(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0085594
(43) 공개일자 2017년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 15/207 (2006.01) *A61K 31/7034* (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 15/207 (2013.01)
A61K 31/7034 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7018135
(22) 출원일자(국제) 2015년12월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/063191
(87) 국제공개번호 WO 2016/089872
국제공개일자 2016년06월09일
(30) 우선권주장
62/087,085 2014년12월03일 미국(US)

(71) 출원인
글리코미메틱스, 인크.
미국 메릴랜드 20850 락빌 메디컬 센터 드라이브 9708
(72) 발명자
맥나니 존 엘
미국 20878 매릴랜드주 게이테르부르크 도 레인 12819
사르카르 애런 케이
미국 20878 매릴랜드주 노스 포토맥 스톤커터 드라이브 14110
피터슨 존 엠
미국 10973 뉴저지주 슬레이트 힐 포스트 로드 220
(74) 대리인
김진희, 김태홍

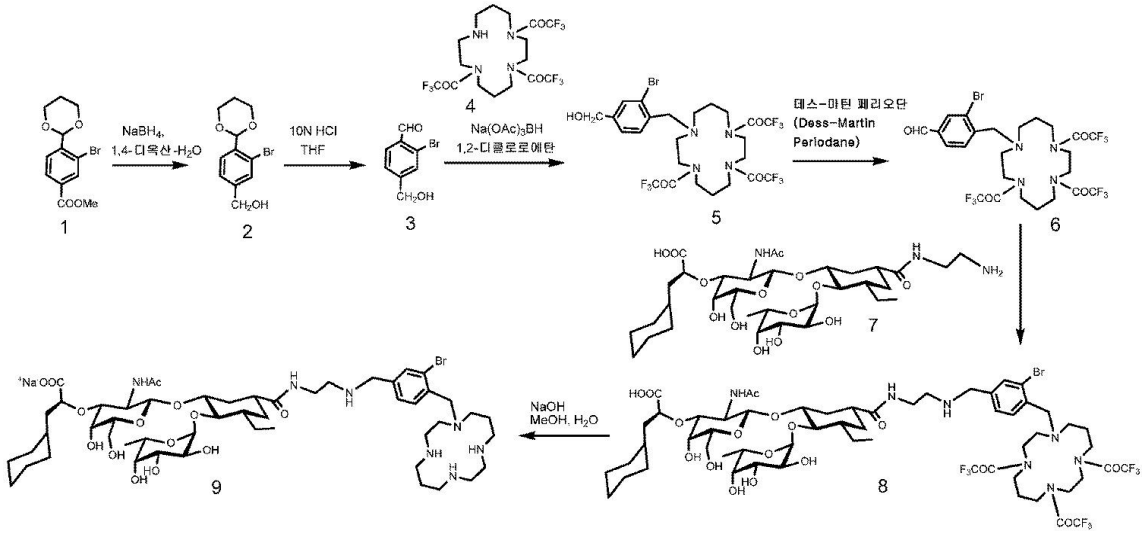
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체의 헤테로이작용성 억제제**

(57) 요 약

암 및 염증성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 그리고 세포 예컨대 줄기 세포 (예를 들면, 골수 전구 세포)를 순환 혈액으로 방출시키고, 혈액에서 세포의 체류를 증강시키기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 개시되어 있다. 예를 들면, E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체 모두를 억제하는 헤테로이작용성 화합물이 개시되어 있다.

대 표 도



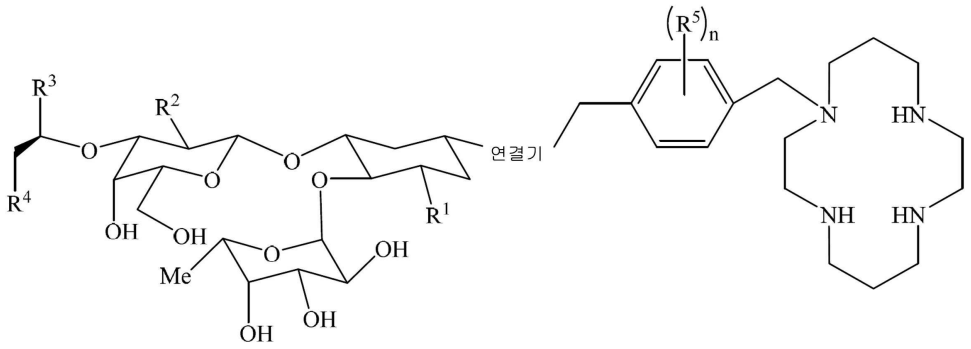
(52) CPC특허분류
C07H 15/26 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 전구약물, 및 상기의 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



(I)

상기 식에서, R^1은 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고;

R^2는 -OH, $-NH_2$, $-OC(=O)Y^1$, $-NHC(=O)Y^1$, 및 $-NHC(=O)NHY^1$기로부터 선택되고, Y^1는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, C_{2-8} 할로알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택되고;

R^3는 -CN, $-CH_2CN$, 및 $-C(=O)Y^2$기로부터 선택되고, 여기서 Y^2는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OZ^1$, -NHOH, $-NHOCH_3$, -NHCN, 및 $-NZ^1Z^2$기로부터 선택되고, 여기서 동일하거나 상이할 수 있는 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, 여기서 Z^1 및 Z^2는 함께 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R^4는 C_{3-8} 사이클로알킬기로부터 선택되고;

각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, 단, 하나 이상의 R^5는 H가 아니고;

n은 1 내지 4의 범위의 정수이고; 그리고

L은 연결기로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 C_{1-8} 알킬기로부터 선택되는 하나 이상의 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1은 에틸 및 메틸로부터 선택되는 하나 이상의 화합물.

청구항 4

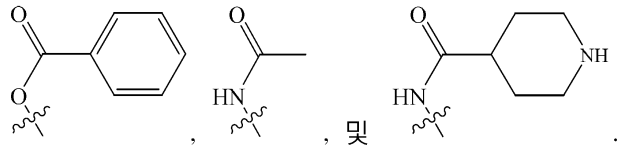
제3항에 있어서, R^1은 에틸인 하나 이상의 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -OH, $-NH_2$, $-OC(=O)Y^1$, 및 $-NHC(=O)Y^1$로부터 선택되며, Y^1은 C_{1-8} 알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택되는 하나 이상의 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



청구항 7

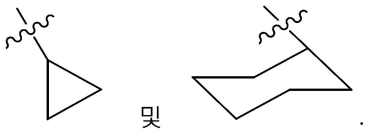
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3는 $-C(=O)Y^2$로부터 선택되고, Y^2는 $-OZ^1$, -NHOH, $-NHOCH_3$, 및 $-NZ^1Z^2$ 기로부터 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있는 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 H, 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택되고, Z^1 및 Z^2는 함께 결합하여 고리를 형성할 수 있는 하나 이상의 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^3는 -C(=O)OH인 하나 이상의 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 R^5는 할로인 하나 이상의 화합물.

청구항 11

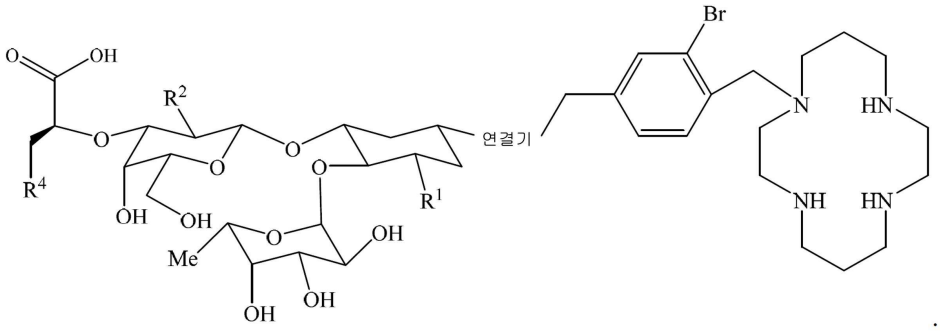
제10항에 있어서, 하나 이상의 R^5는 브로모인 하나 이상의 화합물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, n은 1인 하나 이상의 화합물.

청구항 13

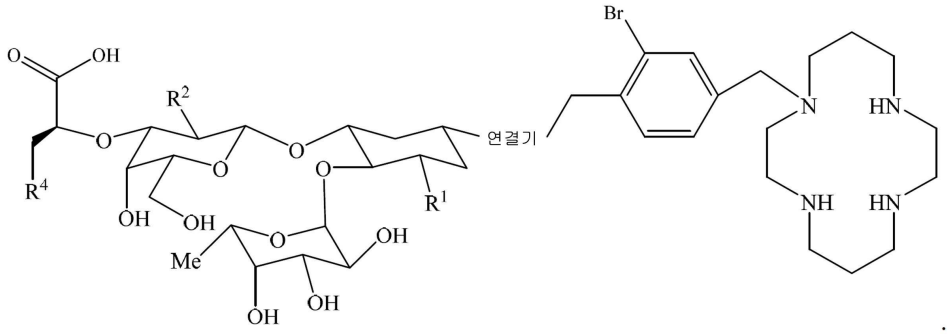
제1항 내지 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식 (Ia)의 화합물로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



(Ia)

청구항 14

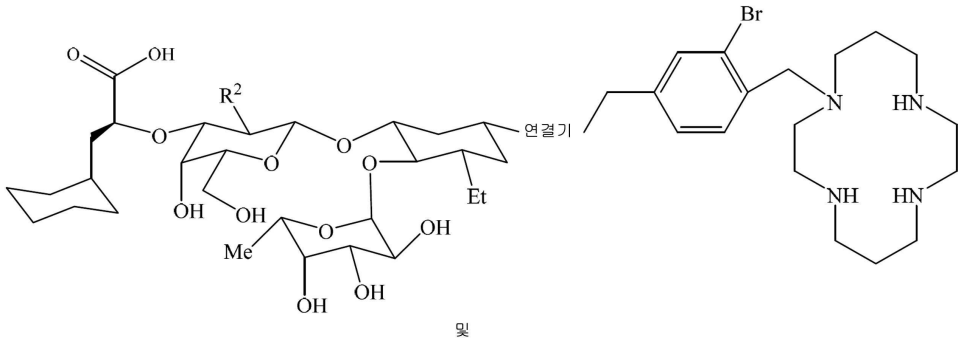
제1항 내지 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식 (Ib)의 화합물로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



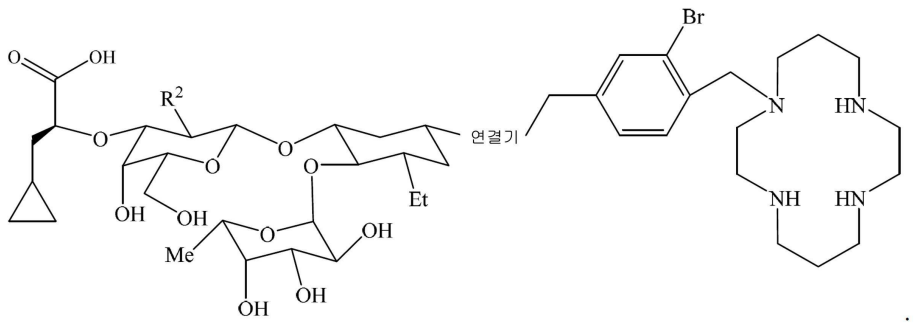
(Ib)

청구항 15

제13항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:

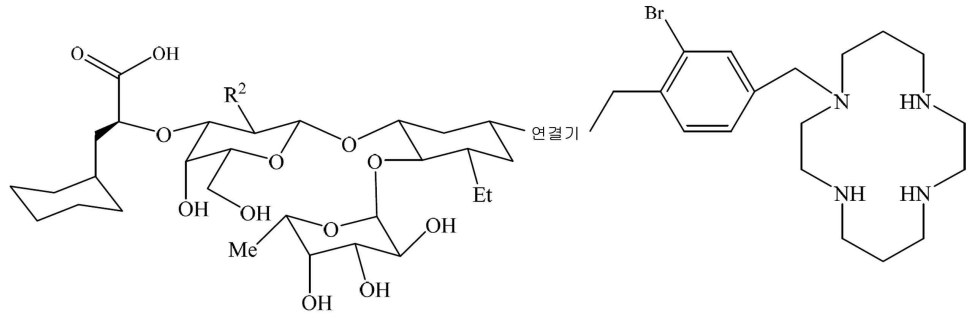


및

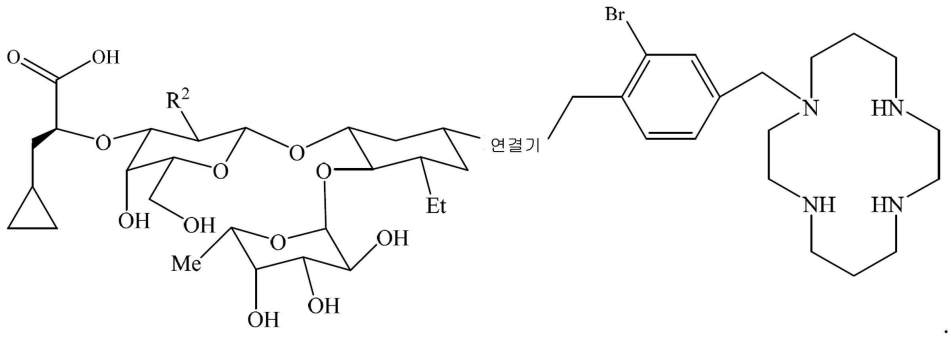


청구항 16

제14항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



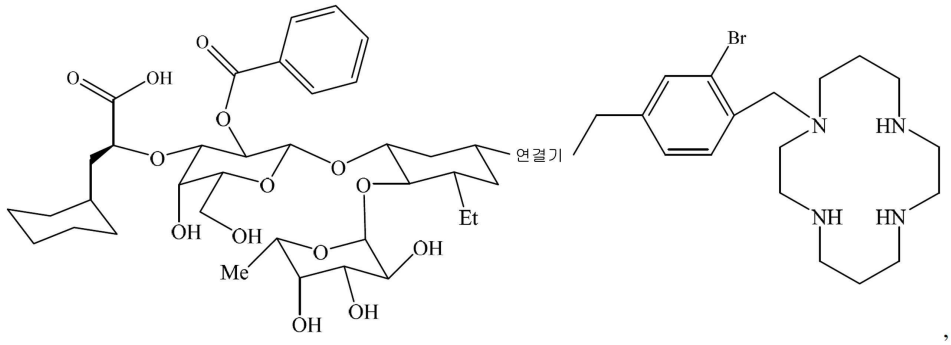
및



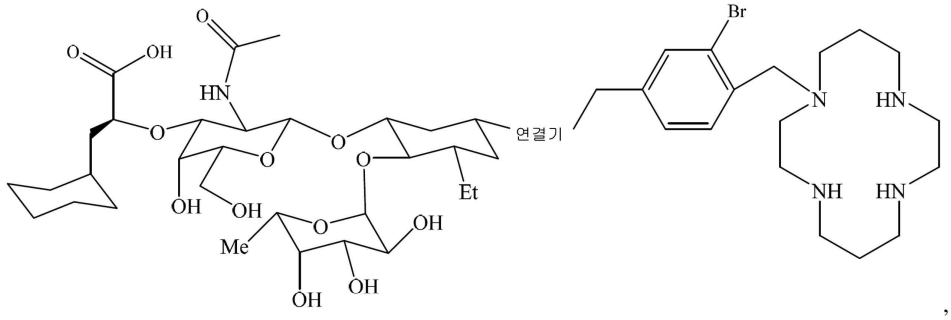
.

청구항 17

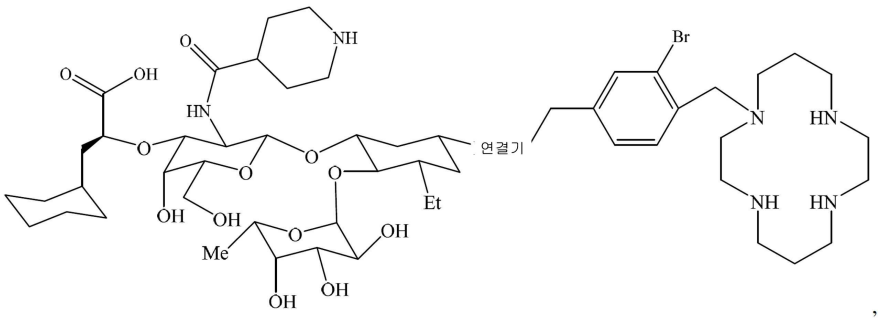
제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



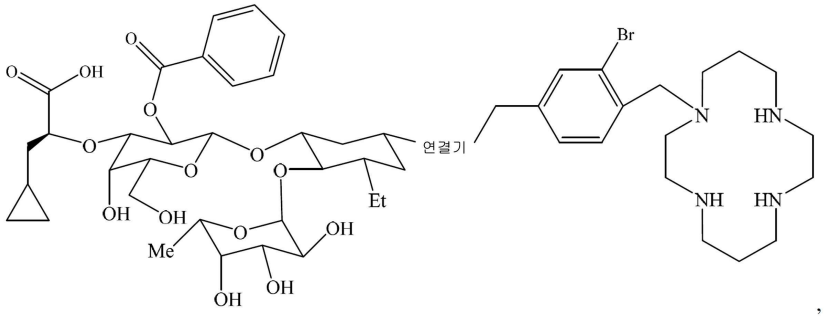
,



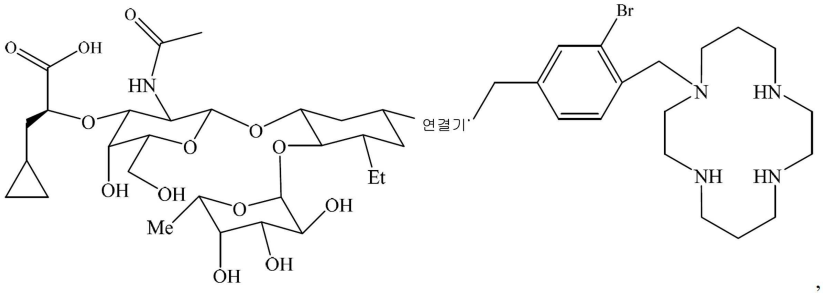
,


O
NH
O
OH
HN
O
O
O
O
Et
OH
OH
O
OH
Me
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

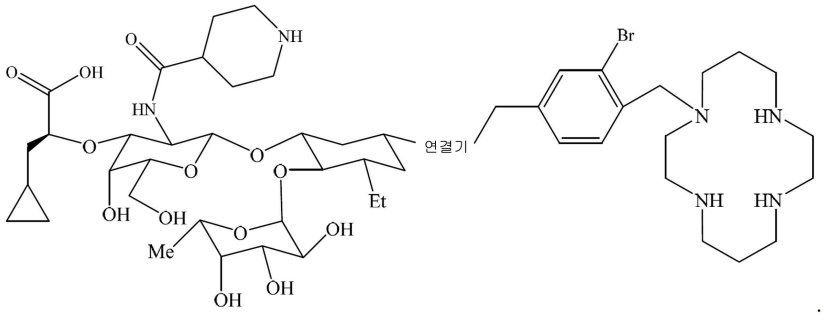
,


O
O
OH
O
O
O
O
Et
OH
OH
O
OH
Me
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

,


O
O
OH
HN
O
O
O
O
Et
OH
OH
O
OH
Me
OH
OH
연결기'
Br
N
HN
NH
HN

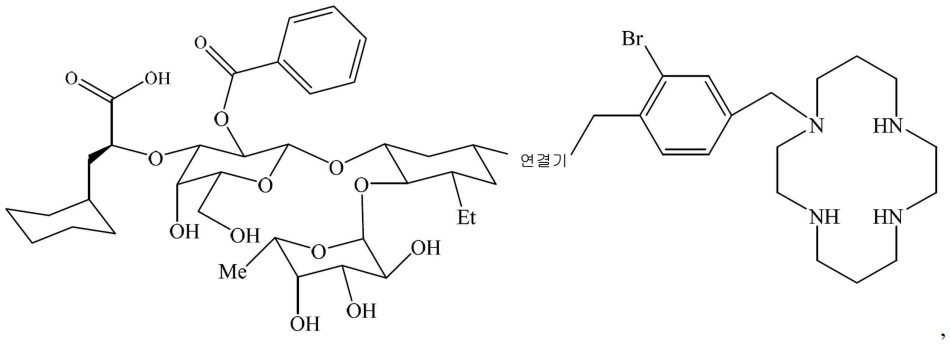
, 및


O
NH
O
OH
HN
O
O
O
O
Et
OH
OH
O
OH
Me
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

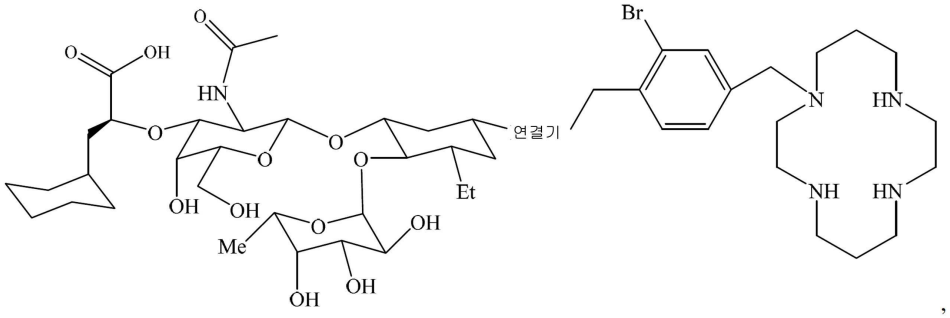
.

청구항 18

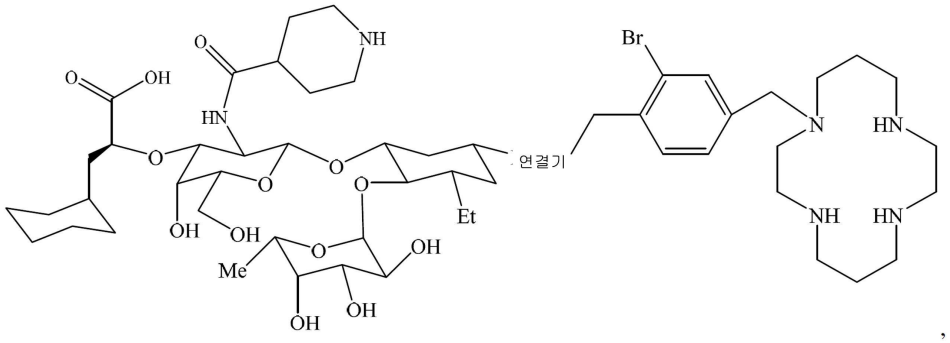
제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물이 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



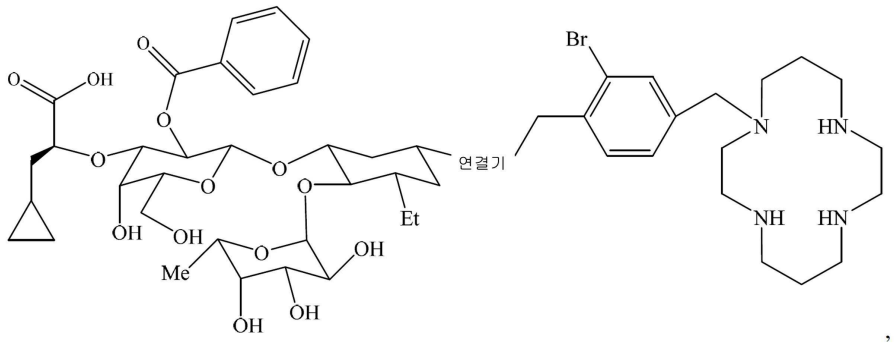
,



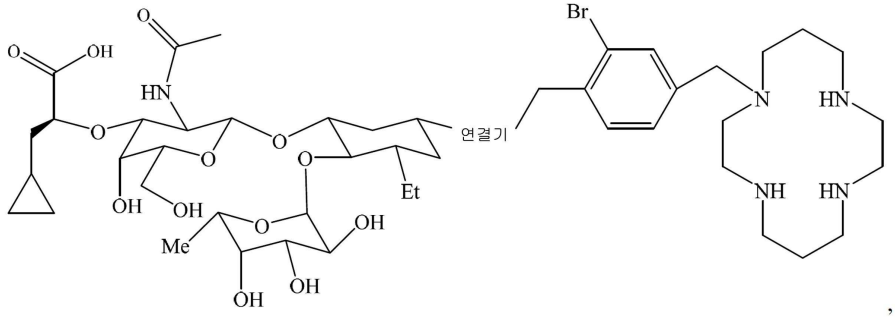
,



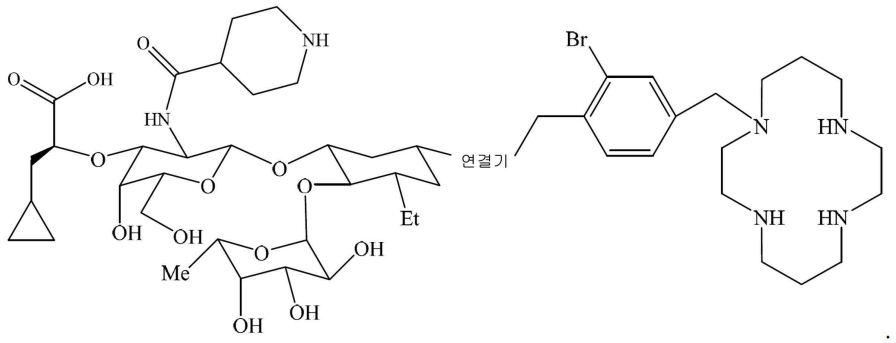
,



,



, 및



.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 연결기는 -C(=O)NH(CH_2)$_2$NH-인 하나 이상의 화합물.

청구항 20

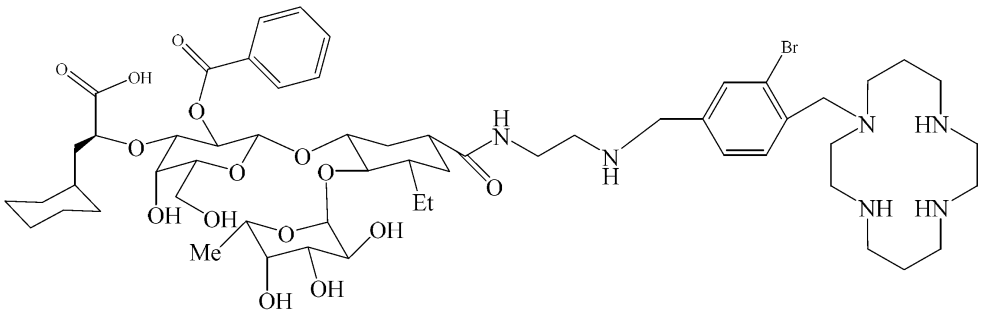
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 연결기는 -CH_2NHCH_2-인 하나 이상의 화합물.

청구항 21

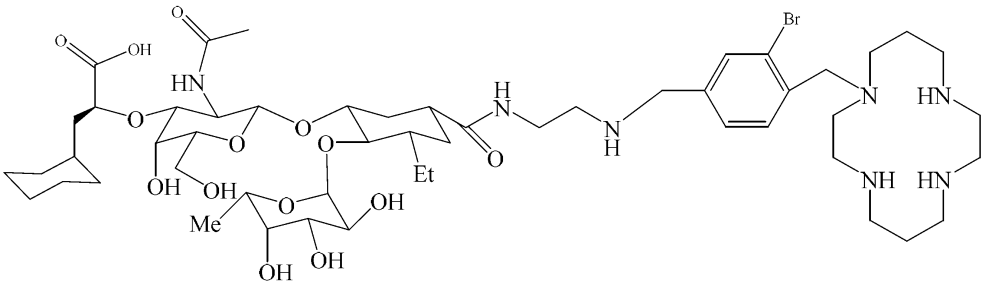
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 연결기는 -C(=O)$NHCH_2$-인 하나 이상의 화합물.

청구항 22

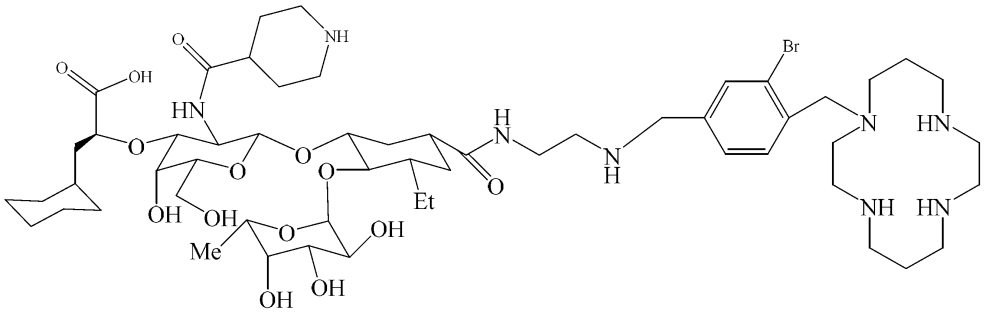
제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물은 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:



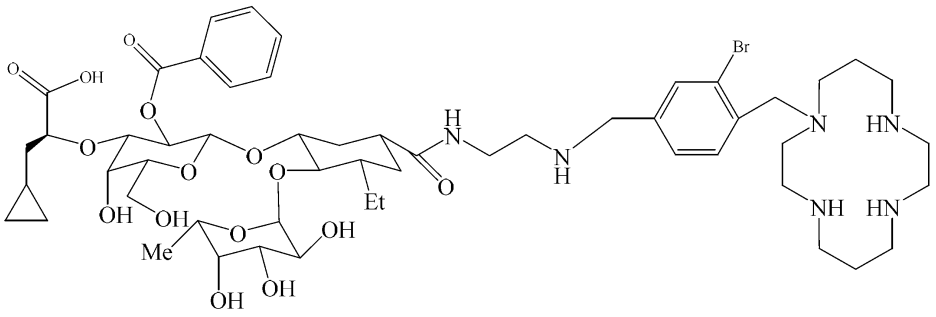
,



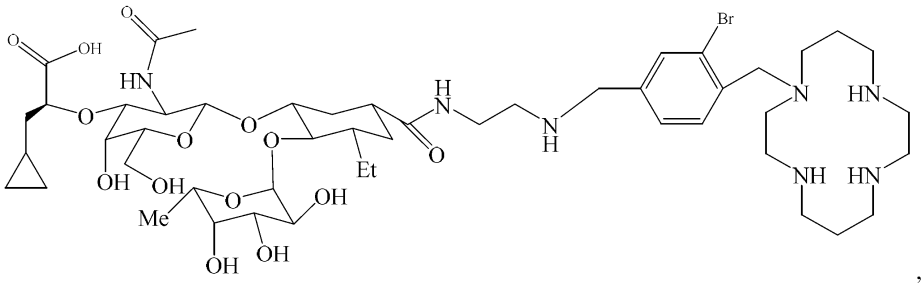
,



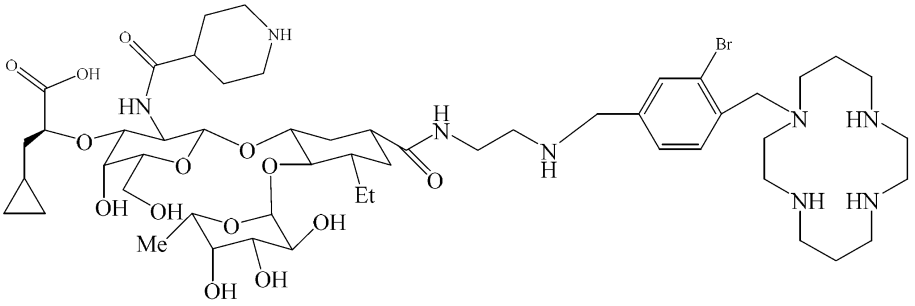
,



,



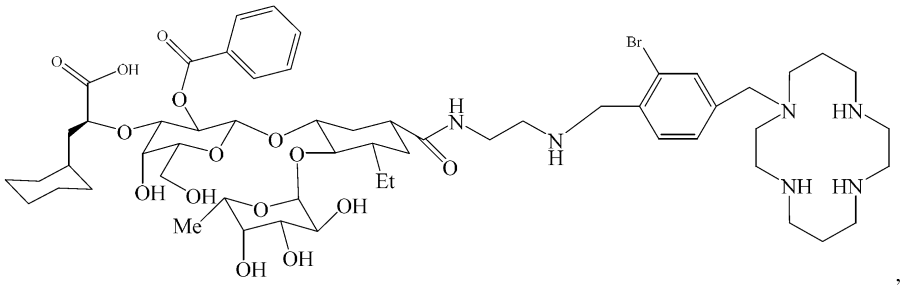
, 및



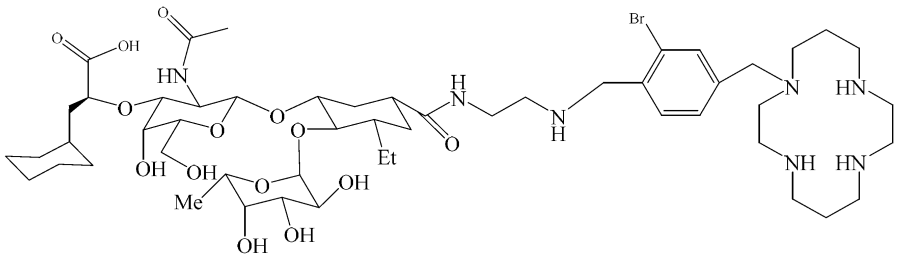
.

청구항 23

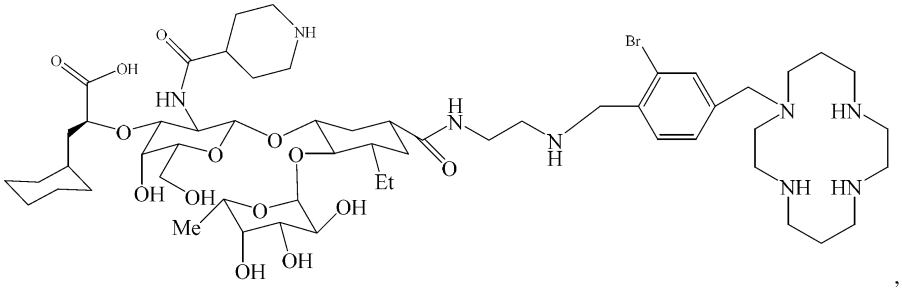
제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물은 하기 화학식으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물:

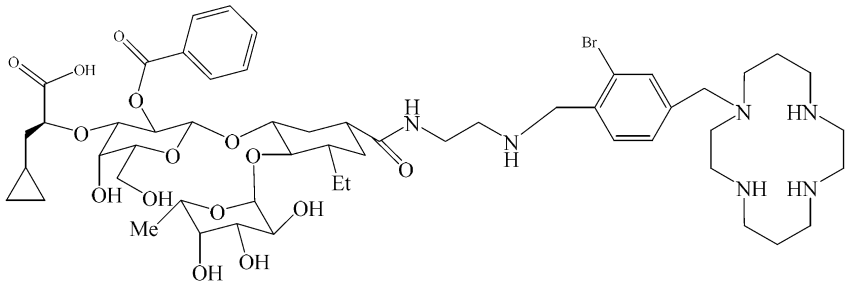


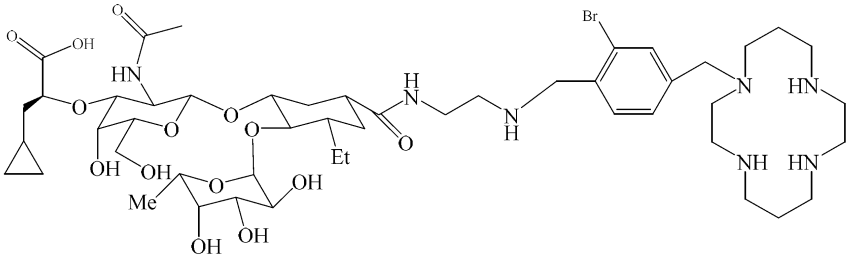
,

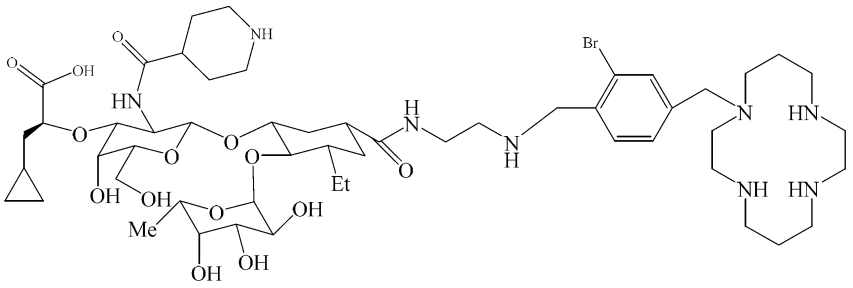


,


,

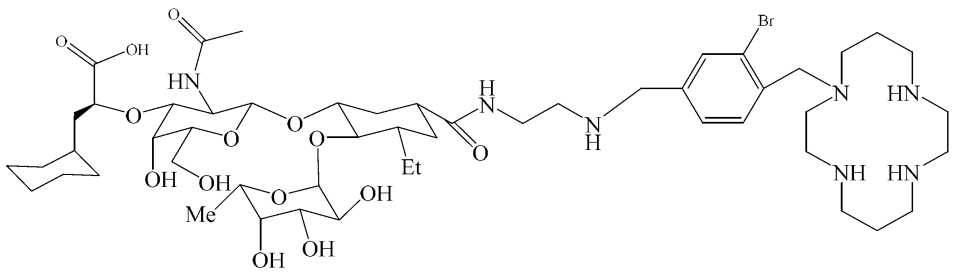

,


, 및


.

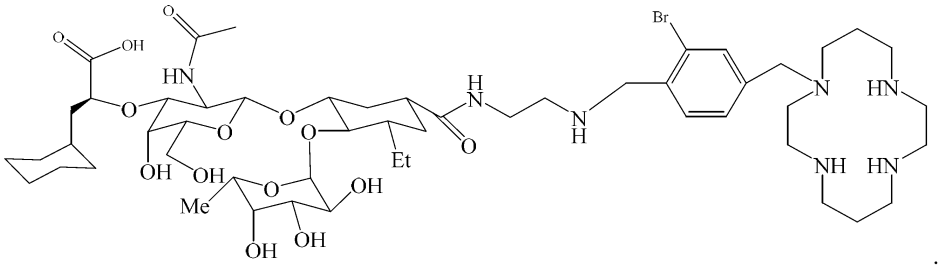
청구항 24

제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물은 하기의 것인 하나 이상의 화합물:


.

청구항 25

제1항에 있어서, 하나 이상의 화합물은 하기의 것인 하나 이상의 화합물:



청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 조성물.

청구항 27

암의 치료 및/또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 투여하는 단계를 포함하는, 암 세포가 원발 부위로부터 이동될 수 있는 암의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 28

암의 치료 및/또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 투여하는 단계를 포함하는, 부위로부터의 암 세포를 혈류로 이동시키고, 혈류 내에서 암 세포를 체류시키는 것이 바람직한 암의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 29

순환 혈액으로 세포를 방출하고, 혈액에서의 세포의 체류를 증강시키는 것이 필요한 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 투여하는 단계를 포함하는, 순환 혈액으로 세포를 방출하고, 혈액에서의 세포의 체류를 증강시키는 방법.

청구항 30

종양 전이의 치료 및/또는 예방이 필요한 대상체에게 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 유효량의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 투여하는 단계를 포함하는, 종양 전이의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 31

염증성 질환의 치료 및/또는 예방이 필요한 대상체에게 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 유효량의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 투여하는 단계를 포함하는, 세포의 부착 또는 이동이 질환 중에 일어나는 염증성 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2014년 12월 3일에 출원된 미국가출원 제62/087,085호에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익을 주장하고, 상기 출원은 본원에 그 전문이 참조로 포함되어 있다.

[0002] 암 및 염증성 질환을 치료하고, 순환하는 혈액으로 방출한 이후 세포의 체류를 증강시키기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 개시되어 있다. 예를 들면, E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체를 억제하는 헤테로이작용성 화합물 및 조성물, 및 이의 용도가 개시되어 있다.

배 경 기 술

[0003] 다수의 암은 암이 원발 부위(primary site)를 떠나 전이되기 이전에 치료가능하다. 그러나, 암이 원발 부위를 벗어나 번지는 경우, 치료 선택사항은 제한될 수 있고, 생존 통계치는 급격하게 감소할 수 있다. 뼈는 원발 종양 위치를 벗어나는 경우에 침윤하는 암에 대한 일반적인 위치이다. 유방암 및 전립선암은 뼈로 이동하는 암의 예이다. 심지어 혈류에서 생성되는 백혈병 세포가 골수로 귀소될 수 있다. 암이 뼈에 체류하는 경우, 이는 사람에게 통증을 유발할 수 있다. 또한, 골수 내에 존재하는 경우, 암 세포는 또한 항암화학요법에 저항성을 가지게 될 수 있다. 또한, 영향을 받는 특정 뼈가 골수에서 혈구를 생성하는 경우, 사람은 질병과 관련된 다양한 혈구를 발달시킬 수 있다. 따라서, 암 세포가 원발 부위로부터 이동하는 것을 방지하고 및/또는 혈류로부터의 암 세포의 혈관외 유출 및 다른 조직으로의 침윤을 방지하는 것이 바람직할 수 있다. 혈류에서의 암 세포의 체류는 세포가 치료 예컨대 항암화학요법에 보다 민감성이게 한다.

[0004] 일부 암은 뼈의 모든 부분 또는 일부에서 유래된다. 이러한 암에 대해, 뼈로부터 혈류로 암 세포를 이동시키고 및/또는 이러한 세포 (또한 혈류에 이미 존재하는 임의의 암 세포)가 뼈로 귀소되거나 그렇지 않으면 혈류를 떠나는 것을 방지하는 것이 바람직할 수 있다. 혈류에서의 암 세포의 체류 (또는 혈류로의 암 세포의 이동 및 이후 이에서의 체류)는 세포가 치료 예컨대 항암화학요법에 보다 민감성이게 한다.

[0005] 조혈모세포(HSC)는 또한 골수에 체류하고, 세포 요법(cellular therapy)에 대한 물질의 공급원이다. HSC는 골수 내의 지질에 부착되어 있고, 수거하기 위해서는 이러한 부착을 깨서 골수 외부로 이동시켜야 한다. 수거하기 위해 이용가능한 HSC의 수를 증가시키기 위한 개선된 제제가 바람직할 수 있다. 이러한 HSC는 생착을 위해 유용할 수 있다.

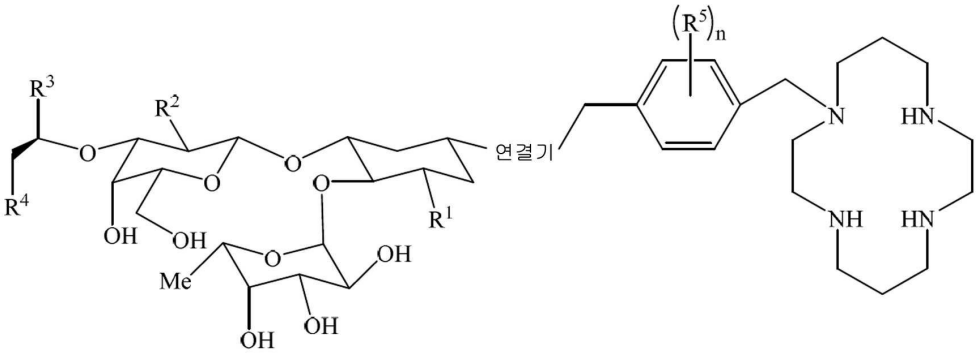
[0006] 따라서, 원발 부위로부터 이동될 수 있는 암 및 뼈의 모든 부분 또는 일부에서 유래하는 암의 치료를 위한, 그리고 치료-등급 줄기 세포의 제조에 일조하는 개선된 방법을 위한 본 기술분야에서의 필요성이 존재한다. 본 개시물은 이러한 필요성 중 하나 이상을 충족시킬 수 있고 및/또는 다른 장점을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 요약

[0008] 간략하게 말하자면, 질환을 치료하고, E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체가 역할을 할 수 있는 방법을 개선하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 개시되어 있다. 본원에 개시된 화합물은 헤테로이작용성이고, 여기서 E-셀렉틴 억제제는 CXCR4 케모카인 수용체 억제제에 연결된다. 화합물은 암 세포가 원발 부위로부터 이동할 수 있는 암을 치료하고, 세포의 부착 또는 이동이 질환 중에 일어나는 염증성 질환을 치료하고, 및/또는 세포 예컨대 줄기 세포 (예를 들면, 골수 전구 세포)를 순환 혈액으로 방출하고, 혈액에서의 세포의 체류를 증강시키기 위해 (예를 들면, 골수의 외부로 세포를 이동시키고, 말초 혈관에서 세포를 유지시키기 위해) 사용될 수 있다.

[0009] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제, 화학식 (I)의 전구약물, 및 상기의 것 중 임의의 약학적으로 허용가능한 염이 개시되어 있다:



(I)

[0010]

[0011] 상기 식에서, R^1은 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고;

[0012] R^2는 -OH, $-NH_2$, $-OC(=O)Y^1$, $-NHC(=O)Y^1$, 및 $-NHC(=O)NHY^1$기로부터 선택되고, Y^1는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, C_{2-8} 할로알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택되고;

[0013] R^3는 -CN, $-CH_2CN$, 및 $-C(=O)Y^2$기로부터 선택되고, 여기서 Y^2는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OZ^1$, -NHOH, $-NHOCH_3$, -NHCN, 및 $-NZ^1Z^2$기로부터 선택되고, 여기서 동일하거나 상이할 수 있는 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, 여기서 Z^1 및 Z^2는 함께 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

[0014] R^4는 C_{3-8} 사이클로알킬기로부터 선택되고;

[0015] 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, 단, 하나 이상의 R^5는 H가 아니고;

[0016] n은 1 내지 4의 범위의 정수이고; 그리고

[0017] L은 연결기로부터 선택된다.

[0018] 본원에 사용되는 바와 같이 '화학식 (I)의 화합물'은 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제, 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제의 약학적으로 허용가능한 염, 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제의 전구약물, 및 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0019] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0020] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 질환, 장애, 및 질병 중 하나 이상을 치료하는데 사용하기 위한 의약의 제조 및/또는 제작을 위해 사용될 수 있다.

[0021] 일부 구현예에 있어서, 암 세포가 원발 부위로부터 이동할 수 있는 하나 이상의 암의 치료 및/또는 예방 방법이 개시되어 있고, 본 방법은 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 일부 구현예에 있어서, 부위로부터의 암 세포를 혈류로 이동시키고 및/또는 혈류에 암 세포를 체류시키는 하나 이상의 암의 치료 및/또는 예방 방법이 개시되어 있고, 본 방법은 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 종양 전이의 치료 및/또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 종양 전이는 췌장암으로부터 발생된다. 일부 구현예에서, 종양 전이는 전립선암으로부터 발생된다. 일부 구현예에 있어서, 종양 전이는 췌장암으로부터 발생된다. 일부 구현예에서, 종양 전이는 유방암으로부터 발생된다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 추가적인 항암화학요법제 예컨대 젬시타빈이 사람에게 투여된다.

[0024] 일부 구현예에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 순환하는 혈액으로 세포를 방출하고, 혈액에서의 세포의 체류를 증강시키기 위한 방법이 개시되어 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 방법은 추가로 방출된 세포를 수집하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방출된 세포를 수집하는 것은 분리반출법(apheresis)을 이용한다. 일부 구현예에서, 방출된 세포는 줄기 세포(예를 들면, 골수 전구 세포)이다. 일부 구현예에 있어서, G-CSF는 사람에게 투여된다.

[0025] 일부 구현예에 있어서, 세포의 부착 및/또는 이동이 질환 중에 일어나는 염증성 질환의 치료 및/또는 예방 방법이 제공되며, 이는 염증성 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한

성분을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 하기 설명에서, 특정 상세한 설명은 다양한 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 기재되어 있다. 그러나, 본 기술분야의 당업자는 개시된 구현예가 이러한 설명 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 예에서, 잘 알려진 구조는 구현예의 불필요한 모호한 설명을 회피하기 위해 상세하게 나타내거나 기재하지 않는다. 이러한 그리고 기타 다른 구현예는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조하여 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1 (도 1a 및 도 1b)는 헤테로이작용성 화합물 9 및 화합물 16의 합성을 예시하는 도면이다.

도 2는 화합물 9의 400MHz ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 3은 화합물 16의 600MHz ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 4는 헤테로이작용성 화합물 9 및 16에 의한 SDF-1-유도된 주화성 검정의 억제의 결과를 도시한다.

도 5 (도 5a 및 도 5b)는 헤테로이작용성 화합물 9 및 16이 억제제로서 사용되는 E-셀렉틴 검정의 결과를 도시하고 있다.

도 6은 헤테로이작용성 화합물 9의 CXCR4 검정의 결과를 도시하고 있다.

도 7은 헤테로이작용성 화합물 9에 의한 종양-관련 섬유아세포로의 림프 및 혈관 내피 이동의 결과를 도시하고 있다.

도 8은 헤테로이작용성 화합물 9에 의한 림프 단층법(lymphatic monolayers assay)에 대한 PDAC 세포 결합의 결과를 도시하고 있다.

도 9는 헤테로이작용성 화합물 9에 의한 내경골 종양 검정의 결과를 도시하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

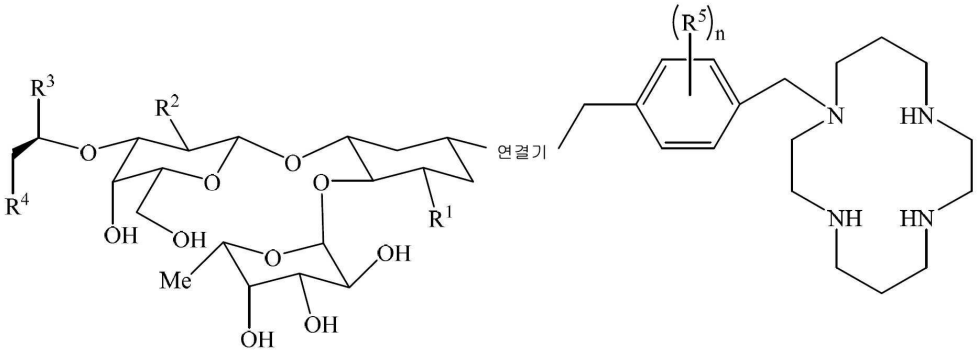
[0028] E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체가 역할을 하는 질환을 치료하고, 혈류로 방출된 이후 세포의 체류를 증강시키기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 개시되어 있다. 화합물은 생체외 및 생체내에서 다양한 용도를 가진다.

[0029] E-셀렉틴 억제제는 본 기술분야에 알려져 있다. 일부 E-셀렉틴 억제제는 단지 E-셀렉틴에 대해서만 특이적이다. 다른 E-셀렉틴 억제제는 E-셀렉틴뿐만 아니라 추가적인 P-셀렉틴 또는 L-셀렉틴 또는 P-셀렉틴 및 L-셀렉틴 둘 모두를 억제하는 능력을 가진다. E-셀렉틴 억제제의 예(E-셀렉틴에 특이적이거나 또는 그렇지 않음)는 미국특허번호 7,060,685; 출원공개번호 US-2007-0054870; 미국출원공개번호 US-2008-0161546; 및 이의 특허 또는 공개된 출원 문헌 중 임의의 것에 인용된 참조문헌에 개시되어 있다. 이러한 예는 유기 소분자이다. 다른 알려진 E-셀렉틴 억제제는 아미노산계 예컨대 항체이다. 예를 들면, 인간화된 단일클론성 항체 CDP850는 E-셀렉틴 억제제이다.

[0030] CXCR4 케모카인 수용체 억제제는 본 기술분야에 알려져 있다. 이러한 억제제는 통상적으로 CXCR4 수용체에 대한 기질 유도 인자-1 (SDF-1)의 결합을 방지할 것이다. CXCR4 케모카인 수용체 억제제의 예는 AMD-3100 (Hendrix 외 다수, Antimicrob. Agents Chemother. 44:1667-1673, 2000); ALX40-4C (Doranz 외 다수, AIDS Research and Human Retroviruses 17:475-486, 2001); 및 T134 (Arakaki 외 다수, J. Virol. 73:1719-1723, 1999)이다. 이러한 예는 유기 소분자 및 아미노산계 분자, 예컨대 T22 펩타이드를 포함한다. AMD-3100은 비사이클램(bicyclam)이다. 2개의 사이클램 고리 각각은 동일한 메틸렌기를 통해 페닐 고리(각각의 사이클램 고리는 다른 것에 대해 파라임)에 부착된다.

[0031] E-셀렉틴 억제제-연결기-CXCR4 케모카인 수용체 억제제를 포함하는 E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체의 억제를 위한 헤테로이작용성 화합물이 본 기술분야에 알려져 있다. 그 예는 예를 들면 미국특허번호 8,410,066에 개시되어 있다.

[0032] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 헤테로이작용성 억제제:



(I)

[0033]

[0034] 화학식 (I)의 전구약물, 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고,

[0035] 상기 식에서, R^1은 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고;

[0036] R^2는 -OH, $-NH_2$, $-OC(=O)Y^1$, $-NHC(=O)Y^{1,}$ 및 $-NHC(=O)NHY^1$기로부터 선택되고, 여기서 Y^1은 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, C_{2-8} 할로알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택되고;

[0037] R^3는 -CN, $-CH_2CN$, 및 $-C(=O)Y^2$기로부터 선택되고, Y^2는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OZ^1$, -NHOH, $-NHOCH_3$, -NHCN, 및 $-NZ^1Z^2$기로부터 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있는 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, Z^1 및 Z^2는 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0038] R^4는 C_{3-8} 사이클로알킬기로부터 선택되고;

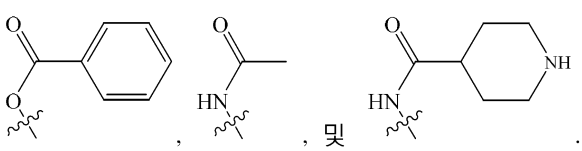
[0039] 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐기로부터 선택되고, 단 하나 이상의 R^5는 H가 아니고;

[0040] n은 1 내지 4의 범위의 정수로부터 선택되고; 및

[0041] L은 연결기로부터 선택된다.

[0042] 일부 구현예에 있어서, R^1은 H, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬기로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 H, 메틸, 에틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CF_3$로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 H이다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 에틸이다.

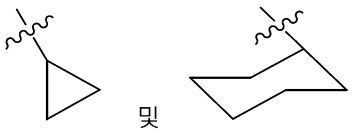
[0043] 일부 구현예에 있어서, R^2는 $-OC(=O)Y^1$ 및 $-NHC(=O)Y^1$ 기로부터 선택되고, Y^1은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다:

[0044] 

, , 및 .

[0045] 일부 구현예에 있어서, R^3는 $-C(=O)Y^2$이고, Y^2는 $-OZ^1$ 및 $-NZ^1Z^2$ 기로부터 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있는 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되고, Z^1 및 Z^2는 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, R^3는 $-C(=O)OH$이다.

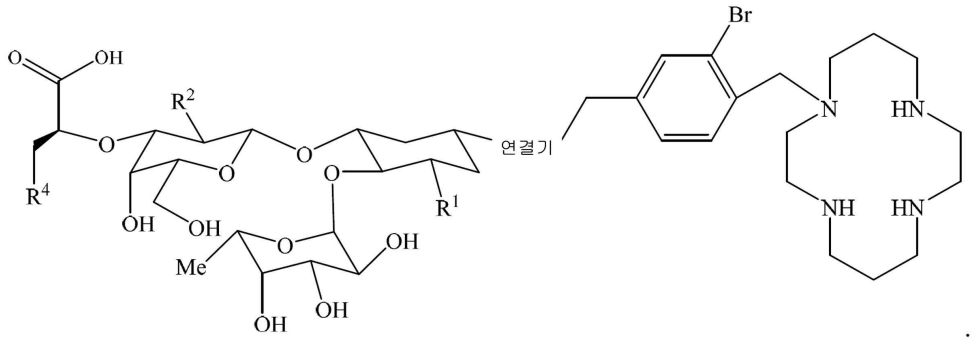
[0046] 일부 구현예에 있어서, R^4는 사이클로프로필 및 사이클로헥실기로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기로부터 선택된다:

[0047]  및 .

[0048] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^5는 독립적으로 H, 할로, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택되고, 단, 하나 이상의 R^5는 H가 아니다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 R^5는 할로이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 R^5는 플루오로이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 R^5는 클로로이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 R^5는 브로모이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 R^5는 요오드이다.

[0049] 일부 구현예에 있어서, n은 2이다. 일부 구현예에 있어서, n은 2이고, R^5는 할로이다. 일부 구현예에 있어서, n은 2이고 R^5는 브로모이다. 일부 구현예에 있어서, n은 1이다. 일부 구현예에 있어서, n은 1이고, R^5는 할로이다. 일부 구현예에 있어서, n은 1이고, R^5는 브로모이다.

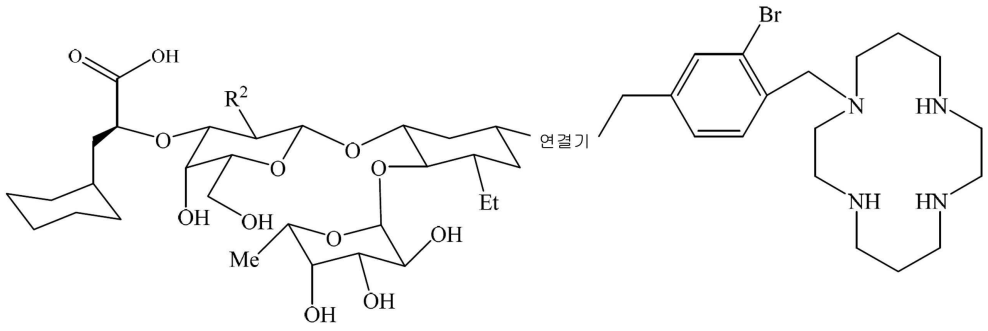
[0050] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물로부터 선택된다:



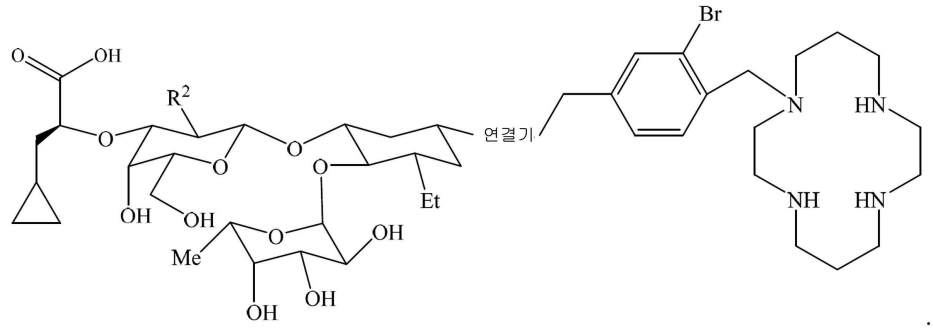
.

[0051] (Ia)

[0052] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:



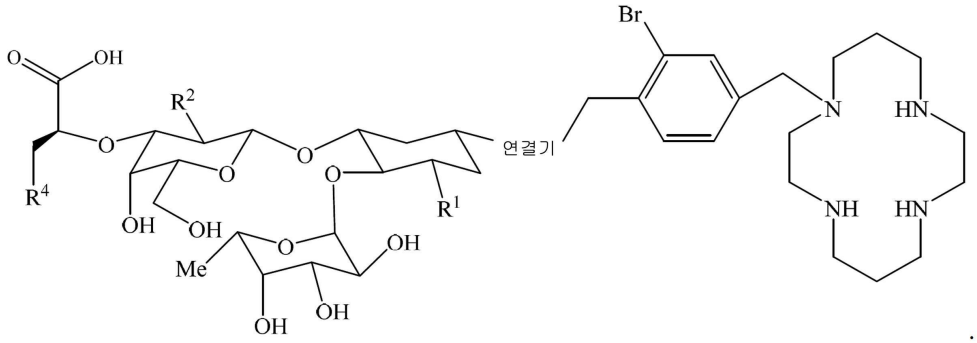
및



.

[0053]

[0054] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물로부터 선택된다:

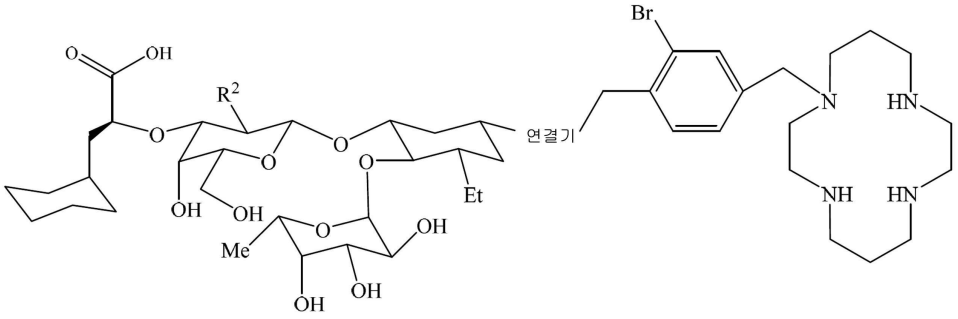


.

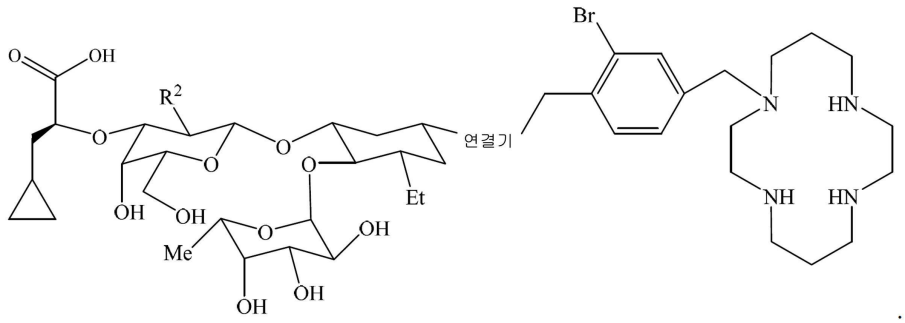
(Ib)

[0055]

[0056] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:



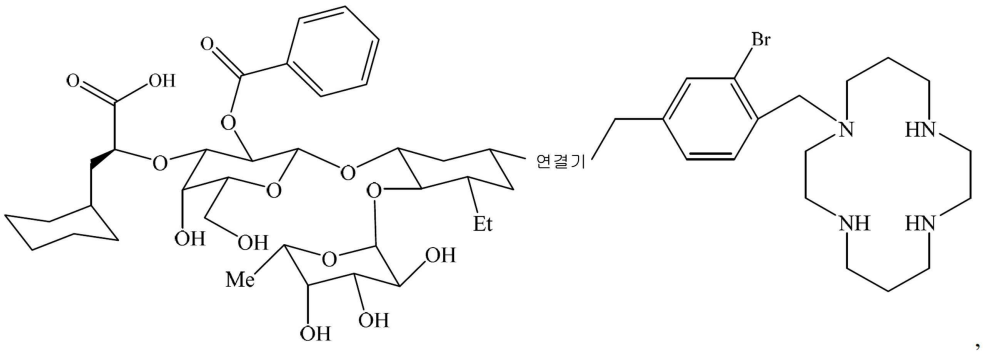
및



.

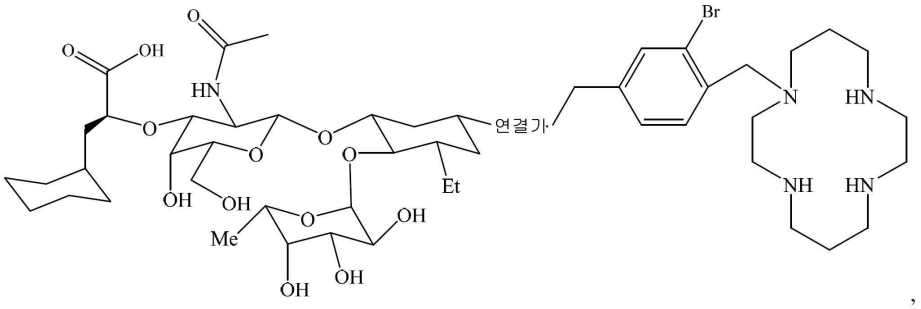
[0057]

[0058] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:

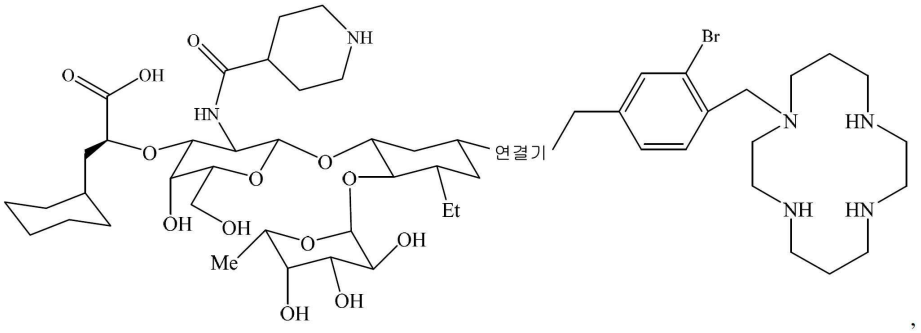


,

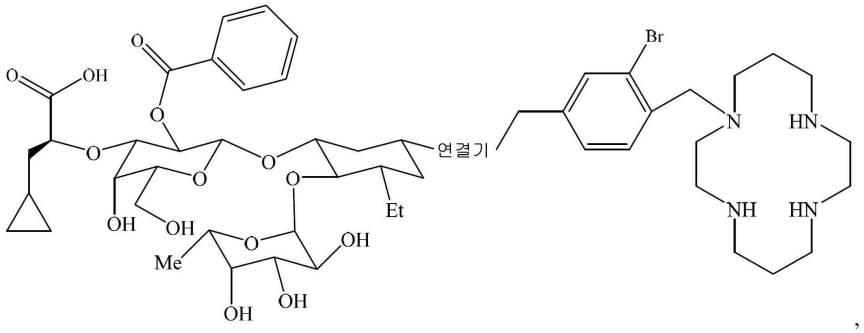
[0059]


O
OH
HN
O
O
O
O
O
Et
OH
OH
Me
O
OH
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

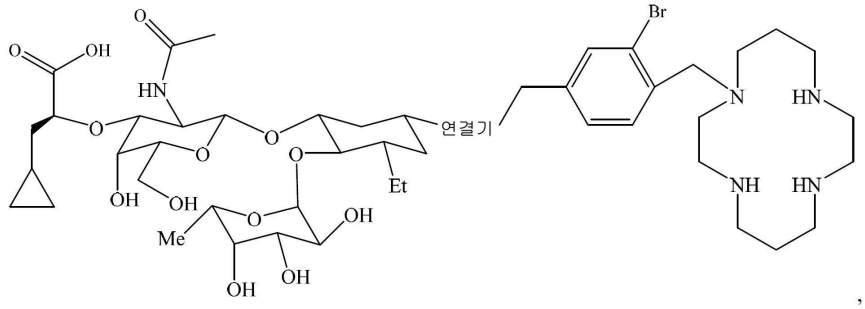
,


NH
O
OH
HN
O
O
O
O
O
Et
OH
OH
Me
O
OH
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

,

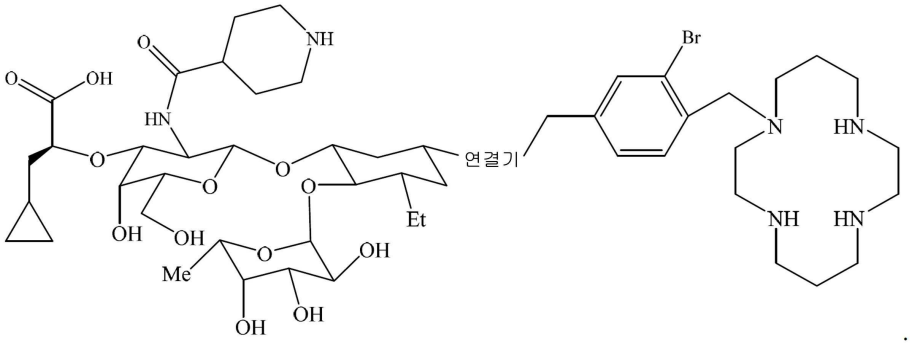

O
O
OH
O
O
O
O
O
Et
OH
OH
Me
O
OH
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

,


O
OH
HN
O
O
O
O
O
Et
OH
OH
Me
O
OH
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

, 및

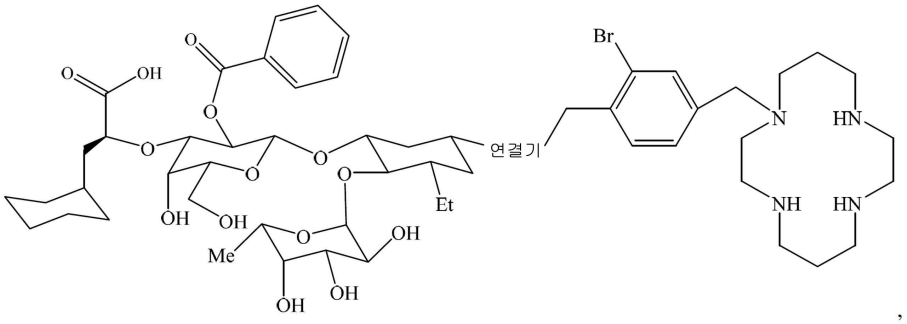
[0060]


NH
O
OH
HN
O
O
O
O
O
Et
OH
OH
Me
O
OH
OH
OH
연결기
Br
N
HN
NH
HN

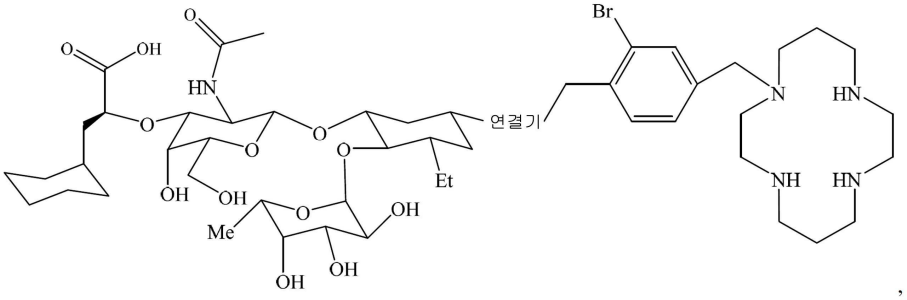
.

[0061]

[0062] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:

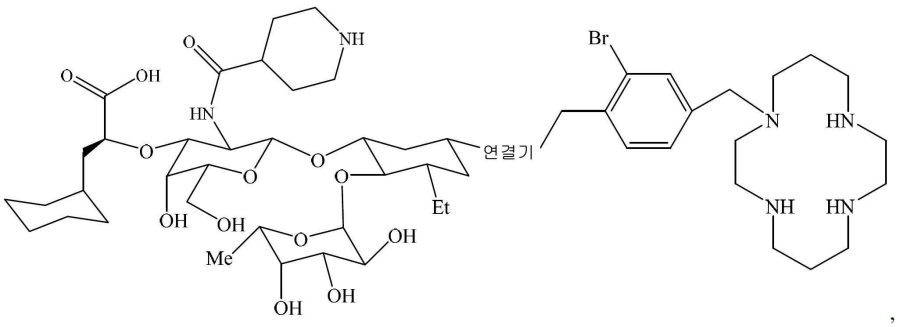


,

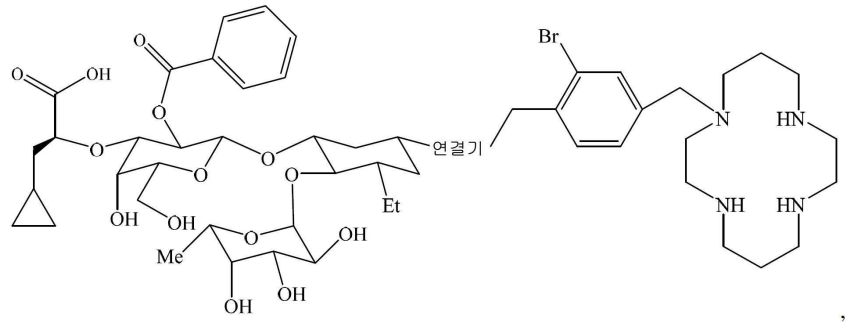


,

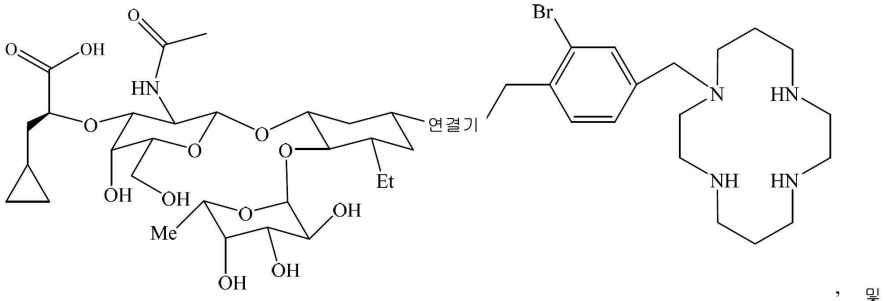
[0063]



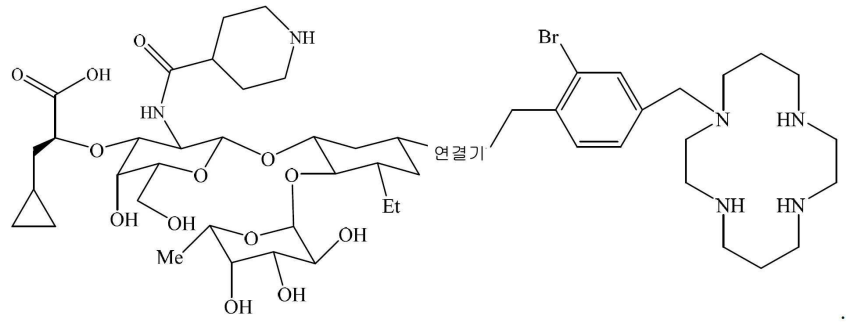
,



,



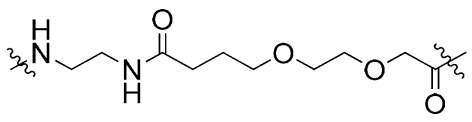
, 및



.

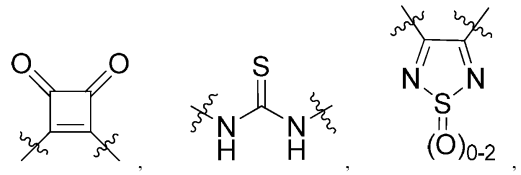
[0064]

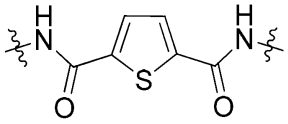
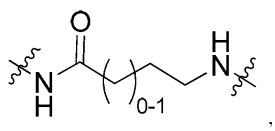
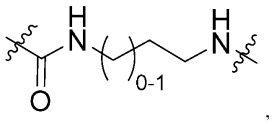
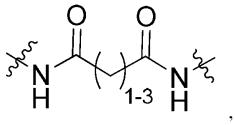
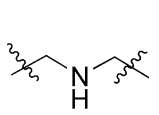
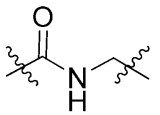
[0065] 일부 구현예에 있어서, 연결기는 스페이서기, 예컨대, 예를 들면 $-(CH_2)_p-$ 및 $-O(CH_2)_p-$와 같은 스페이서기를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있고, p는 1 내지 20의 범위의 정수로부터 선택된다. 스페이서기의 다른 비제한적인 예는 카보닐기 및 카보닐-함유 기 예컨대, 예를 들면, 아미드기를 포함한다. 스페이서기의 비제한적인 예는 하기와 같다:



[0066]

[0067] 일부 구현예에 있어서, 연결기는 하기로부터 선택된다:

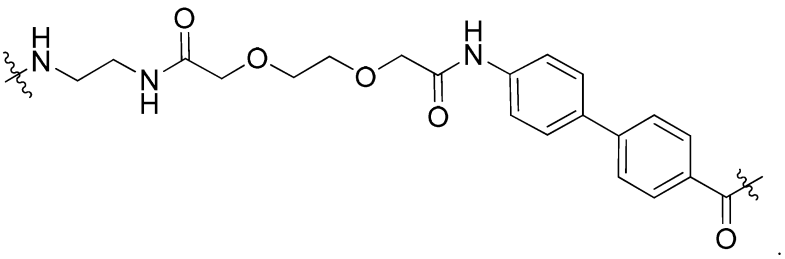








, 및

[0068]

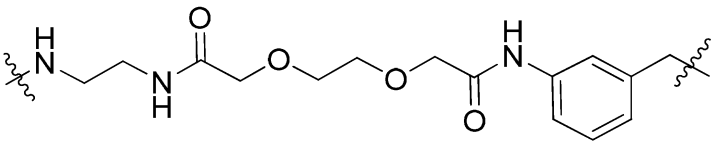
[0069] 다른 연결기, 예컨대, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 -C(=O)-NH-$(CH_2)_p$-C(=O)-NH-은 본 기술분야의 당업자 및/또는 본 개시물의 구독자에게 잘 알려져 있을 것이며, 상기 식에서, p는 1 내지 20의 정수로부터 선택된다.

[0070] 일부 구현예에 있어서, 연결기는 하기와 같다:



[0071]

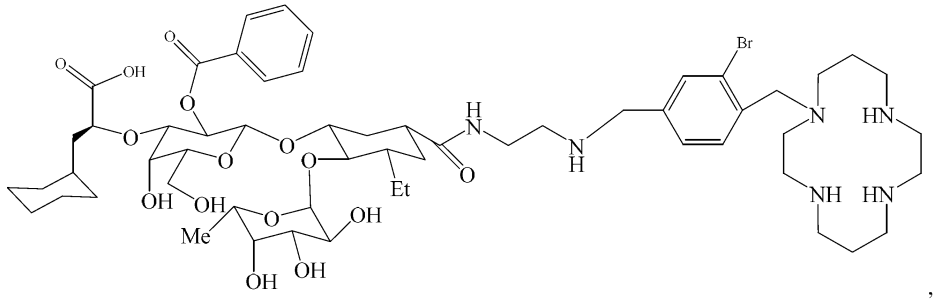
[0072] 일부 구현예에 있어서, 연결기는 하기와 같다:



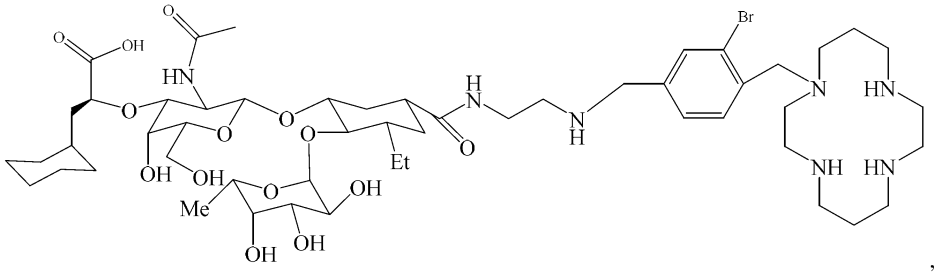
[0073]

[0074] 일부 구현예에 있어서, 연결기는 -C(=O)NH$(CH_2)_2$NH-, -CH_2NHCH_2-, 및 -C(=O)NHCH_2-로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 연결기는 -C(=O)NH$(CH_2)_2$NH-이다.

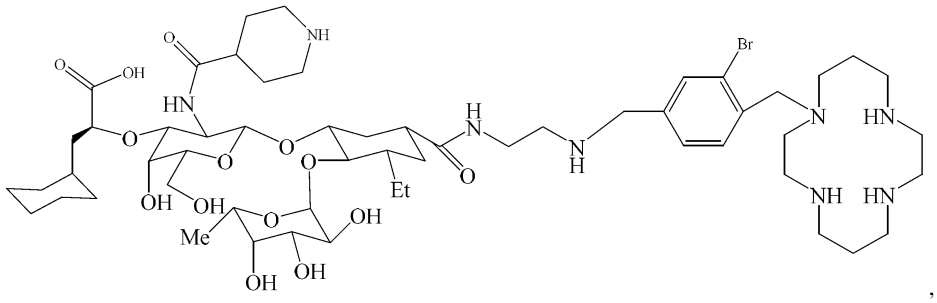
[0075] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:



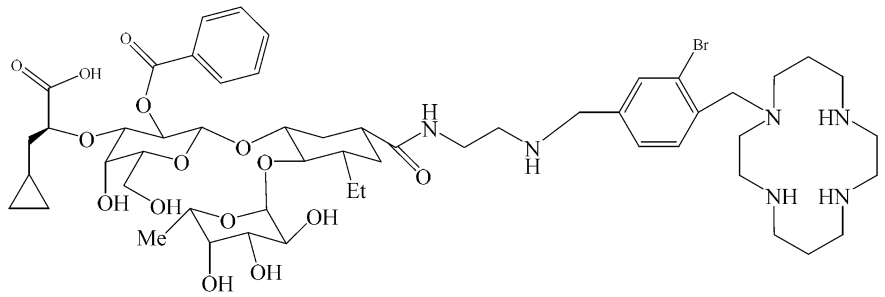
,



,

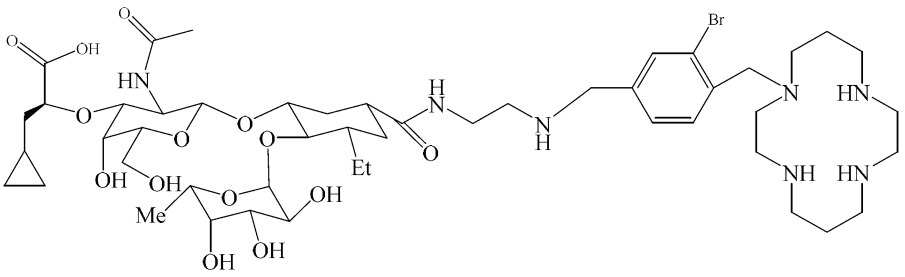


,

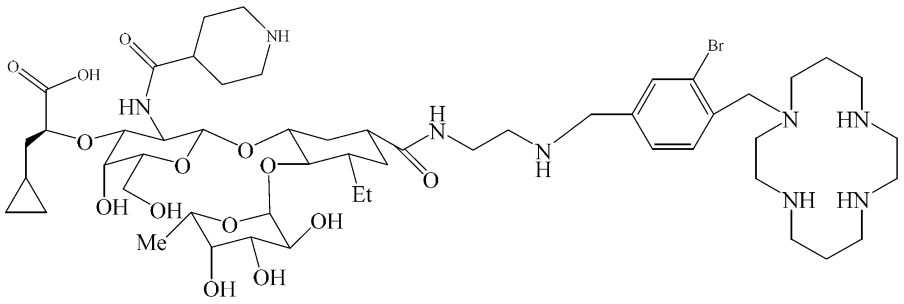


,

[0076]



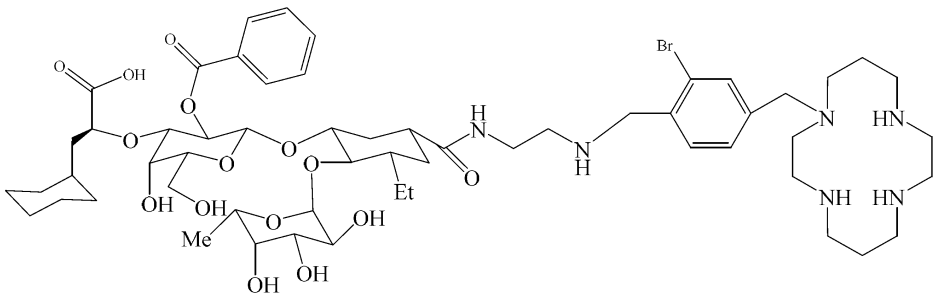
, 및



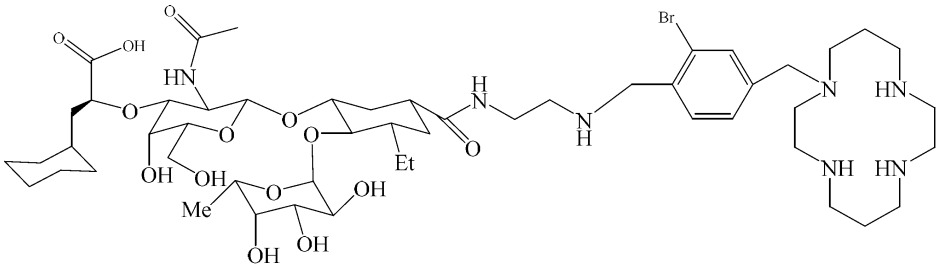
.

[0077]

[0078] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된다:

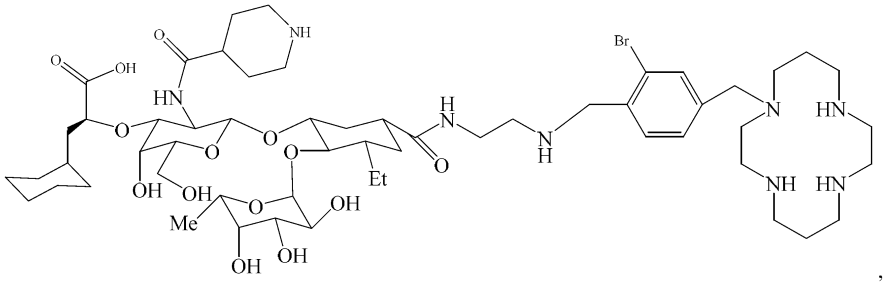


,

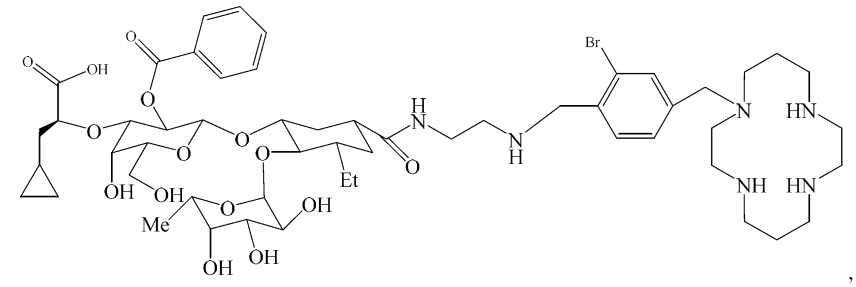


,

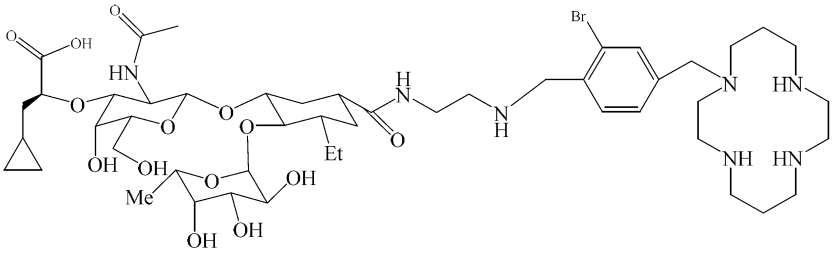
[0079]



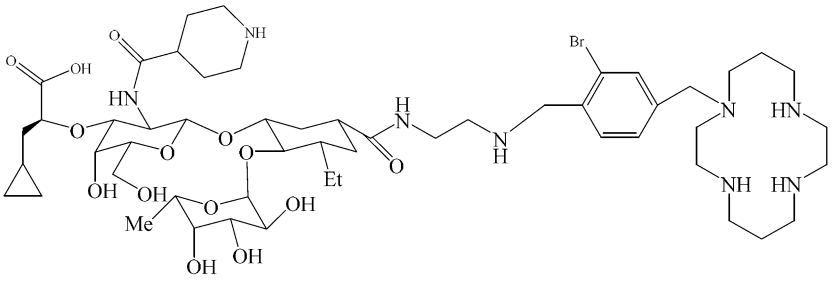
,



,



, 및



.

[0080]

[0081] 또한, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 이러한 약학적 조성물은 본원에 보다 상세하게 기재되어 있다. 이러한 화합물 및 조성물은 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다.

[0082] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 암 세포가 원발 부위로부터 이동할 수 있는 암의 치료 및/또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 원발 부위는 예를 들면 고형 조직 (예를 들면, 유방, 전립선, 또는 췌장) 또는 혈류일 수 있다.

[0083] 유방암, 전립선암, 및 췌장암 이외, 침윤성 질환의 다른 예는 폐암 및 흑색종뿐만 아니라 혈액암 (예를 들면, 백혈병 및 골수종)을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료" ("치료함"과 같은 변형어를 포함함)는 질환 또는 그 질환과 관련된 합병증의 경우에 포함된다. 예를 들면, 암과 관련된 합병증은 질환을 가진 사람에서 그 자체가 나타나지 않을 수 있고, 화합물은 사람에서의 합병증의 증상을 예방하도록 투여될 수 있다. 암 세포가 원발 부위로부터 이동될 수 있는 암과 관련된 합병증은 예를 들면 다른 조직으로의 암 세포의 전이 및 침윤을 포함한다. 예를 들면, 급성 골수 백혈병 (AML) 및 다발성 골수종 (MM) 세포는, 세포가 진행이 중단되고, 항암화학요법-유도된 세포자멸사로부터 보호되는 골수의 골내막 구간으로 이동된다. 본원에 기재된 화합물의 투여는 암 세포의 부착 또는 이동을 예방할 수 있다. 이러한 예방은 암 세포가 항암화학요법으로의 치료에 보다 민감성이게 할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 본원에 기재된 화합물의 투여는 최초 암의 발생, 또는 암의 재발될 위험이 있는 사람에 대한 것일 수 있다. 예를 들면, 뇌암 예컨대 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme)이 통상적으로 최초 발생에 대해 다른 유형의 요법 (예컨대 방사선 또는 항암화학요법)으로 치료되는 한편, 이

러한 요법은 보통 재발을 예방하는데 효과적이지 않다.

[0084] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 일정 부위의 암 세포를 혈류로 이동시키고, 혈류에 암 세포를 체류시키는 것이 바람직한 암의 치료 및/또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다.

[0085] 이러한 치료에 대한 암의 예는 백혈병 및 골수종 (예를 들면, AML 및 MM)을 포함한다. 암 세포를 일정 부위로부터 혈류로 이동시키고, 그 안의 세포를 체류시키는 것은 암 세포를 항암화학요법으로의 치료에 보다 민감성이게 할 수 있다. 암 세포가 출발하는 부위의 예는 뼈이다. 암 세포는 예를 들면 순환계에 있을 수 있고, 이후 귀소한다. 뼈에 있는 경우, 암 세포는 항암화학요법으로부터 보호된다. 본원에 기재된 화합물이 예를 들면 암 세포를 뼈로부터 혈류로 이동시키고, 암 세포가 뼈로 귀소되는 것을 방지하고, 이에 의해 암 세포를 혈류에 체류시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 맥락에서 본원에 기재된 화합물의 투여는 최초 암의 발생, 또는 암의 재발될 위험이 있는 사람에 대한 것일 수 있다. 예를 들면, 뇌암 예컨대 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme)이 통상적으로 최초 발생에 대해 다른 유형의 요법 (예컨대 방사선 또는 항암화학요법)으로 치료되는 한편, 이러한 요법은 보통 재발을 예방하는데 효과적이지 않다.

[0086] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 순환 혈액으로 세포 (예컨대 조혈모세포)를 방출하고 혈액에서의 세포의 체류를 증강시키는 방법에서 사용될 수 있다.

[0087] 본 방법의 하나의 사용은 예를 들면 줄기 세포 수집에 대한 것이다. 줄기 세포는 예를 들면 고용량 항암화학요법 치료 이후 필요로 될 수 있다. 수많은 항암화학요법은 골수를 억제하며, 이는 사람의 혈액의 특정 성분의 생성을 방해한다. 결과적으로, 사람은 다양한 혈액 세포 관련 장애가 발달될 수 있고, 항암화학요법의 지속이 곤란해질 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 예를 들면 줄기 세포를 순환 혈액으로 방출하고, 혈액에서의 줄기 세포의 체류를 증강시키기 위해 사용될 수 있다. 본 방법은 방출된 세포를 수집하는 추가의 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 방출된 줄기 세포는 수집될 수 있다. 다양한 기술이 세포를 수집하기 위한 기술분야에 알려져 있다. 예를 들면, 분리반출법이 이용될 수 있다. 줄기 세포의 예는 골수 전구 세포이다. 이러한 세포의 골수로부터 순환 혈액으로의 방출 및 그 내부에서의 체류는 다양한 용도를 가진다. 예를 들면, 동원된 골수 전구 세포는 혈액으로부터 수집될 수 있다. 이러한 수집된 세포의 사용은 골수가 억제되는 방식으로 사람이 치료 되기 이전에 사람으로부터 건강한 골수 전구 세포를 얻기 위한 것이다. 치료 이후, 사람은 치료 이전에 수집된 골수 전구 세포를 이용한 골수 이식을 받을 수 있다. 이는 예를 들면 사람이 골수가 억제될 것인 항암화학요법으로 처치될 필요가 있는 경우에 유용하다.

[0088] 적어도 하나 (즉, 하나 이상)의 콜로니 자극 인자로는 사람을 추가적으로 치료하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 인자는 예를 들면 상기 기재된 화합물의 하나 이상의 투여 이전 또는 이와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 조합물이 단일 용기 또는 2 (또는 그 이상)의 별개의 용기로부터 투여될 수 있다. 적합한 콜로니 자극 인자의 예는 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)이다. G-CSF는 골수가 성장하여 더 많은 줄기 세포를 생성하도록 유도한다. 본원에 기재된 화합물은 순환 혈액으로 줄기 세포를 방출하는 것을 보조한다. 본원에 기재된 화합물 및 G-CSF의 투여 (별개로 또는 함께)의 조합의 결과로서의 골수에서 생성되고, 순환 혈류로 방출되는 줄기 세포는 상기 기재된 바와 같이 수집될 수 있다. 이러한 수집된 줄기 세포는 예를 들면 항암화학요법 이후 사람에게 투여될 수 있다. 줄기 세포는 골수로 복귀되어 혈액 세포를 생성한다. 본원에 기재된 화합물의 이동화에 대한 적용 및 G-CSF로 처리된 골수로부터의 건강한 골수 전구 세포의 수확은 예를 들면 골수 이식에 적합한 세포를 제공한다.

[0089] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 종양 전이의 치료 및/또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 종양 전이는 전립선암으로부터 발생된다. 일부 구현예에 있어서, 종양 전이는 췌장암으로부터 발생된다. 일부 구현예에 있어서, 종양 전이는 유방암으로부터 발생된다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 추가적인 항암화학요법제 예컨대 젬시타빈은 사람에게 투여된다.

[0090] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 세포의 부착 또는 이동이 질환 중에 일어나는 염증성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에서 사용될 수 있다.

[0091] 염증성 질환의 예는 염증성 피부 장애 예컨대 아토피성 피부염 및 건선을 포함한다. 치료는 질환 또는 이와 관

련된 합병증 예컨대 통증을 (부분적으로 또는 전체적으로) 감소시킬 수 있다. 치료는 이와 같은 염증성 질환 또는 이와 관련된 합병증에 대한 하나 이상의 다른 요법과 결합하여 사용될 수 있다.

[0092] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 질환, 장애, 및 질병 중 하나 이상을 치료하기 위해, 또는 본원에 기재된 질환, 장애, 및/또는 질병 중 하나 이상의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조 또는 제작을 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법 및 용도의 각각은 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0093] 정의

[0094] 본 명세서에서의 용어가 범위 (예를 들면, C_{1-4} 알킬)로서 확인되는 경우라면, 범위는 독립적으로 범위의 각 요소를 개시하고 포함한다. 비제한적인 예로서, C_{1-4} 알킬은 독립적으로 C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, 및 C_4 알킬을 포함한다.

[0095] 용어 "하나 이상"은 하나 이상, 예컨대 1, 2 등을 지칭한다. 예를 들면, 용어 "하나 이상의 C_{1-4} 알킬"은 하나 이상의 C_{1-4} 알킬기, 예컨대 하나의 C_{1-4} 알킬기, 2개의 C_{1-4} 알킬기 등을 지칭한다.

[0096] 용어 "알킬"은 포화된, 직선형, 분지형, 및 환형 (또는 사이클로알킬로 확인됨), 1차, 2차, 및 3차 탄화수소기를 포함한다. 알킬기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, *이소프로필*, 사이클로프로필, 부틸, sec부틸, 이소부틸, *tert*부틸, 사이클로부틸, 1-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, 헥실, 이소헥이실, 및 사이클로헥실을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0097] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 직선형, 분지형, 및 환형 탄화수소기를 포함한다. 알케닐기의 이중 결합은 다른 불포화기와 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않을 수 있다. 알케닐기의 비제한적인 예는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 및 사이클로펜트-1-엔-1-일을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 알케닐기는 임의로 치환될 수 있다.

[0098] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 탄화수소기를 포함한다. 알키닐기의 삼중 결합은 다른 불포화된 기와 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않을 수 있다. 알키닐기의 비제한적인 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 알키닐기는 임의로 치환될 수 있다.

[0099] 용어 "아릴"은 6 내지 18개의 고리 원자 및 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계 기를 포함한다. 아릴기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 펜안트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴기를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 알릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0100] 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 알킬기를 통해 모분자 모이어티에 부착된 본원에 기재된 바와 같은 아릴기를 포함한다. 아릴알킬 또는 아르알킬기의 비제한적인 예는 벤질, 펜에틸, 및 디페닐메틸을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 아릴알킬 또는 아르알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0101] 용어 "사이클로알킬" 또는 "카보사이클릭 고리"는 포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소기를 포함하고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 아다만틸, 및 노르보르닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0102] 용어 "E-셀렉틴 길항제"는 E-셀렉틴만의 억제제뿐만 아니라 E-셀렉틴 및 P-셀렉틴 또는 L-셀렉틴의 억제제, 및 E-셀렉틴, P-셀렉틴, 및 L-셀렉틴의 억제제를 포함한다.

[0103] 용어 "융합된"은 현존 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 포함한다. 융합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우, 융합된 헤테로사이클릴 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 현존하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자가 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0104] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.

[0105] 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 하나 이상의 할로겐으로 치환된 본원에 정의된 알킬기를 포함한다. 비제한적인 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 및 1,2-디브로모에틸을 포함한다. "플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오로기로 치환된 할로알킬이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 할로알킬은 임의로 치환될 수 있다.

[0106] 용어 "할로알케닐"은 본원에 정의된 하나 이상의 할로겐으로 치환된 본원에 정의된 알케닐기를 포함한다. 비제한적인 예는 플루오로에테닐, 1,2-디플루오로에테닐, 3-브로모-2-플루오로프로페닐, 및 1,2-디브로모에테닐을 포함한다. "플루오로알케닐"은 하나 이상의 플루오로기로 치환된 할로알케닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 할로알케닐기는 임의로 치환될 수 있다.

[0107] 용어 "할로알키닐"은 본원에 정의된 하나 이상의 할로겐으로 치환된 본원에 정의된 알키닐기를 포함한다. 비제한적인 예는 플루오로에티닐, 1,2-디플루오로에티닐, 3-브로모-2-플루오로프로피닐, 및 1,2-디브로모에티닐을 포함한다. "플루오로알키닐"은 하나 이상의 플루오로기로 치환된 할로알키닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 할로알키닐기는 임의로 치환될 수 있다.

[0108] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 2 내지 12개의 고리 탄소 원자 및 각각 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자(들)을 포함하는 3- 내지 18-원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 비방향족 고리기를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릴기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로사이클릴기 중의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사원화될 수 있고; 헤테로사이클릴기는 부분적으로 또는 완전하게 포화될 수 있다. 비제한적인 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모폴리닐, 티아모폴리닐, 1-옥소-티오모폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0109] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 고리 탄소 원자 및 각각 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자(들)을 포함하는 5 내지 14-원 고리기, 및 하나 이상의 방향족 고리를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 헤테로아릴기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사원화될 수 있다. 비제한적인 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐 (즉 티에닐)을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0110] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 모든 산 및 염기 부가염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 비제한적인 예는 클로라이드, 브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페시트, 설포네이트, 메탄 설포네이트, 포르메이트, 타르트레이트, 말레에이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 및 아스코르베이트를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염의 비제한적인 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄 (치환된 및 비치환된), 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면 약학 기술 분야에 잘 알려진 표준 과정을 사용하여 얻을 수 있다.

[0111] 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에 또는 가용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될

수 있는 화합물을 포함한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 본원에 기재된 화합물의 대사성 전구체(metabolic precursors)를 포함한다. 전구약물의 논의는 예를 들면, 문헌[Higuchi, T., 외 다수, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14] 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 찾을 수 있다. 용어 "전구약물"은 또한 이러한 전구약물이 대상체에 투여되는 경우 생체내에서 본원에 기재된 활성 화합물(들)을 방출하는 공유 결합된 캐리어를 포함한다. 전구약물의 비제한적인 예는 본원에 기재된 화합물에서의 히드드록시, 카복시, 메르캅토 및 아미노 작용기의 에스테르 및 아미드 유도체를 포함한다.

[0112] 용어 "치환된"은 상기 기 중 임의의 것에서, 하나 이상의 수소 원자가 비수소 원자 예컨대, 예를 들면, 할로겐 원자 예컨대 F, Cl, Br, 및 I; 히드록실기, 알콕시기, 및 에스테르기와 같은 기 중의 산소 원자; 티올기, 티오알킬기, 설폰기, 설포닐기, 및 설폭사이드기와 같은 기 중의 황 원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-산화물, 이미드, 및 엔아민과 같은 기 중의 질소 원자; 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 및 트리아릴실릴기와 같은 기 중의 규소 원자; 및 다양한 다른 기 중의 다른 헤테로원자로 대체되는 경우의 치환을 포함한다. "치환된"은 또한 상기 기 중 임의의 것에서 하나 이상의 수소 원자가 고차의 결합 (예를 들면, 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 헤테로원자 예컨대 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르기 중의 산소; 및 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴와 같은 기 중의 질소로 대체되는 경우의 치환을 포함한다.

[0113] 용어 "티오알킬"은 R_a가 본원에 정의된 바와 같이 알킬, 알케닐, 및 알키닐기로부터 선택되는 $-SR_a$ 기를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 티오알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

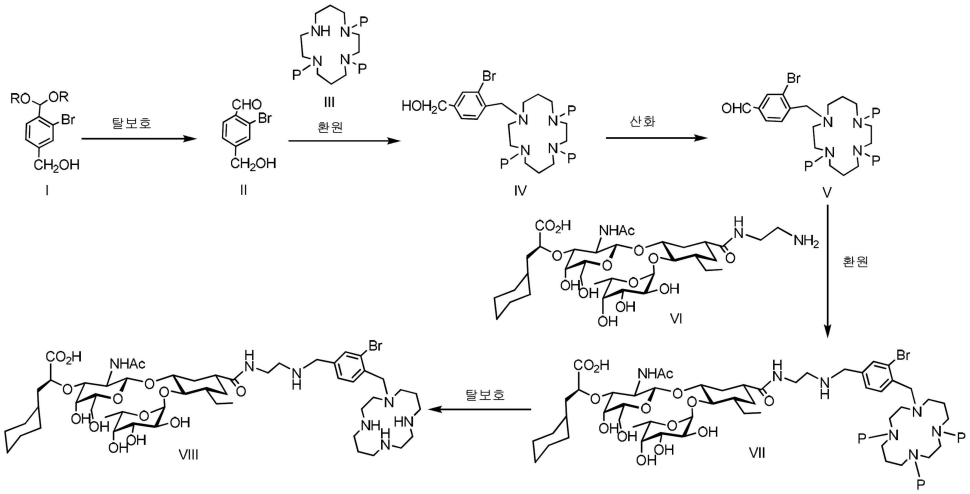
[0114] 본 개시물은 이의 범위 내에서 모든 가능한 기하학적 이성질체, 예를 들면, 화합물의 Z 및 E 이성질체 (시스 및 트랜스 이성질체)뿐만 아니라 모든 가능한 광학적 이성질체, 예를 들면, 화합물의 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체를 포함한다. 또한, 본 개시물은 개개의 이성질체 및 이의 임의의 혼합물, 예를 들면 라세미 혼합물 모두를 이의 범위 내에 포함한다. 개개의 이성질체는 출발 물질의 상응하는 이성질체 형태를 사용하여 얻을 수 있거나 또는 이는 종래의 분리 방법에 따라 최종 화합물의 제조 이후 분리될 수 있다. 광학 이성질체, 예를 들면, 거울상이성질체의 이의 혼합물로부터의 분리를 위해, 종래의 분해 방법, 예를 들면, 분별 결정화가 사용될 수 있다.

[0115] 본 개시물은 이의 범위 내에서 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 또한, 본 개시물은 이의 범위 내에 개개의 호변이성질체 및 이의 임의의 혼합물 모두를 포함한다.

[0116] 화합물 합성 과정

[0117] 화학식 (I)의 화합물은 하기 일반 반응식 I 및 II에 따라 제조될 수 있다. 본 기술분야의 당업자는 유사한 방법에 의해 또는 본 기술분야의 당업자에게 알려진 다른 방법을 조합하여 이러한 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 본 기술분야의 당업자는 하기 기재된 것과 유사한 방식으로 적절한 출발 성분을 사용하고, 필요에 따라 합성의 파라미터를 변경하여 본원에 구체적으로 예시되지 않은 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 공급처 예컨대 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA 등으로부터 얻을 수 있고 및/또는 본 기술분야의 당업자에게 알려진 공급원에 따라 합성될 수 있고 (예를 들면, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 및 Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)]을 참조함) 및/또는 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0118] 일반 반응식 1

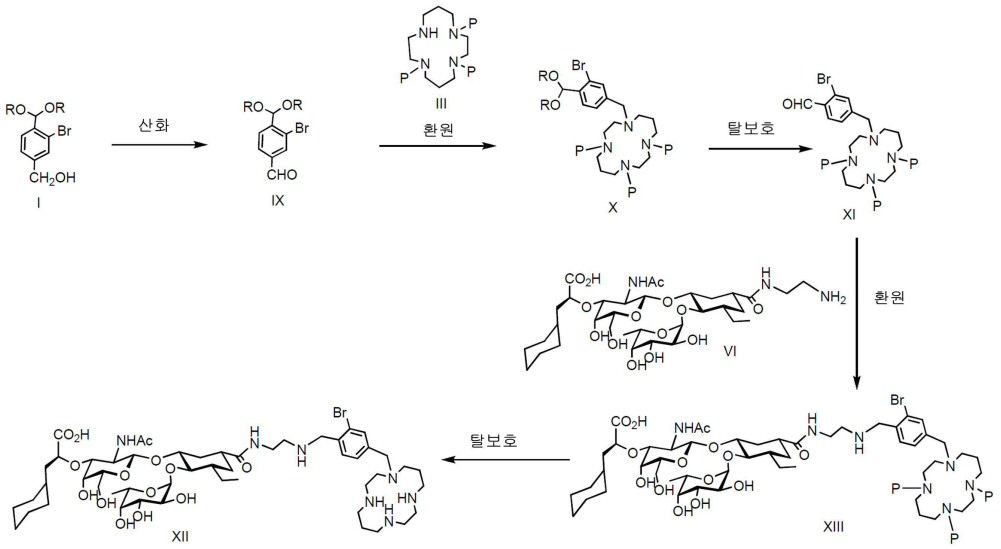


[0119]

[0120] 화합물 I의 탈보호는 브롬화된 하이드록시 메틸 알데하이드 II를 생성한다. 적절한 3중-보호된 사이클램(tri-protected cyclam)으로의 환원성 아민화는 화합물 IV를 생성한다. 산화는 환원성 아민화를 통해 화합물 VI (WO 2013/096926)에 결합될 수 있는 알데하이드 V를 생성한다. 이후 탈보호는 본 발명의 화합물을 생성한다.

[0121] 대안적으로, 위치이성질체성 브로마이드는 식 II에 따라 제조될 수 있다. 화합물 I의 산화는 알데하이드 IX를 생성한다. 적절한 3중-보호된 사이클램으로의 환원성 아민화는 중간체 X를 생성한다. 탈보호는 XIII를 제조하기 위한 환원성 아민화를 통해 화합물 VI와 결합할 수 있는 XI를 제공한다. 탈보호는 이후 본 발명의 화합물을 생성한다.

[0122] 일반 반응식 II



[0123]

[0124] 본 기술분야의 당업자는 본원에 기재된 과정에서, 중간 화합물의 작용기가 하나 이상의 적절한 보호기로 보호될 것이 요구될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 작용기의 비제한적인 예는 히드록실기, 알데하이드기, 아미노기, 메르캅토기, 및 카복실기를 포함한다. 히드록시기에 대한 적합한 보호기의 비제한적인 예는 트리알킬실릴 및 디아릴알킬실릴기 (예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 및 벤질을 포함한다. 알데하이드기에 대한 적합한 보호기는 1,3-디옥산 및 1,3-디옥솔란을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대한 적합한 보호기의 비제한적인 예는 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 알릴옥시카보닐, 및 트리플루오르아세틸기를 포함한다. 메르캅토에 대한 적절한 보호기의 비제한적인 예는 -C(O)-R" (식 중, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 및 트리틸기를 포함한다. 카복실산에 대한 적절한 보호기의 비제한적인 예는 알킬, 아릴 및 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 표준 기술에 따라 부가되거나 또는 제거될 수 있고, 이는 본원에 기재된 바와 같이 본 기술분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 보호기의 사용은

예를 들면 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley]에 기재되어 있다. 본 기술분야의 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 보호기는 또한 중합체 수지 예컨대 Wang 수지, Rink 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0125] 헤테로이작용성 화합물의 특성화 방법

[0126] 본원에 기재된 헤테로이작용성 화합물의 생물학적 활성은 예를 들면 본 기술분야에서 일상적으로 실시되고, 본원 또는 본 기술분야에서 기술되는 생체외 및/또는 생체내 연구 중의 하나 이상을 수행함으로써 결정될 수 있다. 생체외 검정은 비제한적으로 결합 검정(binding assays), 면역학적 검정(immunoassay), 경쟁적 결합 검정 및 세포 기반 활성 검정을 포함한다.

[0127] 억제 검정은 E-셀렉틴의 길항제에 대한 선별을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 검정은 E-셀렉틴과 sLe^a 또는 sLe^x와의 상호작용을 억제하기 위한 (즉, 통계적으로 또는 생물학적으로 중요한 방식으로 감소시키고, 차단하고, 감쇠시키고, 또는 예방하기 위한) 본원에 기재된 화합물의 능력을 특성화하기 위해 수행될 수 있다. 억제 검정은 경쟁적 결합 검정일 수 있고, 이는 IC_{50} 값의 결정을 가능하게 한다. 예를 들면, E-셀렉틴/Ig 키메라는 매트릭스 (예를 들면, 중합체, 예컨대 폴리스티렌으로 제조될 수 있는 다중벽 플레이트; 시험 튜브 등) 상에 고정화될 수 있고; 조성물은 비특이적 결합을 감소시키도록 첨가될 수 있고 (예를 들면, 비지방 건조 우유 또는 소 혈청 알부민 또는 본 기술분야의 당업자에게 일반적으로 사용되는 다른 블록킹 버퍼를 포함하는 조성물); 고정화된 E 셀렉틴은 sLe^a가 고정화된 E-셀렉틴에 결합되기에 충분한 조건 하게 그리고 시간 동안 리포터기를 포함하는 sLea의 존재 하에 후보 화합물과 접촉될 수 있고; 고정화된 E-셀렉틴은 세척될 수 있고; 고정화된 E-셀렉틴에 결합된 sLe^a의 양은 검출될 수 있다. 이러한 단계의 변화는 본 기술분야의 당업자에게 용이하고 일상적으로 달성될 수 있다.

[0128] 억제 검정은 CXCR4 매개 주화성의 길항작용에 대해 스크리닝하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, CXCR4 리간드 CXCL12 (SDF-1α)를 향해 막을 지나는 이의 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하는 CCRF-CEM 세포의 이동을 억제하기 위한 글리코미메틱 CXCR4 길항제의 능력을 측정하기 위해 검정이 수행될 수 있다. 예로써, CCRF-CEM 세포는 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하는 인간 T 림프아구이다. 세포는 형광으로 검출가능한 3 uM 칼세인 AM으로 라벨링될 수 있다. 세포는 CXCR4 길항제로 처리되고, 트랜스웰 인서트(transwell insert)의 상부 챔버에 배치된다. 트랜스웰은 24-웰 플레이트의 웰에 배치될 수 있고, 각각의 웰은 2% FBS 및 50 ng/mL CXCL12 (SDF1α)가 더해진 600 ul의 RPMI 1640을 함유한다. 세포는 5% CO2 중 37℃에서 3시간 동안 막을 지나 상부 챔버로부터 하부 챔버로 이동할 수 있다. 트랜스웰 인서트는 24-웰 플레이트로부터 제거되고, 하부 챔버에서의 형광은 485 nm의 여기 파장 및 538 nm의 방출 파장으로 Molecular Devices FlexStation 3를 사용하여 측정되었다.

[0129] 대안적으로, 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하도록 유전자 조작된 CHO 세포에 대한 CXCL12 (SDF-1α)의 결합을 억제하기 위한 글리코미메틱 CXCR4 길항제의 능력을 측정하기 위해 검정이 사용될 수 있다. 본 기술분야의 당업자는 리간드 결합 (CXCL12)에 의해 CXCR4를 활성화할 수 있고, 이는 Gi가 CXCR4 복합체로부터 분리되게 한다. 활성화된 CXCR4는 아데닐릴 시클라아제(adenylyl cyclase)에 결합될 수 있고, 이에 따라 이를 불활성화시키고, 감소된 수준의 세포내 cAMP를 생성한다. 세포내 cAMP는 보통 낮아서, Gi-결합 수용체에 의한 낮은 수준의 cAMP의 감소가 검출되기 어려울 것이다. 포스콜린은 아네닐릴 시클라아제를 직접적으로 활성화시키기 위해 (모든 GPCR를 우회시킴) CHO 세포에 부가하여, 이에 따라 세포에서의 cAMP의 수준을 증가시키고, 이에 따라 Gi 반응은 용이하게 관찰될 수 있다. CXCR4와의 CXCL12 상호작용은 cAMP의 세포내 수준을 감소시키고, CXCR4 길항제에 의한 CXCR4와의 CXCL12 상호작용은 세포내 cAMP 수준을 증가시키고, 이는 발광에 의해 측정된다.

[0130] 대안적으로, 본 기술분야의 당업자는 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하는 쥬르카트 세포에 대해 항-CXCR4 항체의 결합을 차단하기 위한 글리코미메틱 CXCR4 길항제의 능력을 측정하기 위해 검정을 사용할 수 있다. 쥬르카트 세포는 CXCR4 길항제로, 이후 피코에리트린-컨쥬게이션된 항-CXCR4 항체로 처리될 수 있다. 항체는 4℃에서 1시간 동안 세포에 결합될 수 있다. 세포는 세척될 수 있고, 세포에 대한 항-CXCR4 항체의 결합은 유세포 분석기로 평가될 수 있다.

[0131] 특정 검정을 위한 조건은 온도, 버퍼 (염, 양이온, 매질을 포함함), 및 본 기술분야의 당업자에게 익숙하고 및/또는 용이하게 결정할 수 있는 화합물 및 검정에서 사용될 수 있는 임의의 세포의 무결성을 유지하는 다른 요소를 포함한다. 본 기술분야의 당업자는 또한 본원에 기재된 생체외 방법 및 생체내 방법을 수행하는 경우에 적절

한 조절이 설계되고 포함될 수 있는 것으로 용이하게 이해한다.

[0132] 본원에 기재된 본 기술분야에서의 하나 이상의 검정 및 기술에 의해 특성화되는 화합물의 공급원은 화합물로 치료되는 대상체로부터 얻어지는 생물학적 샘플일 수 있다. 검정에서 사용될 수 있는 세포는 생물학적 샘플에서 제공될 수 있다. "생물학적 샘플"은 대상체로부터의 샘플을 포함할 수 있고, 혈액 샘플 (혈청 또는 혈장이 이로부터 준비될 수 있음), 생검 시편, 1 이상의 체액 (예를 들면, 폐 세척, 복수, 점막 세정액, 활막 유체, 소변), 골수, 림프절, 조직 외식편, 장기 배양, 또는 대상체 또는 생물학적 공급원으로부터의 임의의 다른 조직 또는 세포 제조물일 수 있다. 생물학적 샘플은, 형태적 무결성 또는 물리적 상태가 예를 들면 절개, 분열, 가용화, 분획화, 균질화, 생화학적 또는 화학적 추출, 분쇄, 동결건조, 초음파처리, 또는 대상체 또는 생물학적 공급원으로부터 유도된 샘플을 처리하기 위한 임의의 다른 수단에 의해 붕괴된 조직 또는 세포 제조물을 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 대상체 또는 생물학적 공급원은 인간 또는 비인간 동물, 일차 세포 배양 (예를 들면, 면역 세포), 또는 배지 적용된 세포주일 수 있고, 이는 비제한적으로 염색체 통합되거나 또는 에피소말 재조합된 핵산 서열을 가질 수 있는 유전자 조작된 세포주, 불멸화된 또는 불멸화가능 세포주, 체세포 잡종 세포주, 분화된 또는 분화가능 세포주, 형질전환된 세포주 등을 포함한다.

[0133] 본원에 기재된 바와 같이, 헤테로이작용성 억제제를 특성화하는 방법은 동물 모델 연구를 포함한다. 본 기술분야에서 사용되는 액상 암에 대한 동물 모델의 비제한적인 예는 다발성 골수종 (예를 들면, 문헌[DeWeerdt, Nature 480:S38-S39 (15 December 2011) doi:10.1038/480S38a; Published online 14 December 2011; Mitsiades et al., *Clin. Cancer Res.* 2009 15:1210021 (2009)]을 참조함); 급성 골수성 백혈병 (AML) (문헌[Zuber et al., *Genes Dev.* 2009 April 1; 23(7): 877-889])을 포함한다. 급성 림프모구 백혈병 (ALL)에 대한 동물 모델은 20년 이상 동안 본 기술분야의 당업자에 의해 사용되고 있다. 고형 종양암에 대한 수많은 예시적인 동물 모델이 일상적으로 사용되고, 본 기술분야의 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0134] 의료 기술분야의 당업자에게 이해될 수 있는 바와 같이, 용어 "치료하다" 및 "치료함"은 대상체 (즉, 환자, 사람)의 질환, 장애, 또는 질병의 의료적 관리를 포함한다 (예를 들면, 스테드만의 의학 사전 참조). 일반적으로 적절한 용량 및 치료 요법은 본 개시물의 화합물 중 하나 이상을 치료적 및/또는 예방적 이익을 제공하기에 충분한 양으로 제공한다. 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 측정 모두를 위해, 치료적 및/또는 예방적 이익은, 예를 들면, 개선된 임상적 결과를 포함하고, 여기서 본 목적은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나 지연시키거나 또는 지체시키거나 (경감시키거나), 또는 이러한 장애의 확대 또는 중증도를 방지하거나 또는 지연시키거나 또는 지체시키는 (경감시키는) 것이다. 본원에 논의된 바와 같이, 대상체를 치료하는 것으로부터의 유리하거나 또는 바람직한 임상적 결과는 비제한적으로 치료되는 질환, 질병, 또는 장애로부터 발생되거나 또는 이와 관련되는 증상의 감퇴, 경감, 또는 완화; 증상의 감소된 발생; 개선된 삶의 질; 긴 무질환 상태 (즉, 대상체가 질환의 진단이 이루어진 것에 기초하여 증상을 나타낼 가능성 또는 경향의 감소); 질환의 범위의 감소; 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 질환 진행의 지연 또는 늦춤; 질환 상태의 완화 또는 일시적 완화(palliation); 및 검출가능하거나 또는 검출가능하지 않을 수 있는 차도 (부분적 또는 전체적임); 및/또는 전체 생존율을 포함한다. "치료"는 대상체가 치료를 받지 않는 경우 예상된 생존율과 비교하여 연장된 생존율을 포함할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 질환, 질병, 또는 장애를 가진 자뿐만 아니라 질환, 질병, 또는 장애가 발달될 경향이 있거나 또는 위험을 가진 대상체, 및 질환, 질병, 또는 장애가 예방된 자 (즉, 질환, 장애, 또는 질병의 발생 가능성이 감소됨)를 포함한다.

[0135] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 사람이다. 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 비인간 동물이다. 본원에 기재된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체는 본원에 기재된 질환, 장애 또는 질병의 하나 이상의 증상 또는 후유증을 나타낼 수 있거나 또는 질환, 장애, 또는 질병이 발달될 위험성이 있을 수 있다. 치료될 수 있는 비인간 동물은 포유동물, 예를 들면, 비인간 영장류 (예를 들면, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류 (예를 들면, 쥐, 마우스, 저빌(gerbil), 햄스터, 페럿, 토끼), 토끼목, 돼지 (예를 들면, 돼지, 미니어쳐 돼지), 말, 개, 고양이, 소, 및 다른 가축, 농장, 및 동물원 동물을 포함한다.

[0136] 본원에 기재된 질환, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 예방하는데 있어서의 본 개시물의 화합물의 유효성은 의료 및 임상 기술분야에서의 당업자에게 용이하게 결정될 수 있다. 적절한 투여 요법을 결정하고 조정하는 것 (예를 들면, 투여당 화합물의 양 및/또는 투여 횟수 및 투여 빈도를 조정하는 것)은 또한 의료 및 임상 기술분야에서의 당업자에게 용이하게 수행될 수 있다. 신체 검사, 평가 및 임상적 증상의 모니터링, 및 본원에 기재된 분석 시험 및 방법의 수행을 포함하는 진단 방법 중 하나 또는 임의의 조합은 대상체의 건강 상태를 모니터링하기 위해 사용될 수 있다.

[0137] 약학적 조성물 및 약학적 조성물의 사용 방법

[0138] 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 포함한다.

[0139] 약학적 투여 형태에 있어서, 본 개시물의 화합물 중 임의의 하나 이상은 약학적으로 허용가능한 유도체의 형태, 예컨대 염으로 투여될 수 있고, 및/또는 이는 단독으로 및/또는 다른 약학적 활성 화합물과 적절한 회합으로 뿐만 아니라 이와 조합하여 사용될 수 있다.

[0140] 유효량 또는 치료적 유효량은 대상체에게 단일 용량 또는 연속 용량의 일부로서 투여되는 경우 하나 이상의 치료적 효과를 생성하는데 유효한 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 본 개시물의 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상적 시험을 사용하여 결정될 수 있다. 본원에 기재된 각각의 치료 (예방적 이익을 위해 투여되는 경우 포함)에 대한 전임상 및 임상 연구의 설계 및 실시도 또한 관련 기술분야의 당업자의 기술 범위 내의 것이다. 치료의 최적 용량은 대상체의 체중, 무게, 및/또는 혈량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 용량에 존재하는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물의 양은 대상체의 체중 kg당 약 0.01 μg 내지 약 1000 μg의 범위일 수 있다. 유효한 요법을 제공하는데 충분한 최소 용량은 일부 구현예에서 사용될 수 있다. 대상체는 일반적으로 치료되거나 예방되는 질환 또는 질병에 적합한 검정을 사용하여 치료적 유효성에 대해 모니터링될 수 있고, 이 검정은 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 익숙할 것이고, 이는 본원에 기재되어 있다. 대상체에 투여되는 화합물의 수준은 생물학적 유체, 예를 들면, 혈액, 혈액 성분 (예를 들면, 혈청), 및/또는 소변 및/또는 대상체로부터의 다른 생물학적 샘플에서의 화합물 (또는 화합물의 대사 산물)의 수준을 결정함으로써 모니터링될 수 있다. 화합물, 또는 이의 대사 산물을 검출하기 위한 본 기술분야에서 실시되는 임의의 방법은 치료 요법의 과정 동안 화합물의 수준을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0141] 본원에 기재된 화합물의 용량은 대상체의 조건, 즉, 질환의 단계, 질환에 의해 야기되는 증상의 중증도, 일반 건강 상태뿐 아니라 연령, 성별, 및 중량, 및 의료 기술분야에서 당업자에게 자명한 다른 인자에 좌우될 것이다. 마찬가지로, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료 용량은 의료 기술분야의 당업자에 의해 이해되는 파라미터에 따라 결정될 수 있다.

[0142] 약학적 조성물은 의료 기술분야의 당업자에 의해 결정된 바와 같이 치료하기 위해 질환 또는 장애에 대한 적절한 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 적절한 용량 및 적절한 기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법을 비롯한 본원에 기재된 이러한 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 (또는 유효한 용량) 및 치료 요법은 치료적 및/또는 예방적 이익 (예를 들면, 개선된 임상적 결과, 예컨대 보다 빈번한 완전하거나 부분적인 차도, 또는 더 긴 무질환 및/또는 전체 생존율, 또는 증상 중증도의 경감 또는 상세하게 기재된 다른 이익)을 제공하기에 충분한 양으로 본원에 기재된 약학적 조성물(들)을 제공한다.

[0143] 본원에 기재된 약학적 조성물은 유효량의 화합물을 효과적으로 전달하는 다양한 경로 중 임의의 하나에 의해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 비제한적인 적절한 투여 경로는 국소, 경구, 비강, 척추강내, 장관, 구강, 설하, 경피, 직장, 질, 안구내, 결막하, 설하, 및 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 해면내, 관내, 및 요도내 주사 및/또는 주입을 포함하는 비경구 투여를 포함한다.

[0144] 본원에 기재된 약학적 조성물은 멸균 수용액 또는 멸균 비수용액, 현탁액 또는 에멀젼일 수 있고, 추가적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 (즉, 활성 성분의 활성을 방해하지 않는 비독성 물질)을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 고체, 액체, 또는 가스 (에어로졸)의 형태일 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 조성물은 동결건조물로서 제제화될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 화합물은 본 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 리포좀 내에 캡슐화될 수 있다. 약학적 조성물은 생물학적으로 활성이거나 불활성일 수 있는 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 성분을 더 포함할 수 있다. 이러한 성분의 비제한적인 예는 버퍼 (예를 들면, 중성 완충된 염수 또는 인산염 완충된 염수), 탄수화물 (예를 들면, 글루코오스, 만노스, 수크로오스 또는 덱스트란), 만니톨, 단백질, 폴리펩타이드, 아미노산 (예를 들면, 글리신), 항산화제, 킬레이트제 (예를 들면, EDTA 및 글루타티온), 안정제, 염료, 풍미제, 현탁화제, 및 보존제를 포함한다.

[0145] 약학적 조성물에 사용하기 위한 본 기술분야의 당업자에게 알려진 임의의 적합한 부형제 또는 캐리어는 본원에 기재된 조성물에서 이용될 수 있다. 치료적 용도로서의 부형제는 잘 알려져 있고, 이는 예를 들면, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (200

5))]에 기재되어 있다. 일반적으로, 부형제의 유형은 투여 방식뿐만 아니라 활성 성분(들)의 화학 조성에 기초하여 선택된다. 약학적 조성물은 투여의 특정 방식을 위해 제제화될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 약학적 조성물은 물, 염수, 알코올, 지방, 왁스, 및 버퍼를 더 포함할 수 있다. 경구 투여를 위해, 약학적 조성물은 예를 들면 상술한 부형제, 고체 부형제 및 캐리어, 예컨대 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로오스, 카올린, 글리세린, 전분 덱스트린, 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 및 탄산마그네슘 중 임의의 것으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 더 포함할 수 있다.

[0146] 약학적 조성물 (예를 들면, 경구 투여 또는 주사에 의한 전달의 경우)은 액체의 형태일 수 있다. 액체 약학적 조성물은 예를 들면, 하나 이상의 하기의 것을 포함할 수 있다: 멸균 희석액 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 바람직하게는 생리적 염수, 링거액, 등장의 염화나트륨, 용매 또는 분산매로서 역할을 할 수 있는 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항산화제; 킬레이트제; 완충액 및 긴장성의 조절을 위한 제제 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로오스를 포함할 수 있다. 비경구용 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알에 밀폐될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 약학적 조성물은 생리학적 염수를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 약학적 조성물, 주사용 약학적 조성물, 및 일부 구현예에 있어서, 주사용 약학적 조성물은 멸균된 것이다.

[0147] 경구 제제에 대해, 본 개시물의 화합물의 하나 이상은 단독으로 또는 정제, 분말, 과립 및/또는 캡슐을 제조하는데 적절한 하나 이상의 첨가제, 예를 들면 종래의 첨가제, 붕해제, 윤활제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 착색제, 및 풍미제로부터 선택된 것과 조합되어 사용될 수 있다. 약학적 조성물은 장 환경의 낮은 pH로부터 활성 성분의 보호를 제공할 수 있는 하나 이상의 완충제 및/또는 장용 코팅을 포함하도록 제제화될 수 있다. 약학적 조성물은 예를 들면, 액체, 고체 또는 반고체 제제로서의 하나 이상의 풍미제, 및/또는 장용 코팅과 함께 경구 전달을 위해 제제화될 수 있다.

[0148] 경구 제제는 분말화된 캐리어와 함께 활성 화합물을 함유할 수 있거나 생물제를 함유할 수 있는 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 유사한 캐리어 및 희석제는 압착된 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐은 기간에 걸쳐 활성 성분의 지속적 방출을 위해 제공하기 위한 서방형 방출 생성물로서 제조될 수 있다. 압착된 정제는 임의의 불쾌한 풍미를 차단하고 분위기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅되거나 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적 붕해를 장용 코팅될 수 있다.

[0149] 약학적 조성물은 서방형 또는 저속 방출을 위해 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 잘 알려진 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들면 경구, 직장, 또는 피하 이식에 의해 또는 원하는 표적 부위로의 이식에 의해 투여될 수 있다. 서방형-방출 제제는 캐리어 매트릭스 내에 분산되고 및/또는 속도 조절 멤브레인에 의해 둘러싸인 저장소 내에 함유된 활성 치료제를 함유할 수 있다. 이러한 제제에서의 사용을 위한 부형제는 생체적합성이고, 또한 생분해성일 수 있고; 바람직하게는 제제는 상대적으로 일정한 수준의 활성 성분 방출을 제공한다. 서방형 방출 제제 내에 함유된 활성 치료제의 양은 이식의 부위, 방출의 속도 및 연장된 기간, 및 치료되거나 예방되는 질병의 특징에 좌우된다.

[0150] 본원에 기재된 약학적 조성물은 다양한 염기 예컨대 에멀젼화 염기(emulsifying base) 또는 수용성 염기를 혼합함으로써 좌약으로서 제제화될 수 있다. 약학적 조성물은 흡입을 통해 투여하기 위한 에어로졸 제제로서 제조될 수 있다. 조성물은 가압된 허용가능한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등으로 제제화될 수 있다.

[0151] 본 개시물의 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 통상적으로 (예를 들면, 경피 투여에 의해) 국소적으로 투여될 수 있다. 국소적 제제는 경피 패치, 연고, 페이스트, 로션, 크림, 젤 등의 형태일 수 있다. 국소적 제제는 침투제 또는 인핸서 (또한 세포 투과 증강제), 증점제, 희석제, 유화제, 분산 조제, 또는 결합제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 물리적 투과 증강제는, 예를 들면, 전기영동 기술 예컨대 이온도입법, 초음파(또는 "음파영동")의 사용 등을 포함한다. 화학적 투과 증강제는 피부를 통한 약물의 증강된 투과를 위해 제공되는, 피부 특히 각질층의 투과를 증가시키는 치료제의 투여 이전, 투여과 함께, 또는 투여 직후에 투여되는 제제이다. 추가적인 화학적 및 물리적 투과 증강제는 예를 들면 문헌[Transdermal Delivery of Drugs, A. F. Kydonieus (ED) 1987 CRL Press; Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995); Lenneras et al., *J. Pharm. Pharmacol*. 54:499-508 (2002); Karande et al., Pharm. Res. 19:655-60 (2002); Vaddi et al., *Int. J. Pharm.* 91:1639-51 (2002); Ventura et al., *J. Drug Target* 9:379-93 (2001); Shokri et al., *Int. J. Pharm.* 228(1-2):99-107 (2001); Suzuki et al., B*iol. Pharm. Bull.*

24:698-700 (2001); Alberti et al., *J. Control Release* 71:319-27 (2001); Goldstein et al., Urology 57:301-5 (2001); Kiijavainen et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 10:97-102 (2000); 및 Tenjarla et al., *Int. J. Pharm.* 192:147-58 (1999)]에 기재되어 있다.

[0152] 예를 들면, 경구 또는 주사용 용량으로의 본 개시물의 하나 이상의 화합물의 단위 용량을 포함하는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 단위 용량을 포함하는 용기, 관심 대상의 병리학적 질병을 치료에 있어서의 사용 및 수반되는 이점을 기재한 정보용 포장 개재물, 및/또는 임의로 하나 이상의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물의 전달을 위한 기구 또는 장치를 포함한다.

[0153] **실시예**

[0154] 실시예 1

[0155] E-셀렉틴 및 CXCR4 케모카인 수용체의 헤테로이작용성 억제제

[0156] (화합물 9 및 16)

[0157] 화학식 (I)의 예시적인 헤테로이작용성 화합물을 실시예 1-2에 기재된 바와 같이 그리고 도 1에 기재된 예시적인 합성식에 나타난 바와 같이 합성하였다.

[0158] 화합물 2의 합성: 화합물 1 (2.5g, 8.3mmol, Qian et al, Nature Communications, **2**, 2011, 495)을 디옥산 (30ml)에 용해시켰고, H_2O (20ml)를 실온에서 서서히 교반하면서 첨가하였다. 용액을 0℃ (얼음 배스)로 냉각시켰고, $NaBH_4$ (3g, 79.3mmol)를 서서히 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 64℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 5N HCl로 켄칭시켰다. 고체 덩어리가 용액 외로 석출되었고, 여과에 의해 이를 제거하였다. 석출물을 EtOAc (125ml)로 희석시켰고, 분리 갈때기로 이동시켰다. 상을 분리하였다. 유기상을 염수 (100ml)로 세적하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 이동상으로서 헥산-EtOAc을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2 (1.8g, 6.6mmol, 79.3%)를 얻었다.

[0159] 화합물 3의 합성: 화합물 **2** (1.7g, 6.2mmol)을 THF (32ml)에 용해시켰고, 10N HCl (30ml)를 실온에서 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (150ml)로 희석하였고, EtOAc (3x125ml)로 추출하였다. 조합된 유기상을 $NaHCO_3$ (1x125ml) 및 염수 (1x125ml)의 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 이동상으로서 헥산 및 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **3** (1.22g, 5.7mmol, 91.7%)을 얻었다.

[0160] 화합물 5의 합성: 화합물 **4** (3.7g, 7.58mmol, Tetrahedron Letters, 2003, **44**, 2481-2483) 및 화합물 **3** (2.05g, 9.53mmol)의 혼합물을 톨루엔 (2 x 40 ml)으로 공동증발시켰고, 30분 동안 진공 하에 유지시켰다. 혼합물을 1,2-디클로로에탄, (40ml)에 용해시켰고, 아르곤 하에 30분 동안 실온에서 교반하였고, $Na(OAc)_3BH$ (3.2g, 15 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (60ml)을 첨가하고 CH_2Cl_2 (80ml)를 후속하였다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 이동시켜 유기상을 수집하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (2x60ml)로 세척하였다. 조합된 유기상을 연속적으로 $NaHCO_3$ (80ml) 및 염수 (80ml)의 냉각된 포화 용액을 세척하였고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 이동상으로서 헥산 및 EtOAc을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **5** (4.5g, 6.54mmol, 86.3%)을 얻었다.

[0161] 화합물 6의 합성: 화합물 **5** (4.5g, 6.54mmol)를 아르곤 하에 CH_2Cl_2 (50ml)에 용해시켰고, 얼름-배스 상에서 냉각시켰다. 데스-마틴 시약(Dess-Martin reagent) (3.6g, 8.49mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 아르곤 하에 3시간 동안 교반하였고 그 동안 반응 혼합물이 서서히 실온에 도달되었다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (40ml)로 희석시키고, $NaHCO_3$ 및 냉각된 염수의 냉각된 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 이동상으로 헥산-EtOAc을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **5** (3.6g, 5.25mmol, 80.28%)를 얻었다.

[0162] 화합물 8의 합성: 화합물 6 (3.5g, 5.11mmol) 및 화합물 7 (2.8g, WO2013/096926)의 혼합물을 MeOH (3x50ml)로 공동증발시켰고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (50ml)에 용해시켰고, 실온에서 1시간 동안 아르곤 하에서 교반하였다. $Na(OAc)_3BH$ (3.6g, 16.99mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 도안 아르곤 하

에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 고체 잔류물을 $CHCl_3$ (100ml) 중에 현탁시키고, H_2O (250ml)를 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 고체 생성물이 석출되는 시간 동안 실온에서 10분 동안 교반하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 8 (4.4g, 3.14mmol, 화합물 6에 기초하여 82.2%)을 얻었다.

[0163] 화합물 9의 합성: MeOH (100ml) 중의 화합물 8 (4.2g, 3mmol)에 실온에서 교반하면서 1N NaOH (50ml)의 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물 (pH 12.9)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물의 pH는 AcOH (3ml)의 부가에 의해 8.9로 조정하였다. 용매를 증발시켰고, 이후 동결 건조시켰다. 고체 덩어리를 H_2O (20ml)에 용해시켰고, 용액의 pH를 NaOH 용액의 첨가로 9.5까지 조정하였다. 탈염을 H_2O (150ml 각 컬럼), H_2O 중의 50% MeOH (60ml 각 컬럼), H_2O 중의 70% MeOH (100ml 각 컬럼), 및 H_2O 중의 80% MeOH (50ml 각 컬럼)을 사용하는 사전-충전된 Sep-Pak C18 컬럼 (2x10g)을 사용하여 수행하였다. 원하는 화합물을 H_2O 중의 50-80% MeOH에서 용출시켰다. 이를 조합하고 총 체적의 4분의 1로 농축시켰다. 생성된 용액을 동결건조시켜 화합물 8 (2.9g, 2.6mmol, 86.7%)를 얻었다. $C_{52}H_{88}BrN_7O_{14}$에 대해 계산된 m/z [M+H]: 1116.2; 실측치: 1116.4.

[0164] 화합물 10의 합성: CH_2Cl_2 중의 화합물 2 (0.225g, 0.73mmol)의 용액에 실온에서 교반하면서 셀라이트 이후 피리디늄 클로로크로메이트 (0.28g, 1.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 실리카 및 셀라이트의 층을 통해 여과하였다. 여과물을 증발시켜 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 10 (0.2g)을 얻었다.

[0165] 화합물 12의 합성: 무수 CH_2Cl_2 (150ml) 중의 사이클램 (5g, 25mmol)의 현탁액에 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 디알릴디카보네이트 (12ml, d 0.991g/ml, 83.7mmol)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고 그 기간 동안 반응물이 밝은 녹색으로 변하고, 투명한 용액이 얻어졌다. 용매를 제거하고, 잔류물을 이동상으로서 CH_2Cl_2 및 MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **12** (10.5g, 23.2mmol, 92.9%)를 얻었다. TLC: CH_2Cl_2-MeOH (95:5).

[0166] 화합물 13의 합성: MeOH (1 ml 및 THF 0.5 ml) 중의 화합물 **10** (0.19g, 0.7mmol) 및 화합물 **12** (0.45g, 1mmol)의 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액에 $Na(OAc)_3BH$ (0.36g, 1.6mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, H_2O로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **13** (0.2g)을 얻었다.

[0167] 화합물 14의 합성: THF (7 ml) 중의 화합물 13 (0.24g, 0.34mmol)의 용액에 농축된 HCl (5 ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20ml)로 희석시키고, EtOAc (3x16ml)로 추출하였다. 조합된 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **14** (0.15g)를 얻었다.

[0168] 화합물 15의 합성: MeOH (1.5ml) 중의 화합물 **7** (0.1g, 0.14mmol, WO2013/096926) 및 화합물 **14** (0.15g, 0.23mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였고, $Na(OAc)_3BH$ (0.096g, 0.45mmol)의 첨가를 후속하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH 중에 현탁시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15** (35mg)을 얻었다.

[0169] 화합물 16의 합성: CH_2Cl_2 (2ml) 중의 화합물 **15** (0.028g, 0.02mmol)의 용액에 AcOH (0.005ml, 0.09mmol), 이후 $Pd(PPh_3)_4$ (0.003g, 0.003mmol) 및 Bu_3SnH (0.017ml, 0.06mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (10ml)로 희석시키고, H_2O (8ml)로 추출하였다. 수성층을 동결건조시키고, H_2O 중에 용해시키고, Sep-Pak C-18 컬럼으로 정제시켰다. 생성물에 해당하는 분획물을 농축시키고, H_2O 중에 용해시켰다. 용액의 pH를 NaOH의 용액에 의해 9.5로 조정하였고, 동결건조시켜 Na-염으로서 화합물 16 (6.5mg)을 얻었다. $C_{52}H_{88}BrN_7O_{14}$에 계산된 m/z [M+H]: 1116.2; 실측값: 1116.6

[0170] 실시예 2

[0171] SDF-1 유도된 주화성의 억제의 평가를 위한 CXCR4 검정

[0172] CXCR4 리간드 CXCL12 (SDF-1α)를 향해 막을 지나는 이의 세포 표면상에 CXCR4를 발현하는 CCRF-CEM 세포의 이동을 억제하기 위한 글리코미메틱 CXCR4 길항제의 능력을 측정하기 주화성 검정을 사용하였다. CCRF-CEM 세포는 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하는 인간 T 림프아구이다. 형광에 의해 검출이 가능하도록 세포를 37℃에서 15분 동안 3 uM 칼세인 AM으로 라벨링하였다. 이후, 세포를 10분 동안 250 x g으로 펠렛화하고, 2% FBS가 보충된 RPMI 1640 매질에서 약 5 x 10^5 세포/mL의 최종 농도로 재현탁시켰다. 통상적으로, 200 ul의 세포를 시험되는 22 ul의 10x 농도의 화합물과 혼합하였고, 10분 동안 실온에 배치하였다. 처리되는 세포를 2회 평가하였고, 100 ul의 세포를 2개의 트랜스웰 인서트 (Costar 번호 3421; 5.0 um 기공; 6.5 mm 직경 인서트)의 상부 챔버 내에 배치하였다. 트랜스웰을 24-웰 플레이트의 웰 내에 배치하였고, 각 웰은 2% FBS 및 50 ng/mL CXCL12이 추가된 600 ul의 RPMI 1640을 함유하였다. 음성 대조군은 하부 챔버 중에 CXCL12를 함유하지 않았다. 5% CO_2 중에 37℃에서 3시간 동안 상부 챔버로부터 하부 챔버로 막을 지나 세포를 이동시켰다. 트랜스웰 인서트를 24-웰 플레이트로부터 빼내고, 하부 챔버에서의 형광을 485 nm의 여기 파장 및 538 nm의 방출 파장으로 Molecular Devices FlexStation 3을 사용하여 측정하였다. 도 4를 참조한다.

[0173] 실시예 3

[0174] E-셀렉틴 활성-결합 검정

[0175] E-셀렉틴의 길항제를 스크리닝하고 특성화하는 억제 검정은 경쟁적 결합 검정이고, 이로부터 IC_{50} 값을 결정할 수 있다. E-셀렉틴/Ig 키메라를 2시간 동안 37℃에서의 배양에 의해 96 웰 미량정량판에 고정화시켰다. 비특이적 결합을 감소시키기 위해, 소 혈청 알부민을 각 웰에 첨가하였고, 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트를 세척하였고, 시험 화합물의 연속 희석액을 바이오티닐레이션된 sLe^a 폴리아크릴아미드의 스트렙타비딘/호스래디시 페록시다아제와의 컨쥬게이트의 존재 하에 웰에 첨가하였고, 실온에서 2시간 동안 배양하였다.

[0176] 세척 이후 고정화된 E-셀렉틴에 결합된 sLe^a의 양을 결정하기 위해, 페록시다아제 기질, 3,3',5,5' 테트라메틸 벤지딘 (TMB)을 첨가하였다. 3분 이후, 효소 반응을 H_3PO_4의 부가에 의해 중지시켰고, 450 nm에서의 광의 흡광도를 결정하였다. 50%까지로 결합을 억제하는데 요구되는 시험 화합물의 농도를 결정하고 하기 표에 나타난 바와 같이 각각의 E-셀렉틴 길항제에 대한 IC_{50} 값으로서 기록하였다. 도 5를 참조한다.

[0177] **헤테로이작용성 화합물의 E-셀렉틴 길항제 활성**

[0178]

화합물	IC50 (μM)	rIC50
화합물 9	1.49	0.60
화합물 16	1.08	0.23

[0179] 실시예 4

[0180] CXCR4 검정 - 사이클릭 AMP의 억제

[0181] CXCR4-cAMP 검정은 세포 표면 상에 CXCR4를 발현하도록 유전자 조작된 CHO 세포에의 CXCL12 (SDF-1α)의 결합을 억제하는 글리코미메틱 CXCR4 길항제의 능력을 측정한다. 검정 키트는 DiscoveRx (95-0081E2CP2M; cAMP Hunter eXpress CXCR4 CHO-K1)로부터 구입할 수 있다. 키트 설명서에 기재된 Gi-결합된 수용체 길항제 반응 프로토콜은 하기와 같았다. GPCR, 예컨대 CXCR4는 통상적으로 하기 3 G-단백질 중 하나에 결합된다: Gs, Gi 또는 Gq. 키트로 공급되는 CHO 세포에서, CXCR4는 Gi에 결합된다. 리간드 결합 (CXCL12)에 의한 CXCR4의 활성화 이후, Gi는 CXCR4 복합체로부터 분리되었고, 활성화되고, 아데닐릴 시클라아제에 결합되어, 이에 따라 이를 불활성화시키고, 세포내 cAMP의 감소된 수준을 초래한다. 세포내 cAMP는 보통 낮아서, Gi-결합 수용체에 의한 낮은 수준의 cAMP의 감소가 검출되기 어려울 것이다. 포스콜린은 아데닐릴 시클라아제를 직접적으로 활성화시키기 위해 (모든 GPCR를 우회시킴) CHO 세포에 부가하여, 이에 따라 세포에서의 cAMP의 수준을 증가시키고, 이에 따라 Gi 반응은 용이하게 관찰될 수 있다. CXCR4와의 CXCL12 상호작용은 cAMP의 세포내 수준을 감소시키고, CXCR4 길항제에 의한 CXCR4와의 CXCL12 상호작용은 세포내 cAMP 수준을 증가시키고, 이는 발광에 의해 측정된다. 도 6을 참조한다.

[0182] 실시예 5

[0183] 종양-연관 섬유아세포로의 림프 및 혈관 내피 이동의 억제

[0184] 8.0 x 10^5 13.34 섬유아세포, S2.013 종양 세포, 및 Colo357 종양 세포를 T-25 중에 플레이팅시켰다. 밤새 배양시켰다. 무혈청 EBM-2로 배지를 교환하고, 24시간 동안 세포를 배지에서 컨디셔닝시켰다. 배지를 수집하고, 여과하여 잔해를 제거하였다. Boyden 챔버 이동 플레이트 (3 자가복제/세포 유형/처리)의 하부 웰에 750 ul 컨디셔닝된 배지를 첨가하였다. 사양: 24 웰; 8.0 um 기공을 플레이팅시켰다. 3.0 x 10^4 hLEC 또는 HUVEC를 무혈청 EBM-2 (500 ul/인서트) 중에서 희석된 Boyden 챔버의 상부 웰에 첨가하였다. hLEC 또는 HUVEC를 밤새 이동시켰다. 이동 이후, 인서트를 세척하고, Q-팁으로 막의 상면 상에 미이동된 세포를 제거하였다. 이동된 세포를 Diff-Quik 키트로 고정화하고 염색하였다. 인서트로부터 막을 제거하고, 일면 상에 장착하였다. 막 상의 4분면을 그리고, 각 4분면을 이미지화하였다. 이동된 내피 세포의 수를 정량화하였다. 도 7을 참조한다.

[0185] 실시예 6

[0186] 림프 단층에의 PDAC 세포 결합의 억제

[0187] 8-웰 챔버 슬라이드의 웰로 4.5 x 10^4 hLEC를 플레이팅시켰다. 내피 세포의 증식된 단층이 이루어질 때까지 세포를 배양하였다. 지정된 처리: 대조군 배지, 100 ug/ml E-셀렉틴 특이적 길항제, 10 ug/ml 화합물 9, 또는 100 ug/ml 화합물 9로 2시간 동안 내피 세포를 전처리하였다. CFDA-SE 세포 Tracker 염료로 S2.013 또는 Colo357를 염색시켰다. 내피 세포 전처리 이후, 무혈청 EBM-2 중에 희석된 3.0 x 10^4 S2.013 또는 Colo357 세포를 표시된 처리 (400 ul/웰; 3 자기복제 웰/처리)와 함께 웰에 첨가하였다. 1시간 동안 내피 단층 상에 종양 세포를 배양하였다. 결합 배양 이후, PBS+0.5% FBS으로 3회 각 웰을 세척하여 비부착 세포를 제거하였다. 4% PFA 및 커버슬립 슬라이드로 고정화하였다. 10X 배율로 5개 위치/웰을 이미지화하였다. 각 이미지에서의 부착된 세포의 수를 정량화하였다. 도 8을 참조한다.

[0188] 실시예 7

[0189] 전립선암 모델

[0190] 루시페라아제 형질도입된 PC3Luc 세포를 무혈청 배지의 2 × 105 세포/10 μl에서 4주령 숫컷 CD1 nu/nu 마우스의 근위 경골(proximal tibiae)로 주사하였다. Faxitron 캐비넷 x-선 시스템을 사용하여 전이의 발달을 모니터링하였고, 종양 크기를 생물 발광 분석에 의해 평가하였다 (하기 참조). 전이 발달을 Faxitron 캐비넷 x-선 시스템((Faxitron x-ray corp., Wheeling, IL, USA)을 사용하여 방사선 촬영에 의해 모니터링하였다. 방사선 촬영 분석을 세포 주사 이후 28, 35, 42 및 50일차에 수행하였다. 팩스트론 분석(Faxitron analysis)을 50일차 이후 수행하지 않았고, 이는 이 시점 이후 마우스의 마취-관련 사망률의 추정된 위험도가 상당하게 증가하기 때문이다. 그러나, 골 전이 및 무질환 생존률 (DSF) 모두의 누적 발생률을 결정하기 위해, X선을 또한 각 동물의 사망시, 또는 동물들이 사멸하는 경우 170일인 것으로 정의한 후속조치(follow-up)의 종료시 생존된 동물에서 반복하였다. 골용해 병변의 크기(burden)를 방사선촬영의 디지털 검사 (ImageJ, Wayne Rasband, NIH, USA의 공용 도메인 소프트웨어)에 의해 평가하였다. 동물은 심장 주입 170일 이후 또는 심각한 고통의 초기 증상이 존재하는 경우 초기에 이산화탄소 흡입에 의해 사망시켰다. 모든 동물을 정밀한 부검하였고, 다양한 기관의 샘플을 일상적인 이력 분석을 위해 처리하였다.

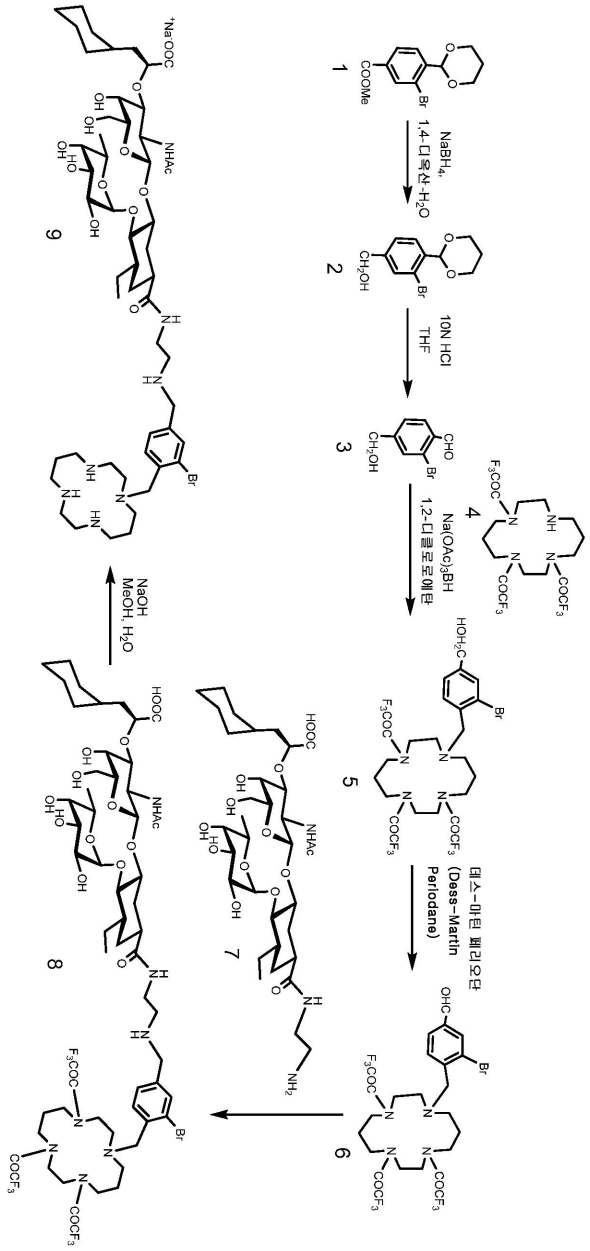
[0191] 발광 이미지화를 위해, 마우스에 복강내로 주어지는 체중 kg당 150 mg 반딧불 루시페라아제 (Synchem Ug 및 Co.KG, Felsberg-Altenburg, 독일)를 주입하였다. 케타민/자일라진 혼합물로의 마취 이후, 마우스를 Hamamatsu 이미지화 스테이션 (Hamamatsu photonics, Italian distributor, 로마, 이탈리아)에 배치하였다. 루시페린/루시페라아제 반응에 의해 발생된 생물 발광을 전문용 Living Image 소프트웨어를 사용하여 적색 (고강도/세포수) 내지 청색 (저강도/세포수) 시각적 등급으로 정량화하기 위해 사용하였다. 동물 내의 활성 루시페라아제로부터 발생된 검출된 광자 수의 공간적 분포를 나타내는 유사-색상 이미지(pseudo-color image)의 수집 및 오버레이 이후 디지털 회색음영 동물 이미지를 얻었다. 신호 강도를 1분 발광 노출 시간 과정에서 관심대상의 영역 내의 검출된 모든 광자의 합으로서 정량화하였다. 동물이 상완골 또는 정강뼈/대퇴골 영역에서 검출되는 하나 이상의 병변을 가지는 경우 양성이거나 음성인 것으로서 종양 발생을 이분척도 규모로 등급화하였다. 도 9를 참조한다.

[0192] 상기 기재된 다양한 구현예는 추가의 구현예를 제공하기 위해 조합될 수 있다. 본 명세서에서 언급되고 및/또는 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국특허, 미국특허 출원공보, 미국특허 출원, 비미국 특허, 비미국 특허출원,

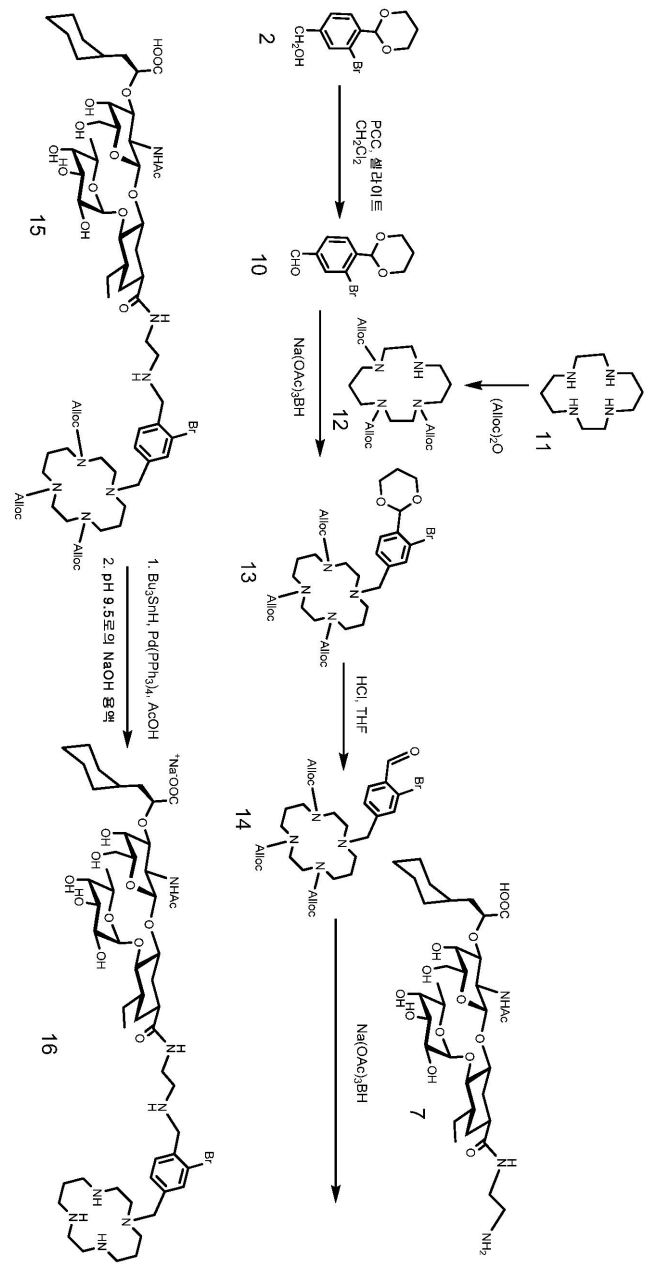
및 비-특허공보는 그 전문이 참조로 본원에 포함되어 있다. 구현예의 양태는 필요에 따라 다양한 특허, 출원, 및 공보의 개념을 이용하여 또 다른 구현예를 제공하기 위해 수정될 수 있다.

도면

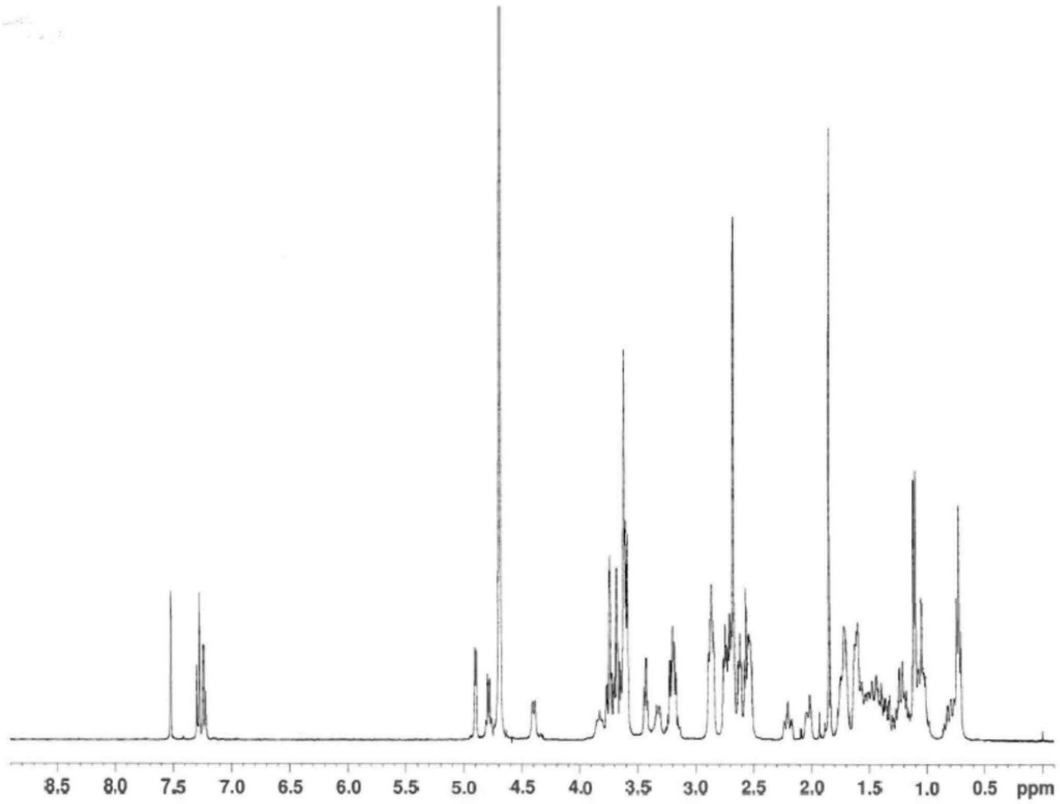
도면1a



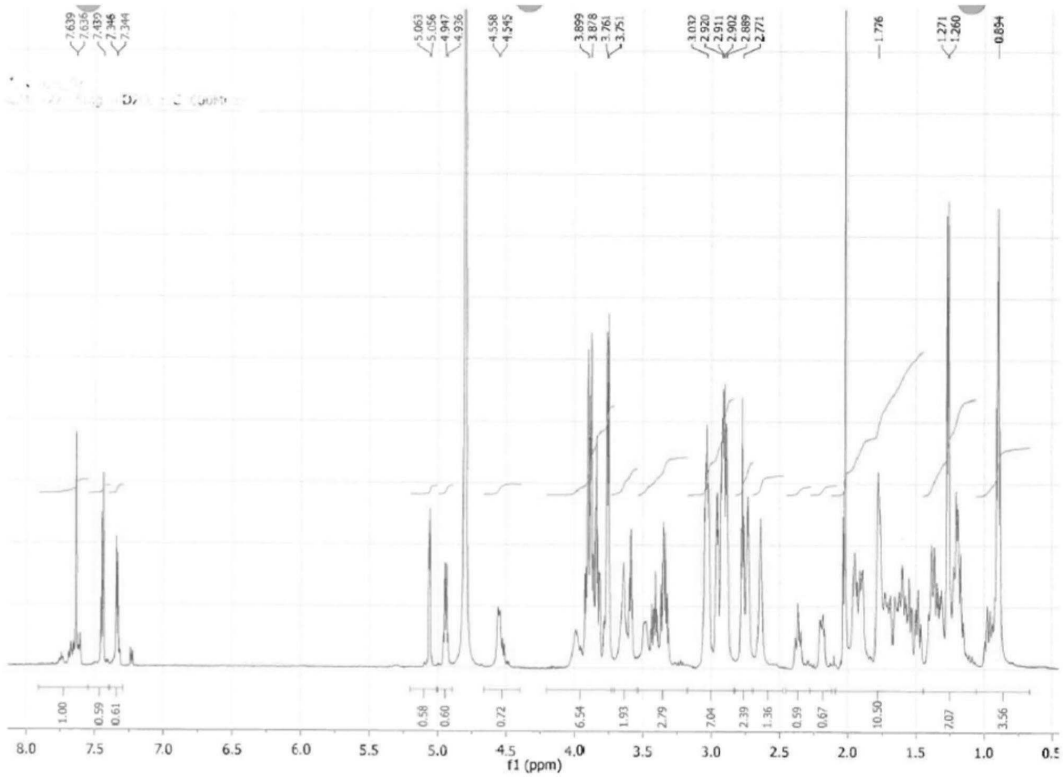
도면1b


2
PCC, 셀라이트
CH2Cl2
10
Na(OAc)3BH
11
(Alloc)2O
12
13
HCl, THF
14
Na(OAc)3BH
7
15
1. Bu3SnH, Pd(PPh3)4, AcOH
2. pH 9.5로의 NaOH 용액
16

도면2

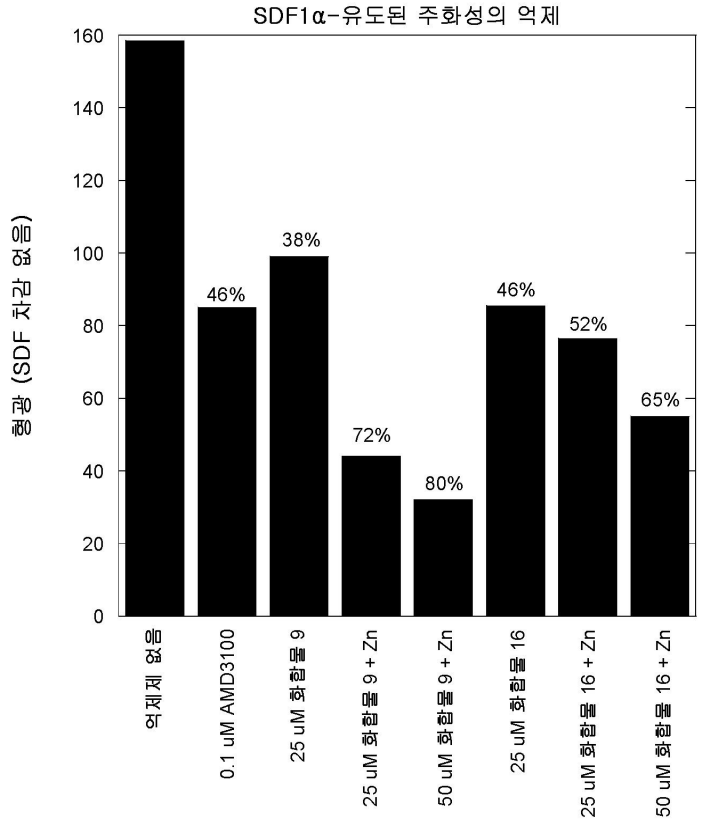


도면3



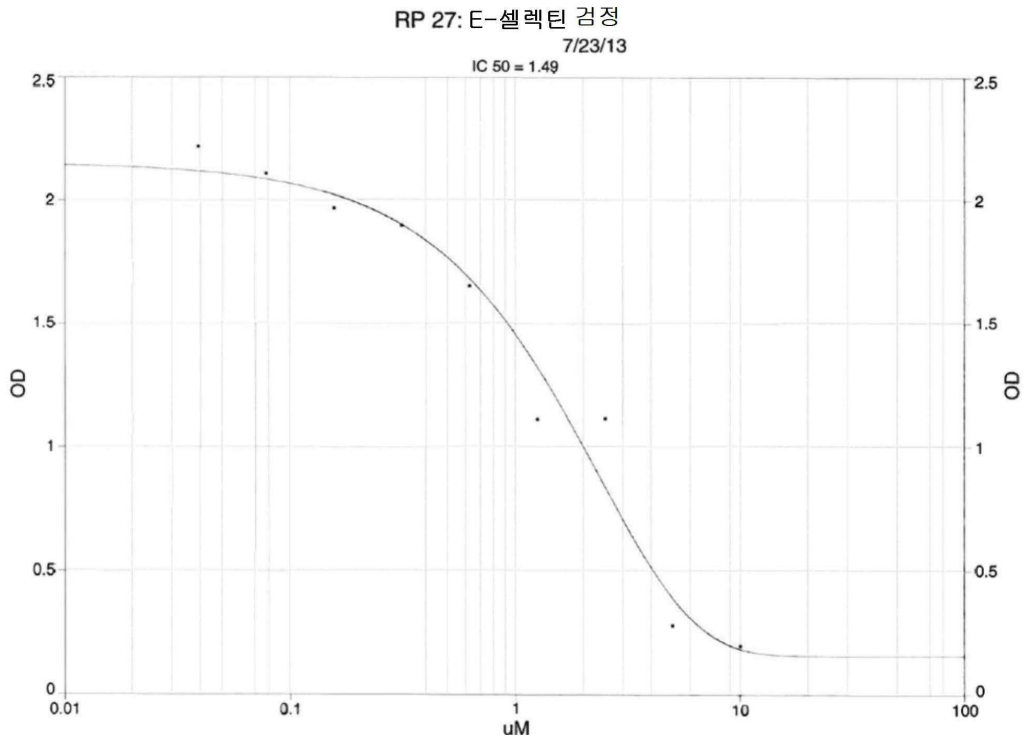
도면4

화합물 9 및 16에 의한 SDF-1-유도된 주화성의 억제



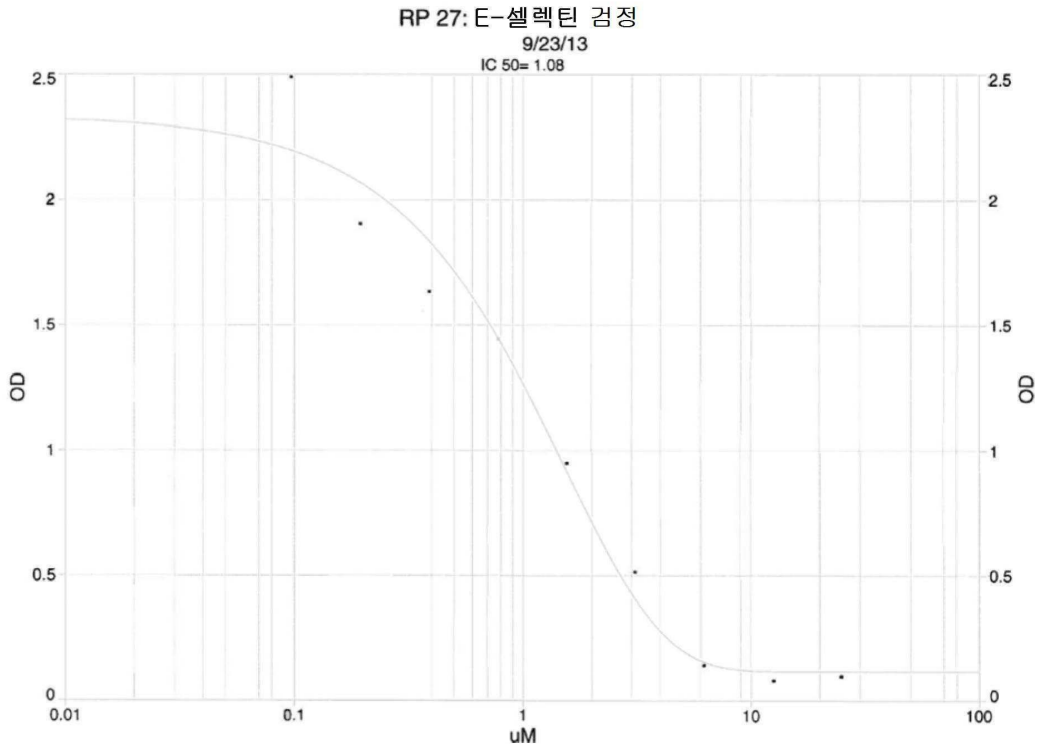
도면5a

화합물 9에 의한 E-셀렉틴의 억제

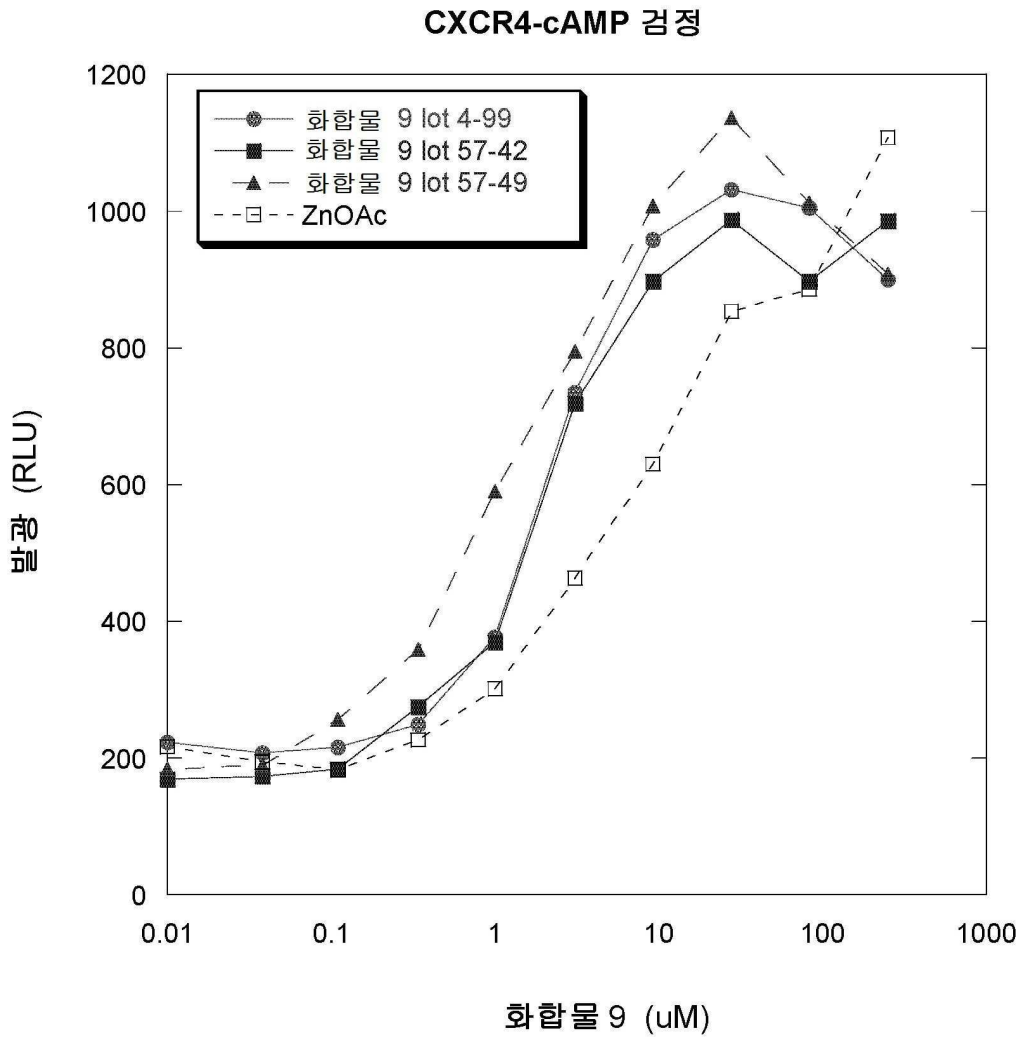


도면5b

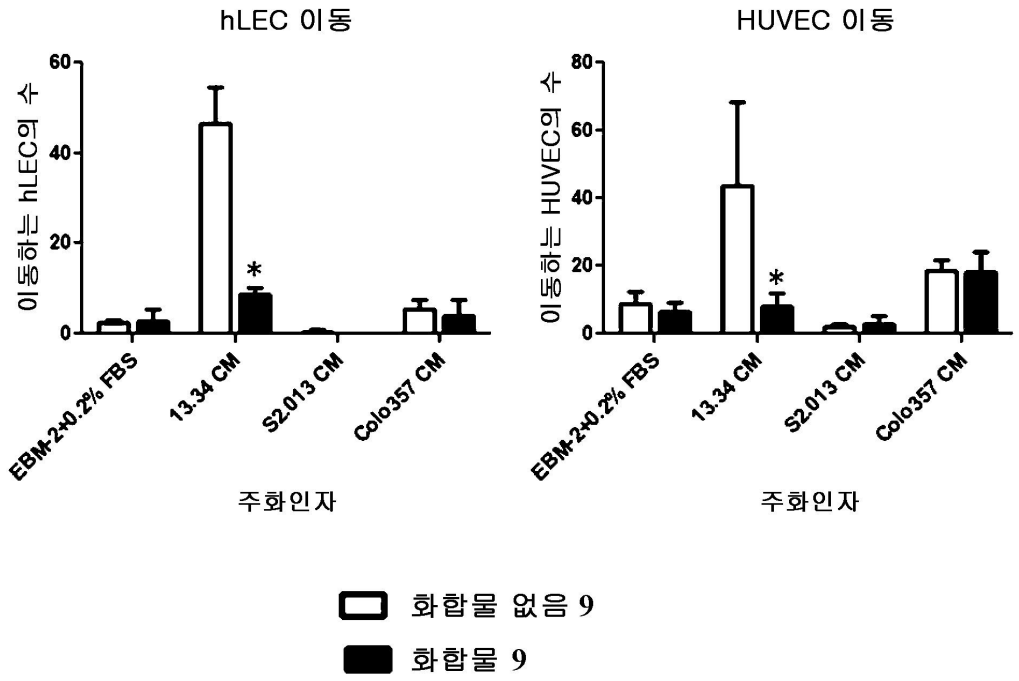
화합물 9에 의한 E-셀렉틴의 억제



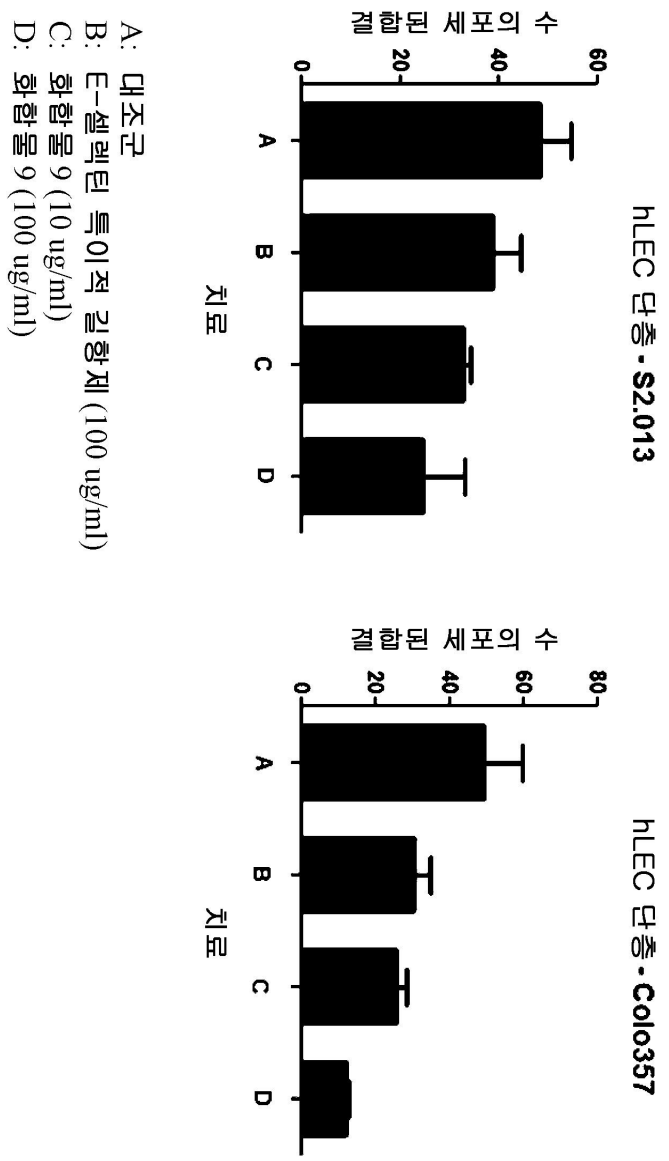
도면6


CXCR4-cAMP 검정
화합물 9 lot 4-99
화합물 9 lot 57-42
화합물 9 lot 57-49
ZnOAc
발광 (RLU)
0
200
400
600
800
1000
1200
0.01
0.1
1
10
100
1000
화합물 9 (uM)

도면7


hLEC 이동
이동하는 hLEC의 수
60
40
20
0
*
EBM-2+0.2% FBS
13.34 CM
S2.013 CM
Colo357 CM
주화인자
HUVEC 이동
이동하는 HUVEC의 수
80
60
40
20
0
*
EBM-2+0.2% FBS
13.34 CM
S2.013 CM
Colo357 CM
주화인자
화합물 없음 9
화합물 9

도면8



A: 대조군
B: E-셀렉틴 특이적 길항제 (100 ug/ml)
C: 화합물 9 (10 ug/ml)
D: 화합물 9 (100 ug/ml)

도면9

치료 후 35일에서의 데이터 (치료 종료시로부터 5일)

치료	동물	결절	양성 결절%	용해 면적 (용해 단위)
비히클	8	16	11/16 (69 %)	9.71 +/- 1.37
화합물 9	8	16	6/16 (37,5 %)	2.17 +/- 0.44
DTX	5	10	6/10 (60%)	6.04 +/- 0.81
화합물 9 + DTX	8	16	4/16 (25%)	1.17 +/- 0.15
E-셀렉틴 길항제	8	16	8/16 (50%)	6.88 +/- 0.49
E-셀렉틴 길항제 + DTX	8	16	6/16 (37,5%)	4.97 +/- 1.03
AMD3100	5	10	5/10 (50%)	3.43 +/- 0.44
AMD + DTX	5	10	3/10 (30%)	1.32 +/- 0.64