

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0167407
(43) 공개일자 2023년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)

(2006.01) A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/4545

A61K 31/502 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61K 31/337 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7038222

(22) 출원일자(국제) 2022년04월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년11월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/024119

(87) 국제공개번호 WO 2022/217123

국제공개일자 2022년10월13일

(30) 우선권주장

63/172,644 2021년04월08일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트
205, 1700 오웬스 스트리트

(72) 발명자

갈로타 마릴레나

미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트
205, 1700 오웬스 스트리트, 씨/오 누릭스 테라퓨
틱스 인코포레이티드

귀두치 크리스티아나

미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트
205, 1700 오웬스 스트리트, 씨/오 누릭스 테라퓨
틱스 인코포레이티드

(74) 대리인

특허법인한얼

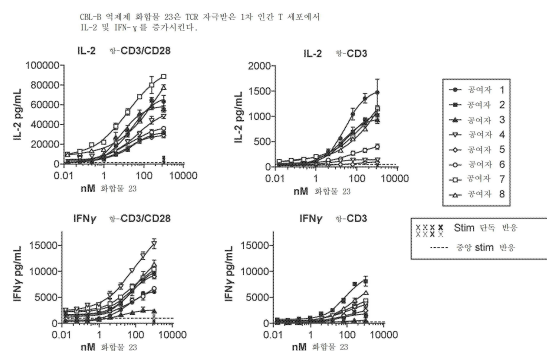
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 CBL-B 억제제 화합물을 이용한 조합 요법

(57) 요약

본 개시내용은 Cbl-b 억제제 화합물을 이용한 조합 요법, 및 Cbl-b 화합물의 조합을 포함하는 조성물 및 키트에 관한 것이다. 또한, 예컨대, 치료 방법에서와 같이 Cbl-b 화합물의 조합 및 이의 조성물을 사용하는 방법도 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/39541 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/277,122 2021년11월08일 미국(US)
63/290,619 2021년12월16일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

질환 또는 병태(condition)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(subject)에게

(a) 유효량의 Cbl-b 억제제 화합물; 및

(b) 하나 이상의 체크포인트 억제제(checkpoint inhibitor)를 투여하는 단계를 포함하는,

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 NK 세포 매개 ADCC를 촉발(triggering)시키는 작용제(agent)를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 CTLA-4 축 길항제(axis antagonist), CTLA-4 결합 길항제, LAG3 축 길항제, LAG3 결합 길항제, PD-1 축 길항제, PD-1 결합 길항제, TIGIT 축 길항제, TIGIT 결합 길항제, TIM3 결합 길항제, TIM3 축 길항제, VISTA 축 길항제, VISTA 결합 길항제, CD47 축 길항제, CD47 결합 길항제, HER2 축 길항제, 또는 HER2 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 HER2 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 리톡시마를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 오파투무마를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 트라스투주마를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 PD-1 축의 소분자 차단제를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 PD-1 축을 억제시키는 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 PD-1 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 항체 PD-1 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제3항에 있어서, 항체 PD-1 결합 길항제가 펙트롤리주마인 것인 방법.

청구항 13

제3항에 있어서, 항체 PD-1 결합 길항제가 니볼루맙인 것인 방법.

청구항 14

제3항에 있어서, 항체 PD-1 결합 길항제가 세미플리맙인 것인 방법.

청구항 15

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 항체 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제10항에 있어서, PD-L1 결합 길항제가 아테졸리주맙인 것인 방법.

청구항 18

제10항에 있어서, PD-L1 결합 길항제가 아벨루맙인 것인 방법.

청구항 19

제10항에 있어서, PD-L1 결합 길항제가 더발루맙인 것인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 PD-L2 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제3항에 있어서, 하나 이상의 PD-1 축 길항제가 항체 PD-L2 결합 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 CA-170, BMS-8, BMS-202, BMS-936558, CK-301, AUNP12, 아벨루맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 더발루맙, AMP-224, MEDI0680/AMP-514, PDR001, 세미플리맙, TSR-042, 티슬레리주맙/BGB-A317, CK-301, BMS-936559, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 제놀립주맙, A167, MGA012, PF-06801591, LY3300054, FAZ053, PD-11, CX-072, BGB-A333, BI 754091, JNJ-63723283, AGEN2034, CA-327, CX-188, STI-A1110, JTX-4014, (LLY) AM0001, CBT-502, FS118, XmAb20717, XmAb23104, AB122, KY1003, RXI-762, PRS-33, ALPN-202, TSR-075, MCLA-145, MGD013, 및 MGD019로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게

(a) 유효량의 Cbl-b 억제제 화합물; 및

(b) 하나 이상의 PARP 억제제를 투여하는 단계를 포함하는,

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 하나 이상의 PARP 억제제가 올라파립, 탈라조파립, 및 니라파립으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 하나 이상의 PARP 억제제가 올라파립을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 하나 이상의 체크포인트 억제제가 탈라조파립을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 하나 이상의 PARP 억제제가 니라파립을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게

(a) 유효량의 Cbl-b 억제제 화합물; 및

(b) 하나 이상의 타산 억제제를 투여하는 단계를 포함하는,

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, 하나 이상의 타산 억제제가 파클리탁셀 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 30

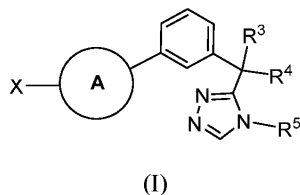
제23항에 있어서, 하나 이상의 타산 억제제가 파클리탁셀을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

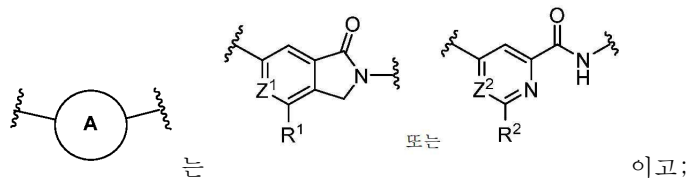
제23항에 있어서, 하나 이상의 타산 억제제가 도세탁셀을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Cbl-b 억제제 화합물이 하기 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 입체이성질체, 호변이성질체, 염, 또는 용매화물인 것인 방법:



상기 식에서



Z^1 은 CH 또는 질소이고;

Z^2 은 CH 또는 질소이고;

R^1 은 $-CF_3$ 또는 시클로프로필이고;

R^2 은 $-CF_3$ 또는 시클로프로필이고;

R^3 은 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 할로알킬이고;

R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로시클릴, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고,

여기서 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기는 1 내지 5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 이들은 각각 1 내지 5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환되고;

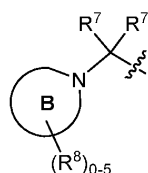
R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^6 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, 히드록시, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-CN$,

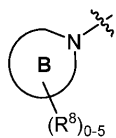
C_1-C_6 알킬- CN , C_1-C_6 알킬- OH , 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나; 또는

동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_6 시클로알킬 또는 스피로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

X 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬- OH , C_1-C_6 알킬- CN , 1 내지 5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된



C_3-C_6 시클로알킬, 또는 이고;



는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴 또는 5- 내지 8-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 1 내지 5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬- OH , 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나; 또는

2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^8 은 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬- CN , C_1-C_6 알킬- OH ,

C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, 또는 $-O(C_1-C_6$ 알킬)이거나; 또는

2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된(fused) C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Cb1-b 억제제 화합물이 표 1 중의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태가 암인 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태가 고형 종양인 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태가 혈액암인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 4월 8일 출원된 미국 가출원 번호 63/172,644, 2021년 11월 8일 출원된 미국 가출원 번호 63/277,122; 및 2021년 12월 16일 출원된 미국 가출원 번호 63/290,619의 이익을 주장한다. 각 우선권 특허 출원의 내용은 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본원에서는 Cbl-b 억제제 화합물을 이용한 조합 요법, 제약 조성물을 비롯한, 그를 투여하기 위한 조성물, 및 그를 투여하기 위한 키트를 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 세포 증식 및 암 치료 및 예방에 유용하다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 카시타스 B-계통 림프종 프로토-온코진-b(Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene-b: Cbl-b)는 T 세포 활성화를 음성적으로 조절하는 E3 유비퀴틴 리가제이다 (문헌 [Wallner *et al.*, Clin. Dev. Immunol., 2012: 692639]). 특정 Cbl-b 억제제 화합물은 Cbl-b가 T 세포의 하향 조절에서 역할을 하는 억제성 종양 미세환경에서 T 세포의 활성화 임계값을 낮춤으로써 T 세포 매개 항종양 활성을 증진시킴으로써 여러 잠재적인 면역요법 적용 가능성을 보여주었다. Cbl-b 억제제의 기전으로 인해 Cbl-b 억제제는 또 다른 암 치료제의 효능을 증진시키고, 특정 경우에는 시너지 효과를 발휘할 수 있는 잠재능을 가지고 있다. 특히 효과적인 Cbl-b 억제제 조합은 체크포인트 억제제(checkpoint inhibitor) 및 NK 세포 매개 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 촉발(triggering)시키는 작용제(agent)를 포함한다.

발명의 내용

[0007] 요약

[0008] 본원에서는 암 치료에 사용되는 제2 치료제와 함께 조합하여 사용하기 위한 Cbl-b 억제제 화합물을 제공한다. 본원 실시예에서 입증된 바와 같이, Cbl-b 억제제 화합물과 제2 치료제의 조합은 생체내 모델에서 고형 종양에 대해 실질적으로 증가된 효능을 제공한다. Cbl-b 억제제 화합물은 이의 제약 조성물 및 이를 제조하는 방법과 같이 본원에서 상세하게 기술된다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 NK 세포 매개 ADCC를 촉발시키는 작용제이다.

[0009] 한 측면에서, 본원에서는 제2 항암제와 함께 조합하여 Cbl-b 억제제 화합물을 이용함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 체크포인트 억제제이다. 특정 다른 실시양태에서, 제2 항암제는 NK 세포 매개 ADCC를 촉발시키는 작용제이다.

[0010] 또 다른 측면에서, Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제를 포함하는 키트 또는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 화합물 및 제2 항암제는 별개의 제약 조성물 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 화합물 및 제2 항암제는 별개로 투여된다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 화합물 및 제2 항암제는 주기적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이다. 임의의 적합한 제약 조성물이 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 화합물을 위한 제약 조성물은 경구 투여용 조성물이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제를 위한 제약 조성물은 비경구 투여용 조성물이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 NK 세포 매개 ADCC를 촉발시키는 작용제이다.

[0011] 방법, 키트, 및 조성물은 세포 증식을 억제시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 방법, 키트, 및 조성물은 암을 치료하는 데 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 23이 전체 1차 인간 T 세포에 대해 미치는 효과를 제공하는 것이다.

도 2는 비히클 또는 화합물 23 투여 후 25일째 종양을 보유하는 마우스에서의 종양 부피를 제공하는 것이다.

도 3은 동계 삼중 음성 유방 암종 모델인 4T1 원발성 종양을 보유하는 마우스의 생존에 대해 화합물 23이 미치는 효과를 제공하는 것이다.

도 4a는 1일 4 또는 19회 투여 후 종양 침윤 림프구 (TIL)에 대해 경구 투여된 화합물 23이 미치는 효과를 제공하는 것이다. 도 4b는 4회 투여 후 CT26 종양 조직에서 유전자 발현 면역 관련 경로 점수에 대해 경구 투여된 화합물 23이 미치는 효과를 제공하는 것이다. 도 4c는 19회 투여 후 CT26 종양 조직에서 유전자 발현 면역 관련 경로 점수에 대해 경구 투여된 화합물 23이 미치는 효과를 제공하는 것이다.

도 5는 CD4+ 세포, CD8+ 세포 또는 NK 세포에 대한 고갈 항체 (항-아시알로-GM1)의 존재하에 화합물 23을 30 mg/kg으로 경구 투여한 후 CT26 종양을 보유하는 마우스에서의 항종양 효능을 제공하는 것이다.

도 6은 CT26, MC38, 또는 4T1 종양을 보유하는 마우스에서의 화합물 23 및 항-PD1 항체의 시너지를 제공하는 것이다.

도 7, 패널 7a-7d는 처리된 4T1 종양 보유 마우스로부터의 종양 및 혈액 샘플, 둘 모두에서의 CD8+ T 세포 면역 표현형에 대해 화합물 23 처리가 미치는 효과를 제공하는 것이다.

도 8, 패널 8a-8i는 처리된 CT26 v6 종양 보유 마우스로부터의 백혈구의 밀도 및 표현형에 대해 화합물 23 처리가 미치는 효과를 제공하는 것이다.

도 9, 패널 9a-9f는 처리된 CT26 종양 보유 마우스의 혈액 중 순환 T 및 NK 세포, CD8+ T 세포, 및 활성화된 CD8+ T 세포의 수준 증가, 및 순환 골수 세포 (CD11b+) 수준 감소와 화합물 23의 항종양 활성의 강한 상관관계를 제공하는 것이다.

도 10a 및 10b는 CT26 종양을 보유하는 마우스에서의 화합물 23 및 항-CTLA-4 항체의 시너지를 제공하는 것이다. 음영 처리된 영역은 화합물 23의 QD 투여를 나타낸다.

도 11a 및 11b는 CT26 종양을 보유하는 마우스에서의 화합물 23 및 항-LAG3 항체의 시너지를 제공하는 것이다. 음영 처리된 영역은 화합물 23의 QD 투여를 나타낸다.

도 12, 패널 12a 및 12b는 인간 비호지킨 림프종 동물 모델에서 화합물 23 및 항-CD20 항체의 증진된 효과, 및 항-CD20 항체의 효과는 주로 NK 세포에 의해 매개된다는 것을 제공하는 것이다.

도 13, 패널 13a-13c는 BRCA 야생형 및 BRCA 돌연변이화된 종양 세포주에서의 화합물 23 및 PARP 억제제의 증진된 효과를 제공하는 것이다.

도 14, 패널 14a 및 14b는 종양 세포에서의 화합물 23 및 타산의 증진된 효과를 제공하는 것이다.

도 15, 패널 15a 및 15b는 화합물 23 및 항-TIGIT 항체의 증진된 효과를 제공하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 실시양태의 상세한 설명

[0014] 1. 정의

[0015] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 기술 분야의 모든 용어, 표기법 및 다른 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에서 정의되며, 본원에 이러한 정의가 포함된다고 해서 반드시 해당 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 것 이상의 차이를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에 기술되거나, 또는 참조된 기술 및 절차는 일반적으로 잘 이해되며, 예를 들어, 문헌

[Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.]에 기술된 널리 사용되는 분자 클로닝 방법론과 같은 당업자에 의해 통상적인 방법론을 사용하여 일반적으로 사용된다. 적절하게는, 상업적으로 이용가능한 키트 및 시약의 사용과 관련된 절차는 달리 명시되지 않는 한, 일반적으로 제조업체가 정의한 프로토콜 및 조건에 따라 수행된다.

- [0016] "~을 포함하는"으로 본원에 기술된 측면 및 실시양태는 "~으로 구성되는" 및 "본질적으로 ~으로 구성되는" 실시양태를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0017] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바, "한"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 달리 명시되지 않거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "한" 부형제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.
- [0018] "약" 값에 대한 언급은 해당 값의 90% 내지 110%를 포함한다. 예컨대, 약 500억 개의 세포는 450억 내지 550억 개의 세포를 지칭하고, 500억 개의 세포를 포함한다. 예컨대, "약 100도"라는 온도는 약 90도 내지 약 110도의 온도를 지칭한다.
- [0019] 화합물이 수치 범위로 제공되는 경우, 명백하게 제외되지 않는 한, "a" 및 "b"로 표시된 수치 제한 내의 모든 화합물이 포함된다. 예를 들어, 화합물 9-13에 대한 언급은 화합물 9, 10, 11, 12 및 13을 지칭한다.
- [0020] 표적과 관련하여 용어 "결합 길항제"는 상기 분자와 표적 또는 하나 이상의 표적의 결합 파트너와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.
- [0021] 본원에서 사용되는 "Cb1-b"는 Cb1-b 단백질을 지칭한다. 본 용어는 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 비롯한 Cb1-b의 자연적으로 발생된 변이체도 포함한다. 본 용어는 또한 일반적으로 자연적으로 발생된 Cb1-b 또는 Cb1-b의 자연적으로 발생된 변이체의 결합 능력 (예컨대, E2 효소에 결합하는 능력)을 보존하는, 예컨대, 재조합 Cb1-b 단백질 또는 이의 말단절단된 변이체와 같은 Cb1-b의 비-자연적으로 발생된 변이체를 포함한다.
- [0022] 본원에서 사용되는 "Cb1-b 억제제"는 Cb1-b, c-Cb1, 또는 Cb1-b 및 c-Cb1 단백질 둘 모두의 활성을 억제시키는 분자를 지칭한다.
- [0023] 본원에서 사용되는 "c-Cb1"은 c-Cb1 단백질을 지칭한다. 본 용어는 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 비롯한 c-Cb1의 자연적으로 발생된 변이체도 포함한다. 본 용어는 또한 일반적으로 자연적으로 발생된 c-Cb1 또는 c-Cb1의 자연적으로 발생된 변이체의 결합 능력 (예컨대, E2 효소에 결합하는 능력)을 보존하는, 예컨대, 재조합 c-Cb1 단백질 또는 이의 말단절단된 변이체와 같은 c-Cb1의 비-자연적으로 발생된 변이체를 포함한다.
- [0024] "CD20"은 예를 들어, 인간에서 MS4A1 유전자에 의해 코딩된 B-림프구 항원 CD20을 지칭한다. 예컨대, T 독립 항원에 대한 B 세포 면역 반응을 가능하게 하는 것으로 공지되어 있다. 서열은 NM_152866, NM_021950, 및 NM_152867 (mRNA); 및 NP_068769, NP_690605, 및 NP_690606 (단백질)을 포함한다.
- [0025] 용어 "CD20 축 길항제(axis antagonist)"는 CD20 축 결합 파트너와 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.
- [0026] 용어 "CD20 결합 길항제"는 CD20과 그의 하나 이상의 결합 파트너와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.
- [0027] 용어 "CD47"은 신호 조절 단백질 α 와 신호전달 복합체를 형성하는 표면 면역글로불린을 지칭한다. 암 세포에서, CD47이 신호전달 복합체를 형성할 때, 이를 통해 암 세포는 대식세포 매개 식세포작용을 회피할 수 있다. 서열은 NM_001025079, NM_001025080, NM_001777, NM_198793, 및 NM_001382306 (mRNA); 및 NP_001768, NP_942088, 및 NP_001369235 (단백질)을 포함한다.
- [0028] 용어 "CD47 축 길항제"는 그의 결합 파트너, 예컨대, 신호 조절 단백질 α (SIRP α) 중 하나 이상의 것과 CD47 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.
- [0029] 용어 "CD47 결합 길항제"는 CD47과 그의 하나 이상의 결합 파트너와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.

- [0030] 용어 "체크포인트 억제제"는 면역 세포의 활성화를 억제시키는 신호전달 경로인 면역 체크포인트를 방해하는 화합물을 지칭한다. T 세포 체크포인트 억제제의 예시적인 예로는 CTLA-4 축 길항제, LAG3 결합 길항제, PD-1 축 길항제, TIGIT 결합 길항제, TIM3 결합 길항제, 및 VISTA 결합 길항제를 포함한다. 대식세포 체크포인트 억제제의 예시적인 예로는 CD47 결합 길항제를 포함한다.
- [0031] 용어 "PARP 억제제"는 DNA가 손상되었을 때, DNA를 수복시키는 화합물을 지칭한다 (즉, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP)를 차단하면, 암 세포가 손상된 암 세포 DNA를 수복시키는 것을 방해하여 암 세포를 사멸시킬 수 있다). 예시적인 PARP 억제제로는 올라파립, 탈라조파립, 및 니라파립을 포함한다.
- [0032] 용어 "탁산"은 미세소관을 방해하여 유사분열 (즉, 세포 분열)을 종결시킴으로써 세포 성장을 차단하는 화합물을 지칭한다. 탁산은 또한 유사분열 억제제의 유형과 항미소관제의 유형을 지칭할 수도 있다. 예시적인 탁산으로는 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다.
- [0033] "CTLA-4"는 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4를 지칭한다. CTLA-4에 대한 대체 명칭 또는 동의어로는 CD152 (분화 클러스터 152), ALPS5, CELIAC3, GRD4, GSE, 및 IDDM12를 포함한다. NCBI 유전자좌 번호 NP_005205에서 잔기 36-223으로 제시된 인간 CLTA-4 아미노산 서열의 성숙한 형태는 참조로 포함된다. 추가 서열은 NM_001037631 및 NM_005214 (mRNA) 및 NP_001032720 (단백질)을 포함한다.
- [0034] 용어 "CTLA-4 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 CTLA-4 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 축 길항제는 CTLA-4 신호전달 축에서의 신호전달로 인해 발생하는 T 세포 기능장애를 제거한다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 축 길항제는 T 세포 기능 (예컨대, 증식, 시토카인 생산, 및/또는 표적 세포 살해)을 복원시키거나, 또는 증진시킨다. 본원에서 사용되는 바, CTLA-4 축 길항제는 CTLA-4 결합 길항제, CD80 결합 길항제, CD86 결합 길항제, 및 이의 조합을 포함한다.
- [0035] 용어 "CTLA-4 결합 길항제"는 CTLA-4와 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, CD80 또는 CD86과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 결합 길항제는 이필리무맙이다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 결합 길항제는 트레멜리무맙이다.
- [0036] "T 세포 기능을 증진시키는 것"은 T 세포가 지속적 또는 증폭된 생물학적 기능을 갖도록 유도하거나, 유발하거나, 또는 자극시키거나, 또는 고갈된 또는 비활성 T 세포를 갱신 또는 재활성화시키는 것을 의미한다. T 세포 기능 증진의 예로는 Cbl-b 억제제 화합물 처리 이전의 T 세포의 상태 대비 T 세포 활성화 증가 (예컨대, 시토카인 생산 증가, T 세포 활성화 마커 발현 증가 등), T 세포 증식 증가, T 세포 고갈 감소, 및/또는 T 세포 내성 감소를 포함한다. T 세포 기능 증진을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0037] "HER2"는 수용체 티로신-단백질 키나제 erbB-2를 지칭한다. 동의어로는 CD340, Neu, Erbb2, ERBB2, 및 HER2/neu를 포함한다. 서열은 NM_001005862, NM_001289936, NM_001289937, NM_001289938, 및 NM_004448 (mRNA); 및 NP_001005862, NP_001276865, NP_001276866, NP_001276867, 및 NP_004439를 포함한다.
- [0038] 용어 "HER2 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 HER2 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.
- [0039] 용어 "HER2 결합 길항제"는 HER2와 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, HER2 결합 길항제는 트라스투주맙이다. 특정 실시양태에서, HER2 결합 길항제는 페르투주맙이다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바, (예컨대, 세포, 예컨대, 종양 세포에 적용되는) "성장을 억제시키다"라는 용어는 본원에 기술된 화합물 또는 조합과 접촉시 세포 성장 (예컨대, 종양 세포 성장)이 동일한 화합물 또는 조합과 접촉하지 않은 동일한 세포의 성장과 비교하여 임의의 측정가능한 감소하는 것을 포함하도록 의도된다. 특정 실시양태에서, 성장은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 100%만큼 억제될 수 있다. 세포 성장의 감소는 항체 내재화, 아포토시스, 괴사, 및/또는 이펙터 기능 매개 활성을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 기전에 의해 발생할 수 있다.
- [0041] "LAG3"은 림프구 활성화 유전자 3 단백질을 지칭한다. LAG3은 또한 CD223으로도 공지되어 있다. 인간 LAG3의 성숙한 형태의 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호 NP_002277에서 잔기 23-525로 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다). LAG3 mRNA 서열은 NM_002286에 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다).
- [0042] 용어 "LAG3 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 LAG3 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는

분자를 지칭한다.

- [0043] 용어 "LAG3 결합 길항제"는 LAG3과 그의 하나 이상의 결합 파트너, 예컨대, MHC 클래스 II와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, LAG3 결합 길항제는 항-LAG3 모노클로날 항체이다.
- [0044] 본원에서 사용되는 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 균질한 항체의 집단을 지칭하며, 즉, 집단을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연적으로 발생된 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 그에 반해, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로 가변 도메인, 특히 중 중 상이한 에피토프에 특이적인 CDR에 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. "모노클로날"이라는 수식어는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된다는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 최초로 기술된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어, 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628] 및 [Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기술된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]도 참조한다. "PD-1"은 프로그램화된 세포 사멸 단백질-1을 지칭한다. PD-1의 대체 명칭 또는 동의어로는 PDCD1, PD1, CD279, 및 SLEB를 포함한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자와 번호: NP_005009 (이는 그 전문이 본원에서 참조로 포함)에서 살펴볼 수 있다.
- [0045] "PD-L1"은 프로그램화된 사멸-리간드 1을 지칭한다. PD-L1의 대체 명칭으로는 분화 클러스터 274 (CD274), B7 호몰로그 1 (B7-H1), PDCD1L1, PDL1, 및 B7-4를 포함한다. 인간 PD-L1 아미노산 서열은 NCBI 유전자와 번호: NP_054862 (이는 그 전문이 본원에서 참조로 포함)에서 살펴볼 수 있다.
- [0046] "PD-L2"는 프로그램화된 세포 사멸 리간드 2를 지칭한다. PD-L2의 대체 명칭으로는 분화 클러스터 273 (CD273), PDCD1L2, PDL2, B7-DC, 및 Btcl를 포함한다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 NCBI 유전자와 번호: NP_079515 (이는 그 전문이 본원에서 참조로 포함)에서 살펴볼 수 있다.
- [0047] 용어 "PD-1 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 PD-1 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-1 신호전달 축에서의 신호전달로 인해 발생하는 T 세포 기능장애를 제거한다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 T 세포 기능 (예컨대, 증식, 시토카인 생산, 및/또는 표적 세포 살해)을 복원시키거나, 또는 증진시킨다. 본원에서 사용되는 바, PD-1 축 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, PD-L2 결합 길항제, 및 이의 조합을 포함한다.
- [0048] 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 결합을 억제시킨다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역억제제, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 다른 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 매개되거나, 또는 그를 통해 매개되는 음성 공동 자극성 신호를 감소시켜 기능장애성 T 세포에서 기능장애를 감소시킨다 (예컨대, 항원 인식에 대한 이펙터 반응 증진). 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-11-결합 길항제는 펩티도리주맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 니볼루맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 램블리주맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 세미플리주맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다.
- [0049] 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1과 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, PD-1 및/또는 CD80과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그의 결합 파트너와의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1 및/또는 CD80과의 결합을 억제시킨다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1과 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, PD-1 및/또는 CD80

과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 항-PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역억제제, 융합 단백질, 올리고핵티드, 및 다른 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 매개되거나, 또는 그를 통해 매개되는 음성 공동 자극성 신호를 감소시켜 기능장애성 T 세포에서 기능장애를 감소시킨다 (예컨대, 항원 인식에 대한 이펙터 반응 증진). 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 아테졸리주맙이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 아벨루맙이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 더발루맙이다.

[0050] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-L2와 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, PD-1과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그의 결합 파트너에의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 억제시킨다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2와 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것, 예컨대, PD-1과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 항-PD-L2 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역억제제, 융합 단백질, 올리고핵티드, 및 다른 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통한 T 림프구 매개 신호전달에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 매개되거나, 또는 그를 통해 매개되는 음성 공동 자극성 신호를 감소시켜 기능장애성 T 세포에서 기능장애를 감소시킨다 (예컨대, 항원 인식에 대한 이펙터 반응 증진). 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 항-PD-L2 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 면역억제제이다.

[0051] "증식"은 본원에서 세포의 증식을 지칭하는 것으로 사용된다. 증식 증가는 기준선 값 대비 더 많은 개수의 세포가 생산되는 것을 포함한다. 증식 감소는 기준선 값 대비 감소된 개수의 세포가 생산되는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 T 세포와 같은 면역 세포이고, 증식 증가가 요구된다. 일부 실시양태에서, 세포는 암 세포이고, 증식 감소가 요구된다.

[0052] 용어 "T 세포 아네르기"는 T 세포 수용체를 통해 전달되는 불완전하거나 불충분한 신호로 인한 항원 자극에 대한 무반응 상태를 지칭한다. "T 세포 아네르기"는 또한 공동 자극의 부재하에서 항원에 의한 자극시 발생할 수 있으며, 그 결과 공동 자극 맥락에서도 항원에 의한 후속 활성화에 대해 불응성이 되는 세포를 초래한다.

[0053] "T 세포 기능장애 장애"는 항원 자극에 대한 T 세포의 반응성 감소를 특징으로 하는 장애 또는 병태(condition)이다. 반응성 감소는 종양 제어를 비효과적으로 만들 수 있다. 특정 실시양태에서, 용어 "T 세포 기능장애 장애"는 예컨대, 혈액암 또는 비혈액암과 같은 암을 포함한다. 특정 실시양태에서, "T 세포 기능장애 장애"는 T 세포가 아네르기성이거나, 또는 시토카인을 분비하거나, 증식하거나, 또는 세포 용해 활성을 수행하는 능력이 감소된 것이다.

[0054] 본원에서 사용되는 바, 용어 "T 세포 기능장애"는 항원 자극에 대한 면역 반응성이 감소된 상태를 지칭한다. 용어 "T 세포 기능장애"는 항원 인식이 일어날 수 있는 T 세포 고갈 및/또는 T 세포 아네르기 둘 모두의 공통 요소를 포함하지만, 후속 면역 반응은 종양 성장을 제어하는 데 비효과적이다. 용어 "T 세포 기능장애"는 또한 항원 인식에 대한 불응성 또는 비반응성, 예컨대, 항원 인식을 하류 T 세포 이펙터 기능, 예컨대, 증식, 시토카인 생산, 및/또는 표적 세포 살해로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.

[0055] 용어 "T 세포 고갈"은 암 동안 발생할 수 있는 지속된 TCR 신호전달로 인한 T 세포 기능장애의 상태를 지칭한다. 이는 불완전하거나, 결핍된 신호전달을 통해서가 아니라, 지속된 신호전달로부터 발생한다는 점에서 아네르기와 구별된다. 이는 불량한 이펙터 기능, 억제성 수용체의 지속된 발현 및 기능적 이펙터 또는 기억 T 세포와는 다른 전사 상태에 의해 정의된다.

[0056] "TIGIT"는 Ig 및 ITIM 도메인 단백질을 갖는 T 세포 면역수용체를 지칭한다. TIGIT의 대체 명칭 또는 동의어로는 VSIG9, V-set 및 면역글로불린 도메인 함유 9, VSTM3, V-set 및 막형단 도메인 함유 3, 및 워싱턴 대학교 세포 접착 분자(Washington University cell adhesion molecule: WUCAM)를 포함한다. 인간 TIGIT의 성숙한 형태의 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호: NP_776160에서 잔기 22-244로 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다). 인간 TIGIT의 mRNA 서열은 NM_173799에 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다).

[0057] 용어 "TIGIT 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 TIGIT 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.

[0058] 용어 "TIGIT 결합 길항제"는 TIGIT와 그의 하나 이상의 결합 파트너, 예컨대, CD155 또는 CD112와의 상호작용으

로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.

[0059] "TIM3"은 T 세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 단백질을 지칭한다. TIM3의 대체 명칭 또는 동의어로는 CD366, HAVCR2, A형 간염 바이러스 세포 수용체 2, KIM3 및 SPTCL을 포함한다. 인간 TIM3의 성숙한 형태의 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호 NP_116171에서 잔기 22-301로 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다). 인간 TIM3의 mRNA 서열은 NM_032782에 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다).

[0060] 용어 "TIM3 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 TIM3 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.

[0061] 용어 "TIM3 결합 길항제"는 TIM3과 그의 하나 이상의 결합 파트너, 예컨대, 면역글로불린 V 도메인과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.

[0062] "VISTA"는 T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자를 지칭한다. VISTA의 대체 명칭 또는 동의어로는 VSIR, V-set 면역조절 수용체, PD-1H, B7H5, GI24, PP2135, SISPI, 및 Dies1을 포함한다. 인간 VISTA의 성숙한 형태의 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호: NP_071436에서 잔기 33-311로 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다). 인간 VISTA의 mRNA 서열은 NM_022153에 제시되어 있다 (이는 참조로 포함된다).

[0063] 용어 "VISTA 축 길항제"는 그의 결합 파트너 중 하나 이상의 것과 VISTA 축 결합 파트너의 상호작용을 억제시키는 분자를 지칭한다.

[0064] 용어 "VISTA 결합 길항제"는 VISTA와 그의 하나 이상의 결합 파트너와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제시키거나, 폐기시키거나 또는 방해하는 분자를 지칭한다.

[0065] 본원에서 사용되는 "알킬"은 포화된 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소쇄 또는 이의 조합을 지칭한다. 특정 알킬 기는 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₁-C₂₀ 알킬"), 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₁-C₁₀ 알킬"), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₁-C₈ 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₁-C₆ 알킬"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₂-C₆ 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 ("C₁-C₄ 알킬")이다. 알킬 기의 예로는 예컨대, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *t*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 이의 동족체 및 이성질체, 예를 들어, *n*-펜틸, *n*-헥실, *n*-헵틸, *n*-옥틸 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0066] 본원에서 사용되는 "알케닐"은 올레핀 불포화의 적어도 하나의 부위를 갖는 (즉, 화학식 C=C의 적어도 하나의 모이어티를 갖는) 불포화된 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소쇄 또는 이의 조합을 지칭한다. 특정 알케닐 기는 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들어, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 ("C₂-C₂₀ 알케닐"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 ("C₂-C₁₀ 알케닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 ("C₂-C₈ 알케닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 ("C₂-C₆ 알케닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 ("C₂-C₄ 알케닐")이다. 알케닐 기는 "시스" 또는 "트랜스" 배열, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 배열일 수 있다. 알케닐 기의 예로는 예컨대, 에테닐 (또는 비닐), 프롭-1-에닐, 프롭-2-에닐 (또는 알릴), 2-메틸프롭-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 이의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본원에서 사용되는 "알킬닐"은 아세틸렌 불포화의 적어도 하나의 부위를 갖는 (즉, 화학식 C≡C의 적어도 하나의 모이어티를 갖는) 불포화된 선형 (즉, 비분지형) 또는 분지형 1가 탄화수소쇄 또는 이의 조합을 지칭한다. 특정 알킬닐 기는 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들어, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기 ("C₂-C₂₀ 알킬닐"), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기 ("C₂-C₁₀ 알킬닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기 ("C₂-C₈ 알킬닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기 ("C₂-C₆ 알킬닐"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기 ("C₂-C₄ 알킬닐")이다. 알킬닐 기의 예로는 예컨대, 에티닐 (또는 아세틸레닐), 프롭-1-이닐, 프롭-2-이닐 (또는 프로파르길), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 이의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0068] 본원에서 사용되는 "알킬렌"은 알킬과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정

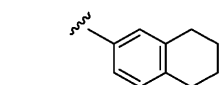
알킬렌 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 (" C_1-C_6 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자 (" C_1-C_5 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자 (" C_1-C_4 알킬렌") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자 (" C_1-C_3 알킬렌")를 갖는 것이다. 알킬렌 기의 예로는 예컨대, 메틸렌 ($-CH_2-$), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본원에서 사용되는 "알케닐렌"은 알케닐과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정 알케닐렌 기는 2 내지 6개의 탄소 원자 (" C_2-C_6 알케닐렌"), 2 내지 5개의 탄소 원자 (" C_2-C_5 알케닐렌"), 2 내지 4개의 탄소 원자 (" C_2-C_4 알케닐렌"), 또는 2 내지 3개의 탄소 원자 (" C_2-C_3 알케닐렌")를 갖는 것이다. 알킬렌 기의 예로는 예컨대, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$ 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본원에서 사용되는 "알키닐렌"은 알키닐과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정 알키닐렌 기는 2 내지 6개의 탄소 원자 (" C_2-C_6 알키닐렌"), 2 내지 5개의 탄소 원자 (" C_2-C_5 알키닐렌"), 2 내지 4개의 탄소 원자 (" C_2-C_4 알키닐렌"), 또는 2 내지 3개의 탄소 원자 (" C_2-C_3 알킬렌")를 갖는 것이다. 알키닐렌 기의 예로는 예컨대, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $-C\equiv CCH_2CH_2-$ 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0071] "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 "아릴"은 단일 고리 (예컨대, 페닐) 또는 하나 이상의 축합 고리가 방향족이 아닐 수 있는 다수의 축합 고리 (예컨대, 나프틸 또는 안트릴)을 갖는 방향족 카르보시클릭 기를 지칭한다. 특정 아릴 기는 6 내지 14개의 고리형 (즉, 고리) 탄소 원자를 갖는 것 (" C_6-C_{14} 아릴")이다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 1 초과的高리를 갖는 아릴 기는 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서 모체 구조에 연결될 수 있다. 한 변형에서, 적어도 하나의 고리가 비방향족인 1 초과的高리를 갖는 아릴 기는 방향족 고리 위치에서 모체 구조에 연결된다. 아릴의 예로는 예컨대, 페닐, 나프틸, 1-나프틸, 2-나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-



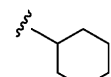
6-일 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

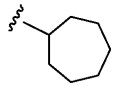
[0073] 본원에서 사용되는 "아릴렌"은 아릴과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정 아릴렌 기는 6 내지 14개의 고리형 탄소 원자를 갖는 것 (" C_6-C_{14} 아릴렌")이다. 아릴렌의 예로는 예컨대, 페닐렌, *o*-페닐렌 (즉, 1,2-페닐렌), *m*-페닐렌 (즉, 1,3-페닐렌), *p*-페닐렌 (즉, 1,4-페닐렌), 나프틸렌, 1,2-나프틸렌, 1,3-나프틸렌, 1,4-나프틸렌, 2,7-나프틸렌, 2,6-나프틸렌 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0074] "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 모든 고리 구성원이 탄소 원자인 방향족 또는 비방향족 1가 시클릭 기, 예컨대, 시클로헥실, 페닐, 1,2-디히드로나프틸 등을 지칭한다.

[0075] 본원에서 사용되는 "시클로알킬"은 비방향족, 포화 또는 불포화, 시클릭 1가 탄화수소 구조를 지칭한다. 특정 시클로알킬 기는 지정된 개수의 고리형 (즉, 고리) 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들어, 3 내지 12개의 고리형 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기 (" C_3-C_{12} 시클로알킬")이다. 특정 시클로알킬은 3 내지 8개의 고리형 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 (" C_3-C_8 시클로알킬"), 또는 3 내지 6개의 고리형 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 (" C_3-C_6 시클로알킬")이다. 시클로알킬은 1개의 고리, 예컨대, 시클로헥실, 또는 다수의 고리, 예컨대, 아다만틸로 구성될 수 있지만, 아릴 (즉, 방향족) 기는 제외된다. 1개 초과的高리를 포함하는 시클로알킬은 융합,

스피로, 또는 브릿지된 것, 또는 이의 조합일 수 있다. 시클로알킬 기의 예로는 시클로프로필 , 시클로부

틸 , 시클로펜틸 , 시클로헥실 , 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸



, 노르보르닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0076]

본원에서 사용되는 "시클로알킬렌"은 시클로알킬과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정 시클로알킬렌 기는 3 내지 12개의 고리형 탄소 원자를 갖는 것 (" C_3-C_{12} 시클로알킬렌"), 3 내지 8개의 고리형 탄소 원자를 갖는 것 (" C_3-C_8 시클로알킬렌"), 또는 3 내지 6개의 고리형 탄소 원자를 갖는 것

(" C_3-C_6 시클로알킬렌")이다. 시클로알킬렌 기의 예로는 시클로프로필렌

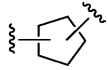


, 시클로부틸렌

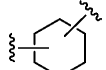


, 시클

로펜틸렌

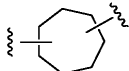


, 시클로헥실렌



, 1,2-시클로헥세닐렌, 1,3-시클로헥세닐렌, 1,4-시클로헥세닐렌,

시클로헵틸렌



, 노르보르닐렌 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0077]

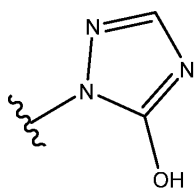
"할로" 또는 "할로젠"은 원자 번호가 9 내지 85인 17족 계열의 원소를 지칭한다. 할로 기는 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br), 및 아이오도 (I)를 포함한다.

[0078]

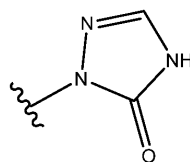
"할로알킬," "할로알킬렌," "할로아릴," "할로아릴렌," "할로헤테로아릴," 및 유사한 용어는 적어도 하나의 할로 기로 치환된 모이어티를 지칭한다. 할로알킬 모이어티 또는 다른 할로 치환된 모이어티가 1 초과인 할로젠으로 치환된 경우, 이는 부착된 할로젠 모이어티의 수에 상응하는 접두사를 사용함으로써 지칭될 수 있다. 예를 들어, 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴, 트리할로알킬 등은 반드시 그러한 것은 아니지만, 동일한 할로일 수 있는 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하며, 따라서, 예를 들어, 할로아릴 기 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴 범주 내에 있다. 알킬 기의 각 수소 (H)가 할로 기로 치환된 할로알킬 기의 서브세트는 "퍼할로알킬"로 지칭된다. 특정 퍼할로알킬 기는 트리플루오로알킬 ($-CF_3$)이다. 유사하게, "퍼할로알콕시"는 할로젠이 알콕시 기의 알킬 모이어티를 구성하는 탄화수소에서 각 수소 (H)의 위치를 차지하는 알콕시 기를 지칭한다. 퍼할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 ($-OCF_3$)이다. "할로알킬"은 모노할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 퍼할로알킬, 및 알킬 기에서 가능한 임의의 다른 개수의 할로 치환기를 포함하고; 예컨대, 할로알킬렌, 할로아릴, 할로아릴렌, 할로헤테로아릴 등과 같은 다른 기에 대해서도 유사하다.

[0079]

본원에서 사용되는 바, "헤테로아릴"은 1 내지 14개의 고리형 탄소 원자 및 헤테로원자, 예컨대, 질소 (N), 산소 (O), 및 황 (S)을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 고리형 헤테로원자를 갖는 불포화된 방향족 시클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 단일 고리 (예컨대, 피리딜 또는 이미다졸릴) 또는 축합 고리 중 적어도 하나가 방향족인 다중 축합 고리 (예컨대, 인돌리지닐, 인돌릴, 또는 퀴놀리닐)를 가질 수 있다. 특정 헤테로아릴 기는 1 내지 12개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소 (N), 산소 (O), 및 황 (S)으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 고리 (" $5- 내지 14-원 헤테로아릴$ "); 1 내지 8개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 고리 (" $5- 내지 10-원 헤테로아릴$ "); 또는 1 내지 5개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5-, 6-, 또는 7-원 고리 (" $5- 내지 7-원 헤테로아릴$ ")이다. 한 변형에서, 헤테로아릴은 1 내지 6개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리형 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 방향족 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 변형에서, 헤테로아릴은 1 내지 12개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 고리형 헤테로원자를 갖는 폴리시클릭 방향족 고리를 포함한다. 적어도 하나의 고리가 비방향족인 1 초과인 고리를 갖는 헤테로아릴 기는 방향족 고리 위치 또는 비방향족 고리 위치에서 모체 구조에 연결될 수 있다. 헤테로아릴의 예로는 예컨대, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조[b]티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "헤테로아릴"은 또한 방향족 호변이성질체 구조



(1H-1,2,4-트리아졸-5-올-1-일)를 갖는



(2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-

3-온-2-일)과 같은 모이어티를 포함한다.

[0080] 본원에 사용된 "헤테로아릴렌"은 헤테로아릴과 동일한 잔기이되, 2가성을 갖거나, 또는 2가인 잔기를 지칭한다. 특정 헤테로아릴렌 기는 1 내지 12개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 고리 ("5- 내지 14-원 헤테로아릴렌"); 1 내지 8개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 고리 ("5- 내지 10-원 헤테로아릴렌"); 또는 1 내지 5개의 고리형 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리형 헤테로원자를 갖는 5-, 6-, 또는 7-원 고리 ("5- 내지 7-원 헤테로아릴렌")이다. 헤테로아릴렌의 예로는 예컨대, 피리딜렌, 벤즈이미다졸릴렌, 벤조트리아졸릴렌, 벤조[b]티에닐렌, 퀴놀리닐렌, 인돌릴렌, 벤조티아졸릴렌 등과 같은 기를 포함한다.

[0081] 본원에서 사용되는 "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릭 기"은 지정된 원자 및 헤테로원자의 개수를 갖거나, 또는 원자 또는 헤테로원자의 개수가 지정되지 않은 경우, 적어도 3개의 고리형 원자, 1 내지 14개의 고리형 탄소 원자, 및 헤테로원자, 예컨대, 질소, 산소, 및 황을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 고리형 헤테로원자를 갖는 비-방향족 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클릭 기를 지칭한다. 헤테로시클릭 기는 단일 고리 (예컨대, 테트라히드로티오펜, 옥사졸리디닐) 또는 다중 축합 고리 (예컨대, 테카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로 벤조[d]옥사졸릴)을 가질 수 있다. 다중 축합 고리는 비시클릭, 트리시클릭 및 쿼드라시클릭 고리 뿐만 아니라, 브릿지된 또는 스피로시클릭 고리 시스템을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릭 기의 예로는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로 피라닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디옥사닐, 3,6-디히드로-2H-피라닐, 2,3-디히드로-1H-이미다졸 릴 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0082] "옥소"는 기 =O, 즉, 탄소 또는 다른 화학 원소에 이중으로 결합된 산소 원자 (예컨대, 카르보닐)를 지칭한다.

[0083] "임의로 치환된"이란, 달리 명시되지 않는 한, 기가 비치환되거나, 또는 그 기에 대해 열거된 하나 이상 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 치환기에 의해 치환된 것을 의미하며, 여기서 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 비치환된다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 특정 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 또는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다. 다중의 치환기가 존재하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 각 치환기는 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 기 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 상의 기 ($C_1-C_4 \text{ 알킬}$) 치환기는 예컨대, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등과 같은 기를 생성하기 위해 서로 독립적으로 선택될 수 있다.

[0084] "치환된"이라는 용어는 또한 특정 기 또는 라디칼을 변형시키기 위해 사용되는 경우, 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자 (H)가 각각 서로 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이한 치환기 기로 대체된다는 것을 의미할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치환되는 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, 1, 2, 또는 3개의 치환기, 1 또는 2개의 치환기, 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0085] 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 지정된 기 또는 라디칼 상의 임의의 화학적으로 가능한 위치에 부착될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, $-C_1-C_8 \text{ 알킬-OH}$ 는 예를 들어, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 등을 포함한다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서, $-C_1-C_6 \text{ 알킬-OH}$ 는 예를 들어, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, 등을 포함한다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서, $-C_1-C_6 \text{ 알킬-CN}$ 은 예를 들어, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CN)-CH_3$, $-CH_2C(CN)(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

[0086] 원소의 특정 동위원소가 화학식으로 명시되지 않는 한, 본 개시내용은, 예를 들어, 화합물의 중수소화 유도체

(여기서 H는 ^2H , 즉, 중수소 (D)일 수 있다)와 같은 본원에서 개시된 화합물의 모든 동위원소를 포함한다. 중수소화 화합물은 약동학적 (ADME) 특성에 바람직한 변화를 제공할 수 있다. 동위원소는 구조 내의 임의의 또는 모든 위치에서 동위원소 치환을 가질 수 있거나, 또는 구조 내의 임의의 또는 모든 위치에서 천연 존재비로 존재하는 원자를 가질 수 있다.

[0087] 본원에서 사용되는 "소분자"는 분자량이 1,000 달톤 이하인 화합물을 지칭한다.

[0088] 수소 원자는 또한 생체 등가체, 또는 밀접한 생체 등가체, 예컨대, 불소로 대체될 수도 있되, 단, 이러한 대체를 통해 결과적으로는 안정한 화합물이 생성된다.

[0089] 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 시스/트랜스 또는 E/Z 이성질체를 비롯한, 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 입체화학이 화학 구조 또는 명칭으로 명시적으로 표시되지 않는 한, 구조 또는 명칭은 도시된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하도록 의도된다. 추가로, 특정 입체화학적 형태가 도시되어 있는 경우, 모든 다른 입체화학적 형태 뿐만 아니라, 개시된 화합물의 둘 이상의 입체화학적 형태의 임의의 비율의 혼합물을 포함하여 개시된 화합물의 일반적인 비-입체특이적 형태 및 임의의 비율의 혼합물이 또한 화합물의 라세믹, 비-라세믹, 거울상이성질체농축, 및 스칼레믹 혼합물이 포함되도록 본 개시내용에 의해 기술되고 포함되는 것으로 이해된다. 이의 특정 입체화학적 형태를 포함하여 실질적으로 순수한 화합물의 조성물과 같은 개시된 화합물을 포함하는 조성물 또한 의도된다. 화합물의 라세믹, 비-라세믹, 거울상이성질체농축, 및 스칼레믹 혼합물이 본 개시내용에 의해 포함되도록 임의의 비율로 개시된 화합물의 둘 이상의 입체화학적 형태의 혼합물을 포함하는 조성물을 포함하여 개시된 화합물의 임의의 비율의 혼합물을 포함하는 조성물도 또한 본 개시내용에 포함된다. 입체화학이 분자의 또 다른 부분 또는 부분들에 대해서가 아니라 분자의 한 부분 또는 부분들에 대해 명시적으로 표시되는 경우, 구조는 입체화학이 명시적으로 표시되지 않은 부분 또는 부분들에 대해 가능한 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0090] 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 화합물의 임의의 및 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0091] 본 개시내용은 본원에 기술된 화합물의 모든 염 뿐만 아니라, 화합물의 상기 염을 사용하는 방법을 포함하는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 약물 또는 제약으로서 인간 및/또는 동물에게 투여될 수 있고, 투여시 유리 화합물 (즉, 중성 화합물 또는 비-염 화합물)의 생물학적 활성의 적어도 일부를 보유하는 염이다. 염기성 화합물의 원하는 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 화합물을 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 유기산의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 술폰산, 및 살리실산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 염기성 화합물과 아미노산의 염, 예컨대, 아스파르트레이트 염 및 글루타메이트 염 또한 제조될 수 있다. 산성 화합물의 원하는 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 화합물을 염기로 처리함으로써 제조될 수 있다. 산 화합물의 무기 염의 예는 알칼리 금속 및 알칼리토 금속 염, 예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 및 칼슘 염; 암모늄 염; 및 알루미늄 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 산 화합물의 유기 염의 예는 프로카인, 디벤질아민, N-에틸피페리딘, N,N'-디벤질에틸렌디아민 및 트리에틸아민 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 산성 화합물과 아미노산의 염, 예컨대, 리신 염 또한 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 목록에 대해서는 예를 들어, 문헌 [P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use" Wiley-VCH, 2011 (ISBN: 978-3-90639-051-2)]을 참조한다. 수개의 약제학적으로 허용되는 염 또한 문헌 [Berge, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977)]에 개시되어 있다.

[0092] 용어 "제약 제제" 및 "제약 조성물"은 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하게 되도록 하는 형태로 존재하며, 제제 또는 조성물이 투여되는 개체에게 허용될 수 없을 정도로 독성인 추가 성분은 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 상기 제제 또는 조성물은 무균일 수 있다. 상기 제제 또는 조성물은 중양 용해성 바이러스를 포함하는 것을 제외하고는 무균일 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 "부형제"는 사용된 투여량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에 비독성인 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 비히클 또는 안정제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용되는 부형제는 pH 완충 처리된 수용액이다.

[0094] 제약 조성물에 기술된 화합물, 또는 제약 조성물에 대한 청구범위에 기술된 화합물에 대한 언급은 제약 조성물

의 다른 요소 없이, 즉, 담체, 부형제 등 없이, 제약 조성물에서 언급된 화학식으로 기술되는 화합물을 지칭한다.

[0095] 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 그의 "치료"라는 것은 특정 실시양태에서 대상체(subject)에 존재하는 질환 또는 장애를 호전시키는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 감지할 수 없을 수도 있는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 호전시키는 것을 포함한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예컨대, 감지할 수 있는 증상의 안정화) 또는 생리학적으로 (예컨대, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 모두로 조정하는 것을 포함한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키거나, 또는 예방하는 것을 포함한다.

[0096] 본원에서 사용되는 바, 용어 "대상체"는 포유동물 대상체를 의미한다. 예시적인 대상체는 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 낙타, 조류, 염소 및 양을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 제공된 바와 같은, 항체, 유효량의 본원에 기술된 Cbl-b 억제제 화합물, 본원에 기술된 하나 이상의 체크포인트 억제제, 및 이들의 조합으로 치료 또는 진단될 수 있는 질환을 앓는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 질환은 위 암종, 결장직장 암종, 신장 세포 암종, 자궁 경부 암종, 비소세포 폐 암종, 난소암, 유방암, 삼중 음성 유방암, 자궁내막암, 전립선암, 및/또는 상피 기원 암이다.

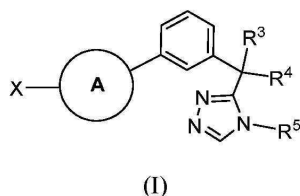
[0097] 본원에 개시된 작용제의 "유효량"은 구체적으로 언급된 목적을 수행하는 데 충분한 양이다. "유효량"은 언급된 목적과 관련하여 실험에 의해 및 통상의 방식으로 결정될 수 있다. 작용제의 "유효량" 또는 "충분한 양"은 예컨대, 유의한 임상 결과를 비롯한, 유의한 결과와 같은 원하는 생물학적 효과를 생성하기에 적절한 양이다. 특정 실시양태에서, 용어 "유효량"은 개체 (예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는 데 효과적인 작용제의 양을 지칭한다.

[0098] 2. Cbl-b 화합물

[0099] Cbl-b는 면역 세포 활성화의 음성 조절인자이고, 백혈구, 예컨대, 림프구 (예컨대, T 세포 및 NK 세포) 및 대식 세포에서 발현된다. 따라서, Cbl-b 신호전달 경로는 암 세포가 상기 면역 세포의 항종양 이펙터 기능을 회피하고 제한하기 위해 종종 이용된다. Cbl-b 억제제는 다중 면역 세포 유형에 걸쳐 작용하기 때문에, Cbl-b 신호전달 경로를 억제하면 이러한 효과를 역전시키고, 다양한 면역 세포의 이펙터 기능을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, Cbl-b 억제제로 처리된 CT26-종양 보유 마우스에서, T 세포 (특히 CD8⁺ T 세포는 IL-2 및 IFN γ 의 분비 상승을 나타낸다) 및 NK 세포의 수준이 순환계에서 뿐만 아니라, 종양 자체에서 증가된 것이 관찰된다. 이는 도 3에 제시된 바와 같은 항종양 효능으로 해석된다. 도 5에 표시된 것과 같은 실험은 일부 암에서 화합물 23의 항종양 효과가 주로 CD8⁺ T 세포 및 NK 세포에 의해 매개된다는 것을 시사한다.

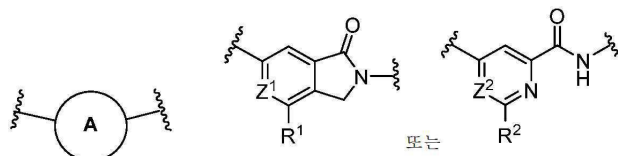
[0100] Cbl-b 억제제는 Cbl-b 리가제를 억제시키는 소분자, 펩티드, 핵산 또는 항체를 포함한다. Cbl-b 억제제의 예시적인 예로는 PCT 공개 WO 2019/148005, WO 2021/210508, WO 2020/236654, WO 2020/2643298 및 WO 2021/021761에 기술된 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0101] <화학식 (I)>



[0102]

[0103] 상기 식에서



[0104] 는 이고;

[0105] Z^1 은 CH 또는 질소이고;

[0106] Z^2 은 CH 또는 질소이고;

[0107] R^1 은 $-CF_3$ 또는 시클로프로필이고;

[0108] R^2 은 $-CF_3$ 또는 시클로프로필이고;

[0109] R^3 은 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 할로알킬이고;

[0110] R^4 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로시클릴, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기는 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환되거나; 또는

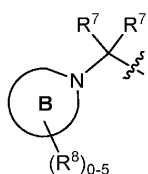
[0111] R^3 및 R^4 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 이들은 각각 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환되고;

[0112] R^5 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

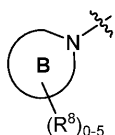
[0113] 각각의 R^6 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, 히드록시, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CN$, C_1-C_6 알킬- CN , C_1-C_6 알킬- OH , 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나; 또는

[0114] 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_6 시클로알킬 또는 스피로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0115] X 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬- OH , C_1-C_6 알킬- CN , 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3-



C_6 시클로알킬, 또는 이고;



[0116] 는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴 또는 5- 내지 8-원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환되고;

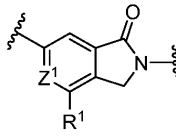
[0117] 각각의 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬- OH , 또는 C_1-C_6 할로알킬이거나; 또는

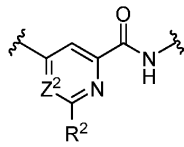
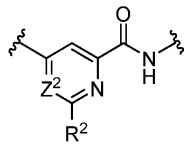
[0118] 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성하고;

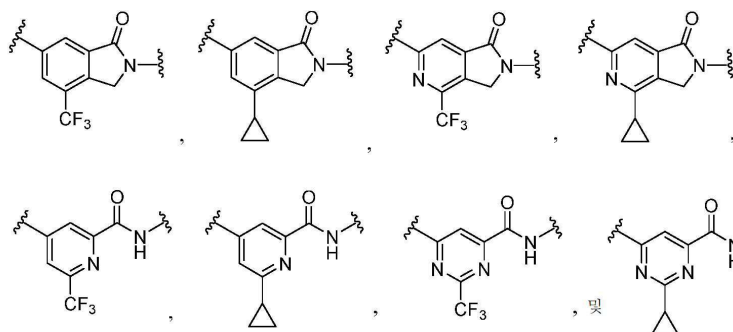
[0119] 각각의 R^8 은 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-CN, C_1-C_6 알킬-OH,

[0120] C_1-C_6 할로알킬, -CN, 옥소, 또는 $-O(C_1-C_6$ 알킬)이거나; 또는

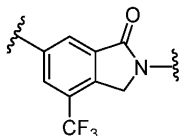
[0121] 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된(fused) C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다.

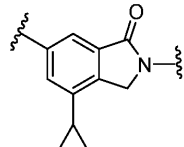
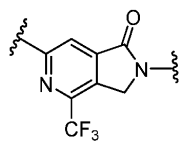
[0122] 특정 실시양태에서,  (즉, **고리 A** 모이어티)는  이다. 특정 실시양태에서, Z^1 은 CH이다. 다른 실시양태에서, Z^1 은 질소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 $-CF_3$ 이다. 다른 실시양태에서, R^1 은

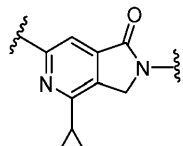
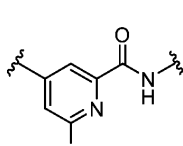
 시클로프로필이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는  이다. 특정 실시양태에서, Z^2 은 CH이다. 다른 실시양태에서, Z^2 은 질소이다. 특정 실시양태에서, R^2 은 $-CF_3$ 이다. 다른 실시양태에서, R^2 은 시클로프로필이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는

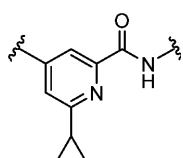


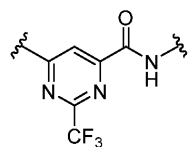
으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특

정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는  이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는

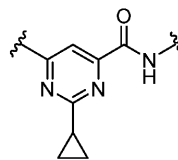
 이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는  이다. 특정 실시양태에서, **고**

리 A 모이어티는  이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는  이다. 특정

실시양태에서, **고리 A** 모이어티는  이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는



이다. 특정 실시양태에서, **고리 A** 모이어티는



이다.

[0123] 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, C_1 - C_2 알킬, 또는 C_1 - C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다.

[0124] 특정 실시양태에서, R^3 은 수소이다.

[0125] 특정 실시양태에서, R^3 은 C_1 - C_2 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 에틸이다.

[0126] 특정 실시양태에서, R^3 은 C_1 - C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 1-5개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1 - C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 1-3개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1 - C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 C_1 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-CF_3$ 이다.

[0127] 특정 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로시클릴, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기는 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴, 또는 C_4 - C_5 시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기는 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$,

$-CF_3$, 시클로부틸, 또는  이다.

[0128] 특정 실시양태에서, R^4 는 수소이다.

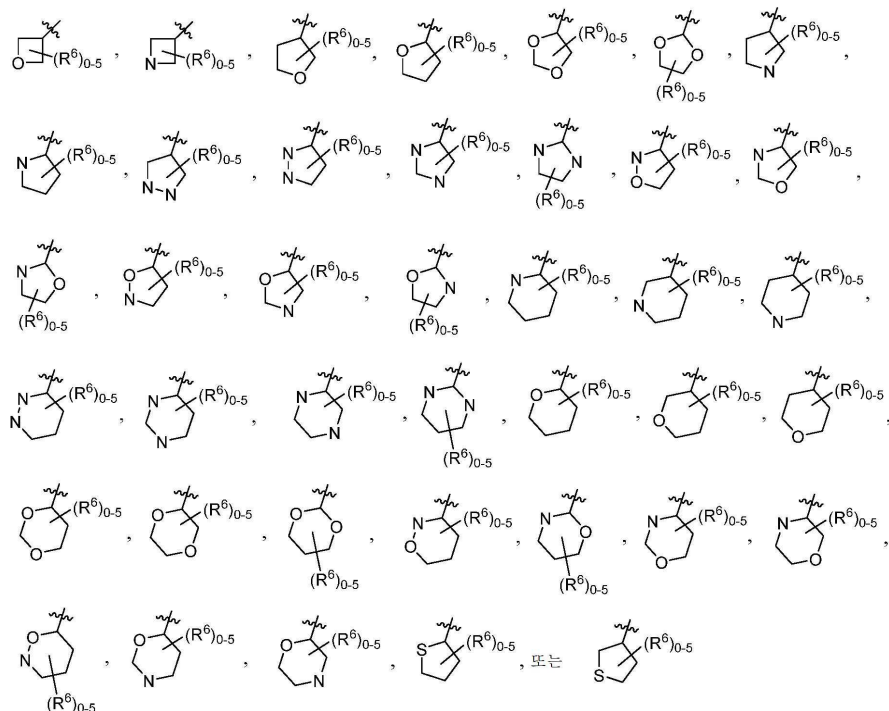
[0129] 특정 실시양태에서, R^4 는 C_1 - C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 C_1 - C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다.

[0130] 특정 실시양태에서, R^4 는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-7개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 C_1 - C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-7개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1 - C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-5개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1 - C_2 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$,

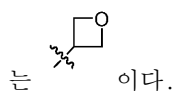
또는 -CHFCl이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 -CF₃이다.

[0131]

특정 실시양태에서, R^4 는 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 8-원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-2개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 4-원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 5개의 R^6 기에 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 4개의 R^6 기에 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3개의 R^6 기에 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 R^6 기에 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 R^6 기에 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 비치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, R^4 는 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 이속사졸리디닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 이들은 각각 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^4 는



이다. 특정 실시양태에서, R^4



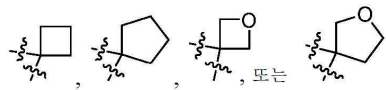
[0132]

특정 실시양태에서, R^4 는 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 C₄-C₅ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 5개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 4개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 2개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 1개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 비치환된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 이들은 각각 1-5개의 R^6 기에

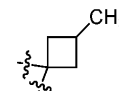
의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필 또는 시클로부틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 시클로부틸이다.

[0133]

특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로 시클릴을 형성하고, 이들은 각각 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_4-C_5 시클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 이들은 각각 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께



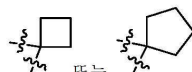
을 형성하고, 이들은 각각 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실



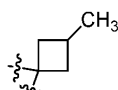
시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소와 함께, 메틸인 1개의 R^6 기에 의해 치환되어 를 형성한다.

[0134]

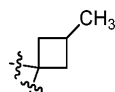
특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 C_4-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 5개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 4개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 2개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 1개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 비치환된다. 특정 실시양태에서, R^3



및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 을 형성하고, 이들은 각각 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소와 함께, 메틸인 1개의 R^6 기에 의해 치



환되어 를 형성한다. 특정 실시양태에서, 의 메틸 기가 부착되는 탄소 원자에서의 절대 입체화학은 (*R*)-이다 (칸-잉골드-프리로그 규칙(Cahn-Ingold-Prelog rules) 사용). 특정 실시양태에서,



의 메틸 기가 부착되는 탄소 원자에서의 절대 입체화학은 (*S*)-이다.

[0135]

특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 1-3개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 5개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 4개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 R^6 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 비치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원

자 및 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, R^4 는 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 이속사졸리디닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 이들은 각각 1-5개의 R^6 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3

및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께  또는  을 형성하고, 이들은 각각 1-3개의 R^6 기에 의해

임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께  을 형성한다. 특

정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께  을 형성한다.

[0136] 특정 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, 히드록시, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬), $-CN$, C_1-C_6 알킬- CN , C_1-C_6 알킬- OH , 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로, 히드록시, $-O-(C_1-C_3)$ 알킬), $-CN$, C_1-C_3 알킬- CN , C_1-C_3 알킬- OH , 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $-CH_3$, 플루오로 (F), 히드록시, $-OCH_3$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, 또는 $-CF_3$ 이다.

[0137] 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CH_3$ 이다.

[0138] 특정 실시양태에서, R^6 은 할로이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 클로로, 플루오로, 또는 브로모이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 클로로 또는 플루오로이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 플루오로이다.

[0139] 특정 실시양태에서, R^6 은 히드록실이다.

[0140] 특정 실시양태에서, R^6 은 $-O(C_1-C_6)$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-O(C_1-C_3)$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-O$ (메틸), $-O$ (에틸), $-O$ (*n*-프로필), 또는 $-O$ (이소프로필)이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-OCH_3$ 이다.

[0141] 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬- CN 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_3 알킬- CN 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2-CN$, $-CH_2CH_2CH_2-CN$, 또는 $-C(CH_3)_2-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CH_2CN$ 이다.

[0142] 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬- OH 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_3 알킬- OH 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2CH_2CH_2-OH$, 또는 $-C(CH_3)_2-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CH_2OH$ 이다.

[0143] 특정 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 1-7개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 1-7개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 1-7개의 할로젠 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오

로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, R^6 은 $-CF_3$ 이다.

[0144] 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_6 시클로알킬 또는 스피로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_6 시클로알킬 또는 스피로 4- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0145] 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_6 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 C_3-C_4 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 시클로프로필을 형성한다.

[0146] 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 4- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 4- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^6 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 이속사졸리디닐, 또는 테트라히드로피라닐을 형성한다.

[0147] 특정 실시양태에서, R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_3-C_4 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 수소, $-CH_3$, $-CHF_2$, 또는 시클로프로필이다.

[0148] 특정 실시양태에서, R^5 는 수소이다.

[0149] 특정 실시양태에서, R^5 는 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-CH_3$ 이다.

[0150] 특정 실시양태에서, R^5 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 1-5개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다.

특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 $-CHF_2$ 이다.

[0151] 특정 실시양태에서, R^5 는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 C_3-C_5 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 C_3-C_4 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다. 특정 실시양태에서, R^5 는 시클로프로필이다.

[0152] 특정 실시양태에서, X 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬-OH, C_1-C_6 알킬-CN, 또는 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬-OH, C_1-C_3 알킬-CN, 또는 1-3개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 수소 또는 $-CH_3$ 이다.

[0153] 특정 실시양태에서, X 는 수소이다.

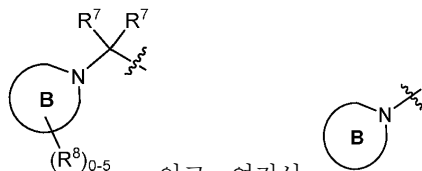
[0154] 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CH_3$ 이다.

[0155] 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 1-5개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CF_3$ 이다.

[0156] 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_6 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_3 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2CH_2CH_2-OH$, 또는 $-C(CH_3)_2-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CH_2OH$ 이다.

[0157] 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_6 알킬-CN이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1-C_3 알킬-CN이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2-CN$, $-CH_2CH_2CH_2-CN$, 또는 $-C(CH_3)_2-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-CH_2CN$ 이다.

[0158] 특정 실시양태에서, X 는 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 1-3개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 5개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 4개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 2개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 1개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 비치환된다. 특정 실시양태에서, X 는 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이고, 이들은 각각 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, X 는 시클로프로필이다.



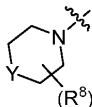
[0159] 특정 실시양태에서, X 는 $(R^8)_{0-5}$ 이고, 여기서  로 제시된 **고리 B** 모이어티는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴 또는 5- 내지 8-원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 4- 내지 5-원 헤테로시클릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 질소 및 산소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 각각은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다.

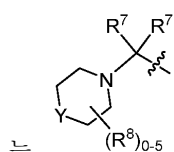
[0160] 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소 및 산소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 5-원 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 5개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 4개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 비치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 하나의 추가의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 추가의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 추가의 헤테로원자를 함유하지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 또는 이속사졸리디닐 이고, 이들은 각각 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다.

[0161] 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 내지 8-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 질소 및 산소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 4개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 3개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 2개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 비치환된다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테

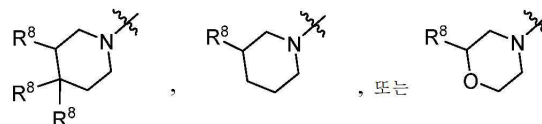
로아틸은 하나의 추가의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 2개의 추가의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 1개의 산소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 2개의 산소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 1개의 산소 원자 및 하나의 추가의 질소 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 1개의 황 원자를 추가로 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 추가의 헤테로원자를 함유하지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아틸은 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 트리아질이고, 이들은 각각 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된다.

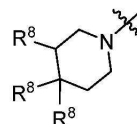
[0162]

특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는  이고, 여기서 Y는 산소, $-CH_2-$, $-CHR^8-$, 또는 $-C(R^8)_2-$ 이고, X



는 $(R^8)_{0-5}$ 이다. 특정 실시양태에서, Y는 산소 (O)이다. 다른 실시양태에서, Y는 $-CH_2-$, $-CHR^8-$, 또는 $-C(R^8)_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, Y는 $-CH_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, Y는 $-CHR^8-$ 이다. 특정 실시양태에서, Y는 $-C(R^8)_2-$ 이다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 총 1-5개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 총 1-3개의 R^8 기에 의해 치환된다. 따라서, Y가 $-CHR^8-$ 인 경우, 이때 **고리 B** 모이어티는 최대 4개의 추가의 R^8 기에 의해 치환될 수 있다. 유사하게, Y가 $-C(R^8)_2-$ 인 경우, 이때 **고리 B** 모이어티는 최대 3개의 추가의 R^8 기에 의해 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 5개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 4개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 3개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 2개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는 1개의 R^8 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는



는 비치환된다. 특정 실시양태에서, **고리 B** 모이어티는  이고, 여기서 각각의 R^8 은 독립적으로 본원에 기술된 바와 같다.

[0163]

특정 실시양태에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OH, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬-OH, 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 수소, $-CH_3$, $-CH_2OH$, 또는 $-CF_3$ 이다.

[0164]

특정 실시양태에서, 두 R^7 기 모두 수소 (H)이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 수소이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 수소이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OH, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 수소이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 수소이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 수소이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 $-CH_3$ 이다.

[0165]

특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이

소프로필이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 $-CH_3$ 이다.

[0166] 특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_3 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2CH_2CH_2-OH$, 또는 $-C(CH_3)_2-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 $-CH_2OH$ 이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 C_1-C_6 알킬-OH이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 수소이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 C_1-C_3 알킬-OH이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 수소이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2CH_2CH_2-OH$, 또는 $-C(CH_3)_2-OH$ 이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 수소이다. 특정 실시양태에서, 한 R^7 기는 $-CH_2OH$ 이고, 나머지 다른 한 R^7 기는 수소이다.

[0167] 특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 1-5개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 $-CF_3$ 이다.

[0168] 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 옥세타닐을 형성한다.

[0169] 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로부틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성한다.

[0170] 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^7 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3- 내지 4-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, R^7 은 아지리딘, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티딘, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리딘, 피라졸리딘, 또는 이속사졸리딘이다.

[0171] 특정 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-CN, C_1-C_6 알킬-OH, C_1-C_6 할로알킬, -CN, 옥소, 또는 $-O(C_1-C_6$ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬-CN, C_1-C_3 알킬-OH, C_1-C_3 할로알킬, -CN, 옥소, 또는 $-O(C_1-C_3$ 알킬)이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 플루오로 (F), $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, -CN, 옥소, 또는 $-OCH_3$ 이다.

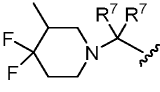
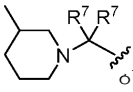
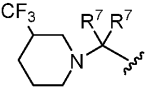
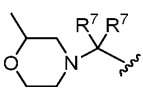
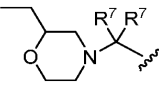
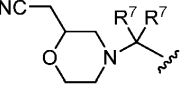
- [0172] 특정 실시양태에서, R^8 은 할로이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 클로로, 플루오로, 또는 브로모이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 클로로 또는 플루오로이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 플루오로이다.
- [0173] 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_3 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0174] 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_6 알킬-CN이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_3 알킬-CN이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2-CN$, $-CH_2CH_2CH_2-CN$, 또는 $-C(CH_3)_2-CN$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CH_2CN$ 이다.
- [0175] 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_6 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_3 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OH$, $-CH_2CH_2CH_2-OH$, 또는 $-C(CH_3)_2-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CH_2OH$ 이다.
- [0176] 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 1-7개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 1-5개의 할로겐 원자를 함유하는 C_1-C_3 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로, 브로모, 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 독립적으로 클로로 및 플루오로 원자로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 모두 플루오로 원자이다. 특정 실시양태에서, 할로겐 원자는 클로로 및 플루오로 원자의 조합이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2Cl$, $-CFC1_2$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, 또는 $-CHFC1$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-CF_3$ 이다.
- [0177] 특정 실시양태에서, R^8 은 옥소이다.
- [0178] 특정 실시양태에서, R^8 은 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-O(\text{메틸})$, $-O(\text{에틸})$, $-O(n\text{-프로필})$, 또는 $-O(\text{이소프로필})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 이다. 특정 실시양태에서, R^8 은 $-OCH_3$ 이다.
- [0179] 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 C_3-C_5 시클로알킬 또는 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 시클로프로필 또는 옥세타닐을 형성한다.
- [0180] 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 시클로프로필을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 시클로부틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 시클로펜틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 시클로프로필을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이

부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 시클로부틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 시클로펜틸을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 시클로프로필을 형성한다.

[0181]

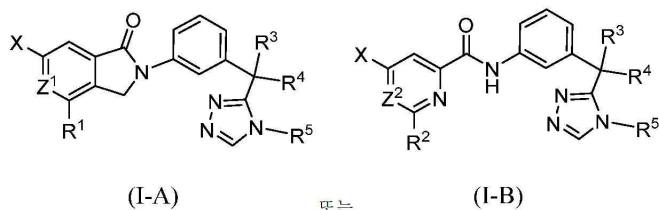
특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 옥세타닐을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 3- 내지 5-원 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 융합된 옥세타닐을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자 또는 원자들과 함께 스피로 또는 융합된 옥세타닐을 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 2개의 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 산소 원자 및 1개의 질소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 1개의 질소 원자 및 1개의 황 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로 아지리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 또는 이속사졸리디닐을 형성한다. 특정 실시양태에서, 2개의 R^8 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 융합된 아지리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 또는 이속사졸리디닐을 형성한다.

[0182]

특정 실시양태에서, X 는  이다. 특정 실시양태에서, X 는  이다. 특정 실시양태에서, X 는  이다. 특정 실시양태에서, X 는  이다. 특정 실시양태에서, X 는  이다. 특정 실시양태에서, X 는  이다. 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 두 R^7 기 모두 수소 (H)일 수 있다. 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 한 R^7 기는 수소일 수 있고, 한 R^7 기는 $-CH_3$ 일 수 있다. 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 두 R^7 기 모두 $-CH_3$ 일 수 있다.

[0183]

특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 것이다:

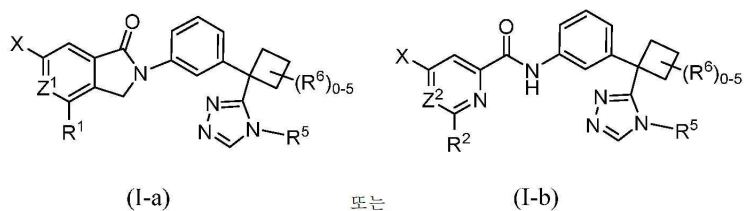


[0184]

[0185]

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z^1 , Z^2 , 및 X 는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같다.

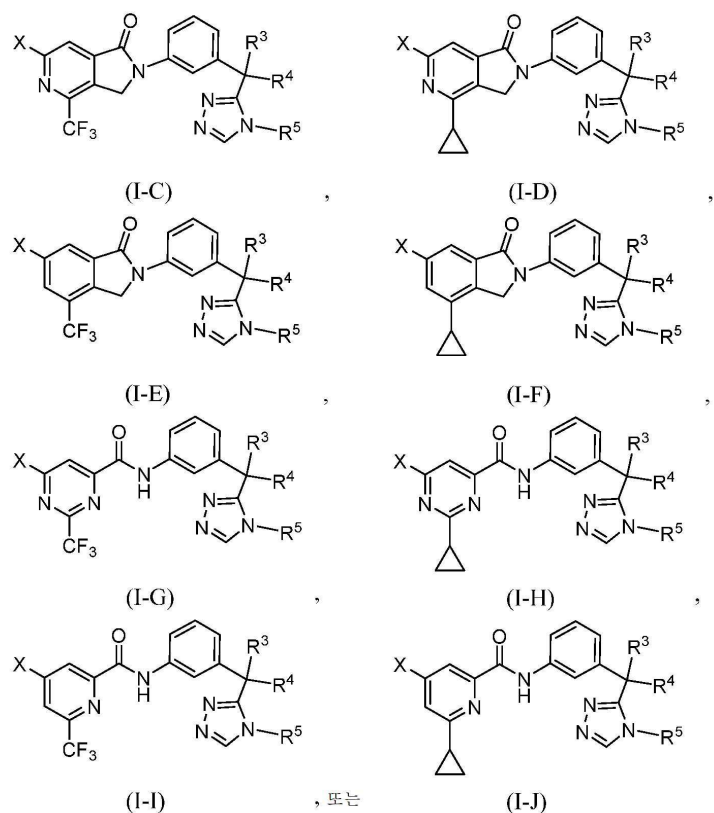
[0186] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 것이다:



[0187]

[0188] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , 및 X 는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같다.

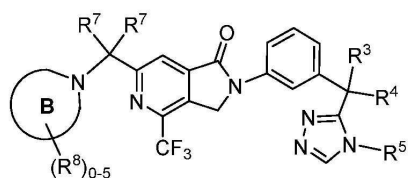
[0189] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), 또는 (I-J)의 것이다:



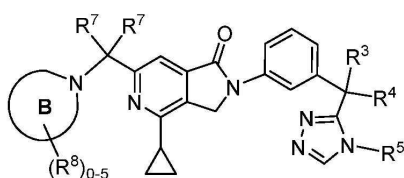
[0190]

[0191] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 X 는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같다.

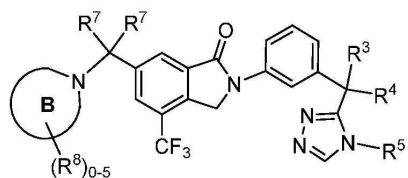
[0192] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), 또는 (II-H)의 것이다:



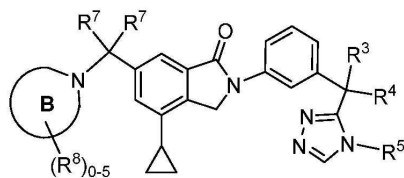
(II-A)



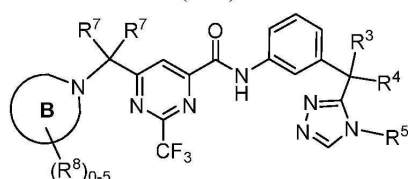
(II-B)



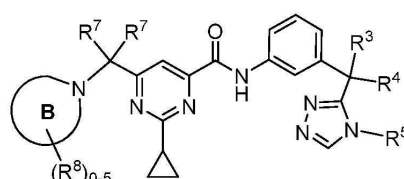
(II-C)



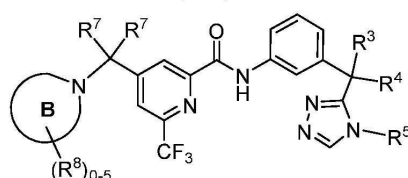
(II-D)



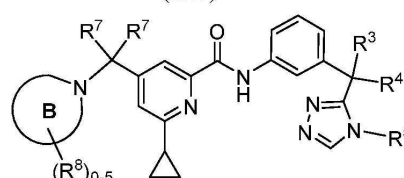
(II-E)



(II-F)



(II-G)



(II-H)

, 또는

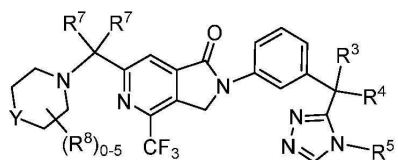
[0193]

[0194]

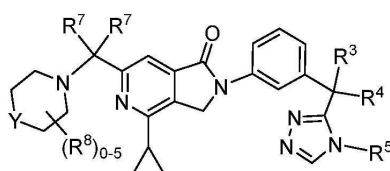
상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , 및 **고리 B** 모이어티는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같다.

[0195]

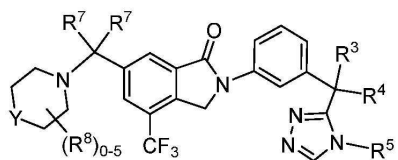
특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), 또는 (III-H)의 것이다:



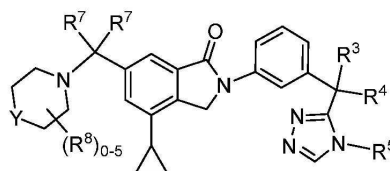
(III-A)



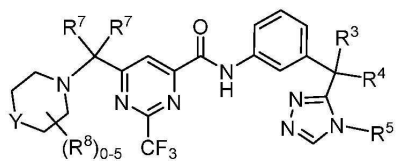
(III-B)



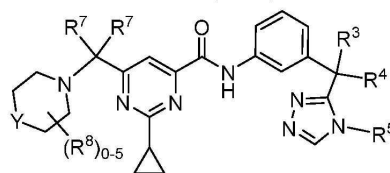
(III-C)



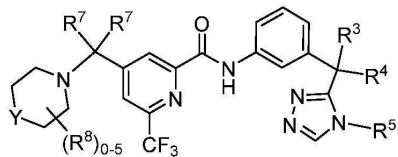
(III-D)



(III-E)

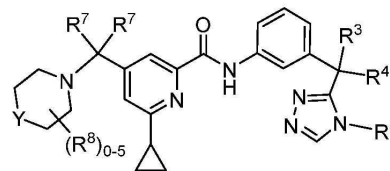


(III-F)



(III-G)

, 또는



(III-H)

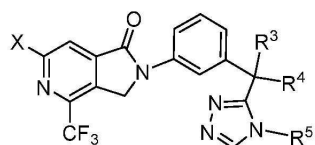
[0196]

[0197]

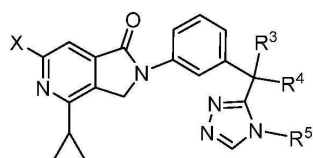
상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , 및 Y 는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같다.

[0198]

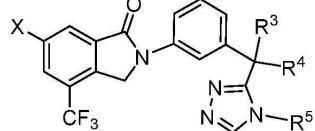
특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV-A), (IV-B), (IV-C), (IV-D), (IV-E), (IV-F), (IV-G), 또는 (IV-H)의 것이다:



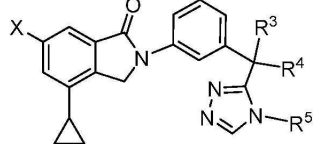
(IV-A)



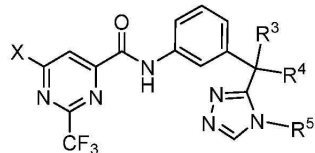
(IV-B)



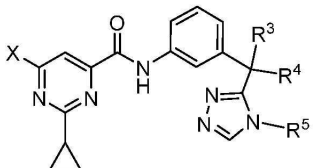
(IV-C)



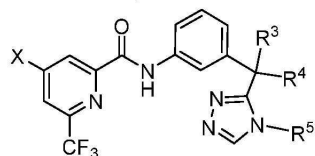
(IV-D)



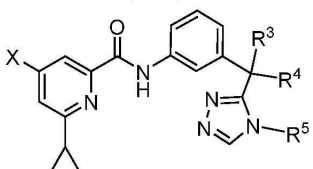
(IV-E)



(IV-F)



(IV-G)



(IV-H)

, 또는

[0199]

[0200]

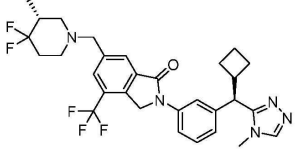
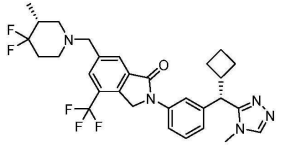
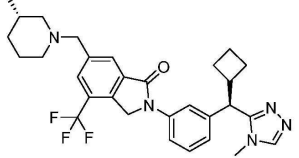
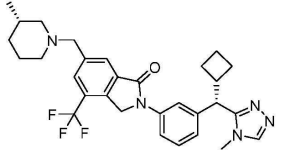
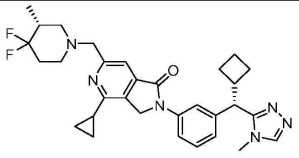
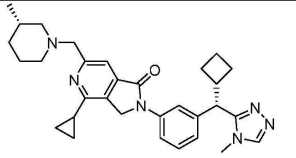
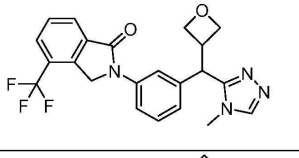
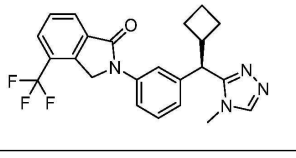
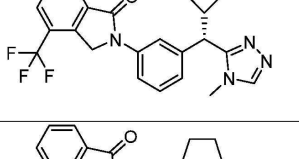
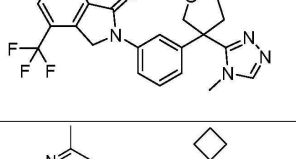
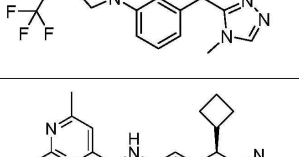
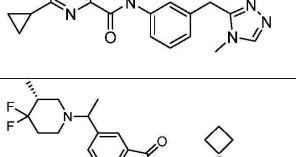
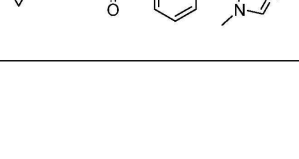
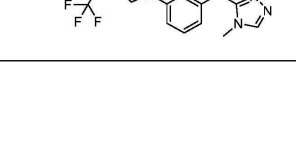
상기 식에서, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 화학식 (I)의 화합물에 대하여 기술된 바와 같고, X 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알킬-OH, C_1 - C_6 알킬-CN, 또는 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 수소이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1 - C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1 - C_6 알킬-OH이다. 특정 실시양태에서, X 는 C_1 - C_6 알킬-CN이다. 특정 실시양태에서, X 는 1-5개의 R^8 기에 의해 임의로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬이다.

[0201]

특정 실시양태에서, 화합물은 표 1로부터의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 이의 염이다.

표 1

표 1. 본 개시내용의 대표 화합물

화합물 번호	구조식	화합물 번호	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

[0202]

화합물 번호	구조식	화합물 번호	구조식
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

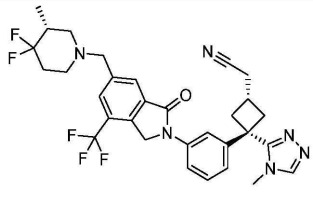
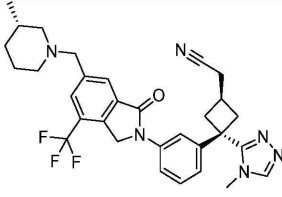
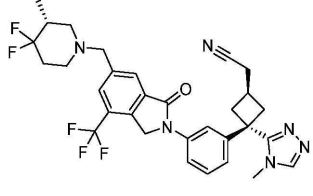
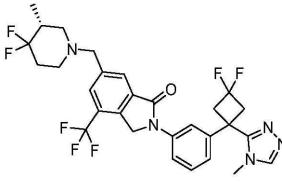
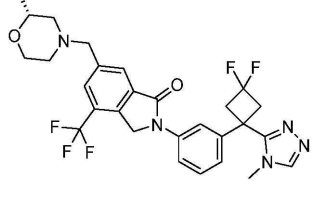
[0203]

화합물 번호	구조식	화합물 번호	구조식
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

[0204]

화합물 번호	구조식	화합물 번호	구조식
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

[0205]

화합물 번호	구조식	화합물 번호	구조식
49		50	
51		52	
53			

3. 조합

Cb1-b의 기전을 고려할 때, 암 치료에 특히 효과적인 조합은 면역 세포의 이펙터 기능을 증진시키는 제2 항암제와 함께 Cb1-b 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 통해 그 효과를 매개하며, Cb1-B 억제제와의 조합이 더욱더 바람직하다. 특정 실시양태에서, 조합은 시너지적이다.

특정 실시양태에서, 제2 항암제는 체크포인트 억제제이다. 체크포인트 억제제는 면역 세포, 예컨대, T 세포, NK 세포 또는 대식세포의 활성화를 억제시키는 신호전달 경로인 면역 체크포인트를 방해하는 화합물을 포함한다. 가장 널리 공지된 체크포인트 억제제는 T 세포 표적에 대한 결합 길항제이다. T 세포 체크포인트 억제제의 예시적인 예로는 CTLA-4 축 길항제, LAG3 결합 길항제, PD-1 축 길항제, TIGIT 결합 길항제, TIM3 결합 길항제, 및 VISTA 결합 길항제를 포함한다. 대식세포 체크포인트 억제제의 예시적인 예로는 CD47 결합 길항제가 있다.

특정 실시양태에서, 제2 항암제는 PARP 억제제 (PARPi)이다. PARP 억제제로는 DNA가 손상되었을 때 DNA를 수복시키는 화합물을 포함한다. 예를 들어, PARP-기반 요법은 단일 가닥 DNA 수복 억제를 통해 작용하여 게놈 불안정, 종양 돌연변이 부하 증가, 신생항원 방출 및 PD-L1 발현 증진을 유도함으로써 이어지는 단일 가닥 DNA 복구 억제를 통해 종양이 면역요법에 더 잘 반응하도록 만든다.

특정 실시양태에서, 제2 항암제는 타산이다. 타산은 미세소관과의 간섭을 통해 유사분열을 종결시키는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 타산과 같은 특정 화학요법제의 항종양 활성은 이제 암 세포의 면역원성 세포 사멸을 유도하여 새로운 종양 특이적 항원과 적응성 T 세포 반응을 유도하는 것으로 간주된다 (예컨대, [Miura et al. (2014) J Nippon Med Sch. 81: 211-220]; [Lau et al. (2020) Cancer Immunol Res. 8: 1099-111]). 예를 들어, 파클리탁셀 유도된 항종양 활성은 또한 종양 미세환경에서 NK 세포의 침윤 및 활성화를 촉진하는 것으로 나타났다 (문헌 [Garafolo et al. (2021) Front. Oncol. 11: 1-19]).

특정 실시양태에서, 제2 항암제는 항체 의존성 세포독성 (ADCC)을 촉발시키는 작용제이다. 항체 의존성 세포 매개 세포독성으로도 지칭되는 ADCC는 면역 이펙터 세포가 표적 세포 상의 항체와 결합하여 이를 용해시키는 것이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 NK 세포 매개 ADCC를 촉발시킨다. ADCC 촉발제의 예시적인 예로는 항-CD20 결합 길항제 및 HER2 결합 길항제를 포함한다. 특정 실시양태에서, ADCC 촉발제는 리톡시맙이다. 특정 실시양태에서, ADCC 촉발제는 오파투무맙이다. 특정 실시양태에서, ADCC 촉발제는 트라스투주맙이다.

본원에서는 제2 항암제와 함께 조합하여 사용하기 위한 Cb1-b 억제제 화합물을 제공한다. 일반적으로, Cb1-b 억제제 화합물 및 제2 항암제는 그 자체의 용량 및 스케줄에 따라 투여된다. 따라서, 특정 실시양태에서, Cb1-b 억제제 화합물은 당업자에 의해 유용한 것으로 간주되는 용량 및 스케줄로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제

2 항암제는 당업자에 의해 유용한 것으로 간주되는 용량 및 스케줄로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 그의 표지된 지침서에 따라 투여된다.

- [0214] 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물의 양은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제의 양은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물의 양은 치료 유효량이고, 제2 항암제의 양은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물의 양은 치료량 미만인 양이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제의 양은 치료량 미만인 양이다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물의 양은 치료량 미만인 양이고, 제2 항암제의 양은 치료량 미만인 양이다. 특정 치료량 미만인 양의 실시양태에서, 조합은 하나 이상의 성분이 치료량 미만인 용량으로 존재하는 치료제이다.
- [0215] 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제는 어느 순서로든 연속적으로 투여된다. 본원에서 사용된 "연속적으로(consecutively,)," "연속적으로(serially)" 및 "순차적으로"라는 용어는 제2 항암제 이후에 Cbl-b 억제제 화합물을 투여하거나, 또는 Cbl-b 억제제 화합물 후에 제2 항암제를 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 연속 투여는 유도 단계 (1차 요법) 동안 제2 항암제의 부재하에서 Cbl-b 억제제 화합물을 투여한 후, 이어서, 제2 항암제를 투여하는 것을 포함하는 유도 후 치료 단계를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 본 방법은 Cbl-b 억제제 화합물 또는 제2 항암제, 또는 그 둘 모두를 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 연속 투여는 유도 단계 (1차 요법) 동안 Cbl-b 억제제 화합물의 부재하에서 제2 항암제를 투여한 후, 이어서, Cbl-b 억제제 화합물을 투여하는 것을 포함하는 유도 후 치료 단계를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 본 방법은 Cbl-b 억제제 화합물 또는 제2 항암제, 또는 그 둘 모두를 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0216] 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제는 공동으로 투여된다. 본원에서 사용된 "공동으로," "동시에," 및 "병행하여"라는 용어는 동일한 의사 방문 동안 또는 동일한 치료 단계 동안 Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제를 투여하는 것을 지칭한다. 예컨대, Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제, 둘 모두 유도 단계, 치료 단계 및 유지 단계 중 하나 이상 동안 투여될 수 있다. 그러나, 공동 투여는 Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제가 단일 제제 또는 제약 조성물에 함께 존재하거나, 또는 Cbl-b 억제제 화합물 및 제2 항암제가 정확하게 같은 시간에 투여될 필요는 없다.
- [0217] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조합은 개체에게 직접 투여되어 개체에서 암을 치료할 수 있다.
- [0218] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 개체에서 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 개체는 본원에 기술된 혈액암 또는 비혈액암과 같은 암을 앓는 개체이다.
- [0219] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 Cbl-b 활성 억제에 반응하는 암을 치료하는 단계를 포함하는, Cbl-b 활성 억제에 반응하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암은 본원에 기술된 것과 같은 혈액암 또는 비혈액암이다.
- [0220] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 체크포인트 억제에 반응하는 암을 치료하는 단계를 포함하는, 체크포인트 억제에 반응하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암은 본원에 기술된 것과 같은 혈액암 또는 비혈액암이다.
- [0221] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 PARP 억제에 반응하는 암을 치료하는 단계를 포함하는, PARP 억제에 반응하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암은 본원에 기술된 것과 같은 혈액암 또는 비혈액암이다.
- [0222] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 타산에 반응하는 암을 치료하는 단계를 포함하는, 타산에 반응하는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암은 본원에 기술된 것과 같은 혈액암 또는 비혈액암이다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 본원에서는 개체에게 본원에서 제공된 조합을 유효량으로 투여하여 체크포인트 억제에 반응하지 않는 암을 치료하는 단계를 포함하는, 체크포인트 억제 단독에 반응하지 않는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암은 본원에 기술된 것과 같은 혈액암 또는 비혈액암이다.
- [0224] Cbl-b 억제제 화합물 또는 이의 조성물은 한 번에 또는 연속 치료에 걸쳐 개체에게 적합하게 투여된다. 특정 실시양태에서, 치료는 Cbl-b 억제제 화합물 또는 조성물의 다회 투여를 포함하며, 여기서, 투여 사이의 간격은 다를 수 있다. 예를 들어, 1차 투여와 2차 투여 사이의 간격은 약 1개월이고, 이후 후속 투여 사이의 간격은

약 3개월이다. 특정 실시양태에서, Cbl-b 억제제 화합물은 균일 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 Cbl-b 억제제 화합물은 개체의 체중 (예컨대, mg/kg)을 기준으로 고정 용량으로 개체에게 투여된다.

[0225] 제2 항암제 또는 이의 조성물은 한 번에 또는 연속 치료에 걸쳐 개체에게 적합하게 투여된다. 특정 실시양태에서, 치료는 제2 항암제 또는 조성물의 다회 투여를 포함하며, 여기서, 투여 사이의 간격은 다를 수 있다. 예를 들어, 1차 투여와 2차 투여 사이의 간격은 약 1개월이고, 이후 후속 투여 사이의 간격은 약 3개월이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 균일 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 개체의 체중 (예컨대, mg/kg)을 기준으로 고정 용량으로 개체에게 투여된다.

[0226] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 예를 들어, 혈액암은 림프종, 백혈병, 또는 골수종일 수 있다. 본 개시내용의 다른 측면에서, 암은 비혈액암이다. 특히, 비혈액암은 암종, 육종, 또는 흑색종일 수 있다.

[0227] 특정 실시양태에서, 본원의 방법 (예컨대, 개체에서 면역 반응을 조정하는 방법)에서 조합의 효과는 치료받은 개체로부터 단리된 샘플 (예컨대, 혈액 샘플) 중에 존재하는 면역 세포의 생물학적 활성을 측정함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 세포독성 검정법에서 본원에 제공된 조합으로 치료한 후 개체로부터 단리된 면역 세포가 표적 세포를 파괴할 수 있는 능력을 측정하여 치료 효능을 평가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 특정 시토카인, 예컨대, IL-2 및 IFN γ 의 발현 및/또는 분비를 검정함으로써 샘플 (예컨대, 혈액 샘플) 중에 존재하는 면역 세포의 생물학적 활성을 측정할 수 있다.

[0228] 4. 제2 항암제

[0229] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 NK 세포 매개 항체 의존성 세포독성 (ADCC)을 촉발시키는 작용제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 PARP 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 타산이다.

[0230] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 T 세포 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CTLA-4 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CTLA-4 결합 억제제이다. 유용한 CTLA-4 결합 억제는 이필리무맙을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 LAG3 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 LAG3 결합 억제제이다. 유용한 LAG3 결합 억제는 렐라틀리맙 (브리스톨 마이어스(Bristol Meyers)) 및 피안리맙 (리제네론(Regeneron))을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 PD-1 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 PD-1 결합 억제제이다. 유용한 PD-1 결합 억제는 하기 기술되어 있다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 TIGIT 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 TIGIT 결합 억제제이다. 유용한 TIGIT 결합 억제는 BMS-986207 (브리스톨 마이어스)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 TIM3 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 TIM3 결합 억제제이다. 유용한 TIGIT 결합제 BMS-986258 (브리스톨 마이어스)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 VISTA 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 VISTA 결합 억제제이다.

[0231] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 대식세포 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CD47 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CD47 결합 억제제이다. 유용한 CD47 결합 억제는 CC-90002 (셀진(Celgene))를 포함한다.

[0232] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 NK-매개 ADCC 촉발시키는 작용제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 HER2 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 HER2 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 HER2 결합 억제제이다. 유용한 HER2 결합 억제는 네라티닙, 트라스투주맙, 다코미티닙, 라파티닙, 투카티닙, 페르투주맙, 마게톡시맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 및 팜-트라스투주맙 데록스테칸을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CD20 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CD20 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 CD20 결합 억제제이다. 유용한 CD20 결합 억제는 오크렐리주맙, 리툭시맙, 오파투무맙, 및 이브리투모맙을 포함한다.

[0233] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 올라파립, 탈라조파립, 및 니라파립으로 구성된 군으로부터 선택되는 PARP 억제제이다.

[0234] 특정 실시양태에서, 제2 항암제는 파클리탁셀 및 도세탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는 타산이다.

[0235] 본원에 제공된 조합에서, PD-1 억제제 당업자에게 공지된 임의의 PD-1 억제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 소분자이다. 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 항체이다. 특정 실시양태에서,

PD-1 축 길항제는 PD-1에 결합한다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-L1에 결합한다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-L2에 결합한다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-1 활성을 억제시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-L1 활성을 억제시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PD-L2 활성을 억제시킨다.

[0236] 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그의 리간드 결합 파트너에의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-1 리간드 결합 파트너는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 다른 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그의 결합 파트너에의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 CD80이다. 다른 실시양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그의 결합 파트너에의 결합을 억제시키는 분자이다. 특정 실시양태에서, PD-L2 결합 파트너는 PD-1이다. 길항제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역에드레신, 융합 단백질 또는 올리고펩티드일 수 있다.

[0237] 특정 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예컨대, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 항-PD-1 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L 항체는 인간 항체이다. 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되고, 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다.

[0238] 인간 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체의 예는 미국 특허 번호 7,488,802, 7,521,051, 8,008,449, 8,354,509, 8,168,757, 및 특허 출원 공개 WO 2004/004771, WO 2004/072286, WO 2004/056875, 및 US 2011/0271358에 기술되어 있다. 구체적인 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기술된 구조를 갖는 인간화 IgG4 mAb인 램블로리주맵 (MK-3475로도 공지); 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)]에 기술된 구조를 갖는 인간 IgG4 mAb인 니볼루맵 (BMS-936558); WO2008/156712에 기술된, 인간화 항체 h409A11, h409A16, 및 h409A17, 및 메드이문(MedImmune)에 의해 개발되고 있는 AMP-514를 포함한다.

[0239] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106 (니볼루맵), MK-3475 (람블로리주맵), 및 CT-011 (피딜리주맵)로 구성된 군으로부터 선택된다. MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맵으로도 공지된 MDX-1106은 WO 2006/121168에 기술된 항-PD-1 항체이다. 램블로리주맵으로도 공지된 MK-3475는 WO 2009/114335에 기술된 항-PD-1 항체이다. hBAT, hBAT-1, 또는 피딜리주맵으로도 공지된 CT-011은 WO 2009/101611에 기술된 항-PD-1 항체이다.

[0240] 특정 실시양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1과 PD-1 사이 및/또는 PD-L1과 CD80 사이의 결합을 억제시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 항-PD-L1 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다. 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되고, 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다.

[0241] 인간 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체의 예는 WO 2013/019906, WO 2010/077634 A1, 및 미국 특허 번호 8,383,796에 기술되어 있다. 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항체로서 유용한 구체적인 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체로는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C, 및 각각 WO 2013/019906의 서열 번호: 24 및 서열 번호: 21의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맵이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 더발루맵이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 YW243.55.570, MPDL3280A, MDX-1105, 및 MEDI4736으로 구성된 군으로부터 선택된다. 항체 YW243.55.570은 WO 2010/077634에 기술된 항-PD-L1이다. BMS-936559로도 공지된 MDX-1105는 WO 2007/005874에 기술된 항-PD-L1 항체이다. MEDI4736은 WO 2011/066389 및 US 2013/034559에 기술된 항-PD-L1 모노클로날 항체이다.

[0242] 특정 실시양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 항-PD-L2 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L2 항체는 PD-L2와 PD-1 사이의 결합을 억제시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L2 항체는 모노클로날 항체이다. 특정 실시

양태에서, 항-PD-L2 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 항-PD-L2 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L2 항체는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L2 항체는 인간 항체이다. 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되고, 특정 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다.

[0243] 다른 유용한 PD-1 축 길항제는 PD-1 또는 PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합, 및 특정 실시양태에서, 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1 또는 인간 PD-L2에 특이적으로 결합하는 면역억제제, 예컨대, 불변 영역, 예컨대, 면역글로불린 분자의 Fc에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합부를 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자의 예는 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 기술되어 있다. PD-1 축 길항제로서 유용한 구체적인 융합 단백질로는, PD-L2-FC 융합 단백질이고, 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 공지)를 포함한다.

[0244] 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 CA-170, BMS-8, BMS-202, BMS-936558, CK-301, 및 AUNP12로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 아벨루맵, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵, 더발루맵, AMP-224 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), MEDI0680/AMP-514 (아스트라제네카(AstraZeneca)), PDR001 (노바티스(Novartis)), 세미플리맵, TSR-042 (테사로(Tesaro)), 티슬레리주맵/BGB-A317 (베이진(Beigene)), CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Therapeutics)), BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스퀼브(Bristol-Meyers Squibb)), 캄렐리주맵, 신틸리맵, 토리팔리맵, 제놀립주맵, 및 A167 (쓰촨 켈룬-바이오테크 바이오파마슈티컬(Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical))으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 MGA012 (인사이트(Incyte)/마크로제닉스(MacroGenics)), PF-06801591 (화이자(Pfizer)/머크 KGaA(Merck KGaA)), LY3300054 (엘리 릴리(Eli Lilly)), FAZ053 (노바티스), PD-11 (노바티스), CX-072 (사이툼X(CytomX)), BGB-A333 (베이진), BI 754091 (베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)), JNJ-63723283 (존슨 앤 존슨(Johnson and Johnson)/얀센(Janssen)), AGEN2034 (아게누스(Agenus)), CA-327 (큐리스(Curis)), CX-188 (사이툼X), STI-A1110 (세르비에(Servier)), JTX-4014 (자운스(Jounce)), (LLY) AM0001 (아르모 바이오사이언시스(Armo Biosciences)), CBT-502 (CBT 파마슈티컬즈(CBT Pharmaceuticals)), FS118 (F-스타(F-Star)/머크 KGaA), XmAb20717 (젠코(Xencor)), XmAb23104 (젠코), AB122 (아르쿠스 바이오사이언시스(Arcus Biosciences)), KY1003 (카이맵(Kymab)), 및 RXI-762 (RXI)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 PRS-332 (피어리스 파마슈티컬즈(Pieris Pharmaceuticals)), ALPN-202 (알핀 이뮤노 사이언스(Alpine Immune Science)), TSR-075 (테사로/아나프티스 바이오(Anaptys Bio)), MCLA-145 (메루스(Merus)), MGD013 (마크로제닉스(MacroGenics)), 및 MGD019 (마크로제닉스)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 예를 들어, WO 2016/077397, WO 2018/156777, 및 국제 출원 번호 PCT/US2013/034213 (2018년 5월 23일 출원)에 기술된 항-PD1 단일특이적 또는 이중특이적 항체로부터 선택된다.

[0245] 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 펌브롤리주맵 (MK-3475 또는 램블로리주맵, 키트루다; 머크); 니볼루맵 (옵디보; 브리스톨-마이어스 스퀼브); 및 세미플리맵 (리브타요; 리제네론)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 JTX-4014 (자운스 테라퓨틱스); 스파탈리주맵 (PDR001; 노바티스); 캄렐리주맵 (SHR1210; 지양수 행루이 메디슨 컴퍼니 리미티드(Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.)); 신틸리맵 (IBI308; 인노벤프(Innovent) 및 엘리 릴리); 티슬레리주맵 (BGB-A317; 노바티스); 토리팔리맵 (JS 001; 코헤루스(Coherus)); 도스탈리맵 (TSR-042, WBP-285; 글락소스미스클라인); INCMGA00012 (MGA012; 인사이트 및 마크로제닉스); AMP-224 (아스트라제네카/메드이문 및 글락소스미스클라인); 및 AMP-514 (MEDI0680; 아스트라제네카)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 펌브롤리주맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 니볼루맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 세미플리맵이다.

[0246] 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 아테졸리주맵 (티센트릭(Tecentriq); 로슈 제네펙(Roche Genentech)); 아벨루맵 (바벤시오(Bavencio); 머크 세로노(Merck Serono) 및 화이자); 및 더발루맵 (임핀지(Imfinzi); 아스트라제네카)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 엔바폴리맵 (KN035; TRACON); CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스); AUNP12 (오리진(Aurigene) 및 라보라토이레스 피에르 파브르(Laboratoires Pierre Fabre)); CA-170 (오리진 및 큐리스); 및 BMS-986189 (브리스톨-마이어스 스퀼브)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 아테졸리주맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 아벨루맵이다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 더발루맵이다.

[0247] 5. 제약 조성물 및 투여 방법

- [0248] 본원에 제공된 Cb1-b 억제제 화합물 및 제2 작용제는 당업계에서 이용가능한 방법 및 본원에 개시된 방법을 사용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, Cb1-b 억제제 화합물은 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물로 제제화된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 억제제에 대해 당업계에 공지된 제제화에 따라 제제화된다. 특정 실시양태에서, Cb1-b 억제제 화합물은 경구 투여에 적합한 제약 조성물로 제제화된다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제는 비경구 투여에 적합한 제약 조성물로 제제화된다. Cb1-b 억제제 화합물 및 PD-1 축 길항제는 동일한 조성물로 제제화될 것으로 예상되지 않지만, 본 실시양태는 본원의 설명에서 제외되지 않는다.
- [0249] 본원에 제공된 방법은 Cb1-b 화합물 또는 PD-1 축 길항제 및 하나 이상의 화합성이고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 맥락에서, "약제학적으로 허용되는"이라는 용어는 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 또는 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 동물, 및 더욱 특히 인간에서의 사용을 위한 약전에 열거된 것을 의미한다. "담체"라는 용어는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 애주번트 (예컨대, 프로인트 애주번트 (완전 및 불완전)), 부형제 또는 비히클을 포함한다. 이러한 제약 담체는 예컨대, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 비롯한, 물 및 오일과 같은 멸균 액체일 수 있다. 제약 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 물이 담체로 사용될 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액도 특히 주사용 액제의 경우 액체 담체로 사용될 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 문헌 [Martin, E.W., *Remington's Pharmaceutical Sciences*]에 기술되어 있다.
- [0250] 임상 진료에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 당업계에 공지된 임의의 경로로 투여될 수 있다. 예시적인 투여 경로는 경구, 정맥내, 흡입, 동맥내, 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 비강, 비경구, 폐 및 피하 경로를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 비경구적으로 투여된다.
- [0251] 비경구 투여용 조성물은 에멀전 또는 멸균 용액일 수 있다. 비경구 조성물은 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일 및 주사가 가능한 유기 에스테르 (예컨대, 에틸 올레이트)를 포함할 수 있다. 이들 조성물은 또한 습윤제, 등장화제, 유화제, 분산제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 멸균은 세균 필터 사용, 방사선 또는 가열 등 여러 가지 방식으로 수행될 수 있다. 비경구 조성물은 또한 사용시 멸균수 또는 임의의 다른 주사가 가능한 멸균 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 제조될 수 있다.
- [0252] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본원에 제공된 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 예방적 또는 치료적 유효량의 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 포함한다.
- [0253] 제약 조성물은 하나 이상의 제약 부형제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 제약 부형제가 사용될 수 있으며, 당업자는 적합한 제약 부형제를 선택할 수 있다. 적합한 부형제의 비제한적인 예로는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태에 도입되기에 적합한지 여부는 투여 형태가 대상체에게 투여되는 방식 및 투여 형태 중의 특정 항제를 포함하나, 이에 제한되지 않는 당업계에 널리 공지된 다양한 인자에 따라 달라진다. 원하는 경우, 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충화제를 함유할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 제약 부형제는 예시적인 것이며, 제한하려는 것이 아니다. 추가의 제약 부형제로는 예를 들어, 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.)] (상기 문헌은 그 전문이 참조로 포함)에 기술된 것을 포함한다.
- [0254] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 소포제를 포함한다. 임의의 적합한 소포제가 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 소포제는 알콜, 에테르, 오일, 왁스, 실리콘, 계면활성제 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 소포제는 광유, 식물성 오일, 에틸렌 비스 스테아르아미드, 파라핀 왁스, 에스테르 왁스, 지방 알콜 왁스, 장쇄 지방 알콜, 지방산 비누, 지방산 에스테르, 실리콘 글리콜, 플루오로실리콘, 폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리디메틸실록산-이산화규소, 에테르, 옥틸 알콜, 카프릴 알콜, 소르비탄 트리올레이트, 에틸 알콜, 2-에틸-헥산올, 디메티콘, 올레일 알콜, 시메티콘, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0255] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 공용매를 포함한다. 공용매의 예시적인 예로는 에탄올, 폴리(에틸렌) 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디메틸아세트아미드, 글리세린 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0256] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 완충제를 포함한다. 완충제의 예시적인 예로는 아세테이트, 보레이트, 카르보네이트, 락테이트, 말레이트, 포스페이트, 시트레이트, 히드록시드, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 글리신,

메티오닌, 구아 검 및 모노소듐 글루타메이트를 포함한다.

- [0257] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 담체 또는 충전제를 포함한다. 담체 또는 충전제의 예시적인 예에는 락토스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 키토산, 스테아르산, 크산탄 검 및 구아 검을 포함한다.
- [0258] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 예시적인 예로는 *d*-알파 토크페롤, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 도쿠세이트 소듐, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노올레레이트, 라우르산, 마크로콜 15 히드록시스테아레이트, 미리스틸 알콜, 인지질, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산, 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥실글리세리드, 소듐 라우릴 술페이트, 소르비탄 에스테르 및 비타민 E 폴리옥시에틸렌(글리콜) 숙시네이트를 포함한다.
- [0259] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 케이킹 방지제를 포함한다. 케이킹 방지제의 예시적인 예로는 인산칼슘 (삼염기성), 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 및 산화마그네슘을 포함한다.
- [0260] 제약 조성물과 함께 사용될 수 있는 다른 부형제로는 예를 들어, 알부민, 항산화제, 항박테리아제, 항진균제, 생체흡수성 중합체, 킬레이트제, 방출 조절제, 희석제, 분산화제, 용해 증진제, 유화제, 겔화제, 연고 베이스, 침투 증진제, 보존제, 용해 보조제, 용매, 안정화제 및 설탕을 포함한다. 이들 각 작용제의 구체적인 예는 예를 들어, 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press] (상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다).
- [0261] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 용매를 포함한다. 특정 실시양태에서, 용매는 예컨대, 멸균 등장성 염수 용액 또는 텍스트로스 용액과 같은 염수 용액이다. 특정 실시양태에서, 용매는 주사용수이다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 미립자 형태, 예컨대, 마이크로입자 또는 나노입자로 존재한다. 마이크로입자 및 나노입자는 예컨대, 중합체 또는 지질과 같은 임의의 적합한 물질로부터 형성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 마이크로입자 또는 나노입자는 미셀, 리포솜 또는 폴리머솜이다.
- [0263] 본원에서는 치료제를 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하는데, 그 이유는 특정 실시양태에서 물이 일부 항체의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문이다.
- [0264] 본원에 제공된 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 패키징 및/또는 보관 중에 수분 및/또는 습기와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우, 무수성일 수 있다.
- [0265] 무수 제약 조성물은 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예로는 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예컨대, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0266] 본원에 제공된 락토스 무함유 조성물은 당업계에서 널리 공지되어 있고, 예를 들어, U.S. 약전 (USP) SP (XXI)/NF (XVI)에 열거된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토스 무함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 활택제를 약제학적으로 화합성이고, 약제학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 예시적인 락토스 무함유 투여 형태는 활성 성분, 미정질 셀룰로스, 전젤라틴화된 전분 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0267] 항체 또는 항체-접합체가 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 부형제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태 또한 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 상기 부형제로는 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0268] 인간 치료에서, 의사는 예방적 또는 치유적 치료에 따라, 및 치료하고자 하는 대상체의 연령, 체중, 병태 및 다른 특정 인자에 따라 가장 적절한 것으로 간주되는 약용량을 결정할 것이다.
- [0269] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본원에 제공된 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 예방적 또는 치료적 항체를 포함한다.
- [0270] 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방 또는 치료에 효과적일 수 있는 Cbl-b 화합물 또는 조성물 및 PD-1 억제제 또는 조성물의 양은 질환 또는 병태의 성질 및 중증도, 및 작용제가 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 빈도 및 투여량은 또한 투여되는 특정 요법 (예컨대, 치료제 또는 예방제), 장애, 질환 또는 병태의 중증

도, 투여 경로 뿐만 아니라, 대상체의 연령, 바디, 체중, 반응, 및 과거 병력에 의존하여 각 대상체에 대한 특정 인자에 따라 달라질 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 얻은 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

- [0271] 특정 실시양태에서, 조성물의 예시적인 용량은 피험체 또는 샘플 중량 (kg)당 항체의 양 (mg 또는 μg) (예컨대, 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 50 mg/kg, 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 10 mg/kg)을 포함한다.
- [0272] 특정 실시양태에서, 대상체에서 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는, 화합물 중량 기준으로 본원에 제공된 Cbl-b 화합물의 투여량은 대상체의 체중당 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 이상이다. 다른 실시양태에서, Cbl-b 화합물의 투여량은 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.1 mg 내지 900 mg, 0.1 mg 내지 800 mg, 0.1 mg 내지 750 mg, 0.1 mg 내지 700 mg, 0.1 mg 내지 600 mg, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 400 mg, 0.1 mg 내지 300 mg, 0.1 mg 내지 250 mg, 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 7.5 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 mg 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 mg 내지 15 mg, 0.25 mg 내지 12 mg, 0.25 mg 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 7.5 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.25 mg 내지 2.5 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 12 mg, 0.5 mg 내지 10 mg, 0.5 mg 내지 7.5 mg, 0.5 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 7.5 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg이다.
- [0273] 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제의 투여량은 제품 라벨 또는 다른 지침서에 따른다. 특정 실시양태에서, PD-1 축 길항제의 투여량은 대상체에서 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는, 길항제 중량 기준으로 대상체의 체중당 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 이상이다. 다른 실시양태에서, PD-1 축 길항제의 투여량은 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.1 mg 내지 900 mg, 0.1 mg 내지 800 mg, 0.1 mg 내지 750 mg, 0.1 mg 내지 700 mg, 0.1 mg 내지 600 mg, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 400 mg, 0.1 mg 내지 300 mg, 0.1 mg 내지 250 mg, 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 7.5 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 mg 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 mg 내지 15 mg, 0.25 mg 내지 12 mg, 0.25 mg 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 7.5 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.25 mg 내지 2.5 mg, 0.5 mg 내지 20 mg, 0.5 mg 내지 15 mg, 0.5 mg 내지 12 mg, 0.5 mg 내지 10 mg, 0.5 mg 내지 7.5 mg, 0.5 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 7.5 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg이다.
- [0274] 어느 한 제제의 용량은 적합한 스케줄에 따라, 예를 들어, 매주 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 당업자에게 자명한 바, 일부 경우에는 작용제를 본원에 개시된 범위를 벗어나는 투여량으로 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 추가로, 임상의 또는 치료 의사는 대상 반응과 관련하여 요법을 중단, 조정 또는 종료하는 방법과 시기를 알 수 있다는 점에 유의한다.
- [0275] 당업자라면 쉽게 알 수 있는 바와 같이, 상이한 치료 유효량은 상이한 질환 및 병태에 적용될 수 있다. 유사하게, 상기 장애를 예방, 관리, 치료 또는 호전시키는 데에는 충분하지만, 본원에 제공된 작용제와 연관된 부작용을 유발하기에는 불충분하거나, 또는 그를 감소시키기에는 충분한 양 또한 본원에 기술된 투여량 및 투여 빈도 스케줄에 의해 포함된다. 추가로, 대상체에게 본원에 제공된 조성물을 다회 투여량으로 투여하는 경우, 모든 투여량이 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 대상체에게 투여되는 투여량은 조성물의 예방 또는 치료 효과를 개선시키기 위해 증량될 수 있거나, 또는 특정 대상체가 겪고 있는 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 감량될 수 있다.
- [0276] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방은 본원에 제공된 작용제의 1회 이상의 로딩 용량으로 개시된 후, 이어서, 1회 이상의 유지 용량으로 이어질 수 있다.
- [0277] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 작용제의 용량은 대상체의 혈액 또는 혈청 중 항체의 항정 상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 항정 상태 농도는 당업자가 이용할 수 있는 기술에 따라 측정하여 결정될 수 있거나, 또는 예컨대, 키, 체중 및 연령과 같은 대상체의 신체적 특성을 기반으로 할 수 있다.
- [0278] 특정 실시양태에서, 동일한 조성물의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일,

30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월의 간격을 두고 이루어질 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 예방제 또는 치료제의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월의 간격을 두고 이루어질 수 있다.

[0279] 6. 치료적 적용

[0280] 본원에 제공된 조합은 비정상적인 세포 성장 또는 증식과 관련된 임의의 질환 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 Cbl-b 억제제 화합물 또는 PD-1 측 길항제, 또는 이 둘 모두를 이용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 병태이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 혈액암이다.

[0281] 임의의 적합한 암은 본원에 제공된 조합으로 치료될 수 있다. 예시적인 적합한 암은 예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, 뇌종양, 담관암, 방광암, 골암, 유방암 (삼중 음성 유방암, 또는 TNBC 포함), 기관지 종양, 원발성 불명의 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 척색종(chordoma), 결장암, 결장직장암, 두개인두종(craniopharyngioma), 관 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 상의세포종(ependymoma), 식도암, 감각신경모세포종(esthesioneuroblastoma), 나팔관 암종, 섬유성 조직구종(fibrous histiocytoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 눈암, 생식세포 종양, 담낭암, 위암, 위/위식도 접합부(gastroesophageal junction: GEJ) 암, 위장관 카르시노이드(gastrointestinal carcinoid) 종양, 위장관 간질(gastrointestinal stromal) 종양, 임신성 용모성(gestational trophoblastic) 질환, 신경교종(glioma), 두부경부암, 간세포암, 조직구증가증(histiocytosis), 호지킨 림프종, 리히터 형질전환(Richter transformation: RT)을 포함한 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma: DLBCL), 하인두암(hypopharyngeal cancer), 안구내 흑색종, 섬세포(islet cell) 종양, 카포시 육종(Kaposi sarcoma), 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증가증(Langerhans cell histiocytosis), 후두암, 구순 및 구강암, 간암, 상피내 소엽암종(lobular carcinoma *in situ*), 폐암, 거대 글로불린혈증(macroglobulinemia), 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 흑색종, 전이성 흑색종, 메르켈 세포(Merkel cell) 암종, 중피종(mesothelioma), 악성 흉막 중피종(malignant pleural mesothelioma: MPM), 두부경부의 잠복 원발성 편평 세포암종을 동반한 전이성 편평 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary, squamous cell carcinoma of the head and neck: HNSCC), *NUT* 유전자 관련 정종선 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군(multiple endocrine neoplasia syndrome), 다발성 골수종, 균상식육종(mycosis fungoides), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 골수이형성/골수증식성 신생물(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm), 비강 및 부비동암(par nasal sinus cancer), 비인두암, 신경모세포종(neuroblastoma), 비소세포 폐암(NSCLC), 구인두암, 골육종, 난소암, 백금 저항성(platinum-resistant) 상피성 난소암(EOC), 췌장암, 유두종증(papillomatosis), 부신경절종(paraganglioma), 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종(pheochromocytomas), 뇌하수체 종양, 흉막폐모세포종(pleuropulmonary blastoma), 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 복막 암종, 전립선암, 전이성 거세 저항성 전립선암(metastatic castration-resistant prostate cancer: mCRPC), 직장암, 신장 세포암, 신우 및 요관암, 망막모세포종(retinoblastoma), 횡문근 종양, 침샘암, 세자리 증후군(Szary syndrome), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 척수 종양, 위암, T 세포 림프종, 기형(teratoid) 종양, 고환암, 인후암, 흉선종(thymoma) 및 흉선 암종(thymic carcinoma), 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음부암, 요로상피암(urothelial cancer), 근육 침습성 요로상피암 및 윌름스 종양(Wilms tumor)을 포함한다.

[0282] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조합으로 치료하고자 하는 질환은 위암, 결장직장암, 신장 세포 암종, 자궁경부암, 비소세포 폐 암종, 난소암, 자궁암, 나팔관 암종, 원발성 복막 암종, 자궁 체부 암종, 자궁내막 암종, 전립선암, 유방암, 두부경부암, 뇌 암종, 간암, 췌장암, 중피종, 및/또는 상피 기원 암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 결장직장암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 난소암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 유방암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 폐암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 특정 실시양태에서, 질환은 두부경부암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 신장 세포 암종이다. 특정 실시양태에서, 질환은 뇌 암종이다. 특정 실시양태에서, 질환은 자궁내막암이다.

[0283] 7. 키트

[0284] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조합은 키트 형태로, 즉, 절차 수행을 위한 지침서와 함께 미리 결정된 양의 패키징된 시약 조합 형태로 제공된다. 다른 실시양태에서, 절차는 치료 절차이다. 특정 실시양태

에서, 키트는 Cbl-b 억제제 화합물, 또는 이의 조성물, 및 PD-1 축 길항제와 함께 조합하여 사용하는 것에 관한 지침서를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 PD-1 축 길항제, 또는 이의 조성물, 및 Cbl-b 억제제 화합물과 함께 조합하여 사용하는 것에 관한 지침서를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 Cbl-b 억제제 화합물, 또는 이의 조성물, 및 PD-1 축 길항제, 또는 이의 조성물을 포함한다.

[0285] 실시예

[0286] 실시예 1

[0287] 본 실시예는 본원에 기술된 단일 작용제 Cbl-b 화합물을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.

[0288] 도 1에 제시된 바와 같이, 화합물 **23**이 전체 1차 인간 T 세포에 대해 미치는 효과를 평가하였다. 명시된 농도의 화합물 **23**의 존재 또는 부재하에 플레이트 결합된 항-CD3 (우측) 또는 항-CD3/항-CD28 (좌측)로 세포를 자극하였다. ELISA에 의해 IL-2 또는 IFN- γ 의 방출을 평가하였다. 화합물 **23**에 의한 Cbl-b 억제는 CD28 공동 자극의 부재하에서 그 정도는 더 작았지만, 공동 자극의 존재 및 부재, 둘 모두에서 항-CD3 항체로 자극받은 1차 인간 T 세포에서 IL-2 및 IFN- γ 분비를 증진시켰다.

[0289] 도 2에 제시된 바와 같이, 마우스 모델에서 화합물 **23**이 CT26 종양 부피에 대해 미치는 효과를 평가하였다. 좌측 및 우측 옆구리에 종양을 보유하는 마우스를 7일째부터 32일까지 화합물 **23**을 10 mg/kg (청색 원) 또는 30 mg/kg (적색 원)으로 또는 비히클 (검은색 사각형)로 경구적으로 처리하였다. 25일째 부피가 제시되어 있다. 통계는 일원 ANOVA 및 던 다중 비교 검정(Dunn's multiple comparison test)으로 계산하였다. ** $P \leq 0.01$.

[0290] 또 다른 생체내 연구에서는 원발성 종양 절제 전에 시작된, 4T1 유방 암종 전이성 질환을 근절시킬 수 있는 화합물 **23** 처리 능력을 평가하였다. 4T1 삼중 음성 유방 암종은 종양형성성이 높고, 침습성이고, 대부분의 종양 모델과 달리, 유선에서 성장하는 원발성 종양에서 림프절, 혈액, 간, 폐, 뇌, 및 골을 비롯한 다종의 원위부로 자발적으로 전이되는 이식가능한 종양 세포주이다. 종양 세포는 유선으로 쉽게 이식되는 바, 이에, 원발성 종양은 해부학적으로 관련된 부위에서 성장한다. 다른 기관으로의 4T1 전이의 점진적 확산은 인간 유방암과 매우 유사하다. 동물은 원발성 종양의 절제와 상관없이 과증성 전이성 질환으로 사망하게 된다 (문헌 [Pulaski *et al.*, 2000, Current Protocols in Immunology 39(1):20.2.1-20.2.16]). 도 3에 제시된 바와 같이, 복부 옆구리의 4번째 유방 지방 패드에 4T1 종양을 보유하는 마우스를 8일째부터 46일째까지 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 또는 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일인 것 중 하나를 매일 경구 투여하여 처리하였다. 7일째를 시작으로, 평균 종양 부피가 145 mm³에 도달할 때까지 종양 부피를 매주 2회 측정하였고, 상기 시점에 14일째 내지 15일째 (점선) 원발성 종양을 절제하였다. 각 군에 대해 종양 생존 기간을 계산하고, 140일째 연구 종료시까지 체중을 모니터링하였다. 체중을 매주 2회 측정한 후, 이어서, 47일째를 시작으로 주 1회 측정하였다. 도 3은 140일째 시간 경과에 따른 생존율(%)을 보여주는 것이다. 군 간 조건부 생존 차이의 통계적 유의도는 로그-순위 (맨틀-콕스(Mantel-Cox)) 검정을 이용하여 평가하였다. 유의도는 비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$ 로 보고되었다. 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 경구적으로 투여하여 처리하였을 때, 비히클 대조군과 비교하여 종양 생존 기간을 유의적으로 증가시켰다. 화합물 **23** 군의 경우, 140일째 생존이 50%를 초과하는 바, 종양 생존은 정의되지 않은 것으로 보고된다. 중요하게, 화합물 **23**으로 처리된 마우스 중 54%는 연구 종료시까지 무종양 상태를 유지하였고, 이는 화합물 **23**이 전이성 질환 모델에서 생존을 유의적으로 연장시킬 수 있다는 것을 시사한다.

[0291] 본 실험에서 나타난 바와 같이, 화합물 **23**의 생체내 경구 투여는 결장 암종 종양 모델인 CT26 뿐만 아니라, 전이성 삼중 음성 유방 종양 모델인 4T1에서 유의적인 항종양 활성을 입증하였다.

[0292] 실시예 2

[0293] 본 실시예에서, 화합물 **23**으로 처리된 마우스로부터의 종양에서 유도된 유전자 발현 변화 연구를 조사하였다. 이 평가를 수행하기 위해, 770개의 면역 및 암 관련 유전자의 발현을 측정하는 나노스트링 테크놀로지즈 (NanoString Technologies)에 의해 개발된 다중 유전자 발현 패널인 n카운터(nCounter) 범암 면역 프로파일링 패널(nCounter PanCancer Immune Profiling Panel)을 이용하였다 (문헌 [Eastel *et al.*, 2019, Expert Review of Molecular Diagnostics, 19(7):591-598]). 상기 기술은 종양 미세환경에서 면역 반응의 많은 중요한 특징을 다루고, 화합물 **23**으로 처리된 종양에서의 면역 관련 변화에 대한 이해를 촉진하는 데 사용되었다.

[0294] 도 4a에서, 화합물 **23** 또는 비히클을 4회 투여 후 및 19회 투여 후 CT26 종양을 수확하고, n카운터 마우스 범암 면역 프로파일링 패널을 이용하여 유전자 발현을 직접 측정하였다. nSolver 4.0 및 nCounter Advanced

Analysis 소프트웨어를 이용하여 화합물 **23** 처리된 종양에서의 유전자 발현과 비히클 처리된 종양에서의 유전자 발현을 비교하여 분석을 수행하였다. 도 4a (상단 행)는 4회 투여 후 비히클 및 화합물 **23** 처리군 사이의 개별 TIL, T 세포, 및 세포독성 세포 점수를 보여주는 것이다. 도 4a (하단 행)는 19회 투여 후 비히클 및 화합물 **23** 처리군 사이의 개별 TIL, T 세포, 및 세포독성 세포 점수를 보여주는 것이다. 화합물 **23** 및 비히클 처리 군 사이의 평균 세포 유형 점수 차이의 통계적 유의도는 맨-휘트니(Mann-Whitney) 검정을 사용하여 평가하였다 (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, 및 *** $P \leq 0.001$).

[0295] 도 4b에서, 4회 처리 투여 후 CT26 종양을 수확하고, n카운터 마우스 범암 면역 프로파일링 패널을 이용하여 유전자 발현을 직접 측정하였다. nSolver 4.0 및 nCounter Advanced Analysis 소프트웨어를 이용하여 화합물 **23** 처리된 종양에서의 유전자 발현과 비히클 처리된 종양에서의 유전자 발현을 비교하여 분석을 수행하였다. 각 패널 위의 타이틀에 제시된 바와 같이, 비히클 및 화합물 **23**으로 처리된 종양의 개별 경로 시그니처 점수 (Pathway Signature Score)의 산점도가 제시되어 있다. 화합물 **23** 및 비히클 처리 군 사이의 경로 시그니처 점수 차이의 통계적 유의도는 맨-휘트니 검정을 사용하여 평가하였다 (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, 및 *** $P \leq 0.001$).

[0296] 도 4c에서, 19회 처리 투여 후 CT26 종양을 수확하고, n카운터 마우스 범암 면역 프로파일링 패널을 이용하여 유전자 발현을 직접 측정하였다. nSolver 4.0 및 nCounter Advanced Analysis 소프트웨어를 이용하여 화합물 **23** 처리된 종양에서의 유전자 발현과 비히클 처리된 종양에서의 유전자 발현을 비교하여 분석을 수행하였다. 각 패널 위의 타이틀에 제시된 바와 같이, 비히클 및 화합물 **23**으로 처리된 종양의 개별 경로 시그니처 점수의 산점도가 제시되어 있다. 화합물 **23** 및 비히클 처리 군 사이의 경로 시그니처 점수 차이의 통계적 유의도는 맨-휘트니 검정을 사용하여 평가하였다 (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, 및 *** $P \leq 0.001$).

[0297] 비히클로 처리된 마우스로부터의 종양과 비교하여 화합물 **23**으로 처리된 마우스로부터의 종양의 면역 환경은 유의적으로 변화하였다. 4회 투여 후, 매일 30 mg/kg으로 투여된 단일 작용제 경구 화합물 **23**은 종양 침윤 림프구 (TIL) ($P=0.6679$), T 세포 ($P=0.7551$), 및 세포독성 세포 ($P=0.1061$)의 침윤이 증가하는 뚜렷한 경향을 나타내었다 (도 4a). 이후 시점에서, 경구 화합물 **23**의 19회 투여 후, 비히클 처리된 동물에 비해 CT26 종양에서 TIL ($P = 0.0044$), T 세포 ($P = 0.0098$) 및 세포독성 세포 ($P = 0.0002$) 침윤이 유의적으로 증가하였다 (도 4b).

[0298] 화합물 **23**의 4회 투여 후, 종양은 수지상 세포 기능 및 대식세포 기능 및 케모카인 수용체 및 경로를 비롯한 선천 면역 신호전달과 연관된 경로에서 유의적인 유전자 발현 변화를 나타내었다 (도 4c). T 세포, B 세포, NK 세포, 적응 면역 기능이 증가하는 경향이 있었지만, 이러한 변화는 유의적이지 않았다. 그러나, 19회 투여 후, 화합물 **23**으로 처리된 CT26 종양에서는 수지상 세포 기능, 대식세포 기능, T 세포 기능, NK 세포 기능, B 세포 기능 뿐만 아니라, 인터페론 기능, 적응 면역, 케모카인 및 수용체 반응, 및 시토카인 및 수용체 시그니처 반응과 관련된 것을 비롯한, 면역 관련 경로 점수의 기능이 유의적으로 증진된 것으로 나타났다 (도 4c). 종합하면, 이들 데이터는 **화합물 23**이 CT26 동계 종양 모델에서 항종양 활성을 유도하여 면역 세포의 종양내 밀도 및 기능, 둘 모두를 증진시켰다는 것을 입증한다.

[0299] 도 5에 제시된 바와 같이, 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 9일째부터 25일째까지 CD4+ 세포, CD8+ 세포, 또는 NK 세포에 대한 고갈 항체 (항-아시알로-GM1)의 존재하에 경구 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 PO QD로 처리하였다. 25일째 종양 부피가 제시되어 있다. CD8+ T 세포 또는 NK 세포 고갈은 화합물 **23** 활성을 폐기시킨다. 통계는 던 다중 비교 검정 (화합물 **23** 군 대 고갈 군)과 함께 맨-휘트니 (비히클 대 화합물 **23**) 또는 일원 ANOVA로 계산하였다; (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, **** $P \leq 0.0001$). 종양에 대한 화합물 **23**의 효능은 CD8+ T 기능 및 NK 세포 기능이다.

[0300] 실시예 3

[0301] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 Cb1-b 화합물 및 항-PD1 항체의 조합을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다. 항체는 인간 암 치료를 위한 인간 PD-1 축 길항제의 투여를 위한 모델로서 마우스 생체내 검정에 유용한 마우스 항-PD1 RMP1-14 항체이다.

[0302] 도 6은 세 종양 모델에서의 결과를 제공한다. CT26 모델의 경우, 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 10일째부터 33일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 복강내 (IP) 주사에 의해 항-PD-1 항체를 10 mg/kg으로 주 2회; 또는 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO 및 IP 주사

에 의해 항-PD-1 항체를 10 mg/kg으로 주 2회로 이루어진 조합. 10일째를 시작으로, 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 도 6 (CT26)에서, 좌측 그래프는 10일째부터 24일째까지의 군의 평균 종양 부피 $\pm$ SEM을 보여주는 것이다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 던넛(Dunnett) 다중 비교 검정과 함께 반복 측정 이원 ANOVA를 사용하여 10일째부터 24일째까지 평가하였다 (비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 도 6 (CT26)에서, 우측 그래프는 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm³ 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의된, 10일째에서 80일째 사이에 생존한 동물의 비율(%)을 보여주는 것이다.

[0303] 도 6 (CT26에서)에 보고된 결과에서, 30 mg/kg으로 경구적으로 투여된 단일 작용제 화합물 23은 CT26 동계 종양 모델에서 항종양 활성을 보였으며, 여기서 종양 부피는 유의적으로 감소하였고, 비히클 대조군과 비교하여 TGI는 62%였고, 대조군의 경우, 27일인 것과 비교하여 종양 생존 기간은 38일이었다. 10 mg/kg으로 투여된 항-PD-1은 화합물 23보다 더 약한 효과를 보였고, 여기서, TGI는 47%였고, 종양 생존 기간은 34일이었다. 그러나, 항-PD-1과 함께 투여된 화합물 23의 조합 결과, 가장 강력한 항종양 활성을 얻었고, 여기서, TGI는 88%였고, 종양 생존 기간은 77.5일이었다; 조합 처리된 마우스 중 50%는 연구 종료시 종양은 제거되고 없었다. 따라서, 화합물 23 처리는 종양 성장을 유의적으로 감소시키고, PD-1 항체 차단으로 시너지작용을 하여 확립된 종양을 거부하게 만든다.

[0304] MC38 모델에서, 그의 좌측 및 우측 옆구리에 MC38 종양을 보유하는 마우스를 10일째부터 29일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 23을 30 mg/kg으로 매일, PO; 복강내 (IP) 주사에 의해 항-PD-1 항체를 10 mg/kg으로 주 2회; 또는 화합물 23을 30 mg/kg으로 매일, PO 및 IP 주사에 의해 항-PD-1 항체를 10 mg/kg으로 주 2회로 이루어진 조합. 10일째를 시작으로, 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 도 6 (MC38)에서, 좌측 그래프는 10일째부터 24일째까지의 군의 평균 종양 부피 $\pm$ SEM을 보여주는 것이다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 던넛 다중 비교 검정과 함께 반복 측정 이원 ANOVA를 사용하여 7일째부터 23일째까지 평가하였다 (비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 도 6 (MC38)에서, 우측 그래프는 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm³ 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의된, 7일째에서 56일째 사이에 생존한 동물의 비율(%)을 보여주는 것이다.

[0305] 도 6 (MC38에서)에 보고된 결과에서, 단일 작용제 화합물 23은 비히클 대조군과 비교하여 유의적으로 더 작은 원발성 종양을 생성하는 결과를 초래한 항종양 활성을 보였다. 단일 작용제 항-PD-1은 또한 비히클 대조군과 비교하여 원발성 종양의 크기를 유의적으로 감소시켰다. 화합물 23 + 항-PD-1 요법의 조합은 그 결과로 강건한 항종양 활성을 보였고, 여기서 비히클 대조군 또는 단일 작용제 화합물 23 또는 단일 작용제 항-PD-1에 의한 처리와 비교하여 유의적으로 감소된 원발성 종양 부피를 보였다. 조합 요법에서는 비히클 대조군 또는 단일 작용제 화합물 23 또는 단일 작용제 항-PD-1과 비교하여 원발성 종양 부피가 유의적으로 개선된 것으로 나타났다 (도 6, MC38). 따라서, 화합물 23 처리는 종양 성장을 유의적으로 감소시키고, PD-1 항체 차단으로 시너지작용을 하여 확립된 종양을 거부하게 만들고, 종양 부하를 감소시킨다.

[0306] 4T1 모델에서, 그의 좌측 복부 옆구리 상의 4번째 유방 지방 패드에 동소 4T1 종양을 보유하는 마우스를 9일째부터 28일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 대조군 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) PO로 매일 제공; 화합물 23을 30 mg/kg으로 PO로 매일 제공; 항-PD-1 차단 항체를 10 mg/kg으로 주 2회로 IP 주사에 의해 제공; 또는 화합물 23을 30 mg/kg으로 매일, PO 및 항-PD-1 항체를 10 mg/kg으로 주 2회로 IP 주사에 의해 이루어진 조합. 9일째를 시작으로, 종양 부피 및 체중을 주 2회 측정하였다. 도 6 (4T1)에서, 좌측 그래프는 9일째부터 28일째까지의 군의 평균 종양 부피 $\pm$ SEM을 보여주는 것이다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 혼합 효과 모델 및 던넛 다중 비교 검정을 사용하여 9일째부터 28일째까지 평가하였다 (군 간 팔호 또는 선은 통계적 유의도를 요약한 것이다: 비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 군 간 콜로니 개수 차이의 통계적 유의도는 던 다중 비교 검정과 함께 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 일원 ANOVA를 이용하여 평가하였다.

[0307] 도 6 (4T1)에 제시된 실험에서, 단일 작용제 화합물 23은 비히클 대조군과 비교하여 유의적으로 더 작은 원발성 종양을 생성하고, 감소된 전이성 폐 종양 부하를 초래한 항종양 활성을 보였다. 단일 작용제 항-PD-1은 또한 비히클 대조군과 비교하여 원발성 종양의 크기를 유의적으로 감소시키고, 더 낮은 전이성 폐 종양 부하를 초래하였다. 화합물 23 + 항-PD-1 요법의 조합은 그 결과로 강건한 항종양 활성을 보였고, 여기서 비히클 대조군 또는 단일 작용제 화합물 23 또는 단일 작용제 항-PD-1에 의한 처리와 비교하여 유의적으로 감소된 원발성 종양

부피 및 전이성 폐 종양 부하를 보였다. 추가로, 조합 요법은 16%의 마우스에서 원발성 종양의 완전 관해를 초래하였고, 47%의 마우스에서는 그의 폐에서 전이성 콜로니는 검출되지 않았다. 조합 요법에서는 비히클 대조군 또는 단일 작용제 화합물 **23** 또는 단일 작용제 항-PD-1과 비교하여 원발성 종양 부피 및 전이성 폐 종양 부하가 유의적으로 개선된 것으로 나타났다 (도 6 4T1에서). 따라서, 화합물 **23** 처리는 종양 성장을 유의적으로 감소시키고, PD-1 항체 차단으로 시너지작용을 하여 확립된 종양을 거부하게 만들고, 전이성 종양 부하를 감소시킨다.

[0308] 실시예 4

[0309] 본 실시예는 마우스 종양 모델에서 면역 세포 표현형에 대한 Cbl-b 화합물 처리의 효과 및 면역 세포 수준과 치료 효능의 상관관계에 대한 검정법 및 결과를 제공한다.

[0310] 도 7에서, 그의 좌측 복부 옆구리의 4번째 유방 지방 패드에 동소 4T1 종양을 보유하는 마우스를 9일째부터 28일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하고: 비히클 대조군 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) PO로 매일 제공; 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 PO로 매일 제공; 종양 및 혈액 샘플을 28일째 수확하고, 유세포 분석법에 의해 분석하였다.

[0311] 도 7a는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 4T1 종양 중 종양 gp70 항원 특이적 CD8+ T 세포 (AH1 텍스트라머 (Dextramer)+ CD8+ T 세포)의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 7b는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 4T1 종양 중 고갈 표현형 (PD-1+ LAG3+)을 나타내는 종양 gp70 항원 특이적 CD8+ T 세포 (AH1 텍스트라머+ CD8+ T 세포)의 빈도를 감소시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 7c는 처리된 4T1 종양 보유 마우스의 혈액 중 활성화된 표현형 (PD-1+)을 나타내는 순환 CD8+ T 세포의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 7d는 처리된 4T1 종양 보유 마우스의 혈액 중 기억 표현형 (CD44+CD27+CD127+)을 나타내는 순환 CD8+ T 세포의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다.

[0312] 도 8에서, 그의 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 10일째부터 28일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 또는 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일. 화합물 **23** 또는 비히클을 19회 투여한 후, CT26 종양을 수확하고, 종양 침윤 면역 세포 밀도 및 표현형을 유세포 분석법에 의해 평가하였다.

[0313] 도 8a는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 종양 1 g당 종양 침윤 백혈구 (TIL)의 개수를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8b는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 CD45+ 백혈구의 비율 (%)로서 전체 CD3+ T 세포의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8c 및 8d는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 CD45+ 백혈구의 비율 (%)로서 전체 CD8+ T 세포의 빈도 및 종양 1 g당 전체 CD8+ T 세포의 개수를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8e는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 활성화 마커 CD29를 발현하는 (CD29+) CD8+ T 세포의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8f 및 8g는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 Treg 대비 CD8+ T 세포의 비 및 Treg 대비 CD8+ 이펙터 T 세포 (PD1+로 확인)의 비를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8h 및 8i는 화합물 **23**이 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 세포독성 표현형을 나타내는 종양 침윤 NK 세포의 빈도를 증가시켰다는 것을 보여주는 것이다. 도 8h는 화합물 **23**으로 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 그랜자임+을 발현하는 활성화된 NK 세포 (CD11b+)의 빈도를 보여주는 것이고, 도 8i는 화합물 **23**으로 처리된 마우스로부터의 CT26 종양 중 그랜자임+을 발현하는 활성화된 NK 세포 (CD27+CD11b+)의 빈도를 보여주는 것이다.

[0314] 도 9에서, 그의 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 10일째부터 28일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 또는 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일. 화합물 **23** 또는 비히클을 19회 투여한 후, CT26 종양을 수확하고, 혈액 중 면역 세포의 빈도 및 표현형을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 스피어만(Spearman) 상관 검정을 적용하여 d28에서의 순환 면역 세포 수준과 종양 부피 사이의 상관관계를 계산하였다.

[0315] 화합물 **23** 처리에 대한 반응으로 종양 퇴행은 처리된 CT26 종양 보유 마우스의 혈액 중 전체 순환 T 세포 (도 9a) 및 NK 세포 (도 9b)의 빈도 증가와 강한 상관관계가 있었다. 종양 부피와 순환 CD8+ T 세포 (도 9c) 및 활성화 마커 CD44 (도 9d) 및 CD29 (도 9e)를 발현하는 활성화된 CD8+ T-세포의 빈도 사이에 유사한 양의 상관관계가 관찰되었다. 대조적으로, 증가된 종양 성장 억제는 CD11b 마커의 발현을 특징으로 하는 순환 골수 세포의 수준 감소와 상관관계가 있었다(도 9f).

[0316] 실시예 5

- [0317] 본 실시예는 본원에 기술된 Cb1-b 화합물 및 체크포인트 억제제의 조합을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다. 체크포인트 억제제의 2개의 예시적인 예는 항-CTLA-결합 길항제 및 항-LAG3 결합 길항제를 포함한다.
- [0318] 그의 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 14일째부터 40일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 항-CTLA-4 항체를 10 mg/kg (14일째) 및 5 mg/kg (18, 26, 33일째) 으로 복강내 (IP) 주사; 또는 화합물 **23** 및 항-CTLA-4 항체의 조합. 14일째를 시작으로, 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 도 10a는 14일째부터 40일째까지의 군의 평균 종양 부피 $\pm$ SEM을 보여주는 것이다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 던넛 다중 비교 검정과 함께 반복 측정 이원 ANOVA를 사용하여 14일째부터 40일째까지 평가하였다 (비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 도 10b는 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm³ 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의된, 14일째에서 106일째 사이에 생존한 동물의 비율(%)을 보여주는 것이다.
- [0319] 그의 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 12일째부터 30일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 12, 15, 20, 24, 및 27일째 항-LAG3 항체를 10 mg/kg으로 복강내 (IP) 주사; 또는 화합물 **23** 및 항-LAG3 항체의 조합. 12일째를 시작으로, 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 도 11a는 12일째부터 30일째까지의 군의 평균 종양 부피 $\pm$ SEM을 보여주는 것이다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 던넛 다중 비교 검정과 함께 반복 측정 이원 ANOVA를 사용하여 10일째부터 30일째까지 평가하였다 (비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 도 11b는 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm³ 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의된, 12일째에서 65일째 사이에 생존한 동물의 비율(%)을 보여주는 것이다.
- [0320] 실시예 6
- [0321] 본 실시예는 Cb1-b 화합물 및 대식세포 체크포인트 억제제의 조합을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.
- [0322] 그의 옆구리에 A20 종양을 보유하는 마우스를 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 항-CD47 항체를 복강내 (IP) 주사; 또는 화합물 **23** 및 항-CD47 항체. 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 군 간 평균 종양 부피 차이의 통계적 유의도는 던넛 다중 비교 검정과 함께 반복 측정 이원 ANOVA를 사용하여 평가하였다 (비유의적 (ns) $P > 0.05$, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, 및 **** $P \leq 0.0001$). 관련 시점 사이에 생존한 동물의 비율(%)은 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm³ 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의되었다.
- [0323] 실시예 7
- [0324] 본 실시예는 본원에 기술된 Cb1-b 화합물 및 ADCC 촉발제의 조합을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.
- [0325] 0일째 중증 복합 면역결핍(severe combined immunodeficiency: SCID)을 앓는 암컷 CB17 마우스에 Raji 세포를 꼬리 정맥에 정맥내로 (IV) 주사하고, 5일째부터 37일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 또는 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO. 5, 10, 및 15일째 항-CD20 항체 (리툽시맵)를 20 mg/kg으로 단독으로, 또는 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO로 조합하여 복강내로 (IP) 투여하였다. SCID-Beige 마우스에서 Raji 종양은 골수에 대해 1차 형성을 갖고, 비처리된 마우스에서는 척추체에서 확장된 종양에 의한 척수 압박의 결과로 3-5주에 뒷다리 마비가 확실하게 발생한다. 시간이 경과함에 따라 뒷다리 마비가 발생한 마우스를 살해하고, 5일째부터 58일째까지 생존한 동물의 비율(%)을 플롯팅하였고, 그 결과는 도 12a에 제시되어 있다. 화합물 **23** 단독 또는 리툽시맵 단독으로 처리된 마우스의 생존율은 처리된 마우스와 비교하였을 때, 유의적으로 더 높았지만 ($p < 0.0001$), 화합물 **23** 및 리툽시맵의 조합으로 처리한 마우스와 비교하면 유의적으로 더 낮았다 ($p < 0.0001$).
- [0326] 또 다른 실험에서, 0일째 중증 복합 면역결핍 (SCID)을 앓는 암컷 CB17 마우스에 Raji 세포를 꼬리 정맥에 정맥

내로 (IV) 주사하고, 5일째부터 37일째까지 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO); 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 또는 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO 및 5, 10, 및 15일째 리톡시맙을 20 mg/kg으로 IP 주사에 의해 투여하는 조합. 3개의 추가의 마우스 군을 NK 세포에 대한 고갈 항체 (항-아시알로-GM1)의 존재하에서 처리하였다.

[0327] SCID-Beige 마우스에서 Raji 종양은 골수에 대해 1차 항성을 갖고, 비처리된 마우스에서는 척추체에서 확장된 종양에 의한 척수 압박의 결과로 3-5주에 뒷다리 마비가 확실하게 발생한다. 시간이 경과함에 따라 뒷다리 마비가 발생한 마우스를 살해하고, 5일째부터 58일째까지 생존한 동물의 비율(%)을 플롯팅하였고, 그 결과는 도 12b에 제시되어 있다. 알 수 있는 바와 같이, NK 세포 고갈은 화합물 **23** 활성을 폐기시키고 ($p < 0.0001$), 화합물 **23** 및 리톡시맙의 조합의 활성을 부분적으로 폐기시킨다 ($p < 0.0001$).

[0328] 실시예 8

[0329] 본 실시예는 Cbl-b 화합물 및 PARP 억제제의 조합을 사용하여 시험관내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.

[0330] BT549 (*BRCA* 야생형) (a) 및 DoTc 4510 (*BRCA2* 돌연변이화) (b) 세포를 조직 배양 처리된 흑면 투명 바닥 96-웰 플레이트에 5,000개의 세포/웰로 이중으로 시딩하고, 24 h 동안 부착시키고, 확립시켰다. 세포를 명시된 농도의 DMSO, 화합물 **23** 또는 올라파립 (도 13a 및 13b)으로 단독으로 또는 조합하여 처리하고, 1X 에센 바이오사이언스 인큐사이트(Essen Bioscience IncuCyte)® 카스파제(Caspase)-3/7 그린 시약(Green Reagent) (최종 농도 5 μ M)으로 표지하였다. 인큐사이트® S3 생-세포 분석 시스템(IncuCyte® S3 Live-Cell Analysis System)을 이용하여 처리된 플레이트를 72시간 동안 매 2시간마다 이미지화하였다. 각 시점에서 인큐사이트® S3 생-세포 분석 시스템의 명시야 및 FITC 채널, 둘 모두에서 웰당 하나의 이미지를 촬영하였다. 인큐사이트 S3 v2017A 소프트웨어를 사용하여 mm당 그린 객체수에 대해 이미지를 분석하였다.

[0331] 카스파제 3/7 아포토시스 인큐사이트® 검정법을 사용하여, 종양 세포 아포토시스에 대한 화합물 **23**, PARPi 및 화합물 **23**과 PARPi의 조합의 효과를 시험관내에서 *BRCA* 야생형 및 돌연변이화된 종양 세포주, 둘 모두에서 평가하였다. 1 μ M 화합물 **23** 또는 0.05 μ M 올라파립 단독으로 처리된 BT549 종양 세포 (*BRCA* 야생형)는 0.05% DMSO 대조군과 비교하여 아포토시스가 유의적으로 증가하지는 않았다. 그러나, DMSO 대조군 ($p < 0.0001$), 화합물 **23** 단독 ($p < 0.0001$), 또는 올라파립 단독 ($p < 0.0001$)과 비교하여 화합물 **23**과 올라파립의 조합에 대한 반응으로 아포토시스가 일어난 종양 세포 개수가 유의적으로 증가한 것으로 관찰되었다 (도 13a).

[0332] 화합물 **23** 또는 올라파립 단독으로 처리된 DoTc 4510 종양 세포 (*BRCA2*에 대한 돌연변이체인 자궁 조직)는 0.05% DMSO 대조군과 비교하여 종양 세포 아포토시스를 유의적으로 증가시키지는 않았다. 그러나, DMSO 대조군 ($p < 0.0001$), 화합물 **23** 단독 ($p < 0.0001$), 또는 올라파립 단독 ($p < 0.0001$)과 비교하여 화합물 **23**과 올라파립의 조합에 대한 반응으로 아포토시스가 일어난 종양 세포 개수는 유의적으로 증가하였다 (도 13b).

[0333] 카스파제 3/7 종양 세포 아포토시스 검정법을 사용하여 다중 세포주에서 화합물 **23** 단독 또는 PARPi와의 조합에 대한 반응으로 일어나는 종양 세포 아포토시스를 평가하였고: 카스파제 3/7 종양 세포 아포토시스 검정법을 사용하여 다중 세포주: MCF-7 (*BRCA* 야생형), UWB1.289 (*BRCA1*-널 인간 난소암 세포주), UWB1.289 *BRCA4* (야생형 *BRCA1*이 복원된, *BRCA1*-널 인간 난소암 세포주), HCC1937 (질환 유발 돌연변이체 대립유전자 (5382insC)의 생성물인 말단절단된 *BRCA1* 단백질을 합성하고, 야생형 단백질을 합성하지 않는 세포주), 및 DoTc 4510 세포주 (*BRCA2*에 대한 돌연변이체인 자궁 조직)에서 화합물 **23** 및 PARPi 단독, 또는 조합에 대한 반응으로 일어나는 종양 세포 아포토시스를 평가하였다. 시험된 모든 세포주에서는 화합물 **23**, PARPi 또는 0.05% DMSO 단독과 비교하여 화합물 **23**과 PARPi의 조합 후 아포토시스가 일어난 종양 세포 개수가 증가한 것으로 나타났다 (도 13c).

[0334] 실시예 9

[0335] 본 실시예는 Cbl-b 화합물 및 타산의 조합을 사용하여 시험관내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.

[0336] BT549 세포를 조직 배양 처리된 흑면 투명 바닥 96-웰 플레이트에 5,000개의 세포/웰로 이중으로 시딩하고, 24 h 동안 부착시키고, 확립시켰다. 세포를 DMSO, 화합물 **23**, 또는 파클리탁셀로 단독으로 또는 조합하여 처리하고, 1X 에센 바이오사이언스 인큐사이트® 카스파제-3/7 그린 시약 (최종 농도 5 μ M)으로 표지하였다. 인큐사이트® S3 생-세포 분석 시스템을 이용하여 처리된 플레이트를 48시간 동안 매 2시간마다 이미지화하였다. 각 시점에서 인큐사이트® S3 생-세포 분석 시스템의 명시야 및 FITC 채널, 둘 모두에서 웰당 하나의 이미지를 촬

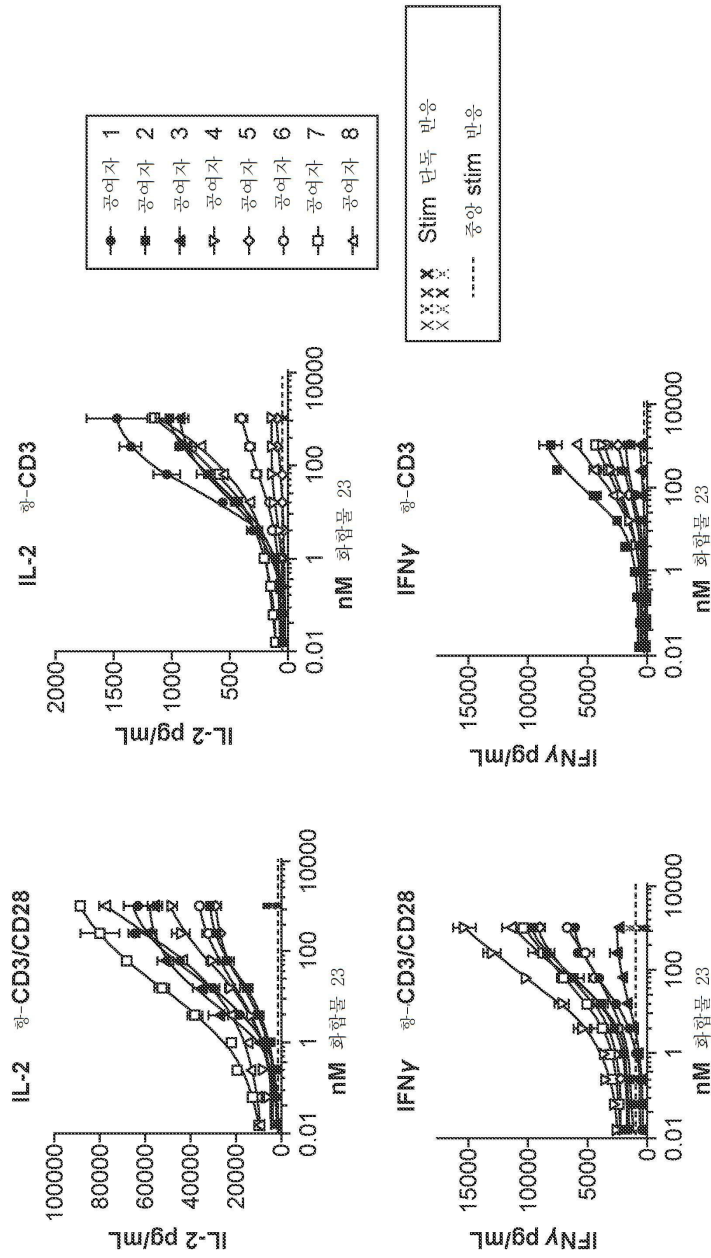
영하였다. 인큐사이트 S3 v2017A 소프트웨어를 사용하여 mm^2 당 그린 객체수에 대해 이미지를 분석하였다.

- [0337] 카스파제 3/7 아포토시스 인큐사이트[®] 검정법을 사용하여, 종양 세포 아포토시스에 대한 화합물 **23**, 파클리탁셀 및 화합물 **23**과 파클리탁셀의 조합의 효과를 시험관내에서 BT549 종양 세포주 (유선 암종)에서 평가하였다. 0.1 μM 화합물 **23** 또는 0.002 μM 파클리탁셀 단독으로 처리된 BT549 세포는 0.05% DMSO 대조군과 비교하여 아포토시스가 유의적으로 증가하지는 않았다. 그러나, DMSO 대조군 ($p < 0.0001$), 화합물 **23** 단독 ($p < 0.0001$), 또는 파클리탁셀 단독 ($p < 0.0001$)과 비교하여 화합물 **23**과 파클리탁셀의 조합에 대한 반응으로 아포토시스가 일어난 종양 세포 개수가 유의적으로 증가한 것으로 관찰되었다 (도 14a).
- [0338] 카스파제 3/7 종양 세포 아포토시스 검정법을 사용하여 다중 세포주: MCF-7 (유선 암종), UWB1.289 (난소암), HCC1937 (말초 혈액 B 림프모구), 및 DoTc 4510 (자궁경부암)에서 화합물 **23** 단독 또는 파클리탁셀과의 조합에 대한 반응으로 일어나는 종양 세포 아포토시스를 평가하였다. 시험된 모든 세포주에서는 화합물 **23**, 파클리탁셀 또는 0.05% DMSO 단독과 비교하여 화합물 **23**과 파클리탁셀의 조합 처리 후 아포토시스가 일어난 종양 세포 개수가 증가한 것으로 나타났다 (도 14b).
- [0339] 실시예 10
- [0340] 본 실시예는 Cbl-b 화합물 및 항-TIGIT 항체의 조합을 사용하여 생체내에서 종양 모델을 치료하기 위한 검정법 및 결과를 제공한다.
- [0341] 그의 좌측 및 우측 옆구리에 CT26 종양을 보유하는 마우스를 이식 후 13일째부터 하기 중 하나를 투여하여 처리하였다: 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 탈이온수 중 0.2% 폴리소르베이트 80 + 1 eq HCl) 매일, 경구적으로 (PO) 화합물 **23**을 30 mg/kg으로 매일, PO; 항-TIGIT 항체를 10 mg/kg으로, 바이오X셀 클론(BioXcell Clone) 1G9 (13, 16 20, 24일째) 복강내 (IP) 주사; 또는 화합물 **23** 및 항-TIGIT 항체의 조합. 13일째를 시작으로, 종양 부피를 주 2회 측정하였다. 하단 그래프는 이전에 인간적 종점을 충족하지 않는 한, 부피가 2000 mm^3 이상인 종양을 보유하는 것인 조건부 생존 종점에 도달하는 것으로 정의된, 30일째까지 생존한 동물의 비율(%)을 보여주는 것이다. 생존율 차이의 통계적 유의도는 로그-순위 (만텔-콕스(Mantel-Cox)) 검정을 이용하여 계산하였다 (도 15b).
- [0342] 등가물
- [0343] 상기 설명된 개시내용은 독립적인 유용성을 갖는 다수의 별개의 실시양태를 포함할 수 있다. 이들 실시양태들이 각각 특정 형태(들)로 개시되었지만, 수많은 변형이 가능하기 때문에, 본원에 개시되고, 예시된 이의 구체적인 실시양태는 제한적인 의미로 간주되지 않아야 한다. 본 개시내용의 주제는 본원에 개시된 다양한 요소, 특징, 기능 및/또는 특성의 모든 신규하고, 명백하지 않은 조합 및 하위조합을 포함한다. 하기 청구범위는 특히 신규하고, 명백하지 않은 것으로 간주되는 특정 조합 및 하위조합을 가리킨다. 특징, 기능, 요소 및/또는 특성의 다른 조합 및 하위조합의 실시양태는 본 출원, 본 출원으로부터 우선권을 주장하는 출원 또는 관련 출원에서 청구될 수 있다. 다른 실시양태에 관한 것이든, 또는 동일한 실시양태에 관한 것이든, 및 원 청구범위와 비교하여 범주가 더 넓은, 더 좁은, 동일하든나, 또는 상이하든 상기 청구범위는 본 개시내용의 주제에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0344] 본원 또는 도에 기술된 임의의 실시양태로부터의 하나 이상의 특징은 본 개시내용의 범주로부터 벗어남 없이, 본원 또는 도에 기술된 임의의 다른 실시양태의 하나 이상의 특징과 조합될 수 있다.
- [0345] 본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 마치 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 같이 본원에서 참조로 포함된다. 상기 개시내용은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예를 통해 어느 정도 상세하게 설명되었지만, 본 개시내용의 교시에 비추어 첨부된 청구범위의 정신 또는 범주로부터 벗어남 없이, 특정 변경 및 수정이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게는 쉽게 자명해질 것이다.

도면

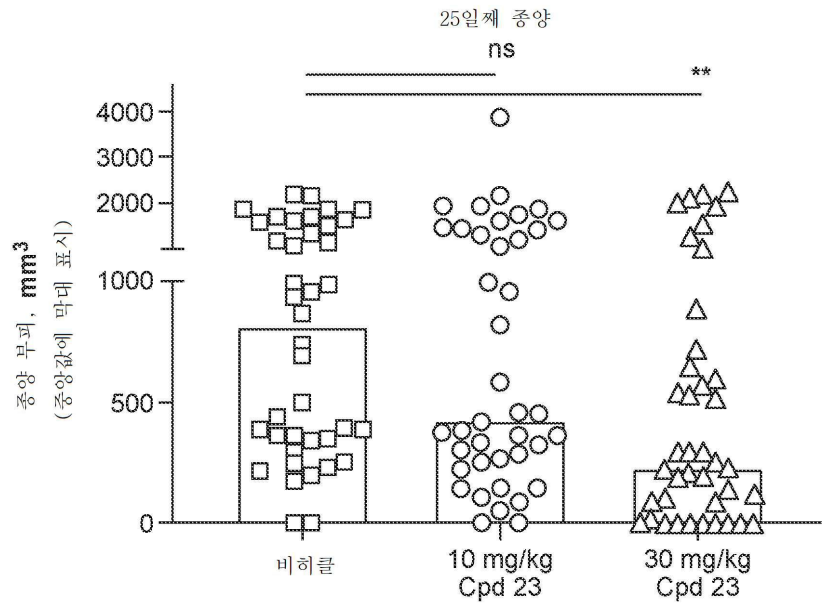
도면1

CBL-B 억제제 화합물 23은 TCR 자극받은 1차 인간 T 세포에서 IL-2 및 IFN- γ 를 증가시킨다.



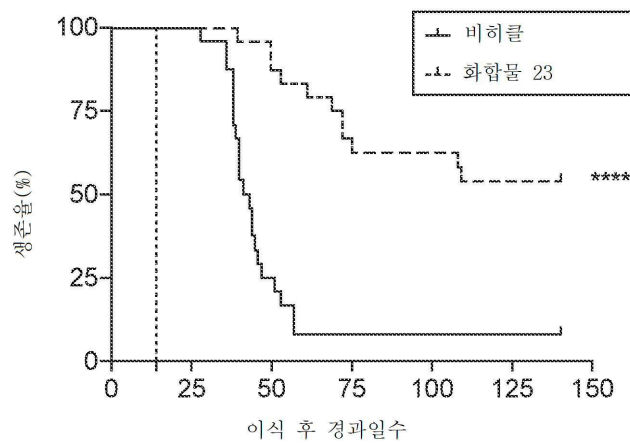
도면2

화합물 23이 CT26 종양 부피에
대해 미치는 효과



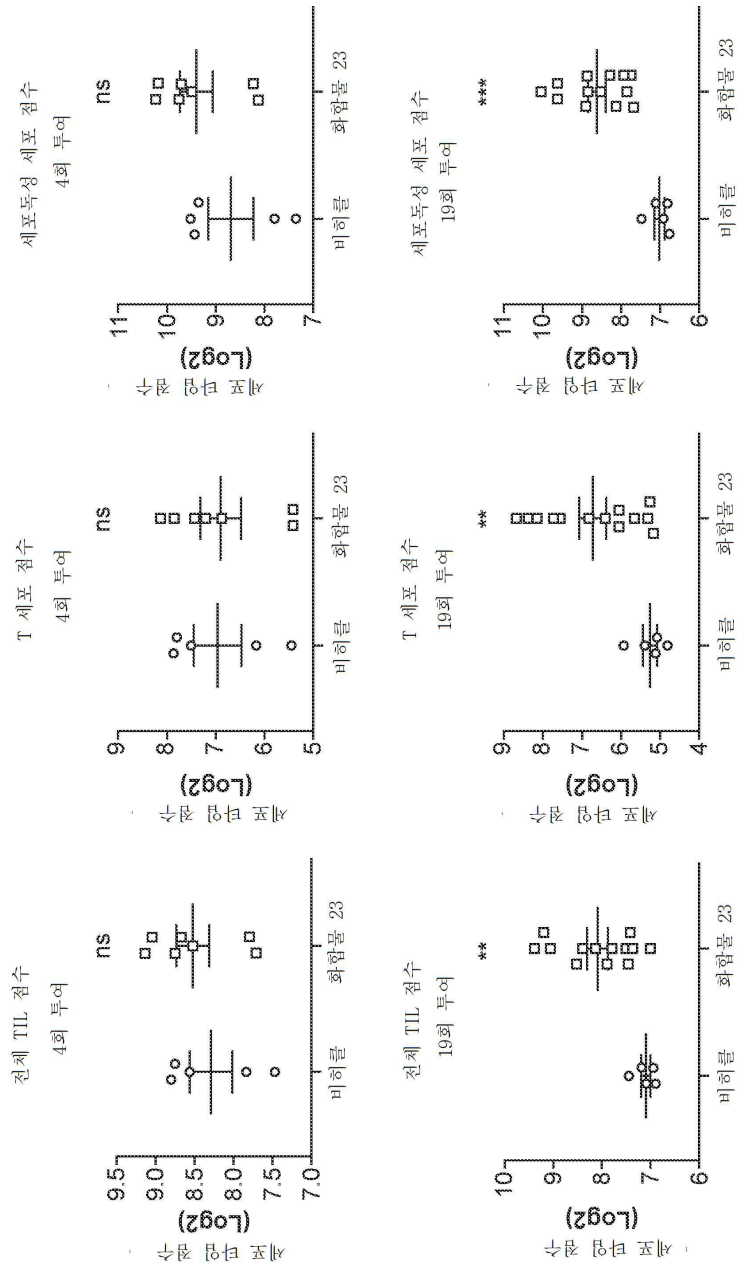
도면3

화합물 23 처리가 4T1, 동계 삼중 음성 유방 암종 모델에서
마우스의 장기간 생존에 미치는 효과



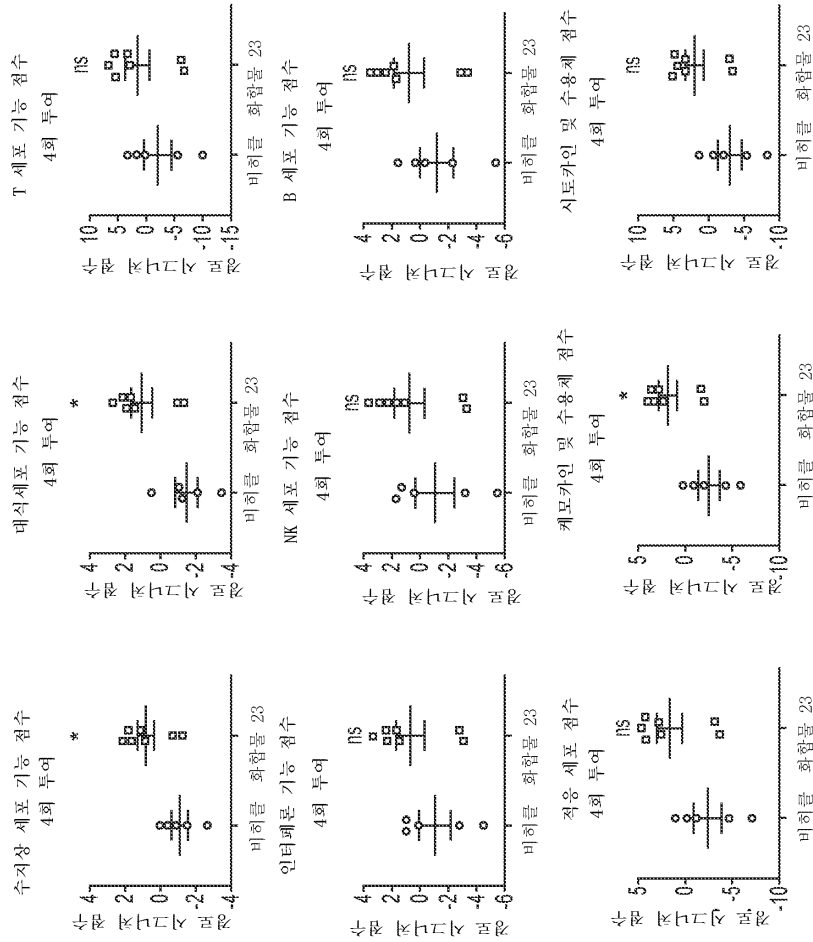
도면4a

화합물 23의 4 또는 19회 투여 후 화합물 23 처리가 CT26 종양 조직에서 면역 세포 침윤에 미치는 효과



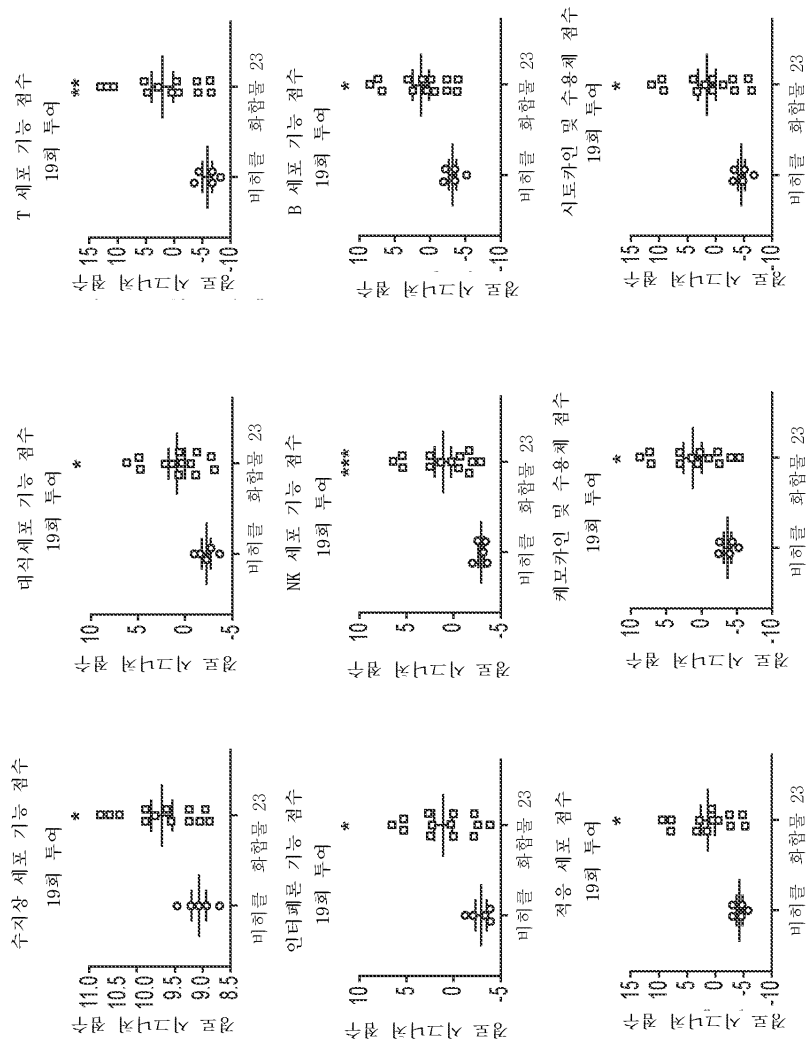
도면4b

4회 투여 후 화합물 23 처리가 CT26 종양 조직에서
유전자 발현 관련 경로 점수에 미치는 효과



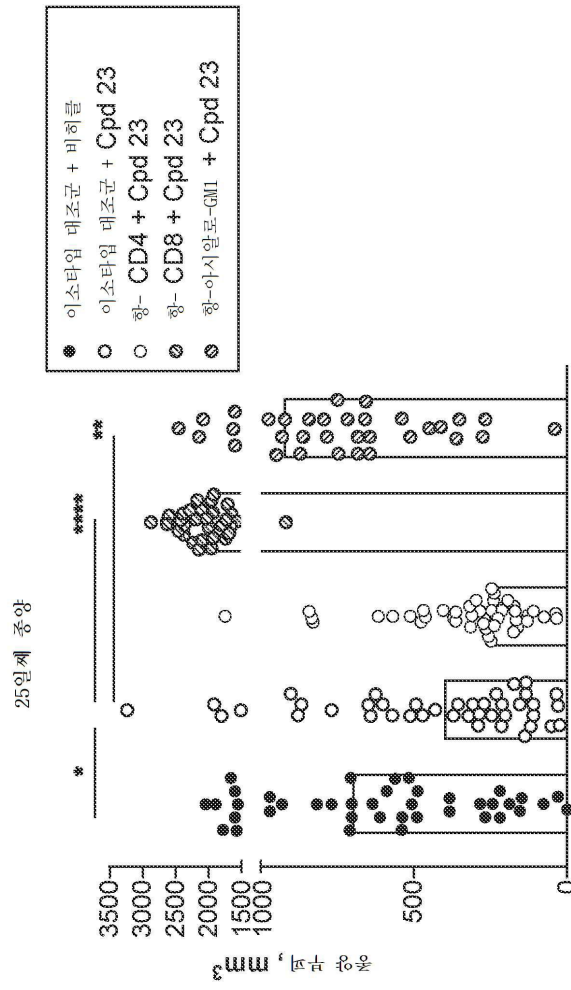
도면4c

19회 투여 후 화합물 23 처리가 CT26 종양 조직에서
유전자 발현 면적 감소에 미치는 효과



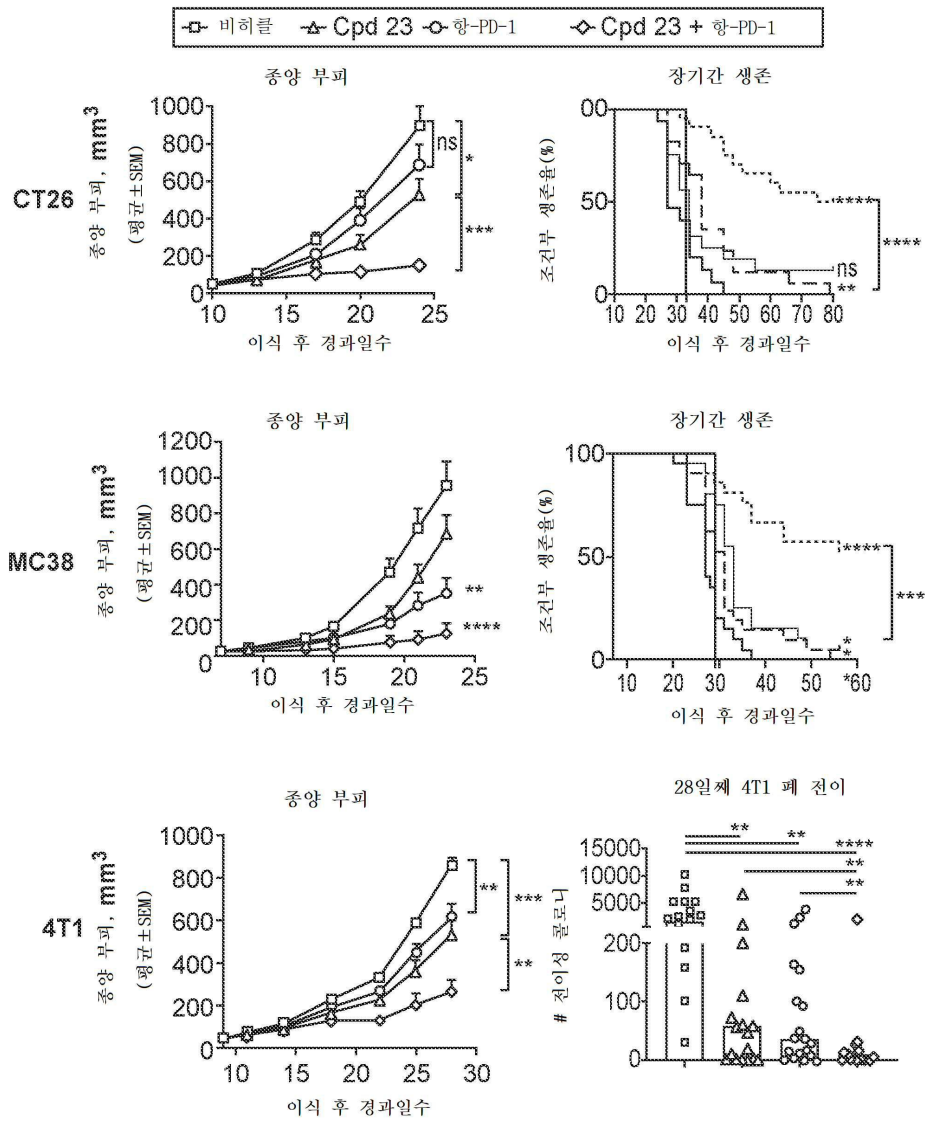
도면5

화합물 23의 항종양 효능은 CD8+ T 또는 NK 세포 고갈에 의해 폐기된다



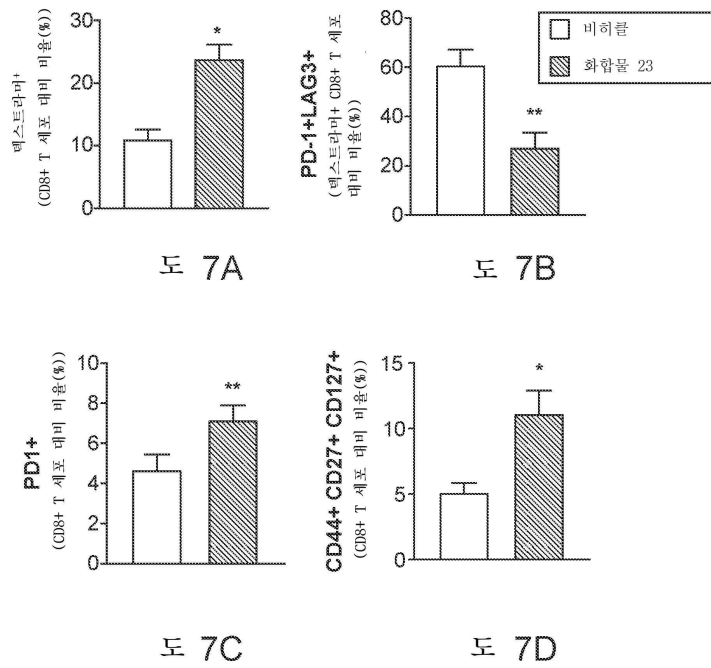
도면6

화합물 23 및 항-PD-1의 조합은 시너지작용하여 CT26, MC38, 또는 4T1 종양을 보유하는 마우스에서의 항종양 효과 및 그의 생존을 증진시킨다



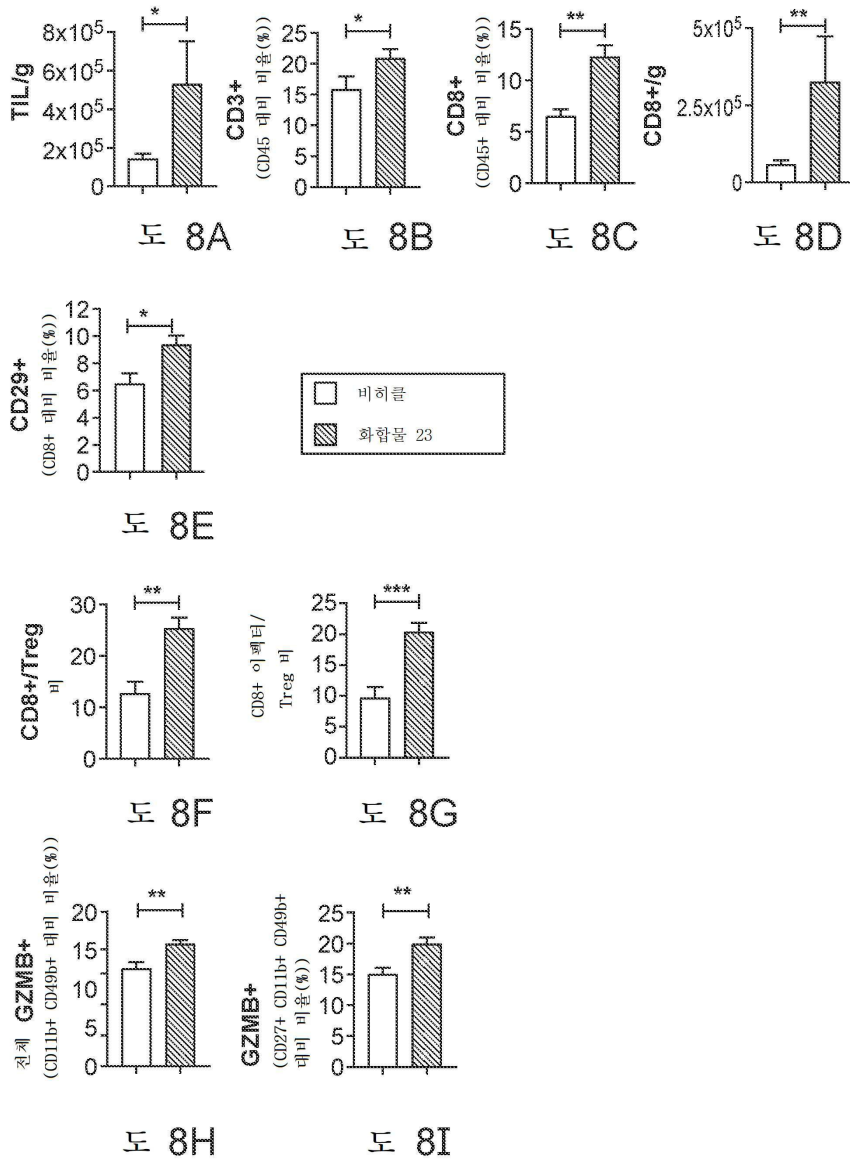
도면7

화합물 23 처리가 처리된 4T1 종양 보유 마우스로부터의 종양 및 혈액 샘플 둘 모두에서, CD8+ T 세포 면역 표현형에 미치는 효과:



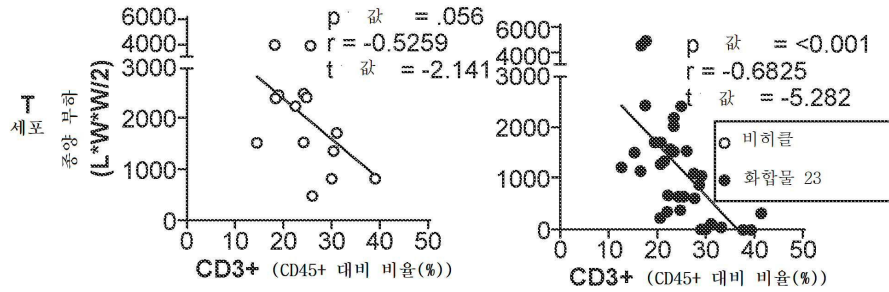
도면8

화합물 23 처리가 처리된 CT26 종양 보유 마우스로부터의
종양 침윤 백혈구의 밀도 및 표현형에 미치는 효과:

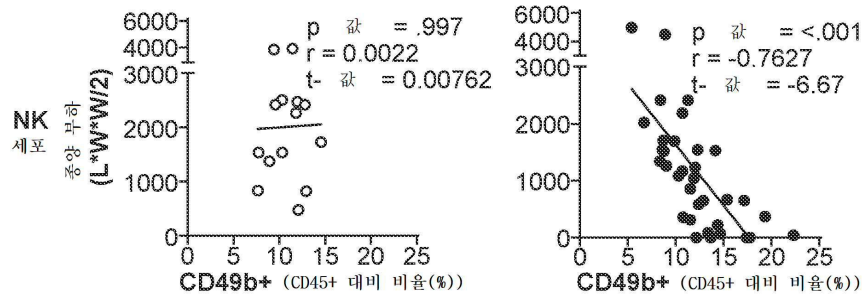


도면9i

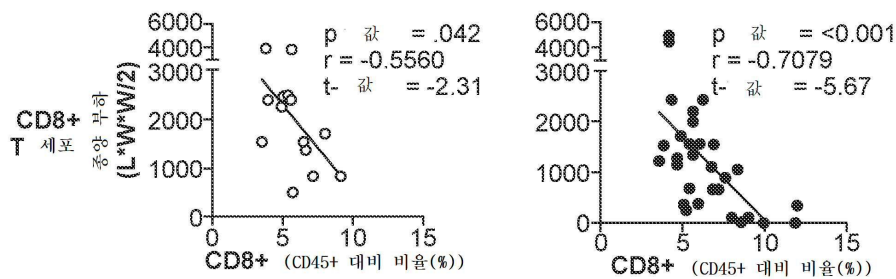
화합물 23의 항종양 활성은 처리된 CT26 종양 보유 마우스의 혈액 중 순환 T 및 NK 세포, CD8+ T 세포 및 활성화된 CD8+ T 세포의 수준 증가 및 순환 골수 세포 (CD11 b+)의 수준 감소와 강한 상관관계가 있다



도 9A

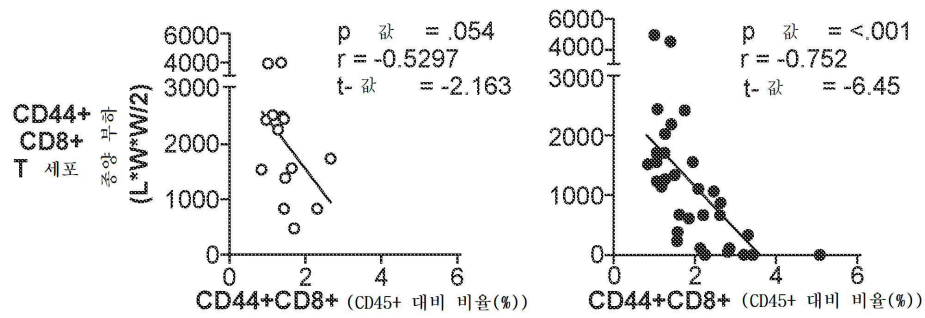


도 9B

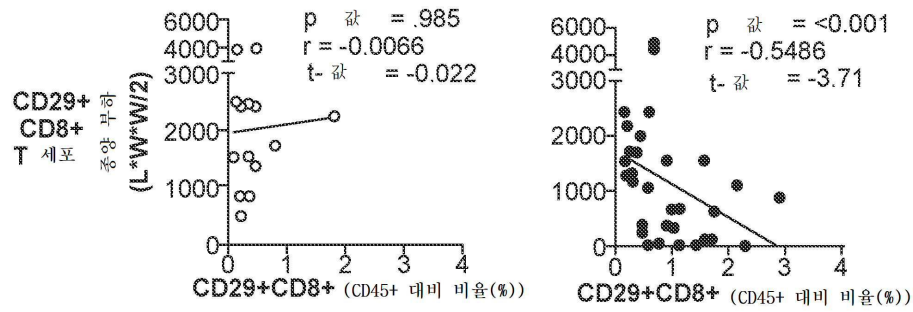


도 9C

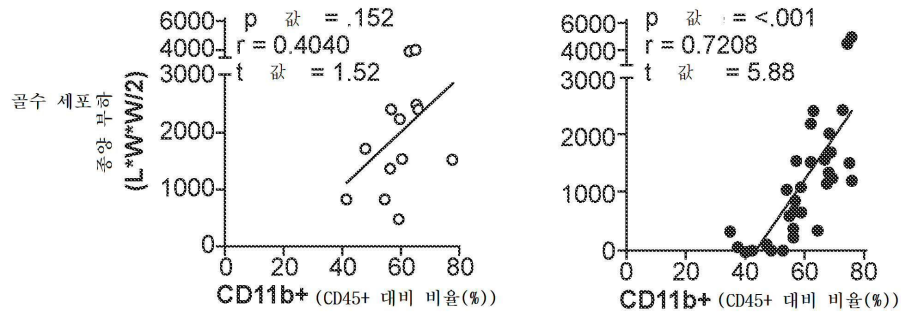
도면9ii



도 9D

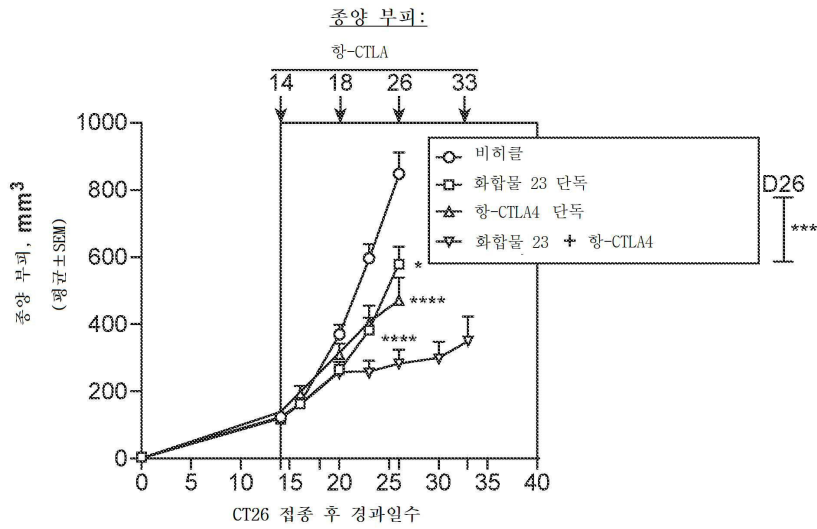


도 9E

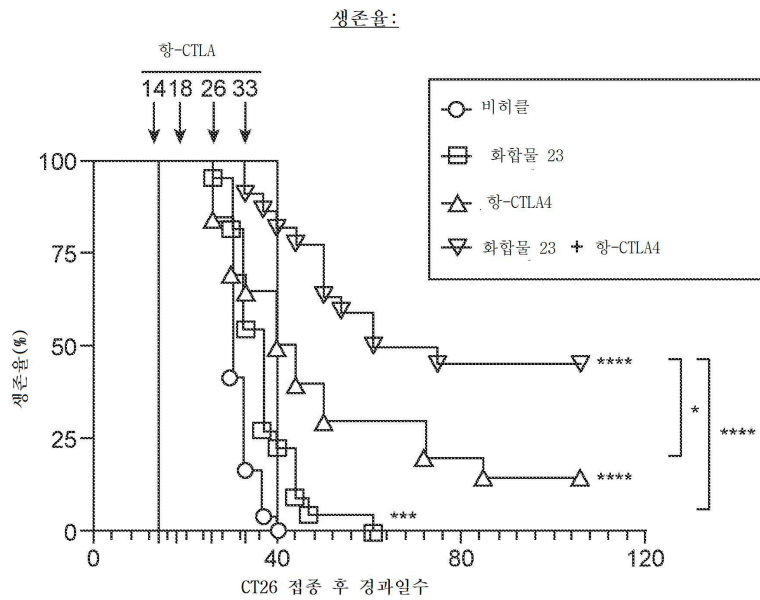


도 9F

도면10

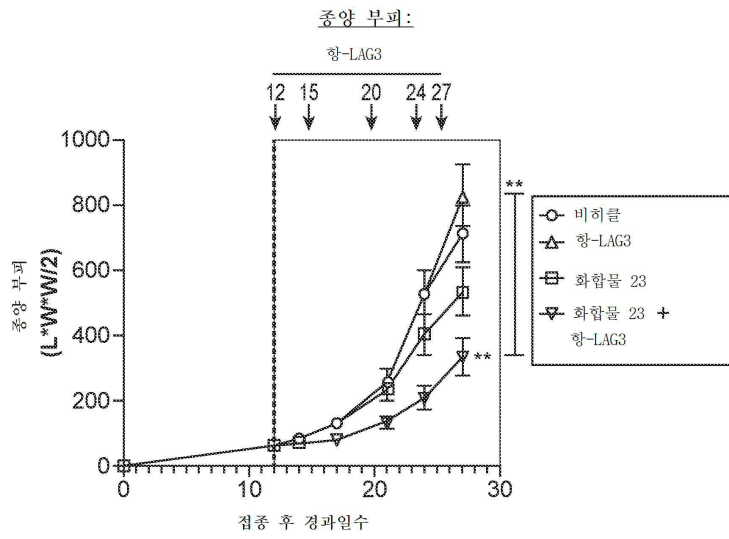


도 10A

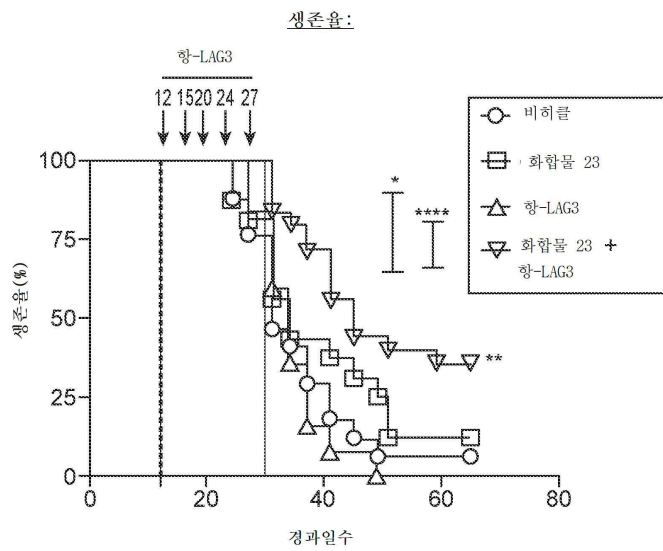


도 10B

도면11

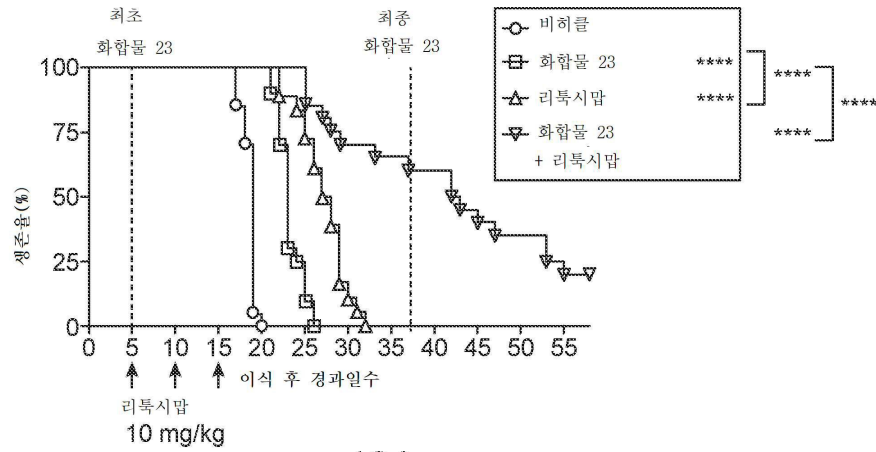


도 11A

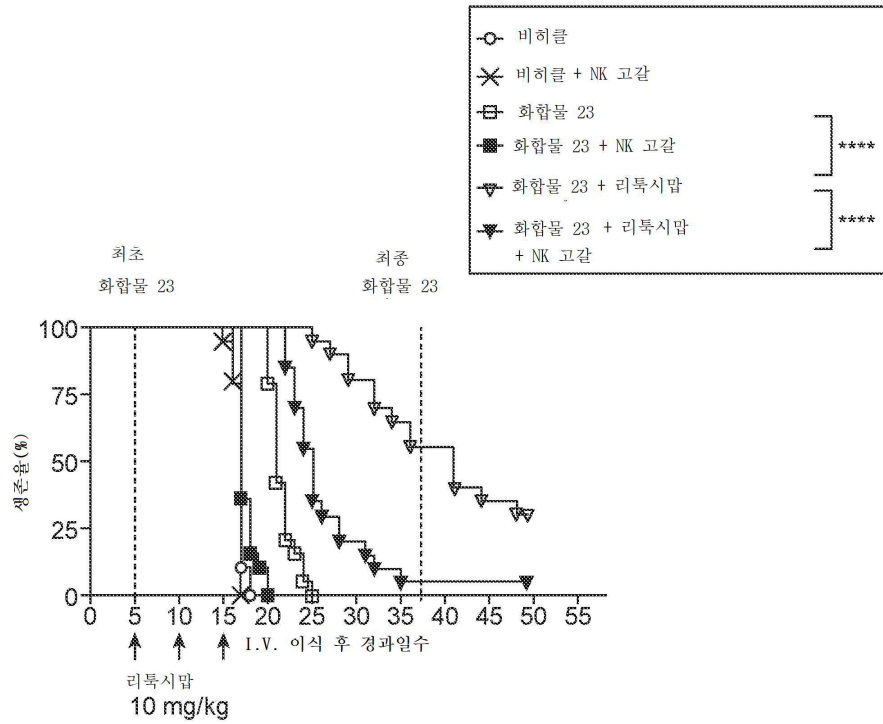


도 11B

도면12

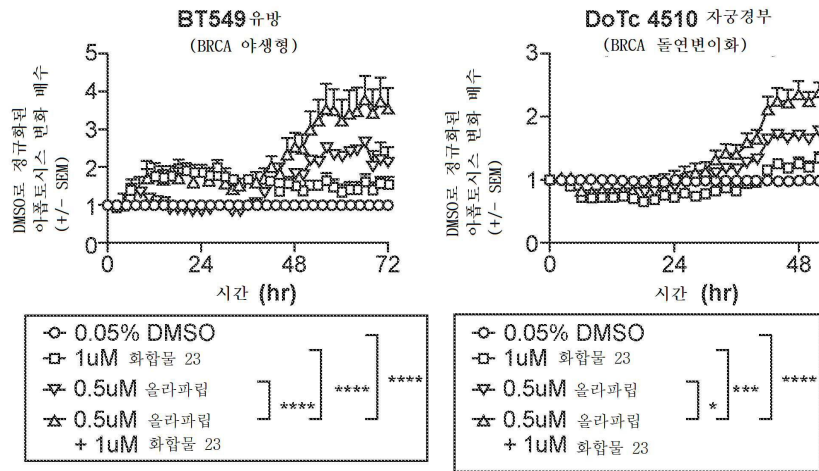


도 12A



도 12B

도면13



도 13A

도 13B

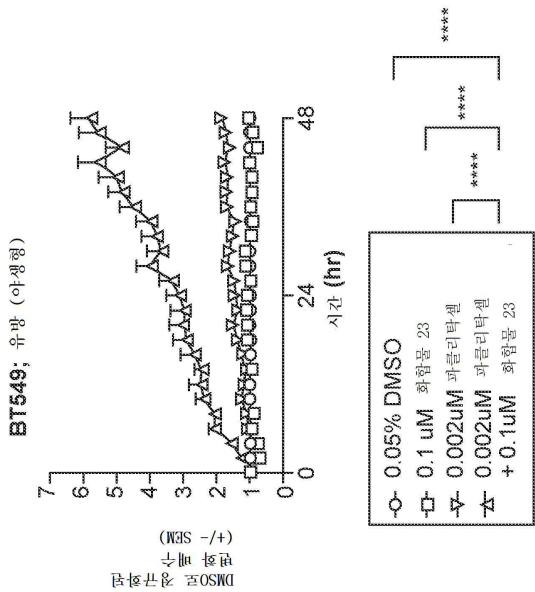
세포주	BRCA 돌연변이 상태	기원	PARPi + 화합물 23의 조합 효과 관찰 여부	
			니라파립 + 화합물 23	올라파립 + 화합물 23
MCF7	야생형	유방; 유선 암종	관찰; 0.0001	관찰 p>0.0001
BT549	야생형	유방; 유관 암종	관찰 p>0.0001	관찰 p>0.0001
UWB1.289	WT 대립유전자의 엑손 11/de1 내 Mut	난소암	관찰 p>0.0001	관찰 p>0.0001
UWB1.289 +BRCA1	복원된 야생형 BRCA1	난소암	관찰되지 않음	관찰되지 않음
HCC1937	5381 insC/ 프레임 시프트	말초 혈액 B 림프모구	관찰 p>0.0001	관찰되지 않음 p>0.0001
DoTc2 4510	돌연변이 BRCA2	자궁경부	관찰 p>0.0001	관찰 p>0.0001

도 13C

도면14

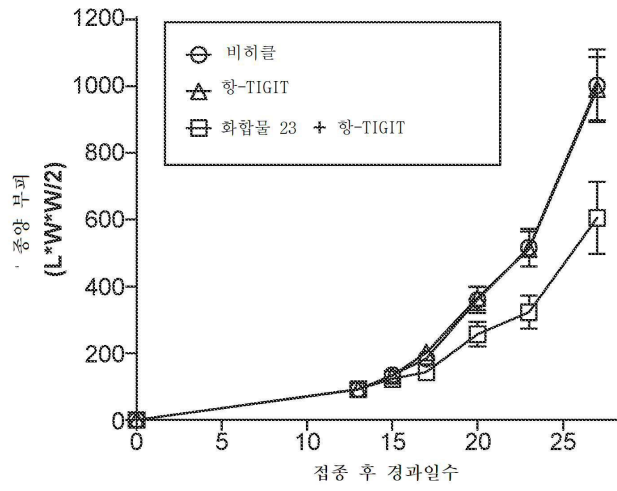
세포주	기원	파클리탁셀 + 화합물 23의 조합 효과 관찰 여부
MCF7	유방: 유선 암종	관찰 p>0.0001
BT549	유방: 유관 암종	관찰 p>0.0001
UWB1.289	난소암	관찰 p>0.0001
HCC1937	말초 혈액 B 림프포구	관찰 p>0.0001
DoTc2 4510	자궁경부	관찰 p>0.0001

도 14B

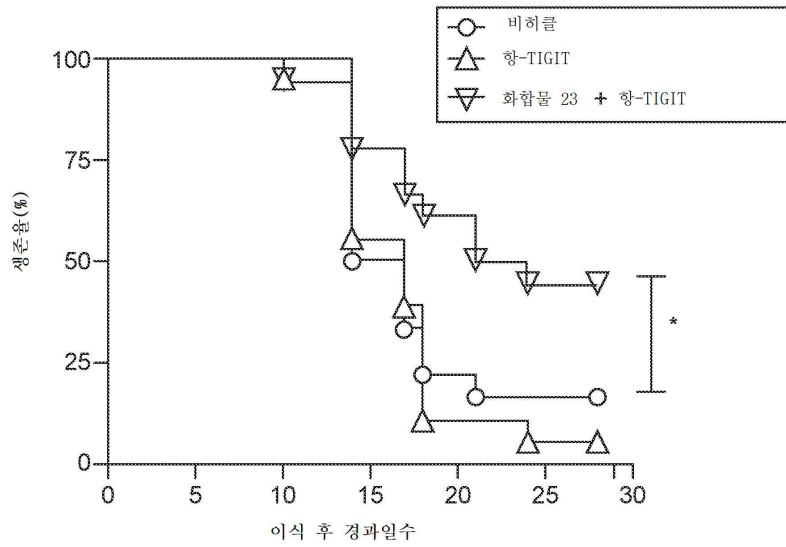


도 14A

도면15



도 15A



도 15B