

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0026522
(43) 공개일자 2023년02월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7004389(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2020년12월18일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2021-7034680
원출원일자(국제) 2020년12월18일
심사청구일자 2021년10월26일
- (85) 번역문제출일자 2023년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/066063
- (87) 국제공개번호 WO 2021/127472
국제공개일자 2021년06월24일
- (30) 우선권주장
62/951,906 2019년12월20일 미국(US)
63/031,938 2020년05월29일 미국(US)
- (71) 출원인
란도스 바이오파마, 인크.
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 스위트 216 크
래프트 드라이브 1800
- (72) 발명자
바사가냐-리에라, 조셉
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 맥브라이드 레
인 1013
레버, 앤드루
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 폭스헌트 레인
2100 아파트먼트 엘
혼테실라스, 라켈
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 맥브라이드 레
인 1013
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 란티오닌 C-유사 단백질 2 리간드, 이로 제조된 세포, 및 이를 사용하는 치료법

(57) 요약

란티오닌 합성효소 C-유사(lanthionine synthetase C-like) 단백질을 2 경로를 표적화하는 화합물이 제공된다. 상기 화합물은 자가면역 질환, 염증성 질환, 만성 염증성 질환, 당뇨병, 및 감염성 질환, 예컨대 루푸스(lupus), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 류마티스 관절염, 1형 당뇨병, 염증성 장 질환, 바이러스 질환, 및 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)을 포함하여 많은 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 상기 화합물은 또한, 상기 병태를 표적화하는 세포, 예컨대 면역 세포를 생성하는 데 사용될 수 있다.

대표도

ID	구조	친화도 (kcal/mol)
BT-63		-7.8
BT-64		-7.7
BT-65		-7.5

(52) CPC특허분류

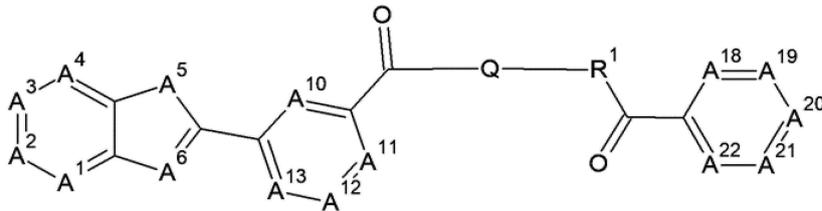
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 413/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 Z-Y-Q-Y'의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도로, 여기서 Z-Y-Q-Y'는



인

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 질환 및 장애에 대한 의학적 치료 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 화합물은 다른 것들 중에서도 염증성 및 면역 매개 질환, 예컨대 염증성 장 질환, 1형 당뇨병, 루푸스(lupus), 쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome), 류마티스 관절염, 건선, 및 다발성 경화증, 뿐만 아니라 만성 염증성 질환 및 장애, 예컨대 인슐린 내성(insulin resistance), 내당증 장애(impaired glucose tolerance), 전당뇨병(prediabetes), 2형 당뇨병, 및 비만-관련 염증을 치료하고 예방하는 생물학적 활성 화합물의 클래스(class)에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 란티오닌 C-유사 단백질 2(LANCL2: lantionine C-like protein 2)("란티오닌 합성효소 C-유사 단백질 2" 또는 "란티오닌 합성효소 구성요소 C-유사 단백질 2")는 리간드의 직접적인 결합에 의해 제어될 수 있는 호흡기 및 GI를 포함하여 다양한 점막의 면역 및 상피 세포, 뿐만 아니라 생식 및 신경 조직에서 발현되는 막 수용체이다. LANCL2 경로의 활성화는, 당뇨병에서의 혈당 제어 및 인슐린 민감성으로부터 바이러스 및 박테리아 감염성 질환에서의 생존을 및 조절 효과의 촉진 내지 염증성 장 질환에서의 염증 억제에 이르기까지 다수의 자가면역, 염증성 및 대사 장애에서 유익한 것으로 증명되었다.

[0003] 자가면역 장애, 예컨대 염증성 장 질환(IBD), 전신 루푸스 홍반, 류마티스 관절염, 1형 당뇨병, 건선, 및 다발성 경화증은 세계 전반에 걸쳐 발생률이 상승하고 있다. 한편, 전당뇨병, 2형 당뇨병 및 대사 증후군을 포함하여 대사 기원의 다른 만성 질환은 미국에서 성인 인구 중 거의 절반에 피해를 주는 것으로 추정된다. 이들 장애에 걸쳐, 현재의 치료는 종종 부작용, 예컨대 심장 마비 및 뇌졸중(2형 당뇨병에 대해 TZD)에 대한 잠재력 또는 암 및 감염의 증가된 비율(rate)(염증성 장 질환 및 다른 자가면역 질환에 대한 생물학적 제제(biologic))을 갖는 경미한(mild) 효능을 갖고 삶의 전반적인 질에서 많은 증가를 갖지 않는다. 1형 당뇨병은 일생(life-long) 인슐린 치료법 이외의 어떠한 승인된 약제도 갖지 않는다. 다른 질환, 예컨대 다발성 경화증 및 전신 루푸스 홍반은, 기관 이식 및 완전한 삶의 보살핌을 필요로 하는 신체적 병태를 악화시키는 쪽으로의 질환의 진행을 늦추기 위해 매우 제한된 옵션을 갖는다. LANCL2 경로는 대사를 정상화시키며, 면역학적 관용(immunological tolerance)을 복구시키고, 많은 이들 질환에서 악화된 예후에 기여하는 염증을 억제하여 이들 질환에 대해 혁신적인 해결방안을 제공한다.

[0004] 아브시스산("ABA": abscisic acid)은 LANCL2에 결합하는 것으로 발견된 천연 화합물 중 하나이다. 합성 유기 화학 분야에 기재된 막대한 수의 화합물이 존재한다. 다양한 화합물은 하기 참조문헌에 의해 제공된다: Diana 등의 WO1997/036866호, Sun 등의 WO 2006/053109호, Kim 등의 WO 2006/080821호, Nunes 등의 WO 2007/019417호, Singh 등의 WO 2009/067600호 및 WO 2009/067621호, Adams 등의 WO 2008/079277호, Urasoe 등의 JP 2008/056615호, Stoessel 등의 WO 2011/066898호, Bassaganya-Riera 등의 US 2013/0142825호, 및 Bassaganya-

Riera 등의 미국 특허 제7,741,367호. 이들 참조문헌에 기재된 화합물 중 일부는 LANCL2 경로를 활성화시키는 것으로 알려져 있지만 다른 것들은 그렇지 않다.

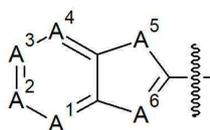
[0005] 이전의 LANCL2 표적화 화합물, 예컨대 BT-11은 제한된 전신 노출과 함께 위장관에 고도로 한정되어 있다. 이러한 국재화(localization)가 위장 장애 및 감염의 치료에 유리할 수 있는 한편, LANCL2 기초 치료제의 추가 클래스는 약물동력학적 특성 및 약효를 다양하게 하면서 전신 질환 및 비-GI 장애의 치료에 필요하다. BT-11 및 이의 치료적 용도는 Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제9,556,146호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제 9,839,635호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,028,950호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제 10,201,538호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,493,072호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제 10,682,349호; Bassaganya-Riera 등의 US 2019/0160100 A1호; Bissel 등 2016(문헌[Bissel P, Boes K, Hinckley J, Jortner BS, Magnin-Bissel G, Werre SR, Ehrich M, Carbo A, Philipson C, Hontecillas R, Philipson N, Gandour RD, Bassaganya-Riera J. Exploratory Studies With BT-11: A Proposed Orally Active Therapeutic for Crohn's Disease. *Int J Toxicol.* 2016 Sep;35(5):521-9]); 및 Carbo 등 2016(문헌[Carbo A, Gandour RD, Hontecillas R, Philipson N, Uren A, Bassaganya-Riera J. An N,N-Bis(benzimidazolylpicolinoyl)piperazine (BT-11): A Novel Lanthionine Synthetase C-Like 2-Based Therapeutic for Inflammatory Bowel Disease. *J Med Chem.* 2016 Nov 23;59(22):10113-10126]); Leber 등 2018(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Bassaganya-Riera J. Activation of LANCL2 by BT-11 Ameliorates IBD by Supporting Regulatory T Cell Stability Through Immunometabolic Mechanisms. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Aug 16;24(9):1978-1991]); Leber 등 2019 *Int J Toxicol.*(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Ehrich M, Davis J, Chauhan J, Bassaganya-Riera J. Nonclinical Toxicology and Toxicokinetic Profile of an Oral Lanthionine Synthetase C-Like 2 (LANCL2) Agonist, BT-11. *Int J Toxicol.* 2019 Mar/Apr;38(2):96-109]); Leber 등 2019 *J Immunol.*(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Chauhan J, Bassaganya-Riera J. Oral Treatment with BT-11 Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Enhancing Regulatory T Cell Responses in the Gut. *J Immunol.* 2019 Apr 1;202(7):2095-2104]); 및 Leber 등 2020(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Colombel JF, Chauhan J, Ehrich M, Farinola N, Bassaganya-Riera J. The Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profile of BT-11, an Oral, Gut-Restricted Lanthionine Synthetase C-Like 2 Agonist Investigational New Drug for Inflammatory Bowel Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase I Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Mar 4;26(4):643-652])에 기재되어 있다.

[0006] 본 발명은 LANCL2 단백질에 선택적으로 결합하는 능력을 전신 생체이용률 및 약효와 균형을 이루게 하기 위해 신규 의약적 화학 접근법에 의해 개발되고 인 실리코(*in silico*), 시험관내, 및 생체내 기법을 사용하여 스크리닝된 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 자가면역, 만성 염증성, 염증성, 대사, 및 감염성 질환을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 질환 병태에서 유의한 반응에 영향을 미칠 수 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 화학식 Z-Y-Q-Y'의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르를 제공하며, 상기 화학식에서,

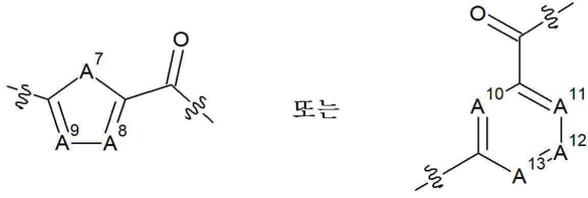
[0008] Z는



이며;

[0009]

[0010] Y는



또는

이고;

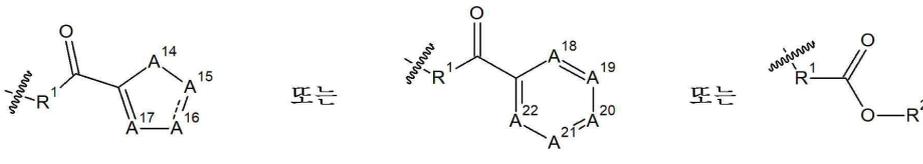
[0011]

[0012]

Q는 피페라진-1,4-디일; 2,5-디아자비사이클로[2,2,1]헵탄-2,5-디일; 2,5-디아자비사이클로[2,2,2]옥탄-2,5-디일; 1,4-디아제판-1,4-디일; 벤젠-1,4-디아민-N¹,N⁴-디일; 에탄-1,2-디아민-N¹,N²-디일; N¹,N²-디알킬에탄-1,2-디아민-N¹,N²-디일; 프로판-1,3-디아민-N¹,N³-디일; N¹,N³-디알킬프로판-1,3-디아민-N¹,N³-디일; 1,4-디아미노안트라센-9,10-디온-1,4-디일; 치환된 피페라진-1,4-디일, 또는 치환된 C6아렌-1,4-디아민-N¹,N⁴-디일이며;

[0013]

Y'는



또는

또는

이고;

[0014]

[0015]

A¹⁵와 A¹⁶ 사이의 ---는 결합(bond)이거나 부재(absent)하며;

[0016]

A¹, A², A³, A⁴, A⁶, A⁸, A⁹, A¹⁰, A¹¹, A¹², A¹³, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹, A²⁰, A²¹, 및 A²²는 각각 독립적으로, C(R³) 또는 N이고;

[0017]

A⁵, A⁷, 및 A¹⁴는 각각 독립적으로, N(R³), C(R³)₂, O, 또는 S이며;

[0018]

A¹⁵ 및 A¹⁶은, ---가 결합일 때 각각 독립적으로, N 또는 C(R³)이며, ---가 부재할 때 각각 독립적으로, N(R³), C(R³)₂, O, 또는 S이고;

[0019]

R¹은 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌, 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알케닐렌, 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알킬닐렌, 산소 원자, 황 원자, 또는 N(R⁴)이며;

[0020]

R²는 전자쌍, 수소 원자, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 기이고;

[0021]

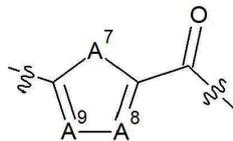
R³은 각각의 경우 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 하이드록시, 카르복시, 선택적으로 치환된 알킬옥시, 선택적으로 치환된 알케닐옥시, 선택적으로 치환된 알킬닐옥시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬옥시, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐옥시, 머캅토, 선택적으로 치환된 알킬티오, 선택적으로 치환된 알케닐티오, 선택적으로 치환된 알킬닐티오, 선택적으로 치환된 알킬설퍼닐, 선택적으로 치환된 알킬설퍼닐, 선택적으로 치환된 알킬설퍼닐옥시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬티오, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐설퍼닐, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐설퍼닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬설퍼닐옥시, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐티오, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐설퍼닐, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐설퍼닐, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐설퍼닐옥시, 선택적으로 치환된 아미노, 아실, 선택적으로 치환된 알킬옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 알케닐옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 알킬닐옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 카르바모일, 선택적으로 치환된 설퍼모일, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴티오, 선택적으로 치환된 아릴설퍼닐, 선택적으로 치환된 아릴설퍼닐, 선택적으로 치환된 아릴설퍼닐옥시, 선택적으로 치환된

헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴티오, 선택적으로 치환된 헤테로아릴설폰닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴설폰닐옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴설폰닐옥시, 또는 선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 기이며;

[0022] R^4 는 수소 원자, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알킬닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 아실, 선택적으로 치환된 알킬옥시, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 기이다.

[0023] 일부 버전에서, A^1 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^1 은 N이다. 일부 버전에서, A^2 는 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^2 는 N이다. 일부 버전에서, A^3 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^3 은 N이다. 일부 버전에서, A^4 는 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^4 는 N이다. 일부 버전에서, A^5 는 $N(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^5 는 O이다. 일부 버전에서, A^6 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^6 은 N이다. 일부 버전에서, A^1 , A^2 , 및 A^3 은 $C(R^3)$ 이며; A^5 는 $N(R^3)$ 이고; A^6 은 N이다. 일부 버전에서, A^1 , A^2 , A^3 , 및 A^4 는 $C(R^3)$ 이며; A^5 는 $N(R^3)$ 이고; A^6 은 N이다.

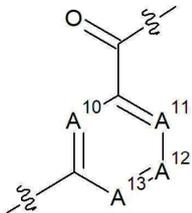
[0024] 일부 버전에서, Y는



[0025] 이다.

[0026] 일부 버전에서, A^7 은 $N(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^7 은 $N(R^3)$ 이고, $N(R^3)$ 에서 R^3 은 수소 또는 할로젠이다. 일부 버전에서, A^7 은 O이다. 일부 버전에서, A^8 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^8 은 N이다. 일부 버전에서, A^9 는 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^9 는 N이다.

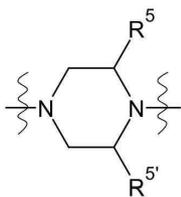
[0027] 일부 버전에서, Y는



[0028] 이다.

[0029] 일부 버전에서, A^{10} 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^{10} 은 N이다. 일부 버전에서, A^{11} 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^{11} 은 N이다. 일부 버전에서, A^{12} 는 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^{12} 는 N이다. 일부 버전에서, A^{13} 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^{13} 은 N이다. 일부 버전에서, A^{11} , A^{12} , 및 A^{13} 은 $C(R^3)$ 이다. 일부 버전에서, A^{10} 은 N이고, A^{11} , A^{12} , 및 A^{13} 은 $C(R^3)$ 이다.

[0030] 일부 버전에서, Q는 피페라진-1,4-디일 또는 치환된 피페라진-1,4-디일이다. 일부 버전에서, Q는 피페라진-1,4-디일이다. 일부 버전에서, Q는 치환된 피페라진-1,4-디일이다. 일부 버전에서, 치환된 피페라진-1,4-디일은

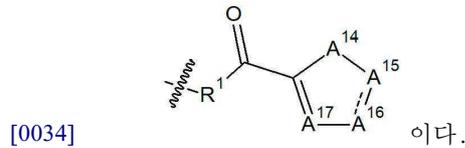


[0031] 이다.

[0032] 일부 버전에서, R^5 및 $R^{5'}$ 중 하나 또는 둘 다는 독립적으로, 할로젠 원자 및 알킬옥시로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1개 내지 3개의 위치(들)에서 선택적으로 치환되는 알킬; 옥소; 사이클로알킬; 알케닐; 알킬닐; 하

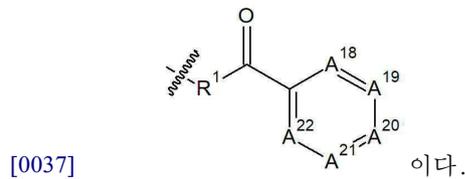
이드록시; 할로젠 원자, 및 할로젠 원자, 알킬, 알킬옥시, 시아노, 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기(들)로 선택적으로 치환되는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1개 내지 3개의 위치(들)에서 선택적으로 치환되는 알킬옥시; 할로젠 원자, 알킬, 알킬옥시, 시아노, 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1개 내지 3개의 위치에서 선택적으로 치환되는 아릴옥시; 머캅토; 알킬티오; 할로젠 원자; 니트로; 시아노; 카르복시; 알킬옥시카르보닐; 아실; 알킬실포닐; 선택적으로 치환된 아미노; 선택적으로 치환된 카르바모일; 할로젠 원자, 알킬, 알킬옥시, 시아노, 및 니트로로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기(들)로 선택적으로 치환되는 아릴; 할로젠 원자 및 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1개 내지 3개의 위치(들)에서 선택적으로 치환되는 헤테로아릴; 및 할로젠 원자 및 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1개 내지 3개의 위치(들)에서 선택적으로 치환되는 비-방향족 헤테로환식 기이다. 일부 버전에서, R⁵ 및 R^{5'} 중 하나 또는 둘 다는 독립적으로, 옥소, 하이드록시, 또는 선택적으로 치환된 알킬옥시이다. 일부 버전에서, R⁵ 및 R^{5'} 중 하나 또는 둘 다는 옥소이다. 일부 버전에서, R⁵ 및 R^{5'}는 각각 옥소이다.

[0033] 일부 버전에서, Y'는



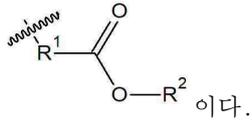
[0035] 일부 버전에서, A¹⁴는 N(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁴는 N(R³)이고, N(R³)에서 R³은 수소 또는 할로젠이다. 일부 버전에서, A¹⁴는 O이다. 일부 버전에서, ---는 결합이고, A¹⁵는 C(R³)이다. 일부 버전에서, ---는 결합이고, A¹⁵는 N이다. 일부 버전에서, ---는 결합이고, A¹⁶은 C(R³)이다. 일부 버전에서, ---는 결합이고, A¹⁶은 N이다. 일부 버전에서, ---는 부재하고, A¹⁵는 C(R³)₂이다. 일부 버전에서, ---는 부재하고, A¹⁵는 N(R³)이다. 일부 버전에서, ---는 부재하고, A¹⁶은 C(R³)₂이다. 일부 버전에서, ---는 부재하고, A¹⁶은 -(H)(C1-C3 알킬)-이다. 일부 버전에서, ---는 부재하고, A¹⁶은 N(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁷은 C(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁷은 N이다.

[0036] 일부 버전에서, Y'는



[0038] 일부 버전에서, A¹⁸은 C(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁸은 N이다. 일부 버전에서, A¹⁹는 C(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁹는 N이다. 일부 버전에서, A²⁰은 C(R³)이다. 일부 버전에서, A²⁰은 N이다. 일부 버전에서, A²¹은 C(R³)이다. 일부 버전에서, A²¹은 N이다. 일부 버전에서, A²²는 C(R³)이다. 일부 버전에서, A²²는 N이다. 일부 버전에서, A¹⁸, A²⁰, 및 A²²는 C(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁸, A¹⁹, A²⁰, A²¹, 및 A²²는 C(R³)이다. 일부 버전에서, A¹⁹는 N이다. 일부 버전에서, A²¹은 N이다. 일부 버전에서, A¹⁹와 A²¹ 둘 다는 N이다. 일부 버전에서, A¹⁸, A²⁰, 및 A²²는 C(R³)이고, A¹⁹ 및 A²¹ 중 하나 또는 둘 다는 N이다. 일부 버전에서, A¹⁸, A²⁰, 및 A²²는 C(R³)이고, A¹⁹와 A²¹ 둘 다 N이다. 일부 버전에서, A²⁰은 C(R³)이고, A²⁰의 C(R³) 상의 R³은 수소를 제외하고 R³에 대해 본원에 기재된 임의의 치환기이다. 일부 버전에서, A²⁰은 C(R³)이고, A²⁰의 C(R³) 상의 R³은 수소 및 할로젠을 제외하고 R³에 대해 본원에 기재된 임의의 치환기이다. 일부 버전에서, A²⁰은 C(R³)이고, A²⁰의 C(R³) 상의 R³은 시아노이다. 일부 버전에서, A¹⁸, A¹⁹, A²¹, A²²는 각각 CH이며, A²⁰은 C(R³)이고, A²⁰의 C(R³) 상의 R³은 시아노이다.

[0039] 일부 버전에서, Y'는



[0040]

[0041]

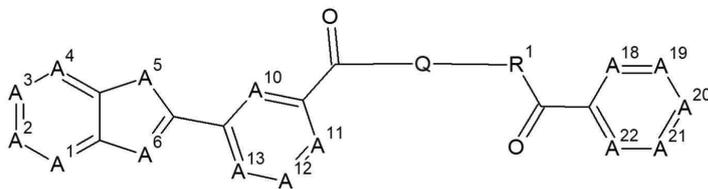
[0042]

[0043]

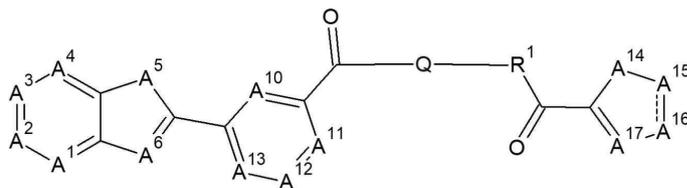
일부 버전에서, R^2 는 전자쌍이다. 일부 버전에서, R^2 는 수소 원자이다.

일부 버전에서, R^1 은 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 선택적으로 치환된 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 선택적으로 치환된 C1, C2, 또는 C3 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 비치환된 C1, C2, 또는 C3 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 비치환된 C1 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 하나 이상의 알킬기로 치환되는 C1, C2, 또는 C3 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 1개 또는 2개의 알킬기로 치환되는 C1 알킬렌이다. 일부 버전에서, R^1 은 2개의 알킬기로 치환되는 C1 알킬렌이다.

일부 버전에서, Z-Y-Q-Y'는

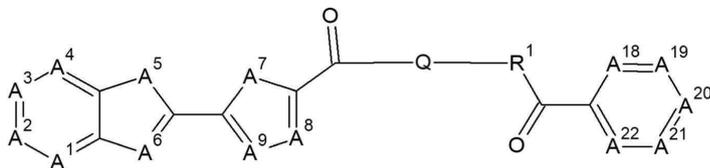


;

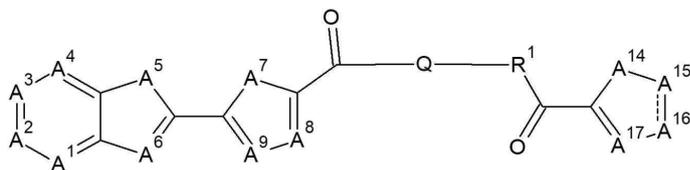


;

[0044]



;또는

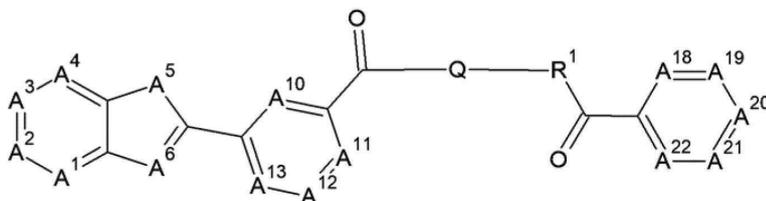


[0045]

이다.

[0046]

일부 버전에서, Z-Y-Q-Y'는



[0047]

이며;

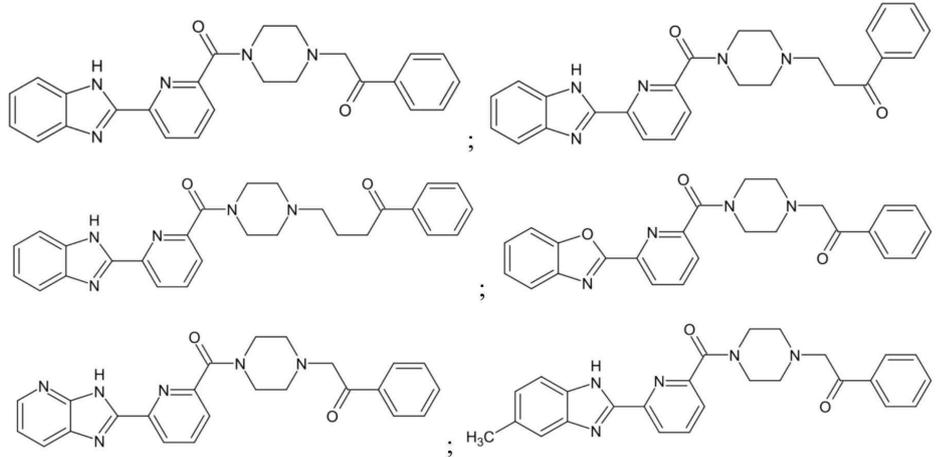
[0048]

Q는 피페라진-1,4-디일 또는 치환된 피페라진-1,4-디일이고; A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^{11} , A^{12} , A^{13} , A^{18} , A^{20} , 및 A^{22} 는

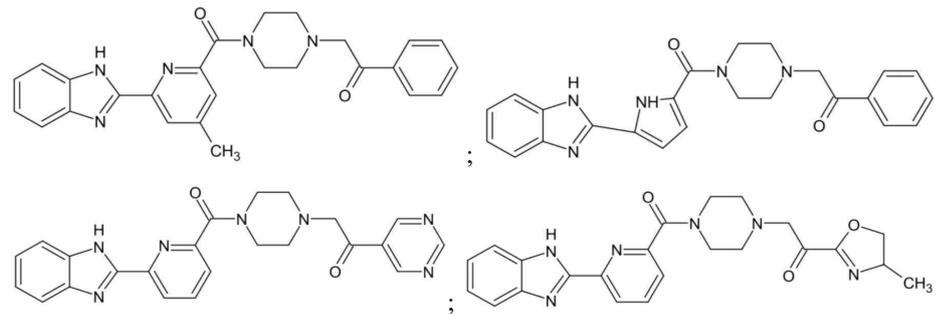
C(R³)이며; A⁵는 N(R³)이고; A⁶ 및 A¹⁰은 N이며; R¹은 선택적으로 치환된 알킬렌이다.

[0049] 일부 버전에서, R³은 각각의 경우 다르게 정의되지 않는 한 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, C1-C6 알킬, 하이드록시, 메톡시, 카르복실, 아세틸, 트리플루오로메틸, 아미노, 사이클로알킬, 비-방향족 헤테로환식 기, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

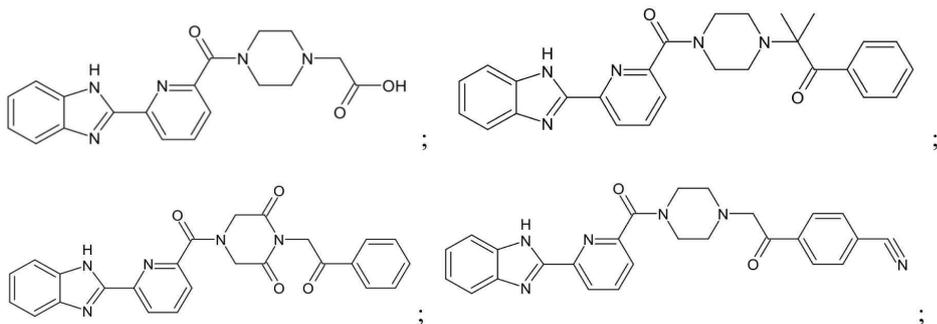
[0050] 일부 버전에서, 화합물은



[0051]



[0052]



[0053]

[0054] 또는 이들 중 임의의 것의 염 또는 에스테르로부터 선택된다.

[0055] 상기 또는 본원 어디에서나 기재된 임의의 버전은 상기 또는 본원 어디에서나 기재된 임의의 하나 이상의 다른 비-상호 배제적 버전과 조합될 수 있다.

[0056] 본 발명은 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 화합물로 동물의 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 유효량은 동물에서 병태를 치료하기에 효과적인 양이다. 병태는 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 병태를 포함할 수 있다. 일부 버전에서, 병태는 자가면역 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 염증성 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 만성 염증성 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 염증성 장 질환, 예컨대 궤양성 대장염 및/또는 크론 질환(Crohn's disease)을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 당뇨병을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 감염성 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 루푸스, 예컨대 전신 루푸스 홍반을 포함한다. 일부 버전에서

서, 병태는 쇼그렌 증후군을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 류마티스 관절염을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 1형 당뇨병을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 바이러스 질환, 에킨대 인플루엔자, 지카(Zika) 바이러스 감염, 및 코로나바이러스 감염을 포함한다. 일부 버전에서, 병태는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)을 포함한다.

[0057] 일부 버전에서, 병태는 과증식성 장애(hyperproliferative disorder), 선천 대사 장애(inborn error of metabolism), 만성 면역대사 질환(chronic immunometabolic disease), 장기 이식 거부(organ transplant rejection), 및/또는 만성 통증을 포함한다. 일부 버전에서, 과증식성 장애는 암을 포함한다. 일부 버전에서, 암은 위장관의 암을 포함한다. 일부 버전에서, 위장관의 암은 결장직장암을 포함한다. 일부 버전에서, 과증식성 장애는 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis)을 포함한다. 일부 버전에서, 선천 대사 장애는 글리코겐 저장 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 글리코겐 저장 질환은 안데르센 질환(Andersen disease)을 포함한다. 일부 버전에서, 만성 면역대사 질환은 심혈관 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 심혈관 질환은 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)을 포함한다. 일부 버전에서, 만성 면역대사 질환은 고혈압을 포함한다. 일부 버전에서, 자가면역 질환은 암-면역치료법-유도(cancer-immunotherapy-induced) 자가면역 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 암-면역치료법-유도 자가면역 질환은 암 면역치료법-유도 류마티스 질환을 포함한다. 일부 버전에서, 염증성 장애는 급성 결장 게실염(acute colonic diverticulitis)을 포함한다. 일부 버전에서, 염증성 장애는 위장관의 방사선-유도 염증을 포함한다. 일부 버전에서, 위장관의 방사선-유도 염증은 방사선 직장항문염(proctitis), 방사선 장염(enteritis), 및 방사선 직장S상결장염(proctosigmoiditis) 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 버전에서, 만성 통증은 섬유근육통(fibromyalgia)을 포함한다.

[0058] 본 발명은 또한, 전구체 세포(precursor cell)로부터 제조된 세포를 본원에 기재된 화합물로 생성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 *시험관내에서* 전구체 세포를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 접촉시켜, 제조된 세포를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 전구체 세포는 상기 전구체 세포에 대하여 상기 제조된 세포에서 화합물-의존적 차이를 유도하기에 효과적인 양 및 시간 동안 화합물과 접촉될 수 있다. 일부 버전에서, 접촉은 전구체 세포를 상기 화합물 및 올(all)-trans-레티노산, TGF- β , 포볼(phorbol) 미리스테이트 아세테이트, 이오노마이신(ionomycin), 라파마이신(rapamycin), 및 IL-2 중 하나 이상을 포함하는 제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 면역 세포를 포함한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 백혈구를 포함한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 말초 혈액 단핵 세포 및 고유관 단핵 세포(lamina propria mononuclear cell)로 이루어진 군으로부터 선택되는 세포를 포함한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 T 세포를 포함한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 미접촉(naive) CD4+ T 세포를 포함한다. 일부 버전에서, 제조된 세포는 Treg 세포를 포함한다. 일부 버전에서, 제조된 세포는 전구체 세포로부터 분화된다. 일부 버전에서, 화합물-의존적 차이는 상기 전구체 세포에 대하여 상기 제조된 세포에서의 유전자 발현의 차이를 포함한다. 일부 버전에서, 화합물-의존적 차이는 IL-10 또는 이의 오르토로그(ortholog)의 발현의 증가, FOXP3 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, TNF α 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, IFN γ 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, Tbet 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, *Lag3* 또는 오르토로그의 발현의 증가, *Socs2* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Irf7* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *P2rx7* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Capn3* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Ikzf2* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Stat5a* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Pten* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Foxo1* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Phlpp1* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, STAT5a 또는 이의 오르토로그의 인산화의 증가, FOXO1 인산화 또는 이의 오르토로그의 증가, 및 피루베이트 키나제(kinase) 활성의 증가 중 적어도 하나 이상을 포함한다.

[0059] 본 발명은 또한, *시험관내에서* 전구체 세포를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 접촉시켜, 제조된 세포를 생성함으로써 생성된 단리된 세포를 제공한다.

[0060] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 바와 같은 제조된 세포로 동물의 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 제조된 세포를, 병태를 치료하기에 충분한 양으로 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 병태는 상기 또는 본원 어디에서나 기재된 임의의 병태를 포함할 수 있다.

[0061] 본 발명의 목적 및 이점은 첨부된 도면과 관련하여 이루어진 본 발명의 바람직한 구현예의 하기 상세한 설명으로부터 더욱 완전하게 나타날 것이다.

도면의 간단한 설명

[0062] 도 1a 내지 도 1c. LANCL2에의 선택된 화합물의 결합에 대한 계산 예측, kcal/mol이다.

- 도 2. 10 mg/kg 및 40 mg/kg으로 경구 투약 후 BT-63의 약물동력학이다.
- 도 3. CD4+ 비장세포에서 BT-63 활성의 면역학적 확증이다. IFN γ +, TNF α +, 및 IL10+ FOXP3+ CD4+ T 세포의 백분율은 야생형 및 LANCL2 결핍 세포에서 0.1, 1 및 10 μ M의 농도에서 세포를 BT-63으로 시험관내에서 처리한 후 유세포분석에 의해 측정되었다. 통계학적 유의성($p < 0.05$)은 별표로 표시되어 있다.
- 도 4a 및 도 4b. CD4+ 비장세포에서 화합물의 활성이다. IFN γ + 및 FOXP3+ CD4+ T 세포의 백분율은 0.1, 1 및 10 마이크로몰의 농도에서 세포를 BT-63 및 BT-62로 시험관내에서 처리한 후 유세포분석에 의해 측정되었다(도 4a). IFN γ + 및 TNF+ CD4+ T 세포의 백분율은 0.1 마이크로몰의 농도에서 세포를 BT-104-A, BT-104-B 및 BT-104-C로 시험관내에서 처리한 후 유세포분석에 의해 측정되었다(도 4b). 통계학적 유의성($p < 0.05$)은 별표로 표시되어 있다.
- 도 5. T1D의 NOD 모델에서 BT-63의 효능이다. 매일 비히클 또는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg BT-63으로 치료된 NOD 마우스의 매주 혈중 글루코스 및 고혈당 백분율 모니터링이다.
- 도 6. 1형 당뇨병(T1D)의 NOD 모델에서 생체내에서의 BT-63의 면역 효과이다. 21주령에서 매일 비히클 또는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg BT-63으로 경구 치료 시 IFN γ 생성 세포, 비장 BCL6+ IL21+ CD4+ T 헬퍼 세포 및 CD4+ PD1+ T 세포에 대한 비장 IL10 생성 세포의 비(ratio)이다.
- 도 7. T1D의 NOD 모델에서 BT-63의 혈장 바이오마커 평가이다. 21주령에서 매일 비히클 또는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg BT-63으로 경구 치료 시 C-펩타이드, HbA1c, MCP-1, 및 TNF의 혈장 농도이다.
- 도 8. SLE의 TLR7/9 유도 모델에서 BT-63의 효능이다. 비히클 또는 20 mg/kg BT-63으로 2주의 경구 치료 후, 이중-가닥 DNA에 대한 혈장 항체, 소변 알부민 수준, 비장 CD8+ IFN γ + 및 IL6+ CD45+ 세포이다.
- 도 9. IBD의 MDR1a-/- 모델에서 BT-63의 효능이다. 비히클 또는 20 mg/kg BT-63으로 4주의 경구 치료 후, 결장 고유관 Th1, Th17, CD25+ FOXP3+ CD4+ Tregs, 및 호중구이다.
- 도 10. BT-63으로 치료된 Mdr1a-/- 마우스에서 전신 염증의 감소이다. 비히클 또는 20 mg/kg BT-63으로 4주의 경구 치료 후, 비장 Th1 및 CD25+ Tregs이다.
- 도 11. 인플루엔자 A 바이러스 감염의 마우스 모델에서 BT-63의 효능이다. 비히클 또는 20 mg/kg BT-63으로 매일 경구 치료 시 인플루엔자 A(H1N1)에 의한 감염-후 12일에 걸쳐 생존율 및 질환 활성 지수이다.
- 도 12. BT-63에 의한, 인플루엔자 A 감염에 대한 폐 면역 반응의 조절이다. 비히클 또는 20 mg/kg BT-63으로 매일 경구 치료 시 감염-후 제12일에서의 폐 IL10+ CD8+ T 세포, 폐포 대식세포, CD4+ TNF+ T 세포 및 호중구이다.
- 도 13. SLE의 NZB/W F1 모델에서 BT-63의 효능이다. 12주의 비히클 또는 20 mg/kg BT-63 치료에 걸쳐 기준선으로부터의 체중 변화이다. 비히클 또는 BT-63(20 mg/kg)으로 12주의 경구 치료 후, 소변 단백질 점수, 혈장 항-dsDNA 항체 및 혈장 IFN- α 농도이다.
- 도 14. NZB/W F1 모델에서 BT-63에 대한 면역학적 반응이다. 비히클 또는 BT-63(20 mg/kg)으로 12주의 경구 치료 후, 비장 CD19+ IgD+ IgM^{lo} 여포성(follicular) B 세포, CD138^{hi} CD19^{lo} MHCII^{lo} 혈장 세포, CXCR3+ 혈장 세포, IL6+ CD11b+ CD11c+ 골수 세포, CD4+ CD25+ FOXP3+ Tregs, CD4+ IL21+ BCL6+ 여포성 헬퍼 T 세포이다.
- 도 15. LANCL2에 결합하고 본원에 기재된 임의의 방법에 사용될 수 있는 본 발명의 추가의 예시적인 화합물(BT-104-A, BT-104-B, BT-104-C)이다. BT-104-A에 존재하는 바와 같이 피페라진-2,6-디온으로의 BT-63 내 피페라진의 전환, 또는 BT-104-B 또는 BT-104-C에 각각 존재하는 바와 같이 BT-63에의 gem-디메틸기 또는 니트릴기의 첨가는, 효소적 대사에 대한 BT-63의 메틸렌기의 내성의 향상을 통해 표적 화합물의 전신 반감기를 향상시키는 역할을 한다.
- 도 16a 및 도 16b. 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)의 CCl₄ 모델에서 BT-104-B 효능의 생체내 확증이다. 비히클 및 BT-104-B(20 mg/kg) 치료된 마우스에서 4주의 격주(bi-weekly) 카본 테트라클로라이드 주사 후, 간 중량(도 16a) 및 섬유증 점수(도 16b)이다. 통계학적 유의성($P < 0.05$)은 별표로 표시되어 있다.
- 도 17a 내지 도 17c. 관절염의 콜라겐 유도 모델에서 BT-104-B 효능의 생체내 확증이다. 비히클 또는 BT-104-B(20 mg/kg)로 4주의 매일 경구 치료 후, 콜라겐 유도 관절염 마우스의 비장에서 IL17+(도 17a), IFN γ + CD4+

T 세포(도 17b), 및 TNF+ CD11b+ CD11c+ 골수 세포(도 17c)의 백분율이다. 통계학적 유의성($P < 0.05$)은 별표로 표시되어 있다.

도 18a 내지 도 18c. SLE의 NZB/W F1 모델에서 BT-104-B 효능의 생체내 확증이다. 비히클 또는 BT-104-B(20 mg/kg)로 12주의 매일 경구 치료 후, NZB/W F1 마우스의 비장에서 IL17+(도 18a), IL21+(도 18b), 및 CD25+ FOXP3+ CD4+ T 세포(도 18c)의 백분율이다. 통계학적 유의성($P < 0.05$)은 별표로 표시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0063] 달리 언급되지 않는 한, 본 출원 전반에 걸쳐 하기 정의가 사용된다:
- [0064] 분산 분석(ANOVA: Analysis of Variance): 변동의 원인에 기초하여 데이터 세트의 전체 변동을 특정 구성요소로 분할하는 산술 프로세스이다. 이는 치료군 사이의 수치 차이가 통계학적으로 유의한지의 여부를 결정하는 데 사용되어 왔다.
- [0065] 결합(conjugated) 디엔: 단일 결합에 의해 분리된 2개의 이중 결합을 함유하는 분자이다.
- [0066] 거울상이성질체: 광학이성질체; 분극 평면을 시계 방향(+) 또는 반시계 방향(-)으로 회전시키는 능력에 기초한 분자의 화학적 분류이다.
- [0067] 실질적으로 순수한: 적어도 90 중량%, 바람직하게는 적어도 95 중량%, 예컨대 적어도 98 중량%, 99 중량% 또는 약 100 중량%의 순도를 갖는다.
- [0068] IBD: 염증성 장 질환(IBD)은 대상체의 소화관 전체 또는 일부의 만성 염증을 수반한다. IBD는 주로 궤양성 대장염 및 크론 질환을 포함한다. 둘 다 통상, 심한 설사, 통증, 피로 및 체중 감소를 수반한다. IBD는 악화될 수 있으며, 때로는 생명을 위협하는 합병증을 유발한다.
- [0069] 궤양성 대장염(UC): UC는 대상체의 대장(결장) 및 직장의 최내막 내벽(lining)에서 장기간 지속되는 염증 및 진 무름(sore)(궤양)을 야기하는 IBD이다.
- [0070] 크론 질환: 크론 질환은 대상체의 소화관 내벽의 염증을 야기하는 IBD이다. 크론 질환에서, 염증은 종종 유병(affected) 조직 깊숙이 확산된다. 염증은 소화관의 상이한 영역 - 대장, 소장 또는 둘 다 - 수반할 수 있다.
- [0071] IL-10: 인간 사이토카인 합성 저해 인자(CSIF)로도 알려진 인터루킨-10(IL-10)은 항염증성 사이토카인이다. 인간에서, IL-10은 IL10 유전자에 의해 인코딩된다.
- [0072] FOXP3: 스킨(scurfin)으로도 알려진 FOXP3(포크헤드 박스(forkhead box) P3)은 면역계 반응에 관여하는 단백질이다. FOX 단백질 계열의 구성원인 FOXP3은 조절 T 세포의 발달 및 기능에서 마스터 조절자(전사 인자)로 작용하는 것으로 보인다.
- [0073] TNF-알파: 중앙 괴사 인자(TNF, 카케신(cachexin) 또는 카렉틴(cachectin), 이전에는 중앙 괴사 인자 알파 또는 TNF α 로 알려짐)는 전신 염증에 관여하는 사이토 카인이고, 급성기 반응을 자극하는 사이토카인 그룹의 구성원이다.
- [0074] MCP1: 단핵구 화학유인 단백질-1이다. 관상 동맥 우회술을 받는 환자의 내피 세포, 대식세포 및 혈관 평활근 세포에서 발견되는 아테롬성 동맥경화증 병변의 발증에 중요한 CC 사이토카인의 예전 용어이다. 공식적으로 바람직한 용어는 현재 케모카인(C-C 모티프) 리간드 2이다.
- [0075] 인터페론 감마: 인터페론 감마는 인터페론 유형 II 클래스의 유일한 구성원인 전염증성(pro-inflammatory) 이량체화된 가용성 사이토카인이다.
- [0076] 백혈구 침윤: 백혈구 침윤은 백혈구를 손상된 조직으로 이동하거나 침윤시켜 수선 과정을 시작하는 과정을 지칭한다.
- [0077] 1형 당뇨병: 췌장도(pancreatic islet) 내에서 인슐린-생성 베타 세포의 면역학적 파괴의 결과 췌장이 인슐린을 거의 생성하지 않거나 전혀 생성하지 않는 만성 병태를 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 인슐린 결핍은 만성 고혈당증을 유발하고, 이는 기관 손상, 단축된 수명 및 감소된 삶의 질을 야기할 수 있다. 상기 질환은 또한 소아 당뇨병 또는 인슐린-의존적 당뇨병으로 지칭된다.
- [0078] 전신 루푸스 홍반: 면역계가 핵 항원에 반응하고 면역 복합체를 형성하며, 이는 응집하거나 피부, 관절, 신장, 뇌, 심장 및 심혈관계 및 다른 기관을 포함하여 다수의 기관계에 손상을 야기할 수 있는 자가면역 질환이다.

- [0079] 용어 "할로젠 원자"는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 지칭한다. 불소 원자, 염소 원자, 및 브롬 원자가 바람직하다.
- [0080] 용어 "헤테로 원자"는 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자를 지칭한다.
- [0081] 용어 "알킬"은 1개 내지 8개의 탄소 원자(들)를 갖는 1가(monovalent) 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 포함한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오-펜틸, n-헥실, 이소헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. C1-C6 알킬이 바람직하다. C1-C4 알킬 또는 C1-C3 알킬이 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알킬"을 의미한다.
- [0082] 용어 "알케닐"은 2개 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 1가 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 포함한다. 예는 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 2-헥세닐, 2-헵테닐, 2-옥테닐 등을 포함한다. C2-C6 알케닐이 바람직하다. C2-C4 알케닐이 더 바람직하다.
- [0083] 용어 "알키닐"은 2개 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 삼중 결합(들)을 갖는 1가 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 포함한다. 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 2-펜티닐, 2-헥시닐, 2-헵티닐, 2-옥티닐 등을 포함한다. C2-C6 알키닐이 바람직하다. C2-C4 알키닐이 더 바람직하다.
- [0084] 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 포함한다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 등을 포함한다. C3-C6 사이클로알킬이 바람직하다.
- [0085] 용어 "사이클로알케닐"은 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알케닐을 포함한다. 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등을 포함한다. C3-C6 사이클로알케닐이 바람직하다.
- [0086] 용어 "알킬옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸옥시, 에틸옥시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 2-펜틸옥시, 3-펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 2-헥실옥시, 3-헥실옥시, n-헵틸옥시, n-옥틸옥시 등을 포함한다. C1-C6 알킬옥시가 바람직하다. C1-C4 알킬옥시 또는 C1-C3 알킬옥시가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알킬옥시"를 의미한다.
- [0087] 용어 "알케닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알케닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 비닐옥시, 알릴옥시, 1-프로페닐옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 2-헥세닐옥시, 2-헵테닐옥시, 2-옥테닐옥시 등을 포함한다. C2-C6 알케닐옥시가 바람직하다. 더욱이, C2-C4 알케닐옥시가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알케닐옥시"를 의미한다.
- [0088] 용어 "알키닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알키닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 에티닐옥시, 1-프로피닐옥시, 2-프로피닐옥시, 2-부티닐옥시, 2-펜티닐옥시, 2-헥시닐옥시, 2-헵티닐옥시, 2-옥티닐옥시 등을 포함한다. C2-C6 알키닐옥시가 바람직하다. C2-C4 알키닐옥시가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알키닐옥시"를 의미한다.
- [0089] 용어 "사이클로알킬옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시, 및 사이클로옥틸옥시를 포함한다. C3-C6 사이클로알킬옥시가 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "사이클로알킬옥시"를 의미한다.
- [0090] 용어 "사이클로알케닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알케닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로페닐옥시, 사이클로부테닐옥시, 사이클로펜테닐옥시, 사이클로헥세닐옥시, 사이클로헵테닐옥시, 및 사이클로옥테닐옥시를 포함한다. C3-C6 사이클로알케닐옥시가 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "사이클로알케닐옥시"를 의미한다.
- [0091] 용어 "알킬티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, n-펜틸티오, 이소펜틸티오, 2-펜틸티오, 3-펜틸티오, n-헥실티오, 이소헥실티오, 2-헥실티오, 3-헥실티오, n-헵틸티오, n-옥틸티오 등을 포함한다. C1-C6 알킬티오가 바람직하다. C1-C4 알킬티오가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알킬티오"를 의미한다.

- [0092] 용어 "알케닐티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알케닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 비닐티오, 알릴티오, 1-프로페닐티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 2-헥세닐티오, 2-헵테닐티오, 2-옥테닐티오 등을 포함한다. C2-C6 알케닐티오가 바람직하다. C2-C4 알킬티오가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알케닐티오"를 의미한다.
- [0093] 용어 "알키닐티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알키닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 에틸닐티오, 1-프로피닐티오, 2-프로피닐티오, 2-부티닐티오, 2-펜티닐티오, 2-헥시닐티오, 2-헵티닐티오, 2-옥티닐티오 등을 포함한다. C2-C6 알키닐티오가 바람직하다. C2-C4 알키닐티오가 더 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "알키닐티오"를 의미한다.
- [0094] 용어 "알킬설퍼닐"은 설퍼닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, n-프로필설퍼닐, 이소프로필설퍼닐, n-부틸설퍼닐, 이소부틸설퍼닐, sec-부틸설퍼닐, tert-부틸설퍼닐, n-펜틸설퍼닐, 이소펜틸설퍼닐, 2-펜틸설퍼닐, 3-펜틸설퍼닐, n-헥실설퍼닐, 이소헥실설퍼닐, 2-헥실설퍼닐, 3-헥실설퍼닐, n-헵틸설퍼닐, n-옥틸설퍼닐 등을 포함한다. C1-C6 알킬설퍼닐이 바람직하다. C1-C4 알킬설퍼닐이 더 바람직하다.
- [0095] 용어 "알킬설포닐"은 설포닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소프로필설포닐, n-부틸설포닐, 이소부틸설포닐, sec-부틸설포닐, tert-부틸설포닐, n-펜틸설포닐, 이소펜틸설포닐, 2-펜틸설포닐, 3-펜틸설포닐, n-헥실설포닐, 이소헥실설포닐, 2-헥실설포닐, 3-헥실설포닐, n-헵틸설포닐, n-옥틸설포닐 등을 포함한다. C1-C6 알킬설포닐이 바람직하다. C1-C4 알킬설포닐이 더 바람직하다.
- [0096] 용어 "알킬설포닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬설포닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸설포닐옥시, 에틸설포닐옥시, n-프로필설포닐옥시, 이소프로필설포닐옥시, n-부틸설포닐옥시, 이소부틸설포닐옥시, sec-부틸설포닐옥시, tert-부틸설포닐옥시, n-펜틸설포닐옥시, 이소펜틸설포닐옥시, 2-펜틸설포닐옥시, 3-펜틸설포닐옥시, n-헥실설포닐옥시, 이소헥실설포닐옥시, 2-헥실설포닐옥시, 3-헥실설포닐옥시, n-헵틸설포닐옥시, n-옥틸설포닐옥시 등을 포함한다. C1-C6 알킬설포닐이 바람직하다. C1-C4 알킬설포닐이 더 바람직하다.
- [0097] 용어 "사이클로알킬티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로필티오, 사이클로부틸티오, 사이클로펜틸티오, 사이클로헥실티오, 사이클로헵틸티오, 사이클로옥틸티오 등을 포함한다. C3-C6 사이클로알킬티오가 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "사이클로알킬티오"를 의미한다.
- [0098] 용어 "사이클로알킬설퍼닐"은 설퍼닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로필설퍼닐, 사이클로부틸설퍼닐, 사이클로펜틸설퍼닐, 사이클로헥실설퍼닐, 사이클로헵틸설퍼닐, 및 사이클로옥틸설퍼닐을 포함하고 예시된다. 바람직하게는 C3-C6 사이클로알킬설퍼닐이다.
- [0099] 용어 "사이클로알킬설포닐"은 설포닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알킬"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로필설포닐, 사이클로부틸설포닐, 사이클로펜틸설포닐, 사이클로헥실설포닐, 사이클로헵틸설포닐, 및 사이클로옥틸설포닐을 포함한다. C3-C6 사이클로알킬설포닐이 바람직하다.
- [0100] 용어 "사이클로알킬설포닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알킬설포닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로필설포닐옥시, 사이클로부틸설포닐옥시, 사이클로펜틸설포닐옥시, 사이클로헥실설포닐옥시, 사이클로헵틸설포닐옥시, 및 사이클로옥틸설포닐옥시를 포함한다. C3-C6 사이클로알킬설포닐옥시가 바람직하다.
- [0101] 용어 "사이클로알케닐티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알케닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로페닐티오, 사이클로부테닐티오, 사이클로펜테닐티오, 사이클로헥세닐티오, 사이클로헵테닐티오, 및 사이클로옥테닐티오를 포함한다. C3-C6 사이클로알케닐티오가 바람직하다. 탄소의 수가 명시될 때, 이는 범위 내의 탄소수를 갖는 "사이클로알케닐티오"를 의미한다.
- [0102] 용어 "사이클로알케닐설퍼닐"은 설퍼닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알케닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로페닐설퍼닐, 사이클로부테닐설퍼닐, 사이클로펜테닐설퍼닐, 사이클로헥세닐설퍼닐, 사이클로헵테닐설퍼닐, 및 사이클로옥테닐설퍼닐을 포함한다. C3-C6 사이클로알케닐설퍼닐이 바람직하다.
- [0103] 용어 "사이클로알케닐설포닐"은 설포닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "사이클로알케닐"로 치환되는

기를 포함한다. 예는 사이클로프로페닐설폰닐, 사이클로부테닐설폰닐, 사이클로펜테닐설폰닐, 사이클로헥세닐설폰닐, 사이클로헵테닐설폰닐, 및 사이클로옥테닐설폰닐을 포함한다. 바람직하게는 C3-C6 사이클로알케닐설폰닐이 바람직하다.

- [0104] 용어 "사이클로알케닐설폰닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 기재된 하나의 "사이클로알케닐설폰닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 사이클로프로페닐설폰닐옥시, 사이클로부테닐설폰닐옥시, 사이클로펜테닐설폰닐옥시, 사이클로헥세닐설폰닐옥시, 사이클로헵테닐설폰닐옥시, 및 사이클로옥테닐설폰닐옥시를 포함한다. C3-C6 사이클로알케닐설폰닐옥시가 바람직하다.
- [0105] 용어 "알킬옥시카르보닐"은 카르보닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알킬옥시"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, n-프로필옥시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, n-부틸옥시카르보닐, tert-부틸옥시카르보닐, 및 n-펜틸옥시카르보닐을 포함한다. C1-C6 또는 C1-C4 알킬옥시카르보닐이 바람직하다. C1-C2 알킬옥시카르보닐이 더 바람직하다.
- [0106] 용어 "알케닐옥시카르보닐"은 카르보닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알케닐옥시"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 비닐옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 1-프로페닐옥시카르보닐, 2-부테닐옥시카르보닐, 및 2-펜테닐옥시아르보닐을 포함한다. C2-C6 또는 C2-C4 알킬옥시카르보닐이 바람직하다.
- [0107] 용어 "알키닐옥시카르보닐"은 카르보닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "알키닐옥시"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 에틸닐옥시카르보닐, 1-프로피닐옥시카르보닐, 2-프로피닐옥시카르보닐, 2-부티닐옥시아르보닐, 및 2-펜티닐옥시카르보닐을 포함한다. C2-C6 또는 C2-C4 알키닐옥시카르보닐이 바람직하다.
- [0108] 용어 "아실"은, 알킬의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "알킬"인 알킬카르보닐, 알케닐의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "알케닐"인 알케닐카르보닐, 알키닐의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "알키닐"인 알키닐카르보닐, 사이클로알킬의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알킬"인 사이클로알킬카르보닐, 아릴의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "아릴"인 아릴카르보닐, 헤테로아릴의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "헤테로아릴"인 헤테로아릴카르보닐, 및 비-방향족 헤테로환식 기가 본원에 기재된 바와 같은 "비-방향족 헤테로환식 기"인 비-방향족 헤테로환식카르보닐을 포함한다. "알킬," "알케닐," "알키닐," "사이클로알킬," "아릴," "헤테로아릴," 및 "비-방향족 헤테로환식 기"는 본원에 기재된 바와 같은 "선택적으로 치환된 알킬," "선택적으로 치환된 알케닐," "선택적으로 치환된 알키닐," "선택적으로 치환된 사이클로알킬," "선택적으로 치환된 아릴," "선택적으로 치환된 헤테로아릴," 및 "선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 기"에서 예시된 치환기로 각각 치환될 수 있다. 아실기의 예는 아세틸, 프로피오닐, 부티로일, 사이클로헥실카르보닐, 벤조일, 피리딘 카르보닐 등을 포함한다.
- [0109] 용어 "선택적으로 치환된 아미노"는 1개 또는 2개의 본원에 기재된 바와 같은 "알킬", 본원에 기재된 바와 같은 "알케닐", 본원에 기재된 바와 같은 "알키닐", 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알킬", 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알키닐", 본원에 기재된 바와 같은 "아릴", 본원에 기재된 바와 같은 "헤테로아릴", 본원에 기재된 바와 같은 "아실", 본원에 기재된 바와 같은 "알킬옥시카르보닐", 본원에 기재된 바와 같은 "알케닐옥시카르보닐", 본원에 기재된 바와 같은 "알키닐옥시카르보닐", 본원에 기재된 바와 같은 "알킬설폰닐," "알케닐설폰닐," "알키닐설폰닐," 및/또는 "헤테로아릴설폰닐"로 치환될 수 있는 아미노기를 포함한다. 선택적으로 치환된 아미노기의 예는 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노, 벤질아미노, 아세틸아미노, 벤조일아미노, 메틸옥시카르보닐아미노, 및 메탄설폰닐아미노를 포함한다. 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸메틸아미노, 디에틸아미노, 아세틸아미노, 및 메탄설폰닐아미노가 바람직하다.
- [0110] 용어 "선택적으로 치환된 카르바모일"은, 선택적으로 치환된 아미노의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "선택적으로 치환된 아미노"인 아미노카르보닐기를 포함한다. 선택적으로 치환된 카르바모일기의 예는 카르바모일, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-페닐카르바모일, N-벤질카르바모일, N-아세틸카르바모일, 및 N-메틸설폰닐카르바모일 등을 포함한다. 카르바모일, N-메틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, 및 N-메틸설폰닐카르바모일 등이 바람직하다.
- [0111] 용어 "선택적으로 치환된 설파모일"은, 선택적으로 치환된 아미노의 파트가 본원에 기재된 바와 같은 "선택적으로 치환된 아미노"인 아미노설폰닐기를 포함한다. 선택적으로 치환된 설파모일기의 예는 설파모일, N-메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N-에틸-N-메틸 설파모일, N,N-디에틸설파모일, N-페닐설파모일, N-벤질설파모일, N-아세틸설파모일, 및 N-메틸설폰닐설파모일 등을 포함한다. 설파모일, N-메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, 및

N-메틸설포닐설파모일 등이 바람직하다.

- [0112] 용어 "알킬렌"은 1개 내지 8개의 탄소 원자(들)를 갖는 직선형 또는 분지형 알킬렌기를 의미한다. 예는 메틸렌, 에틸렌, 1-메틸에틸렌, 트리메틸렌, 1-메틸트리메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 포함한다. C1-C4 또는 C1-3 알킬렌이 바람직하다. C1-C2 알킬렌이 더 바람직하다.
- [0113] 용어 "아릴"은 방향족 단환식(monocyclic) 또는 방향족 융합된 환식 탄화수소를 포함한다. 이는 임의의 가능한 위치에서 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알킬", 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알케닐" 또는 본원에 기재된 바와 같은 "비-방향족 헤테로환식 기"와 융합될 수 있다. 단환식 고리와 융합된 고리 둘 다 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 안트릴, 테트라하이드로나프틸, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐 등을 포함한다. 페닐, 1-나프틸, 및 2-나프틸이 바람직하다. 페닐이 더 바람직하다.
- [0114] 용어 "비-방향족 헤테로환식 기"는 산소, 황, 및 질소 원자로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(들)를 함유하는 5-원 내지 7-원 비-방향족 헤테로환식 고리 또는 이들의 2개 이상의 고리를 융합함으로써 형성되는 다환식(multicyclic) 고리를 포함한다. 예는 피롤리디닐(예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐), 피롤리닐(예를 들어, 3-피롤리닐), 이미다졸리디닐(예를 들어, 2-이미다졸리디닐), 이미다졸리닐(예를 들어, 이미다졸리닐), 피라졸리디닐(예를 들어, 1-피라졸리디닐, 2-피라졸리디닐), 피라졸리닐(예를 들어, 피라졸리닐), 피페리딜(예를 들어, 피페리디노, 2-피페리딜), 피페라지닐(예를 들어, 1-피페라지닐), 인돌리닐(예를 들어, 1-인돌리닐), 이소인돌리닐(예를 들어, 이소인돌리닐), 모르폴리닐(예를 들어, 모르폴리노, 3-모르폴리닐) 등을 포함한다.
- [0115] 용어 "헤테로아릴"은 산소, 황, 및 질소 원자로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(들)를 함유하는 5-원 내지 6-원 방향족 고리를 포함한다. 이는 임의의 가능한 위치에서 본원에 기재된 바와 같은 "사이클로알킬", 본원에 기재된 바와 같은 "아릴", 본원에 기재된 바와 같은 "비-방향족 헤테로환식 기", 또는 다른 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 헤테로아릴기는 이것이 단환식 고리 또는 융합된 고리인 경우에는 언제나 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 예는 피롤릴(예를 들어, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 푸릴(예를 들어, 2-푸릴, 3-푸릴), 티에닐(예를 들어, 2-티에닐, 3-티에닐), 이미다졸릴(예를 들어, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴(예를 들어, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴), 이소티아졸릴(예를 들어, 3-이소티아졸릴), 이속사졸릴(예를 들어, 3-이속사졸릴), 옥사졸릴(예를 들어, 2-옥사졸릴), 티아졸릴(예를 들어, 2-티아졸릴), 피리딜(예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피라지닐(예를 들어, 2-피라지닐), 피리미디닐(예를 들어, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐), 피리다지닐(예를 들어, 3-피리다지닐), 테트라졸릴(예를 들어, 1H-테트라졸릴), 옥사디아졸릴(예를 들어, 1,3,4-옥사디아졸릴), 티아디아졸릴(예를 들어, 1,3,4-티아디아졸릴), 인돌리디닐(예를 들어, 2-인돌리디닐, 6-인돌리디닐), 이소인돌리닐(예를 들어, 2-이소인돌리닐), 인돌릴(예를 들어, 1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴), 인다졸릴(예를 들어, 3-인다졸릴), 퓨리닐(예를 들어, 8-퓨리닐), 퀴놀리디닐(예를 들어, 2-퀴놀리디닐), 이소퀴놀릴(예를 들어, 3-이소퀴놀릴), 퀴놀릴(예를 들어, 2-퀴놀릴, 5-퀴놀릴), 프타라지닐(예를 들어, 1-프타라지닐), 나프틸리디닐(예를 들어, 2-나프틸리디닐), 퀴놀라닐(예를 들어, 2-퀴놀라닐), 퀴나졸리닐(예를 들어, 2-퀴나졸리닐), 신놀리닐(예를 들어, 3-신놀리닐), 프테리디닐(예를 들어, 2-프테리디닐), 카르바졸릴(예를 들어, 2-카르바졸릴, 4-카르바졸릴), 페난트리디닐(예를 들어, 2-페난트리디닐, 3-페난트리디닐), 아크리디닐(예를 들어, 1-아크리디닐, 2-아크리디닐), 디벤조푸라닐(예를 들어, 1-디벤조푸라닐, 2-디벤조푸라닐), 벤조이미다졸릴(예를 들어, 2-벤조이미다졸릴), 벤조이속사졸릴(예를 들어, 3-벤조이속사졸릴), 벤조옥사졸릴(예를 들어, 2-벤조옥사졸릴), 벤조옥사디아졸릴(예를 들어, 4-벤조옥사디아졸릴), 벤조이소티아졸릴(예를 들어, 3-벤조이소티아졸릴), 벤조티아졸릴(예를 들어, 2-벤조티아졸릴), 벤조푸릴(예를 들어, 3-벤조푸릴), 벤조티에닐(예를 들어, 2-벤조티에닐), 디벤조티에닐(예를 들어, 2-디벤조티에닐), 및 벤조디옥솔릴(예를 들어, 1,3-벤조디옥솔릴) 등을 포함한다.
- [0116] 용어 "아릴옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 페닐옥시 및 나프틸옥시 등을 포함한다.
- [0117] 용어 "아릴티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 페닐티오 및 나프틸티오 등을 포함한다.
- [0118] 용어 "아릴설피닐"은 설피닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 페닐설피닐 및 나프틸설피닐 등을 포함한다.
- [0119] 용어 "아릴설포닐"은 설포닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는

페닐설폰닐 및 나프틸설폰닐 등을 포함한다.

- [0120] "아릴설폰닐옥시"의 예는 페닐설폰닐옥시 및 나프틸설폰닐옥시 등을 포함한다.
- [0121] 용어 "아릴옥시카르보닐"은 카르보닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "아릴옥시"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 페닐옥시카르보닐, 1-나프틸옥시카르보닐 및 2-나프틸옥시카르보닐 등을 포함한다.
- [0122] 용어 "헤테로아릴옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "헤테로아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 피롤릴옥시, 푸릴옥시, 티에닐옥시, 이미다졸릴옥시, 피라졸릴옥시, 이소티아졸릴옥시, 이속사졸릴옥시, 옥사졸릴옥시, 티아졸릴옥시, 피리딜옥시, 피라지닐옥시, 피리미디닐옥시, 피리다지닐옥시, 테트라졸릴옥시, 옥사디아졸릴옥시, 티아디아졸릴옥시, 인돌리디닐옥시, 이소인돌리닐옥시, 인돌릴옥시, 인다졸릴옥시, 퓨리닐옥시, 퀴놀리디닐옥시, 이소퀴놀릴옥시, 퀴놀릴옥시, 프타라지닐옥시, 나프틸리디닐옥시, 퀴놀라닐옥시, 퀴나졸리닐옥시, 신놀리닐옥시, 프테리디닐옥시, 카르바졸릴옥시, 페난트리디닐옥시, 아크리디닐옥시, 디벤조푸라닐옥시, 벤조이미다졸릴옥시, 벤조이속사졸릴옥시, 벤조옥사졸릴옥시, 벤조옥사디아졸릴옥시, 벤조이소티아졸릴옥시, 벤조티아졸릴옥시, 벤조푸릴옥시, 벤조티에닐옥시, 디벤조티에닐옥시, 및 벤조디옥솔릴옥시를 포함하고 예시된다. 바람직하게는 푸릴옥시, 티에닐옥시, 이미다졸릴옥시, 피라졸릴옥시, 이소티아졸릴옥시, 이속사졸릴옥시, 옥사졸릴옥시, 티아졸릴옥시, 피리딜옥시, 피라지닐옥시, 피리미디닐옥시, 및 피리다지닐옥시 등이다.
- [0123] 용어 "헤테로아릴티오"는 황 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "헤테로아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 피롤릴티오, 푸릴티오, 티에닐티오, 이미다졸릴티오, 피라졸릴티오, 이소티아졸릴티오, 이속사졸릴티오, 옥사졸릴티오, 티아졸릴티오, 피리딜티오, 피라지닐티오, 피리미디닐티오, 피리다지닐티오, 테트라졸릴티오, 옥사디아졸릴티오, 티아디아졸릴티오, 인돌리디닐티오, 이소인돌리닐티오, 인돌릴티오, 인다졸릴티오, 퓨리닐티오, 퀴놀리디닐티오, 이소퀴놀릴티오, 퀴놀릴티오, 프타라지닐티오, 나프틸리디닐티오, 퀴놀라닐티오, 퀴나졸리닐티오, 신놀리닐티오, 프테리디닐티오, 카르바졸릴티오, 페난트리디닐티오, 아크리디닐티오, 디벤조푸라닐티오, 벤조이미다졸릴티오, 벤조이속사졸릴티오, 벤조옥사졸릴티오, 벤조옥사디아졸릴티오, 벤조이소티아졸릴티오, 벤조티아졸릴티오, 벤조푸릴티오, 벤조티에닐티오, 디벤조티에닐티오, 및 벤조디옥솔릴티오 등을 포함하고 예시된다. 바람직하게는 푸릴티오, 티에닐티오, 이미다졸릴티오, 피라졸릴티오, 이소티아졸릴티오, 이속사졸릴티오, 옥사졸릴티오, 티아졸릴티오, 피리딜티오, 피라지닐티오, 피리미디닐티오, 및 피리다지닐티오 등이다.
- [0124] 용어 "헤테로아릴설피닐"은 설피닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "헤테로아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 피롤릴설피닐, 푸릴설피닐, 티에닐설피닐, 이미다졸릴설피닐, 피라졸릴설피닐, 이소티아졸릴설피닐, 이속사졸릴설피닐, 옥사졸릴설피닐, 티아졸릴설피닐, 피리딜설피닐, 피라지닐설피닐, 피리미디닐설피닐, 피리다지닐설피닐, 테트라졸릴설피닐, 옥사디아졸릴설피닐, 티아디아졸릴설피닐, 인돌리디닐설피닐, 이소인돌릴설피닐, 인돌릴설피닐, 인다졸릴설피닐, 퓨리닐설피닐, 퀴놀리디닐설피닐, 이소퀴놀릴설피닐, 퀴놀릴설피닐, 프타라지닐설피닐, 나프틸리디닐설피닐, 퀴놀라닐설피닐, 퀴나졸리닐설피닐, 신놀리닐설피닐, 프테리디닐설피닐, 카르바졸릴설피닐, 페난트리디닐설피닐, 아크리디닐설피닐, 디벤조푸라닐설피닐, 벤조이미다졸릴설피닐, 벤조이속사졸릴설피닐, 벤조옥사졸릴설피닐, 벤조옥사디아졸릴설피닐, 벤조이소티아졸릴설피닐, 벤조티아졸릴설피닐, 벤조푸릴설피닐, 벤조티에닐설피닐, 디벤조티에닐설피닐, 및 벤조디옥솔릴설피닐 등을 포함하고 예시된다. 바람직하게는 푸릴설피닐, 티에닐설피닐, 이미다졸릴설피닐, 피라졸릴설피닐, 이소티아졸릴설피닐, 이속사졸릴설피닐, 옥사졸릴설피닐, 티아졸릴설피닐, 피리딜설피닐, 피라지닐설피닐, 피리미디닐설피닐, 및 피리다지닐설피닐 등이다.
- [0125] 용어 "헤테로아릴설폰닐"은 설폰닐 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "헤테로아릴"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 피롤릴설폰닐, 푸릴설폰닐, 티에닐설폰닐, 이미다졸릴설폰닐, 피라졸릴설폰닐, 이소티아졸릴설폰닐, 이속사졸릴설폰닐, 옥사졸릴설폰닐, 티아졸릴설폰닐, 피리딜설폰닐, 피라지닐설폰닐, 피리미디닐설폰닐, 피리다지닐설폰닐, 테트라졸릴설폰닐, 옥사디아졸릴설폰닐, 티아디아졸릴설폰닐, 인돌리디닐설폰닐, 이소인돌릴설폰닐, 인돌릴설폰닐, 인다졸릴설폰닐, 퓨리닐설폰닐, 퀴놀리디닐설폰닐, 이소퀴놀릴설폰닐, 퀴놀릴설폰닐, 프타라지닐설폰닐, 나프틸리디닐설폰닐, 퀴놀라닐설폰닐, 퀴나졸리닐설폰닐, 신놀리닐 설폰닐, 프테리디닐 설폰닐, 카르바졸릴설폰닐, 페난트리디닐설폰닐, 아크리디닐설폰닐, 디벤조푸라닐설폰닐, 벤조이미다졸릴설폰닐, 벤조이속사졸릴설폰닐, 벤조옥사졸릴설폰닐, 벤조옥사디아졸릴설폰닐, 벤조이소티아졸릴설폰닐, 벤조티아졸릴설폰닐, 벤조푸릴설폰닐, 벤조티에닐설폰닐, 디벤조티에닐설폰닐, 및 벤조디옥솔릴설폰닐 등을 포함하고 예시된다. 푸릴설폰닐, 티에닐설폰닐, 이미다졸릴설폰닐, 피라졸릴설폰닐, 이소티아졸릴설폰닐, 이속사졸릴설폰닐, 옥사졸릴설폰닐, 티아졸릴설폰닐, 피리딜설폰닐, 피라지닐설폰닐, 피리미디닐설폰닐, 및 피리다지닐설폰닐

이 바람직하다.

[0126] 용어 "헤테로아릴설폰닐옥시"는 산소 원자가 본원에 기재된 바와 같이 하나의 "헤테로아릴설폰닐"로 치환되는 기를 포함한다. 예는 피롤릴설폰닐옥시, 푸릴설폰닐옥시, 티에닐설폰닐옥시, 이미다졸릴설폰닐옥시, 피라졸릴설폰닐옥시, 이소티아졸릴설폰닐옥시, 이속사졸릴설폰닐옥시, 옥사졸릴설폰닐옥시, 티아졸릴설폰닐옥시, 피리딜설폰닐옥시, 피라지닐설폰닐옥시, 피리미디닐설폰닐옥시, 피리다지닐설폰닐옥시, 테트라졸릴설폰닐옥시, 옥사디아졸릴설폰닐옥시, 티아디아졸릴설폰닐옥시, 인돌리지닐설폰닐옥시, 이소인돌릴설폰닐옥시, 인돌릴설폰닐옥시, 인다졸릴설폰닐옥시, 퓨리닐설폰닐옥시, 퀴놀리디닐설폰닐옥시, 이소퀴놀릴설폰닐옥시, 퀴놀릴설폰닐옥시, 프타라지닐설폰닐옥시, 나프틸리디닐설폰닐옥시, 퀴놀라닐 설폰닐옥시, 퀴나졸리닐설폰닐옥시, 신놀리닐설폰닐옥시, 프테리디닐설폰닐옥시, 카르바졸릴설폰닐옥시, 페난트리디닐설폰닐옥시, 아크리디닐설폰닐옥시, 디벤조푸라닐설폰닐옥시, 벤조이미다졸릴설폰닐옥시, 벤조이속사졸릴설폰닐옥시, 벤조옥사졸릴설폰닐옥시, 벤조옥사디아졸릴설폰닐옥시, 벤조이소티아졸릴설폰닐옥시, 벤조티아졸릴설폰닐옥시, 벤조푸릴 설폰닐옥시, 벤조티에닐설폰닐옥시, 디벤조티에닐설폰닐옥시, 및 벤조디옥솔릴설폰닐옥시 등을 포함하고 예시된다. 바람직하게는, 푸릴설폰닐옥시, 티에닐설폰닐옥시, 이미다졸릴설폰닐옥시, 피라졸릴설폰닐옥시, 이소티아졸릴설폰닐옥시, 이속사졸릴설폰닐옥시, 옥사졸릴설폰닐옥시, 티아졸릴설폰닐옥시, 피리딜설폰닐옥시, 피라지닐설폰닐옥시, 피리미디닐설폰닐옥시, 및 피리다지닐설폰닐옥시 등이다.

[0127] 용어 "방향족 카르보환식(carbocyclic) 고리"는 방향족 단환식 또는 방향족 융합된 카르보환식 고리를 포함한다. 예는 벤젠 고리, 나프탈렌 고리, 및 안트라센 고리를 포함한다. 벤젠 고리가 바람직하다.

[0128] 용어 "방향족 헤테로환식(heterocyclic) 고리"는 방향족 단환식 또는 방향족 융합된 헤테로환식 고리를 포함한다. 예는 피롤 고리, 푸란 고리, 티오펜 고리, 피라졸 고리, 이미다졸 고리, 이소티아졸 고리, 이속사졸 고리, 옥사졸 고리, 티아졸 고리, 피라진 고리, 피리미딘 고리, 피리다진 고리, 테트라졸 고리, 옥사디아졸 고리, 티아디아졸 고리, 인돌리진 고리, 이소인돌 고리, 인돌 고리, 인다졸 고리, 퓨린 고리, 퀴놀리딘 고리, 이소퀴놀린 고리, 퀴놀린 고리, 프타라진 고리, 나프티리딘 고리, 퀴놀란 고리, 퀴나졸린 고리, 신놀린 고리, 프테리딘 고리, 카르바졸 고리, 페난트리딘 고리, 아크리딘 고리, 디벤조푸란 고리, 벤조이미다졸 고리, 벤조이속사졸 고리, 벤조옥사졸 고리, 벤조옥사디아졸 고리, 벤조이소티아졸 고리, 벤조티아졸 고리, 벤조푸란 고리, 벤조티오펜 고리, 디벤조티오펜 고리, 및 벤조디솔란 고리를 포함한다. 피리딘 고리, 푸란 고리, 및 티오펜 고리가 바람직하다.

[0129] 용어 "C1-C6 알킬렌"은 1개 내지 6개의 탄소 원자(들)를 갖는 직선형 또는 분지형 알킬렌기를 포함한다. 예는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 를 포함한다. $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 가 바람직하다.

[0130] 용어 "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌"의 "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 알킬렌"은 본원에 기재된 바와 같은 "알킬"로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌기를 포함한다. 예는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2O-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-N^+(CH_3)_2CH_2-$, $-NHCH_2CH_2CH_2-$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함한다. $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2O-$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 가 바람직하다.

[0131] 용어 "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알케닐렌"의 "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 알케닐렌"은 본원에 기재된 바와 같은 "알킬"로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알케닐렌기를 포함한다. 예는 $-CH=CHCH=CH-$, $-CH=CHO-$, $-OCH=CH-$, $-CH=CHS-$, $-SCH=CH-$, $-CH=CHNH-$, $-NHCH=CH-$, $-CH=CH=CH=N-$, 및 $-N=CH=CH=CH-$ 를 포함한다. $-CH=CHCH=CH-$, $-CH=CHCH=N-$, 및 $-N=CHCH=CH-$ 가 바람직하다.

[0132] 용어 "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 알키닐렌"은 본원에 기재된 바와 같은 "알킬"로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알키닐렌기를 포함한다. 예는 $-C\equiv CCH_2-$, $-CH_2C\equiv CCH_2-$, $-CH_2C\equiv CCH_2O-$, $-OCH_2C\equiv CH-$, $-CH_2C\equiv CCH_2S-$

, $-SCH_2C\equiv CH-$, $-CH_2C\equiv CCH_2NH-$, $-NHCH_2C\equiv CH-$, $-CH_2C\equiv CCH_2N(CH_3)-$, 및 $-N(CH_3)CH_2C\equiv CH-$ 를 포함한다. 특히, $-CH_2C\equiv CCH_2-$, 및 $-OCH_2C\equiv CH-$ 가 바람직하다.

- [0133] 용어 "3-원 내지 8-원 질소-함유 비-방향족 헤테로환식 고리"는 미국 특허 제8,143,285호에서와 같이 기재된 임의의 화학식의 고리를 포함하며, 상기 특허는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.
- [0134] 용어 "3-원 내지 8-원 질소-함유 방향족 헤테로환식 고리"는 고리에 하나 이상의 질소 원자(들), 및 추가로 선택적으로 산소 원자 및/또는 황 원자를 함유하는 3-원 내지 8-원 방향족 헤테로환식 고리를 포함한다. 예는 피롤릴(예를 들어, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 이미다졸릴(예를 들어, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴(예를 들어, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴), 이소티아졸릴(예를 들어, 3-이소티아졸릴), 이속사졸릴(예를 들어, 3-이속사졸릴), 옥사졸릴(예를 들어, 2-옥사졸릴), 티아졸릴(예를 들어, 2-티아졸릴), 피리딜(예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피라지닐(예를 들어, 2-피라지닐), 피리미디닐(예를 들어, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐), 피리다지닐(예를 들어, 3-피리다지닐), 테트라졸릴(예를 들어, 1H-테트라졸릴), 옥사디아졸릴(예를 들어, 1,3,4-옥사디아졸릴), 및 티아디아졸릴(예를 들어, 1,3,4-티아디아졸릴)을 포함한다.
- [0135] 용어 "1개 또는 2개의 질소 원자(들)를 함유하는 4-원 내지 8-원 질소-함유 헤테로환식 고리"는 미국 특허 제8,143,285호에서와 같이 기재된 임의의 화학식의 고리를 의미하며, 상기 특허는 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.
- [0136] "선택적으로 치환된"은 본원에서 "치환되거나 비치환된"과 상호 교환적으로 사용된다.
- [0137] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 알킬," "선택적으로 치환된 알킬옥시," "선택적으로 치환된 알킬티오," "선택적으로 치환된 알킬설피닐," "선택적으로 치환된 알킬설포닐," "선택적으로 치환된 알킬설포닐옥시," 및 "선택적으로 치환된 알킬옥시카르보닐"에서 치환기의 예는 사이클로알킬, 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 알킬렌, 하이드록시, 옥소, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 A로 선택적으로 치환되는 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 카르바모일, 아실, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 B로 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 페닐), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환될 수 있는 선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 고리 기(예를 들어, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 B로 선택적으로 치환되는 아릴옥시(예를 들어, 페닐옥시), 알킬설포닐 등을 포함한다. 상기-참조된 "선택적으로 치환된" 모이어티는 임의의 가능한 위치에서 1개 내지 3개의 상기-참조된 치환기(들)로 치환될 수 있다.
- [0138] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 알케닐," "선택적으로 치환된 알키닐," "선택적으로 치환된 알케닐옥시," "선택적으로 치환된 알키닐옥시," "선택적으로 치환된 알케닐티오," "선택적으로 치환된 알키닐티오," "선택적으로 치환된 알케닐옥시카르보닐," "선택적으로 치환된 알키닐옥시카르보닐," "선택적으로 치환된 사이클로알킬," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐," "선택적으로 치환된 사이클로알킬옥시," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐옥시," "선택적으로 치환된 사이클로알킬티오," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐티오," "선택적으로 치환된 사이클로알킬설피닐," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐설피닐," "선택적으로 치환된 사이클로알킬설포닐," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐설포닐," "선택적으로 치환된 사이클로알킬설포닐옥시," "선택적으로 치환된 사이클로알케닐설포닐옥시," "선택적으로 치환된 알케닐옥시카르보닐," "선택적으로 치환된 알킬렌," "선택적으로 치환된 C1-C6 알킬렌," "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌," "선택적으로 치환된 알케닐렌," "1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 선택적으로 함유하는 선택적으로 치환된 알키닐렌"에서 치환기의 예는 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 D로 선택적으로 치환되는 알킬(예컨대 디알킬), 사이클로알킬, 하이드록시, 옥소, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 A로 선택적으로 치환되는 알킬옥시, 머캅토, 알킬티오, 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 카르바모일, 아실 아실옥시, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 B로 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 페닐), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 비-방향족 헤테로환식 기(예를 들어, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 아릴옥시(예를 들어, 페닐옥시), 알킬설포닐 등을 포함한다. 상기-참조된 "선택적으로 치환된" 모이어티는 임의의

가능한 위치에서 하나 이상의 상기-참조된 치환기(들)로 치환될 수 있다.

- [0139] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 아릴," "선택적으로 치환된 페녹시," "선택적으로 치환된 아릴옥시," "선택적으로 치환된 페닐티오," "선택적으로 치환된 아릴티오," "선택적으로 치환된 아릴설피닐," "선택적으로 치환된 아릴설포닐," "선택적으로 치환된 아릴설포닐옥시," "선택적으로 치환된 헤테로아릴," "선택적으로 치환된 헤테로아릴옥시," "선택적으로 치환된 헤테로아릴티오," "선택적으로 치환된 헤테로아릴설피닐," "선택적으로 치환된 헤테로아릴설포닐," "선택적으로 치환된 헤테로아릴설포닐옥시," "선택적으로 치환된 비-방향족 헤테로환식 기," "선택적으로 치환된 피페라진-1,4-디일," "치환된 피페라진-1,4-디일," "선택적으로 치환된 C6 아렌-1,4-디아민-N¹,N⁴-디일," 및 치환된 C6 아렌-1,4-디아민-N¹,N⁴-디일"에서 치환기의 예는 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 D로 선택적으로 치환되는 알킬, 옥소, 사이클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 하이드록시, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 A로 선택적으로 치환되는 알킬옥시, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 B로 선택적으로 치환되는 아릴옥시(예를 들어, 페녹시), 머캅토, 알킬티오, 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 카르복시, 알킬옥시카르보닐, 아실, 알킬설포닐, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 카르바모일, 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 B로 선택적으로 치환되는 아릴(예를 들어, 페닐), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴(예를 들어, 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴), 1개 내지 3개의 위치(들)에서 치환기 군 C로 선택적으로 치환되는 비-방향족 헤테로환식 기(예를 들어, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐) 등을 포함한다. 상기-참조된 "선택적으로 치환된" 모이어티는 임의의 가능한 위치에서 하나 이상의 상기-참조된 치환기(들)로 치환될 수 있다.
- [0140] 치환기 군 A는 할로젠 원자, 및 치환기 군 B로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기(들)로 선택적으로 치환되는 페닐로 이루어진다.
- [0141] 치환기 군 B는 할로젠 원자, 알킬, 알킬옥시, 시아노, 및 니트로로 이루어진다.
- [0142] 치환기 군 C는 할로젠 원자 및 알킬로 이루어진다.
- [0143] 치환기 군 D는 할로젠 원자 및 알킬옥시로 이루어진다.
- [0144] R²가 전자쌍인 화합물에서, 산소는 음으로 하전되고, 양이온과 염을 형성할 수 있다.
- [0145] 일부 화합물에서, A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵ 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3개 상의 R³은 수소 원자 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0146] 본 발명의 방법의 경과에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물은 많은 방식으로 포유류 및 인간을 포함한 동물에게 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서 본 발명의 화합물은 경구, 비경구 또는 국소 투여되지만, 의학적 화합물 또는 에어로졸을 통한 것과 같은 다른 형태의 투여가 또한 고려된다.
- [0147] 경구 투여의 경우, 유효량의 화합물은 예를 들어, 고체, 반고체, 액체, 또는 기체 상태로 투여될 수 있다. 구체적인 예는 정제, 캡슐, 분말, 과립, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서 제제를 포함한다. 그러나, 화합물은 이들 형태로 제한되지 않는다.
- [0148] 본 발명의 화합물을 정제, 캡슐, 분말, 과립, 용액 또는 현탁액으로 제형화하기 위해, 화합물은 바람직하게는 결합제, 붕해제 및/또는 운환제와 혼합된다. 필요하다면, 생성된 조성물은 기지의 방법을 사용하여 희석제, 완충제, 침윤제, 보존제 및/또는 풍미제와 혼합될 수 있다. 결합제의 예는 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 옥수수 전분, 사이클로덱스트린, 및 젤라틴을 포함한다. 붕해제의 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로스를 포함한다. 운환제의 예는 활석(talc) 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 추가로, 락토스 및 만니톨과 같이 종래에 사용된 첨가제가 또한 사용될 수 있다.
- [0149] 비경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 직장 투여의 경우, 좌제가 사용될 수 있다. 좌제는 본 발명의 화합물을 체온에서 용융되지만 실온에서 고체로 유지되는 약학적으로 적합한 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예는 카카오 버터, 카본 왁스, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 생성된 조성물은 당해 분야에 알려진 방법을 사용하여 임의의 요망되는 형태로 성형(mold)될 수 있다.
- [0150] 주사에 의한 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 피하(hypodermally), 피내(intracutaneously), 정맥내, 또는 근육내로 주사될 수 있다. 이러한 주사용 의약은 기지의 방법에 의해 본 발명의 화합물을 수성 또는 비-수성 용

때, 예컨대 식물성 오일, 합성 수지산의 글리세라이드, 고급 지방산의 에스테르, 또는 프로필렌 글리콜에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 요망된다면, 종래 사용된 가용화제, 삼투조절제(osmoregulating agent), 유화제, 안정화제, 또는 보존제와 같은 첨가제가 또한 첨가될 수 있다. 요구되지는 않더라도, 조성물은 멸균이거나 멸균화되는 것이 바람직하다.

- [0151] 본 발명의 화합물을 현탁액, 시럽, 또는 엘릭서로 제형화하기 위해, 약학적으로 적합한 용매가 사용될 수 있다. 물의 비제한적 예가 이들 중에 포함된다.
- [0152] 국소 투여의 경우, 국소 제형은 젤, 크림, 로션, 액체, 에멀전, 연고, 스프레이, 용액, 현탁액, 및 패치의 형태로 존재할 수 있다. 국소 제형에서 불활성 성분은 예를 들어, 라우릴 락테이트 (연화제/투과 증강제), 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르(연화제/투과 증강제), DMSO(용해도 증강제), 실리콘 탄성중합체(유변학/텍스처 변형제), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(연화제), 옥티살레이트(octisalate)(연화제/UV 필터), 실리콘 유체(연화제/희석제), 스쿠알렌(연화제), 해바라기유(연화제), 및 실리콘 디옥사이드(증점제)를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.
- [0153] 본 발명의 화합물은 또한 의약물을 제조하기 위해 다른 약학적으로 적합한 활성을 갖는 추가 화합물과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 독립형 화합물로서 또는 조성물의 일부로서 함유하는 약물은 이를 필요로 하는 대상체의 치료에 사용될 수 있다.
- [0154] 본 발명의 화합물은 또한 기체 또는 액체 분무제, 및 필요하다면 기지의 보조제, 예컨대 팽창제와 함께 액체 또는 미세 분말 형태의 화합물을 비-가압 용기, 예컨대 에어로졸 용기 또는 분무기(nebulizer) 내로 충전함으로써 제조된 에어로졸 또는 흡입제의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 디클로로플루오로메탄, 프로판 또는 질소의 가압 가스가 분무제로서 사용될 수 있다.
- [0155] 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 포유류 및 인간을 포함한 동물에게 약학적 조성물, 예컨대 정제, 캡슐, 용액, 또는 에멀전으로서 투여될 수 있다. 이의 에스테르, 이의 약학적으로 적합한 염, 이의 대사물, 이의 구조적으로 관련된 화합물, 이의 유사체, 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 본 발명에 기재된 다른 형태의 화합물의 단일 용량 또는 다중 용량에서의 투여 또한 본 발명에 의해 고려된다.
- [0156] 본 발명의 화합물은 또한 이를 필요로 하는 동물에게 식품 또는 기능식품 보충제로서 영양 첨가제로서 투여될 수 있다.
- [0157] 본원에 사용된 용어 "예방하는", "치료하는", 또는 "호전시키는" 및 유사한 용어는 예방 및 전체 또는 부분 치료를 포함한다. 용어는 또한 치료적 성과를 향상시키는, 환자 병태에서 증상 감소, 증상 호전, 증상 중증도 감소, 질병 발생률 감소, 또는 임의의 다른 변화를 포함할 수 있다.
- [0158] 본 발명에 기재된 화합물은 바람직하게는 조성물의 형태로 사용되고/거나 투여된다. 적합한 조성물은 바람직하게는 약학적 조성물, 식료품, 또는 식품 보충제이다. 이들 조성물은 화합물을 전달하기에 편리한 형태를 제공한다. 본 발명의 조성물은 산화 또는 용해도에 대하여 화합물의 안정성을 증가시키기에 효과적인 양의 항산화제를 포함할 수 있다.
- [0159] 본 발명의 방법으로 투여되거나 본 발명의 용도에서 투여를 위한 화합물의 양은 임의의 적합한 양이다. 이는 일일당 바람직하게는 1 ng/kg 체중 내지 20 g/kg 체중, 더욱 바람직하게는 1 µg/kg 체중 내지 1 g/kg 체중 범위, 예컨대 1 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위의 화합물이다. 적합한 조성물은 이에 따라 제형화될 수 있다. 생물학적 활성제의 투약 분야의 당업자는, 알려져 있고 잘 이해되는 매개변수에 기초하여 다양한 대상체를 위한 특정 투약 요법을 개발할 수 있을 것이다.
- [0160] 본 발명에 따른 바람직한 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 캐플릿(caplet), 다중미립자(multiparticulate)(과립, 비드, 펠렛 및 미세-캡슐화된 입자 포함), 분말, 엘릭서, 시럽, 현탁액, 및 용액의 형태와 같은 약학적 조성물이다. 약학적 조성물은 전형적으로, 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함할 것이다. 약학적 조성물은 바람직하게는 비경구 또는 경구 투여를 위해 개조된다(adapted). 경구로 투여 가능한 조성물은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있고, 다른 것들 중에서 정제, 분말, 현탁액, 및 시럽의 형태를 취할 수 있다. 선택적으로, 조성물은 하나 이상의 풍미제 및/또는 착색제를 포함한다. 일반적으로, 치료 및 영양 조성물은 대상체에 대한 화합물의 작용을 유의하게 방해하지 않는 임의의 성분을 포함할 수 있다.
- [0161] 이러한 조성물에 사용하기에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학 분야에 잘 알려져 있다. 본 발명의 조성물은 0.01 내지 99 중량%의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일반적으로 단위 투약

형태로 제조된다. 바람직하게는 본 발명에 기재된 화합물의 단위 투약량은 0.1 mg 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 50 mg 내지 1000 mg이다. 이들 조성물의 제조에 사용되는 부형제는 당업계에 알려진 부형제이다.

- [0162] 조성물을 위한 생성물 형태의 추가 예는 젤라틴, 전분, 변형된 전분, 전분 유도체, 예컨대 글루코스, 수크로스, 락토스, 및 프룩토스로 이루어진 군으로부터 선택되는 캡슐화 물질을 포함하는 연질 젤 또는 경질 캡슐의 형태와 같은 식품 보충제이다. 캡슐화 물질은 선택적으로 가교제 또는 중합제, 안정화제, 항산화제, 감광성 충전제 보호용 광 흡수제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 기재된 화합물의 단위 투약량은 0.1 mg 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 50 mg 내지 1000 mg이다.
- [0163] 일반적으로, 용어 담체는, 기재된 화합물이 약학적 담체, 식료품, 영양 보충제, 또는 식이 보조제와 같이 혼합될 수 있는 조성물을 나타내기 위해 본 출원 전반에 걸쳐 사용될 수 있다. 상기 기재된 물질은 본 발명의 목적을 위한 담체인 것으로 여겨질 수 있다. 본 발명의 소정의 구현예에서, 담체는 본 발명의 화합물에 대해 생물학적 활성이 거의 없거나 전혀 없다.
- [0164] 용량: 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 화합물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 화합물의 유효량은 투여되는 화합물의 형태, 투여 기간, 투여 경로(예컨대, 경구 또는 비경구), 동물의 연령, 및 포유류 및 인간을 포함한 동물의 상태에 의존한다.
- [0165] 예를 들어, 동물에서 1형 당뇨병, 루푸스, 췌양성 대장염, 크론 질환, 위장 염증, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 병태를 치료하거나 예방하는 데 효과적인 화합물의 양은 1 ng/kg/일 내지 20 g/kg/일의 범위일 수 있다. 화합물의 바람직한 유효량은 50 µg/kg/일 내지 5 g/kg/일이며, 더욱 바람직한 용량은 1 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일이다. 화합물의 유효량은, 동물에게 약 1일 내지 1000일 범위의 기간, 7일 내지 300일의 바람직한 기간, 및 30일 내지 90일의 가장 바람직한 기간 동안 투여될 때 동물의 1형 당뇨병, 루푸스, 췌양성 대장염, 크론 질환, 위장 염증, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 병태를 치료하거나 예방하는 데 가장 효과적이며, 가장 효과적이란 유의한 반응의 유도의 식별로서 정의된다. 화합물의 유효량은 만성 질환에서 유의한 반응을 유지하기 위해 이들 기간을 지나서도 계속될 수 있다.
- [0166] 면역계의 과활성화를 예방하는 데 가장 효과적인 화합물의 양은 1 ng/kg/일 내지 20 g/kg/일의 범위일 수 있으며, 바람직한 용량은 1 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일이다.
- [0167] 유효량의 본 발명의 화합물이 영양, 치료, 의학적 또는 수의학적 조성물로 투여될 때, 바람직한 용량은 식품 또는 기능식품 제품에 대해 약 0.01 내지 2.0% 중량/중량 범위이다.
- [0168] 소정의 다른 구현예에서, 본 발명은 1형 당뇨병, 루푸스, IBD 및 GI 관 염증의 치료 및 예방에 있어서 본원에 기재된 화합물의 용도를 제공한다.
- [0169] 게다가 일반적으로, 본 발명은 전신적으로 염증의 저해 또는 활성화에 관한 것이며, 관련 구성요소는 췌장, 비장, 폐, 심장, 중추 신경계, 관절, 간, 신장, 또는 GI 관을 포함하고, 관련 구성요소는 식도, 위, 소장, 맹장, 대장, 및 직장을 포함한다. 효과는 생물학적 효과를 유도하는 신체에서 다양한 세포 유형에의 화합물의 노출로부터 비롯된다. 세포는 GI 관 조직으로부터의 세포, 면역 세포(즉, 대식세포, 단핵구, 림프구), 췌장도 세포, 내피 세포, 뉴런, 또는 상피 세포를 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 발명은 1형 당뇨병, 루푸스 또는 염증성 장 질환, 크론 질환 또는 췌양성 대장염과 관련된 염증을 감소시키거나 예방하기 위해, 예를 들어, 식이 보충제로서의 본 발명의 화합물로 대상체를 치료하는 것을 제공한다.
- [0170] 실시될 때, 본 발명의 방법은 상기 기재된 바와 같이 임의의 허용 가능한 형태를 사용하여 임의의 허용 가능한 투여 경로를 통해 화합물을 대상체에게 투여하고, 대상체의 신체가 자연적인 과정을 통해 화합물을 표적 세포에 분포시키게 하는 방식에 의한 것일 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 투여는 마찬가지로 표적 세포(즉, 치료될 세포)를 함유하는 부위(예컨대, 기관, 조직)에 직접 주사함으로써 이루어질 수 있다.
- [0171] 더욱이, 투여는 임의의 수의 요법을 따를 수 있다. 그러므로, 이는 일정 기간에 걸쳐 실험 화합물의 단일 용량 또는 투약량, 또는 다중 용량 또는 투약량을 포함할 수 있다. 이에, 치료는 요망되는 결과가 달성될 때까지 투여 단계를 1회 이상 반복하는 것을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 치료는 수주, 수개월, 또는 수년과 같이 연장된 기간 동안 계속될 수 있다. 투약 요법은 바람직하게는 1일 6회 내지 주당 1회 화합물의 투여를 수반할 수 있으며, 더욱 바람직한 요법은 1일 3회 내지 1일 1회이다. 당업자는 충분히 당업계에 알려진 매개변수에 기초하여 개체에게 적합한 투약 요법을 용이하게 개발할 수 있다. 본 발명의 화합물의 투약량은 본 발명의 이들 구현예의 방법에 사용될 수 있다. 1형 당뇨병, 루푸스 또는 IBD의 치료를 위해, 화합물은 10 ng/일 내지 10 g/

일의 양으로 투여되는 것이 바람직하다.

- [0172] 투여되는 양은 대상체, 질환 또는 장애의 병기(stage), 대상체의 연령, 대상체의 일반적인 건강, 및 의학 분야의 당업자에 의해 알려져 있고 통상적으로 고려되는 다양한 다른 매개변수에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 충분한 양의 화합물은, 체장, GI 관 또는 전신적으로 염증의 양의 검출 가능한 변화를 만들어내기 위해 투여될 것이다. 염증의 감소는 대상체가 경험하는 통증의 양, 혈액 내 인슐린, 항-핵 항원 항체, TNF α 또는 C-반응성 단백질 수준, 혈액 내 조절 T-세포의 백분율 또는 대변 내 칼프로텍틴(calprotectin)의 농도와 관련이 있을 수 있다. 적합한 양이 본원에 개시되며, 추가의 적합한 양은 본원에 개시된 양에 기초하여 과도한 또는 과도한 실험 없이 당업자에 의해 식별될 수 있다.
- [0173] 본 발명이 대상체의 세포 치료에서와 같은 세포 접촉에 사용하기 위한 LANCL2-결합 화합물 치료법을 제공한다는 것은 명백해야 한다. 상기 논의는 일반적으로 약학적 또는 의학적 설정으로 여겨질 수 있을 것에 사용하기 위한 조성물의 파트너로서의 본 발명의 화합물의 용도에 중점을 둔다.
- [0174] 1형 당뇨병, 전신 루푸스 홍반, IBD, 쇼그렌 증후군, 및 본원에 기재된 다른 병태를 포함한 자가면역 질환의 치료를 위한 본 발명에 기재된 화합물은 상기에서 더욱 상세히 기재되는 바와 같이 약학적, 영양학적 조성물, 기능성 식품 조성물, 또는 식이 보조제로서 제형화될 수 있다.
- [0175] 화합물을 직접 투여함으로써 병태를 치료하는 방법에 대한 대안으로 또는 이에 추가하여, 병태는 화합물을 사용하여 전구체 세포로부터 생성된 제조된 세포로 치료될 수 있다.
- [0176] 용어 "전구체 세포"는 일반적으로, 제조된 세포를 생성하도록 처리된 출발 세포로서 역할을 하는 임의의 세포를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 세포는 예를 들어, 전능성(totipotent), 다능성 또는 단능성 특성을 갖는 제조된 세포, 예컨대 줄기세포, 전구 세포(progenitor cell), 또는 "전구체 세포"(이 용어는 줄기세포와 분화된 세포 사이의 중간체를 지칭하기 위해 본원에 사용됨)로 이어지는 분화 계통에서 업스트림의 세포일 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 이에, 일부 버전에서, 전구체 세포로부터 제조된 세포를 생성하는 단계는 전구체 세포를 제조된 세포로 분화시키는 단계를 수반한다. 다른 버전에서, 전구체 세포로부터 제조된 세포를 생성하는 단계는 단지 유전자 발현 변화와 같은 변화를 유도하는 단계를 수반한다.
- [0177] 제조된 세포는, *시험관내*에서 전구체 세포를 하나 이상의 본 발명의 화합물과 접촉시켜 제조된 세포를 생성시킴으로써 전구체 세포로부터 생성될 수 있다. 용어 "*시험관내*" 및 "*생체외*"는 "*생체내*"와 대조적으로 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 살아있는 유기체의 외부에 있는 상태를 지칭한다.
- [0178] 본 발명의 전구체 및/또는 제조된 세포는 면역 세포를 포함할 수 있다. 예시적인 면역 세포는 다른 것들 중에서도 과립구, 비만 세포, 단핵구, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T 세포, 및 B 세포를 포함한다. 예시적인 과립구는 호염기구, 호산구, 및 호중구를 포함한다.
- [0179] 본 발명의 전구체 및/또는 제조된 세포는 백혈구 세포(백혈구)를 포함할 수 있다. 예시적인 백혈구는 호중구, 호산구(호산성구(acidophile)), 호염기구, 림프구, 및 단핵구를 포함한다.
- [0180] 본 발명의 전구체 및/또는 제조된 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 고유관 단핵 세포(LPMC)를 포함할 수 있다. 예시적인 PBMC 및 LPMC는 림프구(T 세포, B 세포, NK 세포) 및 단핵구를 포함한다.
- [0181] 본 발명의 전구체 및/또는 제조된 세포는 T 세포를 포함할 수 있다. T 세포는 세포 표면 상에 어떤 단백질이 존재하는지에 기초하여 CD8+ T 세포 또는 CD4+ T 세포의 2개 범주로 나뉜다. T 세포는 감염된 세포의 사멸 및 다른 면역 세포의 활성화 또는 동원을 포함하여 다수의 기능을 수행한다. CD8+ T 세포는 또한 세포독성 T 세포 또는 세포독성 림프구(CTL)로 불린다. 이들은 바이러스-감염된 세포 및 암세포를 인식하고 제거하는 데 중요하다. 주요 CD4+ T-세포 서브세트는 미접촉 CD4+ T 세포, TH1 세포, TH2 세포, TH17 세포, 및 Treg 세포이며, "TH"는 "T 헬퍼 세포"를 지칭한다. 미접촉 CD4+ T 세포는 임의의 TH1 세포, TH2 세포, TH17 세포, 및 Treg 세포로 분화되지 않는 T 세포이다. 조절 T 세포(Treg)는 다른 T 세포의 활성을 모니터링하고 저해한다. 이들은 유해(adverse) 면역 활성화를 예방하고 관용을 유지하거나, 신체 자체의 세포 및 항원에 대한 면역 반응을 예방한다. 일부 버전에서, 전구체 세포는 미접촉 CD4+ T 세포를 포함하고, 제조된 세포는 Treg 세포를 포함한다.
- [0182] 전구체 세포로부터 제조된 세포를 생성하는 단계는 전구체 세포에 대해 제조된 세포에서 화합물-의존적 차이를 유도하는 데 효과적인 시간 동안 일정량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "화합물-의존적 차이"는 전구체 세포와 본 발명의 하나 이상의 화합물과의 접촉으로

인해 전구체 세포에 대한 제조된 세포의 차이를 지칭한다. 화합물-의존적 차이는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 존재 또는 부재 하에 세포를 배지와 접촉시킴으로써 결정될 수 있으며, 상기 화합물-의존적 차이는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 존재 하에 배지와 접촉된 세포만으로 나타나는 특징이다. 화합물-의존적 차이는 종류 뿐만 아니라 정도의 차이일 수 있다.

- [0183] 제조된 세포에서의 화합물-의존적 차이는 유전자 발현의 차이를 포함할 수 있다. 명백하게 달리 언급되지 않는 한, "유전자 발현"은 전사 또는 번역 중 임의의 것 또는 전부를 지칭하기 위해 본원에서 광범위하게 사용된다. 그러므로, 유전자 발현의 차이는 mRNA 생성의 차이, 단백질 생성의 차이, 또는 둘 다일 수 있다. 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 자동 발현을 갖는 유전자는 유전자로부터 생성된 단백질(예를 들어, FOXP3)을 지칭함으로써 또는 유전자 자체(예를 들어, *Lag3*)를 지칭함으로써 본원에서 식별될 수 있다. 본 발명의 다양한 버전에서, 유전자 발현에서 화합물-의존적 차이는 IL-10 또는 이의 오르토로그(ortholog)의 발현의 증가, FOXP3 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, TNF α 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, IFN γ 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, Tbet 또는 이의 오르토로그의 발현의 저하, *Lag3* 또는 오르토로그의 발현의 증가, *Socs2* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Irf7* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *P2rx7* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Capn3* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Ikzf2* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Stat5a* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Pten* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, *Foxo1* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가, 및/또는 *Phlpp1* 또는 이의 오르토로그의 발현의 증가 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 오르토로그는 동물 종에서의 오르토로그를 포함할 수 있다. 오르토로그는 포유류 종에서의 오르토로그를 포함할 수 있다. 오르토로그(예컨대 상기 명명된 마우스 유전자에 대해)는 영장류에서의 오르토로그를 포함할 수 있다. 오르토로그(예컨대 상기 명명된 마우스 유전자에 대해)는 인간에서의 오르토로그를 포함할 수 있다.
- [0184] 제조된 세포에서의 화합물-의존적 차이는 STAT5a 또는 이의 오르토로그의 인산화의 증가, FOXO1 인산화 또는 이의 오르토로그의 증가, 및/또는 피루베이트 키나제 활성의 증가와 같은 다른 검출 가능한 차이를 포함할 수 있다.
- [0185] 제조된 세포를 생성하는 데 있어서, 전구체 세포는 약 100 nM, 약 10 nM, 약 1 nM 이하 내지 약 1 μ M, 약 10 μ M, 약 100 μ M, 약 1 mM 이상의 양의 화합물과 접촉될 수 있다. 전구체 세포는 약 12시간, 6시간, 1시간, 약 30분, 또는 약 24시간, 약 48시간, 약 72시간 이상의 미만의 시간 동안 화합물과 접촉될 수 있다.
- [0186] 일부 버전에서, PBMC 또는 LPMC는 대체로 본 발명의 화합물과 접촉된다. PBMC 또는 LPMC는 동물로부터 단리될 수 있다. 일부 버전에서, T 세포와 같은 PBMC 또는 LPMC의 아형은 PBMC 또는 LPMC로부터 단리된 다음, 본 발명의 화합물과 접촉될 수 있다. 일부 버전에서, PBMC 또는 LPMC는 본 발명의 화합물과 접촉된 다음, T 세포 또는 특정 유형의 T 세포와 같은 세포의 아형이 이로부터 단리된다. PBMC, LPMC, 및 이들의 아형을 단리하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Majowicz 등 2012(문헌[Majowicz A, van der Marel S, te Velde AA, Meijer SL, Petry H, van Deventer SJ, Ferreira V. Murine CD4⁺CD25⁻ cells activated *in vitro* with PMA/ionomycin and anti-CD3 acquire regulatory function and ameliorate experimental colitis *in vivo*. *BMC Gastroenterol*. 2012 Dec 3;12:172]) 및 Canavan 등 20016(문헌[Canavan JB, Scotta C, Vossenkamper A, Goldberg R, Elder MJ, Shoval I, Marks E, Stolarczyk E, Lo JW, Powell N, Fazekasova H, Irving PM, Sanderson JD, Howard JK, Yagel S, Afzali B, MacDonald TT, Hernandez-Fuentes MP, Shpigel NY, Lombardi G, Lord GM. Developing *in vitro* expanded CD45RA⁺ regulatory T cells as an adoptive cell therapy for Crohn's disease. *Gut*. 2016 Apr;65(4):584-94])을 참조한다. 예를 들어, PMBC의 서브세트는 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체로 단리될 수 있다. 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체는 ThermoFisher Scientific(Waltham, MA)의 Human T-Activator CD3/CD28 DYNABEADS®와 같은 항-CD3/항-CD28 비드의 형태로 제공될 수 있다.
- [0187] 제조된 세포를 생성하는 단계는 전구체 세포로부터 상기 제조된 세포를 분화하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, Treg 세포와 같은 제조된 세포는 미접촉 CD4⁺ T 세포와 같은 전구체 세포로부터 분화될 수 있다. 이러한 분화 단계는 본 발명의 하나 이상의 화합물 외에도 전구체 세포를 분화 인자와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 다양한 분화 인자는 올-trans-레티노산, TGF- β , 포볼 미리스테이트 아세테이트, 이오노마이신, 라파마이신, 및/또는 IL-2를 포함할 수 있다. 일부 버전에서, 분화 단계는 전구체 세포에서의 일부에 대해 상기 제조된 세포에서 Treg 세포의 비율을 확장시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0188] 본 발명의 전구체 세포 및 제조된 세포는 단리된 세포일 수 있다. 용어 "단리된" 또는 "정제된"은 물질의 원래의 환경, 예를 들어 천연 환경으로부터 제거된 물질을 의미한다. 물질은 정제 단계(들) 이전에 존재하는 농도보다 더 높거나 더 낮은 농도로 특정 조성물에 존재할 때 "정제된" 것으로 언급된다.

- [0189] 본 발명의 제조된 세포로 병태를 치료하는 단계는 상기 병태를 치료하기에 충분한 양의 세포를 동물에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 제조된 세포는 비경구 또는 경장(enterally)을 포함하여 화합물에 대해 상기 기재된 임의의 경로 또는 방법을 사용하여 투여될 수 있다. 비경구 투여의 비제한적인 형태는 주사 또는 주입을 포함한다. 제조된 세포는 혈류 또는 신체의 다른 파트에 직접적으로 주사되거나 주입될 수 있다. 경장 투여의 비제한적인 형태는 상기 제조된 세포가 위장관으로 들어가도록 경구 및 직장 투여를 포함한다. 제조된 세포는 치료되는 동물에 대해 자가유래적(autologous)일 수 있거나(즉, 상기 제조된 세포가 치료하는 데 사용된 것과 동일한 동물로부터 취한 세포로부터 생성됨), 치료되는 동물에 대해 이종성(heterologous)일 수 있다(즉, 상기 제조된 세포가 치료하는 데 사용된 것과 상이한 동물로부터 생성됨). 상기 기재된 바와 같이 제조된 세포는 본원에 기재된 임의의 병태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 예시적인 병태는 장 염증을 포함한다. 장 염증의 예시적인 유형은 염증성 장 질환을 포함한다. 염증성 장 질환의 예시적인 유형은 크론 질환(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염을 포함한다.
- [0190] 본 발명의 일 구현예에서, 면역대사 질환을 치료하는 방법은 구별 가능한 부작용, 예컨대 유의한 체중 증가, 전신 면역 억제, 쿠싱양 외관(cushingoid appearance), 골감소증(osteopenia)/골다공증(osteoporosis), 세포 독성 또는 현재 이용 가능한 치료(즉, 스타틴, 항생제, 코르티코스테로이드, 독소루비신, 메토트렉세이트)에 보편적인 체장염을 야기하지 않는 치료를 포함한다. 다시 말해, 일부 세포에서 LANCL2 및/또는 다른 면역대사 경로의 발현 및/또는 활성화에 영향을 미침으로써 치료 효과를 적어도 부분적으로 제공하는 본 발명에 따른 치료 방법은 치료를 받지 않는 다른 유사한 대상체와 비교하여, 치료중인 대상체에서 예를 들어, 유체 보유에 의해 유의한 체중 증가를 야기하지 않으면서 유의한 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다.
- [0191] 이와 같이, 본 발명의 면역대사 방법은 면역 세포의 대사에 영향을 줌으로써 염증을 감소시키기 위한 치료를 제공할 수 있다. 상기 방법은 전신적으로(즉, 대상체의 신체 전체에 걸쳐) 또는 국소적으로(예를 들어, T 세포 및 대식세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 투여 부위 또는 염증성 세포 부위에서) 염증을 감소시킬 수 있다. 면역대사를 통한 염증의 치료 또는 예방에서, 관찰될 수 있는 하나의 효과는 글루코스 대사에서의 시프트(shift)이다. 특히, 시프트는 피루베이트로부터 면역염증 작용과 연관된 트리카르복실산 사이클로의 진입을 향한 락테이트의 생성으로부터의 것일 수 있다. 더욱 구체적으로, 대사에서의 이러한 시프트는 이펙터 CD4+ T-세포, 예컨대 IL17+ Th17 세포 또는 IFN γ + Th1 세포에 비해 CD4+CD25+FOXP3+ 또는 다른 조절 CD4+ T-세포의 비율의 증가와 관련이 있을 수 있다. 다른 관찰된 효과는 저하된 혐기성 대사와 증가된 면역 체크포인트 경로의 조합으로부터 비롯된 저하된 세포 증식일 수 있다. 치료적으로 촉발되는 대사에서의 시프트의 또 다른 효과는 지방산의 변경된 가공 및 저장으로부터 비롯된 MCP-1, IL-8, 또는 CXCL9와 같은 염증성 케모카인의 저하된 발현일 수 있다. 그러므로, 방법은 또한 치료법이 투여되는 대상체의 면역 반응에 영향을 미치거나 이를 변경함으로써 염증, 질환 및 병리(pathology)를 방해하는 방법인 것으로 여겨질 수 있다.
- [0192] 본 발명은 관련 구성요소가 위, 소장, 대장, 및 직장을 포함하는 GI 관에서 염증을 저해하는 방법을 제공한다.
- [0193] 본 발명은 IBD를 앓고 있는 대상체, 또는 다르게는 아마도 크론 질환 또는 궤양성 대장염에 대한 유전적 소인을 갖는 건강한 개체를 발증 IBD로부터 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 또한 관해적(remissive) 형태의 IBD로 이들을 치료하는 단계를 수반할 수 있다. 본 발명에 따르면, 용어 "IBD를 앓고 있는 대상체"는 IBD에 전형적인 하나 이상의 임상 징후를 나타내는 질환 또는 장애를 갖는 대상체(예를 들어, 동물, 인간)를 의미하는 데 사용된다. 일반적으로, 본 발명의 이러한 양태에 따른 치료 또는 예방 방법은 IBD의 하나 이상의 증상 또는 임상 징후(manifestation)의 치료 또는 예방, 또는 이러한 증상(들) 또는 징후(들)의 발증의 예방에 효과적인 양의 화합물 또는 세포 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0194] 그러므로, 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명은 IBD, 장 감염과 관련된 염증 및 자가면역 질환과 관련된 염증의 치료 방법을 제공할 수 있다. 치료 방법은 예방적 방법일 수 있다. 소정의 구현예에서, 상기 방법은 IBD, 장 감염과 관련된 염증 및 자가면역 질환과 관련된 염증을 치료하는 방법이다. 다른 구현예에서, 방법은 IBD를 예방하는 방법이다. 구현예에서, 상기 방법은 관해적 형태의 IBD가 활성화로 되는 것을 예방하는 방법이다. 더욱 다른 구현예에서, 방법은 IBD, 장 감염과 관련된 염증 및 자가면역 질환과 관련된 염증을 앓고 있는 대상체의 건강 상태를 향상시키는 방법이다. 위장 감염을 야기하는 유기체는 *에스케리키아 콜라이(Escherichia coli)*, *시겔라(Shigella)*, *살모넬라(Salmonella)*, 병원성 *비브리오(Vibrios)*, *캠필로박터 제주니(Campylobacter jejuni)*, *예르시나 엔테로콜리티카(Yersina enterocolitica)*, *톡소플라즈마 곤디아(Toxoplasma gondii)*, *엔트아메바 히스톨라이티카(Entamoeba histolytica)* 및 *기아르디아 람블리아(Giardia lamblia)*를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 이에 소정의 구현예에서, 본 발명은 IBD, 장 감염과 관련된 염증 및 자가면역 질환과 관련된 염증을 앓고 있거나 IBD, 장 감염과 관련된 염증 및 자가면역 질환과 관련된 염증이 발증할 위험에 있는 대상체의

건강, 기관, 및/또는 조직을 보호하는 방법을 제공한다.

- [0195] 본 발명의 일 구현예에서, IBD를 치료하는 방법은 현재 이용 가능한 IBD 치료(즉, 코르티코스테로이드, 중앙 피사 인자 알파 저해제)에 보편적인 구별 가능한 부작용, 예컨대 유의한 체중 증가, 전신 면역 억제, 쿠싱양 외관, 골감소증/골다공증, 또는 체장염을 야기하지 않으면서 IBD를 치료하는 단계를 포함한다. 다시 말해, 일부 세포에서 LANCL2의 발현 및/또는 활성화에 영향을 미침으로써 치료 효과를 적어도 부분적으로 제공하는 본 발명에 따른 치료 방법은 치료를 받지 않는 다른 유사한 대상체와 비교하여, 치료중인 대상체에서 예를 들어, 유체 보유에 의해 유의한 체중 증가를 야기하지 않으면서 유의한 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다.
- [0196] 이와 같이, 본 발명의 방법은 염증을 감소시키는 방법을 제공할 수 있다. 상기 방법은 전신적으로(즉, 대상체의 신체 전체에 걸쳐) 또는 국소적으로(예를 들어, T 세포 및 대식세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 투여 부위 또는 염증성 세포 부위에서) 염증을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 방법에 따른 염증의 치료 또는 예방에서, 관찰될 수 있는 하나의 효과는 장을 침윤시키는 혈액 단핵구 또는 대식세포 및 림프구의 수의 저하이다. 또 다른 효과는 조절 면역 세포 집단, 예컨대 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 조절 T-세포의 증가, 또는 림프구 또는 대식세포의 조절 특성의 증가(예를 들어, 증가된 인터루킨 4(IL-4) 또는 IL-10 또는 저하된 TNF- α 및 IL-6)일 수 있다. 또 다른 효과는 염증성 유전자 및/또는 접착 분자의 저하된 존재일 수 있다. 그러므로, 방법은 또한 치료법이 투여되는 대상체의 면역 반응에 영향을 미치거나 이를 변경하는 방법인 것으로 여겨질 수 있다. 대상체는 염증성 장 질환, 또는 T 세포의 면역조절 또는 세포 접착 분자의 하향조절이 요망되는 성과인 또 다른 병태를 가질 수 있다.
- [0197] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 감염성 질환의 비제한적인 예는 바이러스 감염, 박테리아 감염, 및 진균류 감염을 포함한다.
- [0198] 바이러스 감염의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도, 아데노바이러스와 같은 아데노바이러스과의 바이러스; 단순 포진, 유형 1, 단순 포진, 유형 2, 수두 대상 포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 인간 세포거대바이러스, 인간 헤르페스 바이러스, 및 유형 8과 같은 헤르페스바이러스과의 바이러스; 인간 유두종 바이러스와 같은 유두종 바이러스과의 바이러스; BK 바이러스 및 JC 바이러스와 같은 폴리오마바이러스과의 바이러스; 천연두와 같은 포스바이러스과의 바이러스; B형 간염 바이러스와 같은 헤파드나바이러스과의 바이러스; 인간 보카바이러스 및 파보바이러스 B19와 같은 파보바이러스과의 바이러스; 인간 아스트로바이러스와 같은 아스트로바이러스과의 바이러스; 노워크 바이러스와 같은 칼리시바이러스과의 바이러스; 콕사키바이러스, A형 간염 바이러스, 소아 마비바이러스, 및 리노바이러스와 같은 피코르나바이러스과의 바이러스; 코로나바이러스와 같은 코로나바이러스과의 바이러스; C형 간염 바이러스, 지카 바이러스, 황열병 바이러스, 땡기열 바이러스, 및 웨스트 나일 바이러스와 같은 플라비바이러스과의 바이러스; 풍진 바이러스와 같은 토가바이러스과의 바이러스; E형 간염 바이러스와 같은 헤페바이러스과의 바이러스; 인간 면역결핍 바이러스(HIV)와 같은 레트로바이러스과의 바이러스; 인플루엔자 바이러스와 같은 오소믹스바이러스과의 바이러스; 구아나리토(guanarito) 바이러스, 후닌(junin) 바이러스, 라싸(lassa) 바이러스, 마추포(machupo) 바이러스, 및 사비아(sabia) 바이러스와 같은 아레나바이러스과의 바이러스; 크림-콩고 출혈열(Crimean-Congo hemorrhagic fever) 바이러스와 같은 분야바이러스(bunyaviridae)과의 바이러스; 에볼라 바이러스 및 마르부르크(marburg) 바이러스와 같은 필로바이러스과의 바이러스; 홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스, 및 니파 바이러스와 같은 파라믹소바이러스과의 바이러스; 광견병 바이러스와 같은 람도바이러스과의 바이러스; D형 간염 바이러스와 같은 미할당(unassigned) 바이러스; 및 로타바이러스, 오르비바이러스(orbivirus), 콜티바이러스(coltivirus), 및 반나(banna) 바이러스와 같은 레오바이러스(reoviridae)과의 바이러스로부터의 감염을 포함한다.
- [0199] 박테리아 감염의 비제한적인 예는 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 보르테텔라 페르투씨스(*Bordetella pertussis*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 브루셀라 아보르투스(*Brucella abortus*), 브루셀라 카니스(*Brucella canis*), 브루셀라 멜리텐시스(*Brucella melitensis*), 브루셀라 수이스(*Brucella suis*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 시타시(*Chlamydomphila psittaci*), 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 패슘(*Enterococcus faecium*), 에스케리키아 콜라이, 프란치셀라 툴라

렌시스(*Francisella tularensis*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 레지오넬라 뉴모필리아(*Legionella pneumophila*), 랩토스피라 인테로간스(*Leptospira interrogans*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 마이코박테리움 레프래(*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*), 마이코플라즈마 뉴모니애(*Mycoplasma pneumoniae*), 나이세리아 고노로이애(*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*), 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 리케차 리케치이(*Rickettsia rickettsii*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 타이피무리움(*Salmonella typhimurium*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코커스 사프로파이티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스트렙토코커스 아갈락티애(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 슈도튜베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 및 상기 언급된 유기체의 속(*genera*)으로부터의 다른 종에 대하여 상기 기재된 박테리아에 의한 감염을 포함한다.

[0200] 진균류 감염의 비제한적인 예는 아스페르길루스증(*aspergillosis*)을 야기하는 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)와 같은 아스페르길루스속의 진균류; 분아균증(*blastomycosis*)을 야기하는 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*)와 같은 블라스토마이세스속의 진균류; 칸디다증(*candidiasis*)을 야기하는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)와 같은 칸디다속의 진균류; 콕시디오이테스 진균증(*coccidioidomycosis*) (밸리열(*valley fever*))을 야기하는 콕시디오이테스속의 진균류; 크립토코커스증(*cryptococcosis*)을 야기하는 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) 및 크립토코커스 가티이(*Cryptococcus gattii*)와 같은 크립토코커스속의 진균류; 백선(*ringworm*)을 야기하는 데르마토파이테스(*dermatophytes*) 진균류; 푸사리움(*Fusarium*) 종, 아스페르길루스 종, 및 칸디다 종과 같이 진균성 각막염(*fungal keratitis*)을 야기하는 진균류; 히스토플라스마증(*histoplasmosis*)을 야기하는 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)과 같은 히스토플라스마속의 진균류; 털곰팡이증(*mucormycosis*)을 야기하는 무코랄레스(*Mucorales*)목(*order*)의 진균류; 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 사카로마이세스속의 진균류; 뉴모시스티스 폐렴(*pneumocystis pneumonia*)을 야기하는 뉴모시스티스 지베로치(*Pneumocystis jirovecii*)와 같은 뉴모시스티스속의 진균류; 및 스포로트릭스증(*sporotrichosis*)을 야기하는 스포로트릭스 쉐нки이(*Sporothrix schenckii*)와 같은 스포로트릭스속의 진균류에 의한 감염을 포함한다.

[0201] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 과증식성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 과증식성 장애는 암과 같이 세포의 비제한적인 성장을 수반하는 병태 또는 종양, 선종, 또는 용종의 성장을 수반하는 병태를 포함한다. 과증식성 장애의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 결장직장암, 가족성 선종성 용종증(PAP), 인후암, 갑상선암, 위암, 위장관암, 췌장암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 간세포암, 위장관 기질 종양, 급성 림프모구성 백혈병(*acute lymphoblastic leukemia*), 만성 골수증식성 장애(*chronic myeloproliferative disorder*), 과다호산구 증후군(*hypereosinophilic syndrome*), 비만세포증(*mastocytosis*)을 포함한다.

[0202] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 선천 대사 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 선천 대사 장애의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 윌슨 질환(*Wilson disease*), 안데르센 질환(*Andersen disease*) 또는 다른 글리코젠 저장 질환, 시스틴뇨증(*Cystinuria*), 파브리 질환(*Fabry disease*), 성인-발생 시트룰린혈증 II형(*adult-onset citrullinemia type II*), 젤웨거 증후군(*Zellweger syndrome*), 측쇄 키토산뇨증(*branched-chain ketoaciduria*), 레쉬-니한 증후군(*Lesch-Nyhan syndrome*), 니만-피크 질환(*Niemann-Pick disease*), 판코니-비켈 질환(*Fanconi-Bickel disease*), 폰기에르케 질환(*von Gierke's disease*), 유전성 과당 불내증(*hereditary fructose intolerance*), 페닐케톤뇨증(*phenylketonuria*), 중쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍(*medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*)을 포함한다.

[0203] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 만성 면역대사 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 만성 면역대사 질환의 비제한적인 예는 심혈관 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증(*atherosclerosis*), 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 폐 심장 질환, 심내막염(*endocarditis*), 심근염(*myocarditis*), 및 고혈압을 포함한다.

[0204] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 자가면역 질환, 예컨대 염증성 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 자가면역 질환의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 염증성 장 질환(*IBD*)(예를 들어, 크론 질

환 및 궤양성 대장염), 루푸스, 전신 루푸스, 쇼그렌 증후군, 류마티스 관절염, 1형 당뇨병, 건선, 다발성 경화증, 및 암-면역치료법-유도 자가면역 질환을 포함한다. 암-면역치료법-유도 자가면역 질환의 비제한적인 예는 암 면역치료법-유도 류마티스 질환을 포함한다.

[0205] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 만성 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 만성 염증성 질환의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 대사 증후군(metabolic syndrome), 비만, 전당뇨병, 심혈관 질환, 및 2형 당뇨병을 포함한다.

[0206] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 염증성 장애, 예컨대 급성 결장 게실염(acute colonic diverticulitis), 위장관의 방사선-유도 염증, 및 비알코올성 지방간염(NASH: nonalcoholic steatohepatitis)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 간의 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 위장관의 방사선-유도 염증의 비제한적인 예는 방사선 직장항문염(proctitis), 방사선 장염(enteritis), 및 방사선 직장S상결장염(proctosigmoiditis)을 포함한다.

[0207] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 및 다른 유형의 당뇨병을 포함한 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 용어 "당뇨병" 또는 "진성 당뇨병(diabetes mellitus)"은 대상체가 높은 혈당(즉, 고혈당증)을 갖는 대사 장애를 포괄하는 데 사용된다. 고혈당 병태는, 췌장이 충분한 인슐린을 생성하지 않거나 세포가 생성된 인슐린에 반응하지 않는 것과 같은 다양한 병인을 갖는다. 당뇨병의 몇몇 인식된 아형(sub-type)이 존재한다. 1형 당뇨병은 신체가 인슐린을 전혀 생성하지 못하거나 신체가 충분한 인슐린을 생성하지 못하는 것을 특징으로 한다. 2형 당뇨병은 일반적으로 세포가 인슐린을 적절하게 사용하지 못하는 병태인 인슐린 내성(insulin resistance)으로부터 비롯된다. 2형 당뇨병은 때때로 인슐린 결핍과 함께 공존한다. 임신성 당뇨병(gestational diabetes)은 당뇨병의 사전 진단이 없는 임신부가 고혈당증을 발증시킬 때 발생한다. 덜 보편적인 형태의 당뇨병은 선천성 당뇨병(인슐린 분비와 관련된 유전적 결함으로 인한 것임), 낭포성 섬유증-관련 당뇨병, 고용량의 글루코코르티코이드에 의해 유도되는 스테로이드 당뇨병, 및 몇몇 형태의 단일유전자성 당뇨병(monogenic diabetes)(청년의 성숙 발생 당뇨병 포함)을 포함한다. 단일유전자성 당뇨병은 단일 상염색체 우성 유전자에서 돌연변이에 의해 야기되는 몇몇 유전성 형태의 당뇨병을 포괄한다(고혈당증을 초래하는 더욱 복잡한 다유전자성(polygenic) 병인과 대조됨).

[0208] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 만성 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 만성 통증 질환의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 섬유근육통(fibromyalgia), 신경 손상, 편두통, 요통, 복통을 포함한다.

[0209] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 추가 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이들은 만성 염증성 질환, 예컨대 만성 육아종 질환(chronic granulomatous disease), 이식편대숙주 질환(graft versus host disease), 및 종양 괴사 인자 수용체 관련 주기적 증후군(tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome); 근육 소모, 예컨대 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 뒤센 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 척추측만증(scoliosis), 및 진행성 근위축증(progressive muscular atrophy); 및 다른 것들을 포함한다.

[0210] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물 또는 세포로 자가면역 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 자가면역 염증성 질환의 비제한적인 예는 다른 것들 중에서도 염증성 장 질환(IBD), 전신 루푸스 홍반, 류마티스 관절염, 1형 당뇨병, 건선, 및 다발성 경화증을 포함한다.

[0211] 본 발명은 또한 전신 루푸스 홍반으로 진단된 대상체에서 증상을 치료하거나 호전시키거나 전신 루푸스 홍반의 유전적 소인을 갖는 대상체에서 질환의 발증을 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명으로 치료될 수 있는 루푸스의 증상 및 적응증(indication)은 루푸스 신염(lupus nephritis), 중추신경계 염증, 두통, 공막염(scleritis), 시신경염(optic neuritis), 열, 동맥의 경화(hardening of the artery), 관상 동맥 질환, 관절통 및 뺨의 발진(malar rash)을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명은 또한 피부 루푸스(반상(discoid)), 약물-유도 루푸스, 및 신생아 루푸스(neonatal lupus)를 포함한 추가 형태의 루푸스를 치료하는 방법을 제공한다.

[0212] 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있는 병태는 Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제9,556,146호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제9,839,635호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,028,950호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,201,538호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,493,072호; Bassaganya-Riera 등의 미국 특허 제10,682,349호; Bassaganya-Riera 등의 US 2019/0160100 A1호; Bissel 등 2016(문헌[Bissel P, Boes K, Hinckley J, Jortner BS, Magnin-Bissel G, Werre SR, Ehrich M, Carbo A, Philipson C, Hontecillas R, Philipson N, Gandour RD, Bassaganya-Riera J. Exploratory Studies With BT-11: A Proposed Orally Active

Therapeutic for Crohn's Disease. *Int J Toxicol.* 2016 Sep;35(5):521-9]); 및 Carbo 등 2016(문헌[Carbo A, Gandour RD, Hontecillas R, Philipson N, Uren A, Bassaganya-Riera J. An N,N-Bis(benzimidazolylpicolinoyl)piperazine (BT-11): A Novel Lanthionine Synthetase C-Like 2-Based Therapeutic for Inflammatory Bowel Disease. *J Med Chem.* 2016 Nov 23;59(22):10113-10126]); Leber 등 2018(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Bassaganya-Riera J. Activation of LANCL2 by BT-11 Ameliorates IBD by Supporting Regulatory T Cell Stability Through Immunometabolic Mechanisms. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Aug 16;24(9):1978-1991]); Leber 등 2019 Int J Toxicol.(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Ehrich M, Davis J, Chauhan J, Bassaganya-Riera J. Nonclinical Toxicology and Toxicokinetic Profile of an Oral Lanthionine Synthetase C-Like 2 (LANCL2) Agonist, BT-11. *Int J Toxicol.* 2019 Mar/Apr;38(2):96-109]); Leber 등 2019 J Immunol.(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Chauhan J, Bassaganya-Riera J. Oral Treatment with BT-11 Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Enhancing Regulatory T Cell Responses in the Gut. *J Immunol.* 2019 Apr 1;202(7):2095-2104]); 및 Leber 등 2020(문헌[Leber A, Hontecillas R, Zoccoli-Rodriguez V, Colombel JF, Chauhan J, Ehrich M, Farinola N, Bassaganya-Riera J. The Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profile of BT-11, an Oral, Gut-Restricted Lanthionine Synthetase C-Like 2 Agonist Investigational New Drug for Inflammatory Bowel Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase I Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Mar 4;26(4):643-652]) 중 임의의 것에서 BT-11로 치료될 수 있는 것으로 기재된 임의의 병태를 포함한다.

- [0213] 본원에 기재된 요소 및 방법 단계는 명시적으로 기재되거나 그렇지 않은 간에 임의의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0214] 본원에 사용된 바와 같은 방법 단계의 모든 조합은 달리 명시되지 않거나 참조된 조합이 이루어지는 문맥에 의해 대조적으로 명확하게 암시되지 않는 한 임의의 순서로 수행될 수 있다.
- [0215] 본원에 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an", 및 "the")은 맥락이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지칭을 포함한다.
- [0216] 본원에 사용된 바와 같은 수치 범위는 구체적으로 개시되거나 그렇지 않은 간에 해당 범위 내에 함유된 모든 수 및 수의 서브세트를 포함하고자 한다. 나아가, 이들 수치 범위는 해당 범위 내의 임의의 수 또는 수의 서브세트에 관한 청구항에 대해 뒷받침을 제공하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 10의 개시는 2 내지 8, 3 내지 7, 5 내지 6, 1 내지 9, 3.6 내지 4.6, 3.5 내지 9.9 등의 범위를 뒷받침하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0217] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 공보, 및 동료-검토된 공보(즉, "참조문헌")은 각각의 개별 참조문헌이 본원에 참조로서 포함된 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 규모(extent)로 참조로서 명시적으로 포함된다. 본 개시내용과 포함된 참조문헌 사이에서 상충되는 경우, 본 개시내용이 우선한다.
- [0218] 본 발명은 본원에 예시되고 기재된 파트의 특정 구성 및 배열에 국한되지 않지만 청구항의 범위 내에 있는 이러한 변형된 형태를 포괄하는 것으로 이해된다.
- [0219] 실시예
- [0220] **분자 모델링**
- [0221] **실시예 1. LANCL2 리간드의 분자 모델링**
- [0222] 아브시스산 및 NSC61610을 포함하여 LANCL2의 이전에 기재된 리간드를 사용하여, 본 발명자들은 LANCL2 상의 주요 저분자 결합 포켓(pocket)의 존재를 결정하였다. 이들 리간드는 중요한 결합 잔기를 확립하기 위해 근접한 계열 호모로그 LANCL1의 결정 구조에 기초하여 LANCL2의 상동성 모델 구조 상으로 도킹(dock)되었다.
- [0223] 화합물 생성. 식별된 잔기 및 예측된 생화학적 상호작용으로부터, 고친화도 LANCL2 리간드에 대한 구조를 생성하였다(도 1). WebMo를 사용하여 구조를 생성하고 화학적으로 최적화하였다. 구조 파일을 .pdb 형식으로 생성하였으며 가스타이거(Gasteiger) 방법에 의한 전하 계산을 통해 .pdbqt 형식으로 변환하였다. AutoDock Vina를 사용하여 구조를 도킹시켜, 크기(21 x 21 x 21 옹스트롬)의 입방체 검색 그리드를 사용하여 정의된 결합 포켓에서 결합 친화도를 확인하여, 리간드의 예측된 결합 친화도 및 입체배좌(conformation)를 제공하였다. 결합 친화도를 리간드의 분자량에 대해 정규화하였다. 결합 자세의 추가 조사를 위해 상부(top) 리간드를 선택하였다.
- [0224] 분석. 총 분자간 에너지, 총 내부 에너지 및 비틀림 자유 에너지의 최소화를 통해 가장 선호할 만한 결합 자세를 나타내는 분자량으로 정규화된 가장 낮은 예측된 결합 친화도에 의해 화합물에 예비 순위를 매겼다. 그

후에, LANCL2 상의 임계 결합 잔기에 대한 선호할 만한 거리에 기초하여 화합물에 우선 순위를 매겼다.

[0225] 결과, 가상 스크리닝 및 생성된 화합물(도 1)로부터, BT-63 비대칭 피페라진 함유 저분자는 ABA(양성 대조군)의 예측된 친화도보다 더 큰 충분한 결합 친화도를 제공하였다. 결합 외에도, BT-63은 선호할 만한 경구 약물 특징 및 낮은 안전성 염려를 제공하였다. 작은 화학형(chemotype) 내의 유사한 분자들은 화학적 특성의 약간의 변형과 함께 거의 동등한 친화도를 제공하였다. 이들은 BT-64, BT-65, BT-95, BT-96 및 BT-99를 포함하였다. 한편, 분자(BT-71, BT-72, BT-73, BT-74, BT-75)의 반대 면(side) 상의 변화는 결합 친화도에서 유사하게 작은 변동을 초래하였다. 이러한 계열의 분자의 분자 모델링은, 포괄된 화학형이 LANCL2-결합 특성을 갖는다는 청구항을 뒷받침한다.

[0226] **의약 화학**

[0227] **실시예 2A. BT-63의 합성**

[0228] BT-63, (2-(4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피콜리노일) 피페라진-1-일)-1-페닐에타논을 5-단계 과정을 통해 합성할 수 있다. 황 분말을 벤젠-1, 2-디아민과 2, 6-디메틸피리딘의 혼합물에 첨가한 다음, 160°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 2-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸을 수득하였다. 셀레늄 디옥사이드를 피리딘 중 2-(6-메틸피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 용액에 첨가하고, 110°C까지 가열하였다. 반응 혼합물로부터의 용매를 감압 하에 증발시키고, 수득된 조 물질(crude)을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 건조된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조하여 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피콜린산을 수득하였다. DIPEA를 DCM 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 및 2-브로모-1-페닐에타논의 용액에 0°C에서 첨가하고, 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(ice water)로 희석시키고, 유기층을 분리하여 tert-부틸 4-(2-옥소-2-페닐에틸) 피페라진-1-카르복실레이트를 수득하였다. 1,4-디옥산 중 4 N HCl을 DCM 중 tert-부틸 4-(2-옥소-2-페닐에틸) 피페라진-1-카르복실레이트의 용액에 0°C에서 첨가하고, RT에서 교반하였다. 용매를 증발시켜 1-페닐-2-(피페라진-1-일) 에타논.HCl을 유백색 고체로서 수득하였다. HATU를 DMF 중 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피콜린산, 1-페닐-2-(피페라진-1-일) 에타논.HCl 및 DIPEA의 용액에 첨가하고, 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 추출하였다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조 물질을 실리카 40 μm 컬럼에서 메탄올-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 Grace 정제 시스템에 의해 정제하여 2-(4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피콜리노일) 피페라진-1-일)-1-페닐에타논을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.98 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.65-7.48 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 4.80 Hz, 2H).

[0229] **실시예 2B. BT-104-A의 합성**

[0230] BT-104-A, (2-(4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피콜리노일) 피페라진-1-일)-2-메틸-1-페닐프로판-1-온을 6-단계 과정을 통해 합성할 수 있다.

[0231] 디메틸-2,6-피리딘카르복실레이트를 메탄올에서 교반하고, 10°C 내지 20°C까지 냉각시켰다. 포타슘 하이드록사이드를 반응 매스(mass)에 서서히 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 2,6-피리딘디카르복실산 모노메틸 에스테르를 수득하였다.

[0232] 2,6-피리딘디카르복실산 모노메틸 에스테르를 n-메틸 피롤리돈에서 교반하고, 10°C 내지 20°C까지 냉각시켰다. DIPEA, EDC.HCl 및 HOBt를 반응 혼합물에 순차적으로 첨가하였다. 용매 첨가 후, 벤젠-1,2-디아민을 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-(2'-아미노아세트아닐라이드)를 수득하였다.

[0233] 6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-(2'-아미노아세트아닐라이드)를 아세트산에서 15분 동안 교반하였다. 반응 매스를 60°C 내지 65°C까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸피콜리네이트를 수득하였다.

[0234] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸피콜리네이트를 THF/물 중 리튬 하이드록사이드에 첨가하고, 7시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피콜린산을 수득하였다.

[0235] 소듐 메톡사이드를 건조 메탄올 중 2-브로모-2-메틸-1-페닐프로판-1-온의 용액에 첨가하고, 40°C에서 4시간 동안 가열하였다. 조(crude) 생성물을 톨루엔에서 얻었다. 피페라진을 조 생성물에 첨가하고, 16시간 동안 환류시

켰다. 반응의 완료 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 2-메틸-1-페닐-2-(피페라진-1-일)프로판-1-온을 수득하였다.

[0236] TEA 중 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤린산을 THF 중 2-메틸-1-페닐-2-(피페라진-1-일)프로판-1-온의 용액에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 중 T3P를 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 정제하여 (2-(4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피롤리노일) 피페라진-1-일)-2-메틸-1-페닐프로판-1-온(BT-104-A)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.53 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H).

[0237] **실시예 2C. BT-104-B의 합성**

[0238] BT-104-B, 4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리노일)-1-(2-옥소-2-페닐에틸)피페라진-2,6-디온을 6-단계 과정을 통해 합성할 수 있다.

[0239] 디메틸-2,6-피리딘카르복실레이트를 메탄올에서 교반하고, 10°C 내지 20°C까지 냉각시켰다. 포타슘 하이드록사이드를 반응 매스에 서서히 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 2,6-피리딘디카르복실산 모노메틸 에스테르를 수득하였다.

[0240] 2,6-피리딘디카르복실산 모노메틸 에스테르를 n-메틸 피롤리돈에서 교반하고, 10°C 내지 20°C까지 냉각시켰다. DIPEA, EDC.HCl 및 HOBt를 반응 혼합물에 순차적으로 첨가하였다. 용매 첨가 후, 벤젠-1,2-디아민을 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-(2'-아미노아세타닐라이드)를 수득하였다.

[0241] 6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-(2'-아미노아세타닐라이드)를 아세트산에서 15분 동안 교반하였다. 반응 매스를 60°C 내지 65°C까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸피롤리네이트를 수득하였다.

[0242] 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸피롤리네이트를 THF/물 중 리튬 하이드록사이드에 첨가하고, 7시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 증발시켜 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤린산을 수득하였다.

[0243] TEA 중 피페라진-2,6-디온을 THF 중 6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일) 피롤린산의 용액에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 그 후에, 에틸 아세테이트 중 T3P를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하여 n 1-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리노일)-피페라진-2,6-디온을 수득하였다.

[0244] DIPEA 중 2-브로모-1-페닐에탄-1-온을 건조 DCM:DMF 중 1-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리노일)-피페라진-2,6-디온의 용액에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하였다. 물질을 건조하고, 정제하여 4-(6-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리노일)-1-(2-옥소-2-페닐에틸)피페라진-2,6-디온(BT-104-B)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.88 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.86 (d, J = 4.40 Hz, 4H). HPLC 에 의한 순도: 98.82%; MS: m/z 452.26 (M-H).

[0245] **수용체 결합**

[0246] **실시예 3. LANCL2에의 표면 플라즈몬 공명 결합**

[0247] **도입**

[0248] 가상 스크리닝 및 인 실리코(in silico) 실험은 치료 표적에 대한 새로운 저분자 리간드를 설계할 때 관심 스키프를 식별하고 우선 순위를 지정하는 중요한 수단이다. 이들 발견을 입증하기 위해, 관심 단백질에 대한 저분자의 친화도를 결정하는 수많은 시험관내 방법이 존재한다. 하나의 특정 방법은 고정화된 정제된 단백질에 걸쳐 리간드의 현탁액을 유동시킴으로써 정상(steady) 상태 결합을 추정하는 능력인 표면 플라즈몬 공명이다. 이 방법은 전형적인 LANCL2 리간드를 평가하는 데 사용되었다.

[0249] **방법**

[0250] LANCL2 생성 및 정제. LANCL2를 *이. 콜라이(E. coli)* 내로 클로닝하고, 증폭시키고, *피치아 파스토리스(Pichia pastoris)*에서 형질주입하였다. *피. 파스토리스(P. pastoris)*를 아데닌 선택적 배지 상에 평판배양하였다. 안정한 형질주입된 콜로니를 선택하고, YPD 브로스 내에서 30°C에서 24시간 동안 240 RPM 진탕하면서 성장시켰다. 스타터(starter) 배양물을 사용하여, 비오틴을 함유하고 포타슘 포스페이트로 완충된 기본 배지(1% 효모 추출물, 2% 펩톤, 1% 소르비톨, 2% 효모 질소 염기)를 접종하였다. 접종된 기본 배지를 30°C, 240 RPM에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후에, *피. 파스토리스*를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 비오틴을 함유하고 포타슘 포스페이트로 완충된 발현 배지(1% 소르비톨, 2% 효모 질소 염기)에 재현탁시켰다. 메탄올을 첨가하여 단백질 생성을 위해 매일 배양을 유도하고 28°C, 240 RPM에서 총 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 초음파처리에 의해 용해시켰다. 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피를 사용하는 고속 단백질 액체 크로마토그래피(AktaPrime)에 의해 재조합 LANCL2 단백질을 정제하였다. 단백질 분획을 1 mL 분취물로 용출시키고, LANCL2 함량에 대해 평가하였다.

[0251] 표면 플라즈몬 공명. Biacore T200을 사용하여 LANCL2 단백질에 대한 결합을 평가하였다. 단백질을 CM5 센서 칩 상에 고정하였다. LANCL2를 pH 4.0에서 10 mM 소듐 아세테이트 완충액에 희석시키고, 표준 아민 커플링 화학을 사용하여 약 3700 RU 수준으로 유동 세포 상에 고정하였다. 고정화된 반응 값에 기초하여, 이론적 $R_{\text{최대}}$ 값을 계산하였다. $R_{\text{최대}}$ 값은 1:1 상호작용 기전을 가정한다. 고정화된 단백질에 결합하는 모든 분석물에 대해 하룻밤 동력학(overnight kinetics)을 수행하였다. 동력학 실험을 전개 완충액 + 1% DMSO의 존재 하에 수행하였다. 모든 용액의 유속을 50 $\mu\text{L}/\text{분}$ 으로 유지하였다. 분석물 농도는 0 μM , 2.5 μM , 5 μM , 10 μM , 20 μM 및 40 μM 이었다.

[0252] **결과**

[0253] BT-63은 2.74 μM 의 K_D 로 LANCL2 단백질에 결합하였다. 표면 플라즈몬 공명은 LANCL2에의 기재된 마쿠시(Markush) 구조의 이러한 계열의 분자의 예측된 결합을 입증한다. 비교에서, BT-63에서 피페라진과 카르보닐 사이의 메틸렌을 제외하고 BT-63과 동일한 분자인 BT-62는 18.0 μM 의 K_D 를 가졌다. 메틸렌의 첨가는, LANCL2 표적화 치료제인 BT-11의 K_D 와 유사한 범위의 K_D 로 LANCL2에 대해 증가된 친화도를 제공한다.

[0254] **실험 연구**

[0255] **실시예 4. BT-63의 약물동력학**

[0256] **도입**

[0257] 면역 효과의 유도 외에도, 약학적 화합물은 또한 치료적 이익을 제공하기에 적절한 농도에서 신체 내의 구획에 도달해야 한다. 나아가, 요망되는 투여 경로를 결정하기 위해서는 약물동력학의 조기 평가가 필요하다.

[0258] **방법**

[0259] C57BL/6 마우스에게 BT-63을 함유하는 메틸셀룰로스 용액의 경구 위관영양에 의해 10 mg/kg 및 40 mg/kg의 BT-63을 경구 투약하였다. 위관영양 후, 치료 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간째에 혈액을 수집하였다. 혈액을 혈액으로부터 원심분리에 의해 수집하였다. BT-63을 혈장으로부터 추출하고, LC-MS/MS에 의해 정량화하였다.

[0260] **결과**

[0261] 경구 BT-63(10 mg/kg)은 585 ng/mL의 최대 혈장 농도 및 1055 hr*ng/mL의 곡선 하 면적 노출을 초래하였다(도 2). 40 mg/kg의 경구 투약은 최대 혈장 농도(4465 ng/mL), 뿐만 아니라 노출(11552 ng/mL)에서 가파른 증가를 초래하였다. 결과는, BT-63이 경구 치료적 저분자로서 실행 가능함(viable)을 나타낸다. 이들 결과에 기초하여, BT-63은 BT-11과 같은 다른 LANCL2 표적화 화합물과는 대조적으로 고도로 생체이용 가능한 화합물이다. 주목할 만하게는, 동일한 경구 용량에서 BT-63은 BT-11(10 mg/kg의 용량에서 4.9 ng/mL)과 비교하여 마우스에서 최대 혈장 농도의 >100-배 증가를 갖는다.

[0262] **실시예 5. CD4+ T 세포에서 면역 효과의 식별**

[0263] **도입**

[0264] 많은 자가면역 질환의 발병의 중심은 CD4 + T 헬퍼 세포의 기능장애이다. 이들 세포는 개인의 건강을 유지하고, 면역 반응을 증폭시키고, 항상성을 촉진하는 데 중요하다. 그러나, 자가면역 및 염증성 질환의 경우, CD4 + T

헬퍼 세포는 과활성(overactive)으로 되거나, 자극의 부재 시 활성화되거나, 염증을 해소할 수 없을 수 있다. 이들 시나리오에서, 염증을 경감시키거나 예방할 수 있는 치료제는 질환 관리에 중요한 치료이다. 이를 위해, 본 발명자들은 BT-63, BT-104-A(도 15 참조), BT-104-B(도 15 참조), 및 BT-104-C(도 15 참조), LANCL2-결합 리간드의 기능적 치료 잠재력을 이러한 세포 유형에서 입증하였다.

방법

세포 배양. 비장을 C57BL/6 마우스로부터 절제하고, 야생형 및 LANCL2 결핍 상태에서 평가하였다. 비장을 현미경 슬라이드의 반투명(frosted) 단부(end)들 사이에서 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 저장성 용해(hypotonic lysis)를 통해 용해시켰다. 잔여 세포를 세척하고 여과하였다. CD4+ T 세포를 자기(magnetic) 분류 기초의 음성 선택을 사용하여 현탁액 내에서 농화시켰다. 세포를 수집하고, 항-CD3으로 코팅된 96 웰 플레이트 내에 평판배양하고, 0, 0.1, 1 및 10 마이크로몰에서 BT-63 또는 0.1 마이크로몰에서 BT-104A, BT-104B, 또는 BT-104C의 존재 하에 48시간 동안 배양하였다. 배양의 마지막 6시간 동안, 세포를 포볼 12-미리 스테이트-13-아세테이트(PMA) 및 이오노마이신으로 자극하였다.

면역학적 분석. 세포를 96 웰 플레이트로부터 수집하고, 유세포분석에 의한 면역표현형 분석을 위한 항체의 카테일로 염색하였다. 배양 상층액을 수집하고, 세포계측 비드 어레이에 의해 사이토카인 농도에 대해 검정하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FACS Diva를 사용하여 분석하였다.

결과

BT-63은 야생형 세포 배양물 내에서 IFN γ -생성 및 TNF α -생성 CD4+ T 세포의 비율을 감소시켰고, IL10+ FOXP3+ CD4+ T 세포의 비율을 증가시켰다(도 3). LANCL2의 부재 하에, 이들 효과는 상실되었다. 염증성 사이토카인의 하향조절로부터 이들 결과는 BT-63이 LANCL2의 활성화로서 작용할 수 있음을 나타낸다. LANCL2 결핍 세포에서 활성의 소실을 감안할 때, BT-63은 LANCL2 경로를 통해 우세한 기계론적 작용을 갖는다. 인 실리코 및 시험관내 결합의 결과와 조합되어, LANCL2 경로를 통한 작용은 LANCL2에의 직접적인 결합의 결과일 가능성이 있다.

추가로, BT-63은 BT-62와 비교하여 더 큰 면역 효과를 제공한다(도 4a). BT-63은 FOXP3+ 세포에서 유의한 증가 및 IFN γ + 세포의 유의한 저하를 제공하는 한편, BT-62는 시험된 농도에서 어떠한 변화도 유도하지 않는다. 따라서, 피페라진기와 카르보닐기 사이의 알킬렌 링커는 LANCL2에 대한 더 높은 결합 친화도 및 더 큰 면역학적 효능에 중요하다.

BT-104-A, BT-104-B, 및 BT-104-C는 IFN γ + CD4+ T 세포의 비율을 유의하게 저하시키는 것으로 관찰되었으며, BT-104-A 및 BT-104-B는 또한 TNF α + CD4+ T 세포를 유의하게 저하시켰다(도 4b). 이들 화합물 중에서, BT-104-B는 IFN γ + 세포에서 가장 큰 수치 효과(numerical effect)를 갖는 것으로 관찰되었고, BT-104-A는 TNF α + 세포에서 가장 큰 수치 효과를 갖는 것으로 관찰되었지만, 관찰된 유일한 통계학적 차이는 비히클과 비교한 것이었다.

실시예 6. T1D의 NOD 마우스 모델에서 BT-63의 사용

도입

1형 당뇨병(T1D)은, 면역계가 인슐린-생성 췌장 세포를 파괴하여 주사 또는 펌프를 통한 일생 인슐린 치료법을 필요로 하는 자가면역 질환이다. 현재의 치료로는 혈당 제어가 어려워서, 기관 손상 및 동시-이환(co-morbidity)(실명, 신부전, 심혈관 질환, 사지 소실(loss of extremities))에 기여하는 연장된 기간의 고혈당증 및 조절곤란(dysregulated) 글루코스 대사를 초래한다. 현재로서 어떠한 치료도 발생 시 질환 진행의 예방용으로 승인되어 있지 않으며(즉, 췌장 베타 세포의 재생을 가능하게 하기 위해 당뇨병-관련 항원에 대한 면역학적 관용을 복구시킴), 극소수가 혈당 제어에 일조하는 것으로 승인되어 있다. LANCL2는 세포의 면역 반응, 세포 대사 및 생존에 기여하는 강력한 수용체이다. 이러한 3중 기전으로, LANCL2는 T1D에서 급성의 장기간 유지 치료법을 위한 매력적인 표적이다.

방법

NOD 모델. 비-비만 당뇨병(NOD: non-obese diabetic) ShiLt 마우스를 이 연구에 사용하였다. NOD 마우스는, 고혈당증의 자발적인 발생 및 T1D와 관련된 췌장 병리를 가능하게 하는 많은 유전적 돌연변이를 갖는다. 마우스는 9주령째에 실험에 들어갔고, 12 기간 동안 모니터링되었다. 마우스에게 비히클, 10 mg/kg BT-63, 또는 20 mg/kg BT-63을 경구 위관영양에 의해 매일 치료하였다. 매주 1회 혈액 시료를 꼬리 정맥으로부터 수집하여 글루코스 농도에 대해 글루코스측정기(glucometer)에 의해 시험하였다. 12주 후 면역학적 시험용 혈액 및 기관(organ)의

수집을 위해 마우스를 안락사시켰다.

[0277] 치료 투여. BT-63을 0.5% 메틸셀룰로스(12 내지 15 cP) 용액 내에서 제조하였다. 사용된 투약량은 1일 1회 전달되는 10 또는 20 mg/kg이었다. 투약량 제형을 업데이트하기 위해 마우스를 매주 칭량하였다. 투약량을 각각의 성별에 대한 평균 체중에 기초하여 계산하였다. 경구 투약량을 0.2 mL 부피의 구강위 위관 영양(oro gastric gavage)에 의해 전달하였다.

[0278] 면역학적 분석. 혈액을 심장 천자(cardiac puncture)에 의해, 헤파린처리된 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 원심 분리 후 분리하고, T1D의 발증과 관련된 사이토카인 및 호르몬에 대해 루미넥스(Luminex)에 의해 검정하였다. 비장을 절제하고, 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 용해시켰다. 유세포분석을 위한 제조에서 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, NK1.1, CD25, F4/80, CD11b, Gr1, CX3CR1, CD64) 및 세포내(Tbet, BCL6, FOXP3, IFN γ , IL21, IL10) 항체의 혼합물로 표지하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FacsDiva를 사용하여 분석하였다.

[0279] **결과**

[0280] 경구 BT-63은 고혈당증의 발증으로부터 보호하였다. BT-63으로 치료된 마우스는 실험 종료를 통해 19주령으로부터 유의하게 더 낮은 혈중 글루코스(blood glucose) 수준을 가졌다(도 5). 고혈당증 마우스의 백분율은 비히클 치료된 군과 비교하여 20 mg/kg 그룹에서 50%만큼 감소되었으며, 한편 21주령에서 HbA1c는 10 mg/kg 그룹과 20 mg/kg 그룹 둘 다에서 감소되었다. 비장에서, 경구 BT-63은 T 여포성 헬퍼(Tfh) 세포(BCL6+IL21+)를 저하시키고 PD1+ CD4+ T 세포를 증가시키는 한편, CD4+IFN γ 에 대한 CD4+IL10+의 비를 증가시켰다(도 6). BT-63은 또한 인슐린 및 C-펩타이드의 혈장 수준을 증가시켰고, MCP-1 및 TNF를 감소시켰다(도 7). 데이터는 T1D에서 예방적 및 복구적(restorative) 치료법으로서의 BT-63을 뒷받침한다.

[0281] **실시예 7. SLE의 TLR-유도 마우스 모델에서 BT-63의 사용**

[0282] **도입**

[0283] 전신 루푸스 홍반(SLE)은 신장, 심혈관, 및 관절에 손상을 야기할 수 있는 전신 자가면역 질환이다. 자기-관용(self-tolerance)으로 인해, 세포의 표준 세포자멸사는, 비-SLE 유병(afflicted) 개체에서 면역 반응 없이 가공되는 핵 항원의 생성을 초래한다. 그러나, SLE에서, 면역계는 이들 항원에 반응하여, 신체 전반에 걸쳐 침착되고 보장되지 않는 면역 반응을 야기할 수 있는 면역 복합체를 형성하는 이중-가닥 DNA(dsDNA) 및 다른 핵 항원에 대한 항체를 생성한다. 질환은 현재, 유해한 부작용 및 신체의 면역계를 약화시킬 높은 가능성으로 스테로이드, 생물학적 제제 및 다른 면역억제제로 치료된다. LANCL2 활성화 리간드를 통한 치료는 면역학적 관용을 복구시키고 자기-표적화된 항체의 생성을 감소시킬 수 있을 것이다.

[0284] **방법**

[0285] 레시퀴모드(resiquimod) 모델. 레시퀴모드를 1:3 에탄올:아세톤 혼합물에서 제조하여 85 마이크로그램의 레시퀴모드를 각각의 마우스에게 제공하였다. 레시퀴모드 용액을 잘 혼합하고, 2-주 기간에 걸쳐 매주 3회 C57BL6 마우스의 귀에 적용하였다. 질환의 징후에 대해 마우스를 매일 모니터링하였다.

[0286] 치료 투여. BT-63을 0.5% 메틸셀룰로스(12 내지 15 cP) 용액 내에서 제조하였다. 사용된 투약량은 1일 1회 전달되는 20 mg/kg이었다. 투약량 제형을 업데이트하기 위해 마우스를 매주 칭량하였다. 투약량을 각각의 성별에 대한 평균 체중에 기초하여 계산하였다. 경구 투약량을 0.2 mL 부피의 구강위 위관 영양에 의해 전달하였다.

[0287] 면역학적 분석. 혈액을 심장 천자에 의해 EDTA 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 원심분리 후 분리하고, 항-dsDNA 항체에 대해 ELISA에 의해 검정하였다. 알부민 함량을 검정하여 신장 기능을 시험하기 위해 소변을 수집하였다. 비장을 절제하고, 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 용해시켰다. 유세포분석을 위한 제조에서 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, NK1.1, CD25, F4/80, CD11b, Gr1, CX3CR1, CD64) 및 세포내(Tbet, BCL6, FOXP3, IFN γ , IL6, IL10) 항체의 혼합물로 표지하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FacsDiva를 사용하여 분석하였다.

[0288] **결과**

[0289] 경구 BT-63은 2주의 치료 후 혈장에서 항-dsDNA 항체의 농도를 감소시키고 소변 알부민 함량의 감소를 제공하여, SLE의 병인에 특이적인 2개 이점을 초래한다(도 8). 면역학적 차이는, 감소된 IFN γ + CD8+ T 세포 및 IL6+ 세포의 형태로 비장 내에 존재하며, 이는 저하된 염증을 나타낸다.

[0290] **실시예 8. IBD의 만성 모델에서 BT-63의 사용**

[0291] **도입**

[0292] 크론 질환 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)은 산발적 기간의 해소되지 않은 염증에 의해 장 점막에 진행성(progressive) 손상을 초래하는 만성 질환이다. 마우스에서 Mdr1a의 소실은, 상피 세포가 폐기물을 올바르게 처리하고 유출하여 자발적인 대장염을 유발하는 능력을 열화(impair)시킨다. 이들 마우스의 대장염은 만성이고, 장의 층 전체에 침투한다. 따라서, Mdr1a^{-/-} 모델은 저하된 질환 중증도의 유도 및 유지를 위해 치료제의 만성 투여를 시험하기 위한 이상적인 모델이다.

[0293] 면역약화된(immunocompromised) 마우스를 생성할 수 있는 다른 유전적 질환 모델과는 달리, Mdr1a^{-/-} 마우스는 면역적격이며, 그 결실은 대신에 분자를 유출시키고 세포 스트레스를 방지하는 세포 능력에 영향을 미친다. 폐기물 및 세포 부산물의 축적은 상피 세포 수명의 조절곤란 및 염증성 사이토카인 및 케모카인의 증가된 분비를 유발한다. 그러므로, 이는 상피 내에서 발생하는 1차 개시 사건과 함께 질환의 만성적이고 자발적인 발병을 제공한다. 추가로, MDR1 유전자는 IBD에 대한 신생(emerging) 위험 대립유전자이고, 글루코코르티코이드-기초 치료에 대한 반응성에 영향을 미친다. 이러한 유전자의 부재 하에 치료 효능을 제공하는 BT-63의 능력은, 유전적 비정상 존재 하에 강건성(robustness)의 중요한 지표(indication)이고, 수술-보존(surgery-sparing) 맥락에서 인간 번역 능력을 나타낸다.

[0294] **방법**

[0295] MDR1a^{-/-} 모델. MDR1a가 결핍된 마우스는 자발적으로 대장염을 발증시킨다. MDR1a^{-/-}는 6주령에서 BT-63 치료(경구, 20 mg/kg)를 받기 시작했으며, 10주령까지 치료를 계속하였다. 마우스를 매주 칭량하고 채점하였다.

[0296] 치료 투여. BT-63을 0.5% 메틸셀룰로스(12 내지 15 cP) 용액 내에서 제조하였다. 사용된 투약량은 1일 1회 전달되는 20 mg/kg이었다. 투약량 제형을 업데이트하기 위해 마우스를 매주 칭량하였다. 투약량을 각각의 성별에 대한 평균 체중에 기초하여 계산하였다. 경구 투약량을 0.2 mL 부피의 구강위 위관 영양에 의해 전달하였다.

[0297] 유세포분석. 결장을, 소화(digestion)를 위해 콜라게나제(300 U/mL) 및 DNase(50 U/mL)를 함유하는 RPMI/FBS 완충액 내로 수집하였다. 조직을 37°C에서 교반 하에 60분 동안 소화시켰다. 생성된 세포 현탁액을 100 μm 스트레이너(strainer)를 통해 여과하고, 원심분리(300 x g, 8분)하고, 신선한 RPMI로 세척하였다. 생성된 단일 세포 현탁액의 여과 후, 면역 세포를 70% 퍼콜(Percoll) 용액 상으로 오버레이된(overlayed) 세포-함유 40% 퍼콜의 퍼콜 구배에 의해 정제하였다. 원심분리 후, 간기(interphase)를 수집하고, 세척하여, 농화된 결장 고유관 세포 분획을 수득하였다. 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, NK1.1, CD25, F4/80, CD11b, Gr1, CX3CR1, CD64) 및 세포내(Tbet, RORγT, FOXP3, IFNγ, IL17, IL10) 항체의 혼합물로 표지하였다. FACSDiva 소프트웨어와 함께 FACS Celesta 유세포분석기를 사용하여 데이터를 획득하였다.

[0298] **결과**

[0299] 경구 BT-63 치료는 Mdr1a^{-/-} 마우스의 질환 활성을 저하시킨다. 이러한 대장염 모델에서 질환 활성은 마우스의 체중 손실, 직장 출혈의 존재 및 중증도, 대변 일관성(consistency), 통증 증상 및 전반적인 행동의 요약된 점수이다. BT-63은 시험감염의 경과 전반에 걸쳐 치료 4주째에 90%만큼의 최대 관찰된 감소로 질환 활성을 감소시켰다. 결장 고유관 내에서, BT-63은 면역 세포의 비율을 유의하게 변경시킨다(도 9). 특히, BT-63은 결장 점막에서 염증을 담당하는 세포의 3개의 주요 서브세트인 Th1, Th17 및 호중구의 비율을 감소시킨다. 조절 CD4+ CD25+ T 세포의 비율은 결장에서 증가되었다. 한편, BT-63 치료 후, 비장 Th1 세포는 저하되었고, 비장 CD25+ Treg는 증가되었다(도 10). IBD의 고도로 번역적인 마우스에서 BT-63의 효능은 CD 및 UC에 대한 경구 치료제로서 BT-63의 용도를 강조한다.

[0300] **실시예 9. 모델 바이러스 감염에서 BT-63의 효능**

[0301] 특정 리간드에 의한 LANCL2의 활성화는 면역 반응을 조절하고, 바이러스량(viral burden)을 감소시키기 위해 바이러스의 진입 또는 복제 과정을 방지하고, 국소 조직의 수선 및 항상성을 촉진할 수 있다. BT-63의 효능을 확장하기 위해, 본 발명자들은 인플루엔자 바이러스 감염의 마우스 모델을 사용할 것이다.

[0302] **방법**

[0303] 마우스 모델. 8주령 내지 10주령 야생형 C57BL/6 마우스를 이소플루란 흡입에 의해 마취시켰다. 마우스를 350

pfu/마우스의 시험감염 역가에서 인플루엔자 A(H1N1)로 비내(intranasally) 감염시켰다[37]. 마우스를 매일 20 mg/kg의 용량에서 BT-63으로 위관영양을 통해 경구로 치료하였다. 마우스를 12일에 걸쳐 매일 칭량하고 채점하였다. 마우스를 제12일에 안락사시켜 폐에서의 유세포분석에 의해 면역 반응을 측정하였다.

[0304] 유세포분석. 소화를 위해 폐를 작은 조각으로 잘게 썰고, 콜라게나제(300 U/mL) 및 DNase(50 U/mL)를 함유하는 RPMI/FBS/CaCl2 완충액에 수집할 것이다. 조직을 37°C에서 교반 하에 60분 내지 90분 동안 소화시킬 것이다. 생성된 세포 현탁액을 100 μm 스트레이너를 통해 여과하고, 원심분리(300 x g, 8분)하고, 신선한 RPMI로 세척할 것이다. 적혈구를 저장성 용해에 의해 용해시키고, 여과에 의해 제거할 것이다. 세포를 세척하고, 유세포분석 염색을 위해 평판배양할 것이다. 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, NK1.1, CD25, F4/80, CD11b, CD11c, Gr1, CX3CR1, CD64, SiglecF, Ly6C) 및 세포내(Tbet, RORγT, FOXP3, IFNγ, IL6, IL10, IFNβ) 항체의 혼합물로 표지할 것이다. FACSDiva 소프트웨어와 함께 FACS Celesta 유세포분석기를 사용하여 데이터를 획득할 것이다.

[0305] 결과

[0306] 경구 BT-63은 인플루엔자-관련 증상의 사망률로부터 보호하고 이의 제시를 저하시킨다(도 11). BT-63은 비히클 치료된 동물과 비교할 때 감염-후 제3일로부터 감염-후 제12일을 통해 질환 활성 지수를 유의하게 감소시킨다. 추가로, BT-63은 생존율을 비히클과 비교하여 50% 초과만큼 증가시킨다. 면역학적으로, BT-63은 폐에서 감염-후 제12일에 IL10+ CD8+ T 세포 및 폐포 대식세포를 증가시킨다(도 12). 이들 2개 세포 유형은 폐 바이러스 감염으로부터의 회복에 중요한 세포로서 이전에 특징화되었다. 나아가, BT-63 치료된 마우스는 폐에서 조직 손상과 관련된 세포 유형 TNFα+ CD4+ T 세포 및 호중구의 비율을 저하시켰다. 종합하면, 데이터는 바이러스 감염에서 BT-63의 보호 효과를 확인시켜 준다.

[0307] 실시예 10. 염증성 질환의 치료를 위한 생체의 처리 CD4+ T 세포

[0308] 면역대사 신호전달을 통한 BT-63은 시험관내에서 세포 및 생체내에서 면역 반응의 표현형 프로파일을 변화시킨다. 특히, BT-63은 염증 조건에서 FOXP3의 발현을 증가시키며, 억제 용량을 증가시키고, 이들 조절 세포의 안정성을 증가시키기 위해 CD4+ T 세포를 형성한다. 따라서, BT-63으로 생체외에서 처리된 세포의 입양 전이(adoptive transfer)는 염증성 장 질환, 이식편대숙주 질환, 및 본원에 기재된 다른 것들과 같은 부적절한 CD4+ T 세포 반응으로 염증성 질환 및 장애를 치료하는 데 유리하다.

[0309] 방법

[0310] 미접촉 CD4+ T 세포를 자기 분류에 의해 마우스의 비장으로부터 단리할 수 있다. 단리된 세포를 Treg 분화 배지에서 항-CD3/항-CD28 코팅된 96 웰 플레이트에서 인큐베이션할 수 있다. Treg 분화 배지는 우태 혈청, HEPES, 페니실린/스트렙토마이신, L-글루타민 및 분화제가 보충된 Iscove 's Modified Dulbecco 's Medium(IMDM) 배지(ThermoFisher Scientific)일 수 있다. 상기 Treg 분화제는 10 nM 올-trans-레티노산 및 5 ng/mL TGF-β일 수 있다. 10 ng/mL IL-2 또는 IL-12의 첨가와 함께 또는 첨가가 없는 Treg 분화 배지에서의 분화를 비교하는 추가 실험을 수행할 수 있다. 세포를 검정 전에 48시간 동안 분화 배지에서 비히클, 10 nM BT-63 또는 100 nM BT-63과 함께 인큐베이션할 수 있다. 검정 전에, 세포를 PMA 및 이오노마이신으로 6시간 동안 자극할 수 있다.

[0311] 전이 실험에서, 공여자 비장을 분쇄하고, 자기 분류에 의해 CD4+ 분획에 대해 농화시킬 수 있다. CD4+CD45RB^{hi}CD25-(Teff) 및 CD4+CD45RB^{lo}CD25+(Treg_g) 세포를 FACS Aria 세포 분류기에 의해 분류할 수 있다. 단리된 Treg를 비히클 또는 BT-63(100 nM)의 존재 하에 12시간 동안 배양할 수 있다. 단리된 Teff를 비히클에서 12시간 동안 배양할 수 있다. 지시된 실험군에 기초하여, Rag2-/- 수혜자 마우스는 복강내 주사에 의해 비히클 또는 BT-63 치료군으로부터 4x10⁵ Teff 및 1x10⁵ Treg 세포를 받을 수 있다. 전이-후 5주째에 안락사 시까지 마우스를 매주 칭량하고 채점할 수 있다.

[0312] 결장 고유관 림프구 및 배양된 세포를 96 웰 플레이트(6x10⁵ 세포/웰)에 평판배양하고, 이전에 기재된 바와 같이 유세포분석에 의한 면역표현형 검사를 위해 처리할 수 있다. 간략하게는, 세포를 세포외 마커: CD45, CD4, CD3, CD25, CD8에 대한 형광색소 접합된 항체와 함께 인큐베이션할 수 있다. 2차 염색이 필요한 시료를 2차 항체 또는 스트렙타비딘-접합된 형광색소와 함께 인큐베이션할 수 있다. 그 후에, 시료를 고정시키고 투과시킬 수 있다. 세포를 세포내 마커: Tbet, IFNγ, IL10, FOXP3, IL17, RORγT에 대한 항체와 함께 인큐베이션할 수 있다. 데이터를 BD FACS Celesta 유세포분석기로 획득하고, FACS Diva 소프트웨어(BD Pharmingen)를 사용하여 분

석할 수 있다.

[0313] **결과**

[0314] BT-63의 효능에 대한 CD25+ FOXP3+ 조절 CD4+ T 세포의 중요성으로, 본 발명자들은 이들의 분화 및 염증 병태에서 표현형을 보유하는 능력에 대한 BT-63의 직접적인 효과를 확인하는 것을 목표로 한다. 미접촉 CD4+ T 세포를 상기 기재된 방법에 따라 IL-2의 존재 또는 부재 하에 *시험관내에서* Treg로 분화시킬 수 있다. 본 발명자들은 BT-63 처리(100 nM)가 IL-2의 부재 하에 CD25+ FOXP3+ 아형의 확립을 유의하게 증가시킬 것이며, 그 차이는 IL-2의 첨가에 의해 더 강조될 것이다. 본 발명자들은, 10 nM만큼 낮은 농도에서 BT-63이 IL-2의 존재 하에 유의하게 더 많은 CD25+ FOXP3+ 세포를 유도할 것임을 예측한다. 본 발명자들은, 혼합된 CD25+ Tbet+ 아형의 낮은 수준만이 이들 분화 조건 하에 관찰될 것이며, 이는 BT-63에 의해 통계학적으로 변경되지 않을 것임을 예측한다. 본 발명자들은, BT-63이 IL-12-처리된 시료에서 유의하게 더 높은 수준의 CD25+ FOXP3+ 세포를 보유했을 것임을 예측한다. 이는 BT-63의 부재 하에 IL-12-처리된 시료에서 CD25+ FOXP3+ 세포의 억제와 대조될 것이다. IL-12의 첨가 또한 모든 그룹에서 CD25+ Tbet+ 세포의 증가를 유도할 것이지만, BT-63은 이러한 혼합된 서브세트에 대해 용량-의존적 보호를 제공할 것이다.

[0315] *생체내에서* BT-63에 의해 조절되는 신호전달 경로를 식별하기 위해, 본 발명자들은 10주령에서 대장염의 제시 시 비히클-치료된 그리고 BT-63-치료된 Mdr1a^{-/-} 마우스로부터 결합 CD4+ T 세포를 분리할 것이다. CD4+ T 세포에서, 경구 BT-63 치료는 IL-2 신호전달 경로의 2개 구성원인 Stat5a 및 Foxo1의 유의하게 더 높은 발현을 초래할 것이다. 한편, Pten 및 Phlpp1의 발현을 증가할 것이다. *시험관내에서*, STAT5a는 기본 Treg 분화 배지에서 그리고 또한 IL-2 또는 IL-12가 보충된 Treg 분화 배지에서 BT-63-처리된 시료에서 더 큰 비(ratio)로 인산화될 것이다. FOXO1은 IL-12를 함유하는 Treg 분화 배지가 아니라 기본 Treg 분화 배지 및 IL-2를 함유하는 Treg 분화 배지 둘 다에서 유사하게 영향을 받을 것이다. 세포는 또한 PTEN(SF1670) 또는 STAT5(STAT5i)에 대한 저해제의 존재 하에 분화될 수 있다. IL-2 또는 IL-12 둘 다 함유하는 Treg 분화 배지에서, STAT5i의 첨가는 CD25+ FOXP3+ 및 CD25+ Tbet+ 세포에 미치는 BT-63의 효과를 방지할 것이다. 대조적으로, SF1670만 IL-2 함유 배지에서 CD25+ Tbet+ 세포에 미치는 BT-63의 효과를 방지할 것이다.

[0316] Rag2^{-/-} 마우스는 성숙한 T 림프구 및 B 림프구가 부족하다. 따라서, 이들 마우스는 자기-관용, 미생물 항상성, 및 전반적인 면역조절 기전을 발달시키지 못한다. Rag2^{-/-} 마우스로의 미접촉 CD4+ T 세포의 전이는, 염증성 장 질환을 포함하지만 이로 제한되지 않는 활성의 염증성 자가면역 질환에서 경험된 것들과 유사한 방식으로 전이된 세포의 *생체내* 확장 및 염증성 표현형으로의 분화를 통한 이들 기전의 부재로부터 비롯된 장 염증을 유도한다. 본 발명자들은, *생체외에서* BT-63으로 처리된 조절 세포의 전이가 항상성 및 면역조절의 기전을 수혜자 동물에게 부여할 것으로 가정한다.

[0317] *생체외에서* BT-63(100 nM)으로 처리된 Treg의 입양 전이는 전반적인 질환 중증도를 저하시킬 것이고, 전이-후 5주의 시험된 한계 연속기간까지 면역 이익의 유지를 제공할 것이다. 질환의 전반적인 향상 외에도, BT-63에 의한 Treg의 *생체외* 처리는 결합 고유관 세포의 변화된 표현형을 초래할 것이다. BT-63-처리된 Treg 그룹에서, IFN γ -생성 및 IL-17+ ROR γ T+ CD4+ T 세포는 감소할 것이다. 한편, CD25+ Treg는 증가할 것이고, 이는 증가된 안정성 및 조절 세포의 설립자(founder) 집단으로서 역할을 하는 증가된 능력을 나타낸다. 나아가, IL-2/STAT5 신호전달 축과의 상호작용은 전이된 세포의 효과를 증폭시키는 사이토카인 및 케모카인 미세환경에서의 중요한 변화를 촉진할 것이다.

[0318] 이들 결과는, *생체내에서* 투여될 때 면역 세포에 미치는 BT-63의 효과가 *생체외에서* 면역 세포를 치료할 때 복제될 것임을 보여줄 것이다. 본 발명자들은, 본 발명의 제조된 세포를 동물에게 투여하는 것이 IBD와 같은 염증성 질환 이외의 본원에 기재된 임의의 병태를 치료하는 데 효과적일 것임을 예측한다.

[0319] **실시예 11. SLE의 유전적 마우스 모델에서 BT-63의 사용**

[0320] **도입**

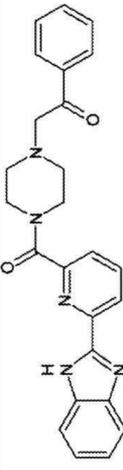
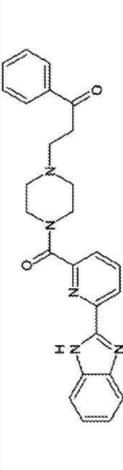
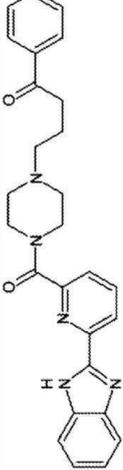
[0321] 전신 루푸스 홍반(SLE)은 신장, 심혈관, 및 관절에 손상을 야기할 수 있는 전신 자가면역 질환이다. SLE는, 주로 자가-항체의 생성을 통해 나타나는 면역학적 질환을 초래하는 유전적 인자의 복잡한 상호작용의 결과이다. 포착된 이들 복잡한 인자에서 목표로 된 하나의 전임상 모델은 NZB/W F1 모델이다. NZB 및 NZW 마우스의 F1 교배(cross)는 점진적인 중증도의 자가면역을 갖는 마우스를 초래한다. 이러한 자가면역력은 항-핵 항체의 생성, 신장 손상 및 상승된 I형 인테페론 반응을 포함하여 인간 SLE와 많은 보편적인 특질을 공유한다.

- [0322] **방법**
- [0323] NZB/W F1 모델. 24주령의 암컷 NZB/W F1 마우스를 기준선 소변 단백질 수준에 기초하여 비히클 또는 BT-63-치료된 아암으로 무작위화하였다(n = 10). BT-63을 12주 동안 매일 20 mg/kg으로 경구 투여하였다. 투약량 제형을 업데이트하기 위해 마우스를 매주 칭량하였다. 투약량을 평균 체중에 기초하여 계산하였다.
- [0324] 면역학적 분석. 혈액을 심장 천자에 의해 EDTA 튜브 내로 수집하였다. 혈장을 원심분리 후 분리하고, 항-dsDNA 항체 및 IFN- α 에 대해 ELISA에 의해 검정하였다. 단백질 함량을 검정하여 신장 기능을 시험하기 위해 소변을 수집하였다. 비장을 절제하고, 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 용해시켰다. 유세포분석을 위한 제조에서 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포의(CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD138, CD25, MHCII, CD11b, CD11c, CXCR3, IgD, IgM) 및 세포내(BCL6, FOXP3, IL21, IL6, IL10) 항체의 혼합물로 표지하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FacsDiva를 사용하여 분석하였다.
- [0325] **결과**
- [0326] 경구 투여된 BT-63은 마우스를 체중 손실로부터 보호하고, 기준선으로부터 단백질 점수의 악화를 방지하였다(도 13). BT-63-치료된 마우스는 36주령(12주의 치료)에서 혈장 항-dsDNA의 수준 및 IFN- α 수준을 감소시켰었다. BT-63 치료는 비장에서 여포성 B 세포 및 혈장 세포, 특히 루푸스에서 주요 병원성 서브세트인 CXCR3+ 혈장 세포의 중등도(moderate) 감소를 초래하였다. 그러나, IL6+ 골수 세포, CD25+ FOXP3+ 조절 CD4+ T 세포 및 IL21+ BCL6+ 여포성 헬퍼 T 세포에서의 더 큰 감소는 비히클에 비해 관찰되었다(도 14).
- [0327] **실시예 12. 비알코올성 지방간염(NASH)의 모델에서 BT-104-B의 사용**
- [0328] **도입**
- [0329] NASH는 세계적으로 1억 4천만명이 넘는 사람에게 발병하고 미국에서만 매년 80억 달러를 초과하는 총 건강 관리 비용을 갖는 진행성 만성 간 질환이다. 현재로서 NASH에 대해 어떠한 치료제도 승인되어 있지 않다. 가역적인 병태인 한편, NASH를 효과적으로 치료하는 데 있어서의 실패는 간세포 암종, 간부전, 및 심장사(cardiac death)의 더 높은 위험을 초래한다. 다수의 간 인자 및 간의(extrahepatic) 인자로, NASH는 복잡한 질환이다. 또한, 개발중인 많은 치료제는 대사 인자, 염증성 인자, 및 섬유증성 인자로 이루어진 모든 3개의 주요 조절곤란 영역을 해결하는 데 실패한다.
- [0330] **방법**
- [0331] *MD*-유도 모델. C57BL/6 마우스에게 4주 동안 0.5 μ L/g CCl₄의 격주 복강내 주사를 투여하여 지방간염을 유도하였다. 마우스를 2주의 주사 후 치료적 방식으로 매일 치료하였다. BT-104-B(20 mg/kg) 또는 비히클 대조군에 의한 치료는 경구 위관영양에 의해 발생하였다. 투약량을 평균 체중에 기초하여 계산하였다.
- [0332] 분석. 간을 절제하고, 칭량하였다. 간의 절편(section)을 절제하고, 시리우스 레드(Sirius red) 염색을 위해 완충된 포르말린에 저장하거나 섬유증의 평가를 위해 순간 냉동(snap freeze)하였다. 시리우스 레드 염색된 간을 현미경 검사에 의해 채점함으로써 섬유증의 중증도를 평가하였다.
- [0333] **결과**
- [0334] 경구 BT-104-B는 2주의 치료 후, 간 중량(도 16a) 및 섬유증성 채점(도 16b)을 감소시켰으며, 이는 NASH의 맥락에서 간 염증 및 섬유증을 향상시키는 능력을 나타낸다.
- [0335] **실시예 13. 류마티스 관절염의 마우스 모델에서 BT-104-B의 사용**
- [0336] **도입**
- [0337] 류마티스 관절염(RA)은 이동성(mobility)의 소실 및 강렬한 통증을 유발하는 관절의 중증 염증을 야기한다. 활액(synovial) 염증의 기저(underlying) 면역학은 골수 세포, T 세포, 섬유모세포 및 활막(synovium)의 다른 구조적 세포의 상호작용을 수반하여 복잡하다. TNF 및 IL-6의 높은 발현은 IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-21, IL-23, MCP1, 및 TGF- β 에 의한 추가 기여와 함께 RA의 발병에 중심이 된다. 종합하자면, 이들 사이토카인은 백혈구 동원, 뼈 재건(remodeling), 파누스(pannus) 형성, 산화적 스트레스 및 관절 내막(lining)의 과형성(hyperplasia)을 유발할 수 있다.
- [0338] **방법**

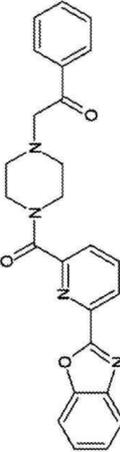
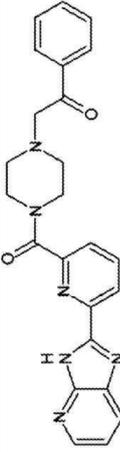
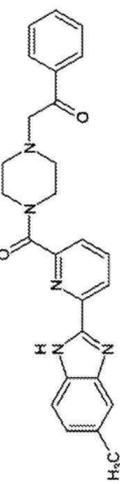
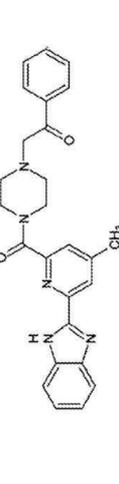
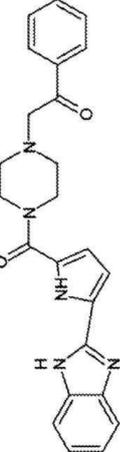
- [0339] 모델. 6주령의 C57Bl/6 마우스를, 완전 프로인트(Freund) 아주반트에서 유화된 200 μ g의 닭 콜라겐으로 꼬리의 기부(base)에서 피내 주사에 의해 면역화시켰다. 마우스를 4주 동안 매일 20 mg/kg의 BT-104-B 또는 비히클로 치료하였다.
- [0340] 면역학적 분석. 비장을 마우스로부터 절제하였다. 조직을 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 용해시켰다. 유세포분석을 위한 제조에서 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD11c) 및 세포내(IFN γ , IL17, TNF) 항체의 혼합물로 표지하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FACSDiva를 사용하여 분석하였다.
- [0341] **결과**
- [0342] 경구 BT-104-B는 비히클 치료된 대조군과 비교하여 콜라겐 유도 관절염을 갖는 마우스의 비장에서 IL-17+ CD4+ T 세포(도 17a), IFN γ + CD4+ T 세포(도 17b), 및 TNF+ CD11b+ CD11c+ 골수 세포(도 17c)의 비율을 유의하게 감소시켰다. 이는 류마티스 관절염의 치료에서 BT-104-B 및 관련 화합물의 능력을 나타낸다.
- [0343] **실시예 14. SLE의 유전적 마우스 모델에서 BT-104-B의 사용**
- [0344] **도입**
- [0345] 전신 루푸스 홍반(SLE)은 신장, 심혈관, 및 관절에 손상을 야기할 수 있는 전신 자가면역 질환이다. SLE는, 주로 자가-항체의 생성을 통해 나타나는 면역학적 질환을 초래하는 유전적 인자의 복잡한 상호작용의 결과이다. 포착된 이들 복잡한 인자에서 목표로 된 하나의 전임상 모델은 NZB/W F1 모델이다. NZB 및 NZW 마우스의 F1 교배는 점진적인 중증도의 자가면역을 갖는 마우스를 초래한다. 이러한 자가면역력은 항-핵 항체의 생성, 신장 손상 및 상승된 I형 인터페론 반응을 포함하여 인간 SLE와 많은 보편적인 특징을 공유한다.
- [0346] **방법**
- [0347] NZB/W F1 모델. 24주령의 암컷 NZB/W F1 마우스를 기준선 소변 단백질 수준에 기초하여 비히클 또는 BT-104-B 치료된 아암(arm)으로 무작위화하였다. BT-104-B를 12주 동안 매일 20 mg/kg으로 투여하였다. 투약량 제형을 업데이트하기 위해 마우스를 매주 칭량하였다. 투약량을 평균 체중에 기초하여 계산하였다.
- [0348] 면역학적 분석. 비장을 절제하고, 분쇄하고, 여과하여 세포 현탁액을 제공하였다. 적혈구를 용해시켰다. 유세포 분석을 위한 제조에서 96-웰 플레이트에서 세포를 순차적 라이브 염색으로 세포외(CD45, CD3, CD4, CD8, CD25) 및 세포내(IL21, IL17, FOXP3) 항체의 혼합물로 표지하였다. 데이터를 BD FACS Celesta에서 캡처하고, FACSDiva를 사용하여 분석하였다.
- [0349] **결과**
- [0350] 경구 BT-104-B는 비히클 치료된 대조군과 비교하여 NZB/W F1 마우스의 비장에서 CD25+ FOXP3+ CD4+ T 세포의 비율을 유의하게 증가시키는 한편(도 18c), IL-17+ CD4+ T 세포(도 18a) 및 IL21+ CD4+ T 세포(도 18b)의 비율을 유의하게 감소시켰다. 이는 SLE의 치료에서 BT-104-B 및 관련 화합물의 능력을 나타낸다.

도면

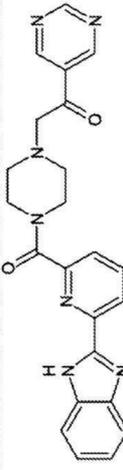
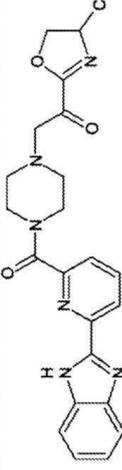
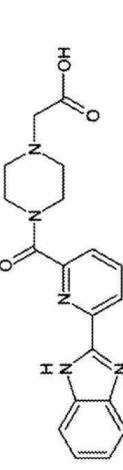
도면1a

ID	구조	친화도 (kcal/mol)
BT-63		-7.8
BT-64		-7.7
BT-65		-7.5

도면1b

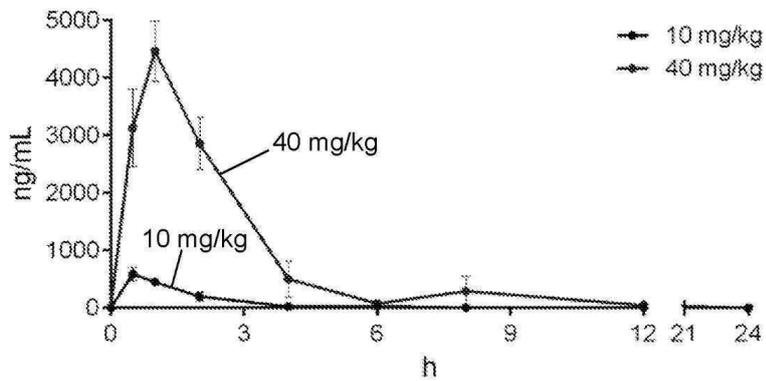
ID	구조	친화도 (kcal/mol)
BT-71		-7.9
BT-72		-7.7
BT-73		-7.9
BT-74		-8.0
BT-75		-7.5

도면1c

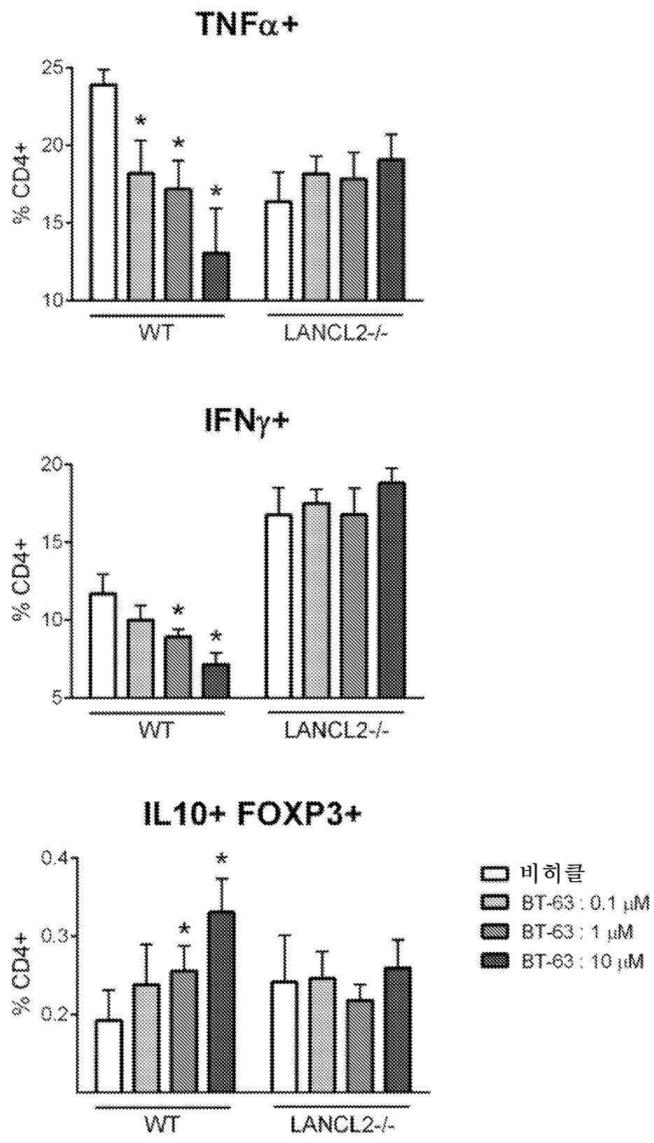
ID	구조	친화도 (kcal/mol)
BT-95		-8.1
BT-96		-7.7
BT-99		-7.2

도면2

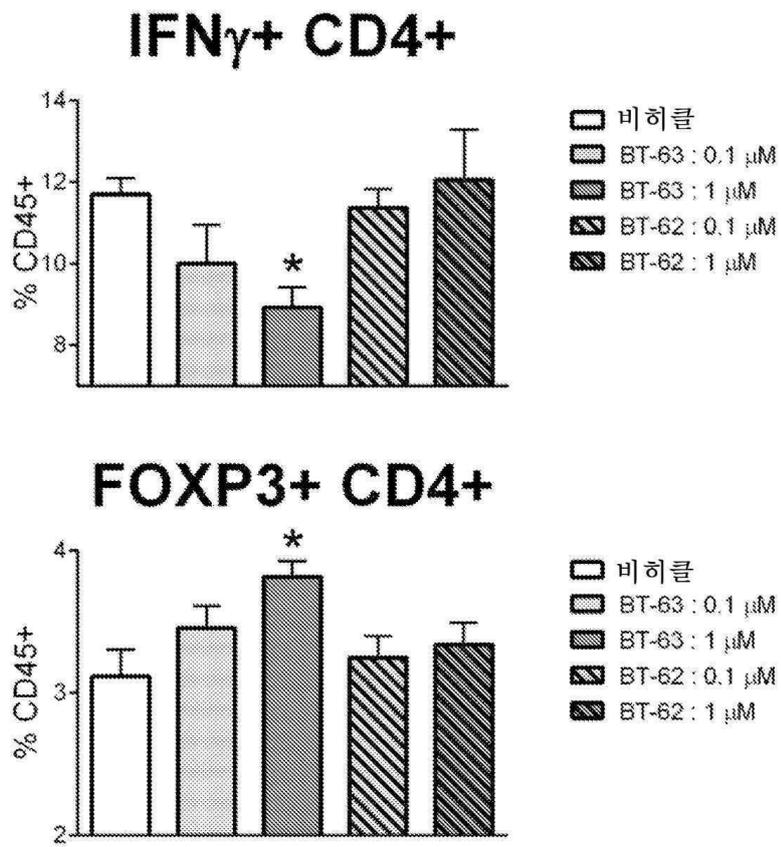
혈장 BT-63



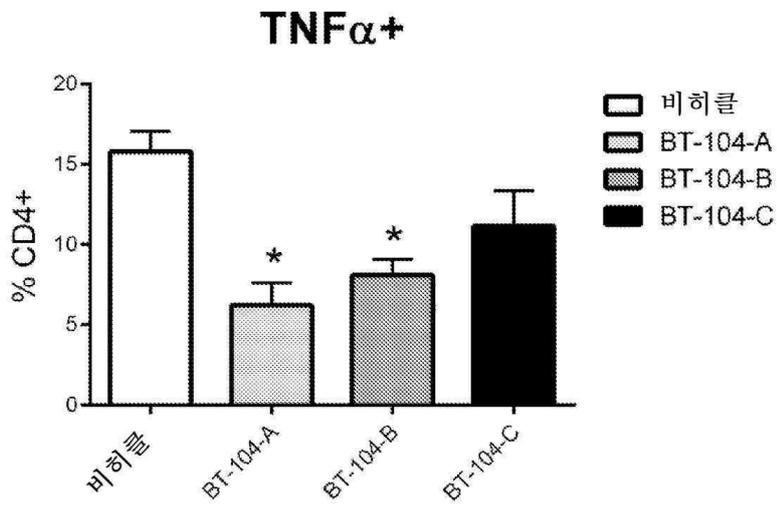
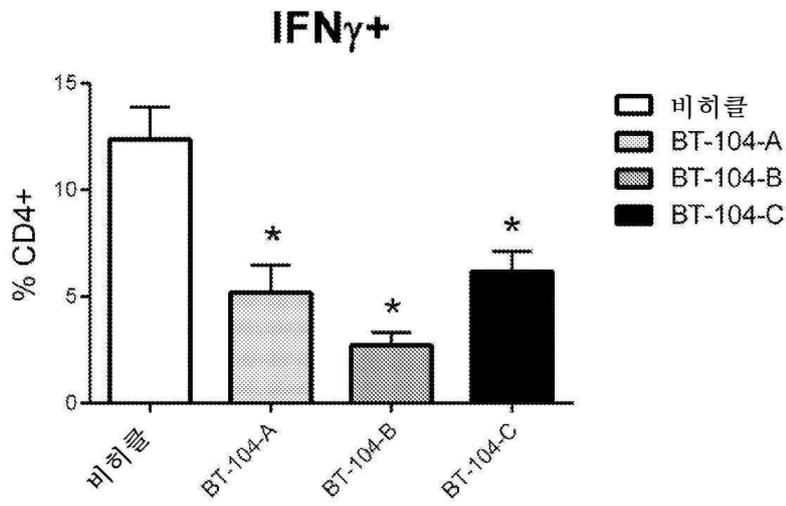
도면3



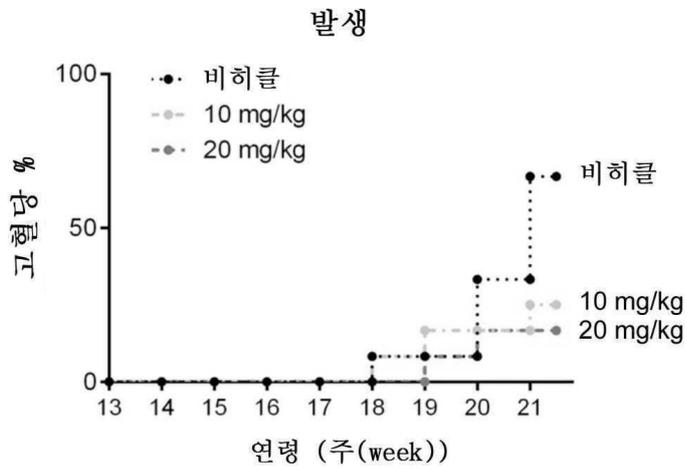
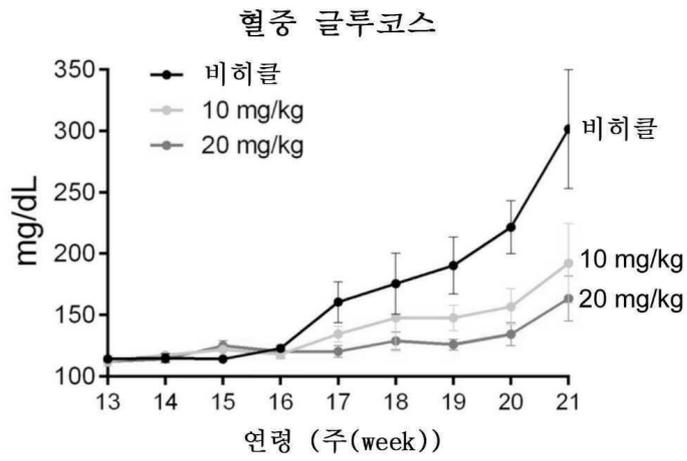
도면4a



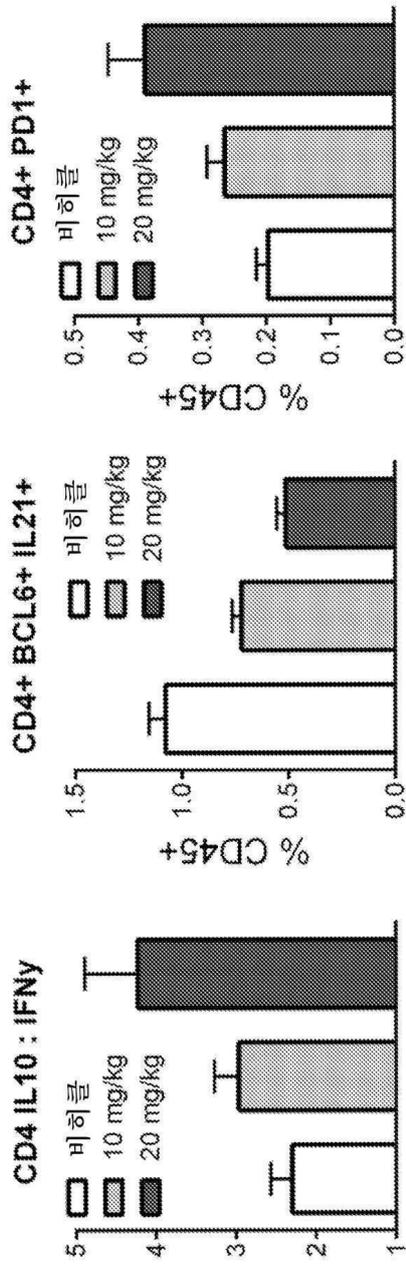
도면4b



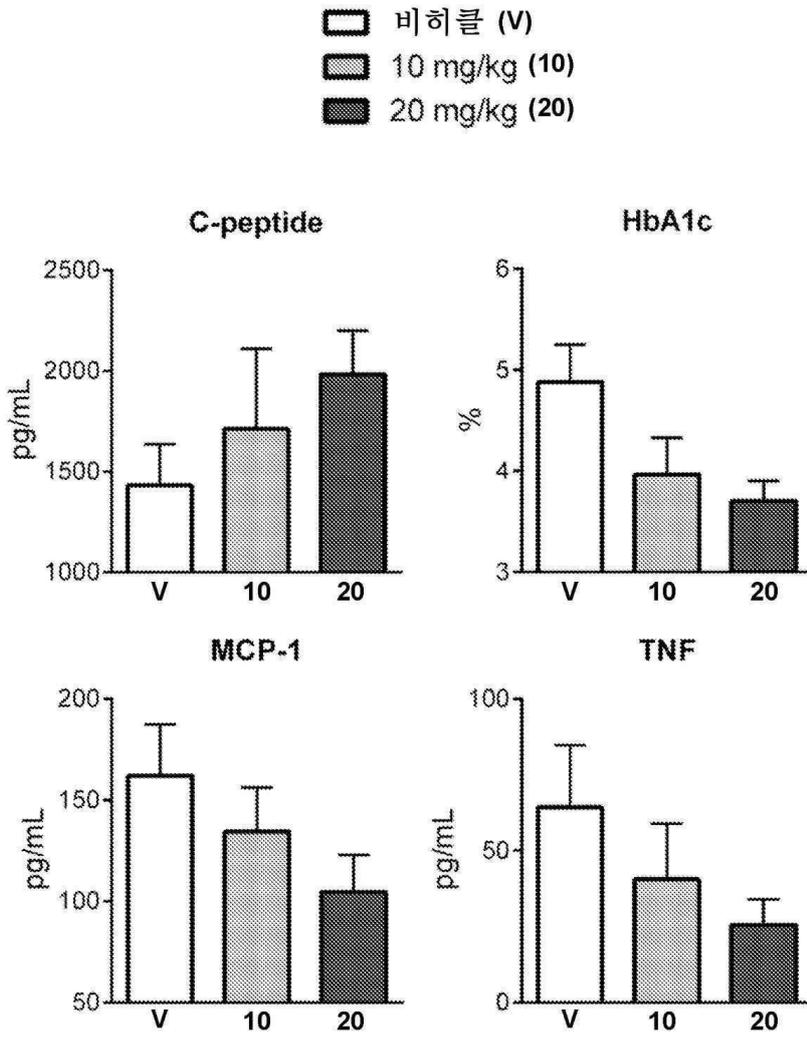
도면5



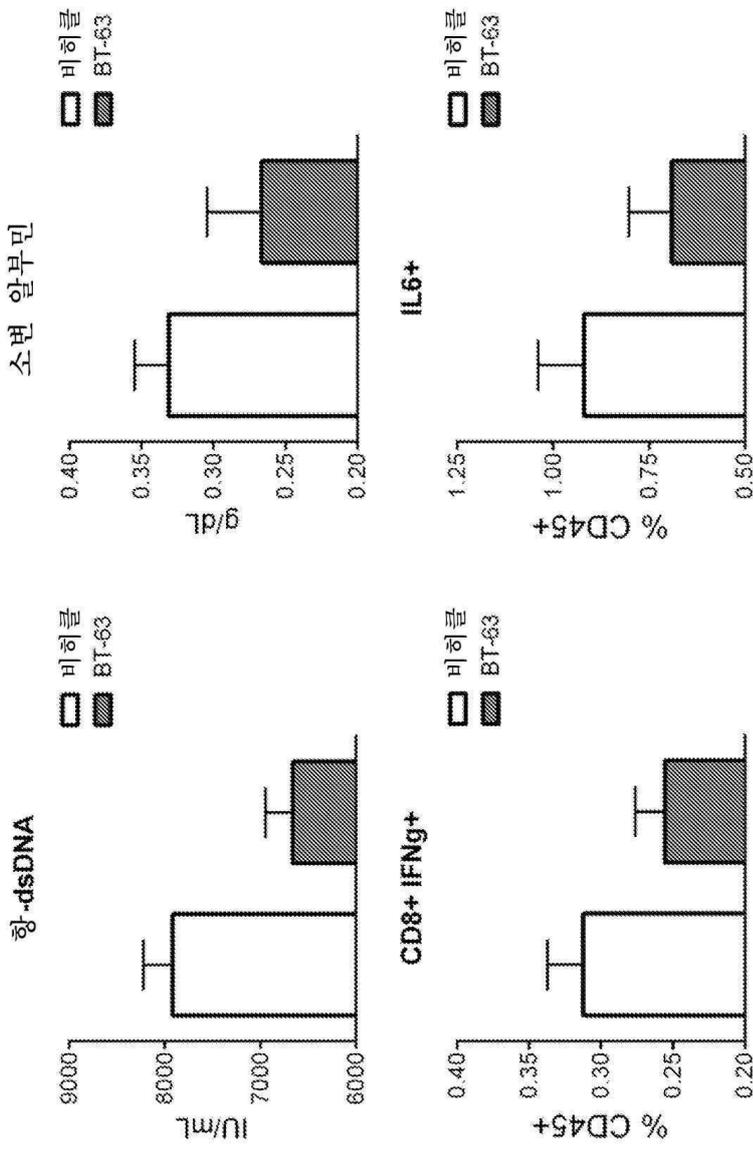
도면6



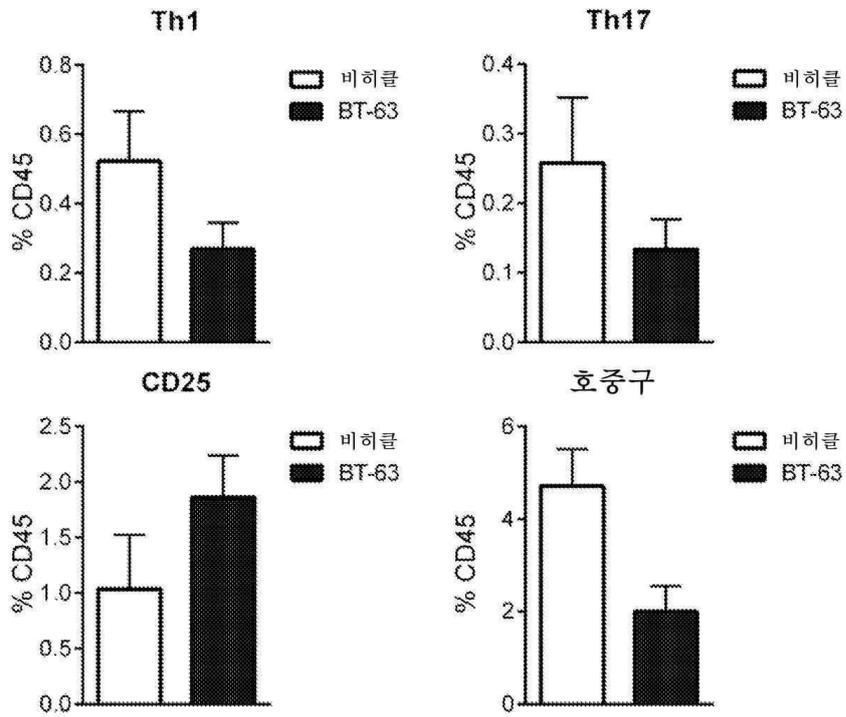
도면7



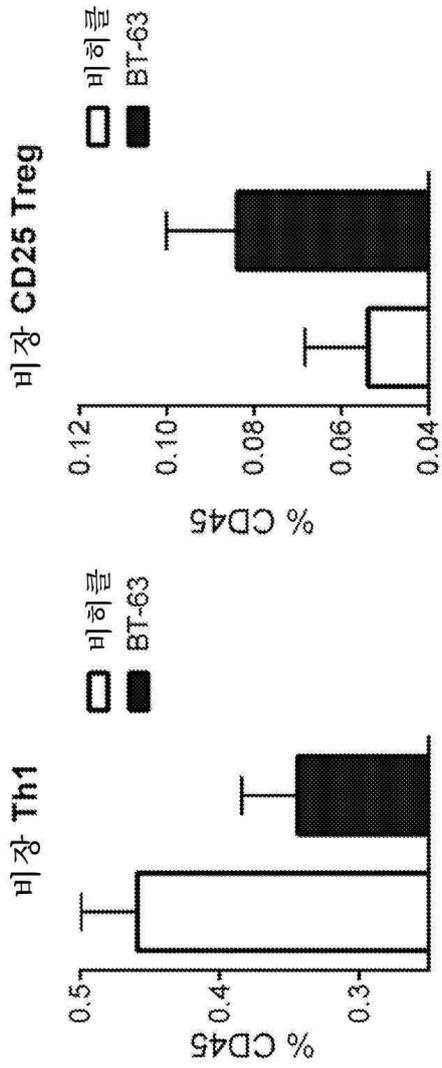
도면8



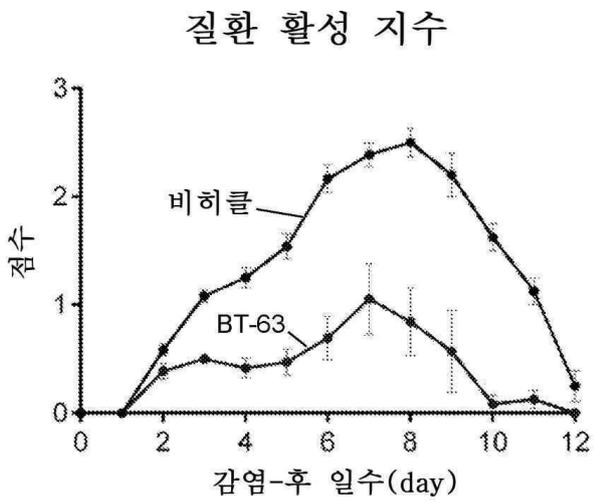
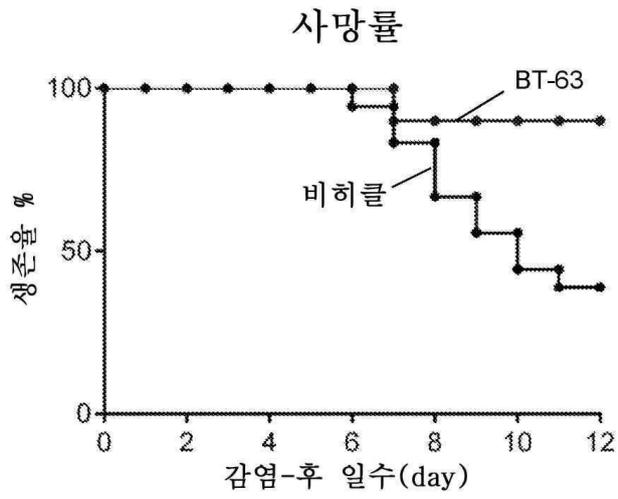
도면9



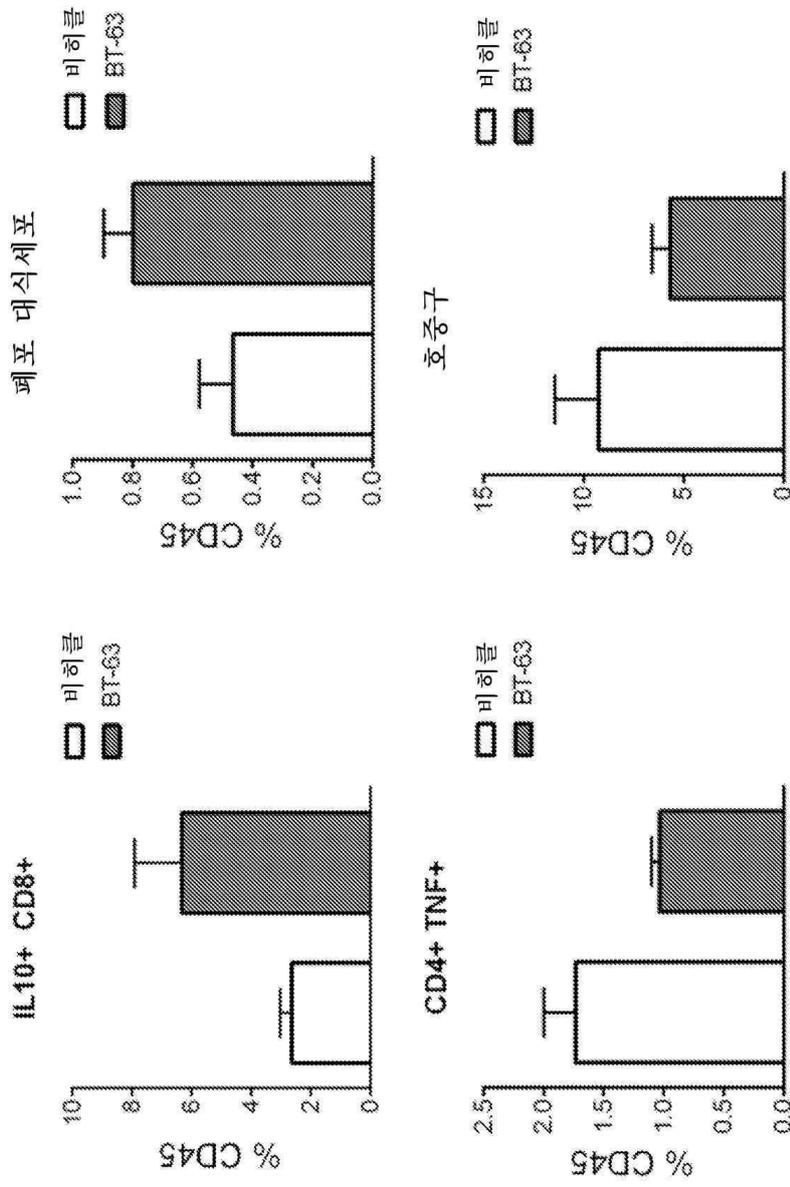
도면10



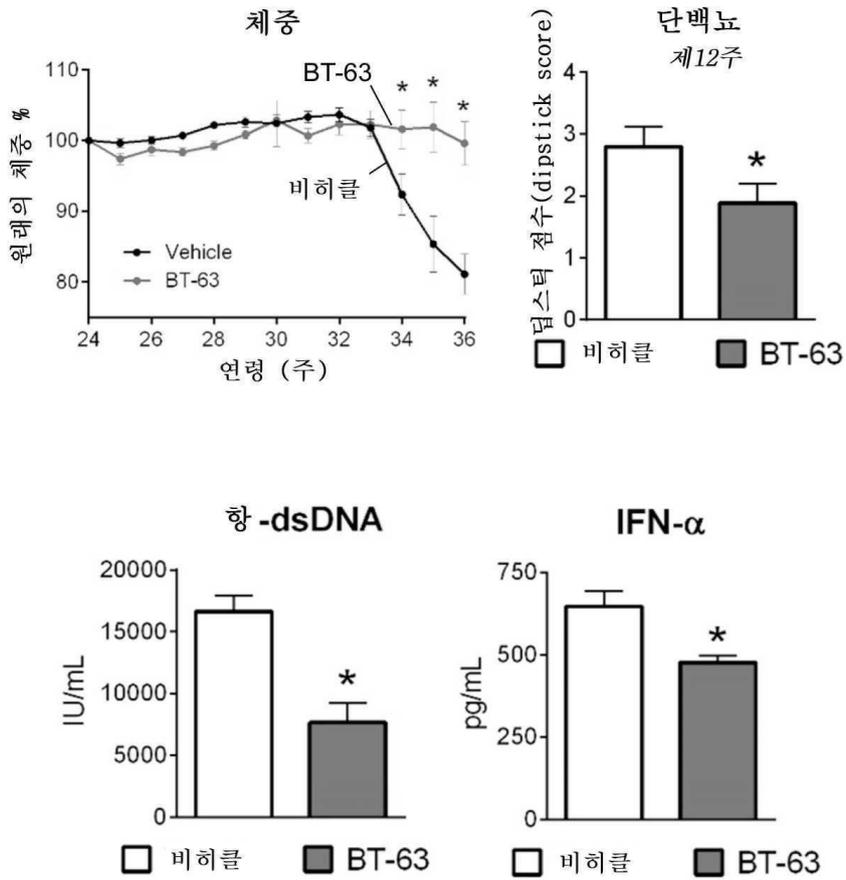
도면11



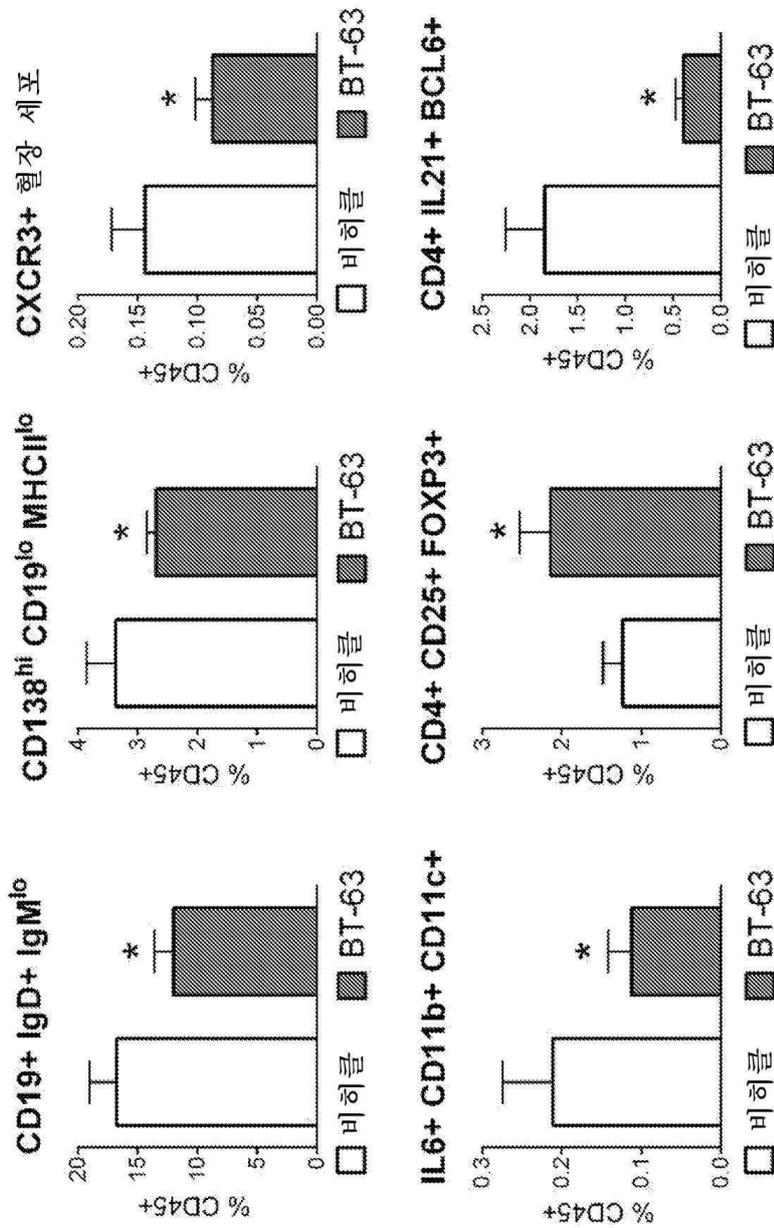
도면12



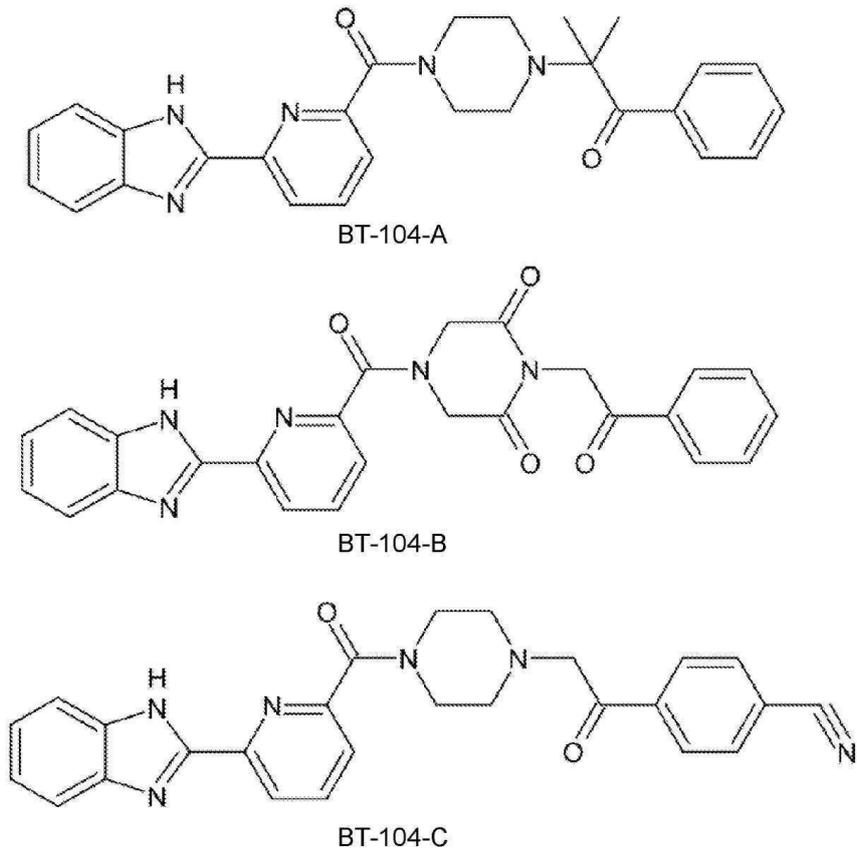
도면13



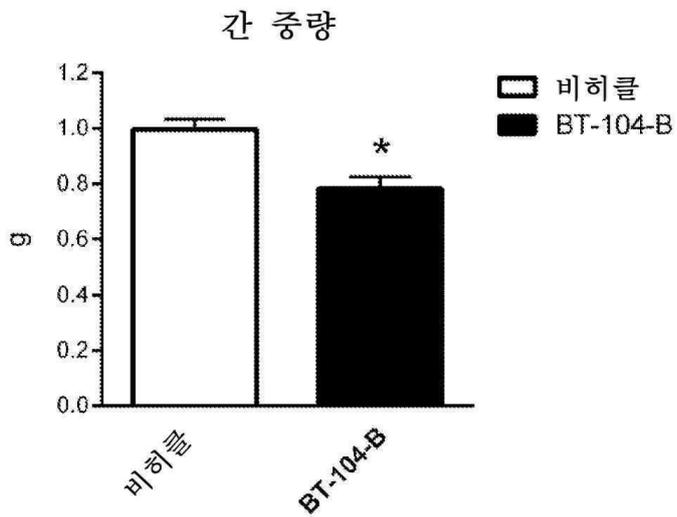
도면14



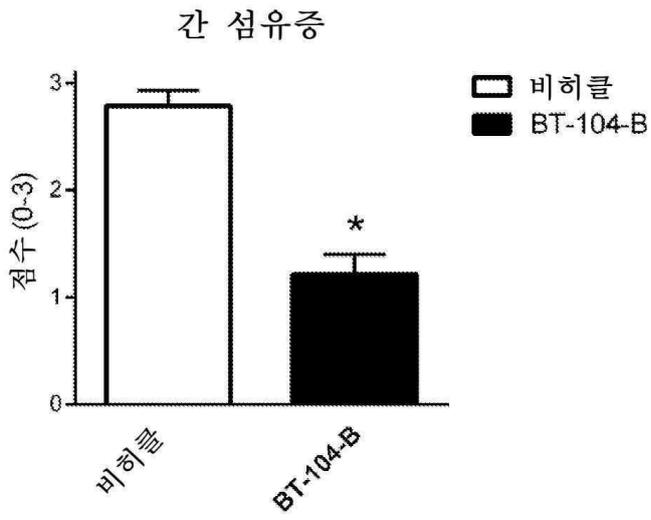
도면15



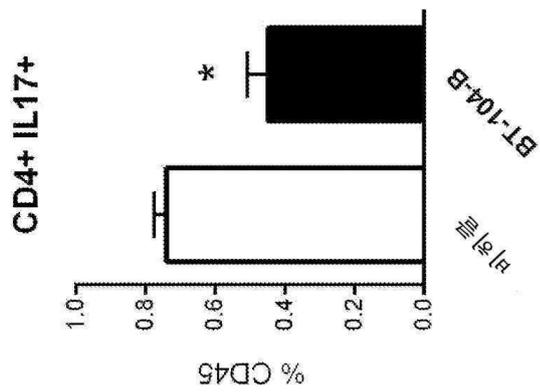
도면16a



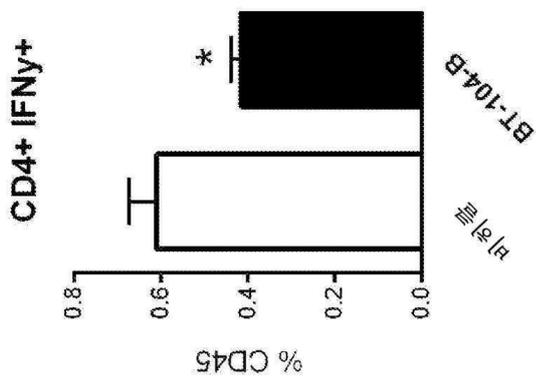
도면16b



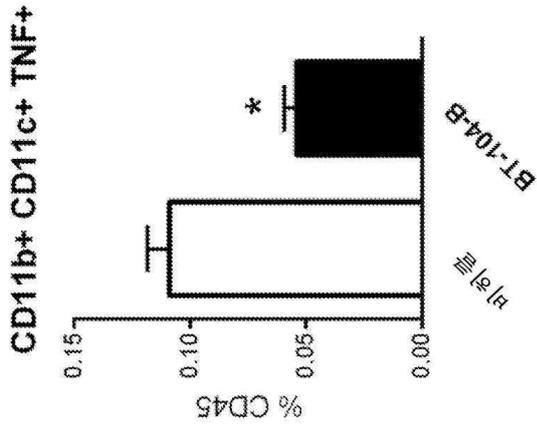
도면17a



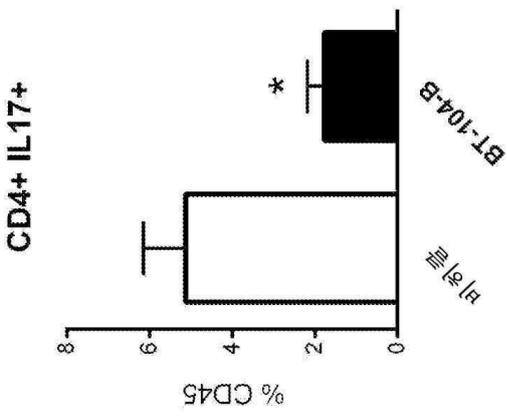
도면17b



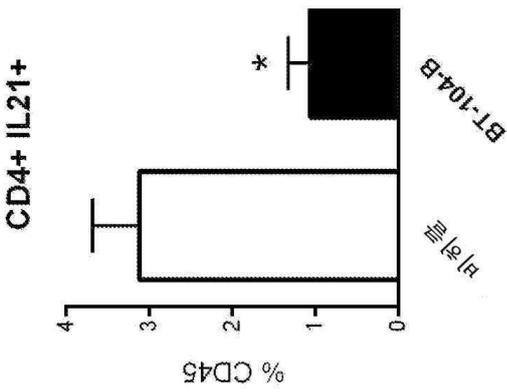
도면17c



도면18a



도면18b



도면18c

