



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월20일

(11) 등록번호 10-2012164

(24) 등록일자 2019년08월13일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/505</i> (2006.01) <i>A61K 31/167</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61P 1/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 29/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7033195</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년05월15일<br/>         심사청구일자 2017년05월12일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년12월13일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0078582</p> <p>(43) 공개일자 2014년06월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/037895</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/158672<br/>         국제공개일자 2012년11월22일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/486,455 2011년05월16일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>         US20100105703 A1*<br/>         W02002080939 A2*<br/>         N Engl J Med*<br/>         *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자<br/>         이노베이션 파마슈티컬스 인코포레이티드<br/>         미국 매사추세츠 01915, 베버리, 수트 151-비, 커<br/>         밍스 센터 100</p> <p>(72) 발명자<br/>         스코트, 리차드, 더블유<br/>         미국, 펜실베이니아 19087, 래드너, 래드너-체스터<br/>         로드 엔.170<br/>         콜크작, 보제나<br/>         미국, 펜실베이니아 19087, 래드너, 래드너-체스터<br/>         로드 엔.170</p> <p>(74) 대리인<br/>         최덕규</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 점막염치료를 위한 조성물

### (57) 요약

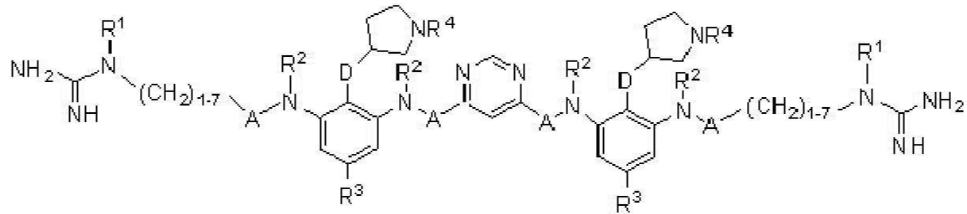
본 발명은 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 가지는 점막염의 치료 및/또는 예방방법을 제공하고, 또는 이의 조성물을 제공한다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

포유동물의 점막염 치료를 위해 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로:



III

상기 식에서,

각각의 A는 독립적으로 -C=O, -C=S, 또는 CH₂이고;

각각의 D는 독립적으로 O 또는 S이고;

각각의 R¹은 독립적으로 수소, C₁-₃알킬, C₁-₃알콕시, 할로, 또는 할로C₁-₃알킬이고;

각각의 R²는 독립적으로 수소, C₁-₃알킬, C₁-₃알콕시, 할로, 또는 할로C₁-₃알킬 이고;

각각의 R³은 독립적으로 수소, C₁-₄알킬, C₁-₄알콕시, 할로, 또는 할로C₁-₄ 알킬이고; 그리고

각각의 R⁴는 독립적으로 수소, C₁-₃알킬, C₁-₃ 알콕시, 할로, 또는 할로C₁-₃알킬;

인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 A가 -C=O인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 적어도 하나의 D가 O인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 R¹이 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로C₁-₃알킬인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 하나의  $R^1$ 이 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 각각의  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 적어도 하나의  $R^2$ 가 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 각각의  $R^3$ 이 독립적으로 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 각각의  $R^3$ 이 독립적으로 할로 $C_{1-3}$ 알킬인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 적어도 하나의  $R^3$ 이 트리플루오로메틸인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 적어도 하나의  $R^4$ 가 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서:

각각의 A가 독립적으로  $-C=O$ , 또는  $-C=S$ 이고;

각각의 D가 독립적으로 O 또는 S이고;

각각의  $R^1$ 이 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이고;

각각의  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 할로, 또는 할로메틸이고;

각각의  $R^3$ 이 독립적으로 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸이고; 그리고

각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸;

인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서:

각각의 A가  $-C=O$ 이고;

각각의 D가 O이고;

각각의  $R^1$ 이 독립적으로 수소, 할로, 또는 할로메틸이고;

각각의  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 또는 할로이고;

각각의  $R^3$ 이 독립적으로 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이고; 그리고

각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸;

인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서:

각각의 A가  $-C=O$ 이고;

각각의 D가 O이고;

각각의  $R^1$ 이 독립적으로 수소, 또는 할로이고;

각각의  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 또는 할로이고;

각각의  $R^3$ 이 독립적으로 메틸, 할로, 또는 할로메틸이고; 그리고

각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸, 할로, 또는 할로메틸;

인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서:

각각의 A가  $-C=O$ 이고;

각각의 D가 O이고;

각각의  $R^1$ 이 독립적으로 수소, 또는 할로이고;



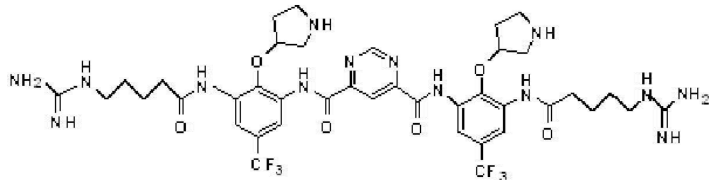
각각의  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 또는 할로이고;

각각의  $R^3$ 이 독립적으로 할로, 또는 할로메틸이고; 그리고

각각의  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 할로, 또는 할로메틸;

인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 18



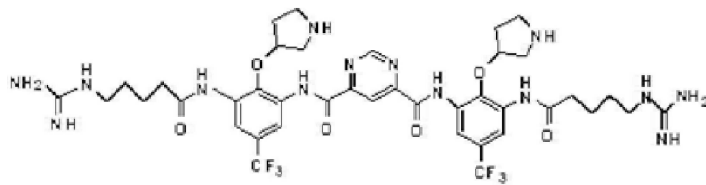
제1항에 있어서, 상기 화학식 III의 화합물이

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 20



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 팔리퍼민(palifermin)을 포함하는 포유동물의 점막염 치료를 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 하나 이상의 화합물 또는 이들의 약학적으로 수용가능한 염을 함유하는 점막염 치료 및/또는 예방방법, 또는 이들을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 구강궤양성 점막염(oral ulcerative mucositis)은 일반적으로, 고통스럽고, 암에 대하여 화학요법 및 방사선 치료의 투여-제한 독성(dose-limiting toxicity)을 가진다(참조: Sonis, Nat. Rev. Cancer, 2004, 4, 277-284; Keefe et al., Cancer, 2007, 109, 820-831; Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39; and Parulekar et al., Oral Oncol., 1998, 34, 63-71). 이 질병은 구강점막의 손상 및 궤양성 병변(ulcerative lesions)의 형성을 야기하는 것이 특징이다. 이는 영양섭취, 구강관리, 및 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있다(참조: Lalla et al., Dent. Clin. North Am., 2005, 49, 167-184; and Duncan et al., Head Neck, 2005, 27, 421-428). 점막염을 동반하는 궤양은 흔히 패혈증 또는 균혈증을 일으키는 구강 세균이 들어오는 입구가 된다. 조혈세포이식에 앞서 고투여 화학요법을 받는 환자에 대해, 구강점막염은 이식의 합병증을 가장 악화시킬 수 있다고 보고되었다(참조: Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39). 구강점막염 병변과 관련된 감염은 면역억제 기간 동안 생명을 위협하는 조직패혈증을 야기할 수 있다(참조: Rapoport et al., J. Clin. Oncol., 1999, 17, 2446-2453). 점막염은 병원입원기간 및 재입원 비율의 증가를 야기하고, 그리고 치료양생법(treatment regimens)의 중단 또는 이른 중지를 야기할 수 있다(참조: Pico et al., The Oncologist, 1998, 3, 446-451; Elting et al., Cancer, 2003, 98, 1531-1539). 점막염의 유병율은 가변적이고 질병 및 사용되는 치료법의 종류에 의존적이다. 중증도의 점막염은 대부분 방사선 치료를 받는 두경부 종양의 모든 환자에게 발병한다. 백혈병에 대한 유도치료 또는 골수이식에 대한 조건부 치료를 받는 환자들 중 4 분의 3 이상이 중증도의 점막염이 발병하는 것은 드문 일이 아니다(참조: Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39). 매년, 거의 6만명의 환자들이 두경부암을 진단받고, 극심한 점막염은 이러한 두경부암을 치료하는 환자의 최대 92%까지 발병한다(참조: Parulekar et al., Oral Oncol., 1998, 34, 63-71; Sonis et al., Cancer, 85, 2103-2113). 점막독성 발병의 위험이 낮은 것으로 간주되는 양생법에서조차, 발생률의 범위는 10-15%일 수 있고, 화학요법 중인 환자의 다수가 점막염을 겪게 된다(참조: Rubenstein et al., Cancer, 2004, 100, 2026-2046). 삶의 질 문제 이외에, 환자당 \$17,000로 추정되는, 증가된 입원기간, 의학적 치료 및 투약과 관련된 구강점막염에 대한 의료급여 재원 및 비용의 상당한 영향이 있다(참조: Nonzee et al., Cancer, 2008, 113, 1446-1452).

[0003] 원래, 화학요법 또는 방사선치료법과 관련된 점막염은 대사회전속도 때문에 특히 연약하다고 믿어지는 소화관의

기저상피세포의 직접적 세포독성의 결과라고 믿어져왔다. 점막염의 병리생물학은 더 복잡해지고 그리고 상피 및 하부 층과 섬유아세포(fibroblasts), 내피(endothelium) 및 세포의 기질1을 포함하는 점막 구성요소 사이의 상호작용과 연관된다는 것은 명백해졌다. 상호의존적 다섯 단계는 구강점막염과 관련된 병리생물학에 대해 설명되었고, 화학요법 및 방사선-유도 병변 사이의 유사한 것으로 나타난다. 초기 상태는 DNA 손상, 활성산소 종 발생 및 기저상피세포사가 특징이다. 이러한 사건은 NF- $\kappa$ B 및 p53을 포함한 다양한 전사인자 및 신호전달경로의 1차 활성화를 야기한다. NF- $\kappa$ B 활성화는 종양괴사인자(TNF), 인터류킨-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 인터류킨-6(IL-6) 및 점막 보전에 영향을 미치는 다른 유전자를 포함하는 선동적 시토카인(inflammatory cytokines)의 생성을 야기한다(Sonis, Nat. Rev. Cancer, 2004, 4, 277-284; and Sonis, Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2002, 13, 380-390). 이러한 인자 및 시토카인은 암 치료 중 점막염을 겪는 환자의 점막 및 혈액에서 확인된다(Hall et al., Exp. Hematol., 1995, 23, 1256-1260; and Ferrar et al., Haematologica, 1998, 83, 1082-1087). 사이클로-옥시제나아제-2(COX-2) 및 미토겐-활성 단백질 키나아제 신호(예를 들어, p38)와 같이 프로-염증 매개체 및 형질도입 경로를 활성화시키는 양성 피드백 루프를 통해 1차 반응은 증폭된다. 동시에, 이 프로-염증 반응은 MMP-1 및 MMP-3를 포함하는 추가적 조직손상을 야기하는 매트릭스 메탈로프로테이나아제의 활성을 야기하는 염증의 캐스케이드를 개시한다(Tadashi, Modern Rheumatol., 2006, 16, 197-205). 궤양은 그런 다음 점막 상피를 손상시키고 세균의 출입 및 이주의 입구를 만든다. 이는 임상적으로 중요한 단계이고, 이때 환자는 상당한 통증 및 쇠약을 겪는다. 세균의 세포막 및 세포벽 요소인 리포폴리사카라이드(LPS) 및 리포테이코산(LTA)은 프로-염증 시토카인 분비 및 세포 손상을 자극하는 대식세포(macrophages) 침입과 상호작용한다(Sonis, Oral Oncol., 1998, 34, 39-43). 심한 경우에, 균혈증 및 패혈증을 야기하는 하부 맥관구조를 통해 세균이 조직으로 확산될 수 있는 위험이 있다. 마지막으로 치료는 재상피화 및 정상 점막 보전의 복원을 야기하는 세포외기질의 신호를 통해 발생한다.

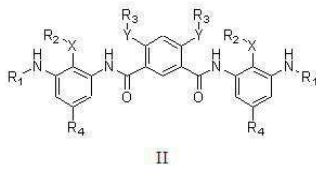
[0004] 구강 내 왕성한 세균, 균류 및 바이러스를 기반으로 한 많은 연구에서 구강 미생물이 점막염의 주된 원인의 중요한 요인이 아닐지라도 질병의 추이에 영향을 끼칠 수 있다고 결론을 내렸다(Sonis, Oral Oncol., 2009, 45, 1015-1020). 햄스터와 인간의 구강미생물은 상당히 유사하고, 햄스터 점막염 모델에서 점막염의 발생보다 뒤쳐지는 궤양 내 세균 양의 증가가 있다(Sonis, Oral Oncol., 2009, 45, 1015-1020). 이러한 결과는 드리이빙 점막염에서의 세균수의 주된 역할을 뒷받침하지 않으나, 그러나 오히려 차후의 균혈증, 열, 및 심각한 감염 및 패혈증의 위험을 증가시키는 세균의 이주에 유리한 환경이 되는 궤양에 일치한다. 비록 항균(anti-bacterial) 및 항진균성(anti-fungal) 치료가 구강점막염 치료에 효과적이지 않다고 입증되었지만(참조: Donnelly et al., Lancet Infect. Dis., 2003, 3, 405-412; 및 El-Sayed et al., J. Clin. Oncol., 2002, 20, 3956-3963), 질병의 말기에 질병의 열 및 감염을 조절하는 측면에서 중요할 수 있다.

[0005] 구강점막염의 빈도, 심각도 및 암치료를 견디는 환자의 능력에 미치는 영향에도 불구하고, 현재 구강점막염 예방 또는 치료에 대한 오로지 하나의 승인된 약이 있다. 팔리퍼민(palifermin)(참조: Kevivance®, recombinant human keratinocyte growth factor-1)은 악성 혈액 종양을 겪어 줄기세포이식을 받는 환자가 점막염의 조짐을 보이는 경우에 대해 사용되도록 승인된 약이다. 팔리퍼민의 효험은 점막 상피 세포증식 효과 및/또는 TNF의 하향조절을 포함하는 시토카인 프로파일의 변경에 대해 관련될 수 있다(참조: Logan et al., Cancer Treatment Rev., 2007, 33, 448-460). 팔리퍼민(palifermin)은 항종양성치료(antineoplastic treatment)에 대한 성장인자의 잠재적 영향에 대한 부분적 고려 때문에 널리 사용되지 않는다. 그러므로 점막염 치료는 대체로 일시적 처방이다. 이용가능한 약으로는 국부진통제(리도카인), 배리어장치(Gelclair), 또는 구강청결제(Caphosol)가 있다. 전신진통제는 증상 조절에 사용되고, 항생물질은 1차 감염 및 점막염 관련 균혈증 및 패혈증을 조절하기 위해 사용된다. 점막염 치료에 사용되도록 의도된 또 다른 약으로는 NX002가 있고, 이는 AMP-18로부터 파생된 펩티드이다(참조: U.S. Patent Nos. 7,910,543 and 7,629,317).

[0006] 계통발생적 스펙트럼에 걸쳐 유기체로부터 고립된 항미생물성(Antimicrobial) 펩티드(AMPs)는 선천적 면역 시스템의 부분을 형성하고, 많은 종에서 미생물 감염에 대항하는 첫 번째 방어선을 제공한다. 이는 보통 작은 (12-80개의 아미노산) 양이온 양친매성물질(cationic amphiphiles)이고, 이는 다양한 병원체에 대한 보호를 제공한다. AMPs에 관찰된 다양성에도 불구하고, 이는 매우 친매성의 위상(topologies)을 취하고, 그 위상에서 친수성 및 소수성 측쇄는 분자의 반대 영역 또는 면으로 분리한다. 일반적으로 이 양친매성 토폴로지는 미생물 사멸을 야기하는 세포막으로 삽입 또는 그 세포막의 중단을 위해 필수적이라고 믿어져왔다(Zaslloff, Nature, 2002, 415, 389-395). AMPs는 메커니즘이 독성 물질에 대한 저항을 야기하는 세균 반응을 좌절시킨다는 것을 암시하는 진화의 시간 동안 세균 감염에 대한 효과적인 무기로 남아있다. 이 전제는 펩티드의 거의 치사량에 가까운 농도의 존재 하에 세균의 다양한 계대배양 후 AMPs의 작용에 대한 주목할 만한 저항이 발생하지 않았다는 직접적인 실험 데이터에 의해 뒷받침된다(Gazit et al., Biochemistry, 1995, 34, 11479-11488; and Pouny et al.,

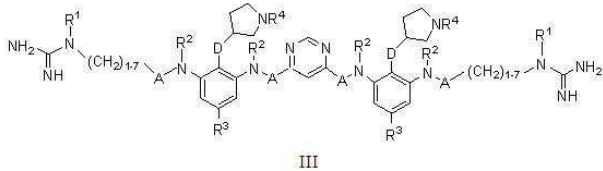


/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



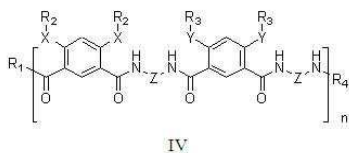
상기 식에서: X는 O 또는 S이고; Y는 O 또는 S이며; R<sub>1</sub>은 H 또는 -C(=O)-A이고, 여기서 A는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고; R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고; R<sub>3</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고; 그리고 R<sub>4</sub>는 H, -B, 또는 -C(=O)-O-B이고, 여기서 B는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이다.

본 발명은 또한, 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

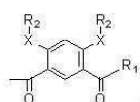


상기 식에서: 각각의 A는, 독립적으로, -C=O, -C=S, 또는 CH<sub>2</sub> 이고; 각각의 D는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, 수소, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시, 할로, 또는 할로C<sub>1-3</sub>알킬이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 수소, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시, 할로, 또는 할로C<sub>1-3</sub>알킬이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, 할로, 또는 할로C<sub>1-4</sub>알킬이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 수소, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시, 할로, 또는 할로C<sub>1-3</sub>알킬이다.

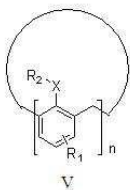
본 발명은 또한, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



상기 식에서: n은 1 내지 10이고; X는 O 또는 S이고; Y는 O 또는 S이고; Z는 하나의 결합, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬, 또는 1,4-시클로헥실이고; R<sub>1</sub>은 NH<sub>2</sub> 또는NH-A이고, 여기서 A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬이고, 여기서 A는 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고; R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고; R<sub>3</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>3</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고; R<sub>4</sub>는 H 또는



[0022] 본 발명은 또한, 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

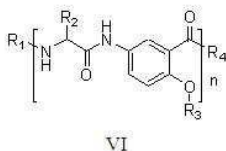


[0023]

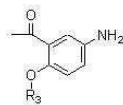
[0024] 상기 식에서: n은 2-8이고; X는 하나의 결합, O 또는 -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-이고; R<sub>1</sub>은 -A 또는 -O-A이고, 여기서 A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고; 그리고 R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된다.

[0025]

본 발명은 또한, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0026]



[0027]

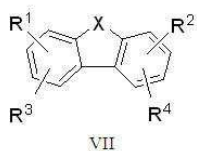
상기 식에서: n은 2 내지 10이고; R<sub>1</sub>은 H 또는 이고; R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고; R<sub>3</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬,

여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 로 임의로 치환되고; R<sub>4</sub> 는 OH, NH<sub>2</sub> 또는 이고, 여기서 A는 OH 또는 NH<sub>2</sub>이다.



[0028]

본 발명은 또한, 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

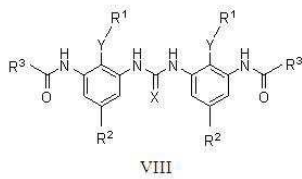


[0029]

[0030]

상기식에서: X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족이고; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 카보사이클(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이고; 각각의 R<sup>5</sup> 및 각각의 R<sup>6</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 방향족, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기(free base) 또는 염 형태(salt form)이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 8이다.

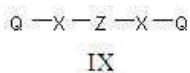
[0031] 본 발명은 또한, 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0032]

[0033] 상기식에서: X는 O 또는 S이고; 각각의 Y는, 독립적으로, O, S, 또는 N이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, H, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 또는 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, Y와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고; 각각의 R<sup>2</sup>은, 독립적으로, H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이고; 그리고 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

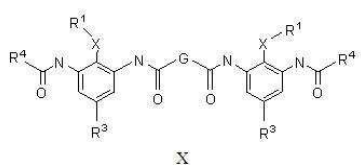
[0034] 본 발명은 또한, 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0035]

[0036] 상기식에서: Z는 또는 페닐이고; 각각의 Q는, 독립적으로, 또는 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 b는, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의 X는, 독립적으로, O, S, 또는 N이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, H, -NH-R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 이고, 여기서 각각의 r은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 각각의 w는, 독립적으로, 1 내지 3이고, 그리고 각각의 y는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, H, -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> 또는 고, 여기서 각각의 p는, 독립적으로, 1 내지 6이고, 그리고 각각의 q는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 그리고 각각의 R<sup>5</sup>는, 독립적으로, H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

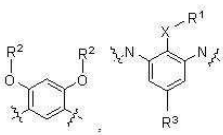
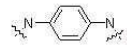

[0037] 본 발명은 또한, 화학식 X의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0038]

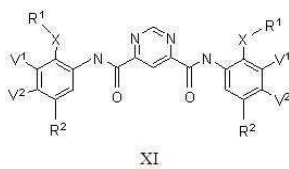


[0039]

상기식에서: G는 , 또는 이고; 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이며; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, , 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의 R<sup>3</sup>은, 독립적으로, H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0040]

본 발명은 또한, 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



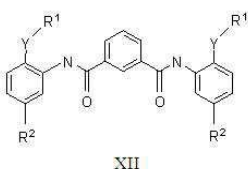
[0041]

[0042]

상기식에서: 각각의 X는, 독립적으로, O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이며, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고, 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 p는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각각의 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각각의 V<sup>1</sup>은, 독립적으로, -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기서 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 또는 각각의 V<sup>1</sup>은 H이고, 그리고 각각의 V<sup>2</sup>는, 독립적으로, -S-R<sup>5</sup>이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0043]

본 발명은 또한, 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

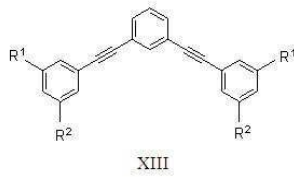


[0044]

[0045]

상기식에서: 각각의 Y는, 독립적으로, O, S, 또는 NH이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 그리고 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다.

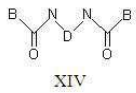
[0046] 본 발명은 또한, 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0047]

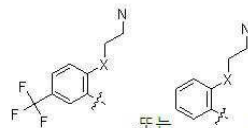
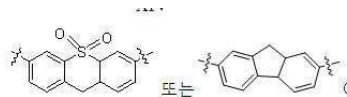
[0048] 상기식에서: 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0049] 본 발명은 또한, 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



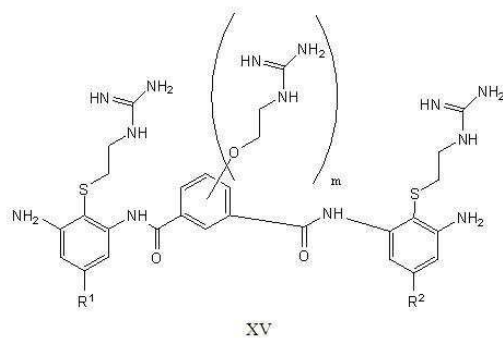
[0050]

[0051] 상기식에서: D는



각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4), 이고; 각각의 B는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  (여기서

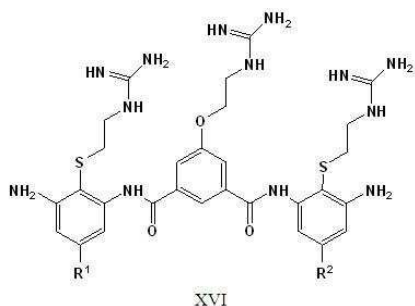
[0052] 본 발명은 또한, 화학식 XV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0053]

[0054] 상기식에서:  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-10}$  알킬이고;  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-10}$  알킬이며; 그리고 m은 1 또는 2이다.

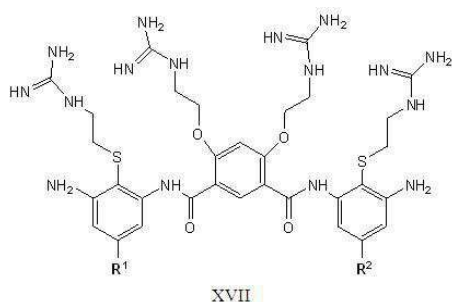
[0055] 본 발명은 또한, 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0056]

[0057] 상기식에서:  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이고; 및  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다.

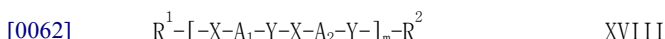
[0058] 본 발명은 또한, 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0059]

[0060] 상기식에서:  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이고; 및  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다.

[0061] 본 발명은 또한, 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

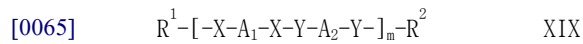


[0063] 상기식에서: 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ ,  $-N(R^8)N(R^8)-$ , O, 또는 S이고; 각각의 Y는, 독립적으로, C=O, C=S, O=S=O,  $-C(=O)C(=O)-$ , 또는  $-CR^aR^b-$ 이며; 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 각각의  $R^8$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는 각각의  $A_1$ 은, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 그리고 각각의  $A_2$ 는  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 상기식에서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는 각각의  $A_2$ 는 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이며, 상기식에서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 및  $R^2$ 는  $-X-A_1-Y-R^{11}$ 이며, 상기식에서  $R^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이거나; 또는 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 하나의 단일결합이고; 또는  $R^1$ 은  $-Y-A_2-X-R^{12}$ 이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 및  $R^2$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하

나의 NPL기이며; 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$  이고, 상기식에서: 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$  는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$  는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; 각각의  $U^{NPL}$ 는, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>3</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부(nonequivalent termini)를 가지고 있는 기(group)는 두 가지의 가능한 배향(orientation)을 채택할 수 있으며; 각각의  $LK^{NPL}$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}$  및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 이고, 상기식에서: 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$  는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=N-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며; 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -NHC(=O)-알킬, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 각각의 R<sup>c</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 각각 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬에 의해 임의로 치환되고; 또는 N 원자를 가지는 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착

된 형태이고( $R^d$  and  $R^e$  together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-membered heterocycloalkyl); 각각의  $LK^{PL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}-$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의  $pPL$ 은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의  $q1PL$  및  $q2PL$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고  $m$ 은 1 내지 약 20의 정수이다.

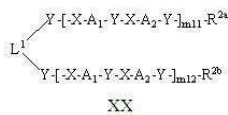
[0064] 본 발명은 또한, 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0066] 상기식에서: 각각의  $X$ 는, 독립적으로,  $NR^8$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $-N(R^8)N(R^8)-$ ,  $-N(R^8)-(N=N)-$ ,  $-(N=N)-N(R^8)-$ ,  $-C(R^7R^{7'})NR^8-$ ,  $-C(R^7R^{7'})O-$ , 또는  $-C(R^7R^{7'})S-$ 이고; 각각의  $Y$ 는, 독립적으로,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $O=S=O$ ,  $-C(=O)C(=O)-$ ,  $C(R^6R^{6'})C=O$ , 또는  $C(R^6R^{6'})C=S$ 이며; 각각의  $R^8$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 각각의  $R^7$  및 각각의  $R^{7'}$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 또는  $R^7$  및  $R^{7'}$ 은 모두  $-(CH_2)_p-$  형태(form)이고, 여기서  $p$ 는 4 내지 8이고; 각각의  $R^6$  및 각각의  $R^{6'}$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 또는  $R^6$  및  $R^{6'}$ 은 모두  $-(CH_2)_2NR^{12}(CH_2)_2-$  형태이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소,  $-C(=N)CH_3$ , 또는  $-C(=NH)-NH_2$ 이고; 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은, 독립적으로, 임의로 치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A_1-X-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$ 은 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는  $s-X-A'-X-R^1$ 이고, 여기서  $A'$ 는  $C_3-C_8$  시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고 그리고 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고, 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이거나; 또는  $R^1$ 은  $-Y-A'$ 이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A'$ 이며, 여기서 각각의  $A'$ 는, 독립적으로,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고 그리고 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일결합 형태이고; 각각의 NPL은, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이고, 상기식에서: 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 은, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 은, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아틸, 및 헤테로아틸은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고; 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^3-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며; 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}-$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,

아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 각각의 PL은, 독립적으로, 할로, 하이드록시, 메톡시, 메틸, 메톡시메틸, 폴리오메틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 이고, 상기식에서: 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 및 알콕시이고; 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  $NR^5$ , -C(=O)-, -C(=O)- $NR^5$ -, -C(=O)-N=N- $NR^5$ -, -C(=O)- $NR^5$ -N=N-, -N=N- $NR^5$ -, -C(=N-N( $R^5$ ))-, -C(=N- $NR^5$ )-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)(O)-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)- $NR^5$ -O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며; 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -NHC(=O)-알킬, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>Re, 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>Re, 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고 m은 1 내지 약 20의 정수이다.

[0067] 본 발명은 또한, 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



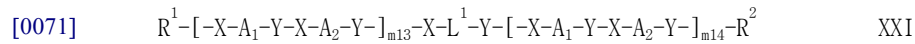
[0068]

[0069] 상기식에서: 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ 이고; 각각의 Y는 C=O이며; 각각의  $R^8$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 각각의 A<sub>2</sub>는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의 A<sub>1</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서 각각의 A<sub>1</sub>는 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 각각의  $R^2$  및  $R^{2a}$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 하나의 NPL기 또는 -X-A<sub>1</sub>-Y-R<sup>11</sup>이고, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;  $L^1$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬, V, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V이고, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이고; 각각의 NPL기는, 독립적으로, -B(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -(NR<sup>3'</sup>)<sub>q1NPL</sub>-U<sup>NPL</sup>-LK<sup>NPL</sup>-(NR<sup>3'</sup>)<sub>q2NPL</sub>-R<sup>4'</sup>이고, 상기식에서: 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬,

할로, 또는 할로알킬이고; 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>3</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 모두 채택할 수 있으며; 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐 에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub> 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 폴리옥시메틸렌, 또는 -(NR<sup>5'</sup>)<sub>q1PL</sub>-U<sup>PL</sup>-LK<sup>PL</sup>-(NR<sup>5''</sup>)<sub>q2PL</sub>-V이고, 상 기식에서: 각각의 R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, 및 R<sup>5''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의 U<sup>PL</sup>은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=N-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며; 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -NHC(=O)-알킬, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 위한 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 각각의 R<sup>c</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는 N 원자를 가지는 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착된 형태이고; 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; m11은 1 내지 약 20의 정수이고; 그리고 m12는 1 내지 약 20의 정수이다.



[0070] 본 발명은 또한, 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0072] 상기식에서: 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ 이고; 각각의 Y는 C=O이며; 각각의  $R^8$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 각각의  $A_2$ 는 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은  $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A_1-Y-R^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이거나; 또는 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일결합이고; 또는  $R^1$ 은  $-Y-A_2-X-R^{12}$ 이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;  $L^1$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_{1-10}$ 알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬, V, 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이며; 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-NHC(=O)-$ 알킬,  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 치환된 아틸기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아틸이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설폰일, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아틸기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설폰일, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이고, 상기식에서: 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이며; 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^3-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고; 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 이고, 상기식에서: 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,



$-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^5-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^5-O-$ , 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있고; 각각의  $R^c$ 는, 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 하나 이상의 치환기에 의해 각각 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;  $R^d$  및  $R^e$ 는, 독립적으로, H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬에 의해 임의로 치환되거나; 또는 N 원소를 가지는  $R^d$  및  $R^e$ 는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착된 형태이고; 각각의  $LK^{PL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}-$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고; 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; m13은 1 내지 약 10의 정수이고; 그리고 m14는 1 내지 약 10의 정수이다.

[0073] 본 발명은 또한, 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0074]  $R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2$  XXII

[0075] 상기식에서: X는  $NR^8$ ,  $-NR^8NR^8-$ , C=O, 또는 O이고; Y는  $NR^8$ ,  $-NR^8NR^8-$ , C=O, S, 또는 O이고;  $R^8$ 은 수소 또는 알킬이며; Z는 C=O, C=S, O=S=O,  $-NR^8NR^8-$ , 또는  $-C(=O)C(=O)-$ 이고;  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성(polar, PL)기, 하나 이상의 비극성(non-polar, NPL)기, 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은 (i) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $R^2$ 은  $-X-A_1-X-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$ 은 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (ii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $R^2$ 은  $-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는 상기에서 정의된 것처럼 이들 각각은 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (iii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $R^2$ 은  $-X-A'-X-R^1$ 이고, 여기서 A'는 아릴 또는 헤테로아릴이고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (iv) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $R^2$ 은  $-X-A_1-X-Z-Y-A'-Y-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$ 은 상기에서 정의된 것과 같고, A'는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 그리고 각각의  $A_1$  및 A' 는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기 (NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (v)  $-Z-Y-A'$  이고 그리고  $R^2$ 은 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 여기서 A'는 아릴 또는 헤테로아릴이고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기 (NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (vi)

$-Z-Y-A'$ 이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A''$ 이고, 여기서  $A'$  및  $A''$ 는, 독립적으로, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 그리고 각각의  $A'$  및  $A''$ 는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (vii)  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 하나의 극성기(PL) 또는 하나의 비극성기(NPL)이거나; 또는 (viii)  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일결합 형태이고; NPL은  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 인 비극성기이고, 상기식에서:  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;  $U^{NPL}$ 은 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR_3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^3O-$ ,  $-R^3S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 개의 가능한 배향을 채택할 수 있고; 상기  $-(CH_2)_{pNPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;  $pNPL$ 은 0 내지 8이고;  $q1NPL$  및  $q2NPL$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 인 하나의 극성기이고, 상기식에서:  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;  $U^{PL}$ 은 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^5O-$ ,  $-R^5S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^5-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고; V는 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고; 상기  $-(CH_2)_{pPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;  $pPL$ 은 0 내지 8이고;  $q1PL$  및  $q2PL$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고  $m$ 은 1 내지 약 20이다.

[0076] 본 발명은 또한, 화학식 XXIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0077]  $R^1-[-A_1-W-A_2-W-]_m-R^2$                       XXIII

[0078] 상기식에서:  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 상기식에서: (i)  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (ii)  $A_1$  또는  $A_2$  중 하나는 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 그리고  $A_1$  또는  $A_2$  중 다른 하나는  $C\equiv C(CH_2)_pC\equiv C$ -기(group)이고, 여기서  $p$ 는 0 내지 8이고, 그리고 상기  $-(CH_2)_p-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되고; W는 부재하거나, 또는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , 또는  $-C\equiv C-$ 을 나타내고;  $R^1$ 은 (i) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기(NPL)이고, 그리고  $R^2$ 는  $A_1-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$ 은 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (ii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기(NPL)이고, 그리고  $R^2$ 는  $A_1-W-A_2-R^1$ 이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의

비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (iii) A'-W- 이고, 그리고 R<sup>2</sup>는 -A1-W-A'이고, 여기서 A'는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (iv) A'-W- 이고 그리고 R<sup>2</sup>는 -A'이며, 여기서 A'는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는 (iv) R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 모두 하나의 단일결합 형태이고; NPL은 독립적으로 -B(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -(NR<sup>3'</sup>)<sub>q1NPL</sub>-U<sup>NPL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>-(NR<sup>3''</sup>)<sub>q2NPL</sub>-R<sup>4</sup>인 비극성기이고, 상기식에서: R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, 및 R<sup>3''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; R<sup>4</sup>는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고; U<sup>NPL</sup>은 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -(C=O)-, -(C=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -(C=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, N=N-NR<sup>3</sup>-, C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, C(=O)S-, C(=S)-, O-P(=O)<sub>2</sub>O-, R<sup>3</sup>O-, R<sup>3</sup>S-, S-C=N- 또는 (C=O)NR<sup>3</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며; 상기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 알킬렌 사슬은 하나 이상의 알킬, 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고; pNPL은 0 내지 8이고; q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0 내지 2이고; PL 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는 (NR<sup>5'</sup>)<sub>q1PL</sub>-U<sup>PL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-(NR<sup>5'</sup>)<sub>q2PL</sub>-V인 하나의 극성기이고, 상기식에서: R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, 및 R<sup>5''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; U<sup>PL</sup>은 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -(C=O)-, -(C=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -(C=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, N=N-NR<sup>5</sup>-, C(=N-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, C(=S)-, O-P(=O)<sub>2</sub>O-, R<sup>5</sup>O-, R<sup>5</sup>S-, S-C=N-, 또는 (C=O)NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며; V는 니트로, 시아노, 아미노, 수산기, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 수산기, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고; 상기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고; pPL은 0 내지 8이며; q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0 내지 2이고; 그리고 m은 1 내지 약 25이다.

[0079] 본 발명은 또한, 화학식 XXIV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0080] 
$$R^1-X-A_1-X-Y-A_2-Y-X-A_1-X-R^2 \quad \text{XXIV}$$

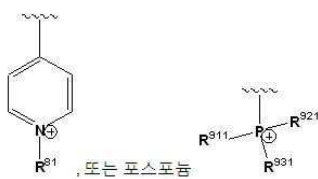
[0081] 상기식에서: X는 NR<sup>8</sup>, O, S, 또는 -N(R<sup>8</sup>)N(R<sup>8</sup>)-이고; Y는 C=O, C=S, 또는 O=S=O이며; R<sup>8</sup>은 수소 또는 알킬이고; A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; R<sup>1</sup>은 하나의 극성기(PL) 또는 하나의 비극성기(NPL)이고; R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>이고; NPL은 -B(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -(NR<sup>3'</sup>)<sub>q1NPL</sub>-U<sup>NPL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>-(NR<sup>3''</sup>)<sub>q2NPL</sub>-R<sup>4'</sup>인 비극성기이고, 상기식에서: R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, 및 R<sup>3''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고; U<sup>NPL</sup>은 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -(C=O)-, -(C=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -(C=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -R<sup>3</sup>O-, -R<sup>3</sup>S-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)NR<sup>3</sup>-

O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며; 상기  $-(CH_2)_{pNPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고; pNPL은 0 내지 8이며; q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^5)_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^5)_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 상기식에서:  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;  $U^{PL}$ 은 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)(O)_2-$ ,  $-R^5O-$ ,  $-R^5S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^5-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고; V는 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고; 상기  $-(CH_2)_{pPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고; pPL은 0 내지 8이고; 그리고 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이다.

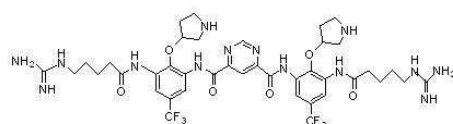
[0082] 본 발명은 또한, 화학식 XXV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0083]  $A-(B)_{m1}-(D)_{m1}-H$  XXV

[0084] 상기식에서: A는 사슬 전달제(chain transfer agent)의 잔류물(residue)이고; B는  $-(CH_2-C(R^{11})(B_{11}))_n-$ 이며, 여기서 B<sub>11</sub>는  $-X_{11}-Y_{11}-Z_{11}$ 이고, 여기서 X<sub>11</sub>은 카르보닐 ( $-C(=O)-$ ) 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고; 또는 X<sub>11</sub>은 부재하고; Y<sub>11</sub>은 0, NH, 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고; 또는 Y<sub>11</sub>은 부재하고; Z<sub>11</sub>은  $-Z_{11A}-Z_{11B}$ 이고, 여기서 Z<sub>11A</sub>는 알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 임의로 치환되고; 또는 Z<sub>11A</sub>는 부재하고; 그리고 Z<sub>11B</sub>는 -구아니디노, -아미디노,  $N(R^3)(R^4)$ , 또는  $N^+(R^3)(R^4)(R^5)$ 이고, 여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 아미노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 또는 아르알킬이고; 또는 Z<sub>11</sub>은 피리디니움



이고, 여기서 R<sup>81</sup>, R<sup>911</sup>, R<sup>921</sup>, 및 R<sup>931</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; R<sup>11</sup>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이며; D는  $-(CH_2-C(R^{21})(D_{21}))_n-$ 이고, 여기서 D<sub>21</sub>은  $-X_{21}-Y_{21}-Z_{21}$ 이고, 여기서 X<sub>21</sub>은 카르보닐 ( $-C(=O)-$ ) 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고; 또는 X<sub>21</sub>은 부재하고; Y<sub>21</sub>은 0, NH, 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고, 또는 Y<sub>21</sub>은 부재하고; Z<sub>21</sub>은 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아릴, 또는 아르알킬이고, 이들 각각은 임의로 치환되고; R<sup>21</sup>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; 상기 D의 몰 분율인 m<sub>1</sub>은 약 0.1 내지 약 0.9이고; 그리고 상기 B의 몰 분율인 n<sub>1</sub>은 1-m<sub>1</sub>이고; 여기서 상기 화합물은 B 및 D의 랜덤 공중합체이고, 여기서 상기 공중합체는 약 5 내지 약 50의 중합도를 가진다.



[0085] 본 발명은 또한, 의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이

필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

- [0086] 일부 구체예에 있어서, 상기 여기서 설명된 화합물, 또는 이들을 포함하는 조성물은 팔리퍼민(palifermin)과 같은 다른 치료제, 또는 점막염 치료 및/또는 예방을 위해 이를 포함하는 조성물과 결합할 수 있다.
- [0087] 일부 구체예에 있어서 본 발명의 점막염의 치료 및/또는 예방 방법은 암에 대한 화학요법 및 방사선 치료를 받는 환자에 사용될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 줄기세포이식 전 고투여 화학요법을 받고 있거나 받을 것이다. 일부 구체예에 있어서, 상기 환자는 두경부 종양에 대한 방사선 치료를 받고 있거나 받을 것이다. 일부 구체예에 있어서, 상기 환자는 백혈병에 대한 유도 치료를 받고 있거나 받을 것이다. 일부 구체예에 있어서, 상기 환자는 골수이식에 대한 전처치(conditioning regimens)를 받고 있거나 받을 것이다. 일부 구체예에 있어서, 상기 환자는 기저 상피 세포사를 경험하고 있거나 경험할 것이다.
- [0088] 본 발명은 또한 점막염 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 쓰이는 본 발명의 화합물 및 조성물의 용도와 관련된 것이다.
- [0089] 본 발명은 또한 점막염 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0090] 다르게 정의되지 않는 한, 모든 기술적이고 과학적인 용어는 기재된 구체예가 속하는 분야의 기술자들에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0091] 본 발명에서 사용되는, 용어 “포함하는(comprising)” (및 “포함하다(comprise(s)”, “포함된(comprised)”과 같은 포함하는 뜻을 가지는 모든 형태), “가지는(having)” (및 “~을(를) 가지는”, “~들을(를) 가지는”과 같은 가진다는 뜻의 모든 형태), “포함하는(including)” (및 “~을(를) 포함하는” 및 “~들을(를) 포함하는”과 같은 포함하는 뜻의 모든 형태), 또는 “함유하는(containing)” (및 “~을(를) 함유하고 있는” 및 “~들을(를) 함유하고 있는”과 같은 함유하고 있다는 뜻의 모든 형태)은 포괄적인 것이거나 개방적이며(open-ended), 추가적인 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계들을 배제하지 않는다.
- [0092] 본 발명에서 사용되는, 용어 “하나”는 다른 뜻을 가지는 것으로 명확하게 기재되어 있지 않는 한, “적어도 하나” 또는 “하나 이상”을 의미한다.
- [0093] 본 발명에서 사용되는, 용어 “약”은 수치가 대략적이고 작은 변이는 기재된 구체예의 실시예 분명하게 영향을 끼치지 않는 것을 것이라는 것을 의미한다. 수치한정이 사용되는 경우에서, 특별히 기재되어있지 않는 한, “약”은 수치가  $\pm 10\%$ 까지 다양한 것을 의미하며 기재된 구체예의 범위 내에 있다.
- [0094] 본 발명에서 사용되는, 용어 “n-원자”는(n은 정수) 일반적인 모이어티 내의 고리 형태의 원자의 수를(여기서, 고리 형태의 원자의 수는 n) 의미한다. 예를 들어, 피리딘은 6-원자 헤테로아릴 고리의 한 예이고, 티오펜(thiophene)은 5-원자 헤테로아릴 고리의 한 예이다.
- [0095] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알킬”은 직쇄(straight-chained) 또는 분지쇄(branched-chained)인 포화된 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 1 내지 20, 2 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소원자를 포함할 수 있다. 알킬기의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(propyl)(예, n-프로필 및 이소프로필), 부틸(butyl)(예, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸(pentyl)(예, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0096] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알킬렌” 또는 “알킬레닐(alkylenyl)”은 2개의 알킬 연결기를 의미한다. 알킬렌(또는 알킬레닐)의 예는 메틸렌(methylene) 또는 메틸레닐(methylenyl)(즉,  $-\text{CH}_2-$ )이다.
- [0097] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알케닐”은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 가지는 알킬기를 의미한다. 알케닐기의 예는 에테닐(ethenyl), 프로페닐(propenyl), 시크로헥센일(cyclohexenyl)등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0098] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알케닐에닐(alkenylenyl)”은 2개의 연결 알케닐기를 의미한다.
- [0099] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알키닐(alkynyl)”은 하나 이상의 3개의 탄소-탄소 결합을 가지는 알킬기를 의미한다. 알키닐기의 예는 에티닐(ethynyl) 및 프로피닐(propynyl) 등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. .



- [0100] 본 발명에 사용되는, 용어 "알키닐에닐(alkynylenyl)"은 2가의 연결 알키닐기를 의미한다.
- [0101] 본 발명에서 사용되는, 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 치환기를 가지는 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예로는  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , 등을 포함하며, 이에 한정되지 않는다.
- [0102] 본 발명에서 사용되는, 용어 "아릴"은 단환(monocyclic) 방향족 탄화수소 또는 다환(polycyclic, 예, 2, 3, 또는 4개의 융합된 고리를 가짐)의 방향족 탄화수소를 의미한다. 일부 구체예에서, 아릴기는 6 내지 약 20개의 탄소원자를 가진다. 일부 구체예에서, 아릴기는 6 내지 10개의 탄소원자를 가진다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸(naphthyl), 안트라세닐(anthracenyl), 페난트레닐(phenanthrenyl), 인다닐(indanyl), 인데닐(indenyl) 등이며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0103] 본 발명에서 사용되는, 용어 "시클로알킬"은 20개까지의 고리를 형성하는 탄소원자를 포함하는 고리형 알킬기, 알케닐기, 및 알키닐기를 포함하는 비-방향족 고리형 탄화수소를 의미한다. 시클로알킬기는 융합 고리 시스템(fused ring systems), 다리 걸친 고리 시스템(bridged ring systems), 및 나선의 고리 시스템(spiro ring systems)과 같은 단환 또는 다환 고리 시스템을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 다환 고리 시스템은 2, 3, 또는 4개의 융합된 고리를 포함한다. 시클로알킬기는 3 내지 약 15, 3 내지 10, 3 내지 8, 3 내지 6, 4 내지 6, 3 내지 5, 또는 5 내지 6개의 고리를 형성하는 탄소원자를 포함할 수 있다. 시클로알킬기의 고리를 형성하는 탄소원자는 산소를 함유한 것 또는 황화물에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필(cyclopropyl), 시클로부틸(cyclobutyl), 시클로펜틸(cyclopentyl), 시클로헥실(cyclohexyl), 시클로헵틸(cycloheptyl), 시클로펜테닐(cyclopentenyl), 시클로헥센일(cyclohexenyl), 시클로헥사디에닐(cyclohexadienyl), 시클로헵타트리에닐(cycloheptatrienyl), 노르보닐(norbornyl), 노르피닐(norpinyl), 노르카닐(norcarnyl), 아다만틸(adamantyl)등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 시클로알킬의 정의는 예를 들어, 벤조(benzo) 또는 펜타네(pentane), 펜테네(pentene) 및 헥산(hexane)등의 티에닐(thienyl) 유도체와 같은(예, 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일(2,3-dihydro-1H-indene-1-yl) 또는 1H-인덴-2(3H)-원-1-일(1H-inden-2(3H)-one-1-yl)) 시클로알킬 고리로 융합된(즉, 일반적으로 함께 결합을 가짐) 하나 이상의 방향족 고리를 가지는 모이어티를 포함한다.
- [0104] 본 발명에서 사용되는, 용어 "헤테로아릴"은 20개까지의 고리를 형성하는 원자를 가지고, 그리고 황, 산소, 또는 질소와 같은 적어도 하나의 헤테로원자(heteroatom) 고리 멤버(member) (고리-형성 원자, ring-forming atom)를 가지는 방향족 헤테로사이클(heterocycle)을 의미한다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기는 적어도 하나 이상의 헤테로원자 고리-형성 원자를 가지며, 이들의 각각은 독립적으로, 황, 산소, 또는 질소로 이루어진다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기는 고리-형성 원자로서 1 내지 약 20, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2개의 탄소원자를 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기는 3 내지 14, 3 내지 7, 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 가지고 있다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기는 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 가지고 있다. 헤테로아릴기는 단환 시스템 및 다환 시스템을(즉, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 포함한다. 헤테로아릴기의 예로는 피리딜(pyridyl), 피리미디닐, 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 푸릴(furyl), 쿠이노릴(quinolyl), 이소쿠이노릴(isoquinolyl), 티에닐(thienyl), 이미다조릴, 티아조릴(thiazolyl), 인도릴(인돌-3-일(indol-3-yl)과 같은), 피릴(pyrryl), 옥사조릴(oxazolyl), 벤조푸릴(benzofuryl), 벤조티에닐(benzothienyl), 벤즈티아조릴(benzthiazolyl), 이소옥사조릴(isoxazolyl), 피라조릴(pyrazolyl), 트리아조릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 인다조릴(indazolyl), 1,2,4-티아디아조릴(1,2,4-thiadiazolyl), 이소티아조릴(isothiazolyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 푸리닐(purinyl), 카르바조릴(carbazolyl), 벤즈이미다조릴(benzimidazolyl), 인도리닐(indolinyl)등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0105] 본 발명에서 사용되는, 용어 "헤테로시클로알킬"은 고리형 알킬, 알케닐, 및 알키닐기를 포함하는 20개까지의 고리-형성하는 원자(ring-forming atoms)를 가지는 비-방향족 헤테로사이클을 의미하며, 여기에서 하나 이상의 고리-형성하는 탄소원자는 O, N, 또는 S와 같은 헤테로원자에 의해 교체된다. 헤테로시클로알킬기는 단환 또는 다환(즉, 융합된 시스템, 가교된 시스템, 또는 나선 시스템)일 수 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬기는 1 내지 약 20개의 탄소원자, 또는 3 내지 약 20개의 탄소원자를 가진다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬기 3 내지 14, 3 내지 7, 또는 5 내지 6개의 고리-형성하는 원자를 가지고 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬기는 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 가지고 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬기 0 내지 3개의 이중 결합을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬기는 0 내지 2개의 삼중 결합을 가지고 있다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 모르폴리노(morpholino), 티오모르폴리노(thiomorpholino),

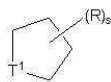
피페라지닐(piperazinyl), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranlyl), 테트라하이드로티에닐(tetrahydrothienyl), 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔레(1,3-benzodioxole), 벤조-1,4-디옥사네(benzo-1,4-dioxane), 피페리디닐, 피로리디닐, 이소사조리디닐(isoxazolidinyl), 이소씨아조리디닐(isothiazolidinyl), 피라조리디닐(pyrazolidinyl), 옥사조리디닐(oxazolidinyl), 티아조리디닐(thiazolidinyl), 이미다조리디닐(imidazolidinyl), 피로리딘-2-원-3-일(pyrrolidin-2-one-3-yl)등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. 게다가, 고리-형성하는 탄소원자 및 헤테로시크로알킬기의 헤테로원자는 산을 함유하는 것(oxo) 또는 황화물(sulfide)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 고리-형성하는 S 원자는 1 또는 2개의 산을 함유한 것(즉, S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub>를 형성)에 의해 치환될 수 있다. 또 다른 예로, 고리-형성하는 C 원자는 산을 함유한 것(즉, 카보닐(carbonyl)을 형성)에 의해 치환될 수 있다. 또한, 헤테로시크로알킬의 정의는 피리디닐, 티오펜닐(thiophenyl), 프타리미딜(phthalimidyl), 나프타리미딜(naphthalimidyl), 및 인도레네(indolene)기, 이소인도레네(isoindolene)기, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘-5-일(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-5-yl)기, 5,6-디하이드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-원-5-일(5,6-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-7(4H)-one-5-yl)기, 이소인도린-1-원-3-일(isoindolin-1-one-3-yl)기, 및 3,4-디하이드로이소퀴노린-1(2H)-원-3일(3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one-3-yl)기와 같은 헤테로사이클의 벤조 유도체를 포함하는 비방향족 헤테로사이클 고리에 융합된(즉, 마찬가지로 결합을 가지는) 하나 이상의 방향족 고리를 가지는 모이머티를 포함하며, 이에 한정되지는 않는다. 고리를 형성하는 탄소원자 및 헤테로시크로알킬기의 헤테로원자는 산을 함유한 것 또는 황화물에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0106] 본 발명에서 사용되는, 용어 “할로(halo)”는 플루오로(fluoro), 클로로(chloro), 브로모(bromo), 및 이오도(iodo)를 포함하는 할로겐기를 의미하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0107] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알콕시”는 -O-알킬기를 의미한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시(ethoxy), 프로폭시(propoxy)(예, n-프로폭시(n-opoxy) 및 이소프로폭시(iso-propoxy)) 및 t-부톡시(t-butoxy) 등을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0108] 본 발명에서 사용되는, 용어 “할로알콕시”는 -O-할로알킬기를 의미한다. 할로알콕시기의 예는 OCF<sub>3</sub>이다.
- [0109] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알킬티오”는 -S-알킬기를 의미한다. 알킬티오기의 예는 -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.
- [0110] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아릴알킬”은 아릴에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 의미하며 “시크로알킬알킬”은 시크로알킬에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 의미한다.
- [0111] 본 발명에서 사용되는, 용어 “헤테로아릴알킬”은 헤테로아릴기에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 의미하고, “헤테로시크로알킬알킬”은 헤테로시크로알킬에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 의미한다.
- [0112] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미노”는 NH<sub>2</sub>를 의미한다.
- [0113] 본 발명에서 사용되는, 용어 “알킬아미노”는 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 의미한다. 알킬아미노기의 예는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.
- [0114] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아릴아미노”는 아릴기에 의해 치환된 아미노기를 의미한다. 알킬아미노기의 예는 -NH(페닐)이다.
- [0115] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미노알킬”은 아미노기에 의해 치환된 알킬기를 의미한다. 아미노알킬의 예는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.
- [0116] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미노설포닐”은 -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>을 의미한다.
- [0117] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미노알콕시”는 아미노기에 의해 치환된 알콕시기를 의미한다. 아미노알콕시의 예는 아미노알콕시는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.
- [0118] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미노알킬티오”는 아미노기에 의해 치환된 알킬티오를 의미한다. 아미노알킬티오의 예는 -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.
- [0119] 본 발명에서 사용되는, 용어 “아미디노”는 -C(=NH)NH<sub>2</sub>를 의미한다.

- [0120] 본 발명에서 사용되는, 용어 "아실아미노(acylamino)"는 아실기(즉,  $-O-C(=O)-H$  또는  $-O-C(=O)-\text{알킬}$ )에 의해 치환된 아미노기를 의미한다. 아실아미노의 예로는  $-NHC(=O)H$  또는  $-NHC(=O)CH_3$ 이다. 용어 "저급(lower) 아실아미노"는 저급 아실기(예,  $-O-C(=O)-H$  또는  $-O-C(=O)-C_{1-6}\text{알킬}$ )로 치환된 아미노기를 의미한다. 저급 아실아미노의 예는  $-NHC(=O)H$  또는  $-NHC(=O)CH_3$ 이다.
- [0121] 본 발명에서 사용되는, 용어 "카르바모일"은  $-C(=O)-NH_2$ 을 의미한다.
- [0122] 본 발명에서 사용되는, 용어 "시아노"는  $-CN$ 을 의미한다.
- [0123] 본 발명에서 사용되는, 용어 "디알킬아미노"는 두 개의 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 의미한다.
- [0124] 본 발명에서 사용되는, 용어 "디아즈아미노"는  $-N(NH_2)_2$ 을 의미한다.
- [0125] 본 발명에서 사용되는, 용어 "구아니디노"는  $-NH(=NH)NH_2$ 을 의미한다.
- [0126] 본 발명에서 사용되는, 용어 "헤테로아릴아미노"는 헤테로아릴기에 의해 치환된 아미노기를 의미한다. 알킬아미노기의 예는  $-NH-(2\text{-피리딜})$ 이다.
- [0127] 본 발명에서 사용되는, 용어 "하이드록시알킬" 또는 "수산기알킬"은 수산기에 의해 치환된 알킬기를 의미한다. 하이드록시알킬의 예로는  $-CH_2OH$  및  $-CH_2CH_2OH$ 를 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0128] 본 발명에서 사용되는, 용어 "니트로"는  $-NO_2$ 를 의미한다.
- [0129] 본 발명에서 사용되는, 용어 "세미카르바존"은  $=NNHC(=O)NH_2$ 을 의미한다.
- [0130] 본 발명에서 사용되는, 용어 "우레이도"는  $-NHC(=O)-NH_2$ 을 의미한다.
- [0131] 본 발명에서 사용된 용어 "임의로 치환된"은 치환기는 선택(optional)이며, 따라서 비치환된 원자와 치환된 원자 및 모이어티를 모두 포함한다. "치환된" 원자 또는 모이어티는 지정된 원자 또는 모이어티 상의 어떠한 수소든 지정된 치환기로부터 선택하여 교체될 수 있음을 의미하는 것으로, 지정된 원자 또는 모이어티의 정상적인 원자가(normal valency)를 초과하지 않으며, 치환으로 인하여 안정적인 화합물이 생성되도록 제공된다. 예를 들어, 메틸기가 임의로 치환되면, 그 이후에 탄소원자 상의 3개의 수소원자들은 치환기로 치환될 수 있다.
- [0132] 본 발명에서 사용되는, 용어, "화합물"은 본 발명에서 설명되는 모든 입체이성체, 호변이성체, 및 화합물의 동위원소를 의미한다. 본 발명에서 사용되는, 용어 "실질적으로 분리된"은 적어도 일부분 또는 실질적으로 형성되거나 관찰된 그 주변으로부터 분리된 화합물을 의미한다.
- [0133] 본 발명에서 사용되는, 용어 "약학적으로 수용가능한"은 의학적인 판단 관점에서 인체 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적절한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 의미한다.
- [0134] 본 발명에서 사용되는, 용어 "동물"은 인간 및 야생동물, 가축 및 농장 동물과 같은 인간이 아닌 척추동물을 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0135] 본 발명에서 사용되는, 용어 "접촉하는"은 체내 또는 체외 시스템에서 지정된 모이어티가 접촉하는 것을 의미한다.
- [0136] 본 발명에서 사용되는, 용어 "개체" 또는 "환자"는 교체해서 사용되고, 마우스, 쥐, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말과 같은 포유동물 또는 인간과 같은 영장류를 포함하는 모든 동물을 의미한다.
- [0137] 본 발명에서 사용되는, 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 기타 임상인들에 의해 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에게서 관찰된 생물학적 또는 의학적인 반응을 명백하게 하는 활성이 있는 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.
- [0138] 본 발명의 다양한 곳에서, 화합물의 치환기는 그룹(group) 또는 범위로 개시되어 있다. 이것은 특히, 그룹(group) 또는 범위의 구성의 각각 및 모든 개별적인 하위조합을 포함한다. 예를 들면, 용어 " $C_{1-6}$  알킬"은 특히 개별적으로 메틸, 에틸,  $C_3$  알킬,  $C_4$  알킬,  $C_5$  알킬, 및  $C_6$  알킬을 나타낸다.
- [0139] 한번 이상의 변이가 있는 본 발명의 화합물의 각각의 변이는 변이를 정의하는 마쿠쉬 그룹(Markush group)로부



터 선택된 다른 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 동일한 화합물 상에서 동시에 존재하는 두 개의 R 기를 가지는 것으로 설명된 구조에서, 두 개의 R 기는 R에 관한 것으로 정의된 마쿠쉬 그룹에서 선택된 다른 모이어티를 나



타낼 수 있다. 다른 예로, 임의로 다양한 치환기가 형태로 지정되고, 치환기 R은 고리상에 s개의 수로 있을 때, R은 각각의 상황에 따라 다른 모이어티일 수 있다. 게다가, 상기 예에서, 변이  $T^1$  은,  $T^1$  이  $CH_2$ , NH, 등 일때와 같이, 수소를 포함한다고 정의될 때, 상기 예에서 R 과 같이 부동 치환기(floating substituent)는,  $T^1$  변이의 수소뿐만 아니라 고리의 어떠한 다른 비-변이 성분의 수소를 대체할 수 있다.

[0140] 명확하게 하기 위하여 별도로 구체에 부분에서 설명된 본 발명의 일부 특징들은 하나의 구체예를 조합하여서 제공될 수도 있다. 역으로, 하나의 구체예에서 간략하게 설명된 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 어떤 적절한 하위조합으로 제공될 수도 있다.

[0141] 본 발명에서 설명되는 화합물은 비대칭형일 수 있다(예, 하나 이상의 입체중심(stereocenters)을 가짐). 거울상 이성질체와 부분입체이성질체 같은 모든 입체이성체는 반대로 기재되어 있지 않다면 본 발명의 개념에 내포되는 것을 의도하였다. 비대칭적으로 치환된 탄소원자를 포함하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성형 또는 라세미형에서 선별될 수 있다. 광학적으로 활성이 있는 출발 물질로부터 광학적으로 활성형을 준비하는 라세미체의 분해능(resolution) 또는 입체 선택적 합성과 같은 방법은 당업자들이 알고 있다. 올레핀(olefin)의 많은 기하 이성질체 및 C=N 이중 결합은 본 발명에서 설명된 화합물 내에 존재할 수 있으며, 이러한 모든 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 Cis 및 trans 기하 이성질체는 본 발명의 개념에 내포되고 이성질체 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로 분리될 수 있다. 특이적인 R/S 또는 cis/trans 배치와 상관없이 입체이성체현상 또는 기하 이성질체현상일 수 있는 화합물이 이들의 구조 또는 이름에 명시된 모든 이러한 화합물을 고려하는 것을 의도하였다.

[0142] 화합물의 라세미체의 분해능은 당분야에 알려진 많은 방법 중에서 어떤 것에 의해 이루어질 수 있으며, 예를 들어, 광학적으로 활성이 있는 염-형성하는 유기성 산인 키랄 분해산(chiral resolving acid)을 사용하는 분별재결정(fractional recrystallization)에 의해 이루어질 수 있다. 분별재결정 방법에 대한 적절한 분리시약(resolving agents)는 타르타르산(tartaric acid), 디아세틸타르타르산(diacetyltartaric acid), 디벤조일타르타르산(dibenzoyltartaric acid), 만델산(mandelic acid), 말산(malic acid), 젖산(lactic acid), 및  $\beta$ -캄포르를폰산과 같은 다양한 광학적으로 활성이 있는 캄포르를폰산(camphorsulfonic acid)의 D 및 L 형태와 같은 광학적으로 활성이 있는 산을 포함하며, 이로 한정되지는 않는다. 불분별결정(fractional crystallization) 방법에 적절한 기타 분리시약은  $\alpha$ -메틸 벤질아민 (예, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적(dia stereoisomerically) 순수한 형태), 2-페닐글리시놀(phenylglycinol), 놀에페드린(norephedrine), 에페드린(ephedrine), N-메틸에페드린, 시크로헥실에틸아민, 및 1,2-디아미노시크로헥산등의 입체이성질체적으로(stereoisomerically) 순수한 형태를 포함하며, 이로 한정되지는 않는다. 또한, 라세미체의 분해능은 광학적으로 활성이 있는 분리시약(예, 디니트로벤조일페닐글리신(dinitrobenzoylphenylglycine)으로 채워진 컬럼으로 용리함으로써 수행될 수 있다. 적절한 용리 용매 조성물은 당업자들이 결정할 수 있다.

[0143] 또한, 본 발명의 화합물은 호변이성질체적(tautomeric) 형태를 포함할 수 있다. 호변이성질체적 형태는 양성자의 수반되는 이동과 함께 단일 결합을 인접한 이중결합으로 교환된다. 호변이성질체적 형태는 동일한 실험식과 동일한 총 전체 전하를 가지는 이성질체적 양자 부가 상태인 양성자성 호변이성체를 포함한다. 양성자성 호변이성체의 예는 양성자가 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인도레(isoindole), 및 1H- 및 2H-피라졸(pyrazole)을 포함하고, 이로 한정되지 않는 헤테로고리 시스템의 두 개 이상의 위치를 차지하는 케톤-에놀(ketone-enol) 쌍, 아마이드-이미드 산(amide-imidic acid) 쌍, 락탐-락티움(lactam-lactim) 쌍, 에나미네-이미네(enamine-imine) 쌍, 및 고리 형태를 포함하며 이로 한정되지는 않는다. 이성질체적 형태는 평형 상태 또는 적절한 치환기에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠겨져 있을 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 수화물 및 용매뿐만 아니라, 무수의 비-용매화 형태를 포함한다.

[0144] 모든 화합물 및 약학적으로 수용가능한 이들의 염은 물 및 용매(예, 수화물 및 용매 화합물)와 같은 기타 기질과 함께 제조 또는 존재하거나, 또는 분리될 수 있다.

[0145] 또한, 본 발명의 화합물은 중간 화합물 또는 최종 화합물에서 생성되는 모든 동위원소 원자를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자수를 가지지만 다른 질량수를 가지는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는

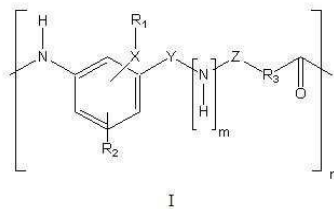
삼중수소(tritium) 및 중수소(deuterium)를 포함한다.

[0146] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 염은 실질적으로 분리된다. 예를 들어, 부분적인 분리는 본 발명의 화합물에서 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 발명의 화합물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%를 포함하는 조성물, 또는 이들의 염을 포함하고 있는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이들의 염을 분리하는 방법은 당분야에서 일반적인 방법이다.

[0147] 본 발명의 화합물은 안정한 구조를 가진 화합물을 포함하는 것을 의도한다. 본 발명에서 사용된 구문 "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리하는데 충분히 안정된 화합물, 및 효능이 있는 치료제로의 제제를 의미한다.

[0148] 또한, 본 발명은 본 명세서에서 설명된 화합물의 사차암모늄염을 포함하며, 이 화합물은 하나 이상의 삼차아민 모이어티를 가진다. 본 발명에서 사용되는, 용어 "사차암모늄염"은 하나 이상의 삼차아민 모이어티를 가진 기재된 화합물의 유도체를 의미하며, 여기에서 모화합물에 있는 적어도 하나의 삼차아민 모이어티는 알킬화 반응(예를 들어, 메틸화 반응 또는 에틸화 반응)에 의해 4차 암모늄 양이온으로 전환함으로써 개질된다(그리고 양이온은 Cl<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, 및 CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>과 같은 음이온에 의해 안정화 한다).

[0149] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0150]

상기식에서:

[0151]

X는 O 또는 S이고;

[0152]

R<sub>1</sub>은 하나 이상의 -NH<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의 치환된, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고;

[0153]

Y는 하나의 결합 또는 하나의 카르보닐이고;

[0154]

Z는 하나의 결합 또는 하나의 카르보닐이고;

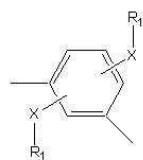
[0155]

R<sub>2</sub>는 수소 또는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고;

[0156]

또는 R<sub>2</sub>는 -X-R<sub>1</sub>이고;

[0157]



[0158] R<sub>3</sub>는 메틸렌 또는 이고, 여기서 상기 메틸렌은 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬로 치환되고, 여기서 상기 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬은 하나 이상의 -NH<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

[0159]

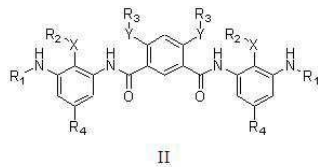
n은 2 내지 10이고; 그리고

[0160]

m은 1 또는 2이다.

[0161]

본 발명은 또한 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0162]

[0163] 상기식에서:

[0164] X는 O 또는 S이고;

[0165] Y는 O 또는 S이고;

[0166] R<sub>1</sub>은 H 또는 -C(=O)-A이고, 여기서 A는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고;

[0167] R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고;

[0168] R<sub>3</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬이고; 그리고

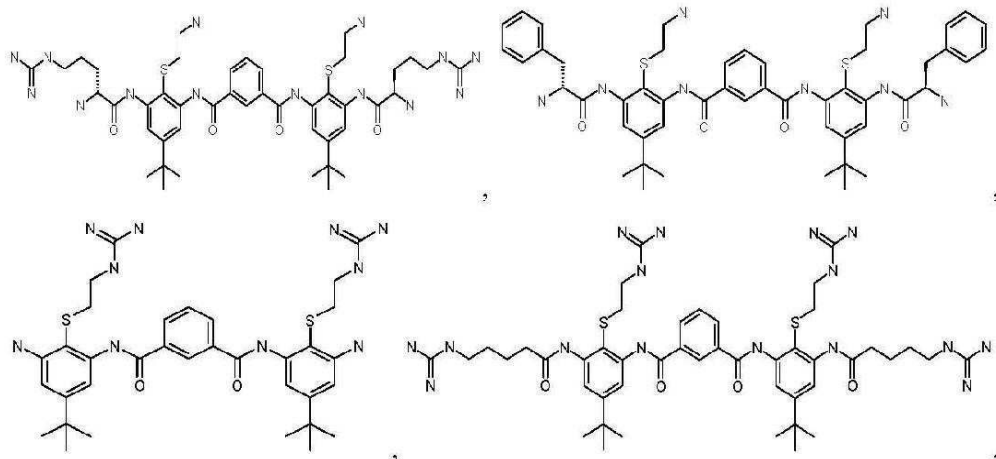
[0169] R<sub>4</sub>는 H, -B, 또는 -C(=O)-O-B이고, 여기서 B는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이다.

[0170] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

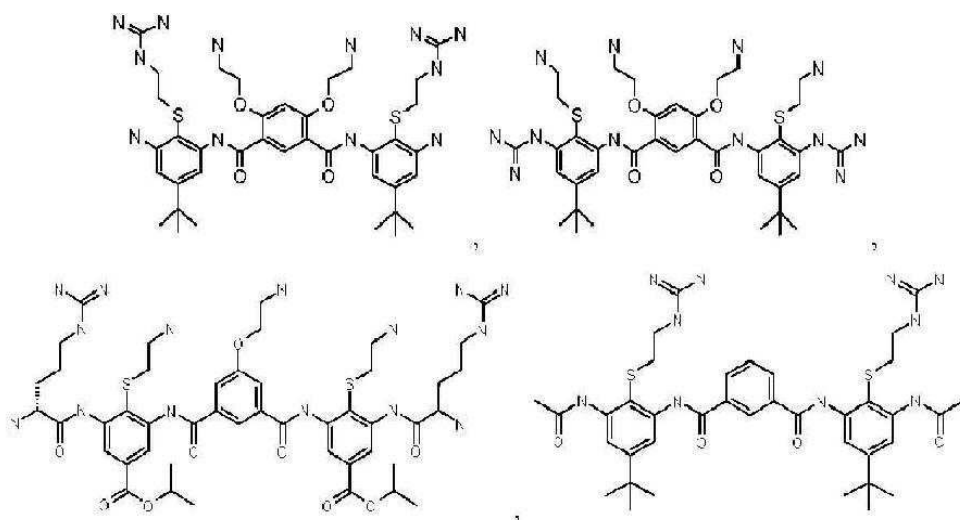
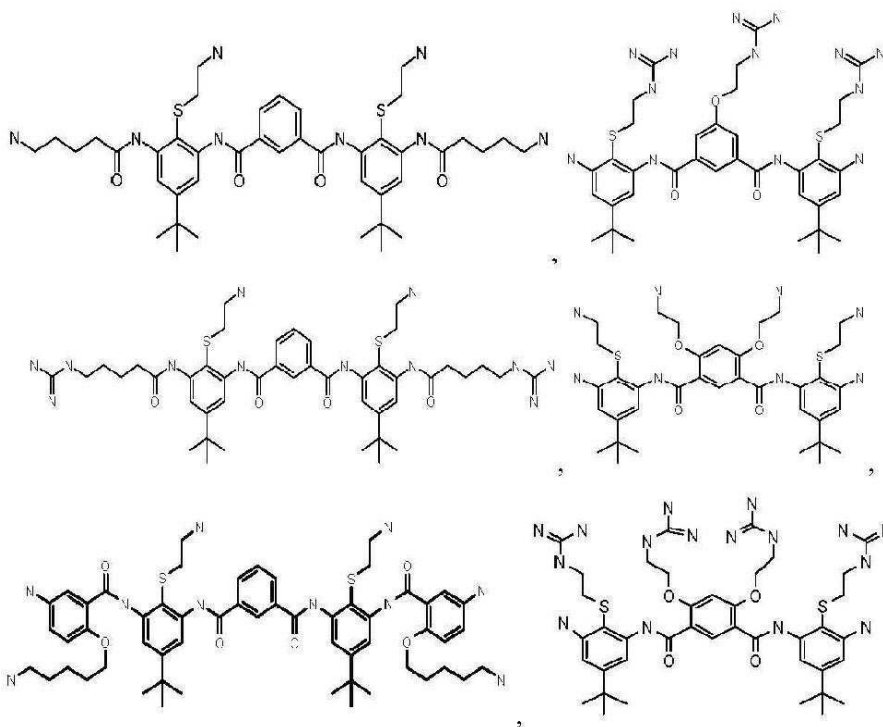


[0171]

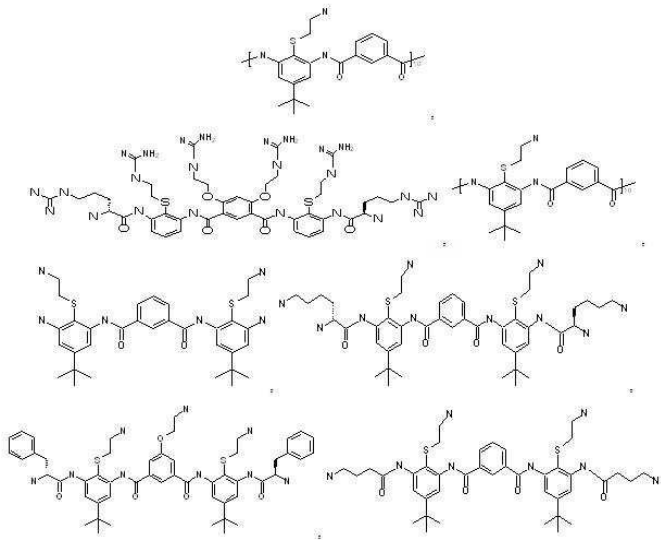
[0172] 화합물 X,



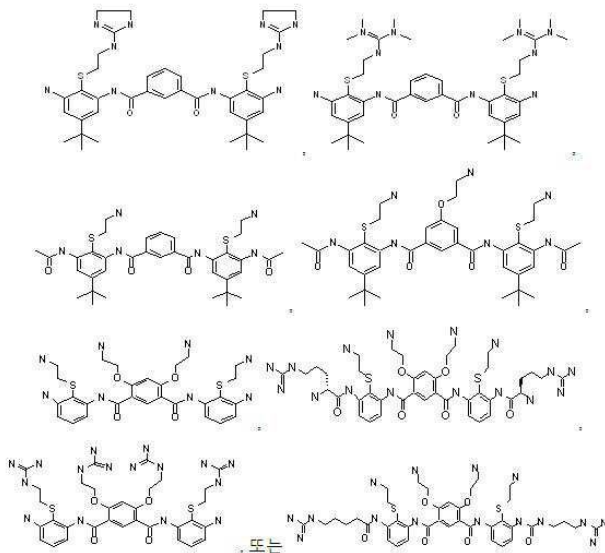
[0173]



[0174]



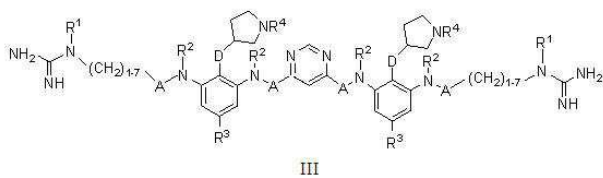
[0175]



[0176]

[0177]

본 발명 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0178]

상기식에서:

[0179]

각각의 A는, 독립적으로,  $-C=O$ ,  $-C=S$ , 또는  $CH_2$ 이고;

[0180]

각각의 D는, 독립적으로, O 또는 S이고;

[0181]

각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0182]

각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0183]

- [0184] 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시, 할로, 또는 할로 $C_{1-4}$ 알킬이고; 그리고
- [0185] 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다.
- [0186] 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의 A는  $-C=O$ 이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는  $-C=O$ 이다.
- [0187] 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의 D는 O이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 D는 O이다.
- [0188] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 메틸, 또는 메톡시이다. 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $R^1$ 은 수소이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은 수소이다.
- [0189] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $R^2$ 는 수소이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는 수소이다.
- [0190] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 할로 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $R^3$ 는 트리플루오로메틸이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는 트리플루오로메틸이다.
- [0191] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로 $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $R^4$ 는 수소이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는 수소이다.
- [0192] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는, 독립적으로,  $-C=O$  또는  $-C=S$ 이고; 각각의 D는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시, 할로, 또는 할로알킬이며; 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸이다.
- [0193] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는, 독립적으로,  $-C=O$  또는  $-C=S$ 이고; 각각의 D는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 할로, 또는 할로메틸이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸이며; 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로, 할로메틸, 또는 할로에틸이다.
- [0194] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는  $-C=O$ 이고; 각각의 D는 O이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 수소, 할로, 또는 할로메틸이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이며; 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 수소, 메틸, 메톡시, 할로, 또는 할로메틸이다.




[0195] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는 -C=O이고; 각각의 D는 O이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, 메틸, 할로, 또는 할로메틸이며; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 수소, 메틸, 할로, 또는 할로메틸이다.

[0196] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는 -C=O이고; 각각의 D는 O이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, 할로 또는 할로메틸이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 할로이다.

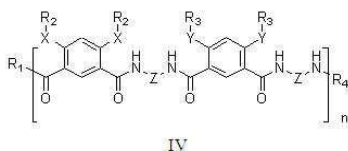
[0197] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는 -C=O이고; 각각의 D는 O이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, 메틸, 할로, 또는 할로메틸이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 수소, 메틸, 할로, 또는 할로메틸이다.

[0198] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A는 -C=O이고; 각각의 D는 O이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 할로이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, 할로 또는 할로메틸이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 수소, 할로, 또는 할로메틸이다.



[0199] 본 발명은 또한 의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0200] 본 발명은 또한 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0201]

[0202] 상기식에서:

[0203] n은 1 내지 10이고;

[0204] X는 O 또는 S이고;

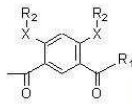
[0205] Y는 O 또는 S이고;

[0206] Z는 하나의 결합, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, 또는 1,4-시클로헥실이고;

[0207] R<sub>1</sub>은 NH<sub>2</sub> 또는 NH-A이고, 여기서 A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 A는 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

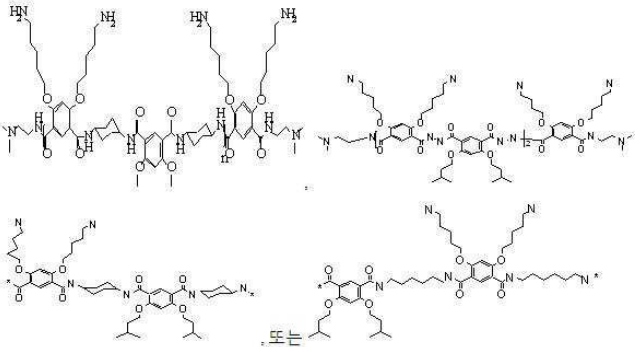
[0208] R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

[0209] R<sub>3</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>3</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;



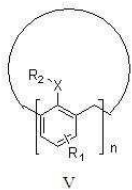
[0210] R<sub>1</sub>는 H 또는 이다.

[0211] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화합물의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0212] 또는

[0213] 본 발명은 또한 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0214]

[0215] 상기식에서:

[0216] n은 2-8이고;

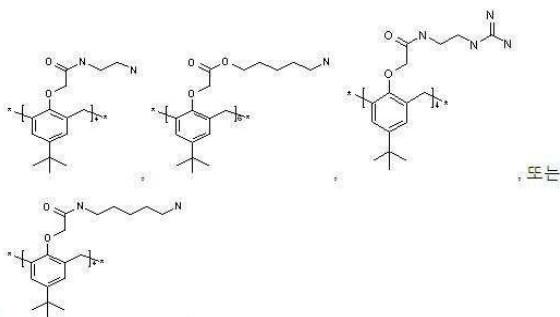
[0217] X는 하나의 결합, O 또는 -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-이고,

[0218] R<sub>1</sub>은 -A 또는 -O-A이고, 여기서 A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이며; 그리고

[0219] R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환된다.

[0220] 일부 구체예에 있어서, n은 4 내지 8이다.

[0221] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

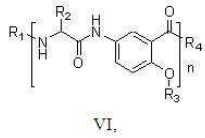


[0222]

[0223] 본 발명은 또한 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/



또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

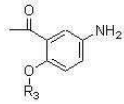


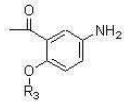
VI,

[0224]

[0225] 상기식에서:


[0226] n은 2 내지 10이고;



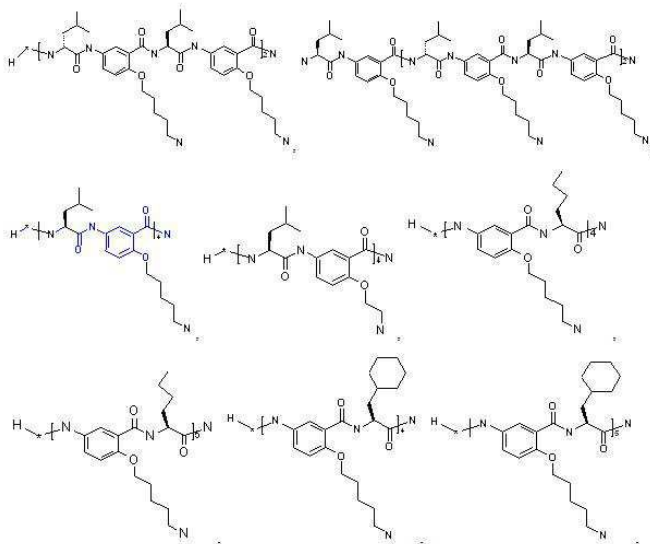
[0227] R<sub>1</sub>은 H 또는  이고;

[0228] R<sub>2</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

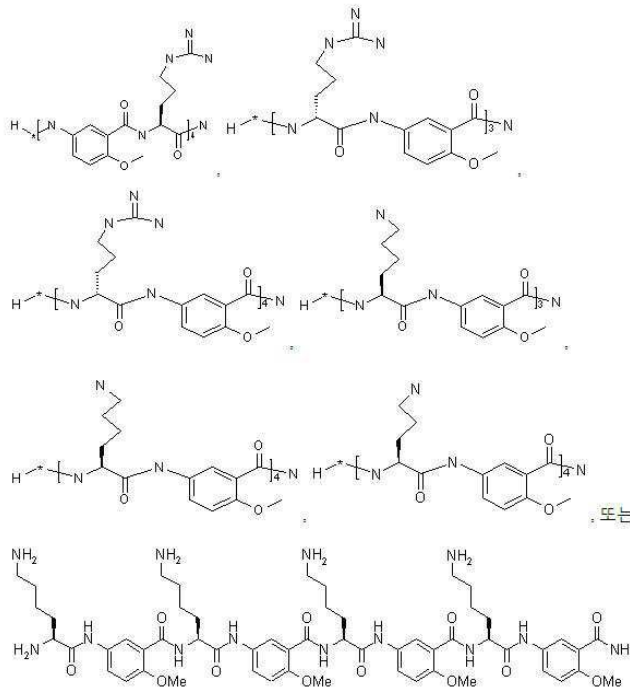
[0229] R<sub>3</sub>는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>로 임의로 치환되고;

[0230] R<sub>4</sub>는 OH, NH<sub>2</sub> 또는  이고, 여기서 A는 OH 또는 NH<sub>2</sub>이다.

[0231] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

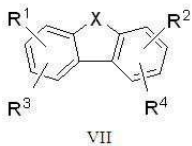


[0232]



[0233]

[0234] 본 발명은 또한 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0235]

[0236] 상기식에서:

[0237] X는 C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고;

[0238] R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족이고;

[0239] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이고;

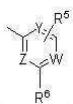
[0240] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, 카보사이클(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이고;

[0241] 각각의 R<sup>5</sup> 및 각각의 R<sup>6</sup>은, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 방향족, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>(여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 8)의 유리염기(free base) 또는 염 형태(salt form)이다.

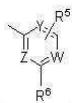
[0242] 일부 구체예에 있어서, X는 N(R<sup>9</sup>), O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이다. 일부 구체예에 있어서, X는 NH, O, 또는 S이다. 일부 구체예에 있어서, X는 NH 또는 S이다.

[0243] 일부 구체예에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 CN이다. 일부 구체예에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, 또는 OH이다. 일부 구체예에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이다.

- [0244] 일부 구체예에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는, 독립적으로,
- [0245] 각각의 W, Y, 및 Z는, 독립적으로, C 또는 N이고;
- [0246] 각각의 A, D, 및 Q는, 독립적으로,  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ , O, 또는 S이고; 그리고
- [0247] 각각의  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 는, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족이다. 일부 구체



예에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는, 독립적으로,



이고, 여기서 각각의 W, Y, 및 Z는, 독립적으로, C 또는 N이다. Y 및 Z는 C이고, 그리고 각각의 W는 N이다.

- [0248] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 8이고; 그리고 각각의  $R^6$ 는, 독립적으로, 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 8이다.

- [0249] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고; 그리고 각각의  $R^6$ 는, 독립적으로, 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 8이다.

- [0250] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고 각각의  $R^6$ 는, 독립적으로, 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

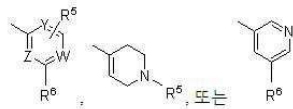
- [0251] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고 각각의  $R^6$ 은, 독립적으로, 6-원 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 3이다.

- [0252] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는 할로이고; 그리고 각각의  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 3이다.

- [0253] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는 피페라지닐이고; 그리고 각각의  $R^6$ 은, 독립적으로, H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.

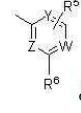
- [0254] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^5$ 는 피페라지닐이고; 그리고 각각의  $R^6$ 는 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.

- [0255] 일부 구체예에 있어서, X는 NH, O, S, 또는  $S(=O)_2$ 이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는, 독립적으로,

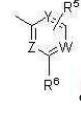


이고, 상기식에서: 각각의 W, Y, 및 Z는, 독립적으로, C 또는 N이고; 그리고 각각의  $R^5$  및 각각의  $R^6$ 는, 독립적으로, H, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 3이다.

[0256]

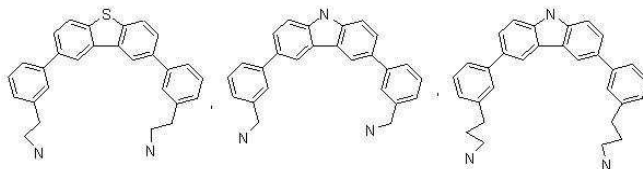
일부 구체예에 있어서, X는 NH, O, 또는 S이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는  이고, 여기서 각각의 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각각의 W는 N이고; 또는 각각의 W, Y, 및 Z는 C이고; 그리고 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는 할로이고, 그리고 각각의  $R^6$ 는 피페라지닐, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 3이고; 또는 각각의  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각각의  $R^6$ 은, 독립적으로, H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.

[0257]

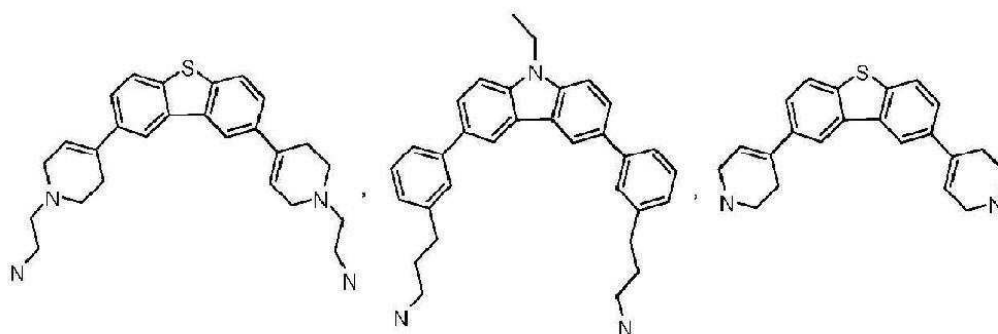
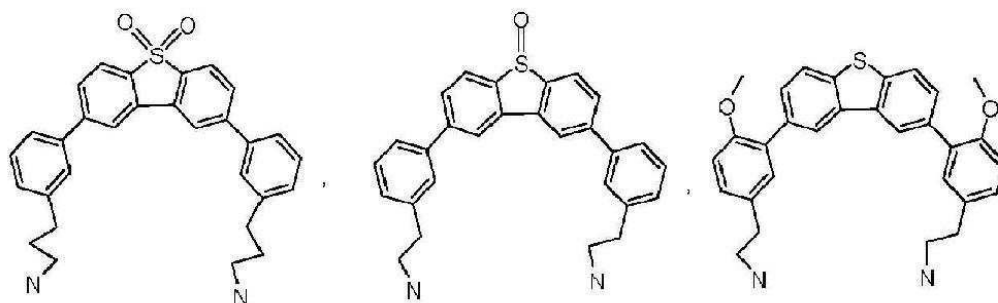
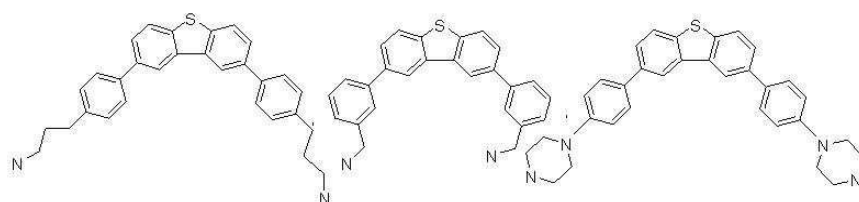
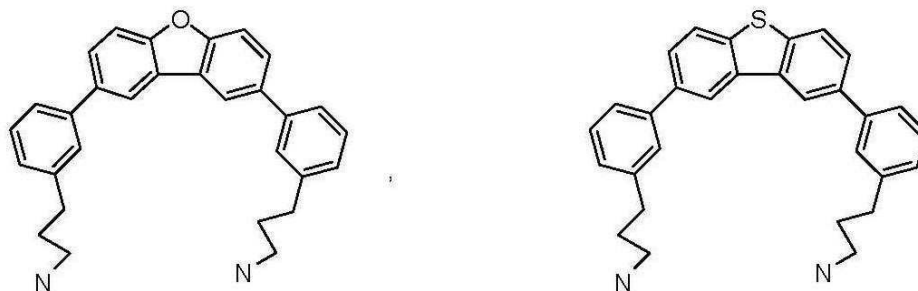
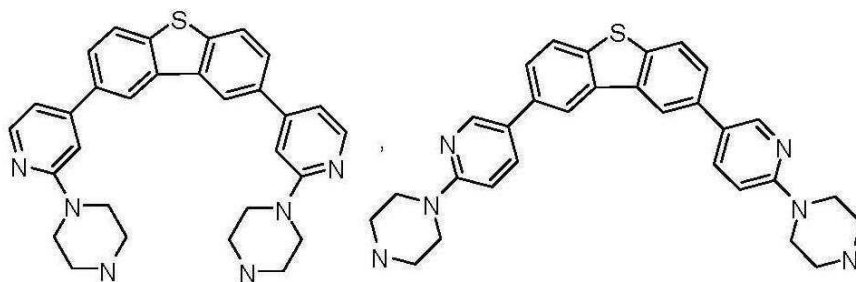
일부 구체예에 있어서, X는 NH, O, 또는 S이고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는  이고, 여기서 각각의 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각각의 W는 N이고; 또는 각각의 W, Y, 및 Z는 C이고; 그리고 각각의  $R^5$ 는 H이고, 그리고 각각의  $R^6$ 은 피페라지닐, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 3이고; 또는 각각의  $R^5$ 는 피페라지닐이고; 그리고 각각의  $R^6$ 은 H이다.

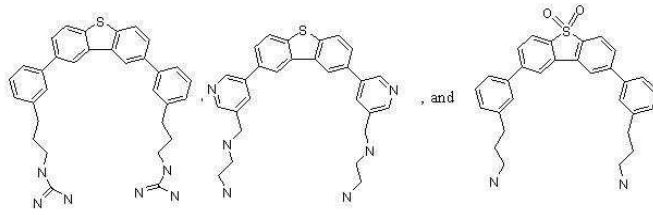
[0258]

본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0259]

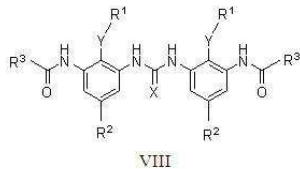




[0263]

[0264]

본 발명은 또한 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0265]

[0266]

상기식에서:

[0267]

X는 O 또는 S이고;

[0268]

각각의 Y는, 독립적으로, O, S, 또는 N이고;

[0269]

각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 또는 각각의  $R^1$ 는, 독립적으로, Y와 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고;

[0270]

각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이고; 그리고

[0271]

각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0272]

일부 구체예에 있어서, X는 O이다.

[0273]

일부 구체예에 있어서, Y는 O 또는 S이다.

[0274]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 5-원 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 3-피롤릴, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 또는 2이다.

[0275]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이다.

[0276]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은 4이다.

[0277]

일부 구체예에 있어서, X는 O 또는 S이고; 각각의 Y는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, 5-원 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

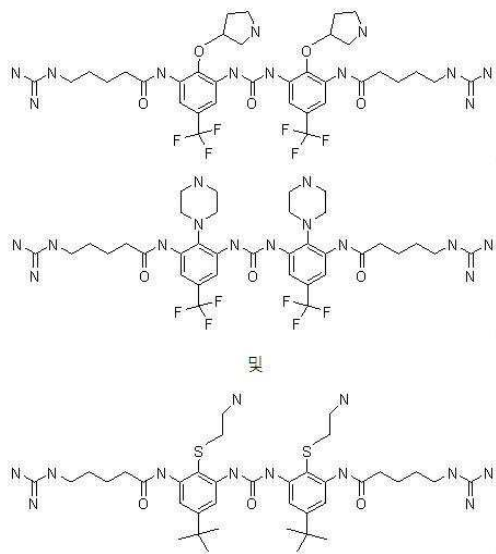
[0278]

일부 구체예에 있어서, X는 O 또는 S이고; 각각의 Y는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은 5-원 헤테로사이클, 또는

$-(CH_2)_n-NH_2$  의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 내지 4이고; 각각의  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이고; 그리고 각각의  $R^3$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 내지 4이다.

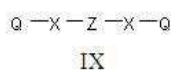
[0279] 일부 구체예에 있어서,  $X$ 는 O 또는 S이고; 각각의  $Y$ 는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은 3-피롤릴, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이고; 각각의  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이고; 그리고 각각의  $R^3$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기서 각각의  $n$ 은 4이다.

[0280] 본 발명 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



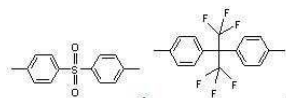
[0281]

[0282] 본 발명은 또한 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

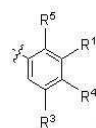


[0283]

[0284] 상기식에서:



[0285]  $Z$ 는 , 또는 페닐이고;




[0286] 각각의  $Q$ 는, 독립적으로, 또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $B$ 는, 독립적으로, 1 내지 4이고;

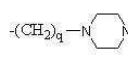
[0287] 각각의  $X$ 는, 독립적으로, O, S, 또는 N이고;

[0288] 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이고;

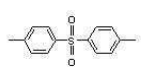


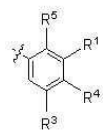
[0289] 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, H,  $-NH-R^2$ ,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기서 각각의 r은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 각각의 w는, 독립적으로, 1 내지 3이고, 그리고 각각의 y는, 독립적으로, 1 또는 2이고;

[0290] 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고;

[0291] 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, H,  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$  또는  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기서 각각의 p는, 독립적으로, 1 내지 6이고, 그리고 각각의 q는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 그리고

[0292] 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이다.

[0293] 일부 구체예에 있어서, Z는  이다.

[0294] 일부 구체예에 있어서, 각각의 Q는, 독립적으로,  이다.

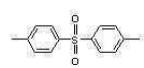
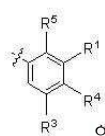
[0295] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 0이다.

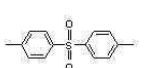
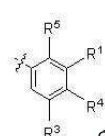
[0296] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H,  $CF_3$ , 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은  $CF_3$ 이다.

[0297] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-NH-R^2$ 이다.

[0298] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 또는 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은 2이다.

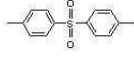
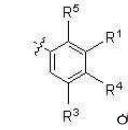
[0299] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$  및 각각의  $R^5$ 는 H이다.

[0300] 일부 구체예에 있어서, Z는  이고; 각각의 Q는, 독립적으로,  이고; 각각의 X는 0 또는 S 이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-NH-R^2$ 이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4 이고; 그리고 각각의  $R^4$  및 각각의  $R^5$ 는 H이다.

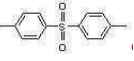
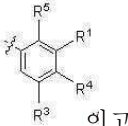
[0301] 일부 구체예에 있어서, Z는  이고; 각각의 Q는, 독립적으로,  이고; 각각의 X는 0이고;

각각의  $R^1$ 은  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-NH-R^2$ 이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 또는 2이고; 그리고 각각의  $R^4$  및 각각의  $R^5$ 는 H이다.

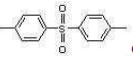
[0302]

일부 구체예에 있어서, Z는 이고; 각각의 Q는, 독립적으로, 이고; 각각의 X는 O이고; 각각의  $R^1$ 은  $CF_3$  또는 할로이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-NH-R^2$ 이고; 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이고; 그리고 각각의  $R^4$  및 각각의  $R^5$ 는 H이다.

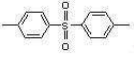
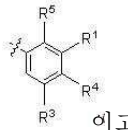
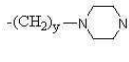
[0303]

일부 구체예에 있어서, Z는 이고; 각각의 Q는, 독립적으로, 이고; 각각의 X는, 독립적으로, O, 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H, 또는  $CF_3$ 이고; 각각의  $R^3$ 는 H이고; 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, H 또는  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $p$ 는, 독립적으로, 3 또는 4이고; 그리고 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이다.


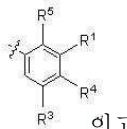
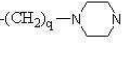
[0304]

일부 구체예에 있어서, Z는 이고; 각각의 Q는, 독립적으로,  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기서 각각의 B는, 독립적으로, 3 또는 4이고; 그리고 각각의 X는 N이다.

[0305]

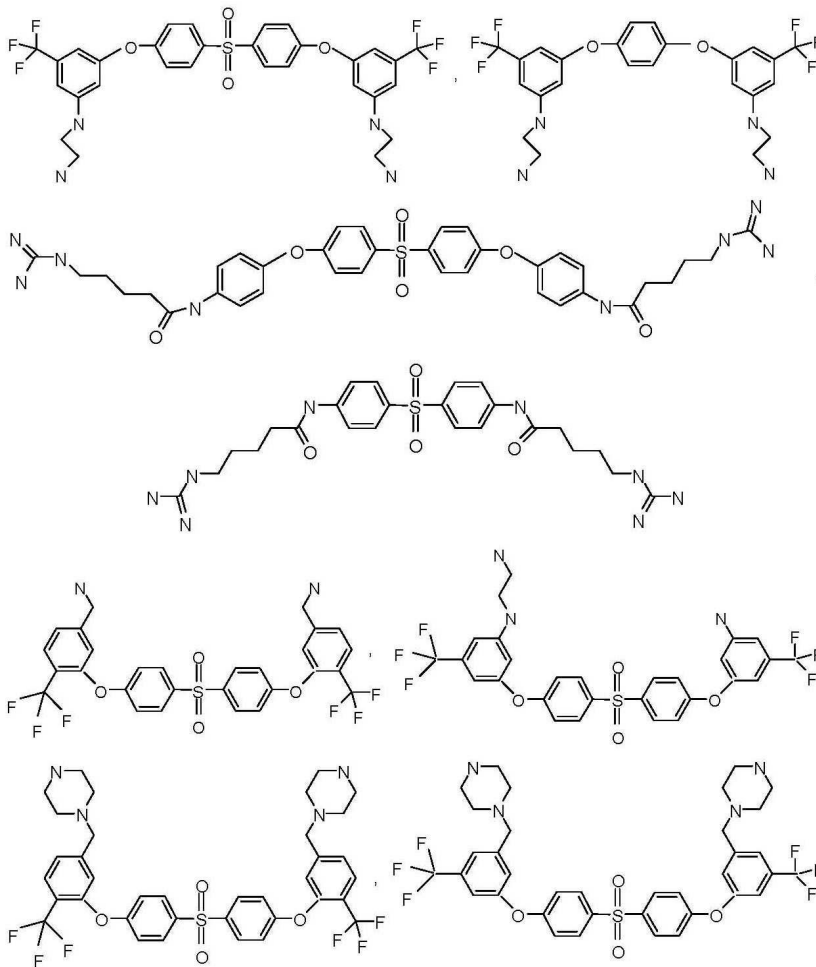
일부 구체예에 있어서, Z는 이고; 각각의 Q는, 독립적으로, 이고; 각각의 X는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는 이고, 여기서 각각의  $r$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 각각의  $w$ 는, 독립적으로, 1 내지 3이고, 그리고 각각의 Y는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의  $R^4$ 는 H이고; 그리고 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이다.

[0306]

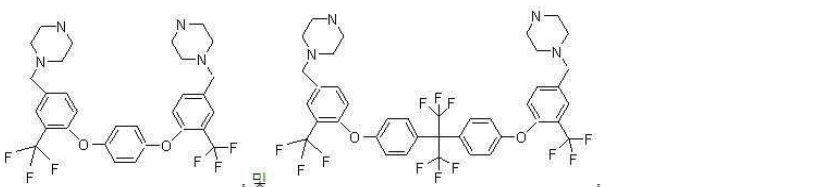
일부 구체예에 있어서, Z는  또는 페닐이고; 각각의 Q는, 독립적으로, 이고; 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이고; 각각의  $R^3$ 는 H이고; 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, 이고, 여기서 각각의  $q$ 는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 그리고 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로, H 또는  $CF_3$ 이다.

[0307]

본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



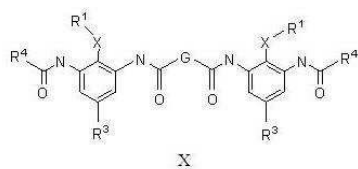
[0308]



[0309]

[0310]

본 발명은 또한 화학식 X의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0311]

[0312]

상기식에서:




[0313]

G는 이고;

[0314]

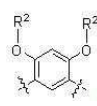
각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이고;

[0315] 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이고;

[0316] 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이고;

[0317] 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로, H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이고; 그리고

[0318] 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다.


[0319] 일부 구체예에 있어서, G는 이고, 그리고 각각의 X는 S이다.

[0320] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다.


[0321] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $C_1-C_3$ 알킬 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서  $n$ 은 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다.

[0322] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^3$ 는  $CF_3$ 이다.


[0323] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 4이다.

[0324] 일부 구체예에 있어서, G는 이고; 각각의 X는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이고; 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 3 또는 4이다.

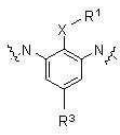
[0325]

일부 구체예에 있어서, G는  이고; 각각의 X는 S이고; 각각의 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은 1 또는 2이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은 2이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은 3 또는 4이다.

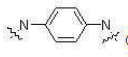

[0326]

일부 구체예에 있어서, G는  이고; 각각의 X는 S이고; 각각의 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은 2이고; 각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, 메틸, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은 2이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은 4이다.

[0327]

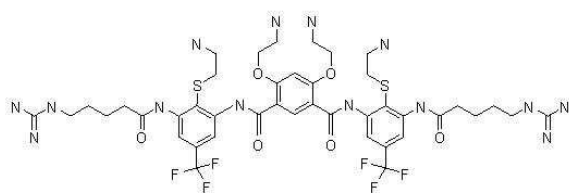
일부 구체예에 있어서, G는  이고; 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 유리염기 또는 염 형태이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, H 또는 CF<sub>3</sub>이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0328]

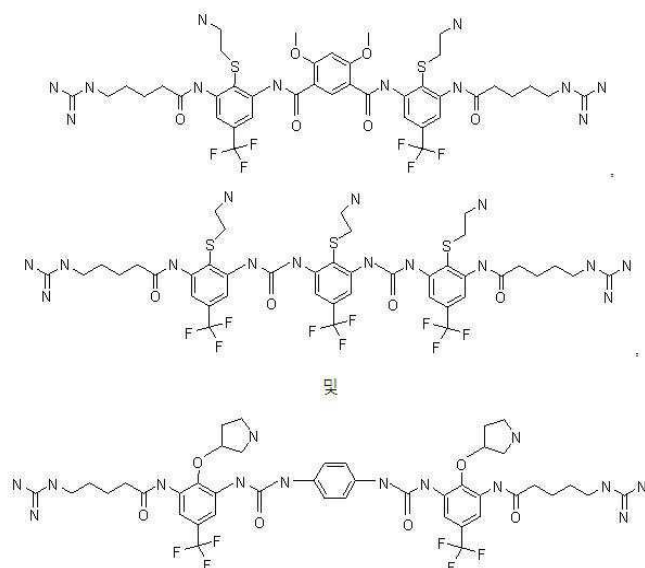
일부 구체예에 있어서, G는  이고; 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이고; 각각의 R<sup>1</sup>은  이고; 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, H 또는 CF<sub>3</sub>이고; 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0329]

본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0330]



[0331]

[0332]

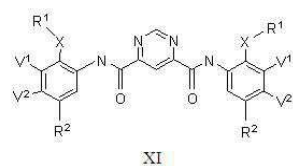
[0333]

[0334]

화합물 Y

본 발명의 일부 구체예에 있어서, 점막염의 치료 및/또는 예방에 사용되는 화합물은 화합물 Y가 아니다.

본 발명은 또한 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

[0342]

상기식에서:

각각의 X는, 독립적으로, O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고;

각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고, 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 p는, 독립적으로, 1 또는 2이고;

각각의 R<sup>2</sup>는, 독립적으로, H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이고; 그리고

각각의 V<sup>2</sup>는 H 이고, 그리고 각각의 V<sup>1</sup>은, 독립적으로, -N-C(=O)-R<sup>3</sup> 이고, 여기서 각각의 R<sup>3</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 또는 각각의 V<sup>1</sup>는 H 이고, 각각의 V<sup>2</sup>는, 독립적으로, -S-R<sup>5</sup> 이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 S이다.

일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 그리고 각각의 R<sup>4</sup>는, 독립적으로, H 또는 메틸이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>1</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이

고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이고, 각각의  $R^4$ 는 H이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다.

[0343] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.

[0344] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^2$ 는 H 이고, 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^2$ 는 H 이고, 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^2$ 는 H 이고, 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^2$ 는 H 이고, 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서  $n$ 은 2이다.

[0345] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^1$ 은 H 이고, 각각의  $V^2$ 는, 독립적으로,  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^1$ 은 H이고, 각각의  $V^2$ 는, 독립적으로,  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 또는 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^1$ 은 H 이고, 각각의  $V^2$ 는, 독립적으로,  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V^1$ 은 H이고, 각각의  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 2이다.

[0346] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 S이고; 각각의  $R^1$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이고; 그리고 각각의  $V^1$ 은 H이고 각각의  $V^2$ 는, 독립적으로,  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_{2n}-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0347] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각각의  $V^1$ 은 H이고 각각의  $V^2$ 는, 독립적으로,  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이다.

[0348] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 S이고; 각각의  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 또는 2이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$  이고; 그리고 각각의  $V^1$ 은 H 이고, 각각의  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기서 각각의  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 또는 2이다.

[0349] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ ,



또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이고, 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, H 또는 메틸이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$  이고; 그리고 각각의  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

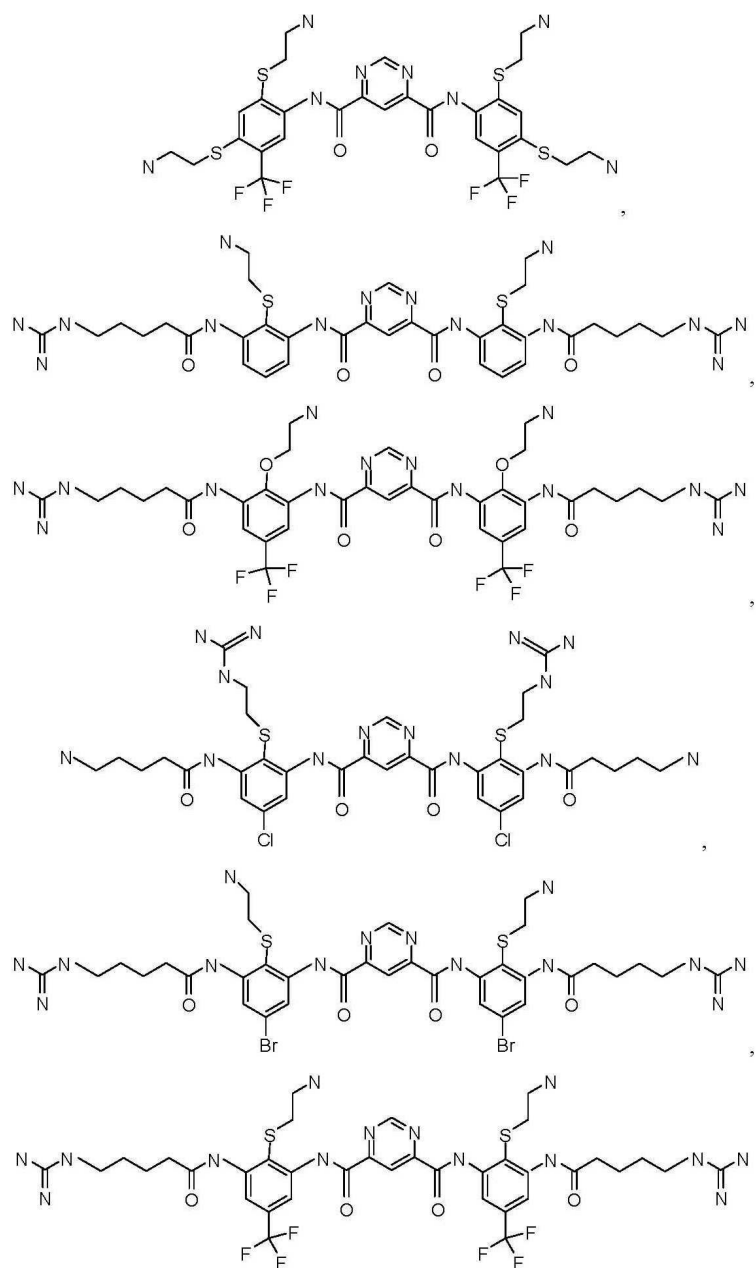
[0350] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로, H 또는 메틸이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로이고; 그리고 각각의  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각각의  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 4이다.

[0351] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이고; 그리고 각각의  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0352] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는 O 또는 S이고; 각각의  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 1 또는 2이고; 각각의  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이고; 그리고 각각의  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각각의  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은 3 또는 4이다.

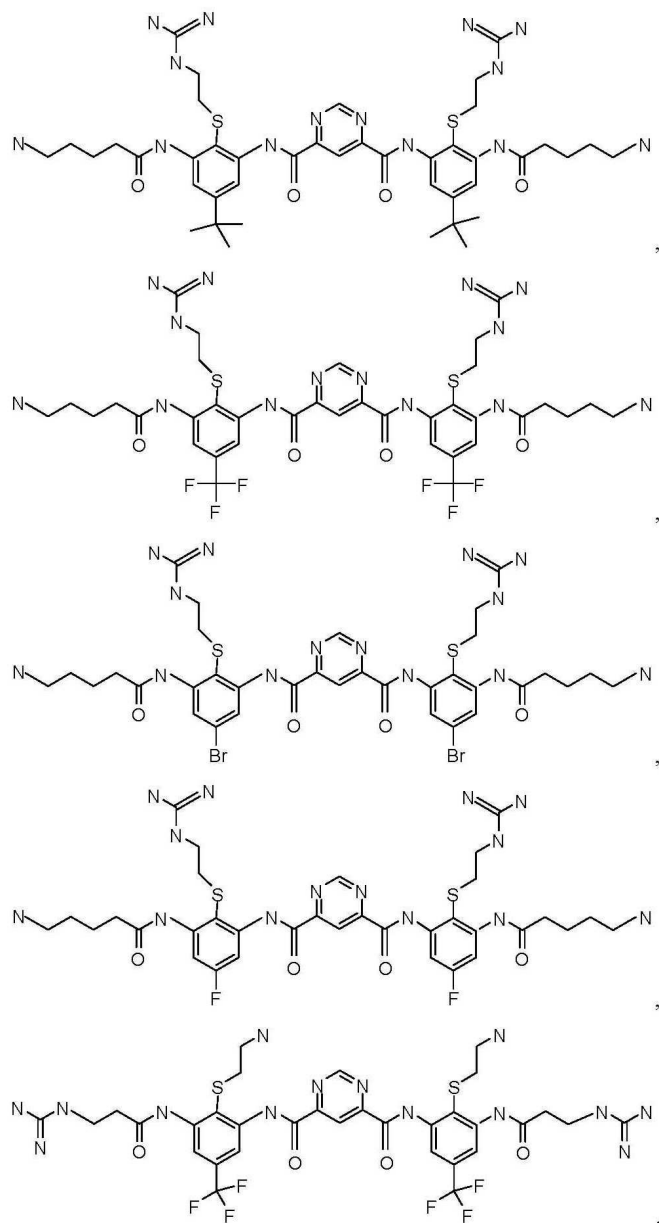
[0353] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는, 독립적으로, S 또는  $S(=O)_2$ 이고; 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 1 또는 2이고, 그리고 각각의  $R^4$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $p$ 는, 독립적으로, 1 또는 2이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로 또는  $CF_3$ 이고; 그리고 각각의  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각각의  $V^1$ 은, 독립적으로,  $-N-C(=O)-R^3$  이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의  $n$ 은, 독립적으로, 3 또는 4이다.

[0354] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

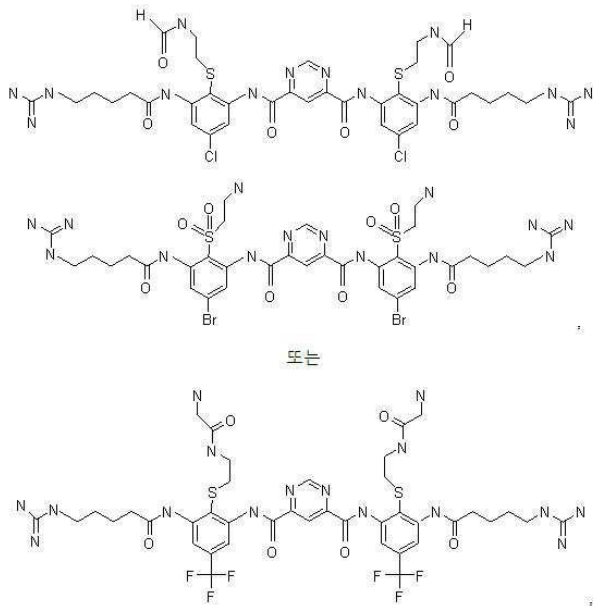


[0355]

화합물 Z (화합물 6),



[0356]



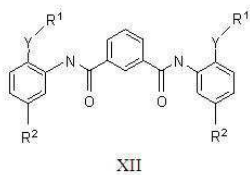
[0357]

[0358]

[0359]

본 발명의 일부 구체예에 있어서, 점막염의 치료 및/또는 예방에 사용되는 화합물은 화합물 Z가 아니다.

본 발명은 또한 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0360]

[0361]

상기식에서:

[0362]

각각의 Y는, 독립적으로, O, S, 또는 NH이고;

[0363]

각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이고; 그리고

[0364]

각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$  이다.

[0365]

일부 구체예에 있어서, 각각의 Y는, 독립적으로, O, 또는 S이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 Y는 O 또는 S이다.

[0366]

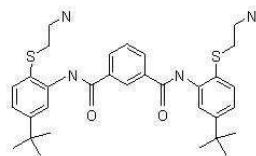
일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 2 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  이고, 여기서 각각의 n은 2 내지 4이다.

[0367]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.

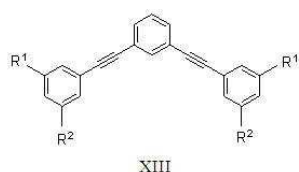
[0368]

본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0369]

[0370] 본 발명은 또한 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0371]

[0372] 상기식에서:

[0373] 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로, H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이고;

[0374] 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0375] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은 Br, F, 또는 Cl이다.

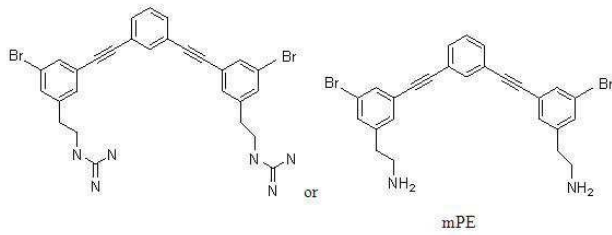
[0376] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은 1 내지 4이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기서 각각의 n은 1 또는 2이다.

[0377] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

[0378] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은, 독립적으로,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은 1 내지 4이다.

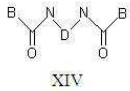
[0379] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은 1 또는 2이다.

[0380] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



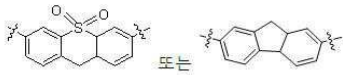
[0381]

[0382] 본 발명은 또한 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



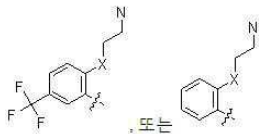
[0383]

[0384] 상기식에서:



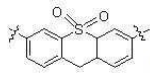
[0385] D는 이고;

[0386] 각각의 B는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4,



이고; 그리고

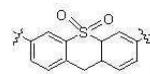
[0387] 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이다.



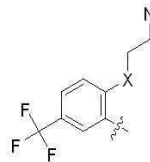
[0388] 일부 구체예에 있어서, D는 이다.

[0389] 일부 구체예에 있어서, 각각의 B는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각각의 n은, 독립적으로, 1 내지 4이다.

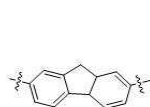
[0390] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 S이다.



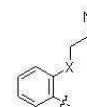
[0391] 일부 구체예에 있어서, D는 이고; 각각의 B는, 독립적으로,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각



각의 n은, 독립적으로, 3 또는 4이고, 또는 이며; 그리고 각각의 X는 S이다.



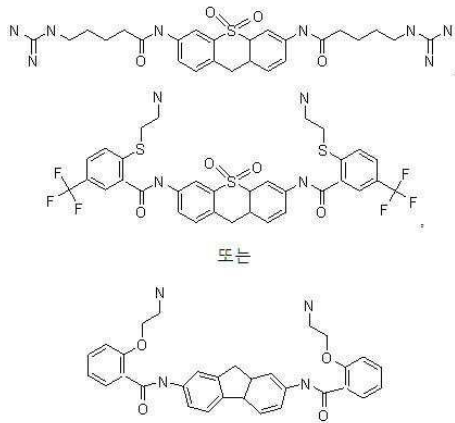
[0392] 일부 구체예에 있어서, D는 이고; 각각의 B는, 독립적으로,



이고; 그리고 각각의 X는, 독립적으로, O 또는 S이다.

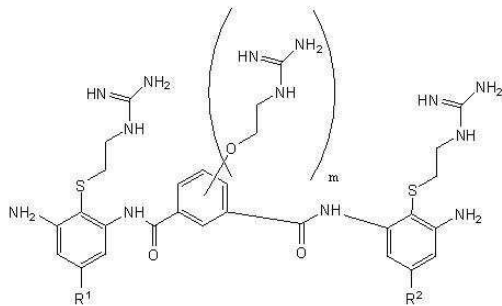
[0393] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다

한다:



[0394]

[0395] 본 발명은 또한 화학식 XV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0396]

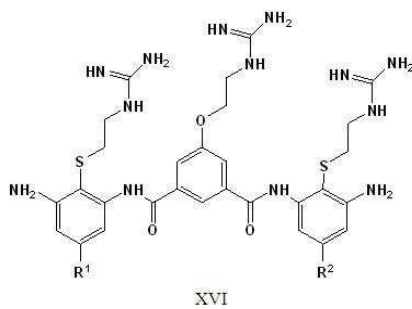
[0397] 상기식에서:

[0398]  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-10}$  알킬 이고;

[0399]  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-10}$  알킬 이고; 그리고

[0400] m은 1 또는 2이다.

[0401] 본 발명은 또한 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0402]

[0403] 상기식에서:

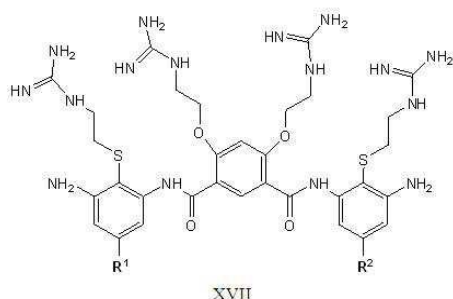
[0404]  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-8}$  알킬 이고; 그리고



[0405]  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다.

[0406] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-7}$  알킬,  $C_{3-7}$  알킬, 또는  $C_{3-6}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 2-메틸프로판-2-일, 프로판-2-일, 2-메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, 또는 2,3,3-트리메틸부탄-2-일이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 분지상(branched)  $C_{3-7}$  알킬, 또는 분지상  $C_{3-6}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, H 또는  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 프로판-1일, 프로판-2-일, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 또는 2-메틸프로판-2-일이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로, H, 메틸, 또는 에틸이다. 일부 구체예에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 같다. 일부 구체예에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 다르다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 2-메틸프로판-2-일이다.

[0407] 본 발명은 또한 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0408]

[0409] 상기식에서:

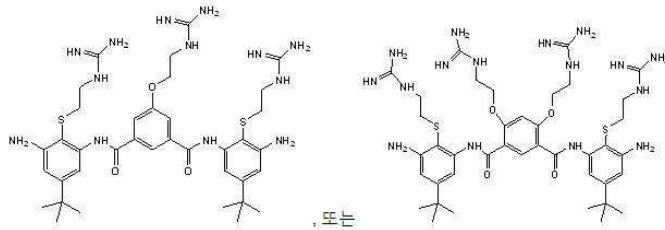
[0410]  $R^1$ 은 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이고; 그리고

[0411]  $R^2$ 는 H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다.

[0412] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, H 또는  $C_{1-8}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-7}$  알킬,  $C_{3-7}$  알킬, 또는  $C_{3-6}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 프로판-2-일, 2-메틸프로판-2-일, 2-메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, 또는 2,3,3-트리메틸부탄-2-일이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 분지상  $C_{3-7}$  알킬 또는 분지상  $C_{3-6}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, H 또는  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 프로판-1일, 프로판-2-일, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 또는 2-메틸프로판-2-일이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로, H, 메틸, 또는 에틸이다. 일부 구체예에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하다. 일부 구체예에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 다르다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 2-메틸프로판-2-일이다.

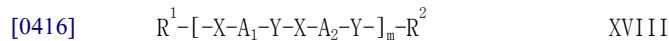
[0413] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다

한다:



[0414]

[0415] 본 발명은 또한 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0417] 상기식에서:

[0418] 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ ,  $-N(R^8)N(R^8)-$ , O, 또는 S이고;

[0419] 각각의 Y는, 독립적으로, C=O, C=S, O=S=O,  $-C(=O)C(=O)-$ , 또는  $-CR^aR^b-$ 이고;

[0420] 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;

[0421] 각각의  $R^8$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0422] 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는

[0423] 각각의  $A_1$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의  $A_2$ 는  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는

[0424] 각각의  $A_2$ 는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은  $C_3-C_8$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;

[0425]  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기 이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A_1-Y-R^{11}$ 이고, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는

[0426] 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는

[0427]  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일결합이고; 또는

[0428]  $R^1$ 은  $-Y-A_2-X-R^{12}$ 이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;

[0429] 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3'})_{q2NPL}-R^{4'}$  이고, 상기식에서:

[0430] 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0431] 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여

기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고;

[0432] 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>3</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며;

[0433] 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub> 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고;

[0434] 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;

[0435] 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;

[0436] 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는 -(NR<sup>5'</sup>)<sub>q1PL</sub>-U<sup>PL</sup>-LK<sup>PL</sup>-(NR<sup>5''</sup>)<sub>q2PL</sub>-V이고, 상기식에서:

[0437] 각각의 R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, 및 R<sup>5''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0438] 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=N-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며;

[0439] 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -NHC(=O)-알킬, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sup>2</sup> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고;

[0440] 각각의 R<sup>c</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0441] R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬,

헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬로 임의로 치환되고;

- [0442] 또는, N 원자를 가지는 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착된 형태이고;
- [0443] 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고;
- [0444] 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;
- [0445] 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고
- [0446] m은 1 내지 약 20의 정수이다.
- [0447] 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는, 독립적으로, NR<sup>8</sup>이고; 각각의 Y는 C=O이고; 그리고 각각의 A<sub>2</sub>는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의 A<sub>1</sub>은 C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서 각각의 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환된다.
- [0448] 일부 구체예에 있어서, 각각의 A<sub>2</sub>는 임의로 치환된 페닐 이고, 그리고 각각의 A<sub>1</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-이고, 여기서 각각의 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환된다.
- [0449] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, -(NR<sup>3'</sup>)<sub>q1NPL</sub>-U<sup>NPL</sup>-LK<sup>NPL</sup>-(NR<sup>3''</sup>)<sub>q2NPL</sub>-R<sup>4'</sup> 이고, 상기식에서: 각각의 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, 및 R<sup>3''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; 그리고, 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다.
- [0450] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, -B(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4'</sup>, 또는 OR<sup>4'</sup> 이고, 그리고 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다.
- [0451] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, R<sup>4'</sup> 또는 OR<sup>4'</sup> 이고, 그리고 각각의 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 아릴 이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다.
- [0452] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 알콕시이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이다.
- [0453] 일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 그리고 여기서 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>,

$-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0454]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0455]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0456]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0457]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0458]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 3-8 원 헤테로시클로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 6- 내지 10- 원 치환된 아릴이고, 여기서 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 수산기알킬,

또는 아미노알킬이고, 여기서 각각의 3-8 원 헤테로시클로알킬 및 5- 내지 10- 원 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0459] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 3-8 원 헤테로시클로알킬, 5- 내지 10- 원 헤테로아릴, 또는 6- 내지 10- 원 치환된 아릴, 여기서 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{OH}$ , 아미노, 수산기알킬, 또는 아미노알킬이다.

[0460] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 아지리디닐, 아제티니닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, 아제파닐, 아조카닐, 테트라졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 또는 치환된 페닐이고, 여기서 치환된 페닐은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{OH}$  또는 아미노이다.

[0461] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0462] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 피로디닐(pyrrodinyl), 피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 피리디닐, 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 또는 인돌릴이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이다.

[0463] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시 에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시 에틸렌, 또는  $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5''})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 이다.

[0464] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 기는, 독립적으로, 할로,  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 및  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고; 각각의  $p\text{PL}$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 할로, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0465] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 기는, 독립적으로, 할로,  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고; 각각의  $p\text{PL}$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,



$-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0466]

일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$ ,  $R^{4'}$ , 또는  $OR^{4'}$ 이고, 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 각각의  $pPL$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 할로, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0467]

일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $R^{4'}$  또는  $OR^{4'}$ 이고, 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 각각의  $pPL$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0468]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $OR^{4'}$ , 할로,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 그리고 각각의  $A_1$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V$ 이다.

[0469]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $O$ -알킬, 할로, 또는  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ 이며, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이고; 각각의  $A_1$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $CH_3$  또는  $-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 치환된 아릴기, 치환된 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드



록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 각각의 치환된 아릴기 및 치환된 시클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0470]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 0-알킬, 할로, 또는  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기서  $p\text{PL}$ 은 1 내지 5의 정수이고; 각각의  $A_1$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $-(\text{CH}_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{CH}_3$  또는  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기서  $p\text{PL}$ 은 1 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 치환된 아릴기, 치환된 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 각각의 치환된 아릴기 및 치환된 시클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0471]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 0-알킬, 할로, 또는  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기서  $p\text{PL}$ 은 1 내지 5의 정수이고; 각각의  $A_1$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $-(\text{CH}_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{CH}_3$  또는  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 여기서  $p\text{PL}$ 은 1 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0472]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 0- $(\text{CH}_3)$ ; 할로, 또는  $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{V}$ 이고; 각각의  $A_1$ 는 하나의 치환기로 임의로 치환된  $-(\text{CH}_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)-\text{V}$ ,  $(\text{CH}_2)_2-\text{V}$ ,  $(\text{CH}_2)_3-\text{V}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-\text{V}$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_5-\text{V}$ 이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 3-8 원 헤테로시클로알킬, 5- 내지 10- 원 헤테로아릴, 또는 6- 내지 10- 원 치환된 아릴, 여기서 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 수산기알킬, 또는 아미노알킬이다.

[0473]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 0- $(\text{CH}_3)$ , 할로, 또는  $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{V}$ 이고; 각각의  $A_1$ 는 하나의 치환기로 임의로 치환된  $-(\text{CH}_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)-\text{V}$ ,  $(\text{CH}_2)_3-\text{V}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-\text{V}$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_5-\text{V}$ 이고; 그리고 각각의  $V$

는, 독립적으로, 수산기, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ , 아지리디닐, 아제티니닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, 아제파닐, 아조카닐, 테트라졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 또는 치환된 페닐이고, 여기서 치환된 페닐은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH 또는 아미노이다.

[0474] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $O-(CH_3)$ , 할로, 또는  $O-(CH_2)_2-V$ 이고; 각각의  $A_1$ 은 하나의 치환기로 임의로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $(CH_2)-V$ ,  $(CH_2)_3-V$ ,  $-(CH_2)_4-V$ , 또는  $-(CH_2)_5-V$ 이고; 그리고 각각의 V는 독립적으로, 수산기, 아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일, 또는 인돌릴이다.

[0475] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $O-(CH_3)$ , 할로, 또는  $O-(CH_2)_2-V$ 이고; 각각의  $A_1$ 은 하나의 치환기로 임의로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $(CH_2)-V$ ,  $(CH_2)_3-V$ ,  $-(CH_2)_4-V$ , 또는  $-(CH_2)_5-V$ 이고; 그리고 각각의 V는 독립적으로, 아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일, 또는 인돌릴이다.

[0476] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $O-(CH_3)$ , 할로, 또는  $O-(CH_2)_2-V$ 이고; 각각의  $A_1$ 은 하나의 치환기로 임의로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $CH_3$ ,  $-(CH_2)-V$ ,  $-(CH_2)_2-V$ ,  $-(CH_2)_3-V$ ,  $-(CH_2)_4-V$ , 또는  $-(CH_2)_5-V$ 이고; 각각의 V는, 독립적으로, 수산기, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일,  $C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ , 아지리디닐, 아제티니닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, 아제파닐, 아조카닐, 테트라졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 또는 치환된 페닐이고, 여기서 치환된 페닐은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH 또는 아미노이고; 그리고 적어도 하나의  $A_1$ 은 하나의 치환기로 치환된  $-(CH_2)-$  기이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $(CH_2)-V^1$ ,  $(CH_2)_2-V^1$ ,  $-(CH_2)_3-V^1$ ,  $-(CH_2)_4-V^1$ , 또는  $-(CH_2)_5-V^1$ 이고, 여기서  $V^1$ 은 인돌릴이다.

[0477] 일부 구체예에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-C(=NR^3)-NR^{3''}R^{4'}$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{pNPL}-R^{4'}$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 또는  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-(CH_2)_{pNPL}-R^{4'}$ 이고; 그리고  $R^2$ 는  $NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-NH-A_1-C(=O)-NH_2$ 이다.

[0478] 일부 구체예에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-C(=NR^3)-NR^{3''}R^{4'}$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{pNPL}-R^{4'}$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-(CH_2)_{pNPL}-R^{4'}$ 이고, 여기서 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 그리고 여기서 각각의  $R^3$ ,  $R^{3''}$ , 및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, H 또는 알킬이고; 그리고  $R^2$ 는  $NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-NH-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $NH-A_1-C(=O)-NH_2$ 이고, 여기서 V는 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이다.

[0479] 일부 구체예에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=O)-R^{4'}$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-C(=O)-A_2-NH-C(=O)-R^{4'}$ , 여기서 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는

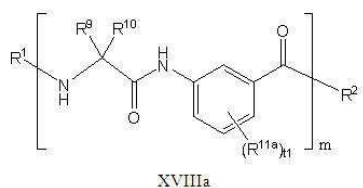
헤테로아릴이고, 그리고 여기서  $R^{4'}$ 는 알킬이고; 그리고  $R^2$ 는  $NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-NH(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $NH-A_1-C(=O)-NH_2$ 이고, 여기서  $V$ 는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 카르바모일이다.

[0480] 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 3 또는 4이다. 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 4이다.

[0481] 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $A_2$ 기는 다른  $A_2$ 기들과 다르다. 일부 구체예에 있어서, 모든  $A_2$ 기들은 동일하다.

[0482] 일부 구체예에 있어서, 적어도 하나의  $A_1$ 기는 다른  $A_1$ 기들과 다르다. 일부 구체예에 있어서, 모든  $A_1$ 기들은 동일하다.

[0483] 일부 구체예에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XVIIIa의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염이다:



[0484]

상기식에서:

[0485]

각각의  $R^9$ 는, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;

[0486]

각각의  $R^{10}$ 은, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고;

[0487]

각각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고

[0488]

각각의  $t_1$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이다.

[0489]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^9$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^9$ 는, 독립적으로, 알킬 또는  $(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^9$ 는, 독립적으로,  $(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다.

[0490]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{10}$ 은 H이다.

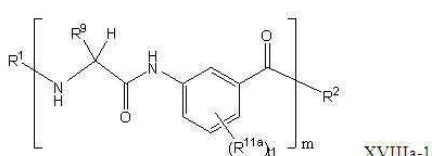
[0491]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{11a}$ 는 메톡시이다.

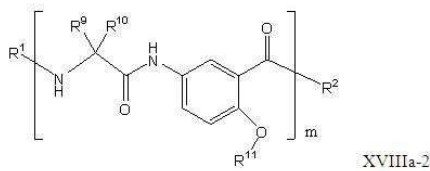
[0492]

일부 구체예에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XVIIIa-1, XVIIIa-2, 또는 XVIIIa-3의 화합물 또는 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:

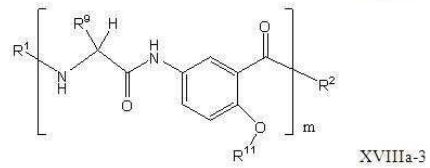
[0493]



[0494]



XVIIIa-2



XVIIIa-3

[0495]

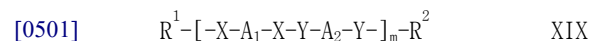
[0496] 여기서 각각의  $R^{11}$ 는, 독립적으로, H, 알킬, 할로알킬, 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다.

[0497] 일부 구체예에 있어서, 화학식 XVIIIa-2 또는 XVIIIa-3, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염에서, 각각의  $R^{11}$ 는, 독립적으로, 알킬이다.

[0498] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{11}$ 은 메틸이다.

[0499] (중합체 및 올리고머와 같은) 화학식 XVIII, XVIIIa, XVIIIa-1, XVIIIa-2, 또는 XVIIIa-3의 화합물, 또는 본 발명에 유용한 이들의 염은, 예를 들면, 미국특허공개 제2006-0041023호, 미국특허 제7,173,102호, 및 국제출원 WO 2005/123660에 개시된 방법에 의해서 만들어질 수 있다. 일부 구체예에 있어서, (중합체 및 올리고머와 같은) 화학식 XVIII, XVIIIa, XVIIIa-1, XVIIIa-2, 또는 XVIIIa-3의 화합물, 또는 본 발명에서 유용한 이들의 염은 미국특허공개 제2006-0041023호, 미국특허 제 7,173,102호, 및 국제출원 WO 2005/123660에서 개시된 것으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, (중합체 및 올리고머와 같은)화학식 XVIII, XVIIIa, XVIIIa-1, XVIIIa-2, 또는 XVIIIa-3의 화합물, 또는 본 발명에서 유용한 이들의 염은 미국특허공개 제2006-0041023호, 미국특허 제7,173,102호, 및 국제출원 WO 2005/123660에 개시된 것으로부터 선택될 수 있다.

[0500] 본 발명은 또한 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0502] 상기식에서:

[0503] 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ , O, S,  $-N(R^8)N(R^8)-$ ,  $-N(R^8)-(N=N)-$ ,  $-(N=N)-N(R^8)-$ ,  $-C(R^7R^{7'})NR^8-$ ,  $-C(R^7R^{7'})O-$ , 또는  $-C(R^7R^{7'})S-$ 이고;

[0504] 각각의 Y는, 독립적으로, C=O, C=S, O=S=O,  $-C(=O)C(=O)-$ ,  $C(R^6R^{6'})C=O$ , 또는  $C(R^6R^{6'})C=S$ 이고;

[0505] 각각의  $R^8$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0506] 각각의  $R^7$  및 각각의  $R^{7'}$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 또는  $R^7$  및  $R^{7'}$ 은 모두  $-(CH_2)_p-$ 의 형태이고, 여기서  $p$ 는 4 내지 8이고;

[0507] 각각의  $R^6$  및 각각의  $R^{6'}$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고; 또는  $R^6$  및  $R^{6'}$ 은 모두  $-(CH_2)_2NR^{12}(CH_2)_2-$ 의 형태이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소,  $-C(=N)CH_3$ , 또는  $-C(=NH)-NH_2$ 이고;

[0508] 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;

- [0509] 또는 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은, 독립적으로, 임의로 치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0510]  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A_1-X-R^1$ 이고, 여기서  $A_1$ 은 상기에서 정의된 것과 같고 그리고 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0511]  $R^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는  $-X-A'-X-R^1$ 이고, 여기서  $A'$ 는  $C_3-C_8$  시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 그리고 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0512]  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고, 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는
- [0513]  $R^1$ 은  $-Y-A'$  이고,  $R^2$ 는  $-X-A'$ 이고, 여기서 각각의  $A'$ 는, 독립적으로,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 그리고 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0514]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 또는
- [0515]  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일결합 형태이고;
- [0516] 각각의 NPL은, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$  이고, 상기식에서:
- [0517] 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0518] 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0519] 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^3$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며;
- [0520] 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}-$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고;
- [0521] 각각의  $pNPL$ 은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;
- [0522] 각각의  $q1NPL$  및  $q2NPL$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;
- [0523] 각각의 PL은, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$  이고, 상기식에서:
- [0524] 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0525] 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^5$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$

, 또는  $-C(=O)-NR^5-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며;

[0526] 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-NHC(=O)-$ 알킬,  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 세미카르바존, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고;

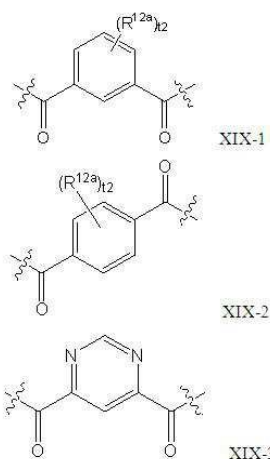
[0527] 각각의  $LK^{PL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}-$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고;

[0528] 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;

[0529] 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고

[0530] m은 1 내지 약 20의 정수이다.

[0531] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1, XIX-2, 또는 XIX-3의 모이어티이고:



[0532]

[0533] 여기서 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고 t2는 0, 1, 또는 2이다.

[0534] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-1 또는 XIX-2의 모이어티이고; 그리고 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ , 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이다.

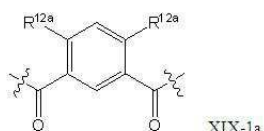
[0535] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부

구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는 메톡시이다.

[0536] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1 또는 XIX-2의 모이어티이고; 그리고  $t_2$ 는 2이다.

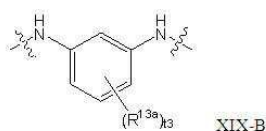
[0537] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는 메톡시이다.

[0538] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-1의 모이어티이고, 그리고 화학식 XIX-1의 모이어티는 화학식 XIX-1a의 모이어티이고:



[0539]

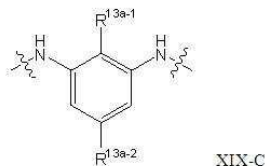
[0540] 일부 구체예에 있어서,  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-B의 모이어티이고:



[0541]

[0542] 여기서 각각의  $R^{13a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고  $t_3$ 는 0, 1, 또는 2이다.

[0543] 일부 구체예에 있어서,  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-C의 모이어티이고:

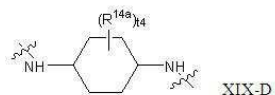


[0544]

[0545] 여기서 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이다.

[0546] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 할로알킬,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ , 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 할로알킬 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다.

[0547] 일부 구체예에 있어서,  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-D의 모이어티이고:



[0548]

[0549] 여기서 각각의  $R^{14a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고  $t_4$ 는 0, 1, 또는 2이다.

[0550] 일부 구체예에 있어서,  $t_4$ 는 0이다.

[0551] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1, XIX-1a, XIX-2, 또는 XIX-3의 모이어티이고; 그리고  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-B, XIX-C, 또는 XIX-D의 모이어티



티이다. 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1 또는 XIX-1a의 모이어티이고; 그리고  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-B 또는 XIX-C의 모이어티이다. 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1a의 모이어티이고; 그리고  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-C의 모이어티이다. 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1, XIX-1a, XIX-2, 또는 XIX-3의 모이어티이고; 그리고  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-D의 모이어티이다. 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 화학식 XIX-1a의 모이어티이다.

[0552] 일부 구체예에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XIXa 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염이다:

[0553]  $R^1-X-A_1-X-Y-A_2-Y-X-A_1-X-R^2$  XIXa

[0554] 상기식에서:

[0555] 각각의 X는, 독립적으로,  $NR^8$ , O, S, 또는  $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고;

[0556] 각각의 Y는, 독립적으로, C=O, C=S, 또는 O=S=O이고;

[0557] 각각의  $R^8$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0558] 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;

[0559]  $R^1$ 은 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고;

[0560]  $R^2$ 는  $R^1$ 이고;

[0561] 각각의 NPL은, 독립적으로,  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$  이고, 상기식에서:

[0562] 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0563] 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 알킬 또는 할로 기로 임의로 치환되고;

[0564]  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있으며;

[0565] 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐, 여기서  $-(CH_2)_{pNPL}-$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 또는 알킬이고;

[0566] 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;

[0567] 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;

[0568] 각각의 PL은, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 이고, 상기식에서:

- [0569] 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0570] 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=N-N(R<sup>5</sup>))<sub>2</sub>-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -R<sup>5</sup>O-, -R<sup>5</sup>S-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>O-, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있으며;
- [0571] 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 각각의 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아미노설폰닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고;
- [0572] 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐, 여기서 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>-은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 또는 알킬이고;
- [0573] 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고; 그리고
- [0574] 각각의 q1PL 및 q2PL는, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이다.
- [0575] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, -B(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>4'</sup>, 또는 OR<sup>4'</sup>이고, 그리고 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다.
- [0576] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, R<sup>4'</sup> 또는 OR<sup>4'</sup>이고, 그리고 각각의 R<sup>4'</sup>는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다.
- [0577] 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 알콕시이고, 각각은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이다.
- [0578] 일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 각각의 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 각각의 치환기는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 5), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, 세미카르바존, 아미노설폰닐, 아미노알콕시, 아미노알킬

티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0579]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0580]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , a 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0581]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0582]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0583]

일부 구체예에 있어서, 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 3-8 원 헤테로시클로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 6- 내지 10- 원 치환된 아릴, 여기서 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 수산기알킬, 또는 아미노알킬이고, 그리고 여기서 각각의 3-8 원 헤테로시클로알킬 및 5- 내지 10- 원 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노,

니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0584] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 3-8 원 헤테로시클로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 6- 내지 10- 원 치환된 아릴이고, 여기서 치환된 아릴은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{OH}$ , 아미노, 수산기알킬, 또는 아미노알킬이다.

[0585] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 카르바모일,  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , 아지리디닐, 아제티니닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, 아제파닐, 아조카닐, 테트라졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 또는 치환된 페닐이고, 여기서 치환된 페닐은 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $\text{OH}$  또는 아미노이다.

[0586] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0587] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 피로디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 인돌릴이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이다.

[0588] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 은, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5'})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 이다.

[0589] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 기는, 독립적으로, 할로,  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고; 각각의  $p\text{PL}$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 할로, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ ,  $a$  치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0590] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{PL}$ 기는, 독립적으로, 할로,  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고; 각각의  $p\text{PL}$ 은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는,

독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0591]

일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ ,  $\text{R}^{4'}$ , 또는  $\text{OR}^{4'}$ 이고, 각각의  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^{4'}$ 는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 또는 아릴이고, 각각은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로,  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ ,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고; 각각의 pPL은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{NR}^d\text{R}^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아릴기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다.

[0592]

일부 구체예에 있어서, 각각의 X는, 독립적으로,  $\text{NR}^8$ 이고; 각각의 Y는  $\text{C}=\text{O}$ 이고; 각각의  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는, 독립적으로, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 각각 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로알킬, 할로,  $-\text{O}-$ 알킬,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고;  $\text{R}^1$ 은  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$  또는  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$ 이고;  $\text{R}^2$ 는  $\text{R}^1$ 이고;  $\text{R}^{4'}$ 는 H 또는 알킬이고; 그리고 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이다.

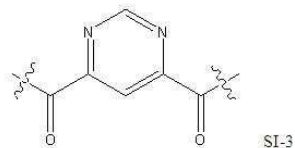
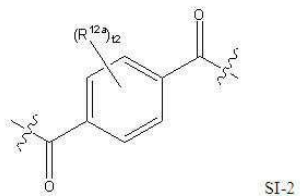
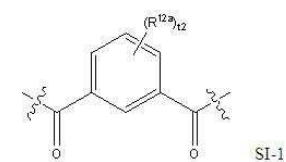
[0593]

일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 NH이고; 각각의 Y는  $\text{C}=\text{O}$ 이고; 각각의  $\text{A}_1$ 는, 독립적으로, 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 할로알킬, 할로,  $-\text{O}-$ 알킬,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고;  $\text{A}_2$ 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 각각 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $-\text{O}-$ 알킬이고;  $\text{R}^1$ 은  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고;  $\text{R}^2$ 는  $\text{R}^1$ 이고; 그리고 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이다.

[0594]

일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 NH이고; 각각의 Y는  $\text{C}=\text{O}$ 이고; 각각의  $\text{A}_1$ 는, 독립적으로, 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 할로알킬,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ , 또는  $\text{S}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고;  $\text{A}_2$ 는 페닐 또는 피리미디닐이고, 각각 하나 또는 두 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로,  $-\text{O}-$ 알킬이고;  $\text{R}^1$ 은  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고;  $\text{R}^2$ 는  $\text{R}^1$ 이고; 그리고 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 또는 인돌릴이다.

[0595] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y$ 의 모이어티는 화학식 XIX-1, XIX-2, 또는 XIX-3의 모이어티이고:



[0596]

[0597] 여기서 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고  $t_2$ 는 0, 1, 또는 2이다.

[0598] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y$ 의 모이어티는 화학식 XIX-1 또는 XIX-2의 모이어티이고; 그리고 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ , 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다.

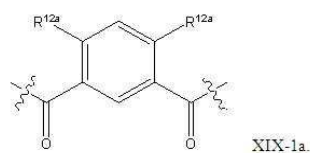
[0599] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다.

[0600] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는 메톡시이다.

[0601] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y$ 의 모이어티는 화학식 XIX-1 또는 XIX-2의 모이어티이고; 그리고  $t_2$ 는 2이다.

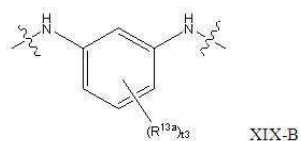
[0602] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는 메톡시이다.

[0603] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y$ 의 모이어티는 화학식 XIX-1의 모이어티이고, 그리고 화학식 XIX-1의 모이어티는 화학식 XIX-1a의 모이어티이다:



[0604]

[0605] 일부 구체예에 있어서,  $-X-A_1-X$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-B의 모이어티이고:

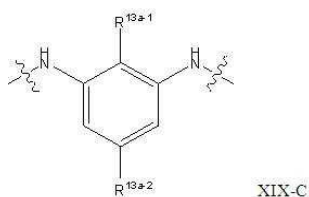


[0606]

[0607] 여기서 각각의  $R^{13a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고  $t_3$ 은 0, 1, 또는 2이다.



[0608] 일부 구체예에 있어서, 여기서  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-C의 모이어티이고:



[0609]

[0610] 여기서 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이다.

[0611]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 할로알킬,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ , 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{13a-1}$  및  $R^{13a-2}$ 는, 독립적으로, 할로알킬 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이다.

[0612]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 그리고 각각의  $A_1$ 은, 독립적으로, 임의로 치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 NH이고; 그리고 각각의 Y는 C=O이다. 일부 구체예에 있어서, m은 1 또는 2이다.

[0613]

일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 그리고 각각의  $A_1$ 은, 독립적으로, 임의로 치환된  $C_3-C_8$  시클로알킬이고, 여기서 각각의  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 NH이고; 그리고 각각의 Y는 C=O. 일부 구체예에 있어서, m은 1 또는 2이다.

[0614]

일부 구체예에 있어서, 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^{4'})_2$ ,  $R^{4'}$ , 또는  $OR^{4'}$ 이고; 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 아틸이고, 각각은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 각각의 pPL은 0 내지 5의 정수이고; 그리고 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^{d,e}$ , 치환된 아틸기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아틸이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아틸은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 치환된 아틸기는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 X는 NH이고; 그리고 각각의 Y는 C=O. 일부 구체예에 있어서, m은 1 또는 2이다.

[0615]

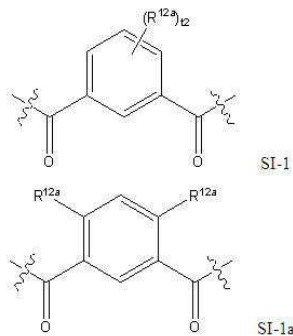
일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_1$ 은  $C_6$  시클로알킬이고; 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 할로알킬, 할로,  $-O$ -알킬,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-$



$(CH_2)_{pPL}-V$ 이고;  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $NH-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는  $NH$ 이고; 그리고 각각의  $Y$ 는  $C=O$ . 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 1 또는 2이다.

[0616] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $A_1$ 은  $C_6$  시클로알킬이고; 각각의  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 할로알킬,  $-O$ -알킬,  $O-(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $S-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고;  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고; 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로,  $NH-(CH_2)_{pPL}-V$ 이고; 그리고 각각의  $V$ 는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일, 또는 인돌릴이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $X$ 는  $NH$ 이고; 그리고 각각의  $Y$ 는  $C=O$ 이다. 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 1 또는 2이다.

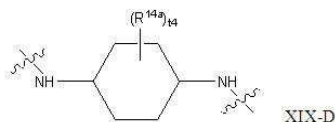
[0617] 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 모이어티 각각은 화학식 XIX-1 또는 XIX-1a의 모이어티이고:



[0618]

[0619] 여기서 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고  $t_2$ 는 0, 1, 또는 2이고; 그리고

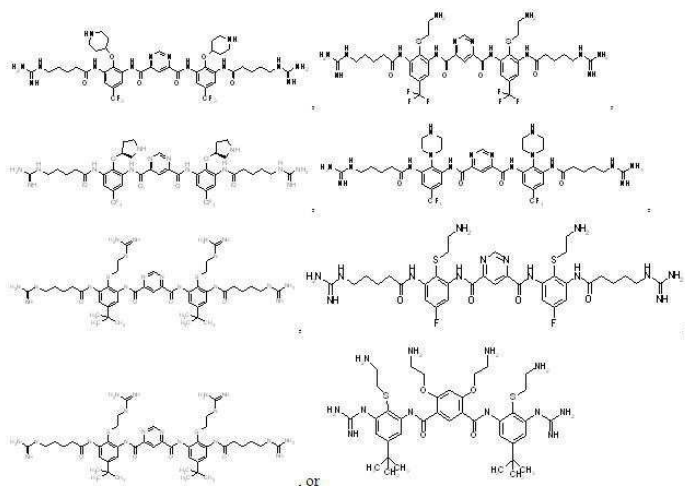
[0620]  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은, 독립적으로, 화학식 XIX-D의 모이어티이고:



[0621]

[0622] 여기서 각각의  $R^{14a}$ 는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이다. 일부 구체예에 있어서,  $-Y-A_2-Y-$ 의 모이어티 각각은 화학식 XIX-1a의 모이어티이고, 그리고  $-X-A_1-X-$ 의 모이어티 각각은 화학식 XIX-D의 모이어티이고, 여기서  $t_4$ 는 0이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시,  $-(CH_2)_{pPL}-V$ ,  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ , 또는  $-S(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^{12a}$ 는, 독립적으로, 알콕시 또는  $-O(CH_2)_{pPL}-V$ 이고, 여기서  $pPL$ 은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서,  $R^1$ 은  $-Y-A_2-Y-R^2$ 이고; 그리고 각각의  $R^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이다. 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 1, 2, 또는 3이다. 일부 구체예에 있어서,  $m$ 은 1 또는 2이다.

[0623] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0624]

[0625]

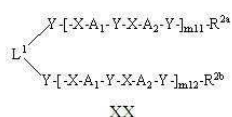
(고분자 및 올리고머와 같은) 화학식 XIX 또는 XIXa의 화합물 또는 본 발명에 유용한 이들의 약학적으로 수용가능한 염은 다음에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다: 미국특허출원공개 제2006-0041023호, 미국특허 제 7,173,102호, 국제공개 제WO 2004/082643호, 국제공개 제WO2006093813호, 및 미국특허출원공개 제2010-0081665호. 일부 구체예에 있어서, (고분자 및 올리고머와 같은) 화학식 XIX 또는 XIXa의 화합물 또는 본 발명에 유용한 이들의 약학적으로 수용가능한 염은 미국특허출원공개 제2006-0041023호, 미국특허 제7,173,102호, 국제공개 제WO 2004/082643호, 국제공개 제WO2006093813호, 및 미국특허출원공개 제2010-0081665호에 개시된 것으로부터 선택될 수 있다.

[0626]

일부 구체예에 있어서, 본 발명의 방법에서 유용한 화합물(들)은 미국특허공개 제2006-0041023호, 미국특허 제 7,173,102호, 국제공개 제WO 2005/123660호, 국제공개 제WO 2004/082643호, 국제공개 제WO 2006/093813호, 및 미국특허출원공개제2010-0081665호에 개시된 하나 이상의 화합물로부터 선택될 수 있다 (즉, 속(genuses), 아속(sub-genuses), 및 종(species)). 각각의 문서는 본 발명에 참고로 인용되었다.

[0627]

본 발명은 또한 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0628]

[0629]

상기식에서:

[0630]

각각의 X는, 독립적으로,  $\text{NR}^8$ 이고;

[0631]

각각의 Y는  $\text{C=O}$ 이며;

[0632]

각각의  $\text{R}^8$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0633]

각각의  $\text{A}_2$ 는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의  $\text{A}_1$ 은  $-(\text{CH}_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이고, 여기서 각각의  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되며;

[0634]

각각의  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^{2a}$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 하나의 NPL기 또는  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{R}^{11}$ 이고, 여기서  $\text{R}^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이며;

[0635]

$\text{L}^1$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-10}$ 알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬, V, 또는  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이며;

- [0636] 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이며, 상기식에서:
- [0637] 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0638] 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고;
- [0639] 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^3-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^{3-}O-$ 이며, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0640] 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는  $C_{2-8}$  알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}$  및  $C_{2-8}$  알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이고;
- [0641] 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이며;
- [0642] 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;
- [0643] 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 이고, 여기서:
- [0644] 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0645] 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^5-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^{5-}O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있고;
- [0646] 각각의 V는, 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-NHC(=O)-$ 알킬,  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 세미카르바존, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 그리고 여기서 각각의 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴을 위한 치환기는 독립적으로, 니트로, 시아노, 아미노, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 세미카르바존, 아미노설폰, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고;
- [0647] 각각의  $R^c$ 는, 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 각각 하나 이상

의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이며;

[0648] R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0649] 또는 N 원자를 가지는 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착된 형태이고;

[0650] 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이며;

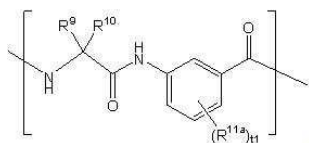
[0651] 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;

[0652] 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;

[0653] m11은 1 내지 약 20의 정수이고; 그리고

[0654] m12 는 1 내지 약 20의 정수이다.

[0655] 일부 구체예에 있어서,  $\text{---X-A}_1\text{---Y---X-A}_2\text{---Y---}$ 의 각각의 모이어티(moiety)는, 독립적으로,



의 모이어티이고; 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 각각의 R<sup>10</sup>은, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이며; 각각의 R<sup>11a</sup>는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고 각각의 t1은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

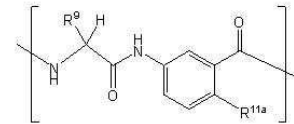
[0656] 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고 각각의 R<sup>10</sup>은 H이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 알킬 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V (여기서 pPL은 1 내지 5의 정수)이고; 각각의 R<sup>10</sup>은 H이고; 그리고 각각의 R<sup>11a</sup>는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V, 또는 -S(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V이며, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이다.

[0657] 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 알킬, -(CH<sub>2</sub>)-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-V, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-V이고; 각각의 R<sup>10</sup>은 H이고; 각각의 V는, 독립적으로, 수산기, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일, C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, 아지리딘(aziridinyl), 아제티니닐(azetidiny), 피롤리딘( pyrrolidinyl), 피페리딘( piperidinyl), 피페라지닐( piperazinyl), 모르폴리노(morpholino), 아제파닐(azepanyl), 아조카닐(azocanyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 1,2,4-옥사디아졸릴(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴(imidazolyl), 피리디닐(pyridinyl), 인돌릴(indolyl), 또는 치환된 페닐이고, 여기서 상기 치환된 페닐 하나 이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH 또는 아미노고; 그리고 각각의 R<sup>11a</sup>는, 독립적으로, 알콕시이다.

[0658] 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-V, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-V이고; 각각의 R<sup>10</sup>는 H이며; 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>

(여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이고; 그리고 각각의  $\text{R}^{11a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다.

[0659] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{R}^9$ 는, 독립적으로,  $\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{V}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{V}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{V}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-\text{V}$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_5-\text{V}$ 이고; 각각의  $\text{R}^{10}$ 은 H이며; 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이고; 그리고 각각의  $\text{R}^{11a}$ 는 메톡시이다.



[0660] 일부 구체예에 있어서,  $[-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{X}-\text{A}_2-\text{Y}-]$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로,  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{X}-\text{A}_2-\text{Y}-$ 의 모이어티이다.

[0661] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^{2a}$ 는, 독립적으로,  $\text{NH}_2$ , 아미디노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5), 또는  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}^{10}$ 이고, 여기서 V는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 카르바모일이고; 그리고  $\text{L}^1$ 는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $\text{C}_{5-10}$ 알킬렌이며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 또는 수산기알킬이다.

[0662] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^{2a}$ 는  $\text{NH}_2$ 이고; 그리고  $\text{L}^1$ 은 예를 들면,  $\text{C}_{7-10}$ 알킬렌 또는  $\text{C}_{7-9}$ 알킬렌과 같은  $\text{C}_{5-10}$ 알킬렌이다.

[0663] 일부 구체예에 있어서, m11은 1 내지 약 10의 정수이고; 그리고 m12는 1 내지 약 10의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, m11은 3 내지 7의 정수이고; 그리고 m12는 3 내지 7의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, m11은 3 내지 5의 정수이고; 그리고 m12은 3 내지 5의 정수이다.

[0664] 본 발명은 또한 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0665]  $\text{R}^1-[-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{X}-\text{A}_2-\text{Y}-]_{m13}-\text{X}-\text{L}^1-\text{Y}-[-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{X}-\text{A}_2-\text{Y}-]_{m14}-\text{R}^2$  XXI

[0666] 상기식에서:

[0667] 각각의 X는, 독립적으로,  $\text{NR}^8$ 이고;

[0668] 각각의 Y는  $\text{C}=\text{O}$ 이며;

[0669] 각각의  $\text{R}^8$ 은, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0670] 각각의  $\text{A}_2$ 는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 그리고 각각의  $\text{A}_1$ 는  $-(\text{CH}_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1 내지 7이며, 여기서 각각의  $\text{A}^1$  및  $\text{A}^2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 PL기, 하나 이상의 NPL기, 또는 하나 이상의 PL기와 하나 이상의 NPL기의 조합으로 임의로 치환되고;

[0671]  $\text{R}^1$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{Y}-\text{R}^{11}$ 이며, 여기서  $\text{R}^{11}$ 은 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이거나; 또는

[0672] 각각의  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는, 독립적으로, 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 또는

- [0673]  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일 결합이거나; 또는
- [0674]  $R^1$ 은  $-Y-A_2-X-R^{12}$ 이고, 여기서  $R^{12}$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고, 그리고  $R^2$ 는 수소, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이며;
- [0675]  $L^1$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_{1-10}$ 알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬, V, 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V$  (여기서 pPL 1 내지 5의 정수)이고;
- [0676] 각각의 V는, 독립적으로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-C(=O)NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-NHC(=O)-$ 알킬,  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 카르바모일,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NH-OH$ ,  $-O-NH-C(=NH)NH_2$ ,  $-NH-S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $NR^dR^e$ , 치환된 아릴기, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설폰닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이고; 그리고 여기서 상기 치환된 아릴기는 하나이상의 치환기로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 아미노설폰닐, 아미노알콕시, 아미노알키티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐이며;
- [0677] 각각의 NPL기는, 독립적으로,  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})^{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})^{q2NPL}-R^4$ 이고, 상기식에서:
- [0678] 각각의  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0679] 각각의  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 또는 할로알킬이며;
- [0680] 각각의  $U^{NPL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^3$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0681] 각각의  $LK^{NPL}$ 은, 독립적으로,  $-(CH_2)_{pNPL}-$  또는  $C_{2-8}$ 알케닐에닐이고, 여기서 각각의  $-(CH_2)_{pNPL}$  및  $C_{2-8}$ 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이며;
- [0682] 각각의 pNPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;
- [0683] 각각의 q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;
- [0684] 각각의 PL기는, 독립적으로, 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})^{q1PL}-U^{PL}-LK^{PL}-(NR^{5''})^{q2PL}-V$ 이고, 상기식에서:
- [0685] 각각의  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이며;
- [0686] 각각의  $U^{PL}$ 은, 독립적으로, 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^5$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-S-$



C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향 중 어느 하나를 채택할 수 있고;

[0687] 각각의 R<sup>c</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 하나 이상의 치환기로 각각 임의로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0688] R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이고, 여기서 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클로알킬알킬은 OH, 아미노, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0689] 또는 N원자를 가지는 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 모두 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 헤테로시클로알킬이 부착된 형태이고;

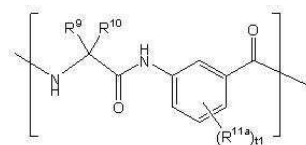
[0690] 각각의 LK<sup>PL</sup>은, 독립적으로, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 또는 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐이고, 여기서 각각의 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 및 C<sub>2-8</sub> 알케닐에닐은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 아미노, 수산기, 아미노알킬, 수산기알킬, 또는 알킬이며;

[0691] 각각의 pPL은, 독립적으로, 0 내지 8의 정수이고;

[0692] 각각의 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이며;

[0693] m13 은 1 내지 약 10의 정수이고; 그리고

[0694] m14 은 1 내지 약 10의 정수이다.



[0695] 일부 구체예에 있어서,  $\text{---X-A}_1\text{---Y---X-A}_2\text{---Y---}$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 모이어티이고; 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 각각의 R<sup>10</sup>은, 독립적으로, H, 하나의 PL기, 또는 하나의 NPL기이고; 각각의 R<sup>11a</sup>는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고 각각의 t1은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0696] 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 하나의 PL기 또는 하나의 NPL기이고; 그리고 각각의 R<sup>10</sup>은 H이다. 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 알킬 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V (여기서 pPL은 1 내지 5의 정수)이고; 각각의 R<sup>10</sup>은 H이며; 그리고 각각의 R<sup>11a</sup>는, 독립적으로, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V, 또는 -S(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V이고, 여기서 pPL은 1 내지 5의 정수이다.

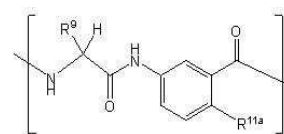
[0697] 일부 구체예에 있어서, 각각의 R<sup>9</sup>는, 독립적으로, 알킬, -(CH<sub>2</sub>)-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-V, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-V, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-V이고; 각각의 R<sup>10</sup>은 H이며; 각각의 V는, 독립적으로, 수산기, 아미노, 헤테로아릴아미노, 우레이도, 구아니디노, 카르바모일, C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>c</sup>, -C(=O)NH-OH, -O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>OH, 아지리딘, 아제티닐, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리노, 아제파닐, 아조카닐, 테트라졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 또는 치환된 페닐이고, 여기서 상기 치환된 페닐은 하나 이상의 치환기로 치환되며, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, OH 또는 아미노이고; 그리고 각



각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다.

[0698] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^9$ 는, 독립적으로,  $CH_3$ ,  $-(CH_2)-V$ ,  $-(CH_2)_2-V$ ,  $-(CH_2)_3-V$ ,  $-(CH_2)_4-V$ , 또는  $-(CH_2)_5-V$ 이고; 각각의  $R^{10}$ 은 H이며; 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이고; 그리고 각각의  $R^{11a}$ 는, 독립적으로, 알콕시이다.

[0699] 일부 구체예에 있어서, 각각의  $R^9$ 는, 독립적으로,  $CH_3$ ,  $-(CH_2)-V$ ,  $-(CH_2)_2-V$ ,  $-(CH_2)_3-V$ ,  $-(CH_2)_4-V$ , 또는  $-(CH_2)_5-V$ 이고; 각각의  $R^{10}$ 은 H이며; 각각의 V는, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 인돌릴이고; 그리고 각각의  $R^{11a}$ 는 메톡시이다.



[0700] 일부 구체예에 있어서,  $\text{---}X-A_1-Y-X-A_2-Y\text{---}$ 의 각각의 모이어티는, 독립적으로, 이어티이다.

[0701] 일부 구체예에 있어서,  $-X-L^1-Y-$ 의 모이어티는  $-NH-L^1-C(=O)-$ 의 모이어티이고;  $R^1$ 은 H 또는 알킬이고;  $R^2$ 는  $NH_2$ , 아미디노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5), 또는  $-NH-(CH_2)_{pPL}-V^{10}$ 이고, 여기서  $V^{10}$ 은 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 카르바모일이고; 그리고  $L^1$ 은 하나 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬,  $V^{11}$ , 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V^{11}$  (여기서 pPL은 1 내지 5의 정수), 여기서 각각의  $V^{11}$ 은, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 카르바모일이다.

[0702] 일부 구체예에 있어서,  $-X-L^1-Y-$ 의 모이어티는  $-NH-L^1-C(=O)-$ 의 모이어티이고;  $R^1$ 은 H이며;  $R^2$ 는  $NH_2$ 이고; 그리고  $L^1$ 은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된  $C_1$ 알킬렌이고, 여기서 각각의 치환기는, 독립적으로, 알킬, 할로, 할로알킬, 아미노알킬, 수산기알킬,  $V^{11}$ , 또는  $-(CH_2)_{pPL}-V^{11}$  (여기서 pPL은 1 내지 5의 정수)이고, 여기서  $V^{11}$ 은 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서 p는 1 내지 5),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 구아니디노, 아미디노, 우레이도, 또는 카르바모일이다.

[0703] 일부 구체예에 있어서, m13은 1 내지 약 5의 정수이고; 그리고 m14는 1 내지 약 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, m13은 1 내지 3의 정수이고; 그리고 m12는 1 내지 3의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, m13 및 m14의 합은 3 내지 5의 정수이다. 일부 구체예에 있어서, m13 및 m14의 합은 4이다.

[0704] 본 발명은 또한 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0705]  $R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2$  XXII

[0706] 상기식에서:

[0707] X는  $NR^8$ ,  $-NR^8NR^8-$ ,  $C=O$ , 또는 O이고;

- [0708] Y는  $\text{NR}^8$ ,  $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ , C=O, S, 또는 O이고;
- [0709]  $\text{R}^8$ 은 수소 또는 알킬이고;
- [0710] Z는 C=O, C=S, O=S=O,  $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$ 이며;
- [0711]  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0712]  $\text{R}^1$ 은
- [0713] (i) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{X}-\text{R}^1$ 이고, 여기서  $\text{A}_1$ 은 상기에서 정의된 것과 같고, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0714] (ii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{X}-\text{Z}-\text{Y}-\text{A}_2-\text{Y}-\text{R}^1$ 이고, 여기서  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는 상기에서 정의된 것과 같고, 그리고 이들 각각은 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0715] (iii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}'-\text{X}-\text{R}_1$ 이고, 여기서  $\text{A}'$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고 그리고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0716] (iv) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 그리고  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}_1-\text{X}-\text{Z}-\text{Y}-\text{A}'-\text{Y}-\text{R}^1$ 이고, 여기서  $\text{A}_1$ 은 상기에서 정의된 것과 같고,  $\text{A}'$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 그리고 각각의  $\text{A}_1$  및  $\text{A}'$ 는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0717] (v)  $-\text{Z}-\text{Y}-\text{A}'$  및  $\text{R}^2$ 는 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고, 여기서  $\text{A}'$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고 그리고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0718] (vi)  $-\text{Z}-\text{Y}-\text{A}'$ , 및  $\text{R}^2$ 는  $-\text{X}-\text{A}''$ 이고, 여기서  $\text{A}'$  및  $\text{A}''$ 는, 독립적으로, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 그리고 각각의  $\text{A}'$  및  $\text{A}''$ 는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0719] (vii)  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는, 독립적으로, 하나의 극성기(PL) 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고; 또는
- [0720] (viii)  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 모두 하나의 단일 결합 형태이고;
- [0721] NPL은 독립적으로  $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$  또는  $-(\text{NR}^{3'})_{q1\text{NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-(\text{NR}^{3''})_{q2\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$ 인 비극성기이고, 상기식에서:
- [0722]  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3'}$ , 및  $\text{R}^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0723]  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0724]  $\text{U}^{\text{NPL}}$ 은 부재하거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  $\text{NR}^3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2)-$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ ,  $-\text{R}^3\text{O}-$ ,  $-\text{R}^3\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{C}=\text{N}-$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})-$

$\text{NR}^3\text{-O-}$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;

[0725] 상기  $-(\text{CH}_2)_{\text{pNPL}}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시 기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;

[0726] pNPL은 0 내지 8이고;

[0727] q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고;

[0728] PL은 할로, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 폴리옥시메틸렌, 또는  $-(\text{NR}^{5'})_{\text{q1PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{\text{pPL}}-(\text{NR}^{5'})_{\text{q2PL}}-$  V인 극성기이고, 상기식에서:

[0729]  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{5'}$ , 및  $\text{R}^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0730]  $\text{U}^{\text{PL}}$ 은 부재하거나 또는 0, S,  $\text{S(=O)}$ ,  $\text{S(=O)}_2$ ,  $\text{NR}^5$ ,  $-\text{C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)-N=N-NR}^5-$ ,  $-\text{C(=O)-NR}^5-\text{N=N-}$ ,  $-\text{N=N-NR}^5-$ ,  $-\text{C(=N-N(R}^5)_2)-$ ,  $-\text{C(=NR}^5)-$ ,  $-\text{C(=O)O-}$ ,  $-\text{C(=O)S-}$ ,  $-\text{C(=S)-}$ ,  $-\text{O-P(=O)}_2\text{O-}$ ,  $-\text{R}^5\text{O-}$ ,  $-\text{R}^5\text{S-}$ ,  $-\text{S-C=N-}$ , 또는  $-\text{C(=O)-NR}^5\text{-O-}$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;

[0731] V는 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-\text{NH(CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 4),  $-\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-\text{NH(CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 4),  $-\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고;

[0732] 상기  $-(\text{CH}_2)_{\text{pPL}}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;

[0733] pPL은 0 내지 8이고;

[0734] q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; 그리고

[0735] m은 1 내지 약 20이다.

[0736] 일부 구체예에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XXIIa의 화합물, 화학식 XXIIb의 화합물, 또는 화학식 XXIIc의 화합물이다:

[0737]  $\text{R}^1\text{-X-A}_1\text{-X-Z-Y-A}_2\text{-Y-R}^2$  XXIIa

[0738]  $\text{R}^1\text{-X-A}_1\text{-X-Z-Y-A}_2\text{-Y-Z-X-A}_1\text{-X-R}^2$  XXIIb

[0739]  $\text{R}^1\text{-X-A}_1\text{-X-Z-Y-A}_2\text{-Y-Z-X-A}_1\text{-X-Z-Y-A}_2\text{-Y-R}^2$  XXIIc

[0740] 상기식에서: X는  $\text{NR}^8$ ,  $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ , C=O, 또는 O이고; Y는  $\text{NR}^8$ ,  $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ , C=O, S, 또는 O이고;  $\text{R}^8$ 은 수소 또는 알킬이고; Z는 C=O, C=S, O=S=O,  $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ , 또는  $-\text{C(=O)C(=O)-}$ 이고;  $\text{A}_1$  및 A는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서  $\text{A}_1$  및  $\text{A}_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고;  $\text{R}^1$ 은 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기(NPL)이고;  $\text{R}^2$ 는  $\text{R}^1$ 이고; NPL은  $-(\text{NR}^{3'})_{\text{q1NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{\text{pNPL}}-(\text{NR}^{3''})_{\text{q2NPL}}-\text{R}^{4'}$ 인 비극성기이고, 상기식에서:  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3'}$ , 및  $\text{R}^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나

이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;  $U^{NPL}$ 은 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=O)-NR<sup>3</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>3</sup>-, -C(=N-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>3</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -R<sup>3</sup>O-, -R<sup>3</sup>S-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>3</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고; 상기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pNPL</sub>- 알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고; pNPL은 0 내지 8이고; q1NPL 및 q2NPL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이고; PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는 -(NR<sup>5</sup>)<sub>q1PL</sub>-U<sup>PL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-(NR<sup>5</sup>)<sub>q2PL</sub>-V인 극성기이고, 상기식에서: R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, 및 R<sup>5''</sup>는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고; U<sup>PL</sup>은 부재하거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-N=N-, -N=N-NR<sup>5</sup>-, -C(=N-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)-, -C(=NR<sup>5</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)<sub>2</sub>O-, -R<sup>5</sup>O-, -R<sup>5</sup>S-, -S-C=N-, 또는 -C(=O)-NR<sup>5</sup>-O-이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고; V는 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 4), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub> (여기서 p는 1 내지 4), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고; 상기 -(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>- 알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고; pPL은 0 내지 8이며; 그리고 q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이다.

[0741] 본 발명은 또한 화학식 XXIII의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0742]  $R^1-[-A_1-W-A_2-W-]_m-R^2$  XXIII

[0743] 상기식에서:

[0744] A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 상기식에서:

[0745] (i) A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는

[0746] (ii) A<sub>1</sub> 또는 A<sub>2</sub> 중 하나는 상기에서 정의된 것과 같고 그리고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 그리고 A<sub>1</sub> 또는 A<sub>2</sub> 중 다른 하나는 -C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C≡C-기이고(여기서 p는 0 내지 8), 그리고 상기-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- 알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되고;

[0747] W는 부재하거나, 또는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, 또는 -C≡C-을 나타내고;

[0748] R<sup>1</sup>은

[0749] (i) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기(NPL)이고, 그리고 R<sup>2</sup>는 A<sub>1</sub>-R<sup>1</sup>이고, 여기서 A<sup>1</sup>은 상기에서 정의된 것과 같고 그리고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는

[0750] (ii) 수소, 하나의 극성기(PL), 또는 하나의 비극성기(NPL)이고, 그리고 R<sup>2</sup>는 -A<sub>1</sub>-W-A<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>이고, 여기서 각각의 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 상기에서 정의된 것과 같고 그리고 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나

이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는

- [0751] (iii)  $A'-W-$  및  $R^2$ 는  $-A1-W-A'$ 이고, 여기서  $A'$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0752] (iv)  $A'-W-$  및  $R^2$ 는  $-A'$ 이고, 여기서  $A'$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0753] (iv)  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 하나의 단일 결합 형태이고;
- [0754] NPL은 독립적으로  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 인 비극성기이고, 상기식에서:
- [0755]  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0756]  $R^4$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0757]  $U^{NPL}$ 은 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-(C=O)-NR^3-N=N-$ ,  $N=N-NR^3-$ ,  $C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $C(=O)S-$ ,  $C(=S)-$ ,  $O-P(=O)_2O-$ ,  $R^3O-$ ,  $R^3S-$ ,  $S-C=N-$  또는  $(C=O)NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0758] 상기  $-(CH_2)_{pNPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 알킬기, 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고;
- [0759]  $pNPL$ 은 0 내지 8이고;
- [0760]  $q1NPL$  및  $q2NPL$ 은, 독립적으로, 0 내지 2이며;
- [0761] PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 상기식에서:
- [0762]  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0763]  $U^{PL}$ 은 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-(C=O)-NR^5-N=N-$ ,  $N=N-NR^5-$ ,  $C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $C(=S)-$ ,  $O-P(=O)_2O-$ ,  $R^5O-$ ,  $R^5S-$ ,  $S-C=N-$ , 또는  $(C=O)NR^5-O-$ 이고, 여기서 두개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0764] V는 니트로, 시아노, 아미노, 수산기, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $NH(CH_2)_pNH_2$ ,  $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 수산기,  $NH(CH_2)_pNH_2$ ,  $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0765] 상기  $-(CH_2)_{pPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고;
- [0766]  $pPL$ 은 0 내지 8이고;
- [0767]  $q1PL$  및  $q2PL$ 은, 독립적으로, 0 내지 2이고; 그리고

- [0768] m은 1 내지 약 25이다.
- [0769] 일부 구체예에 있어서, 상기 화학식 XXIII의 화합물은 화학식 XXIIIa의 화합물이다:
- [0770]  $R^1-A_1-W-A_2-W-A_1-R^2$  XXIIIa
- [0771] 상기식에서:
- [0772]  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아틸렌 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이고, 상기식에서:
- [0773] (i)  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되거나; 또는
- [0774] (ii)  $A_1$  또는  $A_2$  중 하나는 상기에서 정의된 것처럼 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고; 그리고  $A_1$  또는  $A_2$  중 다른 하나는  $C \equiv C(CH_2)_pC \equiv C-$  기(group)이고, (여기서 p는 0 내지 8), 그리고 상기  $-(CH_2)_p-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되고;
- [0775] W는  $-C \equiv C-$ 이고;
- [0776]  $R^1$ 은 수소, 하나의 극성기(PL), 하나의 비극성기 (NPL), 또는  $-W-A'$ 이고, 여기서  $A'$ 는 아틸 또는 헤테로아틸이고, 이들 중 어느 하나는 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0777]  $R^2$ 는  $R^1$ 이고;
- [0778] NPL은  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 인 비극성기이고;
- [0779]  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0780]  $R^4$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0781]  $U^{NPL}$ 은 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-(C=O)-NR^3-N=N-$ ,  $N=N-NR^3-$ ,  $C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $C(=S)-$ ,  $O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^3-O-$ ,  $-R^3-S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $(C=O)NR^3-O-$ 이고, 여기서 두개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 모두 채택할 수 있고;
- [0782] 상기 알킬렌 사슬  $-(CH_2)_{pNPL}-$ 은 하나 이상의 알킬기, 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고;
- [0783]  $pNPL$ 은 0 내지 8이고;
- [0784]  $q1NPL$  및  $q2NPL$ 은, 독립적으로, 0 내지 2이고;
- [0785] PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 여기서:
- [0786]  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0787]  $U^{PL}$ 은 부재하거나 또는 O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-(C=O)-NR^5-N=N-$ ,  $N=N-NR^5-$ ,  $C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $C(=S)-$ ,  $O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^5O-$ ,  $-R^5S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $(C=O)NR^5-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수

있고;

[0788] V는 니트로, 시아노, 아미노, 수산기, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 수산기,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고;

[0789] 상기 알킬렌 사슬  $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-$ 은 하나 이상의 아미노기 또는 수산기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 알킬렌 사슬은 불포화되고;

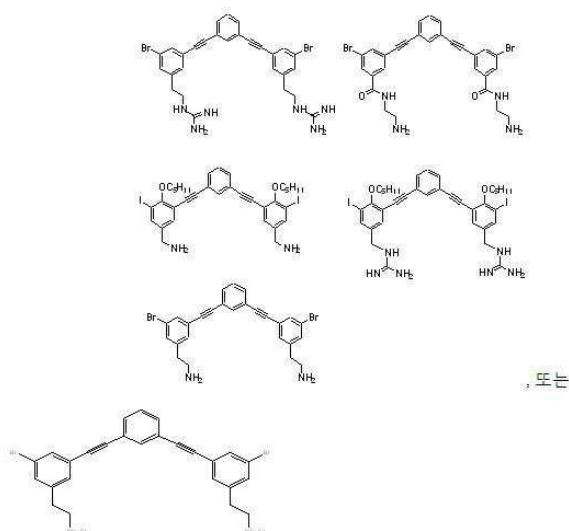
[0790] pPL은 0 내지 8이고; 그리고

[0791] q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0 내지 2이다.

[0792] 일부 구체예에 있어서,  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 m-페닐렌이고, 여기서  $A_1$ 은 두개의 극성기 (PL)로 임의로 치환되고, 그리고  $A_2$ 는 비치환되고;  $R^1$ 는 하나의 극성기이고; PL은 독립적으로 할로 또는  $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5'})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기서:  $\text{U}^{\text{PL}}$ 은 부재하거나 또는 O, S,  $\text{NR}^5$ , 또는  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고; V는 아미노, 아미디노, 또는 구아니디노이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$  (여기서 p는 1 내지 4),  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 또는 저급 아실아미노로 임의로 치환되고; pPL은 0 내지 8이고; 그리고 q1PL 및 q2PL은 0이다.

[0793] 일부 구체예에 있어서,  $R^1$ 은 할로(halo)이고; PL은 또는  $-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{V}$ 이며, 상기식에서:  $\text{U}^{\text{PL}}$ 은 부재하고; V는 아미노, 아미디노, 또는 구아니디노이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노 및 할로로 임의로 치환되고; 그리고 pPL은 0 내지 6이다.

[0794] 본 발명 또한 하기 화학식에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0795]

[0796] 본 발명은 또한 화학식 XXIV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0797]  $\text{R}^1-\text{X}-\text{A}_1-\text{X}-\text{Y}-\text{A}_2-\text{Y}-\text{X}-\text{A}_1-\text{X}-\text{R}^2$  XXIV



- [0798] 상기식에서:
- [0799]  $X$ 는  $NR^8$ ,  $O$ ,  $S$ , 또는  $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고;
- [0800]  $Y$ 는  $C=O$ ,  $C=S$ , 또는  $O=S=O$ 이며;
- [0801]  $R^8$ 은 수소 또는 알킬이고;
- [0802]  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서  $A_1$  및  $A_2$ 는, 독립적으로, 하나 이상의 극성기(PL), 하나 이상의 비극성기(NPL), 또는 하나 이상의 극성기(PL)와 하나 이상의 비극성기(NPL)의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0803]  $R^1$ 은 하나의 극성기(PL) 또는 하나의 비극성기 (NPL)이고;
- [0804]  $R^2$ 는  $R^1$ 이고;
- [0805] NPL은 독립적으로  $-B(OR^4)_2$  또는  $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 인 비극성기이고, 여기서:
- [0806]  $R^3$ ,  $R^{3'}$ , 및  $R^{3''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0807]  $R^4$  및  $R^{4'}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0808]  $U^{NPL}$ 은 부재하거나 또는  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^3$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=O)-NR^3-N=N-$ ,  $-N=N-NR^3-$ ,  $-C(=N-N(R^3)_2)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^3O-$ ,  $-R^3S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0809] 상기  $-(CH_2)_{pNPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;
- [0810]  $pNPL$ 은 0 내지 8이고;
- [0811]  $q1NPL$  및  $q2NPL$ 은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이며;
- [0812] PL은 할로, 하이드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 또는  $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 상기식에서:
- [0813]  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , 및  $R^{5''}$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0814]  $U^{PL}$ 은 부재하거나 또는  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $NR^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=O)-NR^5-N=N-$ ,  $-N=N-NR^5-$ ,  $-C(=N-N(R^5)_2)-$ ,  $-C(=NR^5)-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-P(=O)_2O-$ ,  $-R^5O-$ ,  $-R^5S-$ ,  $-S-C=N-$ , 또는  $-C(=O)-NR^5-O-$ 이고, 여기서 두 개의 화학적으로 비등가 종단부를 가지고 있는 기는 두 가지의 가능한 배향을 채택할 수 있고;
- [0815]  $V$ 는 니트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 하이드록시,  $-NH(CH_2)_pNH_2$  (여기서  $p$ 는 1 내지 4),  $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ , 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고;
- [0816] 상기  $-(CH_2)_{pPL}-$  알킬렌 사슬은 하나 이상의 아미노기 또는 하이드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;

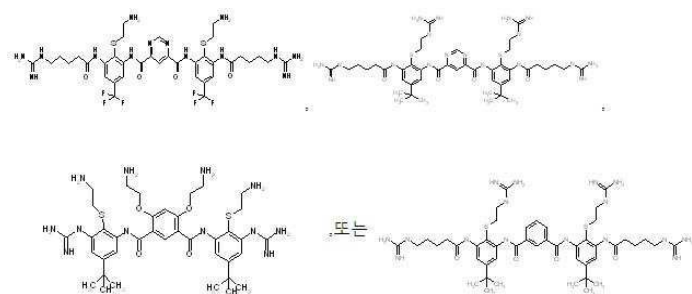
[0817] pPL은 0 내지 8이고; 그리고

[0818] q1PL 및 q2PL은, 독립적으로, 0, 1, 또는 2이다.

[0819] 일부 구체예에 있어서, A<sub>1</sub>은 하나의 극성기(PL) 및 하나의 비극성기(NPL)로 치환된 m-페닐렌(m-phenylene)이고; A<sub>2</sub>는 비치환된 m-피리미디닐렌(m-pyrimidinylene) 또는 하나 또는 두개의 극성기(PL)로 치환된 m-피리미디닐렌이고; NPL은 R<sup>4'</sup>이고, 여기서 R<sup>4'</sup>는 하나 이상의 할로기로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고; PL은 -U<sup>PL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V이며, 상기식에서: U<sup>PL</sup>은 0 또는 S이고; V는 아미노, 아미디노, 또는 구아니디노이고; 그리고 pPL은 0 내지 6이다.

[0820] 일부 구체예에 있어서, A<sub>1</sub>은 하나의 극성기(PL) 및 하나의 비극성기(NPL)로 치환된 m-페닐렌이고; A<sub>2</sub>는 비치환된 m-페닐렌 또는 하나 또는 두 개의 극성기(PL)로 치환된 m-페닐렌이고; NPL은 R<sup>4'</sup>이고, 여기서 R<sup>4'</sup>는 하나 이상의 할로기로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고; PL은 -U<sup>PL</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>pPL</sub>-V이고, 여기서: U<sup>PL</sup>은 0 또는 S이고; V는 아미노, 아미디노, 또는 구아니디노이고; 그리고 pPL은 0 내지 6이다.

[0821] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화합물 및 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



[0822]

[0823] 본 발명은 본 명세서에 개시된 어떤 화합물 또는 이들의 혼합물로 이루어진 조성물을개시한다. 고분자는 일반적으로 다양한 분자량을 갖는 단량체 서브 유닛으로부터 만들어지는 합성 화합물로 정의되고, 원-포트 합성 과정에 의해 가장 일반적으로 제조된다. 본 발명에서 사용되는 “고분자(polymer)”라는 용어는 많은 반복 단위 또는 단량체로 이루어진 거대분자(macromolecule)를 의미한다. 용어 호모폴리머는 단일 종류의 단량체로 형성된 것을 의미하고, 그리고 용어 공중합체는 두 개 이상의 다른 단량체로 형성된 것을 의미한다. 공중합체에서, 단량체 무작위로 분포되어 있을 수 있고(랜덤 공중합체), 교차로 분포되어 있을 수 있고(교차 공중합체), 또는 블록으로 분포되어있을 수 있다(블록 공중합체). 본 발명의 고분자는 약 300 달톤 내지 약 1,000,000 달톤, 또는 약 400 달톤 내지 약 120,000 달톤의 평균 분자량을 갖는, 호로폴리머 또는 약 2 내지 200개의 단량체 단위로 이루어진 교차 공중합체일 수 있다. 바람직하게는 약 5 내지 약 100개의 단량체 단위로 이루어지고, 약 1,000 달톤 내지 약 25,000 달톤 범위의 평균분자량 를 갖는다.

[0824] 본 발명에서 사용되는 “올리고머(oligomer)”라는 용어는 규정된 시퀀스 및 분자량을 갖는 호모지니어스 고분자(homogenous polymer)를 의미한다. 고체상 유기화학의 현대적 방법은 호모분산(homodisperse), 5,000 달톤에 가까운 분자량을 갖는 시퀀스-특이(sequence-specific) 올리고머의 합성을 가능하게 했다. 고분자와 비교하여, 올리고머는 규정된 시퀀스 및 분자량을 갖고, 일반적으로 고체상 기술 또는 단계적 용액 화학에 의해 합성되며 균질하게 정제된다. 본 발명의 올리고머는 2 내지 약 25 개의 단량체 단위를 가지며, 약 300 달톤 내지 약 6,000 달톤의 범위의 분자량을 갖는다. 약 2 내지 약 10 개의 단량체 단위를 가지며, 약 300 달톤 내지 약 2,500 달톤 범위의 분자량을 갖는 올리고머가 바람직하다.

[0825] 본 발명은 또한 화학식 XXV의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방방법을 제공한다:

[0826]  $A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-H$  XXV

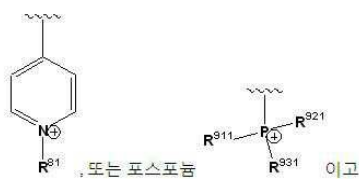
[0827] 상기식에서:

[0828] A는 사슬 전달제(chain transfer agent)의 잔류물(residue)이고;

[0829] B는  $-[CH_2-C(R^{11})(B_{11})]-$ 이고, 여기서  $B_{11}$ 은  $-X_{11}-Y_{11}-Z_{11}$ 이고, 여기서  $X_{11}$ 은 카르보닐 ( $-C(=O)-$ ) 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고; 또는  $X_{11}$ 은 부재하고;

[0830]  $Y_{11}$ 은 O, NH, 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고; 또는  $Y_{11}$ 은 부재하고;

[0831]  $Z_{11}$ 는  $-Z_{11A}-Z_{11B}$ 이고, 여기서  $Z_{11A}$ 는 알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 임의로 치환되고; 또는  $Z_{11A}$ 는 부재하고; 그리고  $Z_{11B}$ 는 -구아니디노, -아미디노,  $N(R^3)(R^4)$ , 또는  $N^+(R^3)(R^4)(R^5)$ 이고, 여기서  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 는, 독립적으로, 수소, 알킬, 아미노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 또는 아르알킬이고; 또는



[0832]  $Z_{11}$ 은 피리디니움

[0833] 여기서  $R^{81}$ ,  $R^{911}$ ,  $R^{921}$ , 및  $R^{931}$ 는, 독립적으로, 수소 또는 알킬이고;

[0834]  $R^{11}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0835] D는  $-[CH_2-C(R^{21})(D_{21})]-$ 이고, 여기서  $D_{21}$ 은  $-X_{21}-Y_{21}-Z_{21}$ 이고, 여기서

[0836]  $X_{21}$ 는 카르보닐 ( $-C(=O)-$ ) 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고; 또는  $X_{21}$ 은 부재하고;

[0837]  $Y_{21}$ 는 O, NH, 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고; 또는  $Y_{21}$ 은 부재하고;

[0838]  $Z_{21}$ 는 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아릴, 또는 아르알킬이고, 이들 각각은 임의로 치환되고;

[0839]  $R^{21}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0840] D의 몰 분율인  $m_1$ 은, 약 0.1 내지 약 0.9이고; 그리고

[0841] B의 몰 분율인  $n_1$ 은,  $1-m_1$ 이고;

[0842] 여기서 화합물은 B 및 D의 랜덤 공중합이고, 그리고

[0843] 여기서 공중합체는 약 5 내지 약 50의 중합도를 가진다.

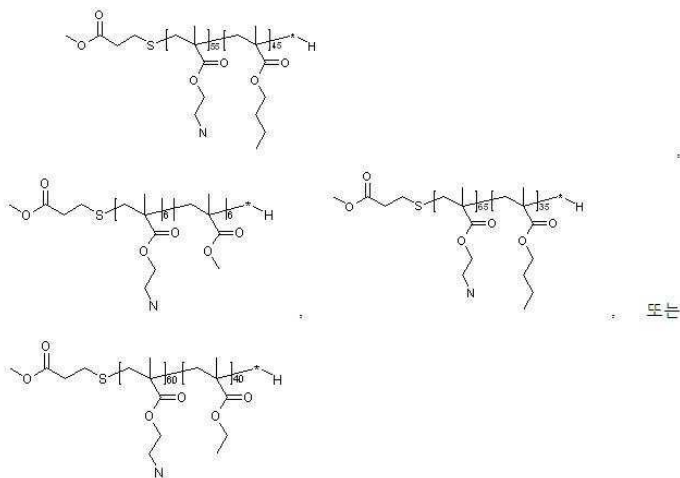
[0844] 일부 구체예에 있어서, A는  $C_{1-4}$  알콕시카르보닐( $C_{1-4}$ )알킬티오이고;  $X_{11}$  및  $X_{21}$ 는 카르보닐이며;  $Y_{11}$  및  $Y_{21}$ 는 O이고;  $Z_{11}$ 는  $-Z_{11A}-Z_{11B}$ 이고, 여기서  $Z_{11A}$ 는  $C_{1-4}$  알킬 또는 아릴로 임의 치환된  $C_{1-6}$  알킬렌이고; 그리고  $Z_{11B}$ 는  $N(R^{31})(R^{41})$  또는  $N^+(R^{31})(R^{41})(R^{51})$ 이고, 여기서  $R^{31}$ ,  $R^{41}$ , 및  $R^{51}$ 는 독립적으로 수소  $C_{1-4}$  알킬이고;  $Z_{21}$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  아릴, 또는  $C_{1-6}$  아릴( $C_{1-4}$ )알킬이고; 그리고  $R^{11}$  및  $R^{21}$ 은, 독립적으로, 수소 또는 메틸이며;  $m_1$ 은 약 0.35 내지 약 0.60이고; 그리고 여기서 공중합체는 약 5 내지 약 10의 중합도를 가진다.

[0845] 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 2,000 달톤(Dalton) 내지 약 15,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 2,000 달톤 내지 약 3,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 분자량 약 3,000 달톤 내지 약 4,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상

기 공중합체는 약 4000 달톤 내지 약 5,000 달톤 의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 5000 달톤 내지 약 6,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 6,000 달톤 내지 약 7,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 7,000 달톤 내지 약 8,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 8,000 달톤 내지 약 9,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 9,000 달톤 내지 약 10,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 10,000 달톤 내지 약 11,000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 약 11,000 달톤 내지 약 12,000 달톤의 분자량을 가진다.

[0846] 일부 구체예에 있어서, 상기 공중합체는 폴리메타크릴레이트이다. 일부 구체예에 있어서, B 및 D 중 하나는 아미노-에틸 메타크릴레이트이고, B 및 D 중 다른 하나는 부틸-메타크릴레이트, 에틸-메타크릴레이트, 또는 메틸-메타크릴레이트이다.

[0847] 본 발명은 또한 하기 화학식에서 선택된 화합물의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:



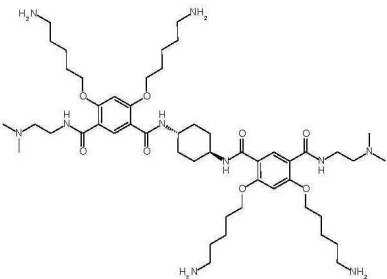
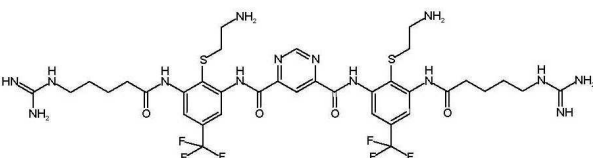
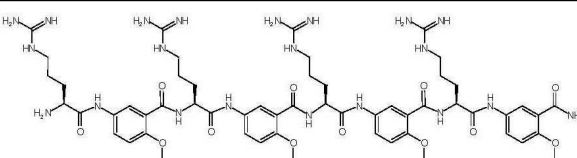
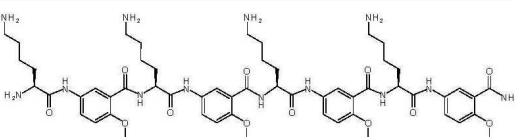
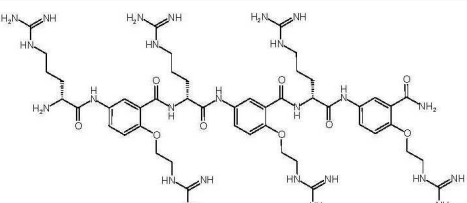
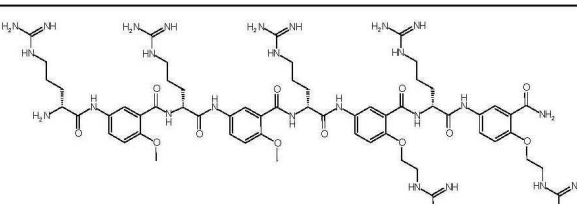
[0848]

[0849] 본 발명은 또한 표1에서 선택된 화합물의 치료적 유효량을 점막염의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다:

[0850] [ 표 1]

화합물 번호	Structure
1	
2	
3	
4	

[0851]

5	
6 (Z)	
7	
8	
9	
10	

[0852]

11	
12	
13	
14	
15	
16	

[0853]



17	
18	
19	
20	
21	
22	

[0854]

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

[0855]

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

[0856]

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

[0857]

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

[0858]

51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

[0859]

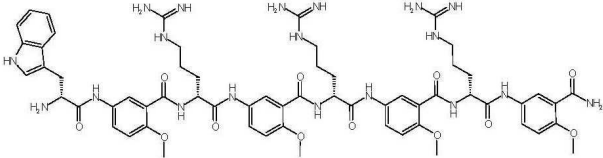
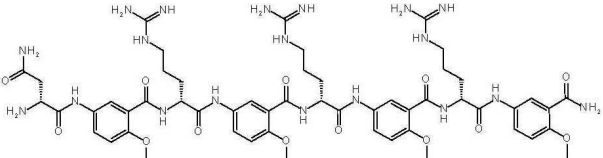
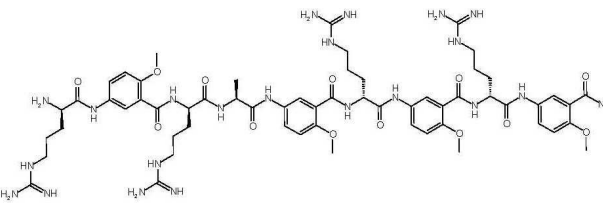
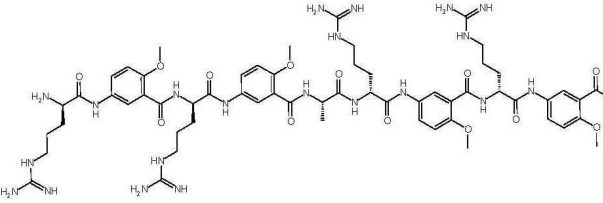
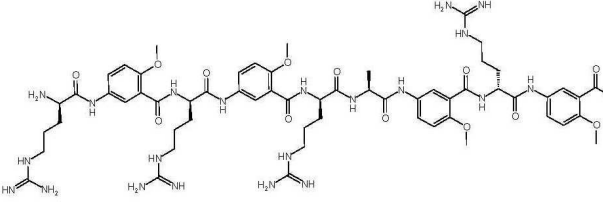
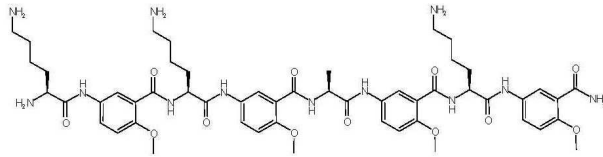
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

[0860]

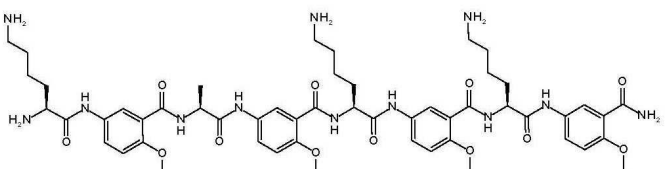
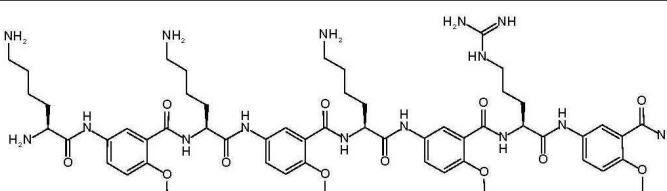
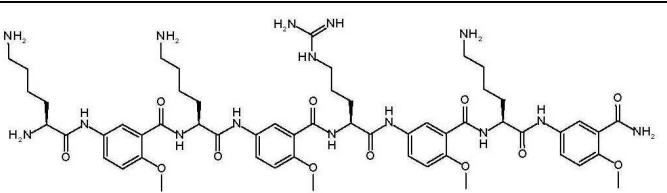
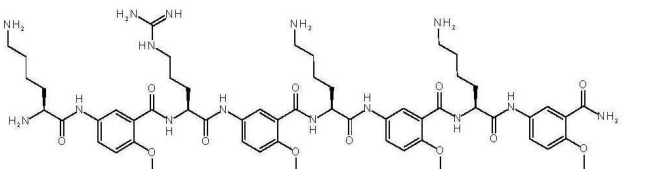
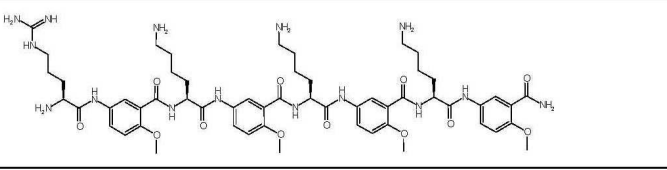
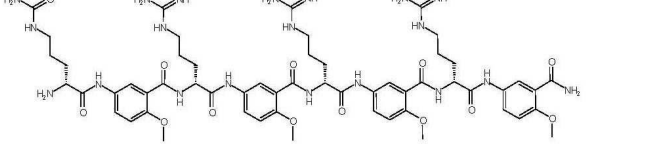


66	
67	
68	
69	
70	

[0861]

71	
72	
73	
74	
75	
76	

[0862]

77	
78	
79	
80	
81	
82	

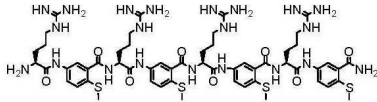
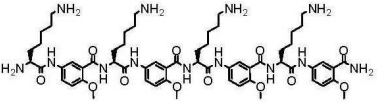
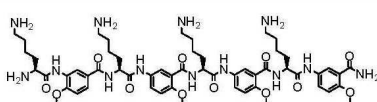
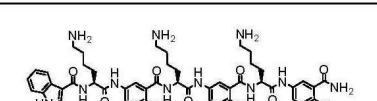
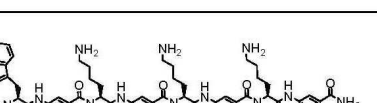
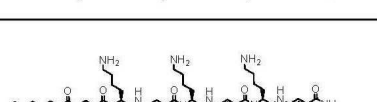
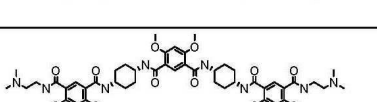
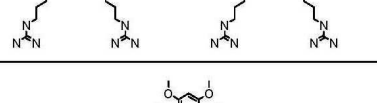
[0863]

83	
84	
85	
86	
87	
88	

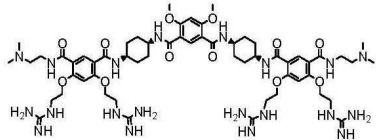
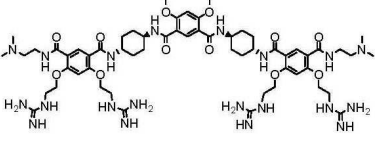
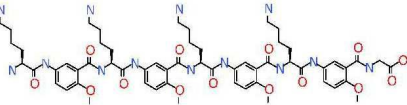
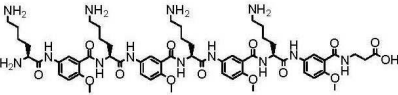
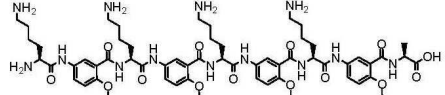
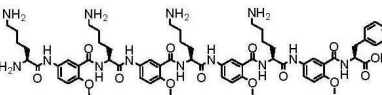
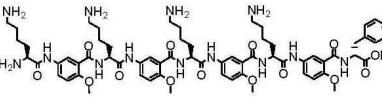
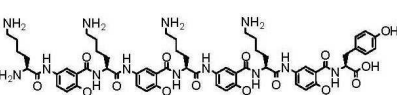
[0864]

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

[0865]

97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

[0866]

105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

[0867]



113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

[0868]

122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

[0869]

131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

[0870]

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

[0871]

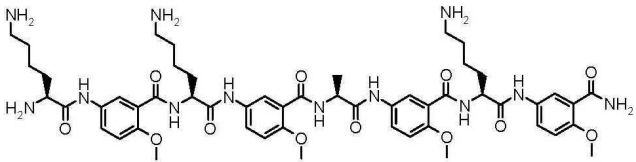
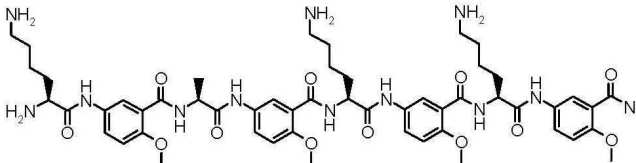
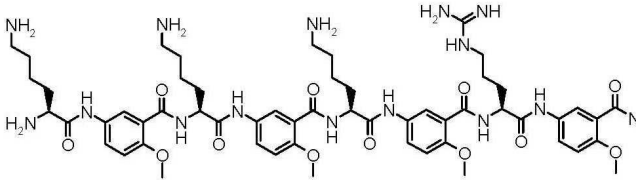
[0872]

표 1에서 대표적인 화합물 (및/또는 그들의 염)은 미국특허공개 제2005/0287108호 및 제2006/0041023호, 미국특허 제 7,173,102호, WO 2005/123660, WO 2004/082643, WO 2006/093813, 및 미국특허출원 제12/510,593호에 개시된 방법에 의하여 제조되었다.

[0873]

본 발명은 또한 표 2로부터 선택된 화합물의 치료적 유효량을 포유류에게 주사함으로써 포유류 내의 점막염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

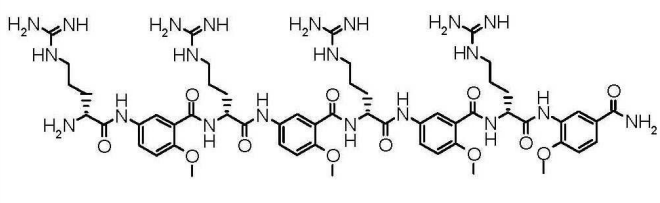
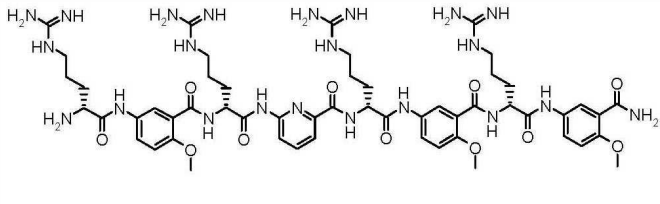
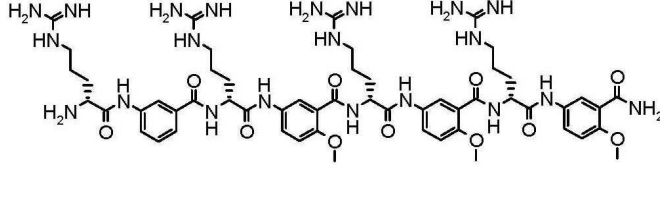
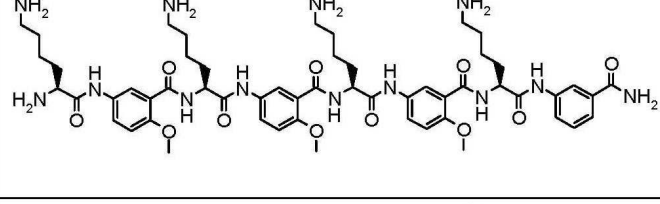
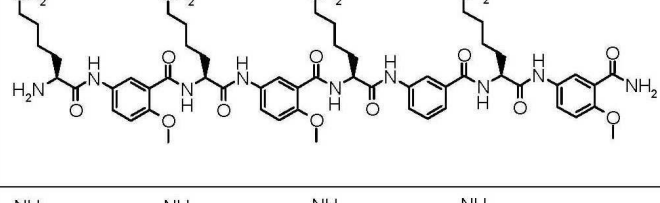
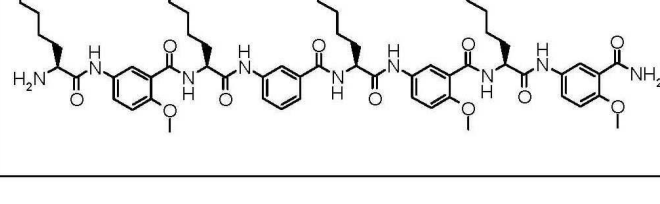
[0874] [표 2]

화합물 Number	화합물 Structure
201	
202	
203	

[0875]

204	
205	
206	
207	
208	
209	

[0876]

210	
211	
212	
213	
214	
215	

[0877]



216	
217	
218	
219	
220	

[0878]

221	
222	
223	
224	
225	

[0879]

226	
227	
228	
229	

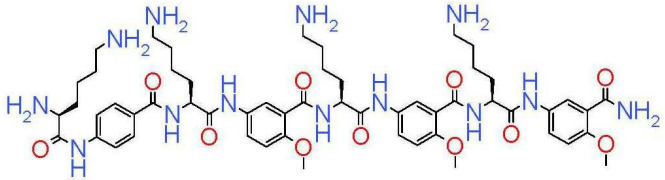
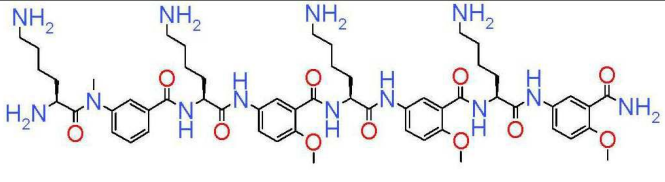
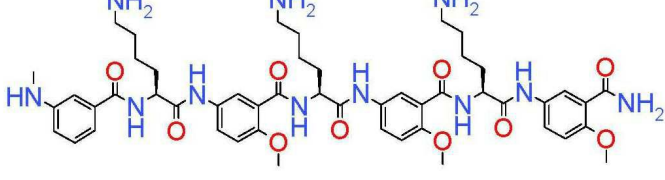
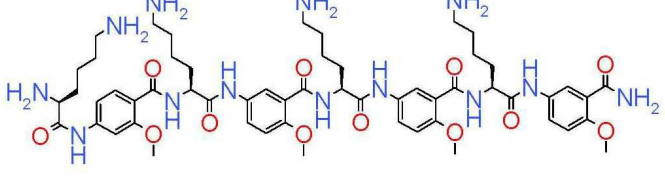
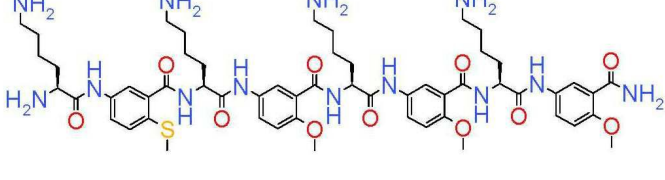
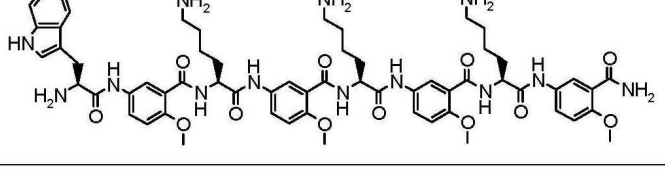
[0880]

230	
231	
232	
233	
234	
235	

[0881]

236	
237	
238	
239	
240	

[0882]

241	
242	
243	
244	
245	
246	

[0883]

247	
248	
249	
250	
251	
252	

[0884]

253	
254	
255	
256	
257	
258	

[0885]



259	
260	
261	
262	
263	
264	

[0886]

265	
266	
267	
268	
269	
270	

[0887]

271	
272	
273	
274	
275	
276	

[0888]

277	
278	
279	
280	
281	
282	

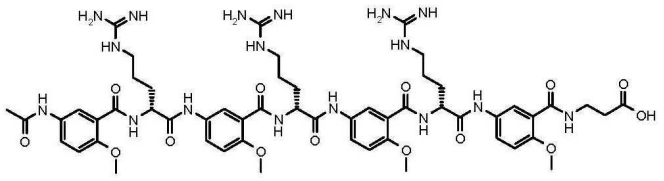
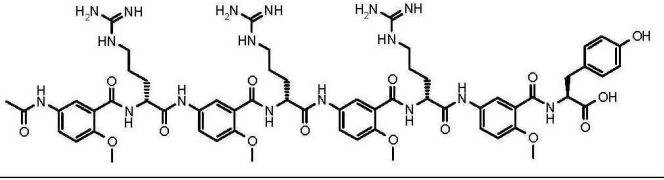
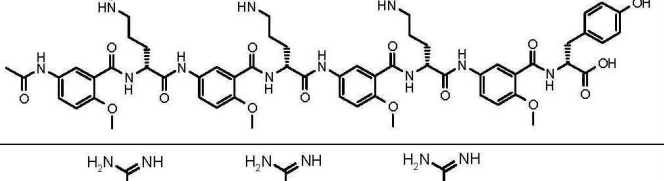
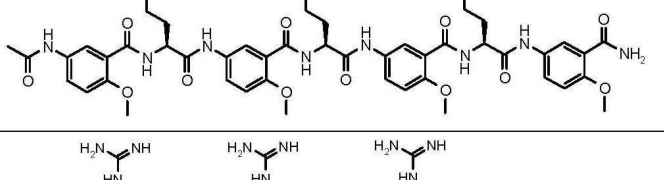
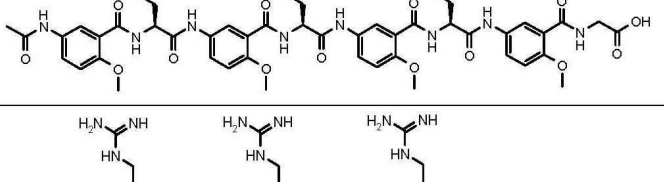
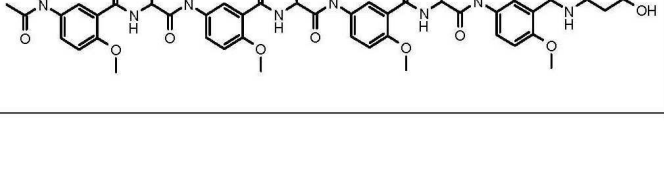
[0889]

283	
284	
285	
286	
287	
288	

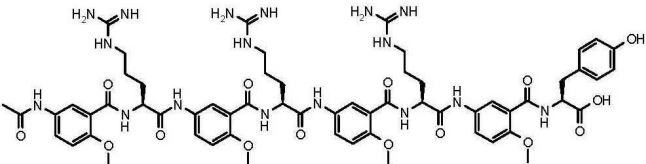
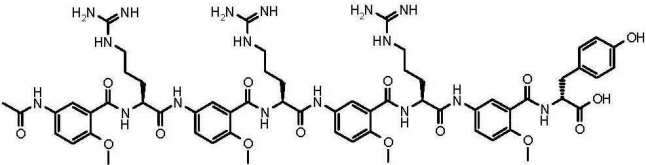
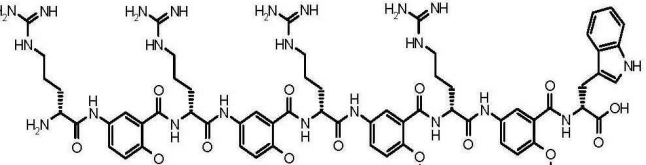
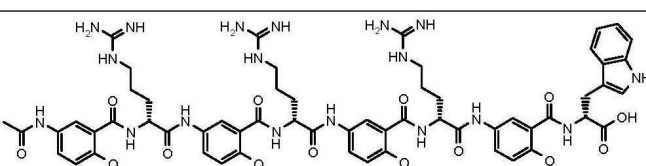
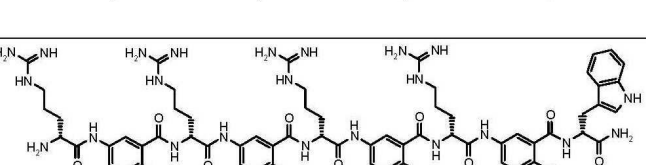
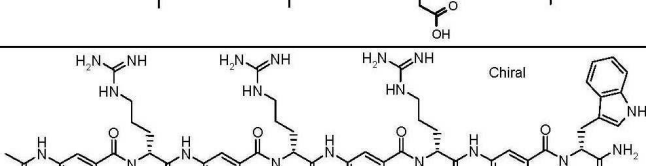
[0890]

289	
290	
291	
292	
293	
294	

[0891]

295	
296	
297	
298	
299	
300	

[0892]

301	
302	
303	
304	
305	
306	

[0893]



307	
308	
309	
310	
311	
312	

[0894]

313	
314	
315	
316	
317	
318	

[0895]

319	
320	
321	
322	
323	
324	

[0896]

325	
326	
327	
328	
329	
330	

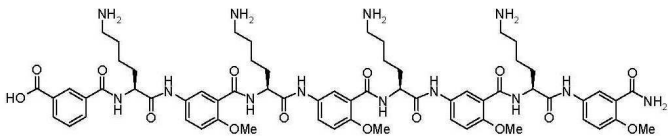
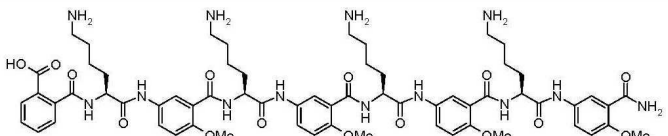
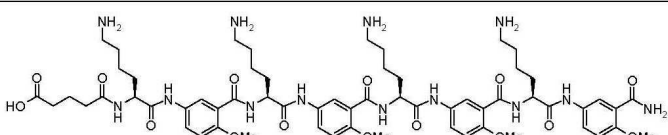
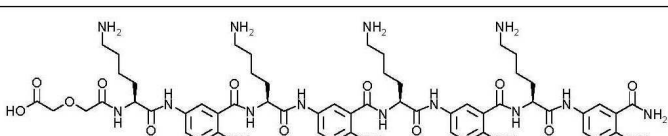
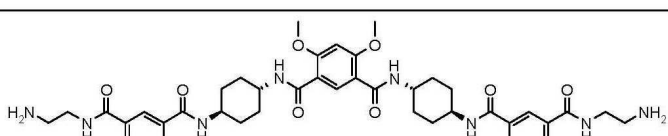
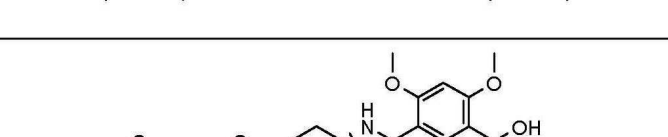
[0897]

331	
332	
333	
334	
335	

[0898]

336	
337	
338	
339	
340	
341	

[0899]

342	
343	
344	
345	
346	
347	

[0900]

348	
349	
350	
351	
352	
353	

[0901]

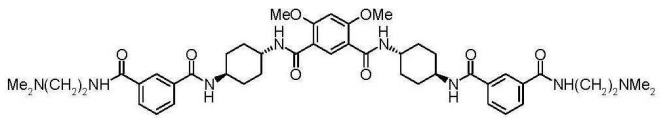
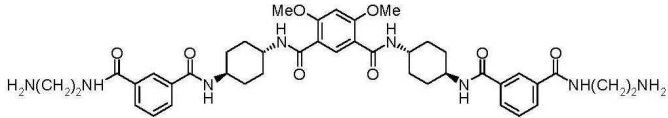
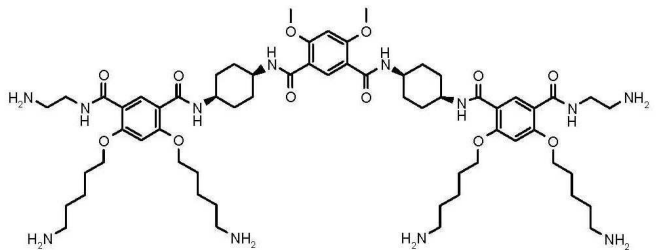
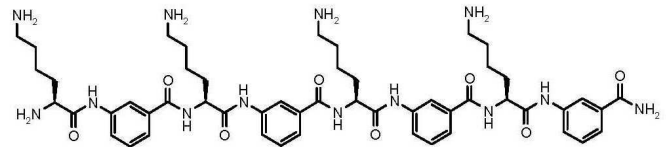
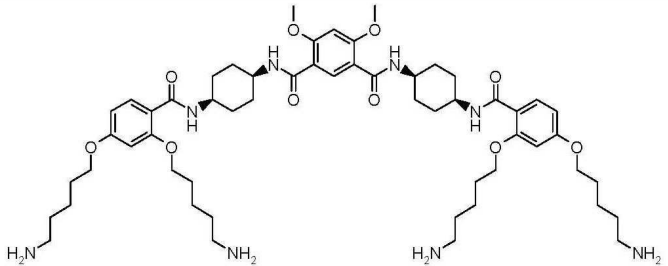
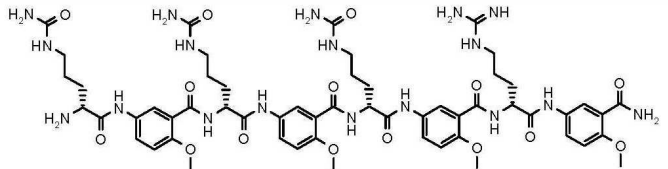


354	
355	
356	
357	
358	
359	

[0902]

360	
361	
362	
363	
364	

[0903]

365	
366	
367	
368	
369	
370	

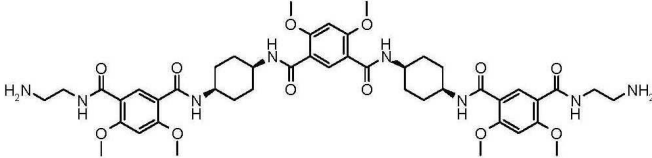
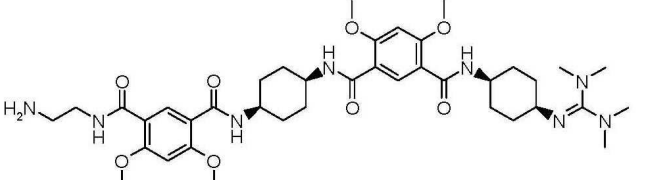
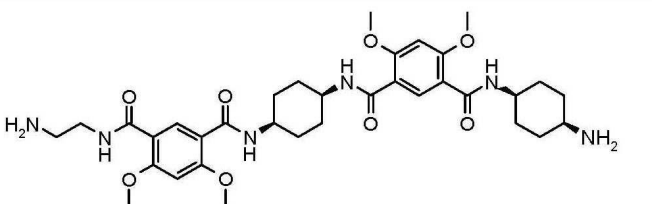
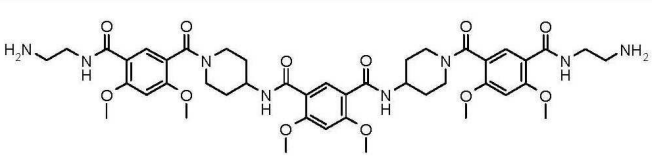
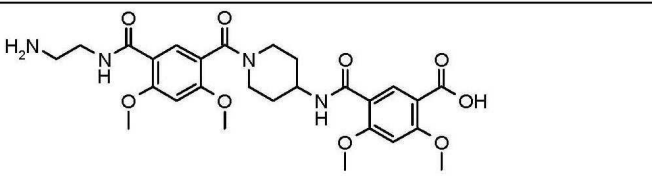
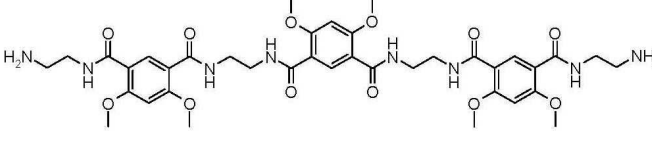
[0904]

371	
372	
373	
374	
375	

[0905]

376	
377	
378	
379	
380	

[0906]

381	
382	
383	
384	
385	
386	

[0907]

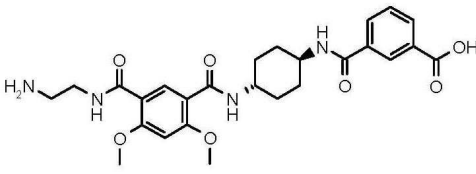
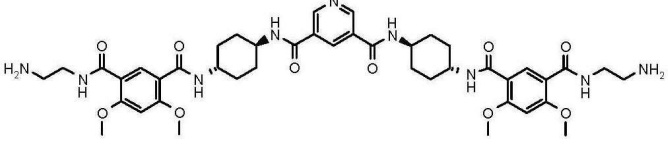

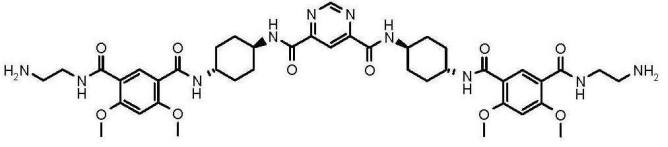
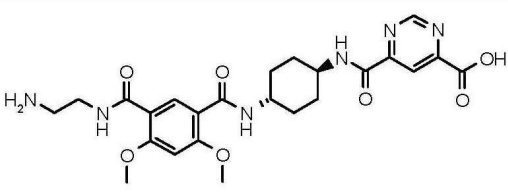
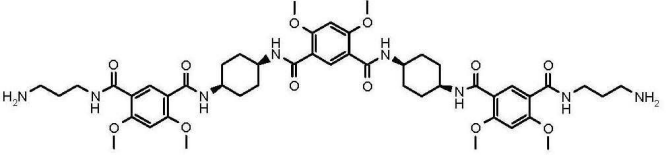
387	
388	
389	
390	
391	
392	

[0908]

393	
394	
395	
396	
397	
398	

[0909]



399	
400	
401	
402	
403	
404	

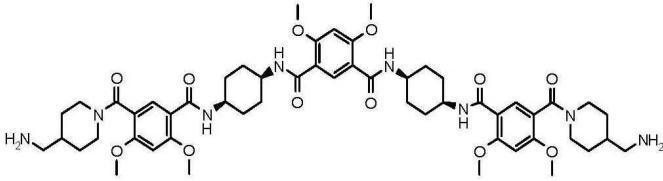
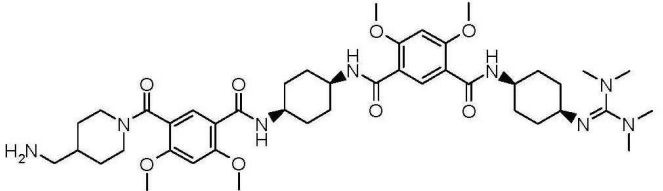
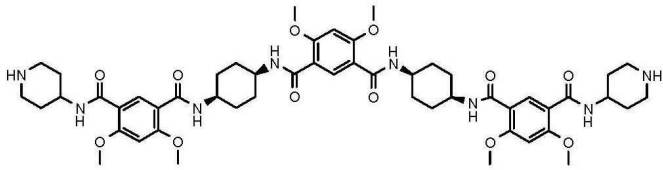

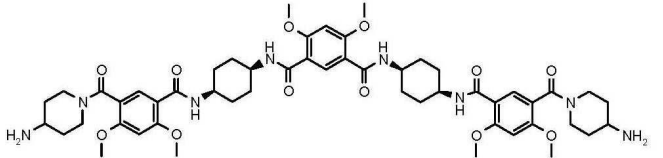
[0910]

405	
406	
407	
408	
409	
410	

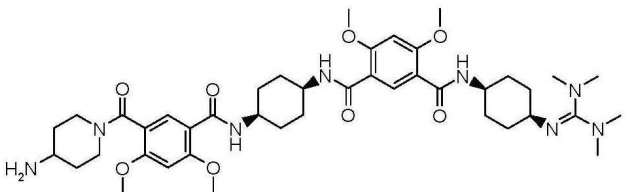
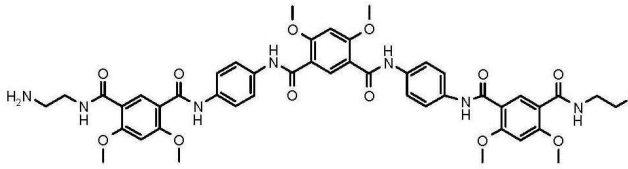
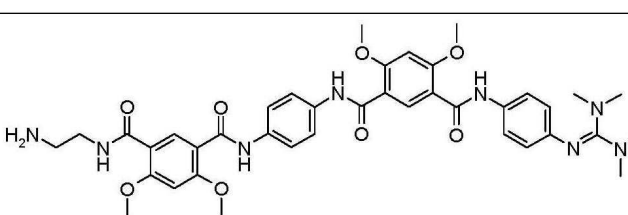
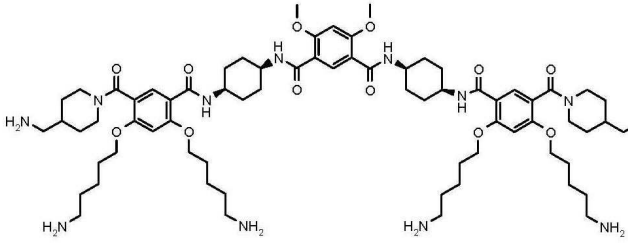
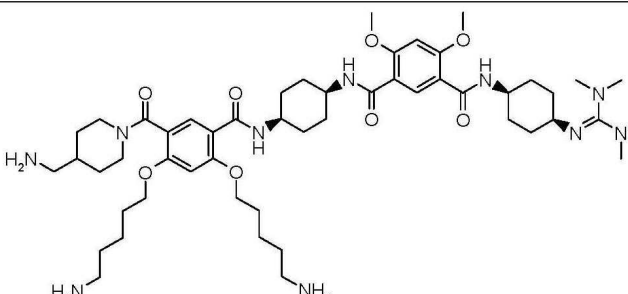
[0911]

411	
412	
413	
414	

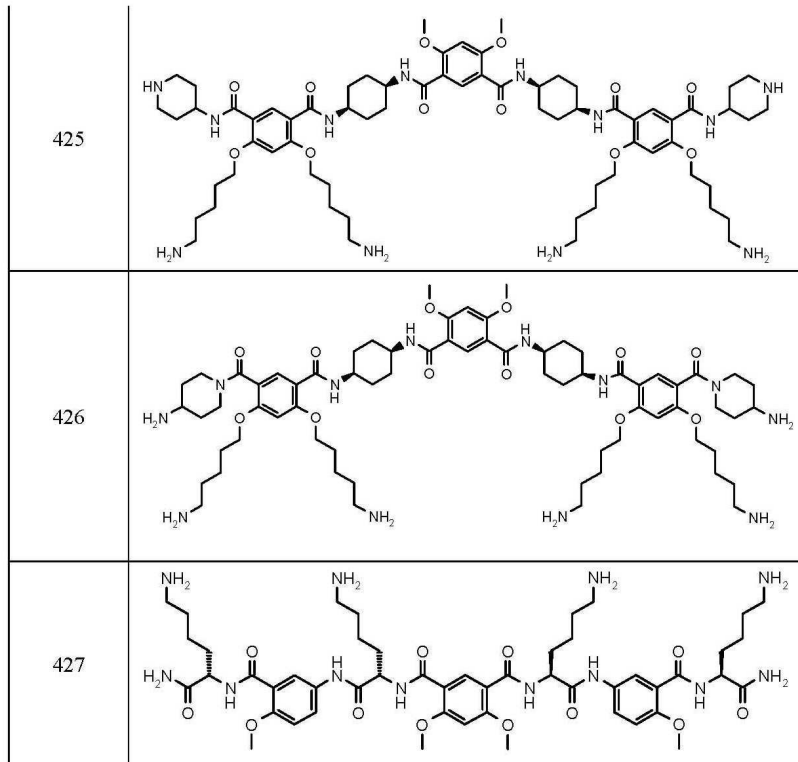
[0912]

415	
416	
417	
418	
419	

[0913]

420	
421	
422	
423	
424	

[0914]



[0915]

[0916]

표 2의 예시적 화합물(및/또는 이들의 염)은 미국특허공개 제2005/0287108호 및 제2006/0041023호, 미국특허 제 7,173,102호, WO 2005/123660, WO 2004/082643, WO 2006/093813, 및 7/28/2009에 출원된 미국특허출원 제 12/510,593호에 개시된 방법으로 제조된다.

[0917]

본 발명의 화합물은 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이들의 염, 또는 본 발명의 화합물 또는 이들의 염으로 이루어진 약학조성물의 유효량을 투여함으로써 점막염 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 화합물 또는 염, 또는 이들의 조성물은 전신 또는 국소적으로 투여될 수 있고, 어느 신체 부위 또는 조직이든 투여될 수 있다.

[0918]

일부 구체예에 있어서, 본 발명의 점막염의 치료 및/또는 예방 방법은 암에 대한 화학요법 및/또는 방사선치료를 받는 환자에 쓰일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 줄기세포이식 전 고투여 화학요법을 받는 중이거나 받을 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 두경부 종양에 대해 방사선 치료를 받는 중이거나 받을 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 백혈병에 대한 유도 치료를 받는 중이거나 받을 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 골수이식에 대한 전처리를 받는 중이거나 받을 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 그 환자는 기저상피세포사를 겪는 중이거나 겪을 수 있다.

[0919]

본 발명의 일부 구체예에 있어서, 점막염 치료 및/또는 예방에 사용되는 화합물은 화합물 Y가 아니다. 본 발명의 일부 구체예에 있어서, 점막염 치료 및/또는 예방에 사용되는 화합물은 화합물 Z가 아니다. 본 발명의 일부 구체예에 있어서, 점막염 치료 및/또는 예방에 사용되는 화합물은 화합물 Y 또는 화합물 Z가 아니다.

[0920]

개시된 화합물이 바람직하지 않더라도, 다른 작용기가 유사한 결과를 기대할 수 있는 화합물에 결합할 수 있다. 특히, 티오아미드 및 티오에스테르는 매우 유사한 특성을 가질 것이라고 예상된다. 방향족고리 사이의 거리는 화합물의 기하학적 패턴에 영향을 줄 수 있고, 이러한 거리는 다양한 길이의 지방족 사슬에 결합함으로써 변경될 수 있고, 이 지방족 사슬은 임의로 치환될 수 있거나, 아미노산, 디카르복실산 또는 디아민으로 이루어질 수 있다. 화합물 내 단량체 사이의 거리 및 그 단량체의 상대적 배향은 아마이드결합을 추가적 원자를 갖는 서로게이트(surrogate)로 대체함으로써 변경될 수 있다. 그러므로, 카르보닐기를 디카르보닐기로 대체하는 것은 단량체 사이의 거리 및 두 개의 카르보닐 모이어티의 안티 배열을 채택하고 화합물의 주기성을 변경하는 디카르보닐 유닛의 성향을 변경한다. 무수 피로멜리트산은 화합물의 입체구조 및 물리적 특성을 변경할 수 있는 또 다른 간단한 아마이드 결합에 대한 또 다른 대안을 나타낸다. 고체상 유기화학의 최신 방법(E. Atherton and R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989)은 5,000 달톤에 가까운 분자량을 갖는 호모디스퍼스(homodisperse) 화합물의 합성을 허용한다. 다른 치환 패턴은 동일하게 적용된다.

- [0921] 본 발명의 화합물은 또한 프로드러그(prodrugs)라고 불리는 유도체를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 용어 “프로드러그(prodrug)”는 공지된 직접 작용하는 약(direct acting drugs)의 유도체를 의미하고, 공지된 약과 비교하여 이 유도체는 전달 특성 및 치료가치를 향상시키고, 효소 또는 화학적 처리에 의해 활성 약으로 변형된다.
- [0922] 본 발명은 본 발명의 화합물의 혼합물뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 입체이성질체, 부분입체이성질체 및 광학 입체이성질체의 사용까지 포괄한다고 이해된다. 또한, 본 발명의 화합물의 입체이성질체, 부분입체이성질체, 및 광학 입체이성질체, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다고 이해된다. 비제한적 실시예에 의해, 그 혼합물은 라세미체일 수 있고, 또는 그 혼합물은 하나의 특정 입체이성질체와 다른 하나의 입체이성질체 간 동일하지 않은 비율로 이루어질 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 상당히 순수한 입체이성질체, 부분입체이성질체 및 광학 입체이성질체(예를 들어, 에피머(epimers))로 제공될 수 있다.
- [0923] 본 발명의 화합물은 수용가능한 염의 형태로 (즉, 약학적으로 수용가능한 염) 제공될 수 있다. 염은 약학적 용도로 제공될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물의 약학적으로 바람직한 형태를 제조하기 위한 중간체로 제공될 수 있다. 수용가능한 염의 하나의 예로는 염산 부가 염(hydrochloride acid addition salt)이 있다. 약학적으로 활성인 제제가 양성화될 수 있는 아민기를 가지는 경우, 염산 부가 염은 보통 수용가능한 염이다. 본 발명의 화합물은 폴리아민과 같은 폴리이온일 수 있기 때문에, 수용가능한 염은 폴리(염산 아민)의 형태로 제공될 수 있다.
- [0924] 본 발명의 화합물은 점막염 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 사용될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 화합물은 인간 및 야생동물, 가축 및 사육 동물과 같은 비-인간 척추동물을 포함하는 동물 환자에서 치료적으로 점막염을 치료 및/또는 예방하는데 사용할 수 있다.
- [0925] 일부 구체예에 있어서, 정맥 주사용으로 사용될 수 있는 적절한 투여 범위는 kg 체중 당 0.01 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 또는 10 mg 내지 35 mg이다. 다른 투여 방법에서의 적절한 투여 범위는 당업자에게 공지된 앞서 말한 투여량에 기초하여 계산될 수 있다. 예를 들면, 피내, 근육내, 복강내, 피하, 경막외, 설하, 대뇌내, 질내, 경피 투여 또는 흡입 투여의 권장 투여량은 kg 체중 당 0.001 mg 내지 200 mg, 0.01 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 또는 1 mg 내지 20 mg의 범위 내에 있다. 유효량(Effective doses)은 체외 시험 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유래된 용량-반응 곡선(dose-response curves)으로부터 추정될 수 있다. 이러한 동물 모델 및 시스템은 해당 분야에 공지되어 있다.
- [0926] 본 발명에 사용되는 폴리아미드 및 폴리에스테르는 대표적인 축합중합 및 부가중합 과정으로 제조될 수 있다(참조: G. Odian, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, Third Edition (1991), and m. Steven, Polymer Chemistry, Oxford University Press (1999)). 가장 일반적으로, 폴리아미드는 a) 카르복실산의 아민 염의 열 탈수반응(thermal dehydration), b) 산염화물(acid chlorides)과 아민의 반응, 및 c) 에스테르의 아미노분해 반응에 의해 제조된다. a) 및 c)의 방법은 일반적으로 산 염화물을 이용하여 제조되는 아닐린 유도체의 중합에 사용이 제한된다. 그러나 숙련된 화학자는 예를 들면, 포스포릴 안하이드라이드, 활성 에스테르 또는 아지드(azides)와 같은 다른 유효한 아실화제가 많이 있고, 이는 산염화물을 대체할 수 있으며, 그리고 제조되는 특정 고분자에 따라 산염화물 보다 더 뛰어날 수 있다는 것을 인식할 것이다. 산염과물 루트는 아마 가장 다목적이고, 광범위하게 방향족 폴리아미드의 합성에 사용된다.
- [0927] 치환된 아미노벤조산 유도체로부터 파생된 단일중합체(homopolymers)는 또한 단계적으로 제조될 수 있다. 단계적 과정은 N-보호된 아미노산(N-protected amino acid)을 아민 (또는 하이드록시기)에 커플링하고 그 뒤 아민-보호 기(amine-protecting group)를 제거하는 단계 및 그 과정을 반복하는 과정으로 이루어진다. 이러한 기술은 특정 펩티드 합성을 위해 개선되었고, 특정 시퀀스의 합성 감안하며, 그리고 펩티드 합성을 위한 고체상 및 용액 기술은 직접적으로 본 발명에 적용가능하다. 본 발명의 또 다른 구체예인 폴리설폰아미드는 아날로그 방식으로 카르복실산 염화물을 염화 설폰일로 치환함으로써 제조될 수 있다.
- [0928] 가장 일반적인 폴리우레아 제조방법은 디아민을 디이소시아나산과 반응시키는 것이다(참조: Yamaguchi et al., Polym. Bull., 2000, 44, 247). 이 발열반응은 용액 기술(solution techniques) 또는 계면 기술(interfacial techniques)에 의해 수행될 수 있다. 유기화학 및 고분자화학의 기술자는 유사한 결과로 디이소시아나산이 포스진 또는 N,N'-(디이미다졸릴)카르보닐과 같은 다양한 비스-아실화제로 대체될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 폴리우레탄은 디이소시아나산 및 디알콜을 사용한 비슷한 기술 또는 디아민과 비스-클로로포름산의 반응에 의해 제조할 수 있다.



- [0929] 본 발명의 화합물의 합성은 보통의 방법 및/또는 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들면, 이는 미국특허공개 제2005-0287108호 및 제2006-0041023호, 미국특허 제7,173,102호, 국제공개 제WO 2005/123660호, 제WO 2004/082643호, 및 제WO 2006/093813호, 및 미국특허공개 제2010-0081665호에 개시되어 있는 방법을 사용할 수 있고, 이는 본 발명에 참고로 인용되었다. 많은 방법이 극성 및 비극성 측쇄를 결합하는데 이용될 수 있다. 단량체의 페놀성기(phenolic groups)는 알킬화될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 페놀의 알킬화는 브롬화 에틸을 알킬화제로 사용하여 비극성 측쇄를 합성하는 표준 Williamson 에테르 합성법으로 수행된다. 극성 측쇄는 BOC-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br 와 같은 이작용기(bifunctional) 알킬화제를 사용하여 도입될 수 있다. 또한, 그 페놀기는 BOC-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, 트리페틸포스핀, 및 디에틸아세틸렌디카르복실레이트를 이용한 Mitsunobu 반응을 사용하여 바람직한 극성 측쇄 기능을 설치하기 위하여 알킬화될 수 있다. 니트로기 환원 및 에스테르의 가수분해를 위한 표준 조건에서 아미노산을 수한다. 아닐린 및 벤조산을 이용하여, 커플링은 다양한 조건 하에서 수행될 수 있다. 또한 (디)니트로페놀의 하이드록시기는 이탈기(leaving group) 및 친핵성 방향성 치환 조건 하에 도입된 기능으로 전환될 수 있다. 비슷한 순서로 제조될 수 있는 다른 잠재적 비계(potential scaffolds)는 메틸 2-니트로-4-하이드록시벤조에이트 및 메틸 2-하이드록시-4-니트로벤조에이트이다.
- [0930] 본 발명의 화합물은 또한 드노보 설계 기술(de novo design techniques)과 같이 컴퓨터를 이용한 기술을 사용하여 양친매성 특성을 포함하여 설계될 수 있다. 일반적으로 화합물의 드노보 설계는 단량체 시퀀스의 반복으로부터 모인 백본의 3-차원 뼈대를 분자동역학 및 양자 역장 계산(quantum force field calculations)을 사용하여 규정함으로써 수행된다. 그런 다음, 사이드 그룹은 컴퓨터를 사용하여 다양성을 최대화하고 약 유사 특성을 유지하기 위해 백본에 접합된다. 작용기의 가장 좋은 조합은 그런 다음 컴퓨터를 사용하여 양이온성, 양친매성 구조를 생성하기 위해 선택된다. 대표적인 화합물은 구조를 확인하고 자신의 생물학적 활성을 시험하기 위해 선택된 라이브러리로부터 합성될 수 있다. 펩티드와 같은 생물학적 분자의 개발을 위해 존재하는 역장은 이러한 올리고머 적용에서 신뢰할 수 없기 때문에 새로운 분자동역학적 프로그램 및 조립 모델링 프로그램은 이러한 접근을 위해 개발되었다(참조: Car et al., Phys. Rev. Lett., 1985, 55, 2471-2474; Siepmann et al., Mol. Phys., 1992, 75, 59-70; Martin et al., J. Phys. Chem., 1999, 103, 4508-4517; and Brooks et al., J. Comp. Chem., 1983, 4, 187-217). 화합물의 몇몇 화학적 구조적 시리즈는 제조된다. 본 명세서에 참고로 인용된 WO 2002/100295를 참조바람. 본 발명의 화합물은 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 분자동역학 프로그램 및 조립 모델링 프로그램은 설계접근법(design approach)에 사용될 수 있다. 본 발명에 참고로 인용된 미국특허공개 제2004-0107056호 및 제2004-0102941호를 참조바람.
- [0931] 본 발명의 화합물에 관련된 기인 아틸아미드 고분자 및 올리고머의 설계, 합성, 및 시험의 예는 다음에 개시되어 있다: Tew et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99, 5110-5114도 본 발명의 참고문헌으로 활용된다.
- [0932] 본 발명의 화합물은 당업자에 공지된 고체상 합성 과정에 의해 합성될 수 있다(참조: Tew et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99, 5110-5114; Barany et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 1987, 30, 705-739; Solid-phase Synthesis: A Practical Guide, Kates, S. A., and Albericio, F., eds., Marcel Dekker, New York (2000); and Dorwald, F. Z., Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim (2002)).
- [0933] 본 발명의 화합물은 통상적 방법으로 화합물이 활성인 어떠한 루트를 통하여 투여될 수 있다. 투여는 전신으로, 국소적으로, 또는 경구로 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 흡입제, 데포 주사(depot injections), 또는 임플란트에 의해 장관외, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 경구, 구강, 눈의 경로, 또는 질내로 투여될 수 있으나, 그러나 이 예에 제한되지는 않는다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 (단독으로 또는 다른 약제와 함께 조합으로) 투여 방식은 설하투여, (피하 또는 근육내로 주사하여 단시간 작용하는, 데포, 임플란트 및 펠렛 형태를 포함하는) 주사, 또는 질크림, 좌약, 질 좌약, 질 링, 직장용 좌약, 자궁 내 피임 기구, 패치 및 그립과 같은 경피용 제제를 사용하는 투여 방식일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 투여의 특정 루트 및 투여 양생법의 선택은 임상외에 의해 바람직한 임상적 응답을 얻을 수 있는 임상외에 공지된 방법에 따라 조절 또는 결정될 것이다. 투여될 본 발명의 화합물의 양은 치료적으로 유효한 양을 의미한다. 투여될 투여량은 치료받을 대상의 특성, 예를 들어, 치료받는 특정 동물, 나이, 무게, 건강상태, 병행하는 치료법의 종류, 치료법의 빈도에 의존할 것이고, 쉽게 당업자(예를 들어, 임상외)에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 개시된 점막염 치료 및/또는 예방에 효과적인 화합물의 양은 점막염의 성질에 의존할 것이고, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 체내 또는 체외 분석은 최적 투여 범위를 확인하기 위해 선택적으로 사용될 수 있다. 조성물에 사용될 정밀한 투여량은 또한 투여의 경로 및 질병의 심각도에 의존할 것이고, 이는 의사의 판단 및 환자 각각의 상황에 따라



결정되어야 할 것이다. 그러나, 경구 투여에 대한 적절한 투여 범위는 일반적으로 킬로그램 체중 당 0.001 밀리그램 내지 약 200 밀리그램이다. 일부 구체예에 있어서, 경구 투여량은 kg 체중 당 약 0.01 밀리그램 내지 100 밀리그램, 약 0.01 밀리그램 내지 약 70 밀리그램 0.1 밀리그램 내지 약 50 밀리그램, 0.5 밀리그램 내지 약 20 밀리그램, 또는 약 1 밀리그램 내지 약 10 밀리그램이다. 일부 구체예에 있어서, 경구 투여량은 kg 체중 당 약 5 밀리그램이다.

[0934] 본 발명의 화합물 및 적절한 캐리어를 포함하는 약학 조성물 및/또는 제제는 본 발명의 화합물의 유효량으로 이루어지고, 이는 정제, 캡슐, 카시에, 펠렛, 필, 파우더 및 과립과 같은 고체투여형태; 용액, 파우더, 유체 에멀전, 유체 현탁액, 세미-고체, 연고, 페이스트, 크림, 젤 및 젤리, 및 폼과 같은 국소투여형태; 용액, 현탁액, 에멀전, 건조 파우더와 같은 비경구적 투여 형태일 수 있으나, 앞서 말한 예에 제한되지는 않는다. 활성 요소는 약학적으로 수용가능한 희석제, 필터, 분해제(disintegrants), 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 매개(hydrophobic vehicles), 수용성 매개, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 방부제 등과 함께 제제에 포함될 수 있다. 투여 수단 및 방법은 해당 분야에 공지되어 있고, 그리고 그 당업자는 다양한 약리학적 참고 자료를 참조할 수 있다(참조: Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); and Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980)).

[0935] 일부 구체예에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 국부진통제(예를 들어, 리도카인), 베리어장치(예를 들어, Gelclair), 또는 구강청결제(예를 들어, Caphosol)와 같은 물질과 함께 사용될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0936] 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위한 볼루스 주사 또는 연속주입과 같은 주사제로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 연속 주입에 의해 약 15 분 내지 약 24 시간 동안 피하 투여될 수 있다. 주사용 제제는 방부제를 첨가하여 앰플 또는 멀티-도스 컨테이너와 같은 단위 투여 제형으로 존재할 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 오일 또는 수성 매개 내 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 포뮬레토리 에이전트(formulatory agents)를 포함할 수 있다.

[0937] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 이 분야에 공지된 약학적으로 수용가능한 캐리어와 함께 결합하여 쉽게 제조될 수 있다. 치료받을 환자에 경구 섭취하기 위하여, 이러한 캐리어는 본 발명의 화합물을 정제, 필, 당제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제조되는 것을 가능하게 한다. 경구용 약학 제제는 원하는 경우 정제 또는 당제 코어를 얻기 위해 적절한 조제(auxiliaries)를 첨가 후, 고체 첨가제를 첨가하는 단계, 임의적으로 결과 혼합물을 그라인딩(grinding)하는 단계, 및 과립 혼합물을 가공하는 단계에 의해 얻을 수 있다. 적절한 첨가제로는 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 및 소르비톨을 포함하나 이에 제한되지 않는 필러; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필-메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하나 이에 제한되지 않는 셀룰로오스 제제가 있으나 이에 제한되지는 않는다. 원하는 경우, 가교 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 알긴산의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는 분해제가 첨가될 수 있다.

[0938] 당제 코어는 적절한 코팅과 함께 제공될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화 티타늄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매혼합물을 선택적으로 포함할 수 있는 농축된 설탕 용액이 사용될 수 있다. 염료(dyestuffs) 또는 안료(pigments)는 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 식별하거나 또는 특성화하기 위한 정제 또는 당제 코팅에 첨가될 수 있다.

[0939] 경구로 사용되는 약학 제제는 젤라틴으로 이루어진 푸시-핏 캡슐(push-fit capsules), 젤라틴 및 리세올 또는 소르비톨과 같은 가소제로 이루어진 부드러운 밀봉된 캡슐을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 필러, 녹말과 같은 바인더, 및/또는 탈크 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정제를 포함하는 혼합물의 활성 요소를 포함할 수 있다. 부드러운 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 과립, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 또는 현탁화될 수 있다. 또한, 안정제도 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0940] 구강투여(buccal administration)를 위해, 조성물은 통상적 방식으로 제조된 정제 또는 로젠지(lozenges)의 형태를 취할 수 있다.

[0941] 흡입투여를 위해, 본 발명에 따르는 용도를 위한 본 발명의 화합물은 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스와 같은 압축가스와 함께 가압된 팩

또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 방식의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 계량된 양을 전달하기 위해 투약 단위는 제공된 밸브에 의해 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용되는 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지는 화합물의 파우더 믹스 및 락토오스 또는 녹말과 같은 적절한 파우더 베이스를 포함하여 제조될 수 있다.

[0942] 본 발명의 화합물은 또한 코코아버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적 좌약 베이스를 포함하는 좌약 또는 보류관장과 같은 직장용 조성물일 수 있다.

[0943] 이전에 개시된 제제뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 데포 제제(depot preparation)로 제조될 수 있다. 지효성 제제는 (피하 또는 근육 내로) 피하주입(implantation) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 데포 주사는 약 1 내지 약 6 개월 또는 그 이상의 간격으로 투여할 수 있다. 그러므로, 예를 들면, 화합물은 (수용가능한 오일 내 에멀전과 같은) 적절한 고분자 재료 또는 소수성 재료 또는 이온교환 수지, 또는 약간 가용성의 염과 같은 약간 가용성의 유도체로 제조될 수 있다.

[0944] 경피투여(transdermal administration)에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 플라스터(plaster)에 사용될 수 있거나, 또는 결과적으로 유기체에 공급되는 경피 치료시스템에 사용할 수 있다.

[0945] 본 발명의 화합물의 약학 조성물은 또한 적절한 고체상 또는 겔 상의 캐리어 또는 첨가제로 이루어질 수 있다. 이러한 캐리어 또는 첨가제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 녹말, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 고분자가 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0946] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 조성물을 환자의 점막염 치료 및/또는 예방을 위해 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 조성물을 점막염 치료 및/또는 예방을 위해 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물을 환자의 점막염 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위해 제공한다.

[0947] 본 발명의 화합물은 또한 다른 활성 요소, 예를 들면, 팔리페민(palifermin) 및/또는 NX002 또는 점막염 치료 및/또는 예방에 사용된다고 알려진 다른 화합물과 조합으로 투여될 수 있다.

[0948] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 유효량을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 동물의 점막염 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 염의 유효량을 동물에 투여하는 단계를 포함하는 점막염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0949] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물을 환자의 점막염 치료 및/또는 예방을 위해 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물을 환자의 점막염 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위해 제공한다.

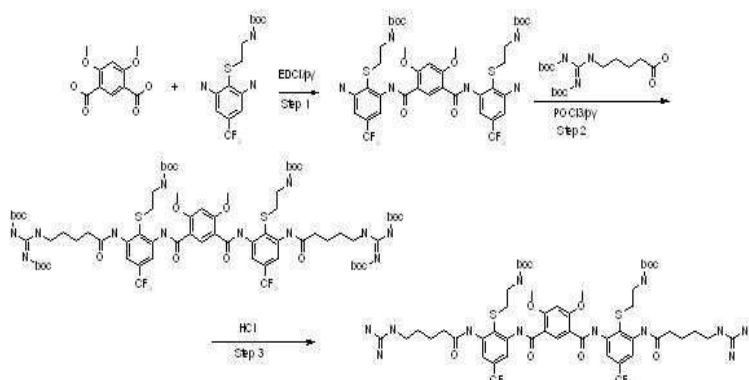
[0950] 본 명세서에 개시된 구조는 적절한 원자가를 완성하기 위해 필요한 필연적인 수소원자를 생략할 수 있다. 그러므로, 일부의 경우 탄소원자 또는 질소원자는 오픈 원자가를 갖는 것처럼 보일 수 있다(즉, 보이는 두 개의 결합을 갖는 탄소원자는 또한 두 개의 수소원자와 내재적으로 결합할 수 있고; 또한 표시된 단일의 결합을 갖는 질소원자는 두 개의 수소원자와 내재적으로 결합할 수 있음). 예를 들면, “-N”은 “-NH<sub>2</sub>”로 당업자에게 간주될 수 있다. 그러므로 본 명세서에 개시된 어느 구조에서든, 원자가는 오픈이고, 하나 이상의 수소원자는 적절하게 내포되어 있고, 그리고 간결함을 위해 생략된다.

[0951] 본 명세서에 개시된 발명을 더 효과적으로 이해시키기 위하여, 실시예가 하기에 제공되었다. 이 실시예는 설명을 위한 것으로, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이 실시예에서, 분자 클로닝 반응(molecular cloning reactions), 및 다른 표준 재조합 DNA 기술을 Maniatis et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (1989)에 개시된 방법에 따라 달리 명시된 경우를 제외하고, 상업적으로 이용 가능한 시약을 사용하여 수행한다.

[0952] 실시예

[0953] 실시예 1: 합성

[0954] 화합물 1의 합성



[0955]

[0956] 단계 1: 2가(2 equiv.)의 산(diacid) 과 아nil린(dianiline)을 피리딘(pyridine)에서 혼합하고, 그리고 EDCI를 첨가하였다. 솔벤트(solvent) 제거 전까지 반응 혼합물을 실온(room temperature)에서 24시간 동안 저으면서 섞었다(stirred). 결과 고체물(resulting solid)은 물에서 세척되고 DCM/Hexane에서 재결정화(Recrystallized) 되었다.

[0957] 단계 2: 단계 1로부터 얻어진 물질과 5-bisBoc구아니디노 펜토산(pentonic acid)을 혼합하고 피리딘에 용해시켰다. POCl<sub>3</sub>를 혼합물에 첨가하기 전에 상기 용액을 0° C에서 냉각하였다. 얼음물로 냉각(quenched)되기 전에, 상기 혼합물을 2시간 동안 0° C에서 휘저어가며 섞었다. 상기 물질을 칼럼크로마토그래피(column chromatography)로 정화하였다.

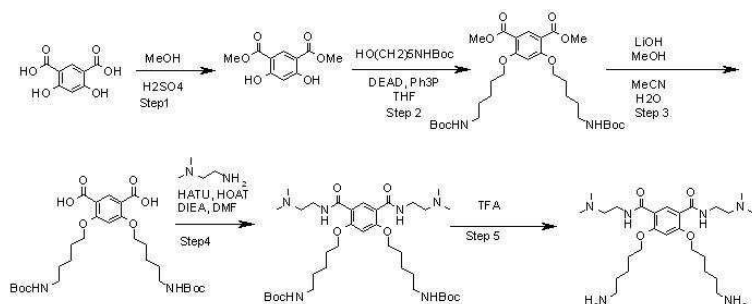
[0958] 단계 3: 단계 2로부터 얻어진 물질을 에틸 아세테이트에서 염산(HCl)으로 6시간 동안 처리하였다. 상기 물질을 여과하고 수집하였다. 정화(purification)는 역상 칼럼크로마토그래피 (reverse phase column chromatography)에 의해 이루어졌다.

[0959] 화합물 6, 87 및 88은, 1 단계와 다른 2가산(diacid)을 사용하되 유사한 절차로 만들어졌다.



[0960]

[0961] 화합물 4의 합성



[0962]

[0963] 단계 1: 메탄올 (64 mL)에서 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(~ 4 mL)가 농축된 산용액(3.18 g)을 2일동안 환류(reflux) 하에서 가열하였다. 순수한 메틸 에스터(methyl ester)를 제공하기 위해 상기 물질을 냉각하고 필터링 한 뒤 소량의 MeOH 로 세척하였다.

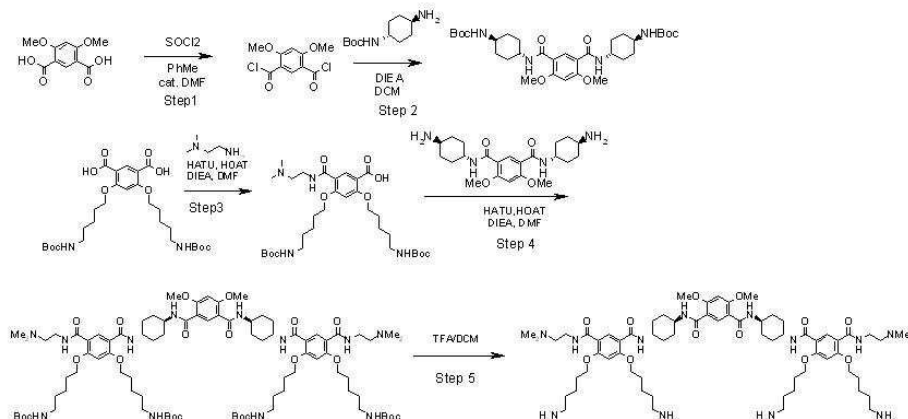
[0964] 단계 2: 플레임 건조된(flame dried) 100 mL의 둥근바닥플라스크(round bottom flask)를 다이올(diol) 2 (1.32 g, 5.84 mmol), 5-N-터트-부톡시 카르보닐아미노-1-펜탄올(2.37 g, 11.7 mmol), Ph<sub>3</sub>P (3.06g, 11.7 mmol), 및 THF (15 mL)로 충전하였다. 아르곤(Argon)하에서 0° C까지 상기 용액을 냉각하고, 그리고 진한 빨간색의 솔루션(dard red solution)을 제공하기 위하여 DEAD(2.16 mL)를 한방울씩(dropwise) 솔루션에 첨가하였다. 이후, 혼합물을 상온까지 가열하고, 그리고 반응물질이 남아있지 않을 때까지 휘저어 섞었다(약 10시간). 순수한 물질을 제공하기 위하여 THF가 제거되고 잔류물은 칼럼크로마토그래피 (DCM/hexane/ether = 4:4:1)에 의해 정화되었다.

[0965] 단계 3: 메탄올 (10 mL) 내의 다이에스터(3.11 mmol) 용액에 대해, 2 N LiOH (5.1 mL)를 천천히 첨가하였다. 결과용액은 하룻밤동안 실온에서 휘저어 섞었고, 진공상태에서 솔벤트를 제거하였다(removed in vacuo). 상기 잔류물을 물(150 mL)에 재용해시키고, 6 N HCl을 사용하여 수용액을 pH 2로 산성화 하였다. 필터링을 통해 순수한 물질을 수득하였다.

[0966] 단계 4: 2가산(diacid), N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(2 equiv.), HOAT (2 equiv.), HATU (2 equiv.) 및 DIEA (5 equiv.) DMF 내에서 혼합하고, 실온에서 하루밤동안 휘저어 섞었다. 상기 용액을 물로 희석하고 역상크로마토그래피에 의해 정화하였다.

[0967] 단계 5: 단계 4로부터 얻어진 물질을 DCM 내에서 50% TFA로 3시간 동안 처리하였다. 상기 솔루션을 오일로 농축시키고 콜드 에테르(cold ether)로 연마하였다. 상기 물질을 필터링을 통해 수집하고 진공하에서 건조시켰다.

#### [0968] 화합물 2의 합성



[0969] 단계 1: 한개의 1L 둥근 바닥 플라스크를 자석 교반기 컨덴서(magnetic stirrer condenser), 드라이 튜브(drying tube) 및 가열 맨틀(heating mantel)과 함께 사용하였다. 2가산(Diacid)(20 g)이 첨가되고 톨루엔(256 mL) 내에서 슬러리화(slurried) 된다. DMF (1 mL)가 추가되고, 이후SOCl<sub>2</sub> (64 mL)이 추가되었다. 상기 슬러리를 환류에서 가열하고 10분 후 완성된 용액을 얻었다. 하루 밤 동안 휘저어 섞고 환류에 90분간 방치한 뒤에 실온 상태로 상기 반응 혼합물을 냉각시켰다. 상기 용액을 재결정화하여 물질을 수득하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 5° C 에서 냉각하였다. 고체는 필터링을 통해 수집되었고 콜드 톨루엔을 사용하여 세척되었다. 수율(Yield): 19.71 g.

[0971] 단계 2: 아민을 보호하는 모노 Boc(mono Boc)를 DCM에 용해시키고 DIEA를 추가하였다. 산염화물(Acid chloride)을 용액에 추가하고 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 휘저어 섞고 반응 결과물을 얻었다. 반응 결과물은 필터링에 의해 수집하였다.

[0972] 단계 3: 2가산, N,N-디메틸에탄-1,2-디아민 (1 equiv.), HOAT (1 equiv.), HATU (1 equiv.) 및 DIEA (2 equiv.)를 DMF 내에서 혼합하고 하루 밤 동안 실온에서 휘저어 섞었다. 상기 솔루션을 물로 희석시키고, 생성물

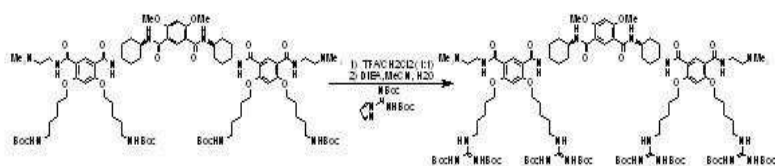
을 역상 크로마토그래피에 의해 정화하였다.

[0973] 단계 4: 디아민, 산 (2.2 equiv.), HOAT (2.2 equiv.), HATU (2.2 equiv.) 및 DIEA (5 equiv.)를 DMF 내에 용해하고 실온에서 밤사이 휘저어 섞었다. 상기 혼합물에 물을 추가하고 DCM을 추출하였다. 미정제 고체를 발생시키기 위하여 유기층을 농축하였다. 생성 결과물을 역상 크로마토그래피로 정화하였다.

[0974] 단계 5: 단계 4에서 얻어진 물질을 3시간 동안 DCM내에서 50% TFA로 처리하였다. 상기 용액을 올리로 농축하고 콜드 에테르(cold ether)로 연마하였다. 상기 결과물은 필터링을 통해 수집되고 진공상태에서 건조되었다.

#### [0975] 화합물 3의 합성

[0976] 화합물 3은 하나의 여분의 단계를 제외하고는 화합물 2를 만드는 절차와 유사한 절차에 의해 만들어졌다.

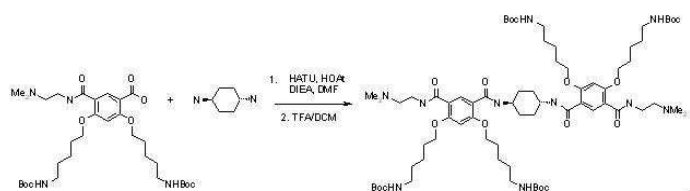


[0977]

[0978] 전구체의 Boc는 50% TFA/DCM 처리에 의해 제거된다. 고체(solid)가 세척되고 진공하에서 건조되고 난 뒤, 아세토나이트릴(acetonitrile)과 물에서 용해시키고, DIEA (15 equiv.)를 첨가한 뒤, di-Boc 피라졸(di-Boc pyrazole)을 이어서 첨가하였다. 상기반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 휘저어 섞었다. 상기 솔벤트가 제거되고 상기 고체는 DCM 내에 재용해 시켰다. 헥산/다이 에틸 에테르로 연마한 뒤, 반응 결과물을 필터링을 통해 수집하고 진공하에서 건조시켰다.

[0979] 화합물 103, 104, 105 및 106의 합성은 화합물 3과 유사한 방법을 사용하였다.

#### [0980] 화합물 5 합성

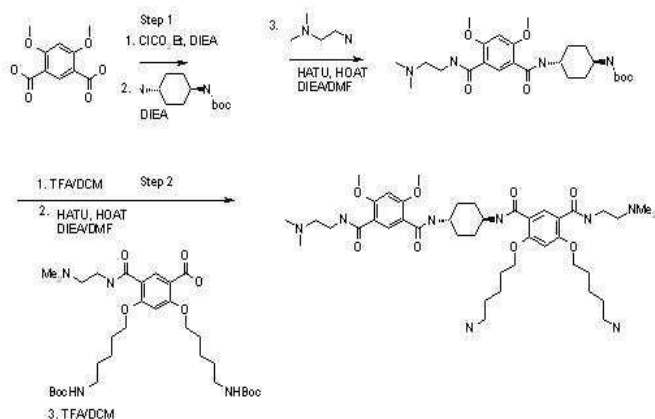


[0981]

[0982] 디아민(damine), 모노 에시드(monoacid) (2 equiv.), HATU (2 equiv.) 및 HOAT (2. equiv.)이 혼합되고 DMF내에서 용해되었다. DIEA (4 equiv.)가 DMF 용액에 첨가되고 상기 반응 혼합물은 하루밤 동안 실온에서 휘저어 섞었다. 상기 용액을 물로 희석하고 DCM로 추출하였다. 솔벤트가 제거되기 전에 유기층(organic layer)을 물로 세척하였다. 용액이 농축되기 전에 상기 고체를 3시간 동안 DCM내에서 50% TFA로 처리하였다. 반응 결과 물은 다이 에틸 에테르로 침강되고(precipitated) 역상 크로마토그래피에 의해 정화되었다.



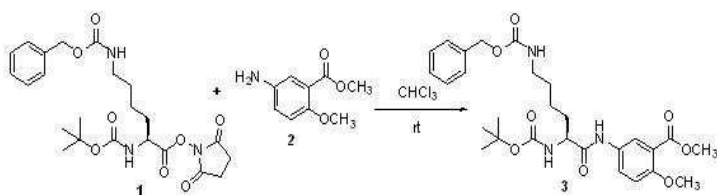
[0983] 화합물 86의 합성



[0984]

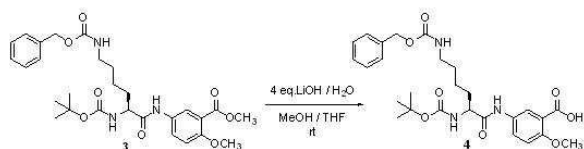
[0985] 단계 1: 2가산(diacid)이 부유(suspended)하는 클로로포름(chloroform)에 에틸 클로로포르메이트(chloroformate) (2.2 equiv.)를 첨가하였다. 모노Boc 헥실디아민(monoBoc hexyldiamine) (2.2 equiv.)이 첨가되기 전에, DIEA (2.2 equiv.)가 혼합물에 첨가되어 혼합되고 2시간 동안 휘저어 섞었다. 반응 혼합물은 N, N-디메틸 에틸 엔다미아민(1.5 equiv.)이 첨가되기 전까지, 상기 반응 혼합물은 4시간 동안 휘저어 섞었다. 반응 혼합물을 하루 밤 동안 휘저어 섞었다. 상기 솔루션을 DCM으로 희석하고 물로 세척하였다. 솔벤트가 제거된 후, 반응 결과물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정화하였다. 단계 2: 솔벤트가 제거되기 전에, 단계 3에서 얻어진 물질을 DCM 내에서 2시간 동안 50% TFA로 처리하였다. 상기 DMF 내에서 상기 솔리드(solid)가 용해되기 전까지, 상기 솔리드는 진공 하 35 ° C에서 2시간 동안 건조되었다. HATU, HOAT 그리고 모노에시드(monoacid)가 용액에 첨가되었다. 이후 DIEA가 첨가되었다. 상기 혼합물을 밤사이 실온에서 휘저어 섞었다. 물로 희석한 뒤, 결과 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 고체로 농축하고 밤새도록 진공상태에서 건조시켰다. 상기 고체는 2시간 동안 50% TFA/DCM로 처리되었다. 최종 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정화하였다.

[0986] 화합물 89의 합성



[0987]

[0988] 무수(anhydrous)  $\text{CHCl}_3$  500 mL 내의 47.75 g (100.0 mmol) 의 화합물 1과 18.12 g (100.0 mmol) 의 화합물 2의 Ar 하의 실온에서 휘저어 섞고, 30분 후, 선명한 오렌지 용액(clear orange solution)을 관찰하였다. 반응은 tlc에 의해 모니터링 되었고 60시간 후에 완료되었다. 상기 반응은 진공상태에서 EtOAc 및 물 사이에 용해되어 있던 갈색시럽(brown syrup)으로 농축되었다. 상기 층은 분리되고 수액층(aqueous layer)은 EtOAc로 2회 이상 추출되었다.(tlc에 의한 부산물 HOSu를 제공하고 난 뒤) 상기 EtOAc 분획물은 물과 결합되고 4회 이상 세척되었다. 상기 EtOAc 층은 10% 시트르산(citric acid) (수용)으로 1회, 물로 2회, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 3회 (주의깊게), 브린(brine)으로 1회 세척되었다. 상기 EtOAc 층은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에 대하여 건조되고, 필터링되며, 그리고 하기 48 g (98 %)의 3을 적용하기 위해 농축되었다.

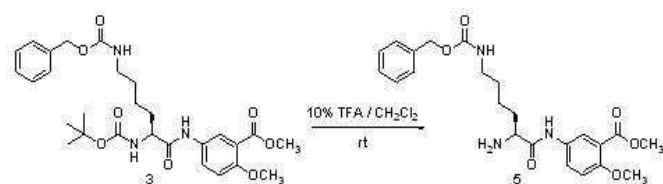


[0989]

[0990]

[0991]

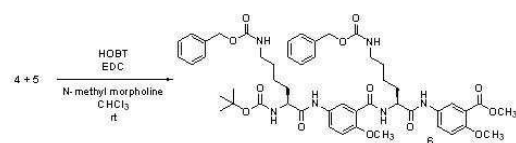
THF 294 mL와 MeOH 196 mL의 혼합물 내 26.74 g (49.19 mmol)의 상기 3 용액은 98 mL인 2.0 M LiOH (수용액) (196 mmol)으로 처리되고 반응 결과물은 18시간 동안 실온에서 휘저어 섞였다. 반응 혼합물은 아이스 배스(ice bath)에서 냉각되고 중화를 위해 차가운 1.0 M HCl (수용액) 196 mL로 처리되었다. 퀀칭 반응(quenched reaction)은 tlc의 추출이 완료될때까지 EtOAc 로 추출되는 액상슬러리로 부분적 농축되었다. EtOAc 층은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조, 필터링되고, 그리고 베이지색의 고체4를 25.71 g (99 %) 얻기 위해 농축되었다.



[0992]

[0993]

화합물3(26.74 g, 49.19 mmol)은 그라운드 글라스 스톱퍼(ground glass stopper)를 구비하는(Keck clamp에 의해 체결된) 1L 의 둥근바닥 플라스크에 도입되고, 그리고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내의 차가운(cold) TFA(TFA 500 mmol) 10% 385 mL로 처리되었다. 결과물인 브릭레드 용액(brick red solution)은 실온으로 가열되었다. 반응 후 tlc 가 이어지고, 3 물질 모두는 24시간 후에 소비되었다. 반응물은  $\text{CH}_3\text{CN}$  부피의 2배로 희석되고, 그리고 가열 없이 진공상태에서 브라운 시럽으로 농축된다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 3회 (주의깊게) 추출하였다. 액상 분획물(fractions)을 결합시키고, 고체  $\text{NaHCO}_3$ 로 처리하여 pH 8을 만들고, 그리고 EtOAc 로 2회 재새척하였다. EtOAc 분획물을 결합시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조, 필터링, 농축하고, 5물질 24.83g을 제공하기 위하여 고진공(high vacuum)을 적용하였다.

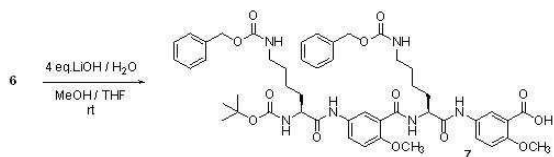


[0994]

[0995]

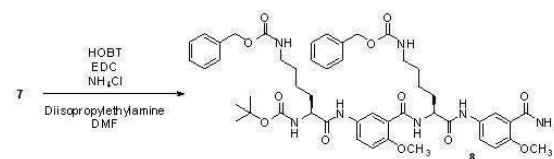
[0996]

1.06 g (2.00 mmol)의 화합물 4와 1.01 g (2.00 mmol) 의 화합물 5 혼합물을 60 mL 무수(anhydrous)  $\text{CHCl}_3$ . 60 mL에 용해시켰다. HOBt 0.54 g (4.0 mmol), EDC 0.46 g (2.4 mmol), 및 N-메틸 모르폴린(N-methyl morpholine) 0.33 mL (3.0 mmol)을 첨가하고 결과물인 서스펜션을 아르곤 및 실온조건에서 휘저어 섞었다. 반응물은 오렌지 색의 솔루션(solution)이 되고, 24시간 후에, tlc 와 mS/HPLC 가 완료되었다. 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고 물로 2회 추출, 포화된  $\text{NaHCO}_3$  로 2회 추출, 브린으로 1회 추출하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  분획물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 필터링하고, 그리고 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 hexane / EtOAc 내지 1:3 hexane / EtOAc)의 플래쉬 대상인 브라운 크루스티 폼(brown crusty foam) 1.98g을 제공하기 위하여 진공상태에서 농축하였다. 화합물 6을 1.71 g (89%) 얻었다.



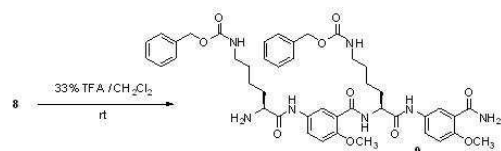
[0997]

[0998] 2.1 mL의 THF와 1.4 mL MeOH의 혼합물 내의 0.33 g (0.346 mmol)인 화합물 6 솔루션을 0.70 mL의 2.0 M LiOH (aqueous) (1.4 mmol)로 처리하고, 결과물인 혼합물을 실온에서 8시간 동안 휘저어 섞었다. 반응 혼합물은 아이스 배스에서 냉각되고, 이후 중화를 위해 1.4 mL의 차가운 1.0 M HCl (aqueous)로 처리되었다. 퀀칭 반응(quenched reaction)은 tlc의 추출이 완료될때까지 EtOAc로 추출되는 액상슬러리로 진공상태에서 부분적 농축되었다. EtOAc 층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 필터링되고, 그리고 화합물 7의 0.321 g (99 %) 얻기 위해 농축되었다.



[0999]

[1000] 화합물 7 (0.798 g, 0.849 mmol), HOBT (0.224 g, 1.70 mmol), EDC (0.278 g, 1.70 mmol), 및 NH<sub>4</sub>Cl (0.099 g, 1.7 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 8 mL의 DMF에서 용해시켰다. DIEA (0.59 mL, 3.4 mmol)가 추가되고 반응 혼합물을 8시간 동안 실온에서 휘저어 섞었다. 혼합물을 5 mL 1 N HCl 혼합물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기상(organic phase)을 물과 브린(H<sub>2</sub>O and brine)으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 그리고 화합물 8을 0.729 g (91%) 수득하도록 솔벤트를 증발시켜 연속된 반응에서 더 이상의 정화공정이 필요하지 않도록 하였다.

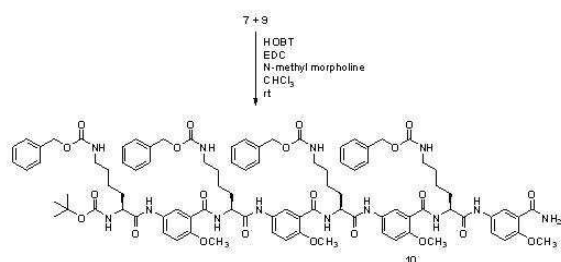


[1001]

[1002]

[1003] 실온 조건에서 33% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 솔루션 (v/v) 4.5 mL내의 화합물 8 (0.900 g, 0.96 mmol)을 1.5 시간 동안 휘저어 섞었다. Et<sub>2</sub>O가 추가되고, 그리고 고체를 필터링하거나 혼합물을 원심분리하고 솔벤트를 부었다. 결과물인 고체(resultant solid)를 Et<sub>2</sub>O로 연마하고, 그리고 건조하여 백색 파우더(as a white powder)로서 모노-TFA 염 90.75 g (82 %)을 수득하였다.

[1004]

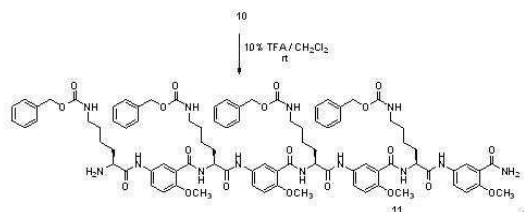


[1005]



[1006] 0.321 g (0.341 mmol)의 화합물7 과 (포화된  $\text{NaHCO}_3$  및  $\text{EtOAc}$  사이의 추출에 의해 TFA salt으로부터 염기가 없는(base free)) 0.286 g (0.341 mmol)인 화합물 9 의 혼합물을 무수 $\text{CHCl}_3$  15 mL에 용해시켰다. HOBT 0.092 g (0.68 mmol), EDC 0.079 g (0.41 mmol), 및 N-메틸 모르폴린(morpholine) 0.056 mL (0.51 mmol)을 첨가하고 아르곤 및 실온에서 혼합 결과물인 서스펜션을 휘저어 섞었다. 노란색의 솔루션이 되는 반응이 있고, 40분 후에, tlc 및 mS/HPLC 가 완료되었다. 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  로 희석하고, 물로 2회, 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 2회, 10% 시트르산(aqueous)으로 1회, 브린으로 2회 추출하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  분획물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 필터링하고, 그리고 실리카 겔 크로마토그래피 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to 97:3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH)를 플래쉬 대상인 베이지 왁스(beige wax) 0.607 g을 제공하기 위하여 진공상태에서 농축하였다. 베이지 고체(beige solid)로 화합물 10을 0.411 g (68%) 얻었다.

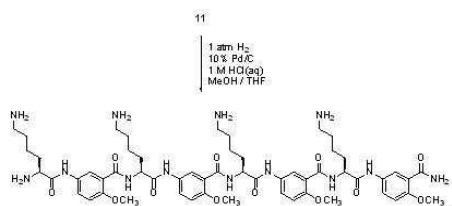
[1007]



[1008]

[1009] 화합물 10 (0.411 g, 0.233 mmol)이 그라운드 글라스 스톱퍼(ground glass stopper)를 구비하는(Keck clamp에 의해 체결된) 100 mL 의 둥근바닥 플라스크에 도입되고, 그리고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내의 차가운(cold) TFA(TFA 500 mmol) 10% 5 mL 로 처리되었다. 결과물인 브릭레드 용액(brick red solution)은 실온으로 가열되었다. 반응 후 tlc가 이어지고, 화합물 10 모두는 24시간 후에 소비되었다. 반응물은  $\text{CH}_3\text{CN}$ 로 희석되고, 그리고 가열 없이 진공상태에서 브라운 시럽으로 농축되었다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 3회 추출하였다. 액상 분획물(fractions)을 결합시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 재세척하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  분획물을 결합시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조, 필터링하고, 베이지 아모포스 고체(as a beige amorphous solid)로서 화합물11의 크루드(crude) 샘플 0.394 g (101% of theoretical)을 제공하기 위하여 농축하였다. 상기 크루드 화합물을 이어지는 반응에서 정화 없이 사용되었다.

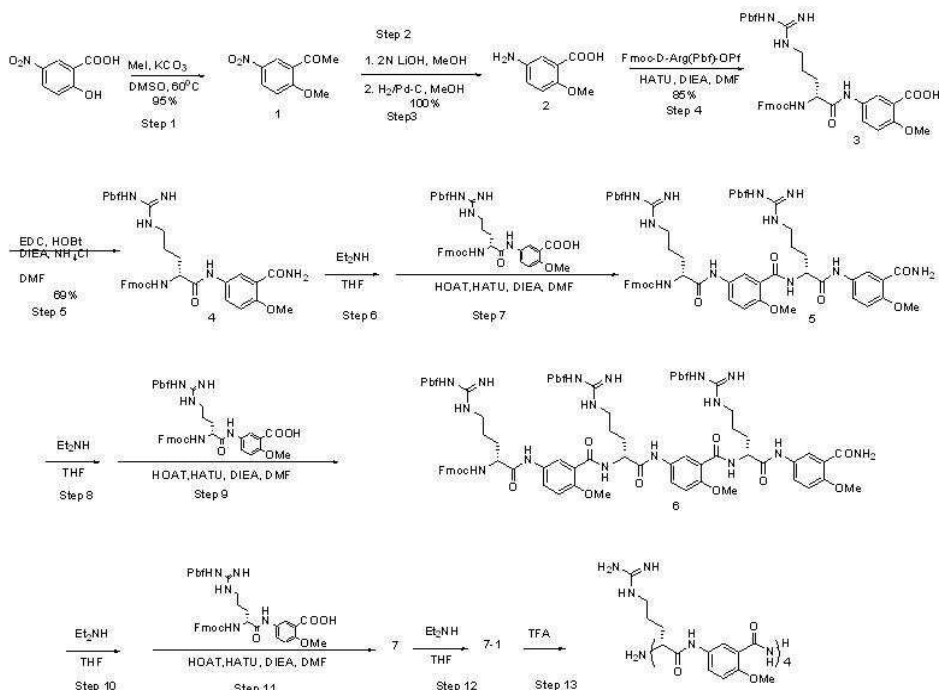
[1010]



[1011]

[1012] 별론(balloon)이 부착되는 세 방향의 스톱콕(stopcock)을 포함하는 어댑터를 구비한 250 mL의 둥근바닥 플라스크에 화합물 11의 크루드 샘플 0.197 g (약 0.118 mmol)을 도입하였다. THF 5 mL 및 MeOH 5 mL 혼합물에 용해된 화합물 11에 1.0 M HCl (aqueous) 0.59 mL를 첨가하고, 그리고 15분 동안 반응 솔루션을 통해 아르곤(Ar)을 채운다. 주의 깊게 10% Pd/C를 작은 스푼(small scoop)첨가하고 그리고, 1 기압에서 별론을 통해 반응을  $\text{H}_2$ 에 노출시킨다. 힘차게 휘저어 섞고, 이후 MS/HPLC 에 의해 반응이 일어나고 그리고, 별론에 필요한 만큼의  $\text{H}_2$ 를 충전하였다. 60시간 후에, 완료된 반응물을 수집된 고체를 세척하고 이동을 돕기 위해 MeOH을 사용하는 셀라이트를 통해 흡수 필터링(suctioned filtered)하였다. 베이지 왁스 솔리드(beige waxy solid) 0.150 g을 제공하기 위하여 여과된 액체(filtrate)를 농축하였다. 최종 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정화하였다.

[1013] 화합물 12의 합성



[1014]

[1015]

단계 1: 출발물질인 5-니트로 살리실산 (40 g, 0.218 mol)을 220 mL DMSO에 용해시키고 이후 KCO<sub>3</sub> (151 g, 1.09 mol)를 첨가하였다. 메틸 아이오다이드 (136 mL, 2.18 mol)을 솔루션에 첨가한다. 반응 혼합물을 60° C까지 승온시키고 하루밤새 (기계적으로) 휘저어 섞었다. 원하는 물질을 완벽하게 용해시키기 위해 에틸 아세테이트 (6 L)를 4부분(in 4 portions)에서 반응 혼합물에 첨가시켰다. 고체를 제거하기 위해 서스펜션(suspension)을 필터링 했다. 유기층을 1N HCl, 포화 NaCl 및 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 로터리 증발기(rotovap)에 의해 솔벤트를 제거한다. 수율: 45.7 g, 99%.

[1016]

단계 2 및 3: 4:1 메탄올/아세트니트릴(250 mL) 내의 에스터 화합물 1 (10 g, 47.36 mmol)에 2 N LiOH (47.4 mL, 94.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 솔루션을 출발물질이 남아있지 않을 때까지 실온에서 휘저어 섞어주었다 (3시간 정도). 이후, 솔루션을 차가운 HCl로 pH = 4~5 로 산성화하고, EtOAc-MeOH (10% MeOH)로 5회 추출하였다. 결합된 유기층을 브린으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 건조시키고, 필터링하며, 그리고 산 9.5g을 얻기 위하여 농축하였다.

[1017]

하이드롤리시스(hydrolysis)로부터 얻어진 물질을 120 mL의 MeOH-THF (5:1)에 용해시키고, Pd-C (10% wt. 1.7 g, 94.7 mmol) 를 도입하였다. 생성된 혼합물을 벌룬에 의해 수소 충전하고, 하루밤새 실온에서 휘저어 섞었다. 촉매를 셀라이트로 필터링 하고 감압하에서 솔벤트를 제거하였다. 결과물을 진공하에서 하루 밤새 건조시켰다. 수율: 8.3 g, 100%.

[1018]

단계 4: Fmoc-D-Arg(Pbf)-OPf (25g, 30.68 mmol), 화합물 2 (5.64g, 33.75mmol)을 무수 DMF (85 mL)에 용해시킨다. HOAT (61.4 mL DMF 내에서 30.78 mmol) 및 DIEA (6.41 ml, 36.82 mmol)을 아르곤 대기 0° C 하에서 솔루션에 첨가하였다. 솔루션을 실온까지 가열하고 밤새 휘저어 섞는다. 로타리 증발기에서 솔벤트를 제거하였다. DCM: MeOH (25:1 - 15:1)를 사용하는 플래시 컬럼에 의해 물질을 정화시켰다. 정화는 C18 역상 플래시 칼럼(reverse phase flash column)에서 진행되었으며, 마찬가지로 AcCN:water를 사용하였다. 수율: 15.4 g, 57%.

[1019]

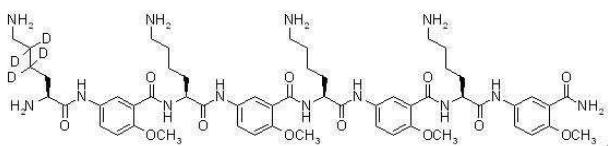
단계 5: Fmoc 프로텍티드(protected) 화합물 3 (6.74g, 8.45 mmol), EDC (3.24g, 16.9 mmol), HOBt (2.28g, 16.9 mmol), DIEA (4.36g, 33.8mmol) 및 NH<sub>4</sub>Cl (0.904g, 16.9 mmol)을 혼합하고 무수 DMF (35 mL)에 용해시키고, 6 시간 0° C 에서 휘저어 섞는다. 솔루션을 EtOAc로 희석하고 10% 시트르산, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 NaCl로 세척하였다. 최종 물질을 DCM:MeOH(35:1 내지 20:1)과 플래시 컬럼에서 정화한다. 수율: 3.77g, 56%.

[1020]

단계 6 및 7:

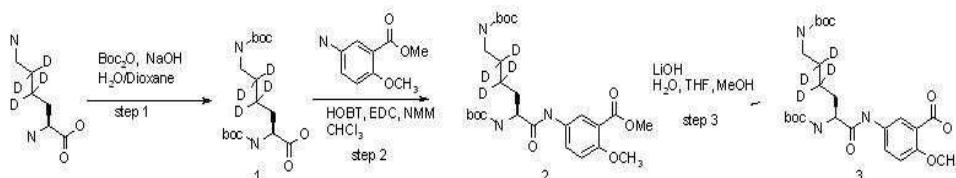
- [1021] Fmoc 디프로텍션(deprotection): 아미드 4 (3.7g, 4.6 mmol)를 6시간 동안 0 °C에서 60 mL의 THF 내에서 Et<sub>2</sub>NH (7.76 ml)로 처리하였다. 리퀴드(liquid)가 진공하에서 제거된 뒤에, 솔리드는 AcCN:MeOH (1:1)에서 재용해되고, 그리고 로터리 증발기에서 솔벤트가 제거되었다. 잔류 Et<sub>2</sub>NH를 제거하기 위하여 이러한 과정을 2회 반복하였다. 결과물인 옅은 황백색의 거품 물질(off-white frothy material)을 디에틸 에테르(6 x 40 mL)로 곱게 그라인드 하고(tritucated) 그리고 순수한 디프로텍티드 아민(deprotected amine)을 제공하고자 두꺼운 리퀴드를 진공펌프에서 밤새 건조시켰다.
- [1022] 20 mL 무수 DMF 내에 디프로텍티드 아민을 용해시켰다. 화합물 3 (3.69g, 4.62 mmol), HATU (1.755g, 4.62 mmol), HOAT (4.62 mmol) 및 DIEA (1.49g, 11.57mmol)을 30 mL 무수 DMF에 용해 시키고, 10 mL DMF 내의 디프로텍티드 아민 솔루션에 첨가하였다. 반응 혼합기를 실온에서 3시간 동안 휘저어 섞었다. 솔루션을 200 mL의 DCM으로 희석하고, 그리고 10% 시트르산, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 브린 및 물로 세척하였다. 유기층은 로터리 증발기에서 농축한다. 최종 물질을 그라디언트(gradient)를 사용하는 C18 역상 컬럼 위에서 정화하였다. 수율: 4.72 g, 75%.
- [1023] 단계 8 및 9:
- [1024] Fmoc 디프로텍션: 아민 5 (4.5 g, 3.32mmol) 23 mL의 DMF에 용해시키고 0 °C까지 냉각시켰다. 아르곤하에서 Et<sub>2</sub>NH (5.1 g)을 한 방울씩 솔루션에 첨가하였다. 솔루션 생성물을 3.5시간 동안 0 °C에서 휘저어 섞었다. 진공하에서 리퀴드가 제거된 후에, 디프로텍티드 아민을 곱게 그라인드 하고 그리고 순수한 화합물을 제공하기 위해 EtOAc-Hexanes (3:1)으로 3회 세척하였다.
- [1025] 솔리드가 진공상태에서 건조된 후, 화합물 3과 DMF내의 HOAT, HATU, DIEA 를 사용하여 4시간 동안 결합시켰다 (화합물 5를 합성하는 경우와 절차 및 반응물이 동일함). 결과물은 AcCN/water인 C18 역상 칼럼을 사용하여 정화되었다. 수율: 1.21g, 20%
- [1026] 단계 10 및 11:
- [1027] 화합물 7은 0.68 mmol의 화합물 6으로부터 화합물 6를 합성하기 위한 절차(Fmoc deprotection and coupling)와 동일한 절차를 사용하여 합성되었다. 완료후, 크루드 화합물 7을 정화 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [1028] 단계 12 및 13: 아미드 7 (1.68 g, 70% 순도)을 10 mL의 DMF내의 Et<sub>2</sub>NH (0.767g)로 0 °C, 1.5시간 동안 처리하였다. 디프로텍티드 아민을 마찬가지로 제조하였다. Pbf 그룹을 250 mL의 TFA 각테일 (95% TFA, 2.5 % 물 및 2.5% 트리이소프로필실란)로 1시간 동안 처리하여 제거하였다. 반응 혼합물을 로터리 증발기 위에서 농축시켜 부피를 반으로 줄이고 얼음물로 냉각하고 400 mL 차가운 MTBE로 연마하였다. 고체를 차가운 MTBE 로 2회 냉각하고 진공하에서 건조하였다. 최종 물질을 (0.1% TFA과 함께) AcCN:물을 사용하는 C4 역상 컬럼위에서 HPLC를 준비함으로써 정화하였다. 수율: 0.379 g, 43%.
- [1029] *살리실아미드(salicylamides)의 합성: (화합물 7-85, 89 -102, 107-146)*
- [1030] 동일한 반복단위를 갖는 살리실아미드 화합물 12 및 89의 합성과 비슷한 방법을 사용하여 만들었다. 다른 빌딩 (building) 단위를 갖는 살리실아미드는 하기에 설명한 것과 같은 고체상 합성(solid phase synthesis)을 통하여 만들었다:
- [1031] 살리실아미드에 대한 고체상 합성방법: 합성은 고체상 합성화학(Fmoc chemistry)을 사용하여 0.2 mmol 범위에서 수행했다. PAL-PEG 수지는 아미드 올리고머로 사용하고, 왕 레진(Wang resin)은 산 올리고머로 사용하였다. 커플링 시약은 HATU/HOAT 및 DIEA이고, 용매는 DMF이다. 피페리딘(DMF의 20%)은 고체상 합성제거(Fmoc removal)를 위해 사용했다. 분해 및 최종 탈보호는 95% TFA 및 5% TIS를 사용하여 수행했다. 최종생성물은 RP-HPLC에서 정제하였다.

[1032] 표지 화합물 121의 합성



[1033]

[1034] 화합물은 고체상 합성을 통하여 만들었다. 고체상 합성(3)을 통한 최종 빌딩 블록 (building block)은 하기의 방법을 통해 만들었다:



[1035]

[1036] 단계 1: L-D4-라이신(12.4 mmol)은 물/다이옥산(1:1)의 36 mL에 용해시켰다. Boc<sub>2</sub>O (31 mmol)을 용액에 첨가한 후에, 1N NaOH의 12.7mL를 첨가했다. 반응혼합물은 추가로 Boc<sub>2</sub>O (9.3 mmol), 1N NaOH (6.5 mL) 및 다이옥산 (6 mL)을 첨가하기 전에, 먼저, 18시간 동안 교반했다. 반응은 또 다른 18시간 동안 교반하였다. 냉각기(ice bath)로 냉각하면서 상기 용액의 pH를 2-3로 KHSO<sub>4</sub>로 조정하였다. 생성물을 EtOAc로 4 회 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 고체로 농축시켰다. 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용되었다.

[1037] 단계 2: 단계 1의 생성물(1, 9 mmol)을 클로로폼 130mL에 용해시켰다. 상기 용액에 메틸 5-아미노-2-메톡시벤조에이트 9 mmol, HOBT (18 mmol), EDC (10.8 mmol) 및 n-메틸 모르폴린 1.5 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액을 DCM으로 희석하고, 물로 세척 하였다. 수층을 DCM로 2 회 추출 하였다. 결합된 유기층을 sat. NaHCO<sub>3</sub> 및 브라인(brine)으로 세척하고, 건조시키고 고체로 농축시켰다. 생성물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1038] 단계 3: 단계 2 (2, 8.37 mmol)의 생성물은 THF 50 mL / MeOH 33 mL 에 용해시켰다. LiOH (2N, 16.75 mL)은 용액에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 밤새 교반되었다. 냉각기(ice bath)로 냉각하면서, 상기 용액은 pH 6-7이 되기까지, 1N HCl로 중화시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 용매를 제거한 후, 생성물을 진공 하에서 건조시켰다.

[1039] **실시예 2: 구강 점막염의 조사된 햄스터 볼주머니 모델(Irradiated Hamster Cheek Pouch Model of Oral Mucositis)**

[1040] 구강 점막염의 조사된 햄스터 볼주머니 모델에서, 볼주머니는 국소 점막염을 만들기 위해 바깥으로 뒤집고 조사된다. 햄스터 모델에서 점막염의 진행과 해결은 인체환경에서 관찰된 것과 매우 유사하며, 상기 모델은 치료제의 투여 스케줄에 의해서 임상적으로 검증되었다 (참조, Murphy et al., Clin. Cancer Res., 2008, 14, 4292-4297; Alvarez et al., Clin. Cancer Res., 2003, 9, 3454-3461; 및 Schuster et al., J. Clin. Oncol., 2006, 24, 6537). 간단히 말해서, 0 일에, 모든 동물은 자신의 왼쪽 구강 볼주머니에 지정된 급성 방사선량을 부여받았다. 시험물질은 0 일부터 20일까지는 하루에 3번씩 왼쪽 주머니에 국소적으로 적용되었고, 점막염은 6 일부터 20일까지 연속해서 격일로 임상적으로 평가하였다. 연구 종점은 점막염 지수, 체중 변화 및 생존이다. 점막염은 검증된 사진 등급(scale)과 비교하여 시각적으로 측정되었다. 등급은, 정상은 0부터 심한 궤양은 5까지의 범위이다. 햄스터들에서 3의 임상 점막염 지수는 궤양의 존재를 나타낸다. 중후군의 측면에서, 화학요법의 방사선량 한계 또는 방사선에 의한 통증은 프랭크 궤양(frang ulceration)과 연관되는 것으로 여겨진다; 따라서 모델에서 궤양을 방지하는 화합물은 임상환경에서 유용할 수 있다.

[1041] 점막염의 심각도를 평가하기 위해, 동물은 흡입마취제로 마취시켰고, 왼쪽 볼주머니를 바깥으로 뒤집었다. 점막

염은 검증된 사진 등급과 비교하여 시각적으로 측정되었다. 척도는 정상은 0부터 심한 궤양은 5까지의 범위이다. 서술하는 용어에서, 축척(scale)은 하기와 같이 정의된다:

#### 점막염 지수

지수: 설명:

0 주머니는 모두 건강. 홍반이나 혈관확장은 없다.

1 가벼운 것부터 심한 홍반 및 혈관확장. 점막침식은 없다.

2 심한 홍반 및 혈관확장. 점막의 표재성 침식은 노출부(denuded area)를 남긴다. 줄어든 점막의 반점이 줄어듬.

3 하나 이상의 장소에서 황백색 궤양의 형성. 위막 형성으로 인해 궤양은 노란색 / 회색의 모습을 가질 수 있다. 궤양의 누적크기는 주머니의 약 ¼과 같아야한다. 심한 홍반 및 혈관확장.

4 궤양의 누적크기는 주머니의 약 ½과 같아야한다. 유연성의 손실. 심한 홍반과 혈관확장.

5 거의 주머니 전부는 궤양이 생긴다. 유연성의 손실(주머니는 단지 부분적으로 입으로부터 추출될 수 있다).

[1042]

[1043] 1-2의 지수는 손상의 정도를 나타낸다고 간주되지만, 3-5의 지수는 경증증부터 중증까지의 점막염을 나타낸다고 간주된다. 증후군의 측면에서, 증후군의 측면에서, 투여-제한(dose-limiting) 화학요법 또는 방사선 유발 통증은 프랭크 궤양(frang ulceration)과 연관되는 것으로 여겨진다; 따라서 모델에서 궤양을 방지하는 화합물은 임상환경에서 유용할 수 있다. 햄스터 모델에서는, 임상 점막염 지수 3은 궤양의 존재를 나타내고 3 이상의 지수 범위는 점막염의 치료에 있어서의 유용성의 주요한 측정치로서 사용된다. 궤양은 구강 점막의 신체적 온점함이 파괴되는 점막염의 발생 지점이다. 진료소에서는, 중증의 구강궤양을 나타내는 환자는 진통제를 위한 입원, 마취제 및/또는 항생제요법 또는 수액의 도움이 필요한 경우가 있다.

[1044]

0 일째에, 모든 동물은 자신의 왼쪽 구강 볼주머니를 향해 급성 방사선량이 주어졌다. 이것은 납 차폐물로 나머지 동물을 보호하면서, 동물을 마취하고 왼쪽 볼주머니를 바깥으로 뒤집어서 수행했다. 시험물질은 0일째부터 20일째까지는 1일에 3회씩 왼쪽 볼주머니에 국소적으로 적용되었다. 점막염은 6일째부터 28일째까지 계속해서 격일로 임상적으로 평가했다. 연구 종점은 점막염 지수, 체중 변화 및 생존이다. 점막염은 검증된 사진 스케일과 비교하는 것에 의해서 시각적으로 지수화했다. 연구를 통하여 사망과 관련된 치료는 없다고 기록됐다. 모든 군의 일당 증체퍼센트의 평균은 유사하며, 시험물질 치료군의 어느 것에 있어도 분명한 독성은 없다. 실험군과 대조군에 있어서 궤양의 중증도 차이는 2가지의 방법으로 평가했다. 우선, 각 시점에 있어서 각 군의 일당 점막염 지수의 평균은 Mann-Whitney Rank-sum 분석을 사용하여 미처리 대조군과 비교했다. 화합물 X에 대해서는 12일째부터 28일째까지 10 mg / ml 투여한 1, 3의 군에서 강력한 효험이 관찰되었다. 0.3 mg / ml에서는 유효성이 초기의 치료기간 중에 부분적으로 나타났다. 용매 내에서 클렙토오스(Kleptose)의 존재 또는 화합물X 1 mg/kg를 가진 것은 주목할만한 영향을 주는 반응이 아니다.

[1045]

대안은, 실험군과 대조군에 있어서 궤양의 중증도 차이를 카이-자승( $\chi^2$ ) 검증을 사용함으로써 궤양(즉, 3 이상의 지수)을 가진 날짜의 수의 비교로 평가했다. 화합물 X 10 mg / ml를 투여한 1, 3군에서 햄스터의 점막염 지수는 통계학적으로 주목할만한 개선( $P < 0.001$ )이었다. 매개(vehicle) 대조군에서, 햄스터는 투여 날짜의 42.7% 동안  $\geq 3$ 인 임상 지수를 가지고 있었다. 그렇지만, 화합물 X로 처리한 햄스터는  $\geq 3$ 임상 지수가 1, 3 및 10 mg / ml의/용량으로 투여 날짜의  $< 5\%$ 까지 최대 감소가 달성되었다. 이러한 결과는, 점막염의 중증도 30%의 감축목표를 훨씬 초과하는 것으로 임상적 유효성이 예측된다.



[1046] 실시예 3: 분할 방사선 유발 구강 점막염 햄스터 모델에 있어서의 화합물 X의 평가

[1047] 이 실시예에서, 칠십(70)마리의 수컷 시리언 골든 햄스터가 사용되었다. 점막염은 분할 방사 및 시스플라틴의 병용을 사용해 유도했다. 시스플라틴은 5 mg/kg 의 용량으로 0일째 및 6일째에 복강 내 주사를 통해 투여했다. 각 햄스터는 60 Gy의 총 방사선량을 0, 1, 2, 3, 6, 7, 8 및 9일째에 7.5 Gy의 8개의 동일한 분획으로 나눠서 햄스터의 왼쪽 볼주머니에 직접 분할 투여했다.

[1048] 방사선은 0.35 mm 경화 Cu 여과시스템에서 50 cm의 초점거리로 160 kilovolt 전위 (15-ma)의 소스로 발생시켰다. 조사는 2.0 Gy/분의 속도로 왼쪽 볼주머니 점막을 대상으로 했다. 조사 전에, 동물은 케타민(160 mg/mL) 및 자일라진(8 mg/mL)로 마취시켰다. 왼쪽 볼주머니는 바깥으로 뒤집어서 고정시키고 납 차폐물을 이용해서 격리시켰다. 시험물질은 투여량당 0.5 mL 용적에 3 mg/mL의 표 3에 상술된 투여량으로, 하루에 3회씩 왼쪽 볼주머니에 국소적으로 투여했고, 0-12일 또는 0-35일 중에, 방사선은 각각 0-3일째, 6-9일째에 투여, -1, 4, 5 및 10일째에는 방사선을 투여하지 않았다. 왼쪽 볼주머니의 점막염은 7일째를 시작으로, 35일까지 격일로 계속해서 임상적으로 평가했다. 35일째에, 모든 동물은 USDA 가이드 라인에 따라서 심박을 모니터링함으로써 CO<sub>2</sub>의 흡입이나 사망에 의해서 안락사되었는지 확인했다.

[1049] [표 3]

군	동물 의 수	처리	투 여량	투여 일정
1	10 수컷	셀라인(Saline)	0 .5 mL	0-35 일
2	10 수컷	매개 1 일 3 회 국소제 (Vehicle tid topical)	0 .5 mL	0, 1, 2, 3, 6, 7, 8 및 9 일
3	10 수컷	매개 1 일 3 회 국소제	0 .5 mL	0-35 일
4	10 수컷	화합물 X, 3 mg/mL 1 일 3 회 국소제 (tid topical)	0 .5 mL	0, 1, 2, 3, 6, 7, 8 및 9 일
5	10 수컷	화합물 X, 3 mg/mL 1 일 3 회 국소제	0 .5 mL	0 일부터 12 일 까지
6	10 수컷	화합물 X, 3 mg/mL 1 일 3 회 국소제	0 .5 mL	0-35 일
7	10 수컷	화합물 X, 3 mg/mL 1 일 3 회 국소제	0 .5 mL	-1, 4, 5, 10 일

[1050]

[1051] 점막염 지수, 체중 변화와 생존은 연구를 통해 측정되었다. 점막염의 평가를 위해서, 동물을 흡입 마취약으로 마취했고, 왼쪽 볼주머니는 바깥으로 뒤집었다. (실시예 2에서 상술된 것과 같이) 점막염은 정상 0부터 중증의 궤양 5까지 검증된 사진 스케일과 비교해서 시각적으로 지수화했다. 지수 1-2는 경도단계의 질환을 나타낸다고 간주되는 반면, 지수 3-5는 경중증부터 중증의 점막염을 나타낸다고 간주된다. 시각적인 지수화 다음에, 디지털 이미지는 표준화된 기술을 이용해 각 동물의 점막을 촬영했다. 실험의 종료시에, 이미지에는 무작위적으로 번호를 붙였고 사진의 등급은 블라인드 방법으로 상술한 스케일(블라인드 스코어)을 사용하고, 2명의 독립한 훈련을 받은 관찰자에 의해서 지수화했다. 점막염의 등급은 7일째에 개시하였고, 그 후 격일로 35일까지 지수화했다.

각 약물치료의 점막염에의 영향은 속임약(placebo)과 비교하고 하기의 파라미터에 의해 평가되었다: 궤양에 걸린( $\geq 3$  지수) 각 그룹의 햄스터군의 날짜의 수의 차이를, 일간 점막염 지수의 차이의 합계를 계산하여 순위화했다.

- [1052] 각 평가일에, 각 약제 처리군의  $\geq 3$ 의 블라인드 점막염 지수를 가지는 동물의 수는 대조군과 비교했다. 누적적 근거 및 통계적 유의성에 따라 비교한 차이를 카이-스퀘어 분석에 의해 결정했다. 유효성은, 이 분석에서는, 궤양에 걸린( $\geq 3$  지수) 각 그룹의 햄스터 군이 궤양을 가지고 있던 날짜의 의미가 있는 감소가 대조군과의 비교를 통해 정의된다.
- [1053] 각 평가일에서, 대조군의 지수는 비-파라메트릭 순위 합 검정(non-parametric rank sum analysis)을 이용해 처리군의 것과 비교했다. 치료의 성공은 6일째부터 28일째까지 2일 이상 치료군 내의 상당한 지수의 저하가 통계적으로 의미가 있다고 간주될 수 있다.
- [1054] 모든 동물은 점막염의 중증도 및/또는 치료에 기인할 가능성이 있는 독성의 지표로서 처리군간에 동물의 체중의 가능한 차이를 평가하기 위해서 매일 체중을 측정하고 그들의 생존을 기록했다. 이 연구동안에 사망은 관찰되지 않았다.
- [1055] 셀라인(saline) 매개(vehicle)-처리된 대조 햄스터는 연구 중에 그 출발 중량의 평균 48.4%의 중량이 증가하였다. 0-3일과 6-9일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)로 처리한 군에서 햄스터는 연구 중에 그들의 출발 중량의 평균 57.0%의 중량이 증가하였다. 0-3일과 6-9일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)로 처리한 군에 있어서 햄스터는 연구 중에 각각 그 출발 중량의 평균 49.5%의 중량이 증가하였다. 0-3일 및 6-9 또는 0-12일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)에 기초를 두어 화합물 X로 처리한 군에 있어서의 햄스터는 각각 그들의 출발 중량의 44.5% 및 48.7%의 중량이 증가하였다. 0-35일 또는 -1, 4, 5일, 및 10일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)에 기초를 두어 화합물 X로 처리한 군에 있어서의 햄스터는 그 출발 중량의 각각 47.6% 및 46.9%의 중량이 증가하였다.
- [1056] 셀라인(saline) 매개(vehicle) 대조군으로 관찰된 17일, 19일 및 21에 발생한 최대 평균 점막염 지수는 3.2이었다. 0-3일 및 6-9일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)로 처리한 군은 19일째에 3.2의 최대 점막염 지수를 가지고 있었고 0-35일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)로 처리한 군은 21일째 3.1의 최대 점막염 지수를 가지고 있었다. 0-3일 및 6-9일에 화합물 X 3 mg / mL(클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle) 내)를 투여한 군은 19일째에 최대 평균 점막염 지수가 3.1이었다. 0-12일에 화합물 X를 투여한 군은 19, 21일째 및 23일째에 3.1의 최대 평균 점막염 지수를 가지고 있었다. 0-35일에 화합물 X를 투여한 군은 19일 및 21일에 2.1의 최대 평균 점막염 지수를 가지고 있었다. -1, 4, 5일째 및 10일째에 화합물 X로 처리한 군은 19일째에 3.1의 최대 평균 점막염 지수를 가지고 있었다.
- [1057] 셀라인(saline) 매개(vehicle) 대조군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 54.7%였다. 0-3일 및 6-9일 또는 0-35일에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)로 처리한 군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 각각 46.7% 및 56.0%였다. 0-3일 및 6-9일에 화합물 X를 투여한 군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 58.0%였다. 0-12일에 화합물 X를 투여한 군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 58.0%였다. -1, 4, 5일째 및 10일째에 화합물 X를 투여한 군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 48.0%였다. 그러나, 0-35일에 화합물 X로 처리한 군에서는 3점 이상을 득점한 동물의 날짜비율이 3.3%였고, 이 퍼센티지는 셀라인(saline) 대조군 및 같은 날에 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle)을 투여한 군(양자의 비교를 위한  $p < 0.001$ )보다 현저하게 낮았다.
- [1058] 점막염의 중증도의 분석은 분석의 각 일에 대조군과 각 처리군의 지수를 비교하기 위해서 만-위트니 순위합 검정(Mann-Whitney rank sum analysis)을 사용했다. 이 검정에서, 의미있는 것으로 간주되기 전에 점막염 지수의 상당한 감소에는 일반적으로 2일이 필요하다.
- [1059] 셀라인(saline) 대조군과 비교했을 때, 0일부터 35일까지 화합물 X 3 mg/mL 1일 3회 (tid) 처리된 군은 통계상으로 점막염 지수의 상당한 감소를 11일 ( $p = 0.002$ ), 13 일( $p = 0.023$ ) 및 15-35일 ( $p < 0.001$  for all 11 days)에 보인다. 클렙토오스 제어군과 비교했을 때, 점막염 지수의 통계상 상당한 감소는 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33 및 35일( $p < 0.001$  for all days)에 관찰된다.
- [1060] 셀라인(saline) 대조군과 비교하였을 때, 클렙토오스 매개(vehicle)로 처리된 군은 11, 13 및 15 일(0-3 일 및 6-9일에 투여된 군), 또는 11 및 15일 (0-35일에 투여된 군)에 점막염 지수의 상당한 감소를 보이고, 27일에 점막염 지수의 상당한 증가를 보인다. 이러한 패턴은 또한 0-3일 및 6-9일 또는 0-12일에 화합물 X로 처리된 군에

서 관찰된다. 이 네 군의 반응의 유사성은 클렙토오스 매개(vehicle)이 심각한 점막염의 발병을 약간 지연시키고 또한 구강점막염의 해결 또한 아마 지연시킨다는 것을 시사한다.

[1061] -1, 4, 5 및 10일에 화합물 X로 처리된 군은 통계상으로 상당한 점막염 지수의 감소를 21(p=0.018), 23(p=0.040), 25(p=0.040), 33(p=0.036), 및 35일(p=0.036)에 보인다. 점막염 지수의 개선패턴은 클렙토오스(Kleptose) 매개(vehicle) 단독을 통한 연구(0-35일), 또는 화합물 X와 함께 0-12일에 처리한 것으로서 방사선 조사한 날(0-3,6-9)에 처치한 군에서 관찰된 패턴과는 현저하게 차이가있다.

[1062] 셀라인(saline) 대조군 및 클렙토오스 매개(vehicle)로 처리된 동물의 적어도 90%는 17일까지 궤양성 점막염이 발병했고, 이는 셀라인(saline) 대조군에서 25일까지, 클렙토오스 매개(vehicle)로 처리된 군에서 27일까지 지속되었다. 0-3일 및 6-9일 또는 0-12일에 화합물 X로 처리된 군은 17일에 100%의 궤양화율을 보였고, 이는 0 내지 12일 동안 처리된 군에서 27일까지 계속 되었고, 0-3일 및 6-9일 동안 처리된 군은 29일까지 계속되었다. 0-35일에 화합물 X로 처리된 군은 15-23일에 10%의 궤양화율을 보였다. 이는 8일 동안 지속된 궤양을 가진 하나의 햄스터를 나타낸다. 이 군에서 다른 궤양은 발견되지 않았다. -1, 4, 5, 및 10일에 화합물 X로 처리된 군은 오직 19일에 100% 궤양화율을 갖는다.

[1063] 이 연구로부터 몇가지 결론은 도출될 수 있다: 1) 연구기간동안 일일 세 번 왼쪽 헤파(buccal pouch)에 국소로 투여되는 화합물 X를 사용한 치료에 대한 부작용의 증거는 없다; 2) 연구기간 동안 투여된 화합물 X는 궤양성 구강점막염의 발생을 셀라인(saline) 대조군에서의 54.7%에서 0부터 35일까지 화합물 X로 처리된 군에서의 3.3%로 감소되었다; 3) 0부터 35일 동안 화합물 X로 처리된 군은 통계상으로 점막염 지수의 상당한 감소를 보였다: 11 (p=0.002), 13 (p=0.023), 및 15, 17, 19, 21, 23, 25, 37, 29 31, 33 및 35 일(p<0.001 on all days); 4) 연구기간 동안 형성된 궤양은 셀라인(saline) 및 매개(vehicle) 대조군에서 100%에서 0일부터 35일까지 화합물 X로 처리된 군에서 10%로 감소되었다.

[1064] **실시예4: 종양 성장 및 이종이식(Xenograft)으로 성장시킨 FaDu 인간 두경부암 치료에 대한 반응에 대한 화합물 X의 영향 평가**

[1065] 구십(90)마리의 수컷 누드 쥐를 (nu/nu) 군 당 열(10)마리씩 아홉(9)개의 군으로 나눈다. 충분한 수의 종양을 가진 동물을 연구에 사용하기 위해, 총 100 마리의 쥐에 피하주사로  $1 \times 10^6$  FaDu 세포를 접종된다. FaDu (HTB-43) 인간 두경부 암세포는 ATCC로부터 얻는다. 이 세포는 10% 태아 상태의 송아지 혈청(FCS), 1% 페니실린 및 스탬토마이신, 및 2mM L-글루타민이 첨가된 EMEM 배지에서 성장시킨다. 세포는 배지 제거, 칼슘과 마그네슘을 포함하지 않는 살균 인산완충식염수(PBS)로 두 번 행구고, 그리고 0.25% 트립신/ 0.03% EDTA 용액을 1 내지 2 mL 첨가하여 서브-배양(sub-cultured)한다. 세포가 분리될 때까지 37 °C에서 플라스크는 배양된다. 세포는 그런 다음 1:3의 비율로 서브-배양된다. 종양이 약  $100 \text{ mm}^3$ 의 평균 부피에 도달했을 때, 동물은 종양 크기에 의해 무작위로 추출되고, 그리고 방사선, 화학요법, 또는 화합물 X, 또는 화합물 X 와 방사선 또는 화학요법의 조합으로 처리되고, 이는 표4에 개시하였다. 종양을 마이크로-캘리퍼스 이틀에 한 번씩 측정하고, 종양 부피는 (길이 x 너비 x 너비)/2로 계산된다. IACUC 규정에 의한 최대 허용 종양 부피( $1500 \text{ mm}^3$ )를 초과하거나 또는 종양 궤양화 때문에 동물이 안락사 된 경우, 마지막 측정은 평균 종양 부피 계산에 이월되었다.



[1066] [표 4]

군 번호	동물 수	접종원(Inoculum*)	치료법 (IP)	투약 스케줄 (일)
1	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	매개 대조(Vehicle Control)	QD, 0-28 일
2	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	화합물 X 0.06 mg/kg	QD, 0-28 일
3	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	화합물 X 0.3 mg/ kg	QD, 0-28 일
4	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	총 매개 1.25Gy/10Gy 의 종양 8 부분에 방사선 초점(Radiation focal to tumor 8 fractions of 1.25Gy/10Gy total Vehicle)	0-3, 6-9 일 0-28 일
5	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	총 화합물 X 0.06 mg/ kg 1.25Gy/10Gy 종양 8 부분에 방사선 초점	0-3, 6-9 일 QD, 0-28 일
6	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	총 화합물 X 0.3 mg/ kg 1.25Gy/10Gy 종양 8 부분에 방사선 초점	0-3, 6-9 일 QD, 0-28 일
7	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	시스플라틴(Cisplatin) 5 mg/kg 매개(Vehicle)	0, 14 일 QD, 0-28 일
8	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	시스플라틴 5 mg/kg 화합물 X 0.06 mg/ kg	0, 14 일 QD, 0-28 일
9	10 수컷	FaDu 1 x 10 <sup>6</sup> cells	시스플라틴 5 mg/kg 화합물 X 0.3 mg/ kg	0, 14 일 QD, 0-28 일

[1067]

[1068] 치료의 결과로 가능한 독성의 표시로 치료집단 사이에 동물의 무게의 가능한 차이를 평가하기 위하여 모든 동물은 매일 무게를 측정하였고, 이들의 생존은 기록되었다. 연구 과정 동안 시작 무게의 20% 이상을 감소한 동물은 안락사되었다. 1500 mm<sup>3</sup> 이상으로 종양이 자란 동물 또한 안락사 되었다.

[1069] 이 연구 과정 동안 치료의 직접적인 결과로 동물이 죽지는 않았다. 연구 과정 동안 총 65마리의 동물이 안락사되었고, 이 중 39 마리는 IACUC에 의해 허용된 종양의 최대 부피(1500mm<sup>3</sup>)를 초과하여 안락사 되었고, 나머지 26 마리는 종양의 궤양화 상처에 의한 건강상 위험의 결과로 인해 안락사 되었다. 방사선 치료 또는 화학 요법을 받지 않은 군에서, 그 동물의 70%는 종양 크기 때문에 안락사 되었고(10 중 6 내지 8), 16.7%는 종양 궤양화 때문에 안락사 되었으며(10 중 1 내지 2), 그리고 13.3%는 생존하였다(10 중 0 내지 2). 방사선 치료를 받는 군에서, 그 동물의 37.7%는 종양 크기 때문에 안락사 되었으며(10 중 3 내지 4), 43.3%는 종양 궤양화 때문에 안락사 되었고(10 중 4 내지 5), 그리고 20%는 생존하였다(10 중 1 내지 3). 시스플라틴 화학요법을 받는 군에서, 그 동물의 23%는 종양 크기 때문에 안락사 되었으며(10 중 2 내지 3), 26.7%는 종양 궤양화 때문에 안락사 되었고(10 중 2 내지 4), 그리고 50%는 생존하였다(10 중 4 내지 6). 매개(vehicle)을 제공받은 군에서, 그 쥐의 43.3%는 1500mm<sup>3</sup>를 초과하는 종양 부피 때문에 안락사 되었고, 이와 비교하여 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군의 46.7%, 및 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군의 40%가 같은 이유로 안락사 되었다. 유사하게, 매개(vehicle)로 처리된 쥐의 30%가 종양 궤양화 때문에 안락사 되었고, 이와 비교하여 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군의 33.3%, 및 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군의 23.3%이 같은 이유로 안락사 되었다. 29일에 매개(vehicle)로 처리된 군에서 생존은 26.7%이고, 이와 비교하여 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군의 33.3%, 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군의 36.7%가 생존하였다.

[1070] 연구에서 첫번째 동물이 안락사 되었던 날인 15일까지 매개(vehicle)를 제공받은 쥐는 오직 5.9%의 평균 체중 증가가 있었고, 그리고 연구의 마지막날까지 평균적으로 시작 무게의 15.2%의 체중 증가가 있었다. 화합물 X 0.06 mg/kg을 제공받은 쥐는 15일까지 평균 9.1 %의 체중 증가가 있었고, 이 군의 마지막 동물이 안락사된 날인 27일까지 평균적으로 시작 무게의 16.1%의 체중 증가가 있었다. 화합물 X 0.3 mg/kg을 제공받은 쥐는 15일까지 평균 4.8 %의 체중 증가가 있었고, 그리고 연구의 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 12.9%의 체중 증가가 있었다. 방사선 치료와 더불어 매개(vehicle)를 제공받은 쥐는 15일까지 평균 10.3 %의 체중 증가가 있었고, 연구 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 0.6%의 체중 증가가 있었다. 방사선 치료와 더불어 화합물 X 0.06 mg/kg을 제공받은 쥐는 15일까지 평균 4.2 %의 체중 증가가 있었고, 연구 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 13.4%의 체중 증가가 있었다. 방사선 치료와 더불어 화합물 X 0.3 mg/kg을 제공받은 쥐는 15일까지 평균 6.5 %의 체중 증가가 있었고, 연구 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 14.1%의 체중 증가가 있었다. 시스플라틴 화학요법과 더불어 매개(vehicle)를 제공받은 쥐는 15일까지 평균 7.2 %의 체중 증가가 있었고, 연구 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 13.0%의 체중 증가가 있었다. 시스플라틴 화학요법과 더불어 화합물 X 0.06 mg/kg을 제공받은 쥐는 15일까지 평균 0.8%의 체중 증가가 있었고, 연구 마지막 날까지 평균적으로 시작 무게의 18.7%의 체중 증가가 있었다.

[1071] 매개 대조군(vehicle control group)의 평균 종양 크기는 1일의 96 mm<sup>3</sup>에서 15일의 928 mm<sup>3</sup>로 증가되었고, 연구의 마지막 날 1096 mm<sup>3</sup>로 증가되었다. 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양의 크기는 1일의 102 mm<sup>3</sup>에서 15일의 904 mm<sup>3</sup>로, 그리고 27일의 2234 mm<sup>3</sup>로 증가되었고, 그 27일에, 이 군의 최종 동물은 안락사 되었다. 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양은 1일의 96 mm<sup>3</sup>에서 15일의 869 mm<sup>3</sup>로, 그리고 연구의 마지막 날 1002 mm<sup>3</sup>로 증가되었다. 방사선과 매개(vehicle)로 처리된 군에서의 평균 종양 부피는 1일의 102 mm<sup>3</sup>에서 15일의 652 mm<sup>3</sup>로 증가되었고, 연구의 마지막 날 11 mm<sup>3</sup> 감소하였다. 방사선과 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양은 1일의 96 mm<sup>3</sup>에서 15일의 596 mm<sup>3</sup>로, 그리고 연구의 마지막 날 1027 mm<sup>3</sup>로 증가하였다. 방사선과 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양은 1일의 108 mm<sup>3</sup>에서 15일의 616 mm<sup>3</sup>로, 연구의 마지막 날 1376 mm<sup>3</sup>로 증가했다. 시스플라틴과 매개(vehicle)로 처리된 군의 평균 종양 부피는 1일의 100 mm<sup>3</sup>에서 15일의 652 mm<sup>3</sup>로 증가하였고, 연구의 마지막 날 302 mm<sup>3</sup>로 감소하였다. 시스플라틴과 화합물 X 0.06 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양은 1일의 100 mm<sup>3</sup>에서 15일의 518 mm<sup>3</sup>로 증가하였고, 연구의 마지막 날 338 mm<sup>3</sup>로 감소하였다. 시스플라틴과 화합물 X 0.3 mg/kg으로 처리된 군에서, 평균 종양은 1일의 104 mm<sup>3</sup>에서 15일의 564 mm<sup>3</sup>로 증가하였고, 연구의 마지막 날 510 mm<sup>3</sup>로 감소하였다. 마지막 세 군에 21일에 주어진 시스플라틴의 제2 투여량은 이 그룹들의 종양 부피에 주목할만한 영향을 주었다, 그러나 일부 종양은 시스플라틴에 매우 잘 반응하는 반면, 다른 종양은 뚜렷한 반응 및 궤양이 발생한 제3 부분집합을 보여주지 않았고, 이는 약 22일로부터 상태적으로 불규칙한 데이터를 야기했다.

[1072] 종양부피 데이터의 추가적 분석은 각각의 동물의 종양부피에 대한 커브 (AUC) 아래의 평균 면적을 계산하고, 랭크 테스트에 ANOVA를 사용하는 군과 비교함으로써 수행된다. 종양의 궤양화 또는 1500 mm<sup>3</sup>을 초과하는 종양 부피 때문에 안락사된 동물의 영향 때문에, 분석은 29일의 모든 데이터 세트뿐만 아니라 15일의 데이터에 대해서도 수행된다. 15일에 대한 분석은 매개 대조군 (vehicle control group) 및 방사선과 화합물 X 0.3 mg/kg (p=0.017), 시스플라틴과 매개(vehicle) (p=0.011), 시스플라틴과 화합물 X 0.06 mg/kg (p=0.001), 및 시스플라틴과 화합물 X 0.3 mg/kg (p=0.002)로 처리된 군 사이에 통계적으로 상당한 상이함이 있다는 것을 나타낸다.

#### [1073] 실시예 5: 궤양성 구강 점막염의 햄스터 모델에서 화합물 X의 약효

[1074] 화합물 X의 국소 투여 뒤, 궤양성 점막염의 햄스터 모델에서 방사선-유도 점막 손상의 심각도 및 과정에서 뚜렷한 억제효능이 관찰된다. 급성 및 분할 방사선 햄스터 모델 모두에서, 하루에 3번 28일 및 35일 치료양생 동안 화합물 X를 경구 린스(oral rinse)로 국소적 사용하는 것은 일일 평균 점막염 지수(score) 및 동물이 궤양을 나타내는 일 수를 상당히 감소시킨다. 체중 증가, 홈 케이지에서의 일반적 행동, 또는 모든 치료 집단에서의 화합물 X에 개인한 임상증상에 대한 부정적 결과는 없다. 방사선 치료의 임상학적 상황을 더 잘 반영하는 분할방사

선 모델에서, 화합물 X는 점막염의 피크 이전에 시작하는 일일 점막염 지수를 상당히 감소시키고, 그리고 상당한 감소는 남은 치료 과정에 걸쳐 분명하게 남아 있다. 하기의 표 5는 현재 임상 연구 중인 거의 동일한 모델에서 시험된 두 개의 다른 제제, SCV-07 및 AG01에 대한 발표된 결과와 비교하여, 화합물 X를 사용한 급성 및 분할 방사선 모델에서 동물이 궤양을 보이는 날의 감소 퍼센트를 나타낸다. 모든 조성물중 화합물 X가 가장 큰 약효를 보였다.

[ 표 5 ]

모델/화합물	OM 지수가 ≥3 인 동물 일수의 감소% (% reduction of animal days with OM scores ≥3)		
	SCV-07	AGO13	화합물 X
급성방사선(Acute Radiation)	68.3% – 77.6%	32.8% - 40.0%	90.6% - 95.3%
분할방사선(Fractionated Radiation)	33.3%	보고되지 않음	92.6%

본 명세서에 개시된 것뿐만 아니라 본 발명의 다양한 변형은 앞서 말한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 각각의 참고자료는(학술지 논문, 미국 및 미국 외 지역의 특허출원공개, 국제특허출원공개, 유전자 은행 수납 번호 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않음) 본원에 그 전체가 참고로 인용되었다. 이 출원은 2011년 5월 16일에 출원한 미국 임시출원 제61/486,455호를 우선권 주장을 하며, 이는 본원에 참고로 인용되었다.