(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0052078
(43) 공개일자 2024년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 39/39* (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
*A61K 39/00* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 39/39* (2013.01)
*A61K 31/381* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7011631(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년04월28일
심사청구일자 2024년04월08일
(62) 원출원 특허 10-2017-7034574
원출원일자(국제) 2016년04월28일
심사청구일자 2021년02월04일
(85) 번역문제출일자 2024년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/029683
(87) 국제공개번호 WO 2016/176400
국제공개일자 2016년11월03일
(30) 우선권주장
62/154,554 2015년04월29일 미국(US)
15/140,711 2016년04월28일 미국(US)

(71) 출원인
**7 힐즈 인터레스츠 엘엘씨**
미국 77030 텍사스주 휴스턴 쉐리던 스트리트 2126
**텍사스 하트 인스티튜트**
미국 77030 텍사스주 휴스턴 버트너 애비뉴 6770
(72) 발명자
**우드사이드 대런 지.**
미국 77225-0345 텍사스주 휴스턴 엠씨 2-255 피오 박스 20345
**밴더슬리스 피터**
미국 77225-0345 텍사스주 휴스턴 엠씨 2-255 피오 박스 20345
**마라티 우펜드라 케이.**
미국 77030 텍사스주 휴스턴 쉐리던 스트리트 2126
(74) 대리인
**유미특허법인**

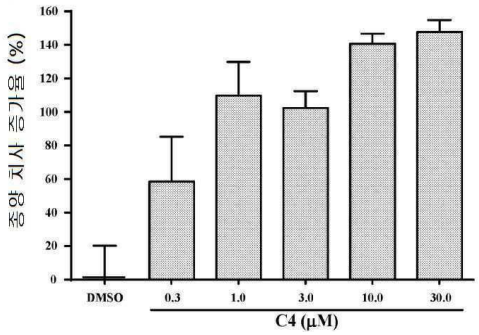
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **소분자 인테그린 수용체-리간드 작용제 보강제를 포함하는 면역치료를 위한 새로운 조성물과 방법**

## (57) 요 약

소분자 인테그린 리간드 모방체는 인테그린-리간드 상호작용을 촉진하여, 암 및 기타 다양한 병태들에 대한 백신, 입양 세포 치료제, 면역치료제를 제조하는데 이용될 수 있다. 인테그린 매개의 세포-세포 상호작용은 항원 제시 및 작동자의 세포 살상에 중요하므로, 인테그린 수용체-리간드 상호작용의 효율 강화는 면역 시냅스를 안정시키고 작동자 기능을 향상시킬 것이다. 이러한 모방체를 포함하는 조성물 및 방법은, 항체 의존적인 세포성 세포독성 (ADCC)을 포함하는 작용 기전에 의해, (1) 백신의 촉발 단계 (비제한적인 예, 암 백신); (2) 입양 세포 치료 (비제한적인 예, γδT-세포, CTL, NK, iNKT)의 세포용해 활성; (3) 면역치료 (비-제한적인 예, anti-CTLA-4 및 anti-PD-1와 같은 네거티브 체크포인트 차단 전략); 및 (4) 생물학적 치료 (비-제한적인 예, 트라스투주맵 및 리툭사맵)를 강화한다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
***A61K 39/0011*** (2023.05)
***A61P 35/00*** (2018.01)
*A61K 2039/55511* (2013.01)

# 명 세 서

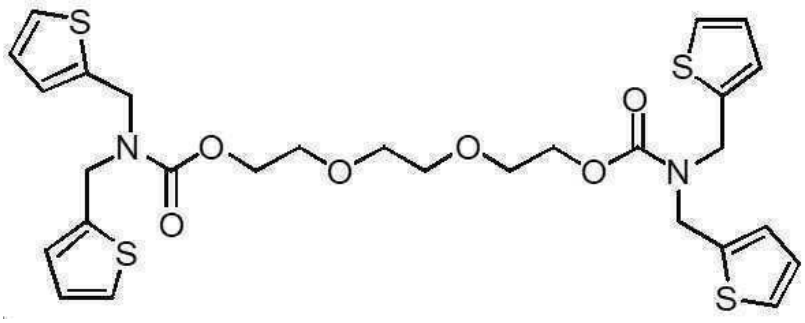
## 청구범위

### 청구항 1

백신 조제물 (vaccine preparation)로서,

정제된 단백질, 펩타이드, 세포, 및/또는 세포 용해물 (cell lysate)을 포함하는 항원; 및

유효량의 하기 화학식의 회합 보강 화합물 (association enhancing compound)



을 포함하고,

(a) 상기 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린과 이에 대응하는 리간드의 인테그린-매개 결합을 강화할 수 있으며,

(b) 상기 인테그린이 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2이고,

(c) 상기 리간드가 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2인,

백신 조제물.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조제물이 항암 백신인, 백신 조제물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

비-특이적인 보강제 물질 및/또는 특이적인 보강제 물질을 포함하는 보강제를 더 포함하며, 이들 물질이 상기 항원에 반응하여 면역 반응을 일으킬 수 있는, 백신 조제물.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 비-특이적인 보강제 물질이 바실러스 칼메트-게랑 (bacillus calmette-guerin (BCG)), 완전 프로인트 보강제 (complete freund's adjuvant), 알럼 (alum) 및/또는 노스카핀 (noscapine)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 특이적인 보강제 물질이 G-CSF, FGF, Toll-유사 수용체 작용제 및/또는 면역 체크포인트 저해제 (immune checkpoint inhibitor)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 백신 조제물.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 면역 체크포인트 저해제가 CTLA-4, PD-1, PDL-1 및/또는 IDO-1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질을 타겟팅하는, 백신 조제물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

상기 유효량이 1 fM 내지 10 μM 미만인, 백신 조제물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2015/04/29 (2015년 4월 29일)자로 출원된 미국 가출원번호 62/154,554에 대한 우선권과 그 혜택을 주장한다.

[0003] 본 발명의 구현예들은, 암과 기타 다양한 병태들에 대한 백신, 입양 세포 치료제 및 면역치료제를 제조하는데 사용될 수 있는, 인테그린-리간드 상호작용을 촉진하는 소분자 인테그린 리간드 모방체에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0004] 감염, 자가면역 및 알레르기성 질환, 그리고 암과 같은 기타 병태들에서 면역 반응을 강화할 수 있는 안전하고 효과적인 보강제에 대한 상당한 필요성이 충족되지 않고 존재한다. 통상적으로, 보강제는 백신 항원 (또는 면역원)에 대한 면역 반응을 강화하기 위해 사용되는 화합물 또는 기타 물질이다. 과학 문헌들에 백개 이상의 보강제들이 언급되어 있지만, 현재 알럼 (알루미늄 염 또는 알루미늄 겔)만 유일하게 미국에서 사용이 허가되어 있다. 그 이유는, 대부분의 보강제가 허용하기 어려운 부작용 프로파일을 가지고 있으며 생체적합성을 결여하고 있기 때문이다. 실제, 디프테리아-파상풍-백일해 백신, 인간 파필로마바이러스 백신 및 간염 백신에서 확인될 수 있는 알럼 역시도 주사 부위 반응을 야기할 수 있으며, 알루미늄 축적 독성 가능성에 대해 점점더 주시 대상이 되고 있다.

[0005] 암 분야에서는 암 백신 항원에 대한 면역 반응 (세포성 면역 반응과 체액성 면역 반응)을 부스팅할 수 있는 안전하고 효과적인 보강제에 대한 필요성이 충족되지 않고 있다. 일반적으로, 암 백신은 보강제 없이 투여되거나, 또는 보강제로서 함유되는 특정 사이토카인과 함께 투여된다.

[0006] 재조합의 단일 면역원 암 백신 역시 개시된 바 있다. 이 제품은 임상 3기 실험에서 실패한 제품으로서, GVAX® 백신 (Cell Genesys, Inc., South San Francisco, Calif.)이다. 이 암 백신은 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF)를 방출하도록 유전자 조작된 세포주(들)로 구성된다. 이들 사이토카인/호르몬은 암 백신에 대해 신체의 면역 반응을 자극하는 역할을 수행한다. 세포주는 안전성을 위해 방사선 처리된다. GVAX® 백신을 이용한 암 백신 접종 또는 그외 유사한 방식들은 기존의 화학요법 이상의 제한적인 혜택을 제공해준다.

[0007] GVAX® 백신의 GM-CSF와 같이, 몇몇 실험들에서 암 백신 보강제로서 특정 사이토카인이 이용되었지만, 이들 사이토카인은 전형적으로 면역 반응의 특정 측면만 강화하고, 비싸며, 통제 수준이 높은 보관 조건 이외의 조건에서는 불안정할 수 있다. 이에, 당해 기술 분야에는 증가된 효능 및 생체적합성을 나타내는 보강제에 대해 상당한 개선 필요성이 존재한다.

[0008] 정제된 가용성의, 재조합 및 합성 항원은 허용성이 우수함에도 불구하고 전체 유기체체 (whole organism) 생 백신 (live vaccine) 또는 사 백신 (killed vaccine)에 비해 면역원성이 종종 낮다. 그래서, 안전한 서브유닛 백신을 개발하고자 하는 움직임은 보다 강력한 보강제에 대한 상당한 필요성을 조성하게 되었다. 특히, 세포성 면역 반응 및/또는 체액성 면역 반응을 둘다 부스팅할 수 있으며, 보다 허용가능한 안전성 프로파일을 가진 보강제가 절실하게 요구되고 있다.

[0009] 이상적인 암 보강제의 필수 조건은 다양한 이유로 통상적인 보강제와는 차이가 있다. 첫째, 백신을 공급받게 되는 환자는, 예를 들어, 항원 제시 기전의 손상, 활성화된 T 세포에 대한 무-응답성 및 조절성 T 세포에 의한 자가-반응성 저해 강화로 인해, 면역-약화된 상태이다. 둘째, 종양 항원은 일반적으로 본래 자가-유래의 것이므로, 면역원성이 낮다. 셋째, 종양은, 면역 시스템을 회피하기 위해, MHC 클래스 I 분자를 발현하지 않거

나 적게 발현할 수 있으며, 억제성 사이토카인의 방출을 수반할 수 있는 종양 면역편집 (tumor immunoediting)과 같은 회피 기전을 발현한다. 넷째, 주어진 종양 항원에 대해 왕성한 면역 반응이 유발되더라도, 적응 반응(adaptive response)에서 작동자 기능이 면역-억제 경로 (CTLA-4/B7, PD-1/PDL-1 축, IDO1)의 활성화에 의해 제한될 수 있으며, 작동자 기능이 오래 지속되지 못할 수 없다. 따라서, 암 백신용 보강제는 면역 반응을 촉매하면서 작동자 기능을 촉진한다는 점에서 예방용 백신 보다 더욱 강력하여야 하므로, 즉, 독성이 더 강할 수 있고, 심지어 자가면역 반응을 유발할 수도 있다.

[0010] 이와 같이, 면역 반응을 선택적으로 촉매하고 작동자 기능을 촉진하는 속도 제한 단계를 타겟팅할 수 있는 방법이 명백하게 요구되고 있다. 인테그린 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2와 이의 동족 리간드 (cognate ligand) 간의 세포성 상호작용은, 면역계에서 작동자 기능을 효과적으로 촉매하는, 세포-세포 점착 (cell-cell adhesion)을 매개하는 중요한 매개인자이다.

## *발명의 내용*

[0011] 구체적으로, 본 발명은, 작용 기전이 항체 의존적인 세포성 세포독성 (antibody dependent cellular cytotoxicity , ADCC)을 포함하는, (i) 백신 (예, 비-제한적으로, 암 백신)의 촉발 작용 (priming); (2) 입양 세포 치료제 (γδT-세포, CTL, NK, iNKT)의 세포용해 활성; (3) 면역치료 (비-제한적인 예로, anti-CTLA-4 및 anti-PD-1 테라피와 같은 네거티브 체크포인트 차단 전략 포함); 및 (4) 생물학적 치료 (비-제한적인 예로, 트라스투주맵 (trastuzumab) 및 리툭사맵 (rituxamab))를 강화하기 위한 조성물 및 방법을 기술한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0012] 본 발명은 비슷한 요소들이 동일 번호로 표시된 첨부된 예시 도면과 더불어 후술한 상세한 설명을 참조하여 더욱 잘 이해될 수 있다:

도 1은 C4가 자연 살상 세포에 의한 종양 타겟 세포의 세포용해를 강화함을 나타낸 것이다. 신선하게 단리된 CD56+ 자연 살상 세포를 건강한 지원자의 말초혈액으로부터 분리하였다. 세포는 비히클 대조군 (DMSO) 또는 지정된 농도의 C4와 함께 종양 타겟 세포 (적백혈병 세포주 K562)의 존재 하에 4시간 동안 인큐베이션하였다. 데이타는 종양 세포의 사멸 증가율 %로 표시한다.

도 2는 C4 (100 μM)의 존재 또는 부재 하에 여러가지 작동자:타겟 비율로 사용된 자연 살상 세포주 NK-92를 도시한 것이다. K562 세포의 특이적인 세포용해가 도시된다. 모든 데이타는 3번 측정하여 수득하고, 평균 ± SD로 그래프를 작성한다.

도 3A & B는 활성화된 T-세포의 일예인 Jurkat T 세포가 VCAM-1 또는 ICAM-1으로 코팅된 막을 통과하여 SDF-1α 매개 이동하는데 있어, C4의 활성을 도시한 것이다 (*p<0.05).

도 4A-C는 ADCC 기전을 도시한 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0013] **본 발명에 사용된 정의**

[0014] 후술한 정의는, 관례적이고 통상적인 의미를 가지는 것 외에도, 명세서 및 청구항에서 맥락상 허용되는 경우에 적용된다:

[0015] "약학적 조성물"은 포유류에게 약제로서 투여하기 위한, 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 적합한 담체로 된 혼합물을 지칭한다.

[0016] "세포 치료제"는 포유류에게 약제로서 투여하기 위한, 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 적합한 담체로 된 혼합물을 지칭한다.

[0017] "치료학적 유효량"은 치료 중인 장애의 한가지 이상의 증상을 적어도 어느 정도 완화시킬 수 있는 화합물의 투여되는 양을 의미한다. 예를 들어, 질환의 증상을 예방, 완화 또는 경감하거나 또는 치료 중인 개체의 생존을 연장하는데 효과적인 화합물의 양이다.

[0018] 용어 "치료학적으로 유효하지 않은 양"은 치료 중인 장애의 한가지 이상의 증상을 적어도 어느 정도 완화시키지 못하는 화합물의 투여되는 양을 의미한다. 예를 들어, 어떤 개체 또는 집단에는 효과적이지만, 선천적인 또는 후천적인 약물 내성에 의해 다른 개체 또는 집단에는 효과적이지 않은 화합물의 양이다.

[0019] 용어 "선천적인 저항성"은 세포 또는 유기체가 선천적인 구조 또는 기능적 특징으로 인해 특정 물질의 활성에 저항하는 타고난 능력으로서, 특정 약물 또는 약물 클래스의 내성 (tolerance)을 허용한다.

[0020] 용어 "후천성 저항성"은 세포 또는 유기체가 선척적인 구조 또는 기능적 특징으로 인해 특정 물질의 활성에 저항하는 적응 능력으로서, 특정 약물 또는 약물 클래스의 내성을 허용한다.

[0021] 질환 또는 장애와 관련하여, 용어 "치료"는 질환 또는 장애의 발생 예방, 방지, 질환 또는 장애의 증상 또는 부작용의 중단, 퇴행 또는 완화 및/또는 치료 중인 개체의 생존 연장을 의미한다.

[0022] 본원에서, 용어 "알킬"은 단독으로 또는 조합된 형태로, 수소 원자 하나가 제거됨으로써 포화된 탄화수소로부터 유래되는, $C_1$-$C_{12}$ 직선형 또는 분지형의, 치환된 또는 비-치환된 포화된 체인 라디칼을 지칭한다. 알킬 기의 대표적인 예로는 특히 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸 및 tert-부틸 등이 있다.

[0023] 용어 "알케닐"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 2-10개의 탄소 원자를 포함하는, 치환 또는 비-치환된 직쇄 또는 치환 또는 비-치환된 분지쇄 알케닐 라디칼을 지칭한다. 이 라디칼의 예로는 비-제한적으로, 에테닐, E- 및 Z-펜테닐, 데세닐 등이 있다.

[0024] 용어 "알키닐"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 2-10개의 탄소 원자를 포함하는, 치환 또는 비-치환된 직쇄 또는 치환 또는 비-치환된 분지쇄 알키닐 라디칼을 지칭한다. 이 라디칼의 예로는 비-제한적으로 에티닐, 프로피닐, 프로파길, 부티닐, 헥시닐, 데시닐 등이 있다.

[0025] "알킬", "알케닐", "알키닐" 또는 "알콕시"에 붙는 용어 "저급"은 특정 관능기가 $C_1$-$C_6$ 유닛인 것을 의미한다. 예를 들어, 저급 알킬은 $C_1$-$C_6$ 알킬을 의미한다.

[0026] 본원에서 용어 "사이클로알킬"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 3-10개의 탄소 원자와 1-3개의 고리를 가진 치환 또는 비-치환된 지방족 고리 시스템을 지칭하며, 비-제한적인 예로, 특히 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르닐 및 아다만닐 등이 있다. 사이클로알킬 기는 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 티오알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 하이드록시, 할로, 머캅토, 니트로, 카르복스알데하이드, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복사미드로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2 또는 3개로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 이 용어는 사이클로알케닐 기와 사이클로알키닐 기를 포괄하는 의미를 가진다. "사이클로알킬"은 cis 또는 trans 형태를 포함한다. 아울러, 치환기는 브릿지된 이환 시스템에서 엔도 또는 엑소 위치일 수 있다.

[0027] 본원에서, 용어 "사이클로알케닐"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 4-8개의 탄소 원자와 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 사이클릭 카보사이클을 지칭한다. 이 사이클로알케닐 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 사이클로펜테닐, 사이클로헥스에닐, 사이클로펜타다이에닐 등이 있다.

[0028] 본원에서, 용어 "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬 기에 저급 알킬 라디칼이 결합된 것을 의미하며, 비-제한적인 예로, 사이클로헥실 메틸 등이 있다.

[0029] 본원에서, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 I, Br, Cl 또는 F를 의미한다.

[0030] 본원에서, 용어 "할로알킬"은, 하나 이상의 할로겐 치환기가 결합된 저급 알킬 라디칼, 특히 예를 들어 클로로메틸, 플루오로에틸, 트리플루오로메틸 및 펜타플루오로에틸을 지칭한다.

[0031] 용어 "알콕시"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 알킬 에테르 라디칼을 지칭하며, 이때 용어 "알킬"은 전술한 바와 같이 정의된다. 적합한 알킬 에테르 라디칼에 대한 예로는, 비-제한적으로, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, iso-프로폭시, n-부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등이 있다.

[0032] 용어 "알켄옥시"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 알케닐-O-의 라디칼을 지칭하며, 단 이 라디칼은 에놀 에테르가 아니며, 용어 "알케닐"은 전술한 바와 같이 정의된다. 적합한 알켄옥시 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 알릴옥시, E- 및 Z-3-메틸-2-프로페녹시 등이 있다.

[0033] 용어 "알킨옥시"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 알키닐-O-의 라디칼을 의미하며, 단, 이 라디칼은 -이놀(-ynol) 에테르가 아니다. 적합한 알킨옥시 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 프로파길옥시, 2-부티닐옥시 등이 있다.

[0034] 본원에서, 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$를 지칭한다.

[0035] 용어 "티오알콕시"는 식 알킬-S-의 티오에테르 라디칼을 지칭하며, 여기서 "알킬"은 전술한 바와 같이

정의된다.

[0036] 본원에서, 용어 "카르복스알데하이드"는 -C(O)R을 지칭하며, 이때 R은 수소이다.

[0037] 본원에서, 용어 "카르복사미드"는 $-C(O)NR_2$를 지칭하며, 이때 R은 수소, 알킬 또는 임의의 다른 적절한 치환기이다.

[0038] 본원에서, 용어 "알콕시알콕시"는 $R_b$ O-$R_c$O-를 지칭하며, 여기서 $R_b$는 상기와 같이 정의되는 저급 알킬이고, $R_c$는 알킬렌이고, 알킬렌은 $-(CH_2)_{n'}-$으로, n'은 1-6의 정수이다. 알콕시알콕시 기에 대한 대표적인 예로는 특히 메톡시메톡시, 에톡시메톡시 및 t-부톡시메톡시 등이 있다.

[0039] 본원에서, 용어 "알킬아미노"는 $R_d$ NH-을 지칭하며, 여기서 $R_d$는 저급 알킬 기이고, 예를 들어, 특히 에틸아미노, 부틸아미노 등이 있다.

[0040] 용어 "알케닐아미노"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 알케닐-NH- 또는 $(알케닐)_2N$-의 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "알케닐"은 상기에 정의된 바와 같이 정의되며, 단, 라디칼은 에나민이 아니다. 이러한 알케닐아미노 라디칼의 예는 알릴아미노 라디칼이다.

[0041] 용어 "알키닐아미노"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 알키닐-NH- 또는 $(알키닐)_2$ N-의 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "알키닐"은 상기에 정의된 바와 같이 정의되며, 단 라디칼은 아민이 아니다. 알키닐아미노 라디칼의 예는 프로파길 아미노 라디칼이다.

[0042] 본원에서, 용어 "다이알킬아미노"는 $R_eR_fN$-을 지칭하며, 여기서 $R_e$ 및 $R_f$는 독립적으로 저급 알킬로부터 선택되며, 특히, 예를 들어 다이에틸아미노 및 메틸 프로필아미노이다.

[0043] 본원에서, 용어 "아미노"는 $H_2N$-을 지칭한다.

[0044] 본원에서, 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 상기에서 정의된 알콕시 기가 결합된 것을 지칭한다. 알콕시카르보닐의 예로는 특히 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 이소프로폭시카르보닐 등이 있다.

[0045] 본원에서, 용어 "아릴" 또는 "방향족"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 약 6-12개의 탄소 원자를 가진 치환된 또는 비-치환된, 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 아줄레닐, 플루오레닐 및 안트라세닐과 같은, 카보사이클릭 방향족 기; 또는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 2,3-다이하이드로벤조푸라닐, 벤조[b]티오페닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프트리디닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹시아지닐, 피라졸로[1,5-c]트리아지닐 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 방향족 기를 지칭한다. "아릴알킬" 및 "알킬아릴"은 상기에 정의된 용어 "알킬"이 사용된다. 고리는 다중 치환될 수 있다. 방향족 고리는 다른 방향족 또는 비-방향족 고리와 융합하여 다환식 고리를 형성할 수 있으며, 이 역시 본원에서 용어 "방향족"에 포함된다.

[0046] 용어 "아랄킬"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 아릴 치환된 알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "알킬"과 "아릴"은 상기에 정의된 바와 같이 정의된다. 적절한 아랄킬 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 페닐메틸, 펜에틸, 페닐헥실, 다이페닐메틸, 피리딜메틸, 테트라졸릴 메틸, 푸릴메틸, 이미다졸릴 메틸, 인돌릴메틸, 티에닐프로필 등이 있다.

[0047] 용어 "아랄케닐"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 아릴 치환된 알케닐 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "아릴"과 "알케닐"은 상기에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0048] 용어 "아릴아미노"는, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 아릴-NRg-의 라디칼을 지칭하며, 여기서 "아릴"은 전술한 바와 같이 정의된다. Rg는 특히 H, 저급 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 아릴아미노 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 페닐아미노(아닐리도), 나프틸아미노, 2-, 3- 및 4-피리딜아미노 등이 있다.

[0049] 용어 "바이아릴"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 아릴-아릴 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "아릴"은 전

술한 바와 같이 정의된다.

[0050] 용어 "티오아릴"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 아릴-S- 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "아릴"은 전술한 바와 같이 정의된다. 티오아릴 라디칼의 일예는 티오페닐 라디칼이다.

[0051] 용어 "아로일"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 식 아릴-CO- 라디칼을 지칭하며, 용어 "아릴"은 전술한 바와 같이 정의된다. 적절한 방향족 아실 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, 벤조일, 4-할로벤조일, 4-카르복시벤조일, 나프토일, 피리딜카르보닐 등이 있다.

[0052] 용어 "헤테로사이클릴"은, 단독으로 또는 조합된 형태로, 하나 이상의 엔도사이클릭 N, O 또는 S 원자를 함유한 비-방향족 3 내지 10원성 고리를 지칭한다. 헤테로사이클은 선택적으로 아릴-융합될 수 있다. 또한, 헤테로사이클은 선택적으로 특히 수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시아노, 카르복실, 알콕시카르보닐, 카르복시알킬, 옥소, 아릴설포닐 및 아랄킬아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0053] 본원에서, 용어 "알킬헤테로사이클릴"은 모 분자 모이어티에 전술한 바와 같이 정의되는 알킬 기가 헤테로사이클릴 기를 통해 결합된 것을 의미한다.

[0054] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 모 분자 모이어티에 전술한 바와 같이 정의되는 헤테로사이클릭 기가 알킬 기를 통해 결합된 것을 의미한다.

[0055] 본원에서, 용어 "아미날"은 구조식 $RCH(NH_2)(OH)$의 헤마-아세탈을 지칭한다.

[0056] 용어 "전자-구인성" 또는 "전자-공여성"은 분자의 동일 위치를 수소가 점유한 경우의 수소에 비해 전자를 당기거나 또는 제공하는 치환기의 특성을 지칭한다. 이러한 용어들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 충분히 이해되며, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, J. March, 1985, pp. 16-18에 기술되어 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 전자 구인성 기로는 특히 할로, 니트로, 카르복실, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르복스알데하이드, 카르복시아미도, 아릴, 4급 암모늄, 트리플루오로메틸 및 아릴 저급 알카노일 등이 있다. 전자 공유성 기로는, 특히 하이드록시, 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 다이(저급 알킬)아미노, 아릴옥시, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬머캅토 및 다이설파이드와 같은 기들이 있다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 상기한 치환기들이 여러가지 화학 조건에서 전자 공여성 또는 전자 구인성 특성을 가질 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본 발명은 전술한 기들로부터 선택되는 치환기들의 임의 조합을 포함한다.

[0057] 가장 바람직한 전자 공유성 또는 전자 구인성 치환기는 할로, 니트로, 알카노일, 카르복스알데하이드, 아릴알카노일, 아릴옥시, 카르복실, 카르복사미드, 시아노, 설포닐, 설폭사이드, 헤테로사이클릴, 구아니딘, 4급 암모늄, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 설포늄 염, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 다이(저급 알킬)아미노, 아민 저급 알킬 머캅토, 머캅토알킬, 알킬티오 및 알킬다이티오이다.

[0058] 상기 용어의 사용은 치환된 및 비-치환된 모이어티를 포괄하는 것을 의미한다. 치환은 알코올, 에테르, 에스테르, 아미드, 설폰, 설파이드, 하이드록실, 니트로, 시아노, 카르복시, 아민, 이종원자, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카르보닐, 알콕시알콕시, 아실옥시, 할로겐, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, 카르복시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 알킬헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 옥소, 아릴설포닐 및 아랄킬아미노카르보닐 또는 선행 단락의 임의 치환기 또는 직접 또는 적절한 링커를 통해 결합된 임의의 치환기 등의 하나 이상의 기에 의한 것일 수 있다. 링커는 전형적으로 -C-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -O-, -C(O)O- 또는 -S(O)O-의 임의 조합을 포함하는 1-3개의 원자로 된 짧은 체인이다. 고리는 여러번 치환될 수 있다.

[0059] 용어 "포유류"는 인간 및 기타 동물을 포함한다.

[0060] 본원에서, 용어 "이종원자"는  질소, 황 및 산소를 포괄한다.

[0061] 본원에서, 용어 "alpha"는 지정된 위치에서 바로 인접한 위치를 의미한다.

[0062] 본원에서, 용어 "비활성 성분"은 법률 (21 CFR 201.117)의 502(f)(1)에서 제외되는 기타 약물의 제조에서 착색제, 유화제, 부형제, 착향제, 윤활제, 보존제 또는 용매와 같이 원래 비-활성 성분으로서 사용되는 무해한 약물을 지칭한다.

[0063] 본원에서, 용어 "부형제"는 적절하게 안전성 평가받은 활성 약물 또는 산물 이외의 다른 임의의 물질을 의미하며, 약물 전달 시스템의 제조시 이의 가공을 보조하거나; 안정성, 생체이용성 또는 환자 허용성을 보호, 지지

또는 강화하거나; 제품 식별 (product identification)에 일조하거나; 또는 보관 또는 사용시 약물 전달 시스템의 전체적인 안전성과 효능에 작용하는 임의의 그외 속성들을 강화하기 위해 약물 전달 시스템에 함유된다 (40 CFR 63.1251).

[0064] 본원에서, 용어 "작동자 세포"는 결합하여 집어삼키거나 또는 타겟 세포의 세포용해를 유도할 수 있는 세포를 의미한다. 작동자 세포 타입으로는, 비-제한적으로: 1) 타겟 세포에 결합하여 항원 특이적인 T 세포 수용체에 의해 활성화되는 세포독성 T-림프구, 2) Fc (fragment crystallizable) 수용체와 단일클론 항체로 옵소닌화된 타겟 세포의 상호작용을 통해 타겟 세포에 결합하여 세포용해하는, 단핵세포, 대식세포, 자연 살상 (NK) 세포, 및 호중구, 3) 항원 특이성과는 독립적으로 타겟 세포에 결합하여 세포용해하는 NK 및 NK-변이체, 4) 비-제한적인 예로, CD3, CD8 또는 CD4 등의, 세포 표면 마커를 발현하는, 종양으로부터 단리되어 생체 외에서 증식된 림프구인, 종양 침윤성 림프구 (TIL), 5) 비-제한적인 예로, CD3, CD8 또는 CD4 등의 세포 표면 마커를 가진 종양 특이 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체로 유전자 조작된 T 세포 등이 있을 수 있다.

[0065] 용어 "입양 T 세포 (adoptive T cell)"는 나이브 T 세포 (naive T cell)로부터 유래되거나 또는 작동자 기능을 수행할 수 있는 활성화된 T 세포로부터 유래되는, 작동자 세포이다.

[0066] 본원에서, 용어 "고형 종양"은 통상적으로 낭종 또는 액상 영역을 함유하지 않는 비정상적인 조직 덩어리를 의미한다. 고형 종양은 양성 (암이 아님) 또는 악성 (암)일 수 있다. 여러가지 타입의 고형 종양들은 이를 형성하는 세포의 타입으로 지칭된다. 고형 종양의 예로는 육종, 암종 또는 림프종이 있다.

[0067] 본원에서, 용어 "소분자 작용제"는 통례적인 리간드가 아니며, 동종 리간드-수용체 상호작용의 안정화제와 동의어이다.

[0068] **본 발명에 사용되는 약어들**

[0069] 아래 약어들이 본원에 사용된다: Ac는 아세틸이고, AcOH는 아세트산이고, ADCC는 항체 의존적인 세포성 세포독성이고, 6-Ahx-OH는 6-아미노헥사노익산이고, APC는 항원 제시 세포이고, BATDA는 비스(아세톡시메틸) 2,2':6',2''-테르피리딘-6,6''-다이카르복실레이트이고, BCG는 바실러스 캄메트-구에린 (bacillus calmette-guerin)이고, Bn은 벤질이고, Boc는 tert-부틸옥시카르보닐이고, nBu는 n-부틸이고, nBuLi는 n-부틸리튬이고, 헥산 중의 1.6M이며 (다른 농도가 언급되지 않은 경우), Cbz는 벤질옥시카르보닐이고, CD는 분화 클러스터이고, CDI는 N,N'-카르보닐다이이미다졸이고, COMU는 (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트이고, CTL은 세포독성 T 림프구이고, CTLA-4는 세포독성 T 림프구-관련 항원-4이고, Dab는 2,4-다이아미노부티릴이고, DBU는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔이고, DCE는 1,2-다이클로로에탄이고, DCHA는 다이사이클로헥실아민이고, DCM은 다이클로로메탄 (메틸렌 클로라이드)이고, 다이옥산은 1,4-다이옥산이고, DIPEA는 N,N-다이이소프로필에틸아민이고, DMED는 N,N'-다이메틸에틸렌 다이아민이고, DMF는 N,N-다이메틸포름아미드이고, DMSO는 다이메틸설폭사이드이고, Et는 에틸이고, EtOH는 에탄올이고, FBS는 소 태아 혈청이고, Fc는 결정가능한 단편 (fragment crystallizable)이고, FGF는 섬유모세포 성장인자, Fmoc는 9H-플루오렌-9-일메틸옥시카르보닐이고, G-CSF는 과립구 콜로니 자극 인자이고, Glu는 글루탐산이고, Gly는 글리신이고, HBTU는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고, HMDS는 헥사메틸다이실라잔이고, ICAM-1은 세포내 점착 분자-1이고, IDO는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제이고, iNKT는 불변형 (invariant) 자연 살상 T 세포이고, iPr은 이소프로필이고, KHMDS는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드이고, LFA는 림프구 기능-관련 항원으로서, LFA-1은 인테그린 αLβ2이고, Lys은 라이신이고, LHMDS는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드이고, MAdCAM-1은 점막 어드레신 세포 점착 분자-1이고, Me는 메틸이고, MeOH는 메탄올이고, MHC는 주 조직적합성 복합체 (major histocompatibility complex)이고, NK는 자연 살상 세포이고, Nle는 노르루신이고, NMM은 4-메틸모르폴린이고, NSMC는 N-숙신이미딜-N-메틸카바메이트이고, OAc는 아세테이트이고, Orn은 오르니틴이고, PBS는 포스페이트 완충화된 염수이고, PD1은 프로그래밍된 사멸 1 (programmed death 1)이고, PDL1은 프로그래밍된 사멸 리간드 1이고, pTsOH는 para-톨루엔설폰산이고, Ph는 페닐이고, RT는 실온이고, SDF1α는 기질 세포 유래 인자-1α이고, tBu는 tert-부틸이고, TBS는 tris-완충화된 염수이고, TDA는 2,2':6',2" -테르피리딘-6,6"-다이카르복시산이고, TEA는 트리에틸아민이고, TIL은 종양 침윤성 림프구이고, Tfa는 트리플루오로아세틸이고, Th1은 T 헬퍼 세포 1이고, Th2는 T 헬퍼 세포 2이고, THF는 테트라하이드로푸란이고, Tol은 톨루엔이고, Tyr은 티로신이고, VCAM-1은 혈관 세포 점착 분자-1이고, Veh는 비히클이고, VLA는 최 후기 활성화 항원 (very late activation antigen)이고, VLA-4는 인테그린 α4β1이고, VLA-5는 인테그린 α5β1이고, Z는 벤질옥시카르보닐이다.

[0070] **발명의 상세한 설명**

[0071] 본 발명자들은 암 및 그외 다양한 병태들에 대한 백신, 입양 세포 치료제 및 면역치료제를 제조하는데 사용될 수 있는 인테그린-리간드 상호작용을 촉진하는 소분자 인테그린 리간드 모방체를 발명하게 되었다. 본 발명자들은, 특정 소분자 또는 화학적 화합물이 암, 항체 의존적인 세포성 세포독성 (ADCC) 및/또는 다양한 기타 병태들에 대한 백신, 입양 세포 치료제, 면역치료제의 치료학적 효능을 강화할 수 있다는 것을 알게 되었다.

[0072] 특정 구현예들에서, 본 발명은 항원; 및 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물 (enhancing compound)을 포함하는 백신의 약학적 조제물에 관한 것으로서, 보강 화합물은 세포의 인테그린이 이의 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이 있으며, 항원은 정제된 단백질, 정제된 펩타이드, 세포 또는 세포용해물 (cell lysate)이다. 다른 구현예들에서, 조제물은 항암 백신이다. 다른 구현예들에서, 청구항 1항의 약학적 조제물은, 비-특이적인 보강제 물질 및/또는 특이적인 보강제 물질을 포함하는 보강제를 더 포함하며, 이들 물질은 항원에 반응하여 면역 반응을 유발할 수 있다. 다른 구현예에서, 비-특이적인 보강제 물질은 BCG, 완전 프로인트 보강제, 알럼 및/또는 노스카핀 (noscapine)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특이적인 보강제 물질은 G-CSF, FGF, Toll-유사 수용체 작용제 및/또는 CTL-4, PD-1, PDL-1 및/또는 IDO-1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질을 타겟팅하는 면역 체크포인트 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, 보강 화합물은 특이적인 보강제이다.

[0073] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제, 암 백신과 조합하여, 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 이용한 환자 치료 방법에 관한 것으로서, 회합 보강 화합물(association enhancing compound)은 세포의 인테그린이 이의 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이 있으며, 환자는 암으로 진단 받은 환자이다.

[0074] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제, 암 백신과 조합하여, 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 이용해 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 회합 보강 화합물은 세포의 인테그린이 이의 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이 있으며, 환자는 폐, 전립선, 유방, 대장, 피부, 뇌 또는 췌장에서 고형 종양을 진단받은 환자이고, 보강 화합물은 종양내 주사되거나, 특정 장기 또는 조직으로 국소 주입되거나, 또는 장 경로 (enteral route) 또는 비경구 투여 경로에 의해 전신 투여된다.

[0075] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제와 조합하여, 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 이용해 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 회합 보강 화합물은 세포의 인테그린이 이의 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1, ICAM-2 및/또는 비트로넥틴 등이 있으며, 환자는 혈액암으로 진단받은 환자이고, 인테그린 모방체는 장 또는 비경구 투여 경로에 의해 전신으로 투여된다.

[0076] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포 또는 NK 세포주 (및 이의 유도체)를 포함하는, 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0077] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포 또는 NK 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용하여, 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0078] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포 또는 NK 세포주 (및 그 유도체)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0079] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, 불변형 자연 살상 T (invariant natural killer T, iNKT) 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포 또는 iNKT 세포주 (및 이의 유도체)를 포함하는 약학적 조제물에 관한 것이다.

[0080] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, iNKT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포, 또는 iNKT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0081] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, iNKT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포, 또는 iNKT 세포주 (및 그 유도체)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0082] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포 또는 γδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물에 관한 것이다.

[0083] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포, 또는 γδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용해 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0084] 특정 구현예들에서, 본 발명은, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포, 또는 γδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용해 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0085] 특정 구현예들에서, 본 발명은, CTL 종양살상 활성 (tumoricidal activity)을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구, 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 포함하는 약학적 조제물에 관한 것이다.

[0086] 특정 구현예들에서, 본 발명은, CTL 종양살상 활성을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구, 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 포함하는 약학적 조제물로 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0087] 특정 구현예들에서, 본 발명은, CTL 종양살상 활성을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구, 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물로 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0088] 특정 구현예들에서, 본 발명은 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 이용하여 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 항체는 Fc 영역을 포함하며, 항체는, 비제한적인 예로, 트라스투주맵 (trastuzumab), 세툭시맵 (cetuximab), 이필리무맵 (ipilimumab), 니볼루맵 (nivolumab), 리툭시맵 (rituximab), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 아투무맵 (atumumab) 또는 토시투모맵 (tositumomab) 등이다.

[0089] 특정 구현예들에서, 본 발명은 치료학적으로 유효하지 않은 양의 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 이용하여 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 항체는 Fc 영역을 포함하며, 항체는, 비제한적인 예로, 트라스투주맵 (trastuzumab), 세툭시맵 (cetuximab), 이필리무맵 (ipilimumab), 니볼루맵 (nivolumab), 리툭시맵 (rituximab), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 아투무맵 (atumumab) 또는 토시투모맵 (tositumomab) 등이다.

[0090] 특정 구현예들에서, 본 발명은 치료학적으로 유효하지 않은 양의 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 항체는 Fc 영역을 포함한다.

[0091] 특정 구현예들에서, 화학적 화합물은 일반식 (I)로 제시된다:

[0092] $R^1 - M^1 - N(R^2) - M^2 - M^3 - M^4 - M^5 - M^6 - R^3$ (I)

[0093] 상기 식에서:

[0094] $R^1$은 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0095] $R^2$는 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고,

[0096] $M^1$은 $CH_2$이고,

[0097] $M^2$는 CO이고,

[0098] $M^3$는 O, S 또는 $NR^6$이고, 여기서 $R^6$는 존재하는 경우 수소 또는 저급 알킬이고,

[0099] $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고,

[0100] $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, 여기서 $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$, $COOR^{24}$, 알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, s는 1-6의 정수이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{23}$는 존재하는 경우 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아랄킬 및 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, $M^3$가 $NR^6$이고; $M^4$가 생략되고; $R^{12}$가 $CONR^{22}R^{23}$이면, $R^{23}$는 1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필이 아니고, $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0101] $M^6$는 $(CH_2)_q$이고, 여기서 q는 0-6의 정수이고,

[0102] $R^3$는 수소, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 하이드록시알킬, 구아나디노, 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $R^{13}$ 및 $R^{15}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0103] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 존재하는 경우, 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노) 및 -OCO(다이알킬아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0104] 본 발명의 구현예들은 종양내 생체이용성을 높임으로써 작동자 세포의 효능 및/또는 효과를 높이는 방법을 제공하며, 그 방법은 타겟 조직을 본 조성물로 직접 채우 (suffusing)거나 또는 환자에게 전신 주입하는 단계를 포함하며, 상기 조성물은 세포의 인테그린-매개 해당 리간드로의 결합을 강화할 수 있는 유효량의 한 또는 복수의 화학적 화합물로 처리된 작동자 세포와 세포의 인테그린-매개 해당 리간드로의 결합을 강화할 수 있는 추가적인 양의 하나 또는 복수의 화학적 화합물을 포함한다. 특정 구현예들에서, 이들 화합물의 타겟이 되는 인테그린으로는, 비-제한적으로, α4β1, α4β7, α5β1, αLβ2 및 αVβ3 등이 있다. 다양한 구현예들에서, 리간드로는, 비-제한적으로, VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1, ICAM-2 및 비트로넥틴 등이 있다.

[0105] 다른 구현예들에서, 화학적 화합물은 일반식 (I)로 제시된다:

[0106] $R^1 - M^1 - N(R^2) - M^2 - M^3 - M^4 - M^5 - M^6 - R^3$ (I)

[0107] 상기 식에서:

[0108] $R^1$은 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0109] $R^2$는 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고,

[0110] $M^1$은 $CH_2$이고,

[0111] $M^2$는 CO이고,

[0112] $M^3$는 O, S 또는 $NR^6$이고, 여기서 $R^6$는 존재하는 경우 수소 또는 저급 알킬이고,

[0113] $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고,

[0114] $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, 여기서 $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$는 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$, $COOR^{24}$, 알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, s는 1-6의 정수이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{23}$는 존재하는 경우 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아랄킬 및 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $M^3$가 $NR^6$이고; $M^4$가 생략되고; $R^{12}$가 $CONR^{22}R^{23}$인 경우, $R^{23}$는 1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필이 아니고, $R^{24}$가 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0115] $M^6$는 $(CH_2)_q$이고, 여기서 q는 0-6의 정수이고,

[0116] $R^3$는 수소, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 하이드록시알킬, 구아나디노, 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $R^{13}$ 및 $R^{15}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, $R^{14}$ 및 $R^{16}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0117] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 존재하는 경우, 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노) 및 -OCO(다이알킬아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0118] 다른 구현예들에서, 화학적 화합물은 일반식 (I)로 표시된다:

[0119] $R^1 - M^1 - N(R^2) - M^2 - M^3 - M^4 - M^5 - M^6 - R^3$ (I)

[0120] 상기 식에서, $R^1$은 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^2$는 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 CO이고, $M^3$는 O, S 또는 $NR^6$이고, 여기서 $R^6$는 존재하는 경우 수소 또는 저급 알킬이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, 여기서 $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$, $COOR^{24}$, 알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, s는 1-6의 정수이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬로 이루어진 군으로부

터 선택되고, $R^{23}$는 존재하는 경우 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아랄킬 및 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $M^3$가 $NR^6$이고; $M^4$가 생략되면, $R^{23}$는 1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필이 아니고, $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬, 및 이들의 혼합 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$이고, q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 수소, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 하이드록시알킬, 구아나디노, 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $R^{13}$ 및 $R^{15}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$은, 존재하는 경우, 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 화합물에서 $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 O 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 O 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$, $(CH_2)_q$-CH=CH-$(CH_2)_r$, $(CH_2)_q$-아릴렌-$(CH_2)_r$ 및 $(CH_2CH_2O)_q$로 이루어진 군으로부터 선택되고, q와 r은 독립적으로 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 각각, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 저급 알킬로 된 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 화합물에서 $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 $SO_2$ 또는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 존재하는 경우 수소이고, $R^{12}$은 존재하는 경우, 수소, 알킬, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$ 또는 $NR^{34}(CH_2)_q$이고, q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$ 및 $NR^{15}SO_2R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{34}$는 존재하는 경우 알킬, 아랄킬, $COR^{35}$ 및 $SO_2R^{35}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{35}$은 존재하는 경우 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{34}$ 및 $R^{35}$는, 존재하는 경우, 알킬, 아릴,

아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노) 및 -OCO(다이알킬아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비-치환될 수 있으며, 단, $M^2$가 CO이면, $M^6$는 $NR^{34}(CH_2)_q$이고, 여기서 q는 0이 아니다. 다른 구현예들에서, 화학적 화합물은 비활성 성분 또는 부형제이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 크고, 100 nM 미만이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 크고 50 nM 미만이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 크고 25 nM 미만이다.

[0121] 다른 구현예들에서, 화학적 화합물은 일반식 (I)로 제시된다:

[0122] $$R^1 - M^1 - N(R^2) - M^2 - M^3 - M^4 - M^5 - M^6 - R^3 \quad (I)$$

[0123] 상기 식에서, $R^1$은 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^2$는 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 CO이고, $M^3$는 O, S 또는 $NR^6$이고, 여기서 $R^6$는 존재하는 경우 수소 또는 저급 알킬이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, 여기서 $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$, $COOR^{24}$, 알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, s는 1-6의 정수이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{23}$는 존재하는 경우 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아랄킬 및 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $M^3$가 $NR^6$이고; $M^4$가 생략된 경우, $R^{23}$는 1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필이 아니고, $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬, 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$이고, 여기서 q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 수소, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 하이드록시알킬, 구아나디노, 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $R^{13}$ 및 $R^{15}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 화학적 화합물에서 $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 O 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 O 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$, $(CH_2)_q$-CH=CH--$(CH_2)_r$, $(CH_2)_q$-아릴렌-$(CH_2)_r$ 및 $(CH_2CH_2O)_q$로 이루어진 군으로부터 선택되고, q와 r은 독립적으로 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 저급 알킬로 된 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이

클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 다른 구현예들에서, 화학적 화합물에서 $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 $SO_2$ 또는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 존재하는 경우 수소이고, $R^{12}$은 존재하는 경우 수소, 알킬, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$ 또는 $NR^{34}(CH_2)_q$이고, q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$ 및 $NR^{15}SO_2R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{34}$는 존재하는 경우 알킬, 아랄킬, $COR^{35}$ 및 $SO_2R^{35}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{35}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{34}$ 및 $R^{35}$는, 존재하는 경우, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노) 및 -OCO(다이알킬아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비-치환될 수 있되, 단, $M^2$가 CO이면, $M^6$는 $NR^{34}(CH_2)_q$이고, q는 0이 아니다. 다른 구현예들에서, 화학적 화합물은 비활성 성분 또는 부형제이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 높고 100 nM 미만이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 높고 50 nM 미만이다. 다른 구현예들에서, 담체내 유효량은 1 fM 보다 높고 25 nM 미만이다.

[0124] 본원에 언급된 화합물은, 단독으로 또는 인간 또는 하등 동물에게 주입하기 위해 적절한 매질 중의 치료학적 세포와 조합된 형태로, 생체외 치료 매질내에서의 농도가 1 fM (1 femto molar 또는 $1x10^{-15}$ M) 내지 10 μM 미만일 수 있다. 적절한 경우, 유효 농도는 투여 목적에 따라 다중 투약으로 분할될 수 있으며; 즉, 세포 또는 화합물의 매일 투여량을 구성하기 위해 1회 투약 조성물은 상기한 양 또는 이의 약수가 되는 양을 포함할 수 있다.

[0125] 다른 구현예들에서, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$ 기들은, 존재하는 경우, 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0126] 일부 구현예에서, 화합물은 메틸 (6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10R)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-7-메틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-9-메틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 에틸(6S,10R)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-7-메틸-3,8-다이옥소-1-(-2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트;

메틸(10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸 3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-메틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,- 9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-{[(1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸)카바모일]아미노}헥실 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,10S)-6-부틸-3,8-다이옥소-10-페닐-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-({[(1S)-1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-하이드록시프로필]카바모일}아미노)헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-[(벤질카바모일)아미노]헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-{[(3-메톡시프로필)카바모일]아미노}헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-{[(2-메톡시에틸)카바모일]아미노}헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; (2S)-2-[(tert-부틸카바모일)아미노]헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-[(이소프로필카바모일)아미노]헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-[(메틸카바모일)아미노]헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; tert-부틸[(2R)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트;
벤질{(5S)-6-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실}카바메이트; 메틸(9S,13S)-13-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-9-({[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}메틸)-3,11-다이옥소-1-페닐-2-옥사-4,10,12-트리아자펜타데칸-15-오에이트; (2S)-2-아세트아미도헥실 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-{[(2S)-2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}헥사노일]아미노}프로파노에이트; 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-{[(2R)-2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}헥사노일]아미노}프로파노에이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-{[(2R)-2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}헥사노일]아미노}프로파노에이트; 메틸(6R,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6R,10R)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(2S)-2-{[비스(2-티에닐메틸)-카바모일]아미노}헥사노에이트;
메틸(2R)-2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}헥사노에이트; 3-[(2S)-1-하이드록시헥산-2-일]-1,1-비스(2-티에닐메틸)우레아; 3-[(2R)-1-하이드록시헥산-2-일]-1,1-비스(2-티에닐메틸)우레아; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-{[비스(2-티에닐메틸)카르바모일]아미노}헥사노에이트; 메틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](메틸)아미노}아세테이트; 메틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}아세테이트; 메틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](부틸)아미노}아세테이트; 3-(3-하이드록시프로필)-1,1-비스(2-티에닐메틸)우레아; 메틸(2R)-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}(페닐)아세테이트; tert-부틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}아세테이트; tert-부틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](부틸)아미노}아세테이트; 벤질{(5S)-6-{[비스(4-메톡시벤질)카바모일]옥시}-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실}카바메이트;
tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-메톡시벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-메톡시벤질)-1- (4-메톡시페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-({[(1S)-1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-하이드록시프로필]카바모일}아미노)헥실 비스(4-메톡시벤질)카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실 다이벤질카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2-벤질-6-부틸-3,8-다이옥소-1-페닐-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-메틸벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-메틸벤질)-1-(4-메틸페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-클로로벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-클로로벤질)-1-(4--클로로페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실(4-브로모벤질)(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2-(4-브로모벤질)-6-but-일-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-2-(4-아지도o벤질)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실페닐(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,100S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-2-페닐-1-(2 -티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(3-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(3-티에닐)-2-(3-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[부틸(2-티에닐메틸)카르바모일]옥시}헥실]카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실부틸(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(3S,7S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-7-부틸-5,10-다이옥소-[1-(2-티에닐메틸)-9-옥사-4,6,11-트리아자펜타데칸-1-오에이트; 벤질

[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[(2-메톡시에틸)(2-티에닐-메틸)카바모일]옥시}헥실]카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실(2-메톡시에틸)(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(9S,13S)-13-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-9-부틸-6,11-다이옥소-5-(-2-티에닐메틸)-2,7-다이옥사-5,10,12-트리아자펜타데칸-15-오에이트; (2S)-2-[({3-[(메틸설포닐) 아미노]벤질}카바모일)아미노]헥실(2-메톡시에틸)(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-{[(4-브로모벤질)카바모일]아미노}헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-{[(4-아지도벤질)카바모일]아미노}헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]티오}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-티아-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0127] 일부 구현예에서, 하기로 정의되는 일반식 (I)을 가진 화학적 화합물이 제공된다: $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 CO이고, $M^3$는 생략되고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $M^6$는 $(CH_2)_q$이고, 여기서 q는 0-6의 정수이고, $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $SCOR^{24}$, $SR^{24}$, $N_3$, CN 및 $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, s는 1-6의 정수이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{23}$는 존재하는 경우 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알킬, 아릴, 아랄킬 및 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $M^3$ 및 $M^4$가 생략된다면 $R^{12}$은 하기 식의 기가 아니다:

[0128]
$$A - C(=J) - E - C(MX) - T - L - R^{25}$$

[0129] 상기 식에서, A는 -O-, -S- 및 $-NR^{26}$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, E는 $-CH_2$-, -O-, -S- 및 $-NR^{27}$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, J는 -O-, -S- 및 $-NR^{28}$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, T는 CO 및 $(CH_2)_b$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 b는 0-3의 정수이고, L은 $-(CH_2)$-, -O-, -S- 및 $-NR^{29}$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 n은 0-3의 정수이고, M은 $CR^{30}R^{31}$ 및 $(CH_2)_u$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 u는 0 또는 1의 정수이고, X는 $CO_2B$, $PO_3H_2$, $SO_3H$, $OPO_3H_2$, $CONHCOR^{32}$, $CONHSO_2R^{33}$, 옥사졸릴, 테트라졸릴 및 수소로 이루어진 군으로부터 선택되고, B, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{31}$, $R^{32}$ 및 $R^{33}$는 독립적으로 수소, 할로겐 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 티오알콕시, 지방족 아실, $-CF_3$, 니트로, 아미노, 시아노, $N(C_1$-$C_3$ 알킬)$CO(C_1$-$C_3$ 알킬), $C_1$-$C_3$ 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 다이($C_1$-$C_3$ 알킬)아미노, $CO_2(C_1$-$C_3$ 알킬아미노), $CONH(C_1$-$C_3$ 알킬아미노), CH.dbd.NOH, $PO_3H_2$, $OPO_3H_2$, $CON(C_1$-$C_3$ 알킬$)_2$, 할로알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시알콕시, 카르복스알데하이드, 카르복사미드, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 아로일, 아릴옥시, 아릴아미노, 바이아릴, 티오아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로일, 알킬아릴, 아르알케닐, 아랄킬, 알킬헤테로사이클, 헤테로사이클알킬, 설포닐, 설폰아미드, 카바메이트, 아릴옥시알킬, 카르복실 및 CONH(벤질)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 B, X, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{31}$ 및 $R^{32}$는 비-치환되거나 또는 하나 이상의 전자 공여성 기 또는 전자 구인성 기로 치환되며, $R^3$는 수소, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, 알킬, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 하이드록시알킬, 구아나디노 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $R^{13}$ 및 $R^{15}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아랄킬이고, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테

로사이클릴 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $R^3$가 수소, 알킬 또는 아릴이면, $R^{12}$은 수소가 아니고, 단, $R^1$이 페닐이고 $R^3$가 벤질옥시카르보닐아미노이고 $R^{12}$이 수소이면, $R^2$는 2-메톡시벤질이 아니며, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{21}$, $R^{22}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 또는 이들의 혼합 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0130] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다: (2R)-2-({[(1S)-1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-하이드록시프로필]카바모일}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({3-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-3-옥소프로필}카바모일)아미노]프로파노에이트; (2S)-2-[(tert-부틸카바모일)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드;
tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸{(2R)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; (2S)-2-아세트아미도-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5S)-5-아세트아미도-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트;
(2R)-2-아세트아미도-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5S)-5-(벤조일아미노)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; (2S)-2-[(페닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-[메틸(페닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 2-[(페닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 2-[메틸(페닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; (2S)-2-[(메틸설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({[3-(4-메톡시페녹시)프로필]설포닐}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소-5-[(2-티에닐설포닐)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(3-메톡시벤질)(2-티에닐-메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(3-메톡시벤질)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(3-메톡시벤질) (2-티에닐-메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-6-[비스(3-메톡시벤질)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{[2-(2-티에닐)에틸] (-2-티에닐메틸)아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{[2-(2-티에닐)에틸](-2-티에닐메틸)아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-(다이벤질아미노)-6-옥소헥실]카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(4-니트로벤질) (2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(4-니트로벤질) (2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸[(2R)-1-[(4-아미노벤질)
(2-티에닐메틸)아미노]-6-{[(벤질옥시)-카르보닐]아미노}-1-옥소헥산-2-일]카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-[(4-아미노벤질)(2-티에닐메틸)아미노]-6-{[(벤질옥시)-카르보닐]아미노}-1-옥소헥산-2-일]카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[메틸(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[부틸(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-[(피리딘-4-일메틸) (-2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-[(피리딘-3-일메틸)(-2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(피리딘-4-일메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(2-티에닐설포닐)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-6-아세트아미도-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(트리플루오로아세틸)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-[(메틸설포닐)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(2-티에닐카르보닐)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(페닐설포닐)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(피리딘-

3-일카르보닐)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(2-티에닐아세틸)아미노]헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-하이드록시-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-{[(트리플루오로메틸)설포닐]아미노}헥산-2-일]카바메이트; tert-부틸{(2S)-6-[(벤질설포닐)아미노]-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸{(2S)-6-[벤질(트리플루오로아세틸)아미노]-1-[비스 (2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; tert-부틸[(1R)-2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-(4-하이드록시페닐)-2-옥소에틸]카바메이트; 메틸(4S)-5-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트; 벤질{(3S)-4-[비스(티오펜-2-일메틸)아미노]-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-옥소부틸}카바메이트; 벤질{(4S)-5-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-옥소펜틸}카바메이트; tert-부틸{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}카바메이트; tert-부틸{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}메틸카바메이트; N,N-비스(2-티에닐메틸)-6-[(2-티에닐설포닐)아미노]헥산아미드; N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}티오펜-2-카르복사미드; N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드; N-벤질-N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}티오펜-2-카르복사미드; 6-[벤질(2-티에닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 6-[메틸(2-티에닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 6-[(벤질설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 6-[(2-티에닐아세틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}-N-(3-메톡시벤질)티오펜--2-카르복사미드; 6-[(3-메톡시벤질)(2-티에닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 6-[(벤질설포닐)(3-메톡시벤질)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸{6-[비스(티오펜-2-일메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-3-(4-하이드록시페닐)-1-옥소프로판-2-일]카바메이트; 메틸(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥사노에이트; (2S)-2-[아세틸(메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5S)-5-[아세틸(메틸)아미노]-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; (2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일아세테이트; tert-부틸{(2S)-6-[벤질(2-티에닐설포닐)아미노]-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; 벤질{(5S)-6-{비스[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}- 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{(2-티에닐메틸)[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{(2-티에닐메틸)[2-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[2-(다이플루오로메톡시)벤질]-(2-티에닐메틸)아미노}-6-옥소헥실]카바메이트; tert-부틸{6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; N-{6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-6-옥소헥실}-4-메톡시벤즈아미드; N-{6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-6-옥소헥실}-4-메톡시-N-(4-메톡시벤질- )벤즈아미드; N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}-N-메틸티오펜-2-카르복사미드; 6-[(3-메톡시벤질)(2-티에닐아세틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; tert-부틸{4-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-옥소부틸}카바메이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({4-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-옥소부틸}카바모일)아미노]프로파노에이트; 6-{[(3-클로로프로필)설포닐]아미노}-N,N-비스(4-메톡시벤질)헥산아미드; 6-(1,1-다이옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)헥산아미드; N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-({[2-(모르폴린-4-일)에틸]설포닐}아미노)헥산아미드; 3-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드;
tert-부틸{3-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-3-옥소프로필}부틸카바메이트;
3-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](부틸)아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-{부틸[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 4-(1,1-다이옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-N,N-비스(2-티에닐메틸)부탄아미드; N,N-비스(2-티에닐메틸)-3-{[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}프로판아미드; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-하이드록시-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-시아노-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-5-아지도-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트;
S-{(2R)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}에탄티오에이트;
tert-부틸[(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-({[(4-브로모벤질)옥시]카르보닐}아미노)-1-옥소헥산-2-일]카바메이트; 4-아지도벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)-아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[(4-브로모벤질)(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-[(4-아지도벤질)(2-티에닐메틸)아미노]-6-{[(벤질옥시)-카르보닐]아미노}-1-옥소헥산-2-일]카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[(4-브로모벤질)(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(3-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(사이클로프로필메틸)(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트, 및 이

들의 혼합물 또는 조합물.

[0131] 일부 구현예에서, 하기와 같이 정의되는 일반식 (I)을 가진 화학적 화합물이 제공된다: $R^1$은 알킬, 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 아랄킬 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, $R^1$이 알킬이면 $R^2$는 아랄킬이고, $M^1$은 CO 또는 $SO_2$이되, 단, $M^1$이 $SO_2$이고; $R^1$이 페닐, 4-메틸페닐 또는 2,4,6-트리메틸페닐이면, $R^2$는 알킬, 2-펜에틸, 벤질 또는 2-메톡시-2-옥소에틸이 아니고, $M^1$이 CO이고; $R^1$이 2-푸릴, 4-피리딜 또는 3,5-다이니트로페닐이면, $R^2$는 알킬, 벤질 또는 2-(1H-인돌-2-일)에틸이 아니며, $M^2$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^3$ 및 $M^4$는 생략되고, $M^5$는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $CONR^{22}R^{23}$, $COOR^{24}$, $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$ 하이드록시알킬 및 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 s는 1-6의 정수이고, $M^6$는 $(CH_2)_q$이고 여기서 q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$ 및 $NR^{15}SO_2R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 존재하는 경우 독립적으로 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 독립적으로, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0132] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다: 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[벤질(2-티에닐설포닐)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[벤질(페닐설포닐)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(2-티에닐카르보닐-)(2-티에닐메틸)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(2-티에닐아세틸)(2-티에닐메틸)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-2-[벤질(이소부틸설포닐)아미노]-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}헥사노에이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐메틸)(2-티에닐설포닐)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐아세틸)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(메틸설포닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(페닐설포닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐카르보닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; N,N'-헵탄-1,7-다이일비스[N-(2-티에닐메틸)벤즈아미드]; N,N'-헵탄-1,7-다이일비스[N-(2-티에닐메틸) 티오펜-2-카르복사미드]; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[(4-메톡시페닐)설포닐]-(2-티에닐메틸)아미노}헥실]카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(4-메톡시벤조일)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; N,N'-헥산-1,6-다이일비스[N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드]; N,N'-헥산-1,6-다이일비스[N-(3-메톡시벤질)티오펜-2-카르복사미드]; tert-부틸{5-[(4-메톡시벤질)(2-티에닐설포닐)아미노]펜틸}카바메이트; N,N'-펜탄-1,5-다이일비스[N-(3-메톡시벤질)티오펜-2-설폰아미드]; N-(3-메톡시벤질)-N-{5-[(2-티에닐설포닐)아미노]펜틸}티오펜-2-설폰아미드; tert-부틸{5-[(2-티에닐카르보닐)(2-티에닐메틸)아미노]펜틸}카바메이트; N-(3-메톡시벤질)-N-{5-[(2-티에닐카르보닐)아미노]펜틸}티오펜-2-카르복사미드; N,N'-펜탄-1,5-다이일비스[N-(3-메톡시벤질)티오펜-2-카르복사미드]; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0133] 일부 구현예에서, 하기로 정의되는 일반식 (I)을 가진 화학적 화합물이 선택된다: $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^{23}$는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 O 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 O 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 수소이고, $R^{12}$은 수소, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$,

$NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$, $(CH_2)_q$-CH=CH--$(CH_2)_r$, $(CH_2)_q$-아릴렌-$(CH_2)_r$ 및 $(CH_2CH_2O)_q$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 q와 r은 독립적으로 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$이고, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소 및 저급 알킬로 된 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0134] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다: N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N-(3-메톡시벤질)-N,N',N'- 트리스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N,N'-트리스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N'-[2-(2-티에닐)에틸]-N,N-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N-[2-(2-티에닐)에틸]-N,N',N'-트리스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N-비스(피리딘-4-일메틸)-N',N'-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N-비스(피리딘-3-일메틸)-N',N'-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N-비스(3-메톡시벤질)-N',N'-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)펜탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헥산다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)헥산다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(3-메톡시벤질)헥산다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헵탄다이아미드; 2,2'-(1,3-페닐렌)비스[N,N-비스 (2-티에닐메틸)아세트아미드]; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)헵탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)옥탄다이아미드; (3E)-N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헥스-3-엔다이아미드; 2,2'-옥시비스[N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드]; 3-옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4,7,10-트리옥사-2-아자도데칸-12-일 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)숙신아미드에탄-1,2-다이일 비스[비스(2-티에닐메틸)카바메이트]; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)옥탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-3,5-다이카르복사미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-2,6-다이카르복사미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-2,4-다이카르복사미드; 2,2'-(1,4-페닐렌)비스[N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드]; 8-{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에톡시}-N,N-비스(2-티에닐메틸)퀴놀린-2-카르복사미드; N,N'-비스(4-메톡시벤질)-N,N'-비스(2-티에닐메틸)헥산다이아미드; tert-부틸{(2S)-1,6-비스[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1,6-다이옥소헥산-2-일}카바메이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0135] 일부 구현예에서, 하기와 같이 정의되는 일반식 (I)을 가진 화학적 화합물이 제공된다: $R^1$은 아릴 또는 아랄킬이고, $R^2$는 알킬 또는 아랄킬이고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 $SO_2$ 또는 CO이고, $M^3$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $CH_2$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 $(CR^{11}R^{12})$이고, $R^{11}$은 존재하는 경우 수소이고, $R^{12}$은 존재하는 경우 수소, 알킬, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$ 및 $NR^{21}COOR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^6$는 $(CH_2)_q$ 또는 $NR^{34}(CH_2)_q$이고 여기서 q는 0-6의 정수이고, $R^3$는 $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$ 및 $NR^{15}SO_2R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{21}$ 및 $R^{22}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는 각각 존재하는 경우 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{34}$는 존재하는 경우 알킬, 아랄킬, $COR^{35}$ 및 $SO_2R^{35}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{35}$는 존재하는 경우 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^1$, $R^2$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{34}$ 및 $R^{35}$는, 존재하는 경우, 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록시, 알콕시, 아지도, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이

아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(아랄킬), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), $-NHSO_2$(아랄킬), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노) 및 -OCO(다이알킬아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비-치환될 수 있되, 단, $M^2$가 CO이면, $M^6$는 $NR^{34}(CH_2)_q$이며 이때 q는 0이 아니다.

[0136] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다: N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-설폰아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드; 2-{부틸[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; 2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](부틸)아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; N-{3-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]프로필}-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-설폰아미드; 2-[(메틸설포닐)(2-티에닐메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; 2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}티오펜-2-설폰아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}-2-(2-티에닐)아세트아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}티오펜-2-카르복사미드; N,N-비스(2-티에닐메틸)-2-{[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}에탄설폰아미드; 2-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 3-[{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}(부틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 2-[{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}(메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 2-[{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}(부틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 3-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(4-메톡시벤질)프로판아미드; 3-({2-[비스(4-메톡시벤질)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-[{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}(메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-[{2-[비스(4-메톡시벤질)설파모일]에틸}(메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; (2S)-2-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({2-[비스(4-메톡시벤질)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 2-(아세틸{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드;
2-(아세틸{2-[비스(4-메톡시벤질)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐-메틸)아세트아미드; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0137] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다: tert-부틸[(2S)-1-{[비스(사이클로프로필메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실다이이소부틸카바메이트; 메틸(8S,12S)-12-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-8-부틸-4-이소부틸-2-메틸-5,10-다이옥소-6-옥사-4,9,11-트리아자테트라데칸-14-오에이트; 벤질{(5S)-6-[비스(사이클로프로필메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노-]-6-옥소헥실}카바메이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0138] 특정 구현예에서, 전술한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0139] 특정 구현예에서, 인테그린-발현 세포의 처리 방법이 제공된다. 인테그린은 예를 들어 α4β1, α5β1, α4β7, αvβ3 및 αLβ2 중 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 인테그린-발현 세포의 처리 방법은 하나 이상의 인테그린-발현 세포를 시험관내에서 인테그린 작용제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 인테그린 작용제는 하기로 정의되는 일반식 (I)을 가진 화합물이다: $R^1$ 및 $R^2$는 독립적으로 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^1$과 $M^2$ 중 하나는 CO 또는 $SO_2$이고 다른 하나는 $(CR^4R^5)_l$이되, 단, $M^2$가 CO이면, $M^3$는 O, S, $NR^6$ 또는 $(CR^7R^8)_m$이고, 단, $M^2$가 $SO_2$ 또는 $(CR^4R^5)_l$이면 $M^3$는 $(CR^7R^8)_m$이고, $M^4$는 생략되거나 또는 $(CR^9R^{10})_n$이고, $M^5$는 생략되거나 또는 O 또는 $(CR^{11}R^{12})_p$이고, $M^6$는 생략되거나 또는 $(CH_2)_q$, $(CH_2)_q$-CH=CH-$(CH_2)_r$, $(CH_2)_q$-아릴렌-$(CH_2)_r$, $(CH_2CH_2O)_q$ 및 $NR^{34}(CH_2)_q$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^3$는 수소, OH, $OR^{16}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}COOR^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $OCOR^{16}$, $COOR^{16}$, 알킬, 아릴, 아랄킬, $SR^{16}$, 헤테로사이클릴, 하이드록시알킬 및 구아나디노로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{34}$는 존재하는 경우 알킬, 아랄킬, $COR^3$ 및 $SO_2R^{35}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{35}$는 존재하

는 경우 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{12}$은 존재하는 경우 수소, 알킬, OH, $N_3$, CN, $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$, $NR^{21}COR^{24}$, $NR^{21}COOR^{24}$, $NR^{21}SO_2R^{24}$, $CONR^{22}R^{23}$, $COOR^{24}$, $OCOR^{24}$, $OR^{24}$, $SCOR^{24}$, $SR^{24}$, 아지도, CN 및 $O(CH_2CH_2O)_sR^{24}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{15}$ 및 $R^{21}$은, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{16}$, $R^{22}$, $R^{23}$ 및 $R^{24}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, l, m, n 및 p는 독립적으로 0-1의 정수이고, q, r 및 s는 독립적으로 0-6의 정수이고, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{21}$, $R^{22}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{34}$ 및 $R^{35}$는, 각각 존재하는 경우, 독립적으로 비-치환되거나, 또는 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아지도, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(할로알킬), $-NHSO_2$(알킬), $-NHSO_2$(아릴), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0140] 특정 구현예에서, 인테그린-발현 세포에 시험관내에서 전술한 인테그린 작용제를 처리하는 단계 및 처리된 세포에 인테그린-결합 리간드를 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 인테그린이 $\alpha4\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha4\beta7$, $\alpha v\beta3$ 및 $\alpha L\beta2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 세포의 인테그린-결합 리간드 결합을 강화하는 방법이 제공된다.

[0141] 일부 구현예에서, 전술한 방법에 사용되는 인테그린 작용제는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다: 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({(2R)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바모일)아미노]프로파노에이트;
메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({(2R)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-1-[비스(티오펜-2-일메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({(2R)-1-[비스(티오펜-2-일-메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일} 카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-{[{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}(메틸)카바모일]아미노}프로파노에이트; 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-{[{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}(메틸)카바모일]아미노}프로파노에이트; 메틸(3R)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-[({2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}카바모일)아미노]프로파노에이트; 메틸(2R)-[({(2S)-1-[비스(티오펜-2-일메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바모일)아미노](페닐)에타노에이트; 메틸 3-[({(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바모일)아미노]프로파노에이트; (2S)-2-[(이소프로필카바모일)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-[(메틸카바모일)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-[(벤질카바모일)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2R)-2-[(벤질카바모일)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5S)-5-[(벤질카바모일)아미노]-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; (2S)-2-{[(1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질[(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소-5-{[(피리딘-3-일메틸)카바모일]아미노}헥실]카바메이트; (2S)-2-{[(피리딘-3-일메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]카바모일}아미노)-N,N-비스(-2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({[3-(모르폴린-4-일)벤질]카바모일}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-{[(4-하이드록시벤질)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({[4-(다이메틸아미노)벤질]카바모일}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질[(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-({[3-(모르폴린-4-일)벤질]카바모일}아미노)-6-옥소헥실]카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[({3-[(메틸설포닐)아미노]벤질}카바모일)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트;
벤질{(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; 벤질{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소헥산-2-일}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(에톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질[(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-(부티릴아미노)-6-옥소헥실]카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소-5-[(3-페녹시프로파노일)아미노]헥

실}카바메이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0142] 다른 구현예들에서, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법에 사용되는 인테그린 작용제는 다음과 같이 정의되는 일반식 (I)을 가진 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다: $R^1$은 알킬, 아릴 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^2$는 알킬, 아릴, 아랄킬, 알콕시알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $M^1$은 $CH_2$이고, $M^2$는 $SO_2$이고, $M^3$, $M^4$, $M^5$ 및 $M^6$는 독립적으로 생략되거나 또는 $CH_2$이고; $R^3$는 알킬, 아릴, 아랄킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$는 독립적으로 비-치환되거나 또는 알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴아릴, 하이드록실, 알콕시, 하이드록시알킬, 아릴옥시, 하이드록시아릴, 알콕시아릴, 할로, 할로알킬, 할로아릴, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노, -NHCO(알킬), -NHCO(아릴), -NHCO(할로알킬), -$NHSO_2$(알킬), -$NHSO_2$(아릴), 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, -OCO(알킬아미노), -OCO(다이알킬아미노), 및 이들의 혼합 또는 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0143] 일부 추가적인 구현예들에서, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법에 사용되는 인테그린 작용제는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다: N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 1-페닐-N,N-비스(2-티에닐메틸)메탄설폰아미드; 2-메틸-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판-1-설폰아미드; N-(3-메톡시벤질)-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-(3-메톡시벤질)-N-(2-티에닐메틸)프로판-2-설폰아미드; N-(3-메톡시벤질)-2-메틸-(2-티에닐메틸)프로판-1-설폰아미드; N-(4-하이드록시벤질)-3-메톡시-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-[2-(2-티에닐)에틸]-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N,N-다이벤질벤젠설폰아미드; N-(피리딘-3-일메틸)-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-부틸-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-(3-하이드록시프로필)-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-(2-메톡시에틸)-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-(2-메톡시에틸)-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-설폰아미드; N,N-비스(3-메톡시벤질)벤젠설폰아미드; N,N-비스(4-메톡시벤질)티오펜-2-설폰아미드; 2-클로로-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 3-클로로-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 4-클로로-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 3-메톡시-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 4-메톡시-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N,N-비스(피리딘-4-일메틸)벤젠설폰아미드; N,N-비스(피리딘-3-일메틸)벤젠설폰아미드; N-(2-푸릴메틸)-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N,N-비스(2-푸릴메틸)벤젠설폰아미드; N,N-비스(3-메톡시벤질)티오펜-2-설폰아미드; 메틸 3-[비스(3-메톡시벤질)설파모일]티오펜-2-카르복실레이트; 2-(하이드록시메틸)-N,N-비스(3-메톡시벤질)티오펜-3-설폰아미드; N,N-비스(4-메톡시벤질)-3-메틸벤젠설폰아미드; N-페닐-N-(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; N-페닐-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-설폰아미드; N-(3-메톡시벤질)-페닐티오펜-2-설폰아미드; N-(3-메톡시벤질)-N-페닐벤젠설폰아미드; 3-(4-메톡시페녹시)-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판-1-설폰아미드; 4-메틸-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 2-메틸-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 3-메틸-N,N-비스(2-티에닐메틸)벤젠설폰아미드; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0144] 다른 구현예들에서, 인테그린 작용제가 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법이 제공된다: 메틸 (6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-7-메틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; (2S)-2-{[(1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸)카바모일]아미노}헥실-비스(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,100S)-6-부틸-3,8-다이옥소-10-페닐-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-[(벤질카바모일)아미노]헥실 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-({[(1S)-1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-하이드록시프로필]카바모일}아미노)헥실비스(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,100R)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 벤질{(5S)-6-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실}카바메이트; 메틸(9S,13S)-13-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-9-({[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}메틸)-3,11-다이옥소-1-페닐-2-옥사-4,10,12-트리아자펜타데칸-15-오에이트; tert-부틸[(2R)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; tert-부틸{[비스(2-티에닐메틸)카바모일](부틸)아미노}아세테이트; 벤질{(5S)-6-{[비스(4-메톡시벤질)카바모일]옥시}-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실}카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-메톡시벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-메톡시벤질)-1-(4-메톡시페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-({[(1S)-1-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-하이드록시프

로필]카바모일}아미노)헥실-비스(4-메톡시벤질)카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실다이벤질 카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2-벤질-6-부틸-3,8-다이옥소-1-페닐-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-메틸벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트-메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-메틸벤질)-1-(4-메틸페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(4-클로로벤질)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-2-(4-클로로벤질)-1-(4--클로로페닐)-3,8-다이옥소-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2-(4-브로모벤질)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 메틸(6S,10S)-2-(4-아지도벤질)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이-옥소-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실페닐(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-2-페닐-1-(2-티에닐)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(3-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(3-티에닐)-2-(3-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[부틸(2-티에닐메틸)카바모일]옥시}헥실]카바메이트; (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실부틸(2-티에닐메틸)카바메이트; 메틸(3S,7S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-7-부틸-5,10-다이옥소-11-(2-티에닐메틸)-9-옥사-4,6,11-트리아자펜타데칸-1-오에이트; 벤질[(5S)-5- [(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[(2-메톡시에틸)(2-티에닐메틸)카바모일]옥시} 헥실]카바메이트; (2S)-2-{[(4-브로모벤질)카바모일]아미노}헥실 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; (2S)-2-{[(4-아지도벤질)카바모일]아미노}헥실 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; tert-부틸[(2S)-1-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]티오}헥산-2-일]카바메이트; 메틸(6S,10S)-10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-티아-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0145] 일부 구현예에서, 인테그린 작용제가 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법이 제공된다: 벤질{(5R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(3-메톡시벤질)(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-6-[비스(3-메톡시벤질)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트;
벤질{(5S)-6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-[(피리딘-3-일메틸)(-2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-[(피리딘-4-일메틸)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; (2S)-2-[메틸(페닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; (2S)-2-({[3-(4-메톡시페녹시)프로필]설포닐}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(5R)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐) 아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소-5-[(2-티에닐설포닐)아미노]헥실}카바메이트; tert-부틸{(2S)-1-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1-옥소-6-[(2-티에닐설포닐)아미노]헥산-2-일}카바메이트; 6-[메틸(2-티에닐설포닐)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 6-[(2-티에닐아세틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 벤질{(4S)-5-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-옥소펜틸}카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{(2-티에닐메틸)[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소-6-{(2-티에닐메틸) [2-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}헥실]카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[2-(다이플루오로메톡시)벤질]-(2-티에닐메틸)아미노}-6-옥소헥실]카바메이트; tert-부틸{6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; N-{6-[비스(4-메톡시벤질)아미노]-6-옥소헥실}-4-메톡시-N-(4-메톡시벤질)벤즈아미드; N-{6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}-N-메틸티오펜-2-카르복사미드; 6-[(3-메톡시벤질)(2-티에닐아세틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)헥산아미드; 메틸(3S)-3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)- 3-[({4-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-4-옥소부틸}카바모일)아미노]프로파노에이트; 6-{[(3-클로로프로필)설포닐]아미노}-N,N-비스(4-메톡시벤질)헥산아미드; 3-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-{부틸[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 벤질{(5S)-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-5-시아노-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5R)-5-아지도-6-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-6-[비스(3-티에닐메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카바메이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0146] 다른 구현예들에서, 인테그린 작용제가 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법이 제공된다: N-(3-메톡시벤질)-N,N',N'-트리스(2-티에닐메틸)펜탄

다이아미드; N-[2-(2-티에닐)에틸]-N,N',N'-트리스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N-비스(3-메톡시벤질)-N',N'-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드;
N,N-비스(피리딘-4-일메틸)-N',N'-비스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헥산다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(3-메톡시벤질)헥산다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)헥산다이아미드; (3E)-N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헥스-3-엔다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)펜탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)펜탄다이아미드; 2,2'-옥시비스[N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드]; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)옥탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)헵탄다이아미드; 3-옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4,7,10-트리옥사-2-아자도데칸-12-일 비스(2-티에닐메틸)카바메이트; 2,2'-(1,3-페닐렌)비스[N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드]; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)헵탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)숙신아미드에탄-1,2-다이일 비스[비스(2-티에닐메틸)카바메이트]; N,N,N',N'-테트라키스(4-메톡시벤질)옥탄다이아미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-3,5-다이카르복사미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-2,6-다이카르복사미드; N,N,N',N'-테트라키스(2-티에닐메틸)피리딘-2,4-다이카르복사미드; 2,2'-(1,4-페닐렌)비스 [N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드]; N,N'-비스(4-메톡시벤질)-N,N'-비스 (2-티에닐메틸)헥산다이아미드; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0147] 다른 구현예에서, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 인테그린 작용제를 이용한다: 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[벤질(페닐설포닐)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[벤질(2-티에닐설포닐)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(2-티에닐아세틸)(2-티에닐메틸)아미노]헥사노에이트; 메틸(2S)-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(2-티에닐카르보닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥사노에이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐메틸) (2-티에닐설포닐)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(페닐설포닐)(2-티에닐메틸) 아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐아세틸) (2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(메틸설포닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥실} 카바메이트; 벤질{(5S)- 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(2-티에닐카르보닐)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; 벤질[(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-{[(4-메톡시페닐)설포닐]-(2-티에닐메틸)아미노}헥실]카바메이트; 벤질{(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-[(4-메톡시벤조일)(2-티에닐메틸)아미노]헥실}카바메이트; N,N'-헵탄-1,7-다이일비스[N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드]; N,N'-헵탄-1,7-다이일비스[N-(2-티에닐메틸)벤즈아미드; N,N'-헥산-1,6-다이일비스 [N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드]; N,N'-헥산-1,6-다이일비스[N-(3-메톡시벤질)티오펜-2-카르복사미드]; tert-부틸{5-[(4-메톡시벤질)(2-티에닐설포닐)아미노]펜틸}카바메이트; N-(3-메톡시벤질)-N-{5-[(2-티에닐설포닐)아미노]펜틸}티오펜-2-설폰아미드; tert-부틸{(2S)-1,6-비스[비스(2-티에닐메틸)아미노]-1,6-다이옥소헥산-2-일} 카바메이트; tert-부틸{5-[(2-티에닐카르보닐)(2-티에닐메틸)아미노]펜틸}카바메이트; N-(3-메톡시벤질)-N-{5-[(2-티에닐카르보닐)아미노]펜틸}티오펜-2-카르복사미드; N,N'-펜탄-1,5-다이일비스[N-(3-메톡시벤질)티오펜-2-카르복사미드]; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0148] 추가적인 구현예에서, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 인테그린 작용제를 이용한다: N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}-N-(2-티에닐메틸)티오펜-2-카르복사미드; 2-{부틸[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; 2-[(메틸설포닐)(2-티에닐메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; 2-{[비스(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}-N,N-비스(2-티에닐메틸)에탄설폰아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}티오펜-2-설폰아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}-2-(2-티에닐)아세트아미드; N-{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}티오펜-2-카르복사미드; N,N-비스(2-티에닐메틸)-2-{[(2-티에닐메틸)카바모일]아미노}에탄설폰아미드; 2-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 3-[{2-[비스(2-티에닐메틸)아미노]-2-옥소에틸}(부틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 2-[{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}(메틸)아미노]-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 3-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)프로판아미드; 3-({2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(4-메톡시벤질)프로판아미드; 2-(아세틸{2-[비스(2-티에닐메틸)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 2-(아세틸{2-[비스(4-메톡시벤질)설파모일]에틸}아미노)-N,N-비스(2-티에닐메틸)아세트아미드; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0149] 일부 구현예에서, 인테그린 작용제가 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 세포의 인테그린-결합 리간드와의 결합을 강화하는 방법이 제공된다: tert-부틸[(2S)-1-{[비스(사이클로프로필메틸)카바모일]옥시}헥산-2-일]카바메이트; (2S)-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥실다이이소부틸카바메이트; 메틸

(8S,12S)-12-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)부틸-4-이소부틸-2-메틸-5,10-다이옥소-6-옥사-4,9,11-트리아자테트라데칸-14-오에이트; 벤질{(5S)-6-[비스(사이클로프로필메틸)아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노-]-6-옥소헥실}카르바메이트; 및 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0150] **백신**

[0151] ***배경***

[0152] 면역 반응의 촉발 단계와 작동자 단계에서, 항원은 항원 제시 세포 (APC)로 지칭되는 세포에 의해 흡수된다. APC는 이후 이 항원을 세포 표면 상의 주 조직적합성 복합체 (MHC)에 이 항원을 제시하여, 림프구가 활성화, 증식되고, 궁극적으로 숙주를 보호할 수 있는 작동자 세포로 분화되게 자극하게 된다. $CD4^+$ T-헬퍼 1 세포 (Th1 세포)는 APC와 직접 상호작용하여, 림프구의 증식과 최종적으로 기억 T 세포 및 작동자 세포독성 T 림프구 (CTL)의 발생을 견인하는, 사이토카인을 생산한다. $CD4^+$ T-헬퍼 2 세포 (Th2 세포)는 항원 제시 세포와 직접 상호작용하여, B-세포 활성화와 증식을 유도하며, 궁극적으로 항체-의존적인 체액성 면역 반응을 형성시킨다. 항원 기회 감염에 뒤따라 생산적인 면역 반응 구축하기 위해서는 다양한 타입의 세포들 간의 교류가 직접적인 세포 접촉을 통해 이루어져야 한다. 직접적인 세포-세포 접촉은 인테그린 패밀리의 세포 점착 분자에 의해 매개된다.

[0153] 인테그린 세포 점착 분자는 비-공유적으로 연합된 α 및 β 헤테로다이머로 구성되는 세포 표면 당단백질이다. 18종의 α-체인이 8종의 β-체인과 조합하여, 24가지의 αβ 쌍들을 형성한다. 백혈구에서, 인테그린이 점착 케스케이드에 직접 관여하며, 백혈구가 염증 또는 상처 부위로 이동하게 주관한다. 또한, 인테그린은 백신 접종 프로세스에서 쉽게 관찰되는 적응 면역 반응을 구축하는 중요한 구성 성분이다.

[0154] 또한, 인테그린은, 림프구와 APC 간의 직접적인 상호작용이 필수적인, 면역 반응의 촉발 단계에 필연적이다. 인테그린 α4β1 및 αLβ2 둘다 림프구와 APC의 접합에 중요한 것으로 입증된 바 있으며, 림프구 활성화, 증식, 분화 및 궁극적으로 파지티브 선택을 야기하는 공동-자극 신호를 제공할 수 있는 것으로 알려져 있다. 파이브로넥틴은 VLA-4 분자와 VLA-5 인테그린 분자를 통한 신호전달에 의해 나이브 T 세포와 기억 T 세포의 증식을 촉진한다. 이들 인테그린이 림프구와 APC 간의 효과적인 접합을 촉매하도록 활성화되면, 인테그린 공동-자극 효과를 강화함으로써, 면역 반응을 증폭하게 될 것이다. 다수의 질환들에서, 현행 백신 접종 전략은 장기적인 방어 면역을 구축하기에 부적절하다. 이는 특히 암에서 종양 관련 항원에 대한 백신인 경우에 해당된다. 본 발명자들은, 미국 특허 공개된 특허 출원번호 20130236434A1 및 Vanderslice, P., Biediger, R.J., Woodside, D.G., Brown, W.S., Khounlo, S., Warier, N.D., Gundlach, C.W.t., Caivano, A.R., Bornmann, W.G., Maxwell, D.S., et al. "Small molecule agonist of very late antigen-4 (VLA-4) integrin induces progenitor cell adhesion" *J Biol Chem* 288, 19414-19428 2013(Vanderslice et al. 2013)에 구체적으로 언급된 것과 같이, 인테그린:리간드 상호작용을 촉진하는 소분자 화합물이, (1) 현행 백신 접종 방식을 이용한 촉발 반응을 안전하게 높이기 위한 타겟화된 보강제로서 효과적으로 작용하며, (2) 체액성 면역 반응과 선천적인 면역 반응에 대한 작동자 기능을 강화한다는 것으로 발견하게 되었다. Biediger 등과 Vanderslice 등은 타겟 조직 내 체류를 연장하는 능력과는 독립적인 여러가지 면역 반응 양상들을 유도하기 위해 사용될 수 있는 면역모듈레이터로서 상기한 인테그린 작용제들의 용도는 인지하지 못하였다. 나아가, 이들 인테그린 작용제 실험에서, 본 발명자들은 그 용도를 후술한 면역 반응의 여러 측면들로 확장시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

[0155] ***백신 구현예들***

[0156] 항원과 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 포함하는 약학적 백신 조제물로서, 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린과 이에 대응하는 리간드의 인테그린-매개 결합을 강화할 수 있으며, 인테그린이 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이며, 리간드가 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이고, 항원이 정제된 단백질, 펩타이드, 세포 또는 세포용해물인, 약학적 백신 조제물.

[0157] 항원과 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 포함하는 항암 백신용 약학적 조제물로서, 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린과 이에 대응하는 리간드의 인테그린-매개 결합을 강화할 수 있으며, 인테그린이 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이며, 리간드가 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이고, 항원이 정제된 단백질, 펩타이드, 종양 세포 또는 종양 용해물 (tumor lysate)인, 항암 백신용 약학적 조제물.

[0158] 항원, 보강제 및 유효량의 하나 또는 복수의 보강 화합물을 포함하는 항암 백신용 약학적 조제물로서, 회합 보

강 화합물이 세포의 인테그린과 이에 대응하는 리간드의 인테그린-매개 결합을 강화할 수 있으며, 인테그린이 α4β1, α4β7, α5β1 및/또는 αLβ2 등이고, 리간드가 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1 및/또는 ICAM-2 등이고, 항원이 정제된 단백질, 펩타이드, 종양 세포 또는 종양 용해물이고, 보강제가 항원에 반응하여 면역 반응을 일으킬 수 있는 비-특이적인 물질 또는 특이적인 물질인, 항암 백신용 약학적 조제물. 비-특이적인 보강제의 예로는 BCG, 완전 프로인트 보강제, 알럼 또는 노스카핀 등이 있다. 특이적인 보강제로는 비제한적인 예로 G-CSF, FGF, Toll-유사 수용체 작용제, 면역 체크포인트 저해제 (CTL-4, PD-1, PDL-1, IDO-1) 등이 있다. 인테그린 보강 화합물은 특이적인 보강제로서 간주된다.

[0159] 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제, 암 백신과 조합하여, 하나 또는 복수의 보강 화합물을 유효량으로 사용하여 환자를 치료하는 방법으로서, 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린과 이에 대응하는 리간드의 인테그린-매개 결합을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1, 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1, 및/또는 ICAM-2 등이 있으며, 환자는 암으로 진단받은 환자인, 치료 방법.

[0160] 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제, 암 백신과 조합하여, 하나 또는 복수의 보강 화합물을 유효량으로 사용하여 환자를 치료하는 방법으로서, 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린이 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1, 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1, 및/또는 ICAM-2 등이 있으며, 환자는 폐, 전립선, 유방, 대장, 피부, 뇌 또는 췌장에서 고형 종양을 진단받은 환자이고, 보강 화합물이 장 또는 비경구 투여 경로에 의해 전신으로 투여되는, 치료 방법.

[0161] 치료학적으로 유효하지 않은 양의 면역 체크포인트 저해제, 세포독성의 화학치료제와 조합하여, 하나 또는 복수의 보강 화합물을 유효량으로 사용하여 환자를 치료하는 방법으로서, 회합 보강 화합물이 세포의 인테그린이 해당 리간드에 인테그린-매개 결합하는 것을 강화할 수 있으며, 인테그린으로는 α4β1, α4β7, α5β1, 및/또는 αLβ2 등이 있으며, 리간드로는 VCAM-1, 파이브로넥틴, MAdCAM-1, ICAM-1, ICAM-2 및/또는 비트로넥틴 등이 있으며, 환자는 혈액암을 진단받은 환자이고, 인테그린 모방체가 장 또는 비경구 투여 경로에 의해 전신으로 투여되는, 치료 방법.

[0162] **입양 세포 테라피 (ADOPTIVE CELL THERAPY)**

[0163] ***배경***

[0164] 생산적인 면역 반응의 성과 중 한가지는 작동자 림프구에 의한 특정 타겟 세포의 사멸이다. 항원 특이적인 CTL, 자연 살상 (NK) 세포, 불변형 NK T (iNKT) 세포 및 이들 세포로부터 유래된 다양한 조작된 유도체들 모두 암 테라피로서 임상 조사 중에 있으며, 의도된 세포 타겟에 결합하여 직접 이를 죽인다. CTL 또는 NK 세포와 이의 타겟 간에 접합 형성을 위해서는 인테그린 패밀리의 세포 점착 분자, 특히 인테그린 α4β1 및 αLβ2에 의해 매개되는 세포 점착이 요구된다. α4β1과 α5β1 파이브로넥틴 수용체 간의 가교는 자연 살상 세포의 세포독성 활성을 강화한다. 이러한 점착 및 공동-자극성 상호작용을 강화함으로써, 인테그린 점착의 활성 인자는 백신 전략 및 입양 세포 테라피에서 세포용해 활성을 촉진하여 생체내 사멸을 향상시킬 것이다. 이는 도 1 및 2에서 예시된다. 백신 기반의 전략에서 보강 화합물을 단독으로 또는 작동자 세포와 조합하여 포함하는 약학적 조성물은 특히 난치성 암 (refractory cancer) 환자에게 유용할 수 있다.

[0165] ***입양 세포 테라피에 대한 구현예***

[0166] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포, 또는 NK 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물.

[0167] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포, 또는 NK 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0168] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, NK 세포, 활성화된 NK 세포, 조작된 NK 세포, 또는 NK 세포주 (및 그 유도체)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0169] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, 불변형 자연 살상 T (iNKT) 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포, 또는 iNKT 세포주 (및 그 유도체)를 포

함하는 약학적 조제물.

[0170] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, iNKT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포, 또는 iNKT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0171] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, iNKT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 iNKT 세포, 또는 iNKT 세포주 (및 그 유도체)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0172] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포, 또는 γδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물.

[0173] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포, 또는 γδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0174] 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는, γδT 세포, 활성화된 iNKT 세포, 조작된 γδT 세포, 또는 gδT 세포주 (및 그 유도체)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자 치료 방법.

[0175] CTL 종양살상 활성을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물로 처리된, 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 포함하는 약학적 조제물.

[0176] CTL 종양살상 활성을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0177] CTL 종양살상 활성을 강화하기 위한 목적으로, 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물과 조합하여 (투여 전, 투여 중 또는 투여 후) 전달되는 세포독성 T 림프구 (CTL) (비-제한적인 예로, 종양 침윤성 림프구, 항원 특이적인 방식으로 증폭된 림프구 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 림프구 등)를 치료학적으로 유효하지 않은 양으로 포함하는 약학적 조제물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0178] **<u>항체 의존적인 세포성 세포독성</u>**

[0179] ***배경***

[0180] 항체 의존적인 세포성 세포독성 (ADCC)은 항체가 세포 표면 항원에 결합하여 항체의 Fc 컴포넌트에 대한 활성화 수용체를 발현하는 호중구, 대식세포 및 NK 세포와 같은 면역 시스템의 작동자 세포에 의한 포식 (식세포 작용) 및/또는 파괴하도록 세포를 옵소닌화하는 기전이다. 인간화된 단일클론 항체 (mAbs) 트라스투주맵 (헤르셉틴®), 리툭시맵 (리툭산®), 이필리무맵 (예르보이®) 등의 생체내 작용 기전은 ADCC를 수반한다. β2 인테그린 패밀리 (인테그린 CD11a/CD18 (αLβ2 또는 LFA-1이라고도 함)는 ADCC 중에 작동자와 항체-옵소닌화된 타겟 세포 간의 직접 결합을 매개하는 중요한 매개인자이다. 소분자 인테그린 활성인자로 ADCC를 강화하여 ADCC를 촉진할 수 있으며, FC 컴포넌트를 가진 임의의 치료학적 항체를 이용한 병용 요법 (adjunct therapy)으로서 이용된다.

[0181] 보강 화합물을 치료학적 항체와 조합하여 포함하는 약학적 조성물은 미세 잔존 질환 (minimal residual disease)을 치료하기 위해 환자에게 사용가능하며, 상기한 치료학적 항체에 대해 불응성이 환자에게 사용가능하다.

[0182] ***ADCC 구현예***

[0183] 항체가 Fc 영역을 포함하고, 항체가 비제한적인 예로, 트라스투주맵 (trastuzumab), 세툭시맵 (cetuximab), 이

필리무맵 (ipilimumab), 니볼루맵 (nivolumab), 리툭시맵 (rituximab), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 아투무맵 (atumumab) 또는 토시투모맵 (tositumomab)인, 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0184] 항체가 Fc 영역을 포함하고, 항체가 비제한적인 예로, 트라스투주맵 (trastuzumab), 세툭시맵 (cetuximab), 이필리무맵 (ipilimumab), 니볼루맵 (nivolumab) 리툭시맵 (rituximab), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 아투무맵 (atumumab) 또는 토시투모맵 (tositumomab)인, 치료학적으로 유효하지 않은 양의 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 이용한 환자의 치료 방법.

[0185] 항체가 Fc 영역을 포함하는 치료학적으로 유효하지 않은 양의 치료학적 항체와 동족 리간드와의 인테그린 매개 상호작용을 활성화할 수 있는 유효량의 하나 또는 복수의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

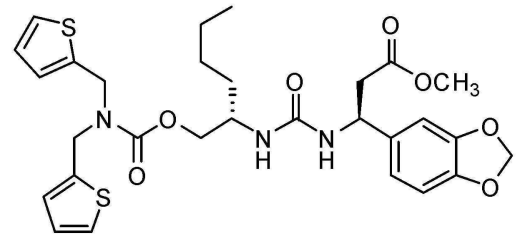
[0186] **표 I**

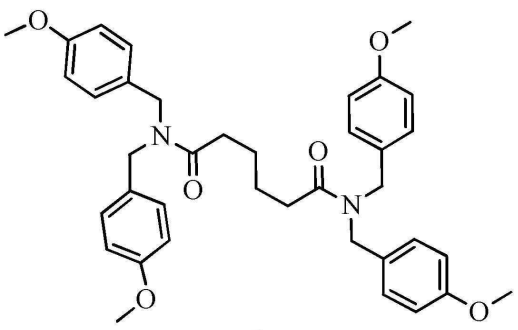
[0187] **화합물 명명, 명칭 및 구조**

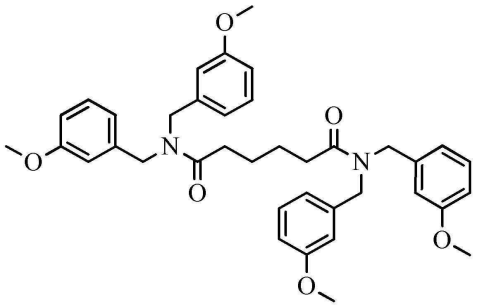
*표 1*

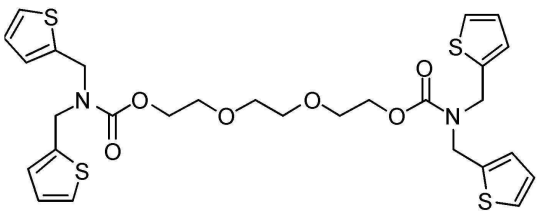
[0188]

| 화합물 | |
|---|---|
| C1 | (6S,10S)-메틸 10-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-부틸-3,8-다이옥소-1-(2-티에닐)-2-(2-티에닐메틸)-4-옥사-2,7,9-트리아자도데칸-12-오에이트 |
| C2 | $N^1,N^1,N^6,N^6$-테트라키스(4-메톡시벤질)아디파미드 |
| C3 | $N^1,N^1,N^6,N^6$-테트라키스(3-메톡시벤질)아디파미드 |
| C4 | (에탄-1,2-다이일비스(옥시))비스(에탄-2,1-다이일)비스(비스(티오펜-2-일메틸)카바메이트) |

[0189] 
C1


C2

[0190] 
C3

[0191] 
C4

[0192] 항체 의존적인 세포성 세포독성 (ADCC)은 타겟 세포에 결합된 항체에 결합할 수 있는 수용체 (CD16 등)를 발현하는 자연 살상 (NK) 세포, 단핵세포 및 대식세포 및 기타 작동자 세포에 의해 매개된다.

[0193] NK 세포와 같은 작동자 세포와 이의 타겟 세포 간의 세포 점착은 인테그린 세포 점착 분자에 의해 매개된다. 점착은 세포용해성 살상 활성과 ADCC 둘다에 필수적이다. C4 등의 화합물 및 식 (I)의 그외 화합물들은, 종양 타겟을 세포용해성 T 세포 및 NK 세포 의존적인 살상에 필수적이며 생체내에서 ADCC에 필요한, 인테그린 α4β1 및 αLβ2를 타겟팅한다.

[0194] C4 및/또는 그외 식 (I)의 화합물들은 인테그린 세포 점착 분자의 파지티브 알로스테릭 모듈레이터 (positive allosteric modulator)이며, (특히) 인테그린 α4β1 및 αLβ2이 이의 동족 리간드와 상호작용하도록 유도한다 (표 II).

[0195] **표 II**

[0196] **여러가지 타입의 인테그린에 의해 매개되는 점착을 강화하는 C4의 활성 ($EC_{50}$, μM)**

*표 2*

[0197]

| 화합물 | α4β1 (VLA-4) | αLβ2 (LFA-1) |
|---|---|---|
| C1 | 32 | 26 |
| C2 | 11 | 11 |
| C3 | 11 | 7 |
| C4 | 14 | 11 |

[0198] 이와 같이, 이들 화합물은 도 3a 및 3b에 나타낸 바와 같이, α4β1 인테그린 기질 혈관 세포 점착 분자-1 (VCAM-1) 및 αLβ2 인테그린 기질 세포내 점착 분자-1 (ICAM-1) 상에서 주화성 세포 이동을 촉진할 수 있다.C4는 세포 점착을 활성화하기 때문에, 여러가지 수많은 기전들을 통해 면역 반응을 강화하는 것으로 예측된다. 이는 림프구와 항원 제시 세포 간의 항원 제시 증가에 의한 것일 수 있다. 또한, 이는 면역 반응 부위로의 작동자 세포의 이동 증가에 의한 것일 수 있다. 중요하게는, 증폭된 면역 반응은 종양 타겟 세포에 대한 작동자 세포의 보다 효율적인 세포용해성 살상의 결과일 수 있다. 이는 단순 NK 세포 또는 CTL 매개 살상 또는 ADCC에 의한 타겟 세포 살상 컨텍스트에서 의한 것일 수 있다.

[0199] ***C4에 의한 NK 세포용해 활성 증폭***

[0200] C4 타겟 α4β1 및 αLβ2 등의 인테그린은 CTL 및 NK 세포 의존적인 종양 타겟 살상에 필수적이다. 즉, C4는 세포 점착을 촉진함으로써, 작동자 세포에 의한 종양 타겟 살상을 높일 것이다. 이러한 포괄적인 개념을 검정하기 위해, 신선하게 분리한 NK 세포 또는 NK 세포주 NK92를 C4 첨가 또는 비-첨가 조건 하에 표준적인 세포독성 분석에서 K562 종양 타겟과 혼합하였다. C4는 도 1 및 2에 나타낸 바와 같이 K562 종양 타겟 세포의 NK 및 NK92-매개 살상을 강화하였다. 본 실시예에서 타겟 세포는 적백혈병 세포이지만, 이 결과는 고형 종양뿐 아니라 인테그린 α4β1 및 αLβ2에 대한 리간드를 발현하는 수많은 종양 타입들까지 확장시킬 수 있다.

[0201] ***체크포인트 차단은 ADCC에 의해 매개된다***

[0202] 흑색종 환자에서 anti-CTLA4 테라피의 효과는 부분적으로는 고형 종양에서 네거티브 조절 T 세포의 ADCC 의존적인 선택적인 고갈에 의한 것이다. 또한, 이는 흑색종 동물 모델에서도 입증되었다. anti-CTLA-4 mAb (클론 9H10)를 백신 GVAX®과 조합하여 투여하였을 때, 조절성 T 세포가 종양 미세환경내 Fc 수용체를 가진 세포에 의해 고갈됨에 따라 흑색종의 퇴행이 나타난다. C4는 ADCC에 참여하는 세포용해 기전을 강화할 수 있으므로, C4가 흑색종 실험 모델에서 anti-CTLA-4 치료 (특히 anti-CTLA-4 mAb 클론 9H10 이용)의 치료학적 효과를 높일 수 있을 것으로 가정하게 되었다.

[0203] ***C4에 의한 GVAX®/anti-CTLA-4 치료 강화***

[0204] C4를 B16-BL6 흑색종 모델에서 평가하여, 현행 체크포인트 차단 테라피 anti-CTLA-4에 대한 잠재적인 효과를 확인하였다. 간략하게는, C57BL/6 30마리를 3개의 그룹 (n=10)으로 무작위로 나누었다. C4를 GVAX®/anti-CTLA-4 용법에 추가하였다. 조직학적으로, 이러한 치료 용법이 가장 우수한 결과를 거두어, 비-종양성 생존율 (tumor free survival)은 20%였다. 0일에, B16-BL6 세포 ($2.5x10^4$)를 피하 주사하였다. GVAX®/anti-CTLA-4 (클론

9H10) 또는 IgG 대조군을 3, 6 및 9일에 투여하였다. 11일에, C4 치료제를 매주 2회씩 30일 동안 종양내 투여(1 mg/kg)를 개시하였다. 비히클 대조군은 IgG 그룹에 추가하였다. GVAX®/anti-CTLA-4 치료군에 C4를 추가하였을 때, 유의한 중앙 생존 효과 (표 III)와 더불어 장기간의 비-종양성 생존율의 유의한 증가가 확인되었다 (표 IV).

[0205] **표 III**

[0206] **C4는 anti-CTLA-4와 조합하여 전이성 흑색종 마우스의 중앙 생존율을 높인다**

*표 3*

[0207]

| 처리군 | 생존 중앙값 (일) | 비교 | 위험비 | 95% CI | P 값 |
|---|---|---|---|---|---|
| 무처리 | 29.00 | | | | |
| anti-CTLA-4 | 32.00 | 무처리 vs. Anti-CTLA-4 | 0.32 | 0.06 - 0.36 | < 0.05 |
| anti-CTLA-4 + C4 | 71.50 | Anti-CTLA-4 vs. Anti-CTLA-4 +THI349 | 0.37 | 0.10 - 0.90 | < 0.05 |

[0208] 설명: 0일에, C57BL/6 마우스에 $2.5x10^4$개의 B16BL6 흑색종 세포를 이식하고, 3, 6, 9일에 Anti-CTLA-4, 클론 9H10, Bioxcell, 10 mg/kg)을 C4와 함께 또는 C4없이 GVAX® 백그라운드에서 처리한다 (종양내, 1 mg/kg, 30일간 매주 2회). Log-rank에 의한 P 값, 종양의 크기가 200 $mm^2$에 도달하는 시간. 생존 데이타의 검열 일은 100일이었다. **표 IV**

[0209] **C4는 전이성 흑색종 마우스에서 anti-CTLA-4와 조합되는 경우 장기간의 종양 거부 현상을 증가시킨다.**

*표 4*

[0210]

| 처리군 | 종양이 치유된 동물 수에 대한 # | 비교 | P 값 (Chi-square) |
|---|---|---|---|
| 무처리 | 0.0% | | |
| anti-CTLA-4 | 11.1% | 무처리 vs. Anti-CTLA-4 | 0.14 |
| anti-CTLA-4 + C4 | 50.0% | Anti-CTLA-4 vs. Anti-CTLA-4 + C4 | 0.03 |

[0211] 설명: 카이 제곱 단측 검정 (Chi-square one tail)에 의한 P 값. 100일 동안 종양 주입 부위에서 동물을 촉진하여 종양의 존재를 확인하였다.C4는 체크포인트 차단 치료 anti-CTLA-4와 조합하여 생존 시간 중앙값과 장기간의 비-종양성 생존을 유의하게 증가시키는 것으로 입증되었다. 특히, 전술한 동물 모델 데이타에서는, 이 모델에서 ADCC에 의해 치료학적 효과를 발휘하는 것으로 입증된, 동일한 anti-CTLA-4 클론, mAb 클론 9H10을 이용하였다.

[0212] C4 및 식 (I)의 회합 화합물들은 ADCC에 필수적인 인테그린에 의해 매개되는 세포 점착을 강화한다. 생체내 종양 모델에서, C4는 ADCC를 통해 효과적인 것으로 알려진 CTLA-4 항체 mAb 클론 9H10의 치료학적 효능을 유의하게 강화하였다. 나아가, C4 및 식 (I)의 회합 화합물들은 ADCC를 강화함으로써 작용하는 것으로 간주된다.

[0213] 항체 의존적인 세포성 세포독성 (ADCC)은 항체가 세포 표면 항원에 결합하여 항체의 Fc 컴포넌트에 대한 활성화 수용체 (예, Fc 수용체)를 발현하는 호중구, 대식세포 및 NK 세포와 같은 면역 시스템의 작동자 세포에 의한 포식 (식세포 작용) 및/또는 파괴하도록 세포를 옵소닌화하는 기전이다. 도 4A-C를 참조한다.

[0214] 도 4A-C에서, ADCC 기전이 도시된다. 도 4A를 살펴보면, 치료학적 항체가 결합되지 않은 종양 타겟 세포에서는 ADCC가 발생하지 않는다. 도 4B에서, 종양 타겟 세포에 결합된 치료학적 항체에 Fc 수용체가 결합하지만, 작동자와 타겟 세포 간의 약한 점착성은 약한 ADCC로 이어진다. 도 4C에서, 작동자 세포 상의 Fc 수용체가 종양 타겟에 결합된 치료학적 항체에 결합하고, 작동자와 타겟 세포 간의 인테그린에 의해 매개되는 강력한 점착성으로 인해 강력한 ADCC가 발생한다.

[0215] 소분자 인테그린 활성인자를 이용한 ADCC 강화는 ADCC를 촉진하여, ADCC를 매개할 수 있는 Fc 컴포넌트를 가진 임의의 치료학적 항체와의 병용 요법 (adjunct therapy)으로서 사용할 수 있을 것이다. 본원에 제시된 결과들은, ADCC 기전을 통해 생체내에서 작용하는 mAb 9H10의 치료학적 활성을 증가시키는 C4의 능력을 검증해 준다. 나아가, 이러한 작용 기전은 ADCC를 일으킬 수 있는 임의의 mAb 치료의 치료학적 효능을 강화하기 위해

활용될 수 있다.

[0216] **ADCC 관련 실험**

[0217] *시약 및 세포주*

[0218] 언급된 분석들 모두, C4는 DMSO에 용해하여 1 mM 스톡 용액으로 제조하고, 분석 완충제 또는 배지에 희석하여 원하는 최종 사용 농도를 1% DMSO (비히클) 중에 만들었다. 인간 VCAM-1, MAdCAM-1 Fc 키메라, ICAM-1 및 SDF-1α는 R&D Systems (Minneapolis, MN)에서 구입하였다. 인간 혈청 파이브로넥틴은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)에서 구입하였다. 세포주 NK-92, Jurkat, K562 및 HSB는 미국 세포주 은행 (American Type Culture Collection) (Manassus, VA)에서 입수하여, 권고된 배양 배지에서 유지하였다. α4 인테그린을 발현하지 않는 Jurkat 돌연변이 세포주 (Jurkat [a4-])는 캘리포니아주 라 호야에 위치한 캘리포니아 샌디에고 대학의 데비드 로즈 박사로부터 선물로 제공받았다.

[0219] *고정 세포 점착 분석 (Static Cell Adhesion Assay)*

[0220] 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl, (TBS) 50 ㎕ 중의 리간드 (VCAM-1, MAdCAM-1, 파이브로넥틴 또는 ICAM-1)를 96웰 플레이트에 넣고, 4℃에서 밤새 코팅시켰다. 작용제 활성 평가 범위를 최대로 높이기 위해, 리간드의 준최적 코팅 농도를 사용하였다. 이러한 리간드 농도는 대략적으로 적절한 세포 타입에 대한 농도-반응성 리간드 결합 그래프로 측정시 점착율 ≤5%를 달성하는 농도에 해당한다. 모든 분석은 기존에 언급된 바와 같이 수행하였다. 간략하게는, 세포 $2x10^6$개를 calcein-AM (Molecular Probes)으로 30분간 표지한 다음 세척하고 결합 완충제에 재현탁하여, 2% BSA로 차단 처리된 리간드-코팅 플레이트에 첨가하였다 (세포 $2x10^5$/웰). 결합 완충제는 1mM $MgCl_2$ 및 50% FBS (VCAM-1 및ICAM-1 분석)가 첨가된 PBS이거나, 또는 1mM $MnCl_2$와 50% FBS (MAdCAM-1 및 파이브로넥틴 분석)이 첨가된 TBS이었다. 37℃에서 30분간 인큐베이션한 다음, 플레이트를 해당 결합 완충제 (혈청 무첨가)로 3번 헹구고, 부착된 세포들을 세포용해 처리한 후, Tecan Safire$^2$ 플레이트 리더에서 형광을 측정하였다. 형광 단위를 세포 수로 변환하기 위해 각 분석에서 표준 곡선을 구하였다. 각 분석에서, 세포는 적절한 인테그린 수용체를 내인성으로 (Jurkat/α4β1, K562/α5β1, Jurkat (a4-)/αLβ2, HSB/αLβ2) 또는 재조합 형태 (K562/α4β7)로 발현하였다. 재조합 K562 세포주의 구축은 개시되어 있다.

[0221] *이동 분석*

[0222] 이동 분석은 3 ㎛ 포어 크기의 트랜스웰 (24 well, Costar, Cambridge, MA)에서 수행하였다. 상단 챔버는 50 mL TBS 중의 10 mg/mL VCAM-1 또는 1 ㎍/mL ICAM-1으로 밤새 4℃에서 미리 코팅한 다음 2% BSA로 실온에서 1시간 차단 처리하였다. 이를 이동 배지 (RPMI-1640 + 1% FBS + 100 units/mL 페니실린 + 100 ㎍/mL 스트렙토마이신)로 헹군 다음, 상단 챔버에 이동 배지 160 ㎕ 중의 Jurkat 세포 (VCAM-1 분석) 또는 Jurkat (a4-) 세포 (ICAM-1 분석) $2x10^5$개를 로딩하였다. 하단 챔버에는 주화성을 유도하기 위해 5 ㎍/mL (VCAM-1 분석) 또는 1 ㎍/mL (ICAM-1 분석) SDF-1α가 첨가된 이동 배지 600 ㎕을 넣어 두었다. Jurkat 세포를 상단 챔버에 첨가하기 직전에 비히클 (1% DMSO) 또는 지정된 농도의 C4와 혼합하였다. 37℃, 5% $CO_2$에서 4시간 인큐베이션한 다음, 상단 챔버는 제거하고, 하단 챔버에서 세포를 수집하여 헤모사이토미터로 수를 측정하였다. 결과는 이동한 세포의 총 수로 나타낸다.

[0223] *체크포인트 차단 흑색종 모델*

[0224] B16-BL6 치료학적 흑색종 모델은 잘 개시되어 있다. 간략하게는, B16-BL6 세포 (생존성 >90%)를 HBSS에 2.5 x $10^5$ 세포/ml로 재현탁하였다 (4℃). 0일 (d0)에, C57BL/6 마우스 (4-6주령, 암컷)에 세포 $2.5x10^4$개 (100 ㎕)를 접종 (피하, 옆구리)하였다. d3에, 적정 그룹에 B16-GM-CSF 백신 (GVAX®)을 투여하였다. GVAX® 조제는 확립된 절차를 따라 수행하였다. B16-BL6 세포의 경우 대수기의 B16-GM-CSF 세포를 전술한 바와 같이 회수하였으며, HBSS에 $1x10^7$개로 재현탁하였다 (4℃). 세포에 방사선 (5000 rad)을 조사하여 반대쪽 옆구리에 주사하였다 (100 ㎕, 세포 $1x10^6$개). 또한, d3에, 모든 동물에 anti-CTLA-4 (mAb 9H10, BioXcell, 200 ㎍/동물, 매주 2회)를 투여하였다. C4 (1 mg/kg, 25 ㎕, 매주 2번, 종양내) 또는 대조군 비히클 (Veh, 25 ㎕)을 적정 그룹에 d11에 투여하였다. d12 및 그 이후 2일 마다, 모든 동물들에서 종양 증식을 관찰하였다. 캘리퍼를 사용해 종양의 수직 직경을 측정하였다. 동물에서 문제를 매일 모니터링하고, 매일 2번 생존을 평가하였다. 생존 없음은 사망 또는

종양 크기 >200 $mm^2$로 정의하였다.

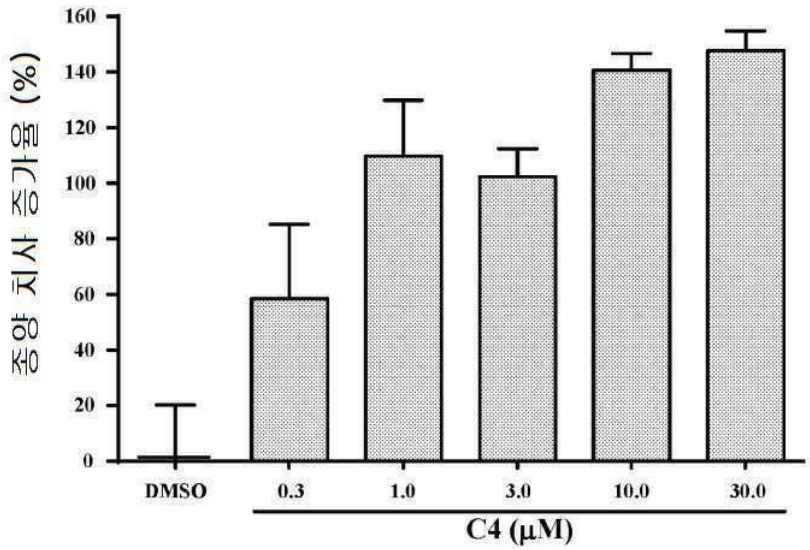
[0225] ***NK 세포독성 검사***

[0226] 인간 NK 세포를 Multenyi Biotech 사의 CD56+ 자기 비드를 이용한 농화 컬럼을 (제조사의 지침서에 따라) 사용해 건강한 자원자로부터 수득한 백혈구 제거 필터 (leukoreduction filter)로부터 정제하였다. 정제된 세포는 유세포 측정으로 측정시 통상 >90% CD56+ 양성이다. 세포독성 검사를 위해, 대수기 K562 타겟 세포를 BATDA (비스(아세톡시메틸) 2,2':6',2''-테르피리딘-6,6''-다이카르복실레이트 (Perkin Elmer DELFIA EuTDA 세포독성 시약, Catalogue # AD0116, 제조사의 지침서에 따라)로 표지하였다. 둥근 바닥형 96웰 플레이트에서, K562 종양 타겟 세포 $1x10^4$개를 배양 배지 100 ㎕에 첨가하였다. 그런 후, NK 세포를 지정된 작동자:타겟 세포 비율로 배양 배지 100 ㎕ 부피 중에 첨가하였다. 이후, C4를 지정된 농도로 웰에 첨가하였다. 37℃, 5% $CO_2$에서 4시간 인큐베이션한 다음, 배양 상층액은 취하고, DELFIA 용액을 첨가하여 EuTDA를 형성시켜 해리된 TDA (2,2':6',2"-테르피리딘-6,6"-다이카르복시산)를 검출하고, 형광을 Tecan Safire 2 멀티모달 플레이트 리더에서 측정하였다. 최대 세포용해를 구하기 위해, 상층액을 취하기 전에 대조군 웰에 1.0% Triton X-100을 첨가하였다. 자발적인 TDA 해리를 위해, 표지된 K562를 C4의 존재 하에, 그러나 NK 작동자 세포 없이 전술한 바와 같이 동일하게 인큐베이션하였다. 결과는 [(실험 신호 - 자발적인 해리)/(전체 신호 - 자발적인 해리)]로 계산되는, 특이적인 세포용해율 %로 나타낸다.

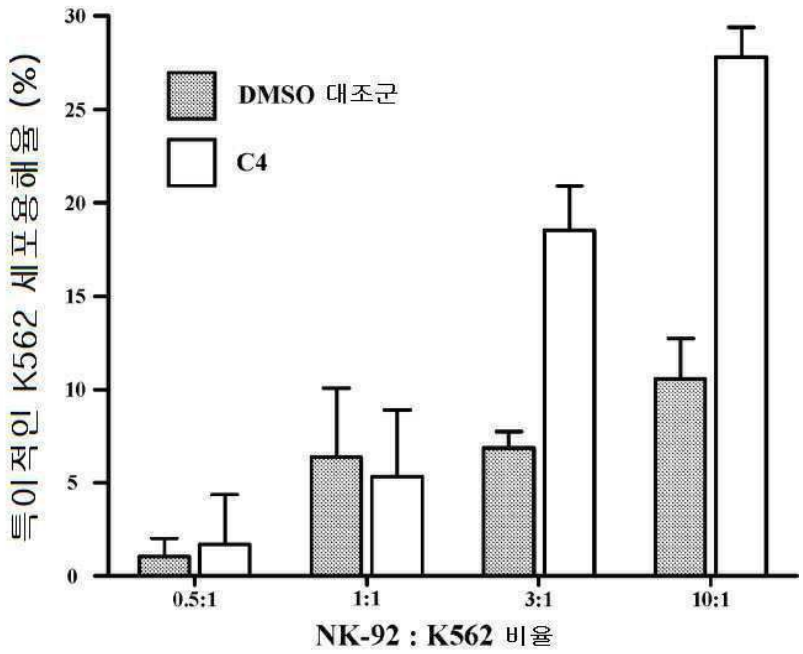
[0227] 본원에 인용된 모든 참조문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 발명이 바람직한 구현예들을 들어 기술되어 있지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 본 발명의 설명을 숙지함으로써 상기에 기술되고 후술한 청구항에 기술된 본 발명의 범위 및 사상으로부터 이탈하지 않는 범위내에서 변동 및 수정이 행해질 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

## 도면

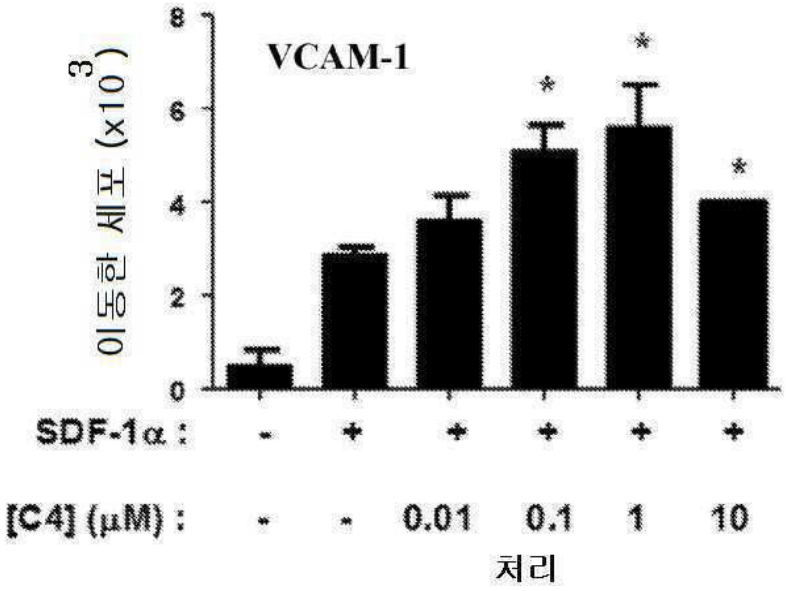
### 도면1



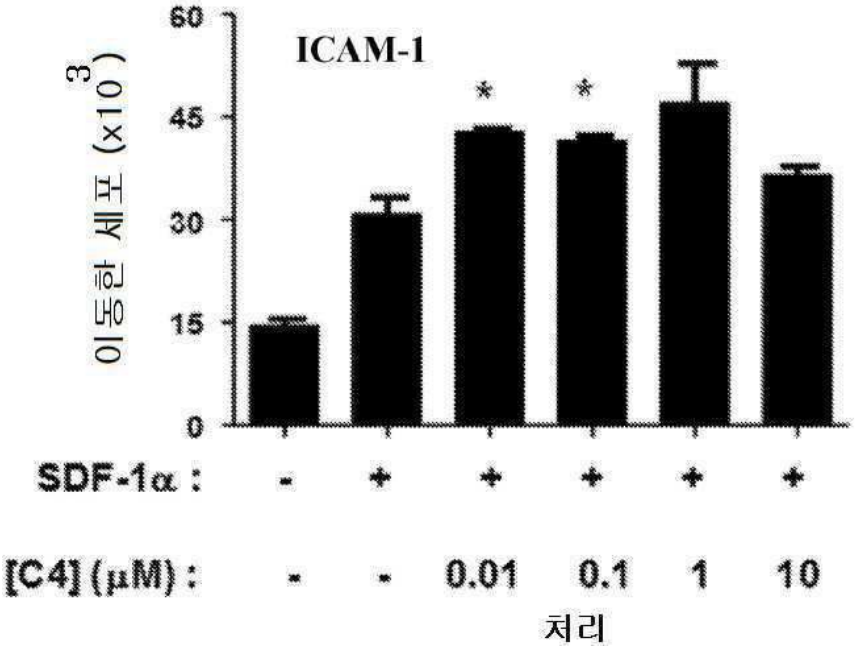
도면2


특이적인 K562 세포용해율 (%)
30
25
20
15
10
5
0
DMSO 대조군
C4
0.5:1
1:1
3:1
10:1
NK-92 : K562 비율

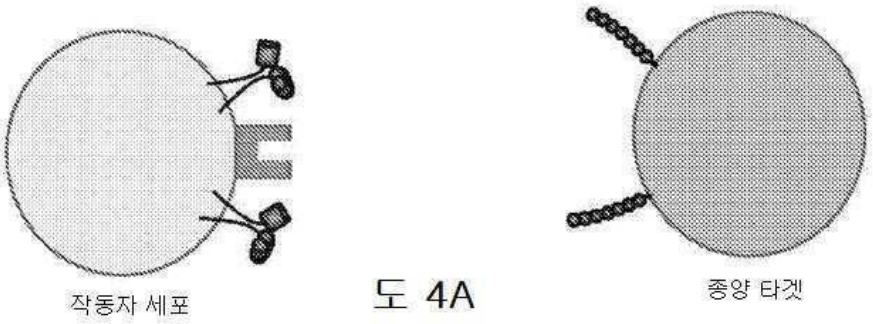
도면3a


VCAM-1
이동한 세포 ($\times 10^3$)
8
6
4
2
0
*
*
*
SDF-1α :
-
+
+
+
+
+
[C4] (μM) :
-
-
0.01
0.1
1
10
처리

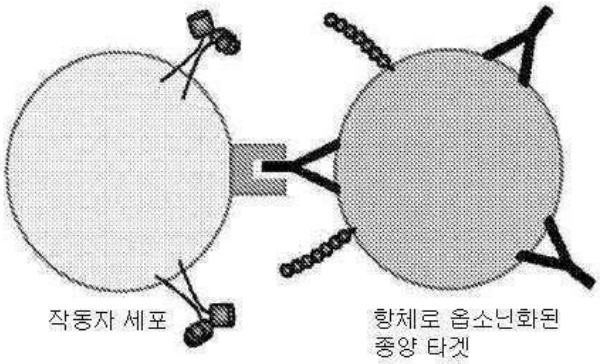
도면3b



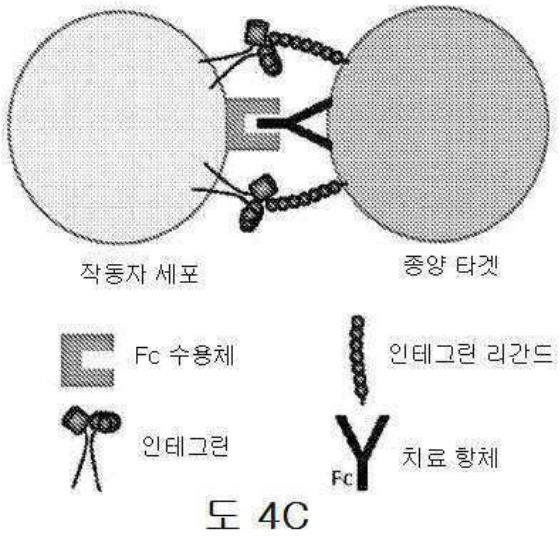
도면4




도 4A




도 4B




도 4C