



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0084333
(43) 공개일자 2020년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4245 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4245 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014821
(22) 출원일자(국제) 2018년10월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/058533
(87) 국제공개번호 WO 2019/087092
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
201741039497 2017년11월06일 인도(IN)

(71) 출원인
오리진 디스커버리 테크놀로지스 리미티드
인도 방갈로르 560 100 호수르 로드 페이스 II 일렉트로닉 시티 케이아이에이디비 인더스트리얼 에리어 39-40
쿠리스 인코퍼레이션
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 128 스프링 스트리트 레지몬트 리서치 센터-빌딩 씨-500 층
(72) 발명자
사시쿠마 포타열 고빈단 나이크
인도 방갈로르 560100 일렉트로닉 시티 포스트 아나스 나가르 페이스 2 데칸 팜스 넘버 5
라마찬드라 무라리다라
인도 방갈로르 560103 벨란달 포스트 아우터 링 로드 아다르쉬 팜 리트릿 브이173
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 106 항

(54) 발명의 명칭 면역조절을 위한 병행 요법

(57) 요약

본 개시내용은 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물과 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 VISTA, TIM-3, PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2에 의해서 유도되는 면역억제 신호를 저해함으로써 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

라마찬드라 라그후비어 칼라즈하리

인도 방갈로르 560076 아라키어 미코 레이아웃 세
컨드 크로스 퍼스트 플로어 넘버159

라조르크 아담 에스.

미국 매사추세츠주 02476 알링턴 넘버8 쇼트 스트
리트

위안트 티모시 엘.

미국 매사추세츠주 02019 벨링햄 넘버6 미들 웨이

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 상기 대상체를 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 2

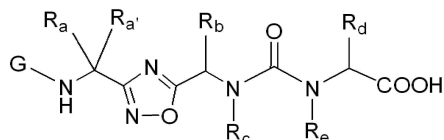
제1항에 있어서, 상기 VISTA 경로의 상기 저해제는 PD-1 경로를 더 저해하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 TIM-3 경로의 상기 저해제는 상기 PD-1 경로를 더 저해하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VISTA 경로의 저해제는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역 반응을 조절하는 방법:



화학식 (I)

식 중,

G는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R_a는 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 구아니디노, 카복실산, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6원의 고리를 형성하며;

R_b는 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 카복실산 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며; 상기 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

R_c는 수소를 나타내거나; 또는 R_b와 R_c는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_d는 H, -OH, -NR_xR_y 또는 카복실산으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R_e는 수소를 나타내거나; 또는 R_d와 R_e는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, NH 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_x 및 R_y는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)아실 또는 (C₁-C₆)사이클로알킬을 나타내거나; 또는 R_x와 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다.

청구항 5

제4항에 있어서, G는 수소 또는 메틸을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, G는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 또는 (C_1-C_4) 알킬이되, (C_1-C_4) 알킬은 $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, 구아니디노, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환된, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 8

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, 카복실산, 이미다졸릴 또는 p -OH(페닐)로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; 그리고 R_a 는 수소인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, 이미다졸릴 또는 p -OH(페닐)로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; 그리고 R_a 는 수소인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 10

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-(p-OH(페닐))$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-CH_2$ (이미다졸릴) 또는 $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-(p-OH(페닐))$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-CH_2$ (이미다졸릴) 또는 $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 14

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 와 R_b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로펜틸 고리 또는 사이클로헥실 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 15

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 $-CH_2C(O)OH$ 또는 (C_1-C_6) 알킬을 나타내되, (C_1-C_6) 알킬은 $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$ 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고, 상기 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 16

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 $-OH$, $-C(O)NH_2$, 카복실산, 인돌릴, $-NH-((C_2-C_6)$ 아실) 또는 $-C(O)NH-((C_1-C_6)$ 알킬)로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; 그리고 R_c 는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 17

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 $-OH$, $-C(O)NH_2$, 인돌릴, $-NH-(COCH_3)$ 또는 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ 알킬)로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; 그리고 R_c 는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 18

제4항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-CH_2$ (인돌릴), $-CH_2C(O)NH$ (헥실) 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH$ (헥실)을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 19

제4항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2$ (인돌릴), $-CH_2C(O)NH$ (헥실) 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH$ (헥실)을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 20

제4항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 또는 $-CH_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 22

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 23

제4항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 는 $-OH$, $-NH_2$ 또는 $-C(O)OH$ 로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; 그리고 R_e 는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 24

제4항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ 또는 $-CH_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, R_d 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, R_d 는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 27

제4항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 28

제4항에 있어서,

G는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R_a는 -(CH₂)₂C(O)OH 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내되, (C₁-C₄)알킬은 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 구아니디노, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환되고;

R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6원의 고리를 형성하며;

R_b는 -CH₂C(O)OH 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내되, (C₁-C₆)알킬은 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; 상기 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

R_c는 수소를 나타내거나; 또는 R_b와 R_c는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_d는 H, -OH, -NR_xR_y 또는 카복실산으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R_e는 수소를 나타내거나; 또는 R_d와 R_e는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, NH 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_x 및 R_y는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)아실을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 29

제4항에 있어서,

G는 수소 또는 메틸을 나타내고;

R_a는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(p-OH(페닐)), -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂(이미다졸릴), -(CH₂)₂COOH 또는 -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂를 나타내며;

R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로펜틸 고리 또는 사이클로헥실 고리를 형성하고;

R_b는 아이소프로필, sec-부틸, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₂C(O)OH, -CH₂(인돌릴), -CH₂C(O)NH(헥실) 또는 -(CH₂)₂C(O)NH(헥실)을 나타내고;

R_c는 수소를 나타내거나; 또는 R_b와 R_c는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하고;

R_d는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂COOH 또는 -(CH₂)₂C(O)OH를 나타내고;

R_e는 수소를 나타내거나; 또는 R_d와 R_e는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 30

제4항에 있어서,

G는 수소 또는 메틸을 나타내고;

R_a는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(p-OH(페닐)), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂(이미다졸릴) 또는 -(CH₂)₃-N(=NH)-NH₂를 나타내며;

R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로헥실 고리를 형성하고;

R_b는 아이소프로필, sec-부틸, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂(인돌릴), -CH₂C(O)NH(헥실) 또는 -(CH₂)₂C(O)NH(헥실)을 나타내며;

R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하고;

R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내며;

그리고 R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내며, 그리고 R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내며, 그리고 R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, R_a 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 35

제4항에 있어서, 상기 VISTA 경로를 저해하는 상기 화합물은 하기 표로부터 선택되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (인돌릴) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	아이소프로필 Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(헥실) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
11	H	- (CH ₂) ₂ C(O)N H ₂ Gln Q	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	CH ₂ (이미다 졸릴) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
15	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(COCH ₃) (아실) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	(CH ₂) ₂ C(O)NH(헥실) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	사이클로헥실 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		D-Ser s		Asn N		D-Thr t	
24	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	H	사이클로펜틸 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	피롤리딘 고리 Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	sec-부틸 Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

청구항 36

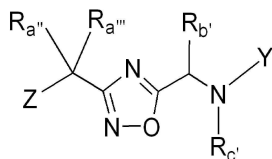
제4항에 있어서, 상기 VISTA 경로를 저해하는 상기 화합물은 하기 표로부터 선택되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ -(인돌릴) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	아이소프로필 Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(헥실) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-	H	-CH ₂ C(O)OH	H	-CH ₂ OH	H

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		CH ₂ -(이미다졸릴) His H		Asp D		Ser S	
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(헥실) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	사이클로헥실 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIM-3 경로의 상기 저해제는 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역 반응을 조절하는 방법:



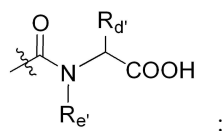
화학식 (II)

식 중,

Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

G'는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

Y는 수소 또는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



R_a''는 -OH, -NR_xR_y, -SR_x, 카복실산, 구아니디노 또는 아릴로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며, 상기 아릴기는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되거나; 또는 R_a''와 G'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원의 고리를 형성하며;

R_a'''는 수소를 나타내거나; 또는 R_a''와 R_a'''는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_b'는 -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R_c'는 수소를 나타내거나; 또는 R_b'와 R_c'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 선택적으로 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하며; 상기 5- 내지 6-원의 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되며;

R_d'는 -OR_x, 카복실산 또는 아릴-OH로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R_e'는 수소를 나타내거나; 또는 R_d'와 R_e'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_x 및 R_y는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)아실을 나타낸다.

청구항 38

제37항에 있어서, Z는 -NH-G'를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, G'는 수소 또는 메틸을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, G'는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, Z는 -OH를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 -OH, $-NR_x \cdot R_{y'}$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-SR_{x'}$, 카복실산 또는 아틸로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내되, 상기 아틸기는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 -OH, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-SCH_3$, 카복실산, 페닐 p -OH(페닐)로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; 그리고 $R_{a''}$ 는 수소인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 -OH, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, 카복실산 또는 페닐로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; $R_{a''}$ 는 수소인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 45

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-SCH_3$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$, $-CH_2-(\text{페닐})$ 또는 $-CH_2-(p\text{-OH(페닐)})$ 을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 46

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ 또는 $-CH_2-(\text{페닐})$ 을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 47

제37항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 49

제37항 또는 제38항에 있어서, R_a 와 G'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원의 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 5- 내지 6-원의 고리는 몰폴린 고리인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 51

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 와 $R_{a''}$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 5- 내지 6-원의 고리는 사이클로펜틸 고리인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 53

제37항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 $-C(O)NR_x'R_y'$, $-NR_x'R_y'$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 54

제37항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; R_c '는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 55

제37항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 $-C(O)NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; R_c '는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 *sec*-부틸, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 57

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 58

제37항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R_b '는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, R_b '는 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 60

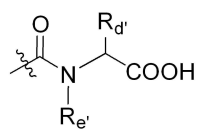
제37항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 와 R_c '는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 선택적으로 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하되; 상기 5- 내지 6-원의 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 5- 내지 6-원의 고리는 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리이되, 상기 피롤리딘 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 62

제37항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법:



청구항 63

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 는 -OH, -OCH₃, -C(O)OH 또는 *p*-OH(페닐)로 선택적으로 치환된 (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R_e 는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 64

제37항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 는 아이소프로필, *sec*-부틸, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂C(O)OH 또는 -CH₂-(*p*-OH(페닐))을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 65

제37항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 는 *sec*-부틸, -CH₂OH 또는 -CH(CH₃)OH를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, R_d 는 -CH(CH₃)OH를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 67

제37항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 5- 내지 6-원의 고리는 피롤리딘 고리인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 69

제37항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

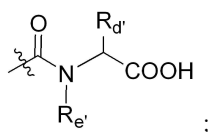
청구항 70

제37항에 있어서,

Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

G'는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



R_a 는 -OH, -NH₂, 카복실산, 구아니디노 또는 아릴로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

R_a 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_b 는 -C(O)NR_xR_y 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_d 는 -OR_x로 선택적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1

내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

R_x' 및 R_y' 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_2-C_6) 아실을 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

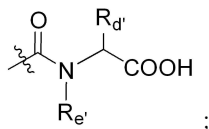
청구항 71

제37항에 있어서,

Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

G'는 수소 또는 메틸을 나타내고;

Y는 수소 또는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



R_a'' 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-SCH_3$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$, $-CH_2-(페닐)$ 또는 $-CH_2-(p-OH(페닐))$ 을 나타내거나; 또는 R_a'' 와 G'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 몰폴린 고리를 형성하고;

R_a''' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a'' 와 R_a''' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로펜틸 고리를 형성하고;

R_b' 는 *sec*-부틸, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내고;

R_c' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b' 와 R_c' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하되, 피롤리딘 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

R_d' 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2-(p-OH(페닐))$ 을 나타내고;

R_e' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d' 와 R_e' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.

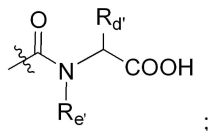
청구항 72

제37항에 있어서,

Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

G'는 수소 또는 메틸을 나타내고;

Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



R_a'' 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$, 또는 $-CH_2-(페닐)$ 을 나타내고;

R_a''' 는 수소를 나타내며;

R_b' 는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내고;

R_c' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b' 와 R_c' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하며;

R_d 는 *sec*-부틸, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내고;

R_e 는 수소를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ 또는 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ 를 나타내고; R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내며; R_d 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내고; R_b 는 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내며; R_d 는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, R_a 는 $-CH_2OH$ 를 나타내고; R_b 는 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타내며; R_d 는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, R_a 는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타내고; R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 를 나타내며; R_d 는 $-CH_2OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 77

제73항에 있어서, R_a 는 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ 를 나타내고; R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$ 를 나타내며; R_d 는 $-CH_2OH$ 를 나타내는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 78

제37항에 있어서, 상기 TIM-3 경로를 저해하는 상기 화합물은 하기 표로부터 선택되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

Cmd 번호	Z	G'	R _a ^{''}	R _a ^{'''}	R _b [']	R _c [']	R _d [']	R _e [']
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(페닐) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	- (CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	- (CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
36	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	아이소프로필 Val V	H
37	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
38	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	- (CH ₂) ₂ C(O)O H	H	-CH ₂ OH Ser S	H

Cmd 번호	Z	G'	R _a "	R _a "'	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
					Glu E			
39	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
40	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
42	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH-G'		몰폴린		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH-G'		몰폴린		- (CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H	-(4-OH-(피롤리딘 고리)) 하이드록시-Pro		-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H
46	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H	-(피페리딘)		-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H
47	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ - NH(C(O)CH ₃) Lys K(아실)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
48	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
49	-NH-G'	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

Cmd 번호	Z	G'	R _a "	R _a "'	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
			Ser S		Asn N		D-Thr t	
50	-NH-G'	H	사이클로펜틸 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
53	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

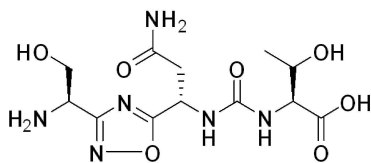
청구항 79

제37항에 있어서, 상기 TIM-3 경로를 저해하는 상기 화합물은 하기 표로부터 선택되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

화합물 번호	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
28	-NH-G'	H	(CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(페닐) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

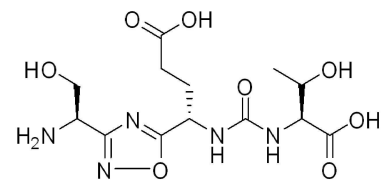
청구항 80

제1항에 있어서, 상기 VISTA 경로를 저해하는 상기 화합물은



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 81



제1항 또는 제80항에 있어서, 상기 TIM-3 경로를 저해하는 상기 화합물은
는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환 및 이식 거부로부터 선택되는 질환 또는 장애를 앓고 있는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 치료되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 종양 세포의 성장 및/또는 전이를 저해하는 것을 포함하는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 종양 세포는 소세포 폐암, 다발성 골수종, 방광 암종, 원발성 도관 암종, 난소 암종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 위 암종, 급성 골수성 백혈병 및 췌장암으로부터 유래되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, 상기 종양 세포는 모세포종, 유방암, 상피암, 결장암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 신장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부의 암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 직장암, 항문의 암, 복막의 암, 위암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부암, 질암, 음문암, 식도의 암, 소장의 암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 육종, 요도의 암, 음경의 암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아 고형종양, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 중피종, 흉선 암종, 골수종, 방광의 암, 요관의 암, 신우의 암종, 간암, 췌장암, 이식 후 림프증식성 장애(post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD), 중추신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 표피암, 타액선 암종, 편평상피세포암, 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌종양과 연관된 것), 메이그스 증후군(Meigs' syndrome), 머켈(Merkel) 세포 암종 및 환경적으로 유도된 암으로부터 선택되는 암으로부터 유래되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 88

제82항 또는 제83항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 감염성 질환인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 감염성 질환은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염인, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, 상기 감염성 질환은,

탄저병(anthrax), 바실리(*Bacilli*), 보데텔라(*Bordetella*), 보렐리아(*Borrelia*), 보툴리눔독소증(botulism), 브루셀라(*Brucella*), 버크홀데리아(*Burkholderia*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클라미디아(*Chlamydia*), 콜레라(cholera), 클로스트리듐(*Clostridium*), 코노코쿠스(*Conococcus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 디프테리아(diphtheria), 엔테로박터(*Enterobacter*), 엔테로코쿠스(*Enterococcus*), 에르위니아(*Erwinia*), 에셰리키아(*Escherichia*), 프란시셀라(*Francisella*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 헬리오박터(*Heliobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 레지오넬라(*Legionella*), 랩토스피라(*Leptospira*), 랩토스피라병(leptospirosis), 리스테리아(*Listeria*), 라임병(Lyme's disease), 메닝고코쿠스(*meningococcus*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이코플라스마(*Mycoplasma*), 나이세리아(*Neisseria*), 파스투렐라(*Pasteurella*), 펠로박터(*Pelobacter*), 흑사병(plague), 뉴모노코쿠스(*Pneumococcus*), 프로테우스(*Proteus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 리케치아(*Rickettsia*), 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*), 시겔라(*Shigella*), 스탕필로코쿠스(*Staphylococcus*), 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*), 테타누스독소증(tetanus), 트레포네마(*Treponema*), 비브리오(*Vibrio*), 예르시니아(*Yersinia*) 및 잔토모나스(*Xanthomonas*)로부터 선택된 적어도 1종의 박테리아;

아르보바이러스 뇌염 바이러스(arboviral encephalitis virus), 아데노바이러스(adenovirus), 단순 포진 타입 I, 단순 포진 타입 2, 수두-대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 타입 8, 콕시오파마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, JC 바이러스, 천연두, 간염 B, 보

카바이러스, 파보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, C형 간염, 황열병, 탕기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프친화성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 과나리토 바이러스, 주닌 바이러스(Junin virus), 라사 바이러스(Lassa virus), 마추포 바이러스(Machupo virus), 사비아 바이러스(Sabia virus), 크림-콩고 출혈열 바이러스(Crimean- Congo hemorrhagic fever virus), 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스(Marburg virus), 홍역 바이러스, 연속종 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 헨드라 바이러스(Hendra virus), 니파 바이러스(Nipah virus), 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스, 백시니아 바이러스, 반나 바이러스(Banna virus)로부터 선택된 적어도 1종의 바이러스;

아구창, 아스페르길루스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 니제르(*niger*) 등), 블라스토마이세스 더마티디디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*)(네오포르만스(*neoformans*) 등), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 뮤코랄레스(*Mucorales*)(뮤코르(*mucor*), 암시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizophus*)), 파라콕시디오이데스 브라실레렌시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트리쿰증(*sporotrichosis*), 스포로트릭스 쉐키(*Sporothrix schenckii*), 접합균증(*zygomycosis*), 흑색사상균증(*chromoblastomycosis*), 로보진균증(*lobomycosis*), 균종(*mycetoma*), 조갑진균증(*onychomycosis*), 어루리기(*pie-dra pityriasis versicolor*), 백선성모창(*tinea barbae*), 두부 백선(*tinea capitis*), 체부 백선(*tinea corporis*), 살백선(*tinea cruris*), 황색백선증(*tinea favosa*), 흑색백선증(*tinea nigra*), 족부 백선(*tinea pedis*), 이진균증(*otomycosis*), 갈색사상균증(*phaeohyphomycosis*) 및 리노스포리둠증(*rhinosporidiosis*)으로부터 선택된 적어도 1종의 진균 감염;

가시아메바(*Acanthamoeba*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*), 발란티둠 콜라이(*Balantidium coli*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 람플편모충(*Giardia lamblia*), 크립토스포리디움 뮤리스(*Cryptosporidium muris*), 트라이파노소마티다 감비엔스(*Trypanosomatida gambiense*), 트라이파노소마티다 로데시엔스(*Trypanosomatida rhodesiense*), 트라이파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트라이파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 라이쉬마니아 멕시코나(*Leishmania mexicana*), 라이쉬마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 라이쉬마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 라이쉬마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 플라스모디움 바이박스(*Plasmodium vivax*), 난형 열원충(*Plasmodium ovale*), 플라스모디움 말라리아(*Plasmodium malariae*), 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 트리초모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*), 히스토모나스 멜레아그리디스(*Histomonas meleagridis*), 쌍선충강(*Secementea*), 트리쿠리스 트리치우라(*Trichuris trichiura*), 아스카리스 룬브리코이데스(*Ascaris lumbricoides*), 엔테로비우스 버미쿨라리스(*Enterobius vermicularis*), 안실로스토마 듀오테날레(*Ancylostoma duodenale*), 나에글레리아 파울레리(*Naegleria fowleri*), 네카토르 아메리카누스(*Necator americanus*), 니포스트론길러스 브라실레렌시스(*Nippostrongylus brasiliensis*), 스트로롱길로이데스 스테르코랄리스(*Strongyloides stercoralis*), 부처레리아 반크롭티(*Wuchereria bancrofti*), 드라쿤쿨러스 메디넨시스(*Dracunculus medinensis*), 혈액 흡충(blood fluke), 간 흡충(liver fluke), 장 흡충(intestinal fluke), 폐 흡충(lung fluke), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*), 쉬스토소마 하에마토비움(*Schistosoma haematobium*), 쉬스토소마 야포니쿰(*Schistosoma japonicum*), 파스시올라 헤파티카(*Fasciola hepatica*), 거대 간질, 헤테로피에스 헤테로피에스(*Heterophyes heterophyes*) 및 파라고니무스 웨스터마니(*Paragonimus westermani*)로부터 선택된 적어도 1종의 기생충

으로부터 선택되는, 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 91

약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 제4항 내지 제36항 및 제80항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 제37항 내지 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 적어도 1종의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 항암제, 화학치료제 또는 항증식성 화합물 중 적어도 1종을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 93

암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제91항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 94

감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제91항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 감염성 질환은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염인, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 감염성 질환은,

탄저병, 바실리, 보테텔라, 보렐리아, 보툴리눔독소증, 브루셀라, 버크홀데리아, 캄필로박터, 클라미디아, 콜레라, 클로스트리듐, 코노코쿠스, 코리네박테리움, 디프테리아, 엔테로박터, 엔테로코쿠스, 에르위니아, 에셰리키아, 프란시셀라, 헤모필루스, 헬리오박터, 클렙시엘라, 레지오넬라, 랩토스피라, 랩토스피라병, 리스테리아, 라임병, 메닝고코쿠스, 마이코박테리움, 마이코플라스마, 나이세리아, 파스튜렐라, 펠로박터, 흑사병, 뉴모노코쿠스, 프로테우스, 슈도모나스, 리케치아, 살모넬라, 세라티아, 시겔라, 스탕필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 테타누스독소증, 트레포네마, 비브리오, 예르시니아 및 잔토모나스로부터 선택된 적어도 1종의 박테리아;

아르보바이러스 뇌염 바이러스, 아데노바이러스, 단순 포진 타입 1, 단순 포진 타입 2, 수두-대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 타입 8, 파필로마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, JC 바이러스, 천연두, 간염 B, 보카바이러스, 파보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, C형 간염, 황열병, 뎅기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프전화성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 파나리토 바이러스, 쥘린 바이러스, 라사 바이러스, 마추포 바이러스, 사비아 바이러스, 크림-콩고 출혈열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 홍역 바이러스, 연속종 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스, 니파 바이러스, 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스, 백시니아 바이러스, 반나 바이러스로부터 선택된 적어도 1종의 바이러스;

아구창, 아스페르길루스(푸미가투스, 니제르 등), 블라스토마이세스 더마티티디스, 칸디다(알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 콕시디오이데스 임미티스, 크립토코쿠스(네오포르만스 등), 히스토플라스마 캡슐라툼, 뮤코랄레스(뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스, 스포로트리쿰증, 스포로트리क्स 쉐키, 접합균증, 흑색사상균증, 로보진균증, 균증, 조갑진균증, 어루러기, 백선성모창, 두부 백선, 체부 백선, 살백선, 황색백선증, 흑색백선증, 족부 백선, 이진균증, 갈색사상균증 및 리노스포리듐증으로부터 선택된 적어도 1종의 진균 감염; 및

가시아메바, 바베시아 마이크로티, 발란티듐 콜라이, 엔트아메바 히스톨리티카, 램플편모충, 크립토스포리디움 뮤리스, 트라이파노소마티다 감비엔스, 트라이파노소마티다 로테시엔스, 트라이파노소마 브루세이, 트라이파노소마 크루지, 라이쉬마니아 멕시코나, 라이쉬마니아 브라질리엔시스, 라이쉬마니아 트로피카, 라이쉬마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이, 플라스모디움 바이박스, 난형 열원충, 플라스모디움 말라리아, 플라스모디움 팔시파룸, 주폐포자충, 트리초모나스 바지날리스, 히스토모나스 멜레아그리디스, 쌍선충강, 트리쿠리스 트리치우라, 아스카리스 룬브리코이데스, 엔테로비우스 머미쿨라리스, 안실로스토마 듀오네랄레, 나에글레리아 파울레리, 네카토르 아메리카누스, 니포스트론길러스 브라실레엔시스, 스트로롱길로이데스 스타코칼리스, 부처레리아 반크롭티, 드라쿰컬러스 메디넨시스, 혈액 흡충, 간 흡충, 장 흡충, 폐 흡충, 쉬스토소마 만소니, 쉬스토소마 하에마토비움, 쉬스토소마 야포니쿰, 파스시올라 헤파티카, 거대 간질, 헤테로피에스 헤테로피에스 및 파라고니무스 웨스터마니로부터 선택된 적어도 1종의 기생충

으로부터 선택되는, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 97

대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제4항 내지 제36항 및 제80항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 VISTA 경로를 저해하는 화합물; 및 제37항 내지 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 TIM-3 경로를 저해하는 화합물을 병행 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 암은 유방암, 결장암, 폐암, 흑색종, 전립선암 및 신장암으로부터 선택되는, 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 99

제97항에 있어서, 상기 암은 모세포종, 유방암, 상피암, 결장암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 신장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부의 암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 직장암, 항문의 암, 복막의 암, 위암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부암, 질암, 음문암, 식도의 암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 육종, 요도의 암, 음경의 암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아 고형 종양, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 중피종, 흉선 암종, 골수종, 방광의 암, 요관의 암, 신우의 암종, 간암, 췌장암, 이식 후 림프증식성 장애(PTLD), 중추신경계(CNS)의 신생물, 중앙 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 표피암, 타액선 암종, 편평상피세포암, 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌종양과 연관된 것), 메이그스 증후군, 머켈 세포 암종 및 환경적으로 유도된 암으로부터 선택되는 암으로부터 선택되는, 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 100

제97항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가 화학치료제를 병행 투여하는 단계를 더 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 화학치료제는 아비라테론, 아브락산, 아세글라톤, 아시비신, 아클라시노마이신, 악티미드, 악티노마이신, 아플리버셉트, 알테스류킨, 알도포스파마이드 글리코사이드 알렉티닙, 알렌드로네이트, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노글루테티마이드, 아미노레볼린산, 아미노프테린, 암사크린, 아나스트로졸, 안시타빈, 안지오스타틴, 안지오자임, 안구이딘, 안사미토신, 안트라마이신, 항트롬빈 III, 아파티닙, 아라비노사이드, 아보플라틴, 아스파라기나제, 오프라마이신, 악시티닙, 아자시티딘, 아자세린, 아제테파, 아조토마이신, 6-아자우리딘, 바리시티닙, 바티마스테이트, 벤다무스틴, 베니메티닙, 벤조도파, 베스트라부실, 백사로텐, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 블레오마이신, 보르테조미, 보수티닙, 브레퀴나르, 브리바닙, 브리오스타틴, 브로피리민, 불라타신, 불라타시논, 부세렐린, 부셀판, 캅티노마이신, 칼리키아마이신, 칼리스타틴, 칼루스테론, 카미노마이신, 캄포테신, 카페시타빈, 카라비신, 카보플라틴, 카보쿠온, 카르필조미, 카모푸르, 카무스틴, 카루비신, 카르젤레신, 카르지노필린, 세데핀골, 세디라닙, 클로마파진, 클로람부실, 클로로퀸, 클로로조토신, 콜로포스파마이드, 크로모마이신, 사이클레마이신, 시스플라틴, 시스디클로로디아민 백금(II), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 크리스나톨, 크리조티닙, 크립토파이신 1, 크립토파이신 8, 사이클로포스파마이드, 사이프로테론, 사이타라빈, 사이코칼라신 B, 시토신 아라비노사이드, 다브라페닙, 다카바진, 닥티노마이신, 다노프레비르, 다사티닙, 디아지쿠온, 디브로모만니톨, 다우노루비신, 데시타빈, 데포파민, 데가렐릭스, 1-데하이드로테스토스테론, 텔란조미, 데메콜신, 데메독시비리딘, 데닐류킨, 데네니코킨, 데노프테린, 데스아세틸라비도마이신, 데토루비신, 텍사메타손, 텍소르파플라틴, 데자구아닌, 디아지쿠온, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 다이클로로 아세테이트, 다이데옥시우리딘, 다이엔트룰, 다이에틸스틸베스트룰, 디프티톡스, 다이플루오로메틸오미딘, 다이하이드록시 안트라신다이온, 디나시클립, 도세탁셀, 돌라스타틴, 도비티닙, 독시플루리딘, 독소루비신, 독시사이클린, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 듀오카마이신, 다이네마이신, 데다트렉세이트, 에플로미딘, 엘립티늄 아세테이트, 엘뤼테로빈, 에메틴, 엠시폴리무스, 엔코라페닙, 엔로플라틴, 에노시타빈, 엔프로메이트, 에피프로 피딘, 에피루비신, 에피틸론, 에피티오스타놀, 에르블로졸, 에리스모데길, 에를로티닙, 에소루비신, 에스페라마 이신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에티딘 브로마이드, 2-에틸하이드라자이드, 에티드로네이트, 에토글루시드, 에토포시드, 에버롤리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스티م, 플록수 리딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손,

플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루로시타빈, 플루타미드, 포레티닙, 포르메스탄, 포스퀴돈, 포테무스틴, 프롤린산, 가시토신, 갈륨 니트레이트, 갈루니서티, 간도티닙, 게피티닙, 젤다나마이신, 켈시타빈, 케니스테인, 글루코코르티코이드, 고세렐린, 그라마이시딘 D, 허비마이신, 혈토놀, 4-하이드록시타목시펜, 하이드록시우레아, 이반드로네이트, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로셀판, 인독시모드, 인터페론, 이프로플라틴, 이리노테칸, 이로노테칸, 익사조립, 케녹시펜, 라허파렘백, 라메오티드, 라파티닙, 레날리도마이드, 레스타우르티닙, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 렌티난, 레바미솔, 리아로졸, 리도카인, 리니파닙, 로메트렉소, 로무스틴, 로니다민, 로소크산트론, 마셀로마이신, 마리조립, 마시티닙, 마소프로콜, 메이탄신, 메이탄시놀, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 염산염, 만노무스틴, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜렌게스트롤, 메노가틸, 멜팔란, 메피티 오스탄, 머캅토피린, 메스나, 메트포르민, 메토티렉세이트, 메토프린, 메투레도파, 미트라마이신, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 모메로티닙, 몬타나이드, 모노메틸 오리스타틴 E, 모피다몰, 모테사닙, 모토리모드, 마이코페놀산, 마일로타그, 냅-파클리탁셀, 나벨빈, 네라티닙, 닐로티닙, 닐루타마이드, 니무스틴, 니트라크린, 노코다졸, 노갈라마이신, 노반트론, 노벤비친, 오비누투주맵, 옥트레오타이드, 올리보마이신, 오나프리스톤, 오르마플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파크리티닙, 팔보시클립, 팔미드로네이트, 판크라티스타틴, 파노비노스타트, 파조파닙, 페갑타닙, 페가스파르가스, 페그필그라스티, 페그인터페론 α-2b, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, N4-펜톡시카보닐-5-데옥시-5-플루오로사이티딘, 페플로마이신, 페리포신, 페나메트, 펜에스테린, 피마세르티, 피포브로만, 피포셀판, 피라루비신, 플리카마이신, 포도필린산, 폴리페프로산, 포말리도마이드, 포르피머, 포르프로마이신, 포트피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카인, 프로카바진, 프로프라놀롤, 프테로프테린, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 칼티트렉세드, 랄록시펜, 라니무스틴, 라파마이신, 라비도마이신, 라족산, 레고라페닙, 리센드로네이트, 레시퀴모드, 리톡시맵, 로도루비신, 로글레티마이드, 로리딘, 룩솔리티닙, 사핀골, 사르코딕티인, 셀루메티닙, 세막사닙, 세무스틴, 시매피모드, 심트라젠, 시롤리무스, 시조피란, 소라페닙, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스폰지스타틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설로페누르, 수니티닙, 수라민, 탈리소마이신, 타목시펜, 탈리모젠, 타소시티닙, 탁솔, 테가푸르, 텔라티닙, 텔록산트론, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테누아진산, 테록시론, 테스토라톤, 테스토스테론, 테트라카인, 테자시티빈, 탈리도마이드, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조퓨린, 티루드로네이트, 티라파자민, 티타노젠, 티보자닙, 토세라닙, 토파시티닙, 토포이소머라제 저해제 RFS 2000, 토포테칸, 토레미펜, 토자세르티, 트라메티닙, 트라스투주맵, 트리아지쿠온, 트레티노인, 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민, 트라이에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌티오포스파오아마이드, 트릴로스탄, 트리메틸올멜라민, 트리메트렉세이트, 트립토텔린, 트로포스파마이드, 투베르시딘, 투비자닙, 우라실 머스타드, 우베니멕스, 우레도파, 우레탄, 반데타닙, 바프레오타이드, 바가 테프, 바탈라닙, 베무라페닙, 베라쿠린, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비네피딘, 빈글리시네이트, 빈류로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빈줄리딘, 보로졸, 비스모데길, 젤로다, 작티마, 제니플라틴, 지노스타틴, Ziv-아플리베르셉트, 줄레드로네이트 및 조루비신으로부터 선택되는, 암을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 102

대상체에서 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제4항 내지 제36항 및 제80항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 VISTA 저해제; 및 제37항 내지 제79항 및 제81항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 TIM-3 경로를 저해제를 병행 투여하는 단계를 포함하는, 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 감염성 질환은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염인, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 감염성 질환은,

탄저병, 바실리, 보데텔라, 보렐리아, 보툴리눔독소증, 브루셀라, 버크홀데리아, 캄필로박터, 클라미디아, 콜레라, 클로스트리듐, 코노코쿠스, 코리네박테리움, 디프테리아, 엔테로박터, 엔테로코쿠스, 에르위니아, 에셰리키아, 프란시셀라, 헤모필루스, 헬리오박터, 클렙시엘라, 레지오넬라, 랩토스피라, 랩토스피라병, 리스테리아, 라임병, 메닝고코쿠스, 마이코박테리움, 마이코플라스마, 나이세리아, 파스튜렐라, 펠로박터, 흑사병, 뉴모노코쿠스, 프로테우스, 슈도모나스, 리케치아, 살모넬라, 세라티아, 시겔라, 스탕필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 테타누

스독소증, 트레포네마, 비브리오, 예르시니아 및 잔토모나스로부터 선택된 적어도 1종의 박테리아;

아르보바이러스 뇌염 바이러스, 아테노바이러스, 단순 포진 타입 1, 단순 포진 타입 2, 수두-대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 타입 8, 파필로마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, JC 바이러스, 천연두, 간염 B, 보카바이러스, 파보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, C형 간염, 황열병, 뎅기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프전화성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 파나리토 바이러스, 주닌 바이러스, 라사 바이러스, 마추포 바이러스, 사비아 바이러스, 크립-콩고 출혈열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르그 바이러스, 홍역 바이러스, 연속증 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스, 니파 바이러스, 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스, 백시니아 바이러스, 반나 바이러스로부터 선택된 적어도 1종의 바이러스;

아구창, 아스페르길루스(푸미가투스, 니제르 등), 블라스토마이세스 더마티티디스, 칸디다(알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 콕시디오이데스 임미티스, 크립토코쿠스(네오포르만스 등), 히스토플라스마 캡슐라툼, 뮤코알레스(뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스, 스포로트리쿰증, 스포로트리क्स 웬키, 접합균증, 흑색사상균증, 로보진균증, 균증, 조갑진균증, 어루러기, 백선성모창, 두부 백선, 체부 백선, 살백선, 황색백선증, 흑색백선증, 족부 백선, 이진균증, 갈색사상균증 및 리노스포리둠증으로부터 선택된 적어도 1종의 진균 감염; 및

가시아메바, 바베시아 마이크로티, 발란티둠 콜라이, 엔트아메바 히스틀리티카, 램플편모충, 크립토스포리디움 뮤리스, 트라이파노소마티다 감비엔스, 트라이파노소마티다 로데시엔스, 트라이파노소마 브루세이, 트라이파노소마 크루지, 라이쉬마니아 멕시카나, 라이쉬마니아 브라질리엔시스, 라이쉬마니아 트로피카, 라이쉬마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이, 플라스모디움 바이박스, 난형 열원충, 플라스모디움 말라리아, 플라스모디움 팔시파룸, 주폐포자충, 트리초모나스 바지날리스, 히스토모나스 멜레아그리디스, 쌍선충강, 트리쿠리스 트리치우라, 아스카리스 룬브리코이데스, 엔테로비우스 버미쿨라리스, 안실로스토마 듀오데날레, 나에글레리아 파울레리, 네카토르 아메리카누스, 니포스트론길러스 브라실레엔시스, 스트로롱길로이데스 스테코칼리스, 부치레리아 반크롭티, 드라쿰컬러스 메디넨시스, 혈액 흡충, 간 흡충, 장 흡충, 폐 흡충, 쉬스토소마 만소니, 쉬스토소마 하에마토비움, 쉬스토소마 야포니쿰, 파스시올라 헤파티카, 거대 간질, 헤테로피에스 헤테로피에스 및 파라고니무스 웨스터마니로부터 선택된 적어도 1종의 기생충

으로부터 선택되는, 감염성 질환을 치료하는 방법.

청구항 105

제97항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VISTA 경로를 저해하는 상기 화합물 및 상기 TIM-3 경로를 저해하는 상기 화합물은 동시에 투여되는, 방법.

청구항 106

제97항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 중 하나는 다른 화합물의 투여 전 또는 투여 후 약 5분 내지 약 168시간 이내에 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 인도 가출원 제201741039497호(출원일: 2017년 11월 6일)의 이익을 주장하며, 이 기초출원은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0002] 포유동물에서의 면역계는 면역 반응 중에 그리고 그 이후에 다양한 조절 기전을 통해 림프구의 활성화와 불활성화 사이의 항상성을 제어하는 능력을 지속시킨다. 이러한 기전 중에서, 요구되는 바에 따라 그리고 요구되는 경우에 면역 반응을 특이적으로 조절하는 기전이 존재한다.

[0003] PD-1(또는 세포 예정사 1 또는 PDCD1)은 약 55kDa의 타입 I 막 단백질이고, CD28 슈퍼패밀리 단백질 예정사 리

간드 1(PD-L1/B7-H1) 및 예정사 리간드 2(PD-L2/B7-DC)의 수용체이다. 이러한 상호작용은 T 세포 항원 수용체 신호전달을 부정적으로 조절하고, 자가-내성(self-tolerance)의 유지에 유의미한 역할을 한다고 시사되어 있다. PD-1 단백질의 구조는 막관통 영역 및 세포내 테일(tail)이 뒤따르는 세포외 IgV 도메인을 포함한다. 세포내 테일은 면역수용체 타이로신-기반 저해 모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif: ITIM) 내에 위치한 2개의 인산화 부위 및 면역수용체 타이로신-기반 스위치 모티프(immunoreceptor tyrosine-based switch motif: ITSM)를 함유하고, 이는 PD-1이 TCR 신호를 음성적으로 조절한다는 것을 시사한다. 또한, PD-1은 활성화된 T 세포, B 세포 및 대식세포의 표면 상에서 발현되는데(Y. Agata et al., Int. Immunol. 1996, 8: 765), 이는 CTLA-4[(세포독성 T-림프구 항원 4), 또한 면역계에서 중요한 조절 역할을 하는 단백질, CD152(분화의 클러스터 152)로 알려짐]와 비교할 때, PD-1이 면역 반응을 보다 광범위하게 음성적으로 조절한다는 것을 시사한다.

[0004] T 세포에 의해 발현된 저해 수용체, PD-1의 차단은 면역 내성을 극복할 수 있다. PD-1은 활성화된 T 세포에 의해 발현된 주요 면역 관문 수용체이고, 이는 면역 저해를 매개한다. PD-1은 주로 말초 조직에서 기능하고, 여기서 T 세포는 면역 억제성 PD-1 리간드; PD-L1 및 PD-L2(이는 종양 세포, 기질 세포 또는 둘 다에 의해 발현됨)와 만나게 될 수 있다. PD-1과 PD-L1 간의 상호작용의 저해는 시험관내에서 T-세포 반응을 향상시킬 수 있고, 전임상 항종양 활성을 매개할 수 있다(S. L. Topalian et al., N. Engl. J. Med. 2012, 366(26): 2443-2454).

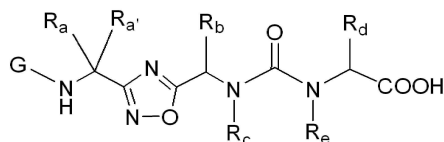
[0005] 그러나, 일부 환자는 시간이 지남에 따라서 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2만을 표적으로 하는 요법에 비반응성이 된다. 보다 효과적이고 보다 지속적인 요법을 제공하기 위한 전략이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 대상체를 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제와 접촉시킴으로써 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 세포를 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제와 접촉시킴으로써 세포에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다. T-세포 활성화의 V-도메인 면역글로불린 억제인자(V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation: VISTA) 및 T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing: TIM-3)은 각각 T-세포 활성화를 억제하고, T-세포 기능 및 생존을 제하하는 면역 관문이다. 이들 면역 관문은 또한 종양 성장에서 역할을 하고, 매력적인 치료 표적을 나타낸다고 입증되어 있다(S. L. Topalian. et al., Cancer Cell, 2015, 27, 450-461; M. J. Smyth et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2016, 13, 143-158).

[0007] 특정 실시형태에서, 방법은 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물과 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제, 예컨대, VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물 및 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물을 제공한다.

[0008] VISTA 경로를 저해하는 대표적인 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0009]

[0010] 화학식 (I)

[0011] 식 중,

[0012] G는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

[0013] R_a는 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 구아니디노, 카복실산, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

[0014] R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6원의 고리를 형성하며;

[0015] R_b 는 $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, 카복실산, $-C(NH_2)C(O)OH$ 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내고; 여기서 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

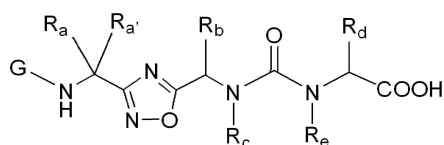
[0016] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0017] R_d 는 H , $-OH$, $-NR_xR_y$ 또는 카복실산으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며;

[0018] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O , NH 또는 S 로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0019] R_x 및 R_y 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)아실 또는 (C_1-C_6)사이클로알킬을 나타내거나; 또는 R_x 와 R_y 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다.

[0020] VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 대표적인 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0021]

[0022] 화학식 (I)

[0023] 식 중,

[0024] G 는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내며;

[0025] R_a 는 $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, 구아니디노, 카복실산, 헤테로아릴 또는 아릴- $-OH$ 로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내고;

[0026] R_a' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하며;

[0027] R_b 는 $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, 카복실산, $-C(NH_2)C(O)OH$ 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내고; 여기서 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

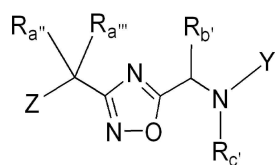
[0028] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0029] R_d 는 H , $-OH$, $-NR_xR_y$ 또는 카복실산으로 치환된 (C_1-C_6)알킬을 나타내며;

[0030] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O , NH 또는 S 로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

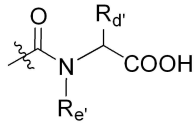
[0031] R_x 및 R_y 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)아실 또는 (C_1-C_6)사이클로알킬을 나타내거나; 또는 R_x 와 R_y 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다.

[0032] TIM-3 경로를 저해하는 대표적인 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0033]

- [0034] 화학식 (II)
- [0035] 식 중,
- [0036] Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;
- [0037] G'는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;
- [0038] Y는 수소 또는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



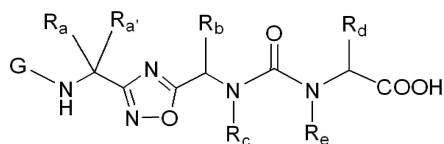
- [0039] ;
- [0040] R_{a'}는 -OH, -NR_xR_y, -SR_x, 카복실산, 구아니디노 또는 아릴로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서 아릴기는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되거나; 또는 R_a와 G는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원의 고리를 형성하며;
- [0041] R_{a''}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{a'}와 R_{a''}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;
- [0042] R_{b'}는 -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;
- [0043] R_{c'}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{b'}와 R_{c'}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 선택적으로 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고; 여기서 5- 내지 6-원의 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되며;
- [0044] R_{d'}는 -OR_x, 카복실산 또는 아릴-OH로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;
- [0045] R_{e'}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{d'}와 R_{e'}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;
- [0046] R_x 및 R_y는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)아실을 나타낸다.
- [0047] 따라서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물; 및 이러한 조성물의 제조 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0048] **도 1A.** Cmd 1(100mg/kg), Cmd 32(50mg/kg), Cmd 1과 Cmd 32의 병행 투여(각각 100 및 50mg/kg) 및 항-PD-1 항체로의 치료 20일 후 종양 부피(mm³)를 도시한 도면.
- 도 1B.** 물, Cmd 1(100mg/kg/일), Cmd 32(50mg/kg/일) 및 Cmd 1과 32의 병행 투여(각각 100 및 50mg/kg/일)로의 치료 동안 종양 부피(mm³)의 변화를 도시한 도면.
- 도 2A.** 종양 CD8⁺: Cmd 1(100mg/kg), Cmd 32(50mg/kg), Cmd 1과 Cmd 32의 병행 투여(각각 100 및 50mg/kg) 및 항-PD-1 항체로의 치료 후 Treg 비를 도시한 도면.
- 도 2B.** 종양 그랜자임-B⁺PD-1⁺TIM-3⁺: Cmd 1(100mg/kg), Cmd 32(50mg/kg), Cmd 1과 Cmd 32의 병행 투여(각각 100 및 50mg/kg)로의 처리 후 CD8의 백분율로서 도시한 도면.
- 도 2C.** 종양 그랜자임-B⁺PD-1⁺TIM-3⁻: Cmd 1(100mg/kg), Cmd 32(50mg/kg), Cmd 1과 Cmd 32의 병행 투여(각각 100 및 50mg/kg)로의 처리 후 CD8의 백분율로서 도시한 도면.
- 도 3.** MC38 마우스 모델에서 Cmd 1과 조합한 Cmd 32의 생체내 효능을 도시한 도면. 3 또는 10mg/kg의 Cmd 1이 10mg/kg의 Cmd 32와 병행하여 투여될 때 유의미한 상가적 효능이 관찰되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명은 대상체를 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제와 접촉시킴으로써 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 세포를 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제와 접촉시킴으로써 면역 세포에서 반응을 조절하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 방법은 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물과 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 VISTA 경로의 저해제 및 TIM-3 경로의 저해제, 예컨대, VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물 및 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대, 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0050] 각각의 실시형태는 본 개시내용의 설명의 방식으로 제공되며, 본 개시내용의 제한의 방식이 아니다. 사실, 다양한 변형 및 변경이 본 개시내용의 범위 또는 사상을 벗어남 없이 본 개시내용에서 이루어질 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 예로서, 일 실시형태의 일부로서 예시되거나 또는 기술되는 특징은 다른 실시형태에 사용되어 또 다른 추가의 실시형태를 생성할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 첨부된 청구항 및 이의 균등물의 범위 내에 속하는 이러한 변형 및 변경을 포괄하도록 의도된다. 본 개시내용의 다른 목적, 특징, 및 양상은 하기 상세한 설명에 개시되어 있거나, 또는 이로부터 유도될 수 있다. 본 논의는 단지 예시적인 실시형태의 설명이며, 본 개시내용의 더 넓은 양상을 제한하는 것으로 해석되지 않는 것으로 당업자에게 이해되어야 한다.
- [0051] VISTA는 T-세포 활성화를 억제하는 면역 관문 단백질로서 기능한다. VISTA는 조혈성 세포(hematopoietic cell) 상에서 주로 발현된다.
- [0052] VISTA 및 세포 예정사 단백질 1(PD-1) 단백질은 T-세포 활성화를 억제하는 면역 관문 단백질로서 기능한다. VISTA 및 PD-1/PD-L1 경로는 T-세포 반응을 과도하지 않게 조절한다. VISTA 및 PD-1 경로는 다수의 질환 및 병태에 연관되어 있고, VISTA 및 PD-1 경로는 다양한 면역 반응을 조절한다고 공지되어 있다. 다수의 연구는 TVISTA 또는 PD-1 경로를 표적화함으로써 면역 반응을 활성화시킴으로써, 특정 병태, 예컨대, 암 및 자가면역 장애에 대한 요법을 제공하는 것을 추구하였다. 예를 들어, VISTA- 및 PD-L1-특이적 단클론성 항체를 사용한 병용 치료는 결장암 모델에서 상승작용적 치료 효능을 달성하였으며, 이는 종양 회귀 및 개선된 생존을 나타내었다(J. Liu et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112(21): 6682-6687). PD-1 활성화는 또한 자가면역 병태, 예컨대, 홍반성 낭창, 소아 특발성 관절염, 알레르기성 뇌척수염과 연관되어 있다.
- [0053] TIM-3은 T-세포 생존 및 기능을 제한하는 면역 관문 수용체로서 기능하고, TIM-3은 특정 T 세포 상에서 발현된다. 세포 예정사 단백질 1(PD-1)은 T-세포 활성화를 억제하는 면역 관문 단백질로서 기능한다. TIM-3 및 PD-1/PD-L1 경로는 T-세포 반응을 과도하지 않게 조절한다. TIM-3 및 PD-1 경로는 다수의 질환 및 병태에 연관되어 있고, TIM-3 및 PD-1 경로는 다양한 면역 반응을 조절한다고 공지되어 있다. 다수의 연구는 TIM-3 또는 PD-1 경로를 표적화함으로써 면역 반응을 활성화시킴으로써, 특정 병태, 예컨대, 암 및 자가면역 장애에 대한 요법을 제공하는 것을 추구하였다. 예를 들어, PD-L1-특이적 단클론성 항체와 조합한 TIM-3-Fc 융합 단백질 또는 gal-9 녹아웃(knock out) 마우스를 사용한 병용 치료는 급성 골수성 백혈병 모델에서 상승작용적 치료 효능을 달성하였으며, 이는 종양 회귀 및 개선된 생존을 나타내었다(Q. Zhou et al., Blood, 2011, 117: 4501-4510). PD-1 활성화는 또한 자가면역 병태, 예컨대, 홍반성 낭창, 소아 특발성 관절염, 알레르기성 뇌척수염과 연관되어 있다. 또한, PD-1 경로의 차단 및 TIM-3의 저해는 기능장애 CD8⁺ T 세포에 대한 기능(예를 들어, 종양 항원-특이적 IFN- γ 생산)을 회복시키고, 강력한 종양내 Treg(예를 들어, 강력한 Treg-억제인자 기능과 연관된 몇몇 유전자의 하향조절을 유도함)를 디프로그래밍(deprogramming)시킨다(A.C. Anderson, Cancer Immunol. Res., 2014, 2(5): 393-398). 본 명세서에서 입증되는 바와 같이, TIM-3, VISTA 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 동시 저해는 TIM-3 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)만을 저해하거나 또는 VISTA 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2)만을 저해하는 이로운 효과를 초과하는 이로운 효과를 갖는다.
- [0054] VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 대표적인 저해제는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0055]

[0056]

화학식 (I)

[0057]

식 중,

[0058]

G는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

[0059]

R_a는 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 구아니디노, 카복실산, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

[0060]

R_a'는 수소를 나타내거나; 또는 R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6원의 고리를 형성하며;

[0061]

R_b는 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 카복실산, -C(NH₂)C(O)OH 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고; 여기서 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

[0062]

R_c는 수소를 나타내거나; 또는 R_b와 R_c는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0063]

R_d는 H, -OH, -NR_xR_y 또는 카복실산으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

[0064]

R_e는 수소를 나타내거나; 또는 R_d와 R_e는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, NH 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0065]

R_x 및 R_y는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)아실 또는 (C₁-C₆)사이클로알킬을 나타내거나; 또는 R_x와 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다.

[0066]

화학식 (I)의 특정 실시형태에서, G는 수소 또는 메틸을 나타낸다. 일부 실시형태에서, G는 수소를 나타낸다.

[0067]

특정 실시형태에서, R_a는 -(CH₂)₂C(O)OH 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 여기서 (C₁-C₄)알킬은 -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, 구아니디노, 헤테로아릴 또는 아릴-OH로 치환된다. 화학식 (I)의 특정 실시형태에서, R_a는 -OH, -NH₂, -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, 카복실산, 이미다졸릴 또는 *p*-OH(페닐)로 치환된 (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R_a'는 수소이다. 화학식 (I)의 일부 실시형태에서, R_a는 -OH, -NH₂, -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, 이미다졸릴 또는 *p*-OH(페닐)로 치환된 (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R_a'는 수소이다. 일부 실시형태에서, R_a는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*p*-OH(페닐)), -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂(이미다졸릴) 또는 -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*p*-OH(페닐)), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -CH₂(이미다졸릴) 또는 -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂를 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_a는 -CH₂OH 또는 -CH(CH₃)OH를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a는 -CH₂OH를 나타낸다.

[0068]

대안적으로, 특정 실시형태에서, R_a와 R_a'는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로펜틸 고리 또는 사이클로헥실 고리를 형성한다.

[0069]

특정 실시형태에서, R_b는 -CH₂C(O)OH 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내고, 여기서 (C₁-C₆)알킬은 -OH, -C(O)NR_xR_y 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고, 여기서 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환된다. 특정 실시형태에서, R_b는 -OH, -C(O)NH₂, 카복실산, 인돌릴, -NH-((C₂-C₆)아실) 또는 -C(O)NH-((C₁-C₆)알킬)로 선택적으로 치환된, (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R_c는 수소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b는 -OH, -C(O)NH₂, 인돌릴, -NH-(COCH₃) 또는 -C(O)NH-((C₁-C₆)알킬)로 선택적으로 치환된, (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R_c는 수소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b는 아이소프로필, *sec*-부틸, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃),

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{인돌릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}(\text{COCH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{인돌릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 을 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타낸다.

[0070] 대안적으로, 특정 실시형태에서, R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0071] 특정 실시형태에서, R_d 는 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고; R_e 는 수소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다.

[0072] 대안적으로, 특정 실시형태에서, R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0073] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서,

[0074] G 는 수소 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬을 나타내며;

[0075] R_a 는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 여기서 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬은 $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, 구아니디노, 헤테로아릴 또는 아릴- OH 로 치환되고;

[0076] R_a' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6원의 고리를 형성하며;

[0077] R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬을 나타내고, 여기서 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬은 $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; 여기서 헤테로아릴은 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

[0078] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0079] R_d 는 H , $-\text{OH}$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 또는 카복실산으로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬을 나타내며;

[0080] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O , NH 또는 S 로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0081] R_x 및 R_y 는 독립적으로 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 또는 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 아실을 나타낸다.

[0082] 화학식 (I)의 특정 실시형태에서,

[0083] G 는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0084] R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2-(p\text{-OH}(\text{페닐}))$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=N)-NH}_2$ 를 나타내고;

[0085] R_a' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로헥실 고리를 형성하고;

[0086] R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}(\text{COCH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{인돌릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{헥실})$ 을 나타내고;

[0087] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0088] R_d 는 H , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고;

[0089] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0090] 화학식 (I)의 특정 실시형태에서,

- [0091] G는 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0092] R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2-(p\text{-OH(페닐)})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=N)-NH}_2$ 를 나타내고;
- [0093] R_a' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로펜틸 고리 또는 사이클로헥실 고리를 형성하고;
- [0094] R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH(COCH}_3\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2(\text{인돌릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH(헥실)}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH(헥실)}$ 을 나타내고;
- [0095] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하고;
- [0096] R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고;
- [0097] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.
- [0098] 화학식 (I)의 특정 실시형태에서,
- [0099] G는 수소 또는 메틸을 나타내고;
- [0100] R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2-(p\text{-OH(페닐)})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{-N(=NH)-NH}_2$ 를 나타내고;
- [0101] R_a' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a 와 R_a' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로헥실 고리를 형성하고;
- [0102] R_b 는 아이소프로필, *sec*-부틸, $-\text{CH}^2\text{OH}$, $-\text{CH}^2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH(COCH}_3\text{)}$, $-\text{CH}_2(\text{인돌릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH(헥실)}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH(헥실)}$ 을 나타내고;
- [0103] R_c 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b 와 R_c 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성하고;
- [0104] R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고;
- [0105] R_e 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.
- [0106] 특정 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고, R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고, R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타낸다.
- [0107] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

표 1

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (인돌릴) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

[0108]

화합물 번호	G	R _a	R _a	R _b	R _c	R _d	R _e
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	아이소프로필 Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	- CH ₂ C(O)NH(헥실) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
11	H	- (CH ₂) ₂ C(O)NH 2 Gln Q	H	sec-부틸 Ile I	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	- CH ₂ (이미다졸 릴) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
15	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

[0109]

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ - NH(COCH ₃) (아실) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	(CH ₂) ₂ C(O)NH(헥 실) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	사이클로헥실 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		D-Ser s		Asn N		D-Thr t	
24	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	H	사이클로펜틸 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	피롤리딘 고리 Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	sec-부틸 Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염은 하기로부터 선택된다.

표 2

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	G	R _a	R _a	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (인돌릴) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	아이소프로필 Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

[0113]

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(헥실) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	CH ₂ (이미다졸릴) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	(CH ₂) ₂ C(O)NH(헥실) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	사이클로헥실 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

[0114]

화합물 번호	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		D-Ser s		Asn N		Thr T	
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

[0115]

[0116]

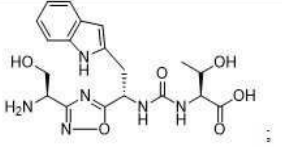
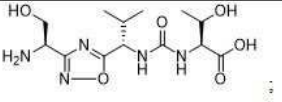
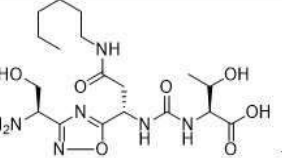
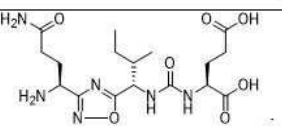
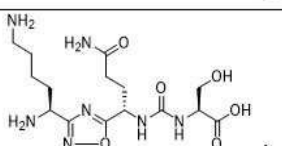
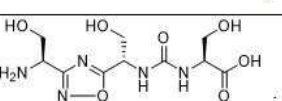
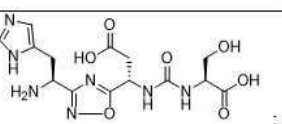
본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

II 3

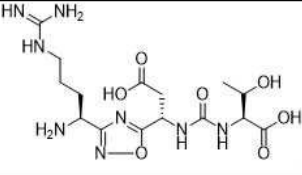
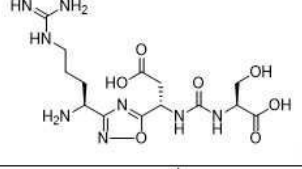
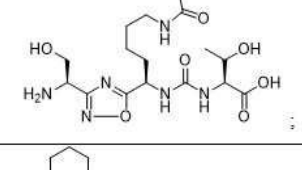
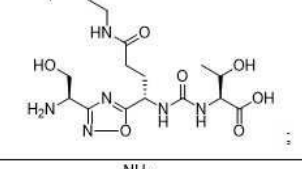
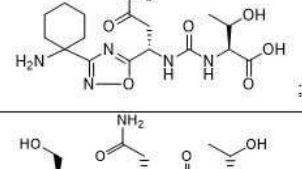
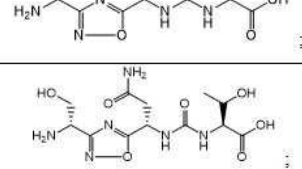
본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

[0117]

화합물 번호	구조
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0118]

화합물 번호	구조
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

[0119]

화합물 번호	구조
22	
23	
24	
25	
26	
27	

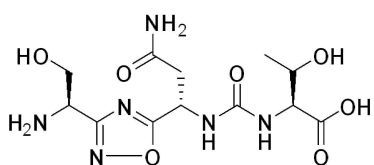
[0120]

[0121]

VISTA 경로와 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 이중 저해제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 출원 제PCT/IB2017/056463호에 개시되어 있으며, 특히 그 내에는 저해제에 대해서 개시되어 있다.

[0122]

특정 실시형태에서, VISTA 경로를 저해하는 화합물은 Cmd 1

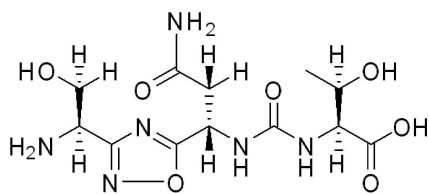


[0123]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0124]

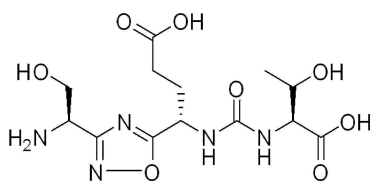
일부 실시형태에서, Cmd 1은 또한 원자 모두를 나타냄으로써 하기와 같이 도시될 수 있다:



[0125]

[0126]

특정 실시형태에서, TIM-3 경로를 저해하는 화합물은 Cmd 32

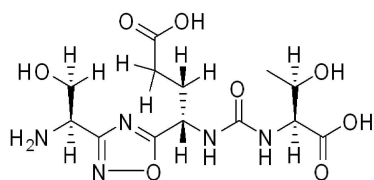


[0127]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0128]

일부 실시형태에서, Cmd 32는 또한 원자 모두를 나타냄으로써 하기와 같이 도시될 수 있다:



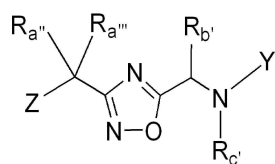
[0129]

[0130]

본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, R_a 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_c 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_d 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_a , R_c 및 R_d 는 각각 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다.

[0131]

TIM-3 경로의 대표적인 저해제는 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0132]

[0133]

화학식 (II)

[0134]

식 중,

[0135]

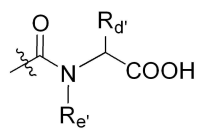
Z 는 $-OH$ 또는 $-NH-G'$ 를 나타내고;

[0136]

G' 는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬을 나타내며;

[0137]

Y 는 수소 또는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



[0138]

[0139]

R_a'' 는 $-OH$, $-NR_xR_y$, $-SR_x$, 카복실산, 구아니디노 또는 아릴로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내고, 여기서 아릴기는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되거나; 또는 R_a 와 G 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원의 고리를 형성하며;

[0140]

R_a''' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_a'' 와 R_a''' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0141]

R_b' 는 $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된, (C_1-C_6) 알킬을 나타내고;

[0142]

R_c' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_b' 와 R_c' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 선택적으로 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고; 여기서 5- 내지 6-원의 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되며;

[0143]

R_d' 는 $-OR_x$, 카복실산 또는 아릴-OH로 선택적으로 치환된, (C_1-C_6) 알킬을 나타내고;

[0144]

R_e' 는 수소를 나타내거나; 또는 R_d' 와 R_e' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0145]

R_x 및 R_y 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_2-C_6) 아실을 나타낸다.

[0146]

화학식 (II)의 일부 실시형태에서, Z 는 $-NH-G'$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, G' 는 수소 또는 메틸을 나타낸다. 일부 실시형태에서, G' 는 수소를 나타낸다.

[0147]

대안적으로, 화학식 (II)의 일부 실시형태에서, Z 는 $-OH$ 를 나타낸다.

[0148] 일부 실시형태에서, R_a 는 $-OH$, $-NR_x \cdot R_{y'}$, $-NH(C=NH)-NH_2$, $-SR_{x'}$, 카복실산 또는 아릴로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 여기서 아릴기는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환된다. 화학식 (II)의 특정 실시형태에서, R_a 는 $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C=NH)-NH_2$, $-SCH_3$, 카복실산, 페닐 p -OH(페닐)로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; $R_{a'}$ 는 수소이다. 화학식 (I)의 특정 실시형태에서, R_a 는 $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C=NH)-NH_2$, 카복실산 또는 페닐로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; $R_{a'}$ 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-SCH_3$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH-(C=NH)-NH_2$, $-CH_2-(페닐)$ 또는 $-CH_2-(p-OH(페닐))$ 을 나타낸다.

[0149] 일부 실시형태에서, R_a 는 $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$, 또는 $-CH_2-(페닐)$ 을 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_a 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, $R_{a'}$ 는 $-CH_2OH$ 를 나타낸다.

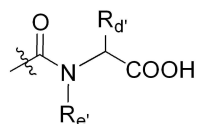
[0150] 대안적으로, 일부 실시형태에서, R_a 와 G' 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 5- 내지 6-원의 고리는 몰폴린 고리이다.

[0151] 대안적으로, 특정 실시형태에서, R_a 와 $R_{a'}$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 5- 내지 6-원의 고리는 사이클로펜틸 고리이다.

[0152] 일부 실시형태에서, R_b 는 $-C(O)NR_x \cdot R_{y'}$, $-NR_x \cdot R_{y'}$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; $R_{c'}$ 는 수소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 $-C(O)NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; $R_{c'}$ 는 수소를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 sec -부틸, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타낸다. 특정 실시형태에서, R_b 는 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 를 나타낸다.

[0153] 대안적으로, 특정 실시형태에서, R_b 와 $R_{c'}$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 선택적으로 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고; 여기서 5- 내지 6-원의 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환된다. 일부 실시형태에서, 5- 내지 6-원의 고리는 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리이며, 여기서 피롤리딘 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환된다.

[0154] 일부 실시형태에서, Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타낸다:



[0155] .

[0156] 특정 실시형태에서, R_d 는 $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OH$ 또는 p -OH(페닐)로 선택적으로 치환된 (C_1-C_4)알킬을 나타내고; R_e 는 수소를 나타낸다.

[0157] 일부 실시형태에서, R_d 는 아이소프로필, sec -부틸, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2-(p-OH(페닐))$ 을 나타낸다.

[0158] 일부 실시형태에서, R_d 는 sec -부틸, $-CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타낸다.

[0159] 특정 실시형태에서, R_d 는 $-CH(CH_3)OH$ 를 나타낸다.

[0160] 대안적으로, 특정 실시형태에서, R_d 와 R_e 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1

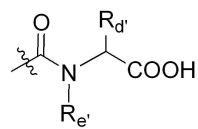
내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 5- 내지 6-원의 고리는 피롤리딘 고리이다.

[0161] 대안적으로, 일부 실시형태에서, Y는 수소를 나타낸다.

[0162] 화학식 (II)의 일부 실시형태에서, Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

[0163] G'는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

[0164] Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



[0165] ;

[0166] R_{a'}는 -OH, -NH₂, 카복실산, 구아니디노 또는 아릴로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내며;

[0167] R_{a''}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{a'}와 R_{a''}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0168] R_{b'}는 -C(O)NR_{x'}R_{y'} 또는 카복실산으로 선택적으로 치환된, (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

[0169] R_{c'}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{b'}와 R_{c'}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

[0170] R_{d'}는 -OR_{x'}로 선택적으로 치환된 (C₁-C₆)알킬을 나타내고;

[0171] R_{e'}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{d'}와 R_{e'}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는, 5- 내지 6-원의 고리를 형성하고;

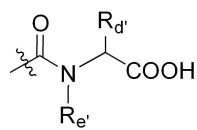
[0172] R_{x'} 및 R_{y'}는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₂-C₆)아실을 나타낸다.

[0173] 화학식 (II)의 일부 실시형태에서,

[0174] Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

[0175] G'는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0176] Y는 수소 또는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



[0177] ;

[0178] R_{a'}는 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-SCH₃, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂, -CH₂-(페닐) 또는 -CH₂-(p-OH(페닐))을 나타내거나; 또는 R_a와 G는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 몰폴린 고리를 형성하고;

[0179] R_{a''}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{a'}와 R_{a''}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 사이클로헥실 고리를 형성하고;

[0180] R_{b'}는 sec-부틸, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)OH 또는 -(CH₂)₂C(O)OH를 나타내고;

[0181] R_{c'}는 수소를 나타내거나; 또는 R_{b'}와 R_{c'}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하고, 여기서 피롤리딘 고리는 하이드록실로 선택적으로 추가로 치환되고;

[0182] R_{d'}는 아이소프로필, sec-부틸, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂C(O)OH 또는 -CH₂-(p-OH(페닐))을 나타내고;

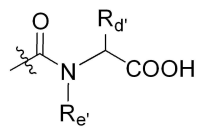
[0183] $R_{e'}$ 는 수소를 나타내거나; 또는 $R_{d'}$ 와 $R_{e'}$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0184] 화학식 (II)의 특정 실시형태에서,

[0185] Z는 -OH 또는 -NH-G'를 나타내고;

[0186] G'는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0187] Y는 하기 구조식으로 표현되는 기를 나타내고:



[0188] ;

[0189] $R_{a''}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2$ -(페닐)을 나타내고;

[0190] $R_{a''}$ 는 수소를 나타내고;

[0191] $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고;

[0192] $R_{c'}$ 는 수소를 나타내거나; 또는 $R_{b'}$ 와 $R_{c'}$ 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 피롤리딘 고리 또는 피페리딘 고리를 형성하고;

[0193] $R_{d'}$ 는 *sec*-부틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고;

[0194] $R_{e'}$ 는 수소를 나타낸다.

[0195] 특정 실시형태에서, $R_{a''}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$; $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{d'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, $R_{a''}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{d'}$ 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다.

[0196] 일부 실시형태에서, $R_{a''}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{d'}$ 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, $R_{a''}$ 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고; $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고; $R_{d'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, $R_{a''}$ 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 를 나타내고; $R_{b'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고; $R_{d'}$ 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타낸다.

[0197] 일부 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타내고; R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 나타내고; R_d 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 를 나타내고; R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고; R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_a 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 를 나타내고; R_b 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 를 나타내고; R_d 는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 나타낸다.

[0198] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

표 4

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	Z	G'	R _a '	R _a '''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(페닐) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	(CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	(CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
36	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	아이소프로 필 Val V	H
37	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH ₂ C(O)OH	H

[0199]

화합물 번호	Z	G'	R _a "	R _a "'	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
			Met M		Asn N		Asp D	
38	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
39	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
40	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
42	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	sec-부틸 Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH-G'	몰폴린			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH-G'	몰폴린			-(CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p-OH(페닐)) Tyr Y	H	-(4-OH-(피롤리딘 고리)) 하이드록시-Pro		-CH ₂ -(p-OH(페닐)) Tyr Y	H
46	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p-OH(페닐))	H	-(피페리딘)		-CH ₂ -(p-OH(페닐))	H

[0200]

화합물 번호	Z	G'	R _a "	R _a "'	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
			Tyr Y				Tyr Y	
47	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ - NH(C(O)CH ₃) Lys K(아실)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
48	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
49	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
50	-NH-G'	H	사이클로펜틸 고리		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
53	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

[0201]

[0202]

본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다:

[0203] [표 4a]

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
28	-NH-G	H	(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H
30	-NH-G	H	-CH ₂ -(페닐) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
36	-NH-G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	아이소프로필 Val V	H
37	-NH-G	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
38	-NH-G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
39	-NH-G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH ₂ OH	H

[0204]

화합물 번호	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
			Lys K		Asn N		Ser S	
40	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
42	-NH-G	몰폴린			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH-G	몰폴린			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH-G	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-(4-OH-(피롤리딘 고리)) 하이드록시-Pro		-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H
45	-NH-G	H	-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H	-(피페리딘)		-CH ₂ -(p- OH(페닐)) Tyr Y	H
46	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ - NH(C(O)CH ₃) Lys K(아실)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G	H	-(CH ₂) ₃ -NH- C(=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
53	-NH-G	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

[0205]

[0206]

본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

표 5

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -부틸 Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(페닐) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

[0207]

[0208]

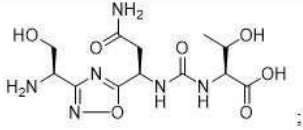
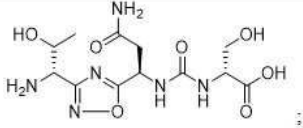
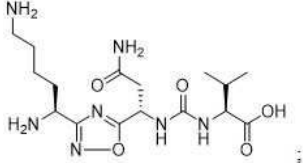
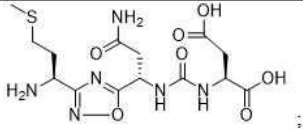
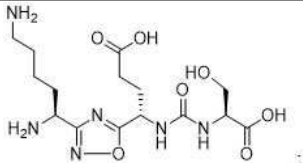
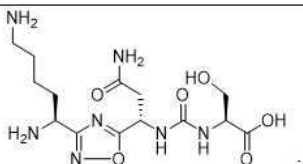
본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

표 6

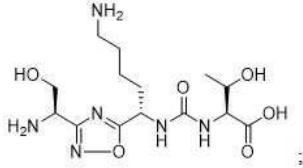
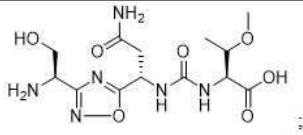
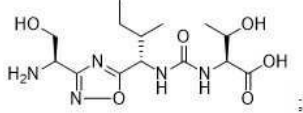
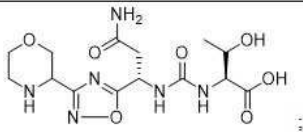
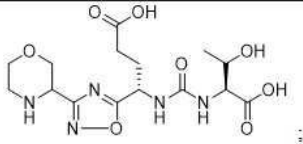
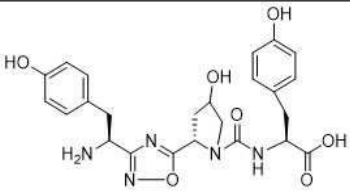
본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	구조
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0209]

화합물 번호	구조
34	
35	
36	
37	
38	
39	

[0210]

화합물 번호	구조
40	
41	
42	
43	
44	
45	

[0211]

화합물 번호	구조
46	
47	
48	
49	
50	
51	

[0212]

화합물 번호	구조
52	
53	

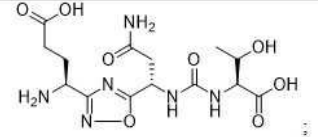
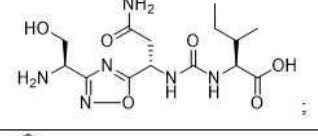
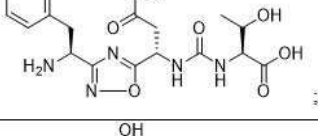
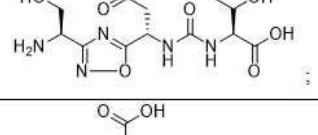
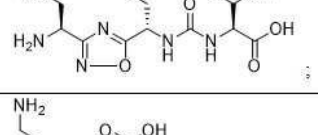
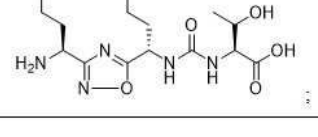
[0213]

[0214]

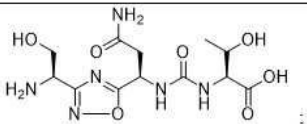
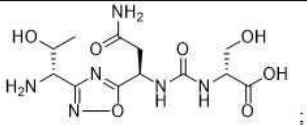
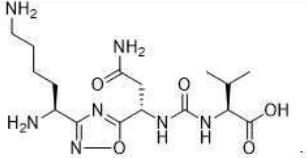
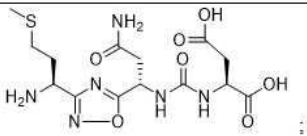
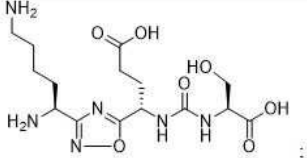
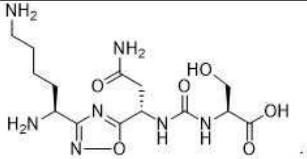
본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로부터 선택된다.

[0215] [표 6a]

본 발명의 예시적인 화합물

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0216]

화합물 번호	구조
7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0217]

화합물 번호	구조
13	
14	
16	
17	
18	
19	

[0218]

화합물 번호	구조
20	
24	
25	

[0219]

[0220]

TIM-3 경로와 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 이중 저해제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 인도 특허 출원 제201741039298호에 개시되어 있으며, 특히 그 내에는 저해제에 대해서 개시되어 있다.

[0221]

본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, R_a 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_b 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_d 는 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다. 특

정 실시형태에서, R_a , R_b 및 R_d 는 각각 아미노산 잔기의 측쇄를 나타낸다.

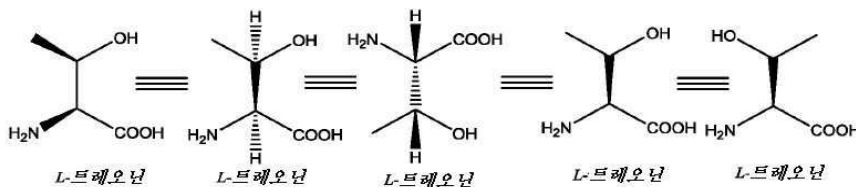
[0222] 아미노산 잔기는 아미노($-NH_2$)기에 의해서 알파, 베타 또는 감마 탄소에서 치환된, 카복실산을 의미하는 것으로 당업계에서 이해된다. 기 $-CO-Aaa$ 에서, 아미노산 잔기 Aaa는 카보닐 탄소와 아미노산 잔기의 아미노기 간의 공유 결합을 통해 카보닐기 CO에 연결된다. 바람직한 실시형태에서, 아미노산은 알파-아미노산이고, 아미노산 잔기 Aaa는 카보닐 탄소와 아미노산 잔기의 알파-아미노기 사이의 공유 결합을 통해 카보닐기 CO에 연결된다.

[0223] 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라서, 특정 실시형태에서, 하나, 하나 초과 또는 모든 아미노산 잔기는 D 아미노산 잔기이다. 특정 실시형태에서, 하나, 하나 초과 또는 모든 아미노산 잔기 측쇄는 D 아미노산 잔기의 입체화학에 상응한다.

[0224] 특정 실시형태에서, 하나, 하나 초과 또는 모든 아미노산 잔기는 L 아미노산 잔기이다. 특정 실시형태에서, 하나, 하나 초과 또는 모든 아미노산 잔기 측쇄는 L 아미노산 잔기의 입체화학에 상응한다.

[0225] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 전구약물일 수 있고, 예를 들어, 모 화합물에서의 하이드록실은 에스터 또는 카보네이트로서 존재하거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카복실산은 에스터로서 존재한다. 추가의 실시형태에서, 전구약물은 생체내에서 활성 모 화합물로 대사된다(예를 들어, 에스터는 상응하는 하이드록실, 또는 카복실산으로 가수분해된다).

[0226] 본 명세서 및 청구범위 전체에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 및/또는 이의 제조에서 언급된 'L-트레오닌 잔기'는 하기 화학식 중 임의의 하나로 표현될 수 있다:



[0227]

[0228] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비자연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 또한 화합물의 하나 이상의 원자가 원자에 대해 자연에서 보통 발견되는 우세한 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고 본 명세서에 인용된 것과 동일한 본 개시내용의 동위원소-표지된 변이체를 포괄한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소가 본 개시내용의 화합물, 및 이의 용도의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대, ²H("D"), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환시킴으로써 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라서 제조될 수 있다.

[0229] 사용 방법

[0230] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서 VISTA 및 TIM-3 활성화에 의해서 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법을 제공하며, 이 방법은 세포를 하기 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 신호전달, VISTA 및 TIM-3 활성화에 의해서 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법을 제공하며, 이 방법은 세포를 하기 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0231] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부의 치료를 위한, 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 용도를 제공한다.

[0232] 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라서, 특정 실시형태에서, 세포 접촉을 필요로 하는 대상체에서 세포 접촉이 일어나고, 이에 의해서 암, 면역 장애, 면역결핍 장애, 염증성 장애, 감염성 질환, 및 이식 거부로부터 선택되

는 질환 또는 장애를 치료한다.

- [0233] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 암의 치료 방법을 제공하며, 여기서 이 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 병행 투여하는 단계를 포함한다.
- [0234] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 병행 투여함으로써 종양 세포의 성장 및/또는 전이를 저해하는 방법을 제공한다.
- [0235] 특정 실시형태에서, 종양 세포는 소세포 폐암, 다발성 골수종, 방광 암종, 원발성 도관 암종, 난소 암종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 위 암종, 급성 골수성 백혈병 및 췌장암으로부터 유래된다.
- [0236] 대표적인 종양 세포는 암 세포, 예컨대, 비제한적으로, 모세포종(예를 들어, 교모세포종), 유방암(예를 들어, 유방 암종, 원발성 관 암종, 삼중 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성(ER+), 프로게스테론 수용체 양성(PR+) 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+)), 상피암(예를 들어, 암종), 결장암, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐 선암종 및 폐 편평상피세포 암종), 흑색종(예를 들어, 피내 흑색종, 안구 흑색종, 피내 또는 안내 악성 흑색종 및 림프절-연관된 흑색종), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종), 신장암(예를 들어, 신장 세포 암(RCC) 및 신암), 골암(예를 들어, 골육종), 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종), 피부암, 두부 또는 경부의 암(예를 들어, 두경부 편평상피세포 암종), 자궁암, 난소암(예를 들어, 난소암종), 결장직장암(예를 들어, 현미부수체 불안정성이 높은 결장직장암 및 결장직장 선암종), 직장암, 항문암, 복막암, 위암(예를 들어, 위 암종 및 위장암), 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 암종), 질암(예를 들어, 질의 암종), 음문암(예를 들어, 음문의 암종), 식도의 암, 소장의 암, 내분비계의 암, 갑상선암(예를 들어, 갑상선의 암), 부갑상선의 암, 부신의 암, 육종(예를 들어, 연조직의 육종 및 카포시 육종), 요도의 암, 음경의 암, 만성 또는 급성 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 유모세포 백혈병 및 만성 골수모구성 백혈병), 소아 고형 종양, 호지킨 림프종(HL)(예를 들어, 림프구-풍부(lymphocyte-rich: LRCHL), 결절성 경화증(nodular sclerosis: NSHL), 혼합 세포(mixed cellularity: MCHL) 및 림프구 결핍(lymphocyte depleted: LDHL)), B-세포 림프종(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell 림프종: DLBCL)), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's 림프종: NHL)(예를 들어, 저등급/여포성 비호지킨 림프종, 소림프구성(small 림프구성: SL) NHL, 중간 등급/여포성 NHL, 중간 등급 미만성 NHL, 고등급 림프아구성 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 작은 비-절단 세포 NHL, 거대 질환 NHL, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종), AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종(예를 들어, 균산식육종) 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 이식후 림프증식성 장애(post-transplant lymphoproliferative disorder: PTLD), 림프구성 림프종, 원발성 CNS 림프종 및 T-세포 림프종), 중피종, 흉선 암종, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 방광의 암(예를 들어, 방광 암종), 요관의 암, 신우의 암종, 간암(예를 들어, 간세포 암, 간암종, 간 종양), 췌장암, 이식 후 림프증식성 장애(PTLD), 중추 신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 표피암, 타액선 암종, 편평상피세포암, 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌종양과 연관된 것), 메이그스 증후군(Meigs' syndrome), 머켈(Merkel) 세포 암종, 환경적으로 유도된 암(석면에 의해서 유도된 것 포함), 및 상기 암의 조합을 포함한다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 종양 세포는 전립선암, 흑색종, 유방암, 결장암, 전립선암, 폐암, 신장암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 갑상선암, 흉선 암종, 육종, 교모세포종, 만성 또는 급성 백혈병, 림프종, 골수종, 머켈(Merkel) 세포 암종, 상피암, 결장직장암, 질암, 자궁경부암, 난소암 및 두경부의 암으로부터 선택된 암의 세포를 포함할 수 있다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 종양 세포는 흑색종, 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 신장 세포 암종, 췌장암, 위 암종, 방광암, 중피종, 호지킨 림프종, 자궁경부암, 난소암 및 두경부 편평상피 세포 암종으로부터 선택된 암의 세포를 포함할 수 있다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 종양 세포 및/또는 대상체는 면역항암제(면역항암제) 요법에 미경험성이다. 면역항암제는 암과 싸우는 것을 보조하도록 대상체의 면역계를 사용한다. 예를 들어, 면역항암제 요법은 알렐툰주맙, 아테졸리주맙(PD-L1을 표적으로 하는 인간 단클론성 항체), 아벨루맙(PD-L1을 표적으로 하는 인간 단클론성 항체), 브렌투시맙 베도틴(CD30을 표적으로 하는 항체-약물 접합체), 더발루맙(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 이필리무맙(CTLA-4를 표적으로 하는 인간 단클론성 항체), 니볼루맙(PD-L1을 표적화하는 인간 단클론성 항체), 캄브롤리주맙(또한 일명 람브롤리주맙, PD-L1을 표적으로 하는 인간 단클론성 항체), 리톡산, 트레멜리무맙(CTLA-4를 표적으로 하는 인간 단클론성 항체), CT-011(PD-1을 표적으로 하는 항체), MDX-1106(PD-1을 표적으로 하는 항체), MK-3475(PD-1을 표적으로 하는 항체), YW243.55.S70(PD-L1을 표적으로 하는 항체),

MPDL3280A(PD-L1을 표적으로 하는 항체), MDX-1105(PD-L1을 표적으로 하는 항체), 및 MEDI4736(PD-L1을 표적으로 하는 항체)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-TIGIT 항체(예를 들어, 국제 특허 제WO 2015/009856호에 개시된 항체)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 인돌아민 2,3-다이옥시게나제(IDO) 저해제(예를 들어 INCB24360 (Epacadostat)이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 아르기나제 저해제(예를 들어, CB-1158)이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 인터류킨 2(IL-2)이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 백신(예를 들어, Sipuleucel-T)이다. 일부 실시형태에서, 면역항암제 요법은 키메라 항원 T 세포 수용체(CAR-T) 요법(예를 들어, Tisagenlecleucel, Axicabtagene Ciloleuce)이다.

- [0240] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 암의 종양 세포를 포함하고, 여기서 이러한 유형의 대표적인 샘플링된 종양을 시험하거나, 또는 환자 자신의 종양을 시험함으로써 면역 관문 요법에 대한 반응이 입증되었다. 일부 실시형태에서, 암은 예를 들어, 이러한 유형의 샘플링된 대표적인 종양을 시험함으로써 항-PD1 요법에 대한 반응을 나타내었다. 예를 들어, 암은 비소세포 폐암(NSCLC), 흑색종, 신장 세포암(RCC), 방광의 암, 호지킨 림프종 및 두경부 편평상피세포 암종을 포함할 수 있다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 하나 이상의 PD-1 길항제에 불응성이거나 또는 내성인 종양 세포를 포함한다.
- [0242] 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 VISTA 및 TIM-3이 PD-L1 및 PD-L2의 부재 하에서 발현되는 암의 종양 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 종양 세포, 기질 및 면역 침윤물을 포함한다. 예를 들어, VISTA 및 TIM-3이 PD-L1 및 PD-L2의 부재 하에서 발현되는 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 암, 예컨대, 소세포 폐암, 다발성 골수종, 방광 암종, 원발성 도관 암종, 난소 암종, 호지킨 림프종, 위 암종, 급성 골수성 백혈병 및 췌장암의 종양 세포를 포함한다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 VISTA, TIM-3 및 PD-L1 발현 사이에 상관관계가 없는 암의 종양 세포를 포함한다. 예를 들어, 생물학적 샘플은 암, 예컨대, 자궁내막의 암종, 난소암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 및 만성 또는 급성 백혈병, 예컨대, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 림프구성 림프종 및 다발성 골수종의 종양 세포를 포함할 수 있다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 종양 세포가 VISTA, TIM-3 및 PD-L1을 발현하는 암의 종양 세포를 포함한다. 예를 들어, 종양 세포는 암, 예컨대, 전립선 선암종, 폐 선암종, 폐 편평상피 세포 암종, 췌장 선암종, 유방암 및 결장직장 선암종의 세포를 포함한다. 특정 실시형태에서, 종양 세포는 유방암으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 삼중 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성(ER+), 프로게스테론 수용체 양성(PR+) 및/또는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2+)로부터 선택된 유방암으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 PAM50+ 유방암 검정 패널(Parker, J.S., et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(8): 1160-1167), 내강 A, 내강 B, HER2-풍부, 기저-유사 및 정상-유사로부터 선택된 유방암의 종양 세포로부터 유래된다.
- [0245] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 종양 제거가 골수성 세포, 자연 살해(NK) 세포 또는 NKT 세포에 의존적인 암의 종양 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 제거가 CD8+ T 세포에 의존적인 암의 종양 세포를 포함한다. 예를 들어, 암은 삼중 음성 유방암, 고빈도 현미부수체 불안정성(microsatellite instability high) 결장직장암, 위 암종, 중피종, 췌장암 및 자궁경부암을 포함할 수 있다.
- [0246] 일부 실시형태에서 본 개시내용은 VISTA 경로 및 TIM-3 경로의 저해에 의해서, 또는 VISTA 경로, TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해에 의해서 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0247] 일부 실시형태에서 본 개시내용은 예를 들어, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 병행 투여함으로써, VISTA 및 TIM-3의 병행 저해와 함께 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 차단시킴으로써 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0248] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 감염성 질환의 치료를 위해서 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 병행 투여하는 방법을 제공한다.
- [0249] 일부 실시형태에서, 감염성 질환은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 또는 기생충 감염이며, 뿐만 아니라 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 또는 기생충 감염의 치료를 위해서 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 병행 투여하는 방법이 제공된다.

[0250] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 박테리아 감염은 탄저병(*anthrax*), 바실리(*Bacilli*), 보테텔라(*Bordetella*), 보렐리아(*Borrelia*), 보툴리눔독소증(*botulism*), 브루셀라(*Brucella*), 버크홀데리아(*Burkholderia*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클라미디아(*Chlamydia*), 콜레라(*cholera*), 클로스트리듐(*Clostridium*), 코노코쿠스(*Conococcus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 디프테리아(*diphtheria*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 엔테로코쿠스(*Enterococcus*), 에르위니아(*Erwinia*), 에셰리키아(*Escherichia*), 프란시셀라(*Francisella*), 헤모필루스(*Haemophilus*), 헬리오박터(*Helibacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 레지오넬라(*Legionella*), 렙토스피라(*Leptospira*), 렙토스피라병(*leptospirosis*), 리스테리아(*Listeria*), 라임병(Lyme's disease), 메닝고코쿠스(*meningococcus*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*), 마이코플라스마(*마이크로플라즈마*), 나이세리아(*Neisseria*), 파스튜렐라(*Pasteurella*), 펠로박터(*Pelobacter*), 흑사병(*plague*), 뉴모노코쿠스(*Pneumococcus*), 프로테우스(*Proteus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 리케치아(*Rickettsia*), 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*), 시겔라(*Shigella*), 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*), 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*), 테타누스독소증(*tetanus*), 트레포네마(*Treponema*), 비브리오(*Vibrio*), 예르시니아(*Yersinia*) 및 잔토모나스(*Xanthomonas*)로부터 선택된 적어도 1종의 박테리아에 의해서 유발될 수 있다.

[0251] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 바이러스 감염은 아데노바이러스과(*Adenoviridae*), 파필로마바이러스과(*Papillomaviridae*), 폴리오마바이러스과(*Polyomaviridae*), 헤르페스바이러스과(*Herpesviridae*), 폭스바이러스과(*Poxviridae*), 헤파드나바이러스과(*Hepadnaviridae*), 파보바이러스과(*Parvoviridae*), 아스트로바이러스과(*Astroviridae*), 칼리시바이러스과(*Caliciviridae*), 피코나바이러스과(*Picornaviridae*), 코로나바이러스과(*Coronaviridae*), 플라비바이러스과(*Flaviviridae*), 레트로바이러스과(*Retroviridae*), 토가바이러스과(*Togaviridae*), 아레나바이러스과(*Arenaviridae*), 분야바이러스과(*Bunyaviridae*), 필로바이러스과(*Filoviridae*), 오쏘믹소바이러스과(*orthomyxoviridae*), 파라믹소바이러스과(*Paramyxoviridae*), 람도바이러스과(*Rhabdoviridae*) 및 레오바이러스과(*Reoviridae*)로부터 선택된 적어도 1종의 바이러스에 의해서 유발될 수 있다. 특정 실시형태에서, 바이러스는 아르보바이러스 뇌염 바이러스(*arboviral encephalitis virus*), 아데노바이러스(*adenovirus*), 단순 포진 타입 1, 단순 포진 타입 2, 수두-대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 타입 8, 파필로마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, 존 커닝햄(John Cunningham: JC) 바이러스, 천연두, 간염 B, 보카바이러스, 파보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, C형 간염, 황열병, 뎅기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프친화성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 파나리토 바이러스, 쥘린 바이러스(*Junin virus*), 라사 바이러스(*Lassa virus*), 마추포 바이러스(*Machupo virus*), 사비아 바이러스(*Sabia virus*), 크림-콩고 출혈열 바이러스(*Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*), 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스(*Marburg virus*), 홍역 바이러스, 연속증 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스(*human metapneumovirus*), 헨드라 바이러스(*Hendra virus*), 니파 바이러스(*Nipah virus*), 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스, 백시니아 바이러스, 반나 바이러스(*Banna virus*)일 수 있다.

[0252] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 진균 감염은 아구창, 아스페르길루스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 니제르(*niger*) 등), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*)(네오포르만스(*neoformans*) 등), 히스토플라즈마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 뮤코랄레스(*Mucorales*)(뮤코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizophus*)), 파라콕시디오이데스 브라질레엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트리쿰증(*sporotrichosis*), 스포로트릭스 쉐нки(*Sporothrix schenckii*), 접합균증(*zygomycosis*), 흑색사상균증(*chromoblastomycosis*), 로보진균증(*lobomycosis*), 균종(*mycetoma*), 조갑진균증(*onychomycosis*), 어루러기(*pie-dra pityriasis versicolor*), 백선성모창(*tinea barbae*), 두부 백선(*tinea capitis*), 체부 백선(*tinea corporis*), 살백선(*tinea cruris*), 황색백선증(*tinea favosa*), 흑색백선증(*tinea nigra*), 족부 백선(*tinea pedis*), 이진균증(*otomycosis*), 갈색사상균증(*phaeohyphomycosis*) 및 리노스포리둠증(*rhinosporidiosis*)으로부터 선택된 적어도 1종의 진균에 의해서 유발될 수 있다.

[0253] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 기생충 감염은 가시아메바(*Acanthamoeba*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*), 발란티둠 콜라이(*Balantidium coli*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 람블편모충(*Giardia lamblia*), 크립토스포리디움 뮈리스(*Cryptosporidium muris*), 트라이파노소마티다 감비엔스

(*Trypanosomatida gambiense*), 트라이파노소마티다 로데시엔스(*Trypanosomatida rhodesiense*), 트라이파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트라이파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 라이쉬마니아 멕시코나(*Leishmania mexicana*), 라이쉬마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 라이쉬마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 라이쉬마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 플라스모디움 바이박스(*Plasmodium vivax*), 난형 열원충(*Plasmodium ovale*), 플라스모디움 말라리아(*Plasmodium malariae*), 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*), 히스토모나스 멜레아그리디스(*Histomonas meleagridis*), 쌍선충강(*Secementea*), 트리쿠리스 트리치우라(*Trichuris trichiura*), 아스카리스 룬브리코이데스(*Ascaris lumbricoides*), 엔테로비우스 버미쿨라리스(*Enterobius vermicularis*), 안실로스토마 듀오테날레(*Ancylostoma duodenale*), 나에글레리아 파울레리(*Naegleria fowleri*), 네카토르 아메리카누스(*Necator americanus*), 니포스트론길러스 브라질레엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*), 스트로롱길로이데스 스테르코랄리스(*Strongyloides stercoralis*), 부처레리아 반크롭티(*Wuchereria bancrofti*), 드라쿤쿨러스 메디넨시스(*Dracunculus medinensis*), 혈액 흡충(blood fluke), 간 흡충(liver fluke), 장 흡충(intestinal fluke), 폐 흡충(lung fluke), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*), 쉬스토소마 하에마토비움(*Schistosoma haematobium*), 쉬스토소마 야포니쿰(*Schistosoma japonicum*), 파스시올라 헤파티카(*Fasciola hepatica*), 거대 간질, 헤테로피에스 헤테로피에스(*Heterophyes heterophyes*) 및 파라고니무스 웨스터마니(*Paragonimus westermani*)로부터 선택된 적어도 1종의 기생충에 의해서 유발될 수 있다.

[0254] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 VISTA 경로 및 TIM-3 경로의 저해제를 병행 투여하거나 또는 대상체에게 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제 및 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제를 병행 투여하는 단계를 포함한다.

[0255] 일부 실시형태에서, 암은 유방암, 결장암, 폐암, 흑색종, 전립선암 및 신장암이다.

[0256] 일부 실시형태에서, 암은 모세포종, 유방암, 상피암, 결장암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 신장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부의 암, 자궁암, 난소암, 결장직장암, 직장암, 항문의 암, 복막의 암, 위암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부암, 질암, 음문암, 식도의 암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 육종, 요도의 암, 음경의 암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아 고형 종양, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 중피종, 흉선 암종, 골수종, 방광암, 요관의 암, 신우의 암종, 간암, 췌장암, 이식 후 림프증식성 장애(post-transplant lymphoproliferative disorder: PTL), 중추신경계(CNS)의 신생물, 중앙 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 표피암, 타액선 암종, 편평상피세포암, 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌종양과 연관된 것), 메이그스 증후군(Meigs' syndrome), 머켈(Merkel) 세포 암종 및 환경적으로 유도된 암이다.

[0257] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 VISTA 경로 및 TIM-3 경로의 저해제를 병행 투여하거나 또는 대상체에게 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제 및 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제를 병행 투여하는 단계를 포함한다.

[0258] 특정 실시형태에서, 감염성 질환은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염이다.

[0259] 일부 실시형태에서, 감염성 질환은 탄저병, 바실리, 보테텔라, 보렐리아, 보툴리눔독소증, 브루셀라, 버크홀데리아, 캄필로박터, 클라미디아, 콜레라, 클로스트리듐, 코노코쿠스, 코리네박테리움, 디프테리아, 엔테로박터, 엔테로코쿠스, 에르위니아, 에셰리키아, 프란시셀라, 헤모필루스, 헬리오박터, 클렙시엘라, 레지오넬라, 렘토스피라, 렘토스피라병, 리스테리아, 라임병, 메닝고코쿠스, 마이코박테리움, 마이코플라스마, 나이세리아, 파스튜렐라, 펠로박터, 흑사병, 뉴모노코쿠스, 프로테우스, 슈도모나스, 리케치아, 살모넬라, 세라티아, 시겔라, 스타필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 테타누스독소증, 트레포네마, 비브리오, 예르시니아 및 잔토모나스로부터 선택된 적어도 1종의 박테리아; 아르보바이러스 뇌염 바이러스, 아데노바이러스, 단순 포진 타입 I, 단순 포진 타입 2, 수두-대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 타입 8, 파필로마바이러스, BK 바이러스, 코로나바이러스, 에코바이러스, 존스 쿠싱햄(JC) 바이러스, 천연두, 간염 B, 보카바이러스, 파보바이러스 B19, 아스트로바이러스, 노워크 바이러스, 콕사키바이러스, A형 간염, 폴리오바이러스, 리노바이러스, 중증 급성 호흡 증후군 바이러스, C형 간염, 황열병, 뎅기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 풍진, E형 간염, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-세포 림프전화성 바이러스(HTLV), 인플루엔자, 파나리토 바이

러스, 쥘린 바이러스, 라사 바이러스, 마쉴포 바이러스, 사비아 바이러스, 크립-콩고 출혈열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르그 바이러스, 홍역 바이러스, 연속종 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스, 니파 바이러스, 광견병, D형 간염, 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스, 백시니아 바이러스, 반나 바이러스로부터 선택된 적어도 1종의 바이러스; 아구창, 아스페르길루스(푸미가투스, 니제르 등), 블라스토마이세스 더마티티디스, 칸디다(알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 콕시디오이데스 임미티스, 크립토크쿠스(네오포르만스 등), 히스토플라즈마 캡슐라툼, 뮤코칼레스(뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 파라콕시디오이데스 브라질레엔시스, 스포로트리쿰 중, 스포로트리쿰 쉐키, 접합균증, 흑색사상균증, 로보진균증, 균증, 조갑진균증, 어루러기, 백선성모창, 두부 백선, 체부 백선, 살백선, 황색백선증, 흑색백선증, 족부 백선, 이진균증, 갈색사상균증 및 리노스포리둠증으로부터 선택된 진균 감염; 및 가시아메바, 바베시아 마이크로티, 발란티둠 콜라이, 엔트아메바 히스톨리티카, 램플편모충, 크립토스포리디움 뮤리스, 트라이파노소마티다 감비엔스, 트라이파노소마티다 로테시엔스, 트라이파노소마 브루세이, 트라이파노소마 크루지, 라이쉬마니아 맥시카나, 라이쉬마니아 브라질리엔시스, 라이쉬마니아 트로피카, 라이쉬마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이, 플라스모디움 바이박스, 난형 열원충, 플라스모디움 말라리아, 플라스모디움 팔시파룸, 주폐포자충, 트리초모나스 바지날리스, 히스토모나스 멜레아그리디스, 쌍선충강, 트리쿠리스 트리치우라, 아스카리스 롬브리코이데스, 엔테로비우스 버미쿨라리스, 안실로스토마 듀오데날레, 나에글레리아 파울레리, 네카토르 아메리카누스, 니포스트론길리스 브라질레엔시스, 스트로통길로이데스 스테코칼리스, 부처레리아 반크롭티, 드라쿰컬러스 메디넨시스, 혈액 흡충, 간 흡충, 장 흡충, 폐 흡충, 쉬스토소마 만소니, 쉬스토소마 하에마토비움, 쉬스토소마 야포니쿰, 파스시올라 헤파티카, 거대 간질, 헤테로피에스 헤테로피에스 및 파라고니무스 웨스터마니로부터 선택된 적어도 1종의 기생충이다.

[0260] 일부 실시형태에서 VISTA 경로 및 TIM-3 경로의 저해제 또는 VISTA 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제 및 TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로의 저해제는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서 하나의 화합물은 다른 화합물의 투여 전 또는 투여 후 약 5분 내지 약 168시간 이내에 투여된다.

[0261] 바이오마커 스크리닝

[0262] 관심대상 조직의 유전자 발현 프로파일, 예컨대, 종양 조직이 얻어질 수 있고, 치료법은 유전자 발현 프로파일에 기초하여 선택될 수 있다. 다시 말해서, 항-종양제가 특정 종양단백질을 저해함으로써 작용하는 경우에, 항-종양제로 암을 치료하기 위한 시도 이전에 특정 암이 그러한 종양유전자를 발현하는지의 여부를 인지하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 유전자의 발현은 여러 방식으로 평가될 수 있다. 유전자 전사의 수준 또는 암호화된 단백질의 수준이 결정될 수 있다. 단백질의 존재는 항체 결합, 질량 분광학 및 2차원 겔 전기영동과 같은 방법을 통해 직접적으로, 또는 단백질의 활성(이는 또 다른 단백질 또는 1종 이상의 유전자의 발현의 수준에 대한 생화학적 활성 또는 효과임)에 의해 간접적으로 결정될 수 있다.

[0263] 유전자 발현의 측정을 위해 다수의 방법이 현재 사용된다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기술을 사용하고, 이의 상세내용은 미국 특허 제4,683,195호, 미국 특허 제4,683,202호 및 미국 특허 제4,965,188호(모두 Mullis 등)에 제공되어 있고, 이들 모두는 구체적으로 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된다. 일부 실시형태에서, 방법은 착색된 형광단(또는 분자 바코드로서 지칭됨)의 고유한 스트링에 부착되는 DNA의 분절에 혼성화된 프로브에 의한 전사체의 디지털 검출을 활용한다.

[0264] 방법은 또한 비교 게놈 혼성화(CGH); 형광 원위치 혼성화(FISH); 면역조직화학(IHC); 및 차세대 서열분석(NGS), 및 DNA 수준을 평가하는 다른 분자 프로파일링 기술(예를 들어, 게놈 어레이), RNA 정량화, 프로테오믹 검정 등을 포함한다.

[0265] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "시그니처"는 유전자 또는 바이오마커의 정의된 하위세트의 발현의 패턴이다.

[0266] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "고도의 면역 시그니처 양성" 샘플은 특정 유형의 면역 세포, 예컨대, 세포독성 T 세포에 의한 면역 세포 종양 침윤을 나타낸다.

[0267] 예를 들어, 본 명세서에 개시된 암을 치료하는 특정 방법에서, 이 방법은 종양 세포를 포함하는 생물학적 샘플이 바이오마커, 예컨대, VISTA, TIM-3, PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는지(또는 그 조직 유형의 정상 조직에 비해 과발현하는지)의 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 이 방법은 생물학적 샘플이 VISTA 양성, TIM-3 양성, 골수 시그니처 양성, 자연 살해 시그니처 양성 및/또는 고도로 면역 시그니처 양성인지의 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 환자의 종양은 시험을 위한 샘플을 얻기 위해 생검될 수 있지만, 샘플은 임의

의 다른 적합한 방식으로, 예컨대, 대상체의 혈류 중의 탈락한 또는 전이성 종양 세포 또는 핵산을 식별함으로써 획득될 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 환자에서 원위치에서 시험될 수 있다. 대안적으로, 샘플은 혈액 샘플일 수 있고, 종양이 마커를 과발현하는지의 여부를 결정하는 것은 그 수준이 마커의 정상 발현 또는 마커의 증가된 발현을 나타내는지의 여부를 결정하기 위해 혈액 샘플에서 마커의 수준을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 샘플은 혈액 샘플일 수 있고, 종양이 면역 시그니처를 발현하는지의 여부를 결정하는 것은 그 수준이 시그니처의 정상 발현 또는 시그니처의 증가된 발현을 나타내는지의 여부를 결정하기 위해 혈액 샘플에서 면역 시그니처의 수준을 측정하는 것을 포함할 수 있다.

- [0268] 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 VISTA, TIM-3 또는 면역계의 다른 활성화 마커의 증가된 발현을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 생물학적 샘플은 특정 시그니처를 나타낼 수 있고, 예를 들어, 고도로 면역 시그니처 양성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 특정 유전자 시그니처를 나타내는 환자는 이후 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여로 치료될 수 있다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 그 후 VISTA, TIM-3, PD-L1, 및/또는 PD-L2의 증가된 발현을 나타내는 환자가 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물로 치료될 수 있다.
- [0270] 따라서, 본 명세서에는 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이 제공되며, 이 방법은,
- [0271] a) 대상체로부터의 생물학적 샘플이 VISTA, TIM-3, PD-L1 및/또는 PD-L2를 과발현하는지의 여부를 결정하는 단계; 및
- [0272] b) 샘플이 VISTA, TIM-3, PD-L1 및/또는 PD-L2를 과발현하면 대상체를 본 명세서에 개시된 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0273] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이 제공되며, 이 방법은,
- [0274] a) 대상체로부터의 생물학적 샘플이 VISTA 및 TIM-3을 과발현하는지의 여부를 결정하는 단계; 및
- [0275] b) 샘플이 VISTA 및 TIM-3을 과발현하면 대상체를 본 명세서에 개시된 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0276] 일부 실시형태에서, 방법은 샘플이 또한 PD-L1 또는 PD-L2를 과발현하는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 샘플이 또한 면역계의 활성화 마커를 과발현하는지의 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 대안적인 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 샘플이 TIM-3 또는 VISTA와 공동 발현되는 유전자를 과발현하는지의 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 샘플은 1종 이상의 종양 세포를 포함한다.
- [0277] 유전자 발현을 평가하는 다른 응용분야는 약물 또는 다른 치료제가 유전자의 활성화에 의해 조절되는 질환 또는 병태를 갖는 대상체에 유리할 것인지의 여부를 결정하기 위한 동반 진단(CDx) 도구의 개발 중에 있다. CDx는 요법에 영향을 받은 유전자, 유전자 시그니처, 또는 단백질을 갖는 환자에 대해서만 약물의 사용을 유도할 수 있고, FDA 승인된 요법에서의 요구된 성분일 수 있다. 대상체는 질환, 예를 들어, 특정 암에 대해 유리한 효과를 갖지 않을 약물을 처방받지 않는 장점이 있고, 의사는 환자 기준으로 환자에 대한 요법을 조정할 수 있다. 따라서, CDx가 임의의 위양성 또는 음성 효과를 최소화하도록 분석적으로 그리고 임상적으로 증명되는 것이 중요하다. 이러한 이유로, CDx 시험은 종종 약물 개발과 병행하여 개발된다. 효과적인 CDx는 평가될 질환 또는 병태와 고도의 재생 가능한 상관관계를 가져야 한다.
- [0278] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 사용하여 대상체에서 면역 반응을 조절하는 가능성을 식별하는 방법을 제공하며, 이 방법은,
- [0279] a) 대상체로부터의 생물학적 샘플을 획득하거나 제공하는 단계;
- [0280] b) 대상체 샘플에서 VISTA 및 TIM-3의 양 또는 활성을 측정하는 단계; 및
- [0281] c) 측정된 양 또는 활성도를 대조군 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 양 또는 활성도와 비교하는 단계를 포함하며,
- [0282] 여기서, 대조군 샘플에 비해 대상체 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 상당히 증가된 양 또는 활성도는 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여에 반응성일 가능성이 보다 높은 것으로 식별하고,
- [0283] 여기서, 대조군 샘플에 비해 대상체 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 유사한 또는 감소된 양 또는 활성도는 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여에 반응성일 가능성이 보다 낮은 것으로

식별한다.

- [0284] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여로 대상체에서 면역 반응을 조절하는 가능성을 식별하는 방법을 제공하며, 이 방법은,
- [0285] a) 대상체로부터의 생물학적 샘플을 획득하거나 제공하는 단계;
- [0286] b) 대상체 샘플에서 VISTA 및 TIM-3의 양 또는 활성을 측정하는 단계; 및
- [0287] c) 측정된 양 또는 활성도를 대조군 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 양 또는 활성도와 비교하는 단계를 포함하며,
- [0288] 여기서, 대조군 샘플에 비해 대상체 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 유사한 또는 감소된 활성도는 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여에 반응성일 가능성이 보다 높은 것으로 식별하고,
- [0289] 여기서, 대조군 샘플에 비해 대상체 샘플에서의 VISTA 및 TIM-3의 증가된 양 또는 활성도는 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여에 반응성일 가능성이 보다 낮은 것으로 식별한다.
- [0290] 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈청, 전혈, 혈장, 소변, 세포(예를 들어, 종양 세포), 세포주, 수술로 절개한 종양 조직, 및 조직 생검으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 전혈 또는 조직 생검으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 샘플은 대상체로부터의, 바이오마커, 예를 들어, VISTA, TIM-3, PD-L1 및/또는 PD-L2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 바이오마커로서 특정 유전자 시그니처를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 유전자 시그니처는 VISTA 및/또는 TIM-3 발현을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 암을 가진다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 병행 투여에 대해 반응성일 가능성이 있는 것으로 결정되는 경우에 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물이 권장되거나, 병행 처방되거나 또는 병행 투여되는 단계 또는 대상체가 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물에 대해 반응성일 가능성이 낮은 것으로 결정되는 경우에 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 이외의 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0291] 특정 실시형태에서, 대조군 샘플은 대상체로부터의 샘플 또는 환자가 속하는 동일한 종의 구성원, 또는 심지어 동일한 대상체로부터 얻은 건강한 조직 샘플이다. 대조군 샘플은 세포를 포함하거나 또는 세포를 포함하지 않을 수 있다. 대조군 샘플은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물에 대해 반응성이거나 또는 비반응성인 것으로 알려진 암세포를 포함할 수 있다.
- [0292] 특정 실시형태에서, VISTA 및/또는 TIM-3의 양은 단백질과 특이적으로 결합하는 시약을 사용하여 검출된다. 특정 실시형태에서, 시약은 항체, 항체 유도체, 및 항체 단편으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, VISTA 및/또는 TIM-3 발현은 전사된 폴리뉴클로오타이드 또는 이의 부분의 샘플에서의 존재를 검출함으로써 평가된다. 특정 실시형태에서, 전사된 폴리뉴클로오타이드는 mRNA 또는 cDNA이다. 특정 실시형태에서, 검출은 전사된 폴리뉴클로오타이드를 증폭시키는 것을 더 포함한다. 특정 실시형태에서, 전사된 폴리뉴클로오타이드는 엄격한 혼성화 조건 하에 바이오마커 핵산, 또는 이의 부분과 어닐링되는 핵산을 식별함으로써 검출된다. 일부 실시형태에서, 바이오마커로서의 유전자 시그니처의 검출은 비제한적으로 차세대 서열분석(NGS), 혼성화 및 디지털 검출을 포함하는 방법에 기초할 수 있다. 예를 들어, 멀티플렉싱 서열분석(multiplex sequencing)은 풀링된 샘플(pooled sample)이 동시에 분석되는 것을 가능하게 하는 병렬 서열분석 및 고유한 인덱스 태그를 사용하는 NGS 방법이다. 디지털 검출은 신호의 상대적 수준에 의존하는 것이 아닌 별개의 측정용 장치에 의존한다. 예를 들어, 전사는 착색된 형광단(분자 바코드)의 고유한 스트링에 부착되는 DNA의 분절에 혼성화되는 프로브에 의해 검출되고, 샘플에서의 전사의 총 수는 특정 분자 바코드가 검출되는 횟수를 계수함으로써 정량된다.
- [0293] VISTA 및/또는 TIM-3의 양이 양을 평가하기 위해 이용되는 검정의 표준 오차보다 더 높은 양, 바람직하게는 그 양보다 적어도 약 0.2X, 0.3X, 0.4X, 0.5X, 0.6X, 0.7X, 0.8X, 0.9X, 1X, 1.5X, 2X, 2.5X, 3X, 3.5X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 또는 10X만큼 정상 수준보다 각각 더 높거나 낮은 경우에, 대상체에서의 VISTA 및/또는 TIM-3의 발현은 바이오마커의 정상 양보다 "유의미하게" 더 높거나 또는 더 낮다. 대안적으로, 대상체에서의 VISTA 및/또는 TIM-3의 양은, 그 양이 VISTA 및/또는 TIM-3의 정상 양보다 각각 적어도 약 2, 바람직하게는 적어도 약 3, 4, 또는 5배 더 높거나 또는 낮은 경우에, 정상 양보다 "유의미하게" 더 높거나 또는 낮은 것으로 간주될 수 있다. 이러한 "유의미성(significance)"은 또한 예컨대, 발현, 저해, 세포독성, 세포 성장 등과 같은 본 명세서에 기재된 임의의 측정된 파라미터에 적용될 수 있다.
- [0294] 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 용어 "항체" 및 "항체들"은 항체(예를 들어, IgG, IgA, IgM, IgE) 및 재조합 항체, 예컨대, 단쇄 항체, 키메라 및 인간화된 항체 및 다중-특이적 항체 자연-발생 형태뿐만 아니라 상기

모든 것의 단편 및 유도체(이 단편 및 유도체는 적어도 항원 결합 부위를 가짐)를 광범위하게 포괄한다. 항체 유도체는 항체에 접합된 단백질 또는 화학 모이어티를 포함할 수 있다.

[0295] 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 또한 항체의 "항원-결합 부분"(또는 간략하게 "항체 부분")을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "항원-결합 부분"은 항원(예를 들어, 바이오마커 폴리펩타이드 또는 이의 단편)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다.

[0296] 용어 "대조군"은 시험 샘플에서의 발현 생성물에 대한 비교를 제공하는데 적합한 임의의 참조 표준품을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 대조군은 발현 생성물 수준이 검출되어, 시험 샘플로부터의 발현 생성물 수준과 비교되는 "대조군 샘플"을 획득하는 것을 포함한다. 이러한 대조군 샘플은 비제한적으로 공지된 결과값을 갖는 대조군 대상체(저장된 샘플 또는 이전 샘플 측정일 수 있음)로부터의 샘플; 대상체로부터 분리된 정상 조직 또는 세포, 대상체의 동일한 기관 또는 신체 위치로부터 얻은 정상 세포/조직에 인접한 대상체로부터 분리된 1차 배양 세포/조직, 정상 대상체로부터 분리된 조직 또는 세포, 또는 저장소로부터 얻은 1차 세포/조직을 포함하는 적합한 샘플을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 대조군은 비제한적으로 하우스키핑 유전자를 포함하는 임의의 적합한 공급원으로부터의 참조 표준 발현 생성물 수준, 정상 조직(또는 다른 사전에 분석된 대조군 샘플)로부터의 발현 생성물 수준 범위, 환자의 군, 또는 특정 결과를 갖거나 또는 특정 치료를 받은 환자의 세트로부터의 시험 샘플 내의 사전에 결정된 발현 생성물 수준 범위를 포함할 수 있다. 이러한 대조군 샘플 및 참조 표준 발현 생성물 수준은 본 발명의 방법에서 대조군으로서 조합하여 사용될 수 있다는 것은 당업자에게 이해될 것이다.

[0297] VISTA 및/또는 TIM-3의 발현의 "정상" 수준은 대상체, 예를 들어, 면역 반응 조절이 필요 없는 인간 환자의 세포에서의 VISTA 및/또는 TIM-3의 발현 수준이다. 바이오마커의 "과발현" 또는 "유의미하게 더 높은 수준의 발현"은 발현을 평가하기 위해 사용하는 검정의 표준 오차보다 더 큰 시험 샘플에서의 발현 수준을 지칭하고, 이는 바람직하게는 대조군 샘플(예를 들어, 면역 조절이 필요 없는 건강한 대상체로부터의 샘플 또는 동일한 대상체로부터 얻은 건강한 조직 샘플로부터의 샘플)에서의 VISTA 및/또는 TIM-3의 발현 활성 또는 수준, 바람직하게는 다수의 대조군 샘플에서의 바이오마커의 평균 발현 수준보다 적어도 약 10%, 보다 바람직하게는 약 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 더 높다. 바이오마커의 "발현의 유의미하게 더 낮은 수준"은 대조군(면역 조절이 필요 없는 건강한 대상체로부터의 샘플)에서의 바이오마커의 발현 수준 및 바람직하게는, 다수의 대조군 샘플에서의 바이오마커의 평균 발현 수준보다 적어도 약 10%, 보다 바람직하게는 약 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 더 낮은 발현 수준을 지칭한다.

[0298] VISTA 및/또는 TIM-3 유전자의 존재 또는 수준을 검출하거나 또는 결정하기 위해 사용되는 용어 "샘플"은 전형적으로 전혈, 혈장, 혈청, 타액, 소변, 대변(예를 들어, 배설물), 눈물, 및 임의의 다른 체액(예를 들어, "체액"의 정의 하에 상기 기재된 바와 같음), 또는 조직 샘플(예를 들어, 생검) 예컨대, 소장, 대장 샘플, 종양 샘플 또는 수술 절개 조직이다. 일부 실시형태에서, 개시된 방법은 VISTA 및/또는 TIM-3 유전자의 존재 또는 수준을 검출하거나 또는 결정하기 이전에 대상체로부터 샘플을 수득하는 것을 더 포함한다.

[0299] 투여 방법

[0300] 본 개시내용의 화합물은 별개로 또는 함께 투여하기 위해서 제형화될 수 있다. 화합물은 화합물이 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 물질과 혼합된 약제학적 조성물로 개별적으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0301] 약제학적 조성물은 경구 또는 흡입 경로에 의해, 또는 비경구 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 경구로, 정맥내 주입, 국소로, 복강내, 방광내, 척추강내 또는 좌약으로 투여될 수 있다. 경구 투여의 예는 비제한적으로 관절내(관절 내부로), 정맥내, 근육내, 피부내, 복강내, 및 피하 경로를 포함한다. 적합한 액체 조성물은 수성 또는 비수성, 등장성 멸균 주사 용액일 수 있고, 산화방지제, 완충제, 세균 발육 저해제, 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이게 만드는 용질, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 경구 투여, 비경구 투여, 피하 투여 및 정맥내 투여가 투여의 바람직한 방법이다.

[0302] 본 개시내용의 화합물의 투여량은 환자의 연령, 체중, 또는 증상뿐만 아니라 화합물의 능력 또는 치료 효능, 투여 방식 및/또는 치료 시간에 좌우되어 변화된다. 일반적으로, 적합한 투여 경로는 예를 들어, 경구, 점안액,

직장, 경점막, 국소, 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 수질내 주사, 뿐만 아니라 척추강내, 직접적인 심실내, 정맥내, 복강내, 비강내, 또는 안구내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 투여 요법당 0.5mg 또는 1mg 최대 500mg, 1g, 또는 2g의 양으로 투여될 수 있다. 투여는 매주 1회, 3일당 1회, 2일당 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 그 이상으로 투여될 수 있다. 대안적인 실시형태에서, 특정 성인에서, 화합물은 의사에 의해 지정된 기간 동안 정맥내 투여에 의해 연속적으로 투여될 수 있다. 투여량은 다양한 조건에 의해 영향을 받기 때문에, 대략 고려되는 투여량 범위보다 더 적거나 또는 많은 양이 특정 경우에서 실현될 수 있다. 의사는 치료를 받는 환자에 대한 적절한 투여량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0303] 병용 요법

[0304] 2종의 치료 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물은 (1) 별도로 투여되는 2종의 화합물의 효과를 보완하고/하거나 향상시키기 위해서, (2) 2종의 화합물의 약력학을 조절하거나, 흡수를 개선하거나 또는 투여량을 감소시키기 위해 그리고/또는 (3) 2종의 화합물의 부작용을 감소시키거나 개선시키기 위해서 조합하여 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 문구 "병행 투여"는 사전에 투여된 치료 화합물이 신체 내에서 여전히 유효한 동안 제2 화합물이 투여되도록 하는 2종 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 형태를 지칭한다(예를 들어, 2종의 화합물은 환자에서 동시에 유효하며, 이는 2종의 화합물 상승작용 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물이 동일한 제형 또는 별개의 제형으로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주 내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 사람은 상이한 치료 화합물의 조합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다. 각각의 화합물은 동일하거나 또는 상이한 경로 및 동일하거나 또는 상이한 방법에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 병행 요법의 조합된 효과는 면역 효과를 통해 검출 가능하다.

[0305] 다른 약물의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량일 수 있거나, 또는 본 개시내용의 화합물과 조합하여 투여되는 경우에 상기 투여량이 유효하도록 변경된 투여량일 수 있다. 본 개시내용의 화합물 및 다른 약물의 비는 투여되는 대상체의 연령 및 체중, 투여 방법, 투여 시간, 치료되는 장애, 증상 및 이들의 조합에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 개시내용의 화합물의 1 질량부에 기초하여 0.01 내지 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다.

[0306] 병행 요법은 본 명세서에 논의된 임의의 질환을 치료하기 위해 이용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물은 추가의 또 다른 치료제, 예를 들어, 항암제, 항바이러스제, 사이토카인 또는 면역 작용제와 함께 병행하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 치료제는 CTLA-4 길항제, PD-1 길항제, PD-L1 길항제, 또는 PD-L2 길항제, 및 EGFR 길항제로부터 선택된다.

[0307] 병용 요법을 위한 작용제

[0308] 특정 실시형태에서, VISTA 경로 및 TIM-3 경로 또는 VISTA 경로, TIM-3 경로 및 PD-1(예를 들어, PD-1, PD-L1 또는 PD-L2) 경로를 저해하는 작용제, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 조합물은 추가의 또 다른 치료제, 예를 들어, 하기 치료제와 병행하여 투여될 수 있다:

- [0309] 1) 알도스테론 합성효소 저해제;
- [0310] 2) ALK 저해제;아포토시스 유도제;
- [0311] 3) 아로마테제 저해제;
- [0312] 4) CART 세포(예를 들어, CART 세포 표적화 CD19);
- [0313] 5) BCR-ABL 저해제;
- [0314] 6) BRAF 저해제;
- [0315] 7) CDK4/6-저해제;
- [0316] 8) CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 저해제;
- [0317] 9) c-KIT 저해제;
- [0318] 10) c-MET 저해제;
- [0319] 10) cRAP 저해제;

- [0320] 11) CTLA4 저해제;
- [0321] 12) 사이토크롬 P450 저해제(예를 들어, CYP17 저해제);
- [0322] 13) EGF 저해제;
- [0323] 14) ERK1/2 ATP 저해제;
- [0324] 15) FGF 저해제(예를 들어, FGFR2 또는 FGFR4 저해제);
- [0325] 16) Flt3 저해제(예를 들어, FLK2/STK1);
- [0326] 17) P-당단백질 1 저해제;
- [0327] 18) HDAC 저해제;
- [0328] 19) HDM2 저해제;
- [0329] 20) HER3 저해제;
- [0330] 21) 히스타민 방출 저해제;
- [0331] 22) HSP90 저해제;
- [0332] 23) IAP 저해제;
- [0333] 24) IDH 저해제;
- [0334] 25) IDO 저해제
- [0335] 26) IGF-1R 저해제;
- [0336] 27) 철 킬레이팅제;
- [0337] 28) 야누스(Janus) 저해제;
- [0338] 29) LAG-3 저해제;
- [0339] 30) M-CSF 저해제;
- [0340] 31) MEK 저해제;
- [0341] 32) mTOR 저해제;
- [0342] 33) p53 저해제(예를 들어, p53/Mdm2 상호작용의 저해제);
- [0343] 34) PDGFR β 저해제;
- [0344] 35) PKC 저해제;
- [0345] 36) PI3K 저해제;
- [0346] 37) PIM 저해제;
- [0347] 38) PRLR 저해제;
- [0348] 39) Raf 키나제 C 저해제;
- [0349] 40) 평활화(smoothened)(SMO) 수용체 저해제;
- [0350] 41) 소마스타틴 길항제 및/또는 성장 호르몬 방출 저해제;
- [0351] 42) 혈절도입 조절제 및/또는 혈관신생 저해제;
- [0352] 43) VEGFR-2 저해제(예를 들어, FLK-1/KDR);
- [0353] 44) 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, CSF-1R 타이로신 키나제);
- [0354] 45) Wnt 신호전달 저해제
- [0355] 46) Bcl-2 저해제;

- [0356] 47) Mcl-1 저해제;
- [0357] 48) BTK 저해제;
- [0358] 49) 이중 활성 분자, 예컨대, CUDC-907(이중 PI3K/HDAC 저해제);
- [0359] 50) BET 브로모도메인 저해제; 및
- [0360] 51) 아르기나제 저해제;
- [0361] 52) LXR 효능제;
- [0362] 53) ROR 감마 효능제;
- [0363] 54) CHK1/2 저해제;
- [0364] 55) Cbl-b 저해제;
- [0365] 56) Csk 저해제; 및
- [0366] 57) 펜톡시필린을 비롯한 c-Rel 저해제.
- [0367] 본 명세서에 개시된 화합물 및 조성물의 병행 투여에 적합한 추가적인 치료제는 예를 들어, 하기 공보 및 문헌에 기재되어 있다: WO2016/100882; WO2016/054555; WO2016/040892; WO2015/097536; WO2015/088847; WO2015/069770; WO2015/026634; WO 2015/009856; EP 1377609 B1; 문헌[Antonia, et al. Clin. Cancer Res. 2014 20:6258-6268; 및 Melero, et al. Nature Reviews Cancer 2015 15:457-472]. 각각의 공보는 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.
- [0368] 예를 들어, 암의 치료와 관련된 본 개시내용의 방법에서, 본 개시내용의 화합물은 단일 억제학적 조성물 또는 상이한 억제학적 조성물의 조합으로서 또 다른 화학치료제와 병행하여 사용될 수 있다. 화학치료제의 비제한적인 예는 알킬화제, 나이트로소우레아제, 항대사물질, 항암 항생제, 식물-기원 알칼로이드, 토포아이소머라제 저해제, 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 백혈구감소증(호중구감소증) 치료 약물, 혈소판감소증 치료 약물, 항구토제, 아로마타제 저해제, P-당단백질 저해제, 백금 착물 유도제, 다른 면역치료 약물 및 다른 항암 약물을 포함한다.
- [0369] 병행하여 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제는 항미세소관 작용제, 토포아이소머라제 저해제, 항대사물질, 유사분열 저해제, 알킬화제, 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 인터칼레이팅제, 신호 전달 경로를 방해할 수 있는 작용제, 아포토시스를 촉진하는 작용제, 프로테아좀 저해제 및 방사선(예를 들어, 국소 또는 전신 조사)을 포함한다.
- [0370] 추가적인 치료제의 비제한적인 예는 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 융합 단백질, 핵산 분자, 소분자, 모방 작용제, 합성 약물, 무기 분자 및 유기 분자를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0371] 억제학적 조성물은 다른 상용성 작용제, 예를 들어, 화학치료제, DNA 알킬화제, 오리스타틴, 사이토카인 요법, 인터페론 요법(예를 들어, 인터페론- α , β 또는 γ ; 인터페론 α -2a; 인터페론 α -2b; 인터페론 α -m; 인터페론 α -n3; 인터페론 β -1a; 및 인터페론 γ -1b), 인터류킨 요법(예를 들어, IL-1, IL-2, IL-2R β , IL-2R γ , IL-3, IL-7, IL7R α , IL-11, IL-12, IL-15 및 IL-21), 분화 클러스터(CD) 단백질(예를 들어, CD2, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a/CD18, CD11b, CD11c, CD11d, CD18, CD19, CD19a, CD20, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD40L, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD137, CD160, CD226, CD229, CD278), 공자극성 조절인자, 예를 들어, MHC 클래스 I 분자의 효능제(예를 들어, 효능작용성 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 가용성 융합체), TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, Toll 리간드 수용체, CD83 리간드, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, 예컨대, NKGD2, 항체 요법, 바이러스 요법, 유전자 요법 또는 이들의 조합물을 함유할 수 있거나, 또는 병행 요법은 이들을 포함할 수 있다.
- [0372] 본 개시내용의 화합물과 병행하여 투여될 수 있는 화학요법제 및 다른 치료제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아비라테론, 아브라칸, 아세글라톤, 아시비신, 아클라시노마이신, 악티미드, 악티노마이신, 아플리버셉트, 알테스루킨, 알도포스파마이드 글리코사이드 알렉티닙, 알렌드로네이트, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노글루테티마이드, 아미노레블린산, 아미노프테린, 암사크린, 아나스트로졸, 안시타빈, 안지오스타틴, 안지오자임, 안구이딘, 안사미토신, 안트라마이신, 항트롬빈 III, 아파티닙, 아라비노사이드, 아보플라틴, 아스파라기나제, 오토

라마이신, 악시티닙, 아자시티딘, 아자세린, 아제테파, 아조토마이신, 6-아자우리딘, 바리시티닙, 바티마스테인트, 벤다무스틴, 베니메티닙, 벤조도파, 베스트라부실, 백사로텐, 바이칼루타마이드, 비스안트렌, 블레오마이신, 보르테조밍, 보수티닙, 브레퀴나르, 브리바닙, 브리오스타틴, 브로피리민, 블라타신, 블라타시논, 부세렐린, 부설판, 각티노마이신, 칼리키아마이신, 칼리스타틴, 칼루스테론, 카미노마이신, 캄포테신, 카페시타빈, 카라비신, 카보플라틴, 카보쿠온, 카르필조밍, 카모푸르, 카무스틴, 카루비신, 카르젤레신, 카르지노필린, 세데핀골, 세디라닙, 클로마파진, 클로람부실, 클로로퀸, 클로로조토신, 콜로포스파마이드, 크로모마이신, 사이클레마이신, 시스플라틴, 시스디클로로디아민 백금(II), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 크리스나톨, 크리조티닙, 크립토파이신 1, 크립토파이신 8, 사이클로포스파마이드, 사이프로테론, 사이타라빈, 사이코갈라신 B, 시토신 아라비노시드, 다브라페닙, 다카바진, 닥티노마이신, 다노프레비르, 다사티닙, 디아지쿠온, 디브로모만니톨, 다우노루비신, 데시타빈, 데포파민, 데가렐릭스, 1-테하이드로테스토테론, 텔란조밍, 데메콜신, 데메톡시비리딘, 데닐류킨, 데넨코킨, 데노프테린, 데아세틸라비도마이신, 데토루비신, 텍사메타손, 텍소르파플라틴, 데자구아닌, 디아지쿠온, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 다이클로로아세테이트, 다이테옥시우리딘, 다이엔트룰, 다이에틸스티베스트룰, 디프티톡스, 다이플루오로메틸오미틴, 다이하이드록시 안트라신다이온, 디나시클립, 도세탁셀, 둘라스타틴, 도비티닙, 독시플루리딘, 독소루비신, 독시사이클린, 드롤록시펜, 드로모스타놀론, 두아조마이신, 듀오카마이신, 다이네마이신, 데다트렉세이트, 에플로미틴, 엘립티늄 아세테이트, 엘류테로빈, 에메틴, 엠시몰리무스, 엔코라페닙, 엔로플라틴, 에노시타빈, 엔프로메이트, 에피프로 피딘, 에피루비신, 에피틸론, 에피티오스타놀, 에르볼로졸, 에리스모데김, 에를로티닙, 에소루비신, 에스페라마 이신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에타니다졸, 에티뎀 브로마이드, 2-에틸하이드라자이드, 에티드로네이트, 에토글루시드, 에토포사이드, 에버몰리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스티م, 플록수 리딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루로시타빈, 플루타미드, 포레티닙, 포르메스탄, 포스퀴돈, 포테무스틴, 프롤린산, 가시토신, 갈륨 니트레이트, 갈루니서팁, 간도티닙, 게피티닙, 젤다나마이신, 쟈시타빈, 게니스테인, 글루코코르티코이드, 고세렐린, 그라마이시딘 D, 허비마이신, 힐토놀, 4-하이드록시타목시펜, 하이드록시우레아, 이반드로네이트, 이다루비신, 이포스파마이드, 일모포신, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로설판, 인독시모드, 인터페론, 이프로플라틴, 이리노테칸, 이리노테칸, 익사조밍, 케녹시펜, 라허파랩백, 라메오티드, 라파티닙, 레날리도마이드, 레스타우르티닙, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 렌티난, 레바미솔, 리아로졸, 리도카인, 리니파닙, 로메트렉소, 로무스틴, 로니다민, 로소크산트론, 마셀로마이신, 마리조밍, 마시티닙, 마소프로콜, 메이탄신, 메이탄시놀, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 염산염, 만노무스틴, 메드록시프로게스테론, 메게스트룰, 멜렌게스트룰, 메노가릴, 멜팔란, 메피티 오스탄, 머캅토피린, 메스나, 메트포르민, 메토크렉세이트, 메토프린, 메투레도파, 미트라마이신, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토라톨, 미토마이신, 미토스페르, 미토탄, 미톡산트론, 모메로티닙, 몬타나이드, 모노메틸 오리스타틴 E, 모피다몰, 모테사닙, 모토리모드, 마이코페놀산, 마일로타그, 냅-파클리탁셀, 나벨빈, 네라티닙, 닐로티닙, 닐루타마이드, 니무스틴, 니트라크린, 노코다졸, 노갈라마이신, 노반트론, 노벡비친, 오비누투주맵, 옥트레오타이드, 올리보마이신, 오나프리스톤, 오르파플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파크리티닙, 팔보시클립, 팔미드로네이트, 판크라티스타틴, 파노비노스타트, 파조파닙, 폐갑타닙, 폐가스파르가스, 페그필그라스티, 페그인테페론 α-2b, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, N4-펜톡시카보닐-5-테옥시-5-플루오로사이티딘, 페플로마이신, 페리포신, 페나메트, 펜에스테린, 피마세르팁, 피포브로만, 피포설판, 피라루비신, 플리카마이신, 포도필린산, 폴리페프로산, 포말리도마이드, 포르피머, 포르프로마이신, 포트피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카인, 프로카바진, 프로프라놀롤, 프테로프테린, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 칼티트렉세드, 랄록시펜, 라니무스틴, 라 파마이신, 라비도마이신, 라죽산, 레고라페닙, 리센드로네이트, 레시퀴모드, 리톡시맵, 로도루비신, 로글레티마이드, 로리딘, 룩솔리티닙, 사핀골, 사르코티딘인, 셀루메티닙, 세막사닙, 세무스틴, 시맵피모드, 심트라젠, 시롤리무스, 시조피란, 소라페닙, 스파르포세이트, 스파르소마이신, 스피로게르마늄, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스폰지스타틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 설로페누르, 수니티닙, 수라민, 탈리소마이신, 타목시펜, 탈리모겐, 타소시티닙, 탁솔, 테가푸르, 텔라티닙, 텔록산트론, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테누아진산, 테록시론, 테스토라톤, 테스토스테론, 테트라카인, 테자시티빈, 탈리도마이드, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조퓨린, 티루드로네이트, 티라파자민, 티타노센, 티보자닙, 토세라닙, 토파시티닙, 토포이소머라제 저해제 RFS 2000, 토포테칸, 토레미펜, 토자세르팁, 트라메티닙, 트라스투주맵, 트리아지쿠온, 트레티노인, 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민, 트라이에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌티오포스파오아마이드, 트릴로스탄, 트리메틸올멜라민, 트리메트렉세이트, 트립토텐린, 트로포스파마이드, 투베르시딘, 투비자닙, 우라실 머스타드, 우베니멕스, 우레도파, 우레탄, 반데타닙, 바프레오타이드, 바가 테프, 바탈라닙, 베무라페닙, 베라쿠린, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비네피딘, 빈글리시네이트, 빈류로신, 비노렐빈, 빈로시딘, 빈줄리딘, 보로졸,

비스모데깁, 젤로다, 작티마, 제니플라틴, 지노스타틴, Ziv-아플리베르셉트, 졸레드로네이트 및 조루비신.

[0373] 특정 실시형태에서, 예시적인 화학치료제는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 사이토카인, 예컨대, ABT-869, ACP-196, ADXS11-001, ADXS31-142, AEE788, AG-490, AM0010, AMN-107, AMP-224, AMP-514, AP24534, ARRY-142886, AST-6, AZD1480, AZD4547, AZD6094, AZD6244, AZD8055, AZD9291, B7-H3, BAFFR, 4-1BB, BEZ235, BGT 226, BHG712, BIBF 1120, BIBW2992, BIX 02188, BJG398, BKM-120, BMS-599626, BMS-690154, BMS-777607, BMS-911543, BMS-936558, BMS-936559, BMS-986016, BRAF-V600E, BTLA, BUW078, BYL719, CAL-101, CAL-263, CBI-TMI, CC-1065, CC-4047, CC-5013, CDS, CDX-1127, CEACAM1, CEP-701, CEP-11981, CGM097, Chi Lob 7/4, CI-1040, CO-1686, CP-673451, CP-870,893, CpG 7909, CPT-11, CRTAM, CT-011, CTL019, CTLA-4, CUDC-101, CYC116, CYT 387, DCC-2036, DNAM1, E6201, E7080, EGF816, FOLFOX6, G02443714, G-38963, GADS, GC1008, G-CSF, GDC-0032, GDC-0973, GDC-0980, GITR, GM-CSF, GR-MD-02, GSK1059615, GVAX, HVEM(LIGHT), IA4, ICAM-1, ICOS, IMC-TR1, IMP321, INC280, INC424, INCB18424, INCB024360, INCB028050, IPH2012, IPI926, IRX-2, ISA 51VG, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, JNJ-26483327, Ki8751, KIRDS2, KU-0063794, KW-289LAT, LBH589, LCL161, LGH447, LTBR, LDK378, LEE011, LGX818, LIGHT, LJM716, LY117018, LY2157299, LY294002, LY2940680, M-CSF, MART1, MDX-1105, MDX-1106, MEDI0562, MEDI4736, MEDI4737, MEDI6383, MEDI6469, MEK162, MG-132, MGCD265, MK-3475, MK-4166,MM-121, MOXR0916, MP470, MPDL3280A, MSB-0010718C, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80(KLRF1), NY-ESO-1, ODC-0879, ODC-0980, ONX-0912, ODC-0941, OSI-027, OSI-930, OSK-1120212, OSK 2118436, OSK 2126458, OX40, P529, PAG/Cbp, PD153035, PD173074, PD0325901, PF-299804, PF-02341066, PF-04217903, PF-046915032, PF-05082566, PD98059, Poly(I:C), PKI-587, PLX4032, PLX4720, PSGL1, PSK, PX-886, Rad-001, RAF265, rHlgM12B7, R07204, R04987655, R06895882, R07009789, SAR 245408, SAR 245409, SB-1317, SB-1518, SB-1578, SELPLG, SF1126, SGX523, SLAM, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAML_BLAKE, SLP-76, SU 5402, T2 toxin, TEW 7197, TGN1412, TNFR2, TRANCE/RANKL, TriMix-DC, TRP-2, TRX518, TSU-68, VLA1, VLA-6, WYE-354, WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-147, XL-184, XL-228, XL-281, XL-647, XL-756, XL-765, XL-880, 이트림 90/MX-DTPA 및 YW243.55.S70.

[0374] 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 파클리탁셀 제제는 비제한적으로 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀(아브락산, 아브락시스 바이오사이언스(Abraxis Bioscience)에서 판매됨), 도코사헥사엔산 결합된-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신, 프로타가(Protarga)에서 판매됨), 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루맥스, CT-2103, XYOTAX, 셀 셰라퓨틱사(세포 Therapeutic)에서 판매됨), 종양-활성화된 전구약물(TAP), ANG 105(파클리탁셀의 3개의 분자에 결합된 안지오펍-2, 이뮤노젠사(ImmunoGen)에서 판매됨), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩타이드 EC-1에 결합된 파클리탁셀; 문헌[Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230] 참조), 및 글루코스-접합된 파클리탁셀(예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 석신에이트, 문헌 [Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620] 참조)을 포함한다.

[0375] 특정 실시형태에서, 예시적인 화학치료제는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다:

[0376] 1) (S)-N-((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0377] 2) ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1,18-다이하이드록시-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-하이드록시에톡시)-3-메톡시사이클로헥실]-1-메틸에틸)-19,30-다이톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-다이옥사-4-아자트라이사이클로 [30.3.1.04,9]헥사트라이아콘타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온);

[0378] 3) (S)-1-(4-클로로페닐)-7-아이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-{메틸-[4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)-트랜스-사이클로헥실메틸]-아미노}페닐)-1,4-다이하이드로-2H-아이소퀴놀린-3온;

[0379] 4) N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸사이클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로 페닐)-5-플루오로피콜린 아마이드;

[0380] 5) 미국 특허 제8,735,551호에 기재된 바와 같은 서열번호 141의 VH 및 서열번호 140의 VL을 포함하는, 항-HER3 단클론성 항체 또는 이의 항원 결합 단편;

[0381] 6) (E)-N-하이드록시-3-(4-(((2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)페닐) 아크릴아마이드;

- [0382] 7) (3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나이트릴; 및/또는
- [0383] 8) 8-(2,6-다이플루오로-3,5-다이톡시-페닐)-퀴녹살린-5-카복실산 (4-다이메틸아미노메틸-1H-이미다졸-2-일)-아마이드.
- [0384] 일부 실시형태에서, 예시적인 화학치료제는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다:
- [0385] 1) 3-(1H-인돌-3-일)-4-[2-(4-메틸-1-피페라진일)-4-퀴나졸린일]-1H-피롤-2,5-다이안;
- [0386] 2) 5-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(몰폴리노메틸) 페닐)아이속사졸-3-카복사마이드;
- [0387] 3) 2-메틸-2-(4-(3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)페닐)프로판나이트릴(닥톨리십);
- [0388] 4) 화합물 D(CYP17 저해제);
- [0389] 5) 4-[3,5-비스(2-하이드록시페닐)-1H-1,2,4-트라이졸-1-일]-벤조산(테페라시록스);
- [0390] 6) 4,4'-(1H-1,2,4-트라이졸-1-일메틸렌)비스-벤조나이트릴(레트로졸);
- [0391] 7) (4S,5R)-3-(2'-아미노-2-몰폴리노-4'-(트라이플루오로메틸)-[4,5'-bi 피리미딘]-6-일)-4-(하이드록시메틸)-5-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [0392] 8) (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-다이톡시피리미딘-5-일)-1-아이소프로필-5,6-다이하이드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온;
- [0393] 9) 4-[(4-메틸-1-피페라진일)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리딘일]아미노]페닐]-메탄설포네이트-벤즈아마이드;
- [0394] 10) 4-[(R)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일]-3-플루오로벤조나이트릴(오실로드로스타트);
- [0395] 11) N-[6-[(2R,6S)-2,6-다이메틸-4-몰폴린일]-3-피리딘일]-2-메틸-4'(트라이 플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사아마이드, 다이포스페이트(소니데길 포스페이트);
- [0396] 12) (R)-2-(5-(4-(6-벤질-4,5-다이메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-일) 피라진-2-일)프로판-2-올;
- [0397] 13) 화합물 M(PRLR에 대한 인간 단클론성 항체);
- [0398] 14) 2-(2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일) 아세트아마이드;
- [0399] 15) 7-사이클로펜틸-N,N-다이메틸-2-((5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-다이하자바이사이클로[4.2.1]노난-3-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드;
- [0400] 16) 화합물 P(FGFR2 및/또는 FGFR4 항체 약물 접합체, mAb 12425);
- [0401] 17) 화합물 Q(M-CSF에 대한 Fab의 단클론성 항체);
- [0402] 18) N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사하이드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-다이인돌로[1,2,3m]피롤로[3,4-j][1,7]벤조다이하조닌-11-일]-N-메틸-벤즈아마이드(미도스타우린);
- [0403] 19) 1-메틸-5-((2-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘-4-일)옥시)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민;
- [0404] 20) 사이클로((4R)-4-(2-아미노에틸카바모일옥시)-L-프롤릴-L-페닐글리실-D-트립토판-L-라이실-4-O-벤질-L-타이로실-L-페닐알라닐)-(파시레오타이드 다이아스파테이트);
- [0405] 21) 1-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-1-피페라진일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀린(도비티닙);
- [0406] 22) 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트라이플루오로메틸-페닐)-1,3-다이하이드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온;
- [0407] 23) N6-(2-아이소프로폭시-5-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-N4-(2- (아이소프로필설포닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6-다리아민;
- [0408] 24) 3-(4-(4-((5-클로로-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)피페

리딘-1-일)티에탄 1,1-다이옥사이드;

- [0409] 25) 5-클로로-N2-(2-플루오로-5-메틸-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)페닐)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [0410] 26) 5-클로로-N2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메틸페닐)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- [0411] 27) 6-[(2S,4R,6E)-4-메틸-2-(메틸아미노)-3-옥소-6-옥텐산]사이클로 스포린 D. Amdray, PSC833, [3'-Des옥시-3'-옥소-MeBmt]1-[Val]2-사이클로스포린(발스포다르);
- [0412] 28) N-(4-클로로페닐)-4-(4-피리딘일메틸)-1-프탈라진아민 석신에이트(바탈라닙 석신에이트);
- [0413] 29) 화합물 CC(IDH 저해제);
- [0414] 30) (R)-N-(4-(클로로다이플루오로메톡시)페닐)-6-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-5-(1H-피라졸-5-일)니코틴아마이드;
- [0415] 31) 화합물 EE(cRAF 저해제);
- [0416] 32) 화합물 FF(ERK1/2 ATP 경쟁적 저해제); 및
- [0417] 33) 4-((2-(((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤리딘아마이드.
- [0418] 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 제W02016/100882호를 참고하기 바란다.
- [0419] 특정 실시형태에서, 병행 치료를 위한 예시적인 치료제는 단클론성 항체 또는 이의 단편이다(예를 들어, 문헌 [Bolliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123] 참고). 이러한 치료용 단클론성 항체 및/또는 이의 단편은 항-LAG-3 단클론성 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-TIM-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIGIT 항체, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 아달리무맙, 아파티닙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 악시티닙, 바실릭시마맙, 바비투시맙, 벨리무맙, 베바시주맙, 브렌투시맙, 카나키누맙, 세르톨리주맙, 세특시맙, 다클리주맙, 데노수맙, 두르바라맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 엘로투주맙, 포스타마티닙, 켄투주맙 오조가마이신, 골리루맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 이필리루맙, 람브롤리주맙, 라파티닙, 렌바티닙, 리틸루맙, 모가몰리주맙, 모타비주맙, 무브리티닙, 나탈리주맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파니투무맙, 페갑타닙, 켈브롤리주맙, 페르투주맙, 피딜리주맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 텔로투무맙, 리톡시맙, 토실리주맙, 토시투모맙-I-13, 트라스투주맙, 트레멜리루맙, 우렐루맙, 우스테키누맙, 및 바틸루맙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0420] 병용 요법은 또한 이중특이적 항체의 투여를 포함할 수 있다. 이중특이적 항체는 2개의 별개의 항원을 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-Fc 수용체/항종양 항원(예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 항체는 종양의 부위에 대해서 대식세포를 표적화하기 위해 사용되었다. 이러한 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이러한 반응의 T 세포 아암은 PD-1 차단제의 사용에 의해 증가될 것이다. 대안적으로, 항원은 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합되는 이중특이적 항체의 사용에 의해 DC로 직접적으로 전달될 수 있다.
- [0421] 숙주 면역 반응성을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 항체는 본 명세서에 기재된 병용 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 이는 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 위해 효과적으로 치환될 수 있고(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478), 이는 PD-1 항체와 함께 사용될 수 있다(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). T 세포 공동 자극 분자, 예컨대, CTLA-4에 대한 항체(예를 들어, 미국특허 제5,811,097호), OX-40(Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB(Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997)), 4-1BB(Mardiana, S. (2017), 15:77(6) 1296-1309) 및 ICOS(Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)는 또한 T 세포 활성화의 증가된 수준을 위해 제공될 수 있다.
- [0422] 본 명세서에 기재된 조성물 및 병행 방법에서 사용하기에 적합한 면역조절제 및 요법은 항-T 세포 수용체 항체, 예컨대, 항-CD3 항체(예를 들어, Nuvion(프로테인 디자인 랩스사(Protein Design Labs)), OKT3(존슨 앤드 존슨사(Johnson & Johnson)) 또는 항-CD20 항체 리톡산(IDEC)), 항CD52 항체(예를 들어, CAMPATH 1H(일렉스사(Ilex))), 항-CD11a 항체(예를 들어, Xanelim(제넨테크사)); 항-사이토카인 또는 항-사이토카인 수용체 항체 및 길항제, 예컨대, 항-IL-2 수용체 항체(Zenapax(프로테인 디자인 랩스사)), 항-IL-6 수용체 항체(예를 들어,

MRA(쿠가이사(Chugai))), 및 항-IL-12 항체(CNT01275(얀센사(Janssen))), 항-TNF알파 항체(Remicade(얀센사)) 또는 TNF 수용체 길항제(Enbrel(이뮤넥스사(Immunex))), 항-IL-6 항체(BE8(다이아크론사(Diaclone)) 및 신틱시맵(CNT032(센토코어사(Centocor))) 및 종양-연관 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체(예를 들어, 트라스투지맵(제넨테크사)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0423] 본 명세서에 개시된 병용 요법은 추가로 면역원성 작용제, 예컨대, 암성 세포, 정제된 종양 항원(제조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자가 형질주입된 세포와 조합될 수 있다(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적인 예는 흑색종 항원의 펩타이드, 예컨대, gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 타이로시나제 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질주입된 종양 세포의 펩타이드를 포함한다.

[0424] 본 명세서에 개시된 화합물은 이들 단백질에 면역 반응을 발생시키기 위해서 재조합 단백질 및/또는 종양에서 발현된 펩타이드의 수집과 함께 사용될 수 있다. 이들 단백질은 면역계에서 자가 항원으로서 일반적으로 인지되며, 이에 따라 이들에 대해 내성이다. 종양 항원은 또한 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있는데, 이는 염색체의 텔로머(telomer)의 합성을 위해 필요하며, 인간 암의 85% 초과로 그리고 단지 제한된 수의 체조직에서 발현된다(Kim, Net al. (1994) Science 266: 2011-2013). (이러한 체조직은 다양한 수단에 의한 면역 공격으로부터 보호될 수 있다). 종양 항원은 또한 단백질 서열을 변경하거나 또는 2개의 비관련 서열 사이의 융합 단백질(즉, 필라델피아 염색체 중 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 유전형을 생성하는 체세포 돌연변이로 인해서 암 세포에서 발현된 "신생-항원"일 수 있다.

[0425] 본 명세서에 개시된 화합물은 백신접종 프로토콜과 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신접종에 대한 다수의 실험적 전략이 고안되었다(문헌[Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참고; 또한 문헌[Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition] 참고). 이러한 전략 중 하나에서, 백신은 자가조직 또는 동종이계 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이러한 세포 백신은 종양 세포가 GM-CSF가 발현되도록 형질도입되는 경우에 가장 효과적인 것으로 밝혀져 있다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀져 있다(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43). 일부 실시형태에서, 악성 형질 세포에 의해 생성된 면역글로불린 유전자형으로의 백신접종이 사용된다. 다른 치료 백신은 sipuleucel-T, gp100 백신, HPV-16 백신, 및 GVAX 췌장 백신을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0426] 다른 종양 백신은 인간 암과 연관된 바이러스, 예컨대, 인간 유두종 바이러스(Human Papilloma Virus: HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV), 카포시 헤르페스 육종 바이러스(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus: KHSV) 및 흑색종에서 우세하게 발현되는 항원(Preferentially Expressed Antigen In Melanoma: PRAME)으로부터의 단백질을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 백신은 바이러스 벡터 백신, 박테리아 백신, 세포 기반 백신, DNA 백신, RNA 백신, 펩타이드 백신, 또는 단백질 백신으로부터 선택된다. 예를 들어, 문헌[Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward," J Natl Cancer Inst; 104:599-613 (2012)]을 참고하기 바란다. PD-1 차단과 함께 사용될 수 있는 종양 특이적 항원의 다른 형태는 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열충격 단백질(HSP)이다. 이러한 열충격 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이러한 HSP는 종양 면역을 유도하기 위한 항원 제시 세포로의 전달 시에 매우 효율적이다(Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

[0427] 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 투여될 수 있는 예시적인 작용제는 치료용 암 백신 또는 입양 T 세포 요법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 치료용 암 백신은 수지상 세포 백신이다. 수지상 세포 백신은 자가 수지상 세포 및/또는 동종이계 수지상 세포로 구성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 자가 또는 동종이계 수지상 세포는 대상체에 대한 투여 이전에 암 항원에 로딩된다. 특정 실시형태에서, 자가 또는 동종이계 수지상 세포는 종양에 대한 직접 투여를 통해 암 항원에 로딩된다. 특정 실시형태에서, 입양 T 세포 요법은 자가 및/또는 동종이계 T-세포를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가 및/또는 동종이계 T-세포는 종양 항원에 대해 표적화된다.

[0428] 특정 실시형태에서, 암 백신의 비제한적인 예는 종양 세포 백신, 항원 백신, 수지상 세포 백신, DNA 백신, 및 벡터 기반 백신을 포함한다. 항원 백신은 1종 이상의 항원, 예컨대, 펩타이드를 사용하여 면역계를 향상시킨다. 항원 백신은 이러한 종양 유형이 특정 항원 프로파일에 의해 식별될 수 있기 때문에 특정 유형의 암에 대해 특이적일 수 있다. 수지상 세포 백신은 대개 자가 백신이고, 대개 개별적으로 각각의 대상체를 위해 제조되어야

한다. 수지상 백신의 비제한적인 예는 Sipuleucel-T 및 DCvax이다. DNA 백신을 제조하기 위해서, 박터는 대상체에 주입될 수 있는 특정 DNA를 함유하도록 조작될 수 있는데 이것은 세포에 의해 취해지는 DNA로 이어진다. 세포가 DNA를 취한 후, DNA는 특정 항원을 제조하도록 세포를 프로그래밍할 것이고, 이는 원하는 면역 반응을 유발할 수 있다.

[0429] **췌장암**

[0430] 췌장암의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 TAXOL, 알부민-안정화된 나노입자 파클리탁셀 제형(예를 들어, ABRAXANE) 또는 리포좀 파클리탁셀 제형); 켄시타빈(예를 들어, 단독으로 또는 AXP107-11과 조합되는 켄시타빈); 다른 화학치료제, 예컨대, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 루비테칸, 에피루비신 하이드로클로라이드, NC-6004, 시스플라틴, 도세탁셀(예를 들어, 탁소테르), 미토마이신 C, 이포스파마이드; 인터페론; 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙, 파니투무맙, 세툽시맙, 니모투주맙); HER2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 트라스투주맙); 이중 키나제 저해제(예를 들어, 보수티닙, 사라카티닙, 라파티닙, 반데타닙); 멀티키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, XL184, 파조파닙); VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙, AV-951, 브리마닙); 방사선면역요법(예를 들어, XR303); 암 백신(예를 들어, GVAX, 서바이빈 펩타이드); COX-2 저해제(예를 들어, 셀레코시브); IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, AMG 479, MK-0646); mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스); IL-6 저해제(예를 들어, CNTO 328); 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, P276-00, UCN-01); 변경된 에너지 대사-지향된 (AEMD) 화합물(예를 들어, CPI-613); HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트); TRAIL 수용체 2(TR-2) 효능제(예를 들어, 코나투무맙); MEK 저해제(예를 들어, AS703026, 셀루메티닙, GSK1120212); Raf/MEK 이중 키나제 저해제(예를 들어, R05126766); 노치 신호전달 저해제(예를 들어, MK0752); 단클론성 항체-항체 융합 단백질(예를 들어, L19IL2); 쿠르쿠민; HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090); riL-2; 데닐류킨 디프티톡스; 토포이소머라제 1 저해제(예를 들어, 이리노테칸, PEP02); 스타틴(예를 들어, 심바스타틴); 인자 VIIa 저해제(예를 들어, PCI-27483); AKT 저해제(예를 들어, RX-0201); 저산소증-활성화 된 전구약물(예를 들어, TH-302); 메트포르민 하이드로클로라이드, 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097); 리보뉴클레오타이드 환원효소 저해제(예를 들어, 3-AP); 면역독소(예를 들어, HuC242-DM4); PARP 저해제(예를 들어, KU-0059436, 벨리파립); CTLA-4 저해제(예를 들어, CP-675,206, 이필리무맙); AdVtk 요법; 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조밋(벨케이트), NPI-0052); 티아졸리딘다이온(예를 들어, 피오글리타존); NPC-1C; 오로라 키나제 저해제(예를 들어, R763/AS703569), CTGF 저해제(예를 들어, FG-3019); siG 12D LODER; 및 방사선 요법(예를 들어, 토모테라피, 정위적 방사선, 양성자 요법), 수술, 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0431] **소세포 폐암**

[0432] 소세포 폐암을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 에토포사이드, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸, 토포테칸, 켄시타빈, 리포좀 SN-38, 벤다무스틴, 테모졸로마이드, 벨로테칸, NK012, FR901228, 플라보피리돌); 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 세툽시맙, 파니투무맙); 멀티키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 수니티닙); VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맙, 반데타닙); 암 백신(예를 들어, GVAX); Bcl-2 저해제(예를 들어, 오블리메르센 나트륨, ABT-263); 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조밋(벨케이트), NPI-0052), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제; 도세탁셀; IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, AMG 479); HGF/SF 저해제(예를 들어, AMG 102, MK-0646); 클로로퀸; 오로라 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237); 방사선면역요법(예를 들어, TF2); HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090); mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스); Ep-CAM-/CD3-이중특이적 항체(예를 들어, MT110); CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945); HDAC 저해제(예를 들어, 벨리노스타트); SMO 길항제(예를 들어, BMS833923); 펩타이드 암 백신, 및 방사선 요법(예를 들어, 강도-조절된 방사선 요법(IMRT), 저분별화된 방사선요법, 저산소증-유도된 방사선요법), 수술, 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0433] **비소세포 폐암**

[0434] 비-소세포 폐암을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 비노렐빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 페메트렉세드 이나트륨, 에토포사이드, 켄시타빈, 카보플라틴, 리포좀 SN-38, TLK286, 테모졸로마이드, 토포테칸, 페메트렉세드 이나트륨, 아자시티딘, 이리노테칸, 테가파기메라실-오테라실 칼륨, 사파시타빈); 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 세툽시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, PF-00299804, 니모투주맙, R05083945), MET 저해제(예를 들어, PF-02341066,

ARQ 197), PI3K 키나제 저해제(예를 들어, XL147, GDC-0941), Raf/MEK 이중 키나제 저해제(예를 들어, R05126766), PI3K/mTOR 이중 키나제 저해제(예를 들어, XL765), SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), 이중 저해제(예를 들어, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, 라파티닙, MEHD7945A, 리니파닙), 멀티키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), VEGF 저해제(예를 들어, 엔도스타, 엔도스타틴, 베바시주맵, 세디라닙, BIBF 1120, 악시티닙, 티보자닙, AZD2171), 암 백신(예를 들어, BLP25리포좀 백신, GVAX, 재조합 DNA 및 아데노바이러스 발현 L523S 단백질), Bcl-2 저해제(예를 들어, 오블리메르센, 나트륨), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테오미드, 카르필조미드, NPI-0052, 익사조미드), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 제제, 도세탁셀, IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, 식수투무맵, MK-0646, OSI906, CP-751,871, BIIB022), 하이드록시클로로퀸, HSP90 저해제(예를 들어, 타네스 피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스), Ep-CAM-/CD3-이중특이적 항체(예를 들어, MT110), CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945), HDAC 저해제(예를 들어, MS 275, LBH589, 보리노스타트, 발프로산, FR901228), DHFR 저해제(예를 들어, 프랄라트렉세이트), 레티노이드(예를 들어, 백사로텐, 트레티노인), 항체-약물 접합체(예를 들어, SGN-15), 비스포스포네이트(예를 들어, 졸레드론산), 암 백신(예를 들어, 벨라젠퓨마투셀-L), 저분자량 헤파린 (LMWH)(예를 들어, 틴자파린, 에녹사파린), GSK1572932A, 멜라토닌, 타락토펜, 디멘스나, 토포이소머라제 저해제(예를 들어, 암 루비신, 에토포사이드, 카레니테신), 넬피나비르, 실렌지타이드, ErbB3 저해제(예를 들어, MM-121, U3-1287), 서 바이빈 저해제(예를 들어, YM155, LY2181308), 에리블린 메실레이트, COX-2 저해제(예를 들어, 셀레콕싯), 페그필그라스탐, 폴로-유사 키나제 1 저해제(예를 들어, BI 6727), TRAIL 수용체 2(TR-2) 효능제(예를 들어, CS-1008), CNCR 켈타이드-TNF 알파 접합체, 디클로로아세트산 (DCA), HGF 저해제(예를 들어, SCH 900105), SAR240550, PPAR-감마 효능제(예를 들어, CS-7017), 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097), 후성유전적 요법(예를 들어, 5-아자 시티딘), 니트로글리세린, MEK 저해제(예를 들어, AZD6244), 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), 콜레스테롤-Fus1, 항류블린 제제(예를 들어, E7389), 파르네실-OH트랜스퍼라제 저해제(예를 들어, 로나파 르닙), 면역독소(예를 들어, BB-10901, SS1(dsFv) PE38), 폰다파리녹스, 혈관-파괴 약물(예를 들어, A VE8062), PD-L1 저해제(예를 들어, MDX-1105, MDX-1106), 베타-글루칸, NGR-hTNF, EMD 521873, MEK 저해제(예를 들어, GSK1120212), 에포틸론 유사체(예를 들어, 익사베필론), 키네신-스핀들 저해제(예를 들어, 4SC-205), 말단소체 표적 치료제(예를 들어, KML-001), P70 경로 저해제 (예를 들어, LY2584702), AKT 저해제(예를 들어, MK-2206), 혈관신생 저해제(예를 들어, 레날리도마이드), 노치 신호전달 저해제(예를 들어, OMP-21M18), 방사선 요법, 수술, 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0435] 난소암

[0436] 난소암을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 비제한적으로 화학 치료제(예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제; 도세탁셀; 카보플라틴; 잼시타빈; 독소루비신; 토포테칸; 시스플라틴; 이리노테칸, TLK286, 이포스파마이드, 올라파립, 옥살리플라틴, 멜팔란, 페메트렉세드 이나트륨, SJG-136, 사이클로포스파마이드, 에토포사이드, 테시타빈); 그렐린 길항제(예를 들어, AEZS-130), 면역요법(예를 들어, APC8024, 오레고보맵, OPT-821), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙), 이중 저해제(예를 들어, E7080), 멀티키나제 저해제(예를 들어, AZD0530, JI-101, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙), ON 01910.Na), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맵, BIBF 1120, 세디라닙, AZD2171), PDGFR 저해제(예를 들어, IMC-303), 파클리탁셀, 토포이소머라제 저해제(예를 들어, 카레니테신, 이리노테칸), HDAC 저해제(예를 들어, 발프로에이트, 보리노스타트), 엽산 수용체 저해제(예를 들어, 파클레투주 맵), 안지오프로테아제 저해제(예를 들어, AMG 386), 에포틸론 유사체(예를 들어, 익사베필론), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 카르필조미드), IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, OSI 906, AMG 479), PARP 저해제(예를 들어, 벨 리파립, AG014699, 이니파립, MK-4827), 오로라 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237, ENMD-2076), 혈관 신생 저해제(예를 들어, 레날리도마이드), DHFR 저해제(예를 들어, 프랄라트렉세이트), 방사선면역치료제(예를 들어, Hu3S 193), 스타틴(예를 들어, 로바스타틴), 토포이소머라제 1 저해제(예를 들어, NKTR-102), 암 백신(예를 들어, p53 합성형 긴 켈타이드 백신, 자가조직 OC-DC 백신), mTOR 저해제(예를 들어, 템시롤리무스, 에버롤리무스), BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙), ET-A 수용체 길항제(예를 들어, ZD4054), TRAIL 수용체 2 (TR-2) 효능제(예를 들어, CS-1008), HGF/SF 저해제(예를 들어, AMG 102), EGEN- 001, 폴로-유사 키나제 1 저해제(예를 들어, BI 6727), 감마-세크레타제 저해제(예를 들어, R04929097), Wee-1 저해제(예를 들어, MK-1775), 항류블린 제제(예를 들어, 비노렐빈, E7389), 면역독소(예를 들어, 데닐 류킨 디프티톡스), SB-485232, 혈관-파괴 약물(예를 들어, A VE8062), 인테그린 저해제(예를 들어, EMD 525797), 키네신-스핀들 저해제(예를 들어, 4SC-205), 레블리미드, HER2 저해제(예를 들어, MGAH22), ErrB3 저해제(예를 들어, MM-121), 방사선

요법; 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0437] 골수종

[0438] 골수종을 치료하기 위해서 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 투여될 수 있는 예시적인 작용제는 탈리도마이드 유사체(예를 들어, 레날리도마이드), HSCT(Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25), 항-TIM-3 항체(Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8): 1133-145), 종양 항원-펩싱된 수지상 세포, 종양 세포 및 수지상 세포의 융합(예를 들어, 전기융합) 또는 악성 형질 세포에 의해서 생산된 면역글로불린 유전자형으로의 백신접종(reviewed in Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0439] 신장 세포 암종

[0440] 신장 세포 암종을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 인터류킨-2 또는 인터페론- α , 표적화된 작용제(예를 들어, VEGF 저해제, 예컨대, VEGF에 대한 단클론성 항체, 예를 들어, 베바시주맵(Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143)); VEGF 타이로신 키나제 저해제, 예컨대, 수니티닙, 소라페닙, 엑시티닙 및 파조파닙(문헌[Pal S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99]에서 검토됨); RNAi 저해제), 또는 VEGF 신호전달의 하류 중재자의 저해제, 예를 들어, 파라마이신의 포유동물 표적의 저해제(mTOR), 예를 들어, 에벨로리무스 및 템시롤리무스(Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0441] 만성 골수성 백혈병

[0442] 만성 골수성 백혈병(CML)을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제(예를 들어, 사이타라빈, 하이드록시우레아, 클로파라빈, 멜팔란, 티오테파, 플루다라 빈, 부설판, 에토포사이드, 코디세핀, 펜토스타틴, 카페시타빈, 아자시티딘, 사이클로포스파마이드, 클라드리빈, 토포테칸), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), 이중 저해제(예를 들어, 다사티닙, 보수티닙), 멀티키나제 저해제(예를 들어, DCC-2036, 포나티닙, 소라페닙, 수니티닙, RGB-286638)), 인터페론 알파, 스테로이드, 아포토시스 작용제(예를 들어, 오마세탁신 메페섹시나트), 면역요법(예를 들어, 동종이계 CD4+ 메모리 Th1-유사 T 세포/극미립자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가조직 사이토카인 유도된 살해 세포(CIK), AHN-12), CD52 표적 치료제(예를 들어, 알렘투주맵), HSP90 저해제(예를 들어, 타네스 피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스), SMO 길항제(예를 들어, BMS 833923), 리보뉴클레오타이드 환원효소 저해제(예를 들어, 3-AP), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 하이드록시클로로퀸, 레티노이드(예를 들어, 펜레티나이드), 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), HDAC 저해제(예를 들어, 벨리노스타트, 보리노스타트, JNJ-26481585), PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 오로라 B 키나제 저해제(예를 들어, TAK-901), 방사선면역요법(예를 들어, 악티늄-225-표지된 항-CD33 항체 HuM195), 헛지호그 저해제 예를 들어, PF-04449913), STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), KB004, 암 백신(예를 들어, AG858), 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0443] 만성 림프구성 백혈병

[0444] 만성 림프구성 백혈병(ALL)을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제(예를 들어, 플루다라빈, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 클로람부실, 벤다무스틴, 클로람부실, 부설판, 젬시타빈, 멜팔란, 펜토스타틴, 미톡산트론, 5-아자시티딘, 페메트렉세드 이나트륨), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙), BTK 저해제(예를 들어, PCI-32765), 멀티키나제 저해제(예를 들어, MGCD265, RGB-286638), CD-20 표적 치료제(예를 들어, 리툰시맵, 오파투주맵, R05072759, LFB-R603), CD52 표적 치료제(예를 들어, 알렘투주맵), 프레드니솔론, 다르베포 에틴 알파, 레날리도마이드, Bcl-2 저해제(예를 들어, ABT-263), 면역요법(예를 들어, 동종이계 CD4+ 메모리 Th1-유사 T 세포/극미립자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가조직 사이토카인 유도된 살해 세포(CIK)), HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, 발프로산, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), XIAP 저해제(예를 들어, AEG35156), CD-74 표적 치료제(예를 들어, 밀라투주맵), mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스), AT-101, 면역독소(예를 들어, CAT-8015, 항-Tac(Fv)-PE38(LMB-2)), CD37 표적 치료제(예를 들어, TRU-5016), 방사선면역요법(예를 들어, 131-토시투모맵), 하이드록시클로로퀸, 페리포신, SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), 탈리도마이드, PI3K 델타 저해제(예를

들어, CAL-101), 레티노이드(예를 들어, 펜레티나이드), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 플레릭사포르, 오로라키나제 저해제(예를 들어, MLN8237, TAK-901), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미), CD-19 표적 치료제(예를 들어, MEDI-551, MOR208), MEK 저해제(예를 들어, ABT-348), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 저산소증-활성화된 전구약물(예를 들어, TH-302), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 제제, HSP90 저해제, AKT 저해제(예를 들어, MK2206), HMG-CoA 저해제(예를 들어, 심바스타틴), GNKG 186, 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0445] 급성 림프구성 백혈병

[0446] 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제(예를 들어, 프레드니솔론, 텍사메타손, 빈크리스틴, 아스파라기나제, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 에토포사이드, 티오구아닌, 머캅토피린, 클로파라빈, 리포존 안나마이신, 부 설판, 에토포사이드, 카페시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 토포테칸, 테모졸로마이드), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 멀티키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙)), CD-20 표적 치료제(예를 들어, 리툭시맵), CD52 표적 치료제(예를 들어, 알렘투주맵), HSP90 저해제(예를 들어, STA-9090), mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 라파마이신), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), HER2/neu 수용체 저해제(예를 들어, 트라스투주맵), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미), 메토트렉세이트, 아스파라기나제, CD-22 표적 치료제(예를 들어, 에프라투주맵, 이노투주맵), 면역요법(예를 들어, 자가조직 사이토카인 유도된 살해 세포 (CIK), AHN-12), 블리나투모맵, 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), CD45 표적 치료제(예를 들어, BC8), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), 면역독소(예를 들어, CAT-8015, DT2219ARL), HDAC 저해제(예를 들어, JNJ-26481585), JVR5-100, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 제제, STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), PARP 저해제(예를 들어, 벨리파립), EZN-2285, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법, 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0447] 급성 골수성 백혈병

[0448] 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제(예를 들어, 사이타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 클로파라빈, 데시타빈, 보사록신, 아자시티딘, 클로파라빈, 리바비린, CPX-351, 트레오셀판, 엘라사이타라빈, 아자시티딘), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, BCR/ABL 저해제(예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 멀티키나제 저해제(예를 들어, 미도스타우린, SU 11248, 퀴자르티닙, 소라페닙)), 면역독소(예를 들어, 쉐투주맵 오조가마이신), DT388IL3 융합 단백질, HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, LBH589), 플레릭사포르, mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스), SRC 저해제(예를 들어, 다사티닙), HSP90 저해제(예를 들어, STA-9090), 레티노이드(예를 들어, 백사 로텐, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, BI 811283), JAK-2 저해제(예를 들어, INCB018424), 폴로-유사 키나제 저해제(예를 들어, BI 6727), 세네르센, CD45 표적 치료제(예를 들어, BC8), 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, UCN-01), MDM2 길항제(예를 들어, R05045337), mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스), LY573636-나트륨, ZRx-101, MLN4924, 레날리도마이드, 면역요법(예를 들어, AHN-12), 히스타민 이염산염, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0449] 다발성 골수종

[0450] 다발성 골수종을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학 치료제(예를 들어, 멜팔란, 아미포스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 클로파라빈, 벤다무스틴, 플루다라빈, 아드리아마이신, SyB L-0501), 탈리도마이드, 레날리도마이드, 텍사메타손, 프레드니손, 포말리도 마이드, 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미, 카르필조미, 익사조미), 암 백신(예를 들어, GVAX), CD-40 표적 치료제(예를 들어, SGN-40, CHIR-12.12), 페리포신, 졸레드론산, 면역요법(예를 들어, MAGE-A3, NYESO-1, HuMax-CD38), HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트, LBH589, AR-42), 아프리딘, 사이클린-의존적 키나제 저해제(예를 들어, PD-0332991, 디나시클립), 삼산화 비소, CB3304, HSP90 저해제(예를 들어, KW-2478), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 세툽시맵), 멀티키나제 저해제(예를 들어, AT9283)), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맵), 플레릭사포르, MEK 저해제(예를 들어, AZD6244), IPH2101, 아토바스타틴, 면역독소(예를 들어, BB-10901), NPI-0052, 방사선면역치료제(예를 들어, 이트림 Y 90 이브리 투모맵 티옥세탄), STAT3 저해제(예를 들어, OPB-31121), MLN4924, 오로라 키나제 저해제(예를 들어, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, CK-2 저해제(예를 들어, CX-4945), 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0451] 전립선암

[0452] 전립선암을 치료하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제(예를 들어, 도세탁셀, 카보플라틴, 플루타라빈), 아비라테론, 호르몬 요법(예를 들어, 플루타미드, 바이칼루타마이드, 닐루타마이드, 사이프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 아미노글루테티미드, 아바렐릭스, 데가렐릭스, 류프롤라이드, 고세렐린, 트립토텐린, 부세렐린), 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 이중 키나제 저해제(예를 들어, 라파타닙), 멀티키나제 저해제(예를 들어, 소라페닙, 수니티닙)), VEGF 저해제(예를 들어, 베바시주맵), TAK-700, 암 백신(예를 들어, BPX-101, PEP223), 레날리도마이드, TOK-001, IGF-1 수용체 저해제(예를 들어, 식수투무맵), TRC105, 오로라 A 키나제 저해제(예를 들어, MLN8237), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미), OGX-011, 방사선면역요법(예를 들어, HuJ591-GS), HDAC 저해제(예를 들어, 발프로산, SB939, LBH589), 하이드록시클로로퀸, mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스), 도비티닙 락테이트, 디인돌릴 메탄, 에파비렌즈, OGX-427, 게니스테인, IMC-303, 바페티닙, CP-675,206, 방사선 요법, 수술, 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0453] 호지킨 림프종

[0454] 호지킨 림프종의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제, 예컨대, 독소루비신(Adriamycin), 블레오마이신(Blenoxane), 빈블라스틴(Velban, Velsar), 다카바진, 에토포사이드(Toposar, VePesid), 사이클로포스파마이드(Cytosan, Neosar), 빈크리스틴(Vincasar PFS, Oncovin), 프로카바진(Matulane), 프레드니손, 이포스파마이드(Ifex), 카보플라틴(Paraplatin), 메클로르에타민, 클로람부실, 메틸프로니솔론(Solu-Medrol), 사이타라빈(Cytosar-U), 시스플라틴(Platinol), 겐시타빈(Gemzar), 비노렐빈(Navelbine), 옥살리플라틴(Eloxatin), 로무스틴, 미톡산트론, 카무스틴, 멜팔란, 벤다무스틴, 레날리도마이드, 및 비노렐빈; 단독으로 또는 조합됨; 브렌독시맵 베도틴(아드스트리-CD30 항체 약물 접합체); 아이오딘¹³¹-CHT25 항체 접합체; HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트); m-TOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스); PI3K 저해제(예를 들어, CAL-101, BAY80-6946, TGR-1202, BKM-120, AMG-319); JAK/STAT 경로 저해제; Bcl-2 저해제(예를 들어, 베네토클락스); Mcl-1 저해제; 멀티키나제 저해제 예컨대, BAY 43-9006 (소라페닙); 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미(Velcade), NPI-0052); 이중 PI3K/HDAC 표적화된 저해제(예를 들어, CUDC-907); NF-κB 저해제; 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵); 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맵); 항-CD-20 항체(예를 들어, 리툽시맵); 항-CD40 항체; 항-CD80 항체; 및 방사선 요법(예를 들어, 토모테라피, 정위적 방사선, 양성자 요법), 수술 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0455] 비호지킨 림프종

[0456] 호지킨 림프종의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물과 병행하여 사용될 수 있는 예시적인 작용제는 화학치료제 예컨대, 독소루비신(Adriamycin), 블레오마이신(Blenoxane), 빈블라스틴(Velban, Velsar), 다카바진, 에토포사이드(Toposar, VePesid), 사이클로포스파마이드(Cytosan, Neosar), 빈크리스틴(Vincasar PFS, Oncovin), 프로카바진(Matulane), 프레드니손, 이포스파마이드(Ifex), 카보플라틴(Paraplatin), 메클로르에타민, 클로람부실, 메틸프로니솔론(Solu-Medrol), 사이타라빈(Cytosar-U), 시스플라틴(Platinol), 겐시타빈(Gemzar), 비노렐빈(Navelbine), 옥살리플라틴(Eloxatin), 로무스틴, 미톡산트론, 메토티렉세이트, 카무스틴, 멜팔란, 벤다무스틴, 레날리도마이드, 및 비노렐빈; 단독으로 또는 조합됨; 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, EGFR 저해제(예를 들어, 에를로티닙, 파니투무맵, 세툽시맵, 니모투주맵); HDAC 저해제(예를 들어, 보리노스타트); IRAK-4 저해제; HSP90 저해제(예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090, CUDC-305); m-TOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스); PI3K 저해제(예를 들어, CAL-101, BAY80-6946, TGR-1202, BKM-120, AMG-319); JAK/STAT 경로 저해제; AKT 저해제(예를 들어, RX-0201); Bcl-2 저해제(예를 들어, 베네토클락스); Mcl-1 저해제; 멀티키나제 저해제, 예컨대, BAY 43-9006(소라페닙); 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미(Velcade), NPI-0052); 이중 PI3K/HDAC 표적화된 저해제(예를 들어, CUDC-907); NF-κB 저해제; BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙); BET 브로모도메인 저해제; 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵); 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맵); 항-CD-20 항체(예를 들어, 리툽시맵); 항-CD40 항체; 항-CD80 항체; 항-CD30 항체(예를 들어, 브렌독시맵 베도틴(Adcetris)); 및 방사선 요법(예를 들어, 토모테라피, 정위적 방사선, 양성자 요법), 수술 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0457] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물 및 화학식 (II)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물은 암 치료의 비-화학적 방법과 병행하여 투여될 수 있다. 추가 실시형태에서, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물 및 화학식 (II)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물은 방사

선 요법과 병행하여 투여될 수 있다. 추가 실시형태에서, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물 및 화학식 (II)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물은 수술, 열절제(thermoablation), 포커싱 초음파 요법, 저온요법, 또는 이의 임의의 조합과 병행하여 투여될 수 있다.

[0458] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 상이한 화합물은 본 개시내용의 하나 이상의 다른 화합물과 병행하여 투여될 수 있다. 또한, 이러한 조합물은 다른 치료제, 예컨대, 암, 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료에 적합한 다른 작용제, 예컨대, 상기에 식별된 작용제와 병행하여 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물 및 화학식 (II)의 화합물 및/또는 약제학적 조성물과 함께 1종 이상의 추가적인 화학치료제를 병행하여 투여하는 것은 상승작용적 효과를 제공한다. 특정 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 화학치료제를 병행하여 투여하는 것은 상가적인 효과를 제공한다.

[0459] 약제학적 조성물

[0460] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 선택적으로 혼합된, 본 명세서에 개시된 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0461] 또한, 본 개시내용은 약제학적 투여를 위한 개시된 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 제형화하기 위한 방법을 제공한다.

[0462] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 이용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 개체는 포유동물, 예컨대, 인간, 또는 비인간 포유동물이다. 동물, 예컨대, 인간에게 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은 선택적으로 예를 들어, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물 또는 생리 완충 염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유 또는 주사용 유기 에스터를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물이 인간 투여, 특히 침습 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 이송 또는 확산을 피하기 위한 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것인 경우, 수용액은 발열원-무함유이거나 또는 실질적으로 발열원-무함유이다. 부형제는 예를 들어, 작용제의 지연 방출을 달성하기 위해 또는 1종 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성을 위한 친액체(lyophile), 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 복용 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액으로 존재할 수 있다.

[0463] 약제학적으로 허용 가능한 담체는 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (II)의 화합물을 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나, 또는 흡수를 증가시키는 작용하는 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란, 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이팅제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 좌우된다. 약제학적 조성물의 제제는 자가-유화 약물 전달 시스템 또는 자가-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있고, 이것은 예를 들어, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (II)의 화합물을 내부에 혼입할 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 비교적 단순한 비독성이고, 생리학적으로 허용 가능하고, 대사 가능한 담체를 포함한다.

[0464] 구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 복용 형태를 지칭하기 위해 사용되고, 이는 타당한 의료적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고, 합리적 유익/유해 비에 합당한 것이다.

[0465] 본 명세서에 사용되는 문구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 환자에 유해하지 않은 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 그것의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 톨크; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 잇꽃

오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 수; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이스트 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 이용되는 다른 무독성의 상용성 물질.

[0466] 약제학적 조성물(제제)은 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수성 또는 비-수용액 또는 현탁액에서의 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼러스(boluse), 분말, 과립, 페이스트(혀에 대한 적용용)); 경구 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하로); 향문으로, 직장으로 또는 질내로(예를 들어, 페서리, 크림 또는 발포체로서); 비경구로(근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척추강내로 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 포함); 비강으로; 복강내로; 피하로; 경피로 (예를 들어, 피부에 적용된 패치로서); 및 국소로(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 분무로서, 또는 점안액으로서)를 포함하는 투여의 다수의 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 투여의 적절한 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세설명은 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호뿐만 아니라 상기 특허에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0467] 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 존재할 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주, 특정 투여 방식에 따라서 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성시키는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이러한 양은 약 1% 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0468] 이러한 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (II)의 화합물을 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 화합물, 예컨대, 본 개시내용의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 회합시키고, 필요에 따라 생성물을 성형시킴으로써 제조된다.

[0469] 경구 투여를 위한 본 개시내용의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 사체(cachet), 환제, 정제, 로젠지(풍미 기재, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 친액체, 분말, 과립의 형태이거나, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸(불활성 기재, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 그리고/또는 구강 세척액 등으로 존재하고, 이들 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0470] 경구 투여(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)를 위한 고체 투여 형태를 제조하기 위해서, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 나트륨 시트레이트 또는 인산제2칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 휴멕턴트, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천, 탈산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 탭크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형된 및 비변형된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0471] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제와 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 성

형함으로써 제조될 수 있다.

- [0472] 약제학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 복용 형태, 예컨대, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 및 셸, 예컨대, 장용 코팅물 및 약학-제형 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅 물을 사용하여 스코어링(scored)되거나 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하도록 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀 및/또는 마이크로구 체를 사용하여 그 안의 활성 성분의 서방형 또는 제어형 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용하기 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들이 임의로 자연 방식으로 위장관의 특정 부분에서 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우세하게 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우에 상기에 기재된 부형제 중 하나 이상을 갖는 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0473] 경구 투여를 위해 유용한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 재구성을 위한 친액체, 마이크로 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 본 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 사이클로텍스트린 및 이의 유도체, 가용 화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 검(germ), 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터 및 이들의 혼합물 등을 함유할 수 있다.
- [0474] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아주반트, 예컨대, 습윤제, 유화 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0475] 활성 성분 이외에 현탁액은 예를 들어, 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물과 같은 현탁화제를 함유할 수 있다.
- [0476] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌약으로 존재할 수 있고, 이는 1종 이상의 활성 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있고, 이는 실온에서 고체이나, 체온에서 액체이고, 이에 따라 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0477] 구강으로의 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 구강 세척제 또는 경구 스프레이, 또는 경구 연고로서 존재할 수 있다.
- [0478] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 다른 내강내 장치(intraluminal device)를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.
- [0479] 질내 투여에 적합한 제형은 본 기술 분야에 적절한 것으로 공지된 이러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체, 또는 분무 제형을 포함한다.
- [0480] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 분무, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 그리고 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 멸균 조건 하에 혼합될 수 있다.
- [0481] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 성분 이외에 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탭크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0482] 분말 및 스프레이는 활성 성분 이외에 부형제, 예컨대, 락토스, 탭크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리ामी드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 종래의 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0483] 피부전달 패치는 본 개시내용의 화합물을 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가적인 장점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매질에 활성 화합물을 용해시키거나 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또

한 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 흐름의 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

- [0484] 안과 제형, 안 연고, 분말, 용액 등이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 안과 제형은 미국 특허 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 제6,583,124호에 기재되어 있고, 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 바람직한 경우, 액체 안과 제형은 눈물 유체, 안방수 또는 유리체액과 유사한 특성을 가지고, 이러한 액체와 상용성이다. 투여의 바람직한 경로는 국지 투여(예를 들어, 국소 투여, 예컨대, 점안액, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.
- [0485] 좌약이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0486] 본 명세서에 사용되는 문구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 장관 및 국소 투여 이외에, 보통 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0487] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수용액, 분산물, 현탁액 또는 에멀션, 또는 멸균 분말(이것은 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고, 산화방지제, 완충액, 정균제, 제형이 의도된 수여자의 혈액과 등장성이게 만드는 용질을 함유할 수 있음) 또는 현탁화제 또는 증점제와 조합하여 1종 이상의 활성 화합물을 포함한다.
- [0488] 본 개시내용의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브 오일, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유체성은 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대, 레시틴을 사용하고, 분산물의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다.
- [0489] 이러한 조성물은 또한 아주반트 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 혼입에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 혼입하여 가능해질 수 있다.
- [0490] 일부 경우에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는 불량성 수 용해도를 갖는 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수의 속도는 이후 용해의 이의 속도에 좌우되며, 이는 결구 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0491] 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중의 본 화합물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성하여 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 특징에 따라서, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(엔하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체조직과 상용성인 마이크로에멀션 또는 리포솜 내에 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0492] 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해서, 활성 화합물은 그 자체로서 또는 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5%(보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0493] 도입 방법은 또한 재증전 가능한 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 다양한 서방성 중합체 장치가 개발되었고, 최근 단백질 바이오의약물을 포함하는 약물의 조절된 전달을 위해 생체내에서 시험되었다. 특정 표적 부위에서의 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하기 위해서 생분해성 및 비생분해성 중합체 둘 다를 포함하는 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)가 사용될 수 있다.
- [0494] 약제학적 조성물에서의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에서 독성 없이 특정 환자에 대한 목적하는 치료 반응, 조성, 및 투여 방식을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 얻기 위해 달라질 수 있다.
- [0495] 선택된 투여량 수준은 사용되는 화합물, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 특정 화합물 또는 조합물의 활

성, 투여 시간, 사용될 특정 화합물(들)의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물(들)과 조합되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 병태, 일반 건강 및 치료되는 환자의 종래 의료 이력, 및 의료 분야에 널리 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

- [0496] 본 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료적 유효량을 달성하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해 요구되는 것보다 낮은 수준으로 약제학적 조성물 또는 화합물의 투여를 개시할 수 있다. "치료적 유효량"은 목적하는 치료 효과를 유도하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 의료 이력에 따라 달라질 것으로 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 비제한적으로 환자의 병태의 중증도, 치료되는 장애, 화합물의 안정성, 및 원하는 경우 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물과 함께 투여되는 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있다. 더 많은 총 용량이 작용제의 다회 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하기 위한 방법은 당업자에게 공지되어 있다(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882]).
- [0497] 일반적으로, 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료적 효과를 생성하는데 유효한 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효량은 일반적으로 상기에 기재된 인자에 좌우될 것이다.
- [0498] 바람직한 경우, 활성 화합물의 유효한 1일 용량은 임의로 단위 투여 형태로 하루에 걸쳐서 적절한 간격으로 별개로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 하위-용량으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 활성 화합물은 1일당 2 또는 3회로 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회로 투여될 것이다.
- [0499] 이러한 치료를 제공받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간, 다른 포유동물, 예컨대, 말, 소, 돼지, 양; 및 가금류 및 애완동물을 비롯한, 이를 필요로 하는 임의의 동물이다.
- [0500] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0501] 약제학적으로 허용 가능한 산화방지제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 산화방지제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 나트륨 메타바이설파이트, 아황산나트륨 등; (2) 유 용해성 산화방지제, 예컨대, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이팅제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타타르산, 인산 등.
- [0502] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 명세서의 주제가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 사용되는 하기 정의는 본 개시내용의 이해를 용이하게 하도록 공급된다.
- [0503] 용어 "아실"은 기술 분야에 인지된 것이고, 일반 화학식 하이드로카빌 C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표현되는 기를 지칭한다. 아실기는 -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃ 등을 포함한다.
- [0504] "알킬"기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄형 또는 분지형 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄형 또는 분지형 알킬기는 달리 정의하지 않는 한, 1 내지 약 20개, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄형 또는 분지형 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 직쇄형 또는 분지형 알킬기는 또한 "저급 알킬"기로서 지칭된다. 알킬기는 원자가가 허용되는 바에 따라 하나 이상의 위치에서 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 선택적인 치환체는 예를 들어, 할로젠, 아자이드, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 나이트로, 설폰하이드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스포네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 에터, 알킬티오, 설폰, 설폰아미도, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, -CF₃, -CN 등을 포함한다.
- [0505] 본 명세서에 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족기를 포함한다. 바람직하게는, 고리는 5- 내지 7-원의 고리, 보다 바람직하게는 6-원의 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 2개 이상의 환식 고리계를 갖는 단환식 고리계를 포함하고,

여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 예를 들어, 나머지 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0506] "사이클로알킬"기는 완전히 포화된 환식 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 단환식 및 이환식 고리를 포함한다. 전형적으로, 단환식 사이클로알킬기는 달리 정의되지 않는 한, 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬의 제2 고리는 포화된, 불포화된 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1, 2, 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 고리 각각이 다른 고리와 함께 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환식 사이클로알킬을 지칭한다. 융합된 이환식 사이클로알킬의 제2 고리는 포화된, 불포화된 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알켄일"기는 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 환식 탄화수소이다. 사이클로알킬기는 원자가에 의해 허용되는 바와 같이 하나 이상의 위치에서 본 명세서에 기재된 임의의 선택적인 치환기로 치환될 수 있다. 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0507] 본 명세서에 사용되는 용어 "카복시" 또는 "카복실산"은 화학식 $-CO_2H$ 로 표현되는 기를 지칭한다. 용어 "카복실레이트"는 화학식 $-(CO_2)^-$ 로 표현되는 기를 지칭된다.

[0508] 본 명세서에서 사용되는 용어 "구아니디노"는 $-NH-C(=N)-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0509] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은 치환된 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원의 고리, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-원의 고리를 포함하고, 이 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 단환식 고리계를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 나머지 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어, 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 인돌, 1,2,4-옥사다디아졸, 1,2,4-티아다디아졸, 1,3,4-옥사다디아졸, 1,3,4-티아다디아졸, 벤즈이미다졸, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴기는 원자가에 의해 허용되는 바와 같이 하나 이상의 위치에서 본 명세서에 기재된 임의의 선택적인 치환기로 치환될 수 있다.

[0510] 본 명세서에 사용되는 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황이다.

[0511] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클", 및 "복소환식"은 치환된 또는 비치환된 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원의 고리, 바람직하게는 3- 내지 7-원의 고리를 지칭하고, 이의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "복소환식"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 단환식 고리계를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로사이클릭이고, 예를 들어, 나머지 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 몰폴린, 아제판, 아제티딘, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신, 테트라하이드로-2H-피란, 락톤, 락탐 등을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 원자가에 의해 허용되는 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0512] 본 명세서에 사용되는 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 기를 지칭한다.

[0513] 화학 모이어티, 예컨대, 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 알콕시와 함께 사용되는 경우의 용어 "저급"은 치환체에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 수소 원자가 존재하는 것을 포함하는 것을 의미한다. "저급 알킬"은 예를 들어, 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 알콕시 치환체는 이들이 단독으로 또는 다른 치환체와 조합하여, 예컨대, 하이드록시알킬 및 아르알킬의 언급에서 나타나는 지에 관계없이 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 또는 저급 알콕시이다(이 경우 예를 들어, 아릴기 내의 원자는 알킬 치환체에서 탄소 원자를 계수하는 경우에 계수되지 않음).

[0514] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환체를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환"

또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르며, 치환은 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 변형이 자발적으로 일어나지 않는 안정한 화합물을 야기한다는 암묵적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 허용 가능한 치환체 모두를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양상에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 복소환식, 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 허용 가능한 치환체는 하나 이상일 수 있고, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대, 질소는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물 임의의 허용 가능한 치환체를 가질 수 있다. 치환체는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일, 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트, 또는 티오포름에이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아자이도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설프네이트, 설프모일, 설프아미도, 설프닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 치환체는 그 자체가 적절한 경우 치환될 수 있는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. "비치환된"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서의 화학 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 암묵적으로 치환된 및 비치환된 변이체 모두를 포함한다.

[0515] 본 명세서에 사용되는 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 통계학적 샘플에서 비치환된 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 또는 개시를 지연시키거나, 또는 비치환된 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

[0516] 용어 "치료하는"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 기술분야에 인식되어 있고, 본 조성물의 하나 이상의 숙주에 대한 투여를 포함한다. 이것이 원치 않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여되는 경우, 치료는 예방적이고(즉, 이는 숙주에서 원치 않는 병태가 발달되는 것을 예방함), 반면 이것이 원치 않는 병태의 징후 이후에 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 이는 이의 기존의 원치 않는 병태 또는 부작용을 감소시키거나, 개선시키거나 또는 안정화시키는 것으로 의도됨).

[0517] 용어 "전구약물"은 생리 조건 하에서 본 개시내용의 치료적 활성체(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물)로 전환되는 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 전구약물을 제조하는 일반적인 방법은 생리 조건 하에서 가수분해되어 목적하는 분자를 나타내는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함시키는 것이다. 다른 실시형태에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소적 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스터 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카복실산의 에스터 또는 카보네이트)는 본 개시내용의 바람직한 전구약물이다. 특정 실시형태에서, 상기에 나타난 제형에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물의 일부 또는 모두는 상응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있고, 예를 들어, 모 화합물에서의 하이드록실은 에스터로서 존재하거나 또는 모 화합물에 존재하는 카보네이트 또는 카복실산은 에스터로서 존재한다.

[0518] 본 명세서에 사용되는 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"은 일반적으로 즉, 하나 이상의 추가적인 (명시되지 않은) 특징 또는 성분의 존재를 허용하는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0519] 본 명세서에 사용되는 용어 "포함한"뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다(include, includes)" 및 "포함된(included)"은 제한적인 것이 아니다.

[0520] 본 명세서에 사용되는 용어 "아미노산"은 아미노산 및 카복실기 둘 다를 함유하는 분자를 의미하고, 이의 염, 에스터, 이의 다양한 염의 조합뿐만 아니라 호변이성질체 형태를 포함한다. 용액 중에서, 중성 pH에서, 아미노 및 아미노산의 산기는 양성자를 교환하여 쯔비터이온으로서 식별되는 이중 이온화된, 전반적으로 중성인, 아이덴티티를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아미노산은 입체이성질체 및 라세미 화합물을 포함하는, α-, β-, γ- 또는 δ-아미노산이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "L-아미노산"은 α-탄소 주변의 좌선성 입체구조를 갖는 α-아미노산, 즉, L-입체구조를 갖는 일반 화학식 CH(COOH)(NH₂)-(측쇄)의 카복실산을 의미한다. 용어 "D-아미노산"은 유사하게는 α-탄소 주변의 우선성 입체구조를 갖는 일반 화학식 CH(COOH)(NH₂)-(측쇄)의 카복실산을 의미한다. L-아미노산의 측쇄는 자연 발생 모이어티 및 비-자연 발생 모이어티를 포함할 수 있다. 비-자연 발생(즉, 비자연적) 아미노산 측쇄는 예를 들어, 아미노산 유사체에서의 자연 발생 아미노산 측쇄의 원위치에서 사용되는 모이어티이다.

[0521] 본 명세서에 사용되는 "아미노산 잔기"는 모 아미노산에 대한 구조 유사성을 공유하는 모이어티를 의미한다. 아

미노산 잔기는 잔기의 아미노산기, 또는 잔기의 카복실레이트기를 통해 다른 화학적 모이어티에 공유 결합될 수 있다(즉, $-NH_2$ 또는 $-OH$ 의 수소 원자는 다른 화학적 모이어티에 대한 결합을 대체한다).

- [0522] 아미노산은 단백질 합성에서의 대부분의 생물학적 유기체에 의해 사용되는 20개의 표준 아미노산을 포함한다. 비자연 아미노산 잔기는 비제한적으로 알파 및 알파-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산 및 자연 아미노산(이것은 저급 알킬, 아르알킬, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴알킬 또는 아실로 치환됨)으로부터 선택될 수 있다.
- [0523] 예를 들어, 라이신은 치환되어 예를 들어, 이의 측쇄의 탄소 원자에서, 또는 대안적으로 이의 말단 NH_2 기의 모노- 또는 다이알킬화에 의해 비자연 아미노산을 형성할 수 있다(예를 들어, 여기서 라이신 측쇄의 아미노기는 이의 치환체와 함께 취해져서 복소환식 고리, 예컨대, 피페리딘 또는 피롤리딘을 형성한다). 또 다른 예에서, 라이신 측쇄의 말단 아미노기는 카프레오마이시딘에서와 같이 아미노산 골격을 갖는 고리를 형성할 수 있다. 라이신의 추가의 비자연 유도체는 호모라이신(homolysine) 및 노르라이신(norlysine)을 포함한다. 라이신의 측쇄는 대안적으로 제2 아미노기로 치환될 수 있다. 또 다른 예에서, 라이신 측쇄의 알킬 부분은 탄소환식 고리 구조 내에 혼입되어 반경질 유사체, 예컨대, 예를 들어, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸을 형성할 수 있다.
- [0524] 특정 실시형태에서, 비자연 아미노산은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 자연 아미노산의 유도체일 수 있다.
- [0525] 다른 예시적인 실시형태에서, 트레오닌에서, 베타-메틸기는 에틸, 페닐, 또는 다른 고급 알킬기로 대체될 수 있다. 히스티딘에서, 이미다졸 모이어티는 치환되거나, 또는 대안적으로 측쇄의 알킬렌 골격은 치환될 수 있다.
- [0526] 비자연 아미노산의 추가의 예는 호모세린 및 자연 아미노산의 동족체를 포함한다.
- [0527] 추가의 예시적인 실시형태에서, 비자연 아미노산은 알파 위치에서 알킬화될 수 있다(예를 들어, 메틸화될 수 있다).
- [0528] 비자연 아미노산의 추가의 예는 알파, 베타- 및 베타-감마-다이하이드로아미노 아미노산 유사체를 포함한다.
- [0529] 추가의 예시적인 아미노산은 페니실아민 및 베타메톡시발린을 포함한다.
- [0530] 비자연 아미노산의 추가 예는 아미노산을 포함하며, 여기서 측쇄는 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, $-COO$ -알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 구아니디노, (사이클로알킬)알킬, (헤테로사이클릴)알킬 및 (헤테로아릴)알킬을 포함한다.
- [0531] "개질된 N-말단 아미노기" 및 "개질된 C-말단 카복실기"는 아미노기 또는 카복실기가 변경되는 것을 의미한다.
- [0532] N-말단 아미노기의 개질은 바람직하게는 일반 화학식 $-NR_xR_y$ 를 사용하고, 여기서 R_x 는 수소 또는 알킬이고, R_y 는 알킬, 알켄일, $-C(=NH)NH_2$, 알킨일 또는 아실이다.
- [0533] N-말단 개질의 예는 아세틸화된, 폼일화된 또는 구아닐화된 N-말단을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0534] C-말단 카복실기의 개질은 바람직하게는 일반 화학식 CO_2R_z (R_z 는 마지막 아미노산의 하이드록실기를 대체함)를 사용하고; 여기서 R_z 는 $-NR_bR_c$, 알콕시, 아미노 또는 이미드이다. 예를 들어, C-말단은 에스터화되거나 또는 아마이드화될 수 있다.
- [0535] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 본 개시내용의 조성물 및 방법에서의 이의 용도를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 고려되는 염은 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 고려되는 염은 L-아르기닌, 베타타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 고려되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0536] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 또한 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸포아마이드 등과의 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 유래하거나, 제조 또는 결정화 용매에 고유한 것이거나 또는 이러한 용매에 우발적인 것일 수 있다.

- [0537] "약제학적으로 허용 가능한"은 그것이 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적이거나 달리 바람직한 약제학적 조성물의 제조 시에 유용하고, 수의과뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 대해 허용 가능하다는 것을 의미한다.
- [0538] 용어 "입체이성질체"는 예컨대, 본 개시내용의 화합물의 임의의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 기타 이성질체를 지칭한다. 본 개시내용의 화합물이 카이럴인 경우, 이것은 라세미체 형태 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용에 따른 화합물의 라세미 화합물 또는 입체이성질체의 약제학적 활성도는 상이할 수 있기 때문에, 거울상이성질체 중 하나가 풍부한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 최종 생성물 또는 심지어 중간체는 당업자에게 공지되거나 또는 심지어 합성시 이용되는 화학적 또는 물리적 장치에 의해 거울상이성질체 화합물로 분리될 수 있다. 라세미체 아민의 경우, 부분입체 이성질체는 광학 활성 분할제(optically active resolving agent)와의 반응에 의해 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분할제의 예는 광학 활성 산, 예컨대, R 형태 및 S 형태의 타타르산, 다이아세틸타타르산, 다이벤조일타타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합한 N-보호된 아미노산(예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N-벤젠설포닐프롤린), 또는 다양한 광학 활성 캄포르설포나이드이다. 또한, 광학 활성 분할제(예를 들어, 실리카겔 상에 고정된 다이나이트로벤조일페닐글리신, 셀룰로스 트라이아세테이트 또는 탄수화물 또는 카이럴 유도체화된 메타크릴레이트 중합체의 다른 유도체)를 사용한 크로마토그래피 거울상이성질체 분할이 유리하다.
- [0539] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 라세미체일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나의 거울상이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (I I)의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 또는 심지어 95% 초과이거나 그 초과일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 초과의 입체중심을 가질 수 있다. 이러한 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 부분입체 이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (II)의 화합물은 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, 또는 심지어 95% 또는 그 초과 de를 가질 수 있다.
- [0540] 용어 "대상체"는 포유동물(특히 인간) 및 다른 동물, 예컨대, 가축(예를 들어, 고양이 및 개를 비롯한 가정용 애완동물) 및 비가축 동물(예컨대, 야생동물)을 포함한다.
- [0541] 자연-발생 아미노산(L-형태)은 하기 표에 나타난 종래의 3-문자 약어로 발명의 설명 및 청구범위 전반에서 확인된다.

표 7

아미노산 코드

명칭	3-문자 코드	명칭	3-문자 코드
알라닌	Ala	라이신	Lys
아르기닌	Arg	메티오닌	Met
아스파라긴	Asn	페닐알라닌	Phe
아스파르트산	Asp	프롤린	Pro
글루탐산	Glu	세린	Ser
글루타민	Gln	트레오닌	Thr
히스티딘	His	타이로신	Tyr
아이소류신	Ile	발린	Val

- [0542]
- [0543] 명세서 전체에서 사용된 약어는 이의 특정 의미와 함께 하기 본 명세서에 요약될 수 있다.
- [0544] °C(섭씨 온도); %(백분율); EDTA(에틸렌다이아민테트라아세트산); g 또는 gr(그램); h 또는 hr(시간); M(몰농도); µl(마이크로리터); ml(밀리리터); mg(밀리그램); min(분); Na(나트륨); PD-1/PD1(세포 예정사 1); PD-L1(예정사-리간드 1); PD-L2(세포 예정사 1 리간드 2);
- [0545] **실시예**
- [0546] 본 발명을 이제 일반적으로 설명하지만, 그것은 단지 본 발명의 특정 양상 및 실시형태의 예시의 목적을 위해서 포함되고, 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는 하기 실시예를 참고로 보다 용이하게 이해될 것이다.

- [0547] 실시예 1: 예시적인 화합물의 제조
- [0548] 예시적인 저해제의 제조를 위한 합성 절차는 전문이 참고로 포함된 국제 특허 공개 제W02016142833 A1호 및 제W02015033299 A1호에 기재되어 있다.
- [0549] 실시예 2: CT-26 동계(Balb/c female) 마우스 종양 모델에서 Cmd 1 및 Cmd 32의 효과의 면역 효능 연구
- [0550] 단일 작용제로서 또는 조합물로 경구 위관 영양법(oral gavage)에 의해서 1일 1회 투여되는 경우 CT-26 종양 보유 마우스에서 성장 저해(효능)에 대한 Cmd 1 및 Cmd 32의 효과의 면역 효능 연구. Cmd 1 및 Cmd 32는 암의 치료를 위한 소분자 면역 조절제이다.
- [0551] 연구 동물
- [0552] 찰스 리버 래보러토리즈사(Charles River Laboratories)로부터의 암컷 Balb/c 마우스 -20 내지 25그램; 9 내지 10주령; 균주 코드: 028.
- [0553] 투여 및 물질

표 8

화합물 및 투여

시험 작용제	용량	빈도	투여 경로
Cmd 1	100mpk 또는 250mpk	QD	PO
Cmd 32	50mpk	QD	PO
PD-1 항체(29F.1A12 클론)	100µg/마우스	QD; 2x/주	IP
랫 IgG2a 아이소타입 대조군(RTK2758 클론) 항체	100µg/마우스	QD; 2x/주	IP

[0554]

표 9

시약 및 물질

시약	클론	공급원	스톡 농도
항-마우스 CD279(PD-1) 항체	29F.1A12	바이오레전드사(BioLegend)	2.45mg/mL
랫 IgG2a 아이소타입 대조군	RTK2758	바이오레전드사	2.7mg/mL
PE 햄스터 항-마우스 VISTA	MH5A	바이오레전드사	0.2mg/mL
PE 항-마우스 CD366(Tim-3)	B8.2C12	바이오레전드사	0.2mg/mL
PE/Cy7 항-마우스 CD279(PD-1)	29F.1A12	바이오레전드사	0.2mg/mL

[0555]

[0556] CT-26 종양 세포 배양, 세포 계대 및 세포 수거

[0557] CT-26 세포를 10% FBS(완전 DMEM 배지)가 보충된 RPMI-1640 배지 중에서 T225 조직 배양물 처리된 플라스크에서 확장시키고, 가슴 세포 배양 인큐베이터에서 37°C(5% CO₂)에서 배양하였다. 1× 트립신/EDTA로 탈착시킴으로써 세포를 3 내지 4일마다 계대시켰다. 세포를 완전 RPMI1640 배지 중에서 5개의 플라스크 상에 재플레이트팅하였다.

[0558] 접종 투여

[0559] 이식일에, 세포를 인산염 완충 용액으로 세척된 플라스크로부터 수집하고, 트립신/EDTA로 탈착시키고, 첨가제가 없는 인산염 완충 용액 중에서 1회 세척하였다. 세포를 무혈청 DMEM에 1×10^6 개 세포/ml의 최종 농도로 재현탁시키고, 마우스에게 투여될 때까지 얼음 상에 유지시켰다. 세포를 마우스에게 투여하기 전에 1시간 이하 동안 얼음 상에서 유지시켰다. 이식 전날 동물 우측 옆구리를 면도하였다. 이식일에, 동물을 알코올 와이프로 닦고, 100 μ L의 배지 중의 1×10^5 개 세포로 우측 옆구리에 주사하였다. 대략 100 내지 200mm²으로 촉진될 수 있는 살아 있는 종양을 갖는 것으로 밝혀지면 대략 7 내지 15일에 동물을 무리지었다. 종양 부피에 의해서 이들을 무작위화하였고, 다음 날에 **Cmd 1**로 치료를 시작하였다. LabCat 소프트웨어(In-Life & Tumor)의 사용에 의해서 종양이 촉진 가능한 경우 종양 부피를 수집하였다. 캘리퍼를 사용하여 길이 및 폭 측정치를 수집하고, 이를 사용하여 계산치 종양 길이*종양 폭*종양 폭*0.5에 의해서 종양 부피를 계산하였다.

[0560] 무리화

표 10

효능 군(무작위화 후 투여 시작)

군	N	투여 상세사항 (괄호 안의 투여 스케줄)	
1	20	비히클: 물 (QD)	
2	15-18	Cmd 1 100mpk(QD)	
3	15-18	Cmd 1 250mpk(QD)	
4	10-12	Cmd 32 50mpk(QD)	
5	10-12	Cmd 1 100mpk(QD)	Cmd 32 50mpk(QD)
6	5	래트 IgG2a 아이소타입 대조군(RTK2758 클론) 항체 100 μ g/마우스; QD; 2x/주	
7	5	PD-1 항체(29F.1A12 클론) 100 μ g/마우스; QD; 2x/주	

[0561]

[0562] 연구 스케줄 및 분석

[0563] 종양이 촉진 가능할 때까지 동물을 모니터링하였고, 그 다음 종양 부피가 100 내지 200mm²에 도달될 때까지 측정하였다. 이어서, 동물을 LabCat 소프트웨어를 사용하여 군으로 무작위화하고, 다음날 투여를 시작하였다. EDTA 튜브에 혈액을 수집하고, 얼음 상에 유지시켰다. 얼음 상의 RPMI-1640 w/ 10% FBS를 함유한 15ml 튜브에 종양을 수집하였다. Miltenyi Biotec 마우스 종양 해리 키트로 종양을 으갠다. 생/사 식별을 위해서 프로피듐 아이오다이드(PI)를 사용하여 종양 세포를 MACSQuant 분석기 상에서 계수하였다. 20일에 종양 성장 저해 백분율을 하기에 표로 나타낸다(표 11). 20일에 개별 동물의 종양 부피 및 연구 기간에 걸친 종양 성장을 각각 **도 1A** 및 **도 1B**에 나타낸다. 세포-표면 마커 검정을 사용하여 종양내 T 세포 집단을 식별하고, CD8+(CTL; 세포독성 T-세포):Treg(조절 T 세포) 비를 계산하였다. Cmd 1과 Cmd 32의 조합 치료(즉, 군 5)는, **도 2A**에 나타난 바와 같이 PD-1 차단(양성 대조군, 항-PD-1)만큼 효과적으로 항-종양 활성을 촉진시켰다(즉, 증가된 CD8+: Treg). Cmd 32는 TIM-3 경로를 효과적으로 차단하는데, 이는 그랜자임-B+/PD-1+/Tim-3⁺ T 세포의 증가 및 동시에 그랜자임-B+/PD-1+/Tim-3⁻ T 세포의 감소에 의해서 관찰되는, 활성 CD8+, 종양내 T 세포의 생존을 허용한다. 추가로, Cmd 1과 Cmd 32를 조합하여 투여하는 것은 활성 종양내 CD8+ CTL을 상승작용적으로 촉진시킨다(**도 2B** 및 **도 2C**).

참고).

표 11

종양 성장 저해(TGI) 백분율

TGI %(20 일)	Cmd 1 (100mg/kg)	Cmd 32 (50mg/kg)	Cmd 1 및 32 (각각 100 및 50mg/kg)
비히클(H ₂ O)	23	24	56

[0564]

[0565] 실시예 3: MC38 동계 모델에서 Cmd 1과 조합된 Cmd 32의 효능

[0566] 연구 물질

[0567] Cmd 32 및 Cmd 1을 제형 제조시까지 -16 내지 -20℃ 저장하였다. 새로운 제형을 투여 전에 매일 제조하였다.

[0568] 인하우스에서 기른 암컷 C57BL/6 마우스를 MC38 모델에서 본 효능 연구에 사용하였다. 동물은 6 내지 8주령이었고, 체중은 13 내지 21g이었다. 동물을 꼬리 마크로 개별적으로 마킹하고, 연구 코드, 실험 날짜, 성별 및 동물의 수를 나타낸 케이지 카드로 식별되는 케이지에 두었다. 실험 동안, 동물의 체중을 매일 잴다.

[0569] 종양 세포를 문헌(US 9,333,256; A. Filatenkov et al., J. Immunol., 2009, 183(11): 7196-7203)에 설명된 절차에 따라서 배양하였다. 제조사 설명서에 따라서 MYCOALERT(등록상표) 마이코플라즈마 검출 키트(론자사(Lonza))를 사용하여 마이코플라즈마 검출을 수행함으로써 종양 세포에 마이코플라즈마가 없음을 확인하였다. MYCOALERT(등록상표) 검정은 마이코플라즈마 효소의 활성을 이용하는 선택적인 생화학 시험이다. 살아있는 마이코플라즈마는 용해될 것이고, 효소는 MYCOALERT(등록상표) 기질과 반응하여, ADP의 ATP로의 전환을 촉매한다. MYCOALERT(등록상표) 기질의 첨가 전 및 첨가 후에 샘플 중의 ATP의 수준을 측정함으로써, 마이코플라즈마의 존재 또는 부재를 나타내는 비를 획득할 수 있다. 세포주의 배양 상청액으로부터 마이코플라즈마 시험을 2회 검정하고, 음성 대조군 및 양성 대조군(MYCOALERT(등록상표) Assay Control Set)과 비교하였다. 미국 특허 제 9,333,256호는 이의 전문이 참조에 의해 포함된다.

[0570] 동물의 사망률/이환율, 체중 손실 및 임상 증상을 모니터링하였다. 연구 기간 동안 모든 빈사 상태 동물을 희생시키고, 체중의 20% 초과가 감소된 동물을 또한 희생시켰다. 체중을 매일 기록하였고, 독성의 임상적 징후를 1일 1회 기록하였다. 생존을 매일 기록하였다. 체중의 15 내지 20% 감소 및/또는 동물 사망을 독성에 대한 기준으로 간주하였다. 임상적 징후에 대한 거동, 네스팅(nesting) 및 총 관찰을 연구 기간 동안 적어도 1일 1회 수행하였다.

[0571] 저 엔도톡신(아자이드 무함유) 함유 수성 PBS 완충제 중의 기능성 등급 항-마우스 PD-1 항체(J43 클론)를 BioXcell(카탈로그 번호: BE0033-2, 로트 번호 5729/0915)로부터 확보하였다. 저 엔도톡신(아자이드 무함유) 함유 수성 PBS 완충제 중의 기능성 등급 항-TIM 3 항체(RMT.3.23 클론)를 BioXcell(카탈로그 번호: BE0115, 로트 번호 5956-1/1215)로부터 확보하였다.

[0572] 실험 절차

[0573] MC38 세포를 공개된 문헌(A. Filatenkov et al., J. Immunol., 2009, 183(11): 7196-7203; S. F. Ngiew et al., Cancer Res., 2011, 71(10): 3540-3551)의 정보에 따라서 배양하였다. MC38 세포를 성장시키고, 완전 배양 배지 중의 0.5×10^6 개 세포를 0일에 암컷 C57BL/6 마우스의 우측 옆구리 위치에 주사하였다. 각각의 처리군에 10마리의 동물을 포함시켰다. 모든 군에 대한 투여 부피는 10ml/kg 체중이었다. 세포를 -4일에 주사하였고, 1일에 투여를 시작하였고, 15일까지 계속하였다. 종양 부피를 주 3회 측정하고, 체중 및 임상적 징후를 매일 모니터링하였다. 1% Tween80+10% Capmul+89%의 5% HPCD+0.1M 시트르산+0.1% EDTA를 경구 경로(PO)에 의한 투여를 위한 Cmd 32에 대한 비히클로서 사용하였다. 물을 경구 경로에 의한 투여를 위한 Cmd 1에 대한 비히클로서 사용하였다. 저 엔도톡신(아자이드 무함유) 함유 수성 PBS 완충제 중의 기능성 등급 항-TIM 3 항체(RMT.3.23 클론)를 주 2회(1, 4, 8 및 11일) 10mg/kg으로 복강내로 투여하였다.

표 12

치료군

치료/투여군	동물의 수	경로	투여 빈도
1% Tween80+10% Capmul+89%의 5% HPCD+0.1M 시트르산+0.1% EDTA	10	경구	일 1 회
항-PD-1(J43) 100μg/동물	10	IP	주 1 회
항-Tim3 ab(10mg/kg)	10	IP	주 2 회
Cmd 32, 10mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 1, 10mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 32, 3mg/kg + Cmd 1, 1mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 32, 3mg/kg + Cmd 1, 3mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 32, 3mg/kg + Cmd 1, 10mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 32, 10mg/kg + Cmd 1, 3mg/kg	10	경구	일 1 회
Cmd 32, 10mg/kg + Cmd 1, 10mg/kg	10	경구	일 1 회

[0574]

[0575]

연구 마지막에(마지막 투여 30분 후), 동물을 가능한 이상에 대해서 외면적으로 조사하고, 체중을 재고, CO₂ 질식에 의해서 희생시켰다.

[0576]

데이터 분석

[0577]

GRAPHPAD PRISM^(등록상표) 7을 사용하여 모든 통계 분석을 수행하였다. 듀넷 검정(ANOVA 비교) 및 스튜던트 검정을 사용하여 평균 체중, 전이 수치의 통계학적 분석을 수행하였다. 모든 군을 서로 비교하였다. 0.05 미만의 p 값이 유의미한 것으로 간주되었다.

[0578]

결과

[0579]

동물은 투여 시 치료 관련 체중 변화를 나타내지 않았다. 군 중 어느 것에서도 치료 관련된 임상적 증후가 관찰되지 않았다. 2마리의 동물(비히클 대조군 중 1마리 및 Cmd 32, 10mg/kg 군 중 또 다른 것)이 죽은 것으로 발견되었다. 부검 시 중요한 병리학적 소견이 주목되지 않았기 때문에, 사망률은 신뢰할 수 있게 치료로 인한 것일 수 없었다. 종양 성장 저해 백분율을 하기 표에 표로 나타내고(표 13), 개별 동물의 종양 부피를 도 3에 나타낸다.

표 13

종양 성장 저해(TGI) 백분율

MC38 SC		Cmd 32 용량(mg/kg)		
모델		0mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
Cmd 1	0mg/kg	0		40
	1mg/kg		44	
	3mg/kg		53	65
	10mg/kg	25	42	63

[0580]

[0581]

참조에 의한 포함

[0582]

본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는, 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조에 의해 포함된 것으로 제시된 것처럼 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 충돌하는 경우, 본 명세서

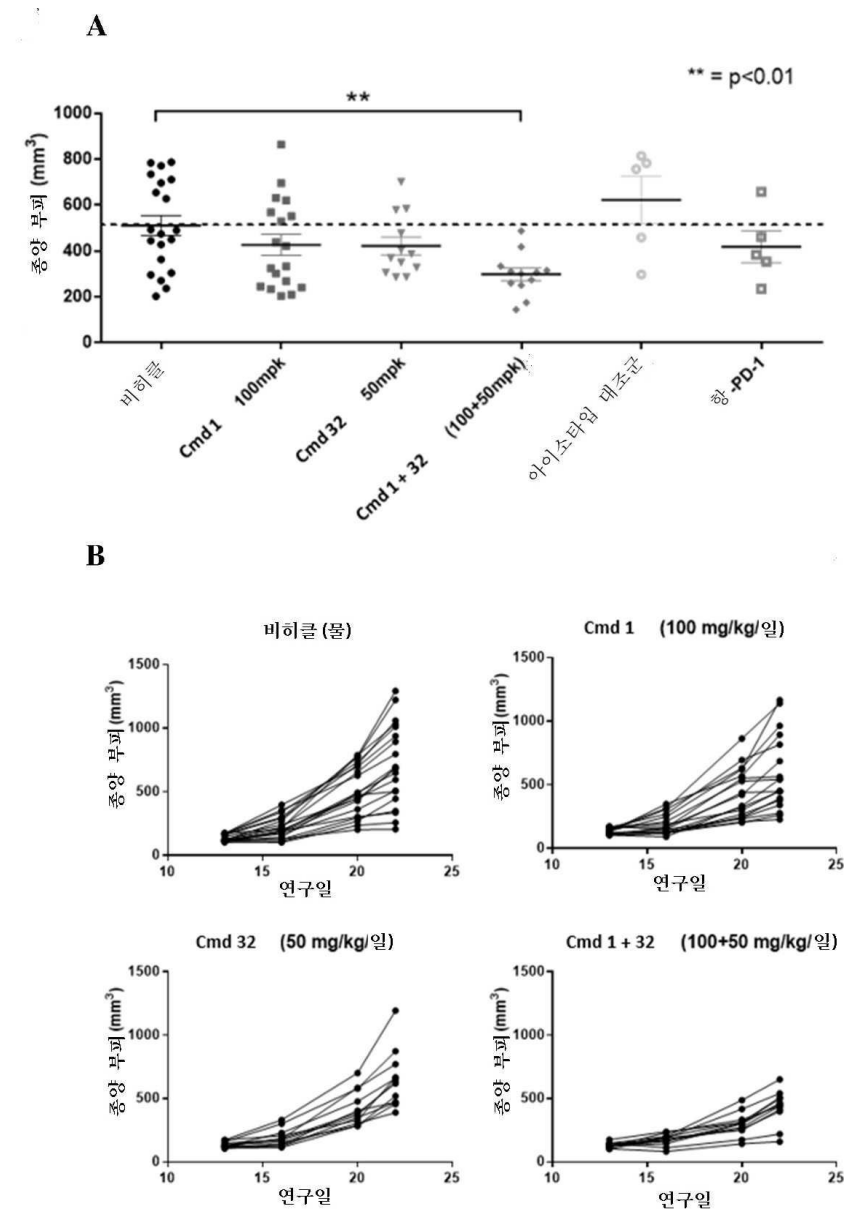
에서 임의의 정의를 비롯한 본 출원이 우선시될 것이다.

등가물

본 발명의 구체적인 실시형태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시이며 제한이 아니다. 본 명세서 및 하기 청구 범위의 검토 후 당업자에게 본 발명의 다수의 변경이 자명할 것이다. 본 발명의 전체 범주는, 청구범위 및 이의 등가물의 전체 범주, 그리고 명세서 및 상기 변경을 참고로 결정되어야 한다.

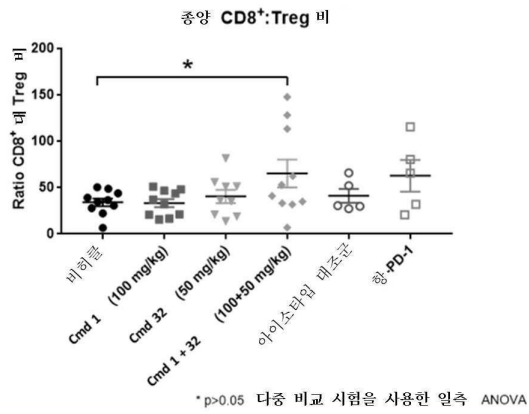
도면

도면1

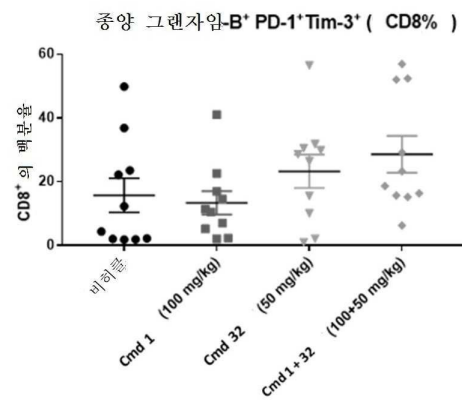


도면2

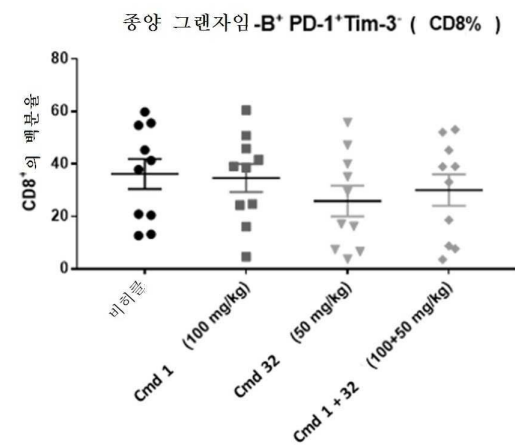
A



B



C



도면3

