 각각은 참조에 의해 삽입된다)와 에틸 4,4,4-트리플루오로크로토네이트와의 반응에 의하여 제조될 수 있고, $Z = -CF_2CF_3$ 인 경우에는 에틸 4,4,5,5,5-펜타플루오로부트-2-에노에이트(CAS# [37759-78-7])와의 반응에 의하여 제조될 수 있다. 대안적으로, $Z = -CF_3$ 인 키랄 크로멘 산은 문헌(*ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5, 1162-1166)에 기술된 절차에 따라, 살리실산 알데히드와 4,4,4-트리플루오로크로톤 알데히드 및 키랄 촉매의 반응과 뒤따르는 산화에 의하여 제조된다. $Z = -CF_2CF_3$ 인 키랄 크로멘 산은 4,4,5,5,5-펜타플루오로펜트-2-에날을 사용하는 유사한 접근법에 의해 제조되는데, 이는 하기에 개괄된 4,4,4-트리플루오로크로톤알데히드(INT-03)를 제조하기 위한 것과 동일한 절차를 사용하여 4,4,5,5,5-펜타플루오로펜트-2-엔-1-올로부터 제조된다.

[0049] [0045] 다양한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 적어도 하나의 중수소화 된 치환체, 예를 들어, 듀테로알킬, 듀테로사이클로알킬 및 듀테론을 갖는다. 하나의 구현예에서, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 중 적어도 하나는 듀테로알킬, 듀테로사이클로알킬, 또는 듀테론이다. 몇몇 구현예에서, 조합물의 크로멘 화합물은 식 (II), 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체 또는 그의 전구약물 분자에 나타난 바와 같은 구조를 갖는다:



[0050]

[0051] [0046] 여기서 X는 O, S, 및 NR^a 로부터 선택되고;

[0052] [0047] R^a 는 H, C_1 - C_3 -알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 1 또는 2의 할로겐에 의하여 치환된 C_1 - C_3 알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

[0053] [0048] R은 카르복실, 아실아미노, 알킬설폰, C_1 - C_3 사이클로카르보닐, 아릴-치환된 C_1 - C_3 사이클로카르보닐 및 C_1 - C_3 알콕시카르보닐, 및 알콕시카르보닐로부터 선택되고;

[0054] [0049] R^1 은 할로알킬, 알킬, 아릴, 페닐, 및 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0055] [0050] R^2 는 다음 군의 1 이상으로부터 선택되고: 수소, 듀테륨, 할로, 알킬, 듀테로알킬, 아릴킬, 듀테로아릴킬, 알콕시, 듀테로알콕시, 아릴옥시, 듀테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 듀테로헤테로아릴옥시, 아릴알콕시, 듀테로아릴알콕시, 헤테로아릴알콕시, 듀테로헤테로아릴알콕시, 할로알콕시, 듀테로할로알콕시, 할로알콕시, 듀테로할로알콕시, 아미노, 듀테로아미노, 설파미딜, 펜타플루오로설파닐, 및 듀테로설파미딜; 그리고

[0056] [0051] n은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0057] [0052] R^3 은 듀테로알킬이다.

[0058] [0053] 식 (I)의 크로멘 화합물의 구체적인 구현예들은 다음을 포함한다:

[0059] [0054] 표 1: 중수소 화합물(Deuterated Compounds)

화합물 번호	구조	명칭
A01		(S)-6-브로모-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A02		(S)-6-클로로-8-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A03		(S)-8-펜타듀테로에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A04		(S)-6,8-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A05		(S)-6-클로로-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A06		(S)-6-브로모-5,7-디-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A07		(S)-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A08		(S)-8-클로로-6-트리듀테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산

[0060]

A09		(S)-8-트리듀테로메틸-6-(펜타플루오로설파닐)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
A10		(S)-8-트리듀테로메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산

[0061]

[0062] [0055] 표 2: 비중수소 화합물(Non-Deuterated Compounds)

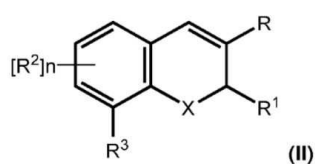
화합물 번호	구조	명칭
B01		(S)-6,8-디클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B02		(S)-6-클로로-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B03		(S)-6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B04		(S)-6,8-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B05		(S)-8-메틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B06		(S)-8-에틸-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산

[0063]

B07		(S)-6-클로로-5,7-디메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B08		(S)-7-(tert-부틸)-6-클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B09		(S)-6-펜타플루오로설파닐-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B10		(S)-6-펜타플루오로설파닐-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산
B11		(S)-6-펜타플루오로설파닐-8-에틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산

[0064]

[0065] [0056] 다른 구현예에서, 식 (II)의 크로멘 화합물은 다음과 같다:



[0066]

- [0067] [0057] 여기서 X 는 O이고, R^a 는 H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 1 또는 2의 할로로 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; n 은 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이고; R 은 카르복실 및 알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 은 할로알킬, 알킬, 아릴알킬, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 각각은 독립적으로 듀테륨(deuterium), 할로젠, 알킬, 듀테로알킬, 아릴알킬, 듀테로아릴알킬, 할로알킬, 듀테로할로알킬, 알콕시, 듀테로알콕시, 아릴옥시, 듀테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 듀테로-헤테로아릴옥시, 아릴알콕시, 듀테로-아릴알콕시, 헤테로아릴알콕시, 듀테로-헤테로아릴알콕시, 할로알콕시, 듀테로-할로알콕시, 아미노, 듀테로아미노, 설파미딜, 및 듀테로설파미딜로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고 R^3 은 듀테로알킬이다. 다른 구현예에서 위치 7은 치환되고; R 은 카르복실 또는 C_1-C_3 알콕시카르보닐이고; R^1 은 할로알킬; 그리고 이들의 조합이다. 다른 구현예에서, n 은 1 또는 2이고; R 은 카르복실 또는 C_1-C_3 알콕시카르보닐이고; R^1 은 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고; R^2 는 듀테륨, 할로젠, 알킬, 듀테로알킬, 할로알킬, 듀테로할로알킬, 알콕시, 듀테로알콕시, 알킬아미노, 듀테로알킬아미노, 알킬레이티드 설파미딜, 및 알킬레이티드 듀테로설파미딜; 또는 이들의 조합이고, R^2 치환체들 중 적어도 하나는 위치 6에 있다.
- [0068] C. 제2화합물
- [0069] [0058] 식 (I)의 크로멘 화합물은 제2화합물과 조합된다. 제2화합물은 소분자, 약물, 펩타이드, 항체 또는 약제이다. 일 구현예에서, 제2화합물은 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, OX-40 작용제, CD137 작용제, LAG-3 억제제, IDO 억제제, 이중-특이적 단백질, EGFR 억제제, HER2 억제제, 또는 면역 자극 치료제일 수 있다.
- [0070] [0059] 일 구현예에서, 제2화합물은 PD-1 억제제이다. PD-1 억제제는 면역 체크포인트 단백질, 또한 분화 279의 클러스터(CD279)로도 알려진 프로그램된 세포 사멸 단백질 1에 작용하는 면역 체크포인트 조절자이다. PD-1은 면역 세포에 존재하며 정상적으로 T 세포가 활성화되는 것을 막는 "오프 스위치(off-switch)" 역할을 한다. 이 억제 기능은 PD-1이 많은 종양에 존재하는 PD-L1에 결합할 때 활성화된다. 몇몇 구현예에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 피딜리주맙, 캄브롤리주맙, AMP-224(CAS# 1422184-00-6), AMP-514(MED10680, CAS# 1642374-69-3), STI-A1110, TSR-043, 및 AUNP-12(AUR-012, Aurigene-012, Aurigene NP-12)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0071] [0060] 일 구현예에서, 제2화합물은 PD-L1 억제제이다. PD-L1 억제제는 면역 체크포인트 단백질, 또한 분화 274의 클러스터(CD274) 또는 B7 호몰로그 1 (B7-H1)로도 알려진 프로그램된 사멸-리간드 1에 작용하는 면역 체크포인트 조절자이다. 종양에서 PD-L1의 상향 조절이 종양이 면역계를 회피할 수 있게 하기 때문에, PD-L1의 높은 발현은 종양의 공격성 증가 및 생존을 감소와 관련이있는 것으로 나타났다. 이것은 PD-L1이 PD-L1에 결합함으로써 발생하는데, 이는 PD-L1 억제제가 PD-1에 결합하는 것에 의하여 예방된다. 몇몇 구현예에서, PD-L1 억제제는 RG 7446, BMS-936559(MDX 1105, CAS # 1422185-22-5), MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 및 더발루맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0072] [0061] 일 구현예에서, 제2화합물은 CTLA-4 억제제이다. CTLA-4 억제제는 면역 체크포인트 단백질, 또한 분화 152의 클러스터(CD152)로도 알려진 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4에 작용하는 면역 체크포인트 조절자이다. CTLA-4 체크 포인트 단백질은 활성화된 T 세포 및 Tregs에서 발현되며, CTLA-4의 CD80 또는 CD86와의 결합은 면역 기능을 억제한다. CTLA-4는 CD28을 능가하거나(outcompeting), 면역 자극 효과를 일으키는 CD80 또는 CD86에 CD28이 결합하는 것을 방지함으로써 작용할 수 있다. CTLA-4는 항원 제시 세포로부터 CD80 및 CD86을 포획 및 제거함으로써 작용할 수 있다. 몇몇 구현예에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0073] [0062] 일 구현예에서, 제2화합물은 OX-40 작용제이다. OX-40 작용제는 면역 체크포인트 단백질, 또한 분화 134의 클러스터(CD134) 및 OX-40으로도 알려진 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4)에 작용하는 면역 체크포인트 조절자이다. OX-40은 면역 활성화 후 24 내지 72 시간에 발현되는 2차 공동-자극 면역 체크포인트 단백질이다. OX-40L이 T 세포 상의 OX-40 수용체로 결합하여, T 세포의 사멸을 막고 사이토카인 생성을 증가시킴으로써 인하여, OX-40은 처음 수일 이후와 그 이후 계속적으로 기억 반응에 대한 면역 반응의 유지에 결정적인 역할을 한다. 몇몇 구현예에서, OX40 작용제는 항-OX40, TIM3 항체, 및 임무툰 IMP701로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0074] [0063] 일 구현예에서, 제2화합물은 CD137 작용제이다. CD137 작용제는 면역 체크포인트 조절자이고, CD137 단백질에 결합하는 항체 및 소분자를 포함하고 이에 국한되지 아니하는 임의의 화합물을 포함한다. CD137은 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼 패밀리 구성원 9(TNFRSF9), 4-1BB로도 알려져 있으며 면역계의 자극을 유발하는 림프구 활성화(ILA)에 의해 유도된다. CD137은 활성화된 T 세포에 의해 발현될 수 있지만, CD4 T 세포 상에서 보다 CD8 상에 더 많이 발현될 수 있다. 또한, CD137 발현은 염증 부위의 수상 세포, B 세포, 여포성 수상 세포, 자연 살해 세포, 과립구 및 혈관벽 세포에서 발견된다. 몇몇 구현예에서, CD137 작용제는 우렐루맵 및 유토밀루맵으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0075] [0064] 일 구현예에서, 제2화합물은 LAG-3 억제제이다. LAG-3 억제제는 면역 체크포인트 조절자이고, LAG-3 단백질에 결합하고 그의 면역 시스템에 대한 억제 효과를 방지하는 항체 및 소분자를 포함하고 이에 국한되지 아니하는 임의의 화합물을 포함한다. LAG-3의 주요 리간드는 MHC 클래스 II로 CD4보다 높은 친화성으로 이에 결합한다. 이 단백질은 CTLA-4 및 PD-1과 유사한 방식으로 T 세포의 세포 증식, 활성화 및 항상성을 부정적으로 조절하며, Treg 억제 기능에 역할을 한다고 보고되었다. LAG-3은 또한 CD8⁺ T 세포를 관용적인 상태로 유지하는데 도움을 주며, PD-1과 함께 작용하여 만성 바이러스 감염 동안에 CD8 고갈을 유지하도록 돕는다. 몇몇 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016(CAS# 1683572-29-3)이다.
- [0076] [0065] 일 구현예에서, 제2화합물은 IDO 억제제이다. IDO 억제제는 면역 체크포인트 조절자이고, 인돌아민 2,3-디옥시게나제에 결합하고 그것이 면역 시스템에 억제적 신호를 보내는 것을 방지하는 항체 및 소분자를 포함하고 이에 국한되지 아니하는 임의의 화합물을 포함한다. IDO는 종양 세포가 세포의 미세 환경에서 L-Trp의 고갈에 의하여 면역계를 벗어날 수 있도록 허용할 수 있다. 진립신, 결장직장, 췌장, 자궁경부, 위, 난소, 두부, 폐 등과 같은 광범위한 인간 암은 인간 IDO(hIDO)를 과발현한다. 몇몇 구현예에서, IDO 억제제는 GDC-0919(CAS# 1402836-58-1), 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판(NSC-721782), NLG919(CAS# 1402836-58-1) 에파카도스탯, 및 노르하르만으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0077] [0066] 일 구현예에서, 제2화합물은 근접성을 줄이거나 또는 생물학적 반응을 일으키거나 또는 둘 모두를 위해 적어도 두 개의 표적에 결합하는 적어도 두 개의 도메인을 포함하는 이중-특이적 단백질이다. 다른 구현예에서, 이중-특이적 단백질의 작용은 반응을 자극하거나 또는 억제 효과를 방지하거나 또는 둘 모두에 의함으로써 면역 반응을 증가시킨다. 이중-특이적 단백질은 T 세포 또는 천연 킬러(NK) 세포를 포함하지만 이에 국한되지 않는 면역 세포 상의 에피토프, 그리고 종양 세포 상의 에피토프에 결합할 수도 있다. 이중-특이적 단백질의 작용은 면역 세포가 종양 세포에 근접함으로써 인하여 면역 반응의 증가를 야기할 수도 있다. 이중-특이적 단백질의 작용은 또한 억제적 체크포인트 단백질이나 또는 다른 면역 억제적 신호의 억제로 인한 면역 반응을 일으킬 수도 있다. 이중-특이적 단백질의 작용은 또한 면역 세포의 증가된 활성을 일으키는 신호의 활성화로 인해 면역 반응을 일으킬 수도 있다. 몇몇 구현예에서, 이중-특이적 단백질은 ALT-801(CAS# 1188450-53-4) 및 MEDI-565 (AMG 211, BIIB-024, CAS# 1419574-83-6)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0078] [0067] 일 구현예에서, 제2화합물은 EGFR 억제제이다. EGFR 억제제는 여러 경로를 통해 달성될 수 있는 EGFR의 활성화, 상향 조절 또는 과발현을 방지하는 화합물이다. 다른 단백질에 영향을 미치고 EGFR의 활성화, 상향 조절 또는 과발현을 방지하는 화합물은 EGFR 억제제로 간주된다. EGFR의 상향 조절 또는 과발현은 통제되지 않은 세포 분열을 일으키는 유전자 돌연변이에 의해 유발된다. EGFR 상향 조절 또는 과발현은 폐의 편평 세포암, 항문암, 아교모 세포종 및 두경부의 상피 종양을 포함하며 이에 국한되지 않는 다수의 암과 관련이 있다. 몇몇 구현예에서, EGFR 억제제는 브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세톡시맵, 에를로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맵, 네시투무맵, 리도카인, 마투주맵, 오시머티닙, 파니투무맵, PD168393(CAS # 194423-15-9), 라파티닙, 반테타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 및 시마백스-EGF로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0079] [0068] 일 구현예에서, 제2화합물은 HER2 억제제이다. HER2는 또한 CD340, ERBB2, 또는 HER2/neu로도 알려져 있다. HER2는 MAPK, PI3K/Akt, 포스포리파제(phospholipase) C, PKC 및 STAT 경로를 포함하여, 복수의 세포 경로를 활성화시킬 수 있는 종양 유전자이다. HER2 단백질을 통한 신호는 세포 증식을 촉진하고 세포 사멸을 억제한다. HER2를 억제하면 증식이 감소하고 세포 사멸이 증가한다. HER2 억제제는 소분자, HER2 항작용제, 억제제 펩티드 및 항-HER2 항체를 포함한다. 몇몇 구현예에서, HER2 억제제는 아도-트라스투주맵 엠탄신, 트라스투주맵, 및 퍼투주맵으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0080] [0069] 일 구현예에서, 제2화합물은 면역 자극 치료제이다. 면역 자극 치료제는 자극 경로의 자극제 또는 억제적 경로의 억제제로서 작용하면서 면역계의 작용을 조절하는 항체, 소형 분자, 생물학적 제제 또는 다당류와 같

은 임의의 화합물로서, 이전에 기술된 분자 및 분자 분류와는 구별될 수도 있다. 이러한 치료제의 작용 메커니즘은 작용제, 항작용제, 알로스테릭 효과기, 효소 또는 암에 대한 면역계의 효능 증가를 초래하는 임의의 작용으로서의 작용을 포함할 수 있다. 면역 자극 치료제는 B7-H3, 억제(inhibit)-NKG2A를 억제하거나, 포스파티딜세린에 결합하거나, CD27에 결합하여 맞서는 면역 반응을 자극하거나, 아데노신 A2 수용체를 길항하거나, 또는 알려지지 않은 기작으로 작용할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 면역 자극 치료제는 비다페난트, 마틸루맙, 모나리주맙, KHR-102, BGB324(R-428, CAS # 1037624-75-1), 에노블리투주맙, 킬리루맙, 바비투시맙, 피딜리주맙, BL-8040(CAS # 664334-36-5), GDC-0919(NLG-919, RG607, CAS # 1402836-58-1), IGN-311(CAS # 1354846-06-2), 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베데르센, 및 갈루니세르티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] D. 조합물

[0082] [0070] 본원에 기재된 식 (I)의 크로멘 화합물은 암과 같은 유사한 질병의 치료 또는 개선에 유용한 것으로 알려진 제2화합물과 조합하여 사용된다. 병용 투여에서, 제2화합물은 투여 경로 및 통상적으로 사용되는 투여량으로, 식 (I)의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 크로멘 화합물은 제2화합물의 전 또는 후에 투여될 수 있다. 식 (I)의 크로멘 화합물이 제2화합물과 동시에 사용되는 경우, 식 (I)의 크로멘 화합물, 제2화합물 및 임의로 하나 이상의 추가의 약물을 포함하는 약제학적 조성물이 사용될 수 있다. 병용 요법은 또한 식 (I)의 크로멘 화합물 및 제2화합물이 중첩되는 스케줄로 투여되는 요법을 포함한다. 식 (I)의 크로멘 화합물은 식 (I)의 화합물이 단독으로 사용되는 경우보다 제2화합물과 결합될 때보다 낮은 투여량으로 사용될 수 있다.

[0083] [0071] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 PD-1 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 PD-1의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 A01-A10 중의 1 이상은 PD-1 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 PD-1 억제제는 니볼루맙, 피딜리주맙, 펌브롤리주맙, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 또는 AUNP-12이다.

[0084] [0072] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 PD-1의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 화합물 B01-B11을 PD-1 억제제와 조합한다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 PD-1 억제제는 니볼루맙, 피딜리주맙, 펌브롤리주맙, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-043, AMP-514, 또는 AUNP-12이다.

[0085] [0073] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 PD-L1 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 PD-L1의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 화합물 A01-A10이 PD-L1 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 PD-1 억제제는 RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 또는 더발루맙이다.

[0086] [0074] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 PD-L1의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 PD-L1 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 PD-1 억제제는 RG 7446, BMS-936559, MSB0010718C, STI-A1010, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 또는 더발루맙이다.

[0087] [0075] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 CTLA-4 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고, CTLA-4의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 CTLA-4 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 CTLA-4 억제제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.

[0088] [0076] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 CTLA-4의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 CTLA-4 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 CTLA-4 억제제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.

[0089] [0077] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 OX-40 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고, OX-40 작용제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 OX-40 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 OX-40 작용제는 항-OX40, TIM3 항체, 또는 임무툰 IMP701이다.

[0090] [0078] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 OX-40 작용제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 OX-40 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘

화합물과 조합되는 OX-40 작용제는 항-OX40, TIM3 항체, 또는 임무론 IMP701이다.

- [0091] [0079] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 CD137 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 CD137 작용제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 CD137 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 CD137 작용제는 우렐루맙 또는 유토밀루맙이다.
- [0092] [0080] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 CD137 작용제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 CD137 작용제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 CD137 작용제는 우렐루맙 또는 유토밀루맙이다.
- [0093] [0081] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 LAG-3 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 LAG-3의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 LAG-3 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.
- [0094] [0082] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 LAG-3의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 LAG-3 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.
- [0095] [0083] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 IDO 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 IDO의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 IDO 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 IDO 억제제는 GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스탯, 또는 노르하르만이다.
- [0096] [0084] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 IDO의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 IDO 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 IDO 억제제는 GDC-0919, 인독시모드, 1-메틸-D-트립토판, NLG919, 에파카도스탯, 또는 노르하르만이다.
- [0097] [0085] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 이중-특이적 단백질과 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 이중-특이적 단백질과 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 이중-특이적 단백질과 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 이중-특이적 단백질은 ALT-801 또는 MEDI-565이다.
- [0098] [0086] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 이중-특이적 단백질과 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 이중-특이적 단백질과 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 이중-특이적 단백질은 ALT-801 또는 MEDI-565이다.
- [0099] [0087] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 EGFR 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 EGFR의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 EGFR 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 EGFR 억제제는 브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세특시맙, 예를로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맙, 네시투무맙, 리도카인, 마투주맙, 오시머티닙, 파니투무맙, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 또는 시마백스-EGF이다.
- [0100] [0088] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 EGFR의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 EGFR 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 EGFR 억제제는 브리가티닙, 게피티닙, 이코티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙, 세특시맙, 예를로티닙, 플라보피리돌, 잘루투무맙, 네시투무맙, 리도카인, 마투주맙, 오시머티닙, 파니투무맙, PD168393, 라파티닙, 반데타닙, 린도페피무트, 캐너티닙, HuMAX-EGFR, 또는 시마백스-EGF이다.
- [0101] [0089] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 HER2 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 HER2의 억제제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 HER2 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 HER2 억제제는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 또는 퍼투주맙이다.
- [0102] [0090] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 HER2의 억제제와 조합된다. 또 다른 구

현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 HER2 억제제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 HER2 억제제는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙, 또는 퍼투주맙이다.

[0103] [0091] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 면역 자극 치료제와 조합된다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되고 면역 자극 치료제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 A01-A10은 면역 자극 치료제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 면역 자극 치료제는 비다페난트, 바릴루맙, 모나리주맙, KHR-102, BGB324, 에노블리투주맙, 릴리루맙, 바비톡시맙, 피딜리주맙, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베테르센, 및 갈루니세르티닙이다.

[0104] [0092] 다른 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물은 중수소화되지 않고 면역 자극 치료제와 조합된다. 또 다른 구현예에서 하나 이상의 화합물 B01-B11은 면역 자극 치료제와 조합된다. 다른 구현예에서, 중수소화된 식 (I)의 크로멘 화합물과 조합되는 면역 자극 치료제는 비다페난트, 바릴루맙, 모나리주맙, KHR-102, BGB324, 에노블리투주맙, 릴리루맙, 바비톡시맙, 피딜리주맙, BL-8040, GDC-0919, IGN-311, 엘로투주맙, 블리나투모맙, 사말리주맙, 플레릭사포르, 가니투맙, 펙소다르티닙, 트라베테르센, 및 갈루니세르티닙이다.

[0105] [0093] 특정 구현예에서, 화합물 A01은 에블로티닙, 캄브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 이필리무맙, 아벨루맙, druvalumab, 트라스투주맙, 세톡시맙, 퍼투주맙, 또는 파니투맙 중의 하나와 조합된다. 특정 구현예에서, 화합물 A01은 에블로티닙과 조합된다.

[0106] [0094] 본 출원의 조합물은 사용 가능하거나 개발중인 다른 전통적인 항염증제, 예를 들어 스테로이드 항염증제, 비스테로이드 항염증제, iNOS 억제제, LTB4 수용체 자극제 및 LTA4 하이드롤라제(hydrolase) 억제제와 같은 약물과 함께 사용되어 항염증 및 진통 효과를 증진시킬 수 있고, 또는 항생제, 알킬화 약물, 항대사제, 호르몬 약물, 면역 약물, 인터페론 약물 및 기타 다른 약물 조합과 함께 사용되어 종양 치료 또는 억제 효과를 증진시킬 수도 있다.

[0107] E. 관리 및 투여량 범위

[0108] [0095] 표준 약제학 기술에 기초하여, 본원의 식 (I)의 화합물, 제2화합물 및 이들의 조합 물은 단독으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 약제학적 조합물 내에서, 인간과 같은 포유류에게 투여 될 수 있는데, 예를 들어 경구, 피하, 복강 내, 정맥 내, 직장, 국소, 안구, 폐, 비강 및 비경구 투여될 수 있다.

[0109] [0096] 일 구현예에서, 본 개시의 조합물 내에 식 (I)의 크로멘 화합물은 치료 유효량으로 존재한다. 일 구현예에서, 치료학적 유효량은 건강한 대조군 또는 기준선 표준과 비교할 때 비뇨기 PGE-M의 적어도 70% 감소를 유발하기에 충분한 양이다. 비뇨기 PGE-M은 효소-연결된 면역흡착 분석(ELISA) 또는 질량 분광법과 같은 통상적인 수단에 의해 측정될 수 있다. 건강한 대조군은 암에 걸리지 않는 대상체일 수 있다. 기준선 표준은 식 (I)의 크로멘 화합물 및 제2화합물의 조합으로 치료를 개시하기 전에 환자에서 비뇨생식기 PGE-M을 측정함으로써 취득할 수 있다. US2012/0016002는 대상체에서 비뇨기 PGE-M을 측정하는 방법을 기술하고 있으며, 그 전체가 참조에 통합된다.

[0110] [0097] 일 구현예에서, 식 (I)의 크로멘 화합물의 투여량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg/일이다. 투여량은 1일 1 회 투여량으로, 또는 하루 2, 3, 4 또는 그 이상의 횟수로, 또는 서방성 형태로 투여될 수 있다.

[0111] [0098] 일 구현예에서, 제2화합물의 양은 치료 유효량으로 존재한다. 다른 구현예에서, 제2화합물의 치료 유효량은 약 0.01 내지 약 250 mg/kg/일이다. 다른 구현예에서, 치료학적 유효량의 제2화합물은 단독으로 투여되는 경우보다, 식 (I)의 화합물과 함께 투여되는 경우에 더 적다. 제2화합물의 특정 치료적 유효량이 표 3에 개시되어 있다.

[0112] [0099] 표 3: 제2화합물의 치료적 유효량

제 2 화합물	치료적 유효량
트라스투주맙	3.6 mg/kg Q3W
아파티닙	20-40 mg QD
ALT-801	0.01-0.1 mg/kg/dose,
AMG 211	200-12,800 μ g/day
AMP-224	10-30 mg/kg Q2W
아테졸리주맙	1200 mg Q3W
아벨루맙	10-20 mg/kg Q2W
바비톡시맙	0.1-3 mg/kg QW 또는 Q4W
블리나투모맙	1 주에 대해 1 μ g/day 2-4 주 28 μ g/day;
BGB324	100-300 mg QD
BL-8040	2 mg/kg QD
세록시맙	400 mg/m ² /120 분 로딩 250 mg/m ² /60 분 매주
에플로티닙	50-150 mg QD
갈루니세트립	300 mg/day

네시투무맙	800 mg/day
이필리루맙	3 mg/kg Q3W
라파티닙	1250 mg QD
니볼루맙	240 mg 또는 3 mg/kg Q2W
오시머티닙	80 mg QD
파니투무맙	6 mg/kg Q2W
페름브롤리주맙 (Pembrolizumab)	2 mg/kg 또는 200 mg Q3W
퍼투주맙	초기 840 mg 후속의 Q3W 420 mg
트라베데르센	140 mg/m ² /일
우렐루맙	0.1 mg/kg Q3W
반데타닙	200-300 mg QD
바틸루맙	0.1-10 mg/kg
브리가티닙	180 mg QD
다코미티닙(Dacomitinib)	45 mg QD
게피티닙	250 mg QD
이코티닙	125 또는 75 mg Q8 시간
네라티닙	240 mg QD

[0114]

[0115] F. 암 치료:

[0116]

[00100] 본 발명의 조합물은 암 치료에 유용하다. 일 구현예에서, 암을 치료하기 위한 방법은 식 (I)의 크로멘 화합물과 본원에 기재된 바와 같은 제2화합물의 조합물의 치료 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 흑색종, 비-소 세포 폐암, 결장직장암, 두경부암, 신장 세포 암종, 림프종, 요로 상피암, 메르켈 세포 암종, 췌장암, 유방암, 위암, 장암, 자궁내막암, 간 담도암, 요로암, 뇌암, 피부암, 아교모세포종, 전립선암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 암은 결장직장, 위, 비-소 세포 폐, 유방, 췌장, 전립선 또는 두경부 편평 세포 암종이다.

- [0117] [00101] 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 암에서 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 클래스 I의 발현을 측정하는 단계 및 상기 암이 MHC Class I의 양성 발현을 나타내는 경우 식 (I)의 크로멘 화합물과 제2화합물의 조합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. MHC Class I 발현은 높거나 낮음 또는 부정으로 분류할 수 있으며, 높고 낮은 발현은 "양성" MHC Class I 발현으로 간주할 수 있다. MHC 클래스 I 발현은 면역조직화학(IHC) 분석 또는 다른 임상 시험으로 정량화될 수 있다. "높은" 및 "낮은" 발현은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 수용성 MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 서열 A(sMICA), sMICB, 용해성 UL16-결합 단백질(sULBP)-1, sULBP-2, sULBP-3 및 sULBP-4는 주문형 멀티플렉스 비드 어레이(R&D Systems)를 사용하여 측정된다. 비드-기반 분석은 루미넥스-기반 바이오-플렉스 시스템 (BIO-RAD)을 사용하여 분석한다. 용해성 MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 쇠 A(sMICA)의 수준을 결정하는 방법에 대한 추가 정보를 위해서는 문헌(Koguchi et. al. *Cancer Res.* 2015)을 참고하라. 당업자, 예를 들어 임상 병리학자에 의해 표준 방법을 통해 결정된 MHC 클래스 I 단백질의 발현 유무는 청구된 병용 요법에 대한 긍정적 반응의 예측 지표이다(Simpson et. al. *Gut* 2010 참조).
- [0118] [00102] 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 암에서 PD-L1의 발현을 결정하고, 암이 PD-L1의 양성 발현을 나타낼 때 식 (I)의 크로멘 화합물과 제2화합물의 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. PD-L1은 당업계에서 통상적인 방법, 예컨대 IHC 분석에 의해 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 50% 이상의 종양 세포가 PD-L1에 대해 염색되면 종양은 PD-L1 발현에 대해 양성으로 간주될 수 있다.
- [0119] [00103] 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 암에서 종양내 T 세포의 수준을 측정하는 단계 및 상기 암이 종양내 T 세포의 증가된 수준을 나타내는 경우 상기 대상체에게 식 (I)의 크로멘 화합물 및 제2화합물의 조합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 문헌(Simpson et. al., *Gut* 2010)에 따르면, 결장직장암에서 15 T cells/mm² 이상은 IHC 염색의 표준 방법으로 평가할 때 종양내 T세포의 높거나 상승된 수준으로 간주된다. 문헌(Dieci *Annals of Oncology* 2015)에 따르면 유방암에서, Salgado et. al. *Ann Oncol* (2015)에 개시된 방법에 따라 만일 종양내 T 세포 또는 간질 T 세포 (Str-TILs)의 50% 이상이라면, 그러한 경우는 종양 침윤 림프구 (TILs)라고도 알려진 상승된 또는 높은 종양내 T세포를 포함하는 것으로서 정의되었다.
- [0120] [00104] 다른 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 비뇨기 PGE-M의 수준을 측정하고 비뇨기 PGE-M 수준이 상승될 때 식 (I)의 크로멘 화합물 및 제2화합물의 조합물을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 비뇨기 PGE-M 수준은 정상 상한치(ULN)의 적어도 1.5배일 때 "상승된"것으로 간주된다. 남성의 경우, 상승된 비뇨기 PGE-M 수준은 > 15 ng/mg 크레아티닌(ULN은 10 ng/mg 크레아티닌)이다. 여성의 경우, 상승된 비뇨기 PGE-M 수준은 > 9 ng/mg 크레아티닌(ULN은 6 ng/mg 크레아티닌)이다. 추가의 구현예에서, 비뇨기 PGE-M 수준은 결장직장암, 비-소세포 폐암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암 또는 두경부 편평 세포 암종 중에서 선택된 암 환자에서 측정된다. 또 다른 구현예에서, 결장직장암, 비-소세포 폐암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암 또는 두경부 편평 세포 암종은 III기 또는 IV기에 존재한다.
- [0121] [00105] 다른 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서의 MSI(microsatellite instability)의 수준을 측정하는 단계 및 MSI가 높거나 낮음이거나 또는 안정한 경우 식 I의 크로멘 화합물과 제2화합물의 조합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. MSI는 특정 DNA 반복에 대한 PCR-기초 분석을 통하여, 또는 미스매치 수리(MMR) 단백질의 IHC 분석을 통하는 것과 같은 당업계의 통상적인 수단에 의하여 측정될 수 있다(예를 들어, 문헌 Vilar et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 2010; Bupathi, et al. *J. Gastrointest. Oncol*, 2016; Dudley, et al., *Clin Cancer Res.* 2016; Sinicrope, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; and Kautto, et al., *Oncotarget*, 2016 참조). 일 구현예에서, 높은 수준의 MSI는 둘 이상의 장소(loci)에서의 불안정성, 또는 더 큰 마커 패널에서 장소(loci)의 > 30%로 정의될 수 있으며; MSI의 낮은 수준은 한 장소(locus)에서의 불안정성 또는 더 큰 패널에서 장소(loci)의 10-30%일때로 정의할 수 있고; 그리고 미세위성(microsatellite) 안정성은 어느 장소(loci)에서도 불안정성이 없거나 더 큰 패널에서 장소(loci)의 10% 미만으로 정의될 수 있다. 추가의 구현예에서, 상기 방법은 암이 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 난소암, 간담도암, 요로암, 뇌암 또는 피부암일 때 미세위성(microsatellite)의 불안정성을 결정하는 것을 추가로 포함한다.
- [0122] [00106] 다른 구현예에서, 상기 방법은 표준 유동 세포 계측법에 따라 CD8⁺/FOXP3 발현 세포의 비율을 결정하는 단계 및 CD8⁺/FOXP3 비율이 > 1인 경우 식 (I)의 크로멘 화합물과 제2화합물의 조합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 이것은 난소암 및 요로상피암(urothelial cancer)의 우수한 임상 결과를 예측하는 것으로 보고되었다(Preston et. al. *PLoS One*. 2013 and Baras et. al., *Oncoimmunology* 2016).
- [0123] [00107] 특정 구현예에서, 폐암을 치료하기위한 방법은 화합물 A01 및 에를로티닙의 조합물의 투여를 포함한다.

- [0124] [00108] 특정 구현예에서, 결장직장암을 치료하는 방법은 화합물 A01 및 펙트롤리주마의 조합물의 투여를 포함한다.
- [0125] [00109] 특정 구현예에서, 흑색종을 치료하기위한 방법은 화합물 A01 및 펙트롤리주마의 조합물의 투여를 포함한다.
- [0126] [00110] 특정 구현예에서, 결장직장암을 치료 방법은 화합물 A01 및 아테졸리주마의 병용 투여를 포함한다.
- [0127] [00111] 특정 구현예에서, 폐암을 치료하기 위한 방법은 화합물 A01 및 아테졸리주마의 조합물의 투여를 포함한다.
- [0128] G. 약제학적 조성물:
- [0129] [00112] 식 (I)의 크로멘 화합물, 제2화합물 또는 이들의 조합물을 함유하는 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태일 수 있는데, 예를 들면 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁제, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서일 수 있다. 경구 투여를 위해 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 우아하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여, 감미제, 향료, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 부형제 또는 제제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 무독성 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 불활성 회석제; 미정질 셀룰로스, 소크로스 카멜로즈, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립화제 및 봉해제; 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 또는 아카시아와 같은 결합제; 그리고 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나 또는 약물의 불쾌한 맛을 차폐하거나 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위하여 공지된 기술에 의하여 코팅될 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필-메틸셀룰로오스 또는 하이드로프로필셀룰로오스와 같은 수용성 맛 마스킹 물질, 또는 에틸 셀룰로오스 또는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.
- [0130] [00113] 정제의 투여량은 0.1 mg/정제, 0.2 mg/정제, 0.25 mg/정제, 0.5 mg/정제, 1 mg/정제, 2 mg/정제, 5 mg/정제, 10 mg/정제, 25 mg/정제, 50 mg/정제, 100 mg/정제 및 250 mg/정제일 수 있다. 캡슐레이트(capsulates)와 같은 다른 형태의 복용량도 비슷하게 참조할 수 있다.
- [0131] [00114] 경구용 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 수용성 담체, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0132] [00115] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔을 포함한다; 분산제 또는 습윤제는 천연-발생 포스파티드 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르를 갖는 에틸렌 옥사이드와 헥시톨의 축합 생성물 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르를 갖는 에틸렌 옥사이드와 헥시톨 무수물의 축합 생성물 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제 예를 들어 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향료 및 하나 이상의 감미제 예를 들어 수크로스, 사카린 또는 아스파탐을 함유할 수 있다.
- [0133] [00116] 유성 현탁액은 식물성 오일 예를 들어, 아라키스오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일 예를 들어 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기한 바와 같은 감미제 및 향미제를 첨가하여 맛 좋은 구강 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 부틸레이티드 하이드록시아니솔 또는 알파-토코페롤과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0134] [00117] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은, 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 방부제와 함께 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 이미 전술한 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예컨대 감미료, 향료 및 착색제가 또한 존재할 수 있다. 이들

조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

- [0135] [00118] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유(oil-in-water) 에멀전의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 오일 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물 일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 포스파티드 예를 들어 대두 레시틴, 및 지방산으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르와 헥시톨 무수물 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 향료, 방부제 및 항산화제를 함유할 수 있다.
- [0136] [00119] 시럽 및 엘릭서는 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스화 같은 감미료로 제제화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점화제(demulcents), 방부제, 향료, 착색제 및 항산화제를 함유할 수 있다.
- [0137] [00120] 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수용액의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 담체 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다.
- [0138] [00121] 멸균 주사가 가능한 제제는 활성 성분이 유성상에 용해되는 멸균 주사가 가능한 수중유 마이크로에멀전일 수도 있다. 예를 들어, 활성 성분은 먼저 대두유와 레시틴의 혼합물에 용해될 수 있다. 오일 용액은 그 다음 물 및 글리세롤 혼합물에 도입되고 처리되어 미세 유상물(microemulsions)을 형성한다.
- [0139] [00122] 주사가 가능한 용액 또는 마이크로에멀전은 국소적인 볼루스 주사에 의해 환자의 혈류로 도입될 수 있다. 대안적으로는, 본 발명의 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하는 방식으로, 용액 또는 마이크로에멀전을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속 정맥 내 전달 장치가 사용될 수 있다. 이러한 장치의 일 구현에는 Deltec CADD-PLUSTM 모델 5400 정맥 내 펌프이다.
- [0140] [00123] 약제학적 조성물은 근육 내 및 피하 투여를 위하여, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성(oleagenous) 현탁액 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수도 있는데, 예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 또한, 비휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 원만한(bland) 비휘발성 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조 용도가 발견된다.
- [0141] [00124] 식 (I)의 크로멘 화합물, 제2화합물 또는 이들의 조합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수도 있다. 이러한 조성물은 상온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이며 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 것인 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다.
- [0142] [00125] 국소 사용을 위해, 식 (I)의 크로멘 화합물, 제2화합물 또는 이들의 조합을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. (이러한 적용 목적을 위하여, 국소 적용은 구강 세척 및 가글을 포함할 것이다.)
- [0143] [00126] 본 발명의 식 (I)의 크로멘 화합물, 제2화합물 및 이들의 조합물은 적절한 비강 내 캐리어 및 전달 장치의 국소 사용을 통해 비내 형태로 투여되거나, 또는 본 분야에서 당업자에게 공지되어 있는 경피 피부 패치의 형태를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해, 투여량(dose)의 투여는 투여 요법(regimen)에 전체에 걸쳐 간헐적이라기 보다는 당연히 연속적일 것이다. 본 발명의 화합물 및 조합물은 또한 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르와 같은 염기를 사용하는 좌제로서 전달될 수도 있다.
- [0144] [00127] 본 발명의 화합물이 인간 대상체에게 투여되는 경우, 1일 투여량은 개별 환자의 연령, 체중, 성별 및 반응뿐만 아니라 환자 증상의 심각도에 따라 일반적으로 변화하는 투여량을 가지고 처방 의사에 의하여 통상적으로 결정될 것이다.
- [0145] H. 대사산물 및 전구약물:
- [0146] [00128] 본 발명의 조합물은 또한 식 (I)의 크로멘 화합물의 대사산물 및/또는 전구약물 및 제2화합물의 조합물

을 포함한다. 일 구현예에서, 조합물은 크로멘 화합물의 대사산물 또는 전구약물 및 제2화합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 조합물은 크로멘 화합물, 및 제2화합물의 대사산물 또는 전구약물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조합물은 크로멘 화합물의 대사산물 또는 전구약물, 및 제2화합물의 대사산물 또는 전구약물을 포함한다.

[0147] 실시예

[0148] [00129] 실시예 1: 결장세포암에서의 조합물의 항종양 효과

[0149] [00130] 이 연구는 (S)-6-브로모-8-트리뷰테로메틸-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카르복시산(화합물 A01), 선택적 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제의 에블로티닙과의 조합이 갖는, HT-29 이종이식 무린 결장 암종 모델에서 종양 성장에 대한 효과를 평가하였다.

[0150] [00131] HT-29 세포를 1주일 동안 배지에서 배양하였다. 소화 후 세포를 800-1500 rpm으로 3-5분 동안 원심분리하였다. 세포를 PBS로 세척하고 동일한 조건 하에서 다시 원심분리하였다. 세포를 PBS 중에 현탁시켜 12.5×10^7 세포/mL의 최종 농도로 하였다. HT-29 세포 현탁액 200 L를 마우스 좌측 앞다리 겨드랑이에 피하 주사하였다(마우스 당 2.5×10^6 HT-29 세포).

[0151] [00132] CB17SCID 수컷 마우스 48마리에 2.5×10^6 HT29 세포를 이식하였다. 종양의 성장은 캘리퍼와 방정식: $V = \pi \times a \times b^2 / 6$ 를 사용하여 각 동물에 대해 계산되었다. 종양이 대략 75 mm^3 의 크기에 도달하면, 마우스를 무작위로 6개의 치료군 중 하나로 할당하였다: 비히클, 1 mg/kg 화합물 A01, 1 mg/kg 화합물 A01 + 50 mg/kg 에블로티닙, 10 mg/kg 화합물 A01, 10mg/kg 화합물 A01 + 50 mg/kg 에블로티닙, 50 mg/kg 에블로티닙. 화합물 A01을 2% DMSO, 4% 에탄올, 4% 피마자유(castor oil) 및 90% ddH₂O에 용해시켰다.

[0152] [00133] 무작위 배정 직후부터 시작하여 화합물 A01 및 에블로티닙을 경구 위관영양법(gavage)에 의해 매일 투여하고 22일 동안 계속하였다. 무작위 배정 후 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 및 22일에 마우스 무게 및 종양 체적을 측정하였다. 24일에 각 동물로부터 종양 조직을 수집하여 화합물 A01, 에블로티닙 및 PGE2 레벨을 측정하였다.

[0153] [00134] 모든 동물은 종양을 발생시켰다. 연구기간 동안 치료 그룹간에 체중의 차이는 없었다(표 6)

[0154] [00135] 표 6: 체중 (g)

	0 일	3 일	6 일	9 일	12 일	15 일	18 일	21 일	22 일
비히클	23.4 ±0.4	22.9 ±0.4	21.9 ±1.4	21.9 ±1.4	21.8 ±1.6	21.1 ±1.5	20.6 ±1.4	20.7 ±1.8	21.1 ±1.9
화합물 A01 1 mg/kg	23.4 ±0.4	22.4 ±0.5	21.6 ±1.2	20.7 ±1.1	21.7 ±1.3	20.0 ±1.1	19.9 ±1.0	19.9 ±0.9	20.0 ±1.2
화합물 A01 10 mg/kg	23.5 ±0.7	22.7 ±0.5	22.0 ±1.0	21.2 ±1.1	20.8 ±1.2	21.4 ±1.3	21.4 ±1.5	21.4 ±1.5	21.7 ±1.3
화합물 A01 1 mg/kg + 에블로티닙 50 mg/kg	23.2 ±1.2	22.9 ±1.3	22.3 ±1.7	21.5 ±1.9	20.8 ±2.1	19.5 ±2.0	20.6 ±1.9	20.7 ±1.7	20.6 ±1.7
화합물 A01 10 mg/kg + 에블로티닙 50 mg/kg	23.8 ±0.3	22.7 ±0.5	22.0 ±1.0	21.7 ±0.6	21.2 ±1.1	20.8 ±1.2	21.4 ±1.3	21.4 ±1.5	21.7 ±1.3
에블로티닙 50 mg/kg	22.4 ±1.2	22.4 ±0.8	22.3 ±1.1	20.6 ±0.8	20.6 ±1.5	20.5 ±1.5	20.7 ±1.3	21.0 ±0.9	21.2 ±0.9

[0155]

[0156] [00136] 비히클-처리된 마우스와 비교했을 때, 1 mg/kg 화합물 A01 + 50 mg/kg 에블로티닙의 조합물은 종양 성장을 66% 지연시켰다. 비히클-처리된 마우스와 비교할 때 10 mg/kg 화합물 A01 + 50 mg/kg 에블로티닙의 조합물은 종양 성장을 60% 감소시켰다. 10 mg/kg 화합물 A01은 비히클에 비해 51%의 종양 성장 억제만을 보인 반면, 에블로티닙 단독은 비히클 성장과 비교하여 38%의 종양 성장 억제를 나타냈다(표 7, 도 1).

[0157] [00137] 표 7: 치료 그룹별 종양 부피 (mm³)

	0일	3일	6일	9일	12일	15일	18일	21일	22일
비히클	73.0 ±9.4	173.3± 54.5	214.3 ±95.0	380.4 ±122.4	476.3 ±147.4	648.7 ±182.7	926.9 ±200.5	1163.1 ±315.9	1255.9 ±383.9
화합물 A01 1 mg/kg	71.8 ±9.1	143.8± 25.4	194.2± 33.2	301.1 ±135.6	344.8 ±71.9	459.4 ±60.4	820.6 ±151.9	899.0 ±224.9	921.1 ±286.5
화합물 A01 10 mg/kg	70.1 ±10.4	145.2± 42.5	186.9± 44.1	235.1 ±71.8	292.1 ±79.8	309.7 ±74.6	497.5 ±143.7	592.1 ±92.8	612.1 ±112.1
화합물 A01 1 mg/kg + 에를로티닙 50 mg/kg	71.8 ±10.4	142.0± 22.2	159.2± 28.0	215.0 ±51.6	241.1 ±76.7	304.4 ±39.8	429.7 ±120.2	476.4 ±133.8	497.7 ±162.5
화합물 A01 10 mg/kg + 에를로티닙 50 mg/kg	70.1 ±15.5	143.7± 27.6	155.5± 39.6	210.1± 67.8	215.7 ±69.6	249.1 ±64.1	395.5 ±115.4	414.6 ±151.4	432.7 ±195.1
에를로티닙 50 mg/kg	73.7 ±4.3	156.9± 32.9	192.0± 56.8	241.0 ±107.5	299.1 ±70.8	394.5 ±98.5	641.1 ±210.5	691.4 ±200.4	774.8 ±294.2

[0158]

[0159] [00138] 에를로티닙의 경구 투여는 투여 후 2 및 6 시간에 화합물 A01의 혈장 농도에 영향을 주었다(표 8)

[0160] [00139] 표 8: 화합물 A01 및 에를로티닙의 혈장 농도 (평균 ± SD, µg/L)

치료 그룹	화합물 A01 투여 후 2 시간	화합물 A01 투여 후 6 시간
비히클	0	0
화합물 A01 1mg/kg	3613.75±1348.90	2253.75±529.07
화합물 A01 1mg/kg + 에를로티닙 50mg/kg	2871.25±670.57	3275±868.48
화합물 A01 10mg/kg	28437.5±6016.14	19134.38±5165.73
화합물 A01 10mg/kg + 에를로티닙 50mg/kg	27968.75±8782.44	24471.88±8974.32
치료 그룹	에를로티닙	에를로티닙
비히클	0	0
에를로티닙 50mg/kg	3340±1591.89	1263.3±520.46
화합물 A01 1mg/kg + 에를로티닙 50mg/kg	2525±1202.16	3692.5±1472.44
화합물 A01 10mg/kg + 에를로티닙 50mg/kg	2185.63±1182.86	1951.25±1039.99

[0161]

[0162] [00140] 에를로티닙 단독의 부재에서 종양 내 화합물 A01의 양과 비교하여, 에를로티닙의 첨가는 화합물 A01의 종양 내 레벨을 1.5배 증가시켰다(표 9).

[0163] [00141] 표 9: 화합물 A01 및 에블로티닙의 종양 내 농도 (평균±SD, ug/g)

치료 그룹	화합물 A01	에블로티닙
비히클	0	0
화합물 A01 1mg/kg	1478.5±652.1	
화합물 A01 1mg/kg+에블로티닙-50mg/kg	2243.5±887.1	13225±3017.7
화합물 A01 10mg/kg	9720±2758.7	
화합물 A01 10mg/kg+에블로티닙-50mg/kg	14745±4758	7800±3299
에블로티닙-50mg/kg		<80

[0164]

[0165] [00142] 화합물 A01 단독 또는 에블로티닙과 조합하여 종양 내의 PGE2 수준을 66-100%로부터 억제하였다(표 10).

[0166] [00143] 표 10: PGE2의 종양 내 농도 (평균±SD, ug/g)

치료 그룹	PGE2
비히클	246.7±104.3
화합물 A01 1mg/kg	14.01±30.3
화합물 A01 1mg/kg + 에블로티닙-50mg/kg	85.3±110.9
화합물 A01 10mg/kg	0
화합물 A01 10mg/kg + 에블로티닙-50mg/kg	12.8±18.3
에블로티닙-50mg/kg	160.6±89.5

[0167]

[0168] [00144] 종양 성장을 늦추는 것에 있어서, 화합물 A01 단독 투여는 50 mg/kg에 에블로티닙보다 우수했다. 그러나, 각 치료제의 단독보다 비히클과 비교할 때, 화합물 A01 + 에블로티닙의 조합물은 가장 큰 종양 성장 억제를 보였다. 에블로티닙과 결합했을 때 1 또는 10 mg/kg로 투여된 화합물 A01 간에는 거의 차이가 없었다.

[0169] [00145] 실시예 2: 결장 세포 암에서의 조합물의 항-종양 효과

[0170] [00146] 이 실험은 CT26 이종이식 무린 결장암 모델에서 종양 성장에 대한 에블로티닙과 조합된 화합물 A01를 평가하였다.

[0171] [00147] CT26.WT 세포를 표준 조건 하에 배양하였다. 그들은 트립신으로 수확하고 PBS로 세척하였다. 10⁵개의 세포를 6주령의 암컷 BALB/c 마우스의 오른쪽 옆구리 속으로 100 µL의 총 부피로 주입하였다. 종양 크기는 가장 긴 직경 및 그 수직의 평균으로 정량화하였다. 마우스는 셀레코시브(celecoxib), 화합물 A01 또는 비히클 (10% DMSO / 50% PEG400 / 40% 물)을 0일부터 매일 경구로(per o.s.) 투여받았다. 종양 세포 접종 후 5 내지 9 일(평균 종양 직경이 약 5 mm일 때)부터, 항-PD-1 단일클론 항체(clone RMP1-14, BioXCell)를 200 µg/마우스로 복강 내(i.p.) 투여하였고, 그 다음 최대 6회의 주입에 대해 3 내지 4일마다 투여하였다.

[0172] [00148] COX-2 억제제(화합물 A01 또는 셀레코시브)와 항-PD1 항체의 병용 요법을 받은 마우스는 접종 후 50일 까지 종양을 완전히 거부 하였다. 대조적으로, 단일 요법(셀레코시브, 화합물 A01 또는 항-PD1 항체 단독)은 종양 성장을 예방하지 못했다(도 2). 어떤 치료 요법도 체중 감소를 유발하지 않았다. 병용 요법은 비히클 처리된 마우스와 비교하여, IL-6, IFN-γ, IL-1β, TNF-α, 및 PGE2의 종양 내 수준을 감소시켰다.

[0173] [00149] 실시예 3: 결장 세포 암종에 대한 면역 반응에 미치는 조합물의 효과

[0174] [00150] 암컷 BALB/c 마우스에게 실시예 2에서와 같이 10⁵ CT26 결장직장 암세포를 접종하였다. COX-2 억제제(셀레코시브 또는 화합물 A01) 또는 비히클을 매일 경구 투여(per o.s.)하였다. 항-PD1 항체를 접종 후 9일과 14일에 복강 내(i.p.) 투여하였다(200 µg/마우스). 종양은 16일(첫번째 항-PD1 투여 후 7일)에 분석하였다.

[0175] [00151] 16일에는 그룹 간에 종양의 크기나 체중에 차이가 없었다. 비히클 처리된 마우스와 비교하여, 화합물 A01 단일 요법 또는 병용 요법으로 종양 속에 CD45⁺ 세포(백혈구), CD3⁺, CD8⁺, CD8⁺IFN⁺, CD4⁺IFN⁺, CD8⁺TNF⁺, 및 CD4⁺TNF⁺ 세포 침윤이 증가했다. 항-PD1 항체를 단독으로 또는 COX-2 억제제와 병용 투여하면 종양 내

CD4⁺Foxp3⁺ 세포 수가 증가했다. 화합물 A01 단독 처리만으로 CD8⁺ T 세포 대 Foxp3⁺ T 세포(CD8⁺ T cells to Foxp3⁺ T cells)의 비율이 증가했다. 셀레룩시브 단독으로는 CD8⁺ T 세포 대 Foxp3⁺ T 세포의 비율이 증가하지 않았다. GR-1⁺ 골수-유래 억제 세포(MDSCs)에 대한 명백한 효과는 없었다. 병용 요법은 비장 CD4⁺IFN⁺ 세포의 수를 증가시켰다.

[0176] [00152] 실시예 4: 크로멘 및 항 PD-L1 항체의 조합물이 종양 성장 및 면역 반응에 미치는 영향

[0177] [00153] 이 실험은 결장암의 무린 모델에서 화합물 A01 단독 및 항-PD-L1 항체와 조합된 것의 치료에 대한 면역 반응에 대한 효과를 평가하였다.

[0178] [00154] CT26 무린 결장암 세포를 실시예 2에서와 같이 준비하였다. 암컷 엔비고(Envigo) BALB/c (BALB/cAnNHsd)에 PBS(200 L)에 현탁된 5x10⁵ CT26 세포를 높은 거드랑이(앞다리 바로 아래) 내에서 피하로 접종하였다. 마우스를 7개 그룹으로 나누었다: 비히클(그룹 1), 항체 대조군(래트 IgG2b 이소 타입)(그룹 2), 항-mPD-L1 (클론 10F9G2)(그룹 3), 화합물 A01(그룹 4), 화합물 A01 + 항체 대조군(그룹 5), 화합물 A01 + 항-mPD-L1(그룹 6), 및 1 mg/kg의 화합물 A01 + 항-mPD-L1 (그룹 7). 접종 후 3일, 6일, 9일, 12일 및 16일에 항체는 복강 내(via i.p.) 주사로 투여하였다. 화합물 A01은 매일 경구 투여하였다. 16일째 최종 투여 2시간 후에 마우스를 안락사시키고 샘플을 시험을 위해 준비하였다.

[0179] [00155] 화합물 A01 또는 항-mPD-L1에 의한 치료는 비히클 및 이소타입 대조군에 비해 종양 성장을 느리게 했다 (모든 투여량은 지시된 경우를 제외하고는 10 mg/kg임).

[0180] [00156] 표 11: 종양 성장(mm³)에 대한 화합물 A01 및 항-mPD-L1의 효과

치료	3 일	4 일	6 일	9 일	11 일	13 일	16 일
비히클	0	0	33	175	465	1007	2001
항체 대조군	0	0	36	151	293	601	1297
항-mPD-L1	0	0	33	172	287	623	849
화합물 A01	0	0	8	97	242	442	759
화합물 A01 + 항체 대조군	0	0	16	11	229	511	973
화합물 A01 + 항-mPD-L1	0	0	8	116	221	474	896
화합물 A01* + 항-mPD-L1	0	0	8	120	221	369	797

*: 1 mg/kg 화합물 A01

[0181]

[0182] [00157] 안락사시킨 후, 종양을 제거하고 살아있는 세포를 회복시키기 위해 가공하였다. 적혈구가 제거되었다. 세포를 표면 마커에 대해 염색하고, 적용 가능한 경우 세포 내 염색을 위해 투과화시켰다. 세포를 세척하고 유동 세포계측 염색 완충액에 부유시키고 유동 세포계측법을 통해 분석하였다.

[0183] [00158] 표 12는 화합물 A01(다르게 지시되지 않은 한 10 mg/kg) 및 항-mPD-L1(10 mg/kg)의 면역 반응에 대한 효과를 보여준다. 화합물 A01은, 단독 및 항-mPD-L1와 조합되어, 종양 내 CD4⁺CD8⁻ T 세포(총 CD45⁺ 세포의) 퍼센트를 증가시켰다. 화합물 A01 및 항-mPD-L1 둘 모두 종양 내 CD8⁺CD4⁻ T 세포(총 CD45⁺ 세포의) 퍼센트를 증가시켰다. 화합물 A01은 Ki67⁺ CD8⁺ 및 PD-1⁺CD8⁺ T 세포(총 CD8⁺CD4⁻ T 세포의) 레벨을 감소시켰다. 치료는 Tregs(CD25⁺Foxp3⁺) 및 MDSCs(CD11b⁺Ly6G⁺)(총 CD45⁺ 세포의 퍼센트로서)의 상대적인 수에 최소의 영향을 가졌다. 조합 치료는 CD8⁺ T 세포 대 Tregs의 비율을 증가시켰다. 도 3은 CD8⁺ 세포 퍼센트를 종양 회기와 관련시킨다. 도 4는 CD8⁺ 그룹 간의 통계적 차이를 보여준다.

[0184] [00159] 표 12: 화합물 A01 및 항-mPD-L1의 종양 내(intratatumoral) 면역 반응에 대한 효과

치료	CD4 ⁺ CD8 ⁻	CD8 ⁺ CD4 ⁻	Ki67 ⁺ CD8 ⁺	PD-1 ⁺ CD8 ⁺	Tregs	MDSCs
비히클	0.80	2.49	19.79	83.09	1.90	9.47
항체 대조군	0.86	2.75	15.64	81.39	2.08	10.43
항-mPD-L1	0.87	3.77	13.02	74.55	2.17	10.92
화합물 A01	1.01	6.32	13.75	84.36	2.29	12.09
화합물 A01 + 항체 대조군	1.46	3.42	7.82	78.84	2.63	9.63
화합물 A01 + 항-mPD-L1	1.69	6.80	7.46	79.05	2.59	8.82
화합물 A01* + 항-mPD-L1	1.60	6.72	7.92	74.28	2.48	9.60

*: 1 mg/kg 화합물 A01

[0185]

[0186] [00160] 실시예 5: 화합물 A01의 HT-29 종양 성장 및 종양 내 PGE2에 대한 효과

[0187] [00161] 이 연구는 HT-29 이종 이식편 무린 결장암 모델에서 종양성 PGE-2 효과에 대한 화합물 A01과 셀레콕시브의 효과를 비교하였다.

[0188] [00162] HT-29 세포를 제조하고 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표준 방법으로 이식하였다.

[0189] [00163] 2.5×10^6 HT-29 세포를 42 CBI7SCID 마우스에 이식하였다. 종양 크기가 75mm^3 에 도달한 후에, 마우스를 6개 치료 그룹 중의 하나로 무작위로 배정하였다: 비히클, 10 mg/kg 셀레콕시브, 0.1 mg/kg 화합물 A01, 0.3 mg/kg 화합물 A01, 1 mg/kg 화합물 A01, 3 mg/kg 화합물 A01, 10 mg/kg 화합물 A01. 화합물 A01을 2% DMSO, 4% 에탄올, 4% 피마자유(castor oil), 및 90% ddH2O에 용해시켰다.

[0190] [00164] 화합물 A01 및 셀레콕시브를 무작위 배정 직후부터 경구 위관 영양법에 의해 매일 투여하고 22일 동안 계속하였다. 무작위 배정 후 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 및 22일에 마우스 무게 및 종양 체적을 측정하였다. 투여 22일 후, 각 동물로부터의 혈액을 투여 후 2시간 및 6시간에 수집하였다. 혈장 중의 화합물 A01의 농도를 측정하였다. 24일에 각 동물로부터 종양 조직을 수집하여 화합물 A01, 셀레콕시브 및 PGE2 수준을 결정하였다.

[0191] [00165] 표 13은 종양 체적에 대한 10 mg/kg 셀레콕시브 또는 화합물 A01의 다양한 용량의 효과를 나타낸다. 표 14는 화합물 A01 또는 셀레콕시브로 치료한 후 종양 내 평균 PGE-2 혈장 농도를 나타낸다.

[0192] [00166] 표 13: 치료 그룹별 종양 부피 (mm^3)

치료 그룹	0 일	3 일	6 일	9 일	12 일	15 일	18 일	21 일	22 일
비히클	61.2 ± 12.3	92.9 ± 26.5	165.2 ± 77.9	203.8 ± 98.2	387.3 ± 216.0	418.01 ± 86.1	776.5 ± 307.3	1127.9 ± 413.3	1200.7 ± 377.2
셀레콕시브 10mg/kg	67.9 ± 10.3	81.8 ± 11.3	143.4 ± 34.6	244.5 ± 44.5	285.5 ± 73.9	380.9 ± 40.9	541.2 ± 123.4	736.1 ± 197.1	803.4 ± 214.2
화합물 A01 0.1mg/kg	65.8 ± 11.0	88.5 ± 28.4	165.0 ± 50.2	283.1 ± 68.8	360.3 ± 103.1	416.8 ± 105.1	640.9 ± 171.9	900.4 ± 158.3	987.7 ± 108.4
화합물 A01 0.3mg/kg	70.9 ± 8.6	83.8 ± 12.6	132.9 ± 44.0	231.5 ± 39.4	298.2 ± 85.9	350.7 ± 66.1	530.8 ± 194.4	723.5 ± 169.0	753.5 ± 302.4
화합물 A01 1mg/kg	68.5 ± 14.5	85.2 ± 23.5	152.8 ± 44.3	239.8 ± 103.2	311.1 ± 45.7	364.8 ± 119.4	532.6 ± 144.4	730.9 ± 249.1	772.1 ± 128.8
화합물 A01 3mg/kg	68.4 ± 11.1	80.3 ± 15.3	121.9 ± 21.8	190.1 ± 45.2	279.5 ± 55.5	329.1 ± 38.5	445.1 ± 66.5	622.8 ± 182.3	699.4 ± 225.8
화합물 A01 10mg/kg	69.0 ± 11.9	83.9 ± 19.7	107.7 ± 43.9	176.0 ± 43.9	257.7 ± 82.4	332.0 ± 65.4	357.3 ± 65.4	453.6 ± 97.9	561.8 ± 148.7

[0193]

[0194] [00167] 표 14: 치료 그룹별 종양성 PGE-2 혈장 농도

치료 그룹	평균 PGE-2 (ng/g)
비히클	329.7 ± 252.4
셀레콕시브 - 10mg/kg	233.3 ± 267.2
화합물 A01 - 0.1mg/kg	203.9 ± 157.9
화합물 A01 - 0.3mg/kg	237.3 ± 119.8
화합물 A01 - 1mg/kg	90.7 ± 105.1
화합물 A01 - 3mg/kg	94.3 ± 78.4
화합물 A01 - 10mg/kg	45.5 ± 73.4

[0195]

[0196] [00168] 실시예 6 : CT26 종양 성장 및 종양 내 PGE2에 대한 화합물 A01의 효과

[0197] [00169] 이 실험은 셀레콕시브와 비교하여 화합물 A01의 효능, 그리고 그들의 프로스타글란딘 E2(PGE2) 수준 및 CT26.WT 무린 결장암을 가진 Balb/c 암컷 마우스 내의 T-세포 억제에 대한 효과를 평가했다. 또한, 혈액 및 종양에서의 화합물 A01 농도의 분석이 수행되었다.

[0198] [00170] CT26 무린 결장 암종 세포를 실시예 2에서와 같이 제조하였다. 암컷 하란(Harlan) Balb/c 마우스 (BALB/cAnNHsd)에 PBS(200 μ L)에 현탁한 5×10^5 CT26 세포를 높은 거드랑이(앞다리 바로 아래)내에 피하 투여 하였다. 모든 동물에 대한 평균 종양 부피가 약 79mm^3 (그룹 평균, $75\text{--}83 \text{mm}^3$ 범위)인 경우 8일째 종양 부하의 캘리퍼스 측정 추정치를 기반으로 모든 마우스를 연구 그룹으로 분류했다. 마우스를 다음의 10개 그룹으로 분류하였다: 비히클 대조군(그룹 1), 30 mg/kg 화합물 A01(그룹 2), 10 mg/kg 화합물 A01(그룹 3), 3 mg/kg 화합물 A01(그룹 4), 1 mg/kg 화합물 A01 (그룹 5), 0.3 mg/kg 화합물 A01(그룹 6), 30 mg/kg 셀레콕시브(그룹 7) 및 10 mg/kg 셀레콕시브(그룹 8).

[0199] [00171] 표 15는 종양 부피에 대한 10 mg/kg의 셀레콕시브 또는 화합물 A01의 다양한 용량의 효과를 나타낸다. 표 16은 화합물 A01 또는 셀레콕시브로 처리한 후 평균 종양 내 PGE-2 혈장 농도를 나타낸다.

[0200] [00172] 표 15: 치료 그룹 별 CT26 종양 부피 (mm^3)

치료 그룹	8 일	10 일	13 일	15 일	17 일
비히클 (그룹 1)	82 ± 6	162 ± 18	371 ± 58	681 ± 84	1008 ± 122
화합물 A01 30 mg/kg (그룹 2)	78 ± 5	119 ± 8	309 ± 34	563 ± 89	897 ± 101
화합물 A01 10 mg/kg (그룹 3)	79 ± 6	121 ± 14	257 ± 35	590 ± 109	758 ± 130
화합물 A01 3 mg/kg (그룹 4)	83 ± 3	127 ± 11	314 ± 49	560 ± 79	834 ± 114
화합물 A01 1mg/kg (그룹 5)	78 ± 5	118 ± 17	286 ± 48	433 ± 67	689 ± 114
화합물 A01 0.3 mg/kg (그룹 6)	80 ± 6	139 ± 15	460 ± 73	694 ± 116	1123 ± 198
셀레콕시브 30 mg/kg (그룹 7)	76 ± 5	131 ± 17	415 ± 66	685 ± 93	1046 ± 144
셀레콕시브 10 mg/kg (그룹 8)	79 ± 4	134 ± 11	369 ± 42	594 ± 84	904 ± 92

[0201]

[00173] 표 16: 치료 그룹별 CT26 종양성 PGE-2 혈장 농도 (ng/g)

치료 그룹	평균 PGE-2 농도	표준 편차
비히클 (그룹 1)	1180	610
화합물 A01 30 mg/kg (그룹 2)	150	60
화합물 A01 1 mg/kg (그룹 5)	278	141
화합물 A01 0.3 mg/kg (그룹 6)	670	300
셀레콕시브 10 mg/kg (그룹 8)	1140	690

[00174] 실시예 7 : CT26 종양 성장 및 종양 내 PGE2에 대한 화합물 A01 및 항-PD-L1의 효과

[00175] 이 실험은 결장암의 뮌 모델에서 화합물 A01 단독 또는 항-PD-L1 항체와 병용 치료한 PGE-2 혈장 농도에 대한 효과를 평가한다.

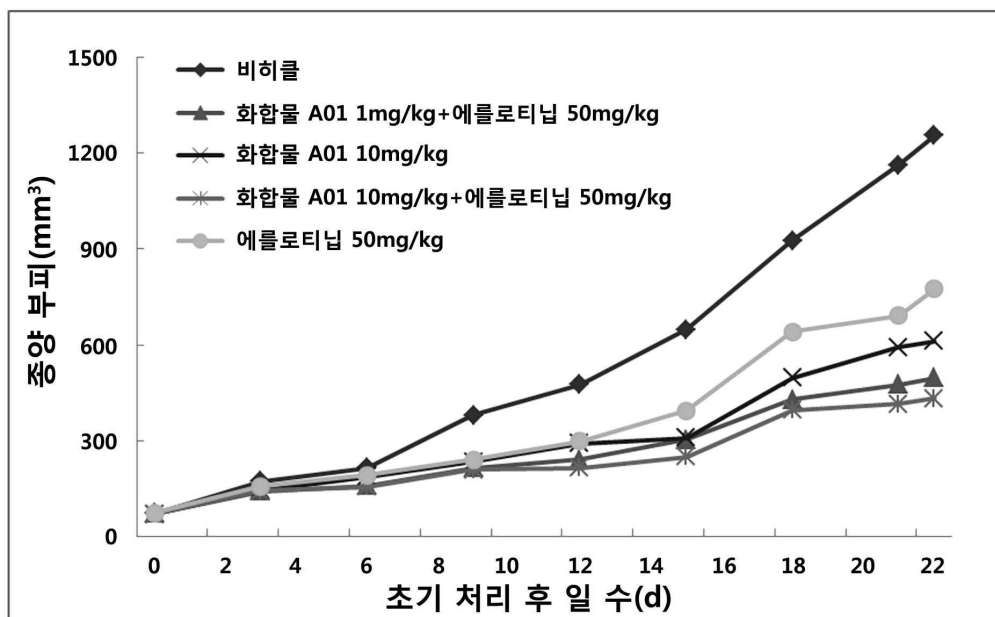
[00176] CT26 뮌 결장 암종 세포를 실시예 4에서와 같이 제조하였다. 암컷 엔비고 BALB/c (BALB/cAnNHsd) 마우스에게 실시예 4에 기술된 바와 같이 5×10^5 CT26 세포를 접종한다. 그 다음 마우스를 대조군과 치료군으로 나누고, 화합물 A01 단독으로, 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 치료한다. 종양 크기 및 종양성 PGE-2 혈장 농도를 측정한다.

[00177] 전술한 구현예들은 본 발명의 관점들을 설명하기 위한 것일 뿐이다. 이들 구현예들은 본 특허에 대한 어떤 제한으로 간주되어서는 안된다. 당업자는 본 발명의 개념을 벗어나지 않고 다양한 변형 및 개선을 행할 수 있으며, 이러한 변형 및 개선은 본 발명의 보호 범위에 속할 것임을 주목하여야 한다. 따라서, 본 발명의 보호 범위는 청구 범위에 속한다.

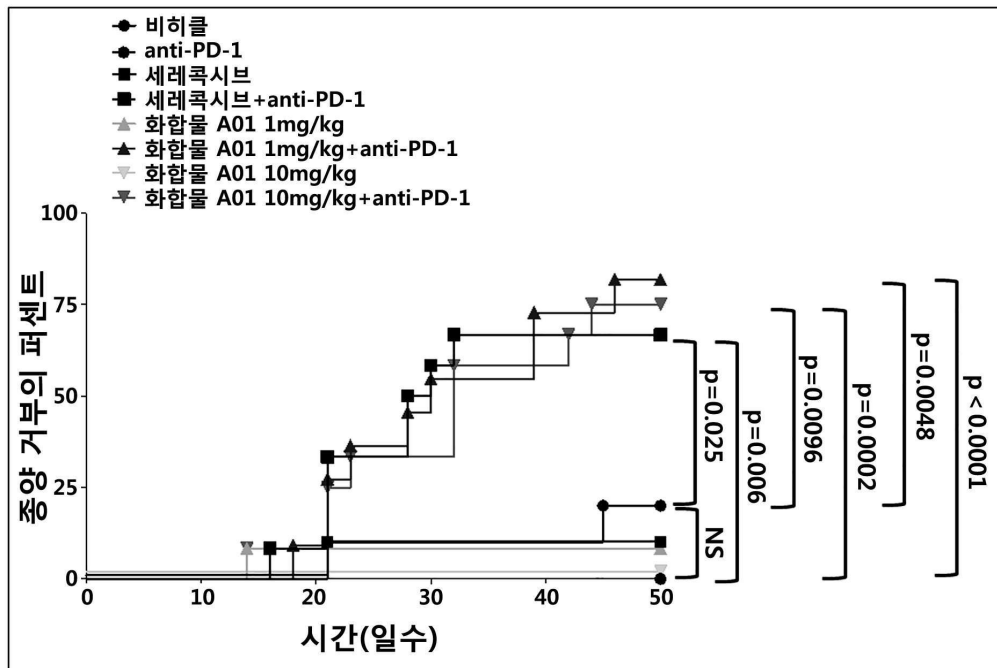
[00178] 언급된 모든 문서는 여기에 쓰여진 것처럼 참조로 통합된다. 본 발명의 요소 또는 그의 예시적인 구현예(들)를 도입 할 때, "일(a)", "일(an)", "그(the)" 및 "상기(said)"라는 용어는 하나 이상의 요소가 있음을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "갖는"은 포괄적인 것으로 의도되고 나열된 요소 이외의 추가적인 요소가 있을 수 있음을 의미한다. 본 발명이 특정 구현예와 관련하여 설명되었지만, 이들 구현예의 세부 사항은 제한으로 해석되어서는 안된다.

도면

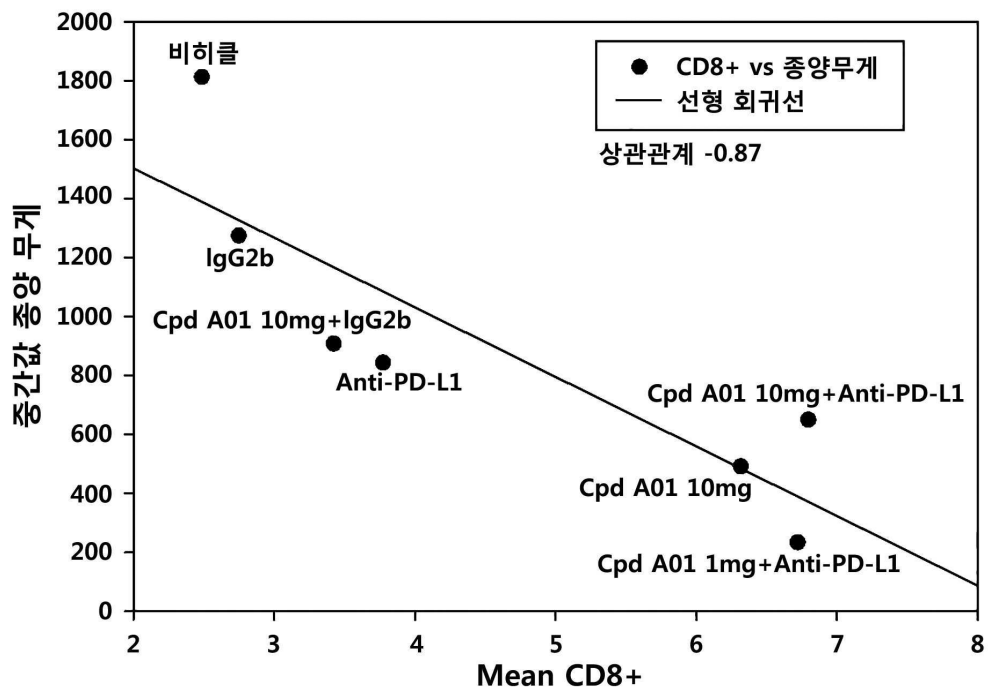
도면1



도면2



도면3



도면4

