(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0035608
(43) 공개일자 2025년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/14 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/14* (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 513/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7006579(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년09월11일
심사청구일자 2025년02월27일
(62) 원출원 특허 10-2021-7010619
원출원일자(국제) 2019년09월11일
심사청구일자 2022년09월08일
(85) 번역문제출일자 2025년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/074208
(87) 국제공개번호 WO 2020/053263
국제공개일자 2020년03월19일
(30) 우선권주장
62/729,808 2018년09월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아이테오스 벨지움 에스에이
벨기에 고슬리 6041 루 데 프레르 라이트 29
(72) 발명자
크로시그나니, 스테파노
벨기에 1400 니베유 알레 데 라 센스 두 콜롬비에 27
디킨슨, 폴
영국 에스케이10 2티큐 체셔 매클즈필드 티터링턴 턴베리 클로스 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 21 항

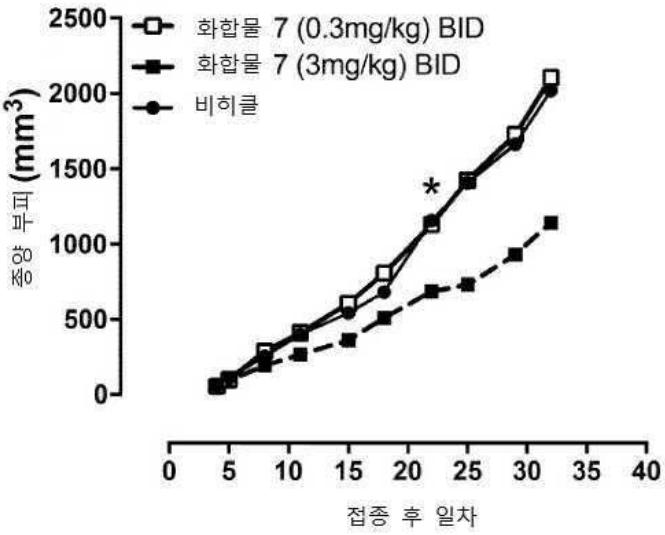
(54) 발명의 명칭 **A2A 억제제로서 싸이오카바메이트 유도체, 이의 약학 조성물 및 항암제와의 조합물**

(57) 요 약

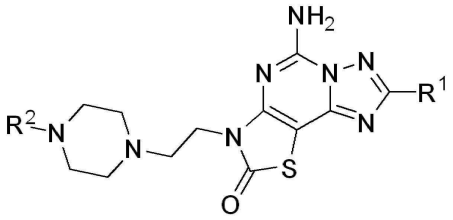
본 발명은 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제로서 유용한 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체에 관한

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



것이다.



(I).

특히, 본 발명은 화학식 (I)의 A2A 억제제 및 지질 담체, 가령, 라우로일 마크로골-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약학 조성물은 암 치료에서 경구 투약에 특히 유용하다. 본 발명은 또한 화학식 (I)의 A2A 수용체 억제제 및 항암제를 포함하는 조합물에 관한 것이다. 항암제는 예를 들어 면역 치료제, 가령, 체크포인트 억제제이다. 본 발명은 또한 이러한 조합물을 포함하는 약학 조성물 및 부분들의 키트에 관한 것이다. 추가적으로, 본 발명의 조합물은 특히 암의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자
데 마타스, 마르셀
영국 비엘9 8제이이 랭커셔 버리 언스워스 캐슬브룩 클로스 3
하우떠이스, 에리카 조크 카텔리네 헤린
벨기에 7850 페티트-앙기앵 루 데 라 후이레 91
마리리에, 리스 제라드
벨기에 1325 본레즈 - 쇼몽-기스톡스 10 콜린느 데 쑤르쓰
마르티노리, 치아라
이탈리아 20144 밀란 비아 데이 그리마니 15
데 헤나우, 올리비에
벨기에 1170 워터마에레-보이트스포트 아베뉴 에밀레 반 베세라에레 24 베테이11
드리센스, 그레고리
벨기에 1340 오티니 29 루 두 모뉴먼트

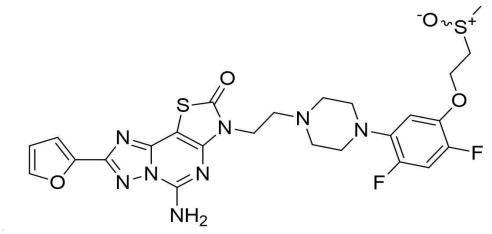
(30) 우선권주장
2018/0103 2018년09월11일 벨기에(BE)
62/737,723 2018년09월27일 미국(US)
2018/0114 2018년09월27일 벨기에(BE)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물의 하이드로클로라이드 염.



청구항 2

제1항에 있어서, (S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 하이드로클로라이드인 하이드로클로라이드 염.

청구항 3

제1항에 있어서, (R)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 하이드로클로라이드인 하이드로클로라이드 염.

청구항 4

a) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 하이드로클로라이드 염; 및

b) 폴리에틸렌 글리콜

을 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드가 겔루시어(Gelucire)® 44/14인 약학 조성물.

청구항 7

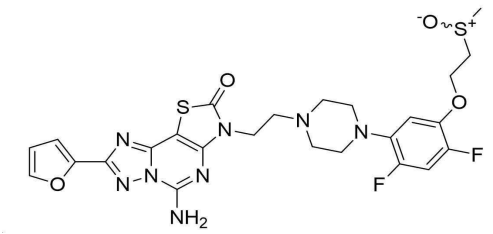
제4항에 있어서, 부틸화 하이드록시톨루엔을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

(a) 하기 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

(b) 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 지질 담체; 및

(c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제

를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드가 겔루시어® 44/14인 약학 조성물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 하이드로클로라이드 염이 (S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 하이드로클로라이드; 또는 (R)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 하이드로클로라이드인 약학 조성물.

청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제9항 또는 제10항에 있어서, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 시트릭 애시드, 소듐 메타바이설파이트, 아스코르빅 애시드, 메싸이오닌 또는 비타민 E를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

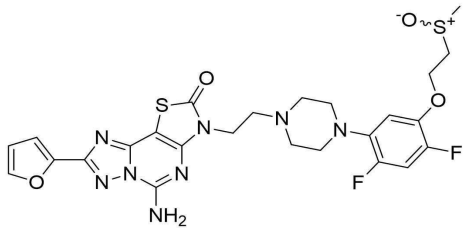
제9항 또는 제10항에 있어서, 소듐 라우릴 설페이트, 비타민 E TPGS, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트 80 또는 폴록사머 407을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제9항 또는 제10항에 있어서, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 코폴리머 또는 폴록사머 407을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제9항 또는 제10항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1% 내지 20% w/w, 또는 5% 내지 15% w/w 범위의 양으로 존재하고; 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드가 55% 내지 99% w/w, 또는 60% 내지 95% w/w, 또는 70% 내지 90% w/w 범위의 양으로 존재하는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 하이드로클로라이드 염을 포함하는, 암을 치료하고/하거나 예방하기 위한 약제.

청구항 18

제17항에 있어서, 암이 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암, 요로상피암 및 고형 종양으로부터 선택되는 것인 약제.

청구항 19

제9항 또는 제10항에 따른 약학 조성물을 포함하는 암을 치료하고/하거나 예방하기 위한 약제.

청구항 20

제19항에 있어서, 암이 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암, 요로상피암 및 고형 종양으로부터 선택되는 것인 약제.

청구항 21

제4항에 있어서, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 추가로 포함하고/하거나, 부틸화 하이드록시톨루엔을 추가로 포함하고/하거나, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머를 추가로 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **발명의 분야**

[0002] 본 발명은 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제로서 유용한 싸이오카바메이트 유도체에 관한 것이다.

[0003] 특히, 본 발명은 아데노신 A2A 수용체 억제제로서 싸이오카바메이트 유도체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약학 조성물은 암 치료에서 경구 투약에 특히 유용하다.

[0004] 본 발명은 또한 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제 및 항암제를 포함하는 조합물에 관한 것이다. A2AR 억제제는 아래 정의된 바와 같은 화학식 I의 싸이오카바메이트 유도체이다. 항암제는 예를 들어 면역 치료제, 가령, 예를 들어, 체크포인트 억제제이다. 본 발명은 또한 이러한 조합물을 포함하는 약학 조성물 및 부분들의 키트에 관한 것이다. 본 발명의 조합물은 특히 암의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

[0006] 종양의 많은 면역억제 메커니즘은 정상 조직의 생리학적 면역조절에 공통적이다. 이러한 면역조절은 자가-반응성 면역 반응을 차단하고 지속적인 면역 반응이 심각한 조직 손상을 유발하는 것을 방지하기 위해 면역계를 제어하에 유지시킴에 있어 매우 중요하다. 생리학적 면역조절의 부족은 종종 자가 면역을 수반하는 압도적인 면역 활성화를 초래한다. 예를 들어, CTLA-4는 CD28-B7 상호작용을 통해 공동자극 신호를 차단하여 T 세포 활성을 음성적으로 조절하는 생리학적 메커니즘이다. CTLA4가 부족하면 비특이적 T 세포가 활성화되고, CTLA-4 결핍 마우스는 대량 림프구 조직 침윤으로 몇 주 안에 사망한다. PD-1은 또한 이의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2와 상호작용할 때 T 세포 억제 신호를 제공한다. 마우스의 PD-1 결핍은 유전적 균주에 따라 다양한 유형의 자가면역 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0007] CTLA-4 및 PD-1과 같은 면역억제 신호의 세포 표면 변환자들 외에도 종양 미세환경에서의 면역억제는 항-염증 사이토카인 (IL-10, TGF-β), 효소 (인돌아민-2,3-디옥시게나제) 및 전문 면역조절 세포 (조절 T 세포, 골수-유래 억제 세포 MDSC)와 관계된다. 이러한 면역억제 메커니즘은 정상 조직에서 면역 반응을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 종양은 면역 공격으로부터 자신의 조직을 보호하기 위해 이러한 생리적 면역조절 메커니즘을 이용하기 때문에 염증성 합병증을 예방하고자 하는 이러한 메커니즘은 이제 자연적 암 퇴행 및 면역학적 암 치료를 방해하는 주요 장애물로 밝혀졌다. 종양에서 면역억제 메커니즘을 확인하여, 분자 표적들이 항종양 면역 반응을 회복시키는 것에 주목하게 되었다. 따라서, 소위 면역 체크포인트라고하는 이러한 음성 면역조절 메커니즘은 약물 개발의 초점이 되었다. PD1, PDL1 또는 CTLA4에 대한 항체는 수많은 적응증, 가령, 전이성 흑색종, 비소 세포 폐암, 신장 세포 암종, 호지킨 림프종, 두경부암, 요로세포 암종, 간세포 암종에 대한 항암 치료제로서, 뿐만 아니라 미스매치 복구 결핍 및 높은 현미부수체 불안정성 (암 유형에 관계없이)으로 공지된 두 가지 특이적 유전자 특징 중 하나를 가진 고형 종양 환자를 위한 치료제로서 승인받았다.

[0008] 세포외 아데노신은 면역 기능들의 억제제로서 공지되어 있다. 세포내 아데노신은 에너지 대사, 핵산 대사 및 메싸이오닌 주기에 관여하지만, 세포외 아데노신은 세포간 신호전달에 중요한 역할을 한다. 그 신호는 세포 표면의 G 단백질 결합 아데노신 수용체에 의해 전달되며 신경계, 심혈관 및 면역계를 포함한 다양한 생리적 기능에 영향을 미친다.

[0009] 종양에는 높은 수준의 세포외 아데노신이 포함되어 있는데, 이는 종양 세포가 면역억제 효과와 이화작용 에너지 생산의 이점을 얻을 수 있음을 시사하는 것이다 (Allard 외, Curr. Opin. Pharmacol., 2016, 29, 7-16; Otta A., Frontiers in Immunology, 2016, 7: 109). 이러한 높은 수준의 세포외 아데노신은 아마도 세포외 아데노신의 생성을 담당하는 효소 CD73의 과발현 때문일 것이다. CD73은 많은 종양에 의해 과발현되며, 다음과 같은 종양들 모두는 면역조직화학에 의해 종양 표면의 >50%에서 중간 또는 높은 수준의 CD73을 발현한다 (www.proteinatlas.org): 유방, 카르시노이드, 자궁 경부, 결장직장, 자궁내막, 신경 교종, 두경부, 간, 폐, 흑색종, 난소, 췌장, 전립선, 신장, 위, 갑상선, 요로상피.

[0010] 공지된 4가지 유형의 아데노신 수용체 중 A2A 아데노신 수용체 (A2AR)는 대부분의 면역 세포에서 주로 발현되는 하위유형이다. A2AR의 자극은 일반적으로 T 세포 (증식, 사이토카인 생산, 세포독성), NK 세포 (세포독성), NKT 세포 (사이토카인 생산, CD40L 상향조절), 대식세포/수지상 세포 (항원 제시, 사이토카인 생산) 및 호중구 (산화 버스트)의 활성을 억제하는 면역억제 신호를 제공한다. 종양에서 높은 수준의 세포외 아데노신의 존재는 항종양 면역 반응의 회피에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 특히, A2AR-결핍 마우스는 접종된 종양을 자발적으로 퇴행시킬 수 있는 반면, 야생형 마우스는 유사한 종양 퇴행을 보이지 않는 것으로 나타났다. A2AR 길항제는 또한 종양을 보유한 야생형 동물에서 유익했다. 중요한 것은 T 세포와 NK 세포의 고갈이 A2AR 길항제에 의한 종양 성장 지연을 손상시킨다는 것이며, 이는 항종양 세포 면역 반응의 개선을 시사한다. T 세포 및 NK 세포들의 이펙터 기능들은 A2AR 자극에 취약하다. 또한 A2AR 효현제의 존재하에 활성화되는 경우, T 세포의 이펙터 기능은 A2AR 효현제를 제거한 후에도 지속적으로 손상된다. 이 결과는 종양에서 아데노신이 풍부한 환경이 종양 세포에 대해 무반응인 T 세포를 유도 할 수 있음을 시사한다.

[0011] 따라서 A2A 수용체가 대부분의 면역 세포, 특히 T 세포 및 NK 세포와 같은 이펙터 면역 세포에서 발현되고 A2A 수용체가 아데노신이 생성되는 조직에 관여한다는 점을 감안하면, A2A 억제제는 모든 암 적응증에서 도움이 될 수 있는 것으로 생각된다.

[0012] 따라서, 종양 환경에서 면역 기능을 회복 할 수 있는 A2A 억제제가 필요하다.

[0013] 아데노신은 많은 다른 생리적 기능의 내인성 조절 인자로 알려져 있다. 예를 들어, 중추 신경계 (CNS) 수준에서

아데노신은 진정, 불안완화 및 항간질 효과 수준을 유도하는 것으로 알려져 있다.

[0014] 따라서 A2A 억제제는 우울증 및 신경퇴행성 질환, 가령, 파킨슨 병 또는 알츠하이머 병의 치료를 위해 이전에 개발되었다.(Pinna A., CNS Drugs, 2014, 28, 455). CNS 질환 치료를 위해 개발된 가장 진보된 A2A 억제제 중 하나는 프렐라데난트 (Preladenant)이다. (Hodgson RA 외, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 294-303; Hauser RA 외, JAMA Neurol., 2015, 72(12), 1491-500).

[0015] 그러나 이러한 이전에 개발된 A2A 억제제는 CNS에서 A2A 수용체를 표적으로 하기 위해 혈액 뇌 장벽을 통과하도록 설계되었다.

[0016] 뇌와 비교할 때 종양의 아데노신 수치가 높은 것을 고려하면, 암 치료를 위한 면역 기능 회복에 원하는 효과를 얻으려면 훨씬 더 많은 양의 화합물이 필요하다. 따라서 유해한 부작용을 피하기 위해 이전에 개발된 모든 A2A 억제제와 달리 제한적인 CNS 침투를 갖는 A2A 억제제를 제공해야 한다.

[0017] 출원인은 국제 특허 출원 PCT/EP2018/058301에서 일련의 비-뇌 침투성 A2A 억제제, 싸이오카바메이트 유도체를 제공했으며, 이는 종양 환경에서 면역 기능을 회복하는데 유용하다.

[0018] 그럼에도 불구하고, 이들 화합물은 수성 완충액에서 매우 낮은 용해도, 낮은 장 용해도 및 그에 따른 낮은 경구 생체이용률을 나타낸다. 결과적으로, 경구 투여에 적합한 이들 화합물의 약학 제제가 필요하다.

[0019] 아래 실험 부분에서 입증된 바와 같이, 본 출원인은 본 발명으로 적절한 경구 생체이용률의 싸이오카바메이트 A2A 억제제가 될 수 있게 하는 약학 조성물을 제공한다.

[0020] 또한, 항암제, 가령, 예를 들어, 면역치료제, 화학치료제 또는 항혈관형성제 또는 이들의 조합물의 항암 효과는 여전히 불충분 할 수 있다. 이는 적어도 부분적으로는 위에서 설명한 종양 면역 탈출 메커니즘 때문일 수 있다.

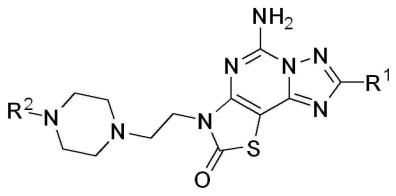
[0021] A2AR 억제제들 (특히 WO2018/178338에 개시된 싸이오카바메이트 유도체)과 다른 항암제의 특정 조합물은 보고된 바 없다. 본원에서, 출원인은 WO2018/178338에 개시된 바와 같은 아데노신 A2A 수용체 억제제 및 다른 항암제, 예를 들어, 체크포인트 억제제와 같은 면역억제제를 포함하는 조합물을 제공한다.

발명의 내용

[0022] **요약**

[0023] 그러므로 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0024] (a) 하기 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 용매화물;



[0025] (I)

[0026] (b) 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 액체 담체; 및

[0027] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0028] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 정의된 하위화학식, 특히 화학식 (Ia), (Ia-1), (Ia-1a), (Ia-1b), (Ia-1c) 또는 (Ia-1d)의 화합물이다. 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 표 1에 열거된 것들 중 하나이다. 한 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음에서 선택된다:

[0029] (R,S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온;

[0030] (+)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온;

[0031] 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0032] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 염의 형태로 존재하며, 여기서 염은 하이드로클로라이드 또는 에실레이트 염이다.

[0033] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 PEG 400 및/또는 PEG 3350을 추가로 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 카프릴릭 애시드를 추가로 포함한다.

[0034] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 항산화제를 추가로 포함하며, 이는 예를 들어, 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT) 일 수 있다.

[0035] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 습윤제를 추가로 포함하고; 바람직하게는 습윤제는 소듐 라우릴 설페이트, 비타민 E TPGS, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트 80 및 폴록사머 407로부터 선택되고; 보다 바람직하게는 습윤제는 소듐 라우릴 설페이트이다.

[0036] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은, 침전 억제제를 추가로 포함하고; 바람직하게는 침전 억제제는 하이드록시 프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 코폴리머 및 폴록사머 407로부터 선택되고; 더 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스이다.

[0037] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물에서, 화학식 (I)의 화합물은 1% 내지 20% w/w, 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w 범위의 양으로 존재한다.

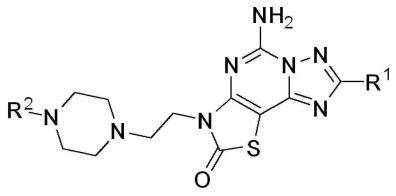
[0038] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물에서, 지질 담체는 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 더 바람직하게는 70% 내지 90% w/w 범위의 양으로 존재한다.

[0039] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 정제 또는 과립으로 제제화될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물이 캡슐로 제제화될 경우, 캡슐 쉘은 젤라틴으로부터 구성되며 추가 성분, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트가 임의로 캡슐 쉘에 포함된다.

[0040] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료학적으로 허용되는 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 암은 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암 및 요로상피암에서 선택된다.

[0041] 그러므로 본 발명은 다음을 포함하는 조합물에 관한 것이다:

[0042] (a) 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물:

[0043] 

(I)

[0044] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이 때 R^1 및 R^2 는 하기 정의된 바와 같고; 및

[0045] (b) 적어도 하나의 항암제.

[0046] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 정의된 화학식 (Ia), (Ia-1) 또는 (Ia-1b)의 화합물이다. 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 표 1에 열거된 것들 중 하나이다.

[0047] 한 구체예에서, 항암제는 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0048] 한 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제, 체크포인트 효현제, IDO 억제제, PI3K 억제제, 아데노신 수용체 억제제, 아데노신-생성 효소 억제제, CD40 효현제, IL2 변이체, 면역 세포, 치료 백신, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0049] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4 및 TIGIT로부터 선택된 체크포인트 단백질의 억제제이다.

[0050] 한 구체예에서, PD-1의 억제제는 항-PD-1 항체이고; PD-L1의 억제제는 -항-PD-L1 항체이고; CTLA-4의 억제제는 -항-CTLA-4 항체이고 TIGIT의 억제제는 -항-TIGIT 항체이다.

[0051] 한 구체예에서, 화학치료제는 항암 알킬화제, 항암 항대사물질, 항암 항생제, 식물 유래 항암제, 항암 백금 배위 화합물, Parp 억제제, 호르몬-민감성 항암제 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 항암 항생제는 독소루비신이다. 한 구체예에서, 항암 백금 배위 화합물은 옥살리플라틴이다. 한 구체예에서, 화학치료제의 조합물은 (i) 폴린 산, 플루오로우라실 및 옥살리플라틴으로 구성된 조합물; (ii) 카르보플라틴과 파클리탁셀로 구성된 조합물; 및 (iii) 젬시타빈 및 nab-파클리탁셀로 구성된 조합물로부터 선택된다.

[0052] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 본원에 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물 및 본원에 정의된 적어도 두 개의 항암제를 포함한다.

[0053] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0054] (a) 본원에 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물; 및

[0055] (b) 본원에 정의된 적어도 하나의 항암제.

[0056] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 부분들의 키트에 관한 것이다:

[0057] (a) 본원에 정의된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제 1 부분; 및

[0058] (b) 본원에 정의된 적어도 하나의 항암제를 포함하는 제 2 부분.

[0059] 한 구체예에서, 본 발명에 따른 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트는 의료용이다.

[0060] 한 구체예에서, 본 발명에 따른 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트는 암의 치료 및/또는 예방용이다.

[0061] 한 구체예에서, 암은 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암 및 요로상피암에서 선택된다.

[0062] 한 구체예에서, 본 발명에 따른 조합물 또는 부분들의 키트의 구성성분들은 이를 필요로 하는 환자에게 순차적으로 및/또는 동시에 투여되어야 한다.

[0063] 한 구체예에서, 본 발명에 따른 조합물 또는 부분들의 키트의 구성성분들은 이를 필요로 하는 환자에게 상이한 투여 경로로 투여되어야 한다.

[0064] **정의**

[0065] 본 발명에서, 다음 정의들은 다음과 같은 의미를 가진다:

[0066] 용어 “알데하이드”는 -CHO기를 지칭한다.

[0067] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지 형일 수 있는 불포화 하이드로카르빌기를 지칭한다. 적합한 알케닐 그룹은 2 내지 6 개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 4 개의 탄소 원자, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 3 개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐 그룹의 예는 에테닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐 및 이의 이성질체, 2-헥세닐 및 이의 이성질체, 2,4-펜타디에닐 등이다.

[0068] 용어 "알케닐카르보닐"은 -(C=O)-알케닐기를 지칭하며, 이 때 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0069] 용어 “알케닐카르보닐아미노”는 -NH-(C=O)-알케닐기를 지칭하며, 이 때 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0070] 용어 "알콕시”는 -O-알킬기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0071] 용어 “알킬”기는 화학식 C_nH_{2n+1}의 하이드로카르빌 라디칼을 지칭하며, 이 때 n은 1 이상의 수이다. 일반적으로, 본 발명의 알킬기는 1 내지 8개 탄소 원자들을 포함하고, 더욱 바람직하게는, 본 발명의 알킬기는 1 내지 6개 탄소 원자들을 포함한다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 적합한 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다.

[0072] 용어 “알킬아미노알킬”은 -알킬-NH-알킬기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0073] 용어 “알킬아미노알킬아미노카르보닐”은 -(C=O)-NH-알킬-NH-알킬기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0074] 용어 “(알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐”은 -(C=O)-NR^1R^2기를 지칭하며, 이 때 R^1은 알킬기이고 R^2는 -알킬-NH-알킬기이고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0075] 용어 “알킬아미노알킬카르보닐”은 -(C=O)-알킬-NH-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0076] 용어 “알킬카르보닐”은 -(C=O)-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0077] 용어 “알킬헤테로아릴”은 알킬기로 치환된 임의의 헤테로아릴을 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0078] 용어 “알킬옥시카르보닐”은 -(C=O)-O-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0079] 용어 “알킬설포닐”은 -SO_2-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0080] 용어 “알킬설폰알킬”은 -알킬-SO_2-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0081] 용어 “알킬설폰이미도일”은 -S(=O)(=NH)-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0082] 용어 “알킬설폭사이드”는 -(S=O)-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0083] 용어 “알킬설폭사이드알킬”은 -알킬-SO-알킬기를 지칭하고, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0084] 용어 "알킨"은 1가 불포화 하이드로카르빌기의 분류를 지칭하며, 여기서 불포화는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합의 존재로부터 발생한다. 알키닐기는 전형적으로, 그리고 바람직하게는 알킬기와 관련하여 전술한 것과 동일한 수의 탄소 원자를 갖는다. 알키닐기의 비-제한적인 예는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 이의 이성질체, 2-헥시닐 및 이의 이성질체 등이다.

[0085] 용어 "알킨알킬"은 -알킬-알킨기를 지칭하며, 이 때 알킬 및 알킨은 본원에 정의된 바와 같다.

[0086] 용어 “아미노”는 -NH_2기를 지칭한다.

[0087] 용어 “아미노알킬”은 -알킬-NH_2기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0088] 용어 “아미노알킬아미노카르보닐”은 -(C=O)-NH-알킬-NH_2기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0089] 용어 “아미노알킬카르보닐아미노”는 -NH-(C=O)-알킬-NH_2기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0090] 용어 “아미노카르보닐”은 -(C=O)-NH_2기를 지칭한다.

[0091] 용어 “(아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노”는 -NR^1R^2기를 지칭하며, 이 때 R^1은 알킬기이고 R^2는 -알킬-(C=O)-NH_2기이며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0092] 용어 “아미노카르보닐알킬아미노”는 -NH-알킬-(C=O)-NH_2 기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0093] 용어 “아미노설포닐”은 -SO_2-NH_2기를 지칭한다.

[0094] 용어 “항산화제”는 다른 물질의 산화를 감소시키거나 방지하는 제제를 지칭한다.

[0095] 용어 “아릴”은 전형적으로 5 내지 12개 원자; 바람직하게는 5 내지 10개를 포함하는, 단일 고리 (즉, 페닐) 또는 함께 융합된 다수의 방향족 고리 (예컨대, 나프틸)를 가지는 다중불포화, 방향족 하이드로카르빌기를 지칭하며; 더욱 바람직하게는 아릴은 5- 또는 6-원 아릴이다. 아릴의 비-제한적 예는 페닐, 나프탈레닐을 포함한다.

[0096] 용어 “카르보닐”은 -(C=O)-기를 지칭한다.

[0097] 용어 “카르보닐아미노”는 -NH-(C=O)-기를 지칭한다.

[0098] 용어 “사이클로알킬”은 사이클릭 알킬기, 즉, 1 또는 2개 사이클릭 구조를 가지는 일가, 포화, 또는 불포화

하이드로카르빌기를 지칭한다. 사이클로알킬은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 하이드로카르빌기를 포함한다. 사이클로알킬기들은 고리에 3개 이상의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 일반적으로, 본 발명에 따르면, 3 내지 10개, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개 탄소 원자를 포함하고, 더 더욱 바람직하게는 더욱 바람직하게는 사이클로알킬은 5- 또는 6-원 사이클로알킬이다. 사이클로알킬기들의 예들에는, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0099] 용어 "사이클로알킬옥시"는 -O-사이클로알킬기를 지칭하며, 이 때 사이클로알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0100] 용어 "다이알킬아미노"는 $-NR^1R^2$기를 지칭하며, 이 때 R^1 및 R^2는 모두 독립적으로 본원에 정의된 알킬기이다.

[0101] 용어 "다이알킬아미노알킬"은 -알킬-NR^1R^2 기를 지칭하며, 이 때 R^1 및 R^2는 모두 독립적으로 본원에 정의된 알킬기이다.

[0102] 용어 "다이알킬아미노알킬아미노카르보닐"은 -(C=O)-NH-알킬-NR^1R^2기를 지칭하며, 이 때 R^1 및 R^2는 모두 본원에 정의된 알킬기이다.

[0103] 용어 "다이알킬아미노알킬카르보닐"은 -(C=O)-알킬-NR^1R^2기를 지칭하며, 이 때 R^1 및 R^2는 모두 본원에 정의된 알킬기이다.

[0104] 용어 "다이하이드록시알킬"은 2개의 하이드록실 (-OH) 기들로 치환된 본원에 정의된 알킬기를 지칭한다.

[0105] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 지칭한다.

[0106] 용어 "헤테로 아릴"은 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 본원에 정의된 아릴기를 지칭한다. 즉, 5 내지 12개의 탄소 원자 방향족 단일 고리 또는 함께 융합된 2개의 고리를 포함하는 고리 시스템을 의미하며, 일반적으로 5 내지 6개의 원자를 포함한다; 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 및/또는 황 원자로 대체되며 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화 될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 4 차화될 수 있다. 이러한 헤테로아릴의 비 제한적인 예는 옥사졸릴, 싸이아졸릴, 이미다졸릴, 퓨라닐 및 피롤릴을 포함한다. 바람직하게는 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 더욱 바람직하게는 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 퓨릴이다.

[0107] 용어 "헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 탄소 원자-함유 고리에 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는, 비-방향족, 완전 포화 또는 부분 불포화 사이클릭기 (예를 들면, 3 내지 7원 모노사이클릭, 7 내지 11원 바이사이클릭, 또는 총 3 내지 10개 고리 원자들을 포함함)를 지칭한다. 바람직하게는 헤테로사이클릴은 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴이다. 헤테로원자를 내포하는 헤테로사이클릭 그룹의 각 고리는 질소 원자들, 산소 원자 및/또는 황 원자들에서 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자들을 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자들은 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릭기는 원자가가 허용하는 경우 고리 또는 고리 시스템의 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 부착 될 수 있다. 다중고리 헤테로사이클들의 고리는 하나 이상의 스피로 원자를 통해 융합, 가교 및/또는 연결될 수 있다. 비-제한적인 예시적 헤테로사이클릭기는 아지리디닐, 옥시라닐, 싸이이라닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 2-이미다졸리디닐, 피라졸리디닐 이미다졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 싸이아졸리디닐, 아이소싸이아졸리디닐, 피페리디닐, 숙신이미딜, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 2H-피롤릴, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 4H-퀴놀리지닐, 2-옥소피페라지닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 테트라하이드로-2H- 피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 3,4-다이하이드로-2H-피라닐, 옥세타닐, 싸이에타닐, 3-다이옥솔라닐, 1,4-다이옥사닐, 2,5-다이옥시미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로싸이오페닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일, 테트라하이드로아이소퀴놀린-2-일, 테트라하이드로아이소퀴놀린-3-일, 테트라하이드로아이소퀴놀린-4-일, 싸이오모르폴린-4-일, 1-옥사이도-1-싸이오모르폴린-4-일, 1-다이옥사이도-1-싸이오모르폴린-4-일, 1,3-다이옥솔라닐, 1,4-옥사싸이아닐, 1,4-다이싸이아닐, 1,3,5-트라이옥사닐, 1H-피롤리지닐, 테트라하이드로-1,1-다이옥소싸이오페닐, N-포르밀피페라지닐, 및 모르폴린-4-일을 포함한다.

[0108] 용어 "헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐"은 -(C=O)-NH-알킬-헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이 때 알킬 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0109] 용어 "(헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬"은 -알킬-NR^1R^2기를 지칭하며, 이 때 R^1은 알킬기이고 R^2는 헤테로사

이클릴기이고, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0110] 용어 “헤테로사이클릴카르보닐”은 -(C=O)-헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이 때 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0111] 용어 “헤테로사이클릴알킬”은 -알킬-헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이 때 알킬 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0112] 용어 “헤테로사이클릴옥시”는 -O-헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이 때 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0113] 용어 “헤테로사이클릴설포닐”은 - SO_2-헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이 때 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0114] 용어 “하이드록시알킬”은 -알킬-OH기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0115] 용어 “하이드록시알킬아미노알킬”기는 -알킬-NH-알킬-OH기를 지칭하며, 이 때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0116] 용어 “하이드록시카르보닐”은 -C(=O)-OH기를 지칭하며 이 때 카르보닐은 본원에 정의된 바와 같다. 즉, “하이드록시카르보닐”은 카르복시산기에 해당한다.

[0117] 용어 “옥소”는 =O 치환기를 지칭한다.

[0118] 용어 “설포닐아미노”는 -NH-SO_2기를 지칭한다.

[0119] 숫자 앞에 오는 용어 “약”은 상기 숫자값의 플러스 또는 마이너스 10% 또는 그 미만 (가령, 1% 플러스 또는 그 미만)을 포함한다. 용어 "약"이 지칭하는 값은 그 자체가 또한 구체적으로 그리고 바람직하게는 개시되는 것으로 이해되어야한다.

[0120] 용어 "투여", 또는 이의 변화형 (예컨대, "투여하는 것")은 활성 제제 또는 활성 성분 (예컨대, A2AR 억제제 또는 항암제)을, 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 조성물의 일부로서, 해당 장애, 증상, 또는 질환을 치료 또는 예방할 환자에게 제공하는 것을 의미한다.

[0121] 용어 “자기”는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유도된 임의의 물질을 지칭한다.

[0122] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 다른 개체로부터 유도된 모든 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌에 있는 유전자가 동일하지 않을 때 둘 이상의 개체는 서로 동종이계라고 한다. 일부 측면에서, 동일한 종의 개체의 동종이계 물질은 항원적으로 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0123] 용어 “IC_{50}” 또는 “반수 최대 억제 농도”는 *시험관내* 50% 억제에 필요한 억제제의 농도를 나타낸다.

[0124] 용어 "억제제"는 유전자 및/또는 단백질의 발현을 억제 또는 현저히 감소 또는 하향조절하는 생물학적 효과를 갖거나 또는 단백질의 생물학적 활성을 억제하거나 현저하게 감소시키는 생물학적 효과를 갖는 천연 또는 합성 화합물을 지칭한다. 결과적으로, "A2AR 억제제"는 A2A 수용체의 생물학적 활성을 억제하거나 현저하게 감소 또는 하향조절하는 생물학적 효과를 갖는 화합물을 지칭한다.

[0125] 용어 "인간"은 성별과 모든 발달 단계 (즉, 신생아, 유아, 청소년, 청소년, 성인)의 대상을 지칭한다.

[0126] 용어 "환자"는 온혈 동물 또는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간을 지칭하며, 이는 의료 서비스를 받기를 기다리고 있거나 받고 있거나, 또는 의료 절차의 대상인/대상이 될 것이다.

[0127] 표현 "약학적으로 허용되는"은 약학 조성물의 성분들이 서로 상용성이고 그것이 투여되는 대상체에게 해롭지 않음을 지칭한다.

[0128] 표현 "약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제"는 동물, 바람직하게는 인간에게 투여 될 때 유해, 알레르기성 또는 기타 비정상적인 반응을 일으키지 않는 물질을 지칭한다. 이는 임의의 그리고 모든 비활성 물질들, 가령, 예를 들어 용매, 공용매, 항산화제, 계면활성제, 안정화제, 유화제, 완충제, pH 조절제, 보존제 (또는 방부화제), 항균 및 항진균제, 등장화제, 과립화제 또는 결합제, 윤활제, 붕해제, 활택제, 희석제 또는 충전제, 흡착제, 분산제, 현탁제, 코팅제, 증량제, 이형제, 흡수지연제, 감미제, 향미제 등을 포함한다. 인체 투여의 경우 제제는 FDA 사무국 또는 EMA와 같은 규제 기관에서 요구하는 멸균, 발열성, 일반 안전 및 순도

표준을 충족해야 한다.

[0129] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 약물 종을 형성하도록 변형될 임의의 화합물을 의미하며, 여기서 변형은 신체 내부 또는 외부에서, 그리고 전구약물의 투여를 지시받은 신체 부위에 도달하기 전 또는 후에 발생할 수있다.

[0130] 본원에 사용된 용어 “예방하다”, “예방하는 것” 및 “예방"은, 병태 또는 질환 및/또는 이에 수반되는 증상들의 발병을 지연 또는 방지하는, 환자가 병태 또는 질환을 획득하지 못하게 하는, 또는 병태 또는 질환을 획득할 환자의 위험을 감소시키는 방법을 지칭한다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 이의 생체내 생체변환 생성물이 생물학적 활성 약물을 생성하는, 예를 들어 에스터 또는 아미드와 같은 화학식 (I)의 화합물의 약리학적으로 허용되는 유도체를 의미한다. 전구약물은 일반적으로 증가된 생체이용률을 특징으로 하며 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 쉽게 대사된다.

[0132] 용어 "치료적 유효량"또는 "치료적 유효 용량"은 대상체에게 심각한 부정적 또는 부작용을 일으키지 않고 (1) 대상체에서 암 발병을 지연 또는 예방; (2) 암의 중증도 또는 발생률 감소; (3) 대상체에게 영향을 미치는 암의 하나 이상의 증상의 진행, 가중 또는 악화를 늦추거나 중지; (4) 대상체에게 영향을 미치는 암 증상의 개선을 유발; 또는 (5) 대상체에게 영향을 미치는 암을 치료하는 것을 목표로 하는 활성 성분의 양 또는 용량을 지칭한다. 예방 또는 예방적 작용을 위해 암 발병 전에 치료적 유효량을 투여 할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 치료적 작용을 위해 암 발병 후 치료적 유효량을 투여 할 수 있다.

[0133] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 치료적 치료를 지칭하고; 여기서 목적은 목표한 병리학적 상태 또는 질병을 예방하거나 늦추는 것이다. 대상체 또는 포유동물이 본 발명에 따른 치료를 받은 후 다음 중 하나 이상에서 관찰가능한 및/또는 측정가능한 감소를 보이거나 다음 중 하나 이상이 없는 경우, 대상체 또는 포유동물은 질환 또는 영향 또는 병태가 성공적으로 "치료된다": 암세포 수 감소; 및/또는 특정 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상에 대해 어느 정도까지 완화; 이환율 및 사망률 감소, 삶의 질 향상. 질병의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 매개변수들은 의사에게 익숙한 일상적인 절차로 쉽게 측정 할 수 있다.

[0134] 용어 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일 구체예에서, 대상체는 암으로 진단된다. 한 구체예에서, 대상체는, 의학적 치료를 받기를 기다리고 있거나, 받고 있거나, 의료 절차의 대상체이었거나/이거나/가 되거나, 또는 질환, 가령, 암의 발병 또는 진행에 대해 모니터되는 환자, 바람직하게는 인간 환자이다. 한 구체예에서, 대상체는 암의 발병 또는 진행에 대해 치료 및/또는 모니터링되는 인간 환자이다. 한 구체예에서, 대상체는 남성이다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 여성이다. 한 구체예에서, 상기 대상체는 성인이다. 또 다른 구체예에서, 대상체는 어린이이다.

[0135] 용어 "종양-특이적 항원"또는 "종양-관련 항원"은 암 세포 또는 종양 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현되는 항원을 지칭한다. 상기 항원을 인식하고 결합하는 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포는 종양-특이적 또는 종양-관련 항원을 인식하는 T 세포, 종양-특이적 또는 종양-관련 항원에 특이적인 T 세포, 종양-특이적 또는 종양-관련 항원 항원에 특이적인 T 세포, 또는 종양-특이적 또는 종양-관련 항원에 대해 지시되는 T 세포로서 지칭될 수 있다.

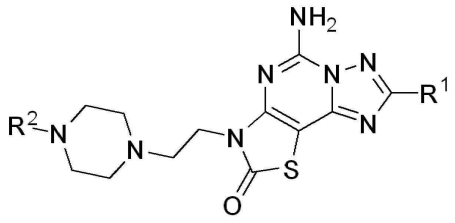
[0136] 용어 "백신"은 감염원 (가령, 바이러스, 박테리아, 진균 또는 기생충)에 대하여 또는 암 세포를 향해 표적된 면역 반응을 개체에서 유도 및/또는 향상시키기 위한 물질 또는 물질 그룹 (즉, 백신)을 포함하는 제제를 지칭한다. 예방적 예방접종은 대상체가 특정 질병에 걸리지 않도록 예방하거나 질병이 경미한 경우에만 사용된다. 치료적 예방접종은 대상체의 특정 질병을 치료하기 위한 것이다. 예를 들어, 치료용 항암 백신은 종양-관련 항원 또는 종양-관련 항원들을 포함 할 수 있으며, 이는 종양-관련 항원(들)을 발현하는 암 세포에 대한 세포-매개 면역 반응, 특히 T 세포 면역 반응을 유도 및/또는 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0137] **상세한 설명**

[0138] ***A2AR 억제제***

[0139] 본 발명은 적어도 하나의 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제를 포함하는 약학 조성물 및 항암제들과의 조합물에 관한 것이다. A2AR 억제제는 싸이오카바메이트 유도체, 특히 PCT/EP2018/058301에 개시된 싸이오카바메이트 유도체이다. 더욱 바람직하게는 A2AR 억제제는 하기 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체이다.

[0140] 한 구체예에서, 싸이오카바메이트 유도체 A2AR 억제제는 화학식 (I):



[0141] (I)

[0142] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때:

[0143] R^1은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6-원 아릴을 나타내고, 이 때 헤테로아릴 또는 아릴기는 C1-C6 알킬 (바람직하게는 메틸) 및 할로 (바람직하게는 플루오로 또는 클로로)에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 바람직하게는 R^1은 5-원 헤테로아릴을 나타내고; 더욱 바람직하게는 R^1은 퓨릴을 나타내고;

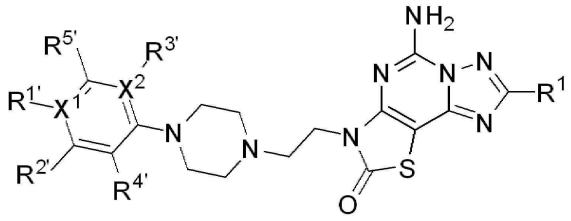
[0144] R^2는 6-원 아릴 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고,

[0145] 이 때 헤테로아릴 또는 아릴기는 할로, 알킬, 헤테로사이클릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 카르보닐, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 하이드록시카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로사이클릴설포닐, 알킬설폰이미도일, 카르보닐아미노, 설포닐아미노 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0146] 상기 치환기들은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0147] 또는 헤테로아릴 또는 아릴기는 이들이 부착되는 원자와 함께 5- 또는 6-원 아릴 고리, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하는 2개의 치환기들로 선택적으로 치환되고; 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0148] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 바람직한 화합물들은 화학식 (Ia)의 화합물:



[0149] (Ia)

[0150] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때:

[0151] R^1은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6-원 아릴을 나타내고, 이 때 헤테로아릴 또는 아릴기는 C1-C6 알

킬 (바람직하게는 메틸) 및 할로 (바람직하게는 플루오로 또는 클로로)에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 바람직하게는 R^1은 5-원 헤테로아릴을 나타내고; 더욱 바람직하게는 R^1은 퓨릴을 나타내고;

[0152] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 C 또는 N을 나타내고;

[0153] X^1이 N일 때 $R^{1'}$은 없고; 또는 X^1이 C일 때, $R^{1'}$은 H, 할로, 알킬, 헤테로사이클릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 카르보닐, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 하이드록시카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로사이클릴설포닐, 알킬설폰이미도일, 카르보닐아미노, 설포닐아미노 또는 알킬설폰알킬을 나타내고;

[0154] 상기 치환기들은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0155] $R^{2'}$은 H, 할로, 알킬, 헤테로사이클릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 카르보닐, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 하이드록시카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로사이클릴설포닐, 알킬설폰이미도일, 카르보닐아미노, 설포닐아미노, 또는 알킬설폰알킬을 나타내고;

[0156] 상기 치환기들은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0157] 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$은 이들이 부착되는 원자들과 함께 5- 또는 6-원 아릴 고리, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0158] $R^{3'}$은 X^2가 N일 때 없고; 또는 X^2가 C일 때, $R^{3'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타내고;

[0159] $R^{4'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타내고; 그리고

[0160] $R^{5'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타낸다.

[0161] 본 발명의 한 특정 구체예에서, R^1은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 5- 또는 6-원 아릴을 나타내고, 이 때 헤테로아릴 또는 아릴기들은 C1-C6 알킬 (바람직하게는 메틸) 및 할로 (바람직하게는 플루오로 또는 클로로)에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 한 바람직한 구체예에서, R^1은 5-원 헤테로아릴을 나타내고; 더욱 바람직하게는, R^1은 퓨릴을 나타낸다.

[0162] 본 발명의 한 특정 구체예에서, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 C 또는 N을 나타낸다. 또 다른 특정 구체예에서, X^1 및 X^2는 모두 C를 나타낸다.

[0163] 본 발명의 한 특정 구체예에서, X^1이 N일 때 $R^{1'}$은 없다.

[0164] 또 다른 특정 구체예에서, X^1이 C일 때, $R^{1'}$은 H, 할로, 알킬, 헤테로사이클릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 카르보닐, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 하이드록시카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로사이클릴설포닐, 알킬설폰이미도일, 카르보닐아미노, 설포닐아미노 또는 알킬설폰알킬을 나타내고; 상기 치환기는 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0165] 한 바람직한 구체예에서, $R^{1'}$ 치환기는 할로, 하이드록시, 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0166] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{2'}$는 H, 할로, 알킬, 헤테로사이클릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 카르보닐, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 하이드록시카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 헤테로사이클릴설포닐, 알킬설폰이미도일, 카르보닐아미노, 설포닐아미노, 또는 알킬설폰알킬을 나타내고; 상기 치환기들은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0167] 한 바람직한 구체예에서, $R^{2'}$ 치환기는 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 다이하이드록시알킬, 다이알킬아미노알킬, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0168] 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$은 이들이 부착되는 원자들과 함께 5- 또는 6-원 아릴 고리, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 5- 또는 6-원 사이클로알킬 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하

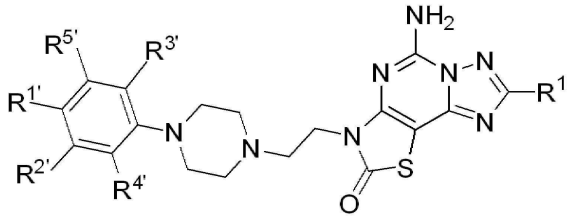
고; 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0169] 본 발명의 한 특정 구체예에서, X^2가 N일 때 $R^{3'}$은 없다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, X^2가 C일 때, $R^{3'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, X^2가 C일 때, $R^{3'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

[0170] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{4'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, $R^{4'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

[0171] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{5'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, $R^{5'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

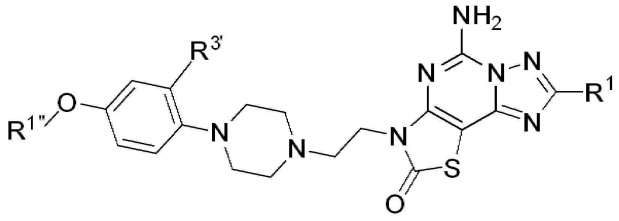
[0172] 한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 바람직한 화합물은 화학식 (Ia-1)의 화합물:

[0173] 

(Ia-1)

[0174] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때 R^1, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$은 화학식 (Ia)에서 정의된 바와 같다.

[0175] 한 구체예에서, 화학식 (Ia-1)의 바람직한 화합물은 화학식 (Ia-1a)의 화합물:

[0176] 

(Ia-1a)

[0177] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때:

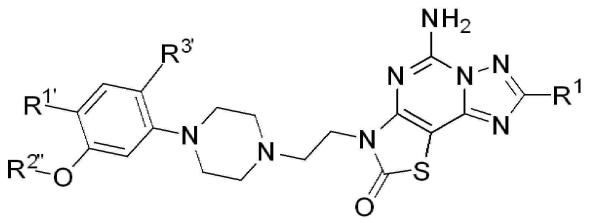
[0178] R^1 및 $R^{3'}$은 화학식 (Ia)에 정의된 바와 같고; 그리고

[0179] $R^{1''}$은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

[0180] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{1''}$은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

[0181] 한 바람직한 구체예에서, $R^{1''}$은 하이드록시, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 하이드록시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

[0182] 한 구체예에서, 화학식 (Ia-1)의 바람직한 화합물은 화학식 (Ia-1b)의 화합물:

[0183] 

(Ia-1b)

[0184] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때:

[0185] R^{1} 및 $R^{3'}$은 화학식 (Ia)에 정의된 바와 같고;

[0186] $R^{1'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타내고; 그리고

[0187] $R^{2''}$은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

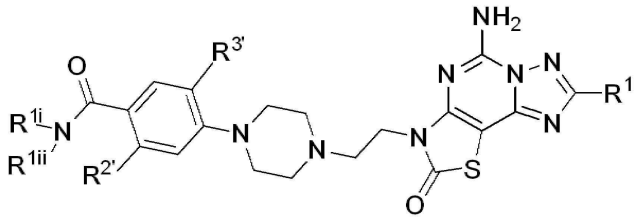
[0188] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{1'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, $R^{1'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

[0189] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{2''}$은 옥소, 할로, 하이드록시, 시아노, 알킬, 알케닐, 알데히드, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폭사이드알킬, 알킬설포닐 및 알

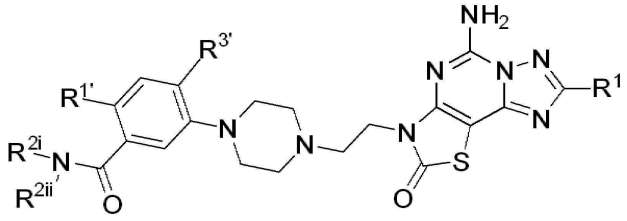
킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

[0190] 한 바람직한 구체예에서, $R^{2''}$은 하이드록시, 시아노, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 알킬설폭사이드, 알킬설폰알킬에서 선택된 하나 이상의 작용기로 치환된 알킬 또는 헤테로사이클릴기를 나타낸다.

[0191] 한 구체예에서, 화학식 (Ia-1)의 바람직한 화합물은 화학식 (Ia-1c) 또는 (Ia-1d)의 화합물:

[0192] 

(Ia-1c)

[0193] 

(Ia-1d)

[0194] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때:

[0195] R^1 및 $R^{3'}$은 화학식 (Ia)에 정의된 바와 같고;

[0196] $R^{1'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타내고;

[0197] $R^{2'}$은 H 또는 할로, 바람직하게는 H 또는 F를 나타내고;

[0198] R^{1i} 및 R^{1ii}는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨알킬, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드알킬 또는 알킬설폰알킬을 나타내고; 그리고

[0199] R^{2i} 및 R^{2ii}는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨알킬, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드알킬 또는 알킬설폰알킬을 나타낸다.

[0200] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{1'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, $R^{1'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

[0201] 본 발명의 한 특정 구체예에서, $R^{2'}$은 H 또는 할로를 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, $R^{2'}$은 H 또는 F를 나타낸다.

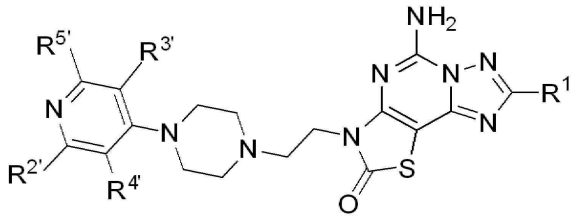
[0202] 본 발명의 한 특정 구체예에서, R^{1i} 및 R^{1ii}는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨알킬, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드알킬 또는 알킬설폰알킬을 나타낸다.

[0203] 한 바람직한 구체예에서, R^{1i} 및 R^{1ii}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬 또는 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐을 나타낸다.

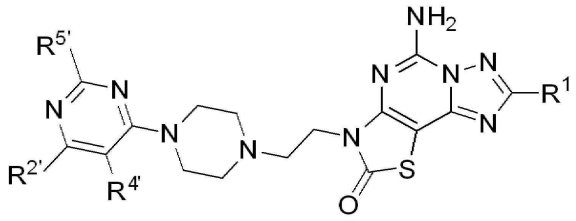
[0204] 본 발명의 한 특정 구체예에서, R^{2i} 및 R^{2ii}는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴알킬, 하이드록시알킬, 다이하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, (헤테로사이클릴)(알킬)아미노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알킨알킬, 알콕시, 아미노, 다이알킬아미노, 아미노알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐알킬아미노, (아미노카르보닐알킬)(알킬)아미노, 알케닐카르보닐아미노, 하이드록시카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노알킬아미노카르보닐, 알킬아미노알킬아미노카르보닐, 다이알킬아미노알킬아미노카르보닐, 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐, (알킬아미노알킬)(알킬)아미노카르보닐, 알킬아미노알킬카르보닐, 다이알킬아미노알킬카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 알케닐카르보닐, 알키닐카르보닐, 알킬설폭사이드알킬 또는 알킬설폰알킬을 나타낸다.

[0205] 한 바람직한 구체예에서, R^{2i} 및 R^{2ii}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 다이하이드록시알킬, 다이알킬아미노알킬 또는 헤테로사이클릴알킬아미노카르보닐을 나타낸다. 한 바람직한 구체예에서, R^{2i} 및 R^{2ii}는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 다이알킬아미노알킬을 나타낸다.

[0206] 한 구체예에서, 화학식 (Ia)의 바람직한 화합물은 화학식 (Ia-2) 또는 (Ia-3)의 화합물:

[0207] 

(Ia-2)

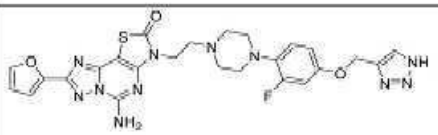
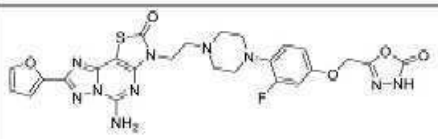
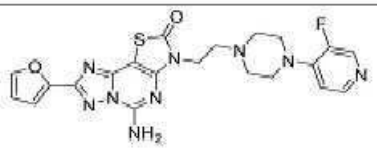
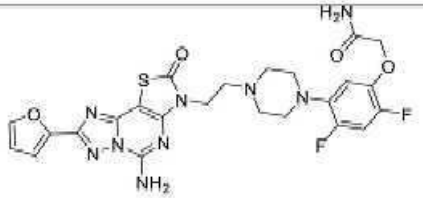
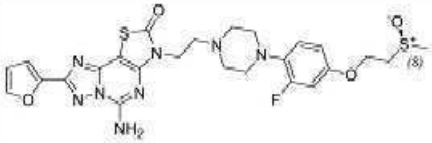
[0208] 

(Ia-3)

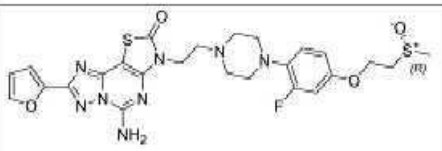
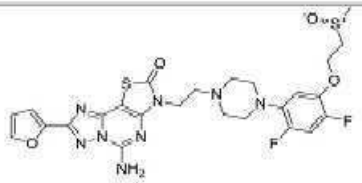
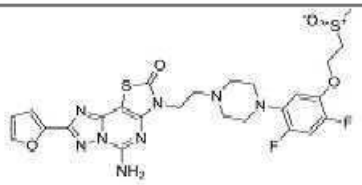
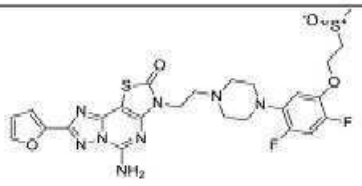
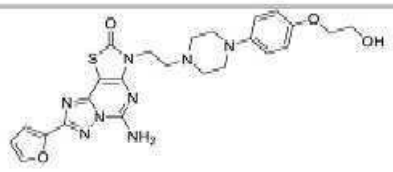
[0209] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이고, 이 때 R^{1}, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$은 화학식 (Ia)에서 정의된 바와 같다.

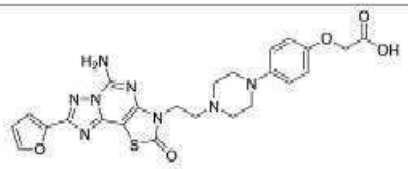
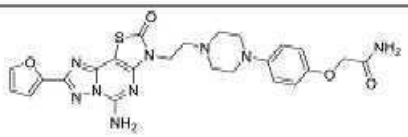
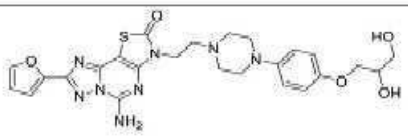
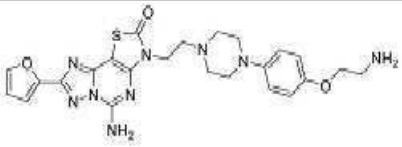
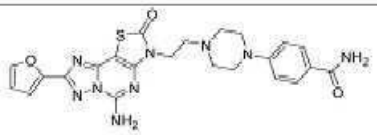
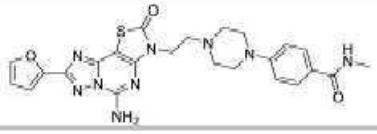
[0210] 본 발명의 화학식 (I)의 특히 바람직한 화합물은 아래 표 1에 열거된 화합물들

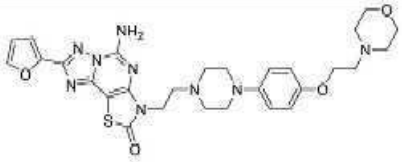
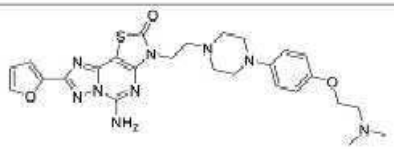
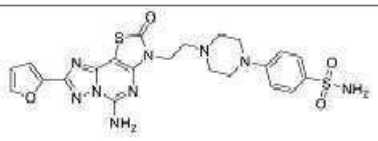
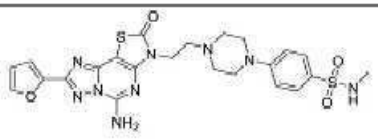
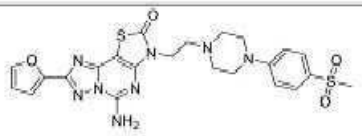
[0211] 표 1

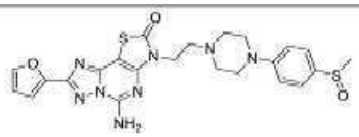
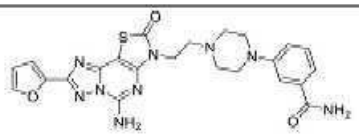
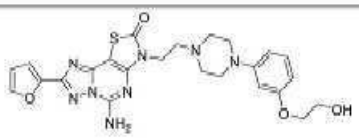
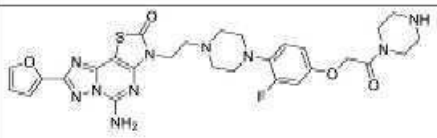
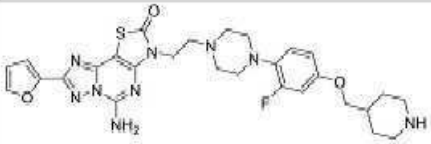
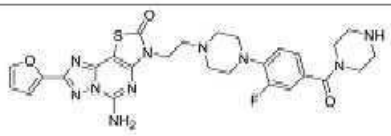
Cpd 번호	구조	화학명	MW
1		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-트라이아졸로-4 일)메톡시-2 플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-5-아미노-(8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1.5-c]피리미딘-2(3H)-온	577.60
2		5-((4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2(3H)-온	594.58
3		5-아미노-3-(2-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	481.51
4		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로 [1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)아세트아미드	571.56
5		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-	586.66

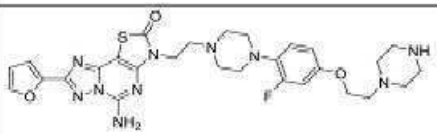
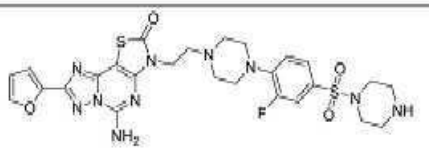
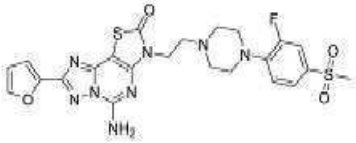
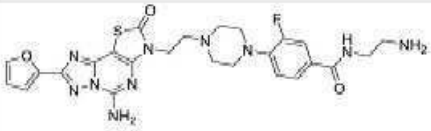
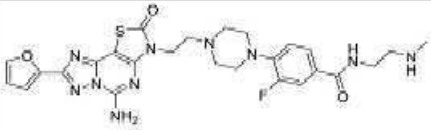
[0212]

		c]피리미딘-2(3H)-온	
6		(R)-5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)-피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	586.66
7		(R,S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	604.65
8a		(+)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	604.65
8b		(-)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	604.65
9		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(4-(2-하이드록시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-	522.58

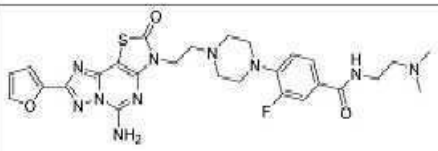
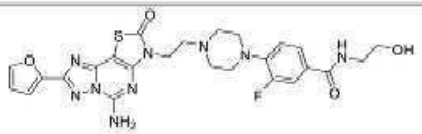
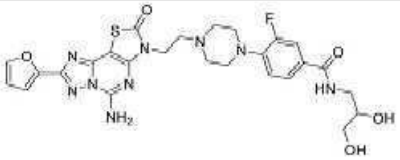
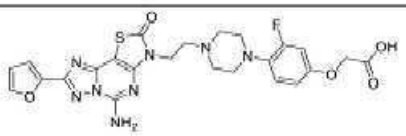
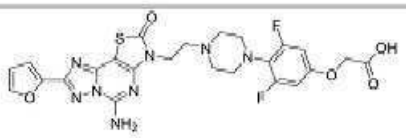
		c]피리미딘-2(3H)-온	
10		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)페녹시)아세틱 애시드	536.56
11		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)페녹시)아세트아미드	535.58
12		5-아미노-3-(2-(4-(4-(2,3-다이하이드록시프로폭시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	552.61
13		5-아미노-3-(2-(4-(4-(2-아미노에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	521.60
14		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)벤즈아미드	505.55
15		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-	519.58

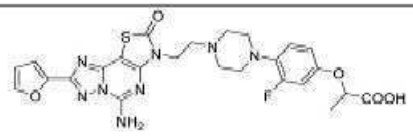
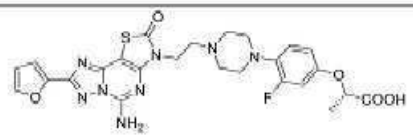
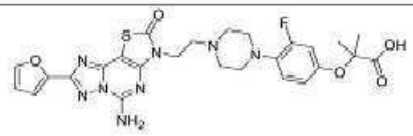
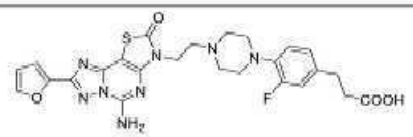
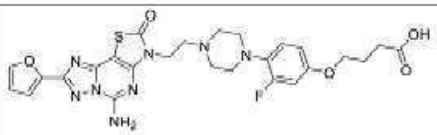
		c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-메틸벤즈아미드	
16		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	591.68
17		5-아미노-3-(2-(4-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	549.65
18		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)벤젠설폰아미드	541.61
19		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-메틸벤젠설폰아미드	555.63
20		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	540.62

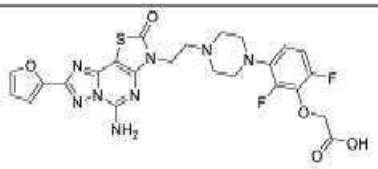
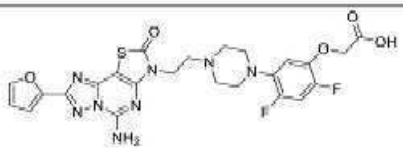
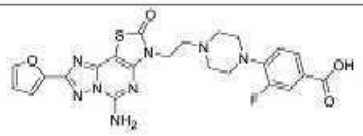
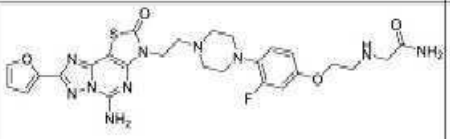
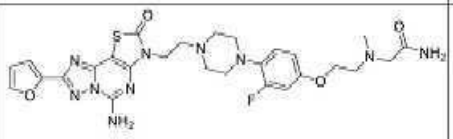
21		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(4-(메틸설피닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	524.62
22		3-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)벤즈아미드	505.55
23		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	522.58
24		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-옥소-2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	622.67
25		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	593.68
26		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(피페라진-1-카르보닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-	592.65

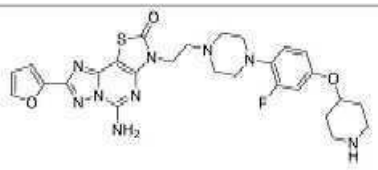
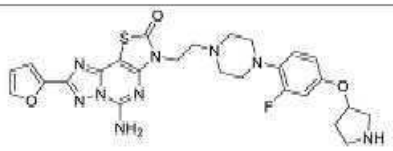
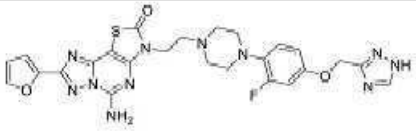
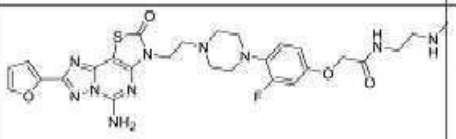
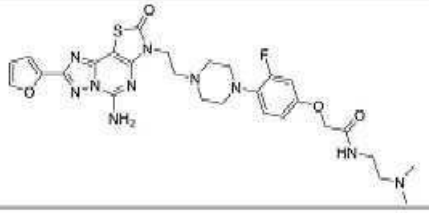
		e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	
27		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	608.69
28		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일설포닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	628.70
29		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	558.61
30		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2-아미노에틸)-3-플루오로벤즈아미드	566.61
31		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-	580.64

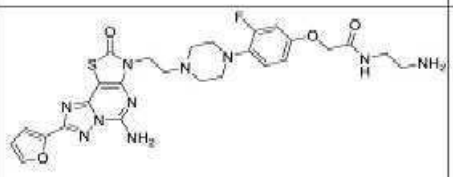
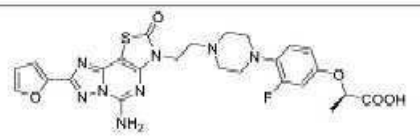
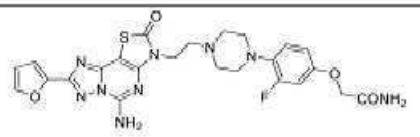
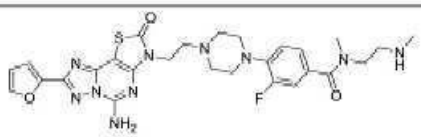
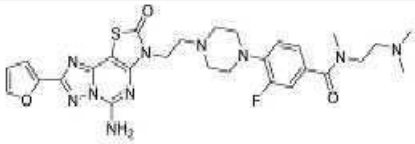
[0213]

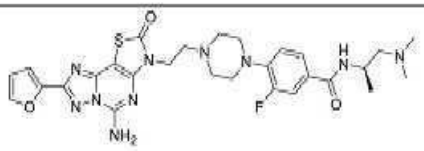
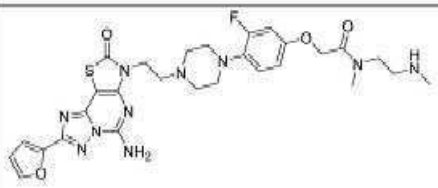
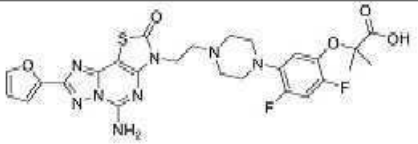
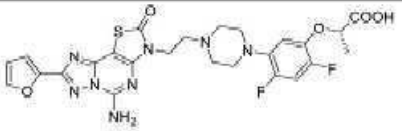
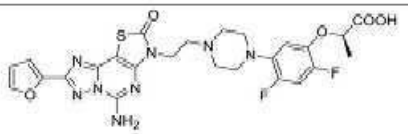
		(메틸아미노)에틸) 벤즈아미드	
32		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-3-플루오로벤즈아미드	594.66
33		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-하이드록시에틸)벤즈아미드	567.60
34		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2,3-다이하이드록시프로필)-3-플루오로벤즈아미드	597.62
35		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)아세틱 애시드	554.55
36		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸) 피페라진-1-일)-3,5-	572.54

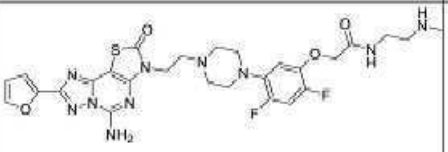
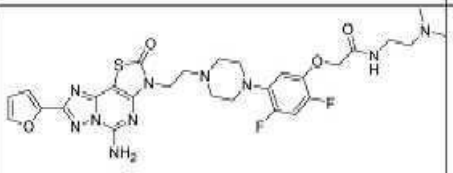
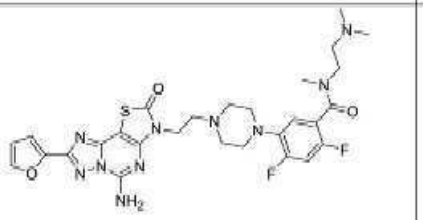
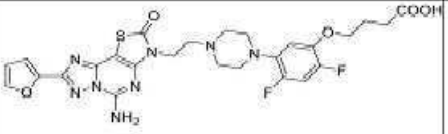
		다이플루오로페녹시) 아세틱 애시드	
37		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)프로파노익 애시드	568.58
38		(S)-2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)프로파노익 애시드	568.58
39		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)-2-메틸프로파노익 애시드	582.61
40		3-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페닐)프로파노익 애시드	552.58
41		4-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-	582.61

		플루오로페녹시)부타노익 애시드	
42		2-(3-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,6-다이플루오로페녹시) 아세틱 애시드	572.54
43		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시) 아세틱 애시드	572.54
44		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조익 애시드	524.53
45		2-((2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)에틸)아미노)아세트아미드	596.64
46		2-((2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)에틸)(메틸)아	610.66

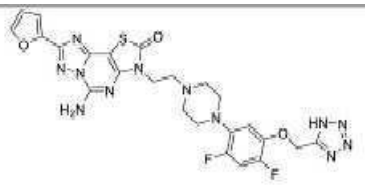
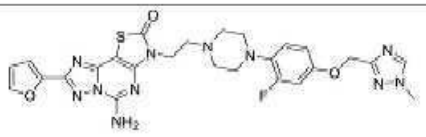
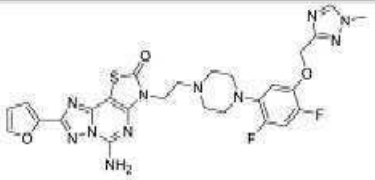
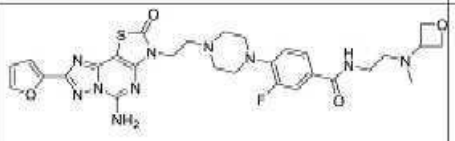
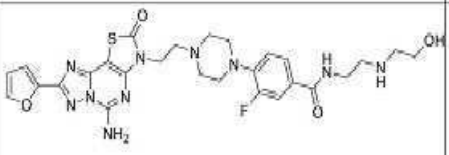
		미노)아세트아미드	
47		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(피페리딘-4-일옥시)페닐)피페라진-1-일) 에틸)-8-(퓨란-2-일) 싸이아졸로[5,4-e][1,2,4] 트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	579.65
48		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(피롤리딘-3-일옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	565.62
49		3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)메톡시)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-5-아미노-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	577.59
50		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)-N-(2-(메틸아미노)에틸) 아세트아미드	610.66
51		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-	624.69

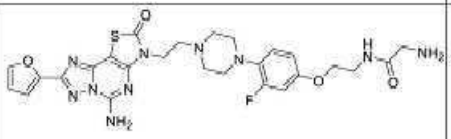
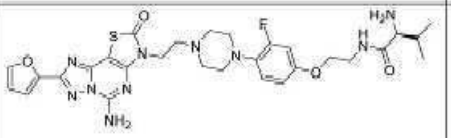
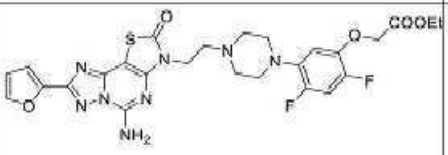
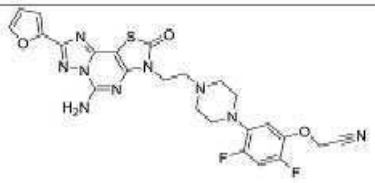
		플루오로페녹시)-N-(2-(다이메틸아미노)에틸) 아세트아미드	
52		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)-N-(2-아미노에틸)아세트아미드	596.64
53		(R)-2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)프로파노익 애시드	568.58
54		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)아세트아미드	553.57
55		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)에틸) 벤즈아미드	594.66
56		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2-	608.69

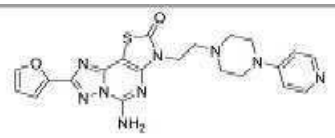
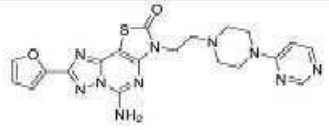
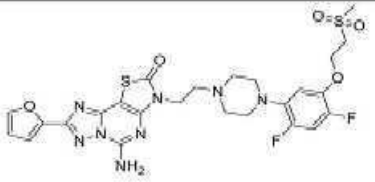
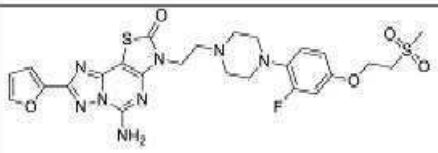
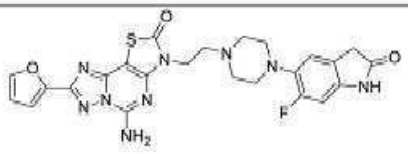
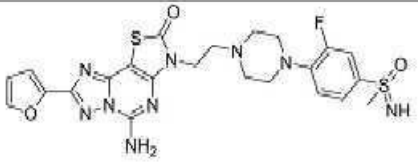
		(다이메틸아미노)에틸)-3-플루오로-N-메틸벤즈아미드	
57		(R)-4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(1-(다이메틸아미노) 프로판-2-일)-3-플루오로벤즈아미드	608.69
58		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)에틸)아세트아미드	624.69
59		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸프로파노익 애시드	600.60
60		(S)-2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)프로파노익 애시드	586.57
61		(R)-2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-	586.57

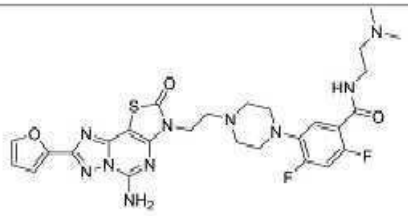
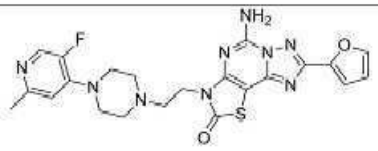
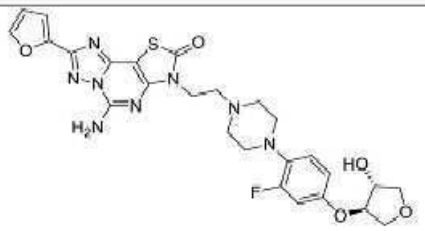
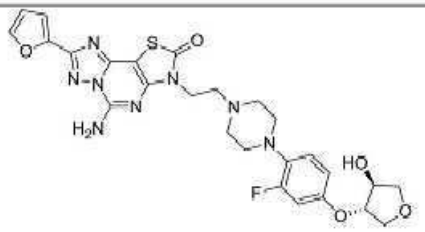
		일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)프로파노익 애시드	
62		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)-N-(2-(메틸아미노)에틸)아세트아미드	628.65
63		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)-N-(2-(다이메틸아미노)에틸)아세트아미드	642.68
64		5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2,4-다이플루오로-N-메틸벤즈아미드	626.69
65		4-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로 [5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)부타노익 애시드	600.60

[0214]

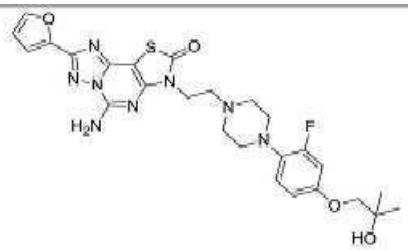
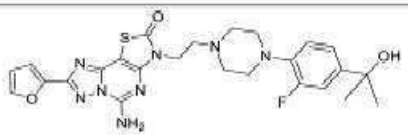
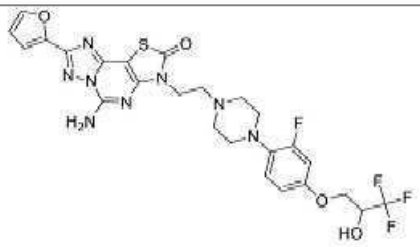
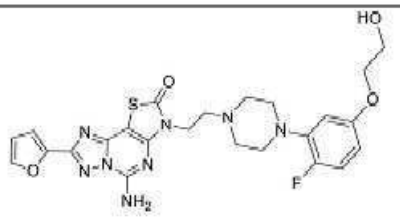
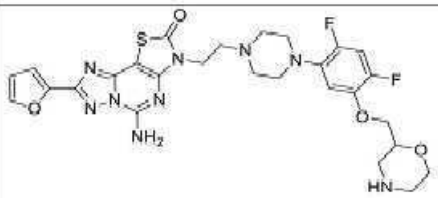
66		3-(2-(4-(5-((1H-테트라졸-5-일)메톡시)-2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-5-아미노-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	596.58
67		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-((1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	591.62
68		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-((1-메틸-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	609.62
69		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-(메틸 (옥세탄-3-일)아미노)에틸) 벤즈아미드	636.70
70		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-((2-	610.67

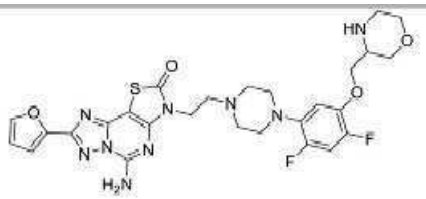
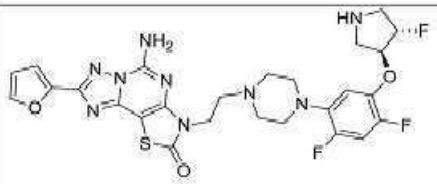
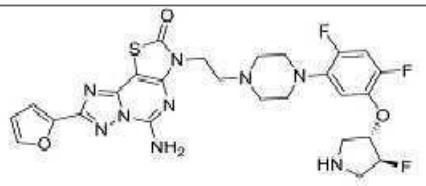
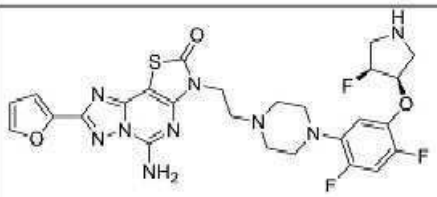
		하이드록시에틸)아미노)에틸) 벤즈아미드	
71		2-아미노-N-(2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)에틸) 아세트아미드	596.64
72		(S)-2-아미노-N-(2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)에틸)-3-메틸부탄아미드	638.72
73		에틸 2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시) 아세테이트	600.60
74		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시) 아세토니트릴	553.54

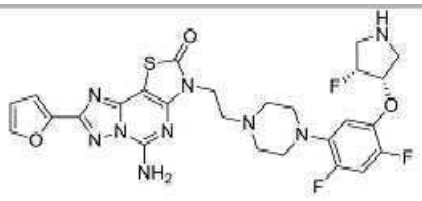
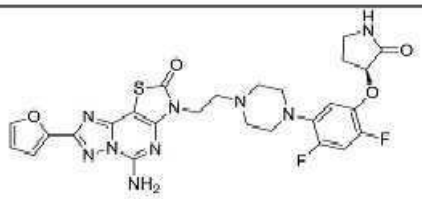
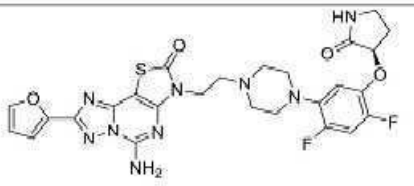
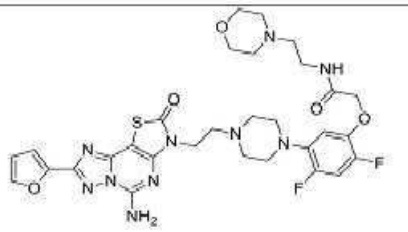
75		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(피리딘-4-일) 피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	463.52
76		5-아미노-8-(퓨란-2-일)-3-(2-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	464.50
77		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	620.65
78		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	602.66
79		5-아미노-3-(2-(4-(6-플루오로-2-옥소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	535.55
80		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(S-메틸설폰이미도일)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-	557.62

		e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	
81		5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2,4-다이플루오로벤즈아미드	612.65
82		5-아미노-3-(2-(4-(5-플루오로-2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	495.53
83		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3R,4R)-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	582.61
84		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3S,4S)-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	582.61

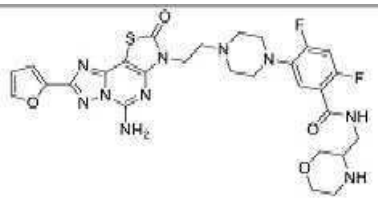
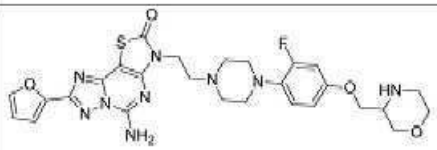
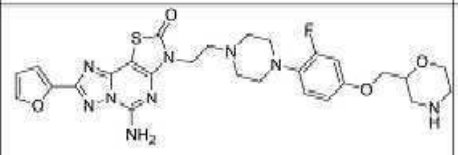
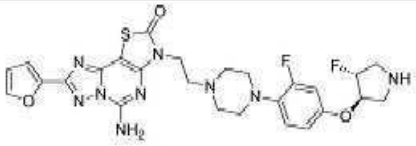
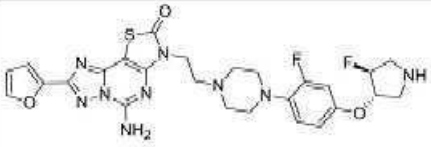
[0215]

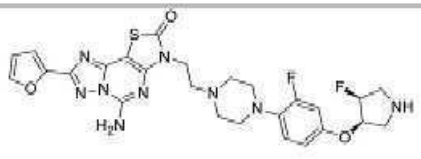
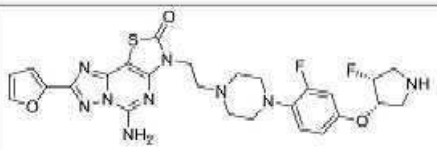
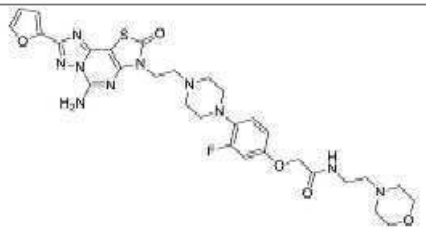
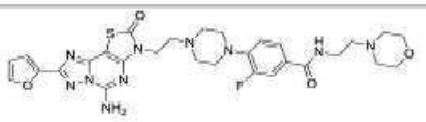
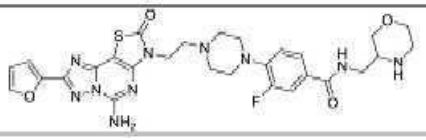
85		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	568.62
86		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	538.60
87		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로폭시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	608.57
88		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-5-(2-하이드록시에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	540.57
89		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(모르폴린-2-일메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	613.64

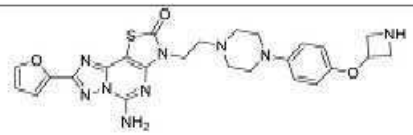
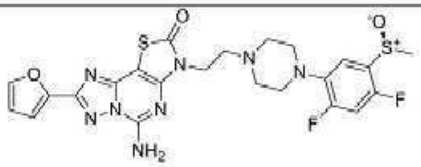
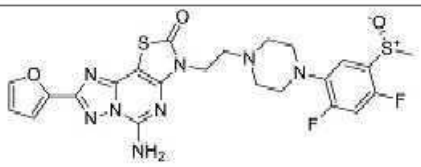
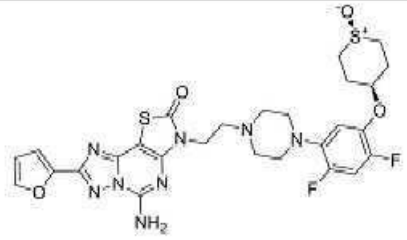
90		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(모르폴린-3-일메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	613.64
91		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	601.60
92		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	601.60
93		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((3R,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	601.60

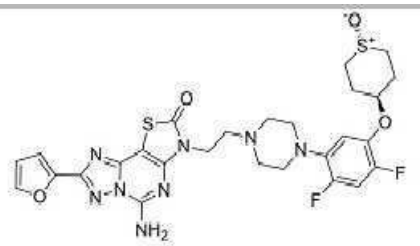
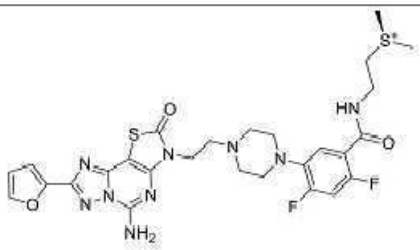
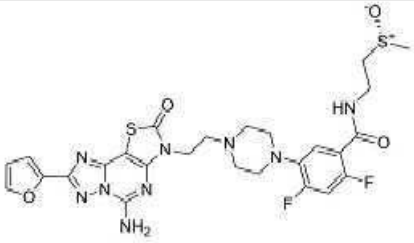
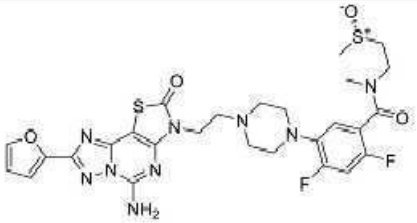
94		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	601.60
95		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	597.60
96		(R)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-((2-옥소피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	597.60
97		2-(5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로페녹시)-N-(2-모르폴리노에틸)아세트아미드	684.72

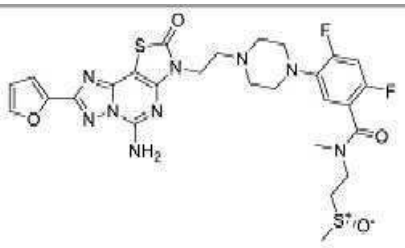
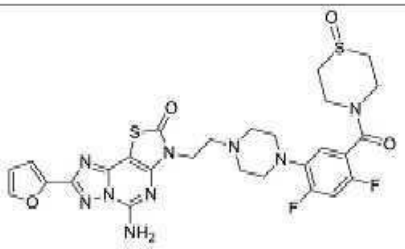
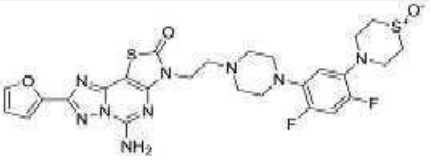
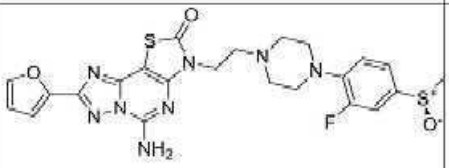
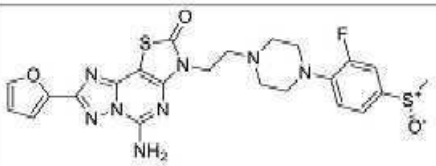
[0216]

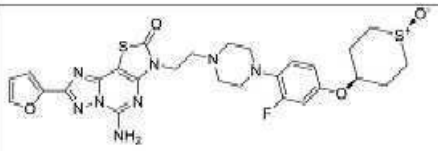
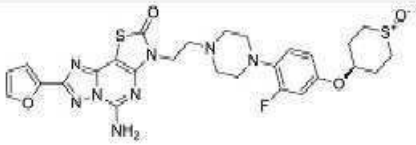
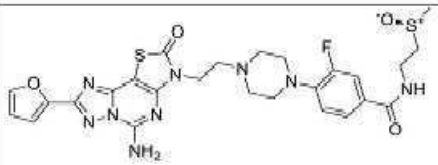
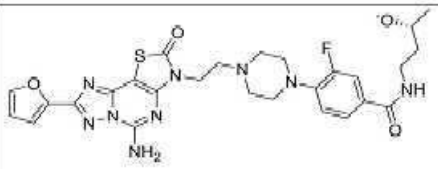
98		5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로-N-(모르폴린-3-일메틸)벤즈아미드	640.66
99		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(모르폴린-3-일메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	595.65
100		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(모르폴린-2-일메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	595.65
101		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	583.61
102		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-	583.61

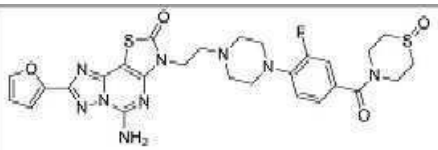
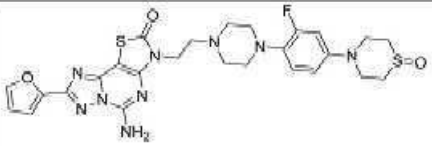
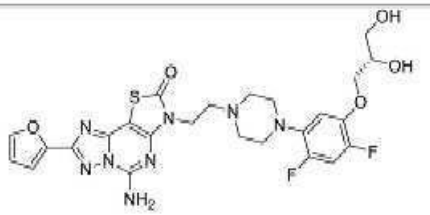
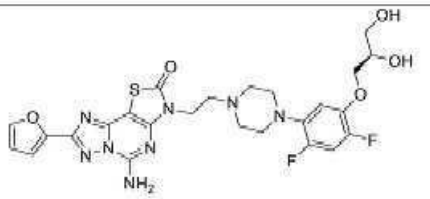
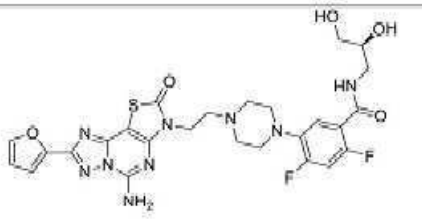
		e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	
103		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3R,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	583.61
104		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	583.61
105		2-(4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로페녹시)-N-(2-모르폴리노에틸)아세트아미드	666.73
106		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-모르폴리노에틸)벤즈아미드	636.70
107		4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-	622.67

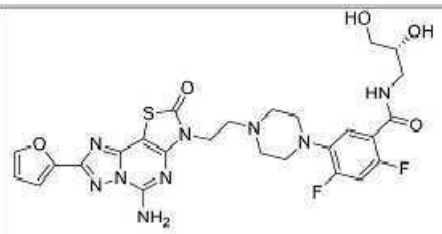
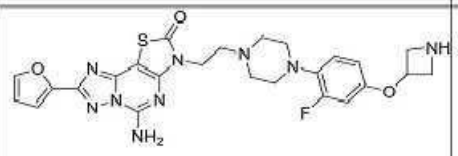
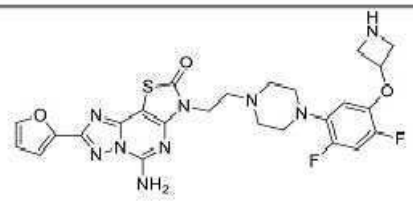
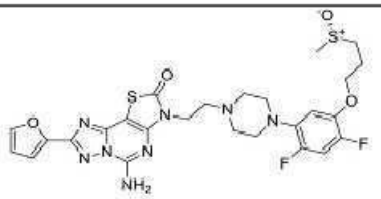
		c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(모르폴린-3-일메틸)벤즈아미드	
108		5-아미노-3-(2-(4-(4-(아제티딘-3-일옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	533.61
109		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(메틸설피닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	560.60
110		(R)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(메틸설피닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	560.60
111		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((1s,4s)-1-옥사이도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	630.69

112		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(((1r,4r)-1-옥사이도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	630.69
113		(S)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	631.68
114		(R)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	631.68
115		(S)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로-N-메틸-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	645.70

116		(R)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-2,4-다이플루오로-N-메틸-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	645.70
117		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(1-옥사이도싸이오모르폴린-4-카르보닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	643.69
118		5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(1-옥사이도싸이오모르폴리노)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	615.68
119		(R)-5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(메틸설피닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	542.61
120		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(메틸설피닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-	542.61

		c]피리미딘-2(3H)-온	
121		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((1s,4s)-1-옥사이도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	612.70
122		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(((1r,4r)-1-옥사이도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-일)옥시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	612.70
123		(S)-4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	613.69
124		(R)-4-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-N-(2-(메틸설피닐)에틸)벤즈아미드	613.69

125		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(1-옥사이도싸이오모르폴린-4-카르보닐)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	625.70
126		5-아미노-3-(2-(4-(2-플루오로-4-(1-옥사이도싸이오모르폴리노)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	597.69
127		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(5-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	588.59
128		(R)-5-아미노-3-(2-(4-(5-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	588.59
129		(S)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2,3-다이하이드록시프로필)-2,4-다이플루오로벤즈아미드	615.61

130		(R)-5-(4-(2-(5-아미노-8-(퓨란-2-일)-2-옥소싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-3(2H)-일)에틸)피페라진-1-일)-N-(2,3-다이하이드록시프로필)-2,4-다이플루오로벤즈아미드	615.61
131		5-아미노-3-(2-(4-(4-(아제티딘-3-일옥시)-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	551.60
132		5-아미노-3-(2-(4-(5-(아제티딘-3-일옥시)-2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	569.59
133		(S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(3-(메틸설피닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온	618.68

[0217] 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0218] 표 1에서, 용어 "Cpd"는 화합물을 의미한다.

[0219] 표 1의 화합물들은 ChemBioDraw® Ultra 버전 12.0 (PerkinElmer)을 사용하여 명명되었다.

[0220] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음에서 선택된다:

[0221] (R,S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 (화합물 7);

[0222] (+)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 (화합물 8a) 및

[0223] (-)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 (화합물 8b).

[0224] 한 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음에서 선택된다:

[0225] (R,S)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 (화합물 7); 및

[0226] (+)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온 (화합물 8a).

[0227] 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 (+)-5-아미노-3-(2-(4-(2,4-다이플루오로-5-(2-(메틸설피닐)에톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-8-(퓨란-2-일)싸이아졸로[5,4-e][1,2,4]트라이아졸로[1,5-c]피리미딘-2(3H)-온

(화합물 8a)이다.

[0228] 한 구체예에서, 본 발명은 또한 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물의 광학이성질체, 염, 용매화물, 다형체, 다-성분 복합체 및 액정에 관한 것이다.

[0229] 한 구체예에서, 본 발명은 또한 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물, 이의 전구약물 및 이성질체 (광학, 기하 및 호변 이성질체 포함) 및 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 동위원소-표지 화합물의 다형체 및 결정 습성에 관한 것이다.

[0230] 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물들은 비대칭 중심을 내포할 수 있으므로 상이한 입체이성질체 형태들을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명은 가능한 모든 입체이성질체들을 포함하고 라세미 화합물들, 뿐만 아니라 개개의 광학 이성질체 및 이들의 비-라세미 혼합물을 또한 포함한다. 화합물이 단일 광학 이성질체로서 바람직한 경우, 이는 입체특이적 합성, 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해, 또는 각각 당업계에 공지된 키랄 크로마토그래피 방법에 의해 수득 될 수있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 당업계에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 수행 될 수 있다.

[0231] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태 일 수 있다. 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물들의 약학적으로 허용되는 염들은 이의 산 부가 및 염기성 염을 포함한다. 적합한 산 부가 염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예에는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세싸이오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/다이하이드로겐 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 지노포에이트 (xinofoate) 염이 포함된다. 적합한 염기 염들은 비-독성 염들을 형성하는 염기들로부터 형성된다. 예에는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 2-(다이에틸아미노) 에탄올, 에탄올아민, 모르폴린, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린 및 아연 염이 포함된다. 산 및 염기의 헤미 염, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염도 형성 될 수 있다. 약학적으로 허용되는 바람직한 염에는 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 바이설페이트/설페이트, 니트레이트, 시트레이트, 토실레이트, 에실레이트 및 아세테이트가 포함된다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 HCl 염 또는 에실레이트 염의 형태로 존재한다.

[0232] 본 발명의 화합물들이 염기성 작용기, 뿐만 아니라 산성 작용기를 또한 포함하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 내부 염을 형성 할 수 있으며, 이러한 화합물은 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명의 화합물이 수소-공여 헤테로원자 (예컨대, NH)를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 상기 수소 원자를 분자 내의 염기성 작용기 또는 원자로 전달함으로써 형성된 염 및/또는 이성질체를 포함한다.

[0233] 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 다음 방법들 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다:

[0234] (i) 화학식 (I)의 화합물을 원하는 산과 반응시킴에 의해;

[0235] (ii) 화학식 (I)의 화합물을 원하는 염기와 반응시킴에 의해;

[0236] (iii) 화학식 (I)의 화합물의 적합한 전구체로부터 산 또는 염기-불안정성 보호기를 제거함에 의해 또는 원하는 산을 사용하여 적합한 사이클릭 전구체, 예를 들어, 락톤 또는 락탐을 개환시킴에 의해; 또는

[0237] (iv) 적절한 산과의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 컬럼을 사용하여 화학식 (I)의 화합물의 하나의 염을 다른 염으로 전환함에 의해.

[0238] 이들 반응들 모두는 전형적으로 용액에서 수행된다. 염은 용액으로부터 침전되어 여과에 의해 수집되거나 용매의 증발에 의해 회수 될 수 있다. 염의 이온화 정도는 완전 이온화부터 거의 이온화되지 않은 상태까지 다양하다.

[0239] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 투여 될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 허용되는 모든 염들, 가령, 아세테이트, 락토비오네이트, 벤젠설포네이트, 라우레이트, 벤조에이트, 말레이트, 바이

카보네이트, 말레에이트, 바이설페이트, 만델레이트, 바이타르트레이트, 메실레이트, 보레이트, 메틸브로마이드, 브로마이드, 메틸니트레이트, 칼슘 에데테이트, 메틸설페이트, 캄실레이트, 뮤케이트, 카보네이트, 나프실레이트, 클로라이드, 니트레이트, 클라불라네이트, N- 메틸글루카민, 시트레이트, 암모늄 염, 다이하이드로클로라이드, 올리에이트, 에데테이트, 옥살레이트, 에디실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 에스톨레이트, 팔미테이트, 에실레이트, 판토테네이트, 푸마레이트, 포스페이트/다이포스페이트, 글루셉테이트, 폴리갈락투로네이트, 글루코네이트, 살리실레이트, 글루타메이트, 스테아레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 설페이트, 헥실레소르시네이트, 서브아세테이트, 하이드라바민, 숙시네이트, 하이드로브로마이드, 탄네이트, 하이드로클로라이드, 타르트레이트, 하이드록시나프토에이트, 테오클레이트, 아이오다이드, 토실레이트, 아이소싸이오네이트, 트라이에싸이오다이드, 락테이트, 파노에이트, 발러레이트, 등을 포함하는 것으로 하며, 이는 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시키기 위한 투약 형태로 사용될 수 있거나 서방형 또는 전구약물 제형으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 특정 기능에 따라, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 아연과 같은 양이온 및 암모니아, 에틸렌다이아민, N-메틸-글루타민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌-다이아민, 클로로프로카인, 다이에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸-아민, 다이에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및 테트라메틸암모늄 하이드록사이드와 같은 염기로부터 형성된 것을 포함한다.

[0240] 이러한 염은 예컨대, 유리 산을 적절한 유기 또는 무기 염기와 반응시킴으로써 표준 절차에 의해 제조 될 수 있다. 염기성 작용기, 가령, 아미노가 존재하는 경우, 산성 염, 즉, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 아세테이트, 팔모에이트, 에실레이트, 토실레이트 등이 투약 형태로 사용될 수 있다.

[0241] 또한, 일반적으로 본 발명의 화합물의 염과 관련하여 약학적으로 허용되는 염이 바람직하지만, 가장 넓은 의미에서 본 발명은, 예를 들어, 본 발명의 화합물들의 단리 및/또는 정제에서 사용될 수 있는 비-약학적으로 허용되는 염 또한 포함함을 유념하여야 한다. 예를 들어, 광학적 활성 산 또는 염기로 형성된 염을 사용하여 상기 화학식 (I)의 화합물의 광학적 활성 이성질체 분리를 촉진 할 수 있는 부분입체이성질체 염을 형성 할 수 있다.

[0242] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 용매화물의 형태 일 수 있다. 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 화학량론적 또는 준화학량론적 양의 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예컨대 에탄올 또는 물을 함유한다. 용어 “수화물”은 상기 용매가 물인 경우를 지칭한다.

[0243] 본 발명은 또한 일반적으로 화학식 (I) 및 이의 하위화학식의 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 전약물(predrug) 및 전구약물(prodrug)을 포함한다.

[0244] 또한, 알코올기가 존재하는 경우, 약학적으로 허용되는 에스터, 예컨대, 아세테이트, 말레에이트, 피발로일옥시메틸, 등 그리고 서방형 또는 전구약물 제형으로 사용하기 위해 용해도 또는 가수분해 특성을 변경하기 위해 당업계에 공지된 에스터들이 사용될 수 있다.

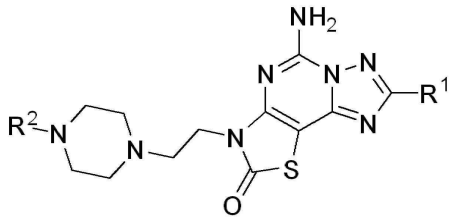
[0245] ***약학 조성물***

[0246] 그러므로 본 발명은 약학적 활성 성분으로서 A2A 억제제, 바람직하게는 싸이오카바메이트 유도체, 더욱 바람직하게는 상기 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0247] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 A2A 억제제, 가령, 상기 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체, 및 적어도 하나의 지질 담체를 포함한다. 한 구체예에서, 지질 담체는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 한 구체예에서, 지질 담체는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드이다. 또 다른 구체예에서, 지질 담체는 D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트이다. 또 다른 구체예에서, 지질 담체는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드와 D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트의 혼합물이다.

[0248] 한 구체예에서, 그러므로 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0249] (a) 화학식 (I)의 화합물;



[0250] (I)

[0251] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같고;

[0252] (b) 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택된 지질 담체; 및

[0253] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0254] 한 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0255] (a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같고;

[0256] (b) 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드; 및

[0257] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0258] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0259] (a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같고;

[0260] (b) D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트; 및

[0261] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0262] ***활성 성분***

[0263] 그러므로 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 약학적 활성 성분으로 포함하며, 이 때 R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같다.

[0264] 상기 A2AR 억제제에 관한 모든 구체예는 본 발명의 약학 조성물에 적용된다.

[0265] ***지질 담체***

[0266] 본 발명의 약학 조성물은 지질 담체, 바람직하게는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0267] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 포함한다. 이 부형제는 Gattefossé (Saint-Priest - 프랑스)에 의해 제조된 Gelucire® 44/14에 해당한다. 이 부형제는 또한 다음과 같은 레퍼런스로 공지되어 있다:

[0268] - 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 NF/USP (NF: 국립 의약품집; USP: 미국 약전);

[0269] - 라우로일 마크로골-32 글리세리드 EP (유럽 약전);

[0270] - 수소화 코코넛 PEG-32 에스터 (INCI);

[0271] - CAS 번호 57107-95-6.

[0272] Gelucire® 44/14는 모노-, 다이- 및 트라이글리세리드와 라우르산의 PEG-32 모노- 및 다이에스터로 구성된 잘 정의된 다-성분 물질에 해당한다 (C_{12}). Gelucire® 44/14는 42.5° C 내지 47.5° C 범위 (평균 44° C)의 용융점 및 14의 친수성/친유성 비 (HLB) 값을 가진다.

[0273] Gelucire® 44/14는 활성 성분의 습윤, 용해, 용해도 및 생체이용률을 향상시키기 위해 사용된다.

[0274] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트를 포함한다. 이 부형제는 비타민 E TPGS에 해당하며 또한 다음과 같은 레퍼런스로 공지되어 있다:

[0275] - D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트;

[0276] - 토코페르솔란;

[0277] - 토코퍼솔란;

[0278] - VEGS;

[0279] - α-[4-[[(2R)-3,4-다이하이드로-2,5,7,8-테트라메틸-2-[(4R,8R)-4,8,12-트라이메틸트라이데실]-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-1,4-다이옥소부틸]-ω-하이드록시-폴리(옥시-1,2-에탄다이일);

[0280] - 비타민 E PEG 숙시네이트;

[0281] - CAS 번호 9002-96-4.

[0282] 비타민 E TPGS는 숙시닉 애시드 링커를 통해 폴리에틸렌 글리콜 1000에 접합된 D-α-토코페롤 (비타민 E)의 잘-정의된 물질에 해당하며 37° C 내지 41° C 범위의 용융점 및 13의 친수성/친유성 비 (HLB) 값을 가진다.

[0283] 비타민 E TPGS는 활성 성분의 습윤, 용해, 용해도 및 생체이용률을 향상시키기 위해 사용된다.

[0284] 상기 약학적 조성물은 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에 더하여 또는 대신에 비타민 E TPGS를 포함할 수 있다.

[0285] ***기타 성분***

[0286] 본 발명의 약학 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제를 포함 할 수있다. 투약 형태의 제제에 사용하기 위한 이러한 적합한 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제는 당업자에게 명백 할 것이며; Remington's Pharmaceutical Sciences의 최신판을 참조하면 된다.

[0287] 특히, 본 발명의 약학 조성물은 약학 제제에 일반적으로 사용되는 이러한 비활성 물질, 가령, 예를 들어, 공용매, 항산화제, 계면활성제, 습윤제, 유화제, 완충제, pH 조절제, 보존제 (또는 방부제), 등장화제, 안정화제, 과립화제 또는 결합제, 침전 억제제, 윤활제, 붕해제, 활택제, 희석제 또는 충전제, 흡착제, 분산제, 현탁제, 증량제, 이형제, 감미제, 향미제 등을 선택적으로 함유 할 수있다.

[0288] 한 구체예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물은 다음에서 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 비활성 성분들을 포함한다: 카프릴릭 애시드, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 글리세롤, 다이메틸설폭사이드, 다이메틸아세트아미드, 다이메틸아이소소르비드, 셀룰로스 유도체 (하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 포함), 크레모포어 RH40 (폴리옥실 40 수소화 캐스터 오일), 크레모포어 EL (폴리옥실 35 수소화 캐스터 오일), 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올리에이트), 폴록사머 188 (폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)), 폴록사머 407 (폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)), 비타민 E TPGS (비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트), 솔루톨 HS15 (폴리옥시에틸화 12-하이드록시스테아릭 애시드), 라브라솔 (카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드), 라브라필 M1944 (올레오일 폴리옥실-6 글리세리드), 폴리비닐피롤리돈 (포비돈으로도 지칭됨, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 K17, K19, K29-K32, K90), 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 (Soluplus® 폴리락티드 폴리에틸렌 글리콜 블록 코폴리머, 카르복시메틸셀룰로스 (Na/Ca), 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에터-블록-폴리(D-L-락티드) 코폴리머, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 도쿠세이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 다이라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 660 12-모노스테아레이트, 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-다이메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1, 소듐 라우릴 설페이트.

[0289] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 공용매를 포함한다. 바람직하게는 공용매는 카프릴릭 애시드, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 프로필렌 글리콜, 에탄올, 다이메틸설폭사이드, 다이메틸아세트아미드, 다이메틸아이소소르비드 및 이의 혼합물에서 선택된다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의

약학 조성물은 카프릴릭 애시드 및/또는 PEG를 포함한다. 유리하게는, 조성물이 PEG를 공용매로 포함할 때, PEG는 저 분자량이고, 바람직하게는 PEG는 PEG 400이다. 대안적 구체예에서, 조성물이 PEG를 포함할 때, 이는 보통 분자량, 바람직하게는 PEG 3350이다.

[0290] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함하고; 바람직하게는 항산화제는 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화 하이드록시아니솔 (BHA), 시트릭 애시드, 소듐 메타바이설파이트, 아스코르빅 애시드, 메싸이오닌 및 비타민 E에서 선택되며; 더욱 바람직하게는 항산화제는 BHT이다.

[0291] 일부 구체예들에서, 계면활성제, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 소르비탄 에스터, 소듐 도쿠세이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 (20, 80, 등), 폴록사머 (188, 407 등), 플루로닉 폴리올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에터 (TWEEN®-20, TWEEN®-80, 등), 비타민 E TPGS (비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트), 크레모포어 RH40 (폴리옥실 40 수소화 캐스터 오일), 크레모포어 EL (폴리옥실 35 수소화 캐스터 오일), 폴리에틸렌 글리콜 660 12-모노스테아레이트, 솔루톨 HS15 (폴리옥시에틸화 12-하이드록시스테아릭 애시드), 라브라솔 (카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드), 라브라필 M1944 (올레오일 폴리옥실-6 글리세리드), 폴리락티드 폴리에틸렌 글리콜 블록 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 (Soluplus®)가 첨가된다.

[0292] 일부 구체예들에서, 습윤제, 가령, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 비타민 E TPGS, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 407이 첨가된다. 바람직한 습윤제는 폴록사머 407이다.

[0293] 일부 구체예들에서, 유화제, 가령, 예를 들어, 카보머, 카라기난, 라놀린, 레시틴, 미네랄 오일, 올레산, 올레일 알콜, 펙틴, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 소르비탄 에스터, 트라이에탄올아민, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 다이라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트가 첨가된다. 바람직한 유화제는, 예를 들어, 폴록사머, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 다이라우레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트이다.

[0294] 일부 구체예들에서, 완충제는 생리적 조건에 가까운 범위에서 pH를 유지하는데 사용된다. 적합한 완충제에는, 유기 및 무기산 모두 그리고 이의 염들, 가령, 시트레이트 완충제 (예컨대, 모노소듐 시트레이트-다이소듐 시트레이트 혼합물, 시트릭 애시드-트라이소듐 시트레이트 혼합물, 시트릭 애시드-모노소듐 시트레이트 혼합물, 등), 숙시네이트 완충제 (예컨대, 숙시닉 애시드-모노소듐 숙시네이트 혼합물, 숙시닉 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 숙시닉 애시드-다이소듐 숙시네이트 혼합물, 등), 타르트레이트 완충제 (예컨대, 타르타릭 애시드-소듐 타르트레이트 혼합물, 타르타릭 애시드-포타슘 타르트레이트 혼합물, 타르타릭 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 등), 푸마레이트 완충제 (예컨대, 푸마릭 애시드-모노소듐 푸마레이트 혼합물, 푸마릭 애시드-다이소듐 푸마레이트 혼합물, 모노소듐 푸마레이트-다이소듐 푸마레이트 혼합물, 등), 글루코네이트 완충제 (예컨대, 글루코닉 애시드-소듐 글리코네이트 혼합물, 글루코닉 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 글루코닉 애시드-포타슘 글리코네이트 혼합물, 등), 옥살레이트 완충액 (예컨대, 옥살릭 애시드-소듐 옥살레이트 혼합물, 옥살릭 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 옥살릭 애시드-포타슘 옥살레이트 혼합물, 등), 락테이트 완충제 (예컨대, 락틱 애시드-소듐 락테이트 혼합물, 락틱 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 락틱 애시드-포타슘 락테이트 혼합물, 등) 및 아세테이트 완충제 (예컨대, 아세틱 애시드-소듐 아세테이트 혼합물, 아세틱 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 등)가 포함된다. 추가적으로, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제 및 트라이메틸아민 염, 가령, Tris가 사용될 수 있다.

[0295] 일부 구체예들에서, pH 조절제, 가령, 예를 들어, 소듐 하이드록사이드, 소듐 바이카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 포타슘 하이드록사이드, 메글루민, 소듐 카보네이트, 시트릭 애시드, 타르타릭 애시드, 아스코르빅 애시드, 푸마릭 애시드, 숙시닉 애시드 및 말릭 애시드가 첨가된다.

[0296] 일부 구체예들에서, 보존제는 미생물 성장을 저지하기 위해 첨가된다. 본 발명과 함께 사용하기에 적합한 보존제에는 페놀, 벤질 알콜, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 할라이드 (예컨대, 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤, 가령, 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 사이클로헥산올, 및 3-펜탄올이 포함된다.

[0297] 일부 구체예들에서, 때때로 “안정화제”로 공지된 등장화제가 첨가되며 이는 다가 당알코올, 예를 들어, 3가 이상의 당 알코올, 가령, 글리세린, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 넓은 범주의 부형제들을 지칭하는 것으로 그 범위가 기능면에서 증량제로부터 첨가제에 이를 수 있으며 치료제를 용해시키거나 또는 변질 및 용기 벽에 대한 부착을 막는데 도움을 주거나 활성 성분의 침전, 입자 성장

또는 응집을 억제함에 도움을 준다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알콜 (상기 열거); 아미노산가령, 아르기닌, 라이신, 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 등; 유기 당 또는 당 알콜, 가령, 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등, 사이클리톨, 가령, 이노시톨 포함; 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 폴리머; 황 함유 환원제, 가령, 우레아, 글루타티온, 티옥틱 애시드, 소듐 싸이오글리콜레이트, 싸이오글리세롤, α-모노싸이오글리세롤 및 소듐 싸이오 설페이트; 저 분자량 폴리펩타이드 (예컨대, 10개 잔기들 또는 그보다 적은 잔기의 펩타이드); 단백질 가령, 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 가령, 폴리비닐피롤리돈; 폴록사머 407; 셀룰로스 유도체, 가령, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 카르복시메틸셀룰로스 (Na/Ca); 단당류, 가령, 자일로스, 만노스, 프럭토스, 글루코스; 이당류, 가령, 락토스, 말토스, 수크로스 및 삼당류, 가령, 라피노스; 다당류, 가령, 덱스트란; 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에터-블록-폴리(D-L-락티드) 코폴리머; 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-다이메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1 일 수 있다. 바람직한 안정화제는, 예를 들면, 글리세롤; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐피롤리돈; 셀룰로스 유도체, 가령, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 카르복시메틸셀룰로스 (Na/Ca); 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에터-블록-폴리(D-L-락티드) 코폴리머; 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-다이메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1; 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 및 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머이다.

[0298] 일부 구체예들에서 과립화제/결합제(들), 가령, 예를 들어, 전분, 검 (천연, 반합성 및 합성 포함), 미세결정질 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리머, 가령, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머 등이 첨가된다. 바람직한 과립화제는 예를 들면, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 포비돈 및 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머이다.

[0299] 일부 구체예들에서 침전 억제제, 가령, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 메틸셀룰로스를 비롯한 셀룰로스의 수용성 유도체, 및 수용성 폴리머, 가령, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 또는 폴록사머 407이 첨가된다. 바람직한 침전 억제제는, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머이다.

[0300] 일부 구체예들에서 윤활제, 가령, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 에스터, 베헤노일 폴리옥실-8 글리세리드 Nf (Compritol HD5 ATO), 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 첨가된다.

[0301] 일부 구체예들에서 붕해제, 가령, 예를 들어, 합성물질, 가령, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스 포비돈, 크로스 카멜로스 소듐, 콜리돈 CL, 및 천연 유래 물질, 가령, 로커스트 빈 검 등이 첨가된다.

[0302] 일부 구체예들에서 윤활제, 가령, 예를 들어, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 전분 등이 첨가된다.

[0303] 일부 구체예들에서 희석제 (또는 충전제), 가령, 예를 들어, 덱스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스, 이염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트 탈수화물, 전분 등이 첨가된다.

[0304] 일부 구체예들에서 흡착제, 가령, 예를 들어, 실리콘 다이옥사이드, 정제 알루미늄 실리케이트 등이 첨가된다.

[0305] 일부 구체예들에서, 본 발명의 약학 조성물은 정제 형태로 존재하며 정제화 부형제, 가령, 예를 들어, 과립화제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 윤활제, 희석제, 흡착제 등이 첨가된다.

[0306] 일부 구체예들에서 본 발명의 약학 조성물은 캡슐 형태이며, 여기서 캡슐 쉘은 젤라틴으로부터 또는 셀룰로오스와 같은 비-동물 유래 생성물로부터 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 그의 유도체로부터 구성된다. 다른 성분들, 가령, 가소제로 작용하는 폴리에틸렌글리콜; 불투명도 및 색상 차별화를 제공하는 안료, 가령, 티타늄 다이옥사이드 또는 아이언 다이옥사이드; 윤활제, 가령, 카르나우바 왁스; 겔화제, 가령, 카라기난 및 습윤제, 가령, 소듐 라우릴 설페이트가 캡슐 쉘에 포함될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물이 캡슐로 제제화되며, 이 때 캡슐 쉘은 젤라틴으로부터 구성되며 추가 성분, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트가 선택적으로 캡슐 쉘에 포함된다.

[0307] 양

[0308] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20% 범위의 양으로 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 5% 내지 15% w/w, 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0309] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 지질 담체를 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 55% 내지 99% 범위의 양으로 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 지질 담체를 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w. 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0310] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 55% 내지 99% 범위의 양으로 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w. 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0311] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트를 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 55% 내지 99% 범위의 양으로 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 D-α-토코페롤-폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트를 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w. 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0312] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 PEG 400를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 30% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 PEG 400을 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0313] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 PEG 3350을, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 30% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 PEG 3350을 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0314] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 카프릴릭 애시드를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 20% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 카프릴릭 애시드를 1% 내지 20% w/w, 바람직하게는 3% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 5% 내지 10% w/w, 더욱 바람직하게는 약 5% w/w, 약 6% w/w, 약 7% w/w, 약 8% w/w, 약 9% w/w, 더욱 바람직하게는 약 9% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0315] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 항산화제, 바람직하게는 BHT를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 5% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 BHT를 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0316] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 습윤제, 바람직하게는 소듐 라우릴 설페이트 (SLS)를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 10% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 SLS를 0.5% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.5% 내지 2% w/w, 더욱 바람직하게는 0.5% 내지 1.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 1.0% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0317] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 침전 억제제, 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 10% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 0.5% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.5% 내지 2% w/w, 더욱 바람직하게

는 0.5% 내지 1.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 1% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0318] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다른 침전 억제제, 바람직하게는 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 10% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머를 0.5% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.5% 내지 2% w/w, 더욱 바람직하게는 0.5% 내지 1.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 1.0% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0319] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다른 침전 억제제, 바람직하게는 폴록사머 407을, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 10% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 폴록사머 407을 0.5% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.5% 내지 2% w/w, 더욱 바람직하게는 0.5% 내지 1.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 1.0% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0320] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다른 침전 억제제, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머 를, 상기 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 0% 내지 10% 범위의 양으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물은 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐 아세테이트를 0.5% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.5% 내지 2% w/w, 더욱 바람직하게는 0.5% 내지 1.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 1.0% w/w 범위의 양으로 포함한다.

[0321] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0322] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물; 및

[0323] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드.

[0324] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0325] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0326] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0327] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG 400; 및

[0328] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0329] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0330] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0331] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-

32 글리세리드;

[0332] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG 3350; 및

[0333] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0334] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0335] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0336] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0337] c) 0% 내지 20% w/w, 바람직하게는 1% 내지 20% w/w, 바람직하게는 3% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 5% 내지 10% w/w, 더욱 바람직하게는 약 5% w/w, 약 6% w/w, 약 7% w/w, 약 8% w/w, 약 9% w/w, 더욱 바람직하게는 약 9% w/w의 카프릴릭 애시드; 및

[0338] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0339] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0340] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의, 염, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물;

[0341] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0342] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG400; 및

[0343] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0344] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0345] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의, 염, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물;

[0346] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는

70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0347] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG3350; 및

[0348] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0349] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0350] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물; 및

[0351] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS.

[0352] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0353] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0354] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS.

[0355] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG 400; 및

[0356] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0357] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0358] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0359] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS ;

[0360] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG 3350; 및

[0361] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약

0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0362] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0363] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0364] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS ;

[0365] c) 0% 내지 20% w/w, 바람직하게는 1% 내지 20% w/w, 바람직하게는 3% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 5% 내지 10% w/w, 더욱 바람직하게는 약 5% w/w, 약 6% w/w, 약 7% w/w, 약 8% w/w, 약 9% w/w, 더욱 바람직하게는 약 9% w/w의 카프릴릭 애시드; 및

[0366] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0367] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0368] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의, 염, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물;

[0369] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS ;

[0370] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG400; 및

[0371] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약 0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0372] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0373] a) 조성물 총 중량에 대한 중량으로 (w/w) 1% 내지 20%; 바람직하게는 5% 내지 15% w/w, 더욱 바람직하게는 8% 내지 12% w/w, 더욱 바람직하게는 9% 내지 11% w/w, 더욱 바람직하게는 약 10% w/w의, 염, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염 형태의 화학식 (I)의 화합물;

[0374] b) 55% 내지 99% w/w, 바람직하게는 60% 내지 95% w/w, 바람직하게는 65% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 70% 내지 90% w/w, 더욱 바람직하게는 약 70% w/w, 약 71% w/w, 약 72% w/w, 약 73% w/w, 약 74% w/w, 약 75% w/w, 약 76% w/w, 약 77% w/w, 약 78% w/w, 약 79% w/w, 약 80% w/w, 약 81% w/w, 약 82% w/w, 약 83% w/w, 약 84% w/w, 약 85% w/w, 약 86% w/w, 약 87% w/w, 약 88% w/w, 약 89% w/w, 약 90% w/w의 비타민 E TPGS ;

[0375] c) 0% 내지 30% w/w, 바람직하게는 5% 내지 30% w/w, 바람직하게는 10% 내지 25% w/w, 더욱 바람직하게는 15% 내지 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 15% w/w, 약 16% w/w, 약 17% w/w, 약 18% w/w, 약 19% w/w, 약 20% w/w, 더욱 바람직하게는 약 18% w/w의 PEG3350; 및

[0376] d) 조성물 총 중량에 대하여 (w/w) 0% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.001% 내지 5% w/w, 바람직하게는 0.005% 내지 1% w/w, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.5% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.01% w/w, 약 0.05% w/w, 약

0.10% w/w, 약 0.15% w/w, 약 0.20% w/w, 약 0.25% w/w, 약 0.30% w/w, 약 0.40% w/w, 약 0.50% w/w, 더욱 바람직하게는 약 0.10% w/w의 BHT.

[0377] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0378] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0379] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0380] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400; 및

[0381] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT.

[0382] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0383] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0384] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0385] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0386] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0387] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0388] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0389] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0390] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0391] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0392] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0393] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0394] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0395] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0396] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0397] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0398] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0399] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0400] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0401] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0402] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0403] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0404] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0405] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0406] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0407] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0408] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0409] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0410] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0411] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0412] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0413] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0414] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0415] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0416] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350; 및

[0417] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT.

[0418] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0419] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0420] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0421] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0422] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0423] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0424] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0425] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0426] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0427] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0428] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0429] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0430] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0431] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0432] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0433] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0434] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0435] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0436] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0437] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0438] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0439] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0440] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0441] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0442] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0443] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0444] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0445] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0446] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0447] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0448] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0449] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0450] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0451] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0452] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드; 및

[0453] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT.

[0454] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0455] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0456] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0457] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0458] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0459] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0460] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0461] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0462] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0463] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0464] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0465] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0466] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0467] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0468] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0469] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0470] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0471] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0472] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0473] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0474] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0475] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0476] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0477] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0478] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0479] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0480] a) 5% 내지 15% w/w의 화학식 (I)의 화합물;

[0481] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0482] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0483] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0484] e) 선택적으로 0.5 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머

[0485] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0486] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0487] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0488] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0489] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0490] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0491] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0492] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0493] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0494] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0495] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0496] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0497] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0498] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0499] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0500] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0501] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0502] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0503] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0504] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0505] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0506] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0507] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0508] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0509] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0510] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0511] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0512] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0513] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0514] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0515] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0516] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0517] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0518] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0519] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0520] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0521] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0522] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0523] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0524] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0525] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0526] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0527] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0528] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0529] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0530] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0531] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0532] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0533] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0534] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0535] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0536] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0537] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0538] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0539] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0540] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0541] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0542] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0543] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0544] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0545] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0546] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0547] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0548] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0549] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0550] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0551] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0552] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0553] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0554] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0555] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0556] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0557] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0558] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0559] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0560] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0561] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0562] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0563] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0564] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0565] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0566] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0567] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0568] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0569] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0570] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0571] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0572] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0573] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0574] b) 70% 내지 90% w/w의 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드;

[0575] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0576] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0577] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머

[0578] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0579] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0580] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0581] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0582] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0583] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0584] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0585] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0586] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0587] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0588] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0589] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0590] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0591] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0592] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0593] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0594] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0595] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0596] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0597] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0598] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0599] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0600] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0601] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0602] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머

[0603] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0604] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0605] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0606] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG400;

[0607] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0608] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0609] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0610] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0611] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0612] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0613] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0614] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0615] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0616] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0617] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0618] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0619] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0620] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0621] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0622] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0623] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0624] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0625] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0626] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0627] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0628] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0629] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0630] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0631] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0632] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0633] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0634] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0635] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0636] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0637] c) 10% 내지 25% w/w의 PEG3350;

[0638] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0639] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0640] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0641] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0642] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0643] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0644] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT;

[0645] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 SLS; 및

[0646] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0647] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0648] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0649] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0650] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0651] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0652] f) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 하이드록시프로필메틸셀룰로스.

[0653] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0654] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0655] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0656] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0657] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0658] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴록사머 407.

[0659] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0660] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0661] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0662] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0663] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0664] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머.

[0665] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0666] a) 5% 내지 15% w/w의 염 형태의, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서의 화학식 (I)의 화합물;

[0667] b) 70% 내지 90% w/w의 비타민 E TPGS;

[0668] c) 5% 내지 10% w/w의 카프릴릭 애시드;

[0669] d) 선택적으로 0.01% 내지 0.5% w/w의 BHT; 및

[0670] e) 선택적으로 0.5% 내지 10% w/w의 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머.

[0671] ***투약 형태***

[0672] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 구강 투여에 적합한 형태로 존재한다. 이러한 적합한 투여 형태는 고체, 반-고체 또는 액체일 수 있다. 이러한 적합한 투여 형태는 당업자에게 명백 할 것이며; Remington's Pharmaceutical Sciences의 최신판을 참조하면 된다.

[0673] 이러한 형태의 일부 바람직하지만 비 제한적인 예는 캡슐 (연질 및 경질 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환약, 분말, 로젠지, 사셰, 카슈, 엘릭서, 현탁액, 에멀젼, 용액 및 시럽을 포함한다.

[0674] 본 발명의 약학 조성물은 바람직하게는 단위 투약 형태이고, 그리고 예를 들어, 상자, 블리스터, 바이알, 병, 사셰, 앰플 또는 임의의 다른 적절한 단일 투여 또는 다회 투여 홀더 또는 용기 (올바른 라벨이 붙을 수 있음)에; 선택적으로 제품 정보 및/또는 사용 지침이 포함된 하나 이상의 전단지와 함께 적절하게 포장 될 수 있다. 이러한 단위 투약 형태는 예를 들어, 약 5 mg 내지 약 200 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 약학적 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0675] 본 발명의 약학 조성물은 또한 내부에 포함된 활성 화합물(들)의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0676] ***약학 조성물의 제조***

[0677] 본 발명의 약학 조성물은 당업자에게 널리 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0678] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 고체 또는 반-고체 형태로 존재한다. 고체 분산제는 예를 들어, 융해 (용융), 용융 과립화, 용매 증발, 분무 건조, 동결건조 (동결 건조), 고온 용융 압출법, 정전기 방사법, 유동층 코팅 시스템을 사용한 당 비드에서의 코팅 또는 초임계 유체 기술과 같은 방법들을 사용하여 통상적으로 제조될 수 있다.

[0679] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐의 형태로 존재한다. 이러한 경우, 캡슐은 Good Manufacturing Practice에 따라 기존의 혼합 및 캡슐 충전 공정을 사용하여 공통 블렌드로 제조 될 수 있다.

[0680] 한 구체예에서, 캡슐의 제조 공정은 다음 단계들을 포함한다:

[0681] i) 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 50 ° C 이상 내지 80 ° C 이하의 온도에서 용융시키고;

[0682] ii) 그 후 선택적으로, 추가 부형제들, 가령, 예를 들어, 카프릴릭 애시드, 소듐 라우릴 설페이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, PEG, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머, 폴록사머 407 및/또는 BHT를, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에 첨가하고 적합한 믹서를 사용하여 함께 혼합하고;

[0683] iii) 화학식 (I)의 화합물을, 유리 염기 또는 적합한 염 형태, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서, 적합한 믹서를 사용하여 연속 혼합하에 점진적으로 첨가하여, 덩어리 또는 응집체가 관찰되지 않는 시각적으로 균일한 분포의 약물 물질을 생성하고;

[0684] iv) 그 다음 혼합을 최소 30분 동안 지속하여 약물 물질을 시각적으로 결정하여 균일하게 분포시키고;

[0685] v) 이어서 블렌드를 계속 혼합하면서 용융 상태로 유지하고 목표 캡슐 충전 중량까지 적절한 크기의 젤라틴 캡슐 쉘에 충전시킨다.

[0686] 이미 위에서 언급한 바와 같이, 젤라틴 캡슐 쉘은 추가 성분들, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0687] 캡슐 충전은 용융 반고체 제형과 함께 사용하기에 적합한 기존 캡슐 충전 방법 및 장비를 사용하여 수행된다.

[0688] 또 다른 구체예에서, 캡슐의 제조 공정은 다음 단계들을 포함한다:

[0689] i) 비타민 E TPGS를 50 ° C 이상 내지 80 ° C 이하의 온도에서 용융시키고;

[0690] ii) 그 후 선택적으로, 추가 부형제들, 가령, 예를 들어, 카프릴릭 애시드, 소듐 라우릴 설페이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, PEG, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐 피롤리돈 폴리비닐 아세테이트 코폴리머, 폴록사머 407 및/또는 BHT를, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에 첨가하고 적합한 믹서를 사용하여 함께 혼합하고;

[0691] iii) 화학식 (I)의 화합물을, 유리 염기 또는 적합한 염 형태, 바람직하게는 HCl 염 또는 에실레이트 염으로서, 적합한 믹서를 사용하여 연속 혼합하에 점진적으로 첨가하여, 덩어리 또는 응집체가 관찰되지 않는 시각적으로 균일한 분포의 약물 물질을 생성하고;

[0692] iv) 그 다음 혼합을 최소 30분 동안 지속하여 약물 물질을 시각적으로 결정하여 균일하게 분포시키고;

[0693] v) 이어서 블렌드를 계속 혼합하면서 용융 상태로 유지하고 목표 캡슐 충전 중량까지 적절한 크기의 젤라틴 캡슐 쉘에 충전시킨다.

[0694] ***용량***

[0695] 예방 또는 치료할 병태 및 투여 형태에 따라, 본 발명의 약학 조성물은 1일 단회 용량으로, 1일 하나 이상의 용량으로 나뉘어 투여될 수 있다.

[0696] 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 투여 당 약 5 mg 내지 약 200 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 약학적 활성 성분 (유리 염기 당량)을 대상체에게 투여하는 것에 해당하는 용량으로 투여된다.

[0697] 한 구체예에서, 약학적 활성 성분의 유효 용량은 약 0.08 내지 약 3.3 mg/kg, 바람직하게는 약 0.15 내지 약 1.7 mg/kg 범위일 수 있다.

[0698] ***용도***

[0699] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 약학 조성물을 포함하는 약제이다.

[0700] 본 발명은 또한 A2A 수용체를 억제하기 위한 본 발명의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0701] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 치료를 필요로 하는 환자, 바람직하게는 온혈 동물, 그리고 더 더욱 바람직하게는 인간에서 A2A 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 상기 치료는 본 발명의 약학 조성물의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0702] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 치료를 필요로 하는 환자에서 A2A 활성을 조절하는 약제의 제조를 위한 본 발명의 약학 조성물의 용도가 제공되며, 상기 치료는 본 발명의 약학 조성물의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0703] 한 구체예에서, 본 발명은 암 세포의 면역 인식 및 파괴를 증가시키기 위한, 본 발명의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0704] 그러므로 본 발명의 약학 조성물은 암의 예방 및/또는 치료에 유용, 특히, 암의 치료에 유용하다.

[0705] 본 발명은 또한 암 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 치료를 필요로 하는 포유동물 종들에게 본 발명의 약학 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0706] 본 발명은 또한 암 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0707] 본 발명은 또한 필요로 하는 환자에 대한 본 발명의 약학 조성물의 약학적 유효량의 투여를 포함하는, 환자에서 암 발병을 지연시키는 방법을 제공한다.

[0708] 바람직하게는, 환자는 온혈 동물, 더욱 바람직하게는 인간이다.

[0709] 다양한 암은 해당 분야에 공지이다. 암은 전이성 또는 비-전이성 일 수 있다. 암은 가족성 또는 산발성 일 수 있다. 일부 구체예들에서, 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 백혈병 및 다발성 골수종. 본 발명의 방법을 사용하여 치료할 수 있는 또 다른 암은, 예를 들어, 양성 및 악성 고형 종양 및 양성 및 악성 비-고형 종양을 포함한다. 한 특정 구체예에서, 암은 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암 및 요로상피암에서 선택된다. 한 특정 구체예에서, 암은 유방암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 유암종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 자궁경부암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 자궁내막암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 신경아교종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 두경부암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 간암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 폐암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 흑색종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 난소암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 췌장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 전립선암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 신장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 위암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 갑상선암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 요도상피암이다.

[0710] 고형 종양의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 담도암, 뇌암 (교모세포종 및 수모세포종 포함), 유방암, 유암종, 자궁경부암, 융모막암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 신경아교종, 두경부암, 상피내종양 (보웬 병 및 파제트병 포함), 간암, 폐암, 신경 모세포종, 구강암 (편평 세포 암종 포함), 난소암 (상피 세포, 간질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포에서 발생하는 암 포함), 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암 (선암종 및 윌름스 종양 포함), 육종 (평활근육종, 횡문근육종, 지방육종, 섬유육종 및 골육종 포함), 피부암 (흑색종, 카포시 육종 및 기저세포암 및 편평 세포 암 포함), 생식 종양을 포함한 고환암 (정상피종 및 기형 종 및 융모막암종), 간질 종양, 생식 세포 종양, 갑상선암 (갑상선 선암종 및 수질 암종 포함) 및 요로상피암.

[0711] 고형 종양의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 담도암, 뇌암 (교모세포종 및 수모세포종 포함), 유방암, 자궁경부암, 융모막암, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 상피내종양 (보웬 병 및 파제트병 포함), 간암, 폐암, 신경 모세포종, 구강암 (편평 세포 암종 포함), 난소암 (상피 세포, 간질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포에서 발생하는 암 포함), 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암 (선암종 및 윌름스 종양 포함), 육종 (평활근육종, 횡문근육종, 지방육종, 섬유육종 및 골육종 포함), 피부암 (흑색종, 카포시 육종 및 기저세포암 및 편평 세포 암 포함), 생식 종양을 포함한 고환암 (정상피종 및 기형 종 및 융모막암종), 간질 종양, 생식 세포 종양, 및 갑상선암 (갑상선 선암종 및 수질 암종 포함).

[0712] 비-고형 종양의 예는 혈액 종양을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 사용된 혈액 종양은 림프성 장애, 골수성 장애 및 AIDS 관련 백혈병을 포함하는 기술 용어이다.

[0713] 림프성 장애는 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프증식성 장애 (예컨대, 림프종, 골수종 및 만성 림프성 백혈병)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 림프종에는 예를 들어 호지킨병, 비-호지킨 림프종 및 림프구성 림프종이 포함된다. 만성 림프성 백혈병은 예를 들어, T 세포 만성 림프성 백혈병 및 B 세포 만성 림프성 백혈병을 포함한다.

[0714] 본 발명은 또한 방사선 유발 섬유증, 결합 조직 질환 (가령, 예를 들어, 쇼그렌 증후군, 즉, 경피증), 만성 세균 감염 (가령, 예를 들어, 헬리코박터 파일로리), 비정상적인 흉터 (켈로이드) 및 다균성 패혈증의 예방 및/또는 치료를 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0715] 본 발명은 또한 방사선 유발 섬유증, 결합 조직 질환 (가령, 예를 들어, 쇼그렌 증후군, 즉, 경피증), 만성 세

균 감염 (가령, 예를 들어, 헬리코박터 파일로리), 비정상적인 흉터 (켈로이드) 및 다균성 패혈증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것으로, 이 방법은 본 발명의 약학 조성물의 치료적 유효량을 필요로 하는 포유동물 종들에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0716] 본 발명은 또한 방사선 유발 섬유증, 결합 조직 질환 (가령, 예를 들어, 쇼그렌 증후군, 즉, 경피증), 만성 세균 감염 (가령, 예를 들어, 헬리코박터 파일로리), 비정상적인 흉터 (켈로이드) 및 다균성 패혈증의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조를 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0717] 본 발명은 또한 필요로 하는 환자에 대한 본 발명의 약학 조성물의 약학적 유효량의 투여를 포함하는, 환자에서 방사선 유발 섬유증, 결합 조직 질환 (가령, 예를 들어, 쇼그렌 증후군, 즉, 경피증), 만성 세균 감염 (가령, 예를 들어, 헬리코박터 파일로리), 비정상적인 흉터 (켈로이드) 및 다균성 패혈증의 발병을 지연시키는 방법을 제공한다.

[0718] ***조합물***

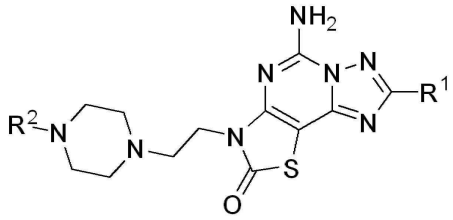
[0719] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 조합물에 관한 것이다:

[0720] (a) 적어도 하나의 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제, 및

[0721] (b) 적어도 하나의 항암제.

[0722] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0723] (a) 싸이오카바메이트 유도체, 더욱 바람직하게는 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체인, 적어도 하나의 A2AR 억제제

[0724] 

(I)

[0725] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같고; 및

[0726] (b) 적어도 하나의 항암제.

[0727] 하기 상세히 기재하는 바와 같이, 항암제는 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다.

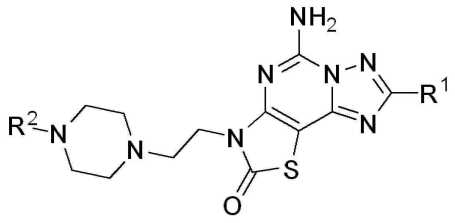
[0728] 본 발명의 내용에서 용어 "조합"은 바람직하게는 A2AR 억제제와 항암제의 조합된 존재를 의미한다. 따라서, 본 발명의 조합물은 하나의 동일한 혼합물 (예컨대, 약학 조성물)에 모든 성분을 포함하는 하나의 조성물로 존재하거나, 상이한 구성성분들이 부분들의 키트의 상이한 부분들을 형성하는 부분들의 키트로 존재할 수 있다. A2AR 억제제 및 항암제의 투여는 유사하거나 상이한 투여 형태로 동일한 투여 부위 또는 상이한 부위에서 유사하거나 상이한 투여시기 (즉, 각 성분의 유사하거나 상이한 투여 횟수)로 동시에 또는 적시에 시차를 두고 일어날 수 있다.

[0729] 본 발명은 A2AR 억제제 및 항암제 (가령, 예를 들어, 면역치료제, 특히, 체크포인트 억제제)의 조합이 종양 성장의 매우 유리한 억제 및/또는 암 세포 수의 감소를 나타낸다는 놀라운 발견에 기초하며, 그 결과 선행기술에서 기대할 수 없었던 생존 향상을 가져온다. 따라서 A2AR 억제제와 항암제의 조합 치료는 치료할 질병의 유해한 영향, 예컨대, 종양의 성장률을 크게 줄일 수 있다. 이러한 효과는 하기 실시예에 설명되어 있다.

[0730] ***A2AR 억제제***

[0731] 제 1 성분으로서, 본 발명의 조합물은 A2AR 억제제를 포함한다. 바람직하게는, A2AR 억제제는 싸이오카바메이트 유도체, 특히 PCT/EP2018/058301에 개시된 싸이오카바메이트 유도체이다. 더욱 바람직하게는 A2AR 억제제는 상기 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체이다.

[0732] 한 바람직한 구체예에서, 그리하여 본 발명의 조합물은 A2AR 억제제로서 화학식 (I)의 화합물:

[0733]  (I)

[0734] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하고, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같다.

[0735] 상기 A2AR 억제제에 관한 모든 구체예는 본 발명의 조합물에 적용된다.

[0736] ***항암제***

[0737] 제 2 성분으로써, 본 발명의 조합물은 적어도 하나의 항암제를 포함한다.

[0738] 한 구체예에서, 항암제는 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0739] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 단일 항암제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조합물은 하기 정의된 바와 같은 다수의 항암제들, 바람직하게는 2, 3, 또는 4개 항암제들을 포함한다. 본 발명의 조합물에서 항암제들의 조합물을 사용하는 경우, 항암제는 동일한 분류의 물질 또는 상이한 분류의 물질들일 수 있다. 예를 들어, 면역치료제와 화학치료제의 조합물이 A2AR 억제제와 함께 사용될 수 있다.

[0740] ***면역치료제***

[0741] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 항암제로서 면역치료제를 포함한다.

[0742] 이러한 경우에 본 발명은 다음을 포함하는 조합물에 관한 것이다:

[0743] (a) 적어도 하나의 A2A 아데노신 수용체 (A2AR) 억제제, 및

[0744] (b) 적어도 하나의 면역치료제.

[0745] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조합물을 제공한다:

[0746] (a) 싸이오카바메이트 유도체, 더욱 바람직하게는 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 적어도 하나의 A2AR 억제제, 이 때 R^1 및 R^2는 상기 정의한 바와 같고; 및

[0747] (b) 적어도 하나의 면역치료제.

[0748] 본 발명에서, "면역요법"은 특정 표적, 예를 들어, 암 세포에 대한 면역 반응을 유도 및/또는 향상시키는 것을 목표로 하는 요법을 의미한다. 암 세포에 대한 경우, 이는 암 면역요법으로 지칭된다.

[0749] 면역치료제는, 예를 들어, 체크포인트 억제제, 체크포인트 효현제 (또는 T-세포 효현제로 명명됨), IDO 억제제, PI3K 억제제, 아데노신 수용체 억제제, 아데노신-생성 효소 억제제, CD40 효현제, IL2 변이체, 면역 세포 (입양 전달을 수행하기 위한), 치료 백신, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 한 특정 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제이다.

[0750] 한 구체예에서, 상기 화학식 (I)의 A2AR 억제제와 조합될 면역치료제는 체크포인트 억제제, 체크포인트 효현제, IDO 억제제, PI3K 억제제, 아데노신 수용체 억제제, 아데노신-생성 효소 억제제, CD40 효현제, IL2 변이체, 면역 세포 (입양 전달을 수행하기 위한), 치료 백신, 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된다.

[0751] 본 발명의 내용에서 용어 "조합"은 바람직하게는 A2AR 억제제와 면역치료제의 조합된 존재를 의미한다. 따라서, 본 발명의 조합물은 하나의 동일한 혼합물 (예컨대, 약학 조성물)에 모든 성분을 포함하는 하나의 조성물로 존재하거나, 상이한 구성성분들이 부분들의 키트의 상이한 부분들을 형성하는 부분들의 키트로 존재할 수 있다. A2AR 억제제 및 면역치료제의 투여는 유사하거나 상이한 투여 형태로 동일한 투여 부위 또는 상이한 부위에서 유사하거나 상이한 투여시기 (즉, 각 성분의 유사하거나 상이한 투여 횟수)로 동시에 또는 적시에 시차를 두고 일어날 수 있다. 이러한 조합은 활성 면역 반응을 유도할 수 있고 이에 의해 예컨대 종양 성장을 예방하거나 종양 퇴행을 유도한다.

[0752] *체크포인트 억제제*

[0753] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 적어도 하나의 체크포인트 억제제를 포함한다.

[0754] 면역 체크포인트 억제제 (ICI)라고도 하는 체크포인트 억제제 (CPI)는 T 세포에서 발현되는 억제 수용체와 그 리간드 사이의 상호작용을 차단한다. 암 치료제로서, 체크포인트 억제제의 사용은 종양 세포에 의해 발현되는 리간드에 의하여 T 세포에서 발현되는 억제 수용체의 활성화를 방지하는 것을 목표로 한다. 따라서 체크포인트 억제제의 사용은 종양에 존재하는 T 세포, 즉, 종양 침윤 T 세포의 억제를 방지하여 종양 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0755] 따라서, 본 발명의 조합물은 제 1 성분으로서 A2AR 억제제를 사용함으로써 종양 환경에서 면역 기능을 회복시킬 수 있고, 면역 치료제로서 체크포인트 억제제를 제 2 성분으로서 사용함으로써 바람직하게는 신호 전달을 억제 또는 저해하여 체크포인트 경로 신호전달을 길항 할 수 있다.

[0756] 체크포인트 억제제의 예들에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다:

[0757] - CD279 (클러스터 분화 279)로도 공지된 세포 표면 수용체 PD-1 (세포 예정사 단백질 1)의 억제제;

[0758] - CD274 (분화 클러스터 274) 또는 B7-H1 (B7 상동체 1)으로도 공지된 리간드 PD-L1 (예정사-리간드 1)의 억제제;

[0759] - CD152 (분화 클러스터 152)로도 공지된 세포 표면 수용체 CTLA4 또는 CTLA-4 (세포독성 T-림프구-관련 단백질 4)의 억제제;

[0760] - CD223 (클러스터 분화 223)으로도 공지된 LAG-3 (림프구-활성화 유전자 3)의 억제제;

[0761] - HAVCR2 (A형 간염 바이러스 세포 수용체 2) 또는 CD366 (클러스터 분화 366)으로도 공지된 TIM-3 (T 세포 면역 글로불린 및 뮤신-도메인 함유 -3)의 억제제;

[0762] - VSIG9 (V-세트 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 9) 또는 VSTM3 (V-세트 및 막횡단 도메인-함유 단백질 3)로도 공지된 TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체)의 억제제;

[0763] - CD272 (클러스터 분화 272)로도 공지된 BTLA (B 및 T 림프구 감쇠제)의 억제제;

[0764] - CD66a (클러스터 분화 66a)로도 공지된 CEACAM-1 (암배아 항원-관련 세포 부착 분자 1)의 억제제; 및

[0765] - TNFRSF18 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18) 또는 AITR (활성화-유도 TNFR 패밀리 수용체)로도 공지된 GITR (글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질)의 억제제.

[0766] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1의 억제제, PD-L1의 억제제, CTLA4의 억제제, LAG-3의 억제제, TIM-3의 억제제, TIGIT의 억제제, BTLA의 억제제, CEACAM-1의 억제제, GITR의 억제제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0767] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1의 억제제, PD-L1의 억제제, CTLA-4의 억제제, TIGIT의 억제제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0768] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1의 억제제, PD-L1의 억제제, CTLA-4의 억제제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0769] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1으로도 지칭되는 PD-1의 억제제이다. PD-1의 억제제는 PD-1을 표적으로 하는 항체, 특히, 단일클론 항체 및 소분자 억제제와 같은 비-항체 억제제를 포함 할 수 있다.

[0770] PD-1의 억제제의 예는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 티슬렐리주맙, 스파르탈리주맙, ABBV-181, JNJ-63723283, BI 754091, MAG012, TSR-042, AGEN2034를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 펨브롤리주맙은 또한 MK-3475, MK03475, 람브롤리주맙, 또는 SCH-900475로도 공지되어 있다. 펨브롤리주맙의 상표명은 Keytruda®이다. 니볼루맙은 또한 ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, 또는 GTPL7335로도 공지되어 있다. 니볼루맙의 상표명은 Opdivo®이다. 세미플리맙은 또한 REGN2810 또는 REGN-2810으로도 공지되어 있다. 티슬렐리주맙은 또한 BGB-A317로도 공지되어 있다. 스파르탈리주맙은 또한 PDR001 또는 PDR-001로도 공지되어 있다.

[0771] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 티슬렐리주맙, 스파르탈리주맙, ABBV-181, JNJ-63723283, BI 754091, MAG012, TSR-042, AGEN2034, 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들

로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0772] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-L1으로도 지칭되는 PD-L1의 억제제이다. PD-L1의 억제제는 PD-L1을 표적으로 하는 항체, 특히, 단일클론 항체 및 소분자 억제제와 같은 비-항체 억제제를 포함 할 수 있다.

[0773] PD-L1의 억제제의 예에는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 더발루맙 및 LY3300054가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 아벨루맙은 또한 MSB0010718C, MSB-0010718C, MSB0010682, 또는 MSB-0010682로도 공지되어 있다. 아벨루맙의 상표명은 Bavencio®이다. 아테졸리주맙은 MPDL3280A (클론 YW243.55.S70), MPDL-3280A, RG-7446 또는 RG7446으로도 공지되어 있다. 아테졸리주맙의 상표명은 Tecentriq®이다. 더발루맙은 MEDI4736 또는 MEDI-4736으로도 공지되어 있다. 더발루맙의 상표명은 Imfinzi®이다.

[0774] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 더발루맙, LY3300054, 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0775] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4으로도 지칭되는 CTLA-4의 억제제이다.

[0776] CTLA-4의 억제제는 CTLA-4를 표적으로 하는 항체, 특히, 단일클론 항체 및 소분자 억제제와 같은 비-항체 억제제를 포함 할 수 있다.

[0777] CTLA-4의 억제제의 예에는 이필리무맙 및 트레멜리무맙이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 이필리무맙은 BMS-734016, MDX-010, 또는 MDX-101로도 공지되어 있다. 이필리무맙의 상표명은 Yervoy®이다. 트레멜리무맙은 티실리무맙, CP-675, 또는 CP-675,206으로도 공지되어 있다.

[0778] 한 구체예에서, 적어도 하나의 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0779] 한 구체예에서, 체크포인트 억제제는 항-TIGIT으로도 지칭되는 TIGIT의 억제제이다.

[0780] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 한 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb, New York, NY)이다.

[0781] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OMP-313M32 (OncoMed Pharmaceuticals, Redwood city, CA)이다.

[0782] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MK-7684 (Merck & Co., Kenilworth, NJ)이다.

[0783] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 MTIG7192A (RG6058로도 공지됨, 미국 공개 특허출원 제 2017/0088613)이다.

[0784] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PTZ-201 (Potenza Therapeutics, Cambridge, MA; ASP8374로도 공지됨, Astellas Pharma, Tokyo, 일본)이다.

[0785] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 COM902 (Compugen LTD, Holon, IL)이다.

[0786] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 WO2018/160704 (Seattle Genetics, Seattle, WA)에 기재되어 있다.

[0787] 본원에 제공된 다양한 방법, 약학 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 구체예에서, 항-인간 TIGIT 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 WO2019/023504 (Iteos Therapeutics)에 기재되어 있다. 특정 바람직한 구체예에서, 항-인간 TIGIT 항체 또는 항원 결합 단편은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 조합을 포함하고, 이 때:

[0788] HCDR1은 서열 번호: 1 (YTFTSYYMH)을 포함하거나 이로 구성되고,

[0789] HCDR2는 서열 번호: 2 (VIGPSGASTSYAQKFQG)를 포함하거나 이로 구성되고,

[0790] HCDR3은 서열 번호: 3 (ARDHSDYWSGIMEV)을 포함하거나 이로 구성되고,

[0791] LCDR1은 서열 번호: 4 (RASQSVRSSYLA)를 포함하거나 이로 구성되고,

[0792] LCDR2는 서열 번호: 5 (GASSRAT)를 포함하거나 이로 구성되고, 및

[0793] LCDR3는 서열 번호: 6 (QQYFSPPWT)을 포함하거나 이들로 구성된다.

[0794] *체크포인트 효현제 (T-세포 효현제)*

[0795] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 적어도 하나의 체크포인트 효현제 (T-세포 효현제로도 지칭됨)를 면역치료제로서 포함한다.

[0796] T-세포 효현제는 면역 세포, 가령, T 세포에서 발현되는 자극 수용체를 활성화시킴으로써 작용한다. 본원에서 사용되는 용어 "자극 수용체"는 활성화시 자극 신호를 유도하여 면역 반응을 향상시키는 수용체를 의미한다. 암 치료로서 T 세포 효현제 요법은 종양에 존재하는 면역 세포에서 발현되는 자극 수용체를 활성화하는 것을 목표로 한다. 특히, T-세포 효현제 요법은 종양에 존재하는 T 세포, 즉, 종양 침윤 T 세포의 활성화를 향상시키고 따라서 종양 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0797] T-세포 효현제의 예들에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다:

[0798] - 4-1BB 또는 TNFRS9 (종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 멤버 9)로도 공지된 CD137 (클러스터 분화 137)의 효현제;

[0799] - CD134 (클러스터 분화 134) 또는 TNFRSF4 (종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 멤버 4)로도 공지된 OX40 수용체의 효현제.

[0800] 한 구체예에서, 체크포인트 효현제는 CD137의 효현제, OX40의 효현제 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하거나 이들로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0801] CD137의 효현제의 예들에는, 제한없이, 우토밀루맙 및 우렐루맙이 포함된다.

[0802] *IDO 억제제*

[0803] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 (IDO)의 적어도 하나의 억제제를 포함한다.

[0804] 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 효소는 L-트립토판 (Trp) 이화작용의 첫 번째 속도-제한 단계를 촉매한다. IDO는 T 세포 기능을 제한하고 면역 내성 메커니즘에 관여하는 이의 능력을 통한 면역조절과 관련이 있다. 종양 세포에서 IDO 활성은 항-종양 반응을 손상시키는 역할을 한다. 따라서 IDO를 억제하면 종양 면역 감시를 회복 할 수 있다.

[0805] IDO 억제제의 예에는 베타-카르볼린 (노르하르만으로도 공지됨), 로즈마린산, 1-메틸-L-트립토판 (L-1-MT로도 공지됨), 에파카도스타트, 나복시모드 또는 WO2015/173764에 개시된 억제제들, 그리고 더욱 바람직하게는 화학식 II, II' 또는 II''의 억제제들이 포함된다.

[0806] 한 바람직한 구체예에서, IDO 억제제는 WO2015/173764에 개시된 억제제들, 그리고 더욱 바람직하게는 화학식 II, II' 또는 II''의 억제제들에서 선택된다.

[0807] *PI3K감마 억제제*

[0808] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 적어도 하나의 PI3K 억제제를 포함한다.

[0809] 포스포이노시티드 3-키나제 억제제 (PI3K 억제제)는 많은 세포 기능들, 가령, 성장 제어, 대사 및 번역 개시에 있어 중요한 신호전달 경로인 PI3K/AKT/mTOR 경로의 일부인 포스포이노시티드 3-키나제 효소들 중 하나 이상을 억제함으로써 기능하는 의약의 한 분류이다. 많은 유형의 암들은 활성화된 PI3K 경로를 가지며, 이는 종양 세포의 세포 사멸을 방지한다.

[0810] PI3K의 다양한 많은 분류 및 아이소형들이 존재한다. 분류 1 PI3K들은 p110으로 공지된, 4가지 유형들 (아이소형) - p110 알파, p110 베타, p110 감마 및 p110 델타의 촉매 서브유닛을 가진다.

[0811] 한 바람직한 구체예에서, PI3K 억제제는 PI3K-감마 억제제이다.

[0812] PI3K 억제제의 예들에는 워트만닌, LY294002, 디메톡시비리돈, 히비스콘 C, 이델라리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브랄리십, 닥톨리십, 복스탈리십, IPI-549, RP6530, IC87114 및 TG100-115가 포함된다.

[0813] PI3K-감마 억제제의 예들에는 코판리십, 두벨리십, IPI-549, RP6530, IC87114 및 TG100-115가 포함된다.

[0814] *아데노신 수용체 억제제*

[0815] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 아데노신 수용체들의 적어도 하나의 추가 억제제를 포함한다.

[0816] 서론에서 언급한 바와 같이, 아데노신 수용체는 내인성 리간드로서 아데노신을 갖는 퓨린성 G 단백질 결합 수용체의 분류이다. 4가지 공지된 유형의 아데노신 수용체들이 인간에 존재한다: A1, A2A, A2B 및 A3.

[0817] 본 발명의 조합물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 A2A 수용체의 억제제를 제 1 성분으로서 포함한다. 상기 조합물의 제 2 성분은 아데노신 수용체의 또 다른 억제제, 특히, A1, A2A, A2B 또는 A3 수용체들의 억제제일 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 조합물의 제 2 성분은 A2B 수용체의 억제제 또는 A3 수용체의 억제제이다.

[0818] A2B 수용체의 억제제의 예들에는 ATL-801, CVT-6883, MRS-1706, MRS-1754, OSIP-339,391, PSB-603, PSB-0788 및 PSB-1115가 포함된다.

[0819] A3 수용체의 억제제의 예들에는 KF-26777, MRS-545, MRS-1191, MRS-1220, MRS-1334, MRS-1523, MRS-3777, MRE-3005-F20, MRE-3008-F20, PSB-11, OT-7999, VUF-5574 및 SSR161421이 포함된다.

[0820] *아데노신-생성 효소 억제제*

[0821] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 적어도 하나의 아데노신-생성 효소 억제제를 포함한다.

[0822] 엑토뉴클레오티다제는 뉴클레오티드를 뉴클레오시드로 대사시키는 뉴클레오티드 대사 효소의 패밀리이다. 엑토뉴클레오티다제의 서브패밀리에는 다음이 포함된다: CD39/NTPDases (엑토-뉴클레오티드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제), 뉴클레오티드 파이로포스파타제/포스포다이에스테라제 (NPP)-형 엑토-포스포다이에스테라제, 알칼리성 포스파타제 및 엑토-5'-뉴클레오티다제/CD73.

[0823] 여러 기능들 중에서도, 엑토뉴클레오티다제는 세포외 아데노신을 생성하는데, 이는 CD39라고도 공지된 ENTPD1에 의해 수행되는, ATP/ADP의 AMP로의 전환에 관한 첫 번째 단계이다. 두 번째 단계는 AMP의 아데노신으로의 전환에 관한 것이다. 이는 CD73으로도 공지된 NT5E에 의해 수행된다. 그러므로 엑토뉴클레오티다제는 아데노신-생성 효소이다.

[0824] 서론에서 언급한 바와 같이, 높은 수준의 세포외 아데노신은 항종양 면역 반응의 회피에 중요한 역할을 한다. 그러므로 아데노신-생성 효소의 억제제를 사용하는 것은, 세포외 아데노신 수준을 감소시킬 수 있게 함으로써 암 요법에 유익하다.

[0825] 아데노신-생성 효소 억제제의 예들에는 다음이 포함된다:

[0826] - ENTPD1 또는 엑토-뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 (EC 3.6.1.5, 아피라제)로도 공지된 CD39의 억제제,

[0827] - 5'-뉴클레오티다제 (5'-NT) 또는 엑토-5'-뉴클레오티다제 또는 NT5E로도 공지된 CD73의 억제제,

[0828] - 엑토-뉴클레오티드 파이로포스파타제/PDE (EC 3.6.1.9 및 EC 3.1.4.1)의 억제제 및

[0829] - 알칼리성 포스파타제 (APs; EC 3.1.3.1)의 억제제,

[0830] - 사이클릭 ADP 리보스 하이드롤라제 또는 ADP-리보실 사이클라제/사이클릭 ADP-리보스 (cADPR) 하이드롤라제로도 공지된 CD38의 억제제.

[0831] 아데노신-생성 효소 억제제의 예들에는 IPH5201, A001485, SRF617, ARL67156, POM-1, IPH5301, A000830, A001190, A001421, SRF373/NZV930, 다루투무맙이 포함된다. 보다 간결하게는, CD39 억제제의 예들에는 IPH5201, A001485, SRF617, ARL67156 및 POM-1이 포함되고; CD73 억제제의 예들에는 IPH5301, A000830, A001190, A001421 및 SRF373/NZV930이 포함되고; 그리고 CD38 억제제의 예들에는 다루투무맙이 포함된다.

[0832] *CD40 효현제*

[0833] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 적어도 하나의 CD40 효현제를 포함한다.

[0834] CD40은 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 수퍼패밀리의 세포 표면 수용체 멤버이다. 이는 면역 시스템의 활성화를 통한 간접적인 종양 세포 사멸 및 직접적인 종양 세포 아폽토시스 모두를 매개한다. 내인성 CD40 리간드 (CD40L

또는 CD154)와 유사하게, CD40 효현제는 다양한 면역 세포 유형들에서 CD40에 결합한다. 이것은 항원-제시 세포(APC)의 활성화 및 세포 증식을 촉발하고 B 세포, 및 이펙터 및 기억 T 세포를 활성화한다. 이는 종양 세포에 대한 면역 반응을 향상시킨다.

[0835] CD40 효현제의 예들에는 CD40 작용 항체 및 재조합 CD40 효현제 (즉, 항체가 아닌 단백질)가 포함된다. CD40 작용 항체의 예들에는 셀리크렐루맙 (기존 RO7009789 및 CP-870,893으로 공지됨), APX005M, JNJ-64457107 (기존 ADC-1013), SEA-CD40, ChiLob 7/4, CDX-1140H, 다세투주맙 (SGN-40) 및 ABBV-428이 포함된다. 재조합 CD40 효현제의 예에는 MEDI5083 및 HERA-CD40L이 포함된다.

[0836] *IL2 변이체*

[0837] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 면역치료제로서 적어도 하나의 IL2 변이체를 포함한다.

[0838] 인터루킨 -2 (IL-2)는 T 세포 반응을 유지하는데 중요한 역할을 하는 강력한 면역 성장 인자이다. 기능의 손실 없이 T 세포를 확장하는 IL-2의 잠재력은 암 면역 요법에서 이를 초기에 사용하게 하였다.

[0839] IL2 변이체의 예들에는 재조합, 페길화 및/또는 돌연변이된 IL2 변이체, 가령, 예를 들어, 알데스류킨, 모노메톡시 PEG IL2, NKTR-214, MDNA-109, RO6874281 및 ALKS-4230이 포함된다.

[0840] *면역 세포 - 입양 세포 전달*

[0841] 한 구체예에 따르면, 면역치료제는 입양 세포 요법으로도 지칭되는 세포들의 입양 전달 (둘 모두 ACT로도 지칭됨), 특히, 입양 T 세포 요법으로도 지칭되는 T 세포들의 입양 전달에서 사용되는 면역 세포이다.

[0842] 본원에서 사용되는 세포들의 입양 전달 또는 입양 세포 요법은 대상체로의 면역 세포의 전달로서, 예를 들어, 주입으로서 정의된다. 암 치료로서, 대상체로의 면역 세포의 입양 전달은 암 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0843] 한 구체예에서, 면역 세포는 T 세포, 특히, 이펙터 T 세포이다. 이펙터 T 세포들의 예에는 $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포가 포함된다.

[0844] 한 구체예에서, 전달된 T 세포는 세포독성 세포이다. 세포독성 T 세포의 예들에는 $CD8^+$ T 세포 및 자연 살해 (NK) 세포, 특히, 자연 살해 (NK) T 세포가 포함된다.

[0845] 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 항원-특이적 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 항원-특이적 면역 세포이고, 이 때 상기 항원은 암 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현된다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 암-특이적 면역 세포이다, 다시 말하면, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 상기 암 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현되는 항원을 통해 암 세포를 특이적으로 인식한다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 암-특이적 이펙터 T 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 암-특이적 $CD8^+$ 이펙터 T 세포, 특히, 암-특이적 세포독성 $CD8^+$ T 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 암-특이적 세포독성 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 암-특이적 NK 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 종양-특이적 면역 세포이다, 다시 말하면, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 상기 종양 세포에 의해 특이적으로 및/또는 풍부하게 발현되는 항원을 통해 종양 세포를 특이적으로 인식한다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 종양-특이적 이펙터 T 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 종양-특이적 $CD8^+$ 이펙터 T 세포, 특히, 종양-특이적 세포독성 $CD8^+$ T 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 종양-특이적 세포독성 세포이다. 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 종양-특이적 NK 세포이다.

[0846] 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 자가 면역 세포, 특히, 자가 T 세포이다. 또 다른 구체예에서, 상기 기재된 전달된 면역 세포는 동종이계 (또는 동종이형) 면역 세포, 특히, 동종이계 NK 세포이다.

[0847] 대상체로부터 T 세포, 특히 항원-특이적 T 세포, 예를 들어, 종양-특이적 T 세포를 단리하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *외,* 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조). T 세포를 *생체외*에서 확장시키는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *외,* 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조). 주입-전 컨디셔닝 요법을 포함하여 대상체에서 T 세포를 주입하기 위한 프로토콜은 당업계에

잘 알려져 있다 (예를 들어 Rosenberg & Restifo, 2015, Science 348, 62-68; Prickett *외,* 2016, Cancer Immunol Res 4, 669-678; 또는 Hinrichs & Rosenberg, 2014, Immunol Rev 257, 56-71 참조).

[0848] 한 구체예에서, CAR 면역 세포 요법 및 CAR T 세포 요법에 관한 내용 각각에서 면역 세포는 CAR 면역 세포, 특히, CAR T 세포이다.

[0849] 본원에서 사용된, CAR 면역 세포 요법은 입양 세포 요법이며, 이 때 전달된 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 유전자 조작된 상기와 같은 면역 세포, 가령, T 세포 또는 NK 세포이다. 암 치료로서, 대상체로의 CAR 면역 세포의 입양 전달은 암 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0850] CAR은 단일 융합 분자 또는 여러 분자에서 하나 이상의 신호전달 도메인과 관련된 표적화 모이어티로 구성된 합성 수용체이다. 일반적으로, CAR의 결합 모이어티는 가요성 링커에 의해 연결된 단일클론 항체의 경쇄 및 가변 단편을 포함하는 단일-사슬 항체 (scFv)의 항원 결합 도메인으로 구성된다. 수용체 또는 리간드 도메인들에 기초한 결합 모이어티들 또한 성공적으로 사용된 바 있다. 1세대 CAR에 대한 신호전달 도메인은 일반적으로 CD3제타 또는 Fc 수용체 감마 사슬들의 세포질 영역에서 유래한다. 1 세대 CAR은 T 세포 세포독성을 성공적으로 재지시하는 것으로 나타났으나 *생체내*에서 연장된 확장 및 항-종양 활성을 제공하지 못했다. 따라서, CD28, OX-40 (CD134) 및 4-1BB (CD137)를 포함하는 공동-자극 분자들로부터의 신호전달 도메인은 생존을 향상시키고 CAR 변형된 T 세포의 증식을 증가시키기 위해 단독으로 (2 세대) 또는 조합 (3 세대)으로 추가되었다.

[0851] 그러므로, 한 구체예에서, 상기 기재된 전달된 T 세포는 CAR T 세포이다. CAR의 발현은 선택된 항원, 가령, 암 세포 표면에서 발현된 항원에 대하여 T 세포가 재지시될 수 있게 한다. 한 구체예에서, 전달된 CAR T 세포는 종양-특이적 항원을 인식한다.

[0852] 또 다른 구체예에서, 상기 기재된 전달된 NK 세포는 CAR NK 세포이다. CAR의 발현은 선택된 항원, 가령, 암 세포 표면에서 발현된 항원에 대하여 NK 세포가 재지시될 수 있게 한다. 한 구체예에서, 전달된 CAR NK 세포는 종양-특이적 항원을 인식한다.

[0853] 한 구체예에서, 상기 기재된 CAR 면역 세포는 자가 CAR 면역 세포, 특히, 자가 CAR T 세포이다. 또 다른 구체예에서, 상기 기재된 CAR 면역 세포는 동종이계 (또는 동종이형) CAR 면역 세포, 특히, 동종이계 CAR NK 세포이다.

[0854] *치료 백신*

[0855] 한 구체예에 따르면, 면역치료제는 치료 백신 (종종 치료 백신으로도 지칭됨)이다.

[0856] 본원에서 사용된 치료 백신은 적어도 하나의 종양-특이적 항원 (예를 들어, 합성 긴 펩티드 또는 SLP) 또는 상기 종양-특이적 항원을 인코딩하는 핵산의 투여; 종양 세포에서 선택적으로 진입 및/또는 복제하는 재조합 바이러스 벡터의 투여; 종양 세포의 투여; 및/또는 종양-특이적 항원을 제시하고 이들 항원에 대한 면역 반응을 유발하도록 조작된 면역 세포 (예를 들어, 수지상 세포)의 투여로 정의된다.

[0857] 암 치료로서 치료 백신은 종양 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 한다.

[0858] 종양 세포에 대한 대상체 면역 반응을 향상시키는 것을 목표로 하는 치료 백신의 예에는 바이러스 벡터 기반 치료 백신, 가령, 아데노바이러스 (예컨대, 종양용해성 아데노바이러스), 우두 바이러스 (예컨대, 변형된 우두 앙카라 (MVA)), 알파 바이러스 (예를 들어, Semliki Forrest 바이러스 (SFV)), 홍역 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 (HSV) 및 콕사키 바이러스; 합성 긴 펩티드 (SLP) 백신; 및 수지상 세포 백신이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0859] ***화학치료제***

[0860] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 항암제로서 적어도 하나의 화학치료제를 포함한다.

[0861] 화학치료제는, 예를 들면, 항암 알킬화제, 항암 항대사물질, 항암 항생제, 식물 유래 항암제, 항암 백금 배위 화합물, Parp 억제제, 호르몬-민감성 항암제 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0862] 한 구체예에서, 상기 화학식 (I)의 A2AR 억제제와 조합되는 화학치료제는 항암 알킬화제, 항암 항대사물질, 항암 항생제, 식물 유래 항암제, 항암 백금 배위 화합물, Parp 억제제, 호르몬-민감성 항암제 및 이들의 임의의 조합을 포함하거나 이들로 구성된다.

[0863] *항암 알킬화제*

[0864] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 항암 알킬화제를 포함한다.

[0865] 항암 알킬화제는 항암 활성을 갖는 알킬화제를 지칭하며, 본원에서 용어 "알킬화제"는 일반적으로 유기 화합물의 수소 원자가 알킬기로 치환된, 알킬화 반응에서 알킬기를 제공하는 물질을 의미한다.

[0866] 항암 알킬화제의 예에는 질소 머스타드 N-옥사이드, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 부술판, 미토브로니톨, 카르보쿠온, 싸이오테파, 람무스틴, 니무스틴, 테모졸로미드 및 카르무스틴이 포함된다.

[0867] *항암 항대사물질*

[0868] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 항암 항대사물질을 포함한다.

[0869] 항암 항대사물질은 항암 활성을 갖는 항대사물질을 말하며, 본원에서 "항대사물질"이라는 용어는 넓은 의미에서, 생물체에 중요한 대사물질과의 구조적 또는 기능적 유사성으로 인해 정상적인 대사를 방해하는 물질 및 에너지가 풍부한 중간체의 생성을 방지하기 위해 전자 전달계를 저해하는 물질을 포함한다 (예컨대, 비타민, 코엔자임, 아미노산 및 당류).

[0870] 항암 항대사물질의 예로는 메토트렉세이트, 6-머캅토퓨린 리보사이드, 머캅토퓨린, 5-플루오로우라실 ("5-FU"라고도 명명), 테가푸르, 독시플루리딘, 카르노푸르, 시타라빈, 시타라빈 옥포스페이트, 에노시타빈, S-1, 젬시타빈, 플루다라빈 및 페메 트렉시드 다이소듐이 포함된다. 바람직하게는 항암 항대사물질은 5-FU, 젬시타빈 및 페메트렉시드에서 선택된다.

[0871] *항암 항생제*

[0872] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물 화학치료제로서 적어도 하나의 항암 항생제를 포함한다.

[0873] "항암 항생제"는 항암 활성을 갖는 항생제를 말하며, 본원에서 "항생제"는 미생물에 의해 또는 부분 또는 전체 합성에 의해 생성되는 물질 및 이의 유도체를 포함하고; 그리고 미생물의 그리고 다른 살아있는 유기체의 세포 성장 및 다른 기능들을 억제한다.

[0874] 항암 항생제의 예는 악티노마이신 D, 독소루비신, 다우노루비신, 네오카르지노스타틴, 블레오마이신, 페플로 마이신, 미토마이신 C, 아클라루비신, 피라루비신, 에피루비신, 지노스타틴 스티말라머, 이다루비신, 시롤리무스 및 발라비신을 포함한다. 바람직하게는, 항암 항생제는 독소루비신이다.

[0875] *식물-유래 항암제*

[0876] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 식물-유래 항암제를 포함한다.

[0877] 본 명세서에서 사용되는 "식물-유래 항암제"는 식물 유래 항암 활성을 갖는 화합물 또는 상기 화합물에 화학적 변형을 가하여 제조된 화합물을 포함한다.

[0878] 식물-유래 항암제의 예는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 에토포시드, 소부족산, 도세탁셀, 파클리탁셀, 나브-파클리탁셀 및 비노렐빈을 포함한다. 바람직하게는, 식물-유래 항암제는 도세탁셀이다.

[0879] *항암 백금 배위 화합물*

[0880] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 항암 백금 배위 화합물을 포함한다.

[0881] "항암 백금 배위 화합물"은 항암 활성을 갖는 백금 배위 화합물을 지칭하고, 본 명세서에서 용어 "백금 배위 화합물"은 백금을 이온 형태로 제공하는 백금 배위 화합물을 지칭한다.

[0882] 바람직한 백금 화합물들에는 시스플라틴; 시스- 다이아민다이아쿠오플래티늄 (0)-이온; 클로로(다이에틸렌트라이아민)-플래티늄 (II) 클로라이드; 다이클로로(에틸렌다이아민)-플래티늄 (II); 다이아민(1,1-사이클로부탄다이카르복실라토) 플래티늄 (II) (카르보플라틴); 스피로플라틴; 이프로플라틴; 다이아민(2-에틸말로나토)플래티늄 (II); 에틸렌다이아민말로나토플래티늄 (H); 아쿠아(1,2-다이아미노다이사이클로헥산)설파토플래티늄 (II); 아쿠아(1,2-다이아미노다이사이클로헥산)말로나토플래티늄 (II); (1,2-다이아미노사이클로헥산)말로나토플래티늄 (II); (4-카르복시프탈라토)(1,2-다이아미노사이클로헥산) 플래티늄 (II); (1,2-다이아미노사이클로헥산)-(아이소시트라토)플래티늄 (II); (1,2-다이아미노사이클로헥산)옥살라토플래티늄 (II); 오르마플라틴; 테트라플라틴; 카르보플라틴, 네다플라틴 및 옥살리플라틴이 포함된다. 바람직하게는 항암 백금 배위 화합물은 카르보플라틴 및 옥살리플라틴에서 선택된다.

[0883] *Parp 억제제*

[0884] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 Parp 억제제를 포함한다.

[0885] "Parp 억제제"는 효소 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 지칭한다. 이러한 효소는 DNA에서 단일-가닥 절단을 복구함에 중요하다. DNA가 복제될 때까지 이러한 파손이 복구되지 않은 상태로 남아 있으면 복제로 인해 이중 가닥 절단이 형성 될 수 있다. 그러므로 PARP 억제제는 종양에서 다수의 이중 가닥 절단이 형성되도록 유발하여, 종양 세포의 사멸을 초래할 수 있다.

[0886] Parp 억제제의 예에는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 벨리파립, 파미파립, 이니파립 및 탈라조파립이 포함된다.

[0887] *호르몬-민감성 항암제*

[0888] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 화학치료제로서 적어도 하나의 호르몬-민감성 항암제를 포함한다.

[0889] "호르몬-민감성 항암제"는 호르몬-민감성 암에 대한 활성을 가지는 항암제를 지칭한다. 호르몬-민감성 항암제들의 예에는 항-안드로겐, GnRH 효현제 및 GnRH 길항제가 포함된다.

[0890] "항-안드로겐"은 테스토스테론 및 다이하이드로테스토스테론 (DHT)과 같은 안드로겐이 신체에서 생물학적 효과를 매개하는 것을 방지하는 약물 분류를 지칭한다.

[0891] 항-안드로겐은 예를 들어 전립선암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0892] 항-안드로겐의 예로는 바이칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 아팔루타미드, 엔잘루타미드 및 아비라테론이 포함된다.

[0893] "성선자극호르몬-방출 호르몬 효현제" (GnRH 효현제)는 성선자극호르몬과 성 호르몬에 영향을 미치는 약물 분류를 지칭한다. 이들은 전립선 암 및 유방암과 같이 호르몬-민감성 암의 치료에서 성 호르몬 수치를 낮추는데 사용될 수 있다. GnRH 효현제의 예에는 고세렐린, 류프로렐린 및 트립토렐린이 포함된다.

[0894] "성선자극호르몬-방출 호르몬 길항제" (GnRH 길항제)는 성선자극호르몬-방출 호르몬 (GnRH)의 작용을 길항하는 약물 분류를 지칭한다. 이들은 예를 들어 전립선암의 치료에 사용될 수 있다. GnRH 길항제의 한 예는 데가렐릭스이다.

[0895] *화학치료제들의 조합물*

[0896] 화학치료제들의 조합물이 본 발명의 조합물의 제 2 성분으로서 사용될 수 있다.

[0897] 예를 들어, 폴폭스 (folfox)와 같은 공지된 조합물이 사용될 수 있다. 폴폭스는 플루오로우라실 (항대사산물), 옥살리플라틴 (백금 화합물) 및 폴린산 (화학보호제)의 조합 사용으로 구성된다.

[0898] 카르보플라틴 (백금 화합물) 및 파클리탁셀 (식물-유래 물질)로 구성된 조합물이 대안적으로 사용될 수 있다. 또 다른 예는 젬시타빈(항대사물질)과 nab-파클리탁셀 (식물-유래 물질)로 구성된 조합물이다.

[0899] 한 구체예에서, 화학치료제들의 조합물은 다음에서 선택된다:

[0900] (i) 폴린산, 플루오로우라실 및 옥살리플라틴 (폴폭스)로 구성된 조합물;

[0901] (ii) 카르보플라틴 및 파클리탁셀로 구성된 조합물; 및

[0902] (iii) 젬시타빈 및 nab-파클리탁셀로 구성된 조합물.

[0903] ***항혈관신생제***

[0904] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 항암제로서 적어도 하나의 항혈관신생제를 포함한다.

[0905] 혈관 신생, 즉, 새로운 혈관의 성장은 종양의 발달과 악성 종양의 진행에 중요한 역할을 한다. 혈관신생 억제는 종양 성장과 전이를 억제하는 것으로 나타났다. 항혈관신생제의 가장 두드러진 표적은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)와 그 수용체이다. 인테그린, 매트릭스 메탈로프로테이나제 및 내인성 항혈관신생 인자를 비롯한 여러 다른 인자들 또한 관심 대상이다.

[0906] 따라서 항혈관신생제는 VEGF 억제제, 인테그린 억제제 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 포함한다.

[0907] 항혈관신생제의 예는 라무시루맙, IMC-18F1, 베바시주맙, 지브-아플리버셉트, 소라페닙, 수니티닙, 악시티닙,

닌테다닙, 레고라페닙, 파조바닙, 카보잔티닙, 반데타닙 및 탈리도마이드를 포함한다. 한 특정 구체예에서, 항혈관신생제는 VEGF 억제제, 예를 들어, 라무시루맙이다.

[0908] ***다약제 내성-관련 단백질 억제제***

[0909] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 항암제로서 적어도 하나의 다약제 내성-관련 단백질 억제제를 포함한다.

[0910] 다약제 내성-관련 단백질 (MRP/ABCC)은 ATP-결합 카세트 전달체의 서브패밀리로, 농도 구배에 대해 원형질막을 통해 다양한 유기 음이온 화합물을 능동적으로 펌핑 할 수 있다. 이들 단백질은 세포 외부로 다양한 약물을 운반함으로써 항암 약물들 중 다약제 내성에 관여한다. 그러므로 다약제 내성-관련 단백질을 억제하는 것은 항암 약물들의 효능을 개선할 수 있다.

[0911] 다약제 내성-관련 단백질 억제제의 예들에는 MRP4/ABCC4의 억제제, MRP5/ABCC5의 억제제 및 MRP8/ABCC11의 억제제가 포함된다.

[0912] ***방사선치료제 - 방사선요법***

[0913] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 항암제로서 적어도 하나의 방사선치료제를 포함한다.

[0914] "방사선 요법"이란 X 선, γ-선, 중성자선, 전자선, 양성자선, 방사선 선원 등 다양한 방사선을 이용하여 암을 치료하는 방법을 지칭한다. 암 치료의 일부로 악성종양 세포를 제어하거나 사멸시킴에 사용된다. 방사선 요법은 여러 유형의 암들이 신체의 한 부위에 국한된 경우 치료적 일 수 있다. 또한 이는 원발성 악성 종양을 제거하는 수술 후 종양 재발을 방지하기 위해 보조 요법의 일부로 사용될 수 있다.

[0915] 방사선 요법의 세 가지 주요 부문은 다음과 같다: 외부 빔 방사선 요법 (EBRT 또는 XRT); 근접요법 또는 밀봉 방사선 요법; 및 전신 방사성 동위원소 요법 (RIT) 또는 비밀봉 선원 방사선요법. 차이점은 방사선원의 위치와 관련이 있다: 외부는 신체 외부에 있고 근접요법은 치료중인 부위에 정확하게 배치된 밀봉된 방사선원을 사용하며 전신 방사성 동위원소는 주입 또는 경구 섭취에 의해 제공된다. 입자 치료는 입자가 양성자이거나 더 무거운 이온인 외부 빔 방사선 요법의 특별한 경우이다. 방사선은 선형 가속기에 의해 전달 될 수 있다.

[0916] 전신 방사성 동위원소 요법 (RIT)은 표적 요법의 한 형태이다. 표적화는 방사성요오드와 같은 동위원소의 화학적 특성 때문일 수 있으며, 이는 특히 갑상선에서 다른 신체 기관보다 천배 더 잘 흡수된다. 표적화는 방사성 동위원소를 표적 조직으로 유도하는 또 다른 분자 또는 항체에 부착하여 방사성약제를 형성함으로써 구현 될 수도 있다.

[0917] 암의 방사선민감도를 높이기 위해 방사선 요법시 방사선 민감화제를 투여 할 수 있다. 방사선 민감화제의 예들에는 다음이 포함된다: 시스플라틴, 니모라졸 및 세툭시맙.

[0918] 따라서, 한 구체예에서, 방사선 치료제는 방사선 요법 과정에서 유용한 밀봉 방사선원, 방사성 동위원소, 방사성 약제, 방사선 민감화제 등으로부터 선택된다.

[0919] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 또한 외부 빔 방사선 또는 X-선 방사선에 의해 수행되는 방사선 요법; 근접요법; 및 전신 방사성 동위원소 요법을 비롯한 방사선 요법과 조합된 상기 기재된 A2AR 억제제의 용도를 제공한다.

[0920] ***조합물***

[0921] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 항암제를 포함한다.

[0922] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 면역치료제를 포함한다.

[0923] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 체크포인트 억제제, 바람직하게는 PD-1, PD-L1, CTLA-4의 또는 TIGIT의 억제제, 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0924] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 아데노신-생성 효소 억제제, 바람직하게는 적어도 하나의 CD39의 억제제, 가령, 예를 들어, ARL67156 및 POM-1을 포함한다.

[0925] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 화학치료제를 포함한다.

[0926] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 항암 항생제, 가령, 예를 들어, 독소루비신을 포함한다.

[0927] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 항암 백금 배위 화합물, 가령, 예를 들어, 옥살리플라틴을 포함한다.

[0928] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 상기 정의된 적어도 하나의 면역치료제 및 상기 정의된 적어도 하나의 화학치료제를 포함한다.

[0929] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 상기 정의된 적어도 하나의 체크포인트 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 화학치료제를 포함한다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 적어도 하나의 PD-L1, CTLA-4 또는 TIGIT의 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 화학치료제를 포함한다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 상기 정의된 적어도 하나의 체크포인트 억제제 및 적어도 하나를 포함한다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 상기 정의된 적어도 하나의 PD-L1, CTLA-4 또는 TIGIT의 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 항암 항생제, 가령, 예를 들어, 독소루비신을 포함한다.

[0930] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제 및 상기 정의된 적어도 두 개의 체크포인트 억제제를 포함한다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물은 상기 정의된 적어도 하나의 A2AR 억제제, 상기 정의된 적어도 하나의 PD-L1의 억제제 및 상기 정의된 적어도 하나의 TIGIT의 억제제를 포함한다.

[0931] ***약학 조성물***

[0932] 본 발명은 또한 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0933] 한 구체예에서, 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0934] (a) 적어도 하나의 A2AR 억제제,

[0935] (b) 적어도 하나의 항암제, 및

[0936] (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0937] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0938] (a) 상기 정의된, 싸이오카바메이트 유도체, 더욱 바람직하게는 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 적어도 하나의 A2AR 억제제;

[0939] (b) 상기 정의된 적어도 하나의 항암제, 가령, 예를 들어, 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제, 또는 이들의 임의의 조합물, 및

[0940] (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제.

[0941] 투약 형태의 제제에 사용하기 위한 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제는 당업자에게 명백 할 것이며; Remington's Pharmaceutical Sciences의 최신판을 참조하면 된다.

[0942] 특히, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 약학 제제에 일반적으로 사용되는 이러한 비활성 물질, 가령, 예를 들어, 공용매, 지질 담체, 항산화제, 계면활성제, 습윤제, 유화제, 완충제, pH 조절제, 보존제 (또는 방부제), 등장화제, 안정화제, 과립화제 또는 결합제, 침전 억제제, 윤활제, 붕해제, 활택제, 희석제 또는 충전제, 흡착제, 분산제, 현탁제, 증량제, 이형제, 감미제, 향미제 등을 선택적으로 함유 할 수 있다.

[0943] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 공용매를 포함한다. 바람직하게는 공용매는 카프릴릭 애시드, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 프로필렌 글리콜, 에탄올, 다이메틸설폭사이드, 다이메틸아세트아미드, 다이메틸아이소소르비드 및 이의 혼합물에서 선택된다. 한 특정 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 카프릴릭 애시드 및/또는 PEG를 포함한다. 유리하게는, 조성물이 PEG를 공용매로 포함할 때, PEG는 저 분자량이고, 바람직하게는 PEG는 PEG 400이다. 대안적 구체예에서, 조성물이 PEG를 포함할 때, 이는 보통 분자량, 바람직하게는 PEG 3350이다.

[0944] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 지질 담체

를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 지질 담체는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드이다. 이 부형제는 Gattefossé (Saint-Priest - 프랑스)에 의해 제조된 Gelucire® 44/14에 해당한다. 이러한 부형제는 또한 다음 레퍼런스로 공지되어 있다: 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 NF/USP (NF: 국립 의약품집; USP: 미국 약전); 라우로일 마크로골-32 글리세리드 EP (유럽 약전); 수소화 코코넛 PEG-32 에스터 (INCI); CAS 번호 57107-95-6. Gelucire® 44/14는 모노-, 다이- 및 트라이글리세리드와 라우르산의 PEG-32 모노- 및 다이에스터로 구성된 잘 정의된 다-성분 물질에 해당한다 (C_{12}). Gelucire® 44/14는 42.5° C 내지 47.5° C 범위 (평균 44° C)의 용융점 및 14의 친수성/친유성 비 (HLB) 값을 가진다.

[0945] 또 다른 구체예에서, 지질 담체는 비타민 E TPGS이다. 이 부형제는 또한 다음과 같은 레퍼런스로 공지되어 있다: D-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트; 토코페솔란; 토코퍼솔란; VEGS; α-[4-[[(2R)-3,4-다이하이드로-2,5,7,8-테트라메틸-2-[(4R,8R)-4,8,12-트라이메틸트라이데실]-2H-1-벤조피란-6-일]옥시]-1,4-다이옥소부틸]-ω-하이드록시-폴리(옥시-1,2-에탄다이일); 숙시닉 애시드 링커를 통해 폴리에틸렌 글리콜 1000에 접합되는, 비타민 E로부터 형성된 비타민 E PEG 숙시네이트. 비타민 E TPGS는 37-41°C 범위의 용융점 및 13의 친수성/친유성 비 (HLB)를 가진다.

[0946] 한 구체예에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함하며; 바람직하게는 항산화제는 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화 하이드록시아니솔 (BHA), 시트릭 애시드, 소듐 메타바이설파이트, 아스코르빅 애시드, 메싸이오닌 및 비타민 E에서 선택되고; 더욱 바람직하게는 항산화제는 BHT이다.

[0947] 일부 구체예들에서, 계면활성제, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 소르비탄 에스터, 소듐 도쿠세이트, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 (20, 80, 등), 폴록사머 (188, 407 등), 플루로닉 폴리올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에터 (TWEEN®-20, TWEEN®-80, 등), 비타민 E TPGS (비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트), 크레모포어 RH40 (폴리옥실 40 수소화 캐스터 오일), 크레모포어 EL (폴리옥실 35 수소화 캐스터 오일), 폴리에틸렌 글리콜 660 12-모노스테아레이트, 솔루톨 HS15 (폴리옥시에틸화 12-하이드록시스테아릭 애시드), 라브라솔 (카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드), 라브라필 M1944 (올레오일 폴리옥실-6 글리세리드), 폴리락티드 폴리에틸렌 글리콜 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 (Soluplus®가 첨가된다.

[0948] 일부 구체예들에서, 습윤제, 가령, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 비타민 E TPGS, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 407이 첨가된다. 바람직한 습윤제는 폴록사머 407이다.

[0949] 일부 구체예들에서, 유화제, 가령, 예를 들어, 카보머, 카라기난, 라놀린, 레시틴, 미네랄 오일, 올레산, 올레일 알콜, 펙틴, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 소르비탄 에스터, 트라이에탄올아민, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 다이라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트가 첨가된다. 바람직한 유화제는, 예를 들어, 폴록사머, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 다이라우레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트이다.

[0950] 일부 구체예들에서, 완충제는 생리적 조건에 가까운 범위에서 pH를 유지하는데 사용된다. 적합한 완충제에는, 유기 및 무기산 모두 그리고 이의 염들, 가령, 시트레이트 완충제 (예컨대, 모노소듐 시트레이트-다이소듐 시트레이트 혼합물, 시트릭 애시드-트라이소듐 시트레이트 혼합물, 시트릭 애시드-모노소듐 시트레이트 혼합물, 등), 숙시네이트 완충제 (예컨대, 숙시닉 애시드-모노소듐 숙시네이트 혼합물, 숙시닉 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 숙시닉 애시드-다이소듐 숙시네이트 혼합물, 등), 타르트레이트 완충제 (예컨대, 타르타릭 애시드-소듐 타르트레이트 혼합물, 타르타릭 애시드-포타슘 타르트레이트 혼합물, 타르타릭 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 등), 푸마레이트 완충제 (예컨대, 푸마릭 애시드-모노소듐 푸마레이트 혼합물, 푸마릭 애시드-다이소듐 푸마레이트 혼합물, 모노소듐 푸마레이트-다이소듐 푸마레이트 혼합물, 등), 글루코네이트 완충제 (예컨대, 글루코닉 애시드-소듐 글리코네이트 혼합물, 글루코닉 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 글루코닉 애시드-포타슘 글리코네이트 혼합물, 등), 옥살레이트 완충액 (예컨대, 옥살릭 애시드-소듐 옥살레이트 혼합물, 옥살릭 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 옥살릭 애시드-포타슘 옥살레이트 혼합물, 등), 락테이트 완충제 (예컨대, 락틱 애시드-소듐 락테이트 혼합물, 락틱 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 락틱 애시드-포타슘 락테이트 혼합물, 등) 및 아세테이트 완충제 (예컨대, 아세틱 애시드-소듐 아세테이트 혼합물, 아세틱 애시드-소듐 하이드록사이드 혼합물, 등)가 포함된다. 추가적으로, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제 및 트라이메틸아

민 염, 가령, Tris가 사용될 수 있다.

[0951] 일부 구체예들에서, pH 조절제, 가령, 예를 들어, 소듐 하이드록사이드, 소듐 바이카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 포타슘 하이드록사이드, 메글루민, 소듐 카보네이트, 시트릭 애시드, 타르타릭 애시드, 아스코르빅 애시드, 푸마릭 애시드, 숙시닉 애시드 및 말릭 애시드가 첨가된다.

[0952] 일부 구체예들에서, 보존제는 미생물 성장을 저지하기 위해 첨가된다. 본 발명과 함께 사용하기에 적합한 보존제에는 페놀, 벤질 알콜, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 할라이드 (예컨대, 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤, 가령, 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 사이클로헥산올, 및 3-펜탄올이 포함된다.

[0953] 일부 구체예들에서, 때때로 “안정화제”로 공지된 등장화제가 첨가되며 이는 다가 당알코올, 예를 들어, 3가 이상의 당 알코올, 가령, 글리세린, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 넓은 범주의 부형제들을 지칭하는 것으로 그 범위가 기능면에서 증량제로부터 첨가제에 이를 수 있으며 치료제를 용해시키거나 또는 변질 및 용기 벽에 대한 부착을 막는데 도움을 주거나 활성 성분의 침전, 입자 성장 또는 응집을 억제함에 도움을 준다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알콜 (상기 열거); 아미노산가령, 아르기닌, 라이신, 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 등; 유기 당 또는 당 알콜, 가령, 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등, 사이클리톨, 가령, 이노시톨 포함; 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 폴리머; 황 함유 환원제, 가령, 우레아, 글루타티온, 티옥틱 애시드, 소듐 싸이오글리콜레이트, 싸이오글리세롤, α-모노싸이오글리세롤 및 소듐 싸이오 설페이트; 저 분자량 폴리펩타이드 (예컨대, 10개 잔기들 또는 그보다 적은 잔기의 펩타이드); 단백질 가령, 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 가령, 폴리비닐피롤리돈; 폴록사머 407; 셀룰로스 유도체, 가령, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 카르복시메틸셀룰로스 (Na/Ca); 단당류, 가령, 자일로스, 만노스, 프럭토스, 글루코스; 이당류, 가령, 락토스, 말토스, 수크로스 및 삼당류, 가령, 라피노스; 다당류, 가령, 덱스트란; 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에터-블록-폴리(D-L-락티드) 코폴리머; 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-다이메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1 일 수 있다. 바람직한 안정화제는, 예를 들면, 글리세롤; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐피롤리돈; 셀룰로스 유도체, 가령, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 카르복시메틸셀룰로스 (Na/Ca); 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에터-블록-폴리(D-L-락티드) 코폴리머; 및 폴리(부틸 메타크릴레이트-코-(2-다이메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트) 1:2:1, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머이다.

[0954] 일부 구체예들에서 과립화제/결합제(들), 가령, 예를 들어, 전분, 검 (천연, 반합성 및 합성 포함), 미세결정질 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리머, 가령, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머 등이 첨가된다. 바람직한 과립화제는 예를 들면, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 포비돈 및 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머이다.

[0955] 일부 구체예들에서 침전 억제제, 가령, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 메틸셀룰로스를 비롯한 셀룰로스의 수용성 유도체, 및 수용성 폴리머, 가령, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 폴리비닐아세테이트 코폴리머, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 또는 폴록사머 407이 첨가된다. 바람직한 침전 억제제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스이다.

[0956] 일부 구체예들에서 윤활제, 가령, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 에스터, 베헤노일 폴리옥실-8 글리세리드 Nf (Compritol HD5 ATO), 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 첨가된다.

[0957] 일부 구체예들에서 붕해제, 가령, 예를 들어, 합성물질, 가령, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스 포비돈, 크로스 카멜로스 소듐, 콜리돈 CL, 및 천연 유래 물질, 가령, 로커스트 빈 검 등이 첨가된다.

[0958] 일부 구체예들에서 윤활제, 가령, 예를 들어, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 전분 등이 첨가된다.

[0959] 일부 구체예들에서 희석제 (또는 충전제), 가령, 예를 들어, 덱스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스, 이염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트 탈수화물, 전분 등이 첨가된다.

[0960] 일부 구체예들에서 흡착제, 가령, 예를 들어, 실리콘 다이옥사이드, 정제 알루미늄 실리케이트 등이 첨가된다.

[0961] 일부 구체예들에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 정제 형태로 존재하며 정제화 부형제, 가령, 예를 들어, 과립화제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 윤활제, 희석제, 흡착제 등이 첨가된다.

[0962] 일부 구체예들에서 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 캡슐 형태이며, 여기서 캡슐 쉘은 젤라틴으로부터 또는 셀룰로오스와 같은 비-동물 유래 생성물로부터 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 그의 유도체로부터 구성된다. 다른 성분들, 가령, 가소제로 작용하는 폴리에틸렌글리콜; 불투명도 및 색상 차별화를 제공하는 안료, 가령, 티타늄 다이옥사이드 또는 아이언 다이옥사이드; 윤활제, 가령, 카르나우바 왁스; 겔화제, 가령, 카라기난 및 습윤제, 가령, 소듐 라우릴 설페이트가 캡슐 쉘에 포함될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 조합물을 포함하는 약학 조성물은 캡슐로 제제화되며, 이 때 캡슐 쉘은 젤라틴으로부터 구성되며 추가 성분, 가령, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 소듐 라우릴 설페이트가 선택적으로 캡슐 쉘에 포함된다.

[0963] 비 제한적인 예로서, 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물은 경구 투여, 비경구 투여 (가령, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 정맥내 주입), 국소 투여 (안구 포함), 직장 투여, 흡입, 피부 패치, 임플란트, 좌약 등에 의한 투여에 적합한 형태 일 수 있다. 이러한 적합한 투여 형태 -투여 방식에 따라 고체, 반고체 또는 액체 일 수 있음-뿐만 아니라 이의 제조에 사용하기 위한 방법 및 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 명백 할 것이다; Remington's Pharmaceutical Sciences의 최신판을 참조하라.

[0964] 상기 조성물은 그 내부에 함유된 활성 화합물 (들)의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화 될 수 있다.

[0965] 한 구체예에 따르면, 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 경구 투여에 적합한 형태는 고체, 반고체 또는 액체 일 수 있다. 이러한 형태의 일부 바람직하지만 비 제한적인 예는 액체, 페이스트 또는 고체 조성물, 특히 정제, 연장 또는 지속 방출을 위해 제형화 된 정제, 캡슐 (연질 및 경질 젤라틴 캡슐 포함), 환약, 당의정, 로젠지, 사세, 카슈, 분말, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 엘릭서, 에멀젼, 용액 및 현탁액을 포함한다.

[0966] 또 다른 구체예에 따르면, 상기 조합물을 포함하는 약학적 조성물은 주사, 특히, 정맥내, 근육내, 복강내, 흉막내, 피하, 경피 주사 또는 주입에 의해 대상체에게 주사되는 주사에 적합한 형태이다.

[0967] 본 발명의 약학 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 볼루스로서 투여 및/또는 연속 투여용의 멸균 주사 용액 및 멸균 포장된 분말 (일반적으로 사용 전에 재구성됨)을 포함한다.

[0968] 본 발명의 약학 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 용액 또는 수성 또는 유성 현탁액 일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화 될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 약학적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액 일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해 합성 모노- 또는 다이글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정유가 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산은, 특히, 폴리옥시에틸화 버전에서 올리브 오일 또는 캐스터 오일과 같은 천연의 약학적으로 허용되는 오일에서와 같은 주사제 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 가령, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 에멀젼 및 현탁액을 비롯한 약학적으로 허용되는 투여 형태의 제형에서 일반적으로 사용되는 이와 유사한 분산제를 함유 할 수 있다. 기타 일반적으로 사용되는 계면활성제, 가령, 약학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투약 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 Tweens, Spans 및 기타 유화제 또는 생체이용률 향상제도 제제화에 사용될 수 있다.

[0969] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물은 국소 투여에 적합한 형태이다. 국소 투여에 적합한 형태의 예에는 액체, 페이스트 또는 고체 조성물, 더욱 특히 수용액, 점안액, 분산액, 스프레이, 연고, 크림, 로션, 마이크로 캡슐, 마이크로 또는 나노 입자, 폴리머 패치, 또는 제어 방출 패치 등이 포함된다.

[0970] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물은 직장 투여에 적합한 형태이다. 직장 투여에 적합한 형태의 예는 좌약, 미세 관장, 관장, 겔, 직장 폼, 크림, 연고 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0971] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물은 흡입에 의한 투여에 적합한 형태이

다. 흡입 투여에 적합한 형태의 예는 에어로졸을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0972] 본 발명의 약학 제제는 바람직하게는 단위 투약 형태이고, 그리고 예를 들어, 상자, 블리스터, 바이알, 병, 사세, 앰플 또는 임의의 다른 적절한 단일 투여 또는 다회 투여 홀더 또는 용기 (올바른 라벨이 붙을 수 있음)에; 선택적으로 제품 정보 및/또는 사용 지침이 포함된 하나 이상의 전단지와 함께 적절하게 포장 될 수 있다.

[0973] ***부분들의 키트***

[0974] 본 발명은 또한 본 발명의 조합물을 포함하는 부분들의 키트에 관한 것이다.

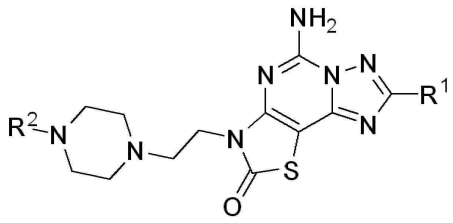
[0975] 한 구체예에서, 본 발명의 부분들의 키트는 다음을 포함한다:

[0976] (a) 적어도 하나의 A2AR 억제제를 포함하는 제 1 부분, 및

[0977] (b) 적어도 하나의 항암제를 포함하는 제 2 부분.

[0978] 한 바람직한 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 부분들의 키트를 제공한다:

[0979] (a) 싸이오카바메이트 유도체, 더욱 바람직하게는 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체인, 적어도 하나의 A2AR 억제제를 포함하는 제 1 부분



[0980] (I)

[0981] 또는 상기 정의된, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및

[0982] (b) 상기 정의된 적어도 하나의 항암제, 가령, 예를 들어, 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 제 2 부분.

[0983] 한 구체예에서, 제 1 부분은 A2AR 억제제, 바람직하게는 상기 정의된 화학식 (I)의 싸이오카바메이트 유도체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0984] 상기 부분 키트의 제 1 부분의 약학 조성물의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 보조제는 본 발명의 약학 조성물에 관하여 상기 열거된 것들 일 수 있다.

[0985] 유사하게, 부분 키트의 제 1 부분의 약학 조성물의 투여 형태 및 투여 경로는 본 발명의 약학 조성물과 관련하여 상기 열거된 것들 일 수 있다.

[0986] 한 구체예에서, 제 2 부분은 상기 정의된 적어도 하나의 항암제를 포함한다. 항암제 유형에 따라, 키트의 제 2 부분은 약학 조성물 형태로 존재할 수 있다. 이러한 약학 조성물의 부형제, 투여 형태 및 투여 경로는 당업자에게 명백 할 것이며 (Remington's Pharmaceutical Sciences의 최신판 참조), 특히 본 발명의 약학 조성물과 관련하여 상기 열거 된 것일 수 있다.

[0987] 일 구체예에 따르면, 본 발명의 키트는 하나 이상의 추가 항암제를 포함하는 하나 이상의 추가 부분들을 포함할 수있다. 예를 들어, 키트는 (a) 화학식 (I)의 A2AR 억제제를 포함하는 제 1 부분; (b) 면역치료제를 포함하는 제 2 부분; 및 (c) 화학치료제를 포함하는 제 3 부분을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 (a) 화학식 (I)의 A2AR 억제제를 포함하는 제 1 부분; (b) 체크포인트 억제제를 포함하는 제 2 부분; 및 (c) 화학치료제를 포함하는 제 3 부분을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 (a) 화학식 (I)의 A2AR 억제제를 포함하는 제 1 부분; (b) 체크포인트 억제제를 포함하는 제 2 부분; 및 (c) 상이한 체크포인트 억제제를 포함하는 제 3 부분을 포함할 수 있다.

[0988] 하기 설명하는 바와 같이, 상이한 키트 부분들의 투여는 유사하거나 상이한 투여 형태로 동일한 투여 부위 또는 상이한 부위에서 유사하거나 상이한 투여시기 (즉, 각 성분의 유사하거나 상이한 투여 횟수)로 동시에 또는 적시에 시차를 두고 이루어질 수 있다.

[0989] ***요법 및 용량***

[0990] 본 발명의 내용에서, A2AR 억제제 및 항암제의 투여는 하기 보다 상세히 설명하는 바와 같이, 유사하거나 상이한 투여 형태로 동일한 투여 부위 또는 상이한 부위에서 유사하거나 상이한 투여시기 (즉, 각 성분의 유사하거나 상이한 투여 횟수)로 동시에 또는 적시에 시차를 두고 일어날 수 있다.

[0991] A2AR 억제제 및 항암제에 의해 유도된 별도의 메커니즘이 서로 부정적인 영향을 받지 않도록 하기 위해, 항암제 및 A2AR 억제제는 바람직하게는 별도로 시간에 따라 (시간차 방식으로), 즉 순차적으로 투여되고, 및/또는 상이한 투여 부위에 투여된다. 이것은 A2AR 억제제가 예를 들어, 항암제 이전, 동시 또는 이후, 또는 그 역으로 투여 될 수 있음을 의미한다. 대안적으로 또는 추가적으로, A2AR 억제제 및 항암제는 바람직하게는 시간차 방식으로 투여 될 때 상이한 투여 부위에, 또는 동일한 투여 부위에 투여 될 수 있다.

[0992] 한 구체예에서, A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같이 면역치료제 이전에 및/또는 이와 동시에 투여되어야 한다. 한 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제이고 A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같은 체크포인트 억제제가 투여되는 날 이전에 또는 이와 동일한 날에 투여되어야 한다.

[0993] 한 구체예에서, A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같이 면역치료제 이전에 및/또는 이와 동시에 그리고 이후 연속적으로 투여되어야 한다.

[0994] 한 구체예에서, A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같은 면역치료제 이전에 또는 이와 동시에 투여되고 이후에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같은 면역치료제 이전에 또는 이와 동시에 투여되고 이후에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, A2AR 억제제는 상기 기재된 바와 같은 면역치료제 이전에 또는 이와 동시에 투여되고 이후에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개월 동안 투여된다.

[0995] 한 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제이고 A2AR 억제제는 상기 체크포인트 억제제 이전에 또는 이와 동시에 투여되어야 한다. 한 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제이고 A2AR 억제제는 상기 체크포인트 억제제 이전에 또는 이와 동시에 그리고 이후 연속적으로 투여되어야 한다. 한 구체예에서, 면역치료제는 체크포인트 억제제이고 A2AR 억제제는 상기 체크포인트 억제제 이전에 또는 이와 동시에 그리고 이후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주 동안 투여되어야 한다.

[0996] 예방 또는 치료할 병태 및 투여 형태에 따라, 본 발명의 조합물은 1일 단회 용량으로, 1일 하나 이상의 용량으로 나뉘어 투여될 수 있다.

[0997] 한 구체예에 따르면, 상기 설명된 바와 같은 치료적 유효 용량의 A2AR 억제제는 이를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료에 사용하기 위해 투여되어야 하며, 여기서 상기 A2AR 억제제는 항암제, 가령, 예를 들어, 면역치료제와 조합하여 사용된다. 그러므로, 한 구체예에서, 본 발명의 약학 조합물 또는 부분들의 키트는 상기 설명된 바와 같은 치료적 유효 용량의 A2AR 억제제 및 상기 설명된 바와 같은 치료적 유효 용량의 항암제를 포함한다.

[0998] A2AR 억제제 및 항암제의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사가 결정하는 것으로 이해 될 것이다. 특정 대상체에 대한 구체적인 용량은 다양한 요인들, 가령, 치료할 암, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 그리고 의학 분야에서 잘 공지된 요인들 등에 따라 달라진다.

[0999] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 체중 킬로 당 약 0.01 mg (mg/kg) 내지 약 5 mg/kg, 바람직하게는 약 0.08 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 0.15 mg/kg 내지 약 1.7 mg/kg 범위의 용량이다.

[1000] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 일일 체중 킬로 당 약 0.01 mg (mg/kg/일) 내지 약 5 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.08 mg/kg/일 내지 약 3.3 mg/kg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.15 mg/kg/일 내지 약 1.7 mg/kg/일 범위의 용량이다.

[1001] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 200 mg, 더욱 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 용량이다.

[1002] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 투여 당 약 1 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 투여 당 약 5 mg 내지 약 200 mg, 더욱 바람직하게는 투여 당 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 용량이다.

[1003] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용

량은, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 200 mg, 더욱 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 일일 용량이다.

[1004] 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 1, 2, 3회 또는 그 이상의 복용으로 투여되는 일일 용량이다. 한 구체예에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간이고, A2AR 억제제의 용량, 바람직하게는 치료적 유효 용량은, 1 또는 2회 복용으로 투여되는 일일 용량이다.

[1005] ***용도***

[1006] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 조합물의 약제로서의 용도이다. 그러므로, 한 구체예에서, 본 발명은 약제로서 제조하기 위한 본 발명의 조합물의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명은 약제로서 제조하기 위한 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 키트의 용도를 제공한다.

[1007] 특히, 본 발명은 암 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트를 제공한다.

[1008] 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 치료적 유효량을 필요로 하는 포유동물 종들에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

[1009] 본 발명은 또한 암 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 용도를 제공한다.

[1010] 본 발명은 또한 필요로 하는 환자에 대한 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 약학적 유효량의 투여를 포함하는, 환자에서 암 발병을 지연시키는 방법을 제공한다.

[1011] 다양한 암은 해당 분야에 공지이다. 본 발명의 방법을 사용하여 치료할 수있는 암은 고형암 및 비-고형암, 특히 양성 및 악성 고형 종양 및 양성 및 악성 비-고형 종양을 포함한다. 암은 전이성 또는 비-전이성 일 수 있다. 암은 가족성 또는 산발성 일 수 있다.

[1012] 한 구체예에서, 본 발명에 따라 치료되는 암은 고형암이다. 본원에서 사용되는 용어 "고형암"은 별개의 종양 덩어리를 형성하는 임의의 암 (악성종양이라고도 함)을 포함하는데, 덩어리를 형성하지 않고 조직에 확산적으로 침투하는 암 (또는 악성종양)과는 대조적이다.

[1013] 고형 종양의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 담도암, 뇌암 (교모세포종 및 수모세포종 포함), 유방암, 유암종, 자궁경부암, 융모막암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 신경아교종, 두경부암, 상피내종양 (보웬 병 및 파제트병 포함), 간암, 폐암, 신경 모세포종, 구강암 (편평 세포 암종 포함), 난소암 (상피 세포, 간질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포에서 발생하는 암 포함), 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암 (선암종 및 윌름스 종양 포함), 육종 (평활근육종, 횡문근육종, 지방육종, 섬유육종 및 골육종 포함), 피부암 (흑색종, 카포시 육종 및 기저세포암 및 편평 세포 암 포함), 생식 종양을 포함한 고환암 (정상피종 및 기형 종 및 융모막암종), 간질 종양, 생식 세포 종양, 갑상선암 (갑상선 선암종 및 수질 암종 포함) 및 요로상피암.

[1014] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따라 치료되는 암은 비-고형암이다. 비-고형 종양의 예는 혈액 종양을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 사용된 혈액 종양은 림프성 장애, 골수성 장애 및 AIDS 관련 백혈병을 포함하는 기술 용어이다.

[1015] 림프성 장애는 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프증식성 장애 (예컨대, 림프종, 골수종 및 만성 림프성 백혈병)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 림프종에는 예를 들어 호지킨병, 비-호지킨 림프종 및 림프구성 림프종이 포함된다. 만성 림프성 백혈병은 예를 들어, T 세포 만성 림프성 백혈병 및 B 세포 만성 림프성 백혈병을 포함한다.

[1016] 한 특정 구체예에서, 암은 유방암, 유암종, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 신경아교종, 두경부암, 간암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 갑상선암 및 요로상피암에서 선택된다.

[1017] 한 특정 구체예에서, 암은 유방암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 유암종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 자궁경부암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 자궁내막암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 신경아교종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 두경부암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 간암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 폐암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 흑색종이다. 한 특정 구체예에서, 암은 난소암

이다. 한 특정 구체예에서, 암은 췌장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 전립선암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 신장암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 위암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 갑상선암이다. 한 특정 구체예에서, 암은 요도상피암이다.

[1018] 또 다른 특정 구체예에서, 암은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다: 백혈병 및 다발성 골수종.

[1019] 한 구체예에서, 본 발명은 면역요법, 바람직하게는 암 면역요법으로서 사용하기 위한, 본원에 상기 정의된 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트에 관한 것이다.

[1020] 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 치료적 유효량을 필요로 하는 포유동물 종들에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역요법, 바람직하게는 암 면역요법의 방법에 관한 것이다.

[1021] 본 발명은 또한 면역요법, 바람직하게는 암 면역요법을 수행하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 용도를 제공한다.

[1022] 한 구체예에서, 본 발명은 암 세포의 면역 인식 및 파괴를 증가시키기 위한, 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 용도에 관한 것이다.

[1023] 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 치료적 유효량을 필요로 하는 포유동물 종들에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 세포의 면역 인식 및 파괴를 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[1024] 본 발명은 또한 암 세포의 면역 인식 및 파괴를 증가시키기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 조합물, 약학 조성물 또는 부분들의 키트의 용도를 제공한다.

[1025] 바람직하게는, 환자는 온혈 동물, 더욱 바람직하게는 인간이다.

[1026] 한 구체예에서, 본원에 기재된 A2AR 억제제를 받는 환자는 또한 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 이들의 조합을 받고 있다.

[1027] 한 구체예에서, 대상체는 면역요법에 내성이다. 한 구체예에서, 대상체는 암 면역요법에 내성이다.

[1028] 한 구체예에서, 대상체는 화학요법에 내성이다. 한 구체예에서, 대상체는 암 화학요법에 내성이다.

[1029] 한 구체예에서, 대상체는 방사선요법에 내성이다. 한 구체예에서, 대상체는 암 방사선요법에 내성이다.

[1030] 본 발명은 또한 상기 정의된 항암제, 특히, 면역치료제, 화학치료제, 항혈관신생제, 다약제 내성-관련 단백질 억제제, 방사선 치료제, 또는 이들의 임의의 조합물과 조합하여 요법에서 사용하기 위한 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[1031] 본 발명은 또한 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 이들의 조합에 의해 치료되는 환자에서 사용하기 위한 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[1032] 따라서 본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물 및 상기 항암제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 항암제에 내성이 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 상기 항암제는 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 이들의 조합이다.

[1033] 본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물을 환자에게 추가로 투여하는 단계를 포함하는, 항암제에 대한 대상체의 치료 반응을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 상기 항암제는 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 이들의 조합이다.

[1034] 본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 요법에 사용하기 위한 상기 정의된 항암제에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[1035] **도면의 간단한 설명**

도 1은 간 Hepa 1-6 동종이식 종양 모델에서 단일 제제로서 투여되는 $A_{2A}R$ 억제제 화합물 7의 항-종양 효능을 보여준다. 도 **1A**는 접종 후 시간 경과에 따른 종양 부피를 나타내는 그래프이다. 도 **1B**는 22 일차 종양 부피 분포를 보여준다.

도 2는 단일 제제로서 또는 항-PD-L1과 조합하여 사용된 화합물 7로 치료시 A20 종양 성장을 보여준다. 도 **2A**는

접종 후 시간 경과에 따른 종양 부피를 나타내는 그래프이다. 도 **2B**는 23 일차 종양 부피 분포를 보여준다.

도 3은 길항제 항-CTLA4 mAb와 조합한 화합물 8a로 치료시 EMT6 종양 성장을 보여준다. 그룹당 10 마리의 마우스 중 완전 반응자 (CR)의 수가 표시된다. 시간 경과에 따른 종양 성장: 중앙값 (도 **3A**), 비히클 (도 **3B**) 및 aCTLA-4, 3mg/kg Q3Dx2 (9, 12일차) 독립형 (도 **3C**) 또는 D와 조합으로) 화합물 8, 0.1mg/kg QDx25 (도 **3D**) 또는 화합물 8, 0.6mg/kg QDx25 (도 **3E**).

도 4는 항-PD-L1 mAb와 조합된 A2AR 억제제 화합물 8a가 A20 종양 미세환경에서 T 세포 침윤을 조절함을 보여준다. CD3+ T 세포 (도 **4A**) 및 CD8+ T 세포 (도 **4B**) 수의 절대 정량화는 독립적인 종양들 (기호는 개개 마우스를 나타냄; n=5 내지 7마리 마우스/그룹)의 10개의 고출력 필드/섹션들 (10 HPF)의 평균으로부터 계산하여 측정되었다. 중앙값 및 사분위수 범위, 맨 휘트니 (Mann Whitney) 비모수 t 검정을 사용하여 계산된 p 값을 보여준다.

도 5는 단일 제제로서 또는 옥살리플라틴과 조합하여 사용된 화합물 8b로 치료시 MCA205 종양 성장을 보여준다. 도 **5A**는 종양 세포들의 피하 접종 후 시간 경과에 따른 종양 부피 중앙값을 나타내는 그래프이다. 도 **5B-E**는 단독으로 비히클 (도 **5B**), 0.6mg/kg의 화합물 8b QDx25 (도 **5C**), 및 10mg/kg의 옥살리플라틴 QDx1 (11일차) (도 **5D**) 또는 0.6mg/kg의 화합물 8b와 조합 QDx25 (도 **5E**)로 처리된 마우스들의 개개 종양 성장 부피이다.

도 6은 0.6mg/kg의 화합물 8b QDx32, 1 mg/kg의 항-TIGIT mAb Q3Dx3 (9, 12 및 15일차), 독소루비신 6mg/kg Q3Dx2 (10 및 14일차), 및 이들의 다양한 조합들로 처리시 CT26 종양 성장을 보여준다. 도 **6A**는 종양 세포들의 피하 접종 후 시간 경과에 따른 종양 부피 중앙값을 나타내는 그래프이다. 도 **6B-D**는 비히클 (도 **6B**), 독소루비신 (도 **6C**) 또는 항-TIGIT mAb (도 **6D**)로 처리된 개개 종양 성장 부피이다. 도 **6E-G**는 독소루비신과 항-TIGIT (도 **6E**), 화합물 8b와 독소루비신 (도 **6F**)의 조합 그리고 화합물 8b, 독소루비신 및 항-TIGIT의 삼중 조합 (도 **6G**)으로 처리된 마우스들의 개개 종양 성장 부피이다.

도 7A는 CFSE 희석으로 결정된 $CD4^+$ 세포 증식 비율을 보여준다. **도 7B**는 세포 배양 상청액들에 존재하는 TNFα의 농도를 보여준다. CD39i는 CD39 억제제 ARL67156 및 POM-1의 조합물을 나타낸다. 어두운 회색 막대들은 화합물 8a 처리 웰들을 보여주는 반면, 밝은 회색 막대들은 농도-일치시킨 DMSO 처리 웰들을 나타낸다. 결과는 중복 웰들로부터 얻은 평균값 ±표준 편차로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1036] **실시예**

[1037] 이제 본 발명은 하기 실시예를 참고하면 보다 잘 이해될 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 특정 구체예를 대표하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[1038] 다음 약어들이 사용된다:

[1039] BHT: 부틸화 하이드록시톨루엔

[1040] BID: 1일 두 번 (즉, 1일 2회)

[1041] ca.: 약

[1042] CR: 완전 반응자

[1043] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[1044] EDTA: 에틸렌다이아민테트라아세틱 애시드

[1045] HPLC: 고-성능 액체 크로마토그래피

[1046] LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[1047] mAb: 단일클론 항체

[1048] mg: 밀리그램

[1049] MS: 질량 분광법

[1050] PBS: 포스페이트 완충 식염수

[1051] PEG: 폴리에틸렌 글리콜

[1052] QD: 1일 한 번 (즉, 1일 1회)

[1053] Q3D: 3일에 한 번 (즉, 3일 마다)

[1054] rpm: 분 당 회전수

[1055] TGI: 종양 성장 억제

[1056] TILs: 종양 침윤 림프구

[1057] UV: 자외선

[1058] μL: 마이크로리터

[1059] % v/v: 조성물의 총 부피에 대한 부피 백분율

[1060] % w/w: 조성물의 총 중량에 대한 중량 백분율

[1061] I. 화합물

[1062] 화학식 (I)의 화합물은 PCT/EP2018/058301에 기재된 바와 같이 제조된다.

[1063] II. 약학 조성물

[1064] II.1. 약학 조성물의 제조

[1065] 다음 성분들을 포함하는 본 발명에 따른 두 가지 조성물들이 캡슐 형태로 제조되었다 (표 2):

[1066] 표 2. 캡슐 조성 (% w/w).

성분들	1	2A	3	4	5	6	7	8
화합물 8a	10	10	10					
화합물 8a 에실레이트 염				10	10	10	10	
화합물 8a HCl 염								10
Gelucire® 44/14	71.9	80.9	71.9				89	90
비타민 E TPGS				71	71	71		
PEG 400	18	₩		18				
PEG 3350			18		18	18		
카프릴릭 애시드	₩	9						
부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT)	0.1	0.1	0.1					
폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머				1.0	1.0		1.0	
하이드록시프로필메틸셀룰로스						1.0		

[1067]

[1068] 캡슐들 2A는 Good Manufacturing Practice에 따라 기존의 혼합 및 캡슐 충전 공정을 사용하여 공통 블렌드로부터 제조되었다. 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 50 °C 이상 80 °C 이하의 생성물 온도로 용융시킨다. 이어서 카프릴릭 애시드 및 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT)을 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에 첨가하고 적합한 믹서를 사용하여 함께 혼합한다. 이후 화합물 8a를 적합한 믹서를 사용하여 함께 연속으로 혼합되는 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드/카프릴릭 애시드/BHT 혼합물에 점진적으로 첨가하여, 덩어리 또는 응집체가 관찰되지 않는 시각적으로 균일한 분포의 약물 물질을 생성한다. 그 다음 혼합을 최소 30분 동안 지속하여 약물 물질을

시각적으로 결정하여 균일하게 분포시킨다. 이어서 블렌드를 계속 혼합하면서 용융 상태로 유지하고 목표 캡슐 충전 중량까지 적절한 크기의 젤라틴 캡슐 쉘에 충전시킨다. 캡슐 충전은 용융 반고체 제형과 함께 사용하기에 적합한 기존 캡슐 충전 방법 및 장비를 사용하여 수행된다.

[1069] 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 비타민 E TPGS로 치환하여, 모든 다른 캡슐 실시예들을 제조하기 위해 동일한 과정을 수행하였다. 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 코폴리머 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 용융된 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 또는 비타민 TPGS에 필요시 첨가한다.

[1070] II.2. 약리학적 실시예

[1071] II.2.i. 진탕 플라스크에 의한 열역학적 용해도 - HPLC

[1072] 본 실시예는 화학식 (I)의 화합물이 물 또는 수성 완충액에 잘 용해되지 않으므로 상기 화합물의 제형을 제공할 필요성이 있음을 보여주는 것을 목표로 한다.

[1073] 화합물 8a (2.0 mg, 결정질 고체)를 Whatman 미니유니프렙 바이알의 하부 챔버에 칭량하였다. 450 µL의 테스트된 배지를 각 챔버에 첨가했다. 이러한 첨가 후, 미니유니프렙 바이알의 필터 피스톤을 배치하고 배양 중에 배지와 화합물이 필터와 접촉 할 수 있도록 액체 수준의 위치까지 압축했다. 샘플을 2분 동안 볼텍싱 한 후 880rpm에서 진탕시키면서 24시간 동안 실온 (ca. 22 ~ 25 ° C)에서 배양을 실시하였다. 미니유니프렙을 압축하여 HPLC 시스템에 주입 할 여과액을 준비했다. 상청액을 배지로 50배 희석하여 희석제를 만들었다. 3개의 UV 표준 용액을 저농도에서 고농도로 HPLC에 주입한 다음 희석제와 상청액을 테스트했다. 테스트 샘플들은 중복 실험으로 주사되었다.

[1074] 결과를 표 3에 나타낸다:

[1075] 표 3. 테스트 수성 배지에서 화합물 8a의 용해도.

[1076]

테스트 배지	**화합물 8a 의 열역학적 용해도 (µg/mL)**
물	< 0.6
pH 7.4	2
FaSSIF	1-10

[1077] 모든 테스트 수성 배지에서 용해도는 매우 낮으며 FaSSIF (공복 상태의 인공 장액)의 테스트는 낮은 장 용해도를 나타낸다.

[1078] II.2.ii. 경구 투약 후 개에서 노출

[1079] 이 분석의 목적은 본 발명의 약학 조성물을 경구 투여한 후 개에서의 노출을 결정하는 것이다. 개는 위산의 분비를 자극하기 위해 캡슐 제제의 투여 직전에 펜타 가스트린과 함께 투여받는다.

[1080] 5마리의 수컷 비글 개 (>6 월령, 7-9 kg 체중)들에게 경구 투약일 전날 오후에 (3:30 내지 4:00 pm) 먹이를 주고 남은 먹이는 경구 투약일 전날 약 7:00 pm에 제거하였다. 먹이는 4-시간 채혈이 끝날 때까지 보류되었다.

[1081] 펜타가스트린 (Sigma, 1 mg)을 10% (v/v) 암모늄 하이드록사이드 (NH_4OH)/90% (v/v) 포스페이트 완충 식염수 (PBS)의 200 µL (0.200 mL) 용액에 용해시켰다. 이후 이러한 스톡 용액 0.12 mL를 4.88 mL의 PBS 용액을 첨가하여 희석시킨 다음, 바이알을 볼텍싱하였다. 용액을 0.22 µm 주사기 필터를 통해 멸균 호박색 유리 혈청병으로 여과하였다 (층류 후드하에). 캡슐을 투여하기 전 약 30분 (± 2 분)에 근육내 주사에 의해 6 µg/kg의 펜타가스트린을 동물에게 투여하였다.

[1082] 투약 캡슐 제제 (80mg/개, 즉 약 10mg/kg의 동물)은 캡슐을 개의 인후 뒤쪽에 배치한 다음 이것을 엄지나 검지를 사용하여 인두를 지나 밀어서 투여하였다. 투약을 용이하게 하기 위해 캡슐을 물로 적셨다. 복용량을 투여한 후 필요한 경우 강아지의 목을 부드럽게 쓰다듬거나 턱 아래를 두드려 삼킴을 유도했다. 캡슐 투여 직후, 물 (4 mL/kg) 또는 pH 2.5 (4 mL/kg)의 HCl 수용액을 동물 입에 넣어 캡슐 삼키기를 돕는다. 투여 후 동물의 입을 검사하여 복용량을 삼켰는지 확인했다.

[1083] 표 4에 표시된 시점에서 혈액을 습식 얼음상에서 포타슘 (K_2) EDTA*$2H_2O$ (0.85-1.15 mg)를 함유하는 튜브 (Jiangsu Kangjian medical Supplies co., LTD)에 수집하고 수집 후 1 시간 이내에 원심분리하여 혈장을 처리했다 (2 내지 8° C에서 10분 동안 3,000 xg). 혈장 샘플 (0.2 mL)을 라벨된 폴리프로필렌 마이크로-원심분리 튜브로 옮기고 생체-분석시까지 -60 ° C 이하에서 냉동보관하였다.

[1084] 혈장 중의 화합물 8a 농도를 LC-MS/MS로 정량하였다. 측정된 농도들 (5마리 개의 평균)을 표 4에 표시하고, 주요 약동학적 매개변수들을 표 5에 나타낸다.

[1085] 표 4. 혈장 중의 화합물 8a 농도.

[1086]

시점 (h)	제제 1 농도 (ng/mL)	제제 2A 농도 (ng/mL)
0.25	94.7	94.4
0.50	431	292
1.0	242	384
2.0	161	108
4.0	9.91	10.5
8.0	3.42	3.45
12	4.68	<1

[1087] 표 5. 약동학적 매개변수.

[1088]

	제제 1	제제 2A
용량 (mg/개) (활성 성분)	80	80
추가 액체	물	수성 HCl pH 2.5
C_{max} (ng/mL)	481	674
T_{max} (h)	0.9	1
AUC_{last} (h*ng/mL)	554	1818
AUC_{inf} (h*ng/mL)	561	1823

[1089] C_{max}: 투여 후 얻은 활성 성분의 최대 혈장 농도; T_{max}: C_{max}에 도달하는 시간; AUC: 곡선 아래 면적, 농도-시간 곡선의 적분에 해당 (AUC_{last}: 최종 샘플까지 그린 AUC; AUC_{inf}: 무한 시간까지의 AUC)

[1090] 상기 결과는 본 발명의 약학 조성물의 사용이 싸이오카바메이트 A2A 억제제의 적합한 경구 생체이용률을 가능하게 함을 명확히 입증한다.

[1091] III. 항암제와의 조합물 - 생체내 연구

[1092] *결과의 요약:*

[1093] 3 mg/kg BID의 화합물 7은 동종이식 숙주에서 비히클 대조군과 비교하여 HEPA-1-6 종양의 성장을 상당히 지연시켰다.

[1094] 항-PD-L1과 조합된 화합물 7은 0.3 mg/kg BID 및 3 mg/kg BID에서 항-종양 활성을 나타내어 A20 동종이식 마우

스 림프종 모델에서 항-PD-L1 대조군에 비해 종양 성장을 상당히 지연시켰다.

[1095] 항-CTLA-4와 조합된 화합물 8a는 0.1 mg/kg에서 항-종양 활성을 나타내었고 0.6 mg/kg에서 시작하여 EMT6 동종이식 마우스 유방암 모델에서 종양 성장을 용량 의존 방식으로 상당히 지연시켰다. 또한, 치료된 마우스에서 재접종 후 성장을 방지하였는데, 이는 특이적 기억 반응의 유도를 시사한다.

[1096] 항-PD-L1과 조합시 메커니즘을 추가로 설명하면, 화합물 8a는 3mg/kg BID에서 FOXP3 발현 세포의 효과없이 CD3+ 및 CD8+ 세포 침투를 상당히 증가시켰다.

[1097] 옥살리플라틴과 조합된 화합물 8b는 MCA205 동종이식 마우스 섬유육종 암 모델에서 종양 성장을 지연시킴으로써 0.6 mg/kg에서 상당한 항종양 활성을 나타냈다.

[1098] 옥소루비신과 조합된 화합물 8b는 CT26 동종이식 마우스 결장암 모델에서 종양 성장을 지연시킴으로써 0.6 mg/kg에서 상당한 항종양 활성을 나타냈다. 동일한 실시예에서, 독소루비신, 1mg/kg의 항-TIGIT mAb 및 0.6mg/kg의 화합물 8b의 삼중 조합은 CT26 동종이식 마우스 결장암 모델에서 독소루비신 및 화합물 8b 또는 독소루비신 및 항-TIGIT mAb의 이중 조합에 비해 현저히 향상된 항종양 활성을 나타냈다.

[1099] III.1. 동종이식 HEPA1-6 마우스 간 종양 모델

[1100] 본 연구는 마우스 간종 모델 (NCR-A2A-032)에서 화합물 7의 항-종양 활성을 평가했다.

[1101] C57BL/6 암컷 마우스 (8주령)의 오른쪽 옆구리 영역에 Hepa 1-6 종양 세포를 피하 접종하였다 (0일차). 종양 크기가 약 50 mm^3에 도달할 때 (4일차), 마우스들을 무작위로 실험 그룹들에 할당하고 4일차부터 25일차까지 치료를 시작했다. 마우스들에게 비히클을 p.o. (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3)로 또는 0.3 및 3 mg/kg의 화합물 7을 p.o., BIDx 21로 투여하였다.

[1102] 3 mg/kg에서, 화합물 7은 22일차에 44%의 종양 성장 억제 (TGI)를 가지는 유의한 항종양 효능을 나타내었다 (p = 0.024). (도 1A 및 1B).

[1103] III.2. 항-PD-L1과의 조합에서 동종이식 A20 실험적 림프종 모델

[1104] 본 연구에서 화합물 7의 항-종양 효능을 단일 제제로서 (단일요법) 또는 길항제 항-예정사-리간드 1 (항-PD-L1) 단일클론 항체 (10F.9G2, BioXcell)와의 조합물로서 B 세포 림프종 모델(NCR-A2A-031)에서 평가하였다.

[1105] BALB/c 암컷 마우스 (8주령)의 오른쪽 하부 옆구리 영역에 A20 마우스 B-세포 종양 세포를 피하 접종하였다 (0일차). 종양들이 약 50 mm^3 의 크기에 도달하였을 때 (7일차), 마우스들을 무작위로 그룹들에 할당하고 치료를 시작했다. 마우스들에게 대조군으로 비히클을 p.o. (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3)로 또는 0.3 및 3 mg/kg의 화합물 7을, p.o. BIDx 21로 (7 내지 28일차) 또는 5mg/kg의 항-PD-L1 mAb를 i.p., Q3Dx3로 (9, 12, 15일차) 단일 제제로서 또는 조합으로서 투여하였다.

[1106] 항-PD-L1 mAb와 조합하여 0.3 mg/kg, BID로 p.o. 투여된 화합물 7은 항-종양 활성 (TGI = 76%, 23일차에 결정)을 나타내었으나 항-PD-L1 단일 요법 (TGI = 49%)과 비교하여 통계적 유의성 (p = 0.106)에 도달하지 않았다.

[1107] 항-PD-L1 mAb와 조합하여 3 mg/kg BID로 투여된 화합물 7은, 단일 제제 항-PD-L1 mAb (TGI = 23일차에 관찰시 각각 82 및 49%)와 비교하여, 유의한 항종양 활성 개선 (TGI에 있어 p = 0.039 그리고 종양 성장의 총 종양 성장 억제에 있어 p = 0.0008)을 보였다 (도 2A 및 2B).

[1108] 통계적 분석은 또한 화합물 7이 항-PD-L1 mAb와 상승작용하여, 확립된 A20 동종이식 종양의 성장을 유의하게 억제함을 나타내었다 (p = 0.017).

[1109] III.3. 항-CTLA-4와의 조합에서 동종이식 EMT6 유방암 모델

[1110] 화합물 8a의 항-종양 효능은 삼중 음성 유선암 모델에서 항-세포독성 T 림프구-관련 항원-4 (CTLA-4) 길항제 mAb (9H10, BioXcell)와 조합하여 평가되었다.

[1111] 8 주령의 암컷 BALB/c 마우스들의 오른쪽 하부 유선 지방 패드에 EMT6 유선 종양 세포들을 동소위 접종하였다 (0일차). 종양이 약 60 mm^3의 크기에 도달하였을 때 (9일차), 마우스들을 무작위로 그룹에 할당하였다. 마우스들에게 대조군 비히클 p.o. (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3) 또는 항-CTLA-4 mAb를 3 mg/kg i.p.,

Q3Dx2 (9, 12일차) 단독으로 또는 0.1 mg/kg p.o. QDx25 또는 0.6 mg/kg p.o. QDx25의 화합물 8a와 조합하여 투여하였다.

[1112] 항-CTLA4 단독 (CR = 3, 평균 TGI = 72%, 31일차에 결정시)에 비해 항-CTLA-4와 조합된 화합물 8a는 0.6 mg/kg로 투여시 (p = 0.0153, 31일차에 결정시 평균 TGI = 99% - 완전 반응자 (CR) = 7/10) 종양 성장을 유의하게 감소시켰다 (도 3A, 3B, 3C 및 3E). 단일 제제로서 항-CTLA4 mAb에 비해 항-CTLA-4 mAb와 조합된 0.1 mg/kg의 화합물 8a (상기와 같음)는 통계적 유의성 (p = 0.8665)에 도달하지 못하였으나, 이는 CR = 5 (n = 10마리 마우스 그룹) 및 평균 TGI = 85%에 도달하였다 (도 3A 및 3D). 또한 용량들 간에 통계적으로 유의한 차이도 없었다. 이것은 화합물 8a가 항-CTLA4 mAb와 조합시 0.1 mg/kg에서 시작하여 생체내 활성을 이미 나타냄을 시사한다 (도 1).

[1113] 완전 반응자들 (치료 마우스들)을 EMT6 종양 세포 (특이적 항원) 또는 관련없는 결장 CT26 세포 (비-특이적 항원)로 재공격접종시, 이전에 항-CTLA-4 mAb와 조합된 0.1 및 0.6 mg/kg의 화합물 8a로 처리된 마우스들은 관련없는 CT26 세포의 공격접종에 대해 보호되지 않았으나 (100% 종양 발생) EMT6 세포 (종양 형성 없음)의 경우 각각 마우스의 66% (0.1 mg/kg) 및 100% (0.6 mg/kg)에서 완전히 거부되었다.

[1114] 그러므로 화합물 8a는 항-CTLA-4 길항제 mAb와 조합시 확립된 EMT6 동종이식 종양들의 성장을 유의하게 억제하였으며 장기 기억 반응을 유도하여 지속적인 특이적 항종양 반응을 초래한다.

[1115] III.4. A20 림프종 모델에서 종양 성장을 감소시키기 위한 화합물 8A의 작용 메커니즘

[1116] 화합물 8a (또는 이의 라세미 혼합물, 화합물 7)가 여러 실험적 종양 모델들에서 우수한-내성 용량에서 항-종양 활성을 나타내었음을 확인하였으므로, 본 연구는 이러한 효과를 담당하는 작용 메커니즘을 평가하였다.

[1117] 화합물 8a를 B 세포 림프종 종양 모델에서, 단일 제제 및 길항제 항-PD-L1 mAb와의 조합으로써 평가하였다. A20 종양-보유 마우스 (종양 크기 약 70 mm^3, 접종 후 12일차)들을 대조군 비히클 p.o. (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3) 또는 1mg/kg의 항-PD-L1 mAb로 i.p., Q3Dx3 (14, 17 및 20일차) 및 3 mg/kg 단일 제제 또는 항-PD-L1 mAb와 조합된 화합물 8a로 p.o., BIDx10 처리하였다. IHC 염색을 통해 총 $CD3^+$ T 세포, $CD8^+$ T 세포 및 $FOXP3^+$ Treg 세포를 포함한 종양-침윤 림프구 (TIL)를 특성화하고 반-정량 기법을 사용하여 비교하였다.

[1118] 단일 제제 요법으로서 3 mg/kg의 화합물 8a는 종양 환경에서 $CD3^+$ 및 $CD8^+$ TIL에 대해 중간 정도의 효과를 보였지만 침윤의 증가는 유의도에 도달하지 못했다. 3 mg/kg의 화합물 8a와 항-PDL-1 mAb의 조합은 단일 제제로 사용되는 항-PDL-1 mAb와 비교하여 종양에서 $CD3^+$ T 세포 (p = 0.0068) 및 $CD8^+$ T 세포 (p = 0.0035) 침윤에서 상당한 증가를 보여주었다 (도 4A 및 4B). 단일 제제 또는 조합 처리에서 Treg 침윤에 있어 통계적으로 유의미한 변화가 전혀 나타나지 않았다.

[1119] 이러한 결과는 aPDL-1 mAb와 조합된 화합물 8a가 TIL 침윤을 증가시킴으로써 종양 미세환경의 면역억제 특성을 유의하게 조절한다는 것을 강력하게 시사한다.

[1120] III.5. 옥살리플라틴과의 조합에서 동종이식 MCA205 실험 섬유육종 모델

[1121] 확립된 뮤린 동종이식 MCA205 섬유육종 종양 모델에서 옥살리플라틴과 조합된 화합물 8b의 항-종양 효능을 평가하였다.

[1122] MCA205 종양 세포를 C57BL/6 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 접종하였다. 종양이 약 80 mm^3의 평균 크기에 도달하였을 때, 마우스들을 무작위로 그룹에 할당하였다. 마우스들에게 대조군으로 비히클 p.o. (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3) 또는 0.6 mg/kg의 화합물 8b, QDx25 (11-36일차)로 또는 10mg/kg의 옥살리플라틴을 i.p. QDx1로 (11일차) 단일 제제로서 또는 조합으로서 투여하였다.

[1123] D11일차에 i.p. 단일 투여로 제공된 옥살리플라틴은 비히클에 비해 종양 성장에 있어서 유의한 지연을 나타내었다 (p = 0.0202) (도 5).

[1124] 옥살리플라틴과 조합하여 연속 25일 동안 0.6mg/kg로 일일 1회 (QD) p.o. 투여된 화합물 8b는 비히클에 비해 유의한 종양 성장 지연을 나타내었으며 (p < 0.0001) 또한 옥살리플라틴 단일요법에 비해 유의한 종양 성장을 나타내었다 (p = 0.0284) (도 5).

[1125] III.6. 독소루비신 및/또는 항-TIGIT MAb와의 조합에서 동종이식 CT26 실험 결장암 모델

[1126] 본 연구에서 결장 종양 모델 (CT26)에서 화학치료제, 독소루비신과 조합된 그리고 항-TIGIT mAb와 조합된 화합물 8b의 항-종양 효능을 평가하였다.

[1127] BALB/c 암컷 마우스 (8주령)의 오른쪽 하부 옆구리 영역에 CT26 마우스 종양 세포를 피하 접종하였다 (0일차). 종양들이 약 90 mm^3 의 크기에 도달하였을 때 (9일차), 마우스들을 무작위로 그룹들에 할당하고 치료를 시작했다. 마우스들에게 대조군으로 비히클을 p.o.로 (10% DMSO, dH_2O 중 10% 솔루톨 HS15 pH3) 또는 6mg/kg 독소루비신을 i.v., Q4Dx2로 (10 및 14일차) 또는 1 mg/kg의 항-TIGIT mAb, 29527 (US10329349 참고)을 i.p. Q3Dx3로 (9, 12 및 15일차) 단일 제제로 또는 0.6 mg/kg의 화합물 8b와 조합하여, p.o., QDx 32로 (9 내지 41일차) 투여하였다.

[1128] 종양 세포 접종 후 9, 12 및 15일차에 항-TIGIT mAb, 29527 (US10329349 참조) 1mg/kg의 복강내 주사는 비히클 처리 마우스에 비해 종양 성장을 유의하게 억제하였다 ($p = 0.0009$, 도 6).

[1129] 10 및 14일차에 6 mg/kg로 투여된 독소루비신은 종양 성장에 유의한 효과를 전혀 주지 않았으나 ($p = 0.14$, 도 6), 반면 항-TIGIT mAb와의 조합은 항-종양 효능을 각각 향상시켰다 (항-TIGIT mAb 또는 독소루비신 독립 요법과 비교시 각각 $p = 0.008$ 및 $p = 0.0002$) (도 6).

[1130] 9일차부터 0.6 mg/kg QD로 투여된 화합물 8b는 10 및 14일차에 6 mg/kg으로 제공된 독소루비신과 조합하여 독소루비신 독립 투여에 비해 유의한 항-종양 효과를 구현하였다 ($p = 0.0003$, 도 6). 화합물 8b, 독소루비신 및 항-TIGIT의 삼중 조합으로 처리된 마우스에서 항-종양 성장 효능은, 독소루비신 + 화합물 8b에 비해 ($p < 0.0001$) 또는 항-TIGIT + 독소루비신에 비해 ($p = 0.003$) 유의하게 더 높았으며, 이러한 삼중 조합 처리 그룹에서 8마리 마우스 중 완전 반응자 (CR)가 5마리였으나 이에 비해 독소루비신 + 화합물 8b 및 항-TIGIT + 독소루비신 조합의 경우 CR은 10 마리 마우스 중에서 각각 0마리 그리고 1마리였다. (도 6).

[1131] III.7. CD39 억제제와의 조합물에 의한 인간 T 세포 기능의 회복

[1132] **목적.** T 세포가 활성화된 경우, 이들은 전-염증성 사이토카인을 증식 및 생성한다. ATP가 먼저 CD39에 의해 아데노신 모노포스페이트로 전환된 다음 CD73에 의해 아데노신으로 전환되기 때문에 배양물에 아데노신 트라이포스페이트 (ATP)를 첨가하면 아데노신 공급원이 제공된다. 아데노신은 부분적으로 A2A 수용체와 결합함으로써 T 세포 증식과 사이토카인 생성을 억제한다. 따라서 본 분석은 ATP의 존재하에 T 세포에 의한 증식 및 염증성 사이토카인 생성의 억제가 A2A 수용체 길항제 화합물 8a 및 CD39 억제제 ARL67156 및 POM-1의 조합에 의해 역전될 수 있음을 보여주는 것을 목표로 한다.

[1133] **PBMC 및 $CD3^+$ T 세포 단리.** 건강한 지원자의 정맥혈은 ImmuneHealth (Centre Hospitalier Universitaire Tivoli, La Louviere, 벨기에)를 통해 얻었다. 제조업체의 지침에 따라 SepMate-50 튜브 (StemCell Technologies, Grenoble, 프랑스) 및 Lymphoprep (Axis-shield, Oslo, 노르웨이)를 사용하여 밀도 구배 원심분리에 의해 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)를 수집했다. PBMC는 필요시까지 액체 질소에 10% DMSO를 함유하는 열 비활성화 소 태아 혈청 (hiFBS; Gibco, ThermoFisher Scientific, Merelbeke, 벨기에)에 보관되었다. PBMC를 해동하고 PBS (10% hiFBS 포함)로 세척하고 실온에서 5분 동안 1 μM CFSE (Life Technologies)로 표지하였다. 세포를 StemCell 단리 완충액으로 세척하고 $CD3^+$ T 세포를 제조업체의 지침에 따라 EasySep 인간 T 세포 단리 키트 (StemCell Technologies)를 사용하여 면역자기 음성 선별에 의해 단리하였다.

[1134] **인간 T 세포 활성화 분석.** 인간 $CD3^+$ T 세포들을 X-VIVO15 배지 (LONZA)로 세척하고 웰 당 8 x 10^4개의 세포로 96 라운드 웰 플레이트에 분배하였다. 웰들은 최종 농도 100 nM의 A2A 수용체 길항제 화합물 8a 또는 이와 동일한 농도의 DMSO (Sigma-Aldrich)를 제공받았다. 또한, 일부 웰들은 CD39 억제제 ARL67156 (Tocris Bioscience, 100 μM)과 POM-1 (Tocris Bioscience, 10 μM)의 조합, 또는 CD39 억제제와 화합물 8a의 조합을 제공받았다. 세포들을 100 μM 최종 농도의 ATP (Sigma-Aldrich)의 존재 또는 부재하에서 배양하고 항-CD3 및 항-CD28 코팅된 마이크로비드들 (Dynabeads 인간 T-활성화제 CD3/CD28; Life Technologies)을 첨가함으로써 활성화시켰다.

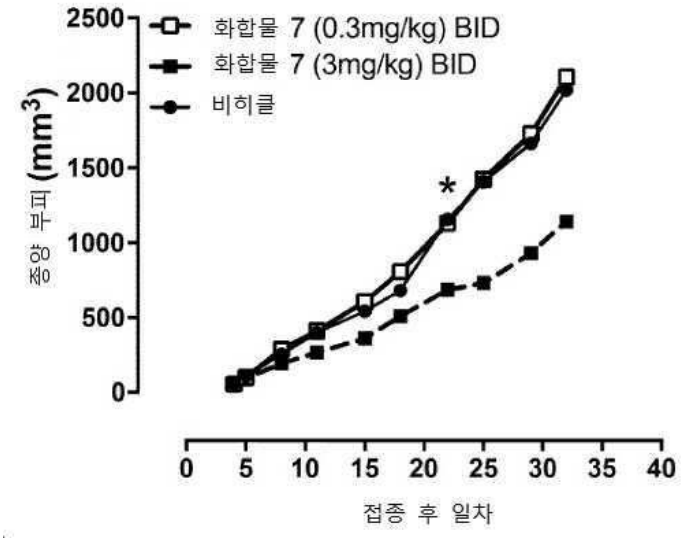
[1135] 5% CO_2가 있는 37° C 가습 조직 배양 배양기에 세포들을 72 시간 동안 두었다. 72 시간 후, 상청액들을 샘플링하여 -20° C에서 보관하였다. BD LSRFortessa (BD Biosciences)를 사용하여 유세포 분석하여 CFSE 희석을 결정함으로써 $CD4^+$ T 세포의 증식을 평가하였다. 차후 상청액들을 해동시키고 제조업체의 지침에 따라 TNFα를

AlphaLISA 인간 TNFα 비오틴-프리 검출 키트 (AL325; Perkin-Elmer, Zaventem, 벨기에)를 사용하여 정량하였다.

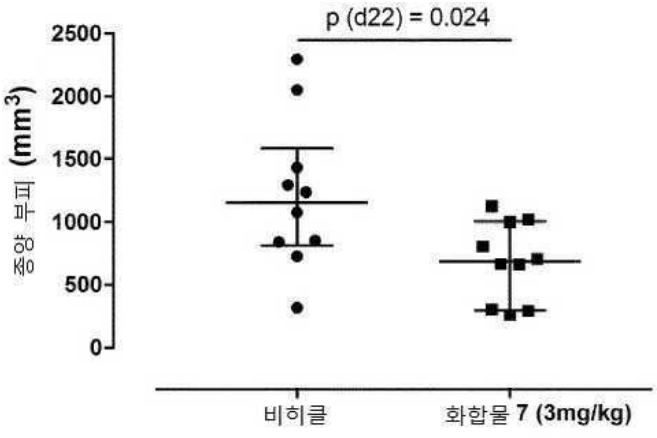
[1136] **결과.** ATP의 존재는 $CD4^+$ T 세포 증식을 유의하게 억제하였으며 이는 CD39 억제제 ARL67156 및 POM-1에 의해 거의 완전히 회복되었다 (도 7A). 화합물 8a의 존재는 이들 세포의 증식을 증가시키는데 조금 더 기여했다. ATP는 또한 TNFα의 생성을 유의하게 억제하였다. 화합물 8a 및 CD39 억제제 모두는 개별적으로 TNFα 생성의 대략 50%를 회복할 수 있었으며, 이들의 조합은 완전 회복을 가져왔다 (도 7B). 종합하면, 이들 데이터는 ATP가 풍부한 종양 미세환경에서 T 세포 기능의 완전한 회복을 목표로 하는 암 면역요법에 있어서 화합물 8a와 CD39 억제제를 조합하는 것에 대한 가치를 보여준다.

도면

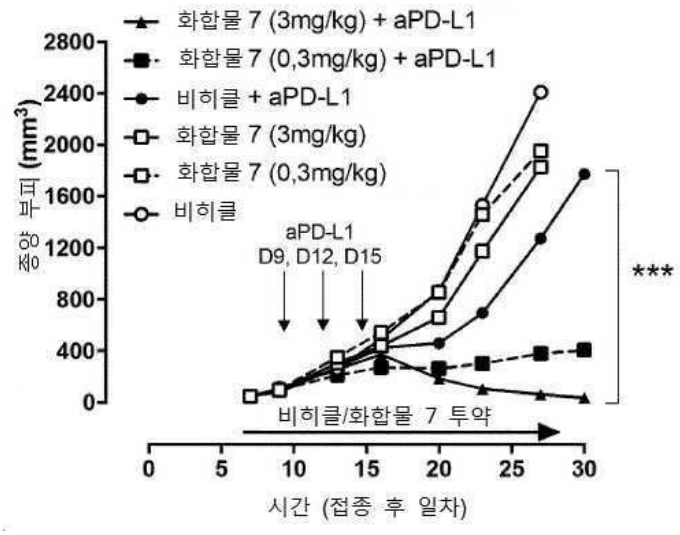
도면1a



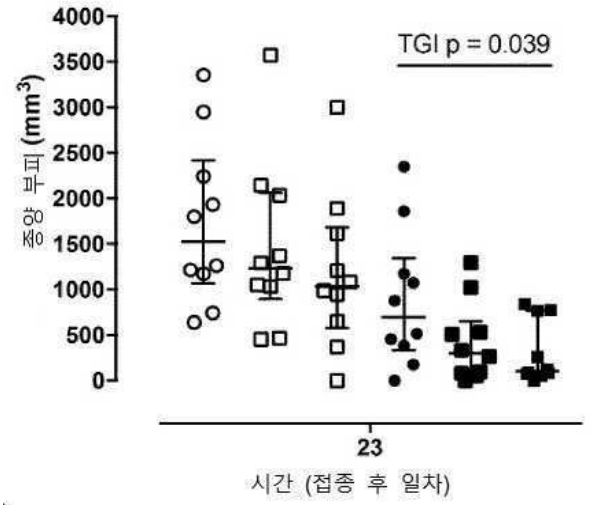
도면1b



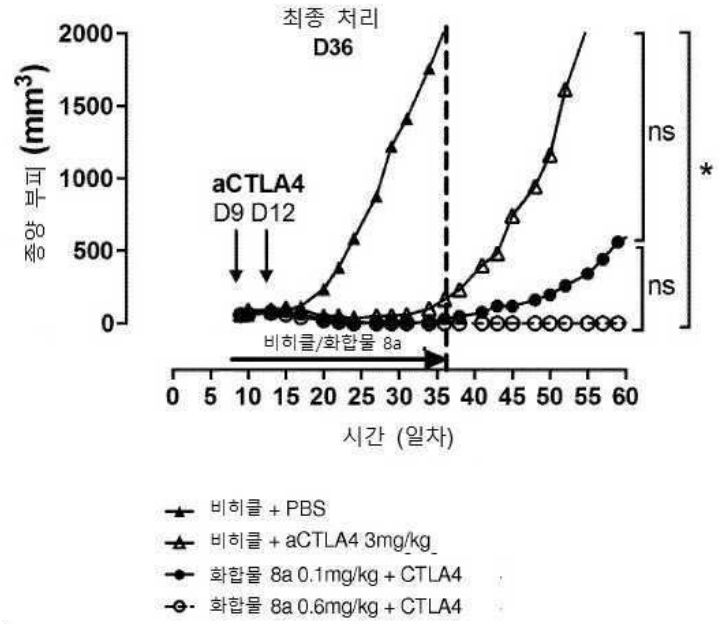
도면2a


화합물 7 (3mg/kg) + aPD-L1
화합물 7 (0,3mg/kg) + aPD-L1
비히클 + aPD-L1
화합물 7 (3mg/kg)
화합물 7 (0,3mg/kg)
비히클
종양 부피 (mm3)
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
aPD-L1
D9, D12, D15
***
비히클/화합물 7 투약
0
5
10
15
20
25
30
시간 (접종 후 일차)

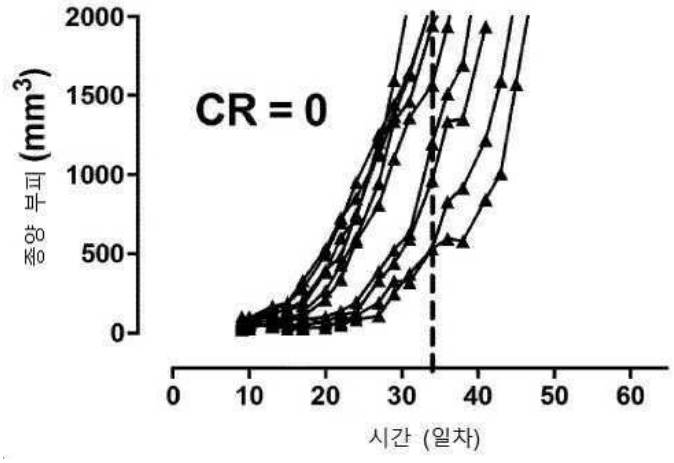
도면2b


종양 부피 (mm3)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
TGI p = 0.039
23
시간 (접종 후 일차)

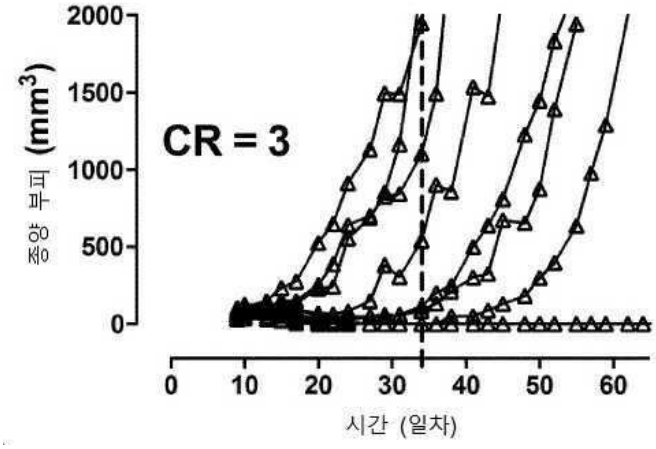
도면3a



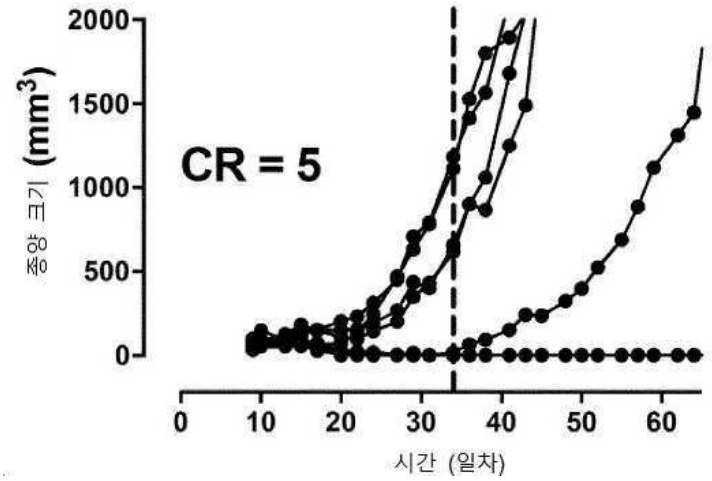
도면3b



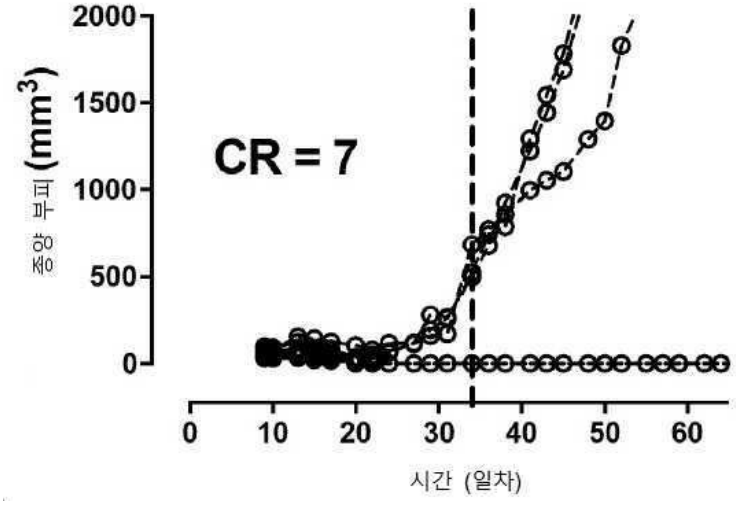
도면3c



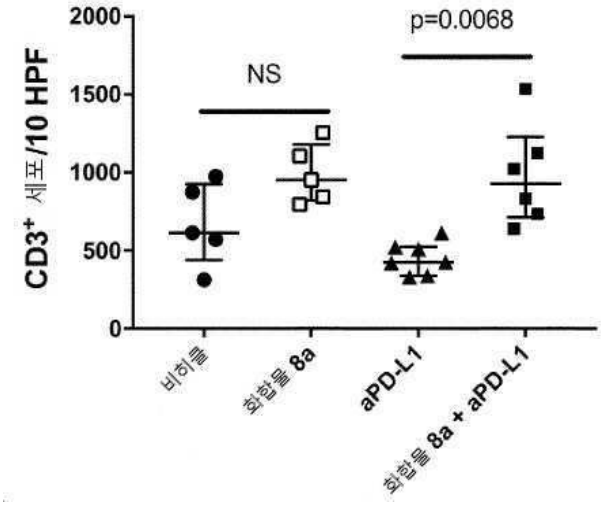
도면3d



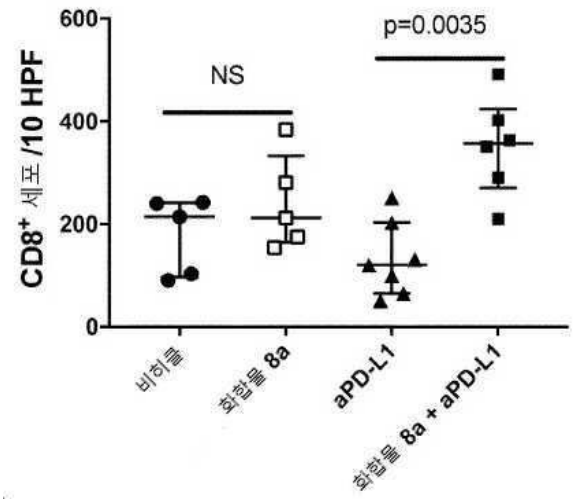
도면3e



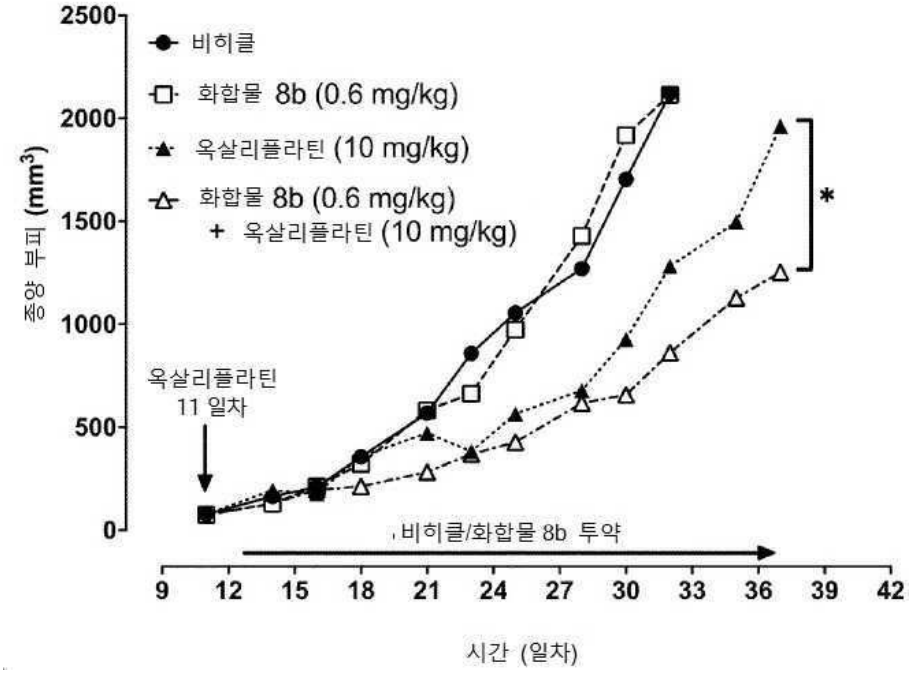
도면4a



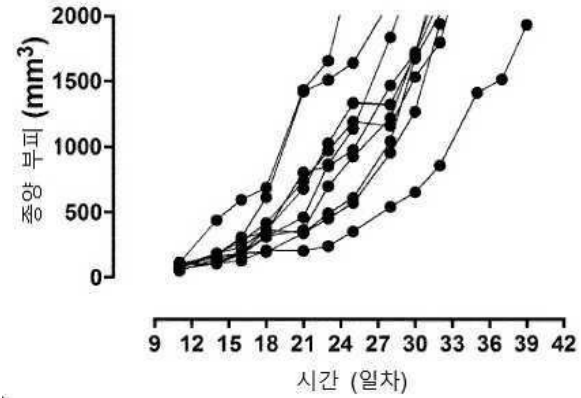
도면4b



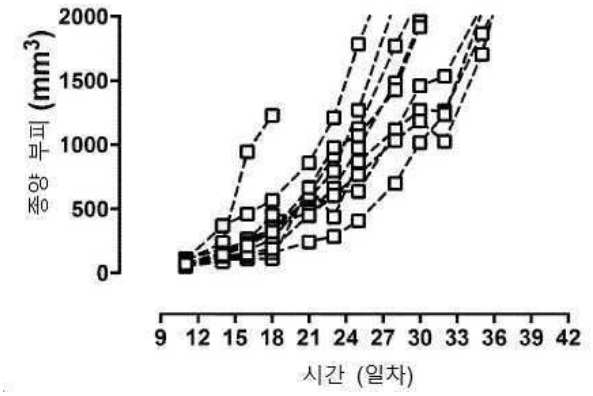
도면5a



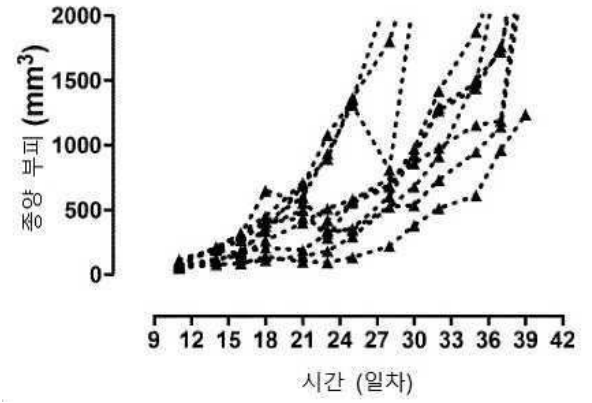
도면5b



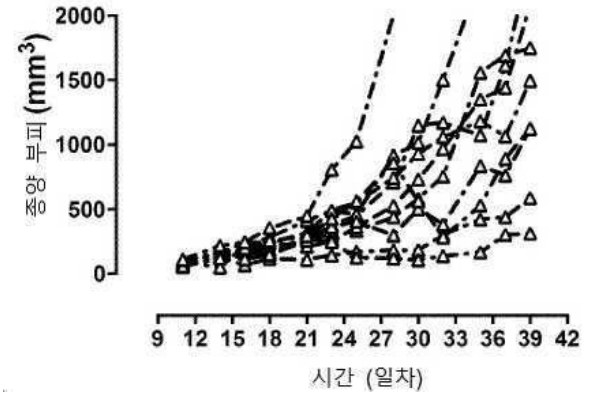
도면5c



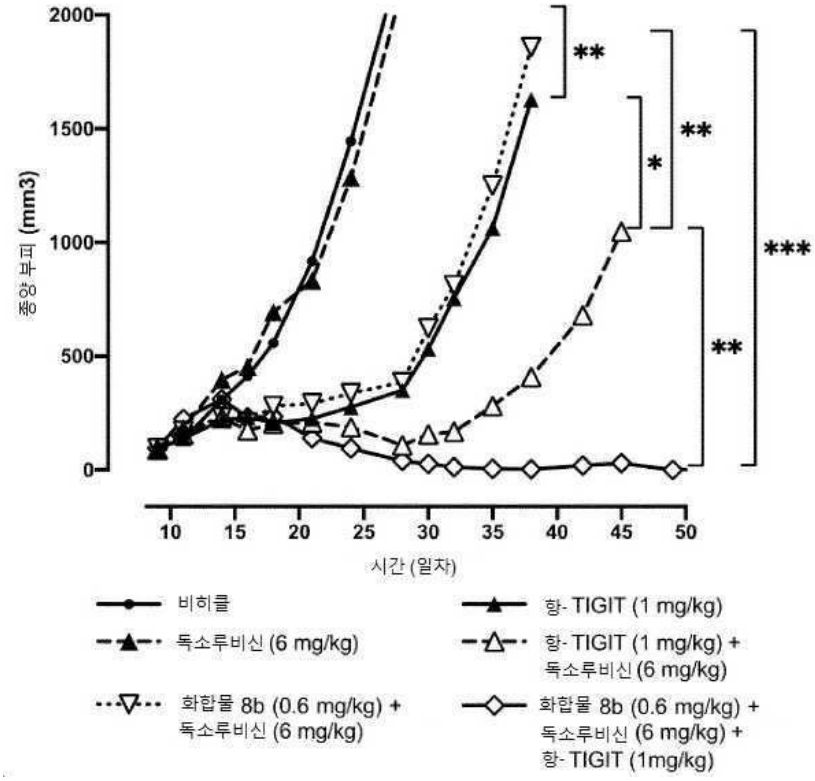
도면5d



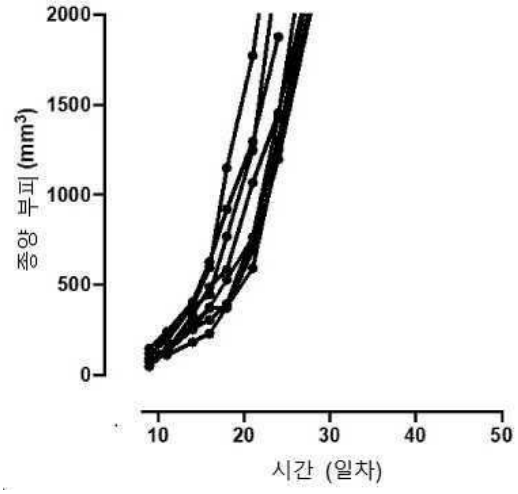
도면5e



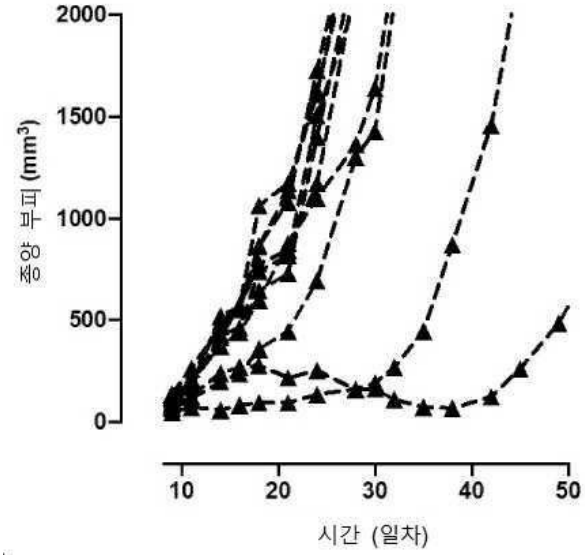
도면6a


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
시간 (일차)
**
*
**
**
***
비히클
독소루비신 (6 mg/kg)
화합물 8b (0.6 mg/kg) + 독소루비신 (6 mg/kg)
항- TIGIT (1 mg/kg)
항- TIGIT (1 mg/kg) + 독소루비신 (6 mg/kg)
화합물 8b (0.6 mg/kg) + 독소루비신 (6 mg/kg) + 항- TIGIT (1mg/kg)

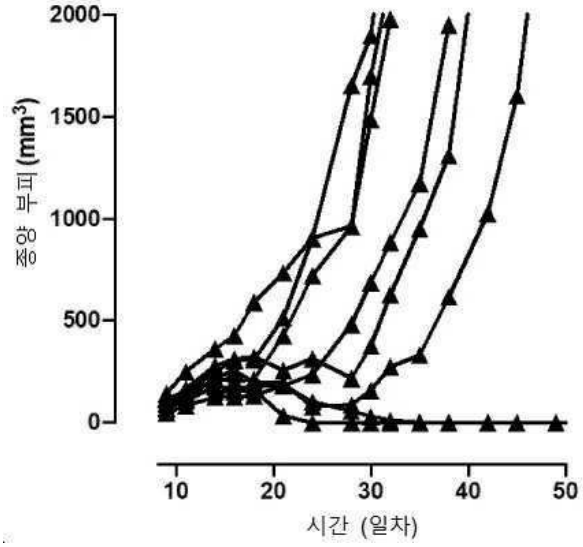
도면6b


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
20
30
40
50
시간 (일차)

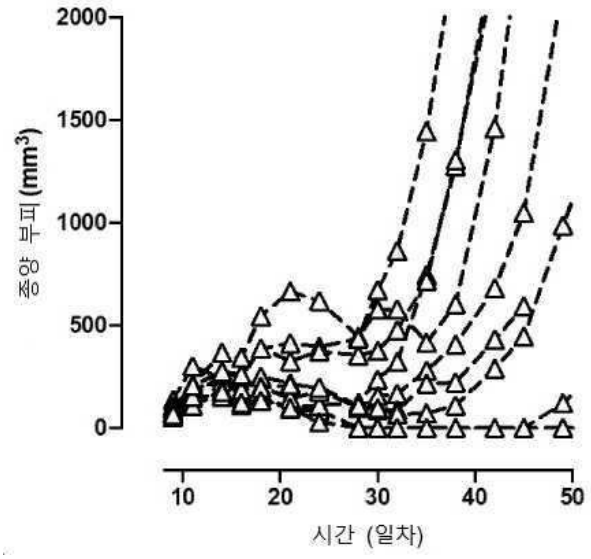
도면6c


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
20
30
40
50
시간 (일차)

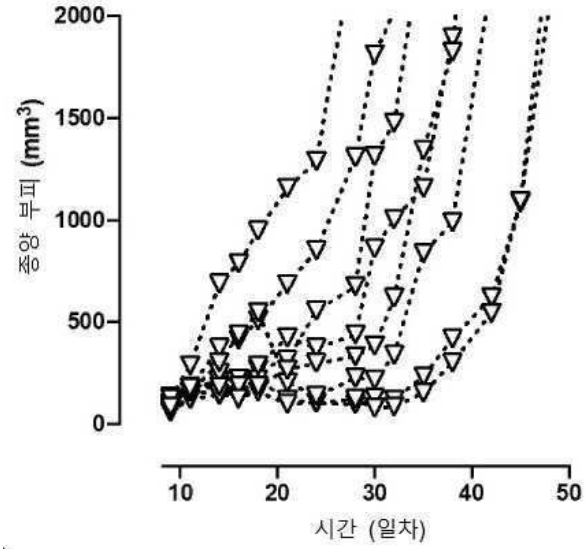
도면6d


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
20
30
40
50
시간 (일차)

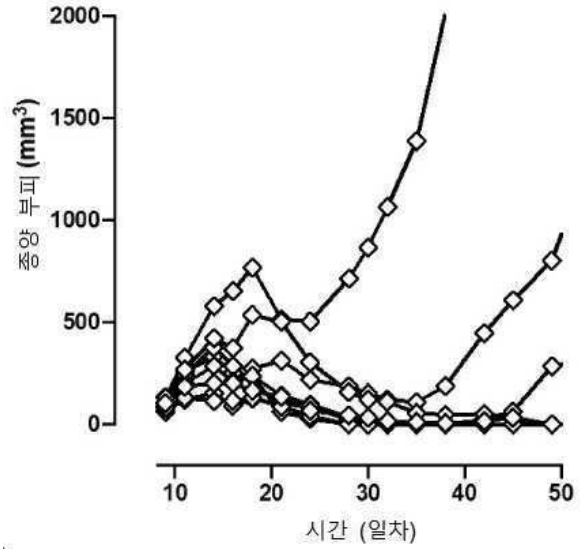
도면6e


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
20
30
40
50
시간 (일차)

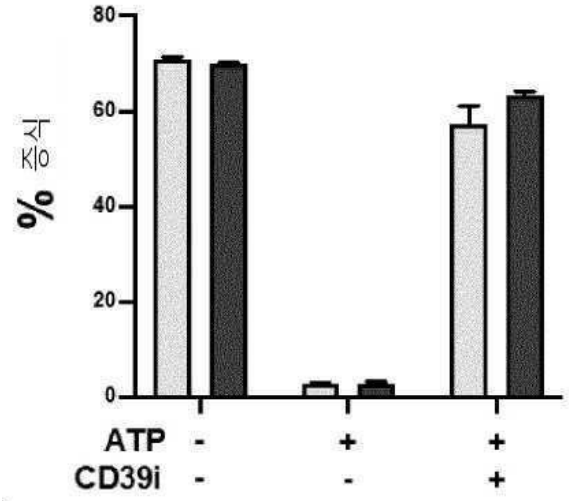
도면6f


2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
10
20
30
40
50
시간 (일차)

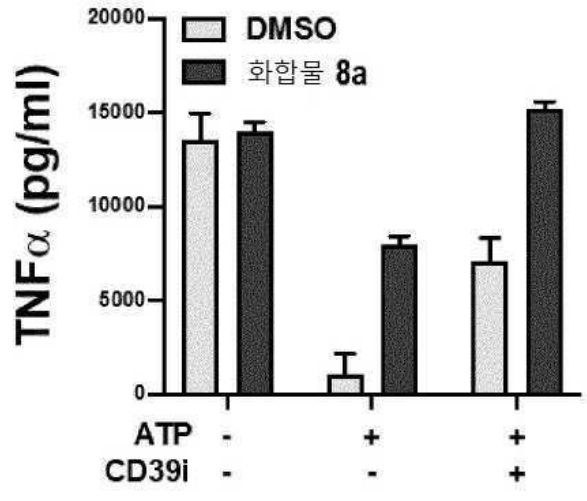
도면6g



도면7a



도면7b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ITEOS THERAPEUTICS S.A.

<120> THIOCARBAMATE DERIVATIVES AS A2A INHIBITORS, PHARMACEUTICAL
COMPOSITION THEREOF AND COMBINATIONS WITH ANTICANCER AGENTS

<130> CDM - 1098/PCT

<160> 6

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR1

<400> 1

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR2

<400> 2

Val Ile Gly Pro Ser Gly Ala Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCDR3

<400> 3

Ala Arg Asp His Ser Asp Tyr Trp Ser Gly Ile Met Glu Val

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR1

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LCDR3

<400> 6

Gln Gln Tyr Phe Ser Pro Pro Trp Thr

1 5