



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월01일

(11) 등록번호 10-2653723

(24) 등록일자 2024년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7034 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7034 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7040366(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월06일
 심사청구일자 2023년12월15일
- (85) 번역문제출일자 2023년11월23일
- (65) 공개번호 10-2023-0164235
- (43) 공개일자 2023년12월01일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7012634
 원출원일자(국제) 2017년10월06일
 심사청구일자 2020년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/055648
- (87) 국제공개번호 WO 2018/068010
 국제공개일자 2018년04월12일
- (30) 우선권주장
 62/405,792 2016년10월07일 미국(US)
 62/451,415 2017년01월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2014070991 A2
 WO2008060378 A2
 Korean J. Clin. Oncol., 2016, 12, 1-6.

- (73) 특허권자
 글리코미메틱스, 인크.
 미국 메릴랜드 20850 락빌 메디컬 센터 드라이브 9708
- (72) 발명자
 맥나니 존 엘
 미국 20878 메릴랜드주 케이더스버그 도우 레인 12819
 페터슨 존 엠
 미국 10973 뉴욕주 슬레이트 힐 포스트 로드 220
 백 명-기
 미국 20841 메릴랜드주 보이즈 탭우드 로드 18404
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 변진석

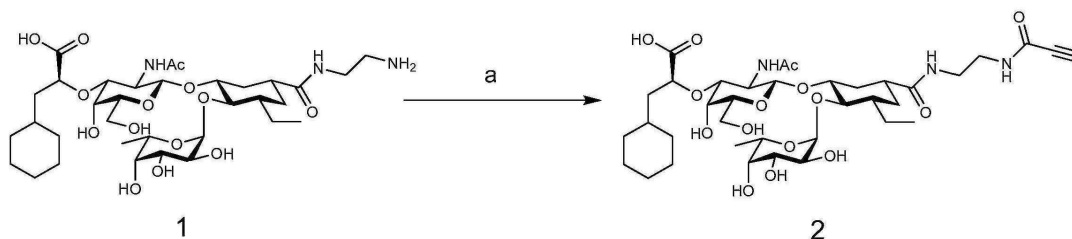
(54) 발명의 명칭 매우 강력한 다량체성 E-선택틴 길항물질

(57) 요약

본 출원에는 E-선택틴 리간드에 대한 E-선택틴의 결합을 억제함으로써 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 개시된다. 예를 들어, 매우 강력한 다량체성 E-선택틴 길항물질 및 적어도 1종의 동일물을 포함하는 약학 조성물이 개시된다.

대표도

중간체 2의 합성



a) 프로파길산 NHS 에스테르, DIPEA, DMF, 실온(69%)

(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

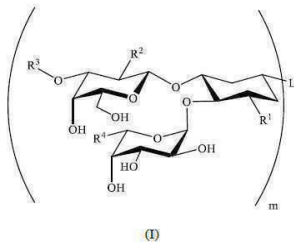
A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 글리코모방성 E-선택틴 길항물질 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물, 및 임의로 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 적어도 1종의 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물:



상기 식에서,

동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^1 은 C_{1-12} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

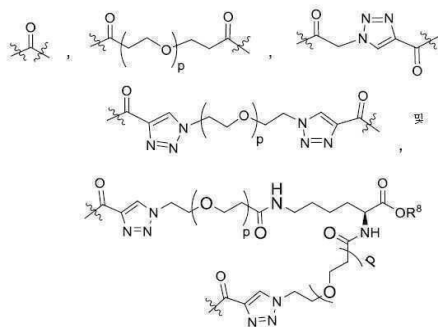
동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-NHC(=O)Y^1$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-12} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

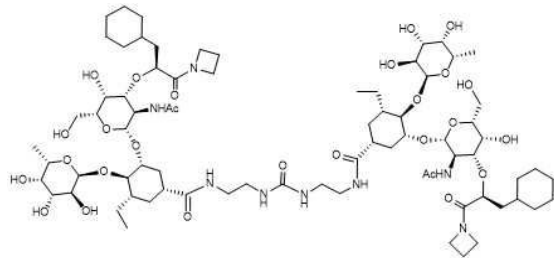
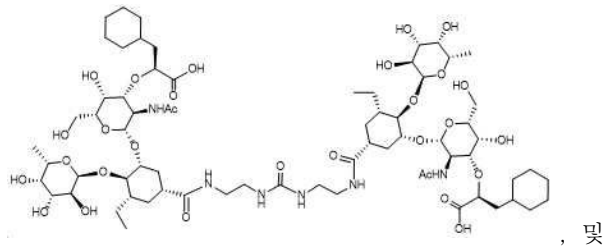
동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 은 $\begin{matrix} O \\ || \\ R^6 - C - R^7 \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 은 직쇄 C_{1-12} 알킬기, 분지된 C_{3-12} 알킬기 및 고리형 C_{3-12} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^7 은 $-OY^3$ 및 $-NY^3Y^4$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및 각각의 Y^4 는 H 및 C_{1-8} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 Y^3 및 Y^4 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^4 는 C_{1-4} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

m은 2이고;

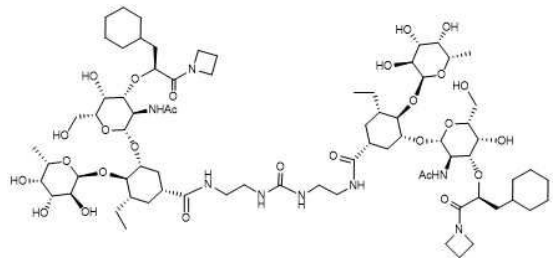
L은 $\left(\begin{matrix} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \end{matrix} \right)_m$ 로부터 선택되고, 이때 Q는





청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 1종의 화합물은



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 질환은 특발성 폐 섬유증인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 질환은 적어도 1종의 급성 백혈구-매개된 폐 손상인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 적어도 1종의 급성 백혈구-매개된 폐 손상은 급성 호흡 곤란 증후군을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 질환은 적어도 1종의 염증성 장 질환인 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 장 질환은 궤양성 대장염을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 장 질환은 크론병을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 염증성 질환은 당뇨병인 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

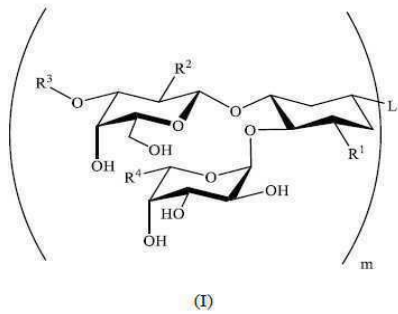
- [0001] 본 출원은 2016년 10월 7일 및 2017년 1월 27일에 각각 출원된 미국 가출원 번호 62/405,792 및 62/451,415를 우선권의 주장의 기초로 하며, 이들 미국 가출원은 본 출원에 전적으로 참고로 인용된 것이다.
- [0002] E-셀렉틴 활성화와 관련된 적어도 하나의 질병, 질환 및/또는 상태, 예를 들어 염증성 질병 및 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 본 출원에 개시된다.

배경 기술

- [0003] 조직이 감염되거나 손상되는 경우, 염증 과정은 백혈구 및 다른 면역계 성분들을 감염 부위 또는 손상 부위로 보낸다. 이 과정 중에, 백혈구는 미생물의 포식 및 소화에서 중요한 역할을 담당한다. 감염된 조직 또는 손상된 조직으로의 백혈구의 소환은 효과적인 면역 방어를 수행하기 위해 중요하다.
- [0004] 셀렉틴은 내피세포에 결합하는 백혈구를 매개하기 위한 구조적으로 유사한 일군의 세포 표면 수용체이다. 이들 단백질은 타입 1 막 단백질이고, 아미노 말단 렉틴 도메인, 상피세포 성장 인자(EGF)-유사 도메인, 가변적인 수의 보체 수용체 관련 반복부, 소수성 도메인 결합 영역 및 세포질 도메인으로 구성된다. 결합 상호작용은 셀렉틴의 렉틴 도메인과 다양한 탄수화물 리간드의 접촉에 의해 매개되는 것으로 보인다.
- [0005] 3가지의 공지된 셀렉틴이 존재한다: E-셀렉틴, P-셀렉틴, 및 L-셀렉틴. E-셀렉틴은 모세혈관의 내벽을 라이닝하는 활성화된 내피세포의 표면 상에서 발견된다. E-셀렉틴은 특정 백혈구(단핵구 및 호중구)의 표면 상에서 당단백질 또는 당질로 제시되는 탄수화물 시알릴-루이스^x(sLe^x)에 결합하고, 이들 세포들이 주변 조직이 감염되거나 손상되는 부위에서 모세혈관 벽에 부착하는 것을 도우며; 또한, E-셀렉틴은 다수의 종양 세포 상에서 발견되는 시알릴-루이스^a(sLe^a)에 결합한다. P-셀렉틴은 염증이 생긴 내피세포 및 혈소판 상에서 발견되고, 또한 sLe^x 및 sLe^a를 인식하지만, 황화된 티로신과 반응하는 제2 부위를 함유한다. 일반적으로, E-셀렉틴 및 P-셀렉틴의 발현은 모세혈관에 인접한 조직이 감염되거나 손상되는 경우 증가된다. L-셀렉틴은 백혈구 상에서 발견된다. 셀렉틴-매개된 세포내 부착은 셀렉틴-매개된 기능의 한 예이다.
- [0006] 셀렉틴-매개된 세포 부착은 감염에 대하여 외래 물질을 파괴하기 위해 필요하지만, 그러한 세포 부착이 바람직하지 않거나 또는 과잉인 상황에서는 수복 대신에 조직 손상이 초래된다. 예를 들어, 다수의 병리학(예를 들어, 자가면역질환 및 염증성 질환, 쇼크 및 재관류 손상)은 백혈구(WBC)의 비정상적인 부착과 관련되어 있다. 또한, 그러한 비정상적인 세포 부착은 이식 및 이식편 거부반응에서 중요한 역할을 수행할 수 있다. 아울러, 일부 순환하는 암세포는 활성화된 내피에 결합하기 위해 염증성 메커니즘을 이용하는 것으로 보인다. 이러한 상황에서, 셀렉틴-매개된 세포내 부착의 조절은 바람직할 수 있다.
- [0007] 셀렉틴-매개된 기능의 조절자는 PSGL-1 단백질(및 더 작은 펩티드 단편), 푸코이단, 글리시르히진(및 유도체), 황화된 락토오스 유도체, 헤파린 및 헤파린 단편, 황화된 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 황화된 텍스트란, 설파타이드, 및 특정 글리코모방체 화합물(참조: 예를 들어, US RE44,778)을 포함한다. 현재까지 거의 모든 글리코모방체는 약물 개발에 적합하지 않은 것으로 확인되었는데, 그 이유는 불충분한 활성화, 독성, 특이성의 결여, 불량한 ADME 특성, 및/또는 재료의 이용가능성 때문이다.
- [0008] 따라서, 당해 기술분야에는 셀렉틴-매개된 기능, 예를 들어 셀렉틴-의존성 세포 부착의 억제제를 확인하기 위한 요구 및 그러한 화합물을 이용하는 방법을 개발하기 위한 요구가 존재한다. 본 발명은 이러한 하나 이상의 요구를 충족시킬 수 있고/있거나, 다른 이점을 제공할 수 있다.

발명의 내용

- [0009] 하나 이상의 E-셀렉틴 리간드에 대한 E-셀렉틴의 결합을 억제하는 것이 역할을 수행할 수 있는 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방(즉, 발생 가능성 또는 발생의 감소)하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 개시된다.
- [0010] 화학식 (I)의 매우 강력한 다량체성 E-셀렉틴 길항물질, 화학식 (I)의 프로드럭, 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다:



[0011]

[0012]

여기서, 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 본 출원에 정의된다.

[0013]

본 출원에 사용된 바와 같이, '화학식 (I)의 화합물'은 화학식 (I)의 다량체성 E-셀렉틴 길항물질, 화학식 (I)의 다량체성 E-셀렉틴 길항물질의 약학적으로 허용가능한 염, 화학식 (I)의 다량체성 E-셀렉틴 길항물질의 프로드럭, 및 화학식 (I)의 다량체성 E-셀렉틴 길항물질의 프로드럭의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0014]

몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0015]

몇몇 실시양태에서, E-셀렉틴 매개된 기능의 억제에 유용한 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0016]

후술하는 기재에서, 특정의 구체적인 내용은 다양한 실시양태의 충분한 이해를 제공하기 위해 기재한 것이다. 그러나, 통상의 기술자는 개시된 실시양태가 그러한 구체적인 설명 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 예에서, 널리 알려진 구조는 실시양태의 기재를 불필요하게 차단하므로 이를 피하기 위해 구체적으로 나타내거나, 기재하지 않았다. 이들 및 다른 실시양태는 후술하는 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하면 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 중간체 2의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 2 중간체 7의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 3은 중간체 9의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 4는 화합물 11의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 5는 화합물 20의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 6은 화합물 27의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 7은 화합물 29의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 8은 화합물 31의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 9A는 화합물 32의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 9B는 화합물 32의 대체 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 10은 화합물 35의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 11은 화합물 38의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 12는 화합물 42의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 13은 화합물 44의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

도 14는 화합물 45의 합성을 예시하는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

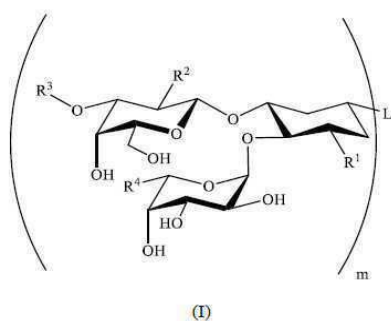
[0018]

본 출원에 매우 강력한 E-셀렉틴 길항물질, 동일물을 포함하는 약학 조성물, 및 동일물을 이용하는 E-셀렉틴-매

개된 기능을 억제하는 방법이 개시된다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 하나 이상의 E-셀렉틴 리간드에 대한 E-셀렉틴의 결합을 억제함으로써 치료될 수 있는 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방하기 위해 유용할 수 있다.

[0019] 본 발명의 화합물은 매우 강력한 다량체성 E-셀렉틴 길항물질로 확인되었고, 그 역가는 단량체보다 몇 배 더 크다. 또한, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 개선된 생리화학적, 약리학적, 및/또는 약동학적 특성을 보유할 수 있다.

[0020] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 매우 강력한 다량체성 E-셀렉틴 길항물질, 화학식 (I)의 프로드럭, 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



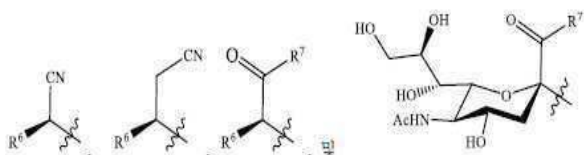
[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^1 은 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, 및 $-NHC(=O)R^5$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^5 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 할로, $-OY^1$, $-NY^1Y^2$, $-OC(=O)Y^1$, $-NHC(=O)Y^1$, 및 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 및 각각의 Y^2 는 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-12} 할로알킬, C_{2-12} 할로알케닐, C_{2-12} 할로알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 Y^1 및 Y^2 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0025] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 는



[0026]

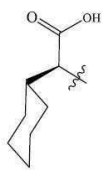
[0027] 로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 H, C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^7 은 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OY^3$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$, $-NHCN$, 및 $-NY^3Y^4$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및 각각의 Y^4 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 Y^3 및 Y^4 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0028] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^4 는 $-CN$, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] m은 2 내지 256 범위의 정수로부터 선택되고;

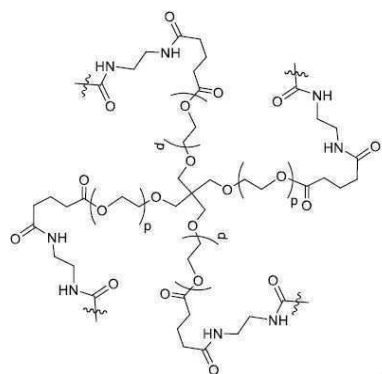
[0030] L은 링커 기로부터 선택되고;

[0031] 단, m이 4이고, 각각의 R^1 및 각각의 R^4 가 메틸이고, 각각의 R^2 가 $-OC(=O)Ph$ 이고, 각각의 R^3 가



[0032] 인 경우,

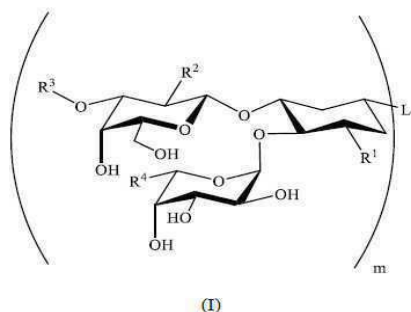
[0033] 링커 기는



[0034]

[0035] 로부터 선택되지 않는다.

[0036] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 프로드럭, 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:



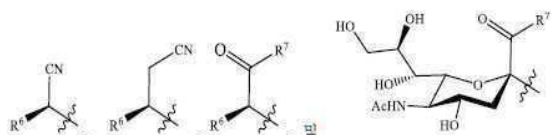
[0037]

[0038] 상기 식에서,

[0039] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^1 은 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, 및 $-NHC(=O)R^5$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^5 는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0040] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 할로, $-OY^1$, $-NY^1Y^2$, $-OC(=O)Y^1$, $-NHC(=O)Y^1$, 및 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 및 각각의 Y^2 는 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-12} 할로알킬, C_{2-12} 할로알케닐, C_{2-12} 할로알키닐, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 Y^1 및 Y^2 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0041] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 는



[0042]

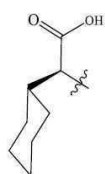
[0043]로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 H, C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^7 은 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, $-OY^3$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$, $-NHCN$, 및 $-NY^3Y^4$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및 각각의 Y^4 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 할로알케닐, 및 C_{2-8} 할로알키닐 기로부터 독립적으로 선택되고, 이때 Y^3 및 Y^4 는 그들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0044] 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^4 는 $-CN$, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0045] m은 2 내지 256 범위의 정수로부터 선택되고;

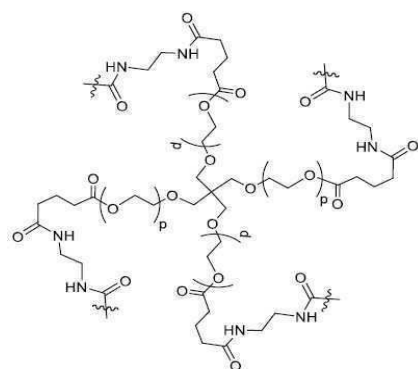
[0046] L은 링커 기로부터 선택되고;

[0047] 단, m이 4이고, 각각의 R^1 및 각각의 R^4 가 메틸이고, 각각의 R^2 가 $-OC(=O)Ph$ 이고, 각각의 R^3 가



[0048] 인 경우,

[0049] 링커 기는



[0050]

[0051]로부터 선택되지 않는데, 여기서 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

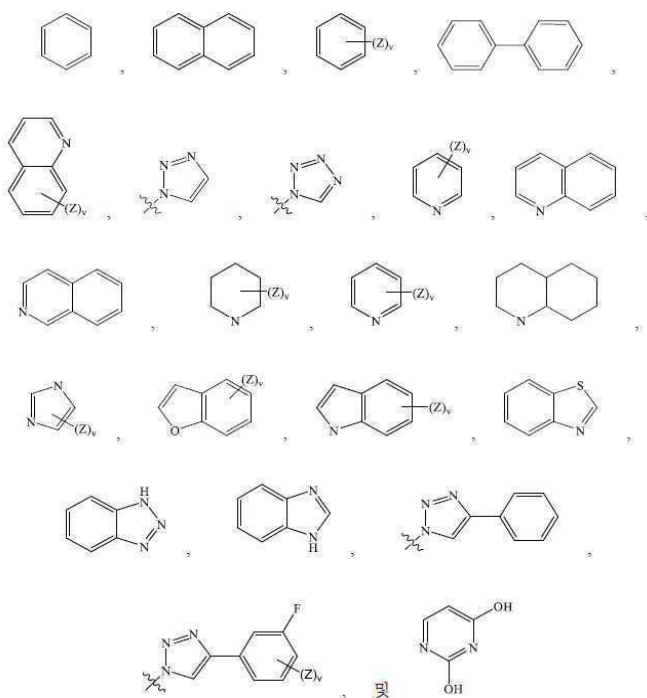
[0052] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 H이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 C_{1-12} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 C_{1-6} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 에틸이다.

[0053] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^1 은 H이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^1 은 C_{1-12} 알킬 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^1 은 C_{1-6} 알킬기로부터

독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^1 은 동일하고, C_{1-6} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^1 은 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^1 은 에틸이다.

[0054]

몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 $-NHC(=O)R^5$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^1 은 $-NHC(=O)R^5$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^5 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^5 는



[0055]

[0056]

기로부터 선택되는데, 여기서, 각각의 Z는 H, -OH, Cl, F, N_3 , $-NH_2$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{6-14} 아릴, $-OC_{1-8}$ 알킬, $-OC_{2-8}$ 알케닐, $-OC_{2-8}$ 알키닐, 및 $-OC_{6-14}$ 아릴기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 v는 0 내지 3의 정수로부터 선택된다.

[0057]

몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 할로기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 플루오로이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 클로로이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 $-OY^1$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 -OH이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 $-NY^1Y^2$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 $-OC(=O)Y^1$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 $-NHC(=O)Y^1$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 기로부터 선택된다.

[0058]

몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 할로기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 플루오로이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 클로로이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-OY^1$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 -OH이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-NY^1Y^2$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-OC(=O)Y^1$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-NHC(=O)Y^1$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 기로부터 독립적으로 선택된다.

상이할 수 있는 각각의 R^2 는 $\text{-NHC(=O)NY}^1\text{Y}^2$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 동일하고, -OY^1 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 동일하고, $\text{-NY}^1\text{Y}^2$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 동일하고, -OC(=O)Y^1 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 동일하고, -NHC(=O)Y^1 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는 동일하고, $\text{-NHC(=O)NY}^1\text{Y}^2$ 기로부터 선택된다.

[0059] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 H, C₁₋₁₂ 알킬, C₆₋₁₈ 아릴, 및 C₁₋₁₃ 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₁₂ 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₈ 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₄ 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₆₋₁₈ 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₆₋₁₂ 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₆₋₁₀ 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₁₃ 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₉ 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₅ 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 및/또는 적어도 하나의 Y^2 는 C₁₋₃ 헤테로아릴기로부터 선택된다.

[0060] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 H, C_{1-12} 알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 H이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-12} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-8} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-4} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{6-18} 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{6-12} 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{6-10} 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-9} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-5} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^1 은 C_{1-3} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다.

[0061] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 H, C₁₋₁₂ 알킬, C₆₋₁₈ 아릴, 및 C₁₋₁₃ 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C₁₋₁₂ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C₁₋₈ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C₁₋₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C₆₋₁₈ 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C₆₋₁₈ 아릴기로부터 독립적으로 선택된다.

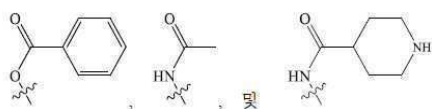
부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{6-12} 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{6-10} 아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{1-9} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{1-5} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^2 는 C_{1-3} 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택된다.

[0062] 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 동일하고, H, C_{1-12} 알킬, C_{6-18} 아릴, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{1-12} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{1-4} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{6-18} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{6-12} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{6-10} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 $Y^{1\text{은}}$ 동일하고, C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 동일하고, C_{1-9} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 동일하고, C_{1-5} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 동일하고, C_{1-3} 헤테로아릴기로부터 선택된다.

[0063] 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, H, C_{1-12} 알킬, C_{6-18} 아릴, C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-12} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-4} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{6-18} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{6-12} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{6-10} 아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-9} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-5} 헤테로아릴기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 는 동일하고, C_{1-3} 헤테로아릴기로부터 선택된다.

[0064] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 은 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 은 메틸이고, 적어도 하나의 Y^2 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^1 은 페닐이고, 적어도 하나의 Y^2 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 메틸이고, 각각의 Y^2 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^1 은 페닐이고, 각각의 Y^2 는 H이다.

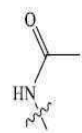
[0065] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^2 는



[0066]

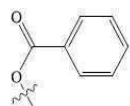
[0067]로부터 선택된다.

[0068] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는



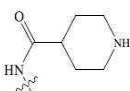
[0069]이다.

[0070] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는



[0071]이다.

[0072] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^2 는



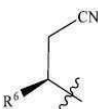
[0073]이다.

[0074] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 하나의 R^3



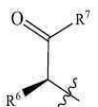
[0075]로부터 독립적으로 선택된다.

[0076] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 하나의 R^3 는



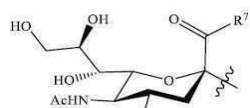
[0077]로부터 독립적으로 선택된다.

[0078] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 하나의 R^3 는



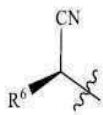
[0079]로부터 독립적으로 선택된다.

[0080] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^3 는



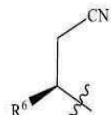
[0081]이다.

[0082] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 는



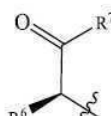
[0083]로부터 독립적으로 선택된다.

[0084] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 는



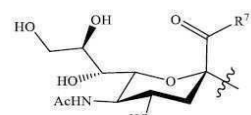
[0085]로부터 독립적으로 선택된다.

[0086] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^3 는



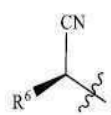
[0087]로부터 독립적으로 선택된다.

[0088] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^3 는



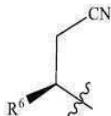
[0089]이다.

[0090] [0057] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^3 는 동일하고,



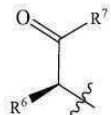
[0091]로부터 선택된다.

[0092] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^3 는 동일하고,



[0093]로부터 선택된다.

[0094] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^3 는 동일하고,



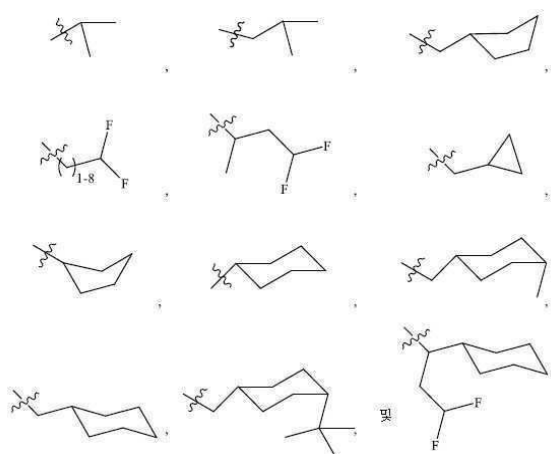
[0095]로부터 선택된다.

[0096] 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-12} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-8} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-5} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{2-4} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나

상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{2-7} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-12} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-8} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^6 는 C_{1-5} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

[0097] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-12} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-5} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{2-4} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{2-7} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-12} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는 동일하고, C_{1-5} 할로알킬기로부터 선택된다.

[0098] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^6 는



[0099]

[0100]로부터 선택된다.

[0101] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^6 는



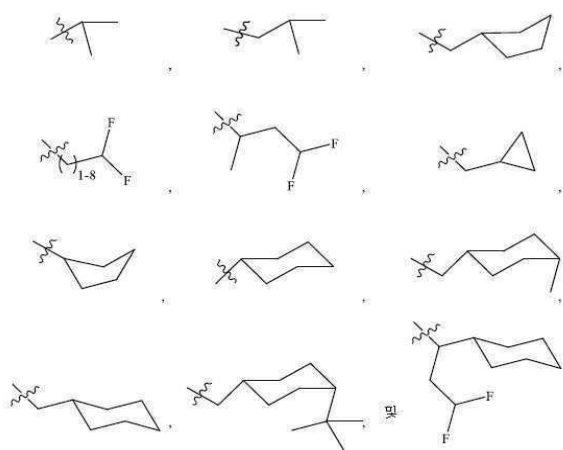
[0102]이다.

[0103] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^6 는



[0104]이다.

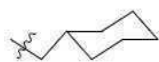
[0105] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는



[0106]

[0107]로부터 선택된다.

[0108] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는



[0109] 이다.

[0110] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 는



[0111] 이다.

[0112] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^7 은 -OH이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^7 은 -NH Y^3 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^7 은 -NY $^3Y^4$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^7 은 -NH Y^3 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 R^7 은 -NY $^3Y^4$ 기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은 동일하고, -NH Y^3 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은 동일하고, -NY $^3Y^4$ 기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은 -OH이다.

[0113] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 C_{1-8} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 C_{1-8} 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 C_{1-8} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다.

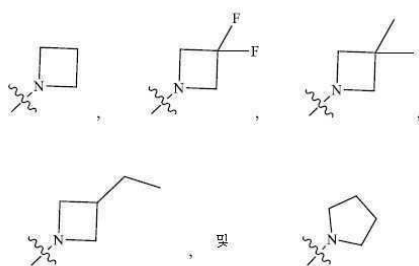
[0114] 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 는 동일하고, C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 는 동일하고, C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 는 동일하고, C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다.

[0115] 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^4 는 동일하고, C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^4 는 동일하고, C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^4 는 동일하고, C_{1-8} 할로알킬기로부터 선택된다.

[0116] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 에틸이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^3 및/또는 적어도 하나의 Y^4 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 에틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^3 및/또는 각각의 Y^4 는 H이다.

[0117] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 Y^2 및 적어도 하나의 Y^3 는 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 Y^2 및 각각의 Y^3 는 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성한다.

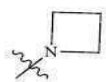
[0118] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^7 은



[0119]

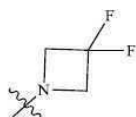
로부터 선택된다.

[0121] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은



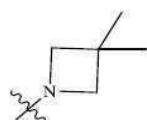
[0122] 이다.

[0123] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은



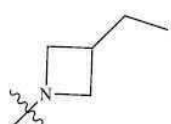
[0124] 이다.

[0125] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은



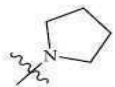
[0126] 이다.

[0127] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은



[0128] 이다.

[0129] 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^7 은

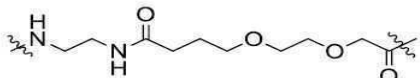


[0130] 이다.

[0131] 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^4 는 할로메틸기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^4 는 CF_3 이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^4 는 CH_3 이다. 몇몇 실시양태에서, 적어도 하나의 R^4 는 CN 이다. 몇몇 실시양태에서, 동일하거나 상이한 각각의 R^4 는 할로메틸기로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^4 는 동일하고, 할로메틸기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^4 는 CF_3 이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^4 는 CH_3 이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^4 는 CN 이다.

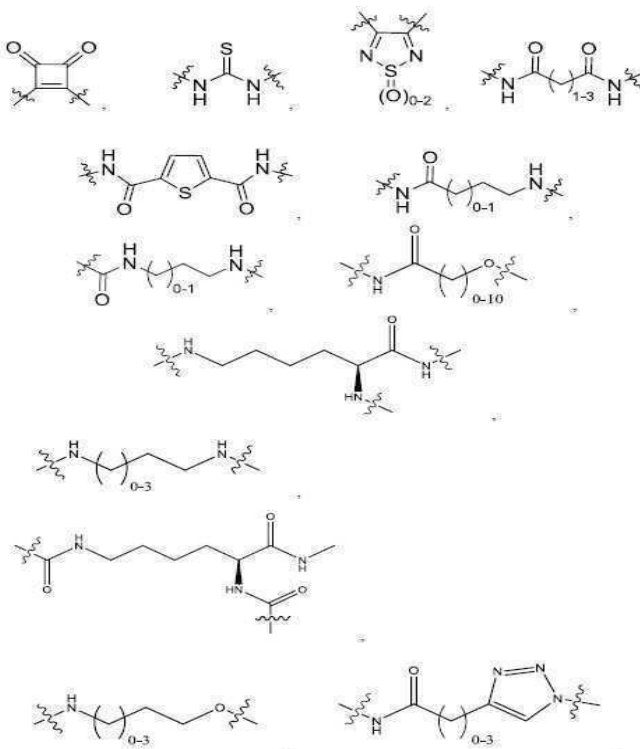
[0132] 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 128 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 64 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 32 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 16 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 8 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2 내지 4 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, m 은 4이다. 몇몇 실시양태에서, m 은 3이다. 몇몇 실시양태에서, m 은 2이다.

[0133] 몇몇 실시양태에서, 링커 기는 예를 들어 $-(CH_2)_p-$ 및 $-O(CH_2)_p-$ 와 같은 스페이서 기와 같은 스페이서 기를 포함하는 군으로부터 선택할 수 있는데, 이때 p 는 1 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 스페이서 기의 다른 비제한적인 예는 카르보닐기 및 예를 들어 아미드기와 같은 카르보닐 함유 기를 포함한다. 스페이서 기의 비제한적인 예는

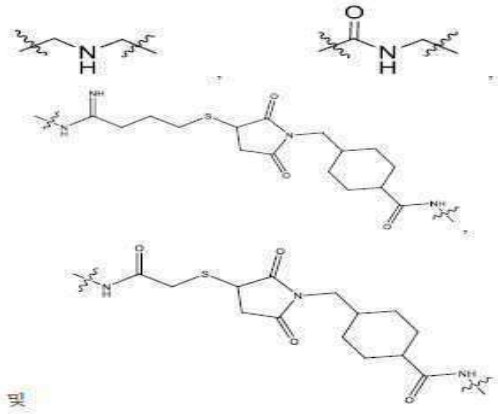


[0134] 이다.

[0135] 몇몇 실시양태에서, 링커 기는



[0136]



[0137]

[0138]

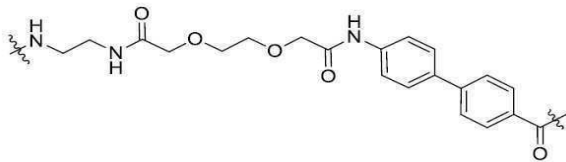
로부터 선택된다.

[0139]

예를 들어, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 $-C(=O)-NH-(CH_2)_p-C(=O)-NH-$ 와 같은 다른 링커 기는 당해 기술분야의 통상의 기술자 및/또는 본 발명을 접하는 자들에게 친숙할 것인데, 이때 p는 1 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

[0140]

몇몇 실시양태에서, 링커 기는

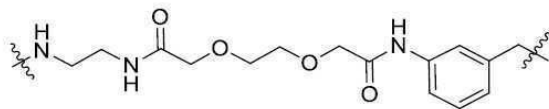


[0141]

이다.

[0142]

몇몇 실시양태에서, 링커 기는



[0143]

이다.

[0144]

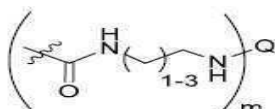
몇몇 실시양태에서, 링커 기는 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, 및 $-C(=O)NHCH_2-$ 로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 링커 기는 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 이다.

[0145]

몇몇 실시양태에서, L은 덴드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, L은 폴리아미도아민("PAMAM") 덴드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, L은 숙신아믹을 포함하는 PAMAM 덴드리머로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, L은 4량체를 생성하는 PAMAM G0이다. 몇몇 실시양태에서, L은 8량체를 생성하는 PAMAM G1이다. 몇몇 실시양태에서, L은 16-mer를 생성하는 PAMAM G2이다. 몇몇 실시양태에서, L은 32-mer를 생성하는 PAMAM G3이다. 몇몇 실시양태에서, L은 64-mer를 생성하는 PAMAM G4이다. 몇몇 실시양태에서, L은 128-mer를 생성하는 PAMAM G5이다.

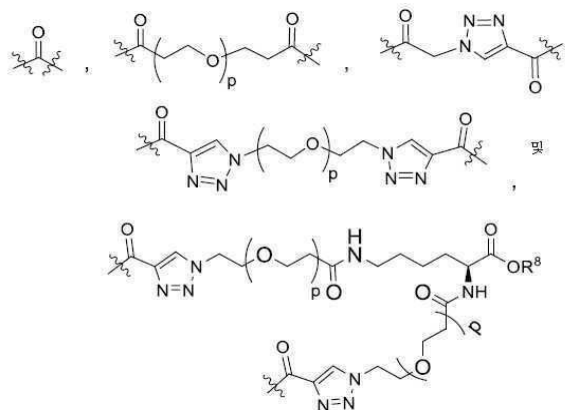
[0146]

몇몇 실시양태에서, L은



[0147]

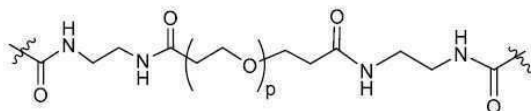
[0148] 로부터 선택되는데, 이때 Q는



[0149]

[0150]로부터 선택되고, 이때 R⁸는 H, C₁₋₈ 알킬, C₆₋₁₈ 아릴, C₇₋₁₉ 아릴알킬, 및 C₁₋₁₃ 헤테로아릴기로부터 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R⁸는 C₁₋₈ 알킬로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R⁸는 C₇₋₁₉ 아릴알킬로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R⁸는 H이다. 몇몇 실시양태에서, R⁸는 벤질이다.

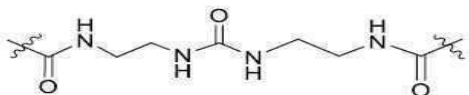
[0151] 몇몇 실시양태에서, L은



[0152]

[0153]로부터 선택되는데, 이때 p 는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

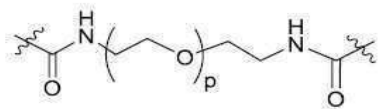
[0154] 몇몇 실시양태에서, L은



[0155]

[0156]로부터 선택된다.

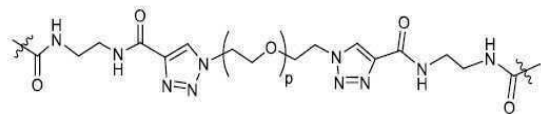
[0157] 몇몇 실시양태에서, L은



[0158]

[0159]로부터 선택되는데, 이때 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

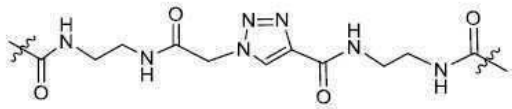
[0160] 몇몇 실시양태에서, L은



[0161]

[0162]로부터 선택되는데, 이때 p 는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

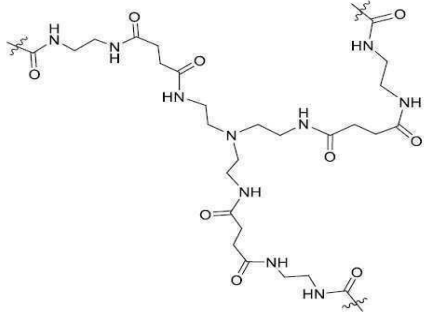
[0163] 몇몇 실시양태에서, L은



[0164]

[0165]로부터 선택된다.

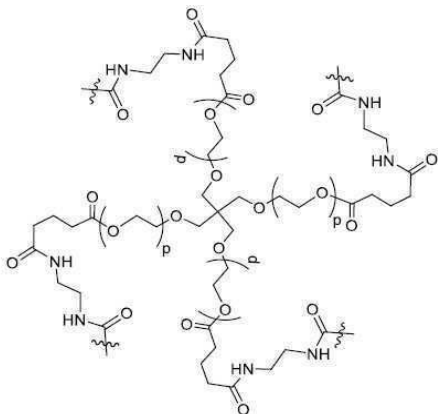
[0166] 몇몇 실시양태에서, L은



[0167]

[0168]로부터 선택된다.

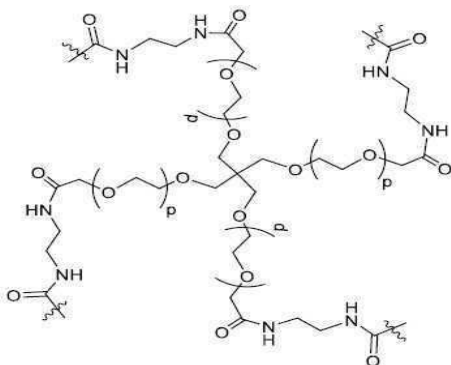
[0169] 몇몇 실시양태에서, L은



[0170]

[0171]로부터 선택되는데, 이때 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

[0172] 몇몇 실시양태에서, L은



[0173]

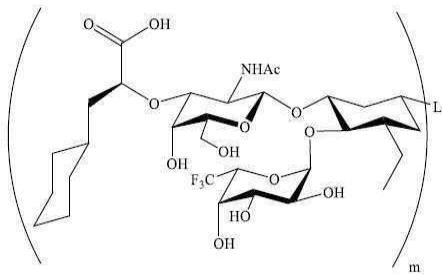
[0174]로부터 선택되는데, 이때 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다.

[0175] 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p

는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 30 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 15 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 5 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 117이다. 몇몇 실시양태에서, p는 25이다. 몇몇 실시양태에서, p는 21이다. 몇몇 실시양태에서, p는 17이다. 몇몇 실시양태에서 p는 13이다. 몇몇 실시양태에서, p는 10이다. 몇몇 실시양태에서, p는 8이다. 몇몇 실시양태에서, p는 6이다. 몇몇 실시양태에서, p는 5이다. 몇몇 실시양태에서, p는 4이다. 몇몇 실시양태에서, p는 3이다. 몇몇 실시양태에서, p는 2이다. 몇몇 실시양태에서, p는 1이다. 몇몇 실시양태에서, p는 0이다.

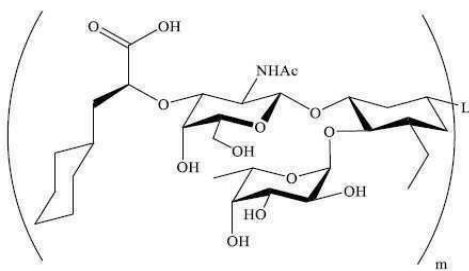
[0176] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 화학식 (I)의 화합물로부터 선택되는데, 이때 상기 화합물은 대칭성이다.

[0177] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



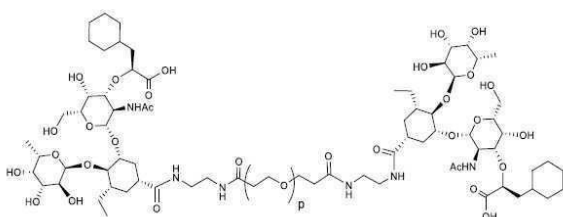
[0178]

[0179] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



[0180]

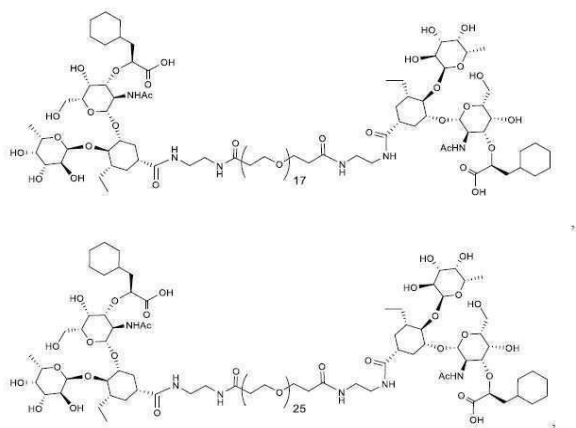
[0181] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택되는데,



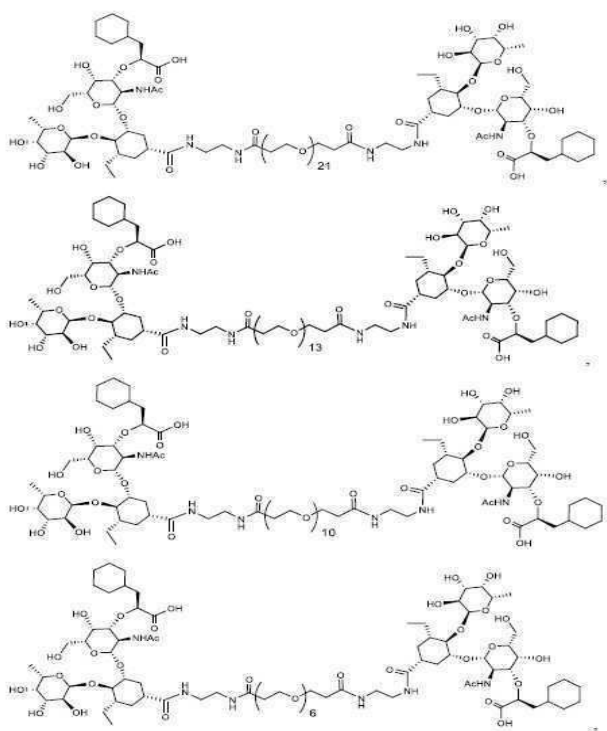
[0182]

[0183] 이때, p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다.

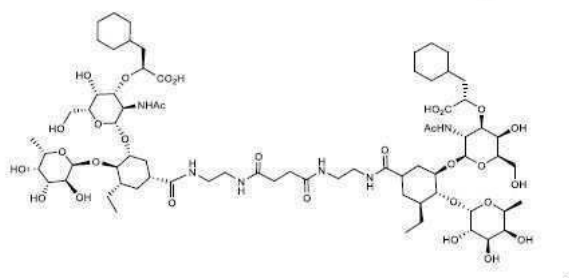
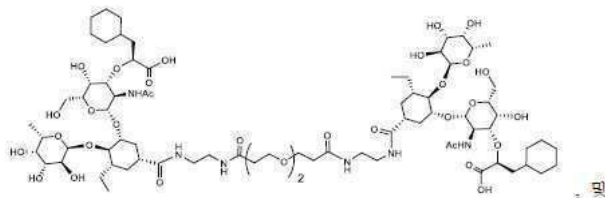
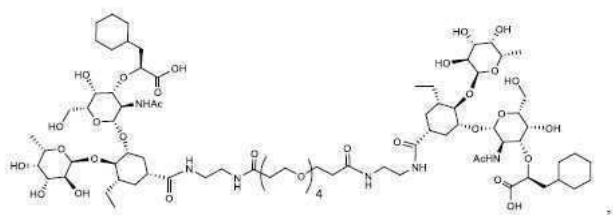
[0184] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



[0185]

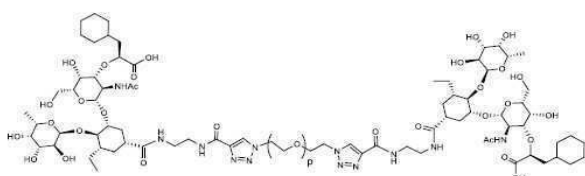


[0186]



[0187]

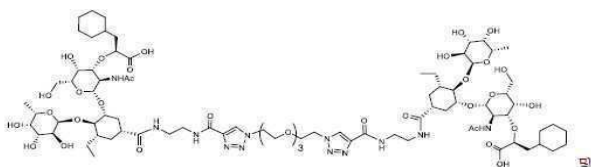
[0188] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택되는데,



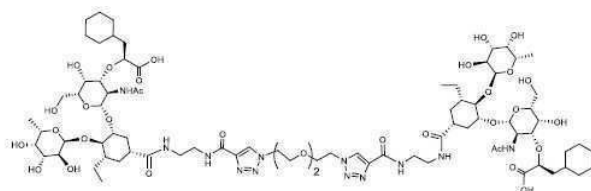
[0189]

[0190] 이때, p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 5 범위의 정수로부터 선택된다.

[0191] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:

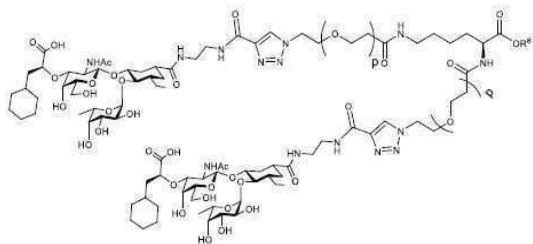


[0192]



[0193]

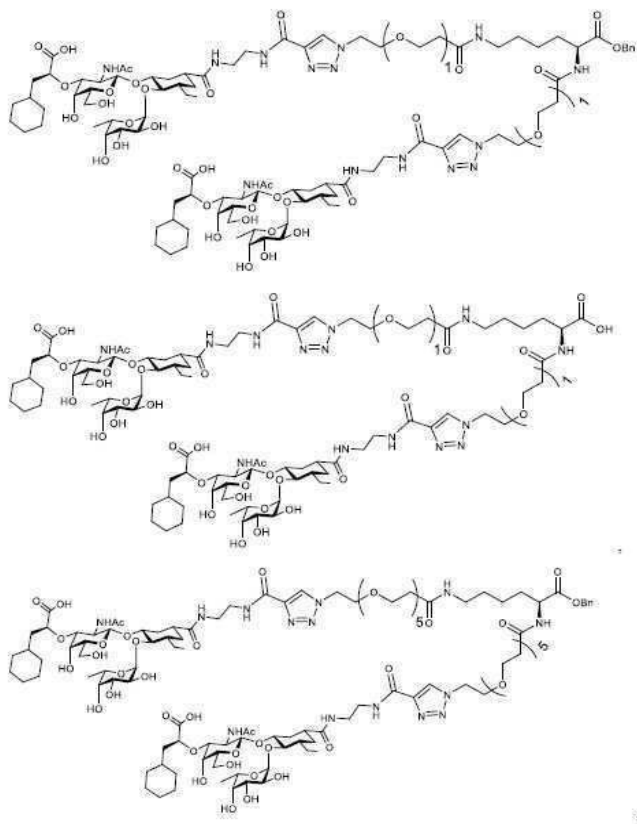
[0194] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택되는데,



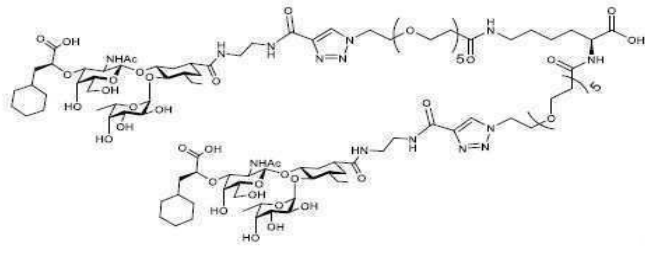
[0195]

[0196] 이때, R^8 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{6-18} 아릴, C_{7-19} 아릴알킬, 및 C_{1-13} 헤테로아릴기로부터 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있는 각각의 p는 0 내지 250 범위의 정수로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R^8 는 H, C_{1-8} 알킬, 및 C_{7-19} 아릴알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R^8 는 C_{1-8} 알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R^8 는 C_{7-19} 아릴알킬기로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, R^8 는 H이다. 몇몇 실시양태에서, R^8 는 벤질이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 p는 동일하고, 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p는 0 내지 5 범위의 정수로부터 선택된다.

[0197] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



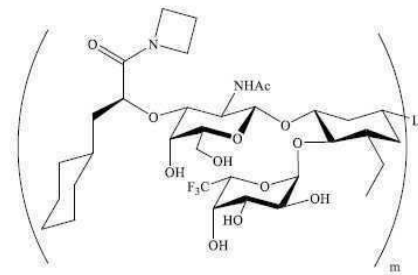
[0198]



[0199]

[0200]

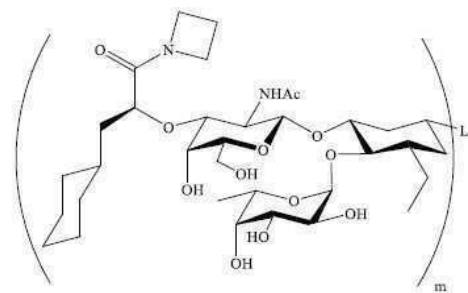
몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



[0201]

[0202]

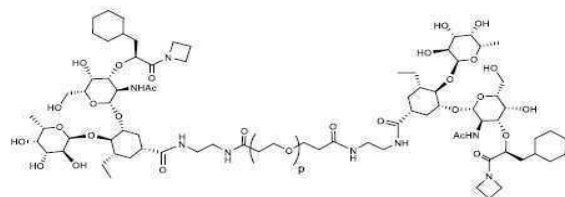
몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



[0203]

[0204]

몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택되는데,

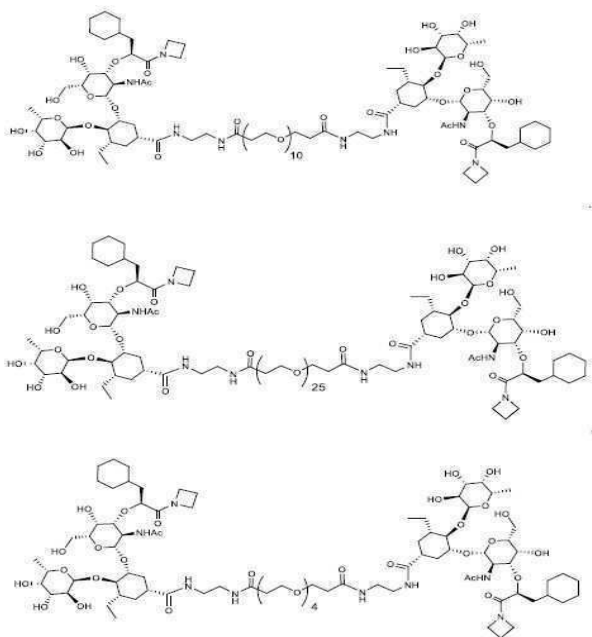


[0205]

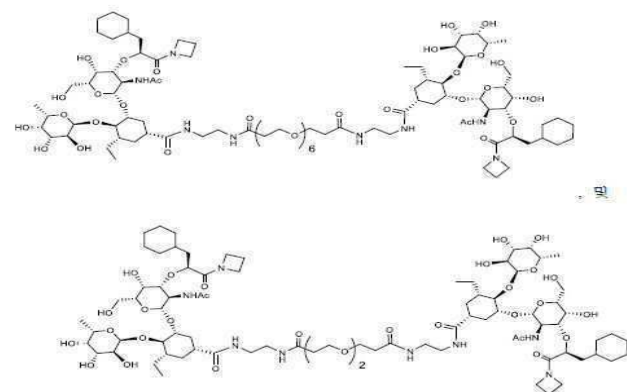
[0206]

이때, p 는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다.

[0207] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:

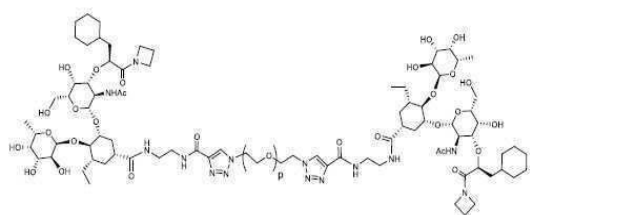


[0208]



[0209]

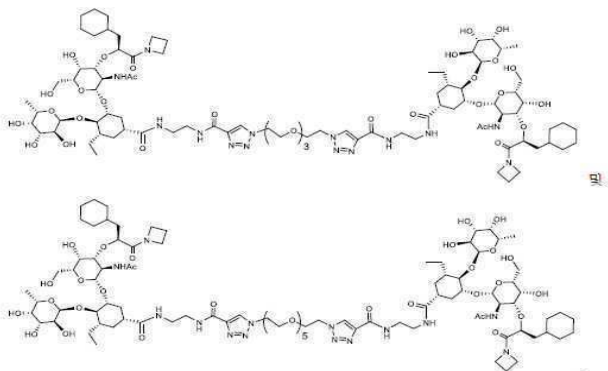
[0210] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택되는데,



[0211]

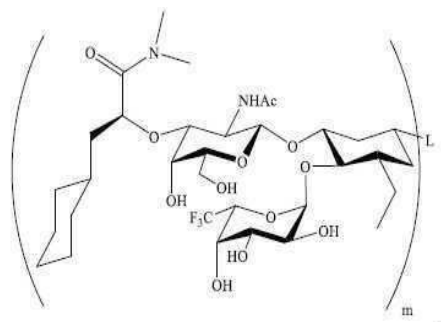
[0212] 이때 p 는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다.

[0213] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



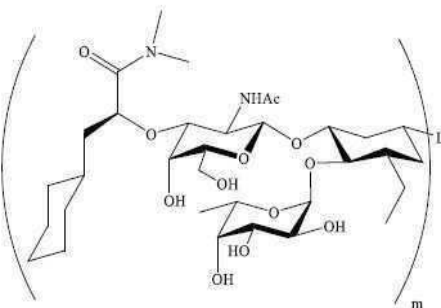
[0214]

[0215] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



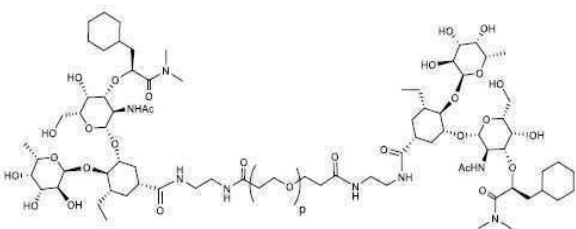
[0216]

[0217] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



[0218]

[0219] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:

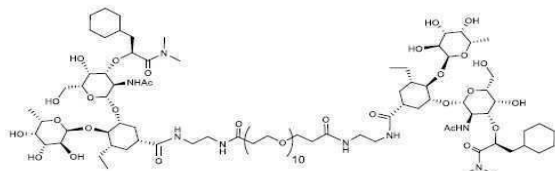


[0220]

[0221] 이때 p 는 0 내지 250 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 200 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 150 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 100 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 50 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 25 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 13 범위의 정수로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, p 는 0 내지 10 범위의 정수로부터 선택된다.

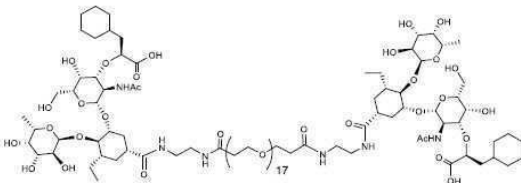
[0222]

몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은

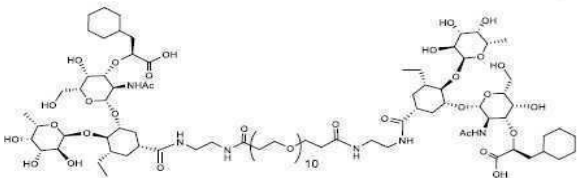
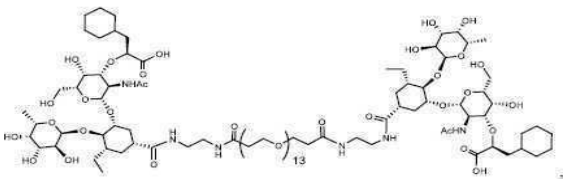
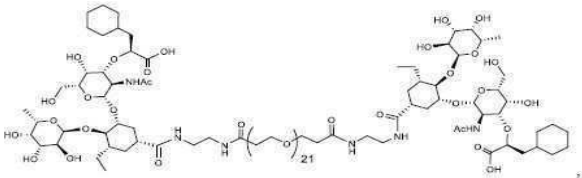
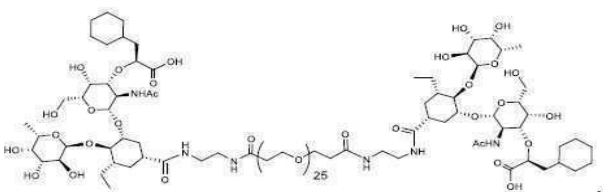


[0223] 이다.

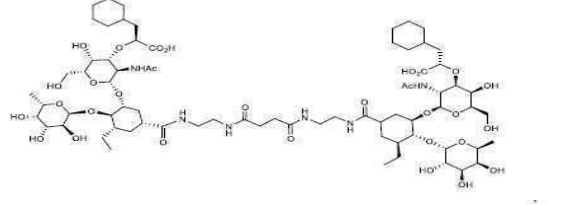
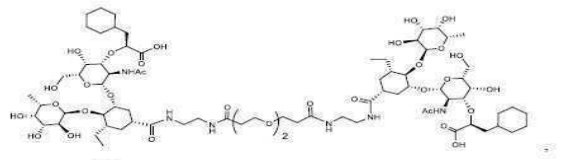
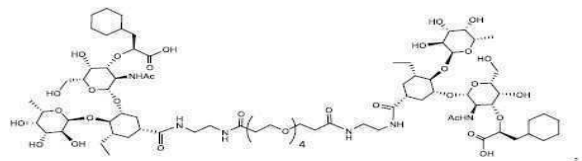
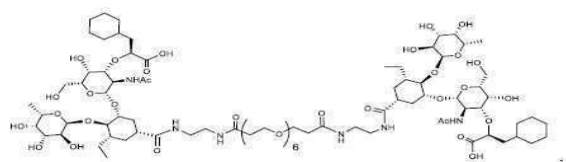
[0224] 몇몇 실시양태에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물로부터 선택된다:



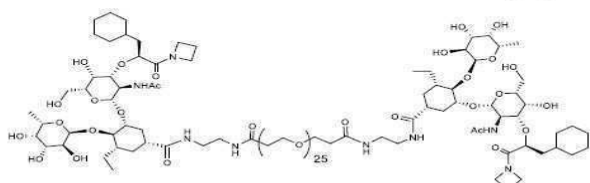
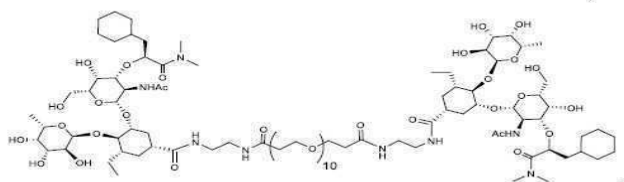
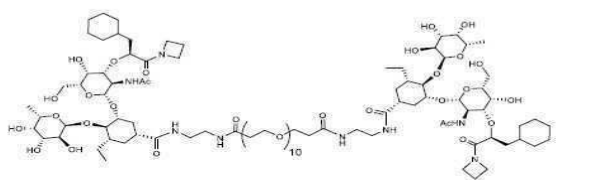
[0225]



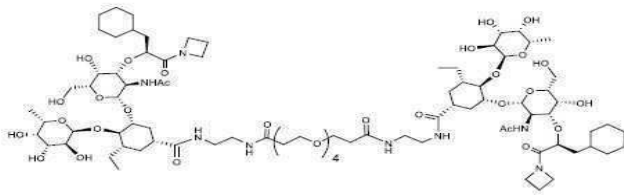
[0226]



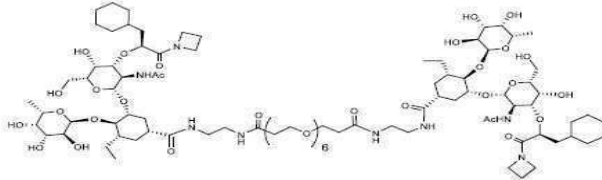
[0227]



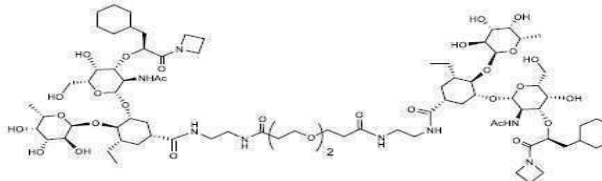
[0228]



5

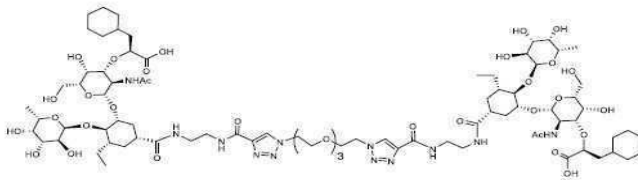


6

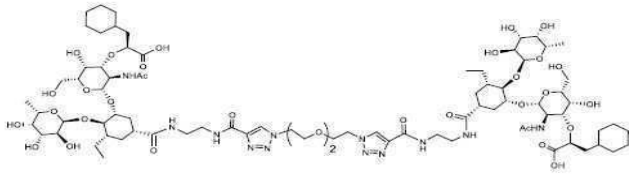


7

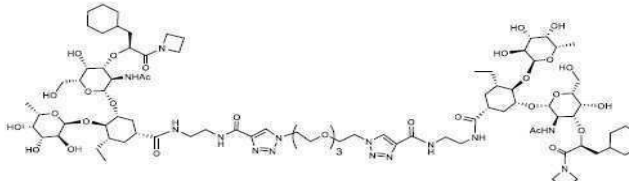
[0229]



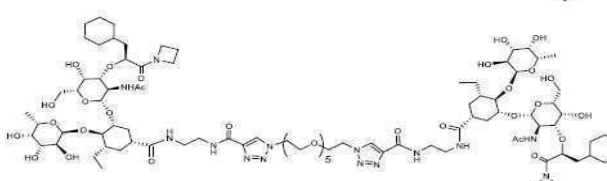
12



13

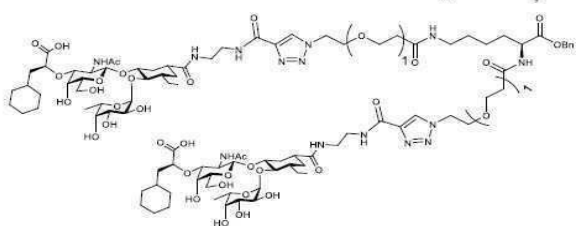
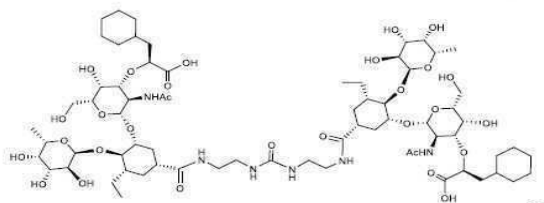
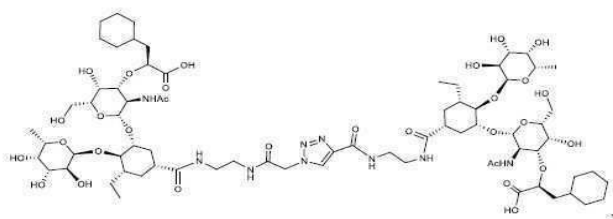


14

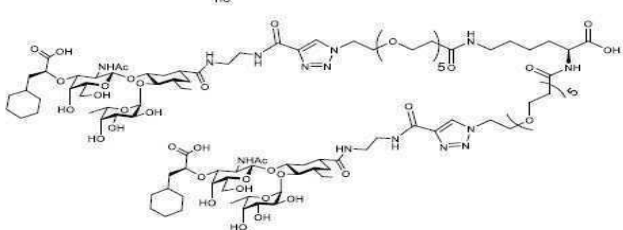
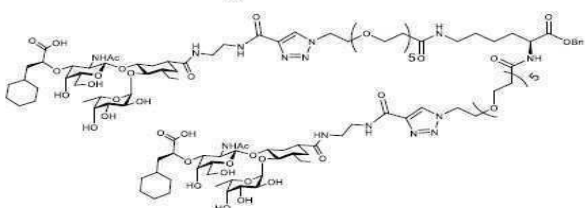
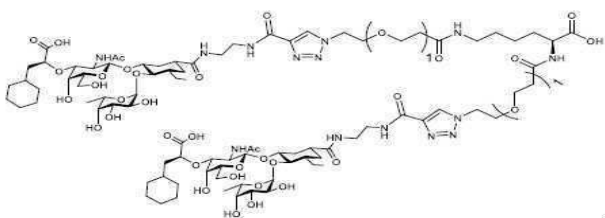


15

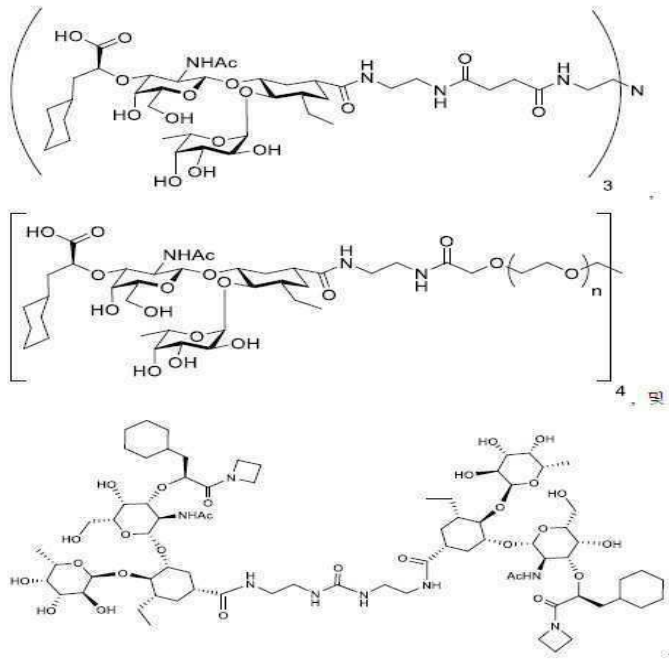
[0230]



[0231]



[0232]



[0233]

[0234]

또한, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 그러한 약학 조성물은 본 출원에서 더 상세히 기재된다. 이들 화합물 및 조성물은 본 출원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다.

[0235]

몇몇 실시양태에서, E-셀렉틴 매개 기능의 억제에 유용할 수 있는 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0236]

몇몇 실시양태에서, 염증성 질병, 질환 및/또는 상태에서 세포의 부착 및/또는 이동이 발생하는 적어도 하나의 염증성 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0237]

몇몇 실시양태에서, 내피세포의 세포 표면 상에서 E-셀렉틴을 발현하는 내피세포에 대한 E-셀렉틴의 리간드를 발현하는 암세포의 부착을 억제하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물과 내피세포를 접촉시켜 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 내피세포 상에서 E-셀렉틴과 반응함으로써 내피세포에 대한 암세포의 결합을 억제하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 내피세포는 골수 내에 존재한다.

[0238]

몇몇 실시양태에서, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료 및/또는 예방이 필요한 개체에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 화학요법 및/또는 방사선요법과 함께(즉, 부가 요법으로도 불리는 보조 요법으로서) 투여될 수 있다.

[0239]

화학요법 및/또는 방사선요법은 특정 암을 치료하기 위해 개체에게 투여되는 주된 항종양 또는 항암 요법이다. 몇몇 실시양태에서, 화학치료제(들) 및/또는 방사선요법에 대한 조혈 줄기세포(HSC)의 화학민감성 및/또는 방사선민감성을 각각 감소(즉, 억제, 체감)하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 감소가 필요한 개체에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0240]

몇몇 실시양태에서, 조혈 줄기세포의 생존을 증강(즉, 촉진)시키기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 증강이 필요한 개체에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0241]

몇몇 실시양태에서, 암세포 전이의 발생 가능성의 감소가 필요한 개체에서 상기 발생 가능성을 감소시키기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물

을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0242] 몇몇 실시양태에서, 암세포가 일차 부위를 이탈할 수 있는 적어도 하나의 암의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일차 부위는 예를 들어 고형 조직(예를 들어, 유방 또는 전립선) 또는 혈류일 수 있다.
- [0243] 몇몇 실시양태에서, 임의의 부위로부터 혈류 내로 암세포를 동원하고/하거나 혈류 내에 암세포를 유지하기에 적합한 적어도 하나의 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0244] 몇몇 실시양태에서, 골수 내로 암세포 침윤의 발생 가능성을 감소시키기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0245] 몇몇 실시양태에서, 순환하는 혈액 내로 세포를 방출하고, 혈액 내에서 세포의 유지를 증강시키기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 방출된 세포를 수집하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 방출된 세포를 수집하는 것은 분리반출법을 이용한다. 몇몇 실시양태에서, 방출된 세포는 줄기세포(예를 들어, 골수 전구 세포)이다. 몇몇 실시양태에서, G-CSF는 개체에 투여된다.
- [0246] 몇몇 실시양태에서, 혈전증을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 치료 및/또는 예방이 필요한 개체에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0247] 몇몇 실시양태에서, 점막염을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 치료 및/또는 예방이 필요한 개체에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0248] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 본 출원에 기재된 적어도 하나의 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 약제의 조제 및/또는 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0249] 본 명세서에서 어떤 용어가 범위(예를 들어, C_{1-4} 알킬)로서 사용되는 경우, 상기 범위는 범위의 각각의 요소를 독립적으로 개시하고 포함한다. 비제한적인 예로서, C_{1-4} 알킬기는 독립적으로 C_1 알킬기, C_2 알킬기, C_3 알킬기, 및 C_4 알킬기를 포함한다.
- [0250] 용어 "적어도 하나(1종)"는 하나 이상, 예를 들어 1개, 2개 등을 의미한다. 예를 들어, 용어 "적어도 하나의 C_{1-4} 알킬기"는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬기, 예를 들어 1개의 C_{1-4} 알킬기, 2개의 C_{1-4} 알킬기 등을 의미한다.
- [0251] 용어 "알킬"은 포화 직쇄, 분지된 및 고리형(또한 시클로알킬로 확인됨), 1차, 2차 및 3차 탄화수소 기를 포함한다. 알킬기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 시클로부틸, 1-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 펜틸, 시클로펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 시클로펜틸, 헥실, 이소헥실 및 시클로헥실을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0252] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 직쇄, 분지된 및 고리형 탄화수소 기를 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 다른 불포화 기와 공역되지 않거나 또는 공역될 수 있다. 알케닐 기의 비제한적인 예는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐 및 시클로펜트-1-엔-1-일을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0253] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 직쇄, 분지된 및 고리형 탄화수소 기를 포함한다. 알키닐 기의 삼중 결합은 다른 불포화 기와 공역되지 않거나 또는 공역될 수 있다. 알키닐 기의 비제한적인 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 알키닐 기

는 임의로 치환될 수 있다.

- [0254] 용어 "아릴"은 적어도 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템을 포함한다. 아릴기는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고, 이들은 융합되거나 또는 연결된 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페나트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란트렌, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 아릴기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0255] 용어 "E-선택틴 길항물질"은 E-선택틴만의 억제제, 뿐만 아니라 E-선택틴과 P-선택틴 또는 L-선택틴의 억제제, 및 E-선택틴, P-선택틴, 및 L-선택틴의 억제제를 포함한다.
- [0256] 용어 "글리코모방체"는 적어도 하나의 치환체가 치환되거나, 또는 적어도 하나의 고리가 변형되어(예를 들어, 고리 산소를 탄소로 치환) 완전히 탄수화물은 아닌 화합물을 얻게 되는 임의의 자연적으로 발생하거나 또는 비자연적으로 발생하는 탄수화물 화합물을 포함한다.
- [0257] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 포함한다.
- [0258] 용어 "할로알킬"은 본 출원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로젠에 의해 치환된 본 출원에 정의된 바와 같은 알킬기를 포함한다. 할로알킬기의 비제한적인 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 및 1,2-디프로모에틸을 포함한다. "플루오로알킬"은 할로알킬인데, 이때 적어도 하나의 할로젠은 플루오로이다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 할로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0259] 용어 "할로알케닐"은 본 출원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로젠에 의해 치환된 본 출원에 정의된 바와 같은 알케닐 기를 포함한다. 할로알케닐 기의 비제한적인 예는 플루오로에테닐, 1,2-디플루오로에테닐, 3-브로모-2-플루오로프로페닐, 및 1,2-디브로모에테닐을 포함한다. "플루오로알케닐"은 적어도 하나의 플루오로 기로 치환된 할로알케닐이다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 할로알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0260] 용어 "할로알킬닐"은 본 출원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로젠에 의해 치환된 본 출원에 정의된 바와 같은 알킬닐 기를 포함한다. 할로알킬닐의 비제한적인 예는 플루오로에티닐, 1,2-디플루오로에티닐, 3-브로모-2-플루오로프로피닐, 및 1,2-디브로모에티닐을 포함한다. "플루오로 알킬닐"은 할로알킬닐인데, 이때 적어도 하나의 할로젠은 플루오로이다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 할로알킬닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0261] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 2 내지 23개의 고리 탄소 원자 및 각각 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 8개의 고리 이종원자(들)를 포함하는 3-원 내지 24-원의 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리 기를 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 헤테로시클릴 기는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고, 이들은 융합되거나 또는 연결된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있으며; 헤테로시클릴 기 내의 임의의 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있고; 및 헤테로시클릴 고리의 비제한적인 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티에닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오포르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오포르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오포르폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 헤테로시클릴 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0262] 용어 "헤테로아릴"은 1개 내지 13개의 고리 탄소 원자 및 각각 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 6개의 고리 헤테로원자(들)를 포함하는 5원 내지 14원 고리 기를 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 헤테로시클릴 기는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고, 이들은 융합되거나 또는 연결된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 및 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 아제피닐, 아크릴디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 쟈일돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조 [1,2-*a*]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라

닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함한다. 본 명세서에서 특별히 달리 언급하지 않으면, 헤테로시클릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0263] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 산 부가염 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 비제한적인 예는 클로라이드, 브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 설포네이트, 메탄 설포네이트, 포르메이트, 타르트레이트, 말레에이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트 및 아스코르베이트를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄(치환된 및 비치환된), 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 약학 분야에 널리 알려진 표준 절차를 이용하여 얻을 수 있다.

[0264] 용어 "프로드럭"은 예를 들어 생리적인 조건 하에서 또는 가용매 분해에 의해 본 출원에 기재된 생물학적으로 활성인 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 포함한다. 따라서, 용어 "프로드럭"은 약학적으로 허용가능한 본 출원에 기재된 화합물의 대사 전구체를 포함한다. 프로드럭에 대한 논의는 예를 들어 문헌(참조: Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에서 확인할 수 있다. 또한, 용어 "프로드럭"은, 그러한 프로드럭이 개체에게 투여되는 경우, 생체 내에서 본 출원에 기재된 바와 같은 활성 화합물(들)을 방출하는 공유 결합된 캐리어를 포함한다. 프로드럭의 비제한적인 예는 본 출원에 기재된 화합물 내의 히드록시, 카르복시, 머캅토 및 아미노 작용기의 에스테르 및 아마이드 유도체를 포함한다.

[0265] 용어 "치환된"은 상기 기 중 임의의 기에서 적어도 하나의 수소 원자가, 예를 들어 F, Cl, Br, 및 I와 같은 할로겐 원자; 히드록시 기, 알콕시 기 및 에스테르 기와 같은 기 중의 산소 원자; 티올 기, 티오알킬기, 설폰 기, 설포닐 기 및 설포사이드 기와 같은 기 중의 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥시드, 이미드, 및 에나민과 같은 기 중의 질소 원자; 트릴알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기 및 트리아릴실릴 기와 같은 기 중의 규소 원자; 및 여러 가지 다른 기 중의 다른 헤테로원자와 같은 비수소 원자에 의해 치환되는 상황을 포함한다. 또한, "치환된"은 상기 기 중의 임의의 기에서 적어도 하나의 수소 원자가 옥소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기 중의 산소; 및 이민, 옥심, 히드라존 및 니트릴과 같은 기 중의 질소와 같은 헤테로원자에 더 높은 차수의 결합(예를 들어 이중 결합 또는 삼중 결합)에 의해 치환되는 상황을 포함한다.

[0266] 본 발명은 그 범위 내에 화합물의 모든 가능한 기하 이성질체, 예를 들어 Z 및 E 이성질체(*cis* 및 *trans* 이성질체)뿐만 아니라 화합물의 모든 가능한 광학 이성질체, 예를 들어 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 그 범위 내에 개개의 이성질체 및 이의 임의의 혼합물, 예를 들어 라세미 혼합물 둘 다를 포함한다. 이 개별적인 이성질체는 출발 물질의 상응하는 이성질체 형태를 이용하여 얻을 수 있거나, 또는 이들은 통상적인 분리 방법에 따라 최종 생성물의 제조 후 분리할 수 있다. 광학 이성질체, 예를 들어 거울상 이성질체를 이의 혼합물로부터 분리하는 경우, 통상적인 분해 방법, 예를 들어 분별 결정화가 사용될 수 있다.

[0267] 본 발명은 그 범위 내에 모든 가능한 호변 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 그의 범위 내에 개별적인 호변 이성질체 및 이의 임의의 혼합물 둘 다를 포함한다.

[0268] 화학식 (I)의 화합물은 도 1에 나타난 일반 반응 스킴에 따라 제조할 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 기술자는 당해 기술분야에서 통상의 기술자에게 공지된 유사한 방법에 의해, 또는 다른 방법을 조합하여 이들 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 도 1에 기재된 바와 같은 유사한 방식으로, 적합한 출발 성분을 이용하고 또한 필요에 따라 합성 파라미터를 변경함으로써 본 출원에 구체적으로 예시되지 않은 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluoro chem USA 등과 같은 공급처로부터 구입하고/하거나, 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법(참조: 예를 들어, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 및 Structure, 5th edition(Wiley, December 2000))으로 합성하고/하거나, 본 출원에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

- [0269] 또한, 본 출원에 기재된 방법에서, 중간체 화합물의 작용기는, 구체적으로 기재되지 않은 경우에도, 적합한 보호기에 의해 보호될 수 있는 것으로 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 그러한 작용기는 히드록시, 아미노, 머캅토, 및 카르복실산을 포함한다. 히드록시를 위한 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예를 들어, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노를 위한 적합한 보호기는 *t*-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 머캅토를 위해 적합한 보호기는 -C(O)R"(이때, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 카르복실산을 위해 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 보호기는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 기법 및 본 출원에 기재된 바와 같이 첨가되거나 또는 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌(참조: Green, T.W. 및 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1999), 3rd Ed., Wiley)에 상세히 기재되어 있다. 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 보호기는 또한 왕 수지(Wang resin), 링크 수지(Rink resin) 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수도 있다.
- [0270] 본 출원에 기재된 것과 유사한 반응물질은 미국 화학 협회의 화학물질 추출 서비스(CAS)에 의해 구축된 공지의 화학물질 인덱스를 통해 확인할 수 있는데, 이는 대부분의 공공 도서관 및 대한 도서관뿐만 아니라 온라인 데이터 베이스를 통해 활용할 수 있다(더 상세한 정보는 워싱턴 DC의 미국 화학 협회를 통해 얻을 수 있다). 카탈로그에는 공지되어 있으나 시판되지 않은 화학물질은 고객 화학물질 합성 하우스에 의해 제조할 수 있는데, 다수의 화학물질 공급처(예를 들어, 상기한 바와 같은 공급처)가 고객 합성 서비스를 제공한다. 본 발명의 약학적 염의 제조 및 선택을 위한 참고문헌은 문헌(참조: P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts," Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)이다.
- [0271] 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법은 여러 가지 참고문헌, 논문 및 데이터베이스를 통해 확인할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 반응물질의 합성에 대해 상세히 기재되어 있거나, 또는 상기 제조를 기재하고 있는 참고 논문을 제공하는 적합한 참고문헌 및 논문은, 예를 들어 문헌(참조: "Synthetic Organic Chemistry," John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms 및 Structure," 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992)을 포함한다. 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 반응물질의 합성에 대해 상세히 기재되어 있거나, 또는 상기 제조를 기재하고 있는 참고 논문을 제공하는 추가의 적합한 참고문헌 및 논문은, 예를 들어 문헌(참조: Fuhrhop, J. 및 Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised 및 Enlarged Edition(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text"(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 및 Structure" 4th Edition(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J.(editor) "Modern Carbonyl Chemistry"(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry"(2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials 및 Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia"(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions"(1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 및 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes)을 포함한다.
- [0272] 본 출원에 기재된 화합물의 생물학적 활성은 예를 들어 당해 기술분야에서 통상적으로 이루어지고, 본 출원 및 당해 기술분야에 기재된 적어도 하나의 시험관내 연구 및/또는 생체내 연구를 수행하여 측정할 수 있다.
- [0273] 억제 분석은 E-셀렉틴의 길항물질에 대한 스크리닝을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, E-셀렉틴과 sLe^a 또는 sLe^x의 상호작용을 억제(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의적인 방식으로 감소, 차단, 강하 또는 예방)할

수 있는 본 출원에 기재된 화합물의 능력을 특성화하기 위해 분석을 수행할 수 있다. 상기 억제 분석은 경쟁적 결합 분석일 수 있는데, 이는 IC_{50} 값의 결정을 가능하게 한다. 예를 들어, E-셀렉틴/Ig 키메라를 매트릭스(예를 들어, 폴리스티렌과 같은 중합체로 제조될 수 있는 다중 웰 플레이트; 테스트 튜브 등) 상에 고정화할 수 있고; 조성물(예를 들어, 비-지방 건조 우유 또는 소 혈청 알부민 또는 당해 기술분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 사용하는 다른 차단 완충액을 포함하는 조성물)을 첨가하여 비특이적 결합을 감소시킬 수 있고; 고정화된 E-셀렉틴은, sLe^a 가 고정화된 E-셀렉틴에 결합하는 것을 허용하는 조건 하에서 충분한 시간 동안 리포터 기를 포함하는 sLe^a 의 존재 하에서 후보 화합물과 접촉시킬 수 있고; 고정화된 E-셀렉틴을 세척할 수 있고; 및 고정화된 E-셀렉틴에 결합된 sLe^a 의 양을 검출할 수 있다. 상기 단계들의 변경은 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하고 일반적으로 수행될 수 있다.

[0274] 특정 분석을 위한 조건은 온도, 완충용액(염, 양이온, 매질을 포함함) 및 분석에 사용된 임의의 세포 및 화합물의 완전한 상태를 유지하는 다른 성분을 포함하는데, 이들은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙할 것이고/이거나, 용이하게 결정할 수 있는 것이다. 또한, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 적합한 대조군을 디자인할 수 있고, 본 출원에 기재된 시험관내 방법 및 생체내 방법을 수행하는 경우 포함될 수 있음을 용이하게 인식할 것이다.

[0275] 본 출원 및 당해 기술분야에 기재된 적어도 하나의 분석 및 기법에 의해 특징지어지는 화합물의 공급원은 화합물로 처리되어 온 개체로부터 얻은 생물학적 샘플일 수 있다. 또한, 분석에 사용될 수 있는 세포는 생물학적 샘플 내에 제공될 수 있다. "생물학적 샘플"은 개체로부터 유래한 샘플을 포함할 수 있고, 개체 또는 생물학적 공급원으로부터 유래한 혈액 샘플(혈청 또는 혈장으로부터 제조될 수 있음), 생체검사 시편, 하나 이상의 체액(예를 들어, 폐 세척액, 복수, 점막 세척액, 활액, 소변), 골수, 림프절, 조직 외식편, 장기 배양액, 또는 임의의 기타 조직 또는 세포 제조물일 수 있다. 또한, 생물학적 샘플은 형태학적 완전성 또는 물리적 상태가 예를 들어 박리, 해리, 용해, 분획화, 균질화, 생화학적 또는 화학적 추출, 분쇄, 동결건조, 초음파처리 또는 개체 또는 생물학적 공급원으로부터 유래한 샘플을 처리하기 위한 임의의 다른 수단에 의해 파괴되는 조직 또는 세포 제조물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체 또는 생물학적 공급원은 인간 또는 비인간 동물, 일차 세포 배양물(예를 들어, 면역 세포), 또는 배양 적응된 세포주, 예를 들어 염색체 통합된 또는 에피솜 재조합 핵산 서열을 함유할 수 있는 유전적으로 조작된 세포주, 불멸화된 또는 불멸화될 수 있는 세포주, 체세포 하이브리드 세포주, 분화된 또는 분화될 수 있는 세포주, 형질전환 세포주 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0276] 본 출원에 기재한 바와 같이, E-셀렉틴 길항물질의 특징을 규명하기 위한 방법은 동물 모델 연구를 포함한다. 당해 기술분야에 사용된 액상 암을 위한 동물 모델의 비제한적인 예는 다발성 골수종(참조: 예를 들어, DeWeerd, Nature 480:S38-S39(15 December 2011) doi:10.038/480S38a; 2011년 12월 14일 온라인 발표; Mitsiades et al., Clin. Cancer Res. 2009 15:1210021(2009)); 급성 골수성 백혈병(AML)(Zuber et al., Genes Dev. 2009 April 1; 23(7): 877-889)을 포함한다. 급성 림프구성 백혈병(ALL)은 20여년 이상 동안 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되어 왔다. 고형 종양 암을 위한 다수의 예시적인 동물 모델이 일반적으로 사용되고 있고, 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다.

[0277] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 E-셀렉틴의 적어도 하나의 활성을 억제(및/또는 리간드에 대한 E-셀렉틴의 결합을 억제하여 차례로 생물학적 활성을 억제)함으로써 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 혈관의 내피세포 라이닝에 대한 백혈구의 병소 부착은 혈관 질병 과정에서 특징적인 단계이다.

[0278] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 염증성 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 염증은 상처에 대한 혈관신생된 생체 조직의 반응을 포함한다. 한 예를 들면, E-셀렉틴-매개된 세포 부착이 신체의 항-감염성 염증 반응에 중요함에도 불구하고, 다른 환경에서 E-셀렉틴 매개된 세포 부착은 바람직하지 않거나 과잉일 수 있어 수복 대신에 조직 손상을 초래한다. 예를 들어, 다수의 병리학(자가면역 질병 및 염증성 질병, 쇼크 및 재관류 손상과 같은)은 백혈구의 비정상적인 부착과 관련되어 있다. 따라서, 염증은 상처 또는 물리적, 화학적 또는 생물학적 체제에 의한 비정상적인 자극에 대한 응답으로 혈관 및 주변 조직에 영향을 미친다. 염증성 질병, 질환 또는 상태는 피부염, 만성 습진, 건선, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 이식편 대 숙주 질병, 폐혈증, 당뇨병, 죽상경화증, 쇼그렌 증후군, 진행성 전신성 강피증, 피부경화증, 급성 관상동맥 증후군, 허혈성 재관류, 크론병, 염증성 장 질환, 자궁내막증, 사구체신염, 중증근무력증, 특발성 폐 섬유증, 천식, 알레르기 반응, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)

또는 다른 급성 백혈구-매개된 폐 손상, 혈관염, 또는 염증성 자가면역 근염을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 본 출원에 기재된 글리코모방체 화합물이 치료 및/또는 예방을 위해 유용할 수 있는 다른 질병 및 질환은 활동항진성 관상동맥 순환, 미생물 감염, 암 전이, 혈전증, 상처, 화상, 척수 손상, 소화관 점막 질환(예를 들어, 위염, 궤양), 골다공증, 골관절염, 폐혈증 쇼크, 트라우마 쇼크, 뇌졸중, 신염, 아토피성 피부염, 동상 손상, 성인 호흡 곤란 증후군, 궤양성 대장염, 당뇨병 및 허혈성 예피소드를 동반하는 재관류 손상, 혈관 스텐트 시술과 관련된 재발협착증의 예방, 및 바람직하지 않은 혈관 신생, 예를 들어 종양 성장과 관련된 혈관신생을 포함한다.

[0279] 본 출원에서 상세히 논의한 바와 같이, 치료 또는 예방될 수 있는 질병 또는 질환은 암 및 관련 전이이고, 고형 종양(들)을 포함하는 암 및 액체 종양(들)을 포함하는 암을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 암을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법에서 유용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 적어도 1종의 화합물은 전이를 치료 및/또는 예방하기 위해, 및/또는 암세포의 전이를 억제(둔화, 지연 또는 예방)하기 위해 사용될 수 있다.

[0280] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 암세포 전이의 발생 가능성을 감소시킬 필요가 있는 개인(즉, 개체, 환자)에서 상기 감소(즉, 저감)를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 골수에 대한 암세포 침윤의 발생 가능성을 감소시킬 필요가 있는 개인에서 상기 감소(즉, 저감)를 위해 사용될 수 있다. 상기 치료가 필요한 개인(또는 개체)은 암으로 진단된 개체를 포함하는데, 상기 암은 고형 종양(들)을 포함하는 암 및 액체 종양(들)을 포함하는 암을 포함한다.

[0281] 암의 비제한적인 예는 대장암, 간암, 위암, 폐암, 뇌암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 자궁내막암, 흑색종, 유방암 및 췌장암을 포함한다. 액체 암은 혈액, 골수, 대부분의 뼈 종양의 연질의 스폰지 유사 조직 및 림프절에서 발생할 수 있고, 백혈병(예를 들어, AML, ALL, CLL, 및 CML), 림프종, 및 골수종(예를 들어, 다발성 골수종)을 포함한다. 림프종은 스텐버그-리드 세포라고 불리는 유형의 세포의 존재를 특징으로 하는 호지킨 림프종, 및 면역계 세포의 크고 다양한 군의 암을 포함하는 비호지킨 림프종을 포함한다. 또한, 비호지킨 림프종은 나태한(느리게 성장하는) 과정을 보유하는 암과 공격적인(빠르게 성장하는) 과정을 보유하는 암으로 구분될 수 있는데, 이들 서브타입은 치료에 대해 상이하게 반응한다.

[0282] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 암을 치료하기 위해 일차적인 요법으로서 개체에게 전달되는 화학요법 및/또는 방사선요법에 대한 추가 요법으로서 투여될 수 있다. 투여될 수 있는 화학요법 및/또는 방사선요법은 암의 종류, 종양(들)의 위치, 암의 단계, 개체의 연령과 성별 및 일반적인 건강 상태를 포함하는 몇몇 인자들에 따라 상이하다. 의학 분야의 통상의 기술자는 필요한 개체를 위해 적합한 화학요법 레지먼 및/또는 방사선요법 레지먼을 용이하게 결정할 수 있다. 또한, 의학 분야의 통상의 기술자는, 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물을 개체에게 투여하여야 하는 경우, 전임상 및 임상 연구의 도움을 받아 상기 화합물 또는 조성물을 일차적인 화학요법 또는 방사선 치료 사이클 이전에, 동시에 또는 이후에 투여할 것인지 결정할 수 있다.

[0283] 또한, 본 출원에서는 세포 표면 상에서 E-셀렉틴을 발현하는 내피세포에 대한 E-셀렉틴의 리간드를 발현하는 종양 세포의 부착을 억제하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물과 내피세포를 접촉시켜 상기 화합물이 내피세포 표면 상에서 E-셀렉틴과 상호작용하여 내피세포에 대한 종양 세포의 결합을 억제하는 단계를 포함한다. 이론에 의해 제한되는 것을 원하는 것은 아니지만, 내피세포에 대한 종양 세포의 부착을 억제하는 것은 종양 세포를 다른 기관, 혈관, 림프, 또는 골수 내로 분출하는 능력을 상당한 방식으로 감소시킴으로써 전이를 감소, 저감, 억제 또는 둔화시키는 것을 포함하는, 암의 진행을 감소, 저감, 억제 또는 둔화시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0284] 본 출원에 기재한 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 추가 항암제와 함께 투여될 수 있다. 화학요법은 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화학요법제, 방사선치료제, 포스포이노시티드-3 키나아제(PI3K)의 억제제, 및 VEGF의 억제제를 포함하는 화학치료제는 본 출원에 기재된 E-셀렉틴 길항물질 화합물과 함께 사용될 수 있다. PI3K의 억제제의 비제한적인 예는 엑셀리시스에 의해 "XL499"로 명명된 화합물을 포함한다. VEGF 억제제의 비제한적인 예는 "카보(cabo)"(이전에는 XL184로 공지됨)로 불리는 화합물을 포함한다. 다수의 다른 화학치료제는 작은 유기 분자이다. 당해 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 화학요법은 또한 동등하게 투여되고 및 병용 화학요법으로 언급될 수 있는 2개 이상의 화학치료 분자의 조합을 의미할 수 있다. 다수의 화학치료약이 종양학에서 사용되고 있

고, 예를 들어 알킬화제; 항대사산물; 안트라사이클린, 식물 알칼로이드; 및 토포이소머라제 억제제를 포함한다.

[0285] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 독립적으로 항암제로 작용할 수 있거나, 또는 함께 항암제로 작용할 수 있는데, 예를 들어 항암제의 효능을 증강시킴으로써 또는 역으로 작용할 수 있다. 따라서, 본 출원에서는 화학치료약(들) 및/또는 방사선요법 각각에 의해 치료되고/되거나 치료될 개체에서 조혈 줄기세포(HSC)의 생존을 증강(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의적인 방식으로 증강의 가능성을 증강, 촉진, 개선) 및/또는 유지하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 증강 및/또는 유지가 필요한 개체에게 본 출원에 기재된 적어도 1종의 E-선택틴 길항물질 글리코모방제 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 개체는 화학요법 및 방사선요법을 받고/받거나 받을 것이다. 또한, 본 출원에서는 개체에서 화학치료약(들) 및/또는 방사선요법에 대한 조혈 줄기세포(HSC)의 화학민감성 및/또는 방사선민감성을 감소(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의적인 방식으로 감소, 억제, 약화)시키기 위한 방법이 제공된다. 반복된 화학요법 및 방사선요법 사이클은 종종 골수를 회복시키고 보충하는 HSC의 능력을 약화시키기 때문에, 본 출원에 기재된 글리코모방제는 적어도 2번, 3번, 4번 또는 그 이상의 화학요법 및/또는 방사선요법과 같은 1번 이상의 사이클을 받을 개체를 위해 유용할 수 있다. HSC는 골수에 존재하고, 면역계 및 혈액을 보충하는데 필요한 세포를 재생시킨다. 해부학적으로, 골수는 뼈 내피 부비강에 근접한 혈관 틈을 포함한다(참조: 예를 들어, Kiel et al., *Cell* 121:1109-21(2005); Sugiyama et al., *Immunity* 25:977-88(2006); Mendez-Ferrer et al., *Nature* 466:829-34(2010); Butler et al., *Cell Stem Cell* 6:251-64(2010)). 최근의 연구에 따르면, E-선택틴은 HSC 증식을 촉진하고, 혈관 틈의 중요한 성분이다(참조: 예를 들어, Winkler et al., *Nature Medicine* published online 21 october 2012; doi:10.1038/nm.2969). E-선택틴의 결실 또는 억제는 화학치료제 또는 방사선요법으로 치료된 마우스에서 HSC 생존을 증강시켰고, 혈액 호중구 회복을 가속시켰다(참조: 예를 들어, Winkler et al., 상기 참조).

[0286] 아울러, 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 예를 들어 치료법의 독성을 감소시키기 위한 하나 이상의 다른 치료법과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료법(예를 들어, 항암요법)의 부작용을 중화하기 위한(적어도 부분적으로) 하나 이상의 일시적인 제제가 투여될 수 있다. 항생제 또는 코르티코스테로이드의 투여의 부작용을 회복 또는 중화를 촉진하는 제제(화학적 제제 또는 생물학적 제제)는 그러한 일시적인 제제의 예이다. 본 출원에 기재된 적어도 하나의 E-선택틴 길항물질은 적어도 하나의 항암제 또는 치료법의 부작용을 감소시키는 적어도 하나의 일시적인 제제의 투여 이전에, 이후에 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 그 조합은 단일 용기 또는 두개(또는 그 이상의) 별개의 용기로 부터 투여될 수 있다.

[0287] 전이, 내피세포에 대한 부착, 또는 골수 침윤이 예방(즉, 억제, 둔화)될 수 있는 암세포(또는 본 출원에서 종양 세포로도 기재됨)는 고형 종양 및 액체 종양(혈액학적 악성 종양을 포함)의 세포를 포함한다. 고형 종양의 예는 본 출원에 기재되고, 대장암, 간암, 위암, 폐암, 뇌암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 자궁내막암, 흑색종, 유방암 및 췌장암을 포함한다. 액체 종양은 혈액, 골수 및 림프절에서 발생하고, 백혈병(예를 들어, AML, ALL, CLL, 및 CML), 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종), 및 흑색종(예를 들어, 다발성 흑색종)을 포함한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 암세포는 성숙, 선구 및 암 줄기 세포를 포함한다.

[0288] 뼈는 암이 일단 일차적인 종양 위치를 떠나게 되면 침윤하는 통상적인 장소이다. 일단 암이 뼈에 잔류하게 되면, 이는 종종 개인에게 통증의 원인이 된다. 또한, 영향을 받은 특정 뼈가 골수에서 혈액 세포를 생산을 위한 공급원이 되는 경우, 개인은 여러 가지 혈액 세포 관련 질환을 발달시킬 수 있다. 유방 및 전립선 암은 뼈로 이동하는 고형 종양의 예이다. 급성 골수성 백혈병(AML) 및 다발성 골수종(MM)은 뼈로 이동하는 액체 종양의 예이다. 뼈로 이동하는 암세포는 골수의 골내막 영역으로 전형적으로 이동할 것이다. 일단 암세포가 골수 내로 침윤하게 되면, 암세포는 휴지 상태가 되고, 화학요법으로부터 보호된다. 본 발명의 화합물은 골수 내로의 파종성 암세포의 침윤을 차단한다. 다양한 개인들이 본 발명의 화합물을 이용하는 치료로부터 이로울 수 있다. 그러한 개인의 예로는 종양이 여전히 국소화되거나, 또는 종양이 파종성이지만, 아직 뼈를 침윤하지 않은, 뼈로 이동하는 경향을 보유하는 암 타입을 가진 개인, 또는 그러한 암 타입을 가진 개인이 차도가 있는 경우를 포함한다.

[0289] 본 출원에 기재된 E-선택틴 길항물질(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 이용하는 치료에 반응할 것 같은 암 환자군은 E-선택틴의 작용 메커니즘에 기초하여 확인할 수 있다. 즉, S128R의 E-선택틴에 대한 유전적 다형에 의해 결정되는 바와 같이 고도로 활성인 E-선택틴을 발현하는 환자들이 선택될 수 있다(Alessandro et al., *Int. J. Cancer* 121:528-535, 2007). 또한, 본 출원에 기재된 화합물에 의한 치료를 위한 환자는 암 관련 항원

CA-19-9(Zheng et al., *World J. Gastroenterol.* 7:431-434, 2001) 및 CD65에 대해 유도된 항체에 의해 결정되는 바와 같이 E-셀렉틴 결합 리간드(시알릴 Le^a 및 시알릴 Le^x)의 증가된 발현에 기초하여 선택될 수도 있다. 또한, E-셀렉틴의 유사한 탄수화물 리간드를 인식하는 항체 HECA-452 및 FH-6도 이러한 치료에 반응할 것 같은 암 환자군을 선택하기 위한 진단 분석법에 사용될 수도 있다.

[0290] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 혈전증을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 본 출원에 기재된 바와 같이, 혈전의 형성을 억제하거나, 또는 혈전이 형성되는 속도를 억제하기 위한 방법이 제공된다. 따라서, 이들 방법들은 혈전증을 예방(즉, 통계학적으로 또는 임상적으로 유의적인 방식으로 혈전의 발생 가능성을 감소 또는 저감)하기 위해 사용될 수 있다.

[0291] 혈전 형성은 태아, 아동, 십대 및 성인에서 발생할 수 있다. 개인은 혈전증에 대한 유전적인 경향을 보유할 수 있다. 예를 들어, 혈전증은 의학적인 상태(암 또는 임신과 같은), 의학적 절차(수술과 같은) 또는 환경적인 조건(장기적인 부동성과 같은)에 기인하여 개시될 수 있다. 혈전 형성의 위험이 있는 다른 개인은 이전에 혈전이 나타나 왔던 개인들을 포함한다.

[0292] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 혈전증을 앓고 있거나, 또는 혈전성 이벤트가 발생할 위험이 있는 개인을 치료하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 그러한 개인들은 출혈의 위험을 보유할 수 있거나, 또는 보유하지 않을 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 개인은 출혈의 위험을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 혈전증은 정맥혈전색전증(VTE)이다. VTE는 심부정맥 혈전증 및 폐색전증을 유발한다. 저분자량(LMW) 헤파린은 VTE의 예방 및 치료를 위한 현재의 중심적인 치료법이다. 그러나, 많은 환경에서, LMW 헤파린의 사용은 금지되어 있다. LMW 헤파린은 금지된 항응고제이고, 대조군 출혈 시간보다 4배 더 긴 시간에 걸쳐 응고를 지연시킨다. 수술을 받는 환자, 혈소판 감소증 환자, 뇌졸중 병력이 있는 환자 및 다수의 암 환자는 출혈의 위험으로 인해 헤파린의 투여를 피해야만 한다. 대조적으로, 화학식 (I)의 E-셀렉틴 길항물질 화합물의 투여는 LMW 헤파린을 투여하는 경우에 발생하는 응고까지의 시간을 현저히 감소시키고, 따라서 LMW 헤파린과 비교하여 출혈 시간을 감소시키는데 현저한 개선을 제공한다. 따라서, 본 출원에 기재된 화합물 및 약학 조성물은 출혈의 위험이 현저하지 않은 환자를 치료하기 위해 유용할 수 있을 뿐만 아니라, 출혈의 위험이 현저한 경우 및 항응고 특성을 가진 항혈전증 제제(LMW 헤파린과 같은)의 사용이 금지된 경우에 유용할 수 있다.

[0293] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 항혈전증 제제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 항혈전증 제제와는 독립적으로 기능할 수 있거나, 또는 적어도 하나의 항혈전증 제제와 함께 기능할 수 있다. 또한, 1종 이상의 화합물 또는 조성물의 투여는 예를 들어 치료법의 독성을 감소시키기 위해, 하나 이상의 다른 치료법과 병용할 수 있다. 예를 들어, 치료법의 부작용을 중화시키는(적어도 부분적으로) 적어도 하나의 일시적인 제제가 투여될 수 있다. 항생제 또는 코르티코스테로이드 투여의 부작용의 회복을 촉진하고/하거나 상기 부작용을 중화하는 제제(화학적 또는 생물학적)가 그러한 일시적인 제제의 예이다. 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 항혈전증 제제 또는 치료법의 부작용을 감소시키기 위한 적어도 하나의 일시적인 제제의 투여 이전에, 이후에 또는 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 조합은 단일 용기 또는 두 개(또는 그 이상)의 별개의 용기로부터 투여될 수 있다.

[0294] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 점막염을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 점막염의 발생 가능성을 감소시킬 필요가 있는 개체에게 상기 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 상기 개체에서 점막염의 발생 가능성을 감소시키기 위한 방법에 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 점막염은 구강 점막염, 식도 점막염 및 위장관 점막염으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 점막염은 소화 점막염이다.

[0295] 치료받고 있는 모든 암 환자의 대략 절반은 어느 정도의 점막염을 앓고 있는 것으로 생각된다. 예를 들어, 점막염은 실질적으로 두경부 종양을 위한 방사선요법으로 치료된 모든 환자, GI 관을 따라 방사선을 조사받은 모든 환자 및 다른 부위의 종양(예를 들어, 백혈병 또는 림프종)을 위한 방사선요법 및/또는 화학요법으로 치료받은 환자의 대략 40%에서 발생하는 것으로 생각된다. 또한, 점막염은 줄기세포 또는 골수 이식을 위한 제제에서와 같이 골수 파괴(myeloablation)를 목적으로 고 투여량의 화학요법 및/또는 방사선요법으로 치료된 환자에서 매우 일반적인 것으로 생각된다. 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 암을 앓고 있는 개체에서 점막염을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 개체는 두경부암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 림프암, 백혈병 암 및/또는 위장암으로부터 선택되는 암을

않고 있다. 몇몇 실시양태에서, 점막염은 방사선요법 및/또는 화학요법과 관련되어 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학요법은 배금, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메칼로르에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 아자티오프린, 머캅토피린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 에토포시드, 테니포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 포포테칸, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 5-플루오로우라실(5-FU), 루코보린, 메토티렉세이트, 젬시타빈, 탁산, 루코보린, 미토파이신 C, 테가푸르-우라실, 이다루비신, 플루다라빈, 미톡산트론, 이포스파미드 및 독소루비신으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0296] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 적어도 하나의 MMP 억제제, 염증성 사이토카인 억제제, 비만 세포 억제제, NSAID, NO 억제제, 또는 항미생물성 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0297] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 치료 유효량의 벨라페르민 및/또는 팔리페르민을 투여하는 것을 포함한다.

[0298] 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물은 골수로부터 말초 맥관구조 및 조직으로 세포를 동원하기 위한 방법에 유용할 수 있다. 본 출원에서 논의한 바와 같이, 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물 및 조성물은 조혈 줄기세포 및 조혈 전구 세포를 포함하는 조혈 세포를 동원하기 위해 유용하다. 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물은 정상적인 혈액 세포 유형의 동원 체제로서 작용한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 제제는 과립구(예를 들어, 호중구, 호산구, 호염기구), 림프구 및 골수 또는 비장 및 간과 같은 다른 면역 세포 구획으로부터의 단핵구와 같은 성숙 백혈 세포(본 출원에서 백혈구로도 언급될 수 있음)를 동원하기 위한 방법에서 사용된다. 또한, 골수로부터 종양 세포를 동원하기 위한 방법에서 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물을 사용하기 위한 방법이 제공된다. 종양 세포는 암에서 악성 세포(예를 들어, 전이성 암세포인 종양 세포 또는 매우 침습적인 종양 세포)일 수 있다. 이들 종양 세포는 조혈 기원의 세포일 수 있거나, 또는 뼈에 존재하는 다른 기원의 악성 세포일 수 있다.

[0299] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 E-셀렉틴 길항물질은, E-셀렉틴 길항물질을 투여받고, 향후에 동일한 개체(자가 공여자)로 다시 투여되거나, 또는 다른 개체(동종이계 공여자)로 투여되는 개체로부터 수집된(즉, 수확된, 분리된) 조혈 줄기세포 및 전구 세포 및 백혈구(호중구와 같은 과립구를 포함함)와 같은 조혈 세포를 동원하기 위해 유용하다. 조혈 줄기세포 치환 및 조혈 줄기세포 이식은 본 출원에 기재된 바와 같이 및 당해 기술분야에서 다수의 질병(암을 포함함)을 치료하기 위해 성공적으로 사용되어 왔다. 예를 들어, 줄기세포 치환 요법 또는 이식은 고 투여량의 화학요법 및/또는 방사선요법의 투여의 경우 발생하는 것과 같은, 개체의 골수 파괴를 동반한다. 바람직하게는, 동종이계 공여자는 수용자/개체와 충분한 HLA 항원을 공유하여 수용자(즉, 조혈 줄기세포 이식을 받는 개체)에서 숙주 대 이식편 질병의 위험을 최소화한다. 공여자 개체(자가 또는 동종이계)로부터 조혈 세포를 얻는 것은 분리반출법 또는 백혈구 분리반출법에 의해 수행된다. 잠재 공여자 및 수용자의 HLA 유형 분석 및 분리반출법 또는 백혈구 분리반출법은 임상 분야에서 통상적으로 수행되는 방법들이다.

[0300] 비제한적인 예로서, 자가 또는 동종이계 조혈 줄기세포 및 전구 세포는 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 또는 다발성 골수종과 같은 특정 암을 보유하는 수용자 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 동종이계 조혈 줄기세포 및 전구 세포는 예를 들어 급성 백혈병(예를 들어, AML, ALL); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 거핵구증가증/선천적인 혈소판감소증; 재생불량성 빈혈/불응성 빈혈; 가족성 혈구담식성 림프조직구성; 골수형성이상 증후군/다른 골수형성이상 증후군; 골화석증; 발작성 야간혈색소 요증; 및 위스크트-알드리치 증후군을 보유하는 수용자 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 자가 조혈 줄기세포 및 전구 세포에 대한 예시적인 사용은 아미로이드증; 생식 세포 종양(예를 들어, 고환암); 또는 고형 종양을 보유하는 수용자 개체를 치료하는 것을 포함한다. 또한, 동종이계 조혈 줄기세포 이식물이 고형 종양의 치료에 사용하기 위해 연구되어 왔다(참조: 예를 들어, Ueno et al., *Blood* 102: 3829-36 (2003)).

[0301] 본 출원에 개시된 방법의 몇몇 실시양태에서, 개체는 말초 조혈 세포의 공여자는 아니지만, 개체에서 조혈 세포의 동원이 임상적 이점을 제공할 질병, 질환 또는 상태를 보유한다. 달리 표현하면, 이러한 임상적 상황은 자가 조혈 세포 이식과 유사하지만, 동원된 조혈 세포는 제거되지 않고, 향후 동일한 환자, 예를 들어 골수 파괴 요법을 받는 개체에 다시 투여된다. 따라서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 투여함으로써 조혈 세포, 예를 들어 조혈 세포 및 전구 세포 및 백혈구(호중구와 같은 과립구를 포함함)를 동원하기 위한 방법이 제공된다. 조혈 세포 및 전구 세포를 동원하는 것은 염증성 상태를 치료하기 위해, 또는 조직 수복 또는 상처 치유를 위해 유용할 수 있다(참조: 예를 들어, Mimeault et al., *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 82: 252-64 (2007)).

[0302] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 방법은 개체에서 조혈 백혈구(WBC)를 동원하기 위해 유용한데, 상기 방법

은 호중구, 호산구, 림프구, 단핵구, 호염기구와 같은 백혈구의 증가가 임상적 이점을 제공할 질병, 질환 및 상태의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 암환자의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학요법 또는 방사선요법에 기인하는 조혈 결손을 보상하기 위해 호중구 생성을 자극하는 것에 유익하다. 치료될 수 있는 다른 질병, 질환 및 상태는 패혈증과 같은 감염성 질병 및 관련 상태를 포함한다. 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 투여되는 개체가 공여자인 경우, 호중구를 수집하여, 감소된 조혈 기능, 감소된 면역 기능, 감소된 호중구 수, 감소된 호중구 동원, 심한 만성 호중성 백혈구 감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 및 후천성 면역 결핍증을 보유하는 수용자 개체에 투여할 수 있다. 성숙 백혈구의 동원은, 예를 들어 간 이식, 심근경색 또는 사지 허혈 후에, 조직 수복을 개선 또는 증강시키기 위해, 및 맥관 손상과 조직 손상을 최소화 또는 예방하기 위해, 개체에서 유용할 수 있다(참조: 예를 들어, Pelus, *Curr. Opin. Hematol.* 15: 285-92 (2008); Lemoli et al., *Haematologica* 93: 321-24 (2008)).

[0303] 화학식 (I)의 화합물은 조혈 세포를 동원하는 하나 이상의 다른 제제와 함께 사용될 수 있다. 그러한 제제는, 예를 들어, G-CSF; AMD3100 또는 다른 CXCR4 길항물질; GRO- β (CXCL2) 및 N-말단 4-아미노 절단된 형태(SB-251353); IL-8SDF-1 α 펩티드 유사체, CTCE-0021 및 CTCE-0214; 및 SDF1 유사체, Met-SDF-1 β 를 포함한다(참조: 예를 들어, Pelus, 상기 참조 및 본 출원에 인용된 문헌). 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물의 부제 하에서 필요한 것보다 더 낮은 투여량의 GCSF 또는 AMD3100의 투여를 허용할 수 있는 당해 기술분야에서 사용되는 다른 동원제와 함께 투여될 수 있다. 다른 동원제 또는 동원제들과 함께 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 위한 적합한 치료 레지먼은 임상 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0304] 용어, "치료하다" 및 "치료"는 당해 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이 개체의 질병, 질환, 및/또는 상태의 의학적 관리를 포함한다(참조: 예를 들어, Stedman's Medical Dictionary). 일반적으로, 적합한 투여량 및 치료 레지먼은 치료적 및/또는 예방적 이점을 제공하기에 충분한 양으로 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 제공한다. 치료적 처치 및 예방적 또는 방지용 조치 둘 다의 경우, 치료적 및/또는 예방적 이점은, 예를 들어 개선된 임상적 결과를 포함하는데, 이때 목적은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 질환을 둔화 또는 지연(저감)시키는 것, 또는 그러한 질환의 팽창 또는 중증도를 예방 또는 둔화 또는 지연(저감)시키는 것이다. 본 출원에서 논의된 바와 같이, 환자 치료에 따라 야기되는 이로운 또는 바람직한 임상적 결과는 치료하고자 하는 질병, 상태, 및/또는 질환으로부터 유발되거나 야기되는 징후의 감소, 저감, 또는 완화; 징후의 감소된 발생; 개선된 삶의 질; 더 긴 무질병 상태(즉, 개체가 질병의 진단이 이루어지는 기초가 되는 징후를 나타낼 가능성 또는 경향을 감소시키는 것); 질병 정도의 약화; 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태; 질병 진행의 지연 또는 둔화; 질병 상태의 완화 또는 경감; 및 검출가능한 검출가능하지 않은 차도(부분적이든 전체적이든); 및/또는 전체 생존율을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. "치료"는 개체가 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존율과 비교하여 더 장기간의 생존율을 포함할 수 있다.

[0305] 본 출원에 기재된 방법의 몇몇 실시양태에서, 개체는 인간이다. 본 출원에 기재된 방법의 몇몇 실시양태에서, 개체는 비인간 동물이다. 치료될 수 있는 비인간 동물은 포유동물, 예를 들어 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류(예를 들어, 래트, 마우스, 게르빌루스쥐, 햄스터, 흰담비, 래빗), 토끼류, 돼지(예를 들어, 피크, 미소돼지), 말, 개, 고양이, 소 및 기타 가축, 농장 동물 및 동물원 동물을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0306] E-셀렉틴의 활성을 억제함으로써 치료될 수 있는 질병, 질환, 및/또는 상태를 치료 및/또는 예방에서의 본 발명의 화합물의 유용성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 적합한 투여 레지먼을 결정하고 조정하는 것(예를 들어, 투여 당 화합물의 양 및/또는 투여 횟수 및 투여 빈도를 조정하는 것)은 관련 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 수행될 수 있다. 물리적인 조사, 평가 및 임상 징후의 모니터링을 포함하는 진단 방법의 한 또는 임의의 조합, 및 본 출원에 기재된 분석적 테스트 및 방법의 수행은 개체의 질병 상태를 모니터링하기 위해 수행될 수 있다.

[0307] 또한, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 적어도 하나의 추가의 약학적으로 허용가능한 성분을 포함한다.

[0308] 약학적 투여 형태에서, 본 발명의 화합물의 임의의 1종 이상은 약학적으로 허용가능한 유도체, 예를 들어 염의 형태로 투여될 수 있고/있거나, 이는 또는 이들은 또한 단독으로, 및/또는 다른 약학적으로 활성인 화합물과 적합한 회합, 뿐만 아니라 조합으로 사용될 수 있다.

[0309] 유효량 또는 치료 유효량은, 개체에게 단일 투여량으로서 또는 일련의 투여량의 일부로서 투여되는 경우, 하나

적어도 하나의 치료적 효과를 생성하기에 효과적인 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 적어도 1종을 포함하는 약학 조성물의 양을 의미한다. 일반적으로 최적 투여량은 실험 모델 및/또는 임상 시험을 이용하여 결정될 수 있다. 본 출원에 기재된 치료제 각각(예방적 이점을 위해 투여되는 경우도 포함함)을 위한 전임상 및 임상 연구의 디자인 및 실행은 관련 분야의 통상의 기술자의 기술 범위 내에서 잘 이해될 것이다. 치료제의 최적 투여량은 개체의 체질량, 체중, 및/또는 혈액 부피에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 투여량 내에 존재하는 본 출원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물의 양은 개체의 체중 1 kg 당 약 0.01 μg 내지 약 3000 μg 범위일 수 있다. 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 투여량이 몇몇 실시양태에서 사용될 수 있다. 일반적으로, 개체는 치료 또는 예방되는 질병, 질환 및/또는 상태에 적합한 분석법을 이용하여 치료적 유효성에 대해 모니터링될 수 있는데, 이들 분석법은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙할 것이며, 본 출원에 기재되어 있다. 개체에게 투여되는 화합물의 레벨은 생물학적 유체, 예를 들어 혈액, 혈액 분획물(예를 들어, 혈청), 및/또는 소변, 및/또는 개체로부터 유래한 다른 생물학적 샘플 중에서 상기 화합물(또는 상기 화합물의 대사체)의 수준을 결정함으로써 모니터링될 수 있다. 상기 화합물 또는 이의 대사체를 검출하기 위해 당해 기술 분야에서 수행되는 임의의 방법은 치료 레지먼의 과정 중에서 상기 화합물의 레벨을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0310] 본 출원에 기재된 화합물의 투여량은 개체의 상태, 즉 질병의 단계, 질병에 의해 야기되는 징후의 중증도, 일반적인 건강 상태뿐만 아니라 연령, 성별 및 체중 및 의학 분야의 통상의 기술자에게 명백한 다른 요인에 따라 달라질 수 있다. 유사하게, 질병, 질환 및/또는 상태를 치료하기 위한 치료제의 투여량은 의학 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 파라미터에 따라 결정될 수 있다.

[0311] 약학 조성물은 의학 분야의 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같이, 치료하려는 질병, 질환, 및/또는 상태에 따라 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 적합한 투여량 및 적합한 지속기간 및 투여 빈도는 환자의 상태, 환자의 질병의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태 및 투여 방법을 포함하는 본 출원에 논의된 바와 같은 요인들에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적합한 투여량(또는 유효 투여량) 및 치료 레지먼은 치료적 및/또는 예방적 이점(예를 들어, 더 빈번하고 완전한 또는 부분적인 차도, 또는 더 장기적인 무질병 및/또는 전체적인 생존율, 또는 앞에서 상세히 기재한 바와 같이 징후 중증도의 감소 또는 다른 이점과 같은 개선된 임상적 결과)을 제공하기에 충분한 양으로 본 출원에 기재된 바와 같은 조성물(들)을 제공한다.

[0312] 본 출원에 기재된 약학 조성물은 투여가 필요한 환자에게 상기 화합물의 유효량을 효과적으로 전달하는 몇몇 투여 경로 중 임의의 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로의 비제한적인 예는 국소, 경구, 비강, 척추강내, 장, 볼, 설하, 경피, 직장, 질, 안내, 결막하, 설하 투여, 및 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 해면체내, 외요도구내, 및 요도내 주사 및/또는 주입을 포함하는 비경구 투여를 포함한다.

[0313] 본 출원에 기재된 약학 조성물은 예를 들어 멸균 수성 또는 멸균 비수성 용액, 현탁액, 또는 에멀전일 수 있고, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제(즉, 활성 성분의 활성을 방해하지 않는 비독성 물질)를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 예를 들어 고체, 액체, 또는 기체(에어로졸) 형태일 수 있다. 대안적으로, 본 출원에 기재된 조성물은 예를 들어 동결건조제로서 제형화될 수 있거나, 또는 본 출원에 기재된 화합물은 당해 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 리포솜 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 약학 조성물은 생물학적으로 활성 또는 비활성일 수 있는 적어도 하나의 추가의 약학적으로 허용가능한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 그러한 성분의 비제한적인 예는 완충용액(예를 들어, 중성 완충 염수 또는 인산염 완충 염수), 탄수화물(예를 들어, 만노스, 수크로오스 또는 텍스트란), 만니톨, 단백질, 폴리펩티드, 아미노산(예를 들어, 글리신), 항산화제, 킬레이팅제(예를 들어, EDTA 및 글루타치온), 안정화제, 염료, 향미제, 현탁제, 및 보존제를 포함한다.

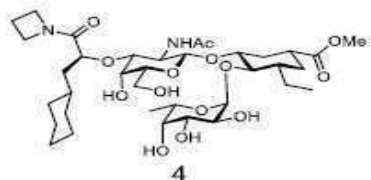
[0314] 조성물 내에서 사용하기 위해 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 부형제 또는 담체는 본 출원에 기재된 조성물 내에 사용할 수 있다. 치료적 용도를 위한 부형제는 널리 알려져 있으며, 예를 들어 문헌(참조: *Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))에 기재되어 있다. 일반적으로, 부형제의 유형은 투여 모드뿐만 아니라 활성 성분(들)의 화학적 조성물에 기초하여 선택될 수 있다. 조성물은 특정 투여 모드를 위해 제형화될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 약학 조성물은 물, 염수, 알코올, 지방, 왁스, 및 완충 용액을 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여를 위해, 약학 조성물은, 예를 들어 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 카올린, 글리세린, 전분 텍스트린, 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 및 마그네슘 카르보네이트와 같은, 상기한 성분, 부형제 및 담체 중 임의의 것으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 추가로 포함할 수 있다.

- [0315] 약학 조성물(예를 들어, 경구 투여를 위한, 또는 주사에 의한 전달을 위한)은 액체 형태일 수 있다. 액체 조성물은, 예를 들어 적어도 하나의 하기 성분을 포함할 수 있다: 주사용수, 염수 용액, 예를 들어 생리 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로 작용할 수 있는 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매와 같은 희석액; 항박테리아제; 항산화제; 킬레이팅제; 완충용액 및 염화나트륨 또는 텍스트로오스와 같은 긴장성의 조절을 위한 제제. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 투여 바이알 내에 포함될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 생리 식염수를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 주사 가능한 조성물이고, 몇몇 실시양태에서 주사 가능한 조성물은 멸균 조성물이다.
- [0316] 경구 제제를 위해, 본 발명의 적어도 1종의 화합물은 단독으로, 또는 정제, 분말, 과립 및/또는 캡슐을 제조하기에 적합한 적어도 하나의 첨가제와 함께 사용될 수 있는데, 상기 첨가제는 통상적인 첨가제, 붕해제, 활택제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 착색제 및 향미제로부터 선택된 것이다. 상기 약학 조성물은 위 환경의 낮은 pH로부터 활성 성분의 보호 및/또는 장용 코팅을 위해 제공될 수 있는 적어도 하나의 완충제를 포함하도록 제형화될 수 있다. 약학 조성물은, 예를 들어 액상, 고상 또는 반고상 제제 내에 및/또는 장용 코팅과 함께 적어도 하나의 향미제를 이용하여 경구 전달을 위해 제형화될 수 있다.
- [0317] 경구 제제는 활성 화합물 또는 생물학적으로 분말화된 담체와 함께 활성 화합물을 포함할 수 있는 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 유사한 담체 및 희석제는 압축 정제를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐은 임의의 시간 기간에 걸쳐 활성 성분의 연속적인 방출을 제공하는 지속 방출 제품으로 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고, 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅되거나, 또는 위장관 내에서 선택적인 붕해를 위해 장용 코팅될 수 있다.
- [0318] 약학 조성물은 지속 방출 또는 느린 방출을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 널리 알려진 기술을 이용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 경구, 직장 또는 피하 이식에 의해, 또는 원하는 타겟 부위에서의 이식에 의해 투여될 수 있다. 지속 방출 제제는 담체 매트릭스 내에 분산된 및/또는 속도 조절 멤브레인에 의해 둘러싸인 수용기 내에 함유된 활성 치료제를 함유할 수 있다. 그러한 제제 내에서 사용하기 위한 부형제는 생체 적합성이고, 또한 생분해성일 수 있고; 상기 제제는 활성 성분 방출의 상대적으로 일정한 수준을 제공할 수 있다. 지속 방출 제제 내에 함유된 활성 치료제의 양은 이식 부위, 방출 속도 및 예상된 방출 지속 시간, 치료 또는 예방하려는 상태의 성질에 따라 달라진다.
- [0319] 본 출원에 기재된 약학 조성물은 유화 베이스 또는 수용성 베이스와 같은 여러 가지 베이스와 혼합함으로써 좌약으로서 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 흡입에 의해 투여될 수 있는 에어로졸 제제로서 제조될 수 있다. 약학 조성물은 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같은 가압된 허용가능한 분사제로 제형화될 수 있다.
- [0320] 본 발명의 화합물 및 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물은 국소적으로(즉, 경피 투여에 의해) 투여될 수 있다. 국소 제제는 경피 패치, 연고, 페이스트, 로션, 크림, 젤 등의 형태일 수 있다. 국소 제제는 하나 이상의 투과 제제 또는 증강제(투과 증강제로도 불림), 증점제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제를 포함할 수 있다. 물리적 투과 증강제는 예를 들어, 이온삼투요법과 같은 전기영동, 초음파의 이용(또는 "포노포레시스") 등을 포함한다. 화학적 투과 증강제는 치료제의 투여 이전에, 함께 또는 직후에 투여되는 제제인데, 이들은 피부, 특히 각질층의 투과성을 증가시켜 피부를 통한 약물의 증강된 투과를 제공한다. 추가의 화학적 및 물리적 투과 증강제는 예를 들어 문헌[참조: Transdermal Delivery of Drugs, A. F. Kydonieus (ED) 1987 CRL Press; Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995); Lenneräs et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 54:499-508 (2002); Karande et al., *Pharm. Res.* 19:655-60 (2002); Vaddi et al., *Int. J. Pharm.* 91:1639-51 (2002); Ventura et al., *J. Drug Target* 9:379-93 (2001); Shokri et al., *Int. J. Pharm.* 228 (1-2): 99-107 (2001); Suzuki et al., *Biol. Pharm. Bull.* 24: 698-700 (2001); Alberti et al., *J. Control Release* 71:319-27 (2001); Goldstein et al., *Urology* 57:301-5 (2001); Kijavainen et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 10:97-102 (2000); 및 Tenjarla et al., *Int. J. Pharm.* 192:147-58 (1999)]에 기재되어 있다.
- [0321] 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 단위 투여량, 예를 들어 경구 투여량 또는 주사 가능한 투여량을 포함하는 복장이 제공된다. 그러한 키트는 단위 투여량을 포함하는 용기, 관심 있는 병리학적 상태를 치료함에 있어서 치료제의 용도 및 이에 수반되는 이점을 기재한 정보 패키지 인서트, 및/또는 임의로 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 전달을 위한 도구 또는 장치를 포함할 수 있다.

[0322] 실시예

[0323] 실시예 1: 화합물 11

[0324] **화합물 2:** 무수 DMF(3 mL) 중의 화합물 1(0.19 g, 0.26 mmole)(WO 2013096926에 기재된 제제) 및 DIPEA(0.1 mL)의 슬러리에 실온에서 15분에 걸쳐 무수 DMF(1 mL) 중의 1-[(1-옥소-2-프로피닐)옥시]-2,5-피롤리딘디온(프로파길산 NHS 에스테르)(57 mg, 0.34 mmole) 용액을 적가하였다. 생성된 용액은 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축하였다. 잔류물은 콤비-플래시[EtOAc/(MeOH/물, 6/1, v/v), 9/1 - 3/7, v/v]에 의해 분리하여 밝은 갈색 고체(0.14 g, 69%)로 표제의 화합물을 얻었다. MS: $C_{37}H_{59}N_3O_{15}$ 에 대한 이론치 = 785.3, 실측치 ES-포지티브 m/z = 808.3($M+Na^+$), ES-네거티브 m/z = 784.4($M-1$).

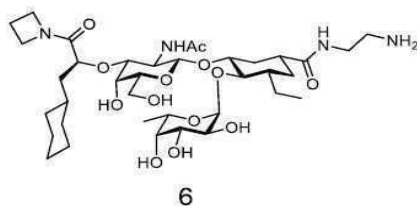


[0325]

[0326] **화합물 4:** 무수 DMF(15 mL) 중의 화합물 3(WO 2013096926에 기재된 제제)(2.5 g, 3.54 mmole) 및 DIPEA(1.2 mL, 7.08 mmole)의 용액에 TBTU(1.7 g, 5.31 mmole)를 0°C에서 첨가하고, 상기 용액을 20분 동안 교반하였다. 아제티딘(0.85 mL, 35.4 mmole)을 첨가하고, 생성된 용액은 온도를 점진적으로 실온까지 증가시키면서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 상기 용액은 감압 하에서 농축하였다. 반응 혼합물은 콤비-플래시(EtOAc/MeOH, 4/1-2/3, v/v)로 분리하여 화합물 4(1.17 g, 1.57 mmole, 44%) 및 락톤 부산물 화합물 5(0.88 g, 1.28 mmole, 36%)를 얻었다.

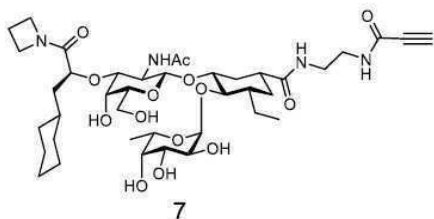
[0327] **화합물 4:** 화합물 5(0.88 g, 1.28 mmol)는 무수 DMF(5 mL) 중에 용해하였다. 아제티딘(0.5 mL)을 첨가하고, 이어서 생성된 용액을 50°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액은 농축하고 고 진공 하에서 건조하여 화합물 4(0.93 g, 1.25 mmole, 98%)를 얻었다.

1H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.92(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.79(q, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 4.43(넓은 d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24(q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.15(q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01(d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.80(m, 3H), 3.76(dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.51(m, 8H), 3.42(m, J = 7.7, 4.4 Hz, 2H), 3.21(t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.39(넓은 t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.09(m, 3H), 1.95(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.69 - 1.35(m, 7H), 1.35 - 0.93(m, 10H), 0.93 - 0.58(m, 6H). MS: $C_{35}H_{46}N_2O_{14}$ 에 대한 이론치 = 785.3, 실측치 ES-포지티브 m/z = 767.3($M+Na^+$), ES-네거티브 m/z = 743.4($M-1$).



[0328]

[0329] **화합물 6:** 에틸렌디아민(10 mL) 중의 화합물 4(0.93 g, 1.25 mmole)의 용액은 60°C에서 하룻밤 교반하였다. 상기 용액은 감압 하에서 농축하고, 잔류물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH, 1/2, v/v)로 직접 정제하여 밝은 황색 겔(0.9 g, 1.16 mmole, 91%)로 화합물 6을 수득하였다. MS: $C_{37}H_{64}N_4O_{13}$ 에 대한 이론치 = 772.4, 실측치 ES-포지티브 m/z = 773.4($M+H^+$).

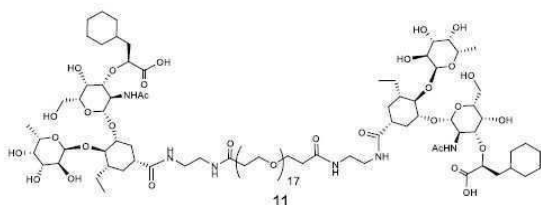


[0330]

[0331] **화합물 7:** 무수 DMF(3 mL) 중의 화합물 6(0.22 g, 0.28 mmole) 및 3방울의 DIPEA의 용액은 0℃로 냉각하였다. 프로파길산 NHS 에스테르(57 mg, 0.34 mmole)를 서서히 첨가하였다. 생성된 용액은 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액은 감압 하에서 농축하고, 잔류물은 콤비-플래시 [EtOAc/(MeOH/물, 6/1, v/v), 1/9-2/8, v/v]에 의해 직접 정제하였다. 생성물은 동결건조하여 회색 고체(0.12 g, 0.15 mmole, 54%)로서 화합물 7을 얻었다. MS: $C_{40}H_{64}N_4O_{13}$ 에 대한 이론치 = 824.4, 실측치 ES-포지티브 m/z = 847.3($M+Na^+$).

[0332] **화합물 9:** 무수 DMF(1 mL) 중의 화합물 1(0.12 g, 0.16 mmole) 및 DIPEA(0.1 mL)의 용액에 무수 DMF(1 mL) 중의 아지도아세트산-NHS 에스테르(화합물 8)(39 mg, 0.2 mmole)을 실온에서 10분 동안 적가하였다. 생성된 용액은 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축하고, 잔류물은 [Detach/(MeOH/물, 6/1, v/v), 9/1 - 2/8, v/v]을 이용하여 용출하는 콤비-플래시로 정제하였다. 이어서 생성물을 수집하고, 동결건조하여 백색 고체(0.11 g, 0.13 mmole, 81%)로서 화합물 9를 얻었다. MS: $C_{37}H_{59}N_3O_{15}$ 에 대한 이론치 = 816.4, 실측치 ES-포지티브 m/z = 838.7($M+Na^+$), ES-네거티브 m/z = 814.7($M-H$).

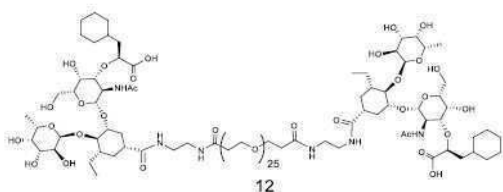
[0333] **화합물 11:** DMSO(2 mL) 중의 PEG-17 비스-NHS 에스테르(화합물 10)(0.2 g, 0.19 mmol)의 용액에 무수 DMSO(2 mL) 중의 화합물 1(0.4 g, 0.56 mmole) 및 DIPEA(0.2 mL)의 용액은 실온에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액은 하룻밤 교반하였다. 용액은 증류수를 12시간 마다 교환하면서 투석 튜브 MWCO 1000을 이용하여 3일 동안 증류수에 대해 투석하였다. 튜브 내의 용액을 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(0.32 g, 0.14 mmole, 77%)로 화합물 11을 얻었다.



[0334] 1H NMR(400 MHz, 중수) δ 5.02(d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.90(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.52(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97(넓은 t, 2H), 3.86 - 3.74(m, 16H), 3.73 - 3.59(m, 62H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 3.34-3.26(m, 10H), 2.50(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.31(넓은 t, 2H), 2.12(m, 2H), 2.04(s, 6H), 1.90 - 1.79(m, 4H), 1.78 - 1.38(m, 14H), 1.37 - 1.26(m, 14H), 1.25 - 1.08(m, 14H), 0.98 - 0.79(m, 10H). MS: $C_{106}H_{188}N_8O_{47}$ 에 대한 이론치 = 2297.2, 실측치 MALDI-TOF m/z = 2321, ($M+Na^+$).

[0335]
[0336] 실시예 2: 화합물 12

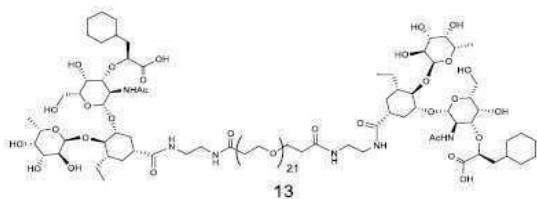
[0337] **화합물 12:** 화합물 1 및 PEG-25 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



[0338] 1H NMR(400 MHz, 중수) δ 5.03(d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.91(q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.53(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98(넓은 t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92-3.86(m, 6H), 3.81 - 3.79(m, 2H), 3.78 - 3.74(m, 4H), 3.72 - 3.66(m, 100H), 3.56(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 - 3.40(m, 2H), 3.37-3.25(m, 10H), 2.53 - 2.49(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.31(m, 2H), 2.16 - 2.13(m, 2H), 2.05(s, 6H), 1.86 - 1.84(m, 4H), 1.76 - 1.65(m, 4H), 1.63 - 1.44(m, 10H), 1.41 - 1.29(m, 14H), 1.27 - 1.12(m, 14H), 0.94 - 0.89(m, 4H), 0.87 - 0.84(t, J = 7.2 Hz, 6H). MS: $C_{122}H_{220}N_8O_{55}$ 에 대한 이론치 = 2649; 실측치 MALDI-TOF m/z = 2672($M+Na^+$).

[0339]
[0340] 실시예 3: 화합물 13

[0341] **화합물 13:** 화합물 1 및 PEG-21 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



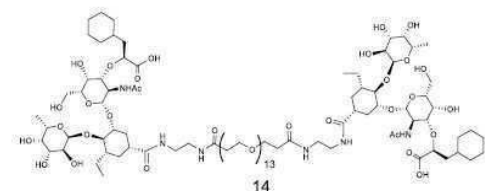
[0342]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 중수) δ 5.03(d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.91(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98(넓은 t, 2H), 3.91-3.86(m, 6H), 3.81 - 3.79(m, 4H), 3.78 - 3.74(m, 4H), 3.72(m, 4H), 3.71 - 3.66(m, 78H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.47(m, 2H), 3.35-3.27(m, 10H), 2.53-2.49(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.31(넓은 t, 2H), 2.16 - 2.13(m, 2H), 2.05(s, 6H), 1.86 - 1.84(m, 4H), 1.76 - 1.65(m, 4H), 1.63 - 1.47(m, 8H), 1.38 - 1.29(m, 14H), 1.27 - 1.22(m, 8H), 1.18 - 1.12(m, 6H), 0.94 - 0.89(m, 4H), 0.87 - 0.84(t, J = 7.2 Hz, 6H). MS: $\text{C}_{114}\text{H}_{204}\text{N}_6\text{O}_{51}$ 에 대한 이론치 = 2473.3; 실측치 MALDI-TOF m/z = 2496($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0343]

[0344] 실시예 4: 화합물 14

[0345] **화합물 14:** 화합물 1 및 PEG-13 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



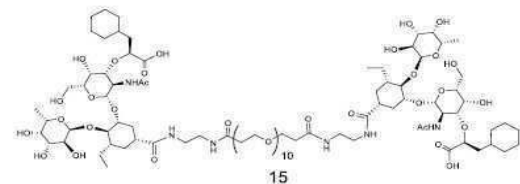
[0346]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 중수) δ 5.06(d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.94(q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.56(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02(넓은 s, 2H), 3.94-3.90(m, 6H), 3.84(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.76(m, 6H), 3.72-3.70(m, 50H), 3.59(넓은 t, 2H), 3.49(m, 2H), 3.38-3.33(m, 10H), 2.54(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.34(넓은 t, 2H), 2.19 - 2.17(m, 2H), 2.09(s, 6H), 1.90 - 1.87(m, 4H), 1.79 - 1.71(m, 4H), 1.69 - 1.58(m, 8H), 1.56(m, 2H), 1.51(m, 4H), 1.43 - 1.36(m, 4H), 1.35 - 1.33(m, 6H), 1.27 - 1.17(m, 8H), 1.00 - 0.91(m, 4H), 0.90 - 0.88(t, J = 7.4 Hz, 6H). MS: $\text{C}_{98}\text{H}_{172}\text{N}_6\text{O}_{43}$ 에 대한 이론치 = 2121.1; 실측치 MALDI-TOF m/z = 2144($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0347]

[0348] 실시예 5: 화합물 15

[0349] **화합물 15:** 화합물 1 및 PEG-10 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



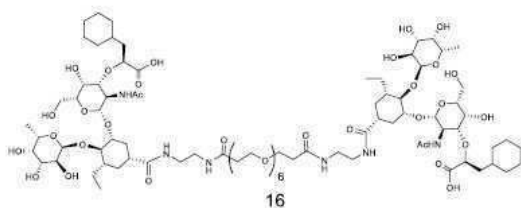
[0350]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 중수) δ 5.06(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.94(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.56(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02(넓은 s, 2H), 3.95-3.90(m, 6H), 3.84(m, 2H), 3.79(m, 4H), 3.75(m, 6H), 3.72(m, 30H), 3.70(넓은 s, 10H), 3.58(넓은 t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51(m, 2H), 3.38-3.35(m, 6H), 3.34-3.31(m, 4H), 2.54(t, 4H), 2.34(넓은 t, 2H), 2.19 - 2.17(m, 2H), 2.09(s, 6H), 1.90 - 1.87(m, 4H), 1.79 - 1.66(m, 4H), 1.63 - 1.55(m, 8H), 1.53 - 1.49(m, 2H), 1.41(q, J = 12.0 Hz, 4H), 1.37 - 1.32(m, 8H), 1.27(넓은 d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 - 1.17(m, 8H), 0.98 - 0.93(m, 4H), 0.90 - 0.88(t, J = 7.4 Hz, 6H). MS: $\text{C}_{92}\text{H}_{180}\text{N}_6\text{O}_{40}$ 에 대한 이론치 = 1989.0; 실측치 MALDI-TOF m/z = 2013($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0351]

[0352] 실시예 6: 화합물 16

[0353] **화합물 16:** 화합물 1 및 PEG-9 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



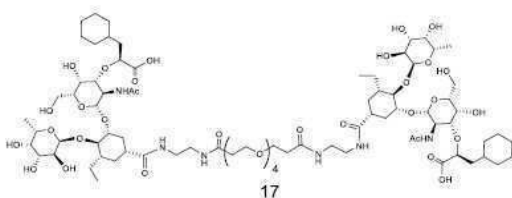
[0354]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 7.82(m, 2H), 6.83(d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.91(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.79(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.39(d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.96 – 3.83(m, 4H), 3.81(d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.71(m, 4H), 3.71 – 3.47(m, 34H), 3.47 – 3.31(m, 4H), 3.31 – 3.07(m, 10H), 2.39(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.19(t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.03(넓은 d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93(s, 6H), 1.73(넓은 d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.68 – 1.34(m, 16H), 1.34 – 1.15(m, 4H), 1.15 – 0.91(m, 14H), 0.91 – 0.65(m, 10H). MS: $\text{C}_{84}\text{H}_{144}\text{N}_6\text{O}_{36}$ 에 대한 이론치 = 1812.9; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1812.8(M-1).

[0355]

[0356] 실시예 7: 화합물 17

[0357] **화합물 17:** 화합물 1 및 PEG-4 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



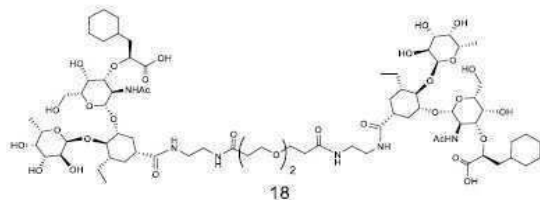
[0358]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.91(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.80(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.40(넓은 d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 – 3.84(m, 4H), 3.82(d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.76(dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.57(m, 12H), 3.55(m, J = 3.1 Hz, 14H), 3.42(m, J = 7.5, 4.5 Hz, 4H), 3.30 – 3.09(m, 10H), 2.39(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.20(넓은 t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.03(m, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94(s, 6H), 1.73(넓은 d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.67 – 1.33(m, 16H), 1.33 – 0.93(m, 20H), 0.89 – 0.67(m, 10H). MS: $\text{C}_{80}\text{H}_{136}\text{N}_6\text{O}_{34}$ 에 대한 이론치 = 1724.9; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1724.8(M-1).

[0359]

[0360] 실시예 8: 화합물 18

[0361] **화합물 18:** 화합물 1 및 PEG-2 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



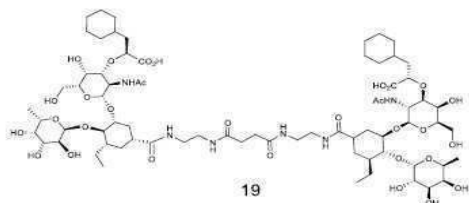
[0362]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.91(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.79(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.40(넓은 d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.01 – 3.84(m, 4H), 3.81(d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.76(dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.55(m, 14H), 3.52(s, 4H), 3.42(m, J = 6.0 Hz, 4H), 3.28 – 3.06(m, 10H), 2.38(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.19(넓은 t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.03(m, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94(s, 6H), 1.73(m, J = 12.5 Hz, 4H), 1.67 – 1.33(m, 16H), 1.33 – 0.92(m, 20H), 0.92 – 0.60(m, 10H). MS: $\text{C}_{76}\text{H}_{128}\text{N}_6\text{O}_{32}$ 에 대한 이론치 = 1636.8; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1636.7(M-1).

[0363]

[0364] 실시예 9: 화합물 19

[0365] **화합물 19:** 화합물 1 및 숙신산 비스-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



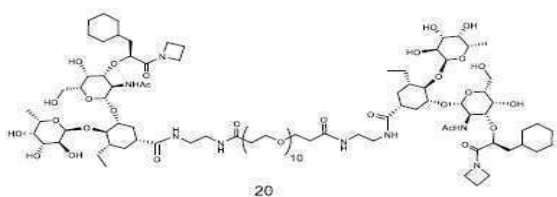
[0366]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.91(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.80(q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.41(넓은 d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.88(m, 2H), 3.81 – 3.74(m, 6H), 3.73-3.65(m, 6H), 3.64-3.56(m, 6H), 3.45(넓은 t, 2H), 3.33(넓은 d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.20(m, *J* = 11.4, 10.3 Hz, 10H), 2.39(s, 4H), 2.19(m, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.02(m, 2H), 1.94(s, 6H), 1.84 – 1.69(m, 4H), 1.51(m, *J* = 65.3, 30.1, 14.0 Hz, 14H), 1.26(q, *J* = 12.5 Hz, 6H), 1.09(m, *J* = 28.4, 8.7 Hz, 14H), 0.94 – 0.64(m, 10H). MS: C₇₂H₁₂₀N₈O₃₀ 에 대한 이론치 = 1548.8; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1548.67(M-1).

[0367]

[0368] 실시예 10: 화합물 20

[0369] **화합물 20:** 무수 DMF(0.2 mL) 중의 화합물 15(12.4 mg, 6.23 μmole) 및 DIPEA(11 μL, 62.3 μmole)의 용액은 0℃로 냉각하고, TBTU(12 mg, 37.8 μmole)를 첨가하였다. 생성된 용액은 10분 동안 교반하였다. 아제티딘(8.4 μL, 124.6 μmole)을 첨가하고, 생성된 용액은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 부분을 수집하고, 증발건조하고, 최소량의 증류수 중에 재용해시키고, 이어서 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(6.3 mg, 49%)로 화합물 20을 얻었다.



[0370]

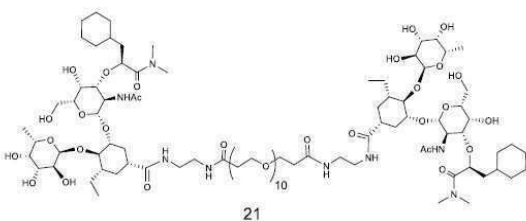
¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.32(s, 2H), 8.23(d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.92(넓은 d, 2H), 4.79(q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.42(m, 2H), 4.23(q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.14(q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.06 – 3.79(m, 6H), 3.76(dd, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.66(m, *J* = 15.1, 13.8, 8.6 Hz, 8H), 3.57(m, *J* = 8.0 Hz, 46H), 3.41(m, 4H), 3.21(m, *J* = 14.4, 12.2 Hz, 10H), 2.45 – 2.34(t, 4H), 2.22(m, *J* = 12.9 Hz, 6H), 2.02(m, 2H), 1.94(s, 6H), 1.74(넓은 d, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.68 – 1.33(m, 14H), 1.26(m, *J* = 11.1 Hz, 6H), 1.15 – 0.95(m, 16H), 0.95 – 0.64(m, 10H). MS: C₉₈H₁₇₀N₈O₃₈ 에 대한 이론치 = 2067; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1033.6((M-1)/2).

[0371]

[0372] 하기 화합물들은 유사한 방식으로 제조하였다:

[0373] 실시예 11: 화합물 21

[0374] **화합물 21:** 화합물 15 및 디메틸아민으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



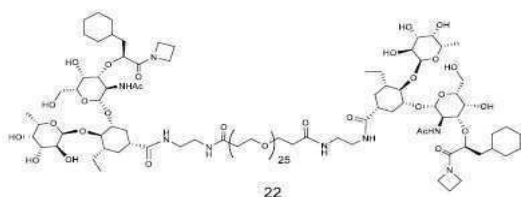
[0375]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.33(s, 6H), 4.93(넓은 s, 2H), 4.80(q, 2H), 4.42(넓은 d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.89(넓은 s, 2H), 3.77(dd, J = 10.9 Hz, 2H), 3.74 – 3.49(m, 54H), 3.42(넓은 s, 4H), 3.21(m, J = 14.5, 12.4 Hz, 10H), 2.95(s, 6H), 2.83(s, 6H), 2.41(넓은 t, 4H), 2.21(넓은 t, 2H), 2.05(m, 2H), 1.97(s, 6H), 1.73(m, 6H), 1.67 – 1.36(m, 12H), 1.36 – 0.96(m, 20H), 0.80(d, J = 38.2 Hz, 10H). MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{170}\text{N}_8\text{O}_{38}$ 에 대한 이론치 = 2043.0; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1066.8((M+포름산-1)/2).

[0376]

[0377] 실시예 12: 화합물 22

[0378] **화합물 22:** 화합물 12 및 아제티딘으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



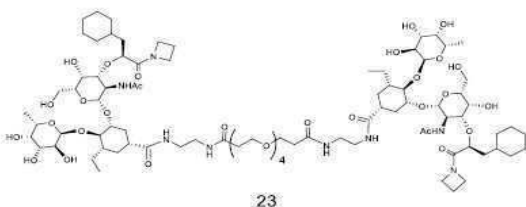
[0379]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.33(s, 2H), 4.92(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.79(q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.42(넓은 d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.24(q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15(q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.96(m, J = 25.2, 9.1 Hz, 4H), 3.86(넓은 s, 2H), 3.77(dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 2H), 3.73 – 3.47(m, 114H), 3.42(m, J = 7.8, 4.6 Hz, 4H), 3.20(m, J = 22.8, 8.6 Hz, 10H), 2.41(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.35 – 2.13(m, 6H), 2.04(m, J = 10.8 Hz, 2H), 1.95(s, 6H), 1.75(넓은 d, J = 12.7 Hz, 4H), 1.68 – 1.35(m, 16H), 1.35 – 0.94(m, 20H), 0.94 – 0.67(m, 10H). MS: $\text{C}_{128}\text{H}_{230}\text{N}_8\text{O}_{53}$ 에 대한 이론치 = 2727.5; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1409.3((M+포름산-1)/2).

[0380]

[0381] 실시예 13: 화합물 23

[0382] **화합물 23:** 화합물 17 및 아제티딘으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



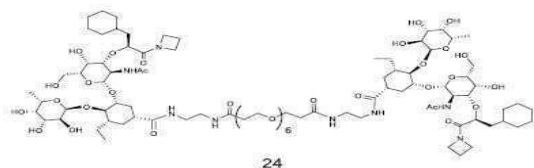
[0383]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.28(넓은 s, 2H), 8.23(넓은 d, 2H), 4.91(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.78(q, J = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 4.41(넓은 d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.23(q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14(q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.80(m, 8H), 3.76(dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.58(m, 16H), 3.55(d, J = 3.0 Hz, 12H), 3.41(m, J = 7.7, 4.4 Hz, 4H), 3.30 – 3.10(m, 10H), 2.40(t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.34 – 2.12(m, 6H), 2.03(m, J = 7.1 Hz, 2H), 1.94(s, 6H), 1.74(넓은 d, J = 12.7 Hz, 4H), 1.67 – 1.33(m, 14H), 1.33 – 1.16(m, 8H), 1.16 – 0.95(m, 14H), 0.95 – 0.64(m, 10H). MS: $\text{C}_{86}\text{H}_{146}\text{N}_8\text{O}_{32}$ 에 대한 이론치 = 1803.0; 실측치 ES-포지티브 m/z = 1826.8(M+Na⁺).

[0384]

[0385] 실시예 14: 화합물 24

[0386] **화합물 24:** 화합물 16 및 아제티딘으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



[0387]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.92(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.79(q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.42(m, 2H), 4.24(q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.14(q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96(m, *J* = 24.9, 8.9 Hz, 8H), 3.80 – 3.48(m, 36H), 3.42(m, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 4H), 3.19(m, *J* = 23.4, 8.5 Hz, 10H), 2.40(t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.32 – 2.10(m, 8H), 2.02(m, 2H), 1.94(s, 6H), 1.74(넓은 d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.67 – 1.34(m, 14H), 1.24(m, *J* = 11.2 Hz, 8H), 1.16 – 0.94(m, 14H), 0.94 – 0.64(m, 10H). MS: C₃₀H₁₅₄N₈O₃₄ 에 대한 이론치 = 1891.0; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1935.9(M+포름산-1).

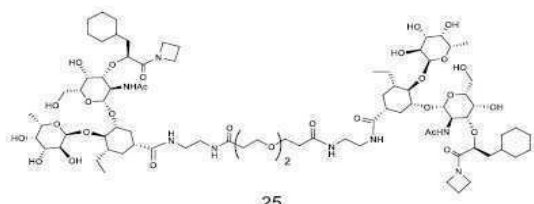
[0388]

[0389]

실시예 15: 화합물 25

[0390]

화합물 25: 화합물 18 및 아제티딘으로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



25

[0391]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.23(d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.91(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.78(q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.41(넓은 d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.23(q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.14(q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.95(m, *J* = 24.6, 8.8 Hz, 8H), 3.76(dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.55(m, 14H), 3.53(s, 4H), 3.41(m, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 4H), 3.19(m, *J* = 13.5, 10.9 Hz, 12H), 2.39(t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.21(m, *J* = 16.1, 8.8 Hz, 6H), 2.02(m, 2H), 1.94(s, 6H), 1.74(넓은 d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.67 – 1.33(m, 14H), 1.33 – 0.93(m, 22H), 0.93 – 0.62(m, 10H). MS: C₆₂H₁₃₈N₈O₃₀ 에 대한 이론치 = 1714.9; 실측치 ES-포지티브 *m/z* = 1737.8(M+Na⁺).

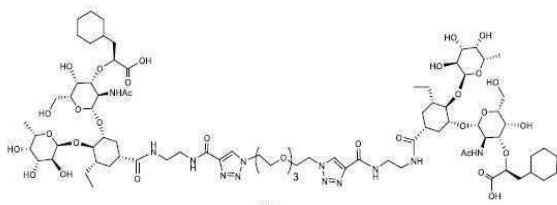
[0392]

[0393]

실시예 16: 화합물 27

[0394]

화합물 27: 탈이온수(2 mL) 중의 화합물 2(72 mg, 91 μmole) 및 화합물 26(아지도-PEG3-아지드)(9.3 mg, 38 μmole)의 혼합물에 CuSO₄-THPTA(0.04M)(0.5 mL) 및 아스코르브산나트륨(38 mg, 0.19 mmole) 용액을 연속 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물은 고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 HPLC로 정제하였다. 생성물은 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(3.0 mg, 4%)로서 화합물 27을 얻었다.



27

[0395]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.27(s, 2H), 8.22(s, 2H), 4.88(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.78(q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.53(t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 4.39(넓은 d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.94 – 3.80(m, 8H), 3.80 – 3.72(m, 4H), 3.72 – 3.64(m, 4H), 3.60(m, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.54 – 3.31(m, 18H), 3.31 – 3.09(m, 4H), 2.16(넓은 t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.01(m, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.90(s, 6H), 1.80 – 1.30(m, 20H), 1.22(m, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.16 – 0.87(m, 18H), 0.78(m, *J* = 23.1, 10.9 Hz, 4H), 0.63(t, *J* = 7.3 Hz, 6H). MS: C₈₂H₁₃₄N₁₂O₃₃ 에 대한 이론치 = 1814.9; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1814.7(M-1).

[0396]

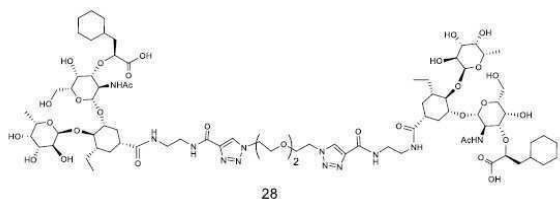
[0397]

하기 화합물들은 유사한 방식으로 제조하였다:

[0398]

실시예 17: 화합물 28

[0399] **화합물 28:** 화합물 2 및 아지도-PEG2-아지드로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



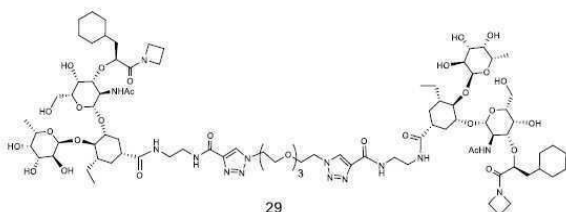
[0400]

^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.23(s, 2H), 4.87(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.77(q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.50(t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.37(넓은 d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87(넓은 d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.82 – 3.71(m, 8H), 3.71 – 3.63(m, 4H), 3.63 – 3.53(m, 4H), 3.50(m, 6H), 3.46 – 3.32(m, 8H), 3.32 – 3.23(m, 2H), 3.23 – 3.09(m, 2H), 2.17(넓은 t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.10 – 1.97(m, 2H), 1.89(s, 6H), 1.82 – 1.30(m, 20H), 1.21(d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.16 – 0.87(m, 18H), 0.79(dt, J = 22.3, 10.7 Hz, 4H), 0.62(t, J = 7.4 Hz, 6H). MS: $\text{C}_{80}\text{H}_{130}\text{N}_{12}\text{O}_{32}$ 에 대한 이론치 = 1770.8; 실측치 ES-네거티브 m/z = 1769.7(M-1).

[0401]

[0402] 실시예 18: 화합물 29

[0403] **화합물 29:** MeOH(3 mL) 및 증류수(0.3 mL)의 용액 중의 화합물 7(46 mg, 56 μmole) 및 화합물 26(아지도-PEG3-아지드)(5.6 mg, 23 μmole)의 용액에 $\text{CuSO}_4\text{-THPTA}$ (0.04M)(0.3 mL)의 용액 및 나트륨 아스코르베이트(23 mg, 0.12 mmole)를 연속적으로 첨가하였다. 생성된 용액은 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응을 완결시키기 위해, 다른 세트의 촉매를 첨가하여, 반응을 추가로 6시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후, 용액은 고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 수집하고, 증발건조시키고, 최소량의 증류수에 재용해시키고, 이어서 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(25.2 mg, 13.3 μmole , 57%)로 화합물 29를 얻었다.



[0404]

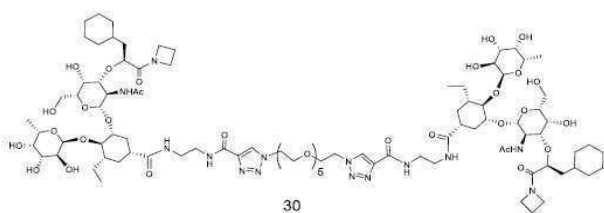
^1H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.28(s, 2H), 4.88(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.77(q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.53(t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.38(넓은 d, 2H), 4.23(q, J = 7.7 Hz, 2H), 4.13(q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07 – 3.87(m, 6H), 3.82(t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.79 – 3.63(m, 8H), 3.63 – 3.55(m, 6H), 3.55 – 3.32(m, 14H), 3.32 – 3.10(m, 4H), 2.33 – 2.08(m, 8H), 2.02(m, 2H), 1.89(s, 6H), 1.81 – 1.31(m, 18H), 1.22(m, J = 11.6 Hz, 6H), 1.17 – 0.90(m, 14H), 0.90 – 0.68(m, 4H), 0.63(t, J = 7.3 Hz, 6H). MS: $\text{C}_{88}\text{H}_{144}\text{N}_{14}\text{O}_{31}$ 에 대한 이론치 = 1893.0; 실측치 ES-포지티브 m/z = 969.5(M/2+ Na^+).

[0405]

[0406] 하기 화합물들은 유사한 방식으로 제조하였다:

[0407] 실시예 19: 화합물 30

[0408] **화합물 30:** 화합물 7 및 아지도-PEG5-아지드로부터 유사한 방식으로 제조하였다.



[0409]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.33(s, 2H), 4.88(d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.77(q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.55(t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 4.39(m, 2H), 4.22(q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.13(q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.00(넓은 d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.93(q, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.85(t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.74(dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 2H), 3.70(넓은 d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.62(m, 4H), 3.59(m, *J* = 7.7 Hz, 6H), 3.53(m, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47(m, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 12H), 3.43 – 3.31(m, 6H), 3.31 – 3.22(m, 2H), 3.17(t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.20(m, *J* = 14.0 Hz, 8H), 2.01(m, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.90(s, 6H), 1.75 – 1.31(m, 18H), 1.22(m, *J* = 12.1 Hz, 6H), 1.16 – 0.91(m, 14H), 0.91 – 0.69(m, 4H), 0.63(t, *J* = 7.3 Hz, 6H). MS: C₉₂H₁₅₂N₁₄O₃₃에 대한 이론치 = 1981.0; 실측치 ES-포지티브 *m/z* = 1013.6(M/2+Na⁺).

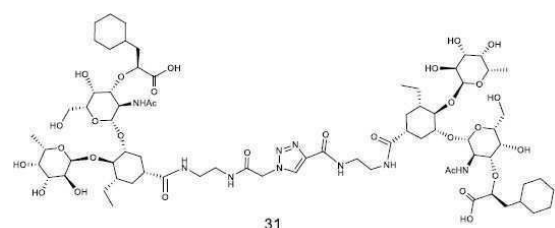
[0410]

[0411]

실시예 20: 화합물 31

[0412]

화합물 31: 증류수(2 mL) 중의 화합물 2(30 mg, 38 μmole) 및 화합물 9(46 mg, 57 μmole)의 용액에 CuSO₄·THPTA(0.04M)(0.2 mL)의 용액 및 아스코르베이트(1.5 mg, 7.6 μmole)를 연속 첨가하였다. 생성된 용액은 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액은 고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 HPLC로 정제하였다. 생성물 부분을 수집하고, 증발시키고, 최소량의 증류수에 재용해시킨 후, 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(3.5 mg, 6%)로 표제의 화합물 31을 얻었다.



[0413]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.39(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.97(t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.85(m, 2H), 4.45(넓은 t, 2H), 3.94(m, 2H), 3.91 – 3.78(m, 6H), 3.77 – 3.62(m, 12H), 3.61 – 3.40(m, 8H), 3.40 – 3.16(m, 8H), 2.24(m, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.09(m, 2H), 1.98(two s, 6H), 1.89 – 1.37(m, 20H), 1.36 – 1.24(m, 4H), 1.23 – 0.94(m, 18H), 0.93 – 0.77(m, 4H), 0.71(t, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: C₇₃H₁₁₉N₉O₃₀에 대한 이론치 = 1601.8; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1600.5(M-H).

[0414]

[0415]

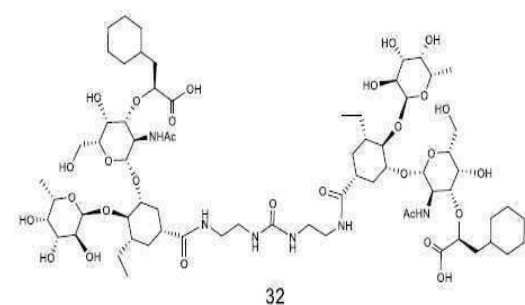
실시예 21: 화합물 32

[0416]

화합물 32: 무수 DMF(1 mL) 중의 화합물 1(25 mg, 34 μmole) 및 카르보닐디이미다졸(2.3 mg, 14 μmole)의 용액에 DIPEA(20 μL)를 첨가하였다. 생성된 용액은 N₂ 분위기 하의 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물은 고 진공 하에서 농축하고, 잔류물은 HPLC로 정제하였다. 생성물 부분을 수집하고, 증발시키고, 최소량의 증류수에 재용해시킨 후, 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(1.6 mg, 8%)로 표제의 화합물 32을 얻었다.

[0417]

화합물 32(대체 합성): 무수 DMSO(3 mL) 중의 화합물 1(0.77 g, 1.04 mmole)의 용액에 비스(*p*-니트로페닐)카르보네이트(0.15 g, 0.49 mmole)(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 40℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물은 건조물로 동결건조하였다. 잔류물은 물/MeOH(9/1로부터 1/9 v/v로 구배 변화)의 용액으로 용출하는 역상 C-18 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 부분은 농축하고, 동결건조하여 백색 고체(0.47 g, 0.31 mmole, 48%)로 소정의 생성물을 얻었다.



[0418]

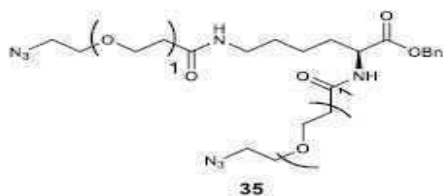
¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.92(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.81(q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.42(넓은 d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.88(m, 2H), 3.84 – 3.74(m, 6H), 3.73 – 3.56(m, 12H), 3.45(t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.36(넓은 d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.29 – 3.00(m, 12H), 2.23(넓은 t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.95(s, 6H), 1.75(넓은 d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.69 – 1.35(m, 18H), 1.35 – 1.16(m, 6H), 1.15 – 0.92(m, 16H), 0.91 – 0.62(m, 12H); MS: C₆₉H₁₁₆N₆O₂₉에 대한 이론치 = 1492.7; 실측치 ES-네거티브 *m/z* = 1491.5(M-H).

[0419]

[0420] 실시예 22: 중간체 35

[0421]

화합물 35: 무수 DMF(3 mL) 중의 L-라이신(OBn 에스테르)(0.15 g, 0.49 mmole)의 용액은 0℃로 냉각하고, DIPEA(0.35 mL, 2.0 mmole)를 첨가하였다. 용액은 10분 동안 교반하였다. 이 용액은 N₃-PEG1-NHS 에스테르(화합물 34)(0.30 g, 1.16 mmole)의 용액에 5분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 촉매량의 DMAP(20 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액은, 온도를 실온으로 점진적으로 증가시키면서, 하룻밤 교반하였다. 용액은 농축하고, 잔류물은 고 진공 하에서 30분 동안 건조물로 건조하고, 이어서 콤비-플래시(EtOAc/MeOH, EtOAc only - 2/1, v/v)에 의해 직접 정제하였다. 생성물 부분은 수집하고, 증발시키고, 이어서 고 진공 하에서 건조하여 옅은 황색 겔(0.25 g, 0.48 mmole, 98%)로 화합물 35를 얻었다. MS: 이론치(C₂₃H₃₄N₈O₆, 518.2), ES-포지티브(519.2, M+1, 541.2 M+Na).



[0422]

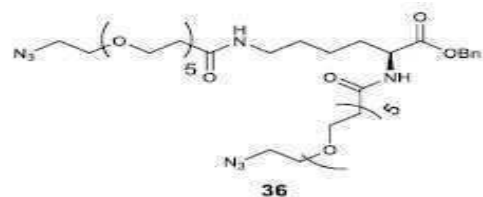
¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.47 – 7.22(m, 5H), 5.31 – 5.03(dd, 2H), 4.45(dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.66(m, 4H), 3.63(q, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.45 – 3.24(m, 7H), 3.17(td, *J* = 6.9, 4.9 Hz, 2H), 2.63 – 2.48(m, 2H), 2.45(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.86(dtd, *J* = 13.3, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.63(m, 1H), 1.63 – 1.45(m, 2H), 1.39(m, 2H).

[0423]

[0424] 실시예 23: 중간체 36

[0425]

화합물 36: 화합물 33 및 아지도-PEG5-NHS 에스테르로부터 유사한 방식으로 58% 수율로 제조하였다.



[0426]

¹H NMR(400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.48 – 7.26(m, 5H), 5.29 – 5.09(dd, 2H), 4.45(dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.55(m, 4H), 3.43 – 3.36(m, 5H), 3.33(p, *J* = 1.7 Hz, 12H), 3.17(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 – 2.49(m, 2H), 2.44(t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.95 – 1.80(m, 1H), 1.80 – 1.66(m, 1H), 1.61 – 1.46(m, 2H), 1.46 – 1.31(m, 3H).

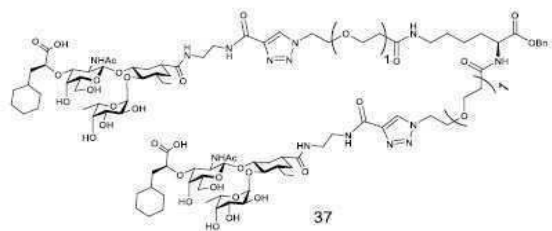
[0427]

[0428] 실시예 24: 화합물 37

[0429]

화합물 37: MeOH(1 mL) 및 물(1 mL) 중의 화합물 35(24 mg, 46 μmole) 및 화합물 2(94 mg, 0.12 mmole)의 용액에 CuSO₄-THPTA(0.04M, 0.23 mL, 20 μmole)의 용액 및 나트륨 아스코르베이트(2.7 mg, 14 μmole)를 연속 첨가하였다. 생성된 용액은 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액은 감압 하에서 농축하고, 모노- 및 디-커플링된 생성물의 혼합물은 C-18 column(물/MeOH, 물 only - ¼, v/v)에 의해 분리하였다. 반응을 완결시키기 위해, 이 혼합물은 상기한 바와 같은 반응 조건에서 하룻밤 동안 40℃에서 다시 반응시켰다. 이어서, 반응 용액은 투석 튜브 MWCO 1000을 이용하고, 6시간 마다 증류수를 교환하면서 물에 대해 투석하였다. 상기 튜브 내의 수용액을

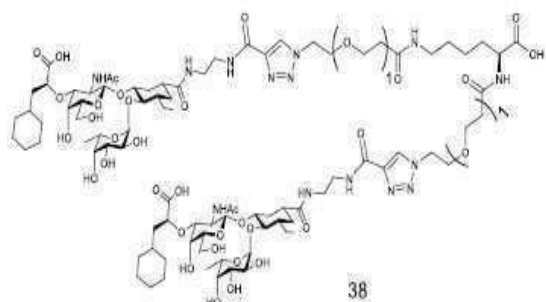
수집하고, 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(53 mg, 55% 수율)로 화합물 **37**을 얻었다.



¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.27(넓은 two s, 2H), 7.27(m, 5H), 5.05(넓은 s, 2H), 4.92(넓은 s, 2H), 4.81(m, 2H), 4.62 – 4.28(m, 6H), 4.20(m, 1H), 4.09 – 3.55(m, 26H), 3.55 – 3.10(m, 13H), 2.93(넓은 t, 2H), 2.42(넓은 t, 2H), 2.31(넓은 t, 2H), 2.20(m, J = 12.6 Hz, 2H), 2.06(m, 4H), 1.95(m, 10H), 1.84 – 1.36(m, 12H), 1.35 – 0.91(m, 12H), 0.91 – 0.72(m, 10), 0.71 – 0.60(넓은 t, 8H) MS: 이론치(C₉₇H₁₅₂N₁₄O₃₆, 2089.0), ES-네거티브(2088.6, M-1, 1042.9 M/2-1).

실시예 25: 화합물 **38**

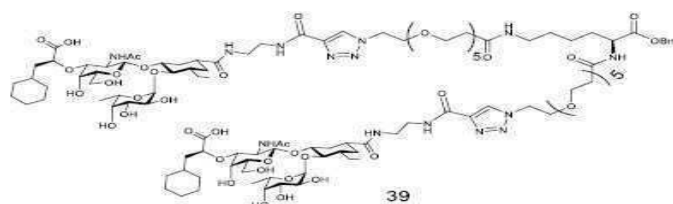
화합물 38: 무수 MeOH(2 mL) 중의 화합물 **37**(13 mg, 6.2 μmole)의 용액은 실온에서 2시간 동안 Pd(OH)₂(10 mg)의 존재 하에서 수소화하였다. 용액은 규조토 패드를 통해 여과하고, 여과물은 농축하였다. 미정제 생성물은 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 부분은 수집하고, 증발시키고, 이어서 하룻밤 동결건조하여 백색 고체(4.5 mg, 36% 수율)로 화합물 **38**을 얻었다.



¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.28(two s, 2H), 4.89(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.79(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.54(q, J = 4.6 Hz, 5H), 4.40(d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98(dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.79(m, 6H), 3.78 – 3.74(m, 5H), 3.73 – 3.67(m, 6H), 3.66 – 3.55(m, 13H), 3.54 – 3.32(m, 11H), 3.31 – 3.24(m, 2H), 3.18(t, J = 9.7 Hz, 2H), 2.92(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.49 – 2.33(m, 2H), 2.30(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.19(넓은 t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.11 – 1.98(m, 2H), 1.92(d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.79 – 1.33(m, 24H), 1.23(m, 3H), 1.18 – 0.89(m, 20H), 0.88 – 0.69(m, 5H), 0.64(t, J = 7.4 Hz, 6H) MS: 이론치(C₉₀H₁₄₆N₁₄O₃₆, 1999.0), ES-네거티브(1219.2 M/2-1).

실시예 26: 화합물 **39**

화합물 39: 화합물 **39**는 화합물 **2** 및 화합물 **36**으로부터 출발하는 유사한 절차를 이용하여 52%의 수율로 제조하였다.



¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.35(s, 2H), 7.41 – 7.20(m, 5H), 5.21 – 5.01(dd, 2H), 4.92(d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.81(m, J = 6.8 Hz, 2H), 4.58(t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.42(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.35 – 4.21(m, 1H), 3.88(m, J = 5.0 Hz, 6H), 3.84 – 3.75(m, 5H), 3.74 – 3.70(m, 4H), 3.69 – 3.59(m, 11H), 3.58 – 3.44(m, 36H), 3.43 – 3.34(m, 6H), 3.33 – 3.24(m, 3H), 3.20(t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.03(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46(t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.37(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20(넓은 t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.93(s, 6H), 1.82 – 1.33(m, 24H), 1.32 – 1.18(7H), 1.17 – 0.91(m, 17H), 0.90 – 0.72(m, 5H), 0.67(t, J = 7.3 Hz, 6H) MS: 이론치(C₁₁₃H₁₈₄N₁₄O₄₄, 2441.2), ES-네거티브(1219.2 M/2-1).

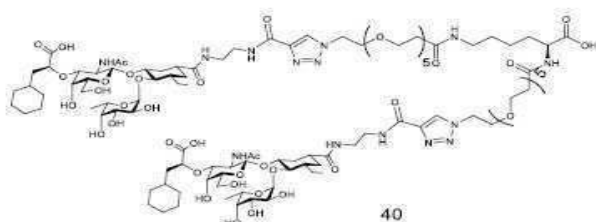
[0439]

[0440]

실시예 27: 화합물 40

[0441]

화합물 40: 화합물 40은 화합물 39로부터 출발하는 유사한 절차를 이용하여 26%의 수율로 제조하였다.



[0442]

¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 8.36(two s, 2H), 4.90(d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.80(q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.58(t, J = 4.9 Hz, 5H), 4.41(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.05(dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.82(m, 5H), 3.81 – 3.72(m, 5H), 3.72 – 3.59(m, 11H), 3.59 – 3.32(m, 34H), 3.32 – 3.11(m, 5H), 3.06(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.42(m, 2H), 2.38(t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.20(넓은 t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.04(m, 2H), 1.92(s, 6H), 1.78 – 1.32(m, 20H), 1.32 – 0.88(m, 24H), 0.89 – 0.70(m, 5H), 0.66(t, J = 7.3 Hz, 6H) MS 이론치(C₁₀₆H₁₇₈N₁₄O₄₄, 2351.2), ES-네거티브(1173.9 M/2-1, 782.3, M/3-1).

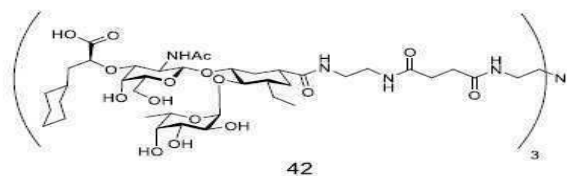
[0443]

[0444]

실시예 28: 화합물 42

[0445]

화합물 42: 무수 DMF(0.3 mL) 중의 화합물 **41**(described in JACS, 2002, 124(47), 14085)(22 mg, 49 μmole) 및 DIPEA(28 μL, 163 μmole)의 용액은 0°C로 냉각하고, HATU(62 mg, 163 μmole)를 첨가하였다. 용액은 30분 동안 교반하였다. 이 용액은 5분에 걸쳐 화합물 **1**(0.12 g, 163 μmole)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액은 하룻밤 교반하였다. 반응 용액은 투석 튜브 MWCO 1000을 이용하고, 6시간 마다 증류수를 교환하면서 물에 대해 투석하였다. 상기 튜브 내의 수용액을 수집하고, 하루밤 동결건조하여 백색 고체(69 mg, 54% 수율)로 화합물 **42**를 얻었다.



[0446]

¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.85(m, 6H), 4.52(넓은 s, 3H), 3.75(M, J = 11.1 Hz, 15H), 3.69 – 3.52(m, 12H), 3.38(넓은 t, J = 1.7 Hz, 3H), 3.37 – 3.06(m, 45H, partially hidden by MeOH), 2.67(m, 6H), 2.52 – 2.34(m, 15H), 2.15(넓은 t, 3H), 2.08 – 1.96(m, 3H), 1.88(m, 12H), 1.73(m, 3H), 1.70 – 1.37(m, 12H), 1.36 – 0.98(m, 36H), 0.93 – 0.71(m, J = 7.3 Hz, 15H). MS: C₁₂₀H₂₀₁N₁₃O₄₈에 대한 이론치 = 2592.3; 실험치 ES-네거티브 m/z = 1295.6(M/2-H).

[0447]

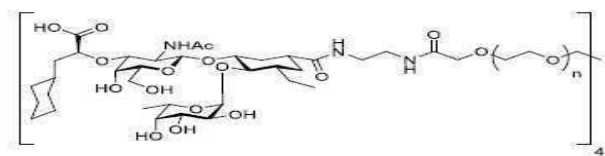
[0448]

실시예 29: 화합물 44

[0449]

화합물 44: DMSO(5 mL) 중의 4가 PEG-활성 에스테르(평균 MW = 20176, 0.5 g, 0.24 mmole) 용액에 증류수(10 mL) 중의 화합물 **1**(1.4 g, 1.93 mmole) 및 DIPEA(0.5 mL)의 용액을 실온에서 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성 용액은 동일한 조건 하에서 3일 동안 교반하였다. 반응 용액은 투석 튜브 MWCO 1000을 이용하고, 6시간 마다 증

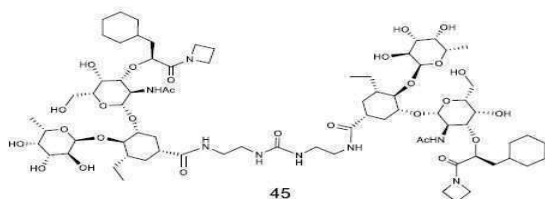
류수를 교환하면서 물에 대해 투석하였다. 상기 튜브 내의 수용액을 수집하고, 하룻밤 동결건조하여 백색 고체 (0.67 g, 0.15 mmol, 54% 수율)로 화합물 **44**(평균 사슬 길이(n)=110)를 얻었다.



¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.92(d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 4.81(d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.42(d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.96(s, 8H), 3.78(m, 12H), 3.74 - 3.50(m, 188H), 3.42 - 3.34(m, 12H), 3.33 - 3.16(m, 8H), 3.10(q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.37 - 2.14(m, 4H), 2.05(m, 4H), 1.96(s, 12H), 1.75(m, 8H), 1.70 - 1.33(m, 8H).

실시예 30: 화합물 45

화합물 45: 무수 DMF(15 mL) 중의 화합물 **32**(300 mg, 0.2 mmole) 및 DIPEA(0.2 mL, 1.0 mmole)의 용액은 0℃로 냉각하였다. TBTU(200 mg, 0.6 mmole)를 첨가하였다. 생성된 용액은 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 아세트딘 (4.0 mL, 60.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밀봉된 튜브에 옮기고, 55℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물은 콤비-플래시 시스템을 이용하고, EtOAc/MeOH/물 (5/5/1, v/v/v)을 이용하여 용출하는 크로마토그래피에 의해 부분적으로 정제하였다. 미정제 생성물은 C-18 컬럼(물/MeOH, 9/1 - 1/9, v/v)을 이용하여 탈염 처리하였다. 순수한 생성물은 동결건조하여 백색 고체(0.37 g, 2.35 mmole, 정량)를 얻었다.



¹H NMR(400 MHz, 중수) δ 4.93(넓은 s, 1H), 4.88 - 4.76(m, 1H), 4.42(넓은 s, 1H), 4.19(m, 3H), 3.97(m, 3H), 3.88 - 3.73(m, 2H), 3.72-3.54(m, 6H), 3.42(m, 2H), 3.29 - 3.00(m, 6H), 2.67 - 2.49(m, 0.5H), 2.35 - 2.15(m, 4H), 2.14 - 1.98(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.75(넓은 d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.68 - 1.36(m, 8H), 1.35 - 1.17(m, *J* = 11.3 Hz, 4H), 1.16 - 0.98(dd, *J* = 20.5, 9.1 Hz, 7H), 0.94 - 0.67(m, *J* = 32.9, 8.9 Hz, 5H) MS: 이온치(C₇₅H₁₂₆N₈O₂₇, 1570.8), ES-포지티브(1594.5, M+Na; 808.5(M/2+Na), ES-네거티브(1569.6, M-1; 784.4, M/2-1).

실시예 31

E-셀렉틴 활성 - SPR에 의한 분석

표면 플라즈몬 공명 (SPR) 측정은 비아코어 X100 장비(GE Healthcare) 상에서 수행하였다. E-셀렉틴과 GMI 화합물 사이의 상호작용을 위해 CM5 센서 칩(GE Healthcare)을 사용하였다. 항-인간 IgG(Fc) 항체(GE Healthcare)는 제조사의 지침에 따라 아민 커플링에 의해 상기 칩 상에 고정화하였다. 개략적으로, N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드 및 N-히드록시석신이미드의 1:1 혼합물의 7-분 주입(5 μl/분의 유속) 후, 항-인간 IgG(Fc) 항체(10 mM 아세트산 나트륨 완충액 중의 25 μg/ml, pH 5.0)는 5 μl/분으로 6분 주입을 이용하여 주입하였다. 잔류 활성 기는 1 M 에탄올아민/HCl, pH 8.5를 주입하여 차단하였다. 6000-7000 RU가 항체 표면 상에서 포획될 때까지 재조합 인간 E-셀렉틴/CD63E Fc 키메라(50 μg/ml)(R & D systems)를 실험 세포에 주입하였다. 대조군 세포에는 재조합 인간 E-셀렉틴/CD63E를 주입하지 않았다. 농도가 증가하는 GMI 화합물 샘플은 30 μl/분으로 유동 세포 내로 주입하고, 모든 센서그램은 대조군에 대해 기록하였다. 항-인간 IgG(Fc) 표면의 재생은 3 M 염화마그네슘, 이어서 50 mM 수산화나트륨을 주입하여 달성하였다. 데이터는 비아코어 X100 평가 / BIA 평가 4.1.1 소프트웨어(GE Healthcare) 및 그래파드 프리즘 6 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

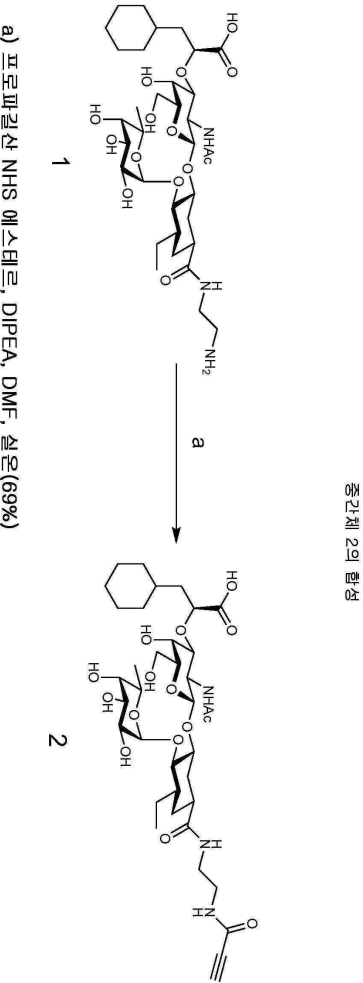
[0459] 화합물의 E-선택틴 길항물질 활성

화합물	KD (nM)
11	8.5
12	3.7
13	4.7
14	6.6
15	6.0
16	6.0
17	5.1
18	3.5
19	10.2
20	0.8
21	18.3
22	2.3
23	2.8
24	2.4
25	3.0
27	8.6
28	3.2
29	3.2
30	2.0
31	3.3
32	8.8
37	3.9
38	6.4
39	5.1
40	5.5
42	1.5
44	8.0
45	2.1
3(단량체 - CO ₂ H)	2260
4(단량체 아제티딘)	2600

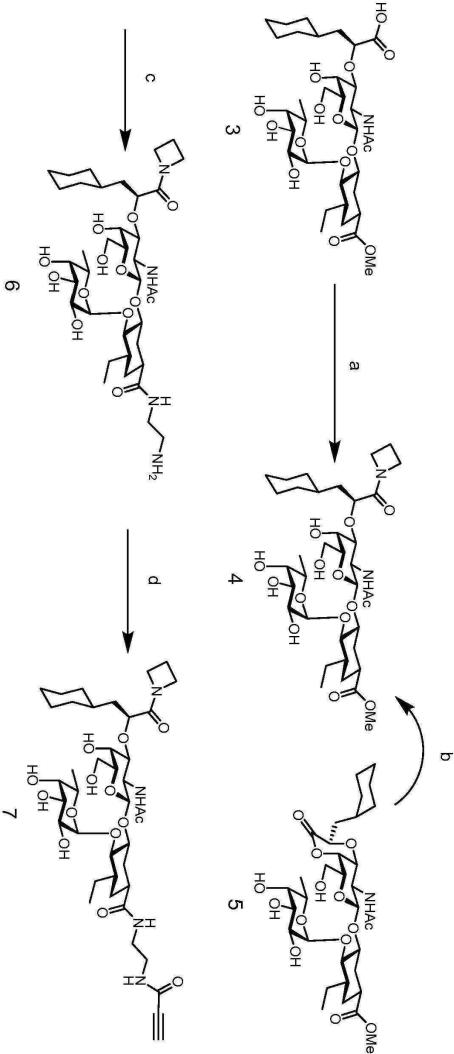
[0460]

도면

도면1



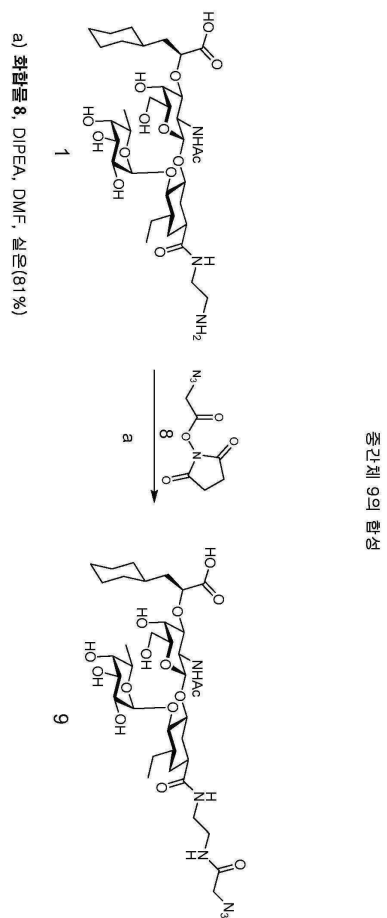
중간체 7의 합성



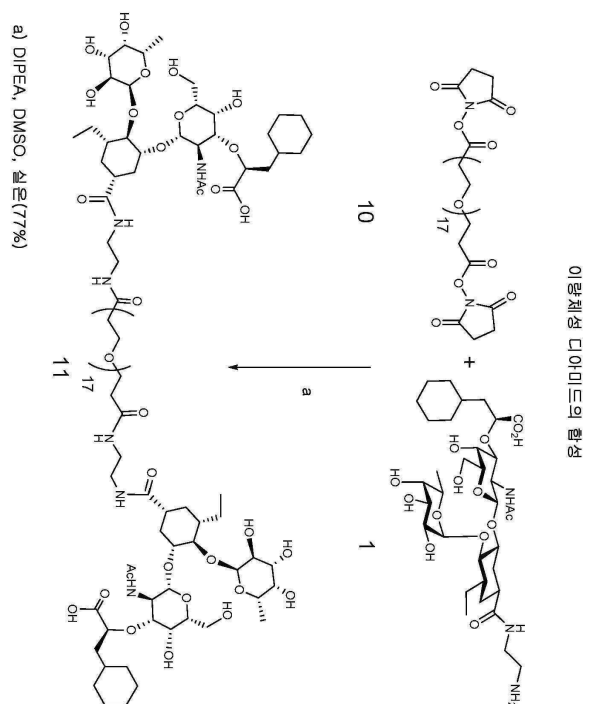
도면2

a) i. TBTU, DIPEA, DMF, 0°C; ii. 아제티딘, 0°C 내지 실온(44% 회합률 4, 36% 회합률 5); b) 아제티딘, DMF, 50°C (98%);
c) 에틸렌디아민, 60°C (91%); d) 프로파일 산 NHS 에스테르, DIPEA, DMF, 0°C 내지 실온(54%)

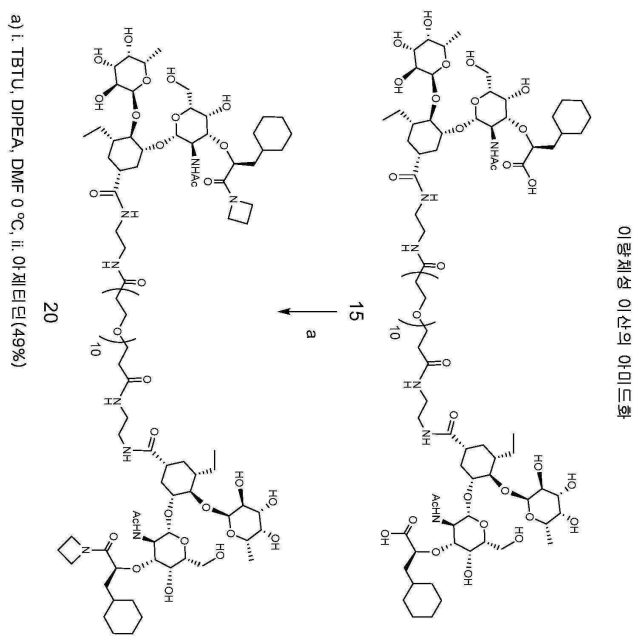
도면3



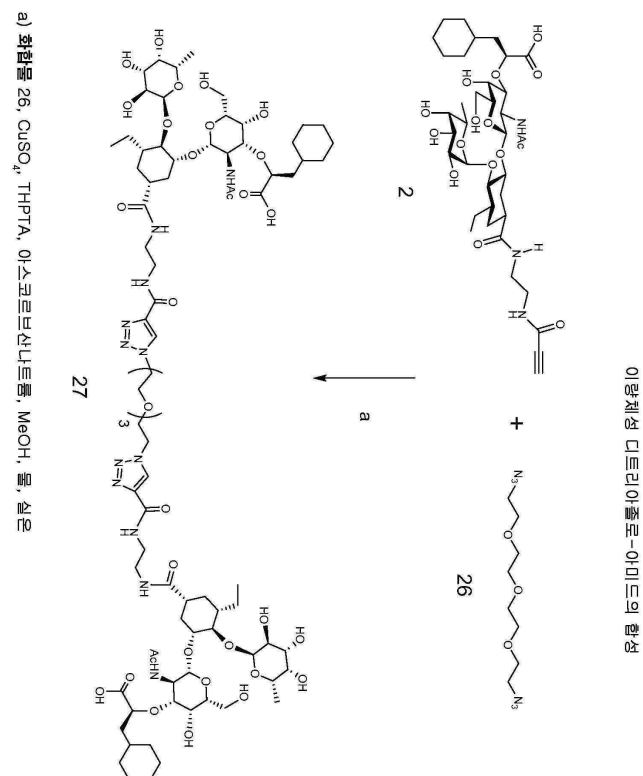
도면4



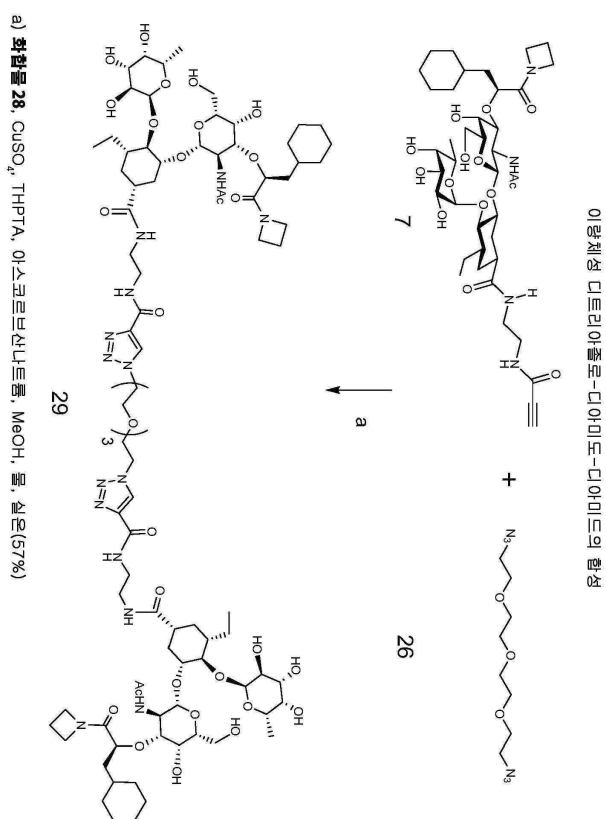
도면5



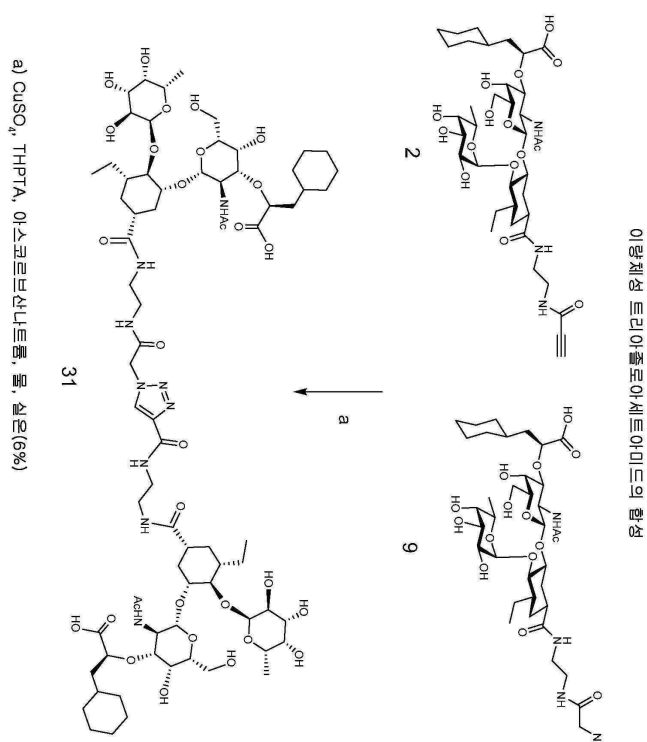
도면6



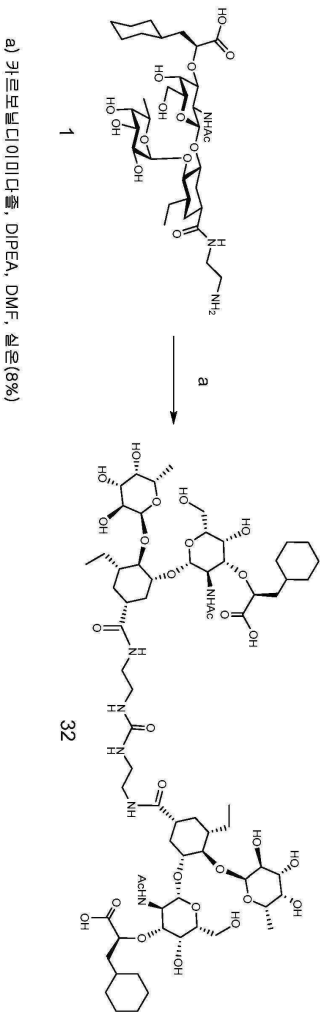
도면7



도면8

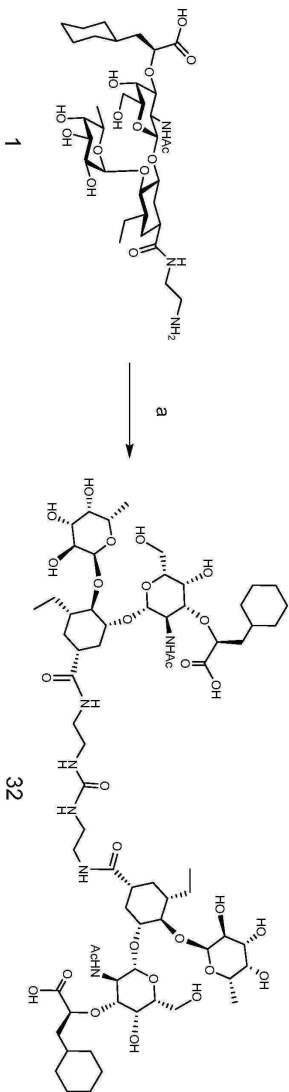


도면9a



이량체성 우레아의 합성

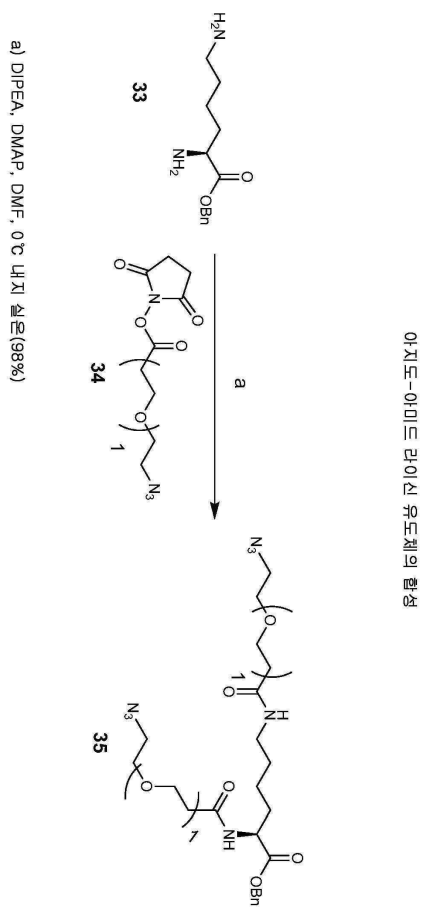
이량체성 우레아의 대칭 합성



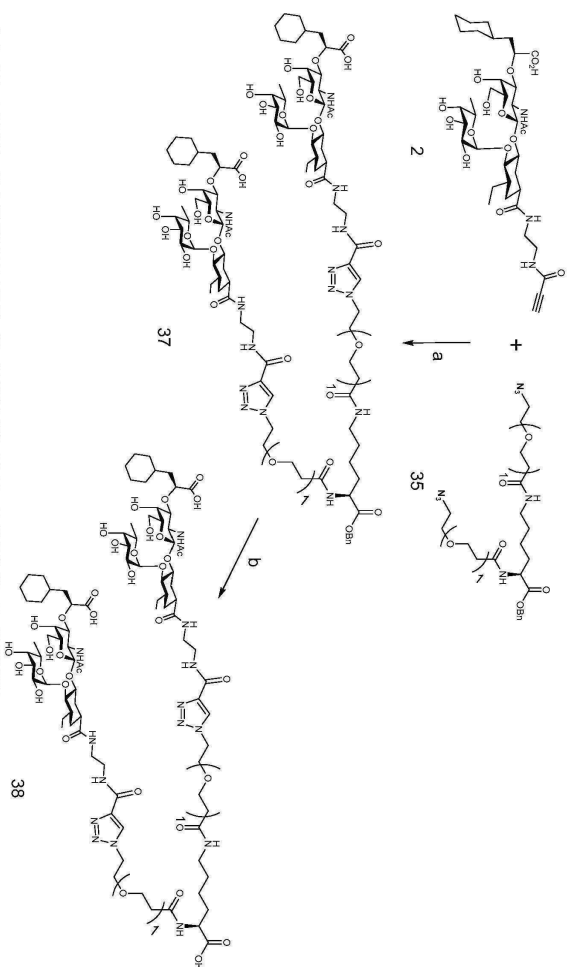
도면9b

a) 비스(p-니트로페닐)카르보네이트, DMSO, 40°C(8%)

도면10

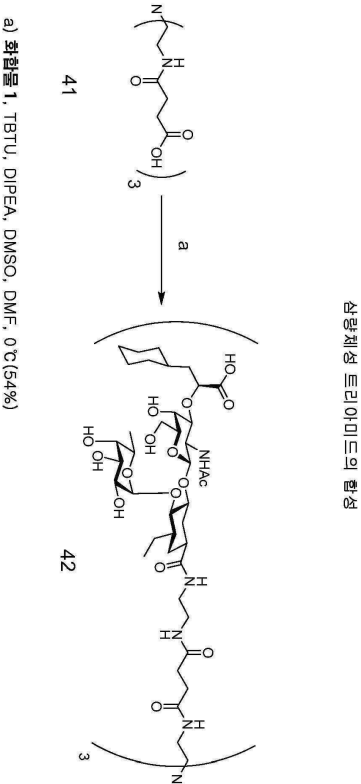


이량체성 라이신계 트리아줄로 아미드의 합성

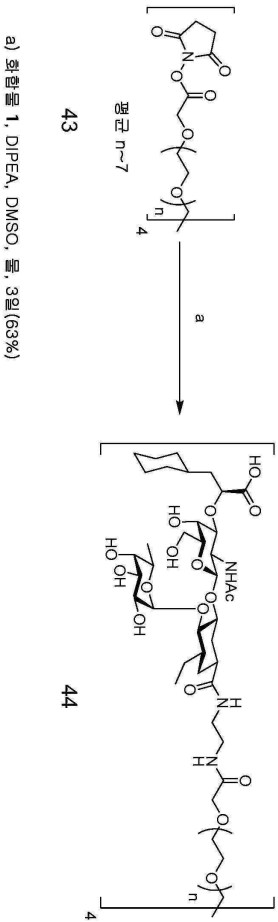


도면11

도면12



도면13



사랑채성 테트라-아미드의 합성

도면14

