

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2022 년 1 월 13 일 (13.01.2022) WIPO | PCT

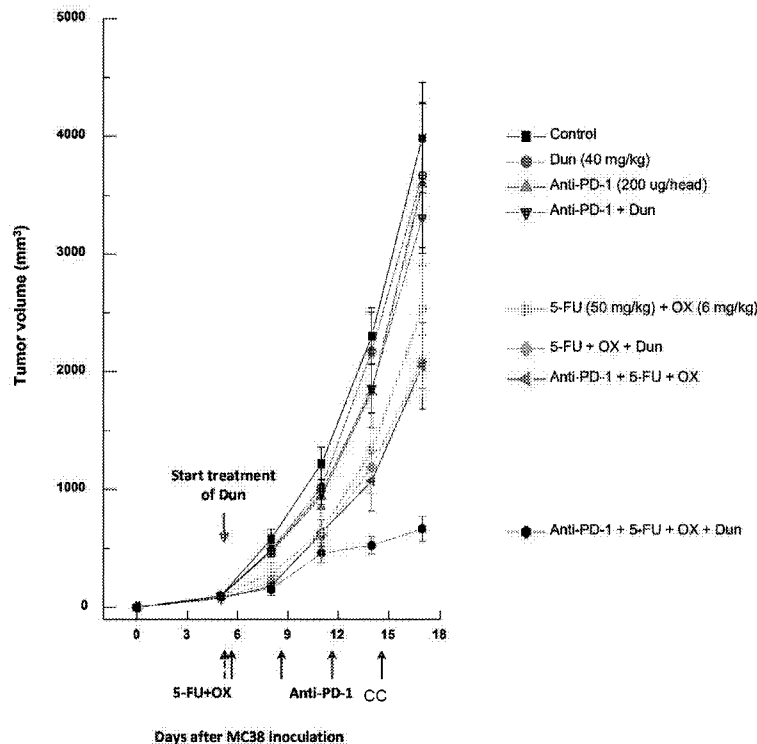


(10) 국제공개번호  
WO 2022/010322 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 31/343* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/008830
- (22) 국제출원일: 2021 년 7 월 9 일 (09.07.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2020-0085711 2020 년 7 월 10 일 (10.07.2020) KR
- (71) 출원인: (주)나디아바이오 (NADIANBIO LTD.) [KR/KR]; 54538 전라북도 익산시 익산대로 460 2층 201-1호, Jeollabuk-do (KR).
- (72) 발명자: 소홍섭 (SO, Hong Seob); 54569 전라북도 익산시 뒤란길 57, Jeollabuk-do (KR). 광태환 (KWAK, Tae Hwan); 17103 경기도 용인시 기흥구 예현로 15, 103동 503호, Gyeonggi-do (KR). 김형진 (KIM, Hyung Jin); 54636 전라북도 익산시 교봉로30길 13, 102동 506호, Jeollabuk-do (KR).
- (74) 대리인: 류종우 등 (RYU, Jong Woo et al.); 06160 서울시 강남구 테헤란로69길 13, 명지빌딩 4층 선정국제특허법률사무소, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER COMPRISING NAPHTHO-QUINONE-BASED COMPOUND AND IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AS ACTIVE INGREDIENTS

(54) 발명의 명칭: 나프토크논계 화합물 및 면역관문 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition for preventing or treating cancer, comprising: a naphthoquinone-based compound; and at least one selected from an immune checkpoint inhibitor and an immunogenic apoptosis inducer, as active ingredients, and exhibiting a significantly higher anticancer effect than in a case where each medication is administered alone. Accordingly, a synergistic anticancer effect of inhibiting the growth and metastasis of cancer cells can be expected in cancer cells in which anticancer effects were insignificant when conventional anticancer drugs were administered alone. Therefore, the composition comprising the naphthoquinone-based compound can be usefully used as a drug for preventing or treating cancer together with the



WO 2022/010322 A1

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역  
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,  
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수  
하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

---

immune checkpoint inhibitor and/or the immunogenic apoptosis inducer.

(57) 요약서: 본 발명은 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 각각의 제제를 단독으로 투여하는 경우 대비 현저히 높은 항암 효과를 나타낸다. 이에 따라 기존 항암제의 단독 투여로는 항암 효과가 미미하였던 암세포에서의 성장을 억제하고 암 세포의 전이를 억제하는 항암 시너지 효과를 기대할 수 있다. 따라서, 나프토크논계 화합물을 포함하는 조성물은 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 함께 암의 예방 또는 치료용 약물로서 유용하게 사용될 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 나프토킨계 화합물 및 면역관문 억제제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 나프토킨계 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭(prodrug), 이의 용매화물 또는 이의 이성질체와, 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor) 및/또는 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

- [2] 대부분의 인체 종양은 개체의 면역 감시를 피해 치료하기 어려운데, 그 원인으로서는 1) 암 항원 발현의 상실, 2) 만성 염증 환경, 3) T 세포의 유입 저해, 4) 암 환경에 의한 수지상 세포의 항원 제시능 저해, 5) 면역 관문, 면역 억제 사이토카인 및 면역 억제 세포들로 구성된 암 면역 억제 환경 등이 있다.
- [3] 한편, 항암 면역치료법은 환자 자신의 면역 체계를 이용하여 부작용이 적으면서 장기간의 항-종양 면역을 획득할 수 있는 장점이 있다. 상기 면역치료법의 목표는 종양세포 또는 종양 항원을 인식하여 종양세포를 제거할 수 있는 종양-특이 세포살해 T 림프구(cytotoxic T lymphocytes, CTL)를 생성시키는 데 있다. 즉, 종양항원 펩티드가 주조직적합체(major histocompatibility complex, MHC)에 탑재되어 종양세포 자체 또는 항원제시세포에 의해 T 림프구에 제시되어 T 림프구를 활성화시키고 CTL로의 분화 및 CTL의 증가를 유도한다.
- [4] 최근 이러한 항암 면역 반응을 증진시키고 일부 암 면역 억제 환경을 극복하기 위한 일환으로 CTLA-4, PD-1과 같은 면역관문(Checkpoint)을 저해하는 항체가 항암제로써 임상 적용되고 있다. 그러나, CTLA-4, PD-1, PD-L1 저해제를 이용한 단일 항암 면역치료법은 특정 암에서만 뛰어난 효과를 보이고 일부의 환자에서만 치료효과를 보이는 등 여전히 한계점이 존재한다(한국공개특허 제10-2020-0055116호).
- [5] 일반적으로 면역관문 억제제는 기존의 세포독성 항암제나 표적치료제에 비하여 가벼운 이상반응을 나타내는 것으로 알려져 있으나, 드물게 치명적이거나 영구적 기능 손상을 유발하며 면역조절 작용으로 인해서 다양한 자가면역 질환을 야기시킬 수 있다. 면역관문 억제제 중 CTLA-4 저해제가 PD-1 저해제나 PD-L1 저해제보다 이상반응이 많은 것으로 알려져 있으며, CTLA-4 저해제와 PD-1 저해제의 병합처리 시 이상반응의 빈도와 정도가 상승한다. 또 다른 문제로 면역관문 억제제 사용시 좋은 치료 반응만 나타나는 것이 아니라, 일부 환자에서는 면역관문 억제제 투여 후 갑자기 종양이 커져서 병 상태가

- 급격하게 악화되는 종양과다반응(hyperprogression)을 보이는 경우가 있다.
- [6] 면역관문 억제제의 한계점을 극복하기 위한 전략으로 종양세포의 면역원성 세포사멸을 촉진할 수 있는 항암화학요법, 방사선요법, 표적치료제 등과 병용 임상이 시도되고 있다. 면역원성 세포사멸은 사멸하는 세포가 생체 내 항원을 만들어 내어 후천성 면역을 활성화시킬 수 있는 세포사멸의 한 형태이다. 이러한 면역원성 세포사멸은 항암제나 방사선 치료와 같은 특정 외부 자극에 의해 유도될 수 있다. 이런 자극들에 의해 방출되는 DAMP(Damage-Associated Molecular Pattern)들은 선천성 또는 후천성 면역 반응의 병원체 인지 수용체에 의해 인지되어 생체에 위험 신호를 전달한다.
- [7] 현재까지 칼레티쿨린, ATP, HMGB1(high mobility group box 1), type1 IFN, 암세포 유래 핵산, annexin A1 등 6종의 DAMP가 면역 유도 세포사멸에 관여하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 칼레티쿨린, ATP, HMGB1과 같은 DAMP는 정상적으로는 세포 안에 위치한다. 종양세포의 면역원성 세포사멸을 촉진하는 자극을 가하면, 신규 암 항원이 노출되고 DAMPs가 세포 밖으로 방출된다. 이에 따라, 수지상 세포가 종양 세포쪽으로 유인되고, 수지상 세포의 항원 제시능을 강화하고 T 세포의 활성화 및 종양으로의 침투를 촉진함으로써, 면역관문 억제제에 의한 항종양 효과를 증가시킬 수 있다(Guido Kroemer *et.al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 31:51-72, 2013).

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [8] 이에 본 발명자들은 항암 면역 반응을 보다 효과적으로 증진시킬 수 있는 암 치료용 조성물 또는 치료방법을 연구한 결과, 나프토크논계 화합물이 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 함께 투여되는 경우 우수한 항암 효과를 나타내는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

### 과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 일 측면은, 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

- [10] 본 발명에 따른 나프토크논계 화합물을 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 병용 투여하는 경우, 각각의 성분을 단독 투여하는 경우 대비 현저히 높은 항암 효과를 나타내었다. 이에 따라 기존 항암제의 단독 투여로는 항암 효과가 미미하였던 암세포에서도 암세포의 성장을 억제할 뿐만 아니라, 암 세포의 전이를 억제하는 효과를 기대할 수 있다. 따라서, 나프토크논계 화합물을 포함하는 조성물은 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 함께 암의 예방 또는 치료용 약물로서 유용하게 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / 5-FU: 5-플루오로유라실 / OX: 옥살리플라틴).
- [12] 도 2는 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / 5-FU: 5-플루오로유라실 / OX: 옥살리플라틴).
- [13] 도 3은 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / 5-FU: 5-플루오로유라실 / OX: 옥살리플라틴).
- [14] 도 4는 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-LAG3: 항-LAG3 항체 / OX: 옥살리플라틴).
- [15] 도 5는 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체).
- [16] 도 6은 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / Rego: 레고라페닙).
- [17] 도 7은 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / Abe: 아베마시클립).
- [18] 도 8은 대장암 동물 모델(CT26)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ FOLFIRI: 이리노테칸 + 루코보린 + 5-플루오로유라실).
- [19] 도 9는 대장암 동물 모델(CT26)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체).
- [20] 도 10은 유방암 동물 모델(4T1)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / MIT: 미토산트론).
- [21] 도 11은 유방암 동물 모델(4T1)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / ADR: 아드리아마이신).
- [22] 도 12는 유방암 동물 모델(4T1)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ ACP: 아드리아마이신 + 시클로포스파미드 + 파클리탁셀).
- [23] 도 13은 유방암 동물 모델(4T1)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ TAC: 도세탁셀 + 아드리아마이신 + 시클로포스파미드).
- [24] 도 14는 유방암 동물 모델(EMT6)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에

- 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / LAPA: 라파티닙).
- [25] 도 15는 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / EVE: 에버로리무스).
- [26] 도 16은 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Sorafenib: 소라페닙).
- [27] 도 17은 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / Sorafenib: 소라페닙).
- [28] 도 18은 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / EVE: 에버로리무스).
- [29] 도 19는 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / Sorafenib: 소라페닙).
- [30] 도 20은 신장암 동물 모델(RENCA)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / VIS: 비스투세르팁).
- [31] 도 21은 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-L1: 항-PD-L1 항체).
- [32] 도 22는 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-L1: 항-PD-L1 항체 / PTX: 파클리탁셀).
- [33] 도 23은 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / PTX: 파클리탁셀).
- [34] 도 24는 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / Rego: 레고라페닙).
- [35] 도 25는 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / VIS: 비스투세르팁).
- [36] 도 26은 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ EVE: 에버로리무스).
- [37] 도 27은 피부암 동물 모델(B16F10)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 /

- EVE: 에버로리무스).
- [38] 도 28은 간암 동물 모델(Hepa1-6)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / SORA: 소라페닙).
- [39] 도 29는 간암 동물 모델(Hepa1-6)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / EVE: 에버로리무스).
- [40] 도 30은 폐암 동물 모델(KLN205)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / CP: 카보플라틴 + 파클리탁셀).
- [41] 도 31은 폐암 동물 모델(LL/2)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양의 크기를 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / CaPe: 카보플라틴 + 페메트렉시드).
- [42] 도 32는 유방암 전이 동물 모델(4T1-루시페라제)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 종양 전이 정도를 광자 배출량으로 촬영한 사진이다(Dun: 듀니온/ Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / MIT: 미토산트론 / CTRL: 대조군(control)).
- [43] 도 33은 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 생존율을 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / Anti-CTLA4: 항-CTLA4 항체 / 5-FU: 5-플루오로유라실 / OX: 옥살리플라틴).
- [44] 도 34는 대장암 동물 모델(MC38)에서 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 생존율을 나타낸 그래프이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / 5-FU: 5-플루오로유라실).
- [45] 도 35는 자발적 비소세포폐암 모델 구축 및 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여 일정을 개략적으로 나타낸 것이다(Dun: 듀니온/ Anti-PD-1: 항-PD-1 항체 / Carboplatin: 카보플라틴 / Paclitaxel: 파클리탁셀).
- [46] 도 36은 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 면역관련 이상사례(immune-related adverse events, irAEs) 분석을 위한 약물 투여 일정을 개략적으로 나타낸 것이다(Dun: 듀니온/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Anti-human IgG: 항-인간 IgG).
- [47] 도 37은 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 이상반응으로서 심장비대증 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온).
- [48] 도 38은 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 이상반응으로서 간염의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온 / ALT: 알라닌 아미노전이효소(Alanine aminotransferase) / AST: 아스파르테이트 아미노전이효소(Aspartate aminotransferase)).

- [49] 도 39는 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 이상반응으로서 폐렴의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온).
- [50] 도 40은 각 약물의 단독 투여 또는 병용 투여에 따른 이상반응으로서 범혈구감소증의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온 / WBC: 백혈구 / Monocyte: 단핵구 / Lymphocyte: 림프구 / HCT: 적혈구용적율(Hematocrit) / RBC: 적혈구 / Hemoglobin: 헤모글로빈).
- [51] 도 41은 각 약물의 병용 투여에 따른 면역관련 이상사례 분석을 위한 약물 투여 일정을 개략적으로 나타낸 것이다. 이때, 시클로포스파미드 투여는 메트로놈 항암요법을 기반으로 한 것이다(Dun: 듀니온/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / CTX: 시클로포스파미드 / Anti-human IgG: 항-인간 IgG).
- [52] 도 42는 각 약물의 병용 투여에 따른 이상반응으로서 심부전증 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ip: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온 / CTX: 시클로포스파미드 / LVIDd: 확장기말 좌심실 내경(left ventricular internal diameter-diastolic) / LVIDs: 수축기말 좌심실 내경(left ventricular internal diameter-systolic) / Fraction Shortening: 구획 단축률 / Ejection Fraction: 구혈분율).
- [53] 도 43은 각 약물의 병용 투여에 따른 이상반응으로서 난소 크기의 감소 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온).
- [54] 도 44는 각 약물의 병용 투여에 따른 이상반응으로서 폐렴의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온).
- [55] 도 45는 각 약물의 병용 투여에 따른 이상반응으로서 신장염의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ipilimumab: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / Dun: 듀니온).
- [56] 도 46은 각 약물의 병용 투여에 따른 이상반응으로서 범혈구감소증의 발생 정도를 확인한 것이다(Anti-human IgG: 항-인간 IgG/ Ip: 이필리무맙 /  $\alpha$ PD-1: 항-PD-1 항체 / CTX: 시클로포스파미드 / Dun: 듀니온 / WBC: 백혈구 / Lymphocyte: 림프구 / Monocyte: 단핵구 / RBC: 적혈구 / Hemoglobin: 헤모글로빈).

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [57] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [58] 본 발명의 일 측면은, 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용

약학적 조성물을 제공한다.

- [59] 상기 약학적 조성물의 일 구체예로 나프토크논계 화합물 및 면역관문 억제제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물의 일 구체예로 나프토크논계 화합물 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물의 일 구체예로 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함할 수 있다.
- [60] 본 발명에서 제공하는 조성물의 유효성분으로서 포함되는 "나프토크논계 화합물"은, 암, 난청, 당뇨병 등을 비롯한 다양한 질환을 치료하기 위한 약제의 성분으로 알려져 있다. 예를 들어, 미국 등록특허 제 5,969,163 호는 나프토크논계 화합물을 포함하는 항암 조성물을 개시하고 있고, 한국 등록특허 제 1739361 호는 나프토크논계 화합물을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 조성물을 개시하고 있다. 그러나, 상기 나프토크논계 화합물이 항암제로서 단독 투여되는 경우 이는 표적 치료제가 아니기 때문에 유의미한 항암 효과를 보이는 투여량까지 처리되기 위해서는 세포독성으로 인한 부작용이나 약제 내성 등을 피하기 어려운 문제가 있다.
- [61] 이에, 본원 발명자들은 적은 용량으로도 상승적 항암 효과를 나타낼 수 있는 항암 약제를 발굴하기 위해 노력한 결과, 상기 나프토크논계 화합물과, 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제를 혼합하여 2중 또는 3중 약물이 병용 투여되는 경우 각각의 물질이 단독 투여되는 경우보다 다양한 암종에 대해서 암세포 증식 억제 효과가 현저히 상승하는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.
- [62] 상기 조성물은 나프토크논계 화합물 및 면역관문 억제제를 포함하는 조성물일 수 있다. 예를 들어, 1종 내지 5종, 2종 내지 4종 또는 3종의 면역 관문 억제제와 나프토크논계 화합물을 유효성분으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 나프토크논계 화합물 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 조성물일 수 있다. 예를 들어, 1종 내지 5종, 2종 내지 4종 또는 3종의 면역원성 세포사멸 유도제와 나프토크논계 화합물을 유효성분으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 조성물일 수 있다. 예를 들어, 나프토크논계 화합물과 함께, 상기 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제는 각각 1종 내지 5종, 2종 내지 4종 또는 3종의 성분이 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [63] 상기 조성물은 나프토크논계 화합물과, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나가 혼합된 복합제 형태일 수 있다. 예를 들어, 나프토크논계 화합물과 면역관문 억제제가 약학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 제조된 단일 제형일 수 있다. 또한, 나프토크논계 화합물과 면역원성 세포사멸 유도제가 약학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 제조된 단일 제형일 수 있다. 또한, 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제가 약학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 제조된 단일

제형일 수 있다. 이때, 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제는 각각 해당 약제의 범주 내에서 여러가지 성분이 포함될 수 있다. 또한, 상기 단일 제형은 이러한 제형과 분리된 제형으로서 다른 치료제를 포함하는 별도의 제제와 함께 투여될 수 있다.

[64] 또한, 상기 조성물은 나프토크논계 화합물과, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나가 각각 제제화되어 동시 또는 순차적으로 각각 투여되는 형태일 수 있다. 예를 들어, 나프토크논계 화합물과 면역관문 억제제가 분리된 약학적 제형으로 제공되며, 각 제제가 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있다. 또한, 나프토크논계 화합물과 면역원성 세포사멸 유도제가 분리된 약학적 제형으로 제공되며, 각 제제가 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있다. 또한, 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 모두 분리된 약학적 제형으로 제공되며, 각 제제가 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있다. 이때, 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제는 각각 해당 약제의 범주 내에서 여러가지 성분이 각각 제제화되어 동시 또는 교대로 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다.

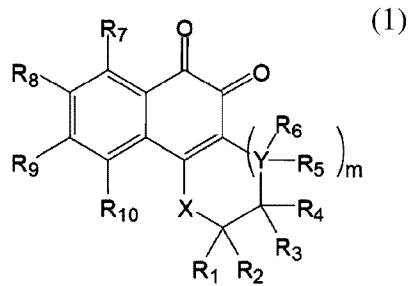
[65] 예를 들어, 상기 나프토크논계 화합물은 경구투여 제형일 수 있고, 주 1회 내지 주 7회, 주 2회 내지 주 5회 또는 주 3회 투여될 수 있다. 또한, 상기 면역관문 억제제는 복강투여 제형일 수 있고, 매일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일 간격, 또는 주 1회 내지 주 3회 투여될 수 있다. 또한, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 경구투여 또는 복강투여 제형일 수 있고, 매일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일 간격, 또는 주 1회 내지 주 3회 투여될 수 있다. 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제는 각각의 물질마다의 스케줄에 따라 독립적으로 투여될 수 있다.

[66] 또한, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역관문 억제제는 1000 : 1 내지 1 : 10, 500 : 1 내지 1 : 1, 250 : 1 내지 5 : 1, 200 : 1 내지 2.5 : 1, 또는 100 : 1의 중량비로 병용될 수 있다. 또한, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 5 : 1 내지 1 : 5, 3 : 1 내지 1 : 3, 2 : 1 내지 1 : 2, 3 : 2 내지 2 : 3, 또는 1 : 0.001 내지 0.001 : 1의 중량비로 병용될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 1회 투여 중량을 기준으로, 상기 나프토크논계 화합물과, 상기 면역관문 억제제 및 상기 면역원성 세포사멸 유도제가 1 : 0.001 내지 500 : 0.1 내지 1000의 중량비, 1 : 0.001 내지 300 : 0.1 내지 500의 중량비, 또는 1 : 0.001 내지 0.1 : 0.2 내지 5의 중량비로 병용 투여될 수 있다.

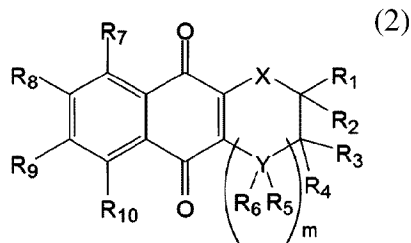
[67] 나프토크논계 화합물

[68] 본 발명에 따른 조성물에서 유효성분으로서 사용되는 나프토크논계 화합물은 하기 화학식 1 내지 5로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭(prodrug), 이의 용매화물 또는 이의 이성질체 중에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다:

[69]



[70]



[71]

상기 화학식 1 및 2에서,  $R_1$  내지  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  디알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  아실, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_n$ -아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 이들 중 두 개의 치환기가 상호 연결되어 이루어진 이중결합이거나 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$ 의 환구조일 수 있으며, 상기 환구조는 포화 구조 또는 부분적 또는 전체적 불포화 구조일 수 있고, 여기서 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노,  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며;  $R_7$  내지  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  디알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  아실, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_n$ -아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 이들 중 두 개의 치환기가 상호 연결되어 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$ 의 환구조일 수 있으며, 상기 환구조는 포화 구조 또는 부분적 또는 전체적 불포화 구조일 수 있고, 여기서 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노,  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 및 5-10원

헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며; X는 O, S 또는 NR'이고, 여기서 R'는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; Y는 C, S, N 또는 O이고, 여기서 Y가 S 또는 O인 경우 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 어떠한 치환기도 아니며, Y가 N인 경우 R<sub>5</sub>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고 R<sub>6</sub>은 어떠한 치환기도 아니며; m은 0 또는 1이고, m이 0인 경우 그의 인접 탄소원자들은 직접 결합에 의해 환형구조를 이루며; n은 0 내지 10의 정수이다.

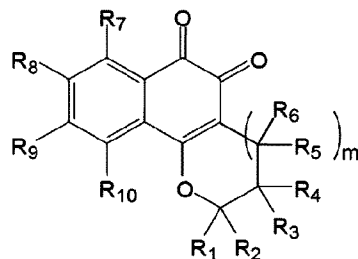
[72] 바람직하게는, 상기 화학식 1 및 2에서, 상기 X는 O 또는 S이고, Y는 C 또는 O일 수 있다.

[73] 바람직한 일례로는, 상기 화학식 1 및 2에서, 상기 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-페닐로 이루어진 군에서 선택되거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 상호 연결되어 이루어진 이중결합 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>의 환구조일 수 있고, 여기서 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬일 수 있다.

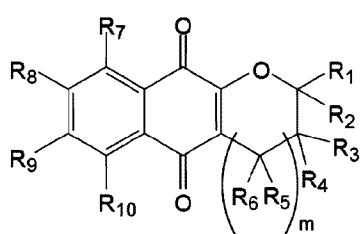
[74] 바람직한 다른 예로는, 상기 화학식 1 및 2에서, 상기 R<sub>7</sub> 내지 R<sub>10</sub>은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[75] 상기 화학식 1 또는 2의 화합물 중 바람직한 예로는 X가 O이고 Y가 C인 하기 화학식 1-1 또는 2-1의 화합물, 또는 X가 S인 하기 화학식 1-2 또는 2-2의 화합물을 들 수 있다.

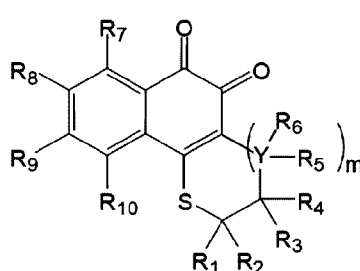
[76] (1-1)



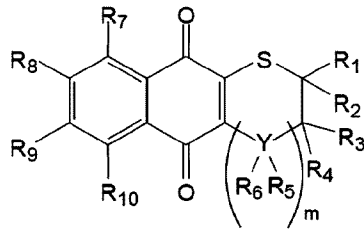
[77] (2-1)



[78] (1-2)

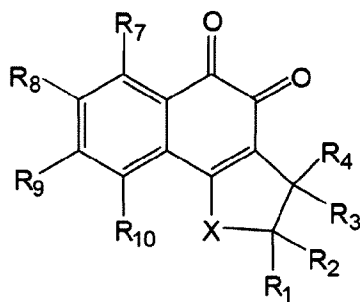


[79] (2-2)

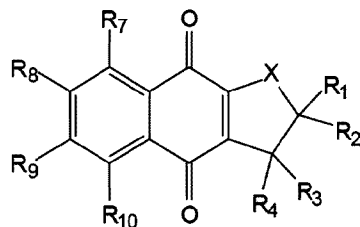
[80] 상기 식에서,  $R_1$  내지  $R_{10}$ , Y 및 m은 상기 화학식 1 및 2에서 정의된 바와 같다.

[81] 바람직한 또 다른 예로는, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물은 m이 0이면서 인접 탄소원자들이 직접 결합에 의해 환형구조(furan 고리)를 형성하는 하기 화학식 1-3 또는 2-3의 화합물일 수 있다. 이하에서는 때때로 '퓨란 화합물' 또는 '피라노-o-나프토퀴논(furano-o-naphthoquinone) 유도체'로 칭하기도 한다.

[82] (1-3)

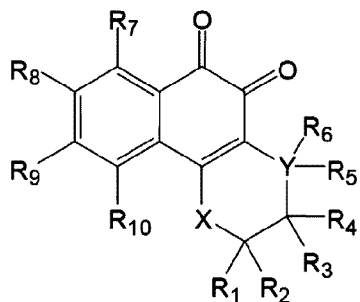


[83] (2-3)

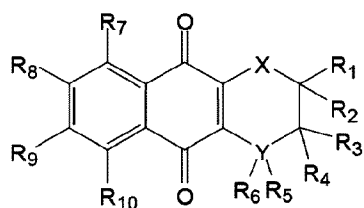
[84] 상기 식에서,  $R_1$  내지  $R_{10}$ , 및 X는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[85] 또한, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물은 m이 1인 하기 화학식 1-4 또는 2-4의 화합물일 수 있다. 이하에서는 때때로 '피란(pyran) 화합물' 또는 '피라노-o-나프토퀴논(pyrano-o-naphthoquinone) 유도체'로 칭하기도 한다.

[86] (1-4)



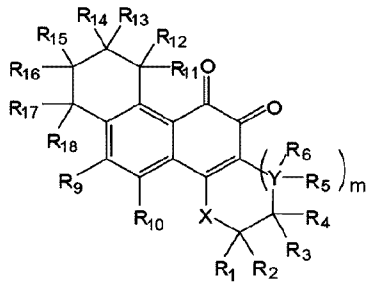
[87] (2-4)



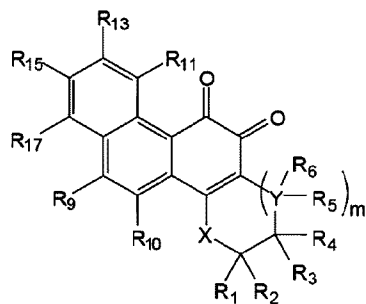
[88] 상기 식에서,  $R_1$  내지  $R_{10}$ , X, 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[89] 바람직한 또 다른 예로는, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물은  $R_7$  및  $R_8$ 이 상호 연결되어 환구조를 형성한 하기 화학식 1-5 또는 1-6의 화합물 또는 하기 화학식 2-5 또는 2-6의 화합물일 수 있다.

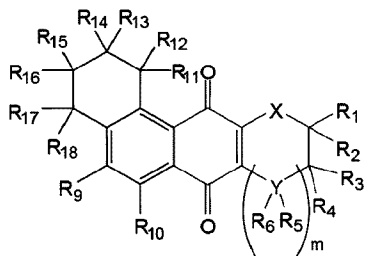
[90] (1-5)



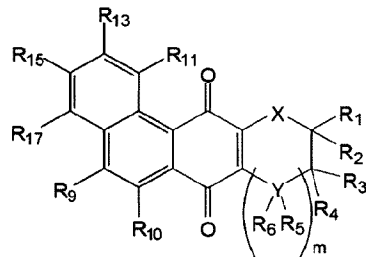
[91] (1-6)



[92] (2-5)



[93] (2-6)

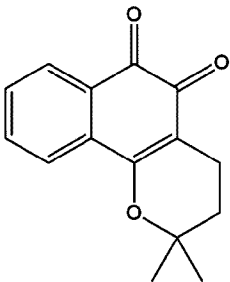
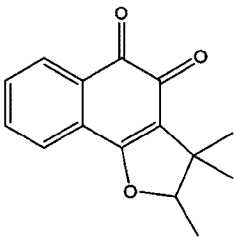
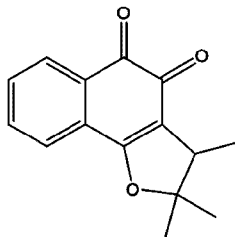
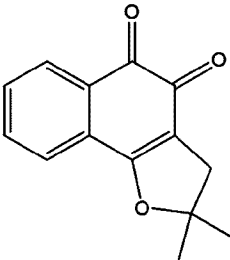
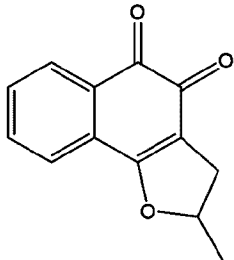
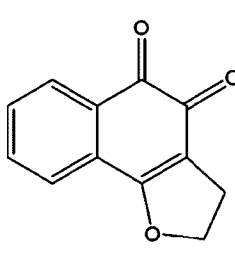
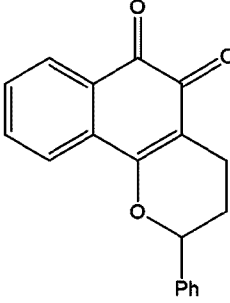
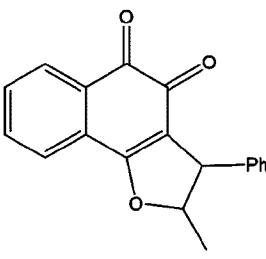
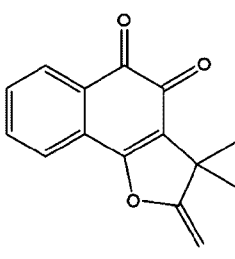
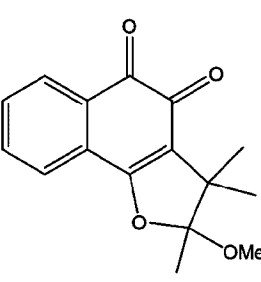
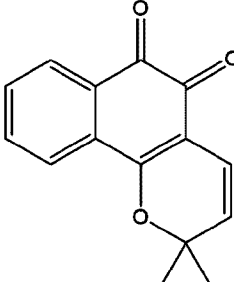
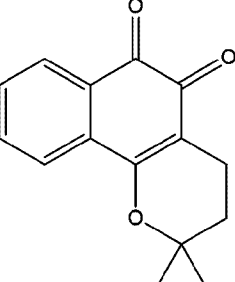
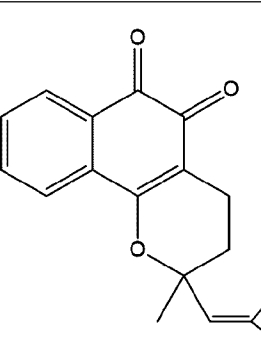
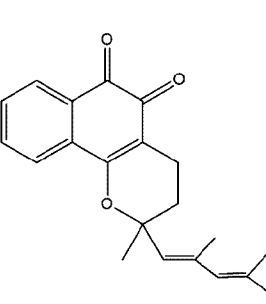
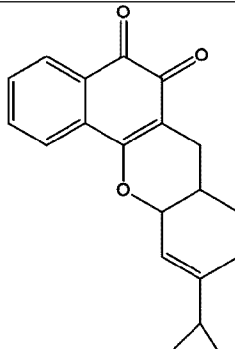


[94] 상기 식에서,  $R_1$  내지  $R_{10}$ , X, Y, 및 m은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같고,  $R_{11}$  내지  $R_{18}$ 은 수소, 히드록시, 할로젠,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노,  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 또는 5-10원 헤테로아릴이다.

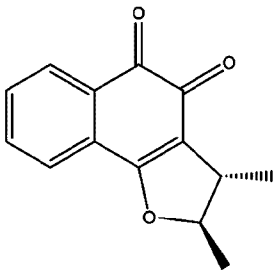
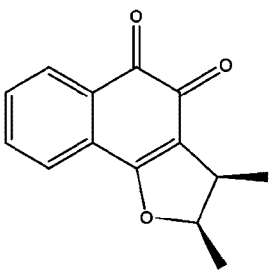
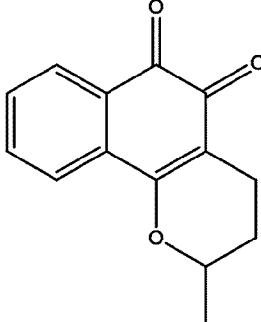
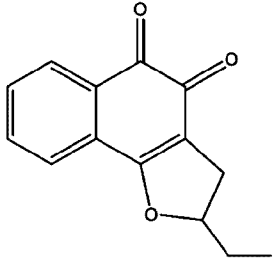
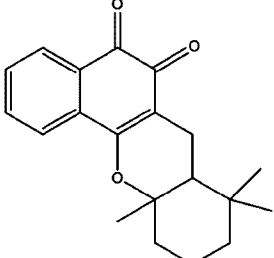
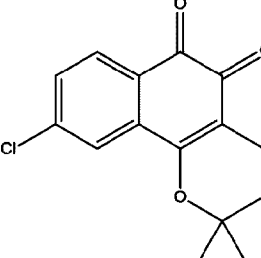
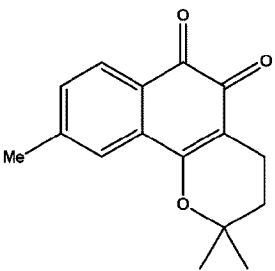
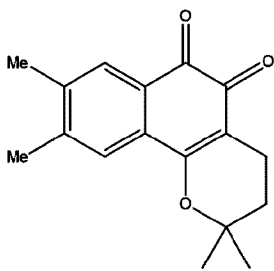
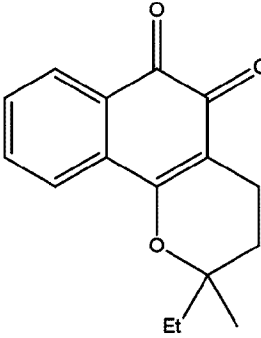
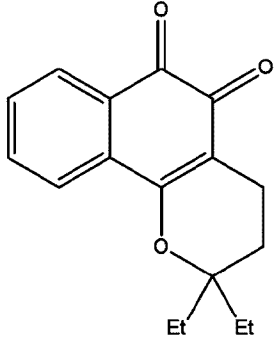
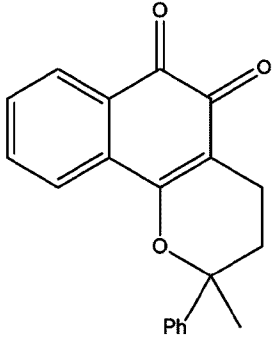
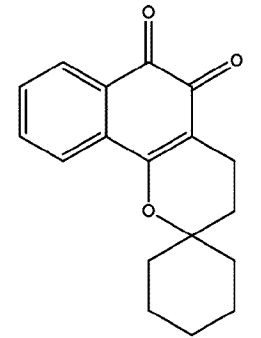
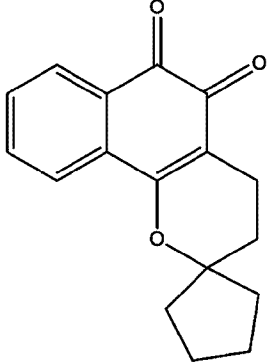
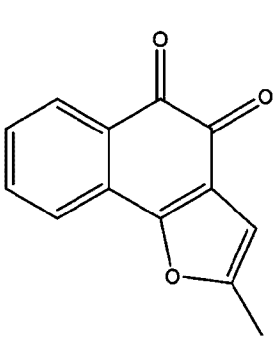
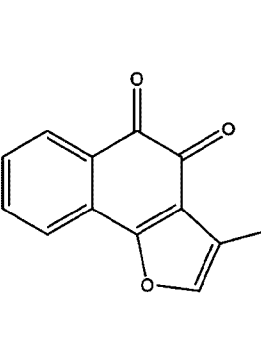
[95] 바람직하게는  $R_{11}$  내지  $R_{18}$ 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 또는 페닐일 수 있다.

[96] 상기 화학식 1 및 2의 나프토크논계 화합물 중 특히 바람직한 예로는 하기 표 1의 화합물들을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

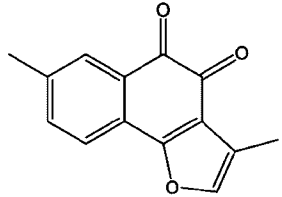
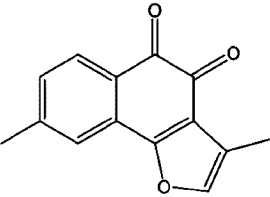
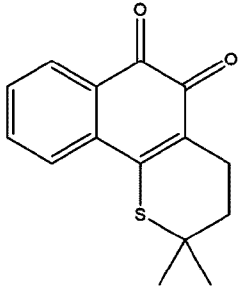
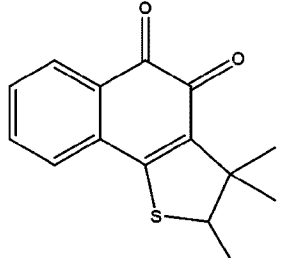
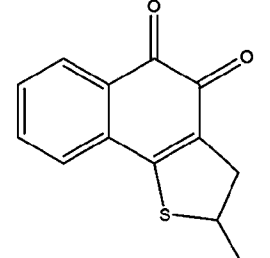
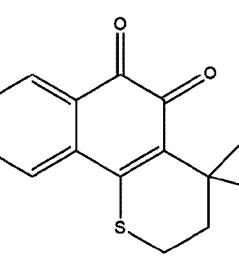
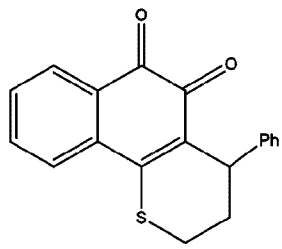
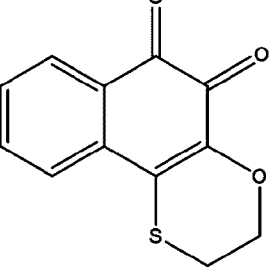
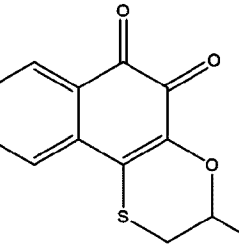
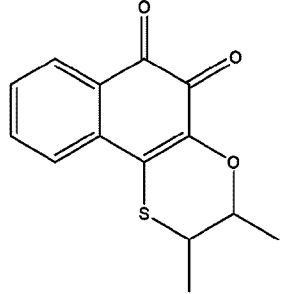
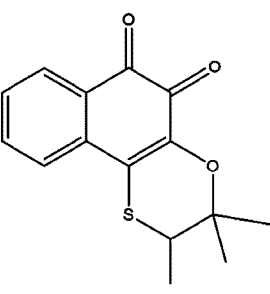
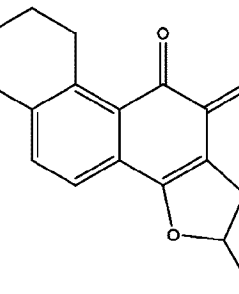
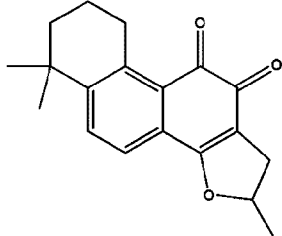
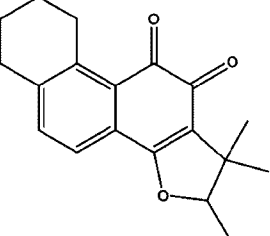
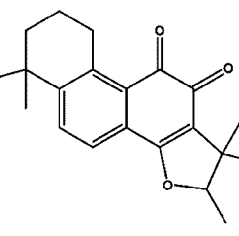
[97]    [표 1]

| 번호 | 화합물                                                                                 | 번호 | 화합물                                                                                  | 번호 | 화합물                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  |    | 2  |    | 3  |    |
| 4  |    | 5  |    | 6  |    |
| 7  |   | 8  |   | 9  |   |
| 10 |  | 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  | 15 |  |

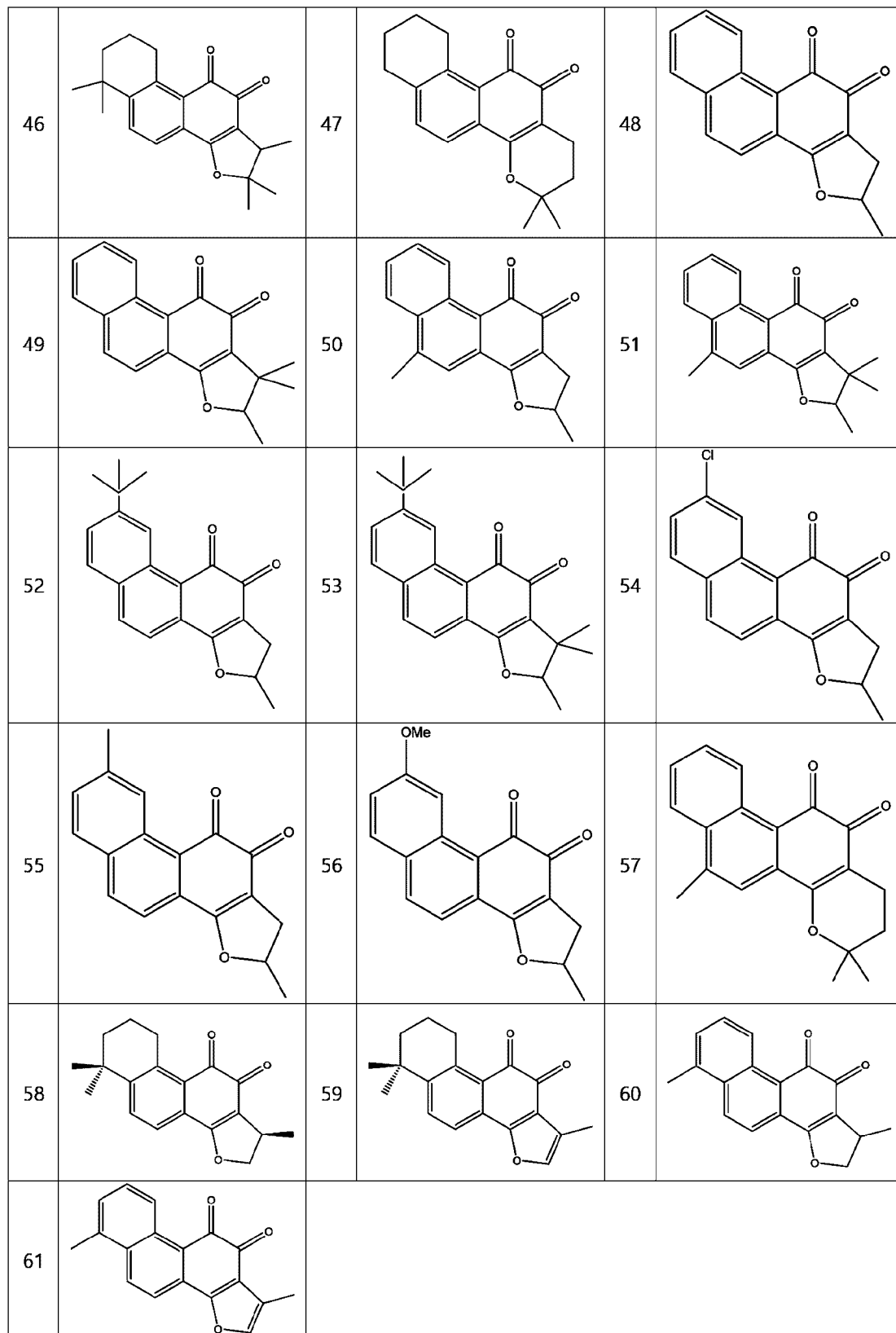
[98]

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |    | 17 |    | 18 |    |
| 19 |    | 20 |    | 21 |    |
| 22 |   | 23 |   | 24 |   |
| 25 |  | 26 |  | 27 |  |
| 28 |  | 29 |  | 30 |  |

[99]

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |    | 32 |    | 33 |    |
| 34 |    | 35 |    | 36 |    |
| 37 |   | 38 |   | 39 |   |
| 40 |  | 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | 44 |  | 45 |  |

[100]

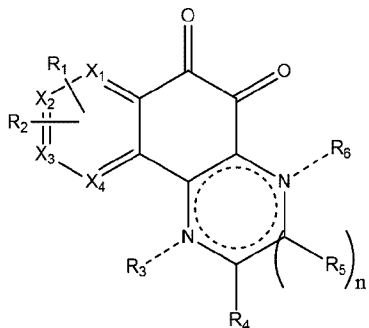


[101] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 1 및 2의 나프토퀴논계 화합물은 국제특허공개 WO 2006/088315호 및 WO 2006/020719호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에

근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.

[102] 또한 상기 나프토크논계 화합물은 성분으로서 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드릭, 이성질체, 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[103] (3)

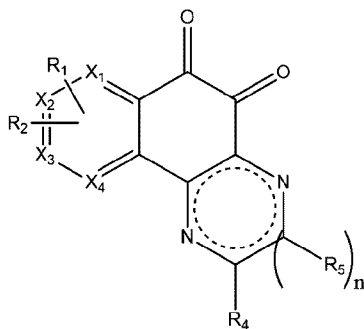


[104] 상기 화학식 3에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴,  $-NO_2$ ,  $-NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(CO(O)R'_2)$ ,  $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$ ,  $-C(O)NR'_1R'_2$ ,  $-CN$ ,  $-SO(O)R'_1$ ,  $-SO(O)NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(SO(O)R'_2)$ ,  $-CSNR'_1R'_2$ , 또는  $R_1$  및  $R_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며; 여기서  $R'_1$  및  $R'_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR''_1R''_2)_m$ - $C_6$ - $C_{10}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $NR''_1R''_2$ 이고; 여기서  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_3$  알킬, 또는  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{20}$  알켄, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_6$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $NR'_3R'_4$ , 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $OR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ ,  $-SO(O)R'_3$ ,  $-SO(O)NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(SO(O)R'_4)$ ,  $-CSNR'_3R'_4$ , 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이며; 여기서,  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환

또는 비치환된  $-(CH_2)_m-C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m-C_6-C_{10}$  아릴옥시,  $-CO(O)R''_3$ , 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;  $R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며;  $R''_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬이며; 여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6-C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이고; 단,  $R_3$ 와  $R_4$ 가 각각 독립적으로  $C_6-C_{10}$  아릴인 구조를 제외하고,  $R_4$ 와  $R_6$ 이 각각 독립적으로  $C_6-C_{10}$  아릴인 구조를 제외하며,  $R_3$ 가 상기 정의된 구조를 가질 때  $R_4$ 가 수소, 메틸, 할로젠 치환의 메틸, 또는 피페리디닐메틸인 구조를 제외하고,  $R_5$ 가 페닐인 구조를 제외하며;  $m$  와  $m'$ 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 자연수이고; 헤테로원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이며;  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;  $n$ 은 0 또는 1이며,  $n$ 이 0인 경우에 그것의 인접 탄소원자들은 직접 결합에 의해 환형 구조를 이룬다.

[105] 바람직한 일례에서, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 3-1의 화합물일 수 있다.

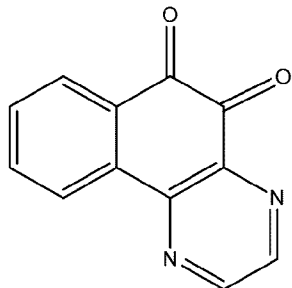
[106] (3-1)



[107] 상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 화학식 3에서 정의된 바와 같다.

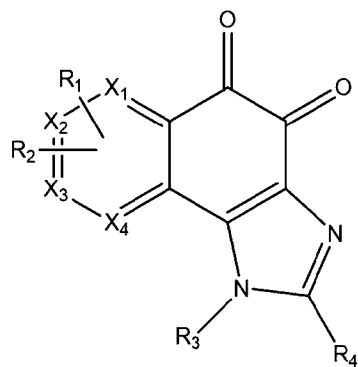
[108] 상기 화학식 3-1의 화합물은 하기 화학식 3-1-1의 화합물로 예시될 수 있으나, 하기 화합물이 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[109] (3-1-1)

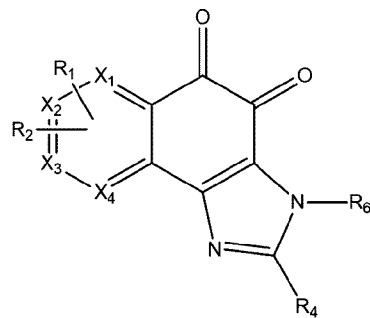


[110] 바람직한 다른 예에서, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 3-2의 화합물 또는 화학식 3-3의 화합물일 수 있다.

[111]



(3-2)



(3-3)

[112] 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 화학식 3에서 정의된 바와 같다.

[113] 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>(C(O)R'<sub>2</sub>), -NR'<sub>1</sub>(SO<sub>2</sub>R'<sub>2</sub>), -NR'<sub>1</sub>(CO<sub>2</sub>R'<sub>2</sub>), -NR'<sub>1</sub>(C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>), -COOR'<sub>1</sub>, -C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -CN, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며, 여기서 R'<sub>1</sub> 및 R'<sub>2</sub> 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이며; 여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[114] 좀 더 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H, F, Cl, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>5</sub> 또는 -NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>일 수 있고, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 각각 CH일 수 있다.

[115] 좀 더 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H, F, Cl, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>5</sub> 또는 -NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>이고; X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 각각 CH이며; R<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로, H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 -(CHR'<sub>5</sub>)<sub>m</sub>-NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -CO(O)R'<sub>3</sub>, -CONR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -NR'<sub>3</sub>(C(O)R'<sub>4</sub>), 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때 -CH<sub>2</sub>A이며; R<sub>4</sub>는 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>

아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -NR'\_3-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -NR'\_3R'\_4, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m$ -OR'\_3, NR'\_3R'\_4, 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때 -A이고; 여기서, R'\_3, R'\_4는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -CO(O)R''<sub>3</sub>, 또는 R'\_3 및 R'\_4는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고; R'\_5, 및 R'\_6 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이며; R''<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며; 여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이며; m은 1 내지 4의 자연수이고; 헤테로원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

- [116] 좀 더 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H, F, Cl, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>5</sub> 또는 -NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>이고; X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 각각 CH이며; R<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로, H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -NR'\_3R'\_4, -CO(O)R'\_3, -CONR'\_3R'\_4, -NR'\_3R'\_4, -NR'\_3(C(O)R'\_4), 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때 -CH<sub>2</sub>A이며; R<sub>4</sub>는 할로젠, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -NR'\_3-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ -NR'\_3R'\_4, -NR'\_3R'\_4, 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때 -A이고; 여기서, R'\_3, R'\_4는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 R'\_3 및 R'\_4는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고; R'\_5는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이며; 여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이며; m은 1 내지 4의

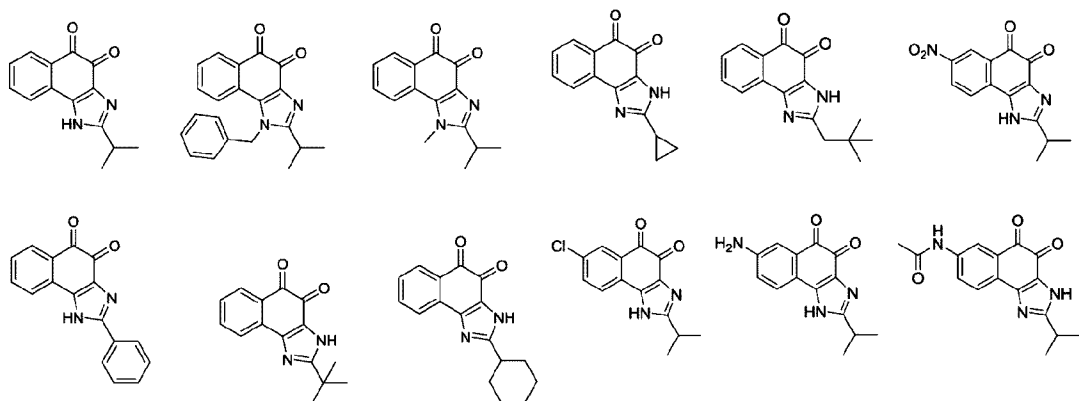
자연수이고; 헤테로원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[117] 또한, 더욱 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기  $R_3$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로, H, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_3$  알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ - $C_5$ - $C_6$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ - $C_5$ - $C_6$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $C_4$ - $C_6$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $C_4$ - $C_6$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $NR'_3R'_4$ ,  $-CO(O)R'_3$ , 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ 이며; 여기서,  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_5$  알킬,  $C_3$ - $C_5$  시클로알킬이며,  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬의 환형 구조를 이룰 수 있고;  $R'_5$ 는 H이고; 치환기는 메틸, 할로젠, 또는 히드록시이며; M는 1 내지 3일 수 있다. 좀 더 구체적으로, 상기 할로젠은 플루오르 또는 염소일 수 있으며, 아릴은  $C_6$  아릴일 수 있다.

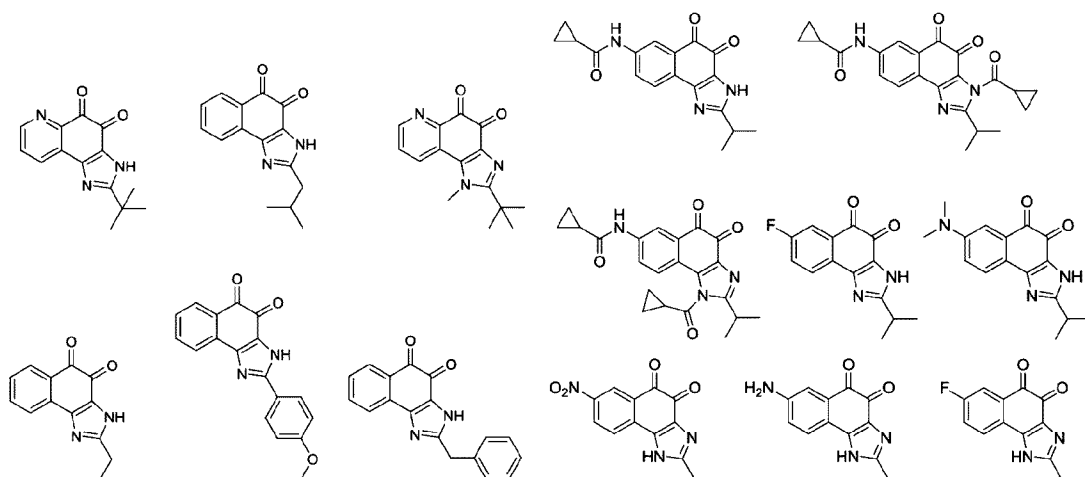
[118] 또한, 더욱 상세하게는, 상기 화학식 3-2 및 3-3에서, 상기  $R_4$ 는 할로젠, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_5$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_3$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_4$ - $C_6$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ - $C_5$ - $C_6$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m$ - $C_5$ - $C_6$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $C_5$ - $C_6$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $C_5$ - $C_6$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_4$ - $C_6$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $C_3$ - $C_6$  헤테로시클로알킬,  $-NR'_3R'_4$ , 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $NR'_3$ - $C_5$ - $C_6$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CHR'_5)_m$ - $NR'_3R'_4$ , 또는 상기 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고;  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는  $-COOC(CH_3)_3$ 이고, 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된  $C_4$ - $C_6$  헤테로시클로알킬의 환형 구조를 이룰 수 있으며;  $R'_5$ 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고; 치환기는 메틸, 할로젠, 히드록시이고; M은 1, 또는 2일 수 있다. 좀 더 구체적으로, 상기 할로젠은 플루오르일 수 있으며, 아릴은  $C_6$  아릴일 수 있다.

[119] 또한 상기 화학식 3의 나프토크논계 화합물 중 특히 바람직한 예로는 아래의 화합물들을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

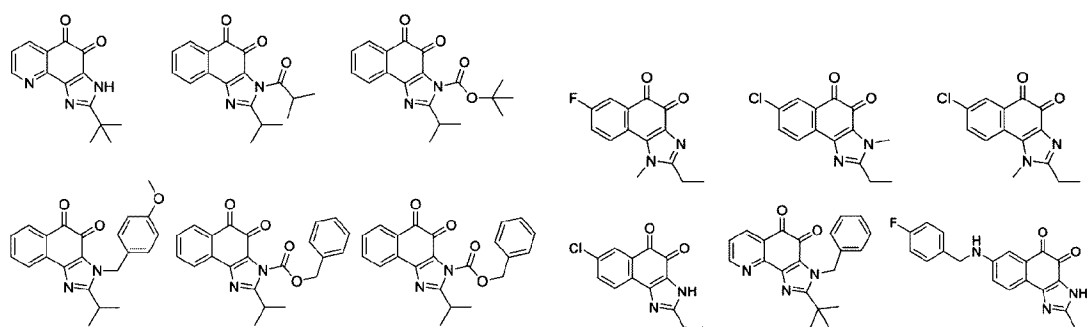
[120]



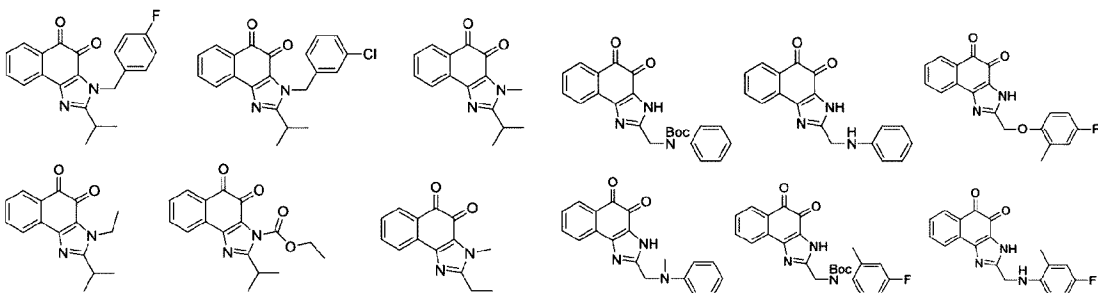
[121]



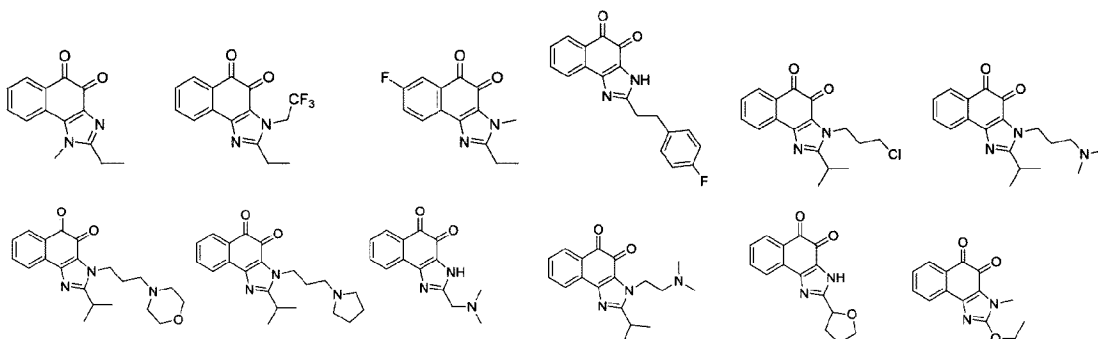
[122]



[123]



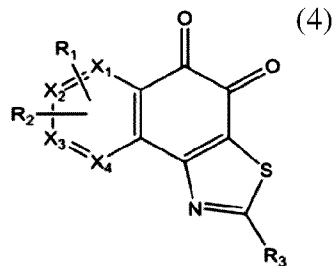
[124]



Chemical structures of 15 compounds, including various quinazolinone derivatives and their HCl and sodium salts.

[129] 또한 상기 나프토크논계 화합물은 성분으로서 하기 화학식4로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드릭, 이성질체, 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[130]



[131]

상기 화학식 4에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원소, 히드록시, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_2$ - $C_{10}$  헤테로아릴,  $-NO_2$ ,  $-NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(CO(O)R'_2)$ ,  $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$ ,  $-CO(O)R'_1$ ,  $-C(O)NR'_1R'_2$ ,  $-CN$ ,  $-SO(O)R'_1$ ,  $-SO(O)NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(SO(O)R'_2)$ ,  $-CSNR'_1R'_2$  또는  $R_1$  및  $R_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환의  $C_2$ - $C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며; 여기서  $R'_1$  및  $R'_2$  각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_8$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR''_1R''_2)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR''_1R''_2)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  헤테로아릴 또는 치환 또는 비치환의  $NR''_1R''_2$ 이고; 여기서  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_3$  알킬, 또는  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;  $R_3$ 은 수소, 히드록시, 할로젠 원소, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_2$ - $C_{20}$  알켄, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환의  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_2$ - $C_8$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{10}$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_1$ - $C_{10}$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $NR'_3R'_4$ , 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_2$ - $C_{10}$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $OR'_3$ , 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m(O)COR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ , 화학식 4의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 4의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이며; 여기서,  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_4$ - $C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m$ - $C_1$ - $C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R'''$ , 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4$ - $C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환의  $C_1$ - $C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;  $R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_3$  알킬이며;  $R'''$ 는  $C_1$ - $C_6$  알킬이며; 여기서, 치환기는 히드록시, 니트로기, 할로젠 원소, 히드록시,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,

$C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴, 및  $C_5-C_{10}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있고;  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며;  $m$  및  $m'$ 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 자연수이고; 및 헤테로 원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이다.

[132] 바람직한 일례에서, 상기  $X_1$ , 및  $X_2$  각각 독립적으로 CH, CO 또는  $N(R_3')$ 이고; 여기서,  $R_3'$ 는 수소, 또는  $C_1-C_3$  알킬이고; 및  $X_3$  및  $X_4$  각각 CH일 수 있다.

[133] 또한, 상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 원소,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR'_1R'_2$ , 또는  $-OH$ (상기 식에서,  $R'_1$  및  $R'_2$  각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_3$  알킬, 치환 또는 비치환의  $-CH_2-C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-C_2H_4-C_4-C_{10}$  아릴, 또는 치환 또는 비치환의  $C_2-C_{10}$  헤테로 아릴이며 상기 치환기는 할로겐 원소이다)일 수 있다.

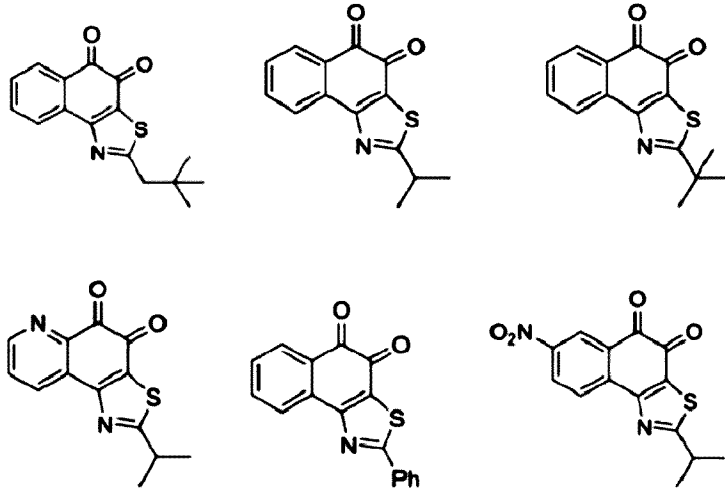
[134] 더욱 상세하게는, 상기  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$  또는  $-NR'_1R'_2$ , (상기 식에서,  $R'_1$  및  $R'_2$  각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의  $-CH_2-C_4-C_6$  아릴이며 상기 치환기는 할로겐 원소이다)일 수 있다.

[135] 또한,  $R_3$ 은 수소, 치환 또는 비치환의 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_8$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_8$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_8$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환의  $-(CH_2)_m-NR'_5R'_6$ 이고;  $R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며, 여기서, 치환기는 할로겐 원소, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴, 및  $C_5-C_{10}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있고; 헤테로 원자는 N, O 또는 S이며;  $m$ 은 1 내지 4의 자연수일 수 있다.

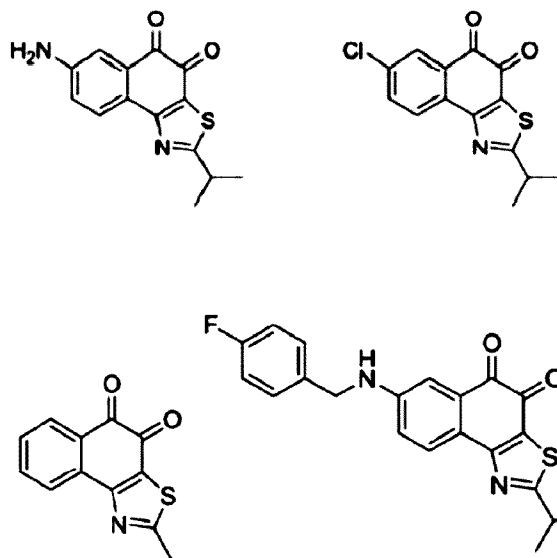
[136] 좀 더 상세하게는,  $R_3$ 은 수소, 치환 또는 비치환의 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_8$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_8$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CH_2)_m-C_4-C_{10}$  헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환의  $-(CH_2)_m-NR'_5R'_6$ 이고;  $R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며, 좀 더 상세하게는,  $R_3$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 페닐, 할로겐 원소로 치환된 페닐일 수 있으며, 더욱 상세하게는,  $R_3$ 은 메틸, 이소프로필, t-부틸, 페닐, 또는 네오펜틸일 수 있다.

[137] 또한 상기 화학식 4의 나프토퀴논계 화합물 중 특히 바람직한 예로는 아래의 화합물들을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[138]



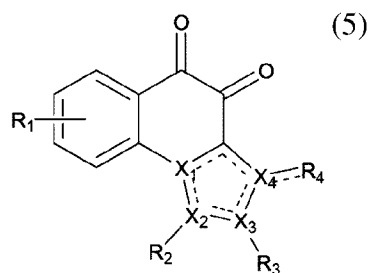
[139]



[140] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 4의 나프토크논계 화합물은 한국등록특허 제10-1644778호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.

[141] 또한 상기 나프토크논계 화합물은 성분으로서 하기 화학식 5로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드럭, 이성질체, 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[142]



[143] 상기 화학식 5에서, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 탄소, 질소, 산소 및 황

원자로 구성된 군에서 선택되고,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$  중 적어도 2개는 질소, 산소 및 황 원자 중에서 선택되는 헤테로 원자이되,  $X_1$  및  $X_2$ 가 각각 탄소 원자인 경우  $X_3$ 과  $X_4$ 가 동시에 질소 원자가 될 수는 없고;  $R_1$ 은 수소, 알킬, 알킬옥시, 할로, 니트로, 히드록시, 시아노 및  $-NR_3R_6$ 으로 구성된 군에서 1개 이상 선택되고;  $R_2$ 는 존재하지 않거나, 수소, 산소, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴 및 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬은  $C_{6-10}$  아릴로 치환될 수 있고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;  $R_3$ 은 존재하지 않거나, 수소, 산소, 할로, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로사이클릴,  $-SO_2NR_7R_{12}$ ,  $-NR_9R_{10}$  및  $-C(O)R_{11}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬이 치환되는 경우 그 치환기는 할로, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R_8$ ,  $R_{12}C(O)O-$  및  $-NR_{13}R_{14}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;  $R_4$ 는 존재하지 않거나, 수소, 산소, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_{15}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬이 치환되는 경우 그 치환기는 할로,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_8$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬 및  $-C(O)R_7$ 로 구성된 군에서 선택되고;  $R_7$  및  $R_{12}$ 는 각각 알킬이고;  $R_{11}$ 은 헤테로사이클릴 또는  $-NR_{13}R_{14}$ 이고;  $R_{15}$ 는 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴 또는  $-NR_{13}R_{14}$ 이며;  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 비치환 또는 할로 치환  $C_{6-10}$  아릴, 및  $-C(O)R_8$ 로 구성된 군에서 선택되며;  $R_8$ 은 각각 알킬옥시이며; 상기 알킬은 각각 탄소 수 1-10개의 직선형 또는 분지형 알킬, 또는 탄소 수 3-7개의 고리형 알킬일 수 있고, 상기 헤테로사이클릴은 고리 내에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 이상 갖는 3-7원 헤테로고리기이고, 상기 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 각각 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 할로 치환 알킬 및 알킬옥시로 구성된 군에서 1개 이상 선택되며,  $\equiv$ 는  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 에 따라 단일 결합 또는 이중 결합이 되는데, 단,  $X_1$  및  $X_4$ 가 각각 탄소 원자이고  $X_2$  및  $X_3$ 이 각각 질소 원자인 경우,  $R_2$  및  $R_4$  중 하나는 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이 아니며, 이때  $R_2$ 가 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴인 경우  $R_4$ 는  $-C(O)R_{15}$ 가 아니다.

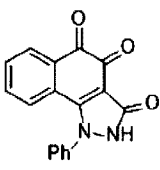
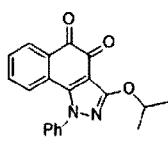
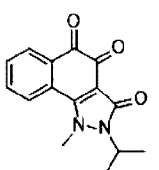
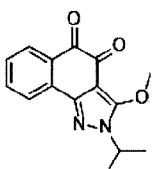
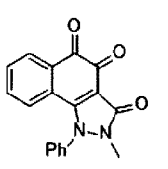
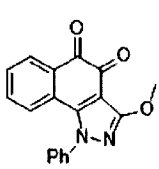
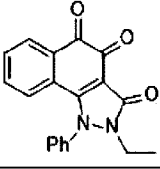
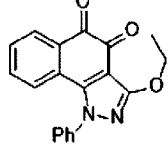
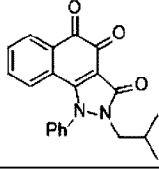
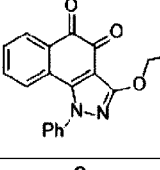
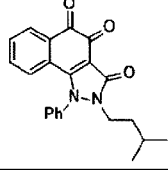
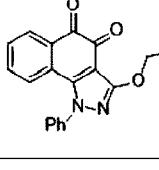
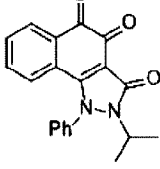
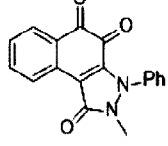
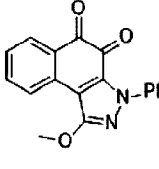
[144] 바람직한 일례에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_1$  및  $X_4$ 가 탄소 원자이고,  $X_2$  및  $X_3$ 이 질소 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬, 알킬옥시 또는  $C_{6-10}$  아릴이고,  $R_3$ 은 존재하지 않거나, 수소, 알킬 또는  $C_{6-10}$  아릴이고,  $R_4$ 는 존재하지 않거나, 산소, 알킬 또는 알킬옥시이되,  $R_2$  및  $R_4$  중 하나는 알킬 또는 아릴이 아니며, 상기 알킬 또는 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.

[145] 바람직한 다른 예에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_1$  및  $X_3$ 이 탄소 원자이고,  $X_2$  및  $X_4$ 가 질소 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬이고,  $R_3$ 은 할로, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴 및 헤테로사이클릴로

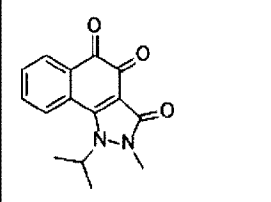
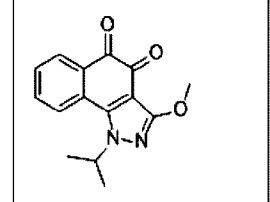
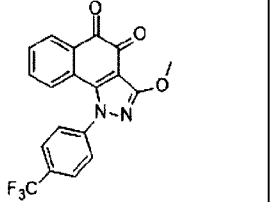
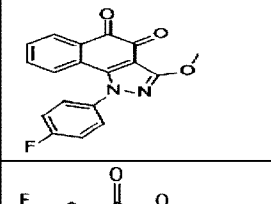
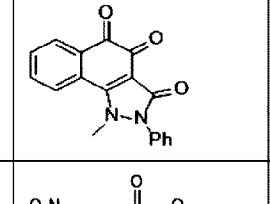
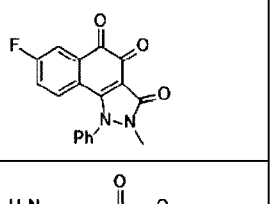
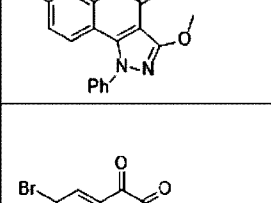
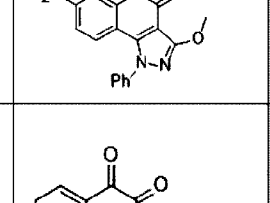
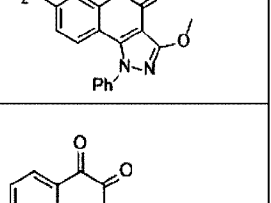
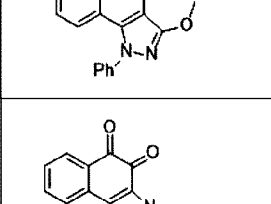
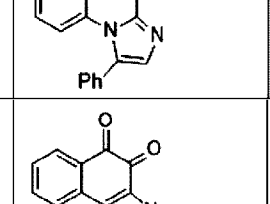
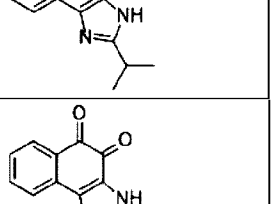
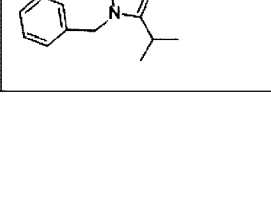
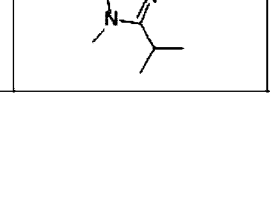
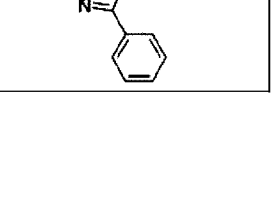
구성된 군에서 선택되고,  $R_4$ 는 존재하지 않거나, 수소, 알킬,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_{15}$ 로 구성된 군에서 선택되는 것일 수 있다. 여기서 상기  $R_{15}$ 와, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.

- [146] 바람직한 또 다른 예에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_1$  및  $X_3$ 이 탄소 원자이고,  $X_2$ 가 질소 원자이고,  $X_4$ 가 황 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$  및  $R_4$ 는 존재하지 않으며,  $R_3$ 은 알킬 또는  $C_{6-10}$  아릴이며, 상기 알킬 및 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.
- [147] 바람직한 또 다른 예에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_1$  및  $X_3$ 이 탄소 원자이고,  $X_2$  및  $X_4$  중 하나가 질소 원자이고 나머지 하나가 산소 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$ 는 존재하지 않고,  $R_3$ 은 산소, 알킬 또는  $C_{6-10}$  아릴이고,  $R_4$ 는 존재하지 않거나, 수소 또는 알킬이며, 상기 알킬 및 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.
- [148] 바람직한 또 다른 예에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 가 모두 질소 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬 또는 헤테로사이클릴이고,  $R_3$ 은 존재하지 않거나, 알킬,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로사이클릴,  $-SO_2R_7$ ,  $-NR_9R_{10}$  및  $-C(O)R_{11}$ 로 구성된 군에서 선택되고,  $R_4$ 는 존재하지 않거나, 알킬, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_{15}$ 로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 여기서 상기  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{15}$ 와, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.
- [149] 바람직한 또 다른 예에서, 상기 화학식 5의 화합물은  $X_2$  및  $X_3$ 이 탄소 원자이고,  $X_1$  및  $X_4$ 가 질소 원자인 화합물일 수 있다. 이 경우, 화학식 5의  $R_2$ 는  $C_{6-10}$  아릴이고,  $R_3$  및  $R_4$ 는 존재하지 않으며, 상기 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 앞에서 정의한 것과 같다.
- [150] 상기 화학식 5의 나프토퀴논계 화합물 중 특히 바람직한 예로는 하기 표 2의 화합물들을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

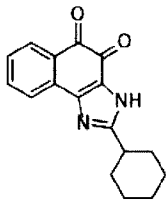
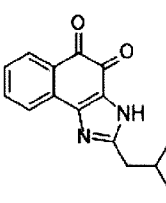
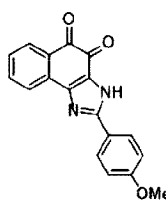
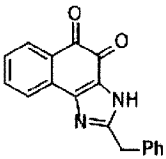
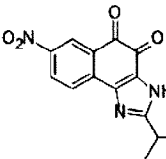
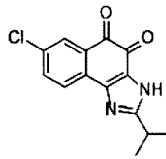
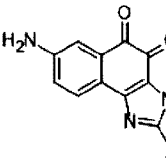
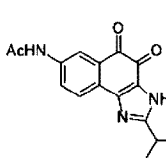
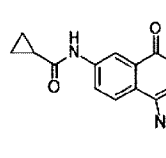
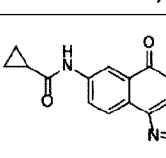
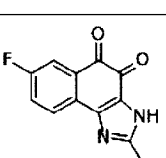
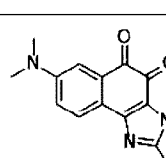
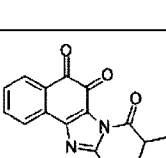
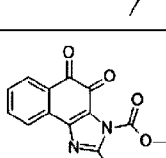
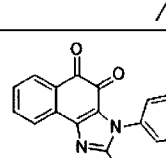
[151] [표2]

| 번호 | 화합물                                                                                 | 번호 | 화합물                                                                                 | 번호 | 화합물                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  |    | 2  |    | 3  |    |
| 4  |    | 5  |    | 6  |    |
| 7  |    | 8  |    | 9  |    |
| 10 |   | 11 |   | 12 |   |
| 13 |  | 14 |  | 15 |  |

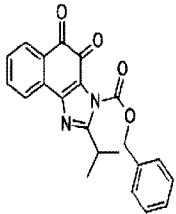
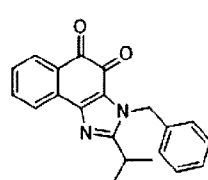
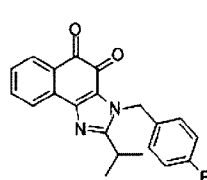
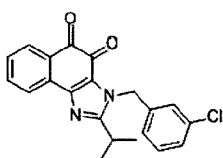
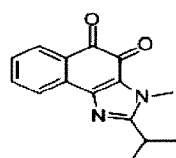
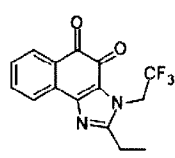
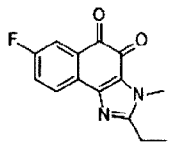
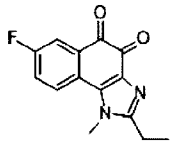
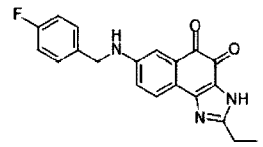
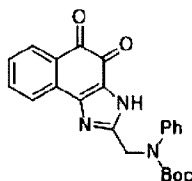
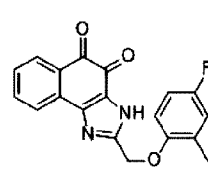
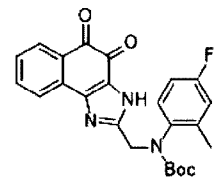
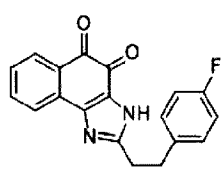
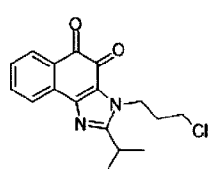
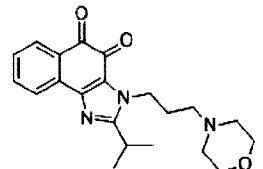
[152]

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |    | 17 |    | 18 |    |
| 19 |    | 20 |    | 21 |    |
| 22 |    | 23 |    | 24 |    |
| 25 |   | 26 |   | 27 |   |
| 28 |  | 29 |  | 30 |  |

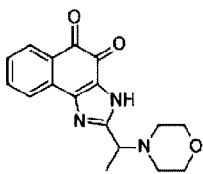
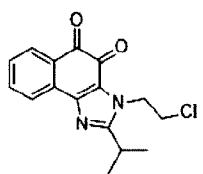
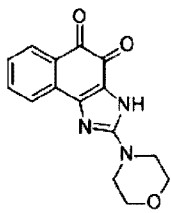
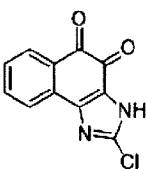
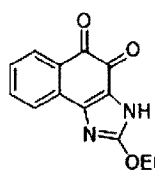
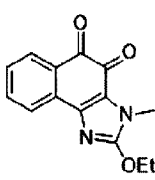
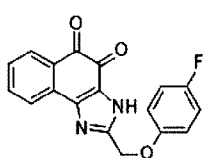
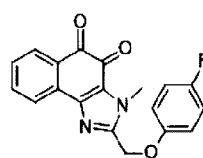
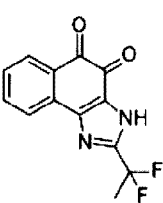
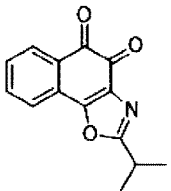
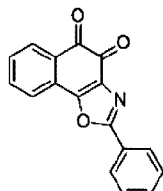
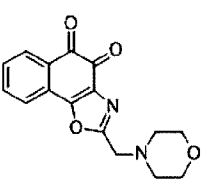
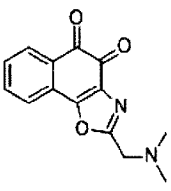
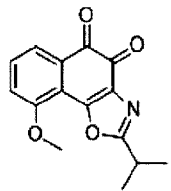
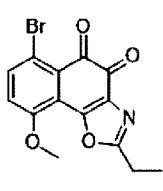
[153]

|    |                                                                                    |    |                                                                                    |    |                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |   | 32 |   | 33 |   |
| 34 |   | 35 |   | 36 |   |
| 37 |   | 38 |   | 39 |   |
| 40 |   | 41 |   | 42 |   |
| 43 |  | 44 |  | 45 |  |

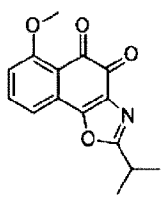
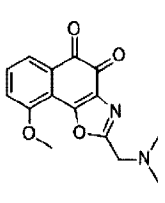
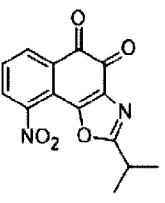
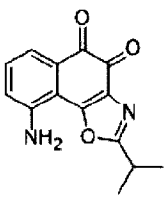
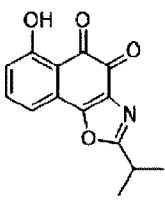
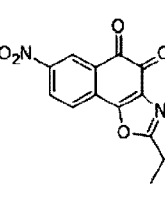
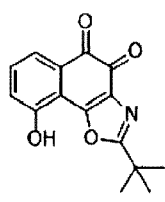
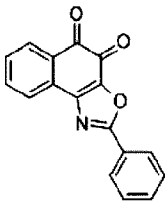
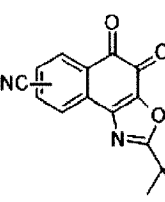
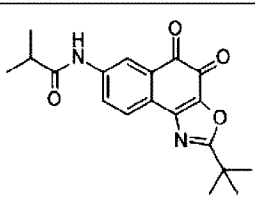
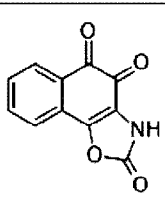
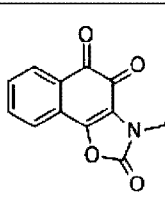
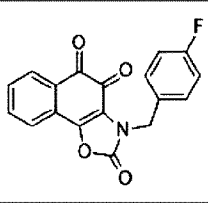
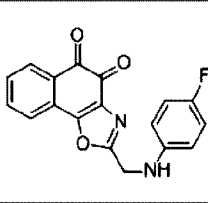
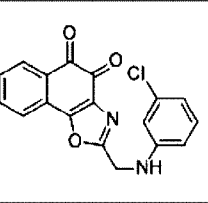
[154]

|    |                                                                                    |    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 |   | 47 |   | 48 |   |
| 49 |   | 50 |    | 51 |   |
| 52 |   | 53 |    | 54 |   |
| 55 |   | 56 |   | 57 |   |
| 58 |  | 59 |  | 60 |  |

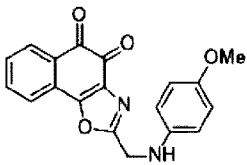
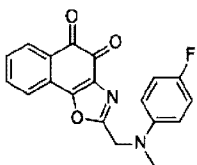
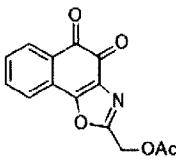
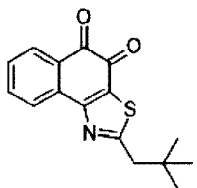
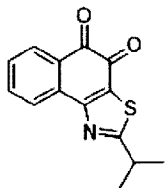
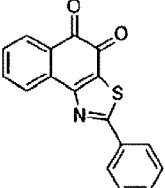
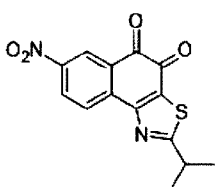
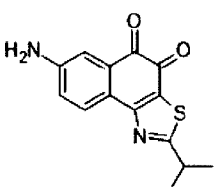
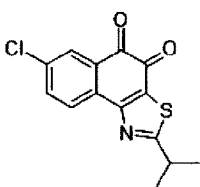
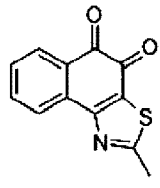
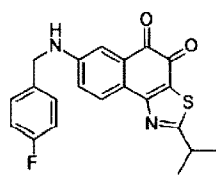
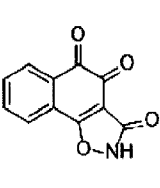
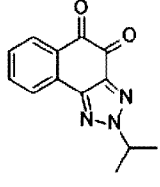
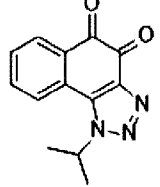
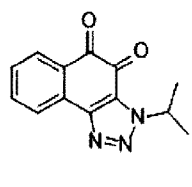
[155]

|    |                                                                                     |    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 |    | 62 |   | 63 |    |
| 64 |    | 65 |    | 66 |    |
| 67 |    | 68 |   | 69 |    |
| 70 |   | 71 |   | 72 |   |
| 73 |  | 74 |  | 75 |  |

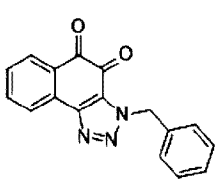
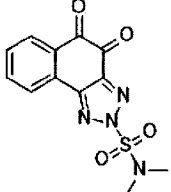
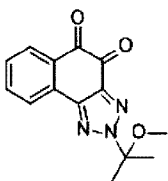
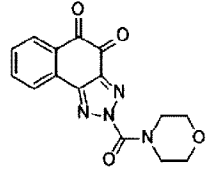
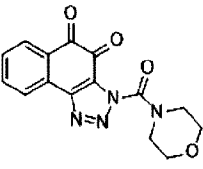
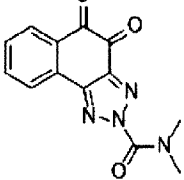
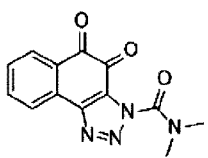
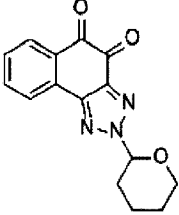
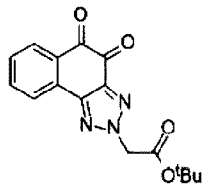
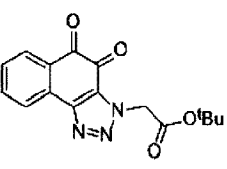
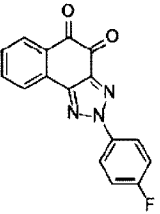
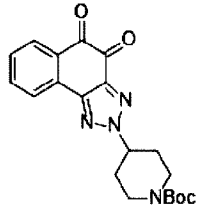
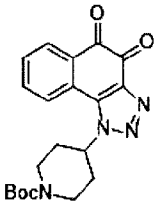
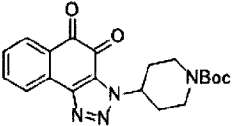
[156]

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 76 |    | 77 |     | 78 |    |
| 79 |    | 80 |     | 81 |    |
| 82 |    | 83 |     | 84 |    |
| 85 |   | 86 |    | 87 |   |
| 88 |  | 89 |  | 90 |  |

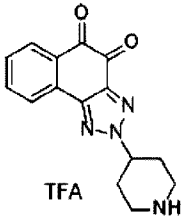
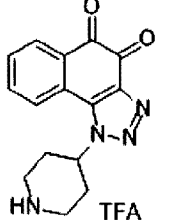
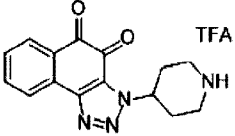
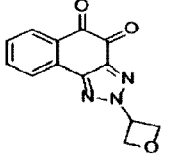
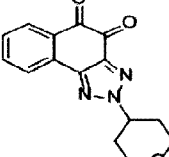
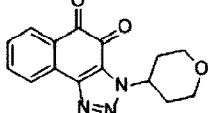
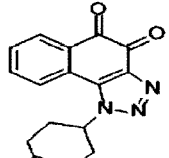
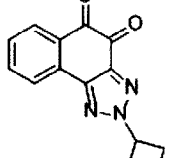
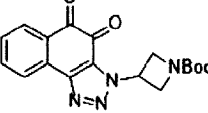
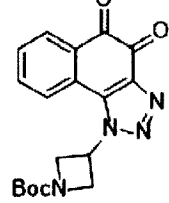
[157]

|     |                                                                                     |     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 91  |    | 92  |   | 93  |    |
| 94  |    | 95  |    | 96  |    |
| 97  |    | 98  |   | 99  |    |
| 100 |   | 101 |  | 102 |   |
| 103 |  | 104 |  | 105 |  |

[158]

|     |                                                                                     |     |                                                                                     |     |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |    | 107 |    | 108 |    |
| 109 |    | 110 |   | 111 |    |
| 112 |    | 113 |    | 114 |    |
| 115 |   | 116 |  | 117 |   |
| 118 |  | 119 |  | 120 |  |

[159]

|     |                                                                                    |     |                                                                                   |     |                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 121 |   | 122 |  | 123 |  |
| 124 |   | 125 |  | 126 |  |
| 127 |   | 128 |  | 129 |  |
| 130 |  |     |                                                                                   |     |                                                                                     |

[160] 본 발명에 따른 조성물에 사용되는 상기 화학식 5의 나프토크논계 화합물은 한국등록특허 제10-2247694호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 기타 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법들을 기초로 치환기의 종류에 따라 적절한 합성방법을 사용하여 다양한 유도체들을 합성할 수 있다.

[161] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 불포화기가 없고 탄소 및 수소를 함유하는 라디칼을 의미한다. 알킬 라디칼은 직쇄(선형) 또는 분지쇄(가지형)일 수 있다. 예시적인 알킬로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, sec-부틸 등이 포함되며 이에 한정되지 않는다. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 주쇄에 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. 알킬기는 임의로 치환될 수 있다. 치환될 경우, 알킬기는 임의의 특정 결합 포인트에서(임의의 소정 탄소원자에서) 치환기가 4개 이하로 치환될 수 있다. 한편, 알킬기가 알킬기로 치환되는 경우, 이것은 "분지쇄형 알킬기"와 같은 의미로 사용된다.

[162] 용어 "알케닐"은 상기한 알킬과 길이 및 치환 가능성에서 유사하지만, 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 불포화 지방족기를 의미한다. 예컨대, "알케닐"에는 직쇄 알케닐기(예컨대, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 분지쇄 알케닐기, 및 시클로알케닐기(예컨대, 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐)가

포함된다. 또한, "알케닐"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알케닐기를 더 포함할 수 있다. 구체적인 예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 주쇄에 6개 이하의 탄소원자를 가질 수 있다(예컨대, 직쇄의 경우  $C_2-C_6$ , 분지쇄의 경우  $C_3-C_6$ ). 유사하게, 시클로알케닐기는 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소원자를 가질 수 있고, 더욱 바람직하게는 5 내지 6개의 탄소원자를 가질 수 있다.

[163] 용어 "알키닐"은 상기한 알킬과 길이 및 치환 가능성에서 유사하지만, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 불포화 지방족기를 의미한다. 예컨대, "알키닐"은 직쇄 알키닐기(예컨대, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 및 분지쇄 알키닐기(알킬 또는 알케닐 치환된 알키닐기 포함)를 포함한다. 또한, "알키닐"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알키닐기를 더 포함할 수 있다. 구체적인 예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기는 주쇄에 6개 이하의 탄소원자를 가진다(예컨대, 직쇄의 경우  $C_2-C_6$ , 분지쇄의 경우  $C_3-C_6$ ).

[164] 상기 알킬, 알키닐 및 알케닐이 각각 치환된 경우, 치환기는 예를 들어, 히드록시, 카르복실레이트, 옥소, 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br, I),  $C_1-C_6$  할로알킬(예를 들어,  $CCl_3$  또는  $CF_3$ ), 카바모일(-NHCOOR 또는 -OCONHR), 우레아(-NHCONHR), 티올, 시아노, 니트로, 아미노, 아실아미노,  $C_1-C_{10}$  알킬티오,  $C_6-C_{10}$  아릴티오,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_6-C_{10}$  아릴옥시,  $C_1-C_{10}$  알킬카르보닐옥시,  $C_6-C_{10}$  아릴카르보닐옥시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬옥시,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_6-C_{10}$  아릴, 아미노카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알킬카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬카르보닐, 3-10원 헤테로시클로알킬카르보닐,  $C_6-C_{10}$  아릴카르보닐,  $C_6-C_{10}$  아릴옥시카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬옥시카르보닐, 3-10원 헤테로시클로알킬옥시카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알킬설폰,  $C_6-C_{10}$  아릴설폰,  $C_1-C_{10}$  알킬아미노, 3-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 등일 수 있다.

[165] 바람직하게는, 히드록시, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알킬아미노,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6-C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[166] 용어 "시클로알킬"은 탄소원자들 사이에 교번 또는 공명 이중결합 없이 3 내지 15개의 탄소원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 알킬 중이다. 시클로알킬은 1 내지 4개의 고리를 포함할 수 있다. 예시적인 시클로알킬에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아다만틸 등이 포함된다. 시클로알킬의 예시적인 치환기로는 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, 티올,  $C_1-C_{10}$  알킬티오 등을 들 수 있다.

[167] 용어 "헤테로시클로알킬"은 환 탄소가 질소, 황, 산소 등의 헤테로원자로 치환되어 있는 치환체로서, 포화 또는 불포화 7 내지 10원 이환식 복소환식 고리

또는 안정한 비방향족 3 내지 8원 단환식 복소환식 고리를 의미하며, 융합, 스피로 또는 가교되어 추가의 고리를 형성할 수 있다. 각각의 복소환은 1개 이상의 탄소원자와 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진다.

헤테로시클로알킬은 안정한 구조를 창출하는 임의의 내향 고리에 결합될 수 있다. 바람직한 예로는 퓨란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이소티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피란, 피리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 트리아진 등을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[168] 용어 "아릴"은 공유 파이 전자계를 가지고 있는 적어도 하나의 링을 가지고 있고, 카르보시클릭 아릴(예를 들어, 페닐)과 헤테로시클릭 아릴(예를 들어, 피리딘)을 포함하는 방향족 치환체를 의미한다. 상기 용어는 모노시클릭 또는 융합 링 폴리시클릭(즉, 탄소원자들의 인접한 쌍들을 나눠 가지는 링들) 그룹들을 포함한다. 아릴기는 탄소환식이거나 또는 방향족 고리 내에 임의로 1 내지 4개의 헤테로원자(예를 들어, 질소, 황 또는 산소)를 함유할 수 있으며, 이를 "헤테로아릴"이라고도 한다.

[169] 상기 아릴 또는 헤테로아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴나졸리닐, 티아졸릴, 벤조티오펜, 푸라닐, 이미다졸릴, 티오펜 등 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[170] 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있으며, 치환기의 예로는 히드록시, 할로젠, 티올, 시아노, 니트로, 아미노, 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴티오, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬카르보닐옥시, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴카르보닐옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 카르복실레이트, 아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬카르보닐, 3-10원 헤테로시클로알킬카르보닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴카르보닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시카르보닐, 3-10원 헤테로시클로알킬옥시카르보닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설폰, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴설폰, 3-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[171] 또한 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다.

[172] 본 발명의 조성물에 포함되는 유효성분의 범위는 나프토퀴논계 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드럭, 용매화물 및 이성질체가 모두 포함된다. 본 명세서에서 별도의 설명이 없는 한, 용어 "나프토퀴논계 화합물"은 화합물 그

자체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드럭, 용매화물 및 이성질체를 모두 포함하는 개념으로 사용될 수 있다.

- [173] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는, 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은, 약학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리신산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 한편, 염기부가염에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다. 본 발명에서 사용하는 나프토크논계 화합물은 통상적인 방법에 의해 그것의 염으로 전환될 수 있다.

- [174] 용어 "프로드럭"이란 생체 내에서 모 약제(parent drug)로 변형되는 물질을 의미한다. 프로드럭은 모 약제보다 투여하기 쉽기 때문에 종종 사용된다. 예를 들어, 이들은 구강 투여에 의해 생리활성을 얻을 수 있음에 반하여, 모 약제는 그렇지 못할 수 있다. 프로드럭은 또한 모 약제보다 약제 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수도 있다. 예를 들어, 프로드럭은 수용해도가 이동성에 해가 되지만, 일단 수용해도가 이로운 세포에서는 물질대사에 의해 활성체인 카르복실산으로 가수분해되는, 세포막의 통과를 용이하게 하는 에스테르로서 투여되는 화합물일 것이다. 프로드럭의 또 다른 예는 펩타이드가 활성 부위를 드러내도록 물질대사에 의해 변환되는 산기에 결합되어 있는 짧은 펩타이드(폴리아미노산)일 수 있다. 본 발명의 프로드럭은 PCT 공개공보 WO 2006/020719호에 기재되어 있는 화합물들을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.

- [175] 본 발명에서 사용된 용어 "용매화물(solvate)"란 비공유적 분자 사이의 힘(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric)인 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있으며, 상기 용매가 물인 경우 이는 수화물(hydrate)을 의미한다.

- [176] 용어 "이성질체(isomer)"란 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 예를 들어 본 발명의 화합물은 키랄 탄소 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 R 또는 S

이성질체, 라세미 화합물, 개개의 거울상 이성질체 또는 혼합물, 개개의 부분입체 이성질체 또는 혼합물 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 입체 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주에 속할 수 있다.

[177] 면역관문 억제제

[178] 본 명세서에서 사용하는 용어, "면역관문(immune checkpoint)"은 자기-관용을 유지하고 손상을 야기하는 과도한 면역 반응으로부터 조직을 보호하는 세포내 신호전달 체계를 말한다. 면역관문 단백질은 면역 관문을 조절하는 세포막 단백질로서 면역세포의 분화, 증식, 활성을 억제할 수 있다. 구체적으로, 면역관문 단백질은 활성화된 T 세포에서 발현되어, T 세포의 증식, 사이토카인 분비 및 세포독성을 감소시키고, T 세포의 과도한 활성을 억제하는 기능을 가진다. 일부 면역관문은 종양세포가 면역 회피를 초래하는 주요 메커니즘 중 하나로 알려져 있다. 따라서, "면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)"는 면역관문 단백질을 표적으로 하여 면역관문을 저해하거나 차단함으로써 T 세포 활성화를 증가시켜 항 종양 면역을 강화하여 항암 효과를 나타낸다. 면역관문 억제제는 일반적인 세포 독성 항암제보다 구토나 탈모와 같은 부작용이 적고, 치료 효과가 크다는 장점 이외에도 기억능이 우수한 면역반응 체계를 이용하기 때문에 약물 투여를 중단한 후에도 치료효과가 오랫동안 지속되는 것으로 알려져 있다.

[179] 구체적으로, 면역관문 억제제는 CTLA4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), PD-1(programmed cell death protein 1), PD-L1(programmed death-ligand 1), PD-L2(programmed death-ligand 2), LAG3(lymphocyte activation gene 3), B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1; V-set domain containing T cell activation inhibitor 1), HVEM(Herpesvirus entry mediator), KIR(killer cell immunoglobulin-like receptor), OX40(CD134, TNFRSF4; TNF receptor superfamily member 4), IgG, IDO-1(indoleamine-2,3 dioxygenase 1), IDO-2(indoleamine-2,3 dioxygenase 2), CEACAM1(carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1), BTLA(B- and T-Lymphocyte Attenuator), OX40L(OX40 ligand), TIM3(T cell membrane protein 3), GAL9(galectin 9), VISTA(V-domain Ig suppressor of T cell activation), TIGIT(T cell immunoglobulin and ITIM domain) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 면역관문을 표적으로 하는 것일 수 있다. 상기 상기 면역관문 억제제는 통상의 제조업체 등으로부터 구입하여 사용하거나 알려진 생산방법에 따라 제조하여 사용할 수 있다.

[180] 본원에서 사용되는 면역관문 억제제는 암세포의 상기 단백질들에 결합하는 항체, 예를 들어 단클론 항체일 수 있고, 면역관문을 억제함으로써 T세포가 암세포를 사멸시키는 반응을 유도할 수 있다.

[181] 일 구체예로, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-KIR 항체, 항-OX40 항체, 항-IgG 항체, 항-IDO-1 항체, 항-IDO-2 항체,

항-CEACAM1 항체, 항-BTLA 항체, 항-OX40L 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체, 항-VISTA 항체, 항-TIGIT 항체 또는 이의 조합에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

- [182] 구체적으로, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-PD-1 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-LAG3 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [183] 본 명세서에서 사용하는 용어, "CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)"는 CD152로 지칭되며, 활성화된 T 세포의 막표면에 발현된다. 항원제시세포의 CD80(B7-1) 및 CD86(B7-2)과 결합하여 T 세포의 활성을 억제한다. CTLA-4 억제제는 이필리무맙(여보이®) 및 트레멜리무맙일 수 있다.
- [184] 본 명세서에서 사용하는 용어, "PD-L1(Programmed death-ligand 1)"은 CD274, B7-H1으로 지칭되며, 암세포의 표면이나 조혈세포에 있는 단백질이다. 암 표면에 있는 PD-L1은 T 세포 표면에 있는 PD-1과 결합할 수 있다. 상기 PD-L1 억제제는 예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙(바벤시오®), 더발루맙(임핀지®), KN035, CK-301, AUNP12, CA-170 및 BMS-986189일 수 있다.
- [185] 본 명세서에서 사용하는 용어, "PD-1(programmed cell death protein 1)"은 CD279로 지칭되며, 활성화된 T 세포의 표면에 발현되는 단백질이다. 암세포 표면에 있는 단백질인 PD-L1(B7-H1) 및 PD-L2(B7-DC)과 반응하여 TCR(T cell receptor) 및 CD28로 매개된 T-세포 활성, 성장 인자 및 사이토카인 생성을 억제하여 음성 신호전달을 유도한다. PD-1 억제제는 예를 들어, 펌브롤리주맙(키트루다®), MK-3475, 니볼루맙(옵디보®), 세미플리맙(립타요®), JTX-4014, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬레리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, INCMGA00012, AMP-224, 및 AMP-514이다.
- [186] 본 명세서에서 사용하는 용어, "LAG3(lymphocyte activation gene 3)"는 CD223으로 지칭되며, MHC(major histocompatibility complex) class II와 결합하여 T 세포의 증식, 활성을 억제한다. LAG3 억제제는 IMP321, 릴라트리맙 및 GSK2831781일 수 있다.
- [187] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 나프토퀴논계 화합물과 면역관문 억제제를 포함하는 조성물로서, 각각의 단독 투여 대비 암세포 증식 억제 효과가 우수한 병용물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 나프토퀴논계 화합물은 상기 표 1의 2번 화합물(듀니온(dunnione); 2,3,3-trimethyl-2H-benzo[g][1]benzofuran-4,5-dione)일 수 있으며, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-LAG3 항체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [188] 상기 "듀니온(dunnione)"은 나프토퀴논(Naphthoquinone)계 화합물로서, 알파 듀니온(alpha-dunnione, (2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl naphtho

[1,2-b]furan-4,9-dione)과 듀니온(dunnione, 2,3-dihydro-2,3,3-trimethyl naphtho [1,2-b]furan-4,5-dione) 2개의 구조체로 나뉜다. 또한, 듀니온은 남미에서 자생하는 스트렙토카르푸스 듀니(*Streptocarpus dunnii*)의 잎이나 몇 종류의 칼세올라리아(*Calceolaria*)에서 얻어진다. 현재까지 보고된 듀니온의 약리작용을 살펴보면, 듀니온은 NQO1(NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1) 효소 활성을 증가시켜 세포내 NAD<sup>+</sup> 등의 증가를 유도하며, 이 NAD<sup>+</sup>를 조효소로 사용하는 Sirtuin 1 등과 같은 탈아세틸효소(deacetylases) 등의 활성화를 통해 항암제에 의한 소장 점막 손상, 및 알코올이나 채장의 도관에 생긴 담석등에 유발되는 급성채장염 등의 예방 및 치료에 효과가 있음이 보고되었다(Pandit et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2015;467:697-703/Shen et al., *Sci Rep* 2017;7:3006). 또한, 미국등록특허 9,066,922 B2 문헌에는 듀니온이 비만, 당뇨, 대사성증후군, 신경퇴행질환, 미토콘드리아 기능장애 관련 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있음을 개시하고 있다.

[189] 면역원성 세포사멸 유도제

[190] 본 명세서에서 사용하는 용어, "면역원성 세포사멸((immunogenic cell death)"은 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel) 등과 같은 세포증식 억제제나 방사선 요법 및 광역학 치료법에 의해 야기되는 일종의 세포사멸을 의미한다. 상기 면역원성 세포사멸은 일반적인 세포사멸과 달리, 암세포의 면역학적 세포사멸은 수지상세포(dendritic cell)의 활성화와 그에 따른 특이적인 T 세포 반응의 활성화를 통해 효과적인 항암 면역반응을 유발할 수 있다. 면역원성 세포사멸을 유발하는 물질을 "면역원성 세포사멸 유도제(immunogenic cell death inducer)"라고 한다. 상기 면역원성 세포사멸 및 면역원성 세포사멸 유도제에 대하여는 Kroemer 등(*Annu. Rev. Immunol.*, 31: 51-72, 2013)에 잘 정리되어 있다. 상기 문헌은 전체적으로 본 문서에 참조로 삽입된다.

[191] 본 발명에 따른 조성물에서 유효성분으로서 사용되는 상기 면역원성 세포사멸 유도제는, 범용 항암제 및/또는 각각의 암 특이적 분자 타겟을 통해 암세포만을 공격하는 표적 항암제일 수 있다. 구체적으로, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 안트라사이클린계열 항암제, 타산 계열 항암제, 항-EGFR 항체, BK 채널 작용제, 보르테조미브(bortezomib), 강심성 배당체(cardiac glycoside), 시클로포스마이드 계열 항암제, GADD34/PP1 저해제, LV-tSMAC, 홍역 바이러스(measles virus), 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)일 수 있다. 상기 안트라사이클린 계열 항암제는 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 픽산트론(pixantrone), 사바루비신(sabarubicin), 또는 발루비신(valrubicin)일 수 있고, 상기 타산 계열 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도세탁셀(docetaxel)일 수 있으며, 상기 항-EGFR 항체는 세툽시맙(cetuximab)일 수 있다.

[192] 보다 구체적인 예로, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 카페시타빈,

5-플루오로유라실, 티오구아닌, 클로람부실, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 독소루비신, 비노렐빈, 켈시타빈, 페메트렉세드, 아드리아마이신, 에토포사이드, 빈크리스틴, 시타라빈, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 타목시펜, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스테인, 풀베스트란트, 데모졸로마이드, 카무스틴, 로무스틴, 에피루비신, 에리부린, 토레미펜, 고세렐린, 메게스트롤, 빈블라스틴, 벤다무스틴, 티오테파, 블레오마이신, 토포테칸, 루코보린, 트리플루리딘, 티피라실, 미토산트론, 미토마이신씨, 알데스루킨, 템시롤리무스, 에버로리무스, 메클로레타민, 메소트렉세이트, 페메트렉시드, 트라스투주맙, 베바시주맙, 세툽시맙, 아플리버셉트, 퍼투주맙, 라무시루맙, 파니투무맙, 니보루맙, 넥시투무맙, 펌브롤리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 에로티닙, 제피티닙, 소라페닙, 라파티닙, 디나시클립, 팔보시클립, 레고라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 악시티닙, 파조파닙, 아파티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 오시머티닙, 보수티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 히드록시우레아, 프로카르바진, 아베마시클립, 비스투세르티프 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[193] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 나프토크논계 화합물과 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 조성물로서, 각각의 단독 투여 대비 암세포 증식 억제 효과가 우수한 병용물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 나프토크논계 화합물은 상기 표 1의 2번 화합물(듀니온(dunnione))일 수 있으며, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는, 5-플루오로유라실, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 이리노테칸, 루코보린, 아드리아마이신, 도세탁셀, 시클로포스파미드, 미토산트론, 에버로리무스, 제피티닙, 소라페닙, 디나시클립, 레고라페닙, 아파티닙, 카보플라틴, 아베마시클립, 비스투세르티프, 라파티닙, 페메트렉시드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[194] 또한, 본 발명의 일 실시예에서, 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 암 치료를 위한 병용 투여용 조성물을 제공할 수 있다.

[195] 예를 들어, 상기 나프토크논계 화합물은 상기 표 1의 2번 화합물(듀니온(dunnione))일 수 있다.

[196] 또한, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-KIR 항체, 항-0X40 항체, 항-IgG 항체, 항-IDO-1 항체, 항-IDO-2 항체, 항-CEACAM1 항체, 항-BTLA 항체, 항-0X40L 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체, 항-VISTA 항체, 항-TIGIT 항체 또는 이의 조합에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 바람직하게, 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-LAG3 항체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

- [197] 또한, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 카페시타빈, 5-플루오로유라실, 티오구아닌, 클로람부실, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 독소루비신, 비노렐빈, 젬시타빈, 페메트렉세드, 아드리아마이신, 에토포사이드, 빈크리스틴, 시타라빈, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 타목시펜, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스테인, 풀베스트란트, 테모졸로마이드, 카무스틴, 로무스틴, 에피루비신, 에리부린, 토레미펜, 고세렐린, 메게스트롤, 빈블라스틴, 벤다무스틴, 티오테파, 블레오마이신, 토포테칸, 루코보린, 트리플루리딘, 티피라실, 미토산트론, 미토마이신씨, 알데스루킨, 템시롤리무스, 에버로리무스, 메클로레타민, 메소트렉세이트, 페메트렉시드, 트라스투주맙, 베바시주맙, 세툽시맙, 아플리머셉트, 퍼투주맙, 라무시루맙, 파니투무맙, 니보루맙, 넥시투무맙, 펙브롤리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 에로티닙, 제피티닙, 소라페닙, 라파티닙, 디나시클립, 팔보시클립, 레고라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 악시티닙, 파조파닙, 아파티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 오시머티닙, 보수티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 히드록시우레아, 프로카르바진, 아베마시클립, 비스투세르티프 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. 바람직하게, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 5-플루오로유라실, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 이리노테칸, 루코보린, 아드리아마이신, 도세탁셀, 시클로포스파미드, 미토산트론, 에버로리무스, 제피티닙, 소라페닙, 디나시클립, 레고라페닙, 아파티닙, 카보플라틴, 아베마시클립, 비스투세르티프 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [198] 본 발명의 조성물에 따라 예방 또는 치료될 수 있는 암은 간암, 위암, 결장암, 유방암, 폐암, 비소세포성폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장암, 소장암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 임파선암, 방광암, 담낭암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 선암종, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [199] 본 발명의 다른 측면은, 나프토크논계 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 상기 나프토크논계 화합물은 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나와 병용되는 조성물을 제공할 수 있다. 다시 말해서, 상기 나프토크논계 화합물은 암의 예방 또는 치료를 위해 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 병용되는 용도로 활용될 수 있다.
- [200] 여기서, 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸

유도제에 관한 설명은 전술한 내용을 참조한다.

- [201] 구체적으로, 상기 나프토크논계 화합물은 암의 예방 또는 치료를 목적으로, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나와 혼합된 복합제형으로 사용되거나, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나와 각각 제제화되어 동시 또는 순차적으로 각각 투여되는 형태로 사용될 수 있다.
- [202] 예를 들어, 상기 나프토크논계 화합물은 경구투여 제형일 수 있고, 주 1회 내지 주 7회, 주 2회 내지 주 5회 또는 주 3회 투여될 수 있다. 이때, 상기 나프토크논계 화합물은 복강투여 제형의 면역관문 억제제와 병용될 수 있고, 상기 면역관문 억제제는 매일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일 간격, 또는 주 1회 내지 주 3회 투여될 수 있다. 또한, 상기 나프토크논계 화합물은 복강투여 또는 경구투여 제형의 면역원성 세포사멸 유도제와 병용될 수 있고, 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 매일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일 간격, 또는 주 1회 내지 주 3회 투여될 수 있다. 상기 나프토크논계 화합물은 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 각각의 물질마다의 스케줄에 따라 독립적으로 투여될 수 있다.
- [203] 또한, 상기 나프토크논계 화합물은 1회 투여 중량을 기준으로, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제와 1 : 0.001 내지 500 : 0.1 내지 1000의 중량비, 1 : 0.001 내지 300 : 0.1 내지 500의 중량비, 또는 1 : 0.001 내지 0.1 : 0.2 내지 5의 중량비로 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역관문 억제제는 1000 : 1 내지 1 : 10, 500 : 1 내지 1 : 1, 250 : 1 내지 5 : 1, 200 : 1 내지 2.5 : 1, 또는 100 : 1의 중량비로 병용 투여될 수 있다. 또한, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 5 : 1 내지 1 : 5, 3 : 1 내지 1 : 3, 2 : 1 내지 1 : 2, 3 : 2 내지 2 : 3, 또는 1 : 0.001 내지 0.001 : 1의 중량비로 병용 투여될 수 있다.
- [204] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 경구 투여용 제형으로 제조하여 경구 투여할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활탁제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 이의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [205] 또한, 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 나프토크논계 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 안정제

또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다. 이와 동일한 방법으로, 상기 나프토크논계 화합물과 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제를 함께 제제화하거나 개별적으로 제제화하여 동시 또는 순차적으로 투여할 수 있다.

- [206] 본 발명의 또 다른 측면으로, 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제(ICI: immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [207] 구체적으로, 상기 약학적 조성물은 나프토크논계 화합물 및 면역관문 억제제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 나프토크논계 화합물 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제를 포함할 수 있다.
- [208] 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제, 면역원성 세포사멸 유도제 및 투여는 전술한 바와 같다.
- [209] 상기 용어 "예방"은 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 암의 발생을 억제하거나 그의 발병을 지연시키는 모든 행위를 말한다. 상기 용어 "치료"는 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 암의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.
- [210] 본 발명의 약학적 조성물은 이에 제한되지는 않으나, 대장암, 유방암, 신장암, 피부암(흑색종), 간암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 암을 치료하기 위한 것일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [211] 보다 구체적으로, 상기 암이 대장암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-PD-1 항체 및/또는 항-CTLA4 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 옥살리플라틴 및 5-플루오로유라실 복합제, 또는 레고라페닙의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.
- [212] 또한, 상기 암이 유방암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA4 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 미트산트론 또는 라파티니닙의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.
- [213] 또한, 상기 암이 신장암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA4 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 에버로리무스, 소라페닙 또는 비스투세르팁의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.

- [214] 또한, 상기 암이 피부암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA4 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 파클리탁셀, 레고라페닙, 비스투세르티프 또는 에버로리무스의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제율에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.
- [215] 또한, 상기 암이 간암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-CTLA4 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 소라페닙 또는 에버로리무스의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제율에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.
- [216] 또한, 상기 암이 폐암일 경우, 예를 들어, 나프토크논계 화합물로서 듀니온, 면역관문 억제제로서 항-PD-1 항체, 면역원성 세포사멸 유도제로서 카보플라틴 및 페메트렉시드 복합제의 조합을 사용하는 것이 종양 성장 억제율에 있어 현저한 효과를 나타낼 수 있다.
- [217] 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양 또는 약학적으로 유효한 양으로 환자에 투여될 수 있다.
- [218] 여기서 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"이란 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로서, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [219] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 인간, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소 또는 고양이일 수 있다. 상기 개체는 상기 암, 예를 들어 간암, 위암, 결장암, 유방암, 폐암 등의 암을 앓는 환자이거나 암을 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.
- [220] 본 발명의 또 다른 측면으로는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제조하기 위한, 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제(ICI: immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [221] 본 발명의 또 다른 측면으로는 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제(ICI: immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 암 예방 또는 치료를 위한 조성물의 용도를 제공한다.
- [222] 상기 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제, 및 면역원성 세포사멸 유도제는 전술한 바와 같다.

#### 발명의 실시를 위한 형태

- [223] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본

발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[224] 실시예 1. 종양 증식 평가

[225] 실시예 1.1. 종양 이식 동물 모델의 준비 및 평가 방법

[226] 실험에 사용한 모든 마우스는 항온(22°C 내지 26°C), 항습(55% 내지 60%)이 되는 무균 동물실에서 사육하였으며, 일반 고형사료(샘타코(주), 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 모든 실험은 원광대학교 동물시험 관리위원회의 실험실 동물 관리 및 윤리 규정에 따라 동물시험 관리위원회의 승인을 받은 후 시행하였다.

[227] 7주령의 BALB/c 또는 C57BL/6 마우스를 사용하였으며, 마우스 암세포들을 0.2 mL PBS에 섞은 후 30분 내에 1 mL의 인슐린 주사기를 이용하여 마우스의 피하에 접종하였다. 각 암종 별 동물 모델의 정보는 하기 표 3에 나타난 바와 같다:

[228] [표3]

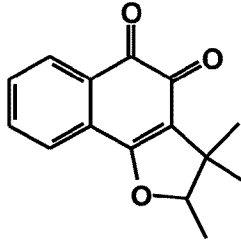
| 종류       | 마우스     | 세포주                            |
|----------|---------|--------------------------------|
| 대장암 I    | C57BL/6 | MC38( $2.5 \times 10^6$ cell)  |
| 대장암 II   | C57BL/6 | CT26( $2.5 \times 10^5$ cell)  |
| 유방암 I    | BALB/c  | 4T1( $2.5 \times 10^6$ cell)   |
| 유방암 II   | BALB/c  | EMT6( $5 \times 10^4$ cell)    |
| 신장암      | BALB/c  | RENCA( $5 \times 10^5$ cell)   |
| 피부암(흑색종) | BALB/c  | B16F10( $1 \times 10^4$ cell)  |
| 간암       | C57BL/6 | Hepa1-6( $1 \times 10^7$ cell) |
| 폐암 I     | DBA/2   | KLN205( $3 \times 10^5$ cell)  |
| 폐암 II    | C57BL/6 | LL/2( $1 \times 10^5$ cell)    |

[229] 암 세포주를 피하에 이식 후, 암의 크기가 50-100 mm<sup>3</sup>가 되었을 때 약물들의 투여를 시작하였다. 접종 후 발생한 종양의 부피(mm<sup>3</sup>)를 캘리퍼스를 사용하여 3일 간격으로 측정하였고, 길이×폭/2 공식을 이용하여 산출한 후 비교하였다.

[230] 실시예 1.2. 각 약물의 단독 및 병용 투여에 따른 종양 증식 평가

[231] 나프토크논계 화합물로는 아래 구조식을 갖는 듀니온(dunnione; 2,3,3-trimethyl-2H-benzo[g][1]benzofuran-4,5-dione)을 사용하였다(C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 242.274 g/mol):

[232]



[233] 또한, 하기 표 4 내지 표 34에 기재된 투여계획에 따라, 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 실시예 1.1에 기재된 종양 증식 평가 방법에 따라 종양 부피를 측정하고, 이를 기초로 종양 성장 억제율(TGI(%)) =  $(V_c - V_t)/V_c \times 100$  (%);  $V_c$ : 대조군의 종양 부피,  $V_t$ : 실험군의 종양 부피)을 산출하여 그 결과를 각각의 표 및 도 1 내지 31에 나타내었다.

[234] [표4]

| 실험예 1       | 대장암 I 동물 모델        |                            |                                             |        |
|-------------|--------------------|----------------------------|---------------------------------------------|--------|
|             | 나프토크논계 화합물         | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸 유도제                               |        |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) | 옥살리플라틴(6 mg/kg)<br>+<br>5-플루오로유라실(50 mg/kg) |        |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>5일째부터 매일 | 5일째부터 3일<br>간격 총4회         | 5일째 1회                                      |        |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 복강투여                                        |        |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                                             | TGI(%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                                           | 8.1    |
| 2           | -                  | ○                          | -                                           | 9.8    |
| 3           | ○                  | ○                          | -                                           | 17.1   |
| 4           | -                  | -                          | ○                                           | 36.5   |
| 5           | ○                  | -                          | ○                                           | 47.7   |
| 6           | -                  | ○                          | ○                                           | 48.6   |
| 7           | ○                  | ○                          | ○                                           | 83.3   |
| 결과          | 도 1                |                            |                                             |        |

[235] [표5]

| 실험예 2       | 대장암 I 동물 모델        |                             |                                                |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문<br>억제제                 | 면역원성 세포사멸<br>유도제                               |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 옥살리플라틴(6 mg/kg)<br>+<br>5-플루오로유라실(50<br>mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>5일째부터 매일 | 5일째부터 3일<br>간격 총4회          | 5일째 1회                                         |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 복강투여                                           |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                                                | TGI(<br>%) |
| 1           | -                  | ○                           | -                                              | 2.6        |
| 2           | ○                  | -                           | -                                              | 7.6        |
| 3           | ○                  | ○                           | -                                              | 26.1       |
| 4           | -                  | -                           | ○                                              | 27.4       |
| 5           | ○                  | -                           | ○                                              | 45.8       |
| 6           | -                  | ○                           | ○                                              | 53.4       |
| 7           | ○                  | ○                           | ○                                              | 83.6       |
| 결과          | 도 2                |                             |                                                |            |

[236] [표6]

| 실험예 3       | 대장암 I 동물 모델        |                                                                |                                                |            |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                                                       | 면역원성 세포사멸<br>유도제                               |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head)<br>+<br>항-CTLA4 항체<br>(100 ug/head) | 옥살리플라틴(6 mg/kg)<br>+<br>5-플루오로유라실(50<br>mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>4일째부터 매일 | 4일째부터 3일<br>간격 총4회                                             | 4일째 1회                                         |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                                                           | 복강투여                                           |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                                                                |                                                | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                                                              | -                                              | 5.3        |
| 2           | -                  | -                                                              | ○                                              | 34.4       |
| 3           | -                  | ○                                                              | -                                              | 37.5       |
| 4           | ○                  | ○                                                              | -                                              | 42.3       |
| 5           | ○                  | -                                                              | ○                                              | 43.9       |
| 6           | -                  | ○                                                              | ○                                              | 60.2       |
| 7           | ○                  | ○                                                              | ○                                              | 80.2       |
| 결과          | 도 3                |                                                                |                                                |            |

[237] [표7]

| 실험예 4       | 대장암 I 동물 모델        |                            |                     |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|---------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-LAG3 항체<br>(200 ug/head) | 옥살리플라틴<br>(6 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7, 10, 14, 17일째<br>총4회     | 7일, 14일째<br>총2회     |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 복강투여                |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                     | TGI(<br>%) |
| 1           | -                  | -                          | ○                   | 5.6        |
| 2           | ○                  | -                          | -                   | 13.1       |
| 3           | -                  | ○                          | ○                   | 22.4       |
| 4           | ○                  | -                          | ○                   | 29.5       |
| 5           | -                  | ○                          | -                   | 30.5       |
| 6           | ○                  | ○                          | -                   | 35         |
| 7           | ○                  | ○                          | ○                   | 53.4       |
| 결과          | 도 4                |                            |                     |            |

[238] [표8]

| 실험예 5       | 대장암 I 동물 모델       |                            |            |
|-------------|-------------------|----------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역관문 억제제                   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식한 날부터 매일    | 7일째부터 3일 간격 총4회            |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                       |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                            | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                 | -                          | 28.5       |
| 2           | -                 | ○                          | 28.9       |
| 3           | ○                 | ○                          | 57.6       |
| 결과          | 도 5               |                            |            |

[239] [표9]

| 실험예 6       | 대장암 I 동물 모델        |                            |                     |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|---------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 레고라페닙<br>(10 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 주 2회<br>총4회          | 7일째부터 매일            |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 경구투여                |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                     | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                   | 36.8       |
| 2           | -                  | ○                          | ○                   | 90.1       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                   | 94.1       |
| 결과          | 도 6                |                            |                     |            |

[240] [표10]

| 실험예 7       | 대장암 I 동물 모델        |                            |                      |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|----------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물         | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸 유도제        |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 아베마시클립<br>(75 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>6일째부터 매일 | 6일째부터 주 2회<br>총2회          | 6일째부터 매일             |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 경구투여                 |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                      | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                    | 9.9        |
| 2           | -                  | ○                          | ○                    | 36.4       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                    | 59.9       |
| 결과          | 도 7                |                            |                      |            |

[241] [표11]

| 실험예 8       | 대장암 II 동물 모델      |                                                                             |            |
|-------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역원성 세포사멸 유도제                                                               |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 이리노테칸(4.626 mg/kg)<br>+<br>루코보린(10.28 mg/kg)<br>+<br>5-플루오로유라실(61.68 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 6일째부터 매일   | 6일째부터 주 2회 총4회                                                              |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                                                                        |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                                                                             | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                 | -                                                                           | 21.2       |
| 2           | -                 | ○                                                                           | 42.9       |
| 3           | ○                 | ○                                                                           | 66.3       |
| 결과          | 도 8               |                                                                             |            |

[242] [표12]

| 실험예 9       | 대장암 II 동물 모델      |                            |            |
|-------------|-------------------|----------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역관문 억제제                   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 6일째부터 매일   | 6일째부터 주 2회 총4회             |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                       |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                            | TGI(<br>%) |
| 1           | -                 | ○                          | 19.9       |
| 2           | ○                 | -                          | 25.5       |
| 3           | ○                 | ○                          | 59.6       |
| 결과          | 도 9               |                            |            |

[243] [표13]

| 실험예<br>10   | 유방암 I 동물 모델        |                             |                    |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 미토산트론<br>(6 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>5일째부터 매일 | 5일째부터 3일<br>간격 총4회          | 5일째 1회             |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 복강투여               |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                    | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                  | 8.9        |
| 2           | -                  | -                           | ○                  | 16.3       |
| 3           | ○                  | -                           | ○                  | 23.8       |
| 4           | -                  | ○                           | -                  | 29.6       |
| 5           | -                  | ○                           | ○                  | 35.5       |
| 6           | ○                  | ○                           | -                  | 40.5       |
| 7           | ○                  | ○                           | ○                  | 66.9       |
| 결과          | 도 10               |                             |                    |            |

[244] [표14]

| 실험예<br>11   | 유방암 I 동물 모델         |                            |                      |            |
|-------------|---------------------|----------------------------|----------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물       | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제     |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)   | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) | 아드리아마이신<br>(6 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>14일째부터 매일 | 14일째부터 주<br>2회 총4회         | 14일째 1회              |            |
| 투여경로        | 경구투여                | 복강투여                       | 복강투여                 |            |
| 실험군         | 투여 약물               |                            |                      | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                   | ○                          | -                    | 0.9        |
| 2           | -                   | ○                          | -                    | 5.8        |
| 3           | -                   | ○                          | ○                    | 19.3       |
| 4           | ○                   | ○                          | ○                    | 49         |
| 결과          | 도 11                |                            |                      |            |

[245] [표15]

| 실험예<br>12   | 유방암 I 동물 모델       |                                                                            |            |
|-------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역원성 세포사멸 유도제                                                              |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 아드리아마이신(3.08 mg/kg)<br>+<br>시클로포스파미드(30.8 mg/kg)<br>+<br>파클리탁셀(4.12 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 7일째부터 매일   | 7일째부터 1주일 간격 총3회                                                           |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                                                                       |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                                                                            | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                 | -                                                                          | 23.6       |
| 2           | -                 | ○                                                                          | 39.2       |
| 3           | ○                 | ○                                                                          | 52.3       |
| 결과          | 도 12              |                                                                            |            |

[246] [표16]

| 실험예<br>13   | 유방암 I 동물 모델       |                                                                        |            |
|-------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역원성 세포사멸 유도제                                                          |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 도세탁셀(4.06 mg/kg)<br>+<br>아드리아마이신(2.7 mg/kg)<br>+<br>시클로포스파미드(27 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 7일째부터 매일   | 7일째부터 1주일 간격 총4회                                                       |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                                                                   |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                                                                        | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                 | -                                                                      | 16.1       |
| 2           | -                 | ○                                                                      | 40.4       |
| 3           | ○                 | ○                                                                      | 54.1       |
| 결과          | 도 13              |                                                                        |            |

[247] [표17]

| 실험예<br>14 | 유방암 II 동물 모델  |                     |                             |            |                     |
|-----------|---------------|---------------------|-----------------------------|------------|---------------------|
|           | 나프토크논계<br>화합물 | 면역관문 억제제            | 면역원성 세포사멸<br>유도제            |            |                     |
|           | 종류<br>(투여량)   | 듀니온<br>(40 mg/kg)   | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) |            | 라파티닙<br>(100 mg/kg) |
|           | 투여주기          | 암세포 이식<br>11일째부터 매일 | 11일째부터 주<br>2회 총2회          |            | 11일째부터 매일           |
|           | 투여경로          | 경구투여                | 복강투여                        |            | 경구투여                |
| 실험군       | 투여 약물         |                     |                             | TGI(<br>%) |                     |
| 1         | ○             | -                   | -                           | 9.7        |                     |
| 2         | -             | ○                   | ○                           | 53.3       |                     |
| 3         | ○             | ○                   | ○                           | 70.2       |                     |
| 결과        | 도 14          |                     |                             |            |                     |

[248] [표18]

| 실험예<br>15   | 신장암 동물 모델          |                             |                       |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제      |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 에버로리무스<br>(250 ug/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 3일<br>간격 총7회          | 7일째부터 매일              |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 경구투여                  |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                       | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                     | 7.8        |
| 2           | -                  | ○                           | -                     | 16.5       |
| 3           | ○                  | ○                           | -                     | 36.1       |
| 4           | -                  | -                           | ○                     | 72.8       |
| 5           | ○                  | -                           | ○                     | 85         |
| 6           | -                  | ○                           | ○                     | 87         |
| 7           | ○                  | ○                           | ○                     | 92         |
| 결과          | 도 15               |                             |                       |            |

[249] [표19]

| 실험예<br>16 | 신장암 동물 모델         |                    |        |
|-----------|-------------------|--------------------|--------|
|           | 나프토크논계 화합물        | 면역원성 세포사멸 유도제      |        |
|           | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 소라페닙<br>(10 mg/kg) |        |
|           | 투여주기              | 투여주기               |        |
|           | 투여경로              | 투여경로               |        |
| 실험군       | 투여 약물             |                    | TGI(%) |
| 1         | ○                 | -                  | 14.5   |
| 2         | -                 | ○                  | 29.4   |
| 3         | ○                 | ○                  | 53.8   |
| 결과        | 도 16              |                    |        |

[250] [표20]

| 실험예<br>17 | 신장암 동물 모델     |                    |                             |            |                    |
|-----------|---------------|--------------------|-----------------------------|------------|--------------------|
|           | 나프토크논계<br>화합물 | 면역관문 억제제           | 면역원성 세포사멸<br>유도제            |            |                    |
|           | 종류<br>(투여량)   | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) |            | 소라페닙<br>(10 mg/kg) |
|           | 투여주기          | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 3일<br>간격 총3회          |            | 7일째부터 매일           |
|           | 투여경로          | 경구투여               | 복강투여                        |            | 경구투여               |
| 실험군       | 투여 약물         |                    |                             | TGI(<br>%) |                    |
| 1         | ○             | -                  | -                           | 14.5       |                    |
| 2         | -             | ○                  | ○                           | 37.3       |                    |
| 3         | ○             | ○                  | ○                           | 57.6       |                    |
| 결과        | 도 17          |                    |                             |            |                    |

[251] [표21]

| 실험예<br>18   | 신장암 동물 모델          |                            |                       |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|-----------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제      |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 에버로리무스<br>(0.1 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 주 2회<br>총5회          | 7일째부터 매일              |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 경구투여                  |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                       | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                     | 5.2        |
| 2           | -                  | ○                          | ○                     | 76.9       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                     | 90.6       |
| 결과          | 도 18               |                            |                       |            |

[252] [표22]

| 실험예<br>19   | 신장암 동물 모델          |                             |                    |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 소라페닙<br>(10 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 주 2회<br>총5회           | 7일째부터 매일           |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 경구투여               |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                    | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                  | 44.6       |
| 2           | -                  | ○                           | ○                  | 45.9       |
| 3           | ○                  | ○                           | ○                  | 66.7       |
| 결과          | 도 19               |                             |                    |            |

[253] [표23]

| 실험예<br>20   | 신장암 동물 모델           |                             |                      |            |
|-------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물       | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제     |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)   | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 비스투세르팁<br>(10 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>10일째부터 매일 | 10일째부터 주<br>2회 총5회          | 10일째부터 매일            |            |
| 투여경로        | 경구투여                | 복강투여                        | 경구투여                 |            |
| 실험군         | 투여 약물               |                             |                      | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                   | -                           | -                    | 33.2       |
| 2           | -                   | ○                           | ○                    | 66.1       |
| 3           | ○                   | ○                           | ○                    | 79.9       |
| 결과          | 도 20                |                             |                      |            |

[254] [표24]

| 실험예<br>21   | 피부암 동물 모델         |                             |            |
|-------------|-------------------|-----------------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역관문 억제제                    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 항-PD-L1 항체<br>(200 ug/head) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 6일째부터 매일   | 6일째부터 주 2회 총3회              |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                        |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                             | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                 | -                           | 24.1       |
| 2           | -                 | ○                           | 39.2       |
| 3           | ○                 | ○                           | 67         |
| 결과          | 도 21              |                             |            |

[255] [표25]

| 실험예<br>22   | 피부암 동물 모델          |                             |                     |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-L1 항체<br>(200 ug/head) | 파클리탁셀<br>(14 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>6일째부터 매일 | 6일째부터 주 2회<br>총3회           | 6일째부터 1주일 간격<br>총2회 |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 복강투여                |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                     | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                   | 24.1       |
| 2           | -                  | ○                           | ○                   | 57         |
| 3           | ○                  | ○                           | ○                   | 78         |
| 결과          | 도 22               |                             |                     |            |

[256] [표26]

| 실험예<br>23   | 피부암 동물 모델          |                             |                     |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 파클리탁셀<br>(14 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>6일째부터 매일 | 6일째부터 주 2회<br>총4회           | 6일째 1회              |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 복강투여                |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                     | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                   | 16.7       |
| 2           | -                  | ○                           | ○                   | 60.5       |
| 3           | ○                  | ○                           | ○                   | 95.1       |
| 결과          | 도 23               |                             |                     |            |

[257] [표27]

| 실험예<br>24   | 피부암 동물 모델          |                             |                    |            |
|-------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-CTLA4 항체<br>(100 ug/head) | 레고라페닙<br>(3 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>7일째부터 매일 | 7일째부터 주 2회<br>총2회           | 7일째부터 매일           |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                        | 경구투여               |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                             |                    | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                           | -                  | 9.2        |
| 2           | -                  | ○                           | ○                  | 61.5       |
| 3           | ○                  | ○                           | ○                  | 84.8       |
| 결과          | 도 24               |                             |                    |            |

[258] [표28]

| 실험예<br>25   | 피부암 동물 모델          |                            |                      |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|----------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제     |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 비스투세르팁<br>(15 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>8일째부터 매일 | 8일째부터 주 2회<br>총3회          | 8일째부터 매일             |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 경구투여                 |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                      | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                    | 34.6       |
| 2           | -                  | ○                          | ○                    | 66.5       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                    | 84.7       |
| 결과          | 도 25               |                            |                      |            |

[259] [표29]

| 실험예<br>26   | 피부암 동물 모델         |                       |            |
|-------------|-------------------|-----------------------|------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역원성 세포사멸 유도제         |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 에버로리무스<br>(0.5 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식 8일째부터 매일   | 8일째부터 매일              |            |
| 투여경로        | 경구투여              | 경구투여                  |            |
| 실험군         | 투여 약물             |                       | TGI(<br>%) |
| 1           | -                 | ○                     | 28.5       |
| 2           | ○                 | -                     | 31.5       |
| 3           | ○                 | ○                     | 59.0       |
| 결과          | 도 26              |                       |            |

[260] [표30]

| 실험예<br>27 | 피부암 동물 모델     |                    |                            |            |                       |
|-----------|---------------|--------------------|----------------------------|------------|-----------------------|
|           | 나프토크논계<br>화합물 | 면역관문 억제제           | 면역원성 세포사멸<br>유도제           |            |                       |
|           | 종류<br>(투여량)   | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) |            | 에버로리무스<br>(0.5 mg/kg) |
|           | 투여주기          | 암세포 이식<br>8일째부터 매일 | 8일째부터 주 2회<br>총3회          |            | 8일째부터 매일              |
|           | 투여경로          | 경구투여               | 복강투여                       |            | 경구투여                  |
| 실험군       | 투여 약물         |                    |                            | TGI(<br>%) |                       |
| 1         | ○             | -                  | -                          | 34.6       |                       |
| 2         | -             | ○                  | ○                          | 57.4       |                       |
| 3         | ○             | ○                  | ○                          | 76.4       |                       |
| 결과        | 도 27          |                    |                            |            |                       |

[261] [표31]

| 실험예<br>28   | 간암 동물 모델            |                             |                    |            |
|-------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물       | 면역관문<br>억제제                 | 면역원성 세포사멸<br>유도제   |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)   | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 소라페닙<br>(10 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>11일째부터 매일 | 11일째부터 주<br>2회 총4회          | 11일째부터 매일          |            |
| 투여경로        | 경구투여                | 복강투여                        | 경구투여               |            |
| 실험군         | 투여 약물               |                             |                    | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                   | -                           | -                  | 29.1       |
| 2           | -                   | ○                           | ○                  | 42.3       |
| 3           | ○                   | ○                           | ○                  | 70.2       |
| 결과          | 도 28                |                             |                    |            |

[262] [표32]

| 실험예<br>29   | 간암 동물 모델            |                             |                     |            |
|-------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물       | 면역관문 억제제                    | 면역원성 세포사멸<br>유도제    |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)   | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 에버로리무스<br>(1 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>11일째부터 매일 | 11일째부터 주<br>2회 총3회          | 11일째부터 매일           |            |
| 투여경로        | 경구투여                | 복강투여                        | 경구투여                |            |
| 실험군         | 투여 약물               |                             |                     | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                   | -                           | -                   | 22.4       |
| 2           | -                   | ○                           | ○                   | 40.5       |
| 3           | ○                   | ○                           | ○                   | 58.6       |
| 결과          | 도 29                |                             |                     |            |

[263] [표33]

| 실험예<br>30   | 폐암 I 동물 모델         |                            |                                         |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제                        |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 카보플라틴(25 mg/kg)<br>+<br>파클리탁셀(10 mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>5일째부터 매일 | 5일째부터 주 2회<br>총4회          | 5일째부터 주 2회<br>총4회                       |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 복강투여                                    |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                                         | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                                       | 10.2       |
| 2           | -                  | ○                          | ○                                       | 22.7       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                                       | 48.6       |
| 결과          | 도 30               |                            |                                         |            |

[264] [표34]

| 실험예<br>31   | 폐암 II 동물 모델        |                            |                                              |            |
|-------------|--------------------|----------------------------|----------------------------------------------|------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸<br>유도제                             |            |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 카보플라틴(25 mg/kg)<br>+<br>페메트렉시드(100<br>mg/kg) |            |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>6일째부터 매일 | 6일째부터 주 2회<br>총3회          | 6일째부터 주 2회<br>총3회                            |            |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                       | 복강투여                                         |            |
| 실험군         | 투여 약물              |                            |                                              | TGI(<br>%) |
| 1           | ○                  | -                          | -                                            | 23.5       |
| 2           | -                  | ○                          | ○                                            | 55.8       |
| 3           | ○                  | ○                          | ○                                            | 71.5       |
| 결과          | 도 31               |                            |                                              |            |

[265] 상기 표 4 내지 표 34 및 도 1 내지 도 31을 참조하면, 나프토크논계 화합물을 면역관문 억제제 및/또는 면역원성 세포사멸 유도제와 병용 투여하는 경우, 각각의 물질만 단독 투여한 경우 대비 암 세포 증식 억제 효과가 월등히 우수한 것을 확인하였다.

[266] 실시예 2. 종양 전이 평가

[267] 실시예 2.1. 종양 전이 동물모델의 준비 및 종양 전이 평가 방법

[268] BALB/c 마우스에 루시퍼레이즈를 과발현하는 마우스 유방암 세포주인 4T1-Luc( $2.5 \times 10^6$  cell)을 유방 지방 패드에 이식하고, 암의 크기가 150-200 mm<sup>3</sup>가 되었을 때 종양을 외과적 절제술로 제거하였다. 종양제거시술 다음날부터 약물들의 투여를 시작하였으며, 종양제거시술 후 3일째부터 일주일 간격으로 광자 배출량을 측정하여 암 전이 정도를 측정하였다.

[269] 실시예 2.2. 각 약물의 단독 및 병용 투여에 따른 종양 전이 평가

[270] 하기 표 35에 기재된 투여계획에 따라 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 실시예 2.1에 기재된 종양 전이 평가 방법에 따라, 17일째 광자 배출량(fold)을 측정하여 그 결과를 해당 표 35 및 도 32에 나타내었다.

[271] [표35]

| 실험예<br>32   | 유방암 동물 모델            |                             |                   |                   |
|-------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물        | 면역관문<br>억제제                 | 면역원성 세포사멸<br>유도제  |                   |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)    | 항-CTLA4 항체<br>(200 ug/head) | 미토산트론(6<br>mg/kg) |                   |
| 투여주기        | 원발암 제거 후<br>1일째부터 매일 | 1일째부터 3일<br>간격              | 1일째 1회            |                   |
| 투여경로        | 경구투여                 | 복강투여                        | 복강투여              |                   |
| 실험군         | 투여 약물                |                             |                   | 광자<br>배출량         |
| 1           | -                    | -                           | -                 | 3028.2±296<br>1   |
| 2           | -                    | ○                           | -                 | 1615.3±151<br>4   |
| 3           | ○                    | ○                           | -                 | 94.1±66.8         |
| 4           | -                    | ○                           | ○                 | 11.1±6.6          |
| 5           | ○                    | ○                           | ○                 | 1.7±0.7           |
| 6           | ○                    | -                           | -                 | 2805.3±235<br>2.3 |
| 결과          | 도 32                 |                             |                   |                   |

[272] 상기 표 35 및 도 32를 참조하면, 나프토크논계 화합물을 면역관문 억제제와 병용 투여하거나, 면역관문 억제제뿐만 아니라 면역원성 세포사멸 유도제와 세가지 물질을 병용 투여하는 경우, 각각의 물질만 단독 투여한 경우 대비 암 세포 전이가 현저히 감소한 것을 확인하였다.

[273] 실시예 3. 생존율 평가

[274] 실시예 3.1. 생존율 평가 방법

[275] 암 세포주를 피하에 이식 후, 매일 각 군에서 사망하는 마우스의 수를 기록하여 생존율을 측정하였다. 생존율 측정은 모든 군의 마우스가 사망하거나 대조군의 마우스가 전부 사망한 시점까지 평가하였다. 평균생존일은 생존율을 이용한 생존 곡선을 구하여 산출하였다.

[276] 실시예 3.2. 각 약물의 단독 및 병용 투여에 따른 생존율 평가

[277] 하기 표 36 및 표 37에 기재된 투여계획에 따라 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 실시예 3.1에 기재된 생존율 평가 방법에 따라, 생존율과

평균생존일을 산출하여 그 결과를 각각 표 36, 표 37, 도 33 및 도 34에 나타내었다.

[278] [표36]

| 실험예<br>33   | 대장암 I 동물 모델        |                                                                   |                                                |                           |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
|             | 나프토크논계<br>화합물      | 면역관문<br>억제제                                                       | 면역원성 세포사멸<br>유도제                               | 암 이식 후<br>38일째의<br>생존율(%) |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head)<br>+<br>항-CTLA4<br>항체<br>(100 ug/head) | 옥살리플라틴(6 mg/kg)<br>+<br>5-플루오로유라실(50<br>mg/kg) |                           |
| 투여주기        | 암세포 이식<br>4일째부터 매일 | 4,7,10,13,<br>19,22,25,28,34<br>일째<br>(2 cycles+1회)               | 4일째부터 15일 간격<br>총3회                            |                           |
| 투여경로        | 경구투여               | 복강투여                                                              | 복강투여                                           |                           |
| 실험군         | 투여 약물              |                                                                   |                                                |                           |
| 1           | -                  | -                                                                 | -                                              | 0                         |
| 2           | ○                  | -                                                                 | -                                              | 10                        |
| 3           | -                  | ○                                                                 | ○                                              | 50                        |
| 4           | ○                  | ○                                                                 | ○                                              | 90                        |
| 결과          | 도 33               |                                                                   |                                                |                           |

[279] [표37]

| 실험예<br>34 | 대장암 I 동물 모델   |                    |                            |           |                |                             |
|-----------|---------------|--------------------|----------------------------|-----------|----------------|-----------------------------|
|           | 나프토크논계<br>화합물 | 면역관문<br>억제제        | 면역원성<br>세포사멸<br>유도제        |           |                |                             |
|           | 종류<br>(투여량)   | 듀니온<br>(40 mg/kg)  | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) |           |                | 5-플루오로유라<br>실<br>(50 mg/kg) |
|           | 투여주기          | 암세포 이식<br>6일째부터 매일 | 6~62일까지 주<br>2회            |           |                | 6일째 1회                      |
|           | 투여경로          | 경구투여               | 복강투여                       |           |                | 복강투여                        |
| 실험군       | 투여 약물         |                    |                            | 평균<br>생존일 | 전체생<br>존<br>기간 |                             |
| 1         | -             | -                  | -                          | 27        | 20~39          |                             |
| 2         | ○             | -                  | -                          | 28        | 22~45          |                             |
| 3         | -             | ○                  | ○                          | 36        | 28~50          |                             |
| 4         | ○             | ○                  | ○                          | 45        | 35~67          |                             |
| 결과        | 도 34          |                    |                            |           |                |                             |

[280] 상기 표 36, 표 37, 도 33 및 도 34를 참조하면, 나프토크논계 화합물을 단독으로 투여하는 경우 마우스 생존율 증가 효과는 미미하나, 이를 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제와 병용 투여하는 경우 마우스 생존율 및 평균생존일수가 월등히 증가하는 것을 알 수 있다.

[281] 실시예 4. 유전자 조작 마우스 모델(genetically engineered mouse model, GEMM)을 이용한 종양 증식 평가

[282] 실시예 4.1. 자발적 비소세포폐암 모델 구축 및 약물 투여

[283] 자발적 비소세포폐암 모델은 조건부 K-Ras 활성화 변이 유전자 조작 마우스와 조건부 p53 변이 유전자 조작 마우스의 교배를 통해 Ras 활성화와 p53 변이를 갖는 조건부 돌연변이 마우스(Kras<sup>LSL-G12D/+</sup>; Trp53<sup>flox/flox</sup> 마우스)를 구축한 후, 폐에 Cre 유전자가 도입된 아데노바이러스(Ad5-CMV-Cre; 2.5×10<sup>7</sup> PFU/infectious units)를 기관내 점적주입(intratracheal instillation)하여 유도하였다. 아데노바이러스 벡터를 이용한 Cre 단백질 발현 유도 후 12주의 마우스 폐에서 암 생성을 Micro-CT 이미징(imaging)을 통해 확인한 후, 대조군(Control), 듀니온(40 mg/kg) 투여군, 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) 투여군,

카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) + 듀니온(40 mg/kg) 투여군, 항-PD-1 항체(200 ug/head) 투여군, 항-PD-1 항체(200 ug/head) + 듀니온(40 mg/kg) 투여군, 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) + 항-PD-1 항체(200 ug/head) 투여군 및 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) + 항-PD-1 항체(200 ug/head) + 듀니온(40 mg/kg) 투여군으로 시험군을 설정한 후 약물의 투여를 시작하였다(표 38 참조).

[284] 실시예 4.2. 각 약물의 단독 및 병용 투여에 따른 종양 증식 평가

[285] 하기 표 38 및 도 35에 기재된 투여계획에 따라, 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 6주째에 Micro-CT 이미징을 통해 약물 투여 전 대비 각 군별 종양 성장률을 측정하여 표 39에 정리하여 나타내었다.

[286] [표38]

| 실험예 35      | 폐암 동물 모델          |                            |                                         |
|-------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
|             | 나프토크논계 화합물        | 면역관문 억제제                   | 면역원성 세포사멸 유도제                           |
| 종류<br>(투여량) | 듀니온<br>(40 mg/kg) | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head) | 카보플라틴(25 mg/kg)<br>+<br>파클리탁셀(10 mg/kg) |
| 투여주기        | 매일                | 매주                         | 매주(4 cycles)                            |
| 투여경로        | 경구투여              | 복강투여                       | 복강투여                                    |
| 실험군         | 투여 약물             |                            |                                         |
| 1           | ○                 | -                          | -                                       |
| 2           | -                 | -                          | ○                                       |
| 3           | -                 | ○                          | -                                       |
| 4           | -                 | ○                          | ○                                       |
| 5           | ○                 | ○                          | ○                                       |

[287] [표.39]

| 그룹                                                                            | 6주째 종양<br>성장률(fold) |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 대조군(Control)                                                                  | 244.2±374.1         |
| 듀니온(40 mg/kg)                                                                 | 34.6±54             |
| 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg)                                             | 63±98.7             |
| 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) +<br>듀니온(40 mg/kg)                          | 28.1±23.2           |
| 항-PD-1 항체(200 ug/head)                                                        | 80.1±82.4           |
| 항-PD-1 항체(200 ug/head) + 듀니온(40 mg/kg)                                        | 21±14.4             |
| 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) + 항-PD-1<br>항체(200 ug/head)                 | 8.7±4.3             |
| 카보플라틴(25 mg/kg) + 파클리탁셀(10 mg/kg) + 항-PD-1<br>항체(200 ug/head) + 듀니온(40 mg/kg) | 2.5±2               |

[288] 실시예 5. 항암 약물 투여에 따른 면역관련 이상사례(immune-related adverse events, irAEs) 분석

[289] 실시예 5.1. 면역관문 억제제 투여에 따른 이상반응 분석

[290] 면역관문 억제제는 기존의 세포독성 항암제에 비하여 가벼운 이상반응을 나타내는 것으로 알려져 있으나, 드물게 치명적이거나 영구적 기능 손상을 유발하는 경우가 있다. 이에 따라, 하기 표 40 및 도 36에 기재된 투여계획에 따라 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 각 장기별 이상반응을 분석하여 그 결과를 각각 도 37 내지 도 40에 나타내었다.

[291] [표40]

| 실험예 36               | CTLA4 넉인(Knock-in) 마우스 동물 모델 (암컷, 8주령) |                            |                                       |
|----------------------|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
|                      | 나프토크논계 화합물                             | 면역관문 억제제                   |                                       |
| 종류<br>(투여량)          | 듀니온<br>(40 mg/kg)                      | 항-PD-1 항체<br>(100 ug/head) | 항-CTLA4 항체;<br>이필리무맙<br>(100 ug/head) |
| 투여주기                 | 매일                                     | 듀니온 투여 3일째부터 3일 간격 총 4회    |                                       |
| 투여경로                 | 경구투여                                   | 복강투여                       | 복강투여                                  |
| 실험군                  | 투여 약물                                  |                            |                                       |
| 1<br>(대조군; 항-인간 IgG) | -                                      | -                          | -                                     |
| 2                    | -                                      | ○                          | ○                                     |
| 3                    | ○                                      | ○                          | ○                                     |

[292] 도 37 내지 도 40을 참조하면, 면역관문 억제제 투여에 의해 유발되는 이상반응에 해당하는 심장비대증(도 37), 간염(도 38), 폐렴(도 39) 및 범혈구감소증(도 40)의 경우에 나프토크논계 화합물을 단독 또는 병용 투여함에 의해 이상반응 유발이 현저히 감소됨을 알 수 있다.

[293] 실시예 5.2. 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 투여에 따른 이상반응 분석

[294] 다양한 면역관련 이상반응을 동반하는 면역관문 억제제 및 기존의 화학항암제 투여에 의한 각 장기별 이상반응을 분석하였다. 하기 표 41 및 도 41에 기재된 투여계획에 따라 각 약물을 단독 투여 또는 병용 투여한 후, 각 장기별 이상반응을 분석하여 그 결과를 각각 도 42 내지 도 46에 나타내었다. 단, 기존의 화학항암제에 대해서는 부작용을 최소화하기 위해 저용량의 항암제를 규칙적으로 투여하는 메트로놈 항암요법(Metronomic treatment)을 시행하였다.

[295] [표41]

| 실험예 37                  | CTLA4 녹인(Knock-in) 마우스 동물 모델 (암컷, 8주령) |                                                                          |                        |
|-------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                         | 나프토크논계 화합물                             | 면역관문 억제제                                                                 | 면역원성 세포사멸 유도제          |
| 종류<br>(투여량)             | 듀니온<br>(40 mg/kg)                      | 항-PD-1 항체<br>(200 ug/head)<br>+<br>항-CTLA4 항체;<br>이필리무맙<br>(200 ug/head) | 시클로포스파미드<br>(10 mg/kg) |
| 투여주기                    | 매일                                     | 3, 6, 9, 12, 19, 22,<br>25, 28일째                                         | 듀니온 투여<br>3일째부터 매일     |
| 투여경로                    | 경구투여                                   | 복강투여                                                                     | 복강투여                   |
| 실험군                     | 투여 약물                                  |                                                                          |                        |
| 1<br>(대조군; 항-인간<br>IgG) | -                                      | -                                                                        | -                      |
| 2                       | -                                      | ○                                                                        | ○                      |
| 3                       | ○                                      | ○                                                                        | ○                      |

[296] 도 42 내지 도 46을 참조하면, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 투여에 의해 유발되는 이상반응에 해당하는 심부전(도 42), 난소 크기 감소(도 43), 폐렴(도 44), 신장염(도 45) 및 범혈구감소증(도 46)의 경우에 나프토크논계 화합물을 병용 투여함에 의해 이상반응 유발이 현저히 감소됨을 알 수 있다.

[297] 실시예 6. 종양세포의 면역원성 세포사멸 분석

[298] 실시예 6.1. 면역원성 세포사멸 분석 방법

[299] 칼레티쿨린은 면역원성 세포사멸 과정에서 가장 중요한 분자중 하나이다. 칼레티쿨린이 종양 세포 막에 출현하는 경우, 이는 수지상 세포를 포함하여 포식세포(phagocytotic cells)에 대한 강한 신호를 생성하여 사멸 중인 종양 세포를 공격하도록 할 수 있다. 이는 면역 세포에 대한 가장 유의미한 "잇미(eat me)" 신호이다. 본 발명에 사용된 항암제들에 의한 면역원성 세포사멸 유도 여부는 항암제 처리 후 암 세포 표면에 발현되는 칼레티쿨린의 양적 변화로 평가하였다. 종양에서 분리한 단일 세포들을 1차 항체인 항-칼레티쿨린(anti-calreticulin, 1:50의 비율)로 4°C에서 30분 동안 반응시킨 후 PBS로 2회 세척하였다. 세척 후, 2차 항체 Alexa Fluor 488 항-염소 IgG(anti-goat IgG, 1:500의 비율)로 염색한 다음 세포를 고정액으로 고정하고, 유세포분석기를 이용하여 세포 표면에 발현된

칼레티쿨린(ecto-CRT)의 수준을 관찰하였다. 칼레티쿨린의 발현이 대조군에 비해 20% 이상 증가한 경우를 면역원성 세포사멸이 유도된 것으로 간주하였다.

[300] [표42]

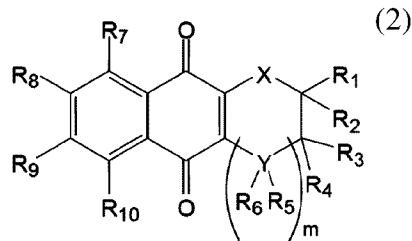
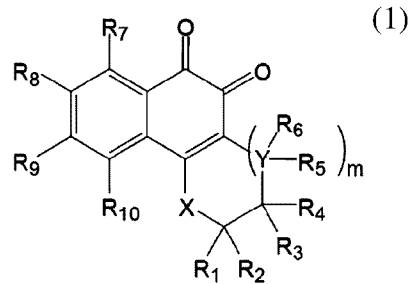
| 종양 모델        | 세포주     | 처리 약물            | 칼레티쿨린의 세포 표면 발현율(%) |
|--------------|---------|------------------|---------------------|
| 폐암           | LL/2    | 카보플라틴+파클리탁셀      | 247                 |
|              |         | 페메트렉시드+카보플라틴     | 122                 |
|              | KLN205  | 카보플라틴+파클리탁셀      | 790                 |
| 유방암          | EMT6    | 라파티닙             | 169                 |
|              |         | 아베마시클립           | 263                 |
|              | 4T1     | 아드리아마이신          | 307                 |
|              |         | 미토산트론            | 385                 |
| 간암           | Hapa1-6 | 소라페닙             | 435                 |
|              |         | 에버로리무스           | 892                 |
| 대장암          | MC38    | 레고라페닙            | 134                 |
|              |         | 비스투세르팁           | 175                 |
|              |         | 5-플루오로유라실+옥살리플라틴 | 181                 |
| 신장암          | RENCA   | 비스투세르팁           | 341                 |
|              |         | 에버로리무스           | 134                 |
|              |         | 소라페닙             | 158                 |
| 피부암<br>(흑색종) | B16F10  | 에버로리무스           | 216                 |
|              |         | 비스투세르팁           | 145                 |
|              |         | 파클리탁셀            | 186                 |
|              |         | 레고라페닙            | 166                 |

[301] 상기 표 42를 참조하면, 본 발명에 사용된 항암제들에 의해 다양한 암종의 세포 표면에서 칼레티쿨린의 발현율이 증가됨을 확인하였다. 이에 따라, 본 발명에 사용된 다양한 항암제들에 의해 면역원성 세포사멸이 유도됨을 알 수 있다.

## 청구범위

- [청구항 1] 나프토크논계 화합물; 및 면역관문 억제제(ICI: immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 나프토크논계 화합물, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제를 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 나프토크논계 화합물과, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나가 혼합된 복합제 형태인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 나프토크논계 화합물과, 면역관문 억제제 및 면역원성 세포사멸 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나가 각각 제제화되어 동시 또는 순차적으로 각각 투여되는 형태인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,  
상기 나프토크논계 화합물은 경구투여되고, 상기 면역관문 억제제 및 상기 면역원성 세포사멸 유도제는 정맥 투여, 경구 투여 또는 복강 투여되는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 1회 투여 용량을 기준으로, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역관문 억제제가 1 : 0.001 내지 0.1의 중량비로 병용 투여되고, 상기 나프토크논계 화합물 및 상기 면역원성 세포사멸 유도제가 1 : 0.2 내지 5의 중량비로 병용 투여되는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,  
상기 면역관문 억제제는 서로 다른 2 종류의 면역관문 억제제를 포함하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,  
상기 면역원성 세포사멸 유도제는 서로 다른 2 종류의 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나프토크논계 화합물은 하기 화학식 1 내지 5로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭(prodrug), 이의 용매화물 또는 이의 이성질체 중에서 선택되는 적어도 하나인, 암의 예방 또는

치료용 약학적 조성물:



상기 화학식 1 및 2에서

$R_1$  내지  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  디알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  아실, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_n$ -아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 이들 중 두 개의 치환기가 상호 연결되어 이루어진 이중결합이거나 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$ 의 환구조일 수 있으며, 상기 환구조는 포화 구조 또는 부분적 또는 전체적 불포화 구조일 수 있고, 여기서 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시,  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노,  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며;

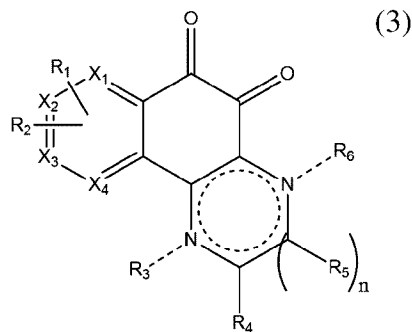
$R_7$  내지  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  디알킬아미노, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_{10}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_{10}$  아실, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_n$ -아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 이들 중 두 개의 치환기가 상호 연결되어 치환 또는

비치환된  $C_3-C_6$ 의 환구조일 수 있으며, 상기 환구조는 포화 구조 또는 부분적 또는 전체적 불포화 구조일 수 있고, 여기서 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알킬아미노,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6-C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며;

X는 O, S 또는  $NR'$ 이고, 여기서  $R'$ 는 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

Y는 C, S, N 또는 O이고, 여기서 Y가 S 또는 O인 경우  $R_5$  및  $R_6$ 는 어떠한 치환기도 아니며, Y가 N인 경우  $R_5$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고  $R_6$ 은 어떠한 치환기도 아니며;

m은 0 또는 1이고, m이 0인 경우 그의 인접 탄소원자들은 직접 결합에 의해 환형구조를 이루며; n은 0 내지 10의 정수이고,



상기 화학식 3에서

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴,  $-NO_2$ ,  $-NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(CO(O)R'_2)$ ,  $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$ ,  $-C(O)NR'_1R'_2$ ,  $-CN$ ,  $-SO(O)R'_1$ ,  $-SO(O)NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(SO(O)R'_2)$ ,  $-CSNR'_1R'_2$ , 또는  $R_1$  및  $R_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며; 여기서  $R'_1$  및  $R'_2$  각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR''_1R''_2)_m-C_6-C_{10}$  아릴 또는 치환 또는 비치환된  $NR''_1R''_2$ 이고; 여기서  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_3$  알킬, 또는  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_9$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_{20}$  알켄, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-10원

헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-C_6-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-5-10$ 원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-3-10$ 원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ , 치환 또는 비치환된  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ ,  $-SO(O)R'_3$ ,  $-SO(O)NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(SO(O)R'_4)$ ,  $-CSNR'_3R'_4$ , 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 3의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이며;

여기서,  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m-C_6-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환된  $-(CH_2)_m-C_6-C_{10}$  아릴옥시,  $-CO(O)R'_3$ , 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;

$R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며;  $R'_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬이며;

여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 3-10원 헤테로시클로알킬,  $C_6-C_{10}$  아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이고;

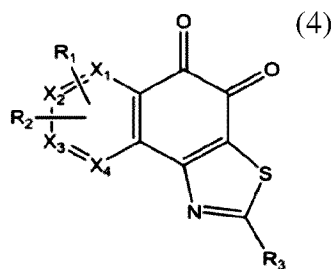
단,  $R_3$ 와  $R_4$ 가 각각 독립적으로  $C_6-C_{10}$  아릴인 구조를 제외하고,  $R_4$ 와  $R_6$ 이 각각 독립적으로  $C_6-C_{10}$  아릴인 구조를 제외하며,  $R_3$ 가 상기 정의된 구조를 가질 때  $R_4$ 가 수소, 메틸, 할로젠 치환의 메틸, 또는 피페리디닐메틸인 구조를 제외하고,  $R_5$ 가 페닐인 구조를 제외하며;

$m$  와  $m'$ 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 자연수이고;

헤테로원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이며;

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

$n$ 은 0 또는 1이며,  $n$ 이 0인 경우에 그것의 인접 탄소원자들은 직접 결합에 의해 환형 구조를 이루고,



상기 화학식 4에서

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원소, 히드록시, 치환 또는

비치환의  $C_1-C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_2-C_{10}$  헤테로아릴,  $-NO_2$ ,  $-NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(CO(O)R'_2)$ ,  $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$ ,  $-CO(O)R'_1$ ,  $-C(O)NR'_1R'_2$ ,  $-CN$ ,  $-SO(O)R'_1$ ,  $-SO(O)NR'_1R'_2$ ,  $-NR'_1(SO(O)R'_2)$ ,  $-CSNR'_1R'_2$  또는  $R_1$  및  $R_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환의  $C_2-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며;

여기서  $R'_1$  및  $R'_2$  각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_3-C_8$  시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_8$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR''_1R''_2)_m-C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR''_1R''_2)_m-C_4-C_{10}$  헤테로아릴 또는 치환 또는 비치환의  $NR''_1R''_2$ 이고; 여기서  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_3$  알킬, 또는  $R''_1$  및  $R''_2$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;

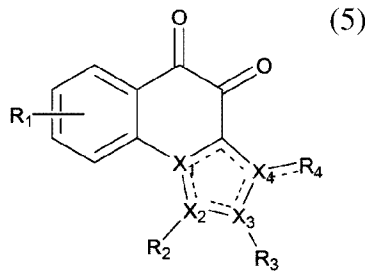
$R_3$ 은 수소, 히드록시, 할로젠 원소, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_{10}$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_2-C_{20}$  알켄, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_{20}$  알콕시, 치환 또는 비치환의  $C_3-C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_2-C_8$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_{10}$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ , 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_2-C_{10}$  헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ , 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m(O)COR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ , 화학식 4의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 4의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이며;

여기서,  $R'_3$ ,  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환의  $C_3-C_8$  시클로알킬, 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시, 치환 또는 비치환의  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R'''_3$ , 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해 치환 또는 비치환의  $C_4-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 치환 또는 비치환의  $C_1-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고;

$R'_5$ , 및  $R'_6$  각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며;  $R'''_3$ 는  $C_1-C_6$  알킬이며;

여기서, 치환기는 히드록시, 니트로기, 할로젠 원소, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴, 및  $C_5-C_{10}$

헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있고;  
 $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며;  
 $m$  및  $m'$ 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 자연수이고; 및  
 헤테로 원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이고,



상기 화학식 5에서

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 는 각각 독립적으로 탄소, 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되고,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$  중 적어도 2개는 질소, 산소 및 황 원자 중에서 선택되는 헤테로 원자이되,  $X_1$  및  $X_2$ 가 각각 탄소 원자인 경우  $X_3$ 과  $X_4$ 가 동시에 질소 원자가 될 수는 없고;

$R_1$ 은 수소, 알킬, 알킬옥시, 할로, 니트로, 히드록시, 시아노 및  $-NR_5R_6$ 으로 구성된 군에서 1개 이상 선택되고;

$R_2$ 는 존재하지 않거나, 수소, 산소, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴 및 헤테로사이클릴로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬은  $C_{6-10}$  아릴로 치환될 수 있고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;

$R_3$ 은 존재하지 않거나, 수소, 산소, 할로, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로사이클릴,  $-SO_2NR_7R_{12}$ ,  $-NR_9R_{10}$  및  $-C(O)R_{11}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬이 치환되는 경우 그 치환기는 할로, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R_8$ ,  $R_{12}C(O)O-$  및  $-NR_{13}R_{14}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;

$R_4$ 는 존재하지 않거나, 수소, 산소, 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_{15}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 알킬이 치환되는 경우 그 치환기는 할로,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로사이클릴 및  $-C(O)R_8$ 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은  $-C(O)R_8$ 로 치환될 수 있으며;

$R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬 및  $-C(O)R_7$ 로 구성된 군에서 선택되고;

$R_7$  및  $R_{12}$ 는 각각 알킬이고;

$R_{11}$ 은 헤테로사이클릴 또는  $-NR_{13}R_{14}$ 이고;

$R_{15}$ 는 알킬, 알킬옥시,  $C_{6-10}$  아릴옥시, 헤테로사이클릴 또는  $-NR_{13}R_{14}$ 이며;

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 비치환 또는 할로 치환  $C_{6-10}$  아릴, 및  $-C(O)R_8$ 로 구성된 군에서 선택되며;

$R_8$ 은 각각 알킬옥시이며;

상기 알킬은 각각 탄소 수 1-10개의 직선형 또는 분지형 알킬, 또는 탄소 수 3-7개의 고리형 알킬일 수 있고, 상기 헤테로사이클릴은 고리 내에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로 구성된 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 이상 갖는 3-7원 헤테로고리기이고, 상기 아릴이 치환되는 경우 그 치환기는 각각 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 할로 치환 알킬 및 알킬옥시로 구성된 군에서 1개 이상 선택되며,

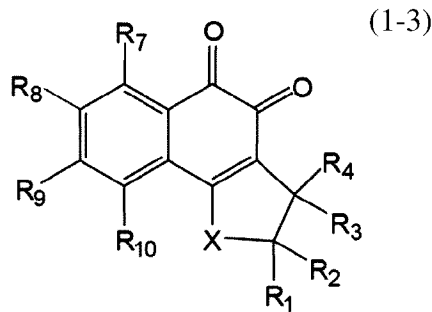
$\equiv$ 는  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  및  $X_4$ 에 따라 단일 결합 또는 이중 결합이 되는데,

단,  $X_1$  및  $X_4$ 가 각각 탄소 원자이고  $X_2$  및  $X_3$ 이 각각 질소 원자인 경우,  $R_2$  및  $R_4$  중 하나는 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이 아니며, 이때  $R_2$ 가 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴인 경우  $R_4$ 는  $-C(O)R_{15}$ 가 아니다.

[청구항 10]

제9항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-3의 화합물인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:



상기 식에서  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 제9항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[청구항 11]

제1항에 있어서,

상기 나프토크논계 화합물은 듀니온(dunnione;

2,3,3-trimethyl-2H-benzo[g][1]benzofuran-4,5-dione)인 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 12]

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 CTLA4, PD-1, PD-L1, LAG3, B7-H3, B7-H4, KIR, OX40, IgG, IDO-1, IDO-2, CEACAM1, BTLA, OX40L, TIM3 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 면역관문을 표적으로 하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 13]

제12항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 항-CTLA4 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-PD-1 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 항-LAG3 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 이의 변이체; 및 이들의 조합으로 이루어진

[청구항 14]

군으로부터 선택되는 어느 하나인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.  
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 면역원성 세포사멸 유도제는 카페시타빈, 5-플루오로유라실,  
티오구아닌, 클로람부실, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴,  
파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 독소루비신, 비노렐빈, 켄시타빈,  
페메트렉세드, 아드리아마이신, 에토포사이드, 빈크리스틴, 시타라빈,  
시클로포스파미드, 이포스파미드, 타목시펜, 아나스트로졸, 레트로졸,  
엑세메스테인, 풀베스트란트, 테모졸로마이드, 카무스틴, 로무스틴,  
에피루비신, 에리부린, 토레미펜, 고세렐린, 메게스트롤, 빈블라스틴,  
벤다무스틴, 티오테파, 블레오마이신, 토포테칸, 루코보린, 트리플루리딘,  
티피라실, 미토산트론, 미토마이신씨, 알데스루킨, 템시롤리무스,  
에버로리무스, 메클로레타민, 메소트렉세이트, 페메트렉시드,  
트라스투주맙, 베바시주맙, 세툽시맙, 아플리버셉트, 퍼투주맙,  
라무시루맙, 파니투무맙, 니보루맙, 넥시투무맙, 펌브롤리주맙,  
오비누투주맙, 오파투무맙, 에로티닙, 제피티닙, 소라페닙, 라파티닙,  
디나시클립, 팔보시클립, 레고라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 악시티닙,  
파조파닙, 아파티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 오시머티닙, 보수티닙,  
다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 히드록시우레아, 프로카르바진,  
아베마시클립, 비스투세르티프 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터  
선택되는 어느 하나인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 15]

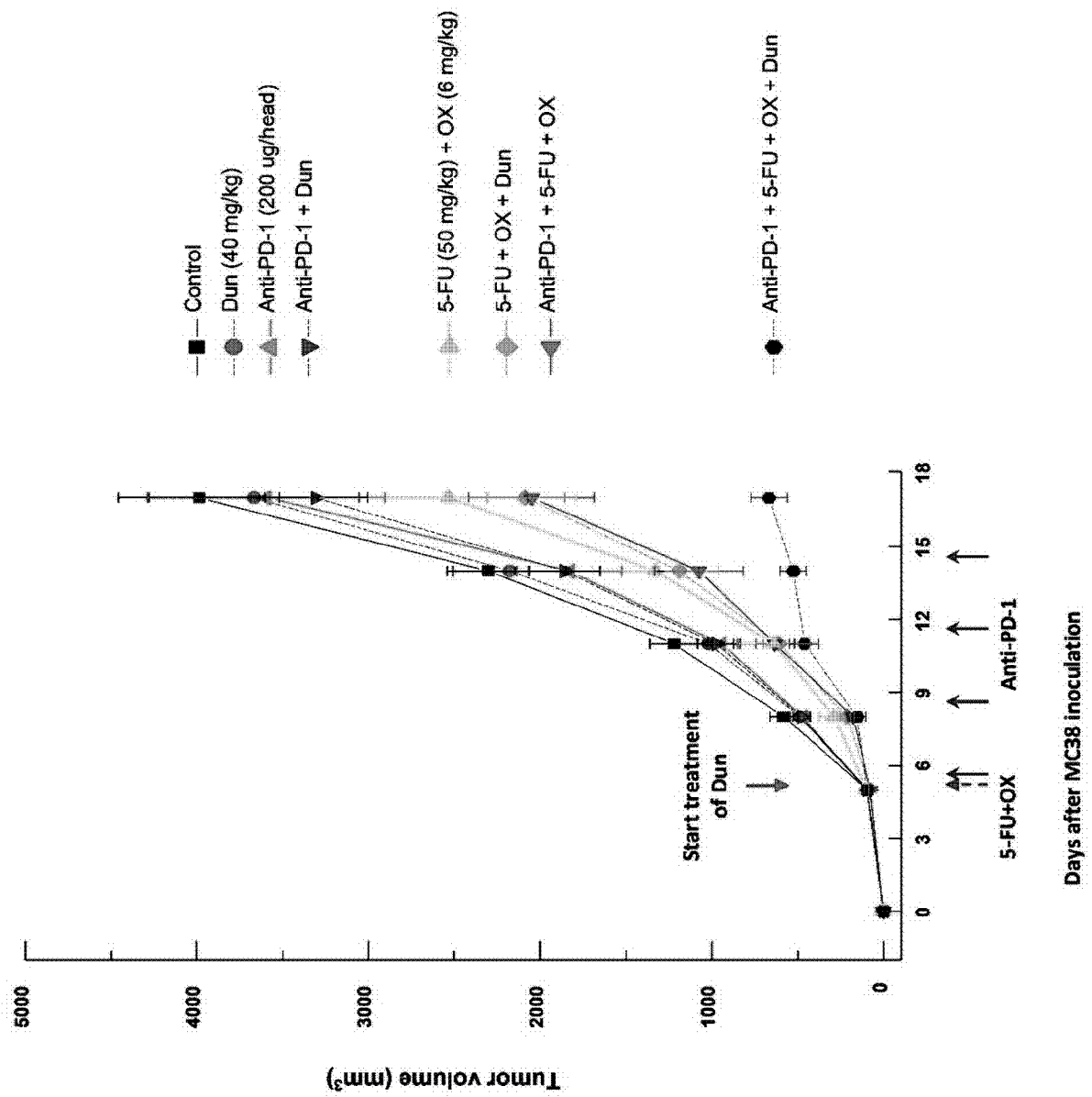
제1항에 있어서,  
상기 약학적 조성물은  
듀니온;  
항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3  
항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-KIR 항체,  
항-OX40 항체, 항-IgG 항체, 항-IDO-1 항체, 항-IDO-2 항체, 항-CEACAM1  
항체, 항-BTLA 항체, 항-OX40L 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체,  
항-VISTA 항체, 항-TIGIT 항체 또는 이의 조합으로 이루어진 군으로부터  
선택되는 어느 하나의 면역관문 억제제; 및  
카페시타빈, 5-플루오로유라실, 티오구아닌, 클로람부실, 옥살리플라틴,  
시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 독소루비신,  
비노렐빈, 켄시타빈, 페메트렉세드, 아드리아마이신, 에토포사이드,  
빈크리스틴, 시타라빈, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 타목시펜,  
아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스테인, 풀베스트란트, 테모졸로마이드,  
카무스틴, 로무스틴, 에피루비신, 에리부린, 토레미펜, 고세렐린,  
메게스트롤, 빈블라스틴, 벤다무스틴, 티오테파, 블레오마이신, 토포테칸,  
루코보린, 트리플루리딘, 티피라실, 미토산트론, 미토마이신씨,  
알데스루킨, 템시롤리무스, 에버로리무스, 메클로레타민,

메소트렉세이트, 페메트렉시드, 트라스투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 아플리버셉트, 퍼투주맙, 라무시루맙, 파니투무맙, 니보루맙, 벡시투무맙, 펌브롤리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 에로티닙, 제피티닙, 소라페닙, 라파티닙, 디나시클립, 팔보시클립, 레고라페닙, 이마티닙, 수니티닙, 악시티닙, 파조파닙, 아파티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 오시머티닙, 보수티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 히드록시우레아, 프로카르바진, 아베마시클립, 비스투세르팁 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 면역원성 세포사멸 유도제를 포함하는 것인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

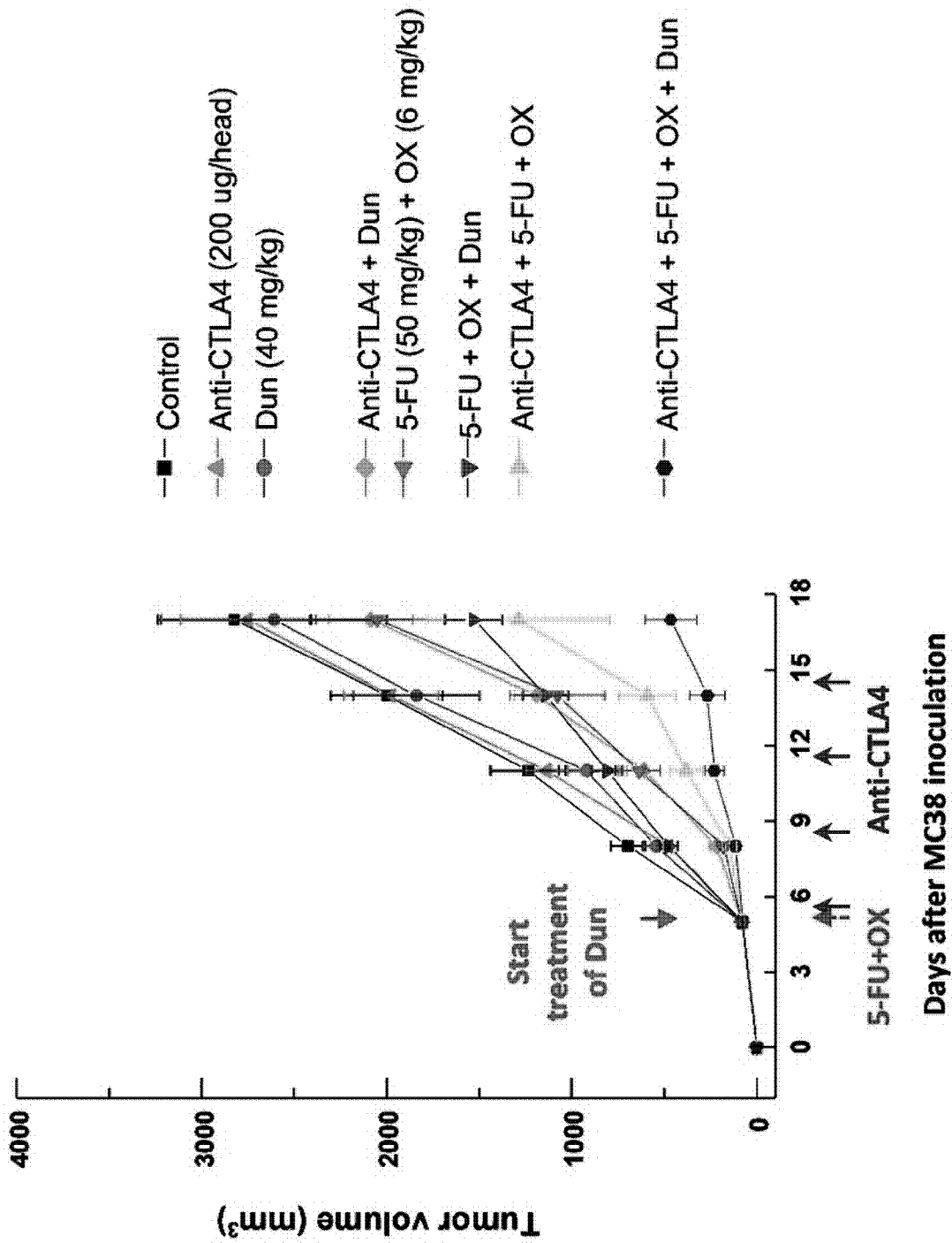
[청구항 16] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 간암, 위암, 결장암, 유방암, 폐암, 비소세포성폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장암, 소장암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 임파선암, 방광암, 담낭암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 선암종, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 신장 또는 수노관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 17] 나프토퀴논계 화합물; 및 면역관문 억제제(ICI: immune checkpoint inhibitor) 및 면역원성 세포사멸(ICD: immunogenic cell death) 유도제 중에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 암 예방 또는 치료를 위한 조성물의 용도.

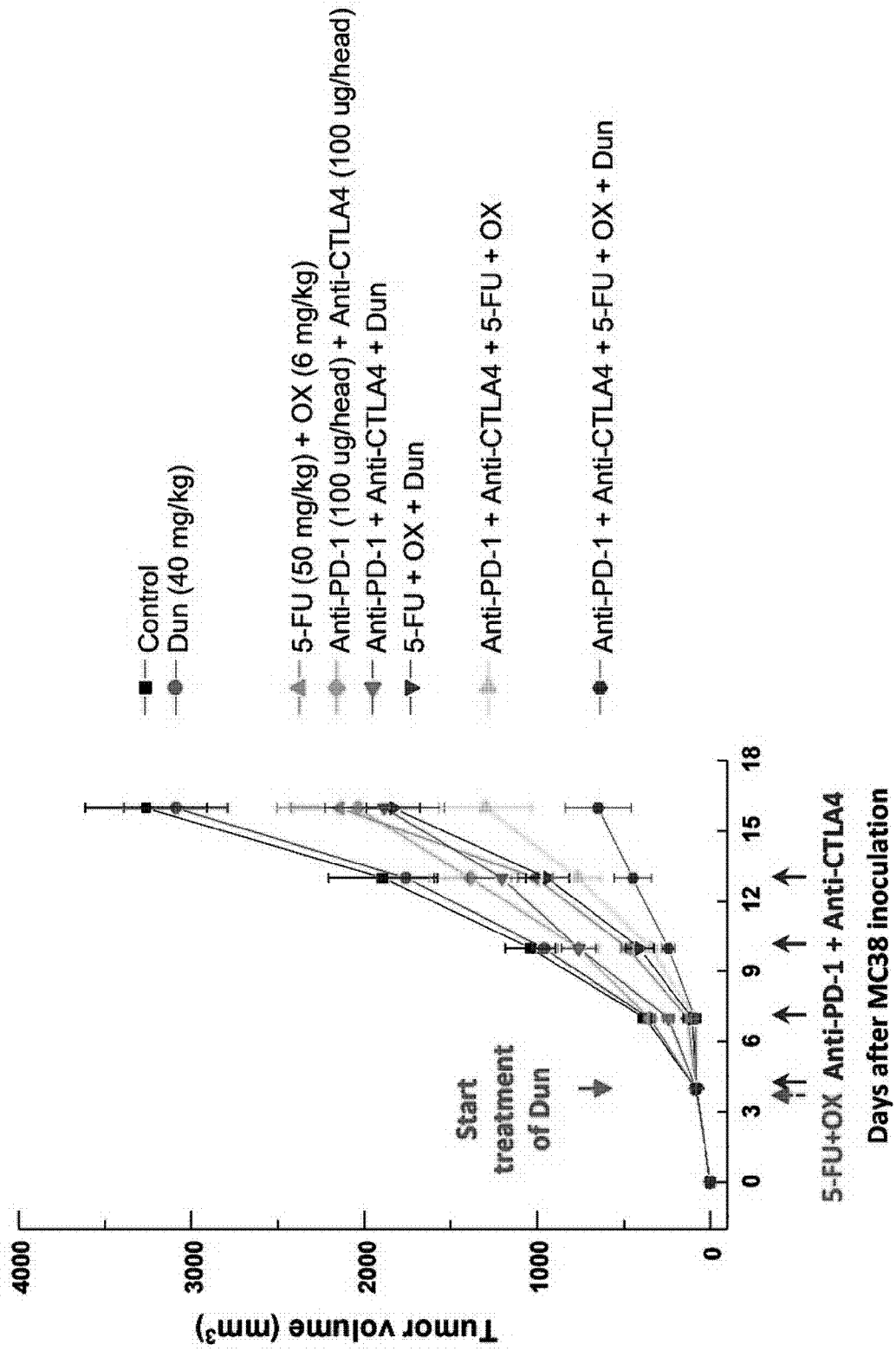
[51]



[도2]

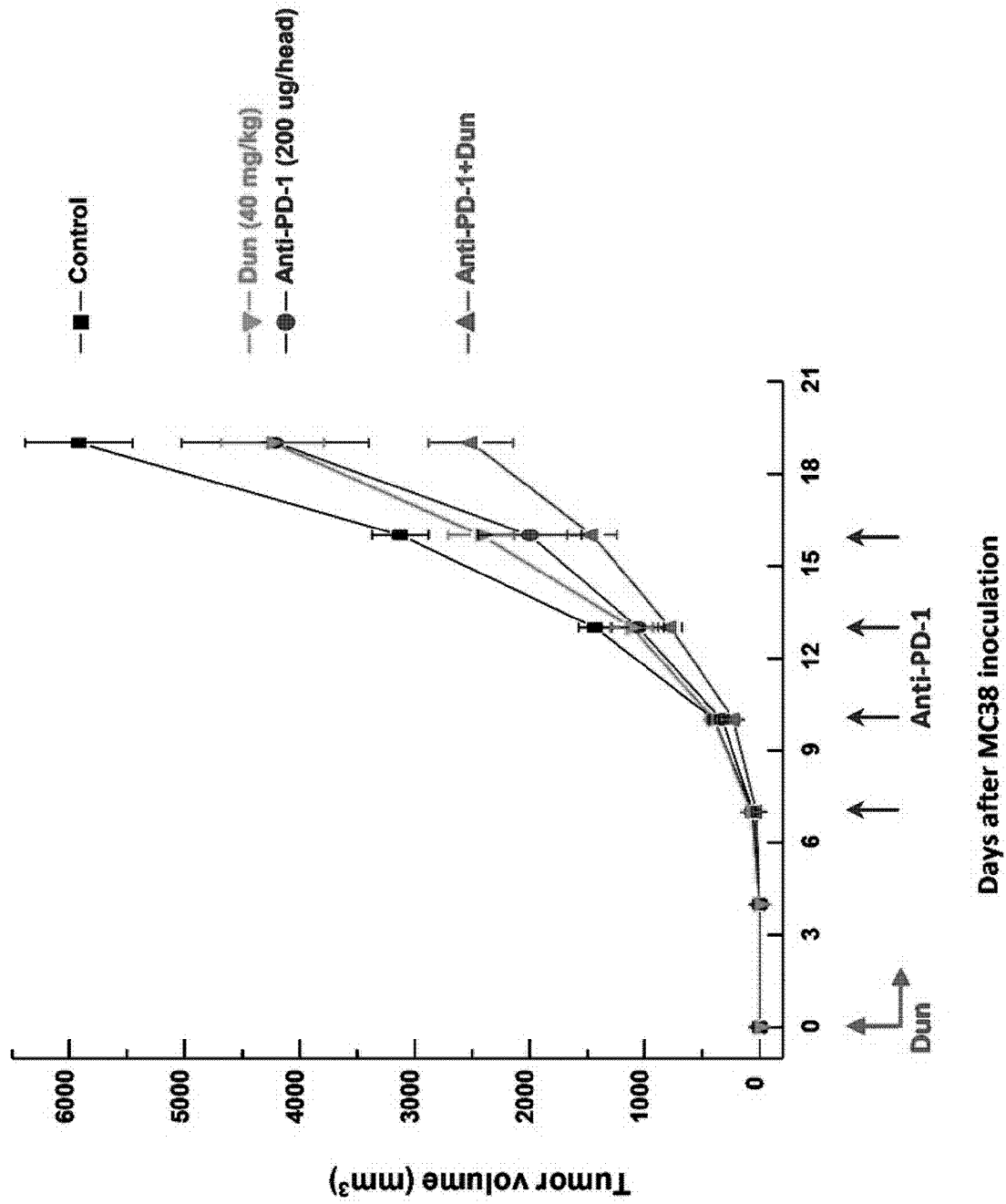


[도3]

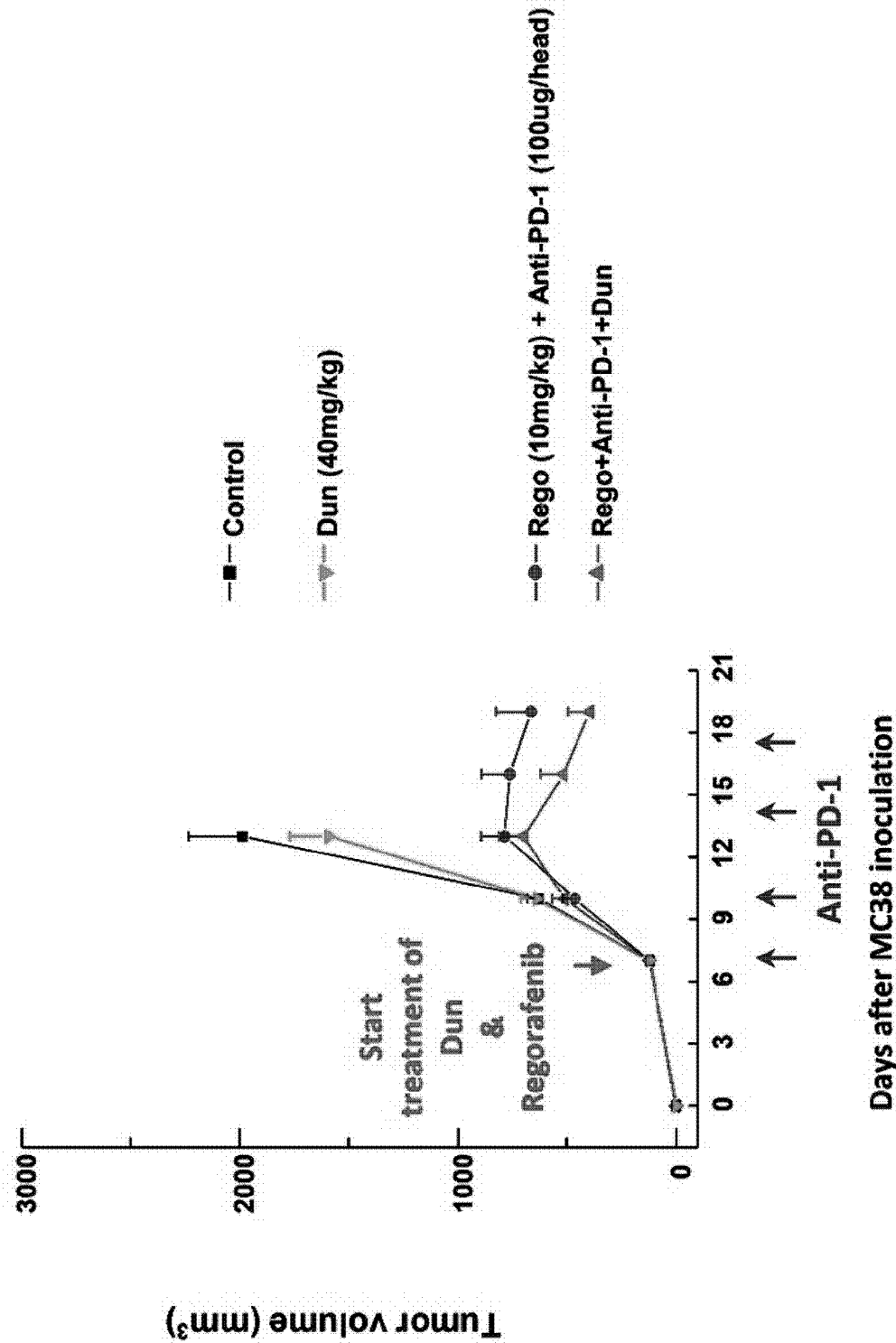




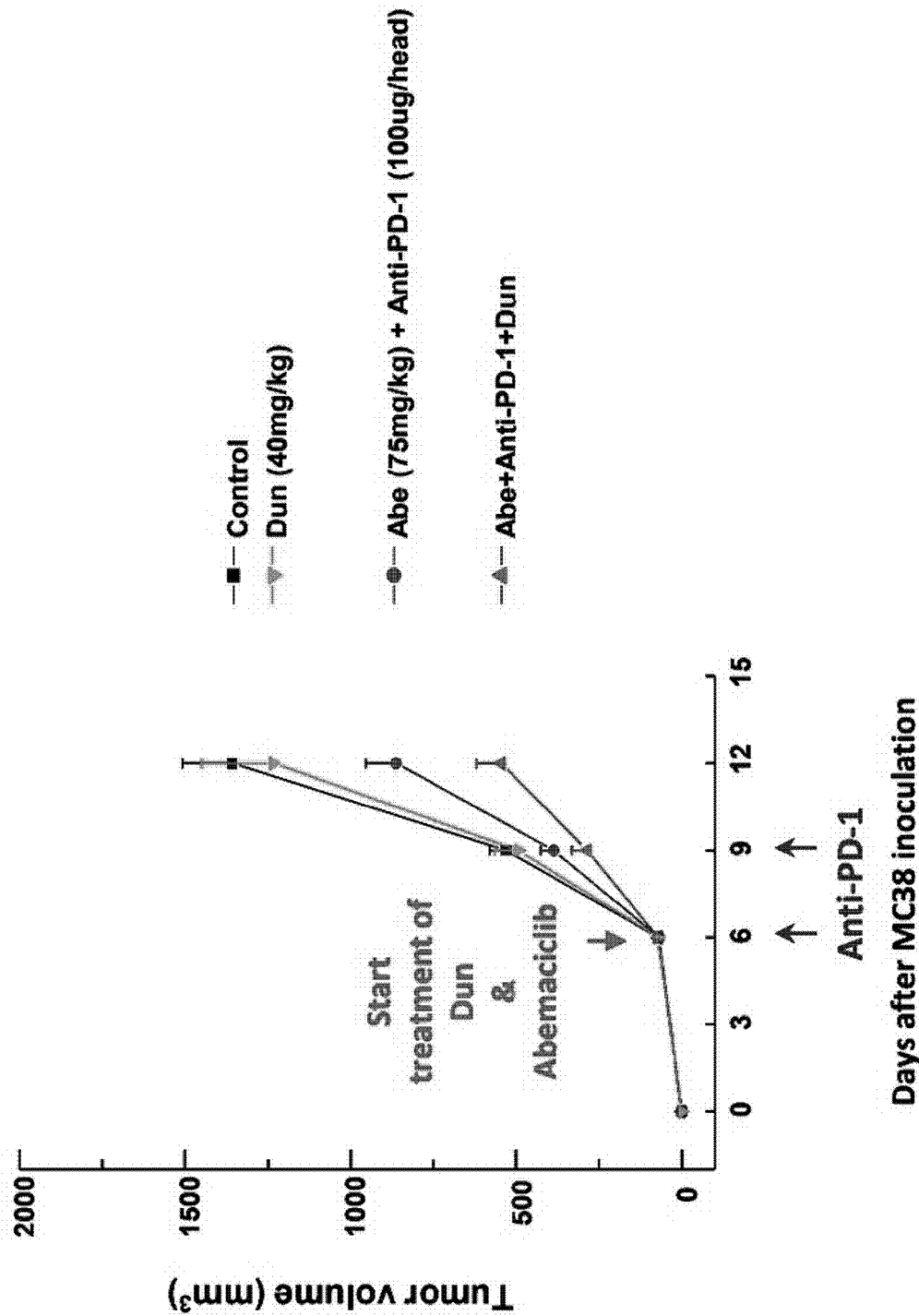
[도5]



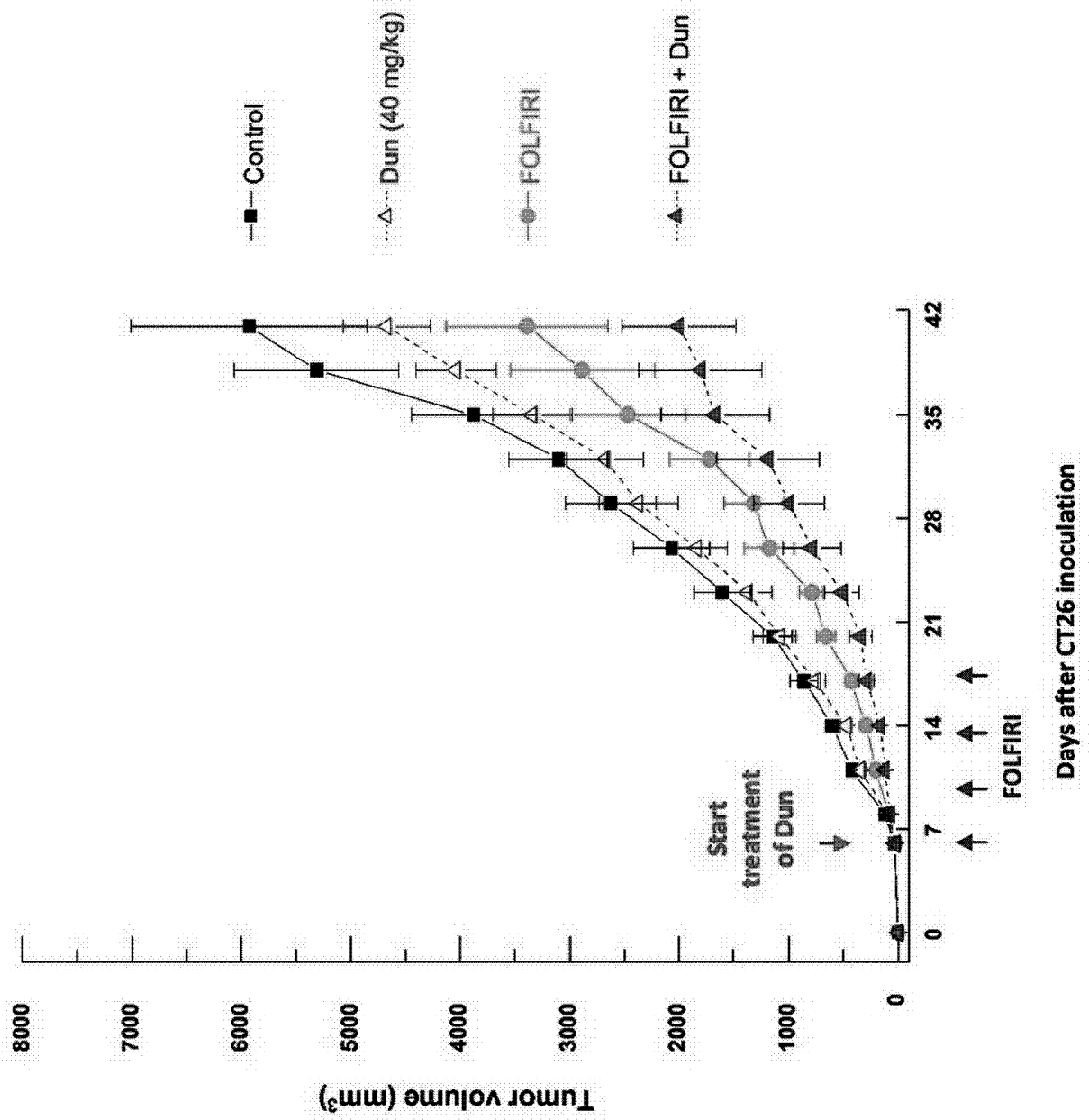
[도6]



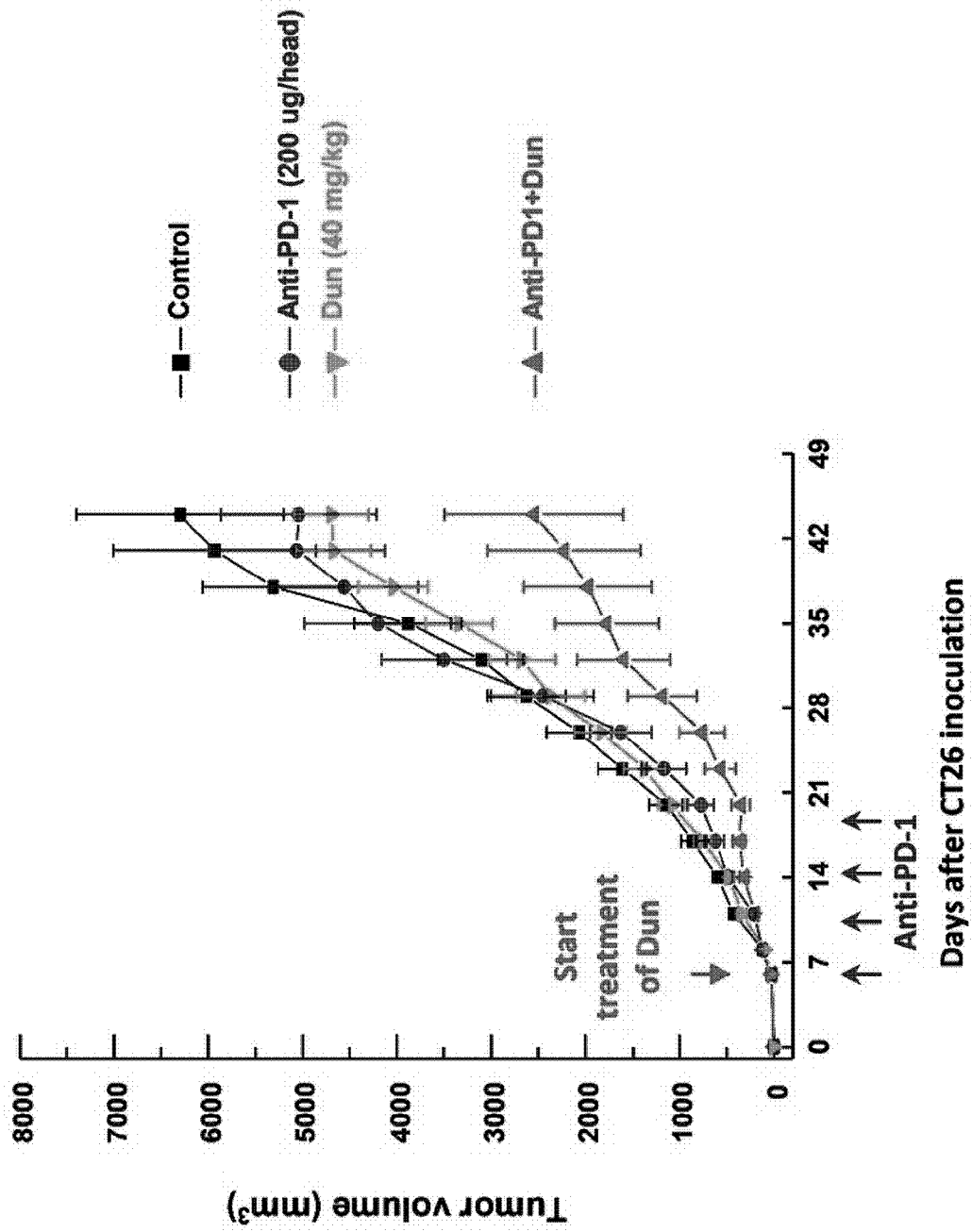
[도7]



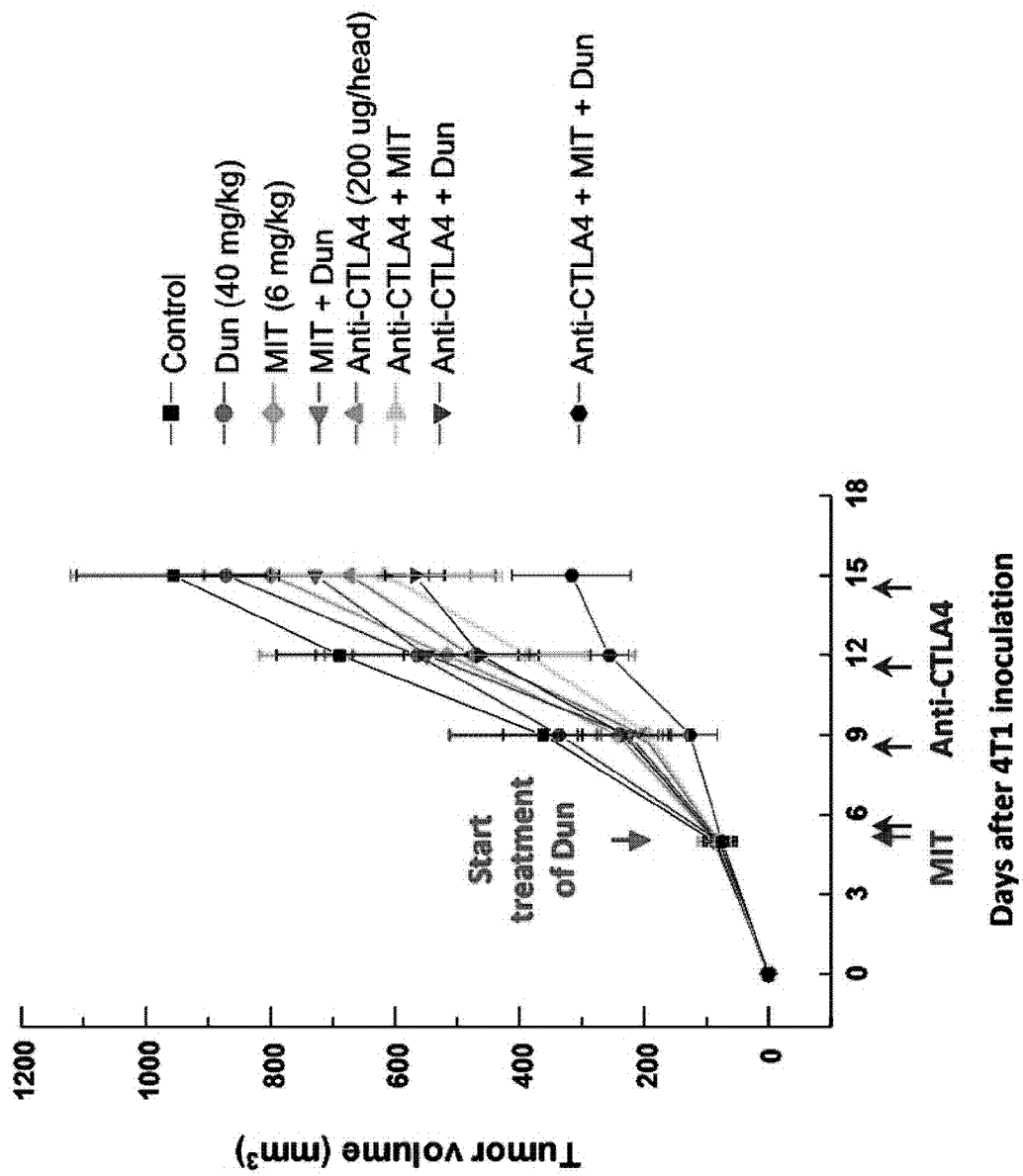
[도8]



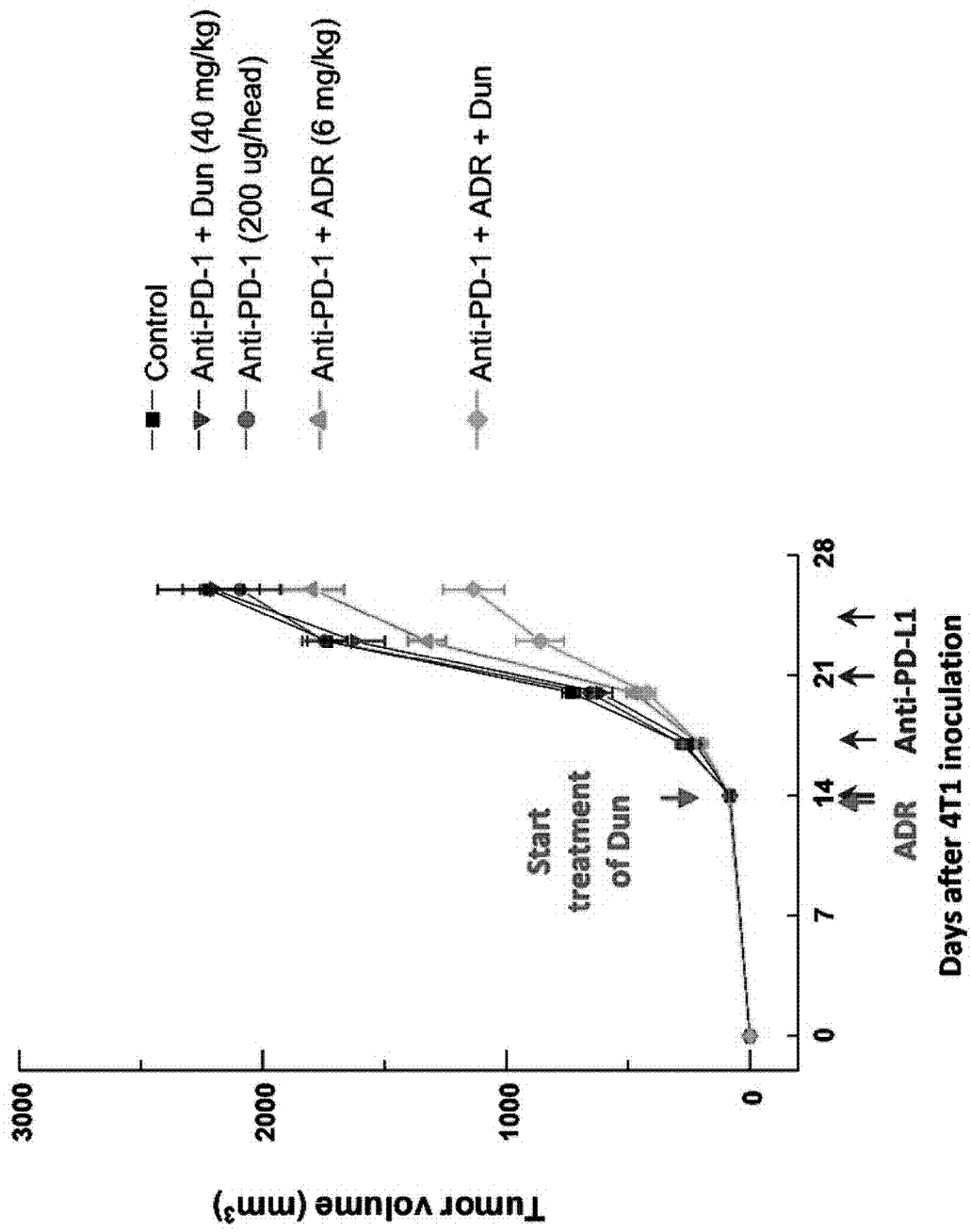
[도9]



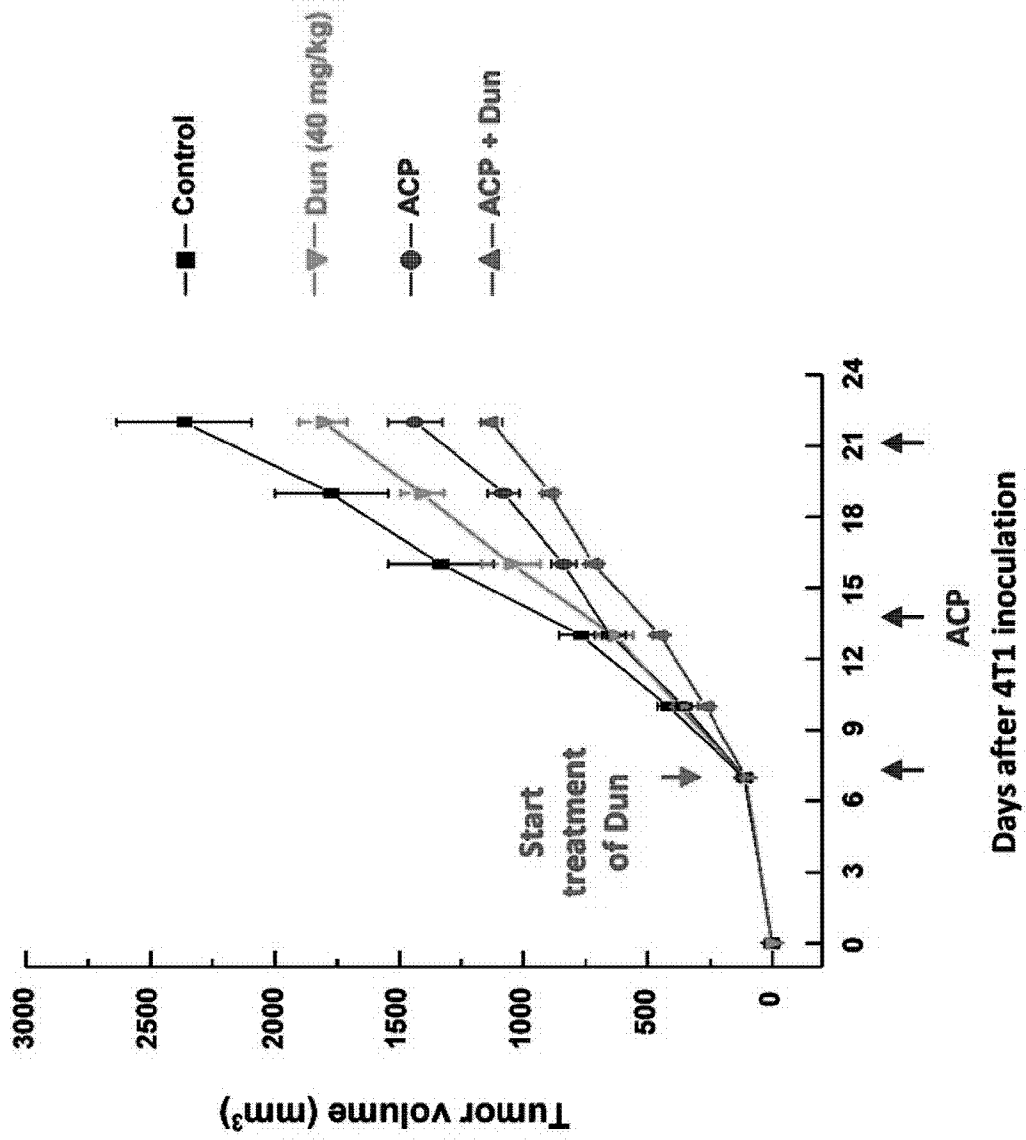
[510]



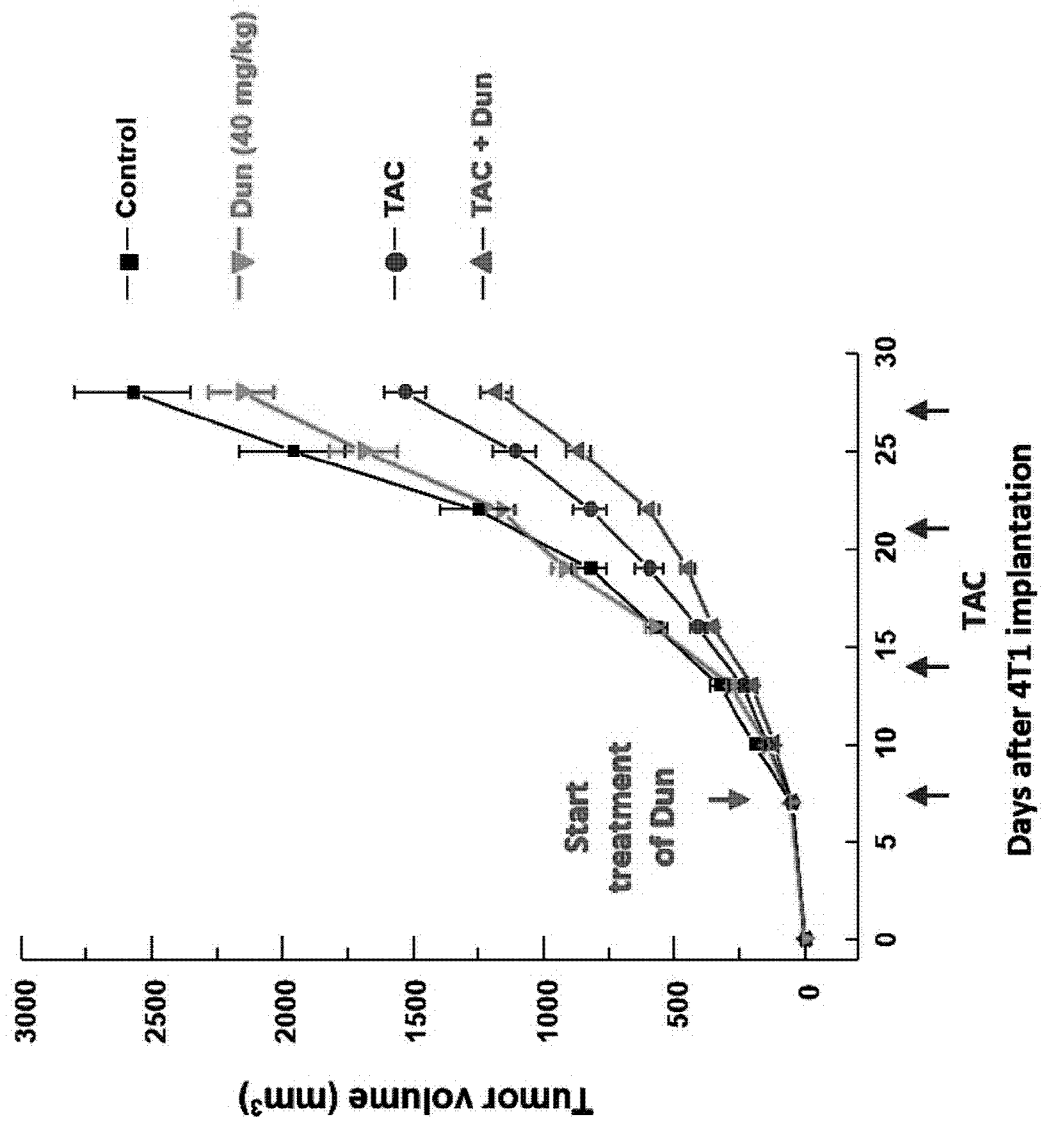
[도11]



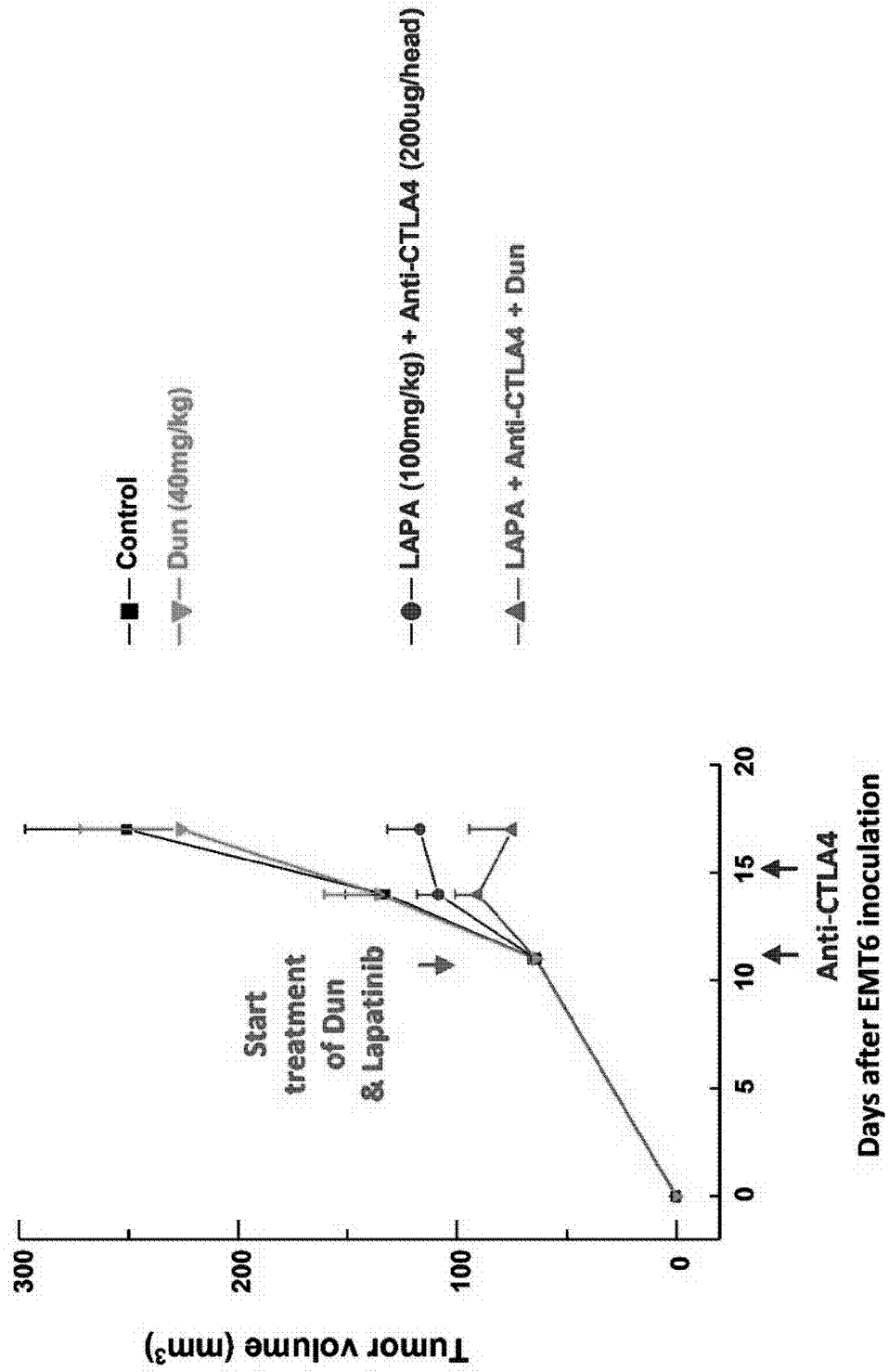
[도12]



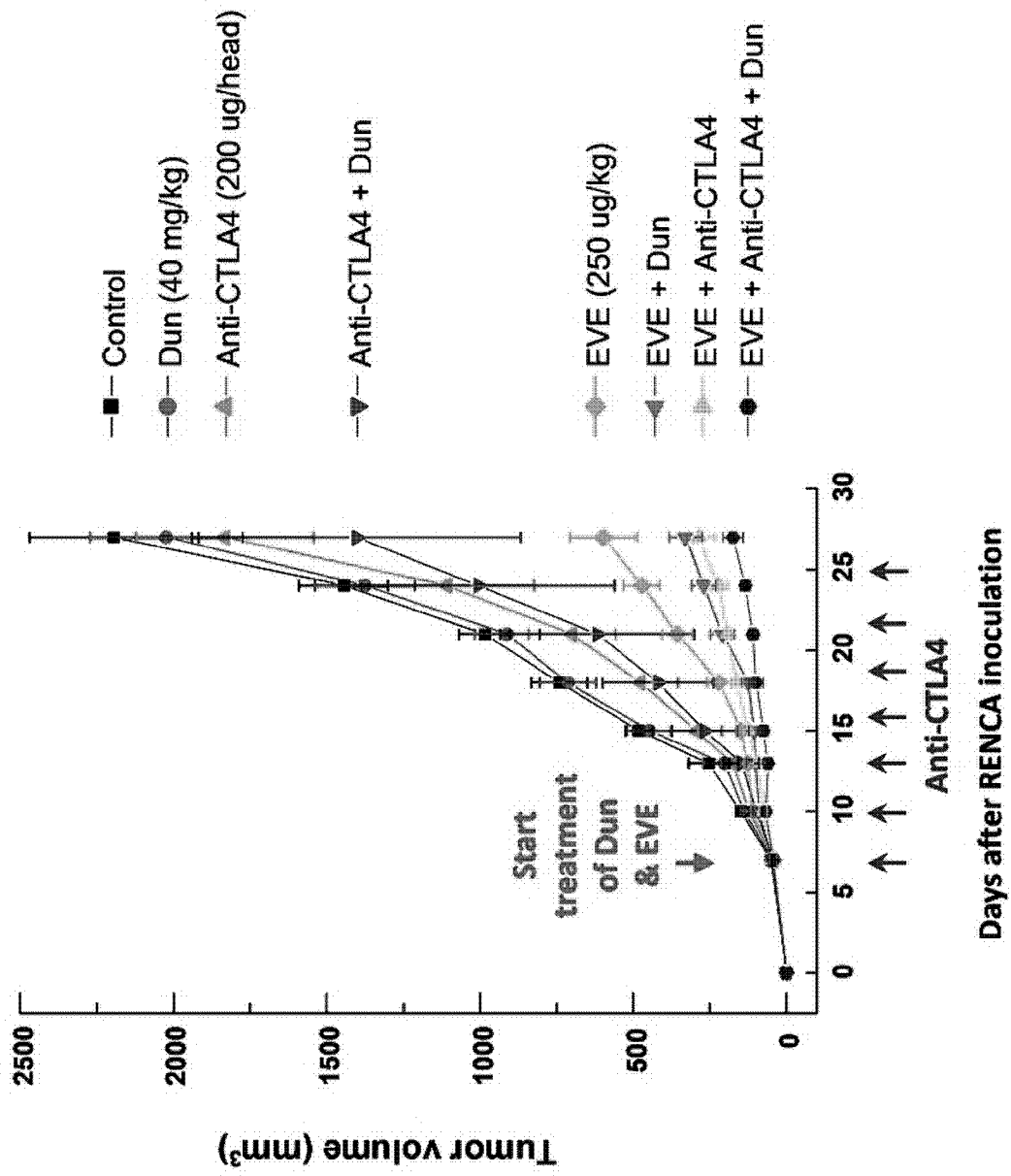
[도13]



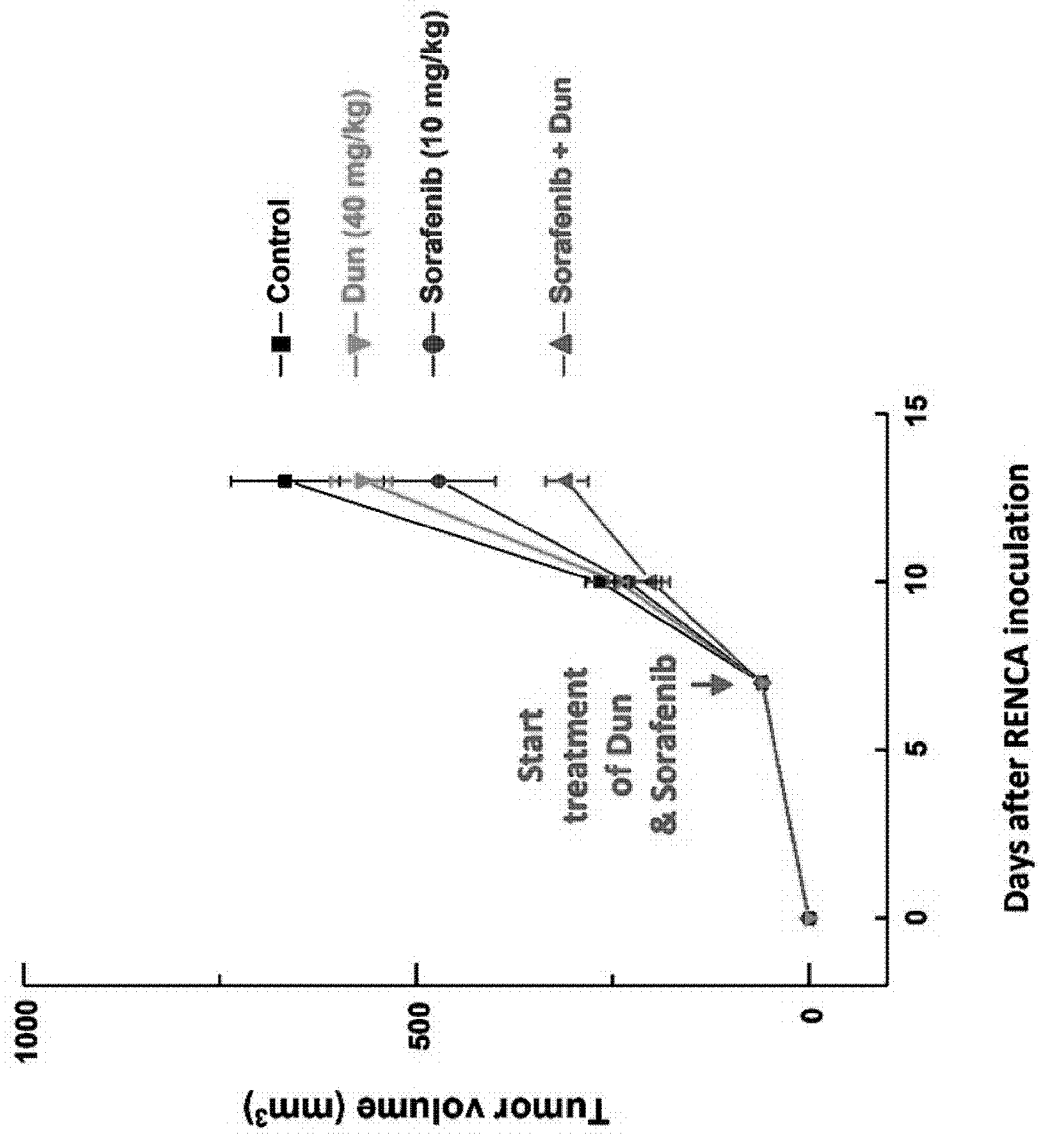
[도14]



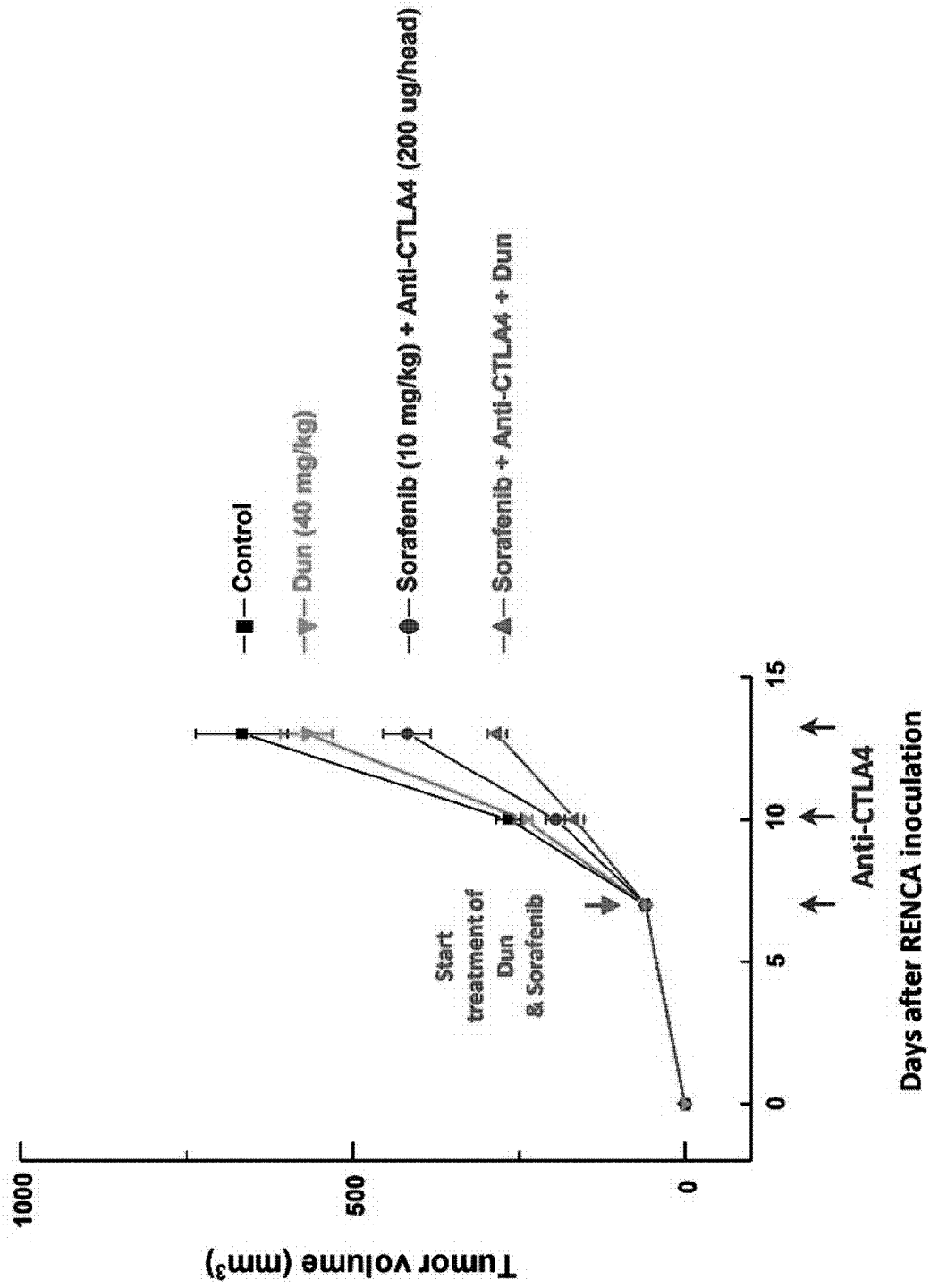
[도15]



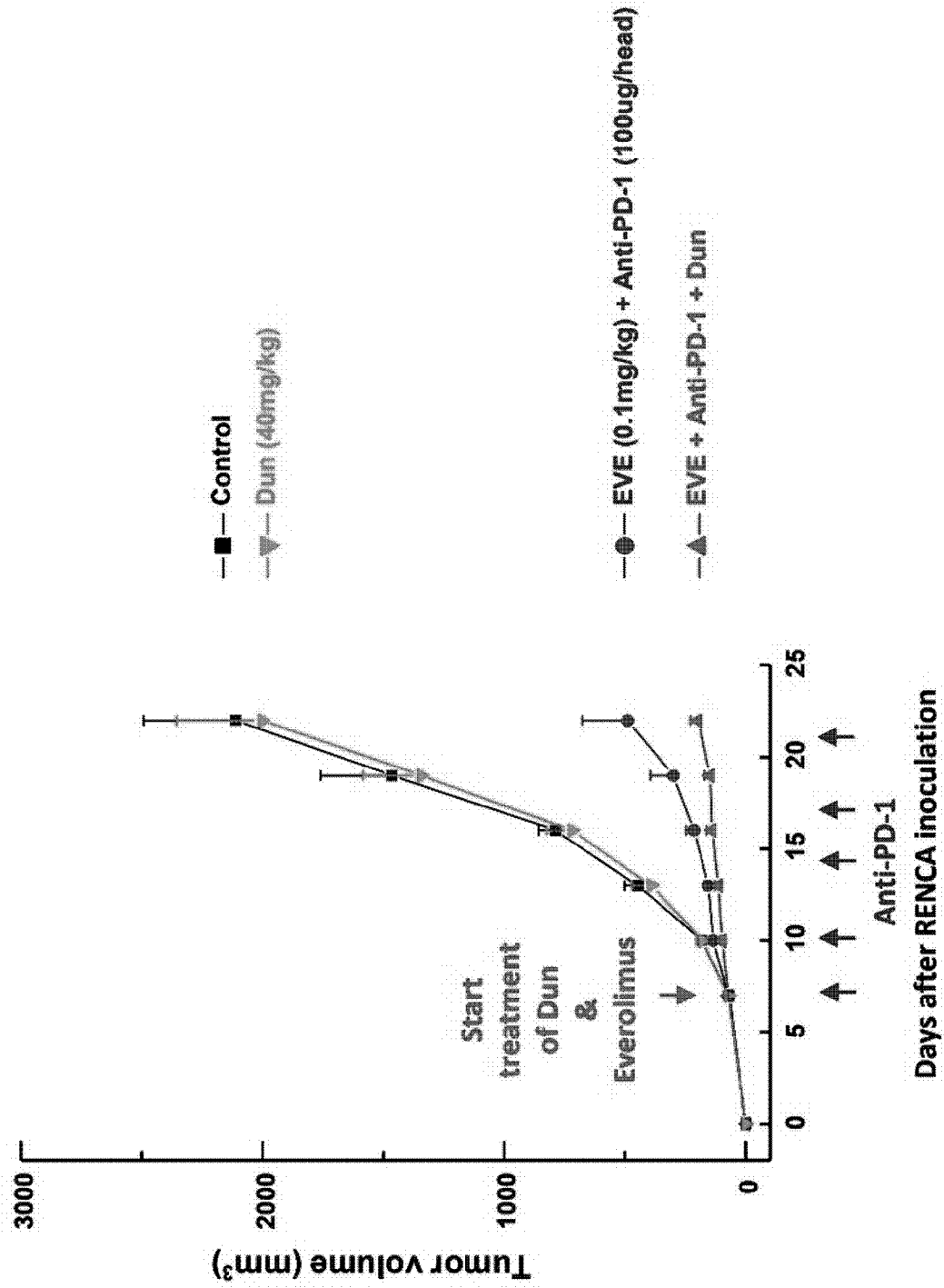
[도16]



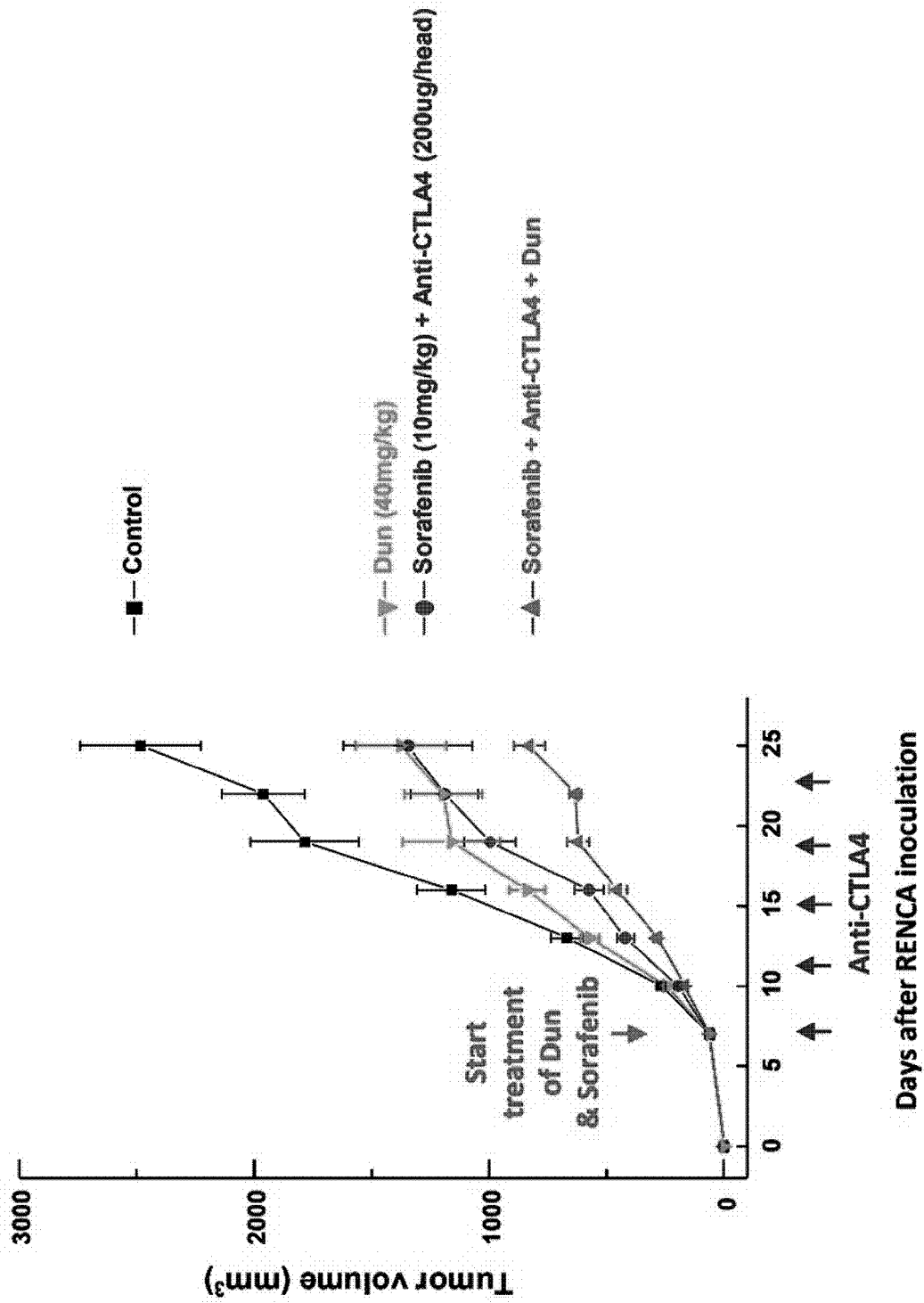
[도17]



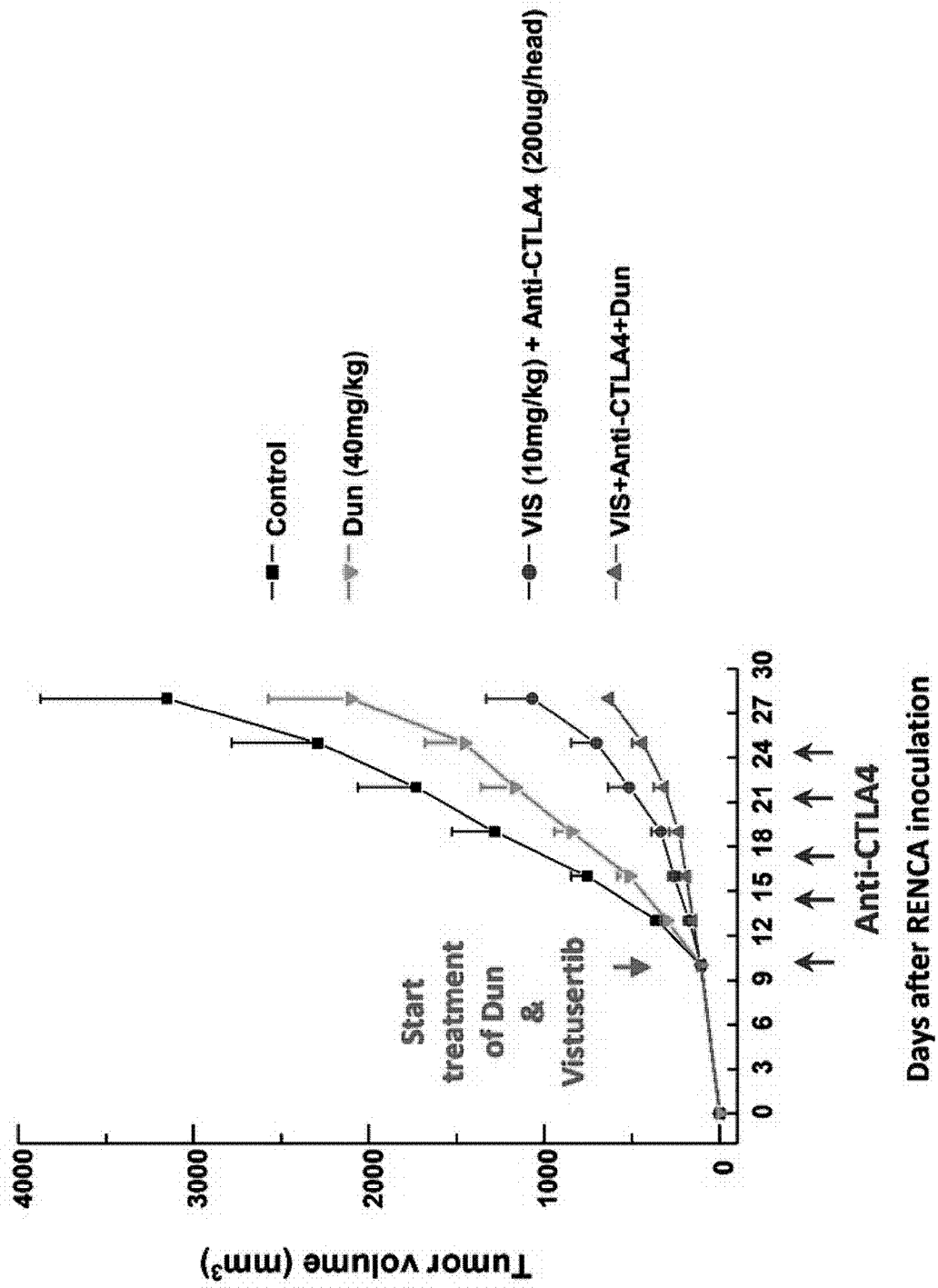
[도18]



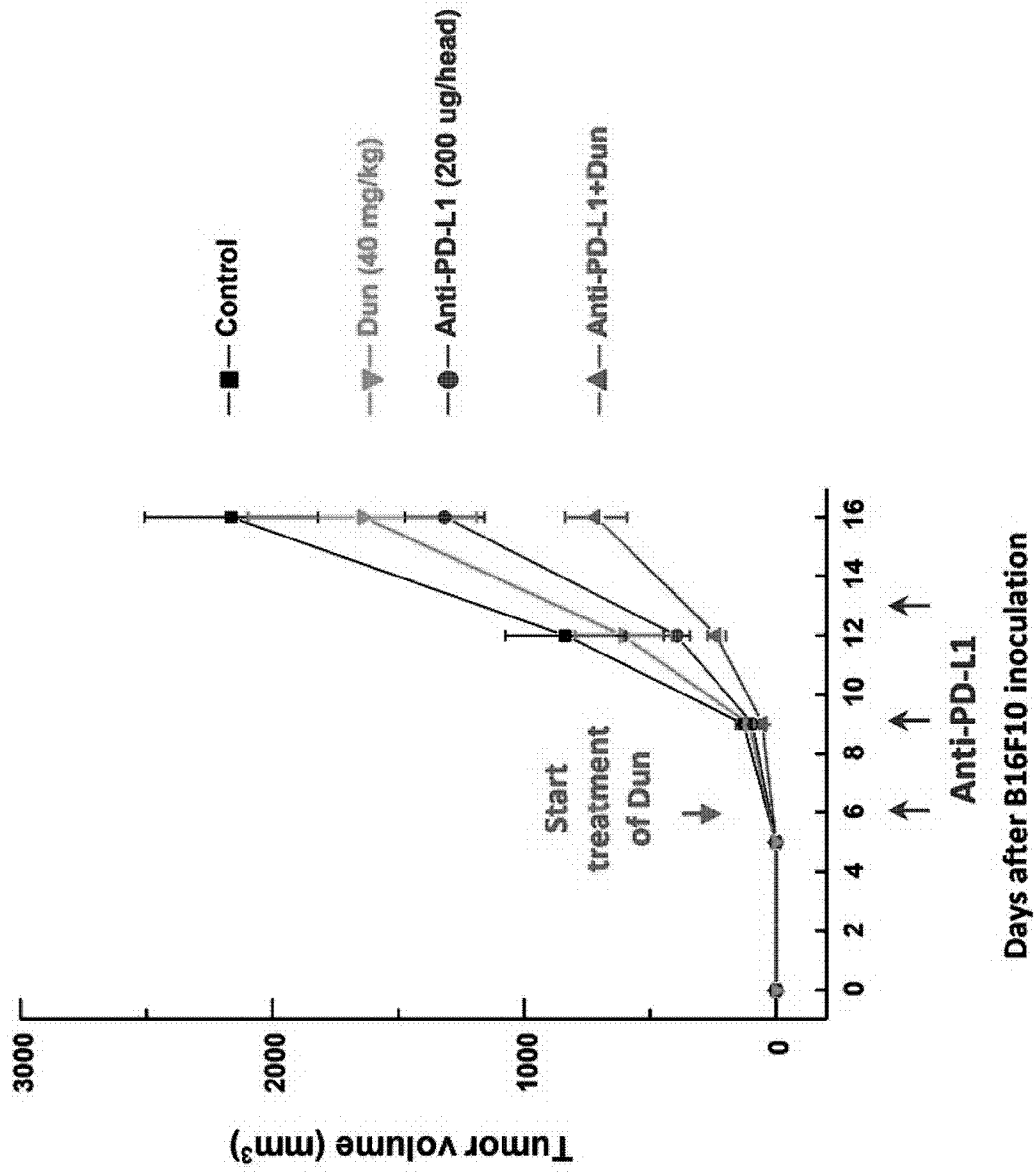
[도19]



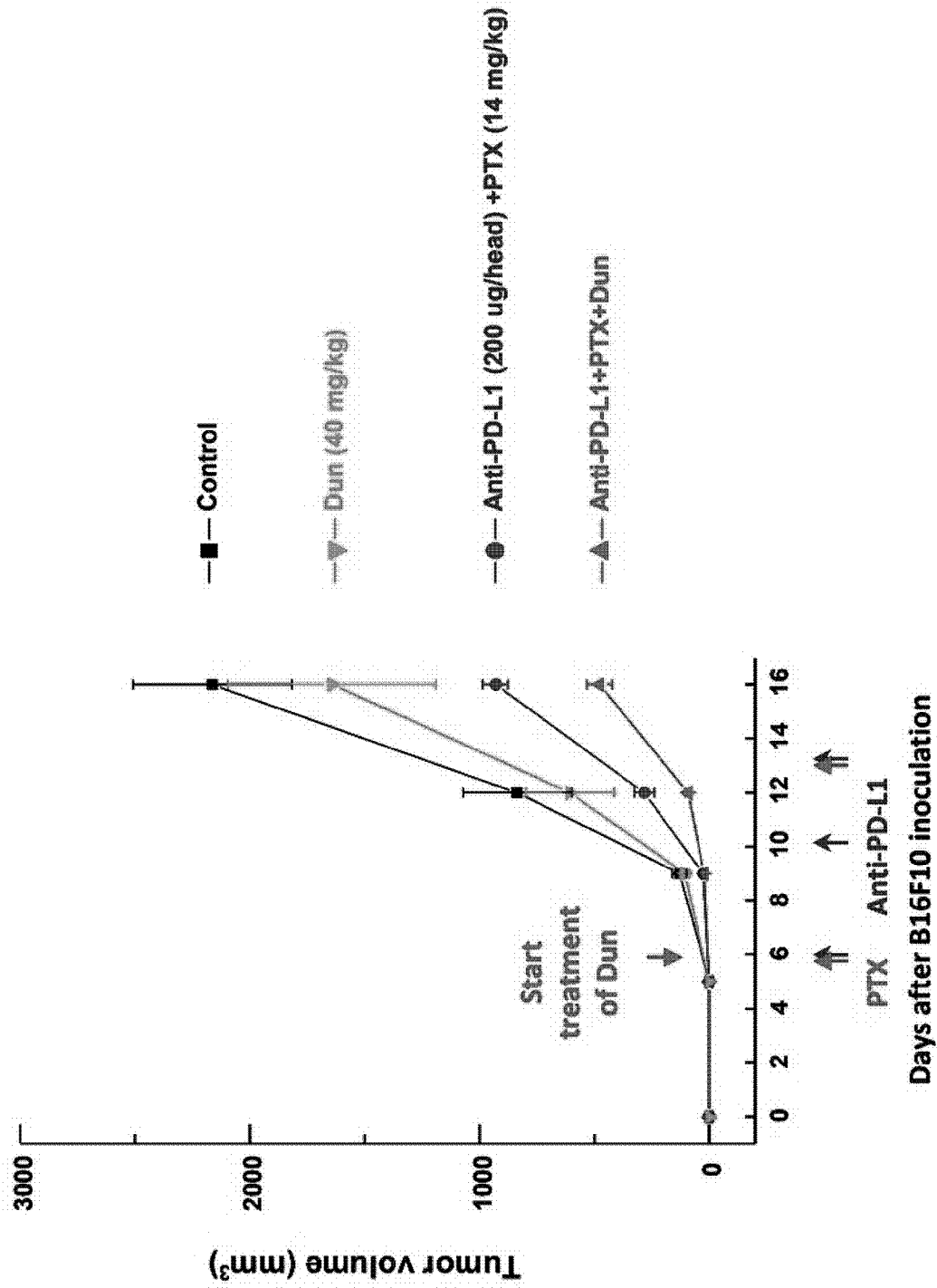
[도20]



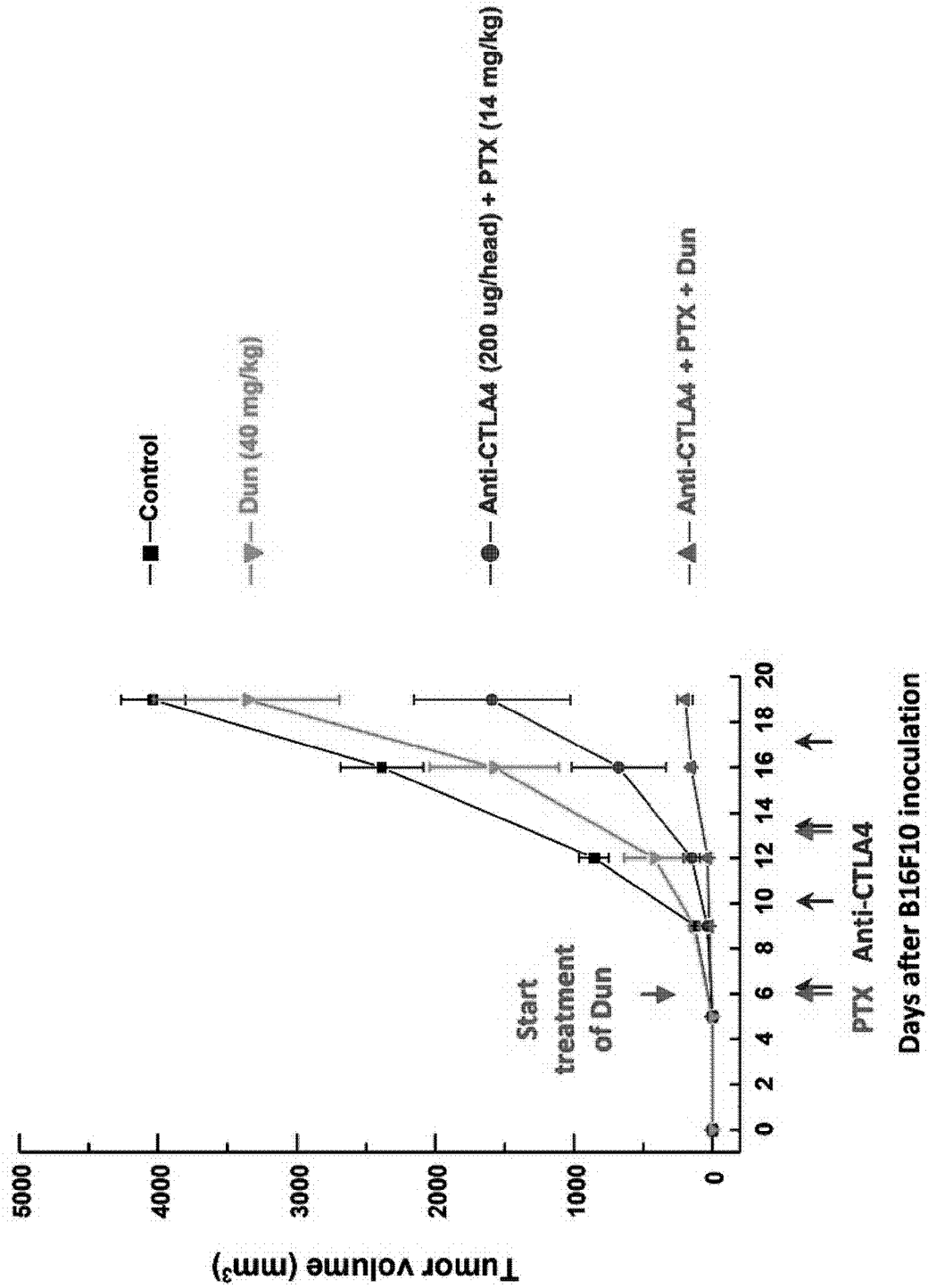
[도21]



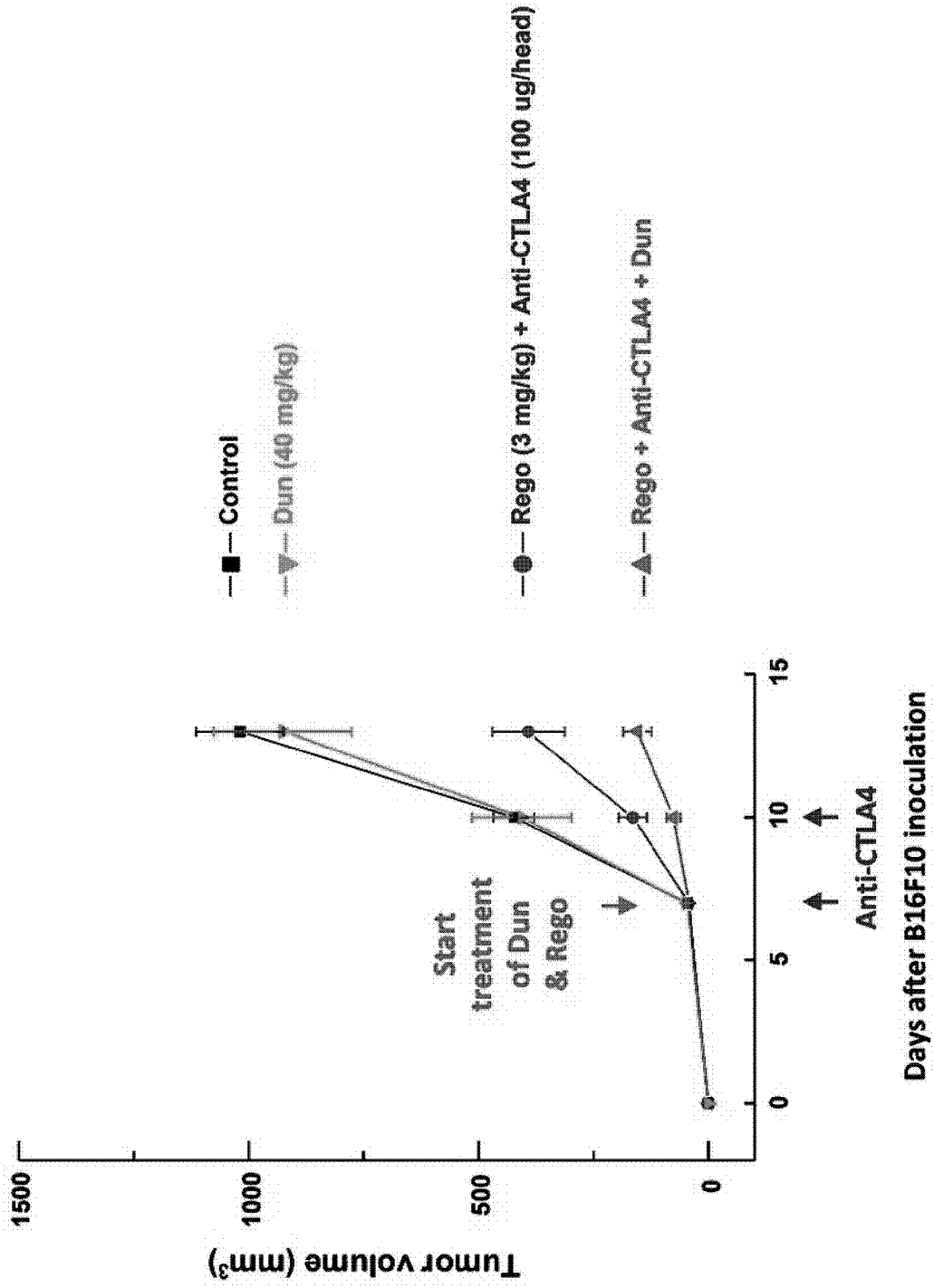
[도22]



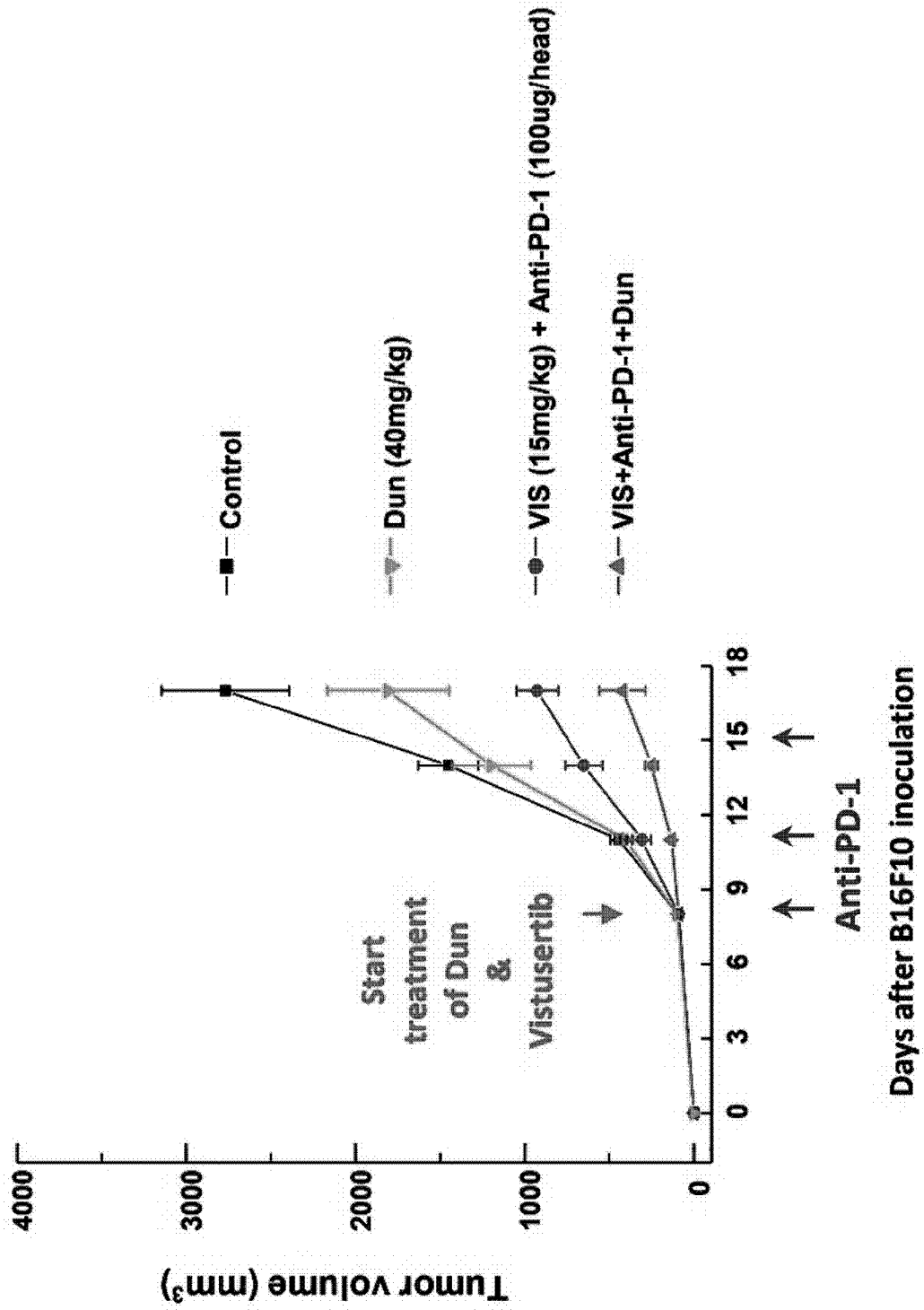
[도23]



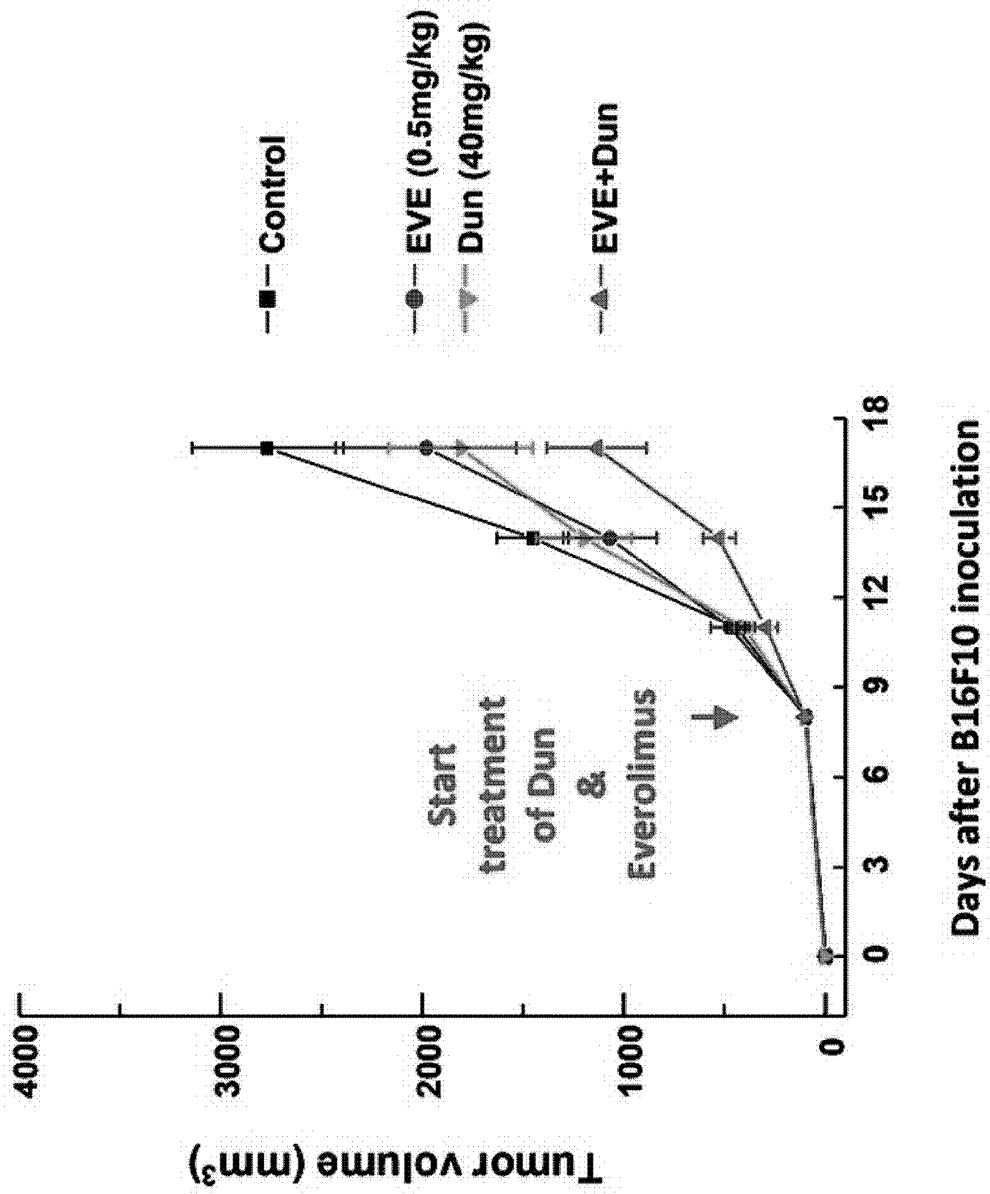
[도24]



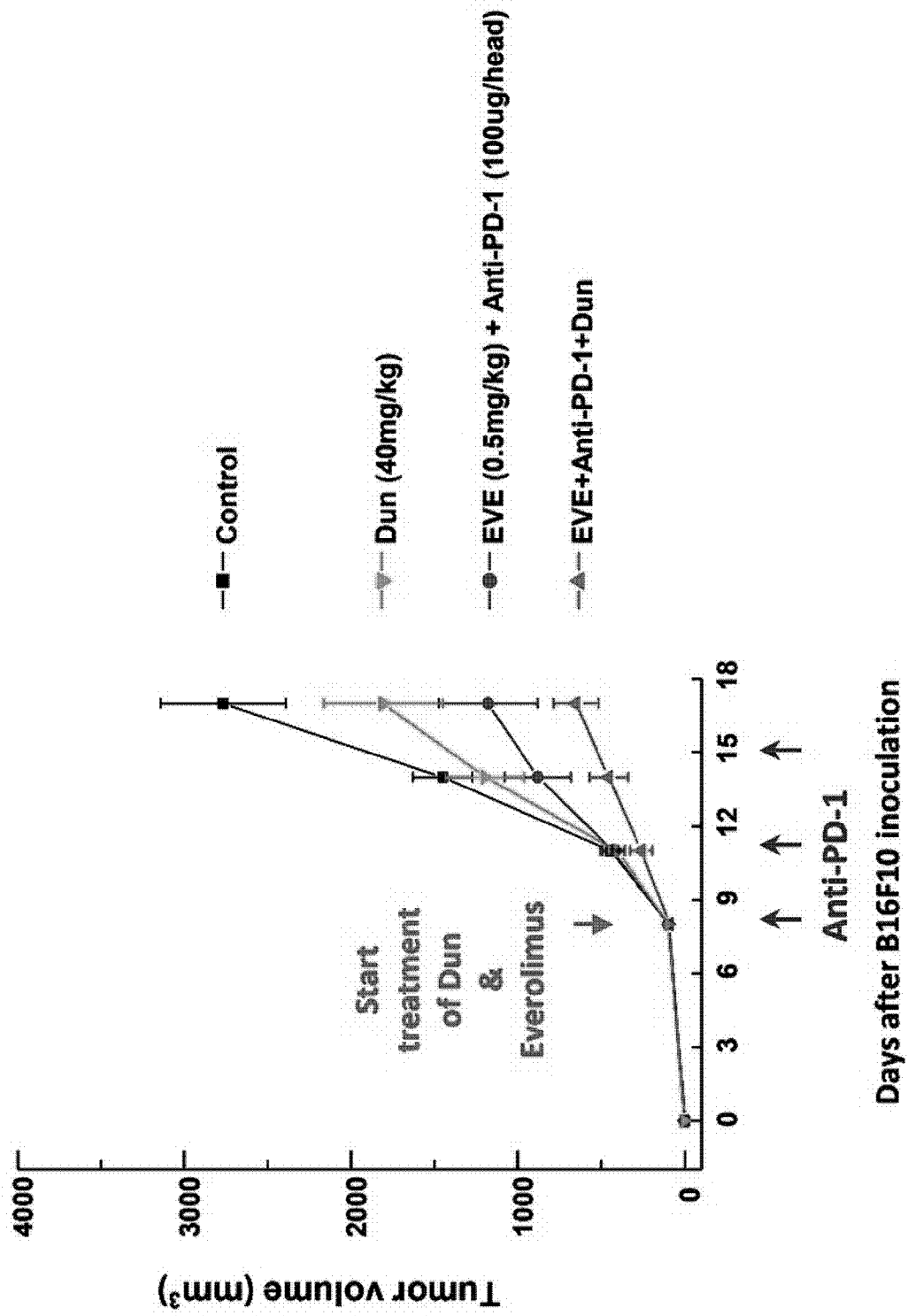
[도25]



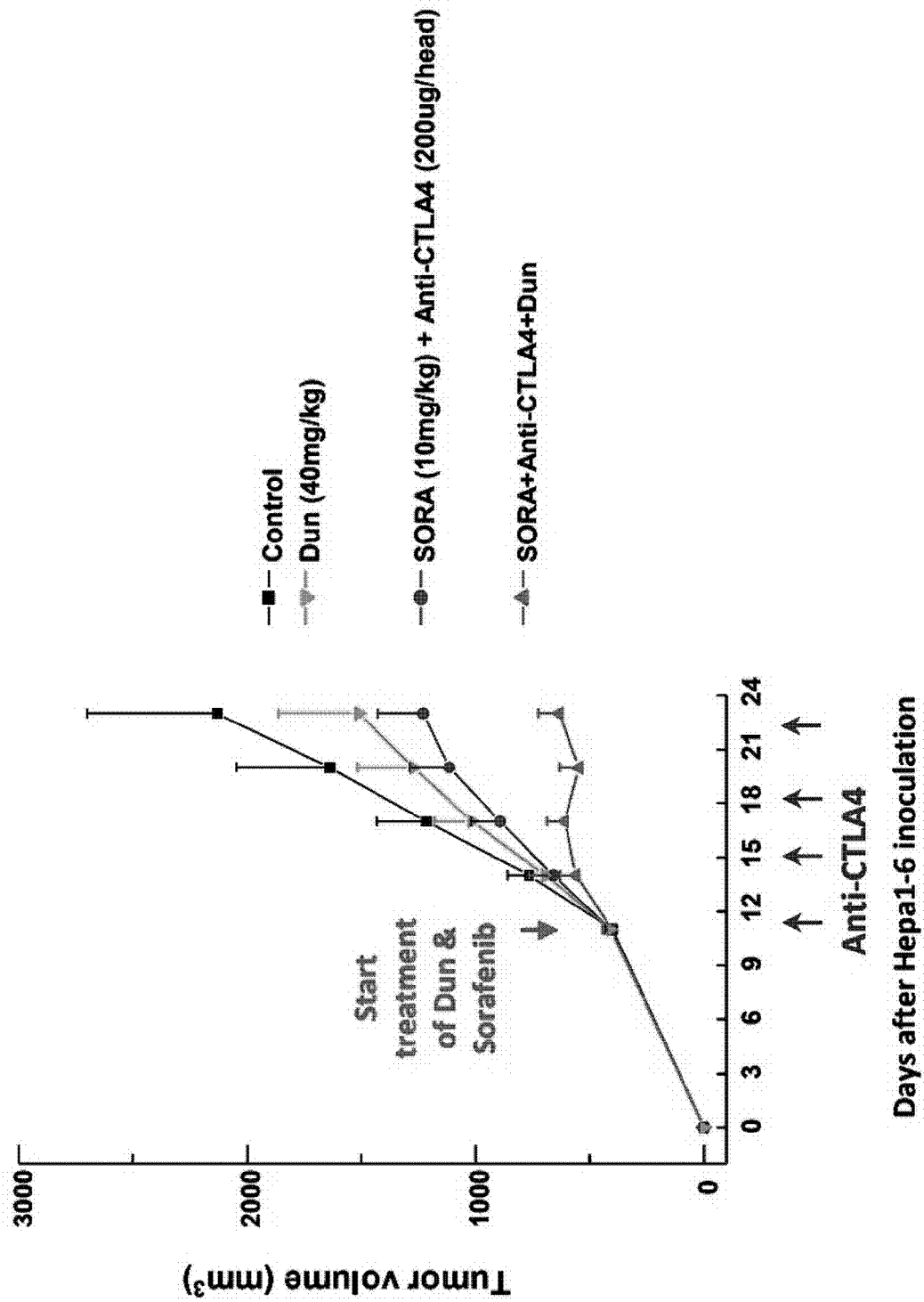
[도26]



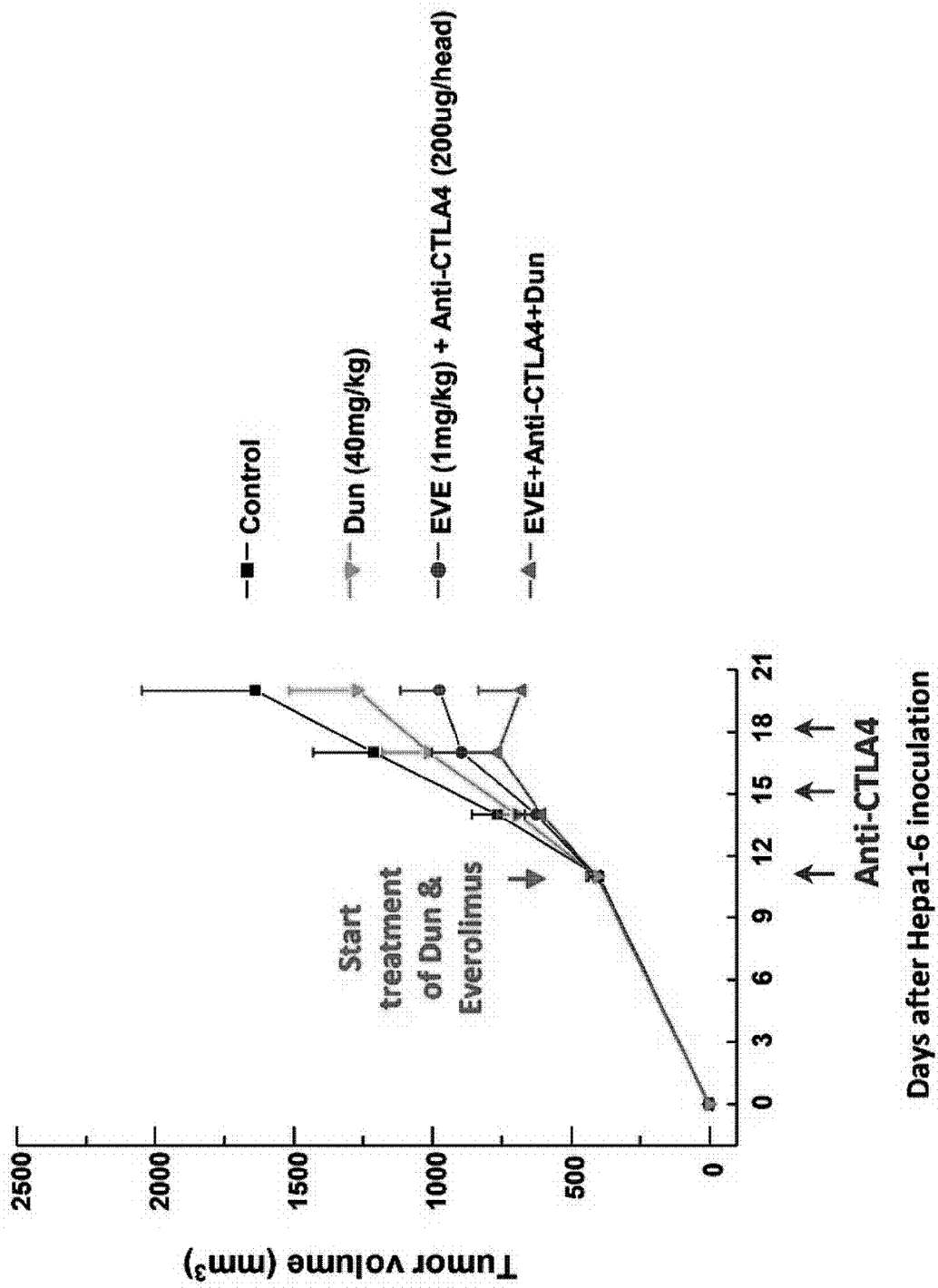
[도27]



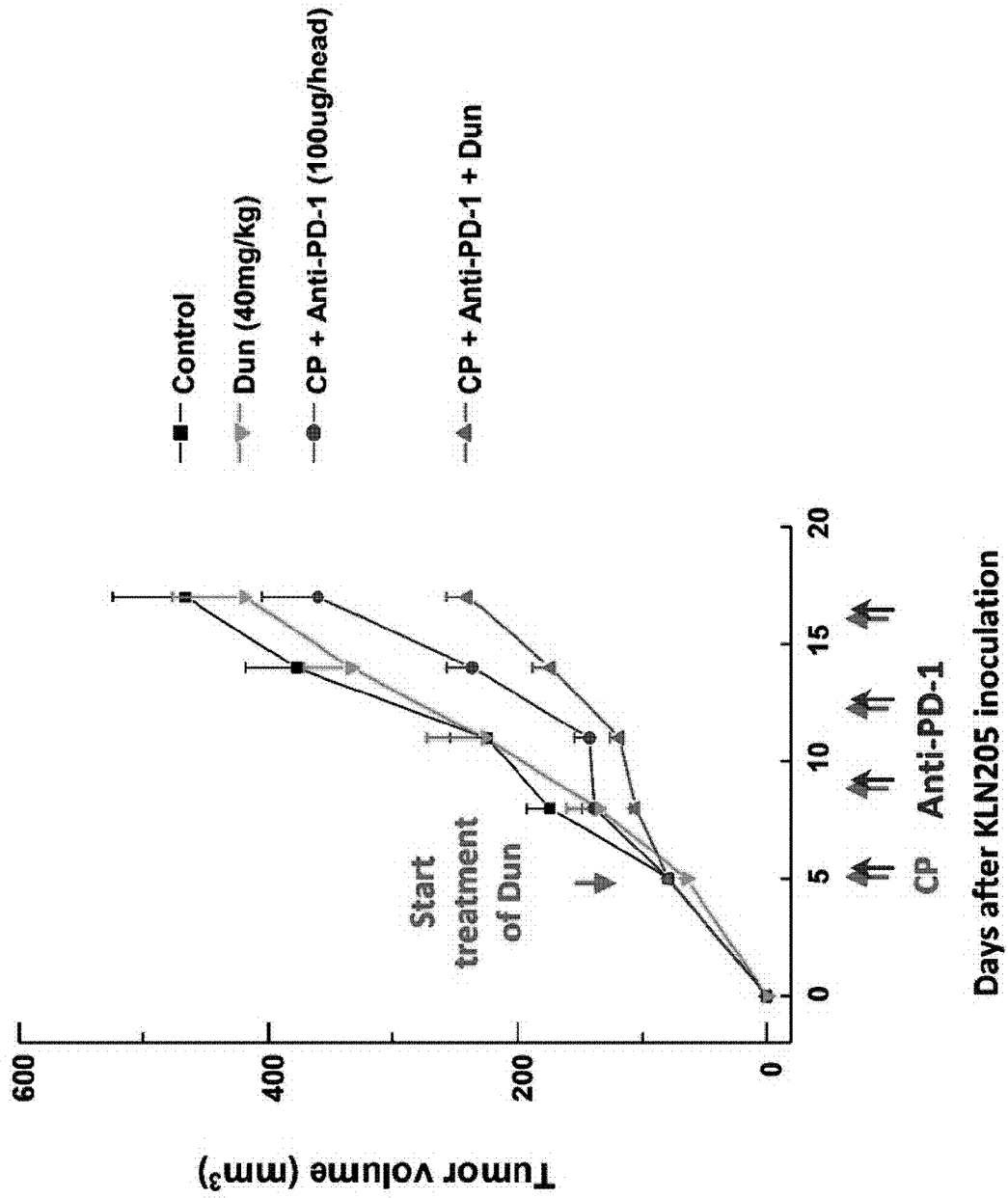
[도28]



[도29]



[도30]



[도31]

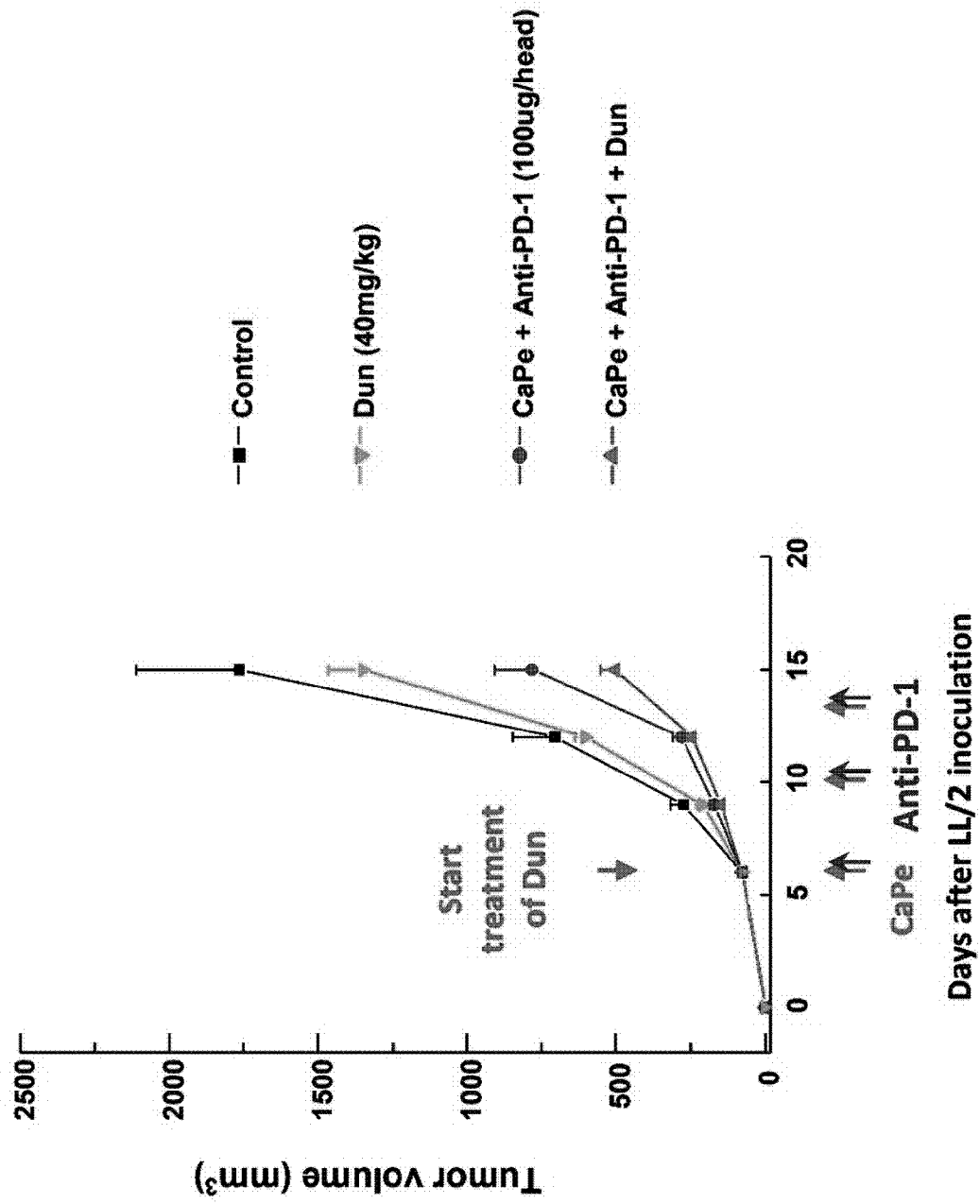
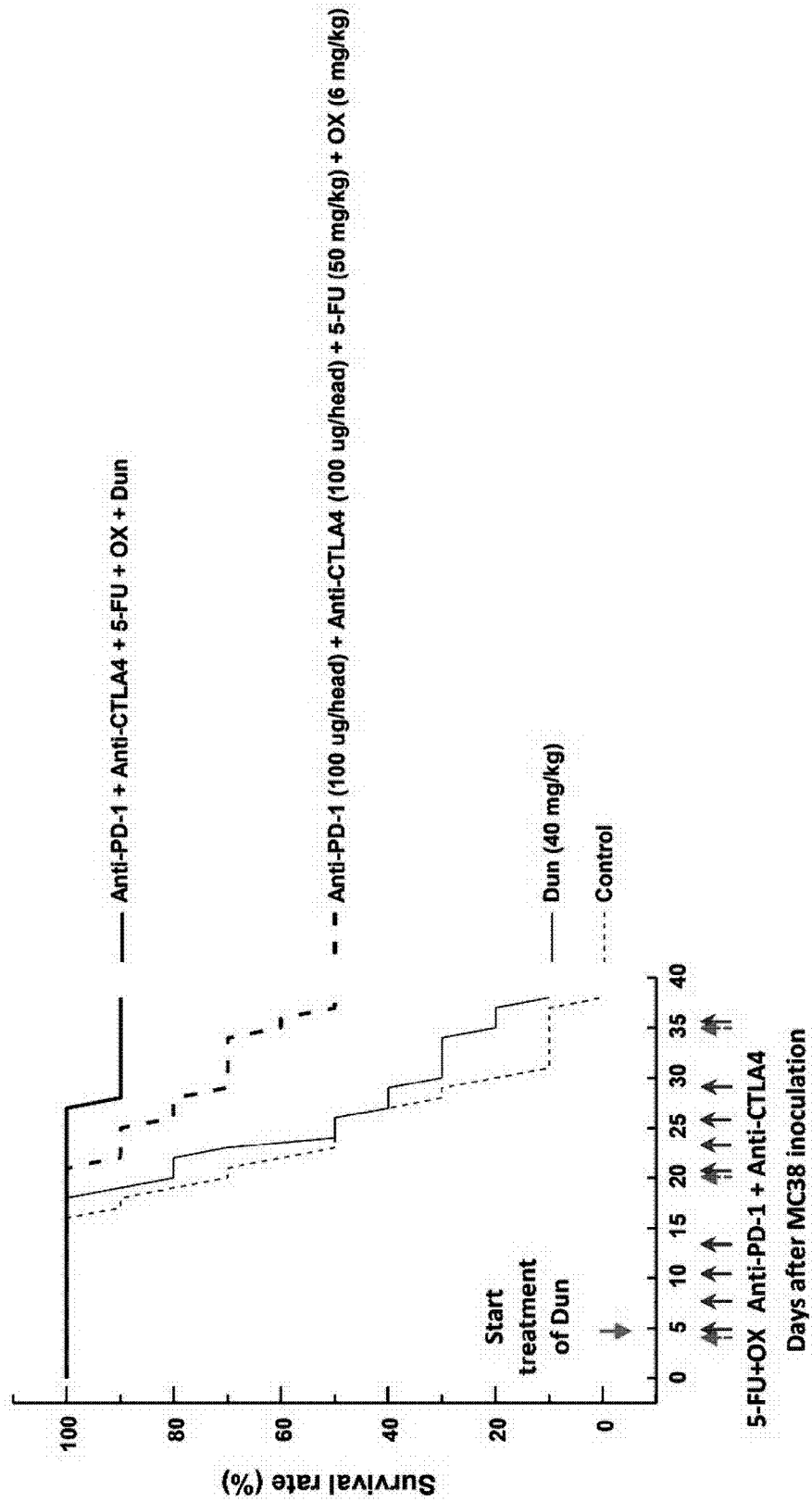
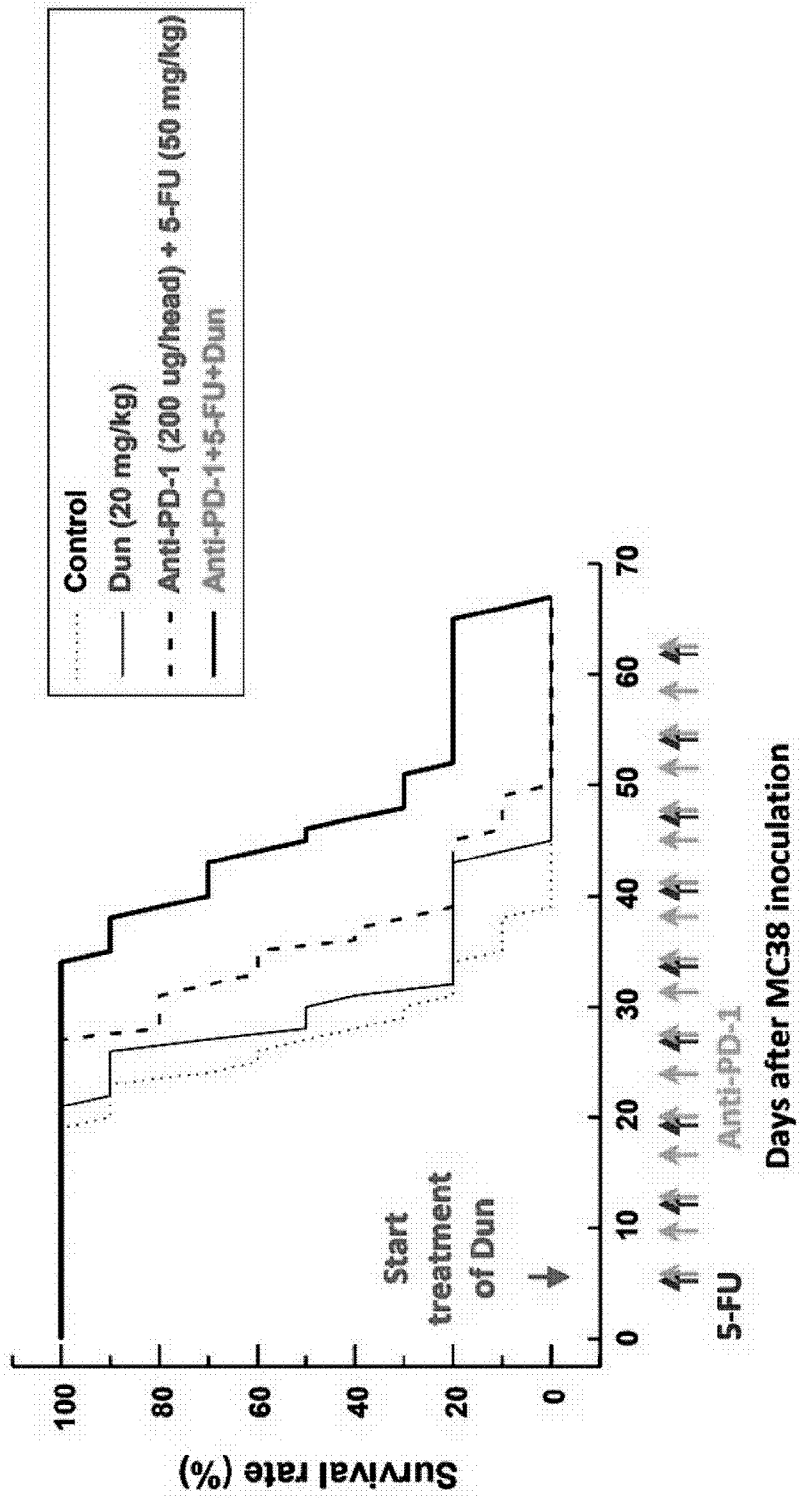


Figure 1 displays bioluminescence imaging of tumor-bearing mice at 3, 10, and 17 days after tumor resection. The images are arranged in a 3x6 grid, showing the progression of tumor growth over time. The color scale indicates radiance in p/sec/cm<sup>2</sup>/sr, ranging from 0.2 to 1.0. The color scale legend shows Min = 1.96e6 and Max = 1.17e8.

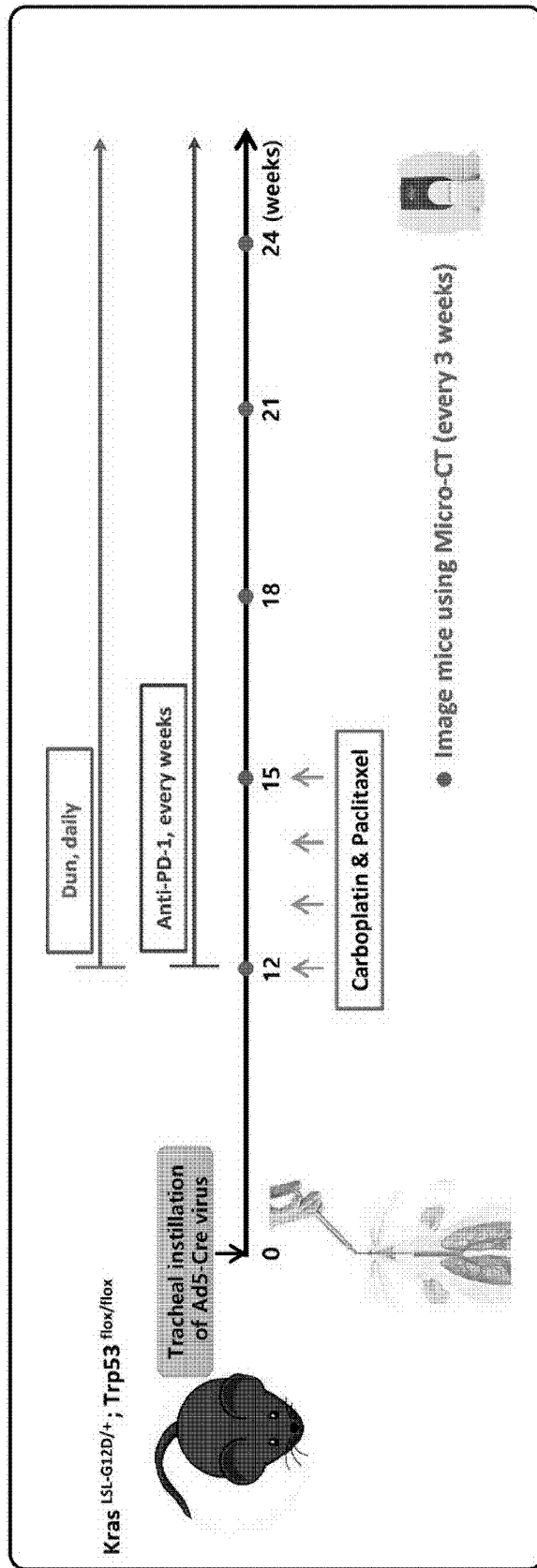
[도33]



[도34]



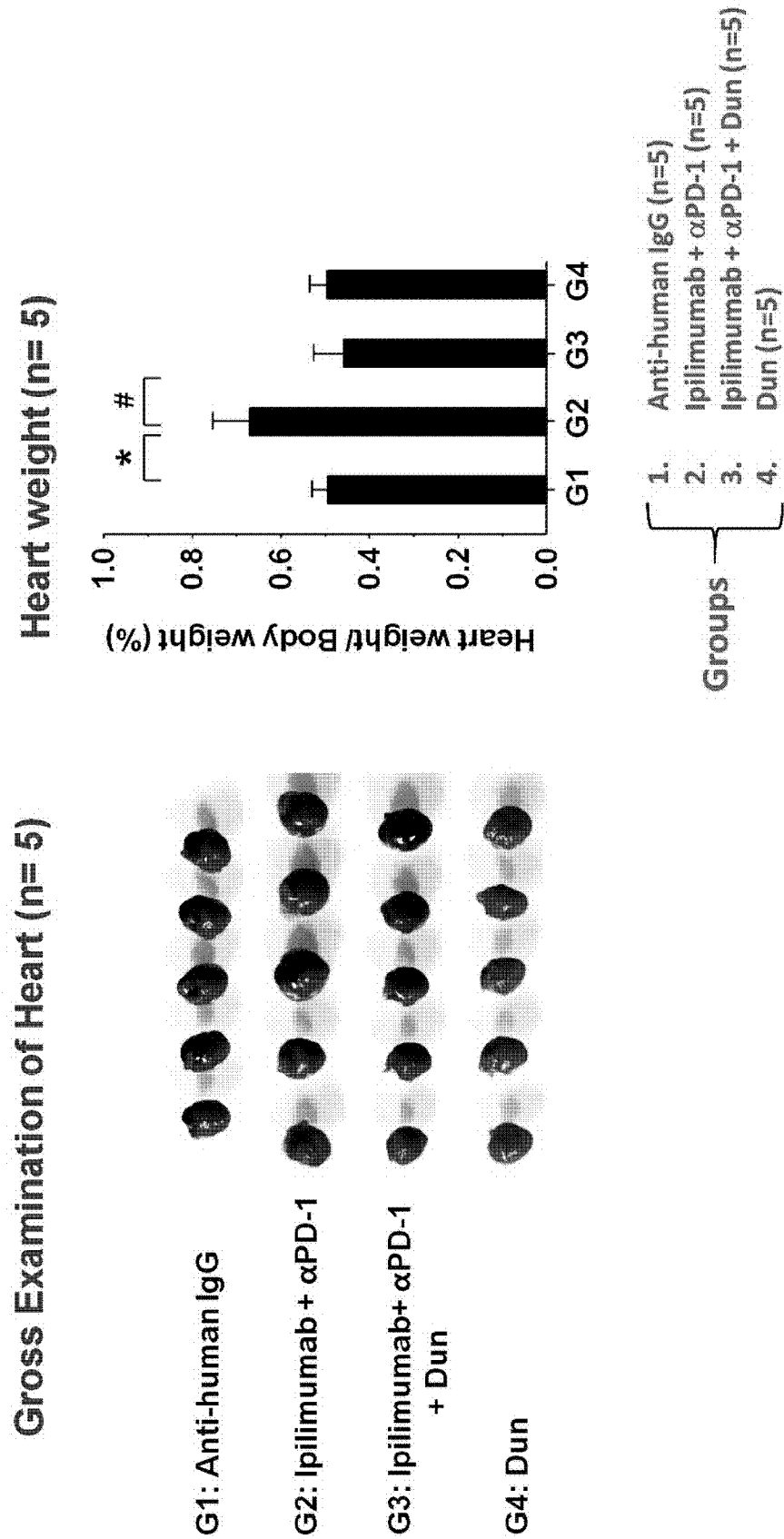
[도35]



[도36]

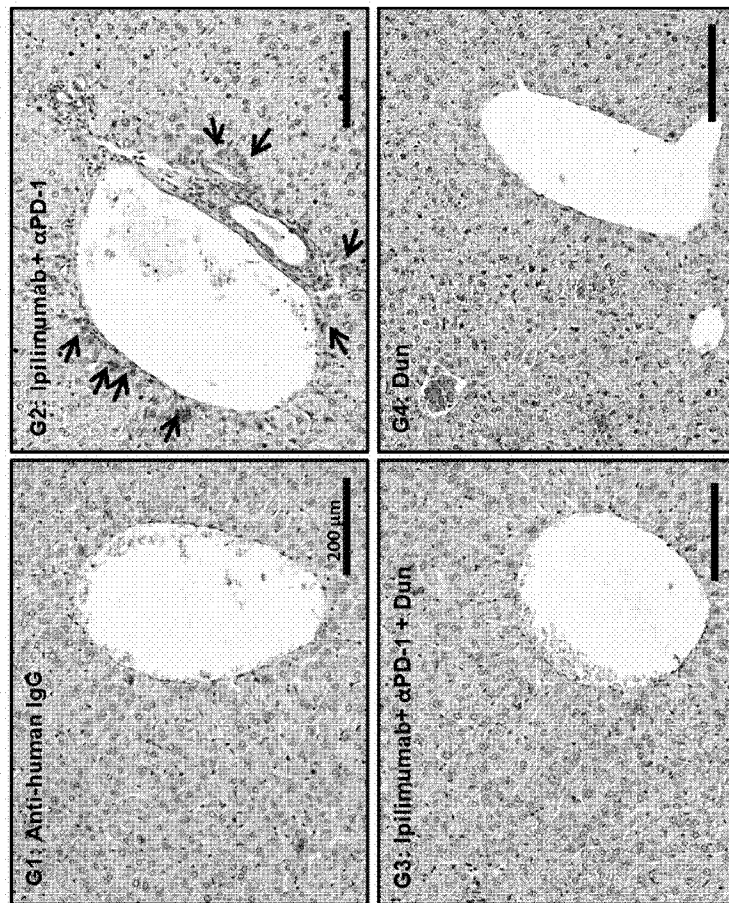
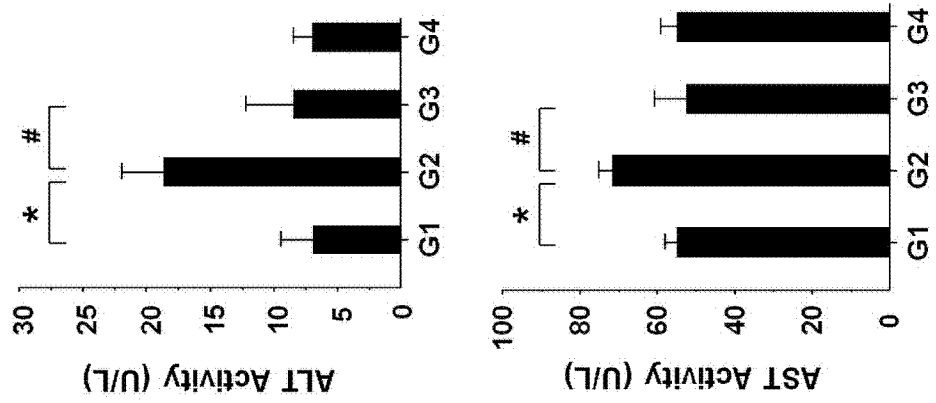


[도37]



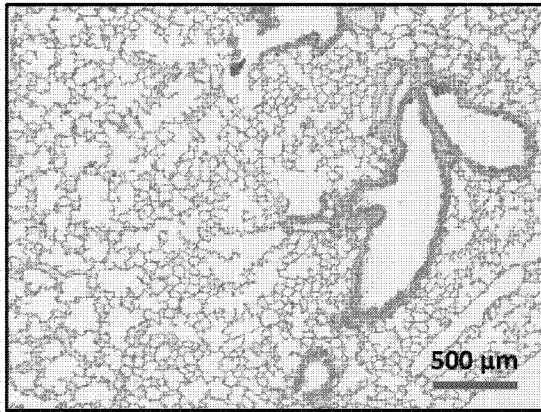
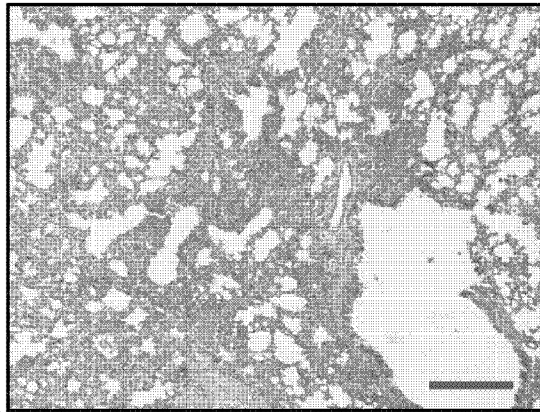
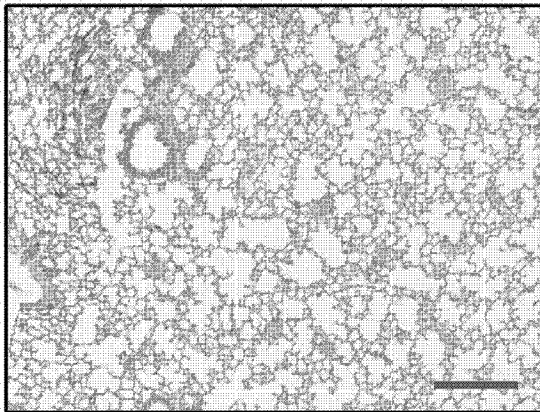
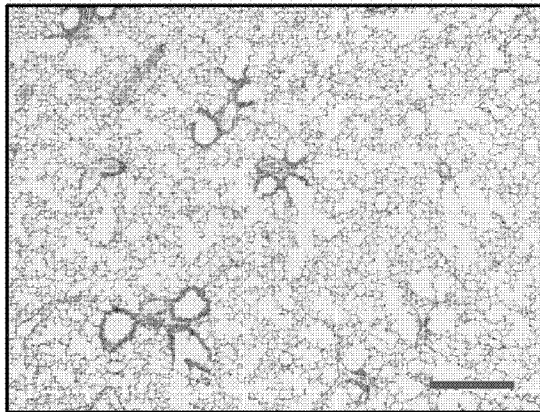
[도38]

- Groups
1. Anti-human IgG (n=5)
  2. Ipilimumab +  $\alpha$ PD-1 (n=5)
  3. Ipilimumab +  $\alpha$ PD-1 + Dun (n=5)
  4. Dun (n=5)

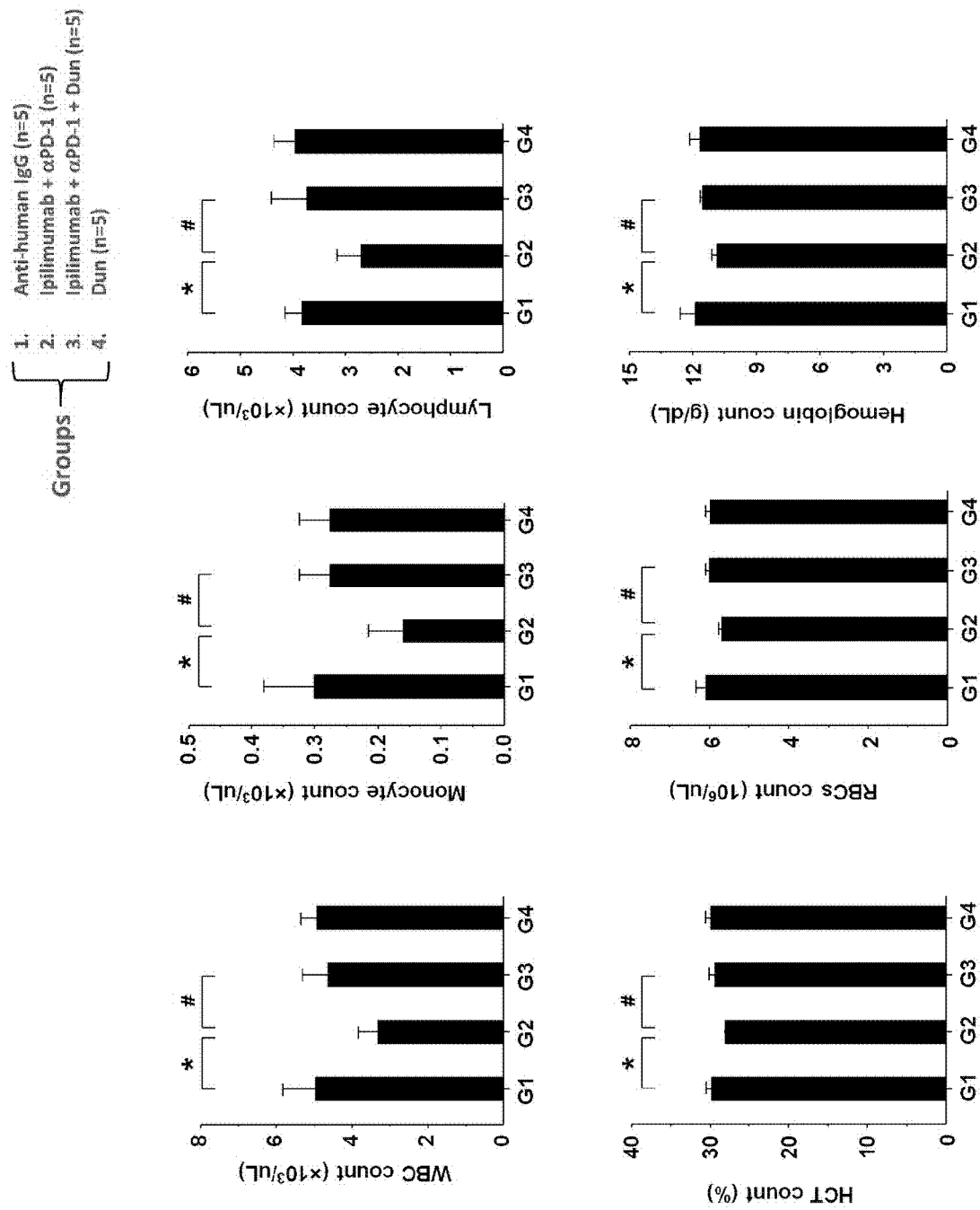


→ Infiltrated cell

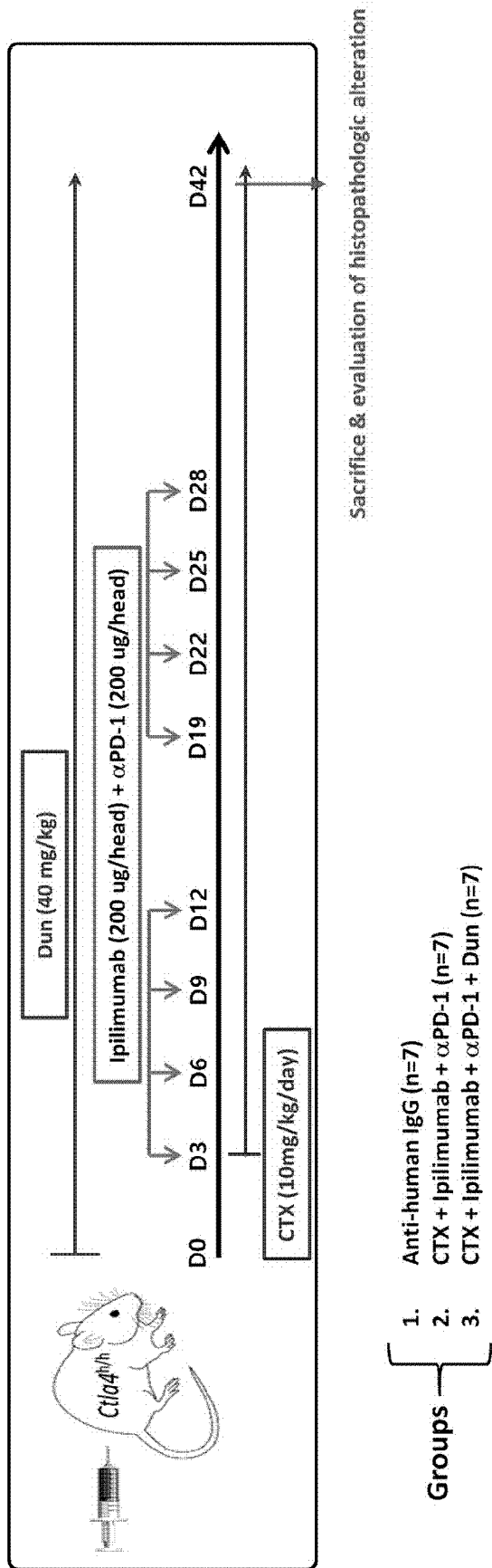
[도39]

**G1: Anti-human IgG****G2: Ipilimumab +  $\alpha$ PD-1****G3: Ipilimumab+  $\alpha$ PD-1 + Dun****G4: Dun**

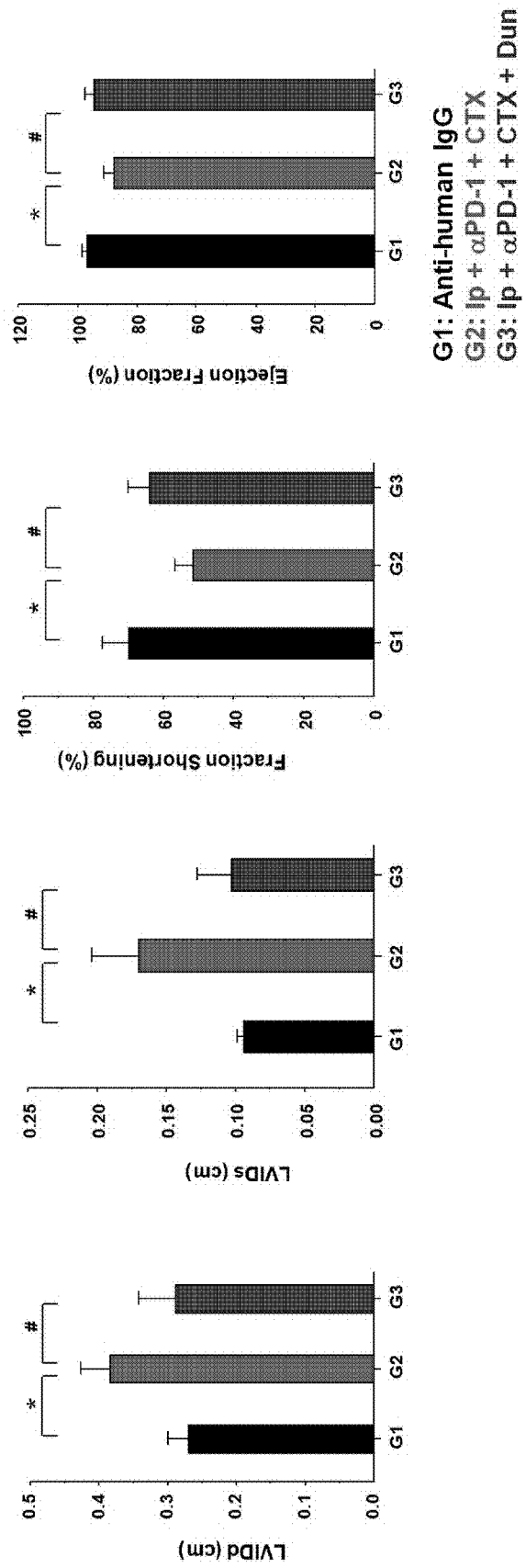
[도 40]



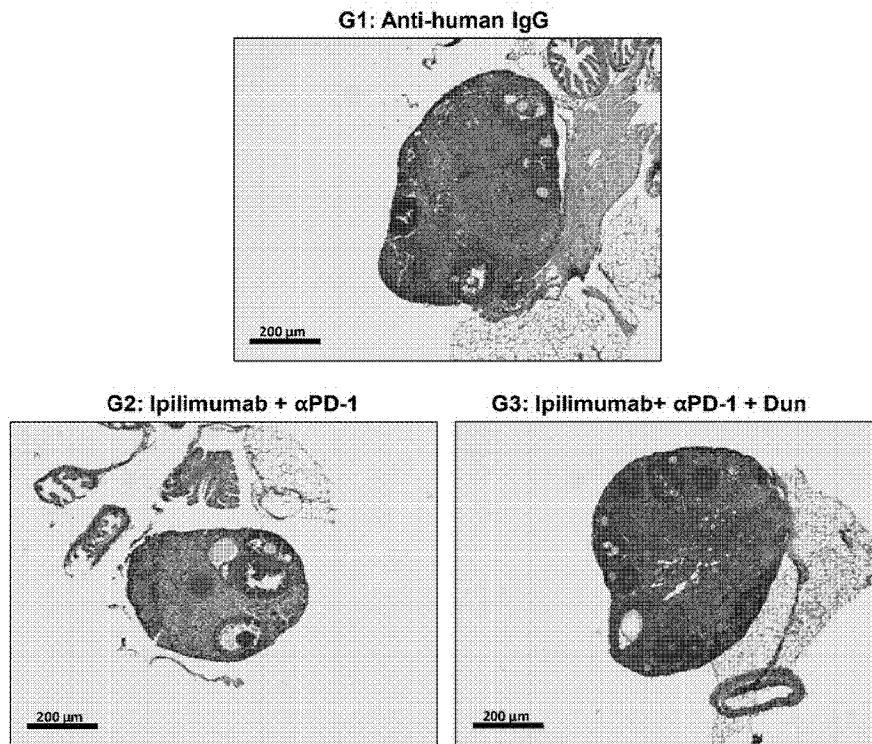
[도41]



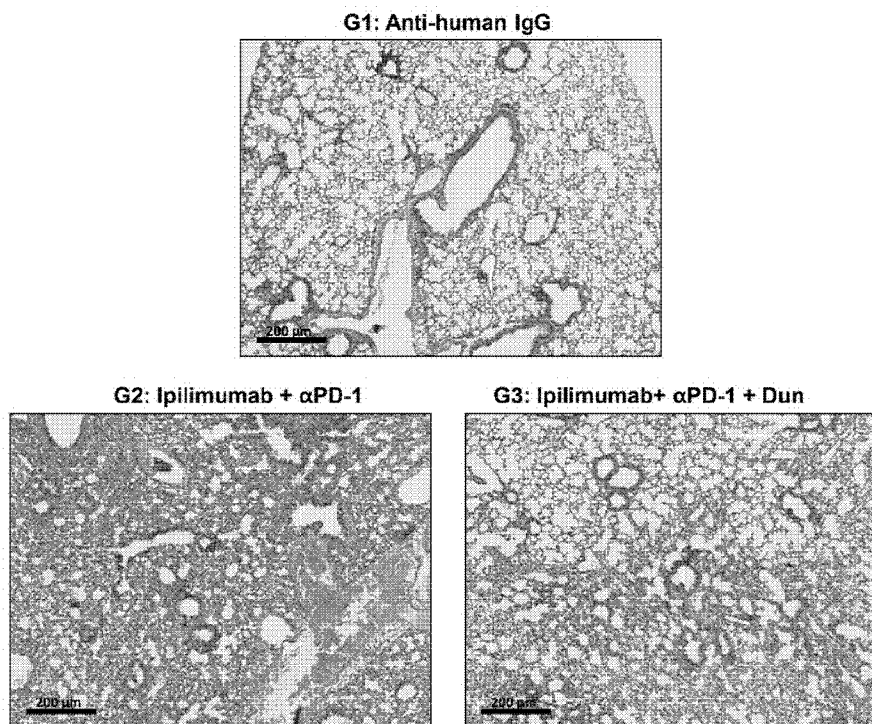
[도42]



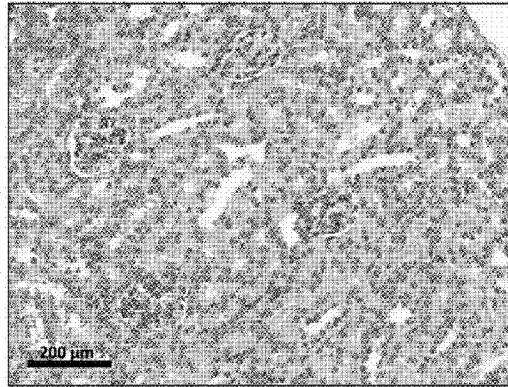
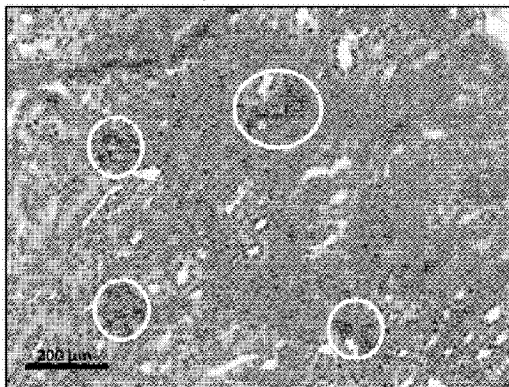
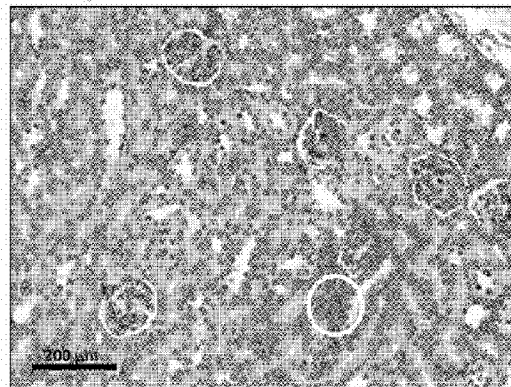
[도43]



[도44]

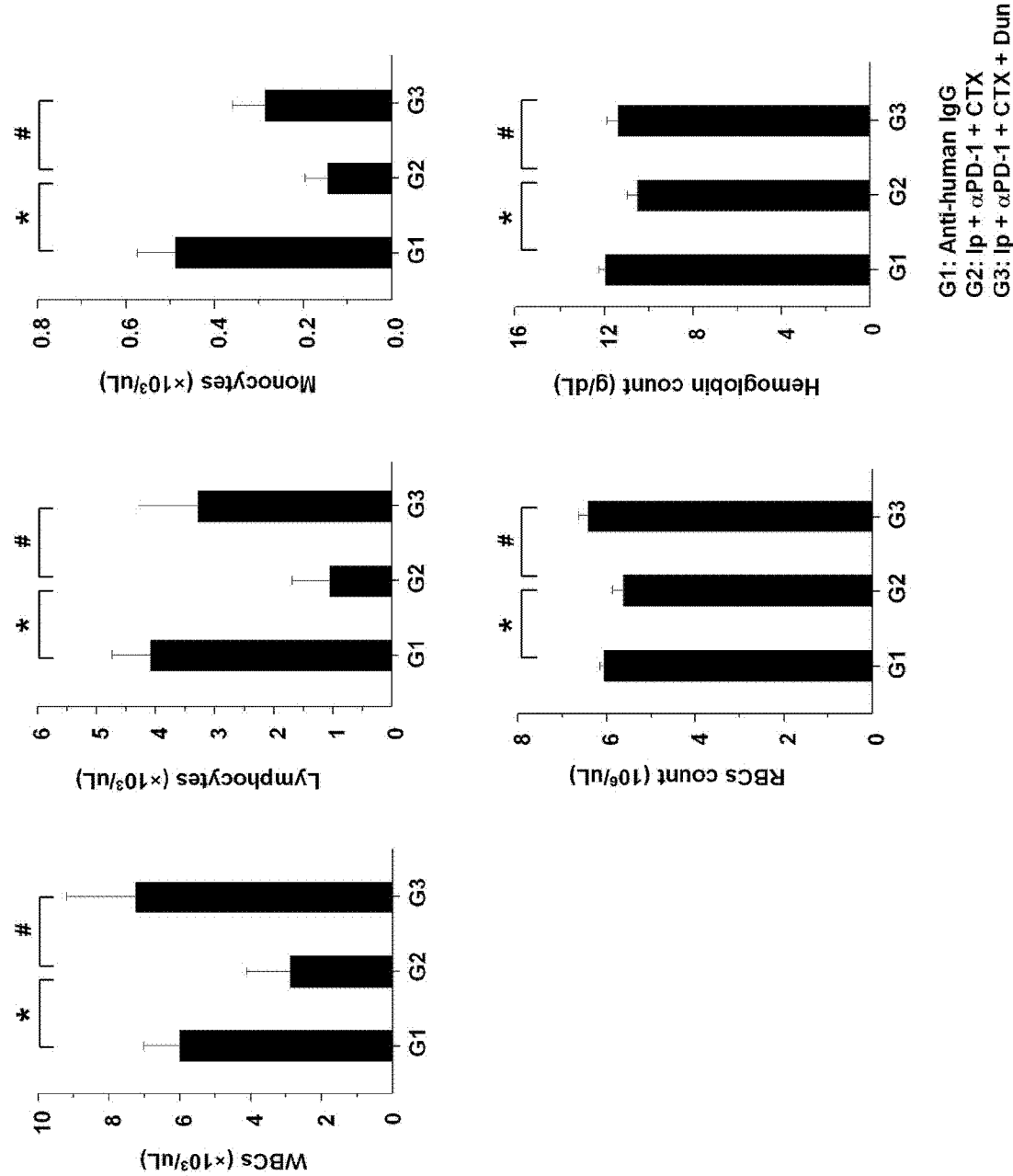


[도45]

**G1: Anti-human IgG****G2: Ipilimumab +  $\alpha$ PD-1****G3: Ipilimumab+  $\alpha$ PD-1 + Dun**

○ Infiltrated cell

[도46]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/008830

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 31/343(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/343(2006.01); A61K 31/438(2006.01); A61K 31/4745(2006.01); A61K 31/69(2006.01); A61K 31/7115(2006.01); A61K 31/7125(2006.01); A61K 35/768(2014.01); A61P 17/14(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 327/06(2006.01); C07D 335/08(2006.01); C07D 497/10(2006.01); C07F 1/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above  
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Pubchem, google &amp; keywords: 암 (cancer), 나프토크논(naphthoquinone), 면역관문 억제제 (ICL, immune checkpoint inhibitor), 면역원성 세포사멸 (ICD, immunogenic cell death)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | KR 10-2019-0137911 A (SILLAJEN, INC.) 11 December 2019 (2019-12-11)<br>See paragraphs [0015], [0079], [0089], [0111], [0115] and [0116]; and claims 1, 10 and 11. | 1-8,12-14,16,17       |
| Y         |                                                                                                                                                                   | 15                    |
| X         | JP 2009-538298 A (ARQULE, INC.) 05 November 2009 (2009-11-05)<br>See abstract; paragraphs [0001], [0002], [0201], [0203] and [0809]; and claims 1 and 47-58.      | 1,3-6,8,9,14,16,17    |
| Y         |                                                                                                                                                                   | 10,11                 |
| Y         | KR 10-2019-0025646 A (SYSTEMS ONCOLOGY, LLC et al.) 11 March 2019 (2019-03-11)<br>See abstract; and claims 1 and 4-6.                                             | 10,11,15              |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 November 2021

Date of mailing of the international search report

01 November 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2021/008830****C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2018-213631 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 22 November 2018 (2018-11-22)<br>See paragraphs [0352] and [0355]; and claims 1-3, 65, 73, 74, 101 and 119. | 1-17                  |
| A         | KR 10-2019-0088428 A (NADIANBIO LTD.) 26 July 2019 (2019-07-26)<br>See entire document.                                                                                     | 1-17                  |
| A         | KR 10-2005-0089007 A (ARQULE, INC.) 07 September 2005 (2005-09-07)<br>See entire document.                                                                                  | 1-17                  |
| A         | US 2020-0216473 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM et al.) 09 July 2020 (2020-07-09)<br>See entire document.                                              | 1-17                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/008830**

| Patent document<br>cited in search report |                 |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| KR                                        | 10-2019-0137911 | A  | 11 December 2019                     | AU                      | 2019-254626  | A1 | 14 November 2019                     |
|                                           |                 |    |                                      | BR                      | 112019022009 | A2 | 12 May 2020                          |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 3060516      | A1 | 25 October 2018                      |
|                                           |                 |    |                                      | CN                      | 110678192    | A  | 10 January 2020                      |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 2035435      | A1 | 18 March 2009                        |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3612201      | A1 | 26 February 2020                     |
|                                           |                 |    |                                      | JP                      | 2009-538298  | A  | 05 November 2009                     |
|                                           |                 |    |                                      | JP                      | 2020-517737  | A  | 18 June 2020                         |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2020-0085891 | A1 | 19 March 2020                        |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2007-139569  | A1 | 06 December 2007                     |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2018-195552  | A1 | 25 October 2018                      |
| JP                                        | 2009-538298     | A  | 05 November 2009                     | CA                      | 2653472      | A1 | 06 December 2007                     |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 2035435      | A1 | 18 March 2009                        |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2007-139569  | A1 | 06 December 2007                     |
| KR                                        | 10-2019-0025646 | A  | 11 March 2019                        | AU                      | 2019-291411  | A1 | 03 January 2019                      |
|                                           |                 |    |                                      | BR                      | 112018076639 | A2 | 02 April 2019                        |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 3029228      | A1 | 04 January 2018                      |
|                                           |                 |    |                                      | CN                      | 109689060    | A  | 26 April 2019                        |
|                                           |                 |    |                                      | EA                      | 201892834    | A1 | 31 July 2019                         |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3558317      | A1 | 30 October 2019                      |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3558317      | A4 | 18 March 2020                        |
|                                           |                 |    |                                      | JP                      | 2019-518795  | A  | 04 July 2019                         |
|                                           |                 |    |                                      | MX                      | 2018016332   | A  | 28 November 2019                     |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2020-0179417 | A1 | 11 June 2020                         |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2018-005279  | A1 | 04 January 2018                      |
|                                           |                 |    |                                      | ZA                      | 201808608    | B  | 26 June 2019                         |
| WO                                        | 2018-213631     | A1 | 22 November 2018                     | AU                      | 2019-269742  | A1 | 05 December 2019                     |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 3063932      | A1 | 12 November 2018                     |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3624810      | A1 | 25 March 2020                        |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3624810      | A4 | 17 February 2021                     |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2020-0197534 | A1 | 25 June 2020                         |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2021-076630  | A1 | 22 April 2021                        |
| KR                                        | 10-2019-0088428 | A  | 26 July 2019                         | CN                      | 111867580    | A  | 30 October 2020                      |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 3741366      | A1 | 25 November 2020                     |
|                                           |                 |    |                                      | JP                      | 2021-511328  | A  | 06 May 2021                          |
|                                           |                 |    |                                      | KR                      | 10-2171818   | B1 | 29 October 2020                      |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2020-0345683 | A1 | 05 November 2020                     |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2019-143192  | A1 | 25 July 2019                         |
| KR                                        | 10-2005-0089007 | A  | 07 September 2005                    | AR                      | 056613       | A1 | 17 October 2007                      |
|                                           |                 |    |                                      | AT                      | 342054       | T  | 15 November 2006                     |
|                                           |                 |    |                                      | AU                      | 2002-248229  | B2 | 30 November 2006                     |
|                                           |                 |    |                                      | AU                      | 2003-254029  | A1 | 02 February 2004                     |
|                                           |                 |    |                                      | AU                      | 2003-295738  | A1 | 15 June 2004                         |
|                                           |                 |    |                                      | BR                      | 0316296      | A  | 13 December 2005                     |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 2369303      | A1 | 19 October 2000                      |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 2428425      | A1 | 01 August 2002                       |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 2492772      | A1 | 22 January 2004                      |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 2506340      | A1 | 03 June 2004                         |
|                                           |                 |    |                                      | CA                      | 2555941      | A1 | 09 September 2005                    |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/008830**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | CA 2555950 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CA 2556758 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CA 2556759 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CA 2556789 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CA 2556794 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CA 2556823 A1           | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | CN 1729183 A            | 01 February 2006                     |
|                                           |                                      | DE 60031268 T2          | 24 May 2007                          |
|                                           |                                      | EA 200500849 A1         | 24 February 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1181013 A1           | 27 February 2002                     |
|                                           |                                      | EP 1181013 A4           | 07 July 2004                         |
|                                           |                                      | EP 1181013 B1           | 11 October 2006                      |
|                                           |                                      | EP 1387677 A2           | 11 February 2004                     |
|                                           |                                      | EP 1545507 A2           | 29 June 2005                         |
|                                           |                                      | EP 1545507 A4           | 22 April 2009                        |
|                                           |                                      | EP 1567515 A2           | 31 August 2005                       |
|                                           |                                      | EP 1567515 A4           | 23 April 2008                        |
|                                           |                                      | EP 1722775 A1           | 22 November 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1722776 A2           | 22 November 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1722777 A2           | 22 November 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1727536 A1           | 06 December 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1727537 A2           | 06 December 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1729760 A2           | 13 December 2006                     |
|                                           |                                      | EP 1732539 A2           | 20 December 2006                     |
|                                           |                                      | EP 2033638 A2           | 11 March 2009                        |
|                                           |                                      | EP 2033639 A2           | 11 March 2009                        |
|                                           |                                      | EP 2033640 A2           | 11 March 2009                        |
|                                           |                                      | ES 2273688 T3           | 16 May 2007                          |
|                                           |                                      | JP 2002-541200 A        | 03 December 2002                     |
|                                           |                                      | JP 2004-535363 A        | 25 November 2004                     |
|                                           |                                      | JP 2005-538981 A        | 22 December 2005                     |
|                                           |                                      | JP 2006-508147 A        | 09 March 2006                        |
|                                           |                                      | JP 2007-523187 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523189 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523190 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523191 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523192 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523193 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2007-523215 A        | 16 August 2007                       |
|                                           |                                      | JP 2008-110995 A        | 15 May 2008                          |
|                                           |                                      | JP 2008-169220 A        | 24 July 2008                         |
|                                           |                                      | JP 2009-051841 A        | 12 March 2009                        |
|                                           |                                      | JP 4244141 B2           | 25 March 2009                        |
|                                           |                                      | MX PA05005314 A         | 19 October 2005                      |
|                                           |                                      | TW 200510367 A          | 16 March 2005                        |
|                                           |                                      | US 2002-0169135 A1      | 14 November 2002                     |
|                                           |                                      | US 2003-0036515 A1      | 20 February 2003                     |
|                                           |                                      | US 2004-0087610 A1      | 06 May 2004                          |
|                                           |                                      | US 2004-0209942 A1      | 21 October 2004                      |
|                                           |                                      | US 2004-0253216 A1      | 16 December 2004                     |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/008830**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | US 2004-0253730 A1      | 16 December 2004                     |
|                                           |                                      | US 2004-0266857 A1      | 30 December 2004                     |
|                                           |                                      | US 2005-0054018 A1      | 10 March 2005                        |
|                                           |                                      | US 2005-0171031 A1      | 04 August 2005                       |
|                                           |                                      | US 2005-0187288 A1      | 25 August 2005                       |
|                                           |                                      | US 2005-0192247 A1      | 01 September 2005                    |
|                                           |                                      | US 2005-0192360 A1      | 01 September 2005                    |
|                                           |                                      | US 2005-0192361 A1      | 01 September 2005                    |
|                                           |                                      | US 2005-0197405 A1      | 08 September 2005                    |
|                                           |                                      | US 2005-0197406 A1      | 08 September 2005                    |
|                                           |                                      | US 2005-0222246 A1      | 06 October 2005                      |
|                                           |                                      | US 2006-0183793 A1      | 17 August 2006                       |
|                                           |                                      | US 6664288 B1           | 16 December 2003                     |
|                                           |                                      | US 6875745 B2           | 05 April 2005                        |
|                                           |                                      | US 7070797 B2           | 04 July 2006                         |
|                                           |                                      | WO 00-61142 A1          | 19 October 2000                      |
|                                           |                                      | WO 02-058694 A2         | 01 August 2002                       |
|                                           |                                      | WO 02-058694 A3         | 04 December 2003                     |
|                                           |                                      | WO 02-058694 A9         | 17 April 2003                        |
|                                           |                                      | WO 2004-007531 A2       | 22 January 2004                      |
|                                           |                                      | WO 2004-007531 A3       | 12 August 2004                       |
|                                           |                                      | WO 2004-045557 A2       | 03 June 2004                         |
|                                           |                                      | WO 2004-045557 A3       | 12 August 2004                       |
|                                           |                                      | WO 2005-082353 A2       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082353 A3       | 17 November 2005                     |
|                                           |                                      | WO 2005-082354 A1       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082355 A2       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082355 A3       | 10 November 2005                     |
|                                           |                                      | WO 2005-082356 A2       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082356 A3       | 27 October 2005                      |
|                                           |                                      | WO 2005-082357 A1       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082358 A2       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082358 A3       | 15 December 2005                     |
|                                           |                                      | WO 2005-082359 A2       | 09 September 2005                    |
|                                           |                                      | WO 2005-082359 A3       | 10 November 2005                     |
|                                           |                                      | WO 2006-082356 A8       | 08 June 2006                         |
|                                           |                                      | WO 2006-082357 A8       | 20 April 2006                        |
| US 2020-0216473 A1                        | 09 July 2020                         | WO 2019-006327 A1       | 03 January 2019                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br><b>A61K 31/343(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                               |
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>A61K 31/343(2006.01); A61K 31/438(2006.01); A61K 31/4745(2006.01); A61K 31/69(2006.01); A61K 31/7115(2006.01); A61K 31/7125(2006.01); A61K 35/768(2014.01); A61P 17/14(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 327/06(2006.01); C07D 335/08(2006.01); C07D 497/10(2006.01); C07F 1/00(2006.01)<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), Pubchem, google & keyword: 암 (cancer), 나프토크논 (naphthoquinone), 면역관문 억제제 (ICI, immune checkpoint inhibitor), 면역원성 세포사멸 (ICD, immunogenic cell death) |                                                                                                                                |                                               |
| <b>C. 관련 문헌</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                               |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                     | 관련 청구항                                        |
| X<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | KR 10-2019-0137911 A (신라젠(주)) 2019.12.11<br>단락 [0015], [0079], [0089], [0111], [0115], [0116]; 청구항 1, 10, 11                   | 1-8,12-14,16,17<br>15                         |
| X<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP 2009-538298 A (ARQULE, INC.) 2009.11.05<br>요약; 단락 [0001], [0002], [0201], [0203], [0809]; 청구항 1, 47-58                      | 1,3-6,8,9,14,16,17<br>10,11                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2019-0025646 A (시스템즈 온콜로지, 엘엘씨 등) 2019.03.11<br>요약; 청구항 1, 4-6                                                           | 10,11,15                                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2018-213631 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2018.11.22<br>단락 [0352], [0355]; 청구항 1-3, 65, 73, 74, 101, 119 | 1-17                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                |                                               |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌<br>“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌                                                                                                                         |                                                                                                                                |                                               |
| 국제조사의 실제 완료일<br><b>2021년11월01일(01.11.2021)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                | 국제조사보고서 발송일<br><b>2021년11월01일(01.11.2021)</b> |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                | 심사관<br>정다원<br>전화번호 +82-42-481-5373            |

C. 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                     | 관련 청구항 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A     | KR 10-2019-0088428 A ((주)나디안바이오) 2019.07.26<br>전체 문헌                                           | 1-17   |
| A     | KR 10-2005-0089007 A (아르켈 인코포레이티드) 2005.09.07<br>전체 문헌                                         | 1-17   |
| A     | US 2020-0216473 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM 등)<br>2020.07.09<br>전체 문헌 | 1-17   |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| KR 10-2019-0137911 A  | 2019/12/11 | AU 2019-254626 A1  | 2019/11/14 |
|                       |            | BR 112019022009 A2 | 2020/05/12 |
|                       |            | CA 3060516 A1      | 2018/10/25 |
|                       |            | CN 110678192 A     | 2020/01/10 |
|                       |            | EP 2035435 A1      | 2009/03/18 |
|                       |            | EP 3612201 A1      | 2020/02/26 |
|                       |            | JP 2009-538298 A   | 2009/11/05 |
|                       |            | JP 2020-517737 A   | 2020/06/18 |
|                       |            | US 2020-0085891 A1 | 2020/03/19 |
|                       |            | WO 2007-139569 A1  | 2007/12/06 |
|                       |            | WO 2018-195552 A1  | 2018/10/25 |
| JP 2009-538298 A      | 2009/11/05 | CA 2653472 A1      | 2007/12/06 |
|                       |            | EP 2035435 A1      | 2009/03/18 |
|                       |            | WO 2007-139569 A1  | 2007/12/06 |
| KR 10-2019-0025646 A  | 2019/03/11 | AU 2019-291411 A1  | 2019/01/03 |
|                       |            | BR 112018076639 A2 | 2019/04/02 |
|                       |            | CA 3029228 A1      | 2018/01/04 |
|                       |            | CN 109689060 A     | 2019/04/26 |
|                       |            | EA 201892834 A1    | 2019/07/31 |
|                       |            | EP 3558317 A1      | 2019/10/30 |
|                       |            | EP 3558317 A4      | 2020/03/18 |
|                       |            | JP 2019-518795 A   | 2019/07/04 |
|                       |            | MX 2018016332 A    | 2019/11/28 |
|                       |            | US 2020-0179417 A1 | 2020/06/11 |
|                       |            | WO 2018-005279 A1  | 2018/01/04 |
|                       |            | ZA 201808608 B     | 2019/06/26 |
| WO 2018-213631 A1     | 2018/11/22 | AU 2019-269742 A1  | 2019/12/05 |
|                       |            | CA 3063932 A1      | 2018/11/12 |
|                       |            | EP 3624810 A1      | 2020/03/25 |
|                       |            | EP 3624810 A4      | 2021/02/17 |
|                       |            | US 2020-0197534 A1 | 2020/06/25 |
|                       |            | WO 2021-076630 A1  | 2021/04/22 |
| KR 10-2019-0088428 A  | 2019/07/26 | CN 111867580 A     | 2020/10/30 |
|                       |            | EP 3741366 A1      | 2020/11/25 |
|                       |            | JP 2021-511328 A   | 2021/05/06 |
|                       |            | KR 10-2171818 B1   | 2020/10/29 |
|                       |            | US 2020-0345683 A1 | 2020/11/05 |
|                       |            | WO 2019-143192 A1  | 2019/07/25 |
| KR 10-2005-0089007 A  | 2005/09/07 | AR 056613 A1       | 2007/10/17 |
|                       |            | AT 342054 T        | 2006/11/15 |
|                       |            | AU 2002-248229 B2  | 2006/11/30 |
|                       |            | AU 2003-254029 A1  | 2004/02/02 |
|                       |            | AU 2003-295738 A1  | 2004/06/15 |
|                       |            | BR 0316296 A       | 2005/12/13 |
|                       |            | CA 2369303 A1      | 2000/10/19 |
|                       |            | CA 2428425 A1      | 2002/08/01 |
|                       |            | CA 2492772 A1      | 2004/01/22 |
|                       |            | CA 2506340 A1      | 2004/06/03 |
|                       |            | CA 2555941 A1      | 2005/09/09 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|-----|--------------------|------------|
|                       |     | CA 2555950 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CA 2556758 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CA 2556759 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CA 2556789 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CA 2556794 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CA 2556823 A1      | 2005/09/09 |
|                       |     | CN 1729183 A       | 2006/02/01 |
|                       |     | DE 60031268 T2     | 2007/05/24 |
|                       |     | EA 200500849 A1    | 2006/02/24 |
|                       |     | EP 1181013 A1      | 2002/02/27 |
|                       |     | EP 1181013 A4      | 2004/07/07 |
|                       |     | EP 1181013 B1      | 2006/10/11 |
|                       |     | EP 1387677 A2      | 2004/02/11 |
|                       |     | EP 1545507 A2      | 2005/06/29 |
|                       |     | EP 1545507 A4      | 2009/04/22 |
|                       |     | EP 1567515 A2      | 2005/08/31 |
|                       |     | EP 1567515 A4      | 2008/04/23 |
|                       |     | EP 1722775 A1      | 2006/11/22 |
|                       |     | EP 1722776 A2      | 2006/11/22 |
|                       |     | EP 1722777 A2      | 2006/11/22 |
|                       |     | EP 1727536 A1      | 2006/12/06 |
|                       |     | EP 1727537 A2      | 2006/12/06 |
|                       |     | EP 1729760 A2      | 2006/12/13 |
|                       |     | EP 1732539 A2      | 2006/12/20 |
|                       |     | EP 2033638 A2      | 2009/03/11 |
|                       |     | EP 2033639 A2      | 2009/03/11 |
|                       |     | EP 2033640 A2      | 2009/03/11 |
|                       |     | ES 2273688 T3      | 2007/05/16 |
|                       |     | JP 2002-541200 A   | 2002/12/03 |
|                       |     | JP 2004-535363 A   | 2004/11/25 |
|                       |     | JP 2005-538981 A   | 2005/12/22 |
|                       |     | JP 2006-508147 A   | 2006/03/09 |
|                       |     | JP 2007-523187 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523189 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523190 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523191 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523192 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523193 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2007-523215 A   | 2007/08/16 |
|                       |     | JP 2008-110995 A   | 2008/05/15 |
|                       |     | JP 2008-169220 A   | 2008/07/24 |
|                       |     | JP 2009-051841 A   | 2009/03/12 |
|                       |     | JP 4244141 B2      | 2009/03/25 |
|                       |     | MX PA05005314 A    | 2005/10/19 |
|                       |     | TW 200510367 A     | 2005/03/16 |
|                       |     | US 2002-0169135 A1 | 2002/11/14 |
|                       |     | US 2003-0036515 A1 | 2003/02/20 |
|                       |     | US 2004-0087610 A1 | 2004/05/06 |
|                       |     | US 2004-0209942 A1 | 2004/10/21 |
|                       |     | US 2004-0253216 A1 | 2004/12/16 |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
|                       |            | US 2004-0253730 A1 | 2004/12/16 |
|                       |            | US 2004-0266857 A1 | 2004/12/30 |
|                       |            | US 2005-0054018 A1 | 2005/03/10 |
|                       |            | US 2005-0171031 A1 | 2005/08/04 |
|                       |            | US 2005-0187288 A1 | 2005/08/25 |
|                       |            | US 2005-0192247 A1 | 2005/09/01 |
|                       |            | US 2005-0192360 A1 | 2005/09/01 |
|                       |            | US 2005-0192361 A1 | 2005/09/01 |
|                       |            | US 2005-0197405 A1 | 2005/09/08 |
|                       |            | US 2005-0197406 A1 | 2005/09/08 |
|                       |            | US 2005-0222246 A1 | 2005/10/06 |
|                       |            | US 2006-0183793 A1 | 2006/08/17 |
|                       |            | US 6664288 B1      | 2003/12/16 |
|                       |            | US 6875745 B2      | 2005/04/05 |
|                       |            | US 7070797 B2      | 2006/07/04 |
|                       |            | WO 00-61142 A1     | 2000/10/19 |
|                       |            | WO 02-058694 A2    | 2002/08/01 |
|                       |            | WO 02-058694 A3    | 2003/12/04 |
|                       |            | WO 02-058694 A9    | 2003/04/17 |
|                       |            | WO 2004-007531 A2  | 2004/01/22 |
|                       |            | WO 2004-007531 A3  | 2004/08/12 |
|                       |            | WO 2004-045557 A2  | 2004/06/03 |
|                       |            | WO 2004-045557 A3  | 2004/08/12 |
|                       |            | WO 2005-082353 A2  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082353 A3  | 2005/11/17 |
|                       |            | WO 2005-082354 A1  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082355 A2  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082355 A3  | 2005/11/10 |
|                       |            | WO 2005-082356 A2  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082356 A3  | 2005/10/27 |
|                       |            | WO 2005-082357 A1  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082358 A2  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082358 A3  | 2005/12/15 |
|                       |            | WO 2005-082359 A2  | 2005/09/09 |
|                       |            | WO 2005-082359 A3  | 2005/11/10 |
|                       |            | WO 2006-082356 A8  | 2006/06/08 |
|                       |            | WO 2006-082357 A8  | 2006/04/20 |
| US 2020-0216473 A1    | 2020/07/09 | WO 2019-006327 A1  | 2019/01/03 |