



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0104889  
(43) 공개일자 2020년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07H 19/056 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07H 15/207 (2006.01)  
C07H 15/22 (2006.01) C07H 15/26 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07H 19/056 (2013.01)  
A61K 31/7034 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7021556
- (22) 출원일자(국제) 2018년12월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년07월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/067961
- (87) 국제공개번호 WO 2019/133878  
국제공개일자 2019년07월04일
- (30) 우선권주장  
62/611,620 2017년12월29일 미국(US)

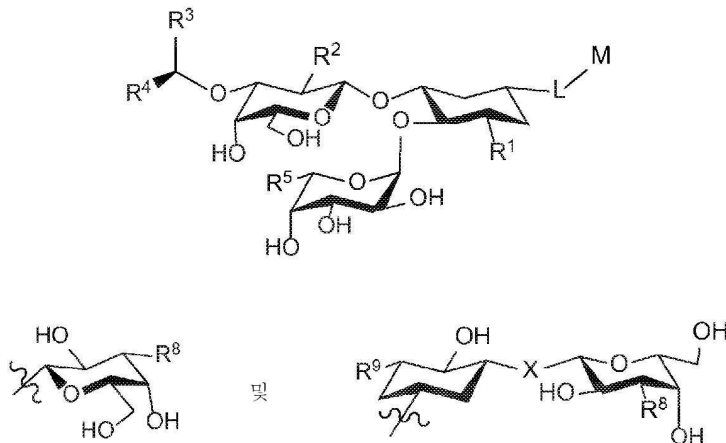
- (71) 출원인  
글리코미메틱스, 인크.  
미국 메릴랜드 20850 락빌 메디컬 센터 드라이브 9708
- (72) 발명자  
마그나니 존 엘.  
미국 20878 메릴랜드주 게더스버그 도 레인 12819  
페터슨 존 엠.  
미국 10973 뉴욕주 슬레이트 힐 포스트 로드 220  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3의 이중이기능성 억제제

(57) 요약

E-셀렉틴(selectin), 갈렉틴(galectin)-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3과 리간드의 결합을 억제함으로써 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 화합물, 조성물 및 방법이 개시된다. 예를 들면, E-셀렉틴 및 갈렉틴-3의 이중이기능성 억제제가 기재되고, 적어도 하나의 이러한 작용제를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.



(52) CPC특허분류

*A61K 31/7048* (2013.01)

*A61K 31/7056* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07H 15/207* (2013.01)

*C07H 15/22* (2013.01)

*C07H 15/26* (2013.01)

(72) 발명자

**사르카르 아룬 케이.**

미국 20878 메릴랜드주 노스 포토맥 스톤커터 드라이브 14110

**보라 유서프하이 유.**

미국 20874 메릴랜드주 저먼타운 피너클 드라이브 12910

---

**양 홍운**

미국 01752 매사추세츠주 말버러 아발론 드라이브 12 아파트먼트 #8

명세서

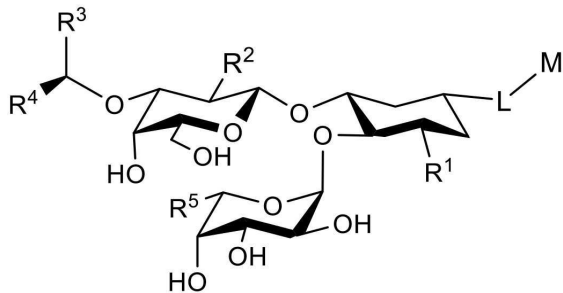
청구범위

청구항 1

E-셀렉틴(selectin) 억제제-링커-갈렉틴(galectin)-3 억제제, 이의 프로드러그, 및 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물로부터 선택되는 적어도 1종의 화합물.

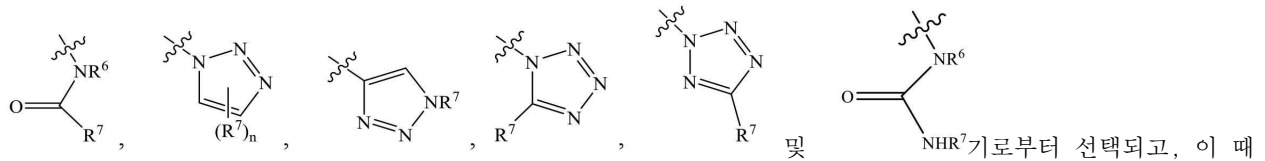
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 프로드러그, 및 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐,



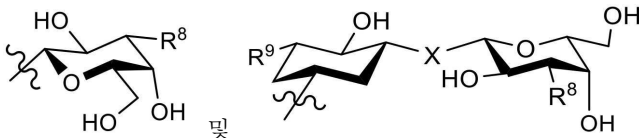
n은 0 내지 2의 정수로부터 선택되고, R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬 및 -C(=O)R<sup>7</sup> 기로부터 선택되고, R<sup>7</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R<sup>2</sup>는 -OH, -OY<sup>1</sup>, 할로, -NH<sub>2</sub>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -OC(=O)Y<sup>1</sup>, -NHC(=O)Y<sup>1</sup> 및 -NHC(=O)NHY<sup>1</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 동일 또는 상이할 수 있는 Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>2-12</sub> 헤테로사이클릴, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

R<sup>3</sup>은 -CN, -CH<sub>2</sub>CN 및 -C(=O)Y<sup>3</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 Y<sup>3</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, -OZ<sup>1</sup>, -NHOH, -NHOCH<sub>3</sub>, -NHCN 및 -NZ<sup>1</sup>Z<sup>2</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 동일 또는 상이할 수 있는 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐 및 C<sub>7-12</sub> 아릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

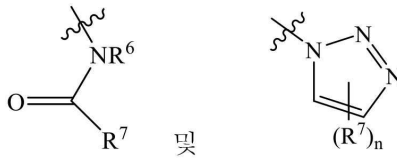
R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬 및 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 -CN, C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>1-4</sub> 할로알킬 기로부터 선택되고;

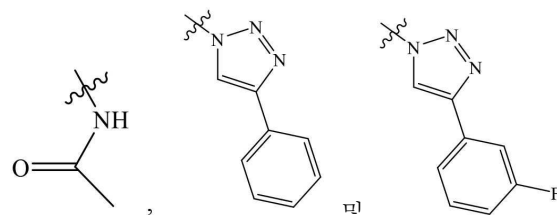
M은  기로부터 선택되고, 이 때 X는 O 및 S로부터 선택되고, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>6-18</sub> 아릴, C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴, C<sub>7-19</sub> 아릴알킬, C<sub>7-19</sub> 아릴알콕시, C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알킬, C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알콕시 및 -NHC(=O)Y<sup>4</sup> 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-12</sub> 헤테로사이클릴, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

L은 링커 기로부터 선택된다.

**청구항 3**

 제2항에 있어서, R<sup>1</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 (R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

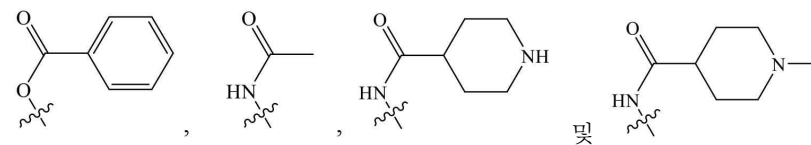
**청구항 4**

 제3항에 있어서, R<sup>1</sup>이 메틸, 에틸, 및 로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.


**청구항 5**

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 -OH, -OY<sup>1</sup>, -OC(=O)Y<sup>1</sup> 및 -NHC(=O)Y<sup>1</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 Y<sup>1</sup>이 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>2-12</sub> 헤테로사이클릴, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 6**

 제5항에 있어서, R<sup>2</sup>가 로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 7**

 제6항에 있어서, R<sup>2</sup>가 로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 8**

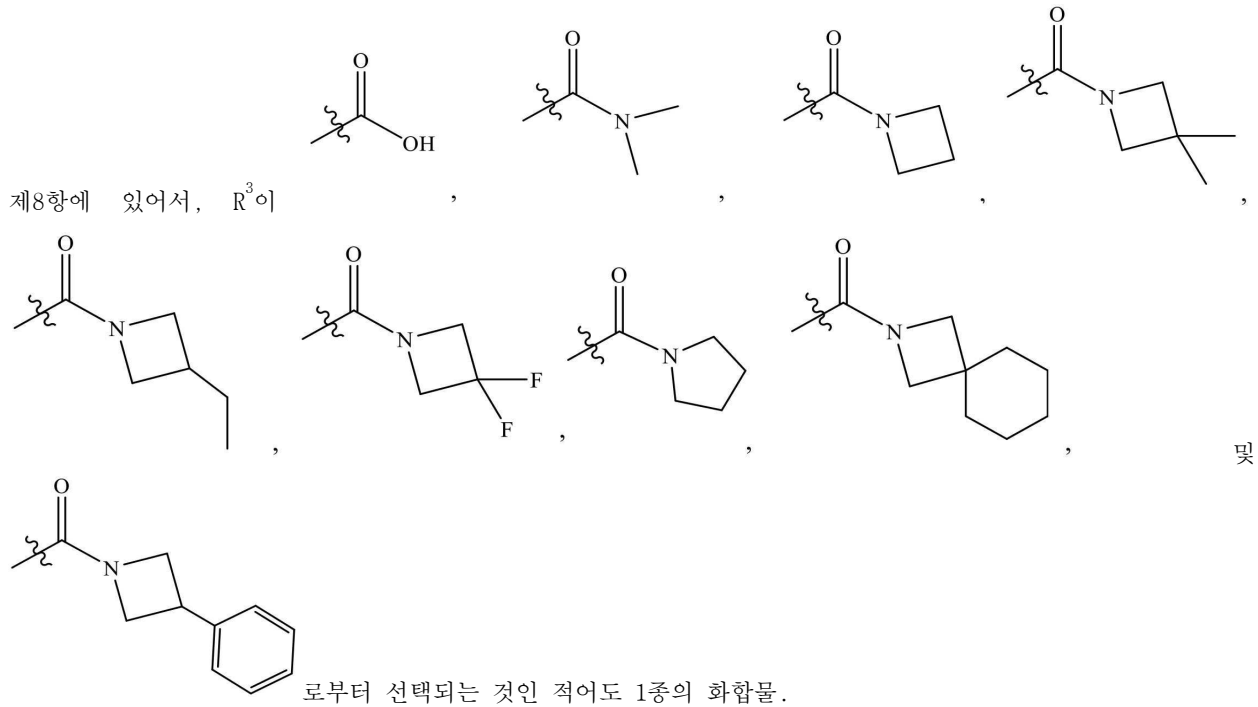
제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>이 -C(=O)Y<sup>3</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 Y<sup>3</sup>이 -OZ<sup>1</sup> 및 -NZ<sup>1</sup>Z<sup>2</sup> 기로부터

터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

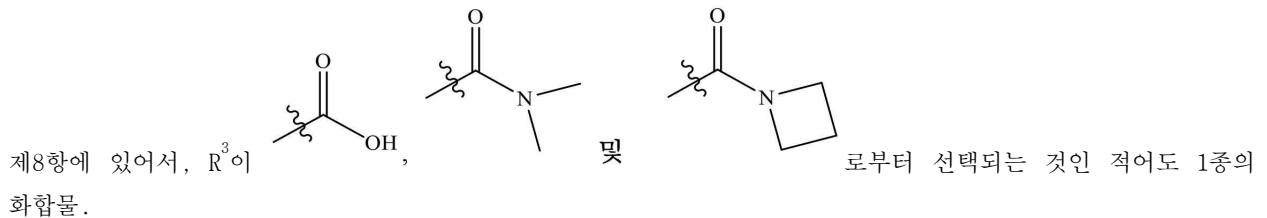
**청구항 9**

제8항에 있어서, 동일 또는 상이할 수 있는  $Z^1$  및  $Z^2$ 가 H,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  할로알킬 및  $C_{7-12}$  아릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 10**



**청구항 11**



**청구항 12**

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가  $C_{1-8}$  알킬 및  $C_{4-16}$  사이클로알킬알킬 기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서,  $R^4$ 가 프로필 및 사이클로헥실메틸로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 14**

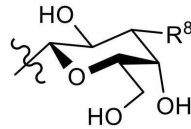
제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 가 CN,  $CF_3$  및 메틸로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서,  $R^5$ 가 메틸인 적어도 1종의 화합물.

청구항 16

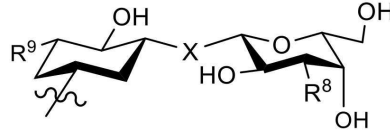
제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, M이



기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

청구항 17

제2항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, M이 적어도 1종의 화합물.



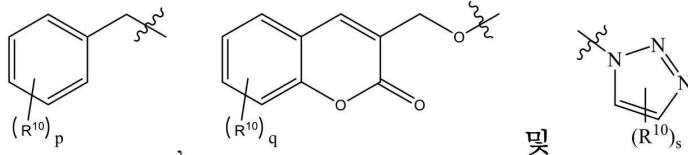
기로부터 선택되는 것인

청구항 18

제17항에 있어서, X가 O인 적어도 1종의 화합물.

청구항 19

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나가

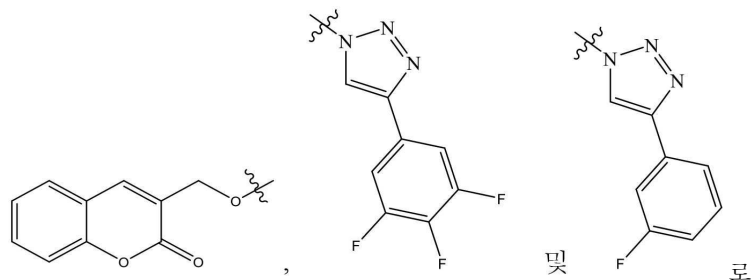


기로부터 선택되고, 이 때 p가 0 내지 5의 정수

로부터 선택되고, q가 0 내지 4의 정수로부터 선택되고, s가 0 내지 2의 정수로부터 선택되고, R<sup>10</sup>이 H, 할로, -OH, -OY<sup>5</sup>, -OC(=O)Y<sup>5</sup>, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>5</sup>가 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

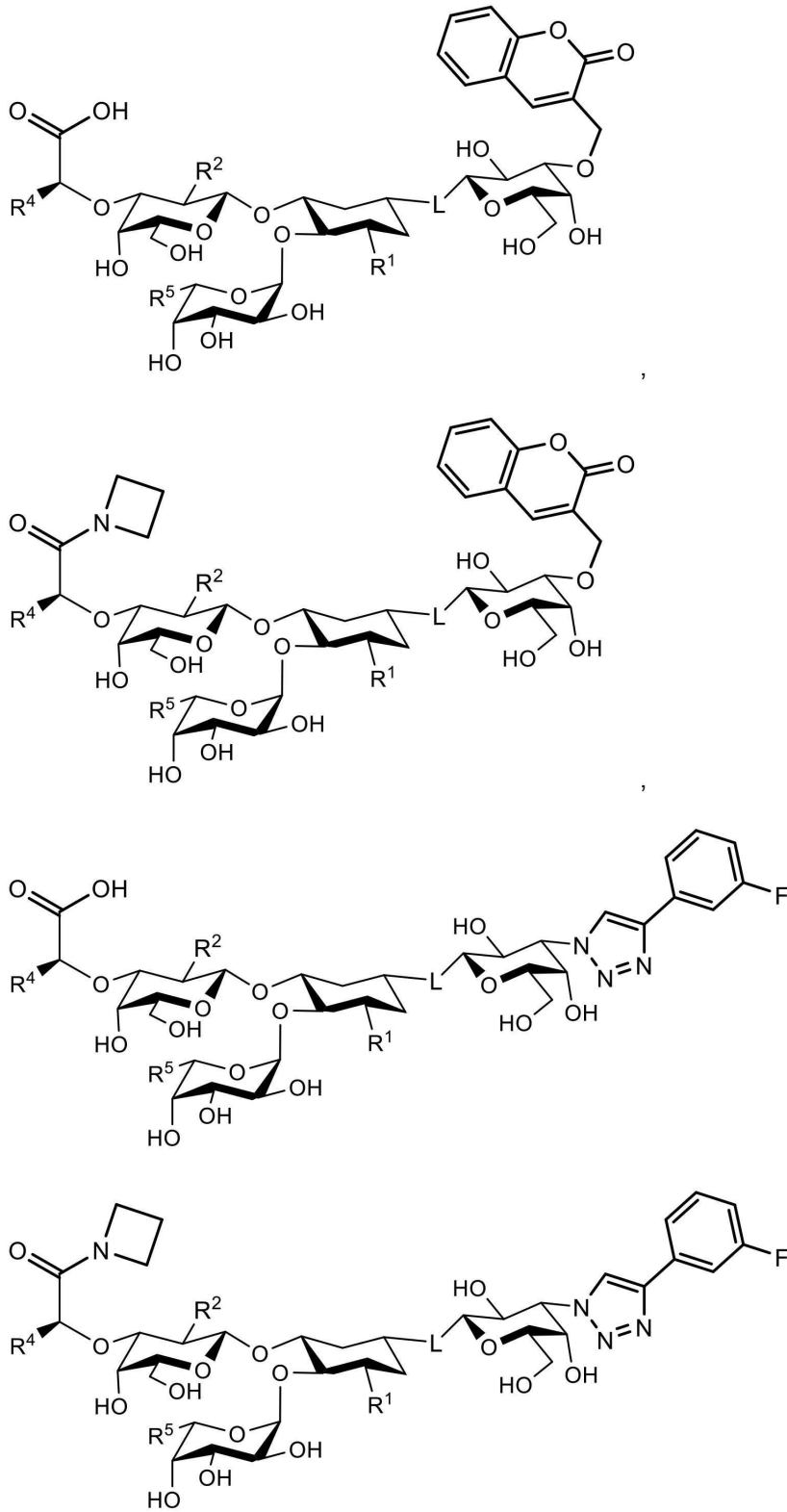
청구항 20

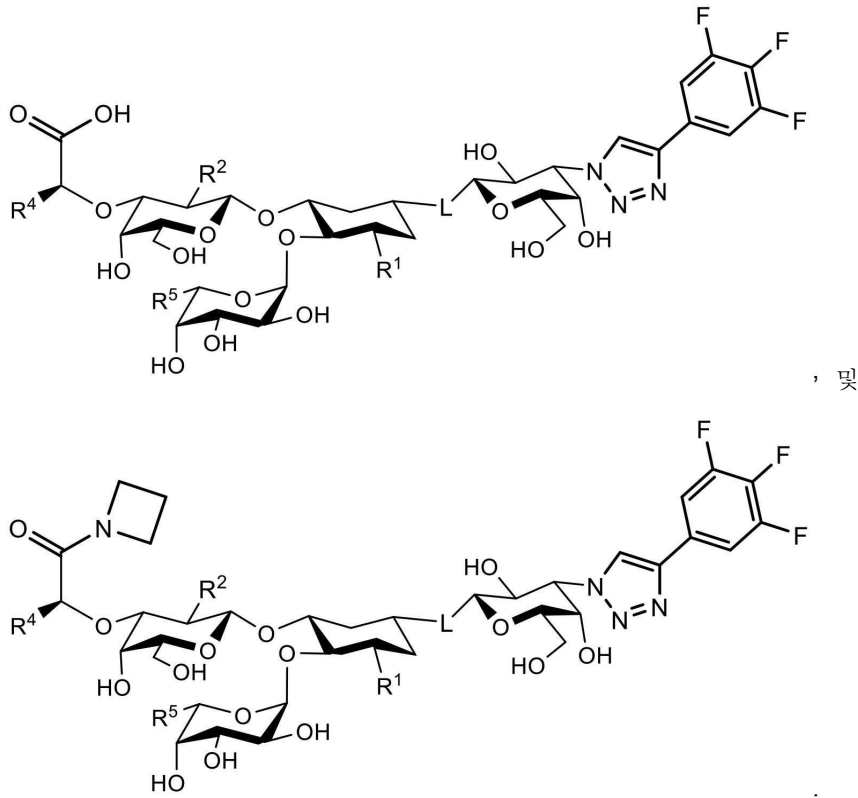
제19항에 있어서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나가 부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.



청구항 21

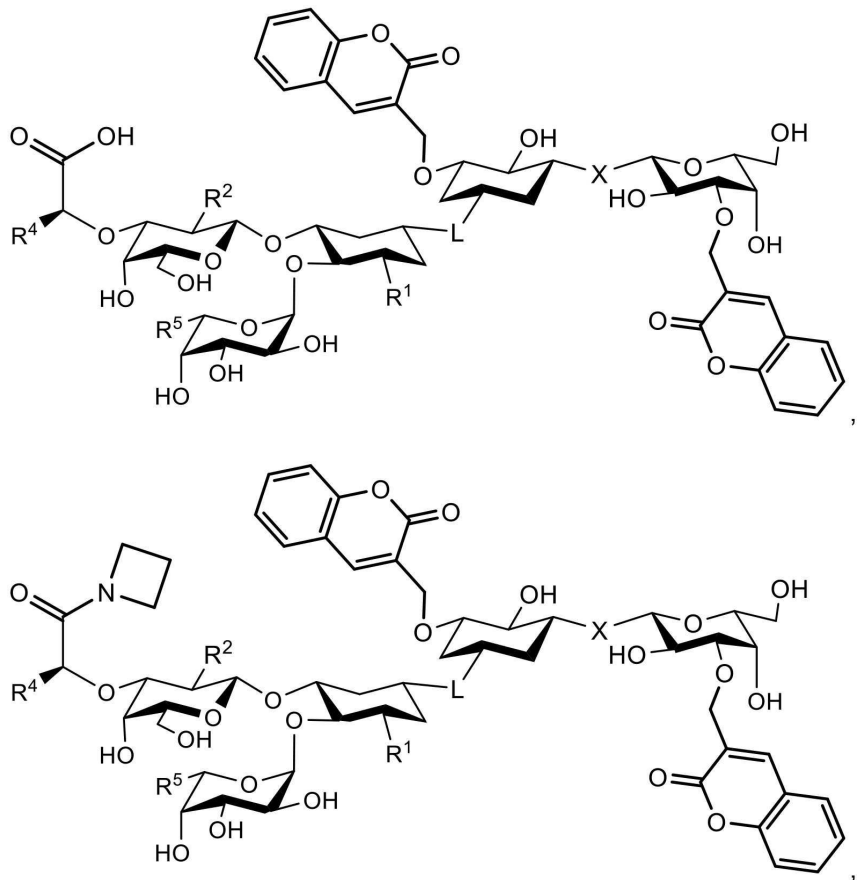
제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물:

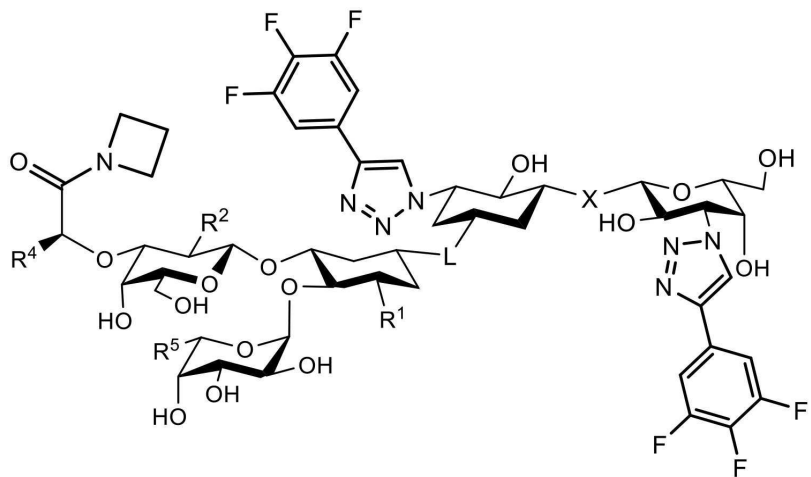
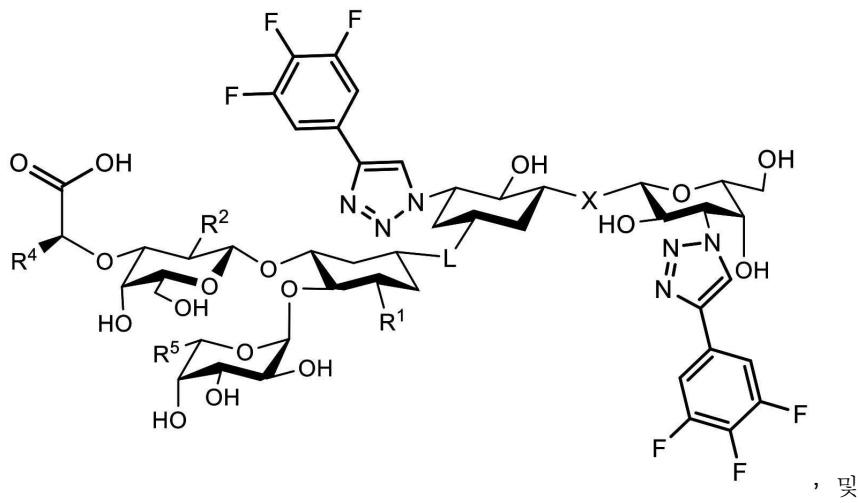
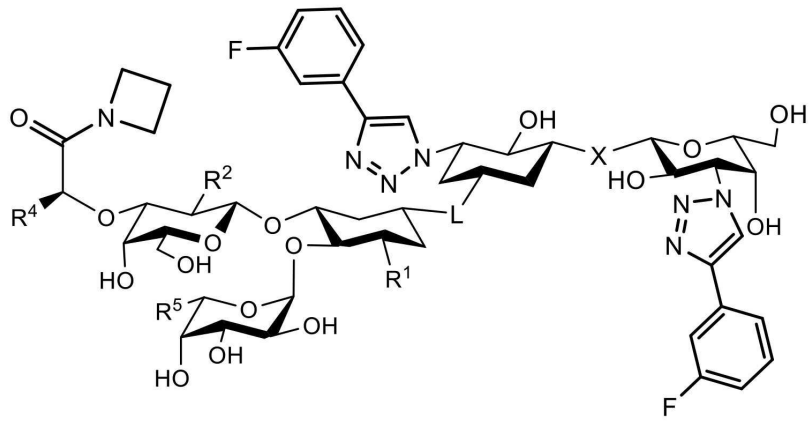
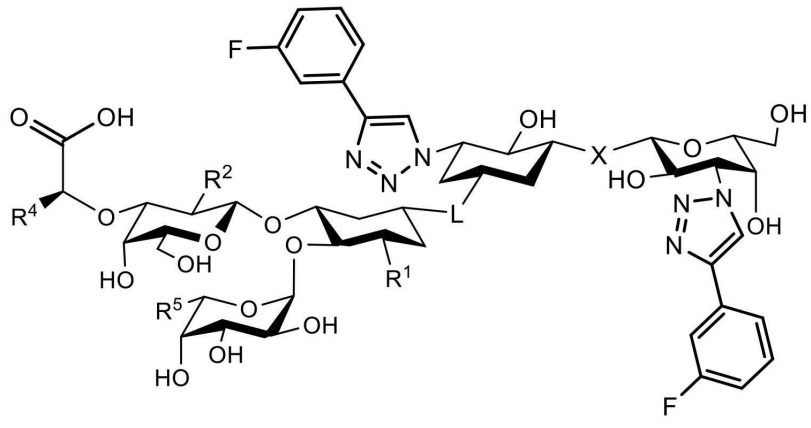




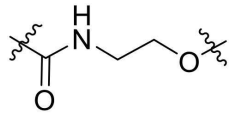
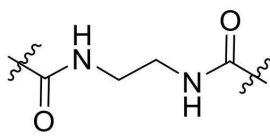
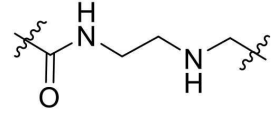
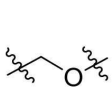
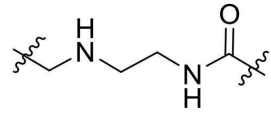
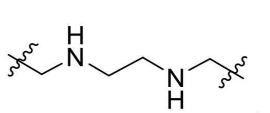
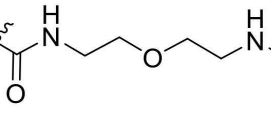
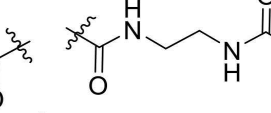
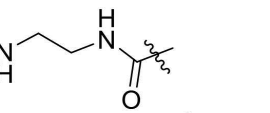
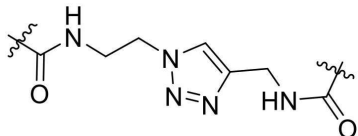
청구항 22

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물:



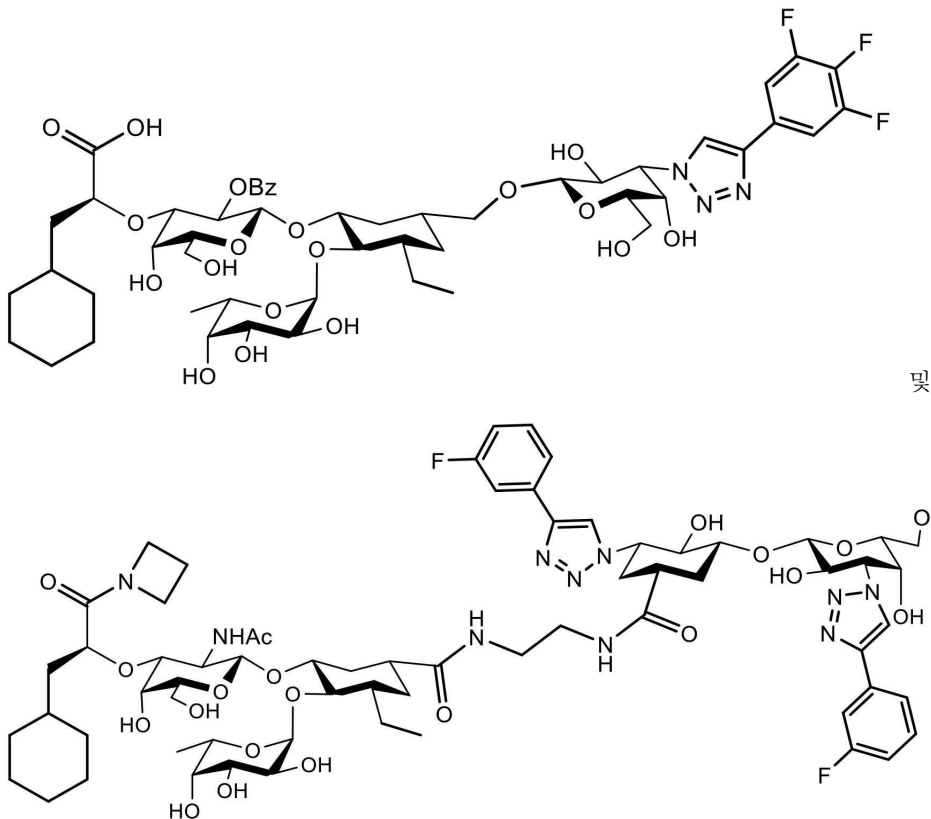


청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 기가 , , , , , , , , , 및 로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물.

청구항 24

제2항에 있어서, 하기로부터 선택되는 것인 적어도 1종의 화합물:



청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 추가의 약학적으로 허용되는 성분을 포함하는 조성물.

청구항 26

E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 매개 기능의 억제에 유용한 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는

병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 매개 기능의 억제가 유용한 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 27**

적어도 1종의 염증 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 적어도 1종의 염증 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 28**

암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 암이 고형 종양 암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 암이 골암, 대장암 및 췌장암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 31**

제28항에 있어서, 암이 액상 종양 암(liquid tumor cancer)으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 32**

제28항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 33**

암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, (a) 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량, 및 (b) (i) 화학요법 및 (ii) 방사선요법으로부터 선택되는 적어도 1종의 요법을, 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 34**

암 세포의 전이의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 암 세포의 전이의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 35**

간, 림프절, 폐, 뼈 및/또는 골수로의 암 세포의 침윤을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 간, 림프절, 폐, 뼈 및/또는 골수로의 암 세포의 침윤의 억제를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 36**

조혈 줄기 세포 생존을 향상시키는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 조혈 줄기 세포 생존의 향상을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 피험체가 암을 가지며 화학요법 및/또는 방사선요법을 받았거나 받을 것인 방법.

**청구항 38**

골수로부터 세포를 이동시키는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량

을, 골수로부터의 세포의 이동을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 세포가 조혈 세포 및 종양 세포로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 40**

점막염의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 점막염의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 점막염이 구강 점막염, 식도 점막염 및 위장 점막염으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서, 피험체가 두경부암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 림프암, 백혈병 및/또는 위장암을 앓고 있는 것인 방법.

**청구항 43**

혈전증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 혈전증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 44**

적어도 1종의 심혈관 질환 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 적어도 1종의 심혈관 질환 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 적어도 1종의 심혈관 질환이 죽상동맥경화증 및 심근 경색으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 46**

이식된 조직의 수용자인 피험체에서 이식된 조직의 거부를 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 이식된 조직의 수용자인 피험체에서의 이식된 조직의 거부의 억제를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 47**

이식편 대 숙주 질환 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 이식편 대 숙주 질환 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 48**

병리학적 혈관신생의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 병리학적 혈관신생의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 병리학적 혈관신생이 눈에서 일어난 것인 방법.

**청구항 50**

제48항에 있어서, 병리학적 혈관신생이 암을 가진 피험체에서 일어난 것인 방법.

**청구항 51**

뇌전증 증후군의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 뇌전증 증후군의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 52**

신경변성의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 신경변성의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 신경변성 질환이  $\alpha$ -시누클레인병증인 방법.

**청구항 54**

섬유증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 섬유증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서, 섬유증이 폐 섬유증인 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서, 섬유증이 심장 섬유증인 방법.

**청구항 57**

간 장애 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 적어도 1종의 화합물의 유효량을, 간 장애 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 간 장애가 비알코올성 지방간염인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본원은 전체적으로 본원에 참고로 포함된, 2017년 12월 29일 출원된 미국 가출원 제62/611,620호의 이익을 미국 특허법 제119조(e)(35 U.S.C. § 119(e)) 하에서 주장한다.

[0002] 예를 들면, 염증 질환, 섬유증 및 암을 포함하는, E-셀렉틴(selectin), 갈렉틴(galectin)-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 활성화와 관련된 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 화합물, 조성물 및 방법이 본원에 개시된다.

**배경 기술**

[0003] 조직이 감염되거나 손상될 때, 염증 과정은 백혈구 및 다른 면역 시스템 성분이 감염 또는 손상의 부위로 향하게 한다. 이 과정 내에서, 백혈구는 미생물의 포식 및 분해에 있어서 중요한 역할을 한다. 감염되거나 손상된 조직으로의 백혈구의 동원은 효과적인 면역 방어를 시작하는 데 있어서 결정적이다.

[0004] 셀렉틴은 백혈구와 내피 세포의 결합을 매개하는 데 있어서 중요한 일군의 구조적으로 유사한 세포 표면 수용체들이다. 이 단백질들은 1형 막 단백질이고 아미노 말단 렉틴 도메인, 표피 성장 인자(EGF) 유사 도메인, 가변적 수의 보체 수용체 관련 반복부, 소수성 도메인 횡단 영역 및 세포질 도메인으로 구성된다. 결합 상호작용은 셀렉틴의 렉틴 도메인과 다양한 탄수화물 리간드들의 접촉에 의해 매개되는 듯하다.

[0005] 3종의 공지된 셀렉틴이 있다: E-셀렉틴, P-셀렉틴, 및 L-셀렉틴. E-셀렉틴은 모세혈관의 내벽을 따라 늘어서 있는 활성화된 내피 세포들의 표면 상에서 발견된다. E-셀렉틴은 일부 백혈구들(단핵구 및 호중구)의 표면 상에서

당단백질 또는 당지질로서 제시되는 탄수화물 시알릴-루이스(sialyl-Lewis)<sup>x</sup>(sLe<sup>x</sup>)에 결합하고 이 세포들이 감염되거나 손상된 조직으로 둘러싸인 영역 내의 모세혈관 벽에 부착하도록 돕고; E-셀렉틴은 많은 종양 세포들 상에서 발현되는 시알릴-루이스<sup>a</sup>(sLe<sup>a</sup>)에도 결합한다. P-셀렉틴은 염증이 생긴 내피 및 혈소판 상에서 발현되고, 마찬가지로 sLe<sup>x</sup> 및 sLe<sup>a</sup>를 인식할 뿐만 아니라, 황산화된 티로신과 상호작용하는 제2 부위도 함유한다. E-셀렉틴 및 P-셀렉틴의 발현은 모세혈관에 인접한 조직이 감염되거나 손상될 때 일반적으로 증가된다. L-셀렉틴은 백혈구 상에서 발현된다. 셀렉틴 매개 세포간 부착은 셀렉틴 매개 기능의 일례이다.

[0006] 셀렉틴 매개 세포 부착이 감염과 싸우고 외래 물질을 파괴하기 위해 요구될지라도, 이러한 세포 부착이 바람직하지 않거나 과도하여 복구 대신에 조직 손상을 초래하는 상황이 있다. 예를 들면, 많은 병리들(예컨대, 자가면역 및 염증 질환, 쇼크 및 재관류 손상)은 백혈구의 비정상적 부착을 수반한다. 이러한 비정상적 세포 부착은 이식 및 이식편 거부에 있어서도 역할을 할 수 있다. 또한, 일부 순환 암 세포들은 염증 기작을 이용하여 활성화된 내피에 결합하고 전이하는 듯하다. 이러한 환경에서, 셀렉틴 매개 세포간 부착의 조절이 바람직할 수 있다.

[0007] 셀렉틴 매개 기능의 조절제는 PSGL-1 단백질(및 보다 더 작은 펩타이드 단편), 푸코이단(fuicoidan), 글리시리진(glycyrrhizin)(및 유도체), 황산화된 락토스 유도체, 헤파린 및 헤파린 단편, 황산화된 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 황산화된 텍스트란, 설페타이드(sulfatide) 및 특정 당모방체(glycomimetic) 화합물을 포함한다(예를 들면, 미국 재발행 특허 제44,778호 참조). 최근까지, 거의 모든 당모방체들은 불충분한 활성, 독성, 특이성의 결여, 좋지 않은 ADME 특성 및/또는 물질의 입수가능성으로 인해 약물 개발에 부적합한 것으로 밝혀졌다.

[0008] 갈렉틴은 특이적인 탄수화물 인식 도메인(CRD)을 가진 단백질이다(Barondes, S. H., Cooper, D. N. W., Gitt, M. A., and Leffler, H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269:20807-20810; Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. and Poirier, F. (2004) Introduction to galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-440). 갈렉틴 서브유닛은 단일 펩타이드 쇠 내에 1개 또는 2개의 CRD를 함유할 수 있다. 모노-CRD 갈렉틴은 척추동물에서 단량체 또는 이량체로서 존재할 수 있다. 갈렉틴-3은 용액에서 단량체이나, 응집할 수 있고 리간드와 만날 때 다량체가 될 수 있다. 갈렉틴은 세포액 단백질로서 합성된다. 증거는 염증, 섬유증, 암 및 다른 장애에 있어서 갈렉틴의 역할을 암시한다(예를 들면, 미국 특허 제7,638,623호 참조).

[0009] 갈렉틴-3의 전구염증 역할은 염증 부위에 있는 세포에서의 그의 유도, 면역 세포에 대한 영향, 및 동물 모델에서 확인된 염증 반응의 감소에 의해 표시된다. 염증은 침입 유기체 및 조직 손상에 대한 신체의 보호 반응이다. 그러나, 균형이 깨지는 경우, 염증은 종종 파괴적이고 많은 질환들에서 병리의 일부로서 일어난다. 이것 때문에, 갈렉틴-3 매개 염증의 약리학적 조절에 큰 의학적 관심이 있다.

[0010] 면역조직화학적 연구는 암에서의 일부 갈렉틴들의 변화된 발현을 보여준다. 암에서 갈렉틴-3의 역할에 대한 직접적인 증거는 마우스 모델로부터 나온다. (갈렉틴-3의 감소되거나 증가된 발현을 가진) 페어링된 종양 세포주들에서, 갈렉틴-3의 유도는 보다 더 많은 종양 및 전이를 제공하고, 갈렉틴-3의 억제제는 보다 더 적은 종양 및 전이를 제공한다. 갈렉틴-3은 항-아포토시스성을 갖게 함으로써 종양 성장을 향상시키거나, 혈관신생을 촉진하거나, 세포 부착에 영향을 미침으로써 전이를 촉진하는 것으로 제안되었다.

[0011] 갈렉틴-3의 천연 조절제 및 합성 조절제 둘 다 확인되었다. 그러나, 갈렉틴-3 리간드로서 확인된 천연 화합물은 갈렉틴 및 갈렉틴-3에 대한 낮은 활성 및 특이성을 가진 것으로 보고되었기 때문에 약학 조성물에서 활성 성분으로서 사용하기에 적합하지 않다. 이러한 화합물은 천연 생성물이기 때문에 잘 특징규명된 약물로서 생산하기에 어렵고 위에서의 산성 가수분해 및 효소 분해에 민감하다. 추가로, 이전에 확인된 천연 갈렉틴-3 조절제는 크고 친수성 성질을 갖고, 경구 투여 후 위장관으로부터 용이하게 흡수되지 않는다.

**발명의 내용**

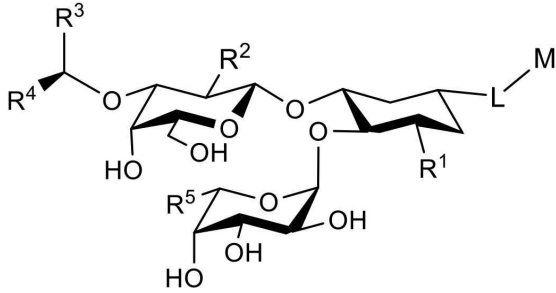
**해결하려는 과제**

[0012] 따라서, E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 및/또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 둘 다에 의해 매개되는 기능의 억제제에 대한 필요성이 당분야에 존재한다. 본 개시는 이 필요성 중 하나 이상을 충족시킬 수 있고/있거나 다른 장점을 제공할 수 있다.

**과제의 해결 수단**

[0013] E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 둘 다와 하나 이상의 리간드의 결합의 억제에 역할을 할 수 있는 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는(즉, 발생 또는 재발의 가능성을 감소시키는) 화합물, 조성물 및 방법이 개시된다. 본원에 개시된 화합물은 이중이기능성(heterobifunctional)을 갖고, 이 때 E-셀렉틴 억제제는 갈렉틴-3 억제제에 연결된다.

[0014] 하기 화학식 (I)의 이중이기능성 억제제, 화학식 (I)의 프로드러그, 및 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염이 개시된다:



(I)

[0015] 상기 식에서,  
 [0016] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, L 및 M은 본원에 정의되어 있다.

[0017] 본원에서 사용된 바와 같이, "화학식 (I)의 화합물"은 화학식 (I)의 이중이기능성 억제제, 화학식 (I)의 약학적으로 허용되는 염, 화학식 (I)의 프로드러그, 및 화학식 (I)의 프로드러그의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0018] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및 임의로 적어도 1종의 추가의 약학적으로 허용되는 성분을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0019] 일부 실시양태들에서, E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 둘 다에 의해 매개되는 기능의 억제가 유용한 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0020] 하기 설명에서, 일부 특정 세부사항들은 다양한 실시양태들의 철저한 이해를 제공하기 위해 기재된다. 그러나, 당분야에서 숙련된 자는 개시된 실시양태들이 이 세부사항들 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 경우, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 만드는 것을 피하기 위해, 잘 공지된 구조는 상세히 표시되어 있지 않거나 기재되어 있지 않다. 이 실시양태들 및 다른 실시양태들은 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참고할 때 명확해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

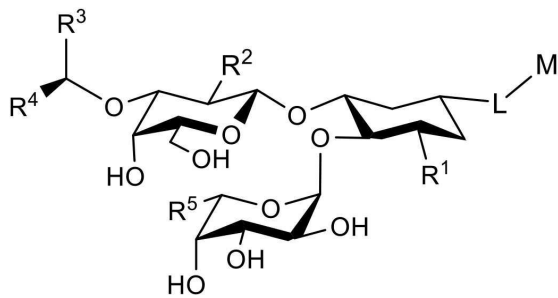
- [0021] 도 1은 빌딩 블록 6의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 2는 빌딩 블록 9의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 3은 중간체 13의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 4는 화합물 18의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 5는 빌딩 블록 21의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 6은 빌딩 블록 23의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 7은 중간체 26의 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 8은 화합물 30의 합성을 예시하는 도표이다.

- 도 9는 화합물 36의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 10은 화합물 44의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 11은 화합물 52, 53 및 54의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 12는 화합물 65의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 13은 화합물 68 및 69의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 14는 화합물 71의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 15는 화합물 74의 예측 합성을 예시하는 도표이다.
- 도 16은 화합물 77 및 78의 예측 합성을 예시하는 도표이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

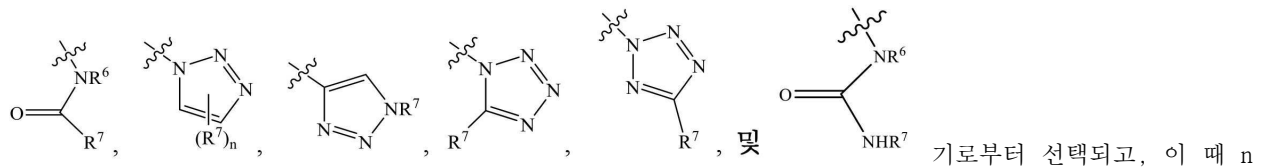
[0023] E-셀렉틴 및 갈렉틴-3의 이중이기능성 억제제, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 이를 사용하여 E-셀렉틴 및/또는 갈렉틴-3 매개 기능을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 본 개시의 화합물 및 조성물은 E-셀렉틴, 갈렉틴-3, 또는 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 둘 다와 하나 이상의 리간드의 결합을 억제함으로써 치료될 수 있는 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다.

[0024] 일부 실시양태들에서, 하기 화학식 (I)의 이중이기능성 억제제, 화학식 (I)의 프로드러그, 및 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(I)

- [0025] 상기 식에서,
- [0026]
- [0027] R<sup>1</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐,



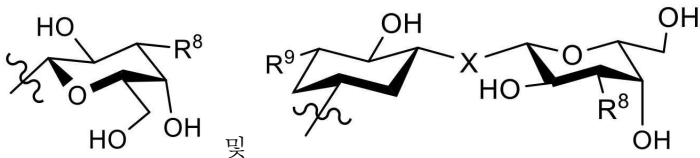
은 0 내지 2의 정수로부터 선택되고, R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬 및 -C(=O)R<sup>7</sup> 기로부터 선택되고, R<sup>7</sup>은 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0028] R<sup>2</sup>는 -OH, -OY<sup>1</sup>, 할로, -NH<sub>2</sub>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -OC(=O)Y<sup>1</sup>, -NHC(=O)Y<sup>1</sup> 및 -NHC(=O)NHY<sup>1</sup> 기로부터 선택되고, 이 때 동일 또는 상이할 수 있는 Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>2-12</sub> 헤테로사이클릴, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

[0029]  $R^3$ 은  $-CN$ ,  $-CH_2CN$  및  $-C(=O)Y^3$  기로부터 선택되고, 이 때  $Y^3$ 은  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-8}$  알케닐,  $C_{2-8}$  알키닐,  $-OZ^1$ ,  $-NHOH$ ,  $-NHOCH_3$ ,  $-NHCN$  및  $-NZ^1Z^2$  기로부터 선택되고, 이 때 동일 또는 상이할 수 있는  $Z^1$  및  $Z^2$ 는  $H$ ,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-8}$  알케닐,  $C_{2-8}$  알키닐,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{2-8}$  할로알케닐,  $C_{2-8}$  할로알키닐 및  $C_{7-12}$  아릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성할 수 있고;

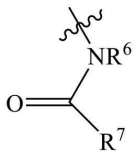
[0030]  $R^4$ 는  $H$ ,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-8}$  알케닐,  $C_{2-8}$  알키닐,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{2-8}$  할로알케닐,  $C_{2-8}$  할로알키닐,  $C_{4-16}$  사이클로알킬 알킬 및  $C_{6-18}$  아릴 기로부터 선택되고;

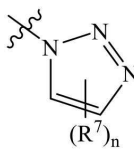
[0031]  $R^5$ 는  $-CN$ ,  $C_{1-8}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬 기로부터 선택되고;

[0032] M은  기로부터 선택되고, 이 때 X는 O 및 S로부터 선택되고, 동일 또는 상이할 수 있는  $R^8$  및  $R^9$ 는  $C_{6-18}$  아릴,  $C_{1-13}$  헤테로아릴,  $C_{7-19}$  아릴알킬,  $C_{7-19}$  아릴알콕시,  $C_{2-14}$  헤테로아릴알킬,  $C_{2-14}$  헤테로아릴알콕시 및  $-NHC(=O)Y^4$  기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때  $Y^4$ 는  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{2-12}$  헤테로사이클릴,  $C_{6-18}$  아릴 및  $C_{1-13}$  헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0033] L은 링커 기로부터 선택된다.

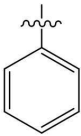
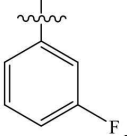
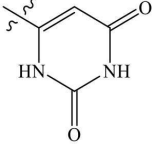
[0034] 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은  $H$ ,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$  및  $-CH_2CF_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은  $H$ 이다. 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은 메틸이다. 일부 실시양태들에서,  $R_1$ 은 에틸이다.

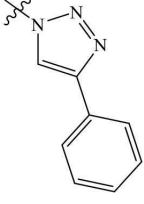
[0035] 일부 실시양태들에서,  $R^1$ 은  기로부터 선택된다.

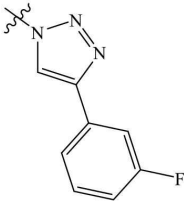
[0036] 일부 실시양태들에서,  $R^1$ 은  기로부터 선택된다.

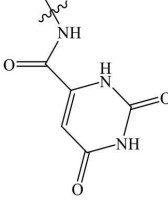
[0037] 일부 실시양태들에서,  $R^6$ 은  $H$ ,  $C_{1-8}$  알킬 및  $-C(=O)R^7$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^6$ 은  $H$  및  $C_{1-8}$  알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^6$ 은  $C_{1-4}$  알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^6$ 은  $H$ 이다.

[0038] 일부 실시양태들에서,  $R^7$ 은  $H$ ,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{6-18}$  아릴 기 및  $C_{1-13}$  헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은  $C_{1-8}$  알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은  $C_{1-4}$  알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은  $H$ 이다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은 메틸이다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은 에틸이다.

[0039] 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의  $R^7$ 은  ,  , 및  로부터 선택된다.

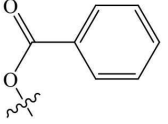
[0040] 일부 실시양태들에서,  $R^1$ 은  이다.

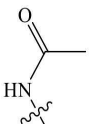
[0041] 일부 실시양태들에서,  $R^1$ 은  이다.

[0042] 일부 실시양태들에서,  $R^1$ 은  이다.

[0043] 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  $-OH$ ,  $-OY^1$ ,  $-OC(=O)Y^1$  및  $-NHC(=O)Y^1$  기로부터 선택되고, 이 때  $Y^1$ 은  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{4-16}$  사이클로알킬알킬,  $C_{2-12}$  헤테로사이클릴,  $C_{6-18}$  아릴 및  $C_{1-13}$  헤테로아릴 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  $-OY^1$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)Y^1$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  $-NHC(=O)Y^1$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  $-OH$ 이다.

[0044] 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

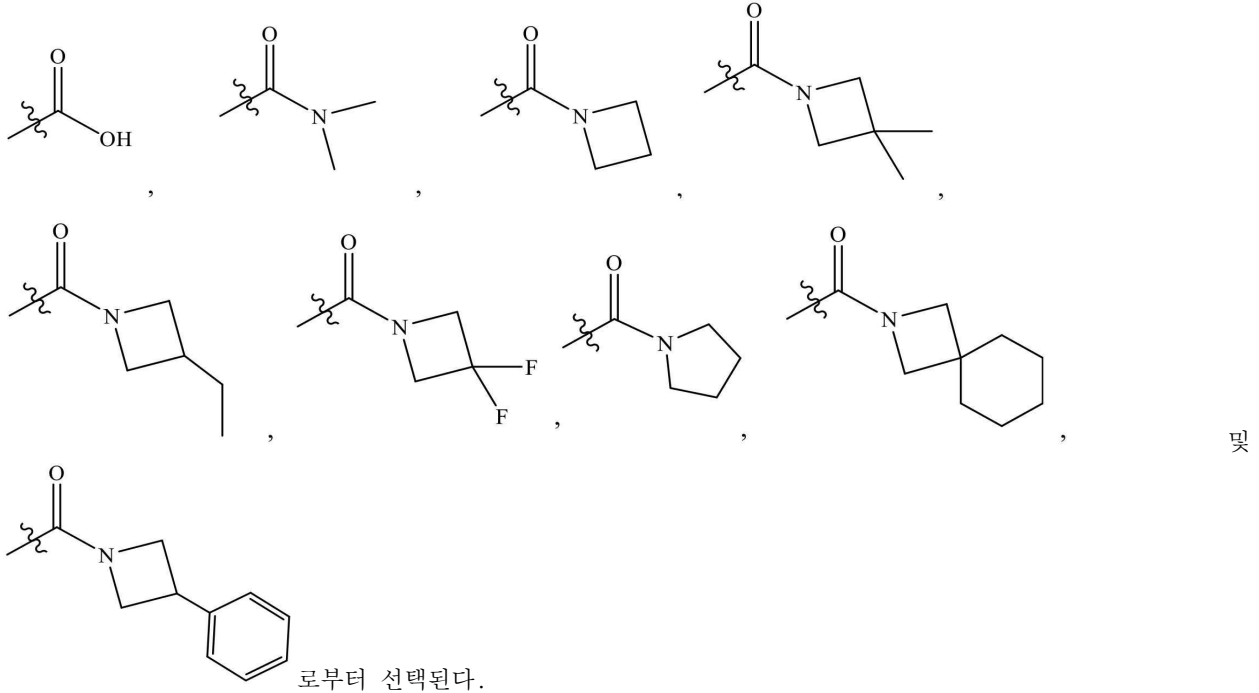
[0045] 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  이다.

[0046] 일부 실시양태들에서,  $R^2$ 는  이다.

[0047] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은  $-C(=O)Y^3$  기로부터 선택되고, 이 때  $Y^3$ 은  $-OZ^1$ ,  $-NHOH$ ,  $-NHOCH_3$  및  $-NZ^1Z^2$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은  $-C(=O)OZ^1$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은  $-C(=O)NZ^1Z^2$  기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 H,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  할로알킬 및  $C_{7-12}$  아릴알킬 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 H이다. 일부 실

시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 H이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 메틸이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 메틸이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$  중 적어도 하나는 에틸이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 에틸이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$ 은 H이고,  $Z^2$ 는 메틸이다. 일부 실시양태들에서,  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 연결되어 고리를 형성한다.

[0048] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은

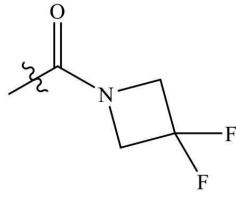


[0049] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은 로부터 선택된다.

[0050] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은 이다.

[0051] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은 이다.

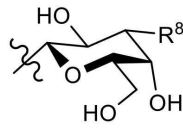
[0052] 일부 실시양태들에서,  $R^3$ 은 이다.



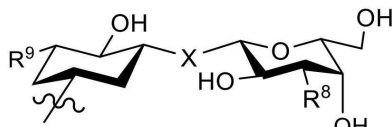
[0053] 일부 실시양태들에서, R<sup>3</sup>은 이다.

[0054] 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 할로알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 C<sub>4-8</sub> 사이클로알킬알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 프로필, 사이클로프로필메틸 및 사이클로헥실메틸로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 프로필이다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 사이클로프로필메틸이다. 일부 실시양태들에서, R<sup>4</sup>는 사이클로헥실메틸이다.

[0055] 일부 실시양태들에서, R<sup>5</sup>는 할로메틸 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, R<sup>5</sup>는 CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태들에서, R<sup>5</sup>는 CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태들에서, R<sup>5</sup>는 CN이다.



[0056] 일부 실시양태들에서, M은 기로부터 선택된다.

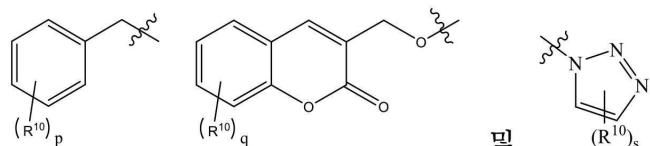


[0057] 일부 실시양태들에서, M은 기로부터 선택된다.

[0058] 일부 실시양태들에서, X는 O이다. 일부 실시양태들에서, X는 S이다.

[0059] 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>6-18</sub> 아릴, C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴, C<sub>7-19</sub> 아릴알콕시, C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알킬, C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알콕시 및 -NHC(=O)Y<sup>4</sup> 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, Y<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, Y<sup>4</sup>는 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 선택된다.

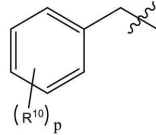
[0060] 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>7-19</sub> 아릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알킬 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 C<sub>2-14</sub> 헤테로아릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태들에서, 동일 또는 상이할 수 있는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 -NHC(=O)Y<sup>4</sup> 기로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>4</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 선택된다.



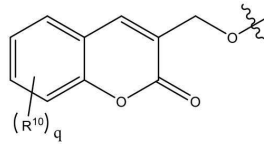
[0061] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 기

로부터 선택되고, 이 때 p는 0 내지 5의 정수로부터 선택되고, q는 0 내지 4의 정수로부터 선택되고, s는 0 내지 2의 정수로부터 선택되고, R<sup>10</sup>은 H, 할로, -OH, -OY<sup>5</sup>, -OC(=O)Y<sup>5</sup>, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>4-16</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>5</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>2-8</sub> 할로알케닐, C<sub>2-8</sub> 할로알키닐, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택된다.

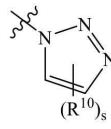
[0062] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup>과 R<sup>9</sup>는 동일하다. 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup>과 R<sup>9</sup>는 상이하다.



[0063] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 기로부터 선택된다.



[0064] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 기로부터 선택된다.



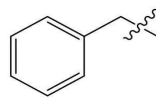
[0065] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 기로부터 선택된다.

[0066] 일부 실시양태들에서, p는 0 내지 4의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, p는 0 내지 3의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, p는 0 내지 2의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, p는 0 내지 1의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, p는 0이다. 일부 실시양태들에서, p는 1이다. 일부 실시양태들에서, p는 2이다. 일부 실시양태들에서, p는 3이다. 일부 실시양태들에서, p는 4이다. 일부 실시양태들에서, p는 5이다.

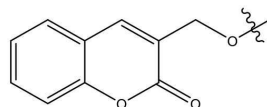
[0067] 일부 실시양태들에서, q는 0 내지 3의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, q는 0 내지 2의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, q는 0 내지 1의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, q는 0이다. 일부 실시양태들에서, q는 1이다. 일부 실시양태들에서, q는 2이다. 일부 실시양태들에서, q는 3이다. 일부 실시양태들에서, q는 4이다.

[0068] 일부 실시양태들에서, s는 0 내지 1의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, s는 0이다. 일부 실시양태들에서, s는 1이다.

[0069] 일부 실시양태들에서, R<sup>10</sup>은 H, 할로, -OH, -OY<sup>5</sup>, -OC(=O)Y<sup>5</sup>, C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이 때 Y<sup>5</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>6-18</sub> 아릴 및 C<sub>1-13</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 R<sup>10</sup>은 할로 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 R<sup>10</sup>은 -OY<sup>5</sup> 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 R<sup>10</sup>은 -OC(=O)Y<sup>5</sup> 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 R<sup>10</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬 기로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 R<sup>10</sup>은 C<sub>6-18</sub> 아릴 기로부터 선택된다.

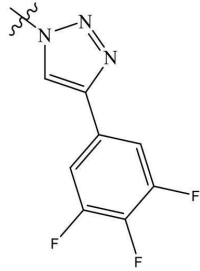


[0070] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 이다.



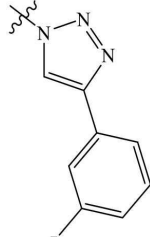
[0071] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 이다.

[0072] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는



이다.

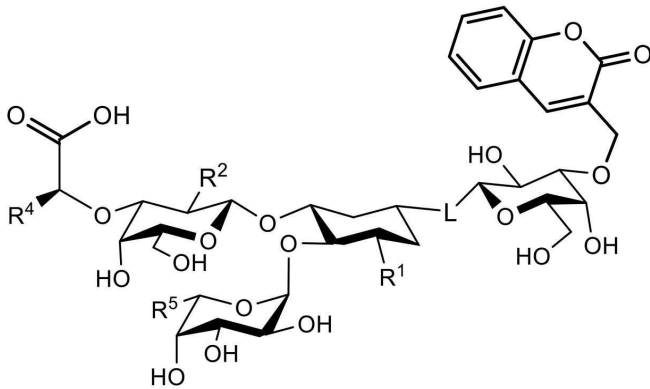
[0073] 일부 실시양태들에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는



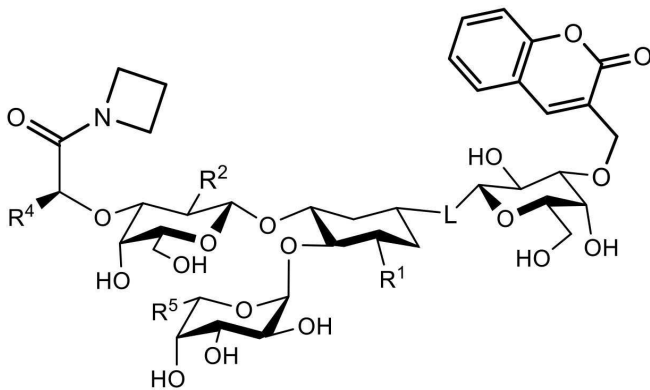
이다.

[0074] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

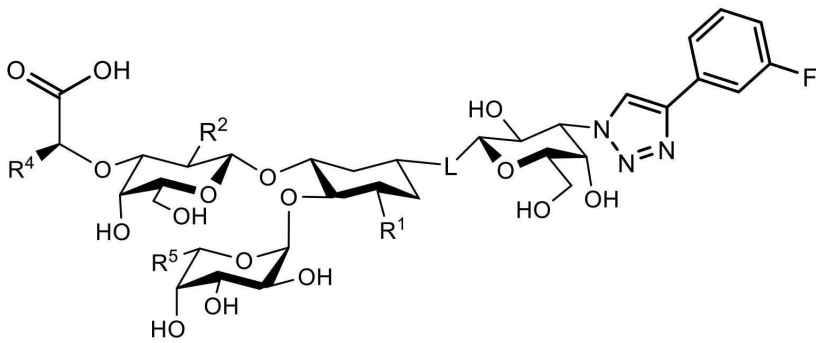
[0075]

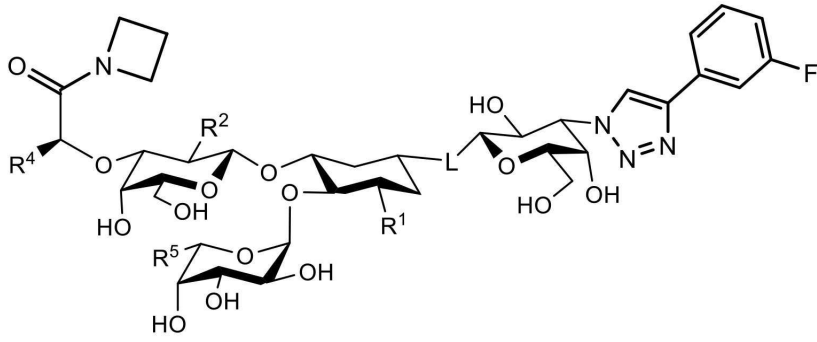


[0076]

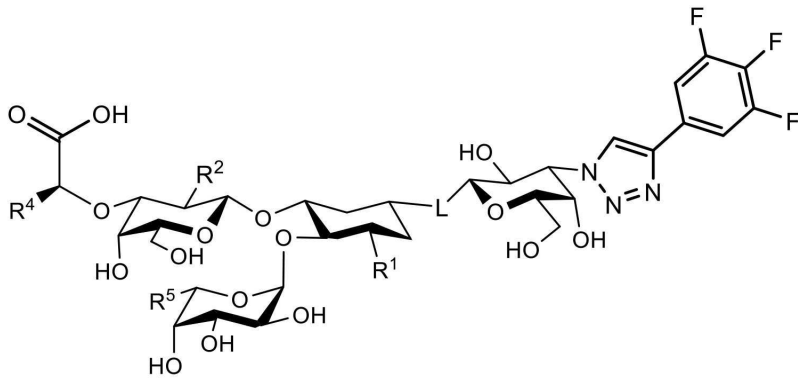


[0077]

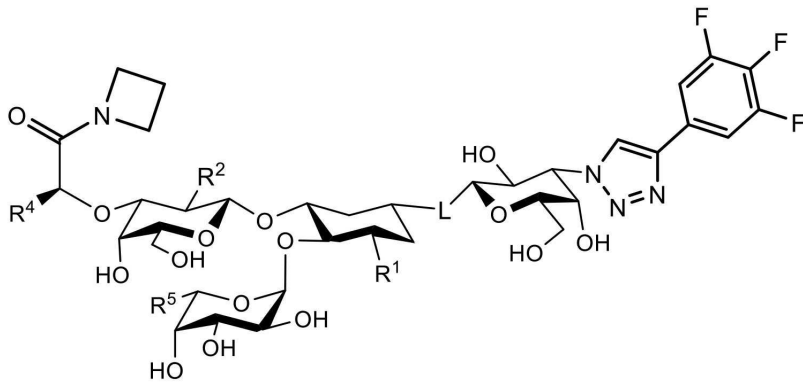




[0078]

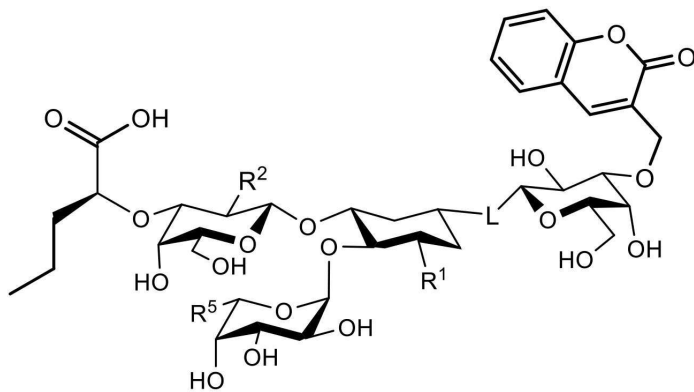


[0079]

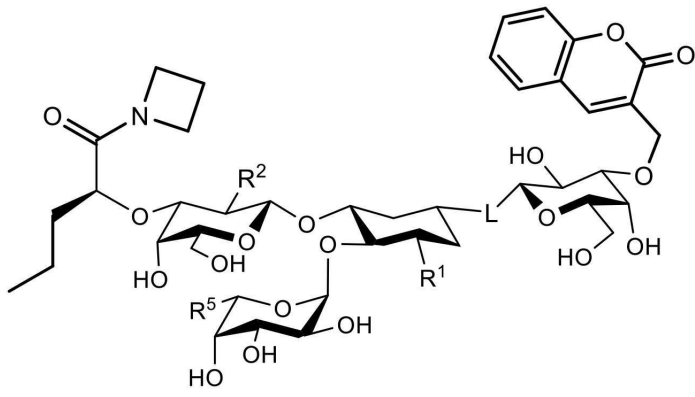


[0080]

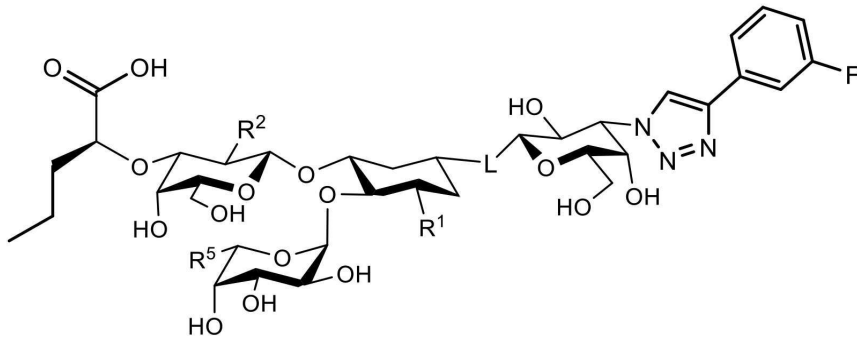
[0081] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



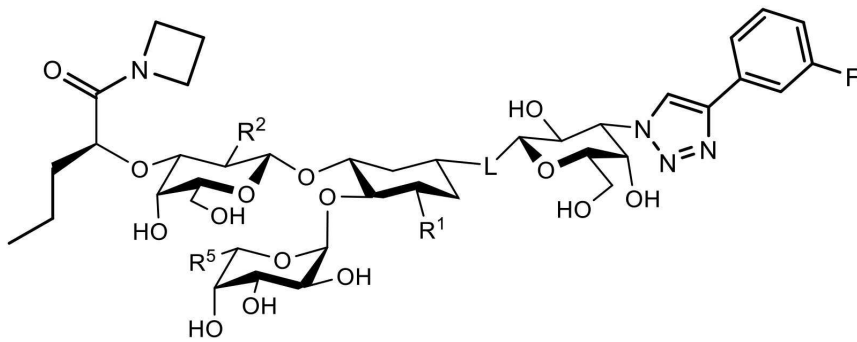
[0082]



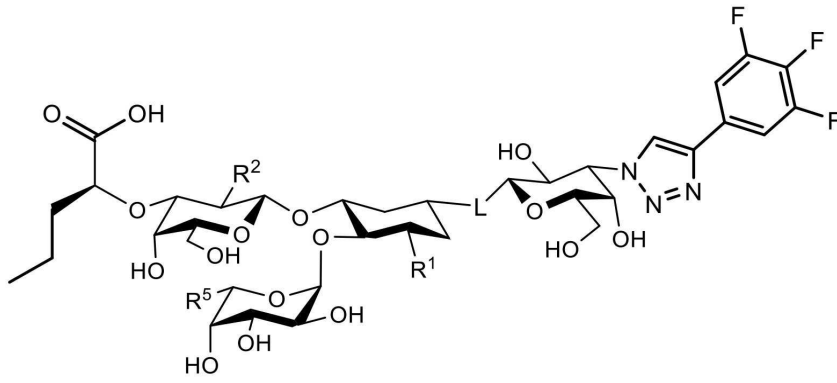
[0083]



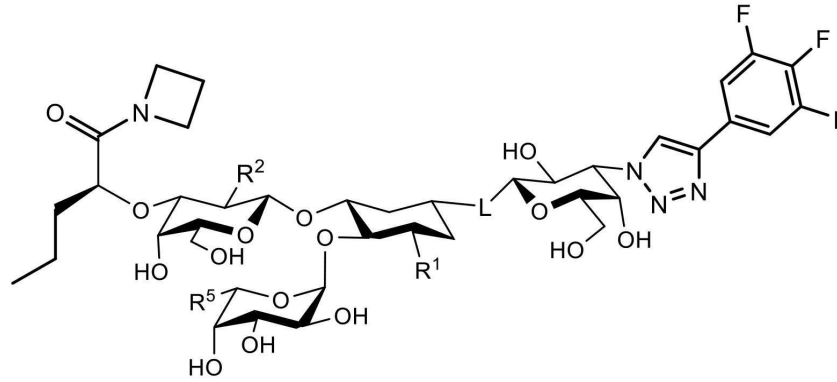
[0084]



[0085]

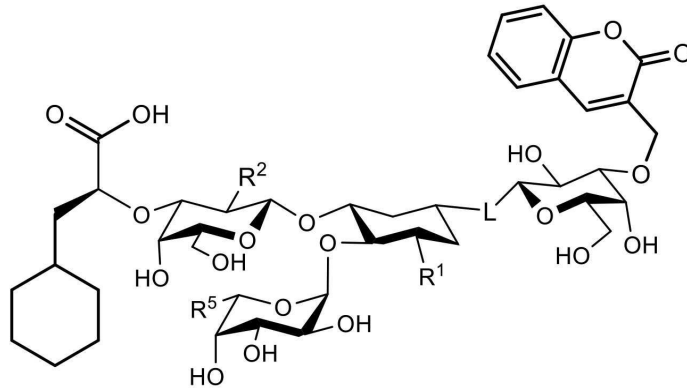


[0086] , 및

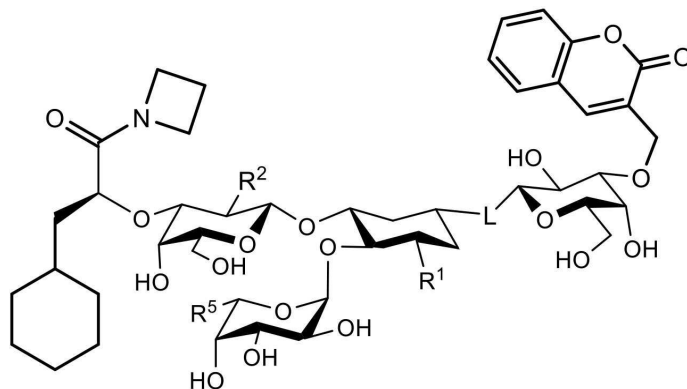


[0087] .

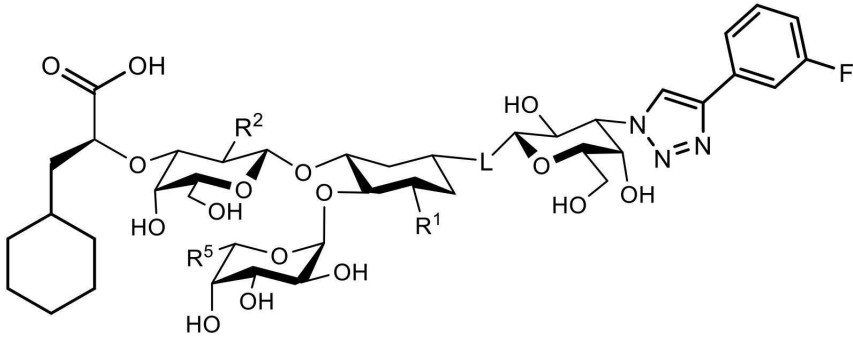
[0088] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



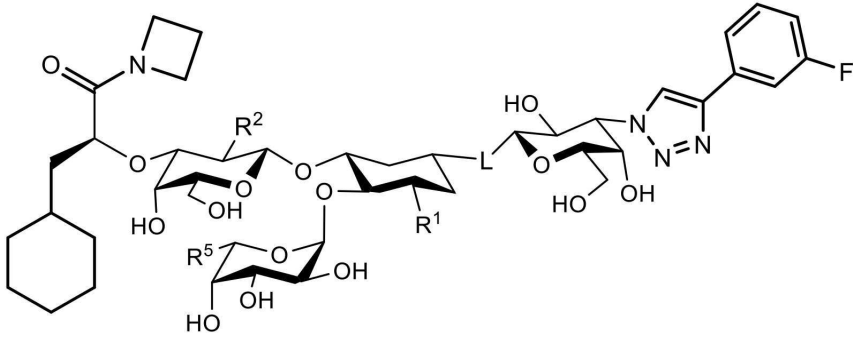
[0089] ,



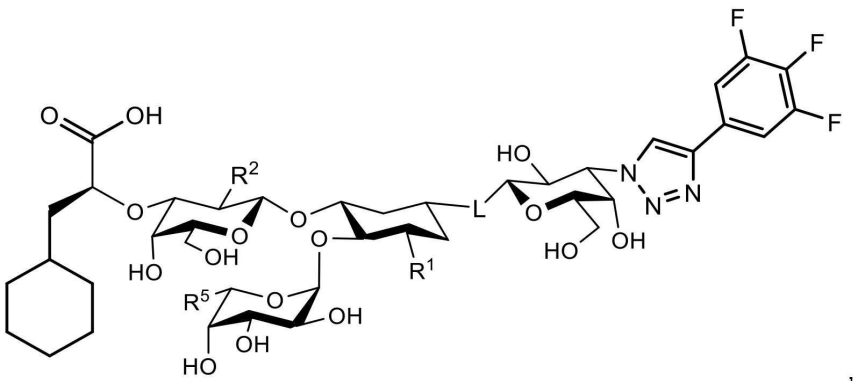
[0090] ,



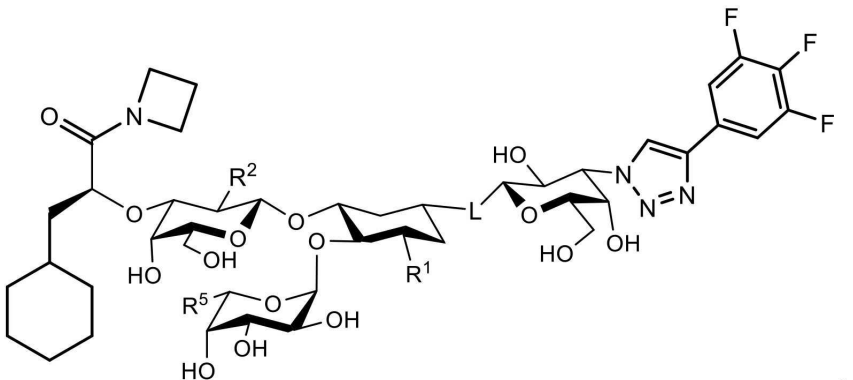
[0091]



[0092]

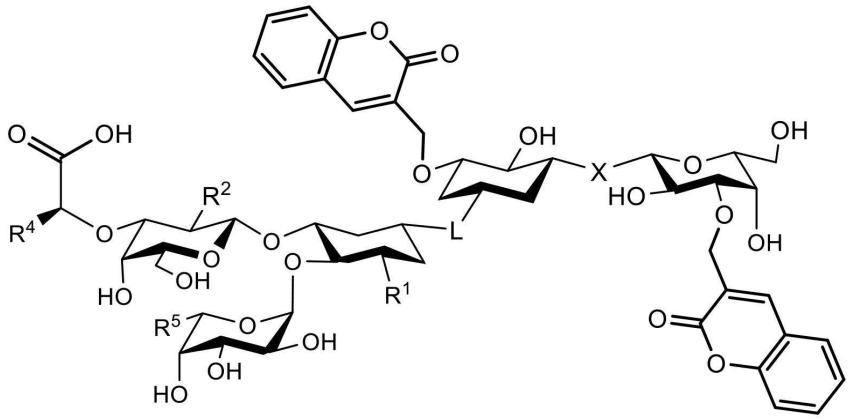


[0093]

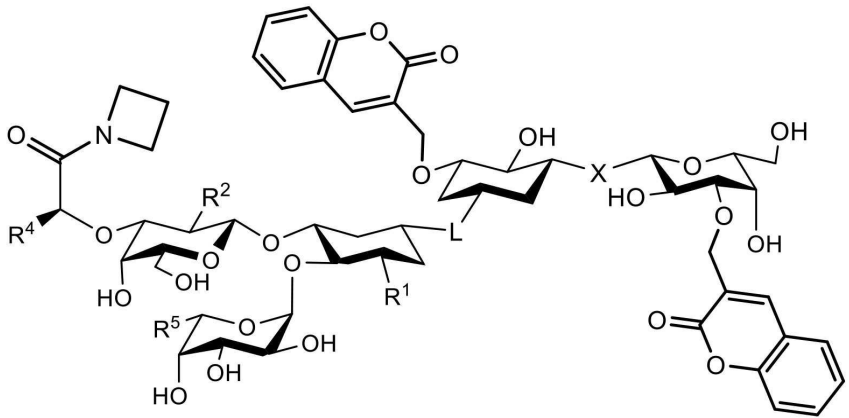


[0094]

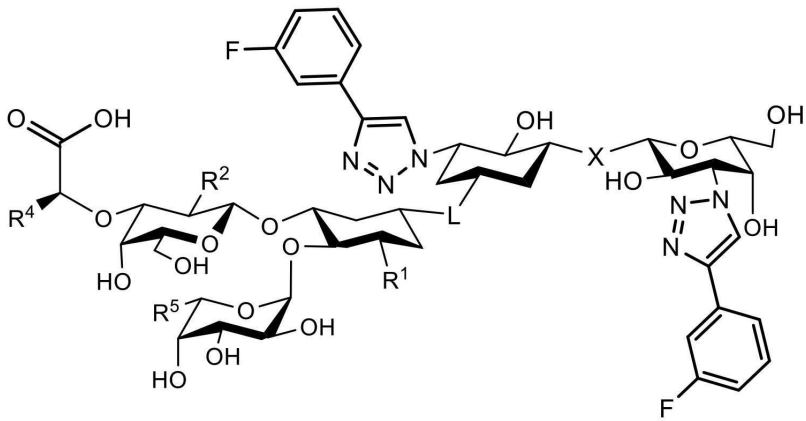
[0095] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



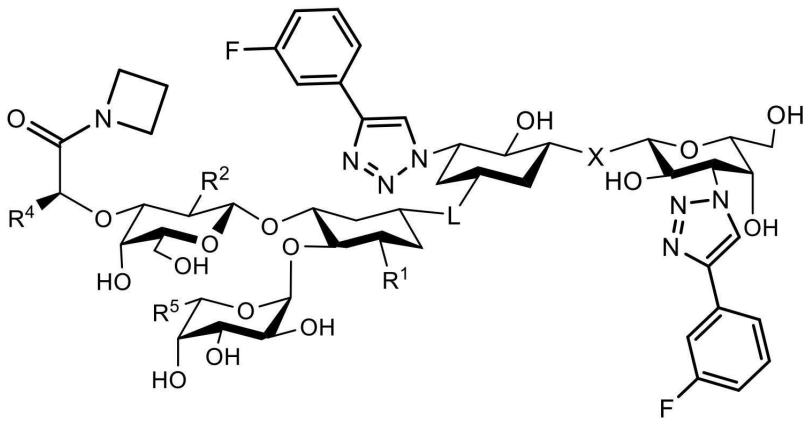
[0096]



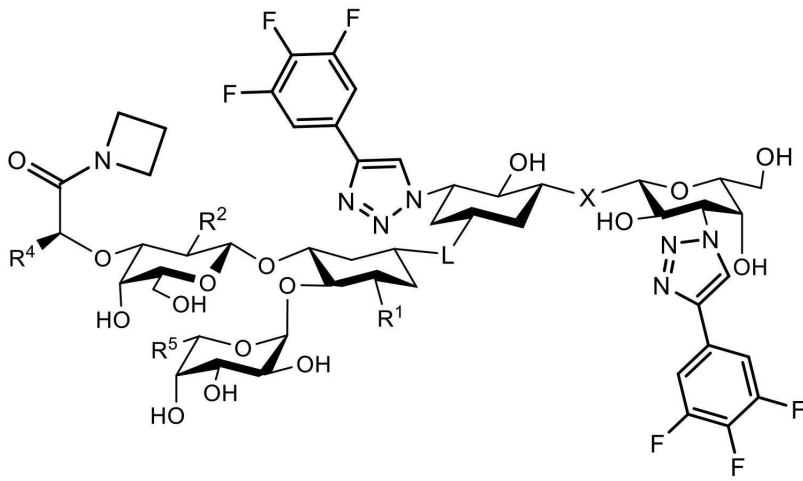
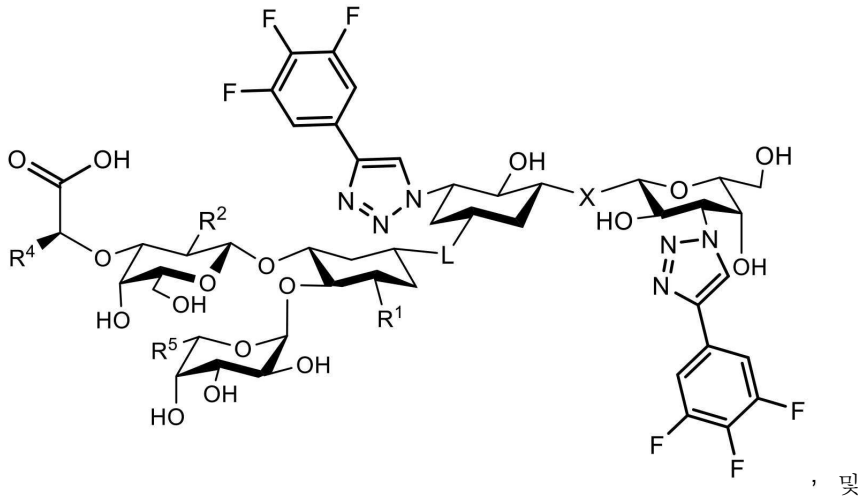
[0097]



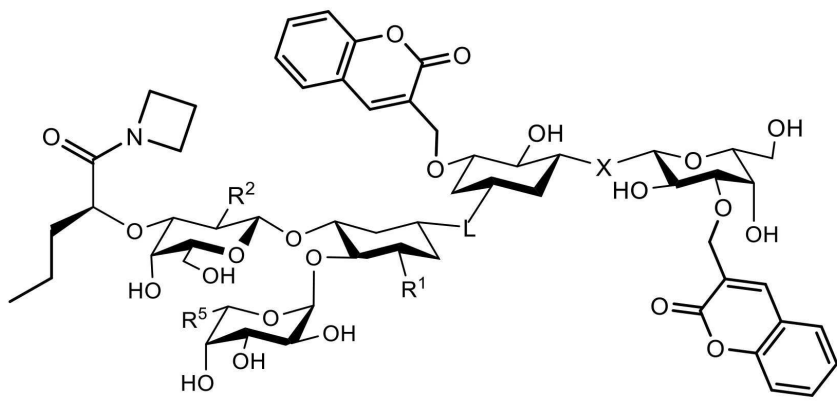
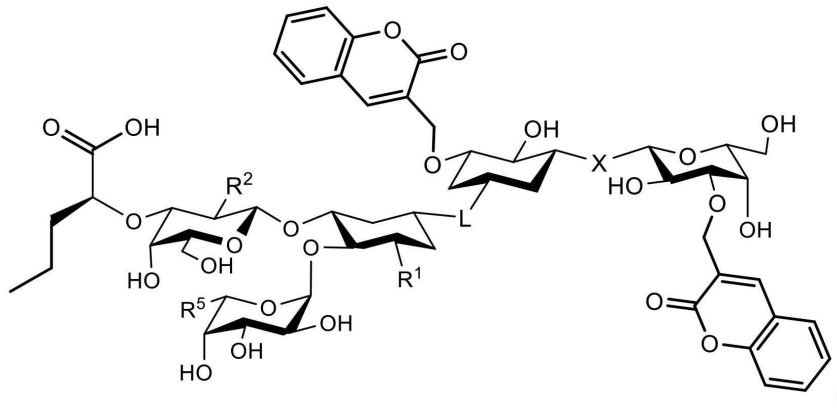
[0098]

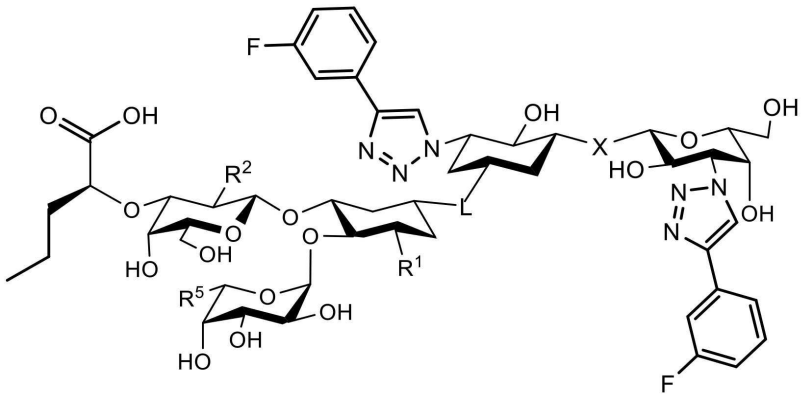


[0099]

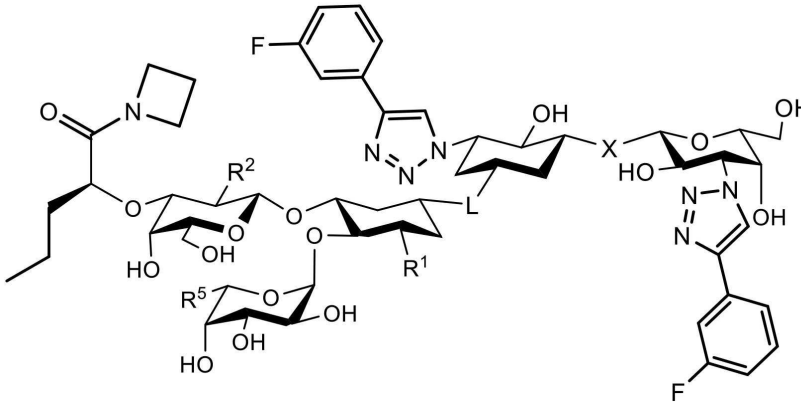


[0102] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

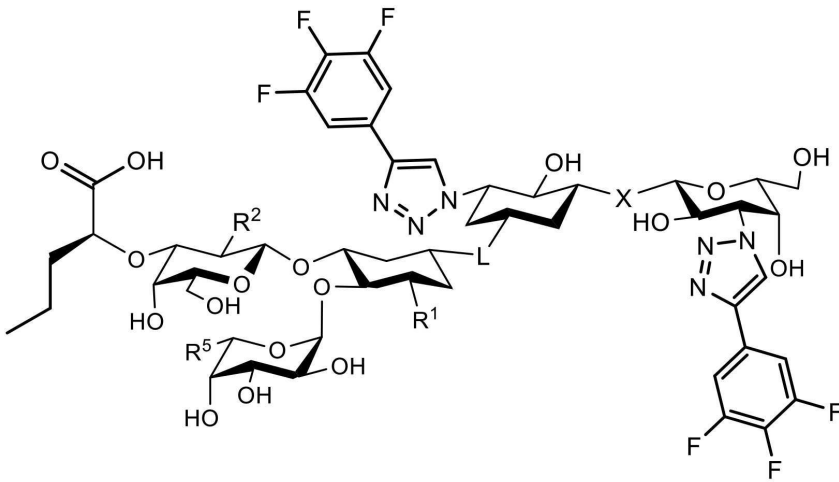




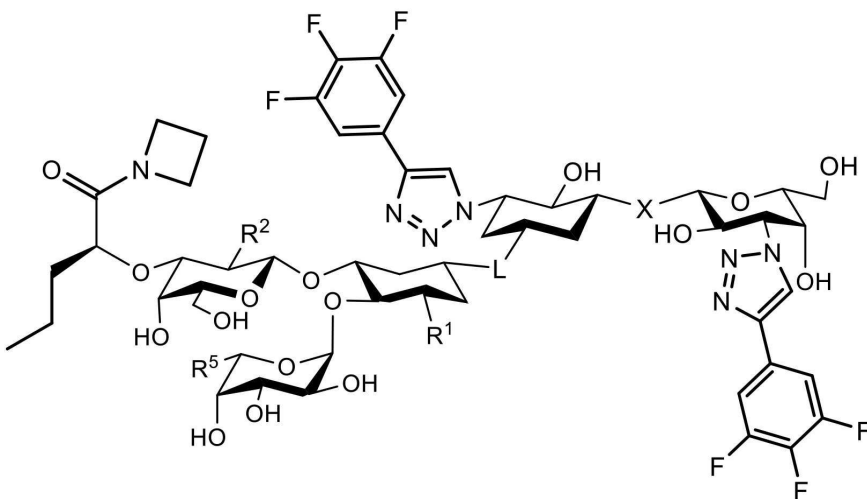
[0105]



[0106]

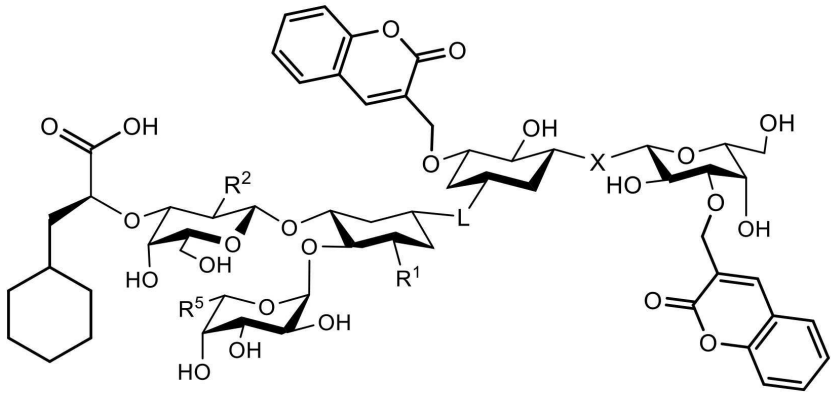


[0107]

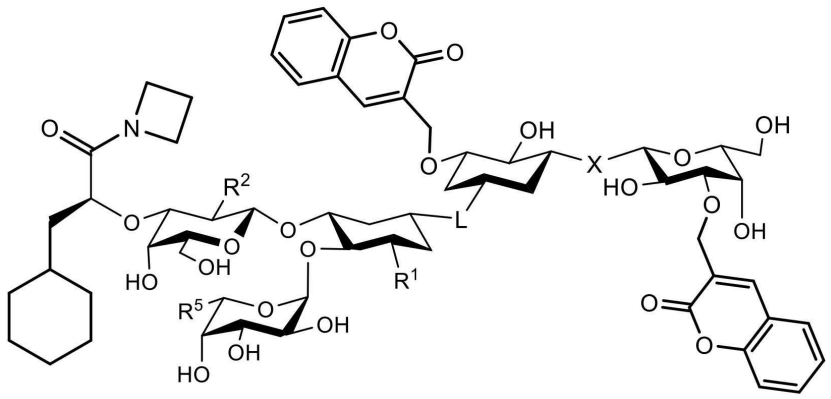


[0108]

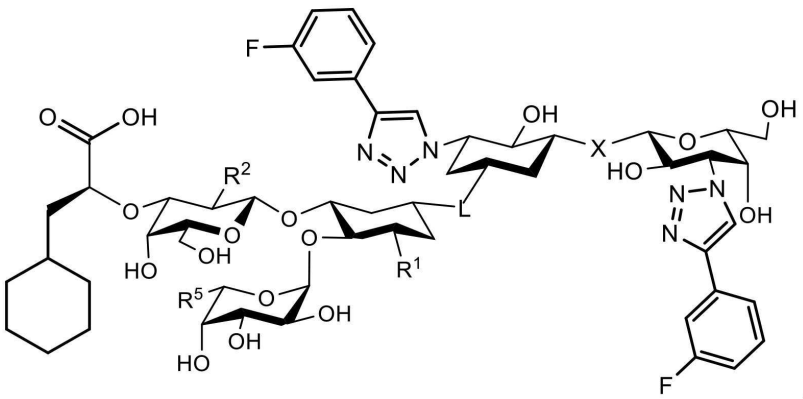
[0109] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



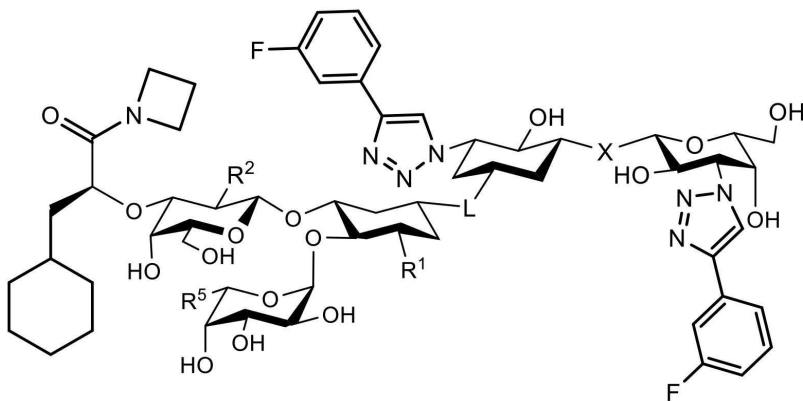
[0110]



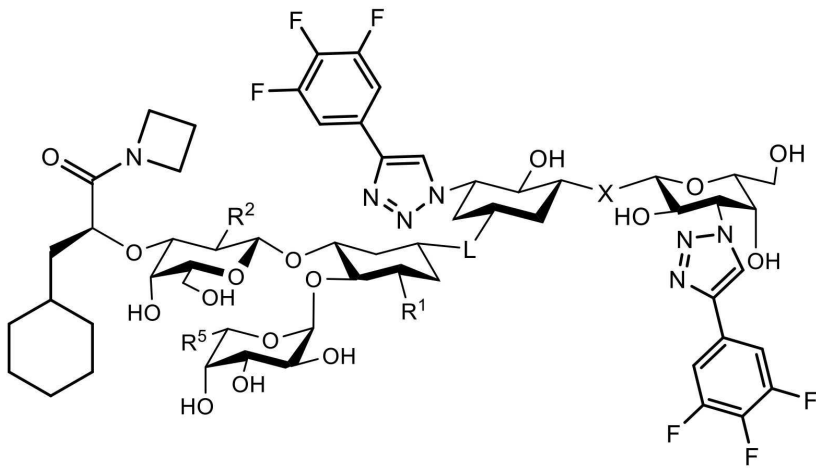
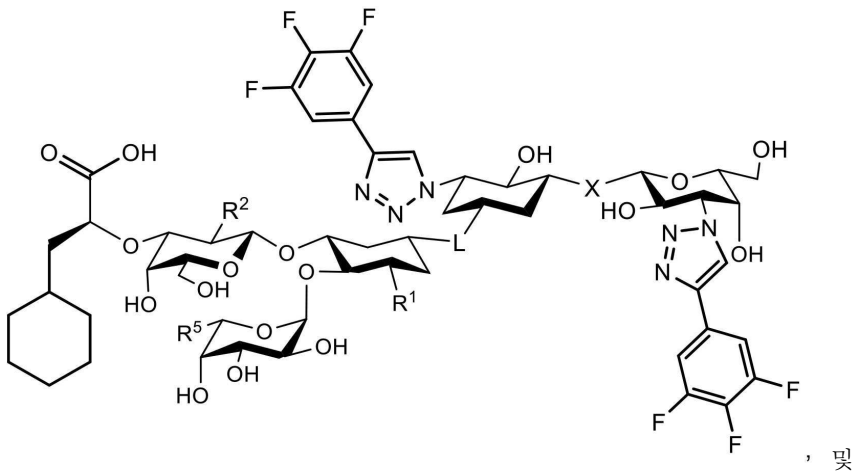
[0111]



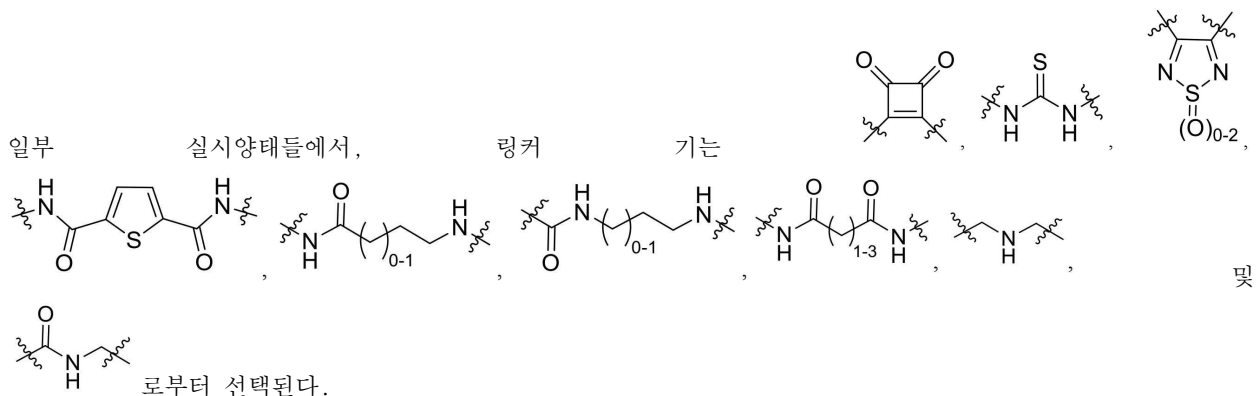
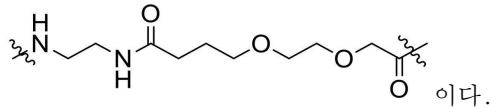
[0112]



[0113]

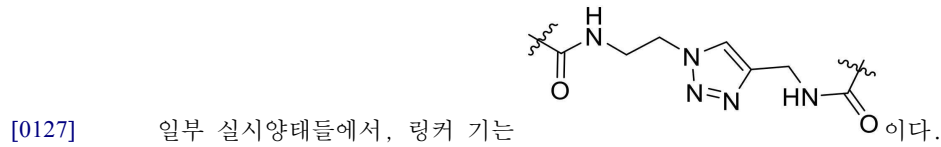
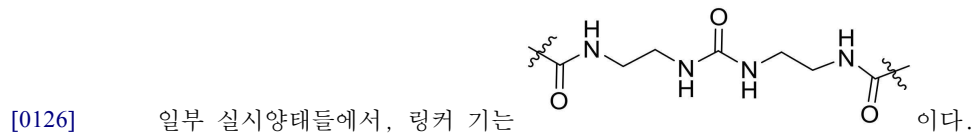
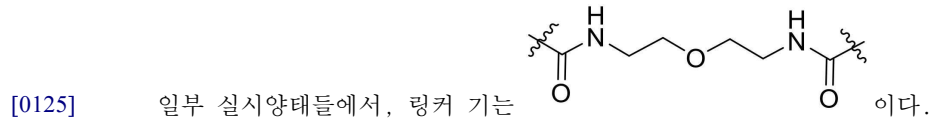
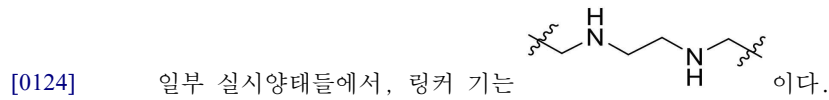
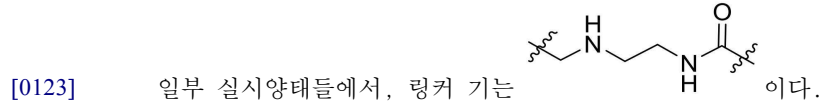
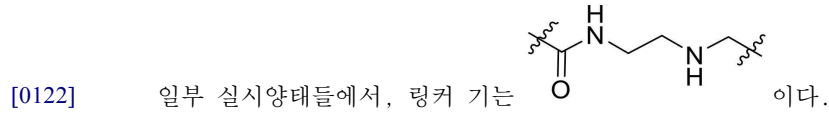
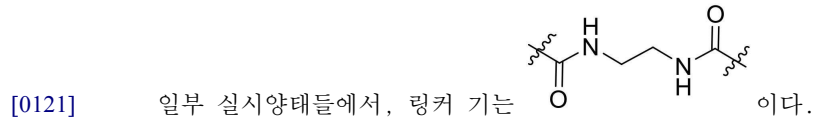
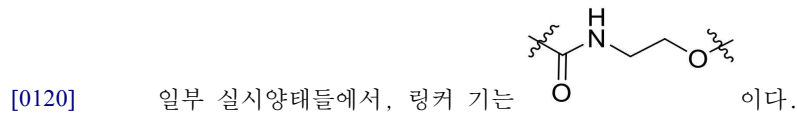


[0116] 일부 실시양태들에서, 링커 기는 스페이서 기, 예를 들면,  $-(CH_2)_t-$  및  $-O(CH_2)_t-$ 와 같은 스페이서 기를 포함하는 것들로부터 선택될 수 있고, 이 때 t는 1 내지 20의 정수로부터 선택된다. 스페이서 기의 다른 비한정적 예는 카르보닐 기 및 카르보닐 함유 기, 예를 들면, 아마이드 기를 포함한다. 스페이서 기의 비한정적 예는

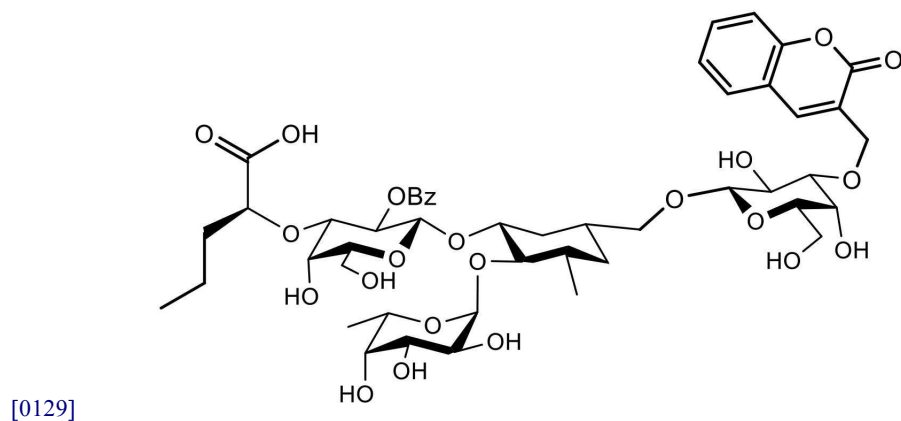


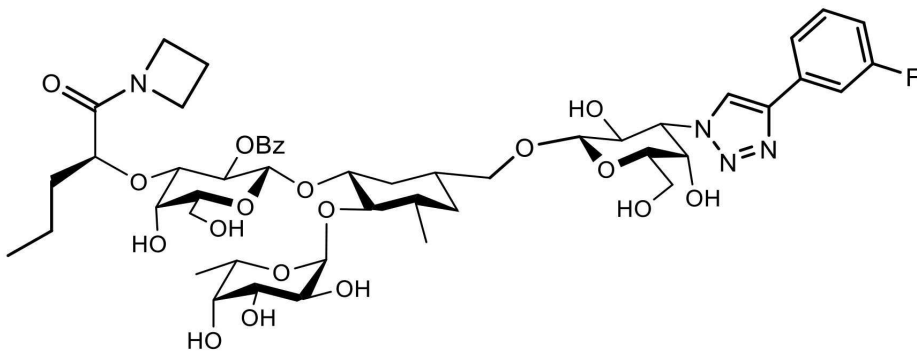
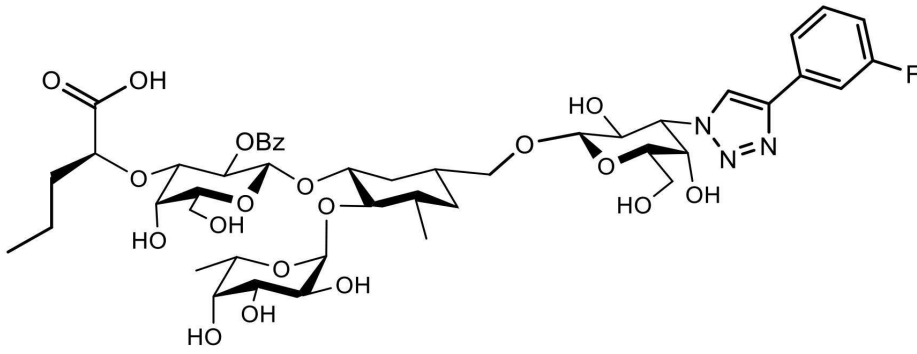
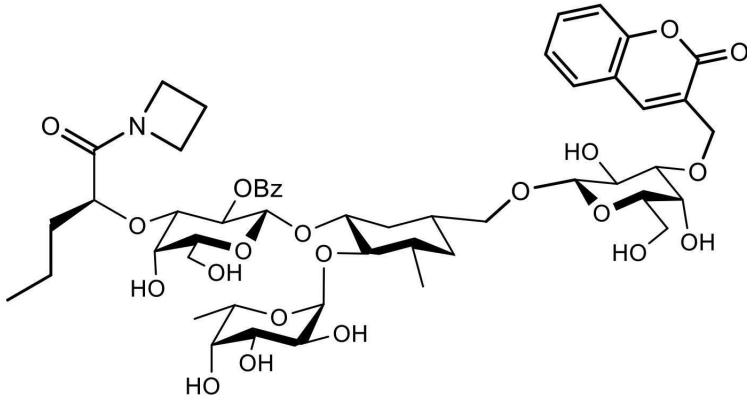
[0118] 일부 실시양태들에서, 링커 기는 폴리에틸렌 글리콜(PEG),  $-C(=O)NH(CH_2)_vO-$ ,  $-C(=O)NH(CH_2)_vNHC(=O)-$ ,  $-C(=O)NHC(=O)(CH_2)_vNH-$  및  $-C(=O)NH(CH_2)_vC(=O)NH-$  기로부터 선택되고, 이 때 v는 2 내지 20의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, v는 2 내지 4의 정수로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, v는 2이다. 일부 실시양태들에서, v는 3이다. 일부 실시양태들에서, v는 4이다.

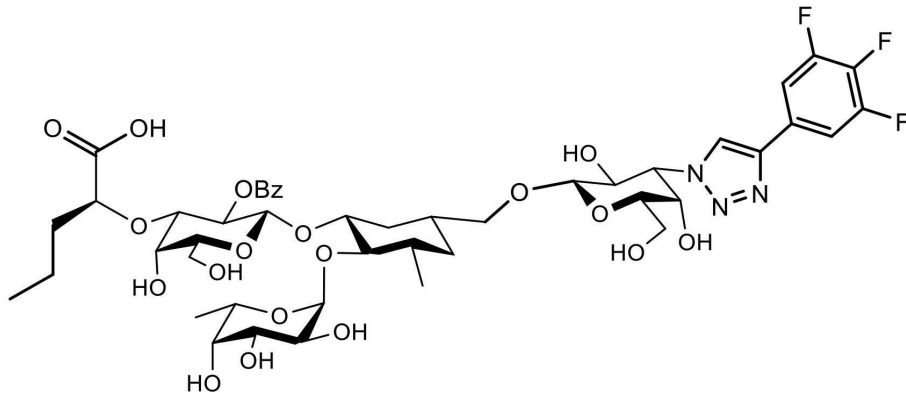
[0119] 일부 실시양태들에서, 링커 기는 이다.



[0128] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

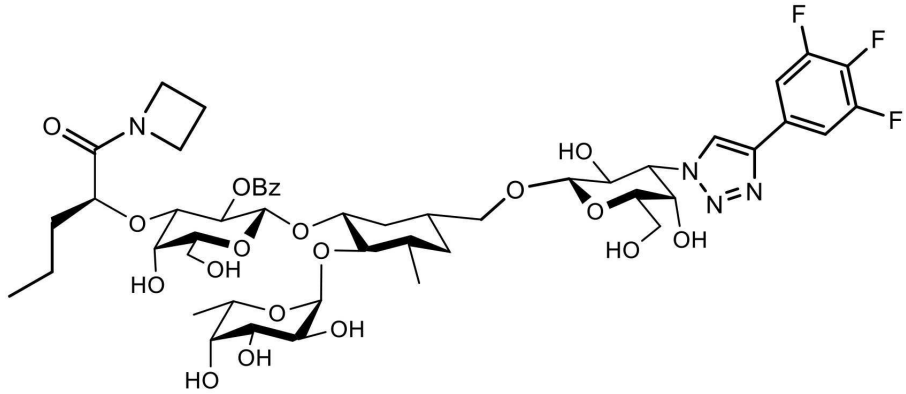






[0133]

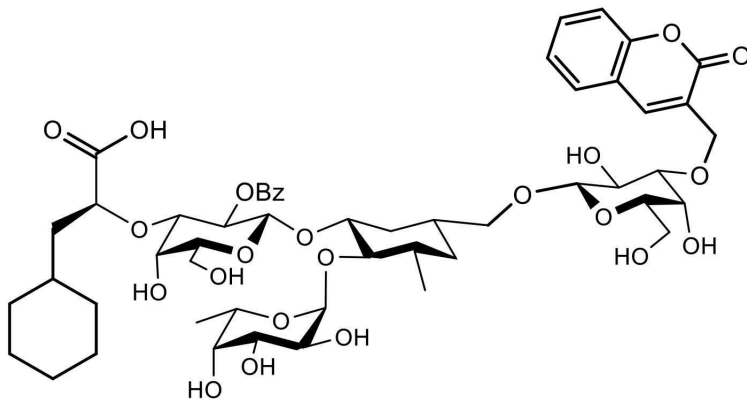
, 및



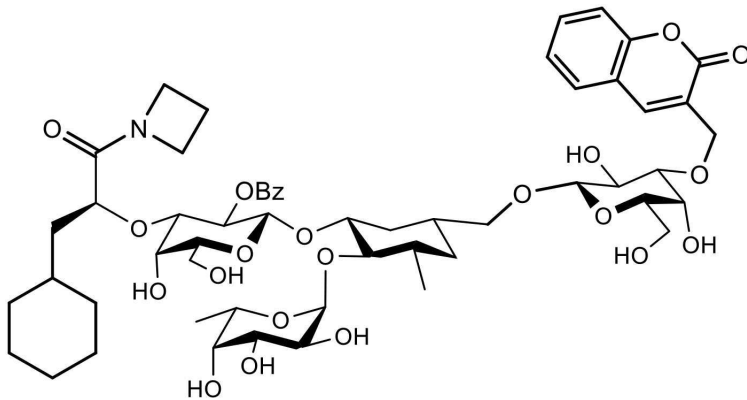
[0134]

[0135]

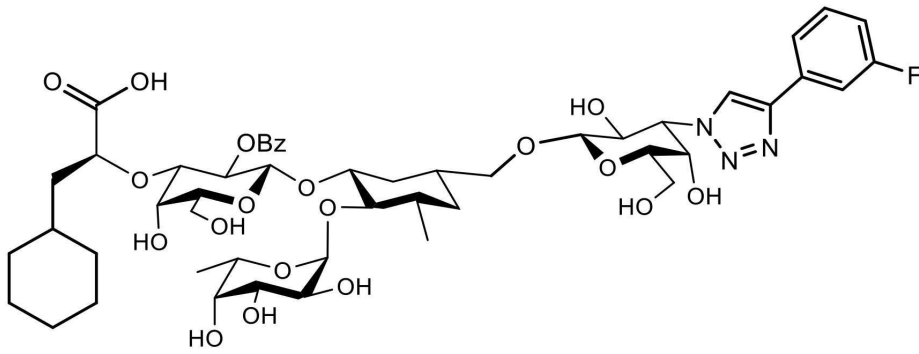
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



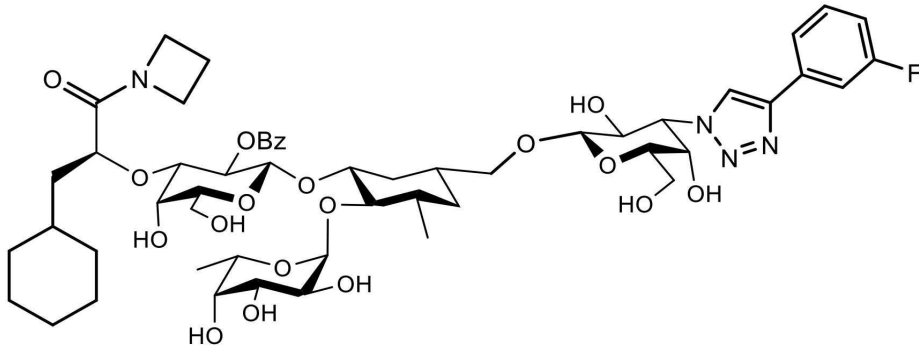
[0136]



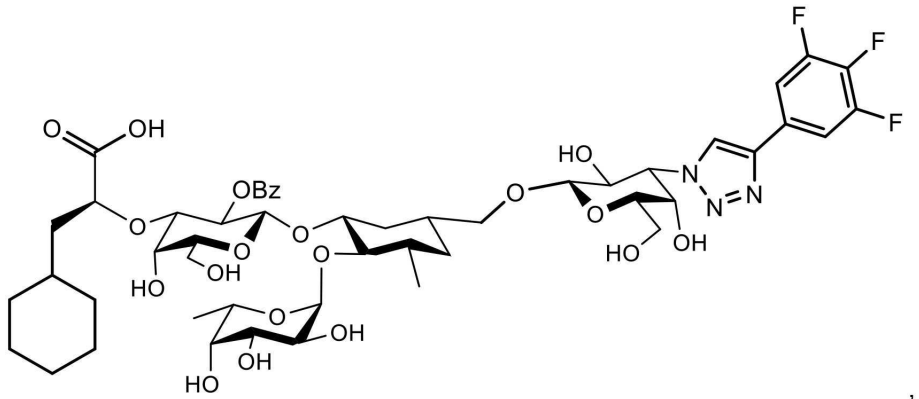
[0137]



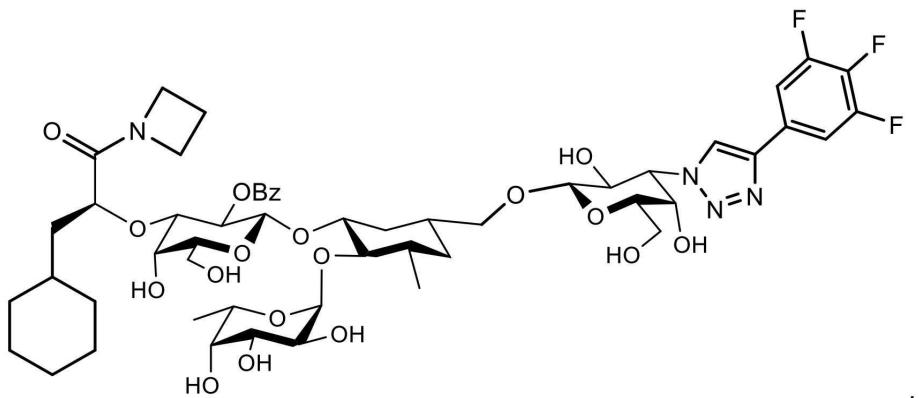
[0138]



[0139]

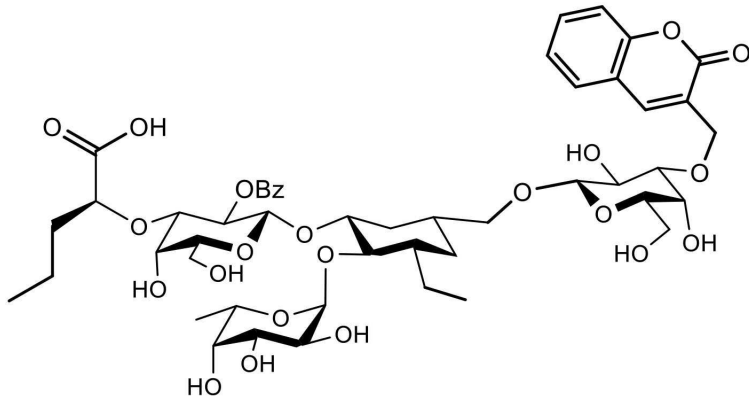


[0140]

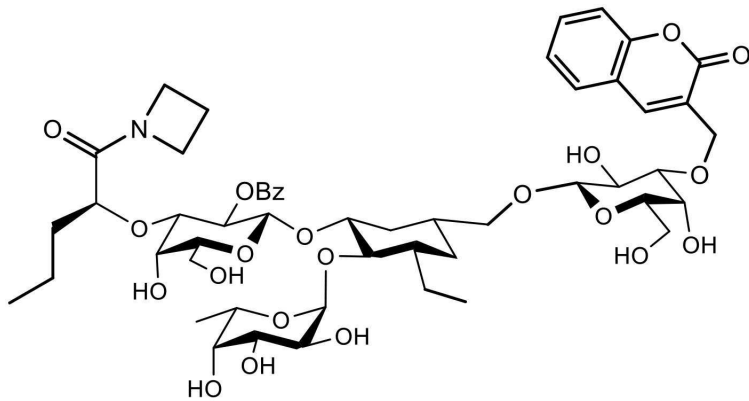


[0141]

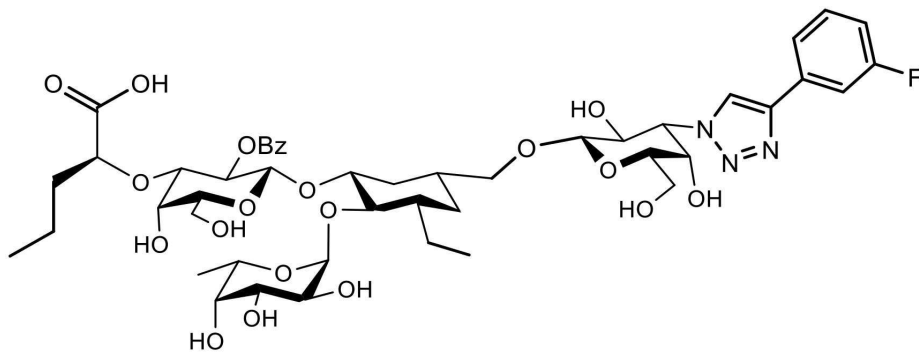
[0142] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



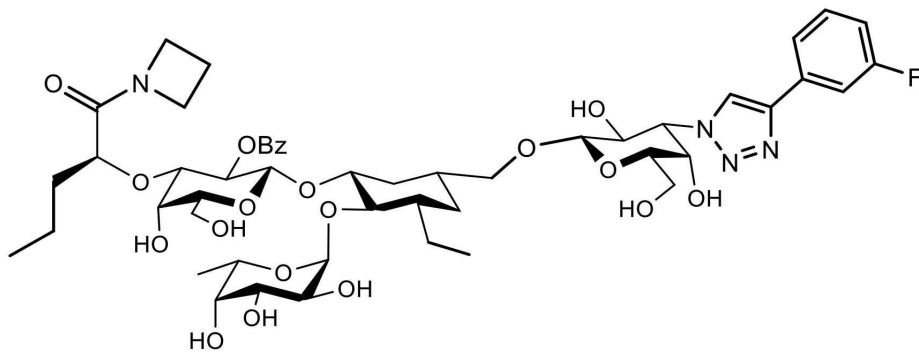
[0143]



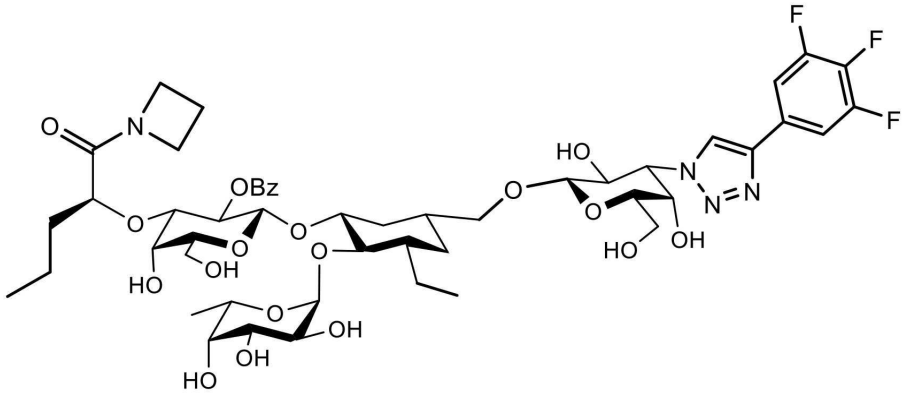
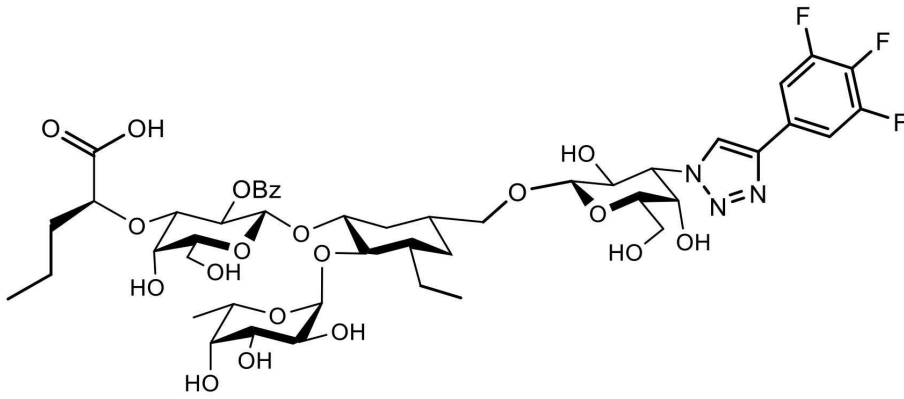
[0144]



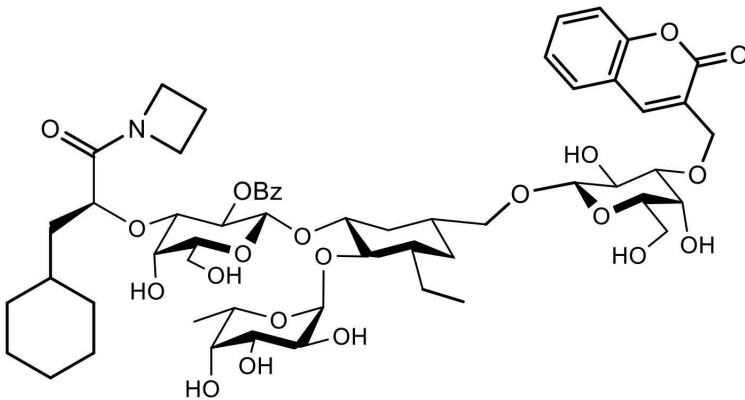
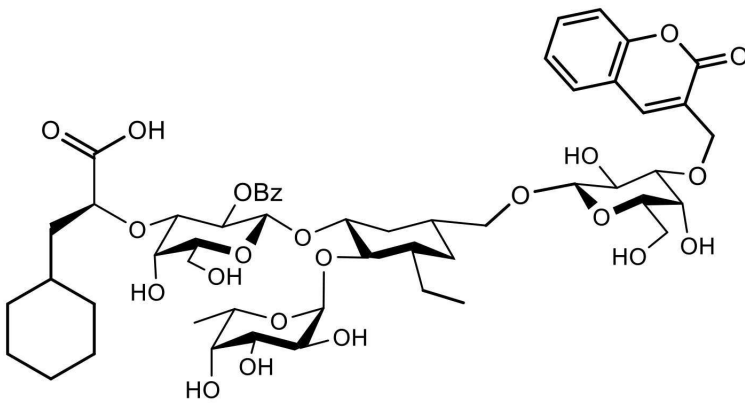
[0145]

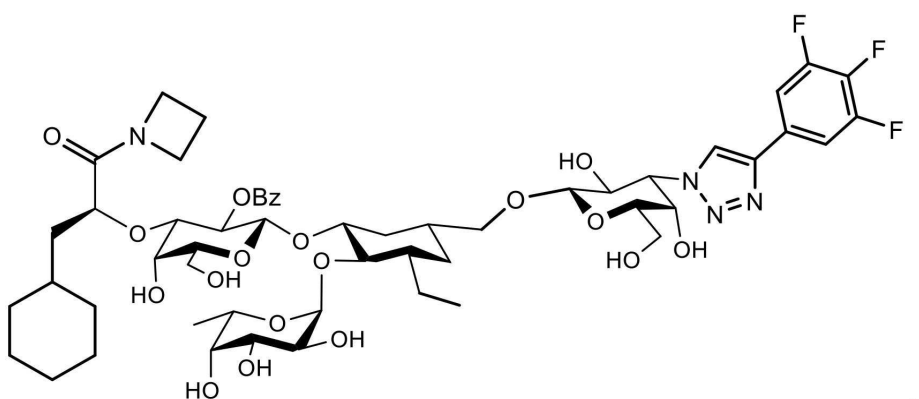
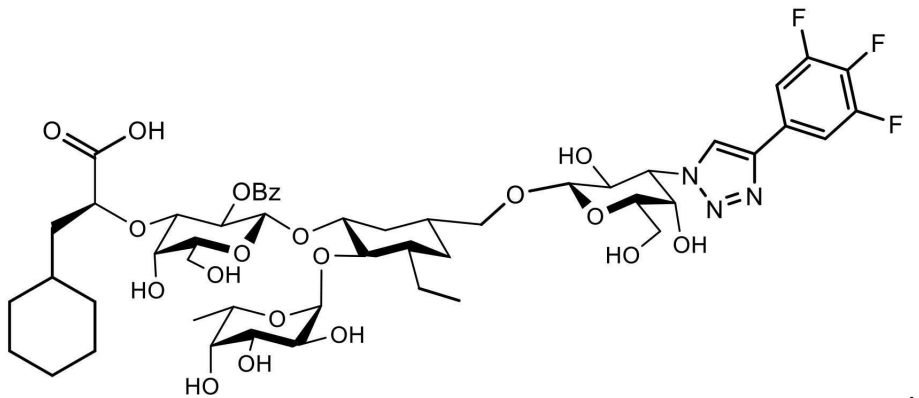
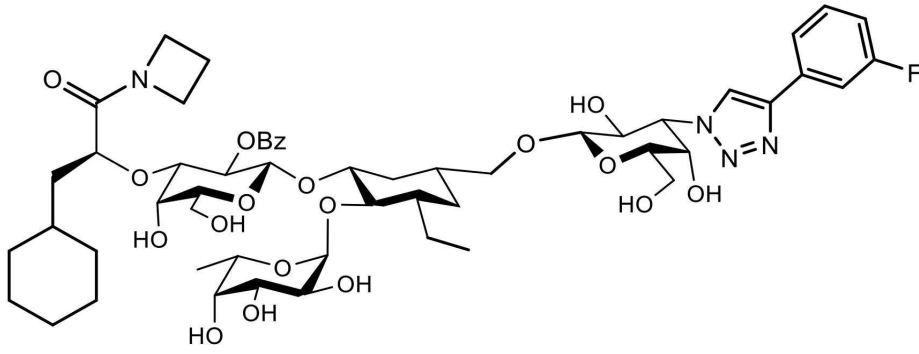
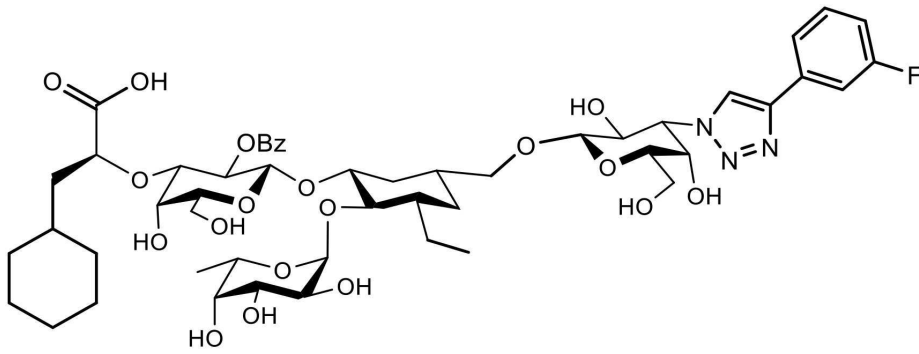


[0146]

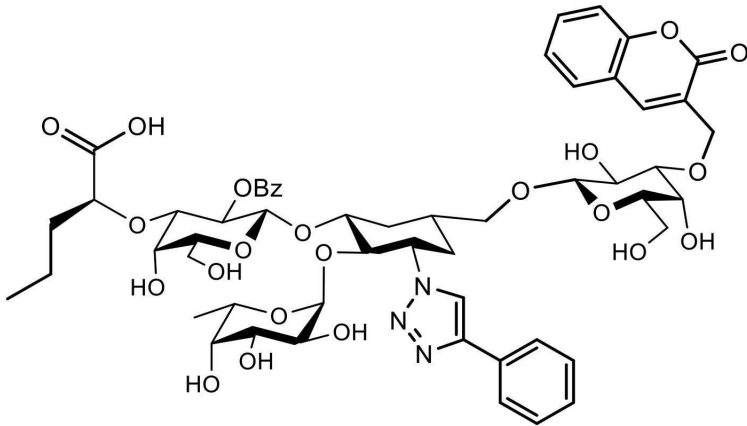


[0149] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

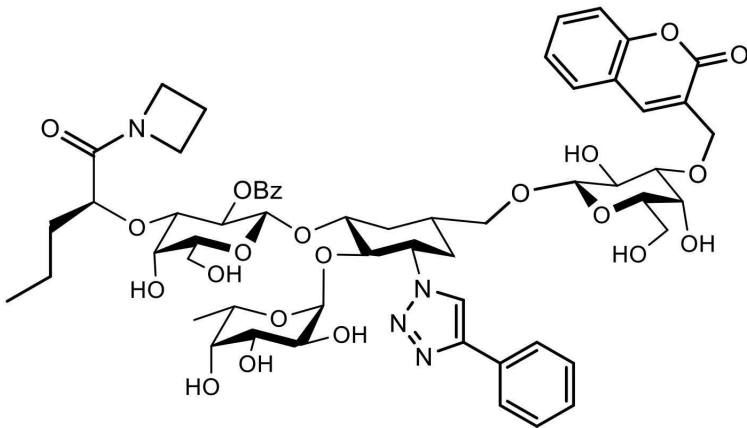




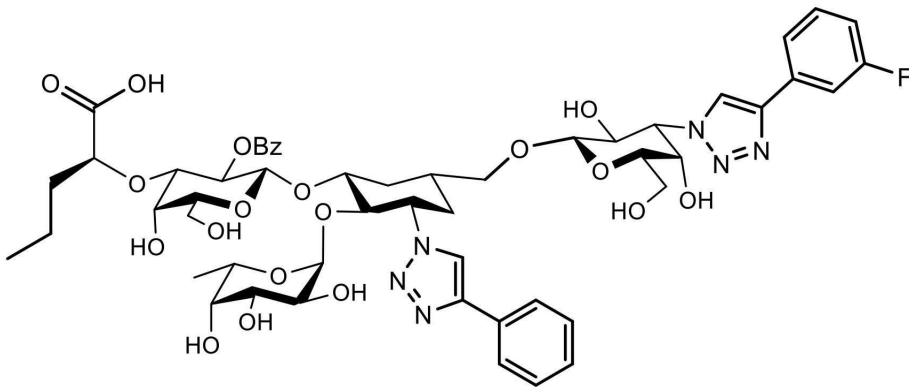
[0156] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



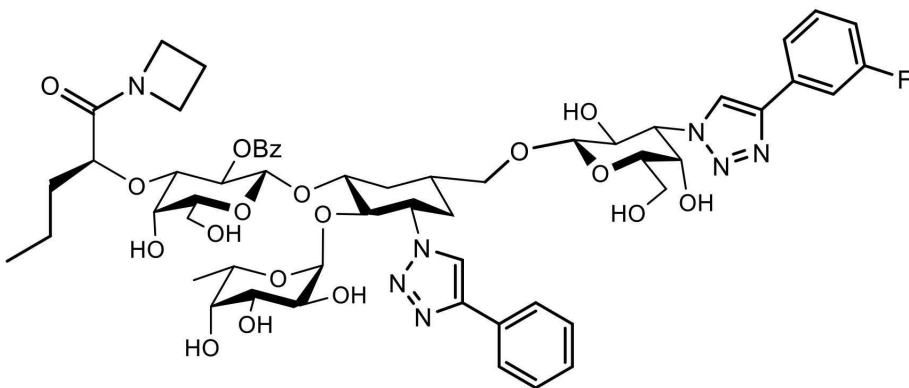
[0157]



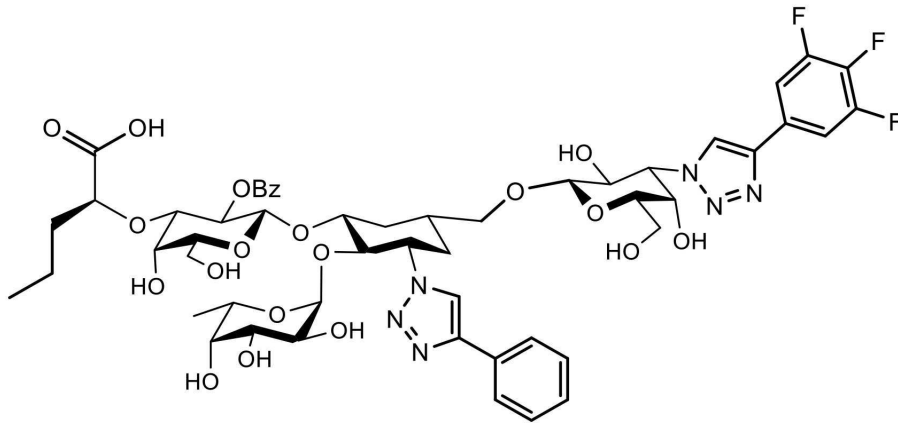
[0158]



[0159]

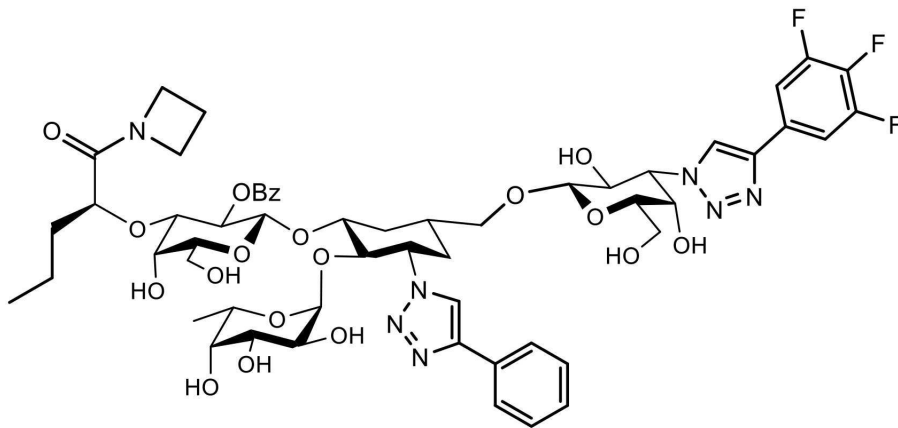


[0160]



[0161]

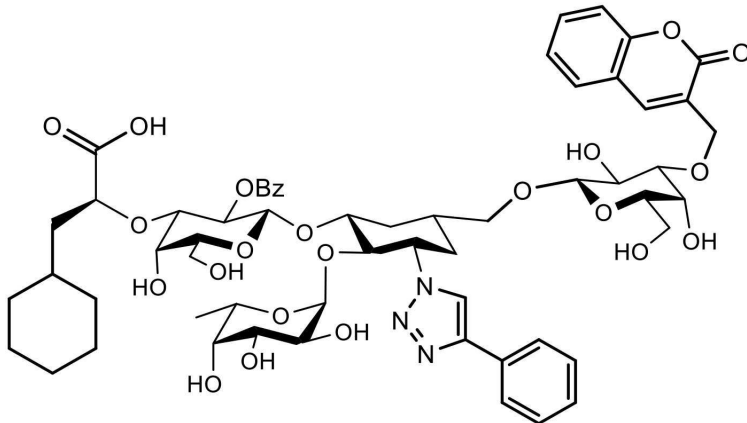
, 및



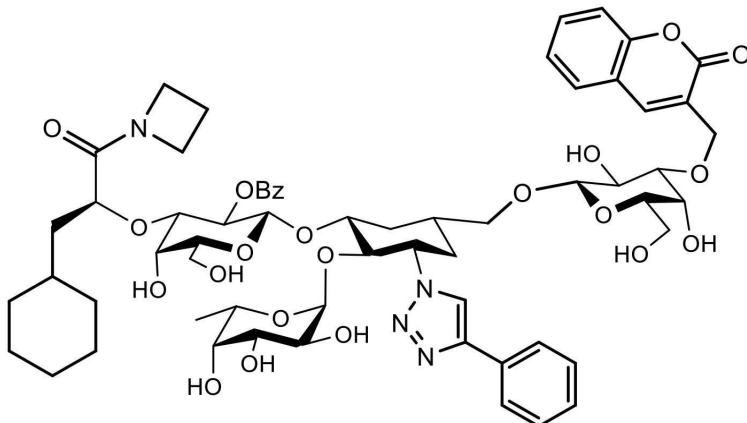
[0162]

[0163]

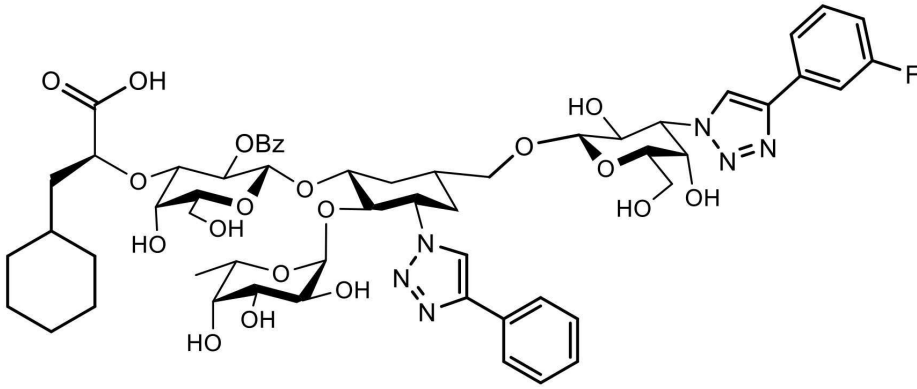
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



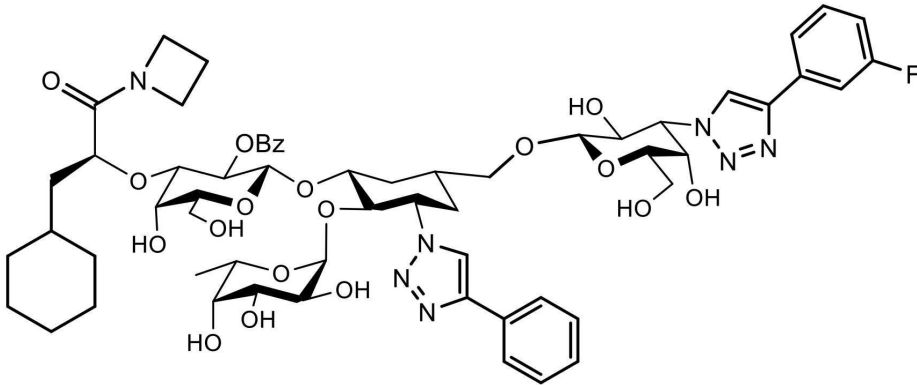
[0164]



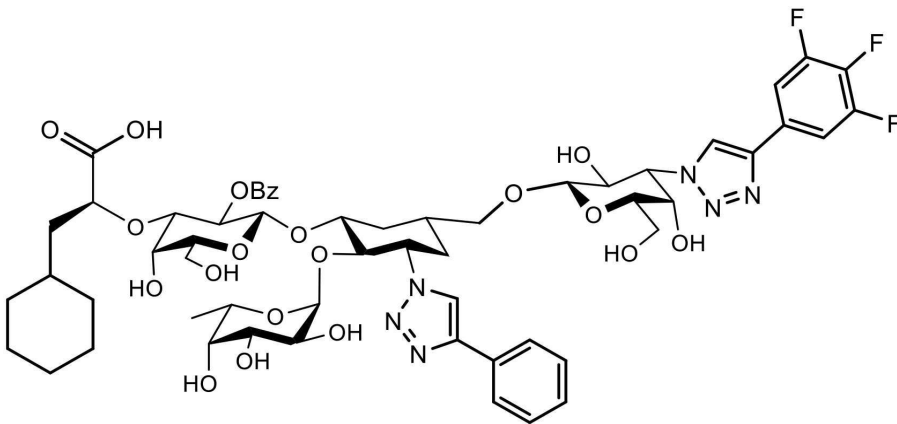
[0165]



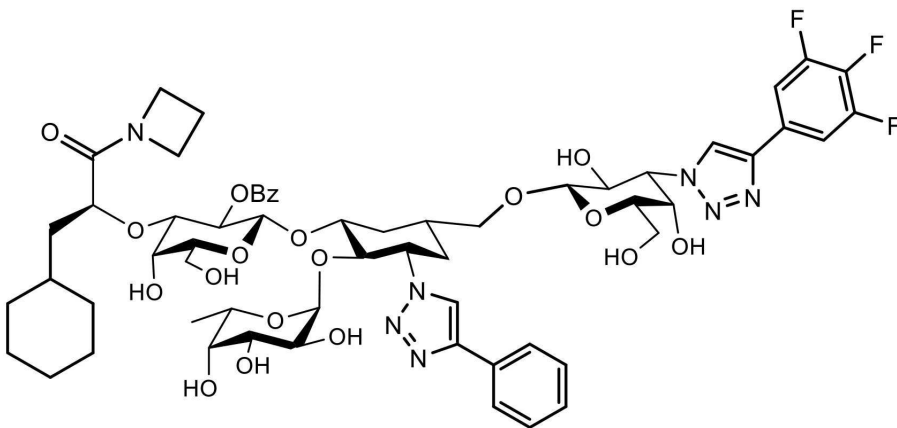
[0166]



[0167]



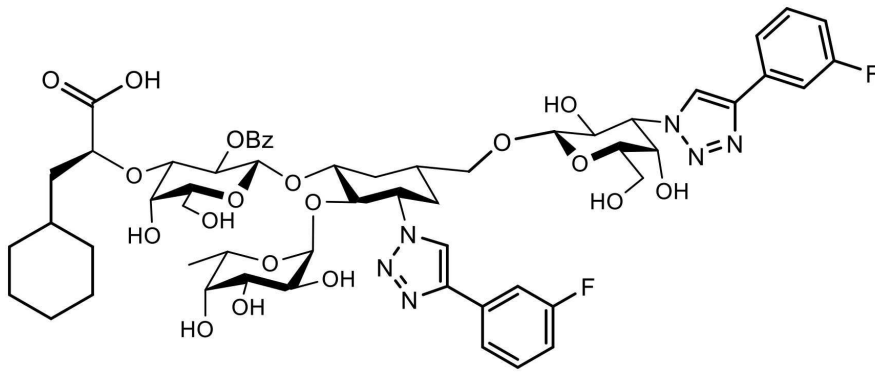
[0168]



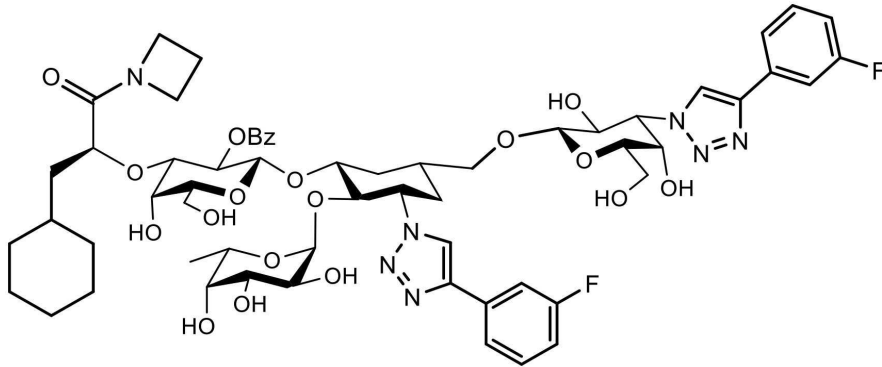
[0169]

[0170]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

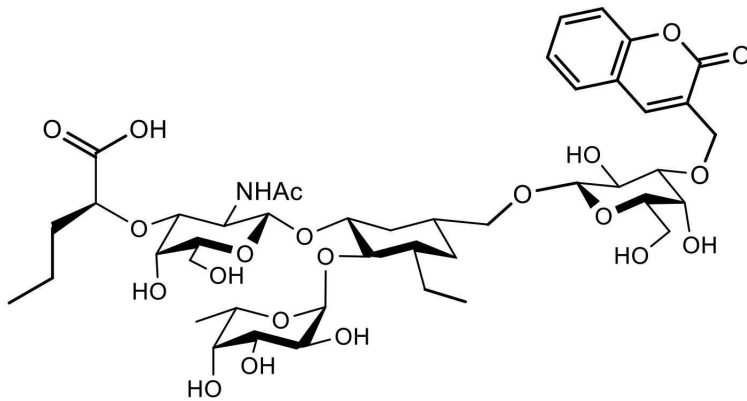


[0171] , 및

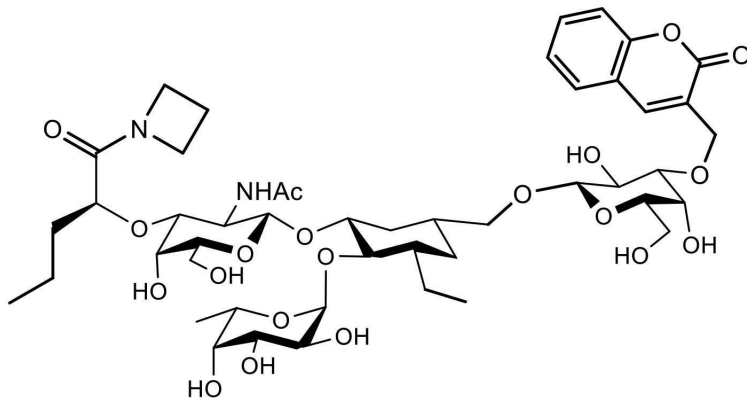


[0172] .

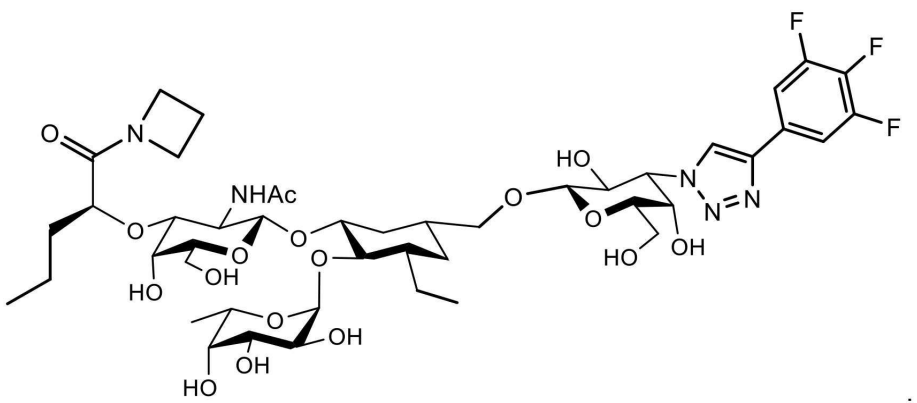
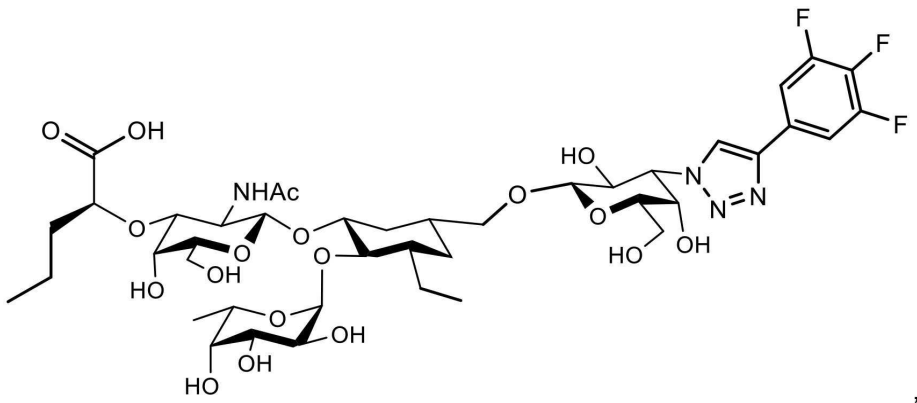
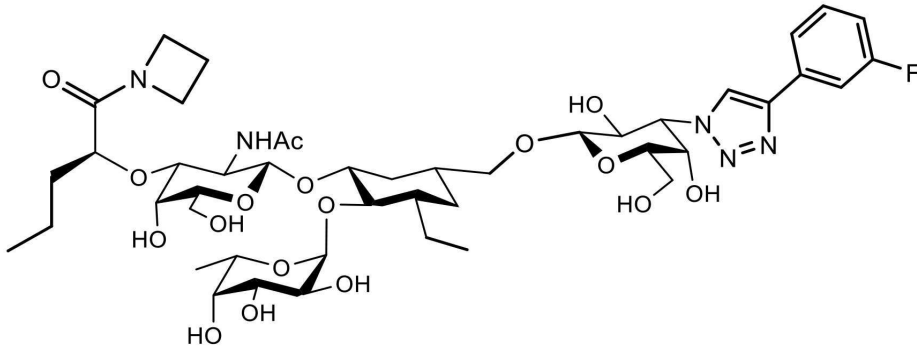
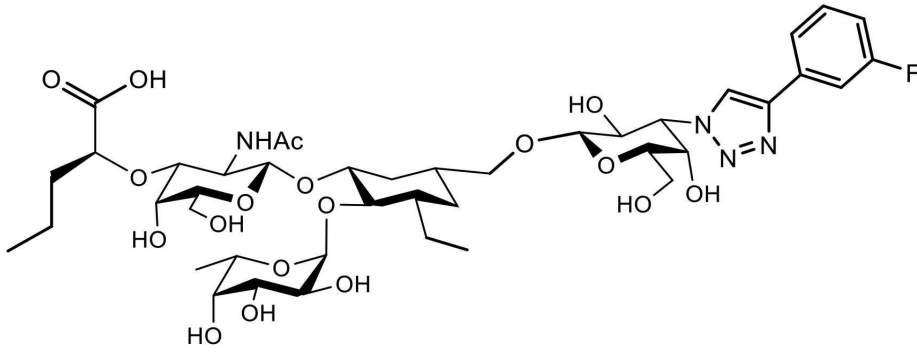
[0173] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



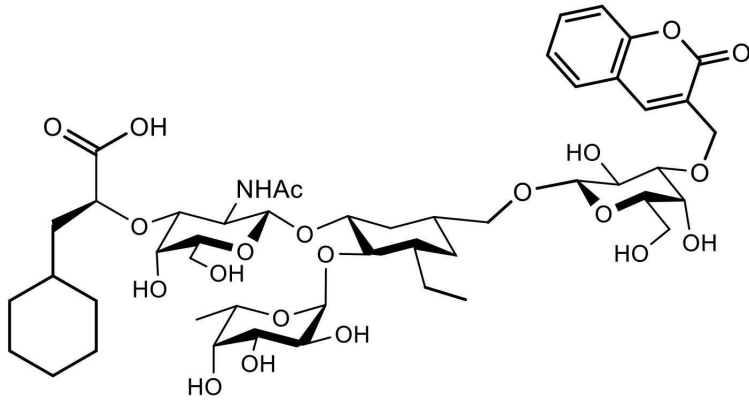
[0174] ,



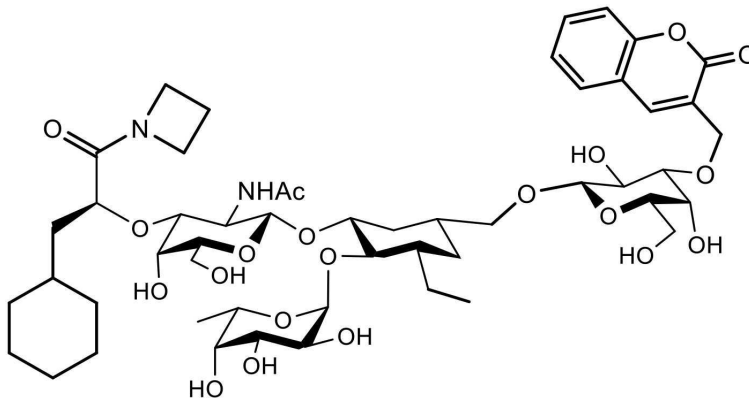
[0175] ,



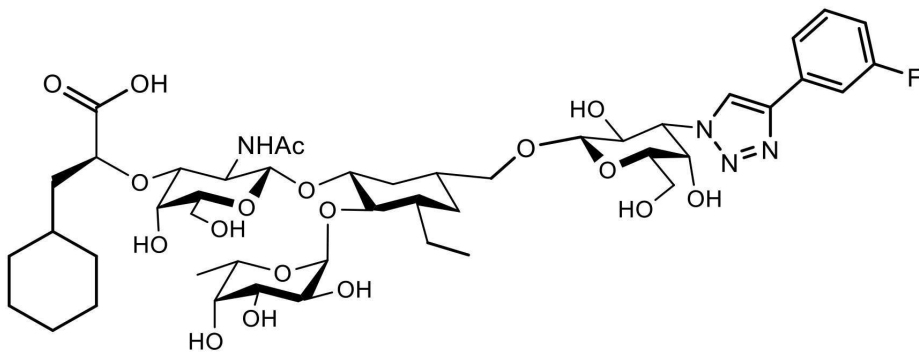
[0180] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



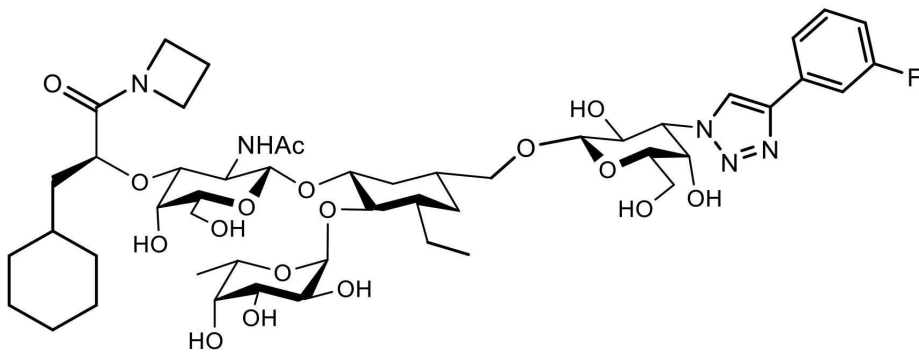
[0181]



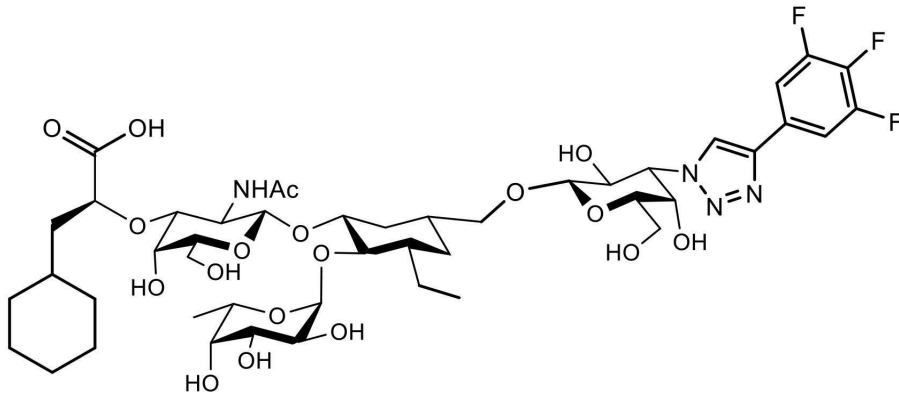
[0182]



[0183]

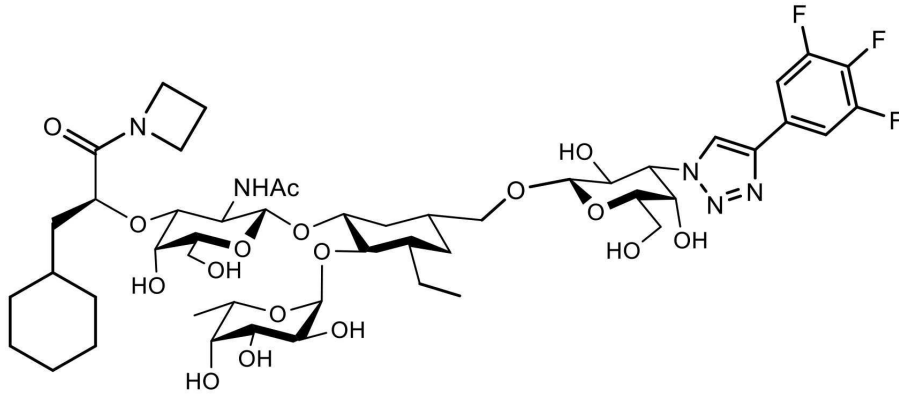


[0184]



[0185]

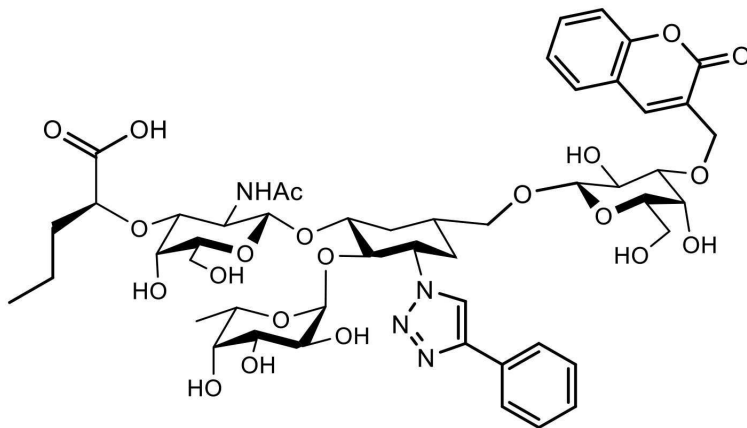
, 및



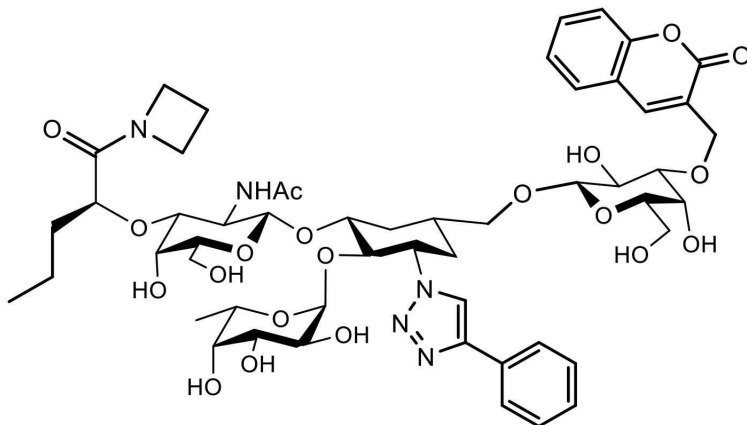
[0186]

[0187]

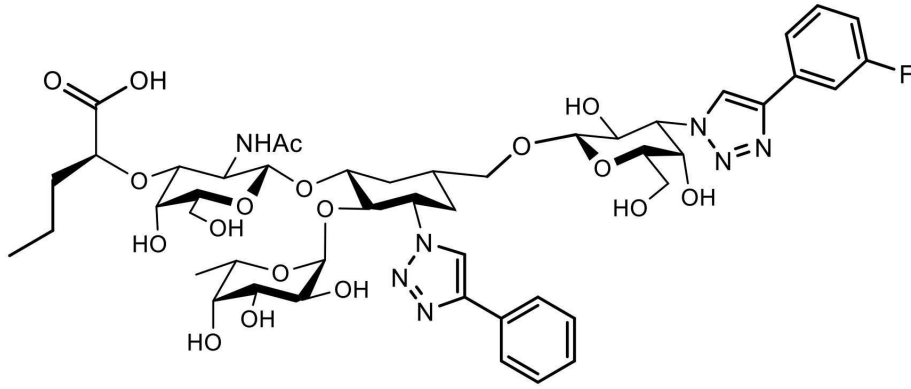
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



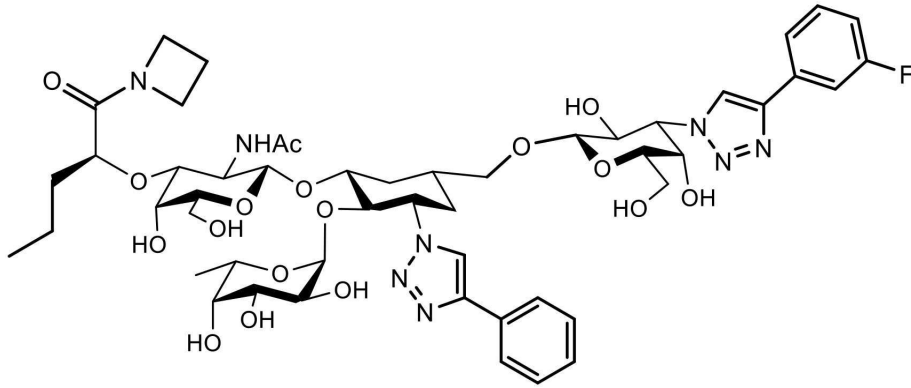
[0188]



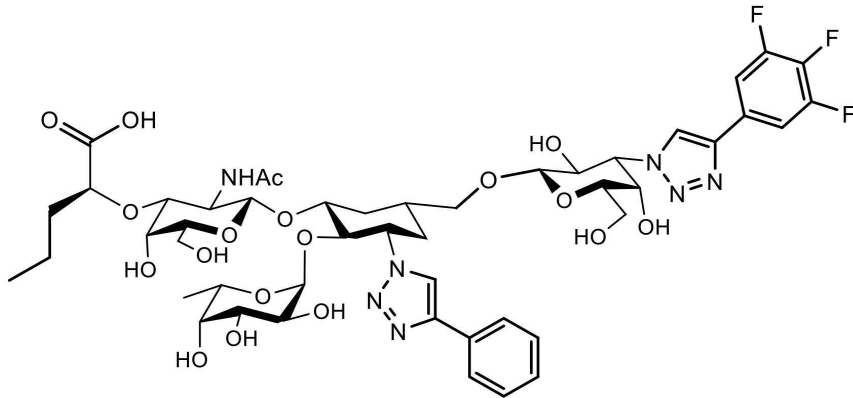
[0189]



[0190]

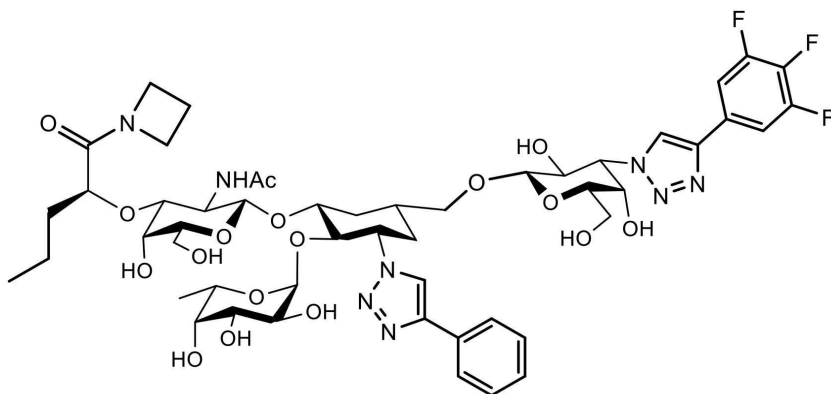


[0191]



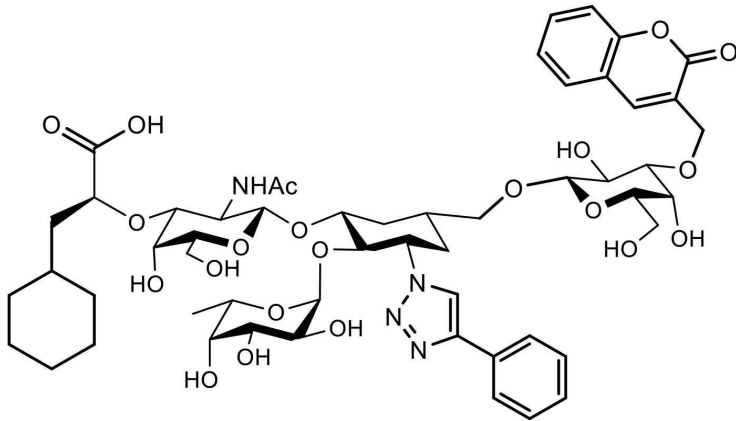
[0192]

, 및

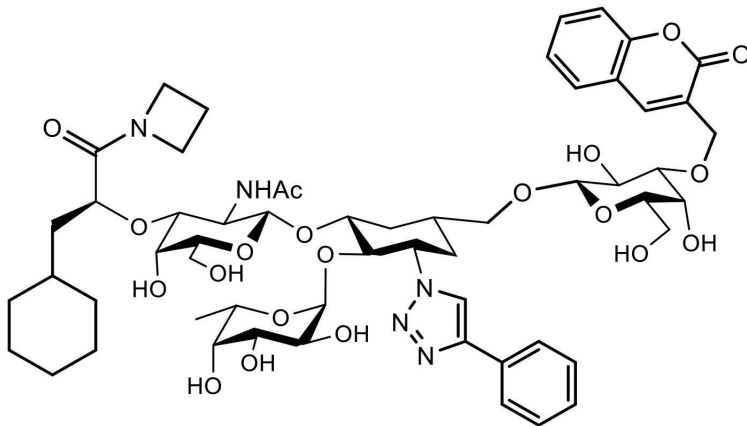


[0193]

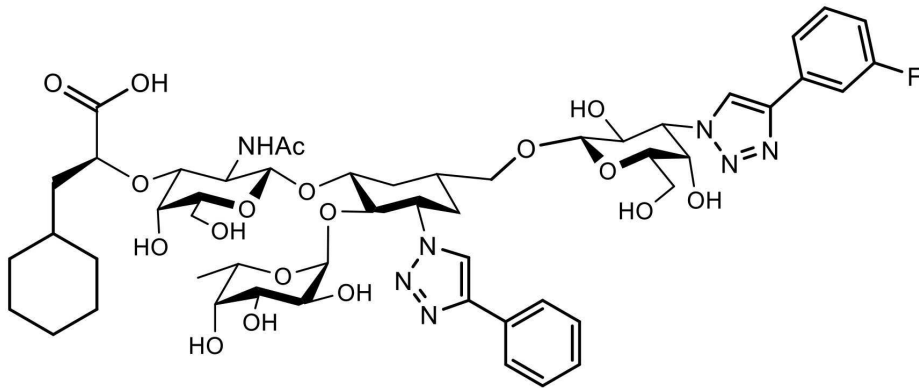
[0194] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



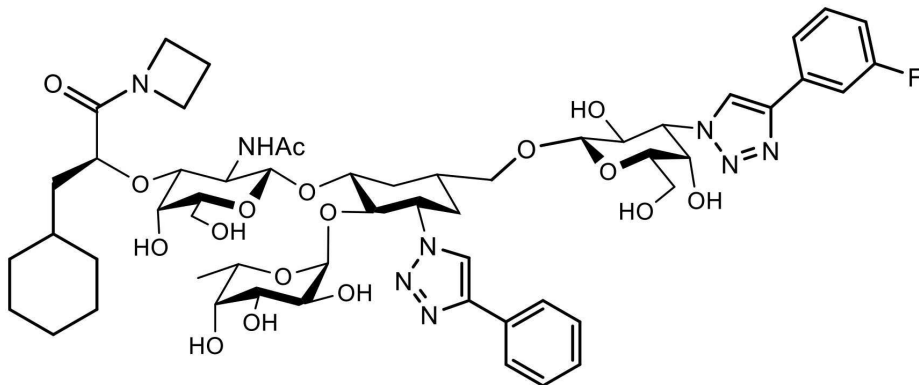
[0195]



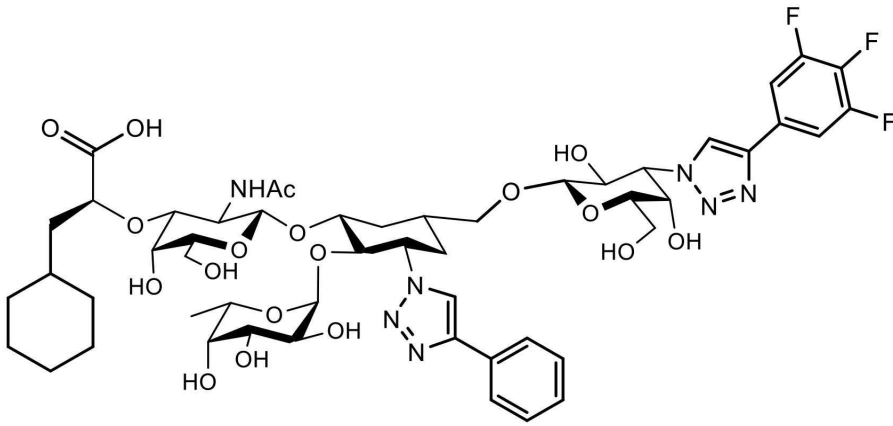
[0196]



[0197]

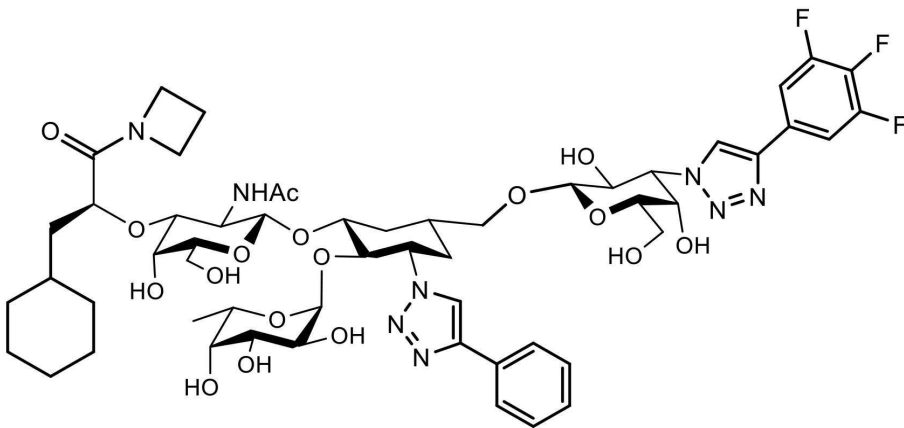


[0198]



[0199]

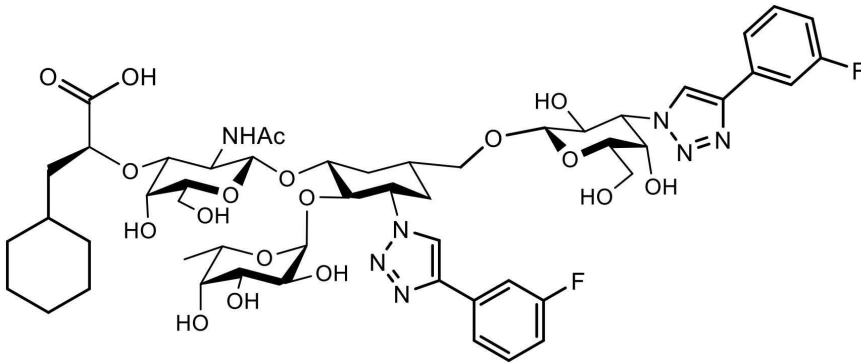
, 및



[0200]

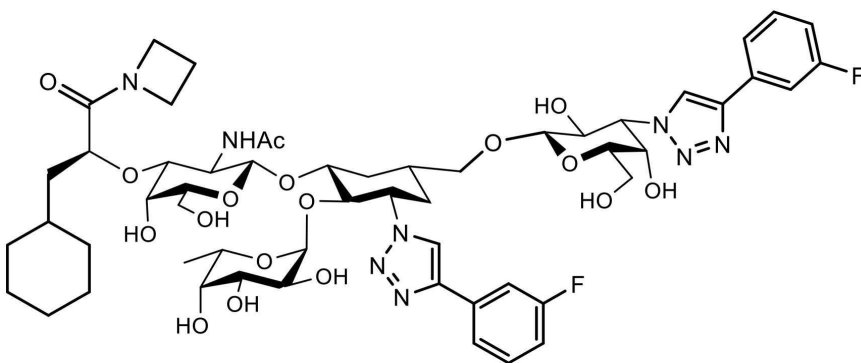
[0201]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



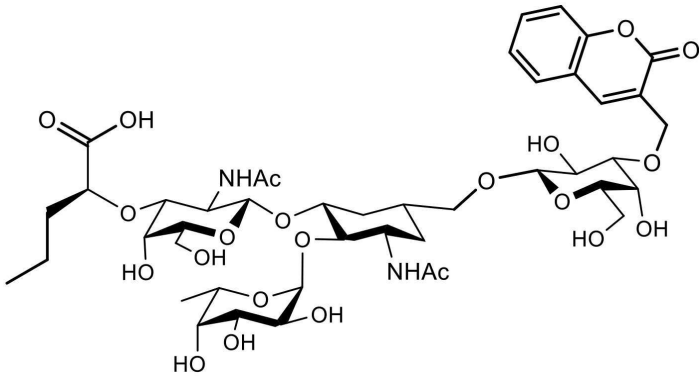
[0202]

, 및

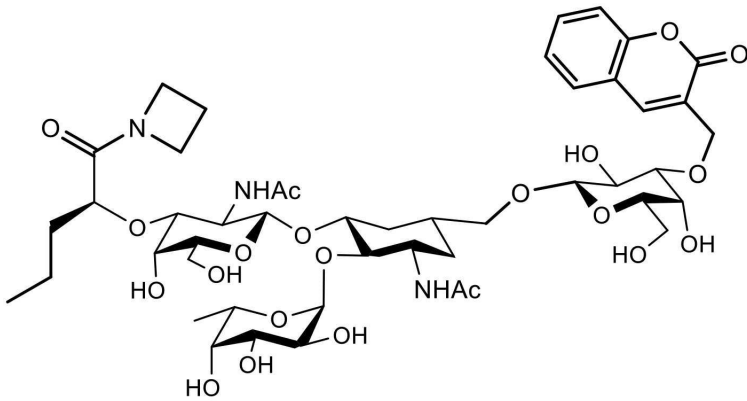


[0203]

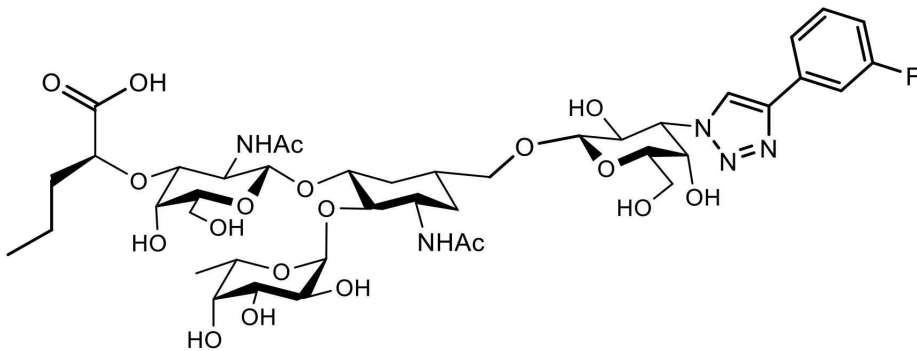
[0204] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



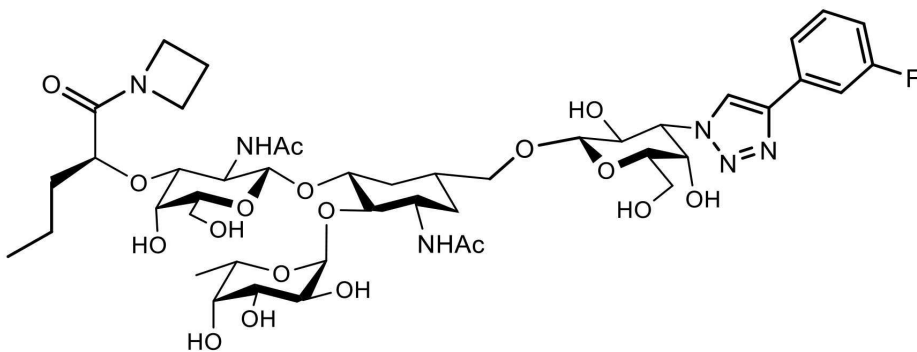
[0205]



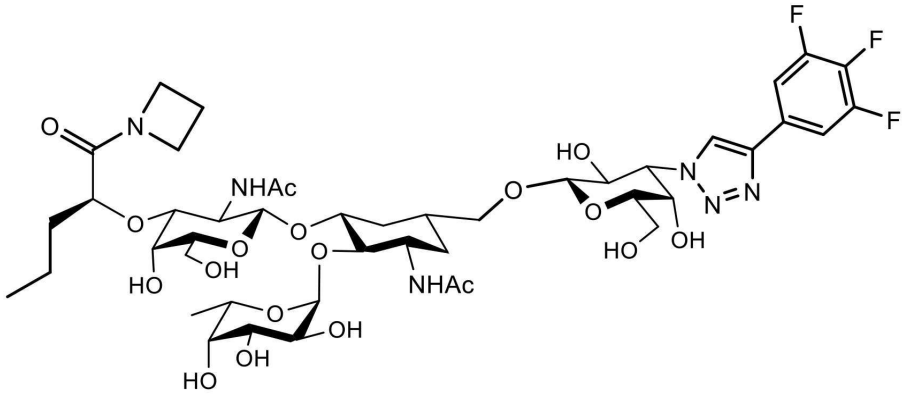
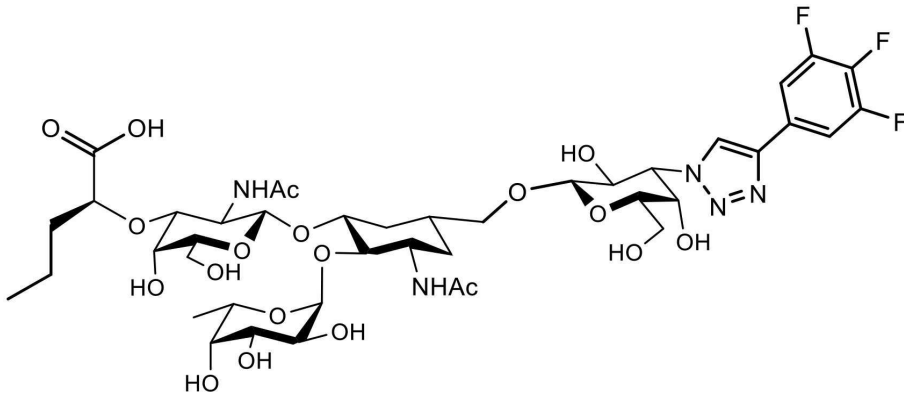
[0206]



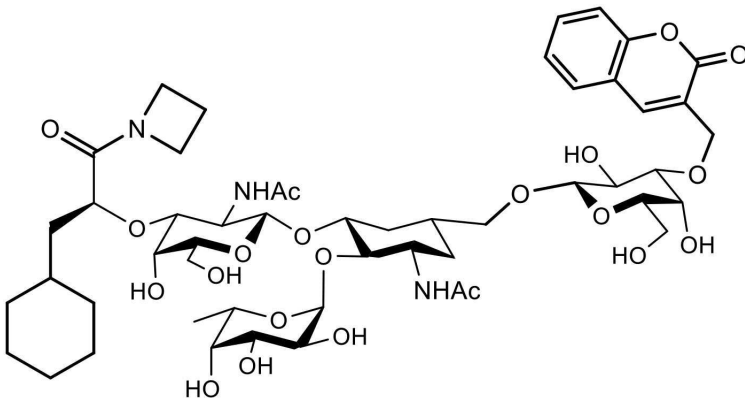
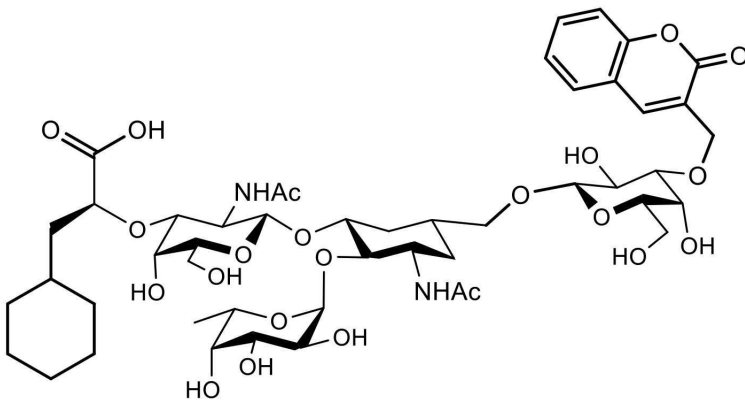
[0207]

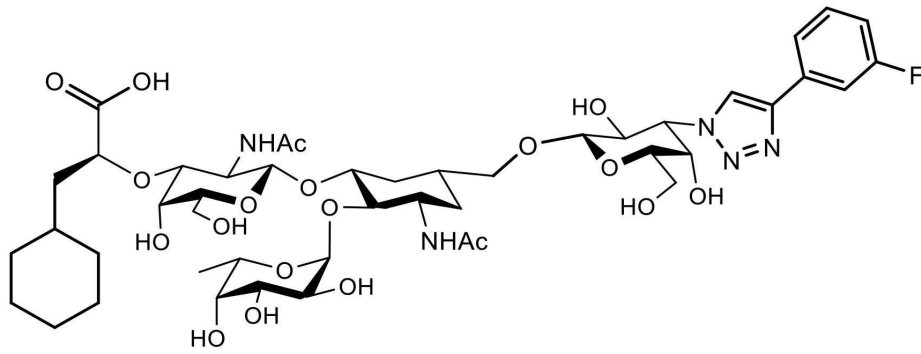


[0208]

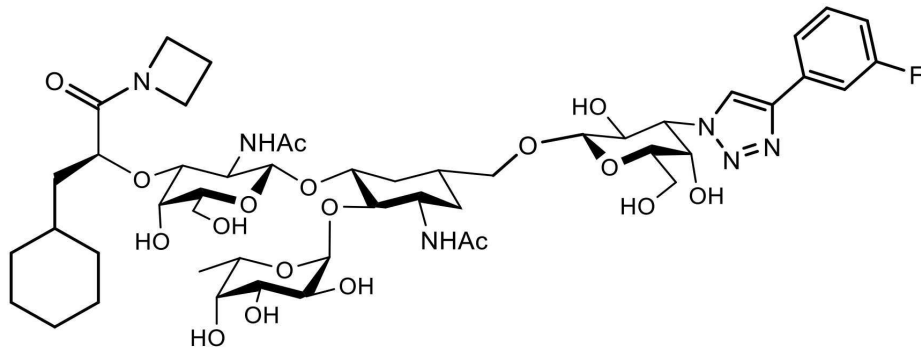


[0211] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

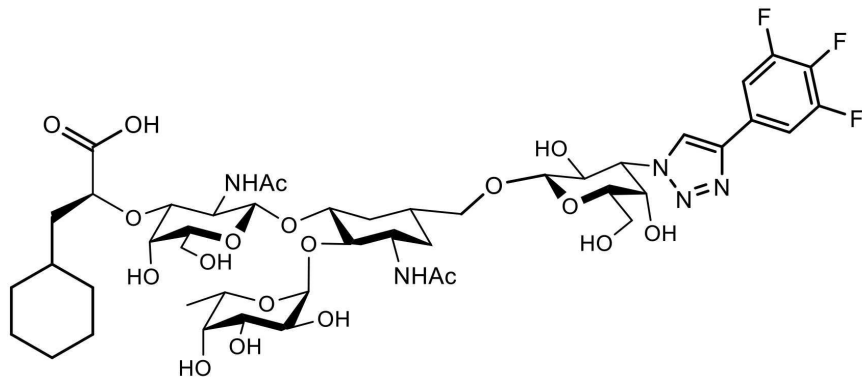




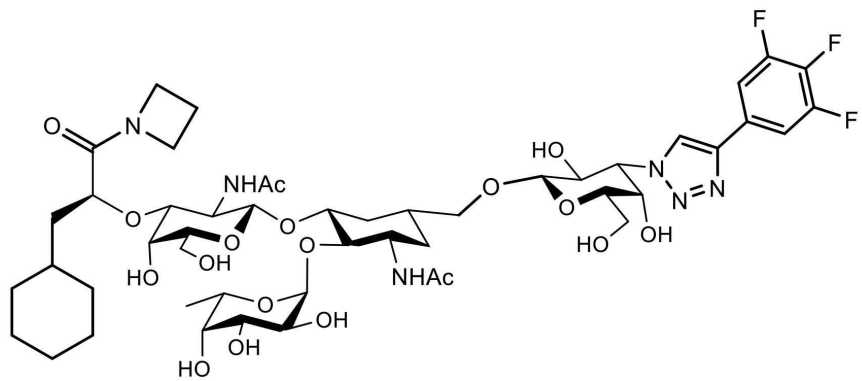
[0214]



[0215]

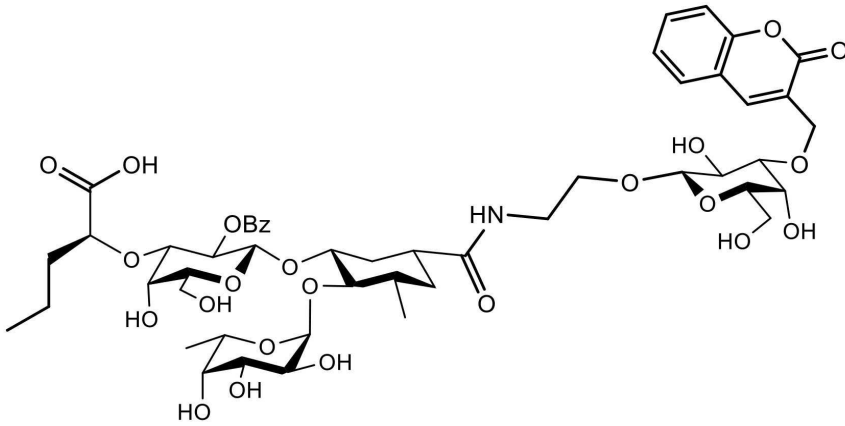


[0216]

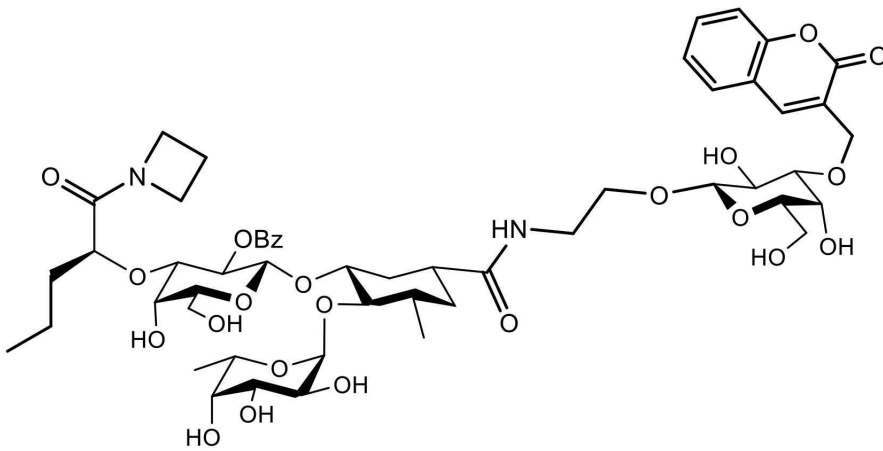


[0217]

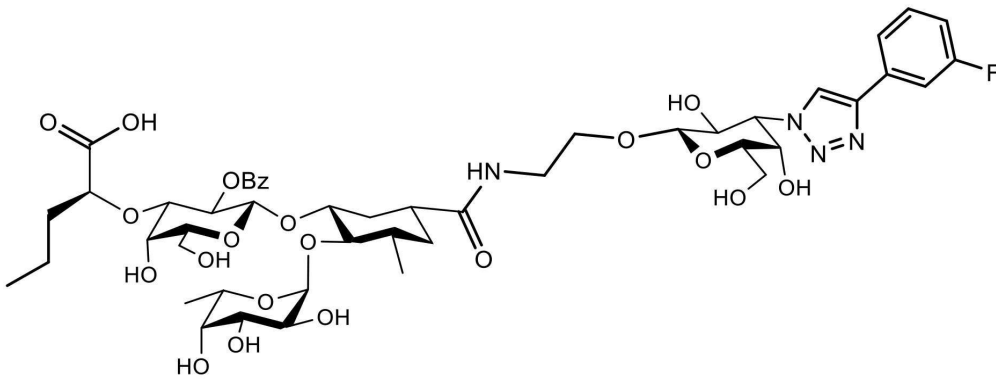
[0218] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



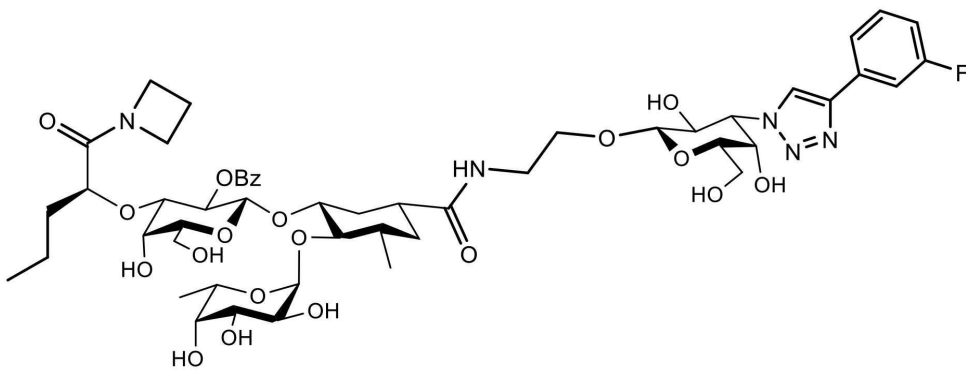
[0219]



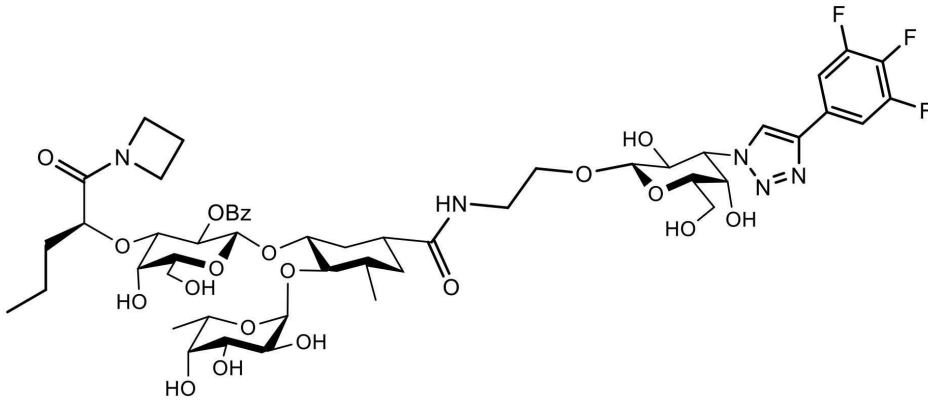
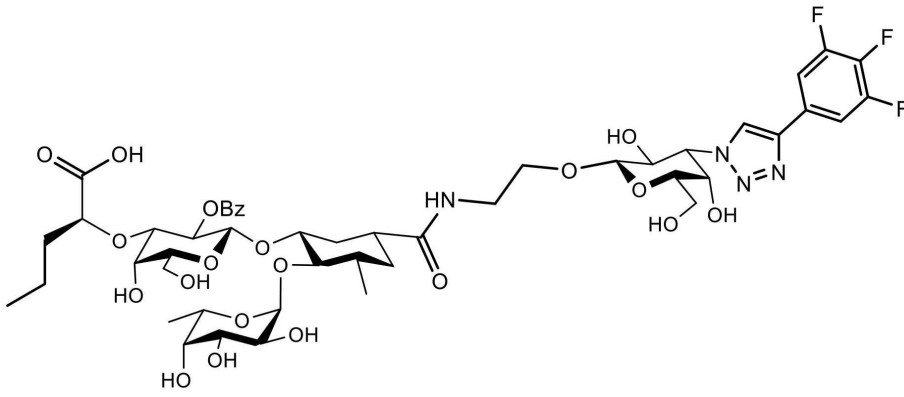
[0220]



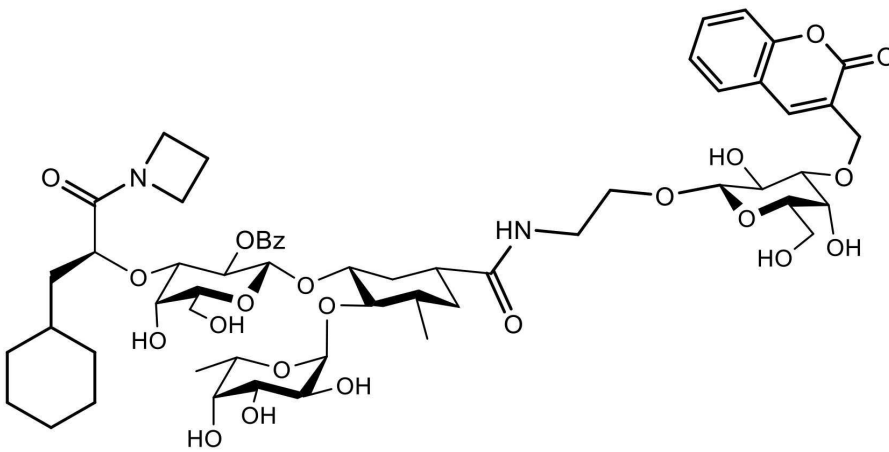
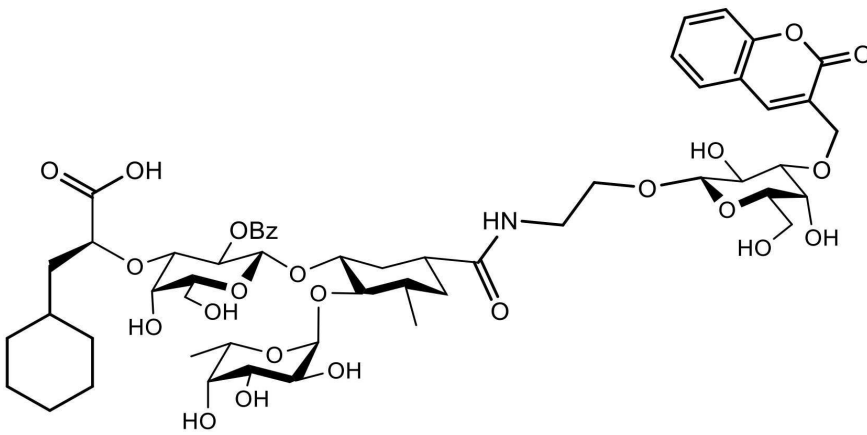
[0221]

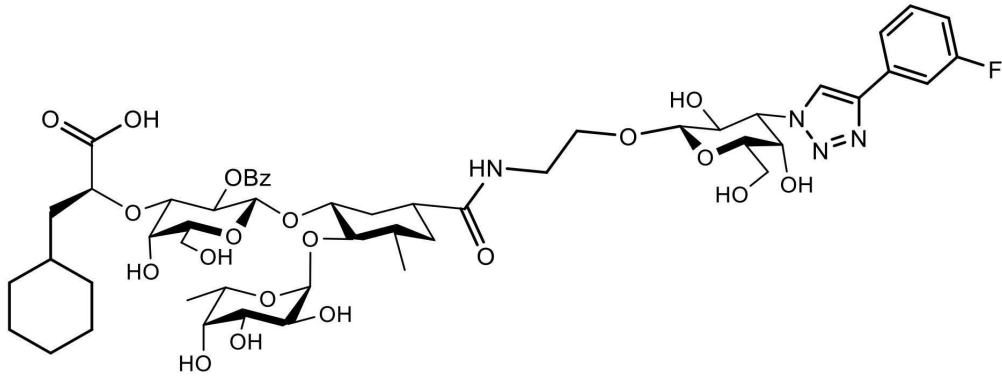


[0222]

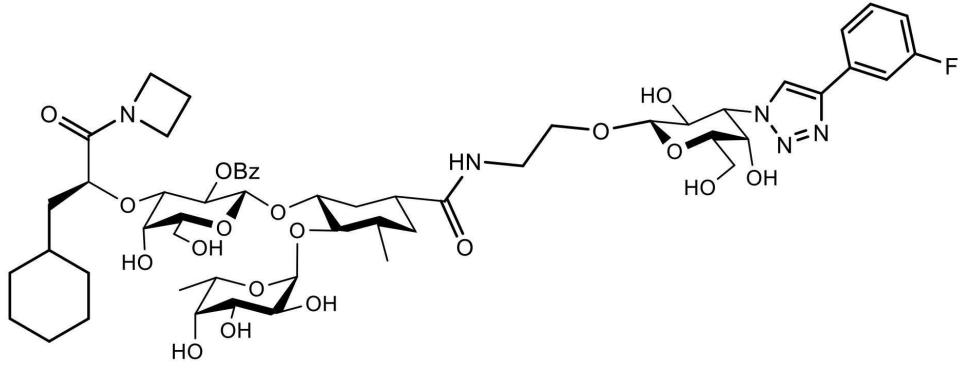


[0225] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

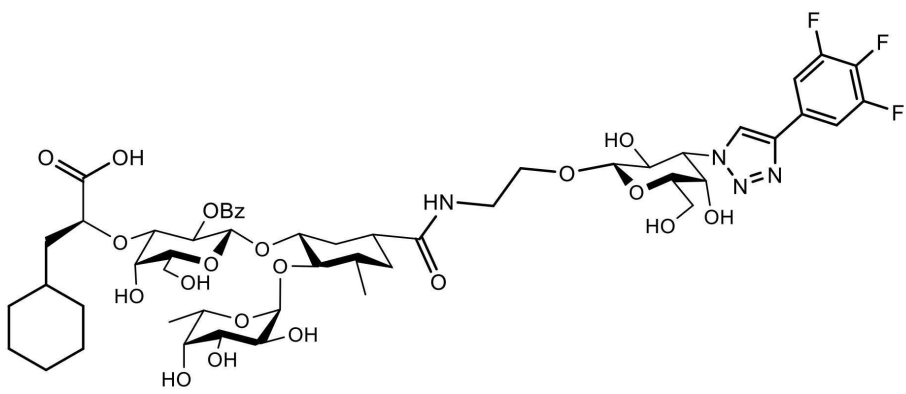




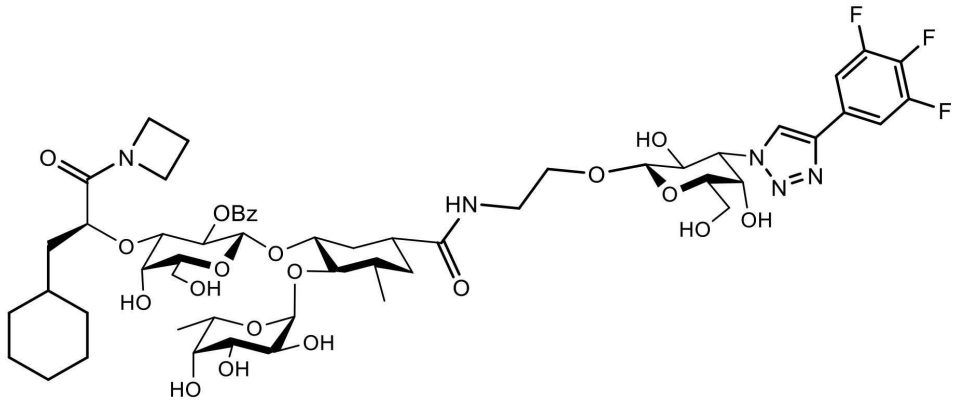
[0228]



[0229]

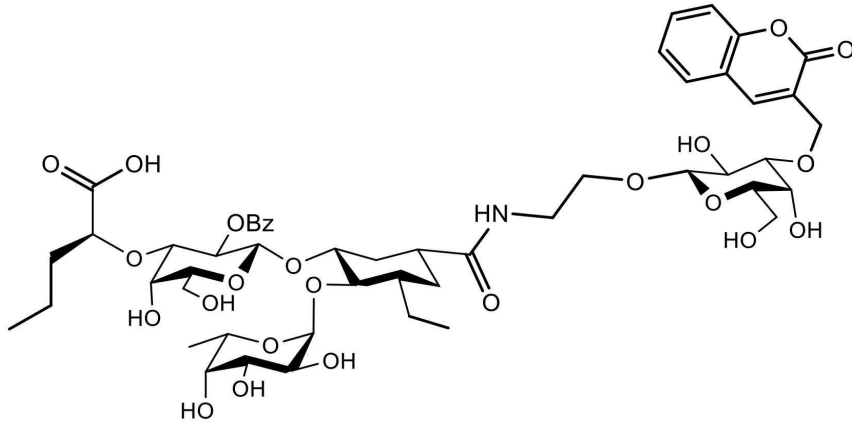


[0230]

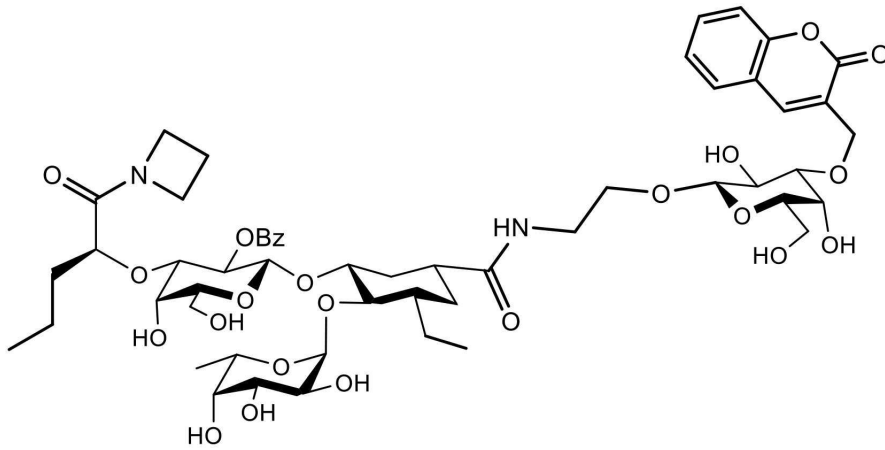


[0231]

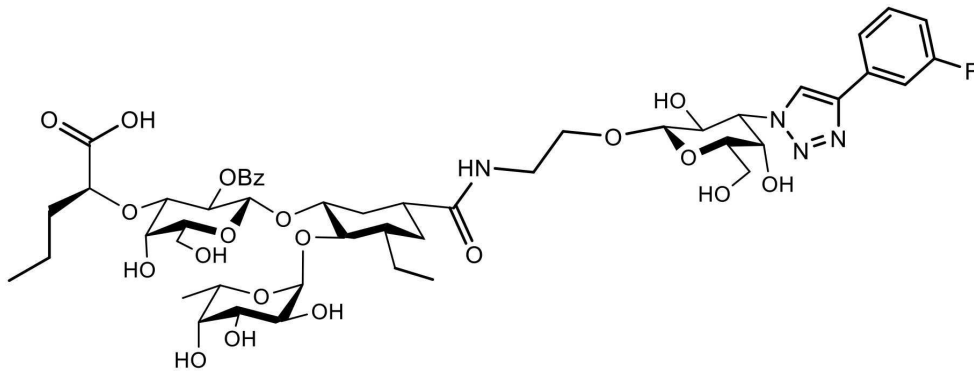
[0232] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



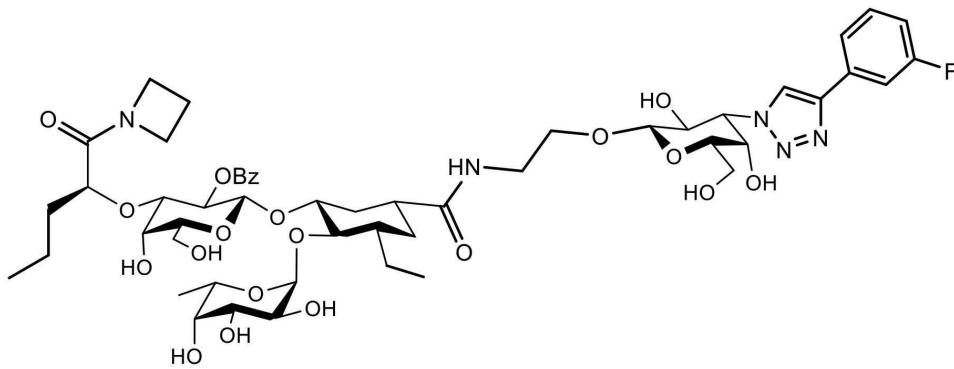
[0233]



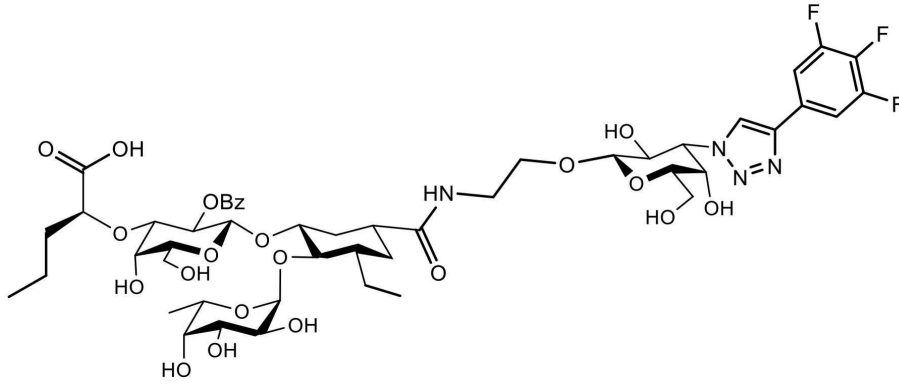
[0234]



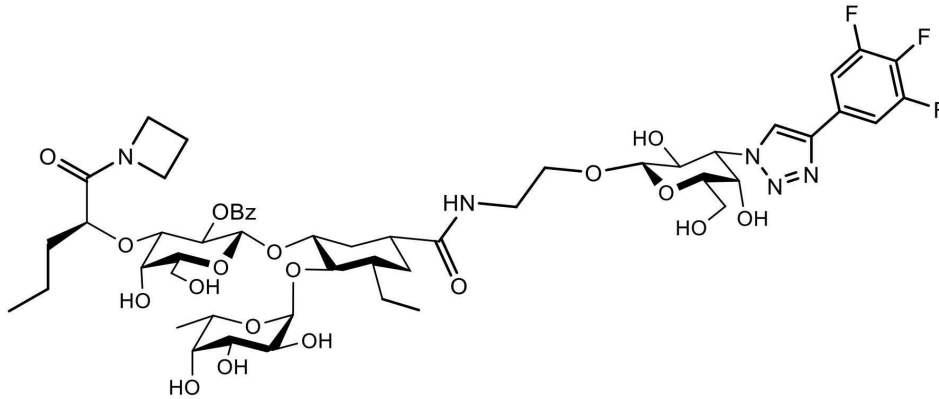
[0235]



[0236]

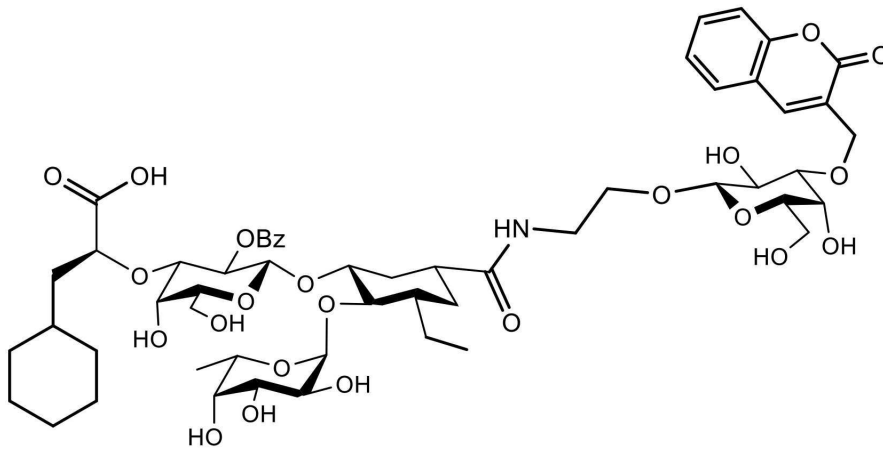


[0237] , 및

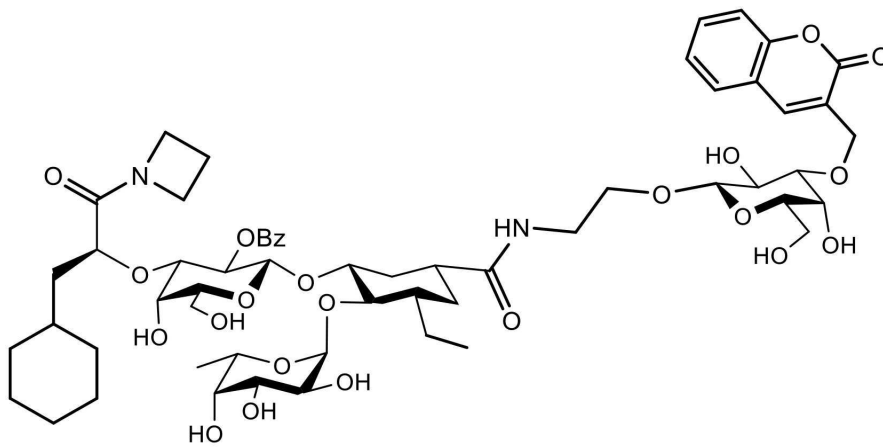


[0238] .

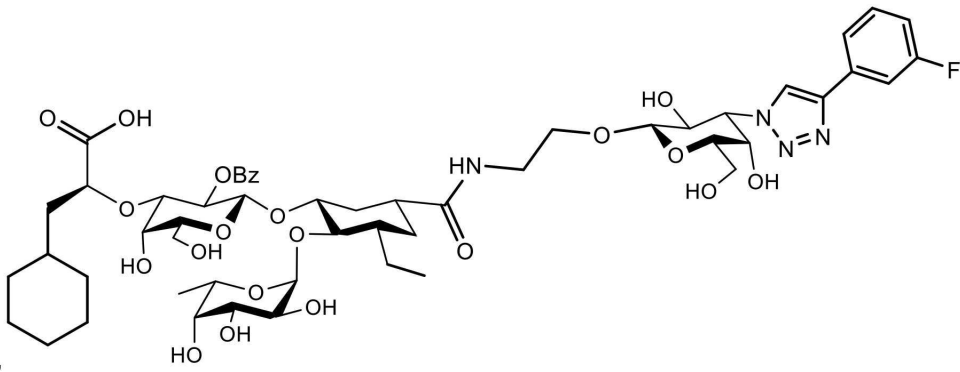
[0239] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



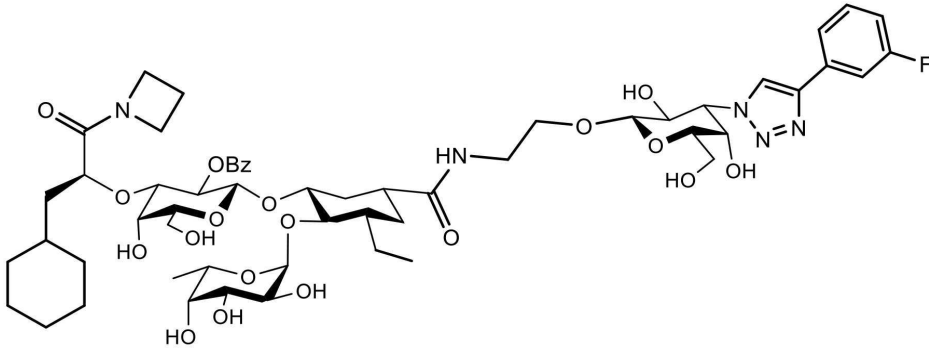
[0240] ,



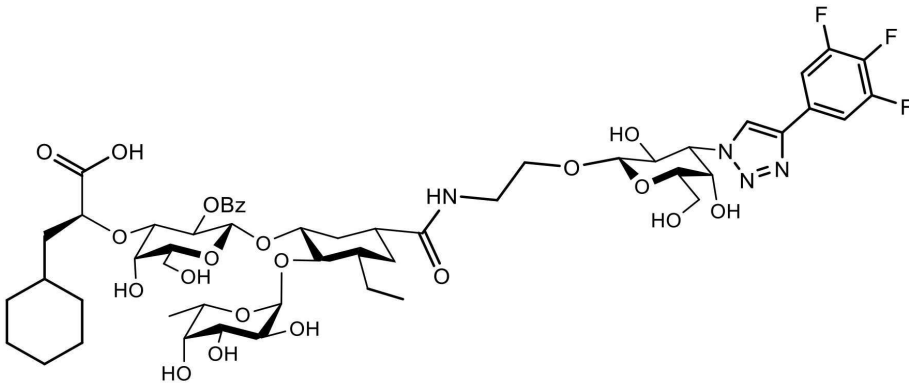
[0241] ,



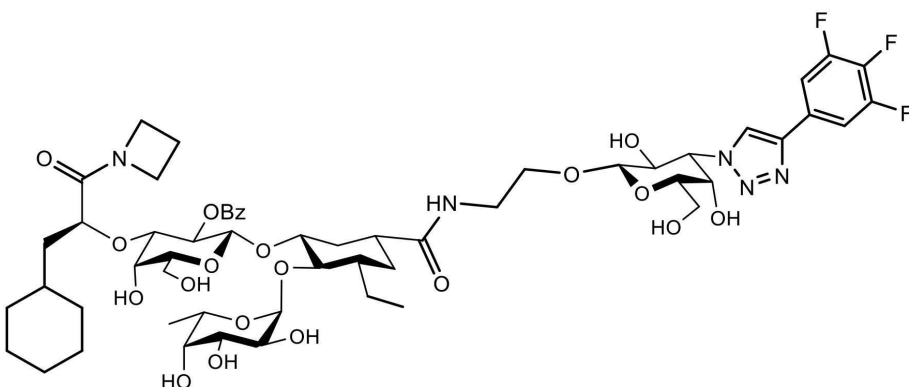
[0242]



[0243]

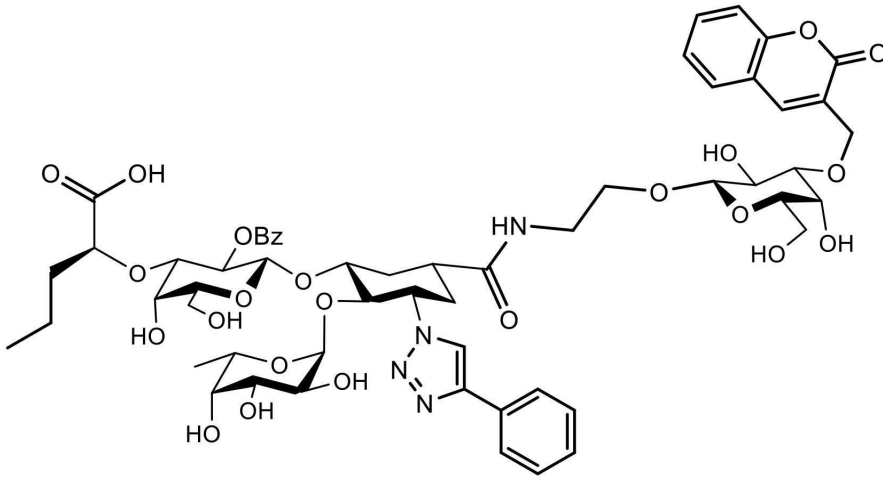


[0244]

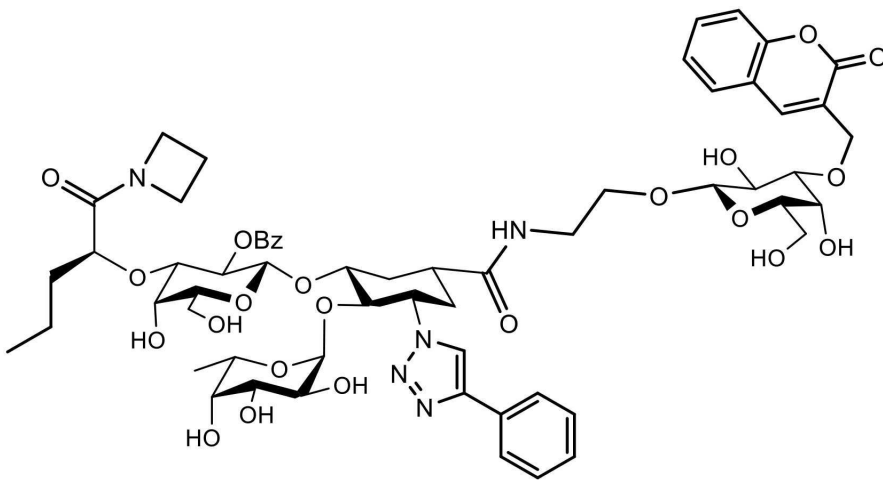


[0245]

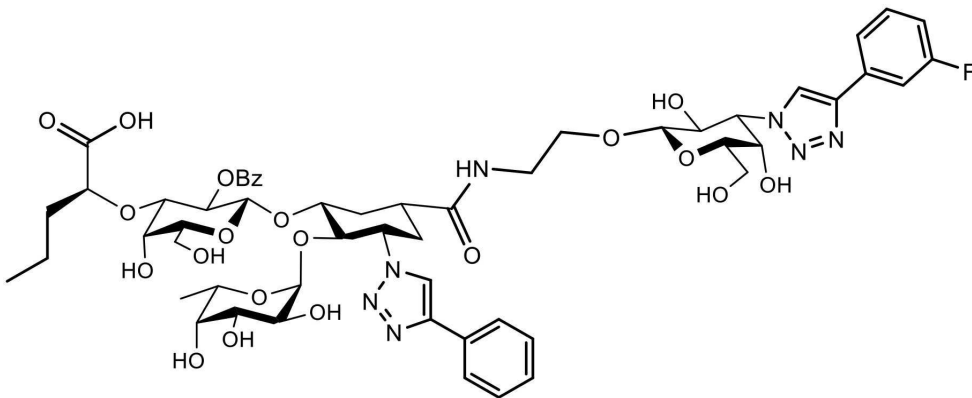
[0246] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



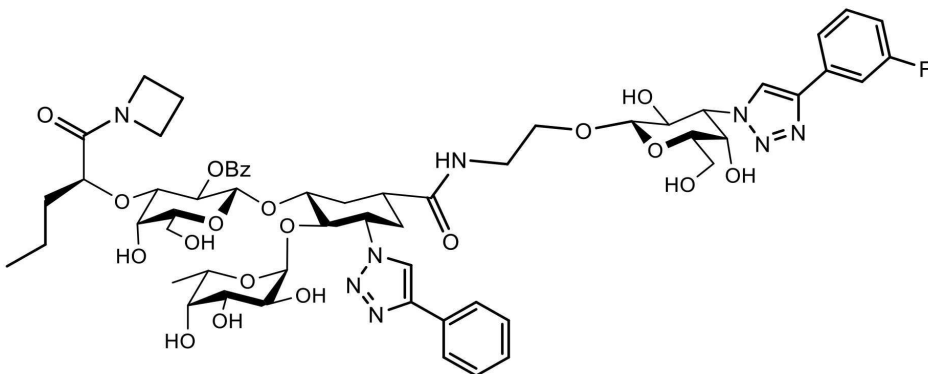
[0247]



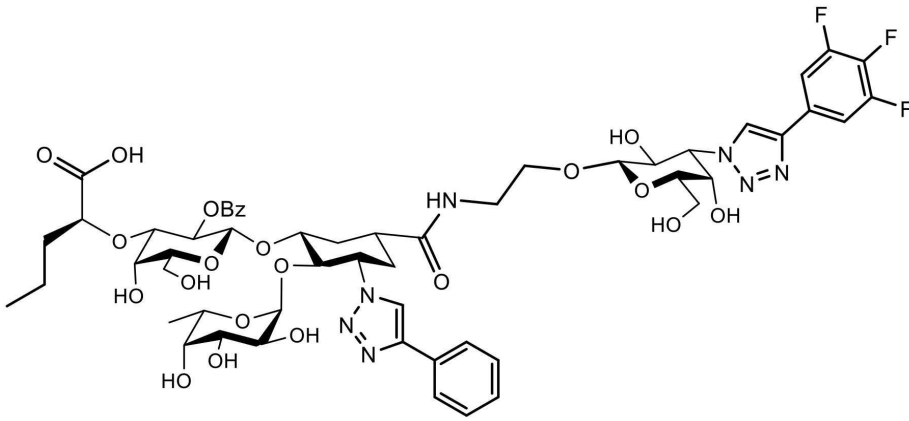
[0248]



[0249]

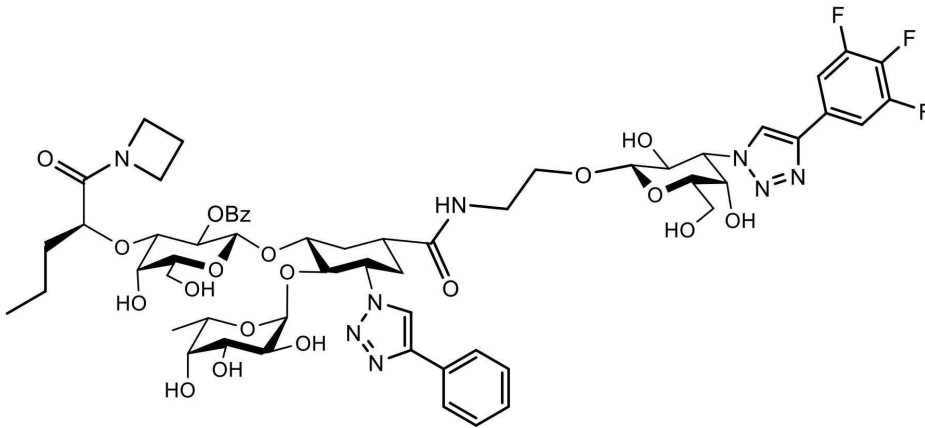


[0250]



[0251]

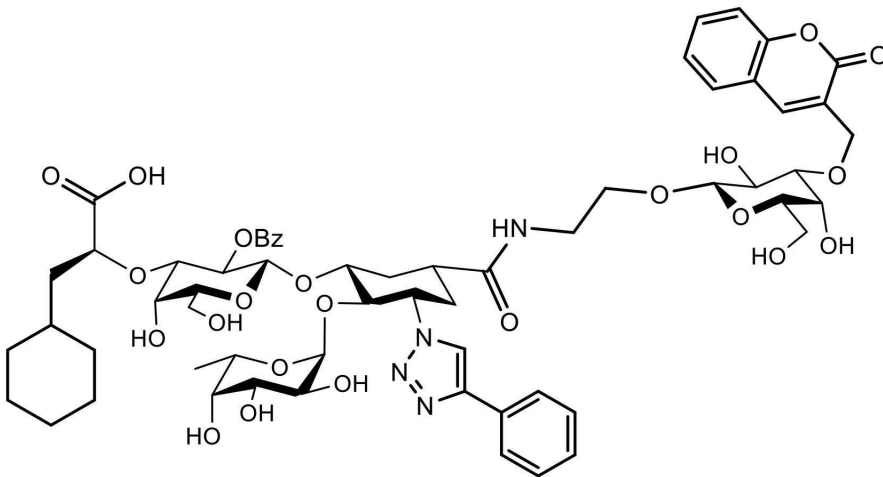
, 및



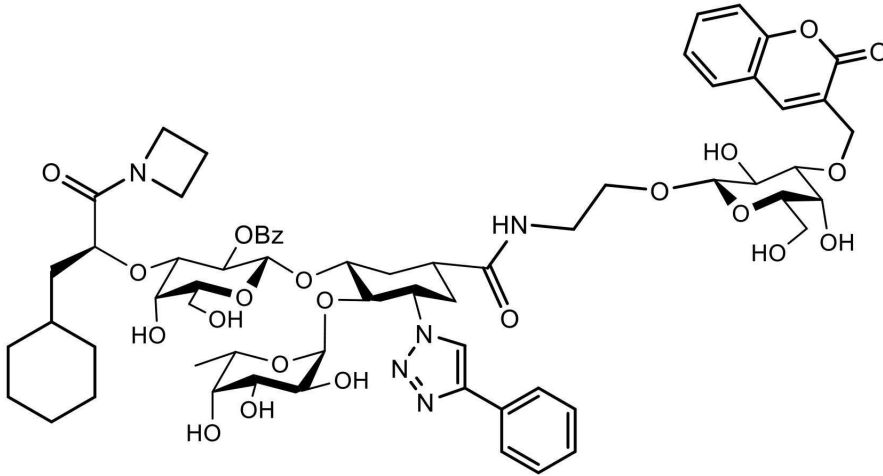
[0252]

[0253]

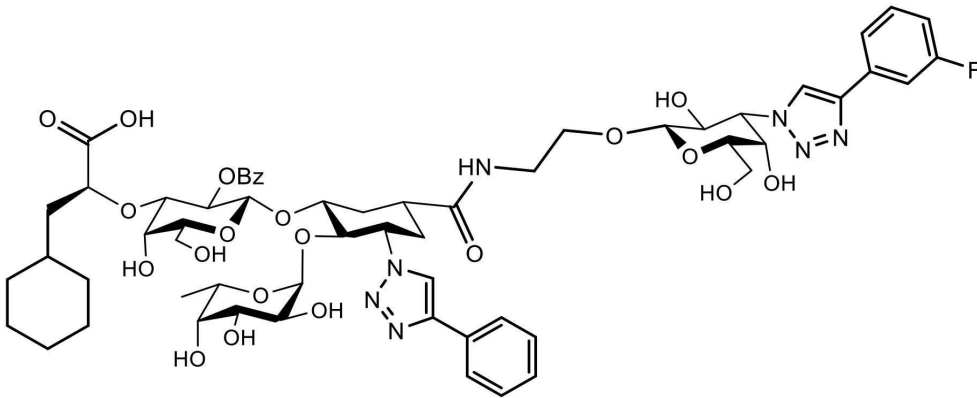
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



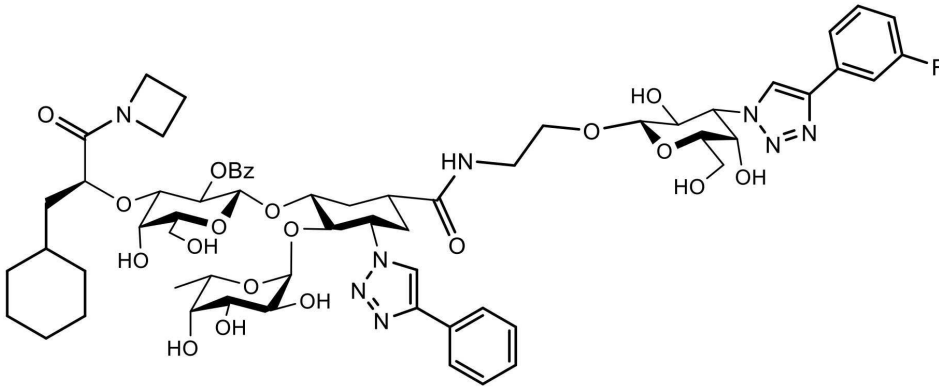
[0254]



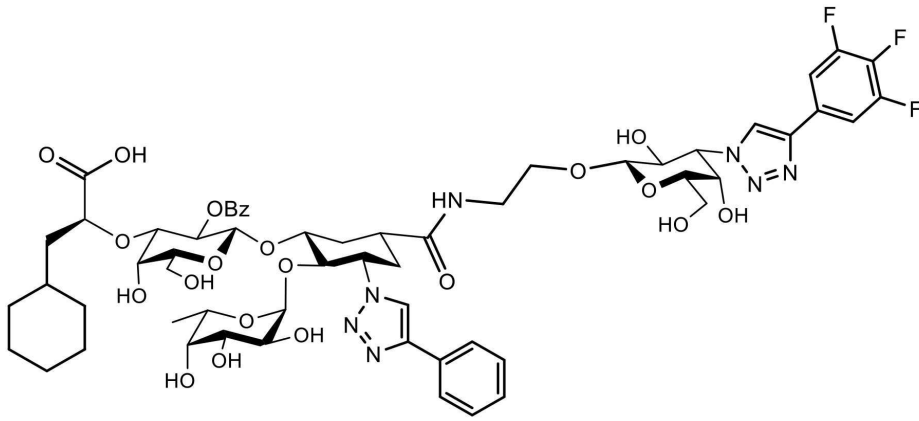
[0255]



[0256]

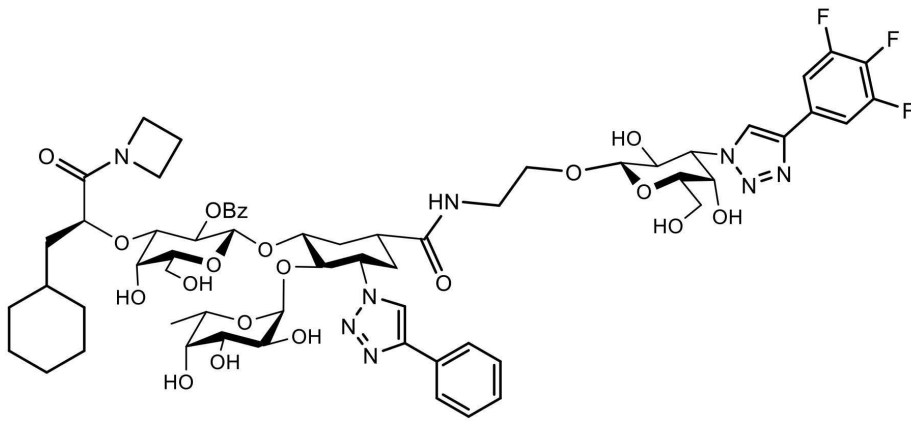


[0257]



[0258]

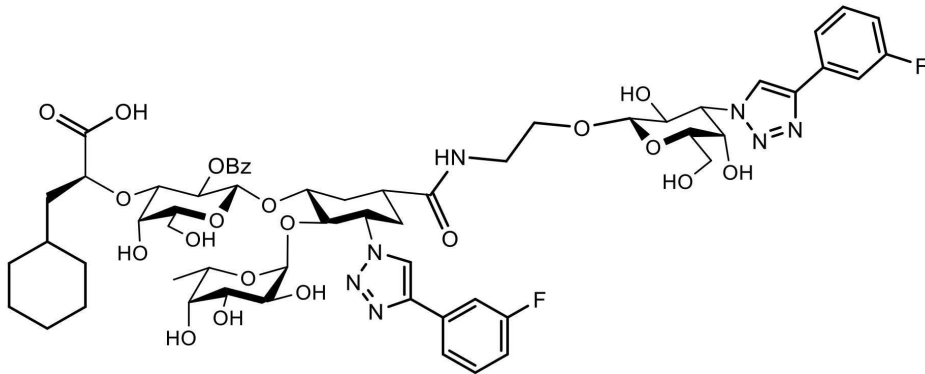
, 및



[0259]

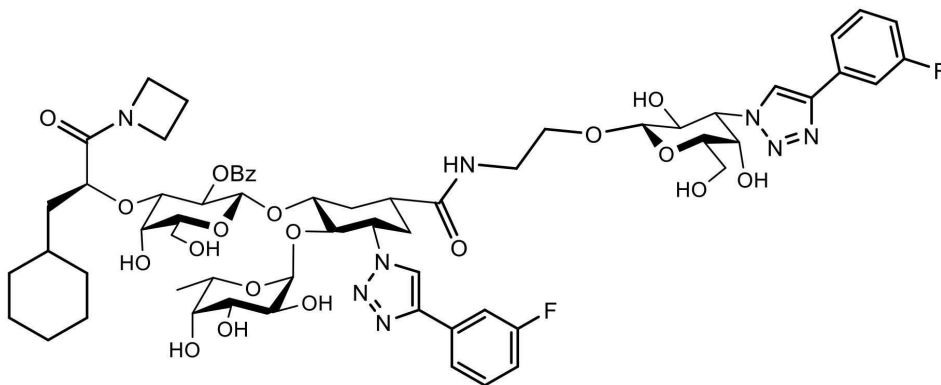
[0260]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



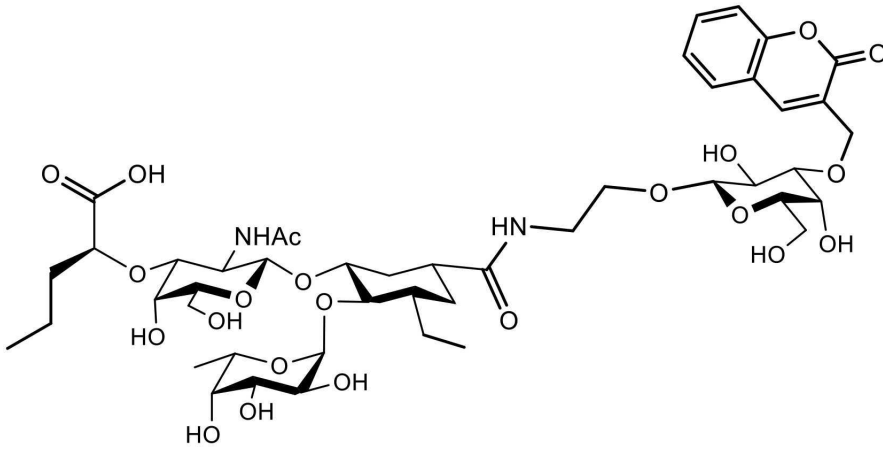
[0261]

, 및

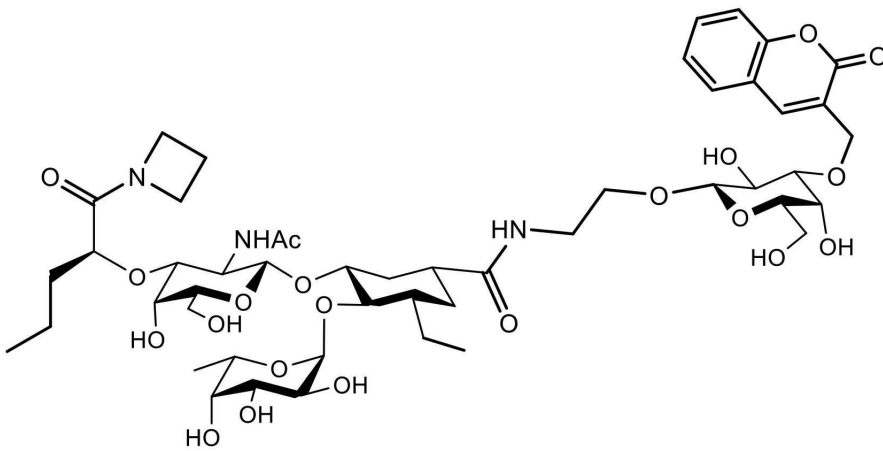


[0262]

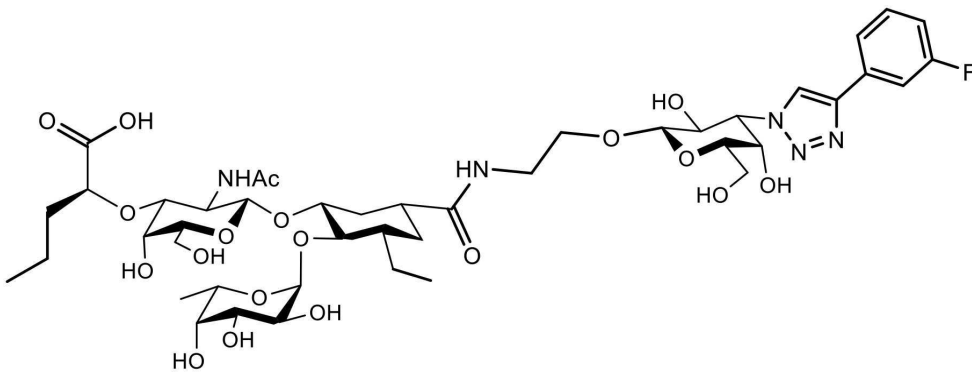
[0263] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



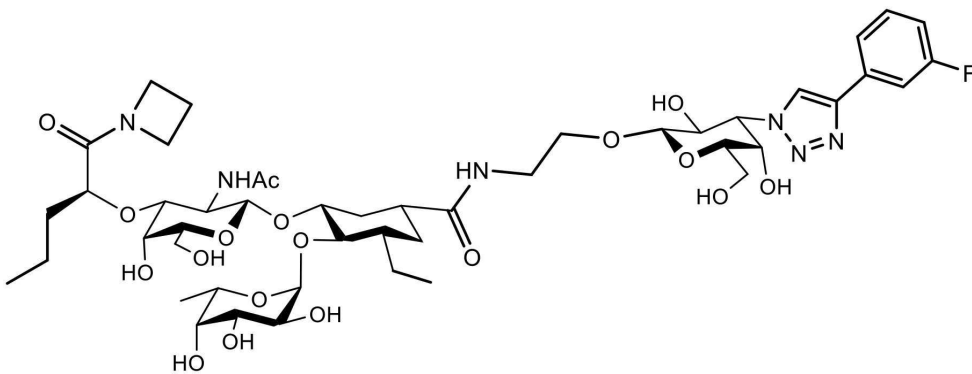
[0264]



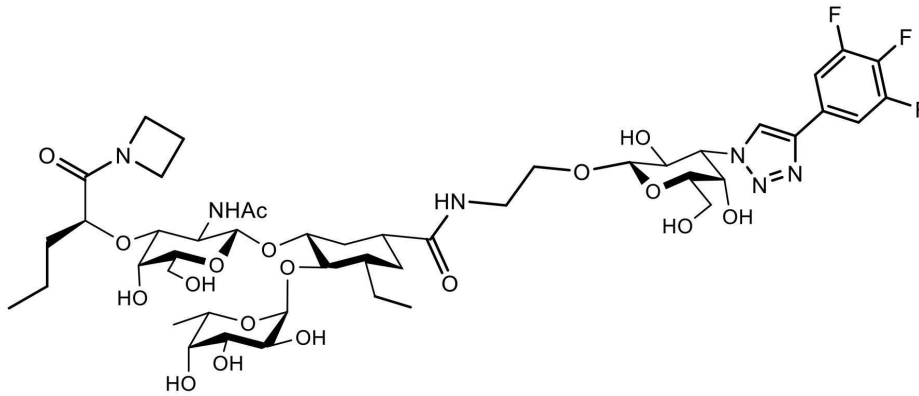
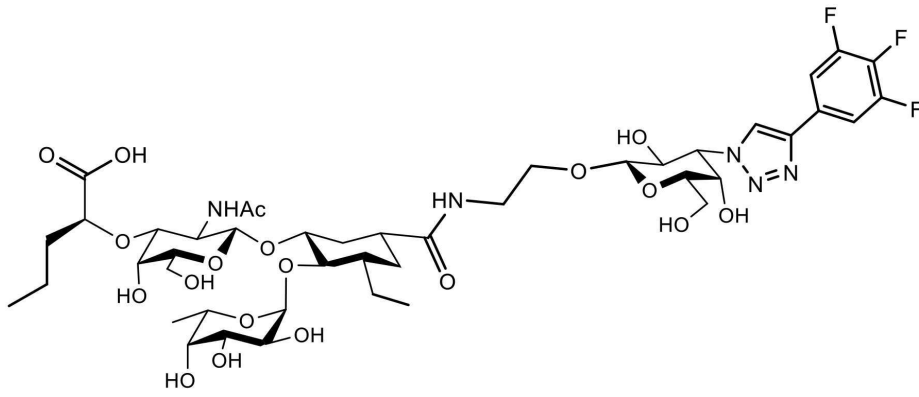
[0265]



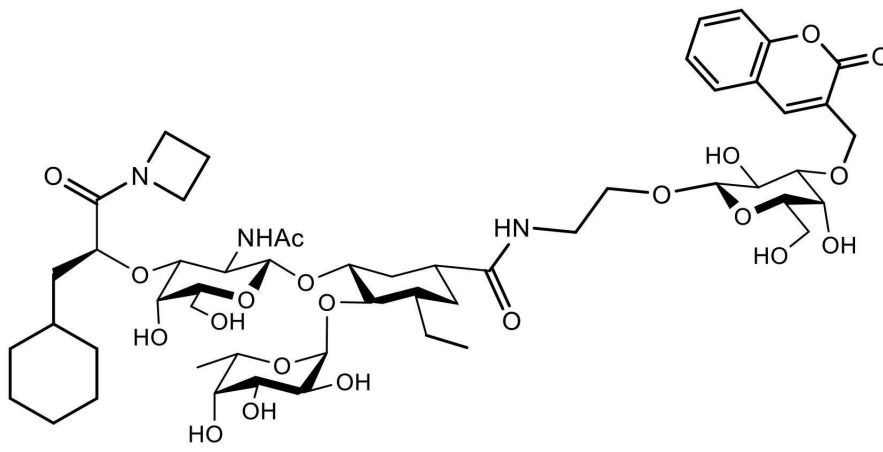
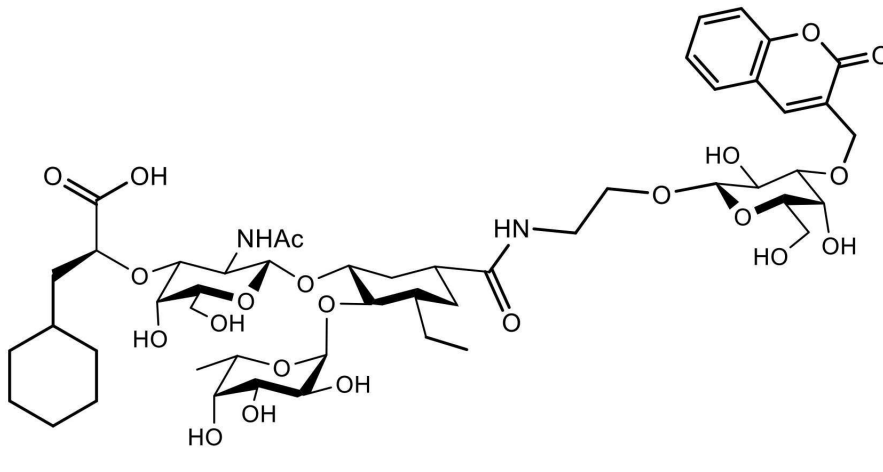
[0266]

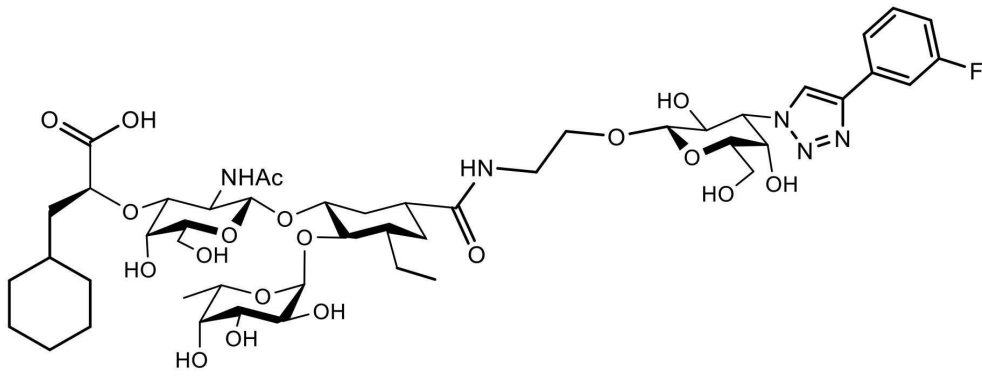


[0267]

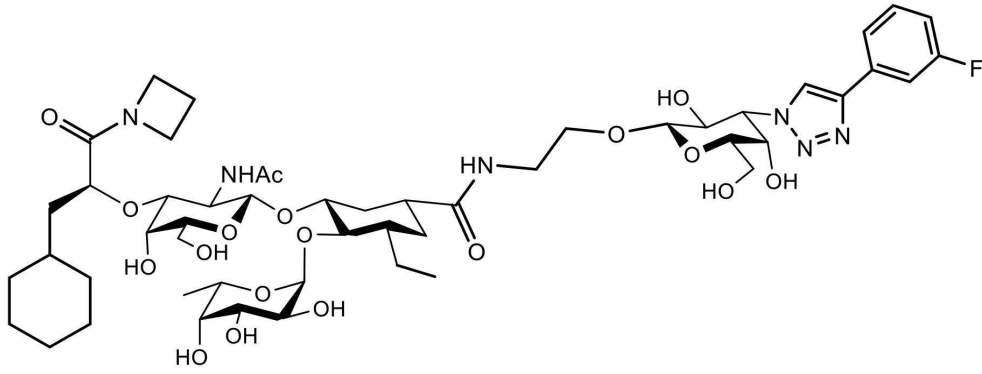


[0270] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

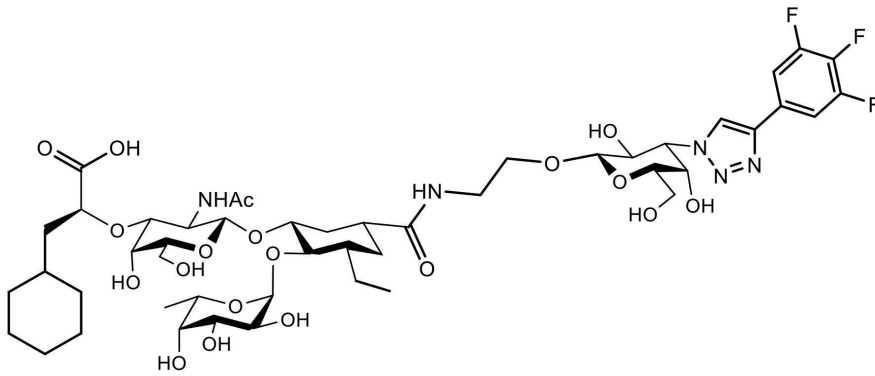




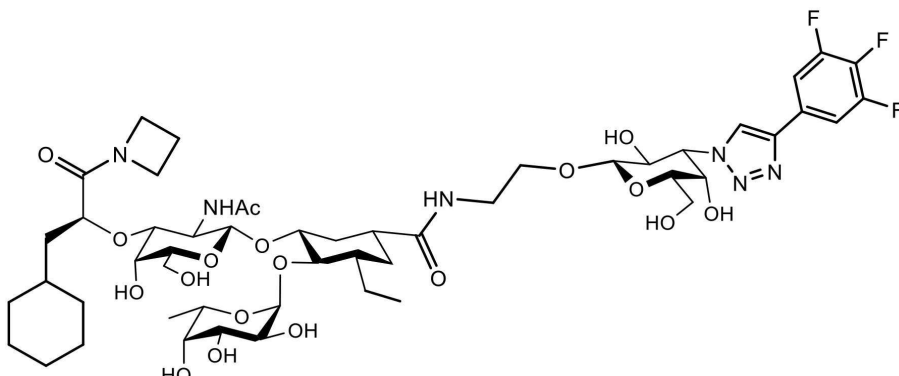
[0273]



[0274]

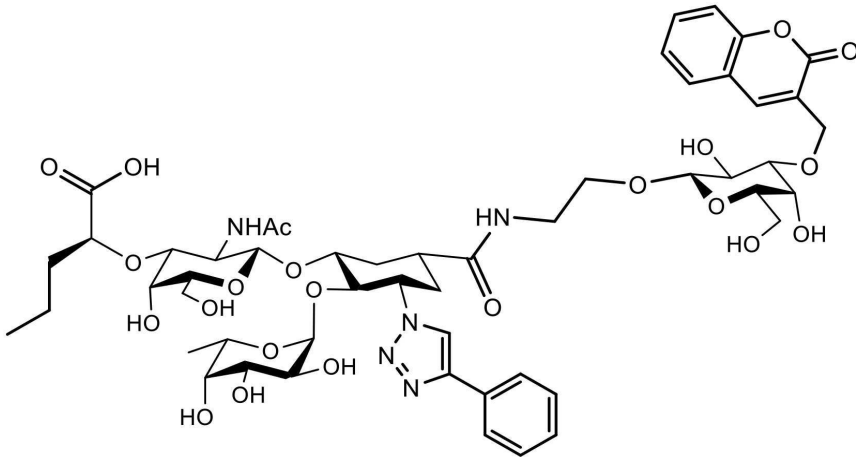


[0275]

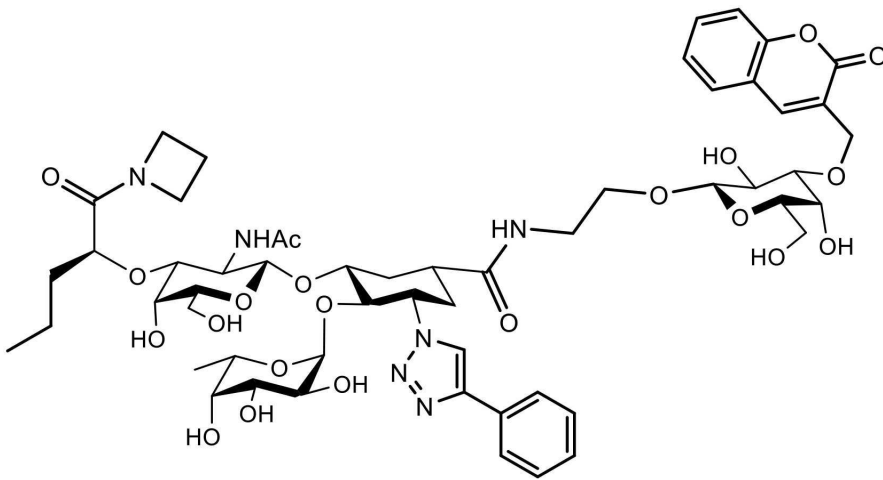


[0276]

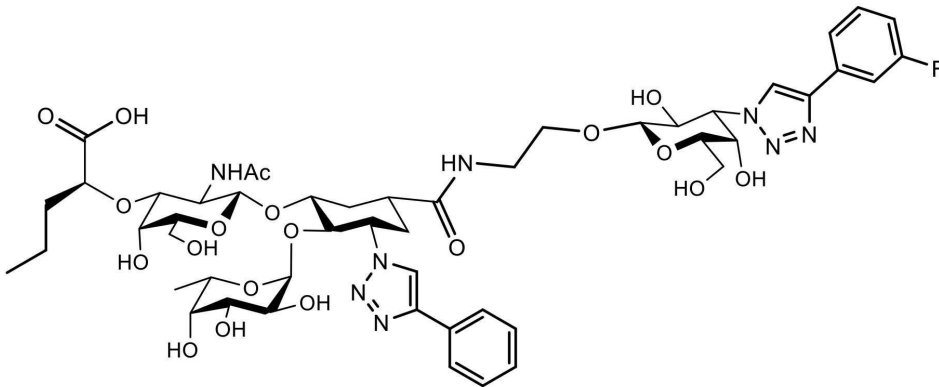
[0277] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



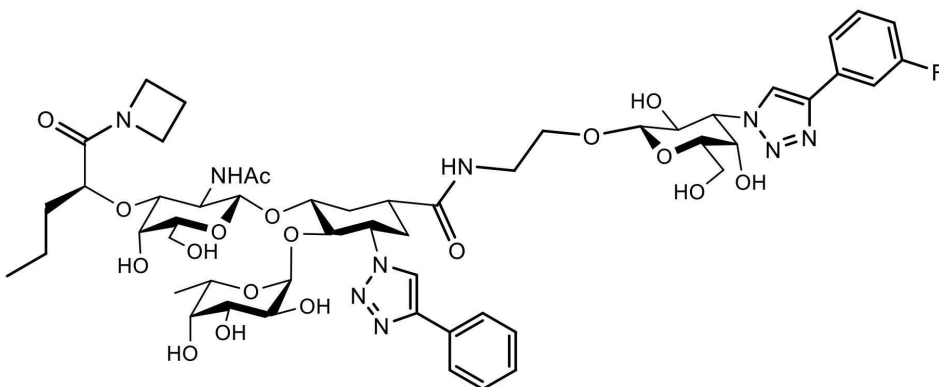
[0278]



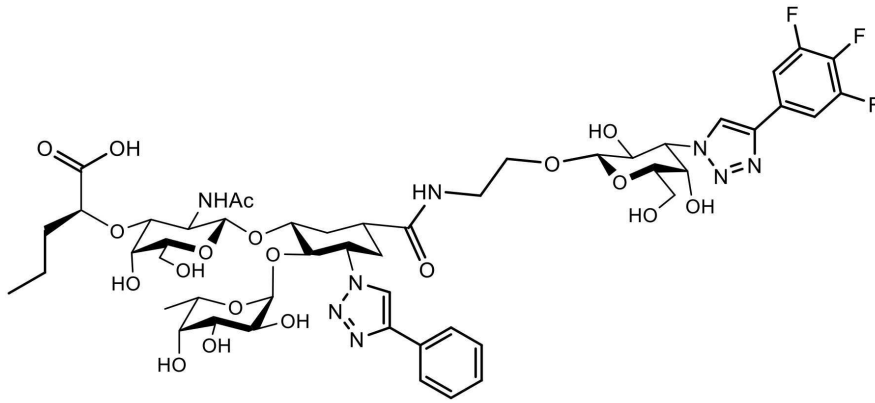
[0279]



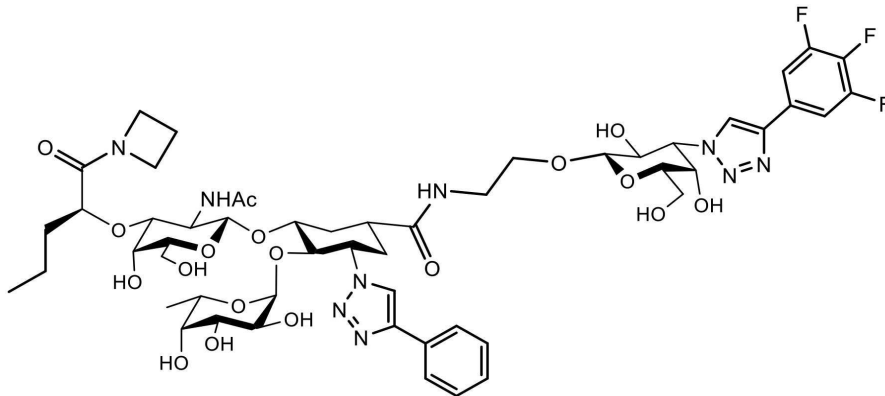
[0280]



[0281]

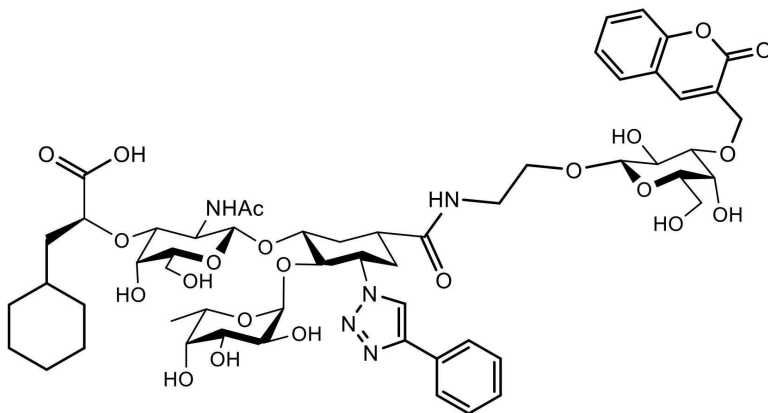


[0282] , 및

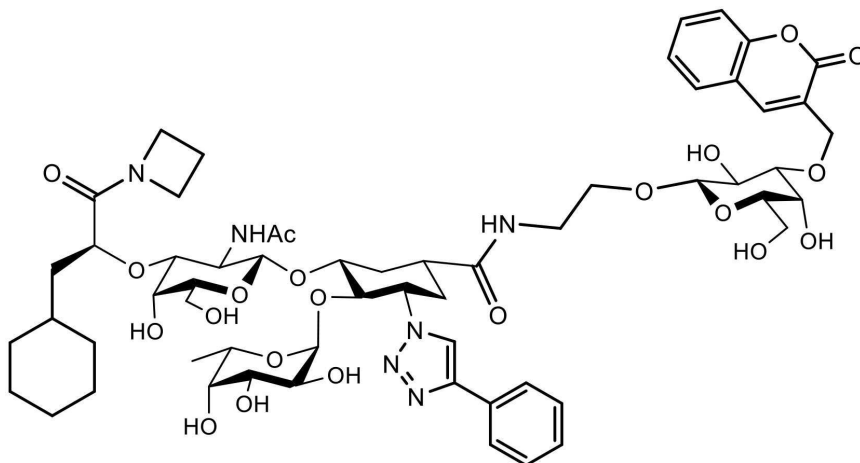


[0283] .

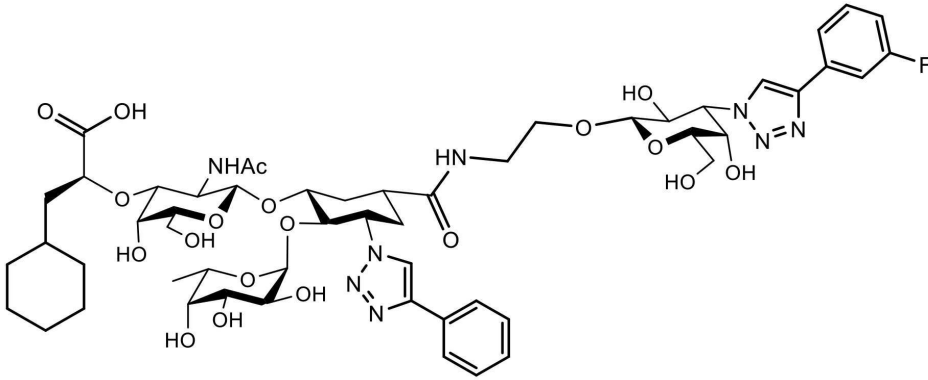
[0284] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



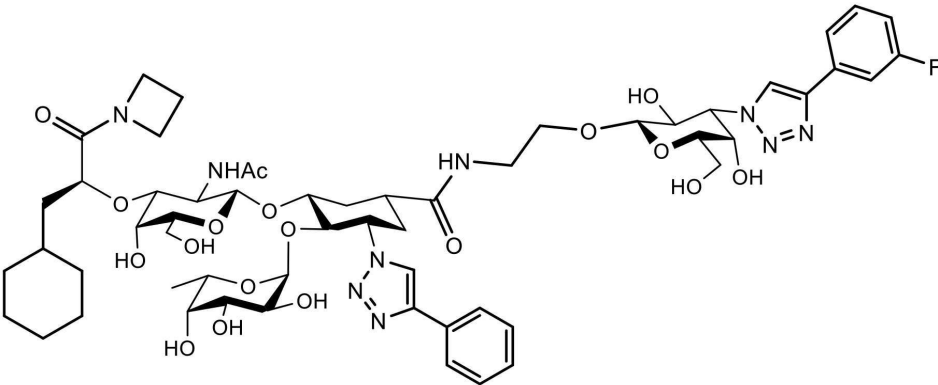
[0285] ,



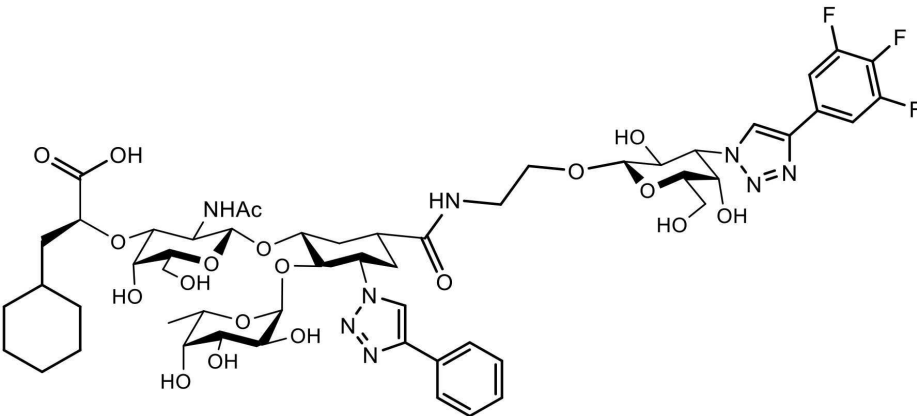
[0286] ,



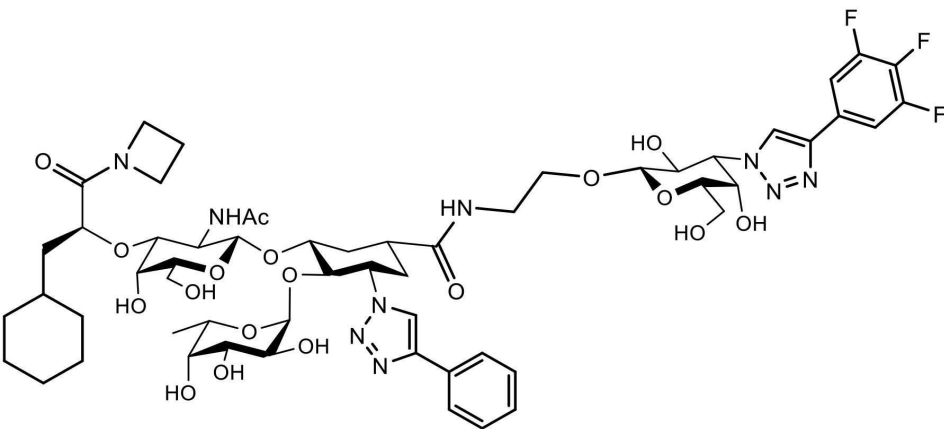
[0287]



[0288]



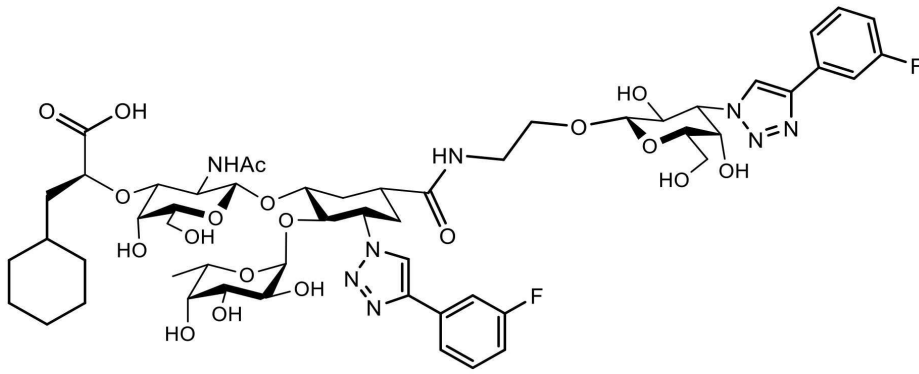
[0289]



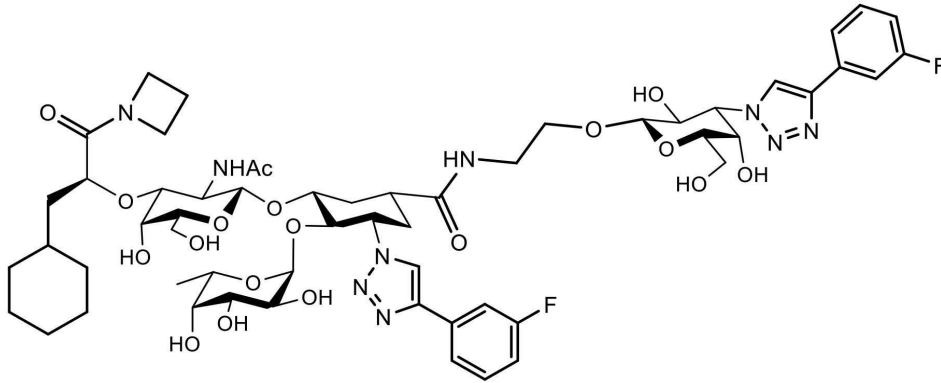
[0290]

[0291]

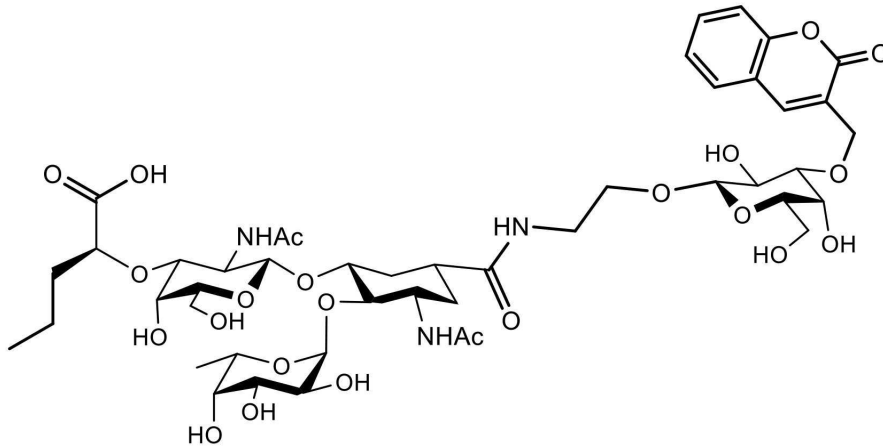
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



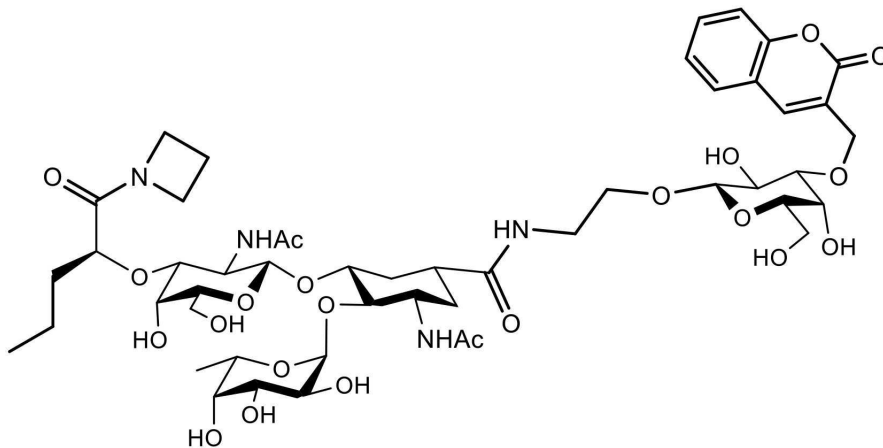
[0292] , 및



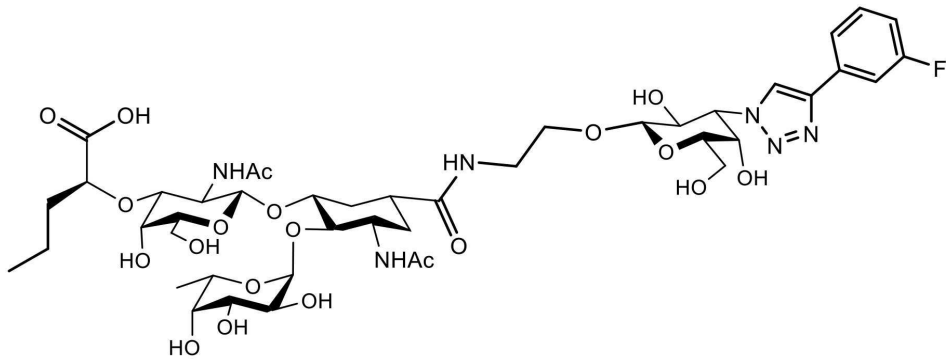
[0293] .  
 [0294] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



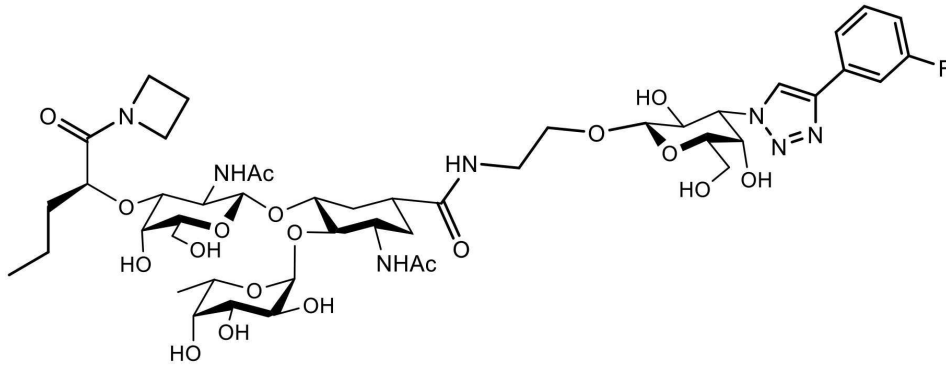
[0295] ,



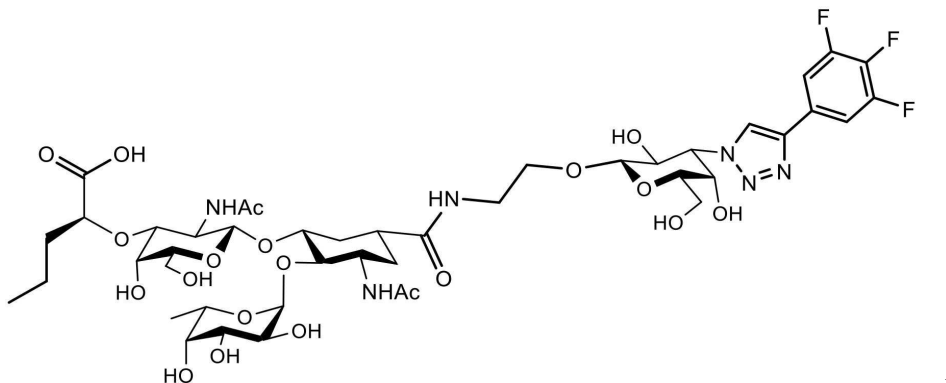
[0296] ,



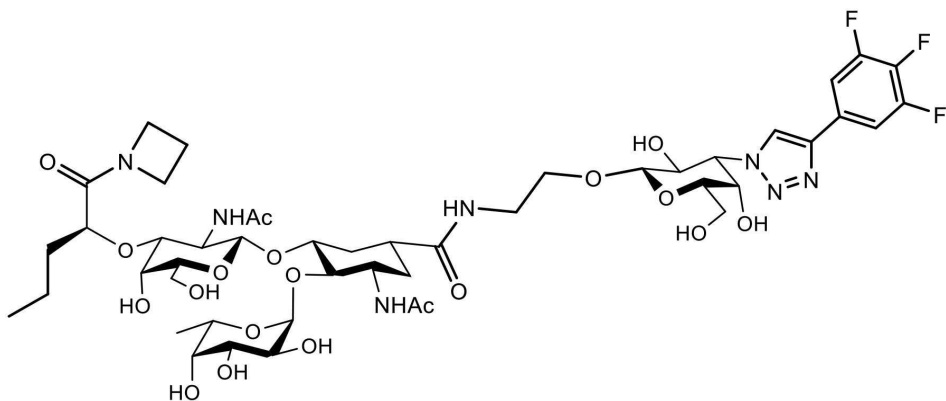
[0297]



[0298]

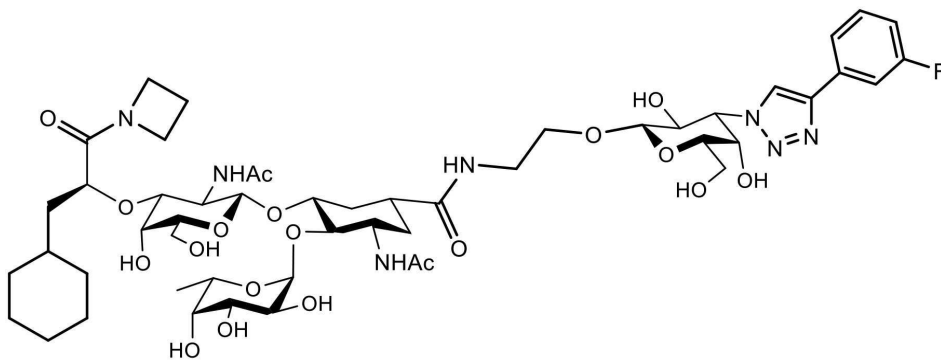
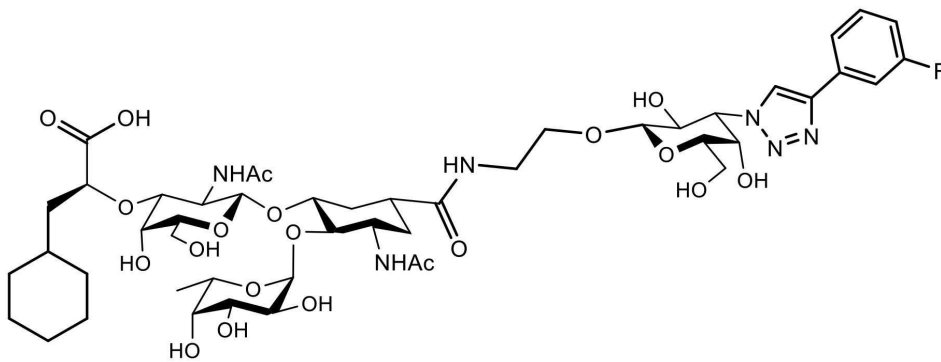
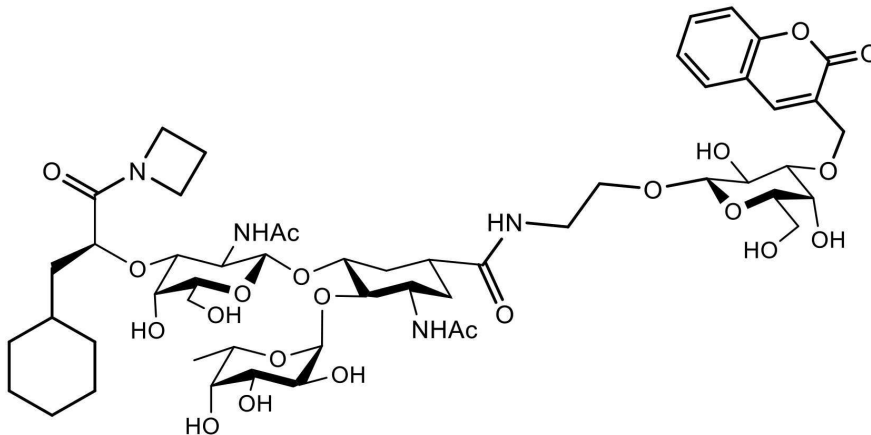
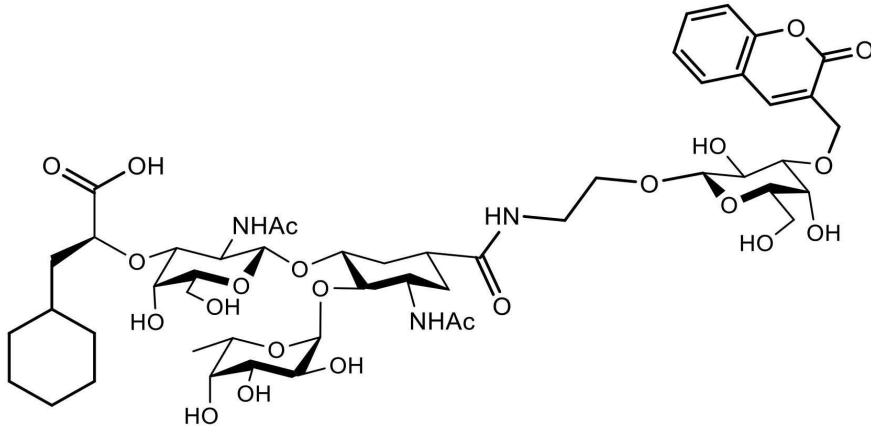


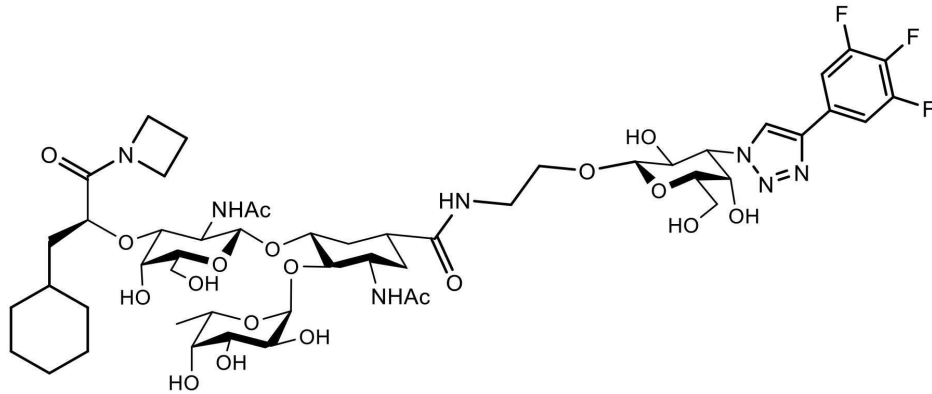
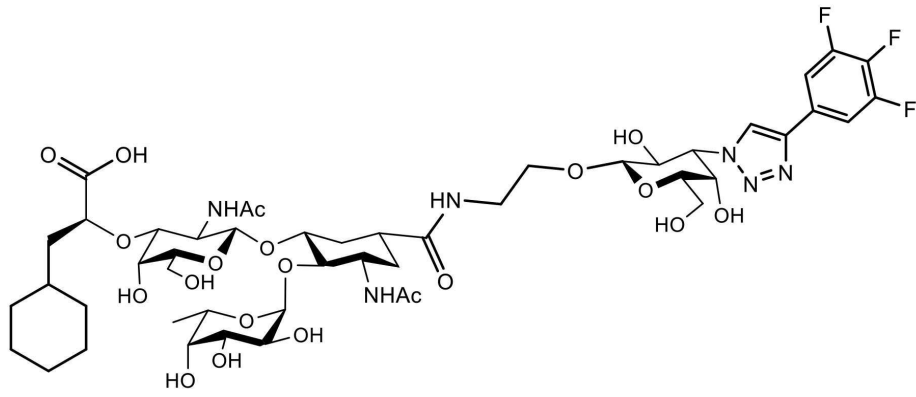
[0299]



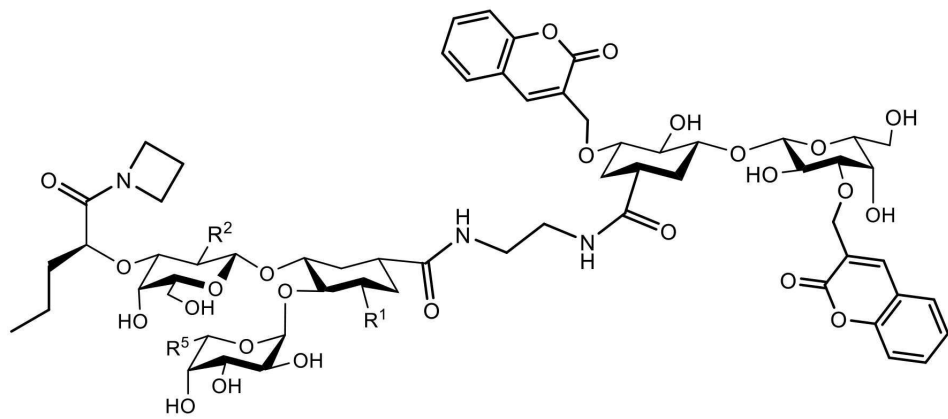
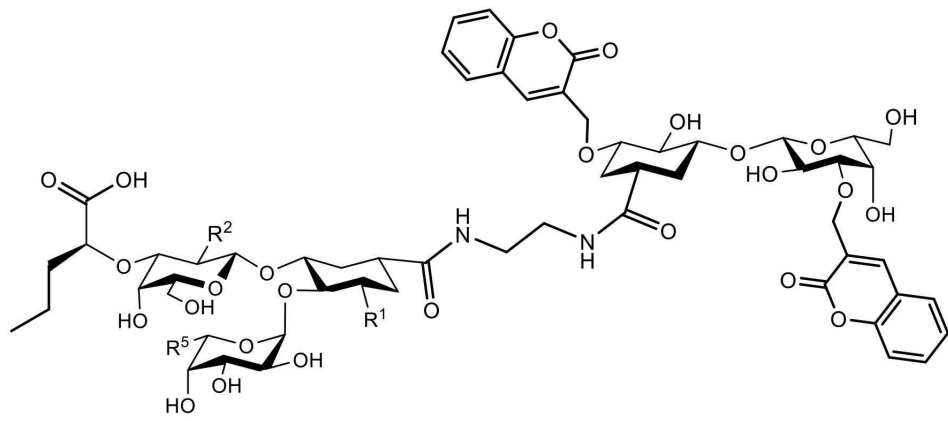
[0300]

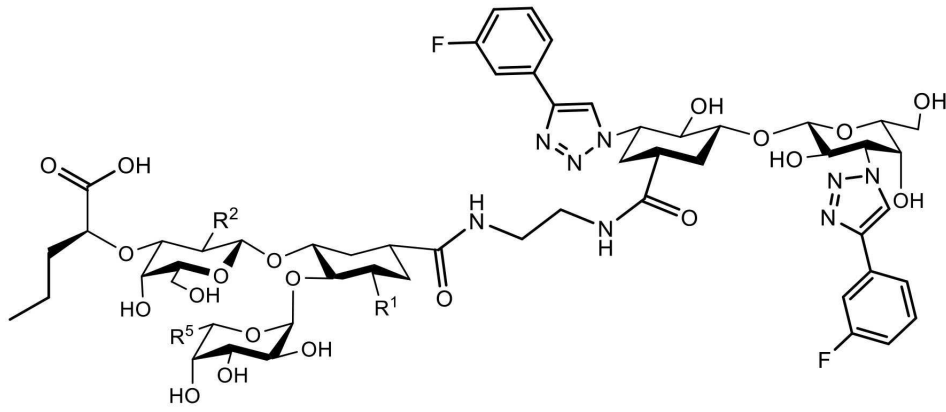
[0301] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



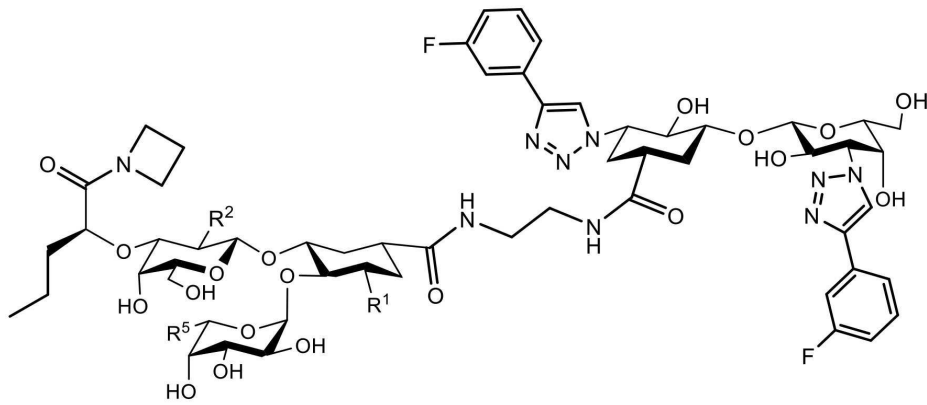


[0308] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

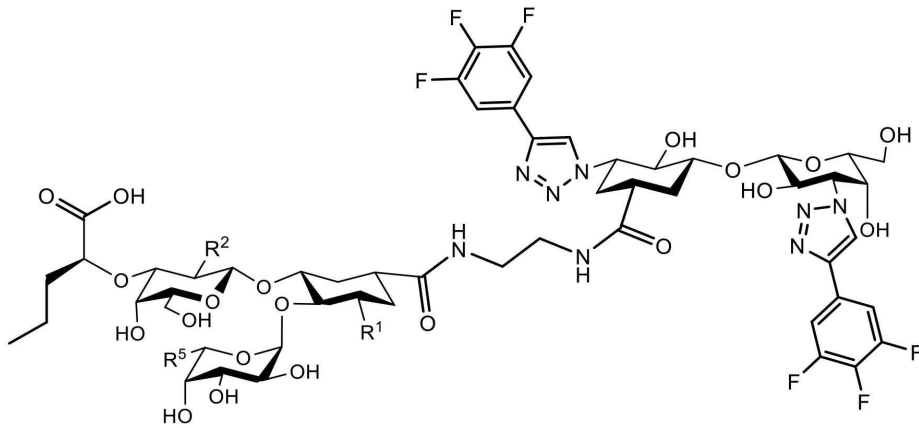




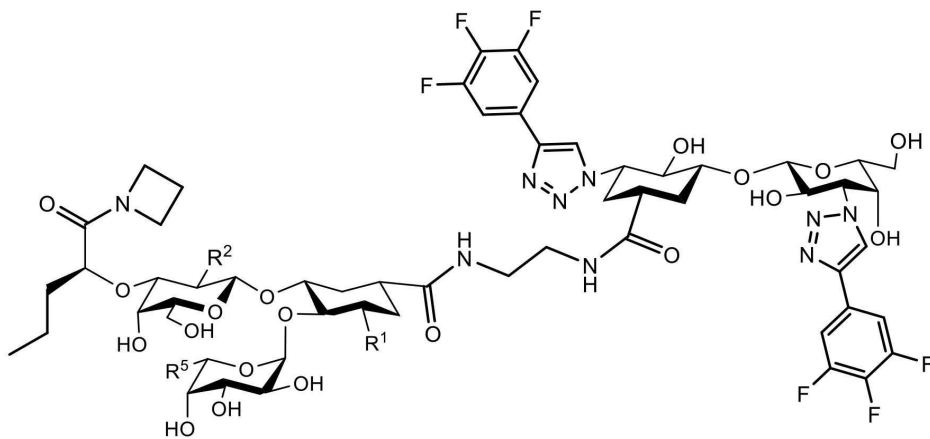
[0311]



[0312]



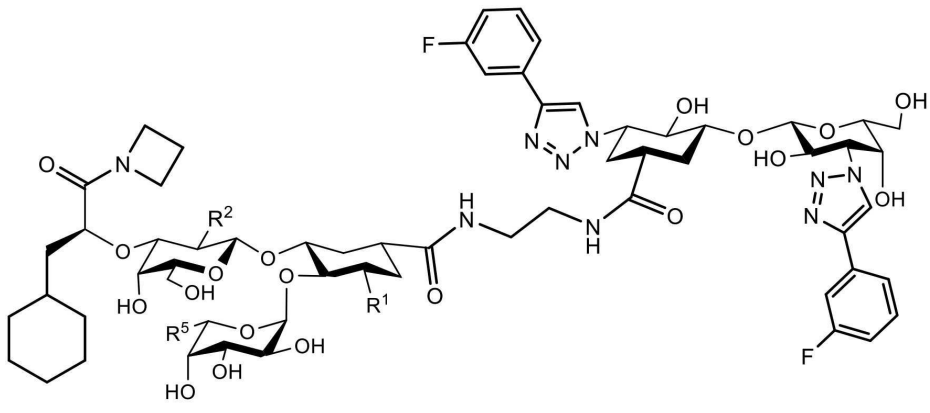
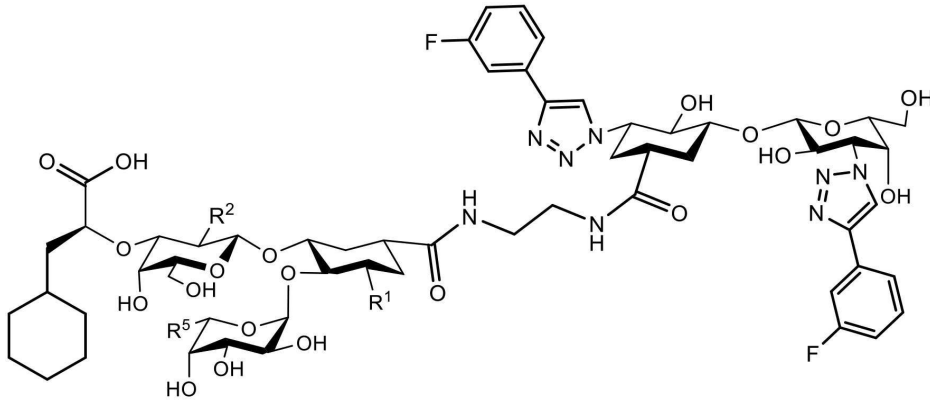
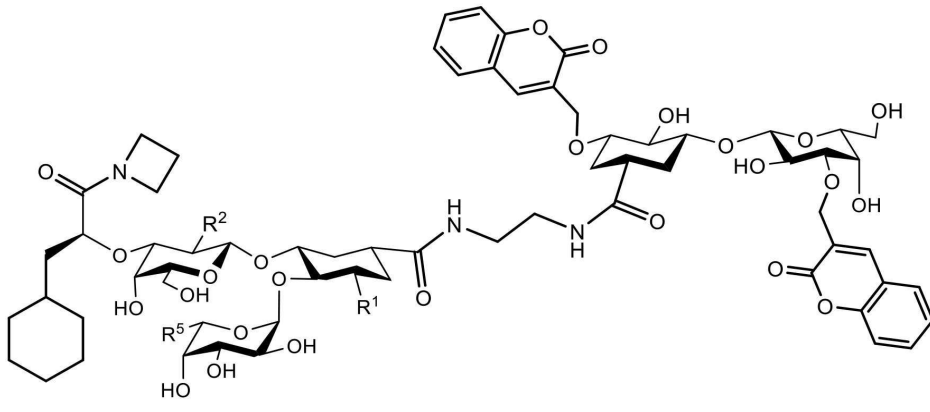
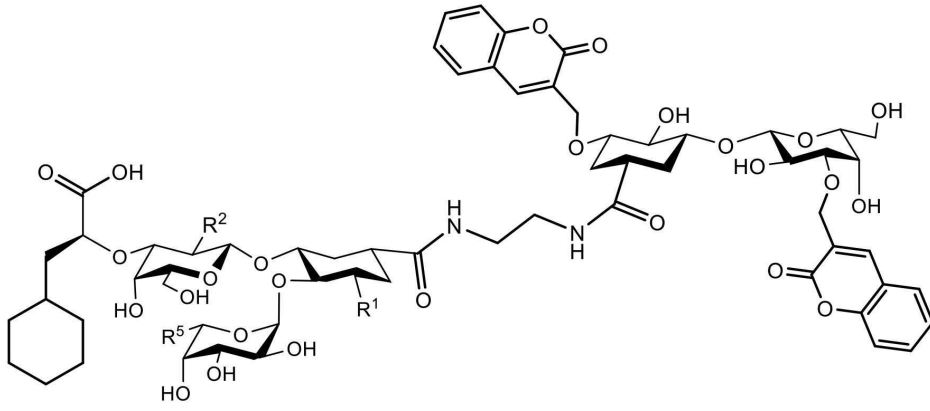
[0313]

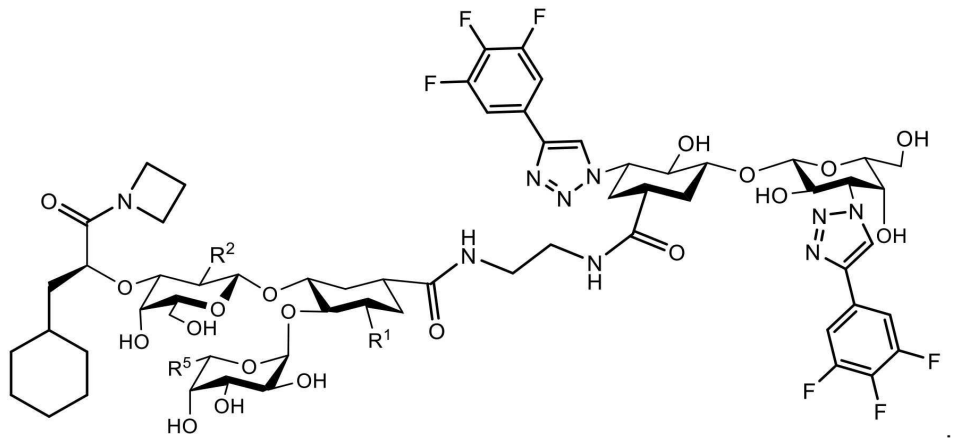
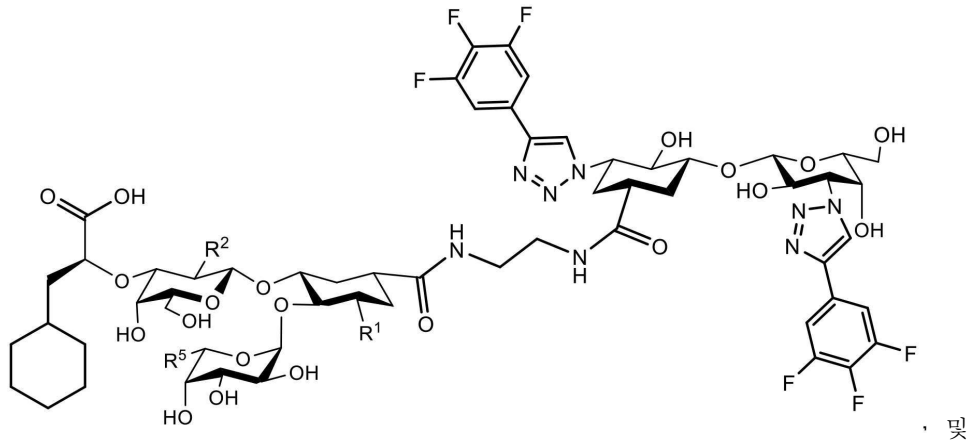


[0314]

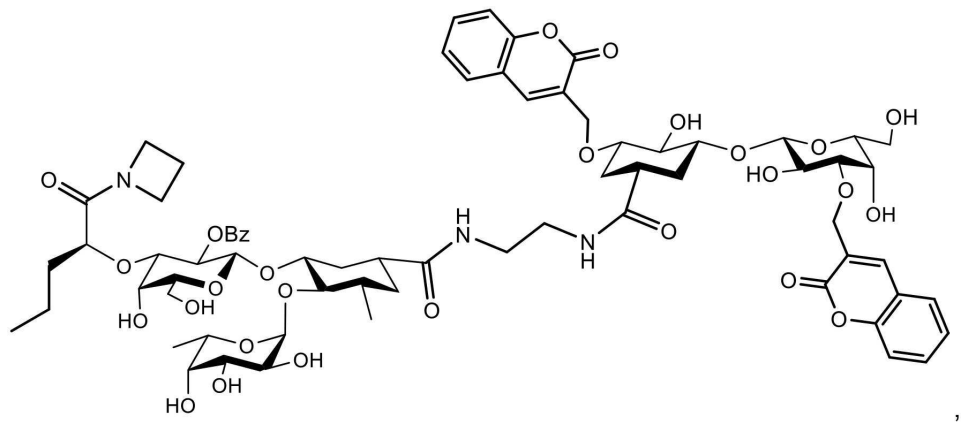
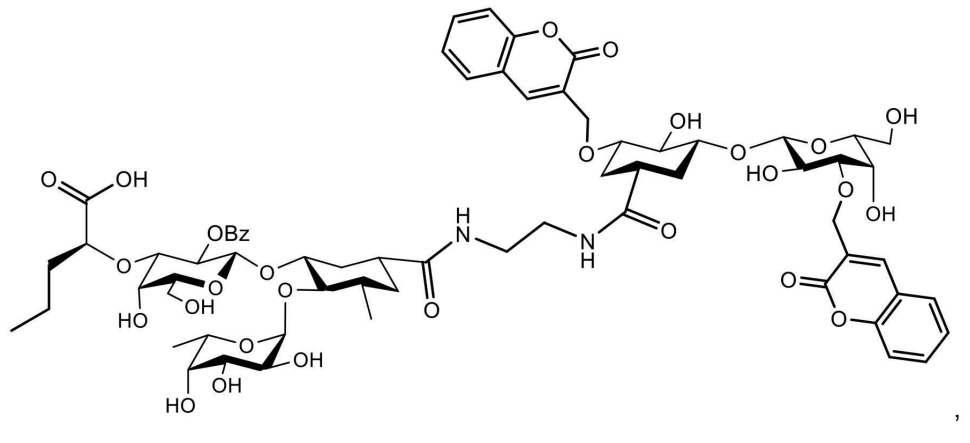
[0315]

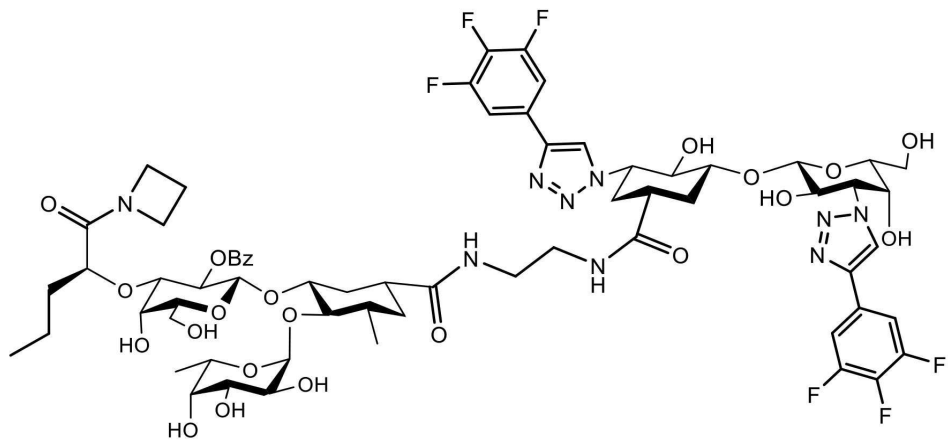
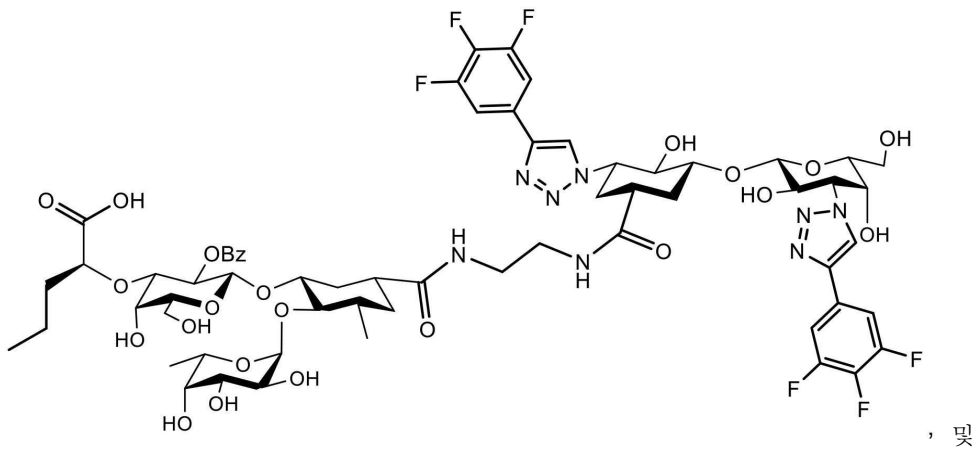
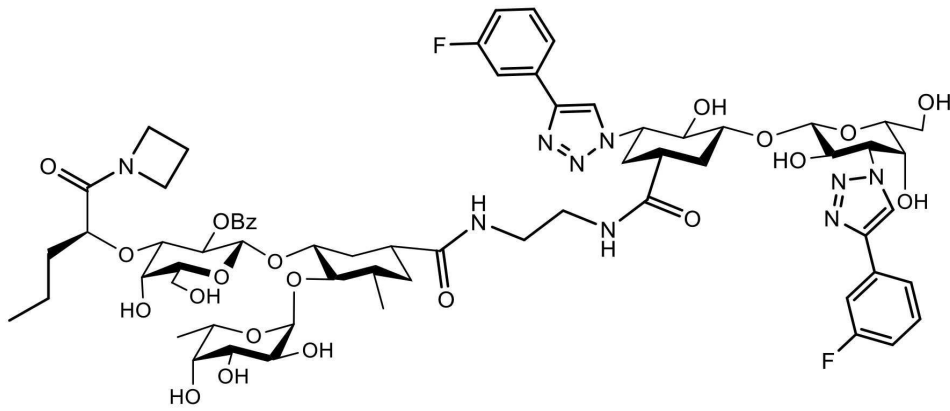
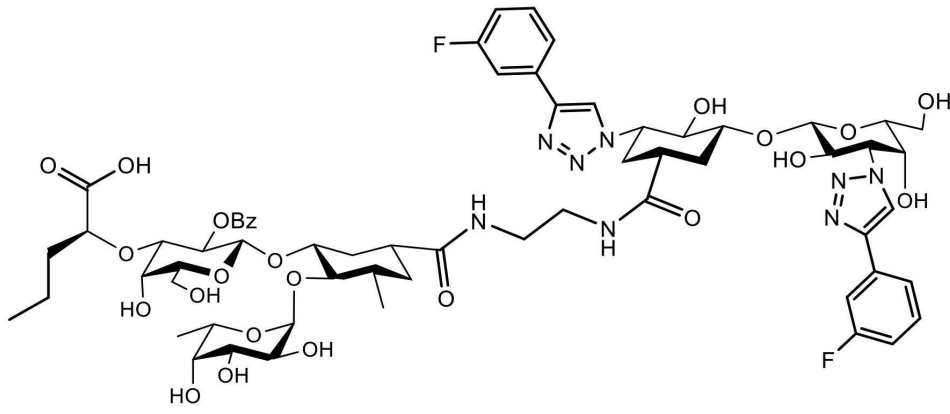
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



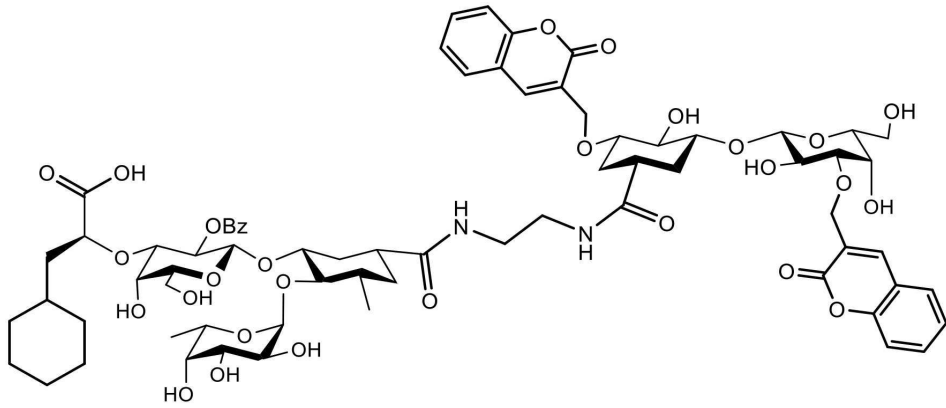


[0322] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

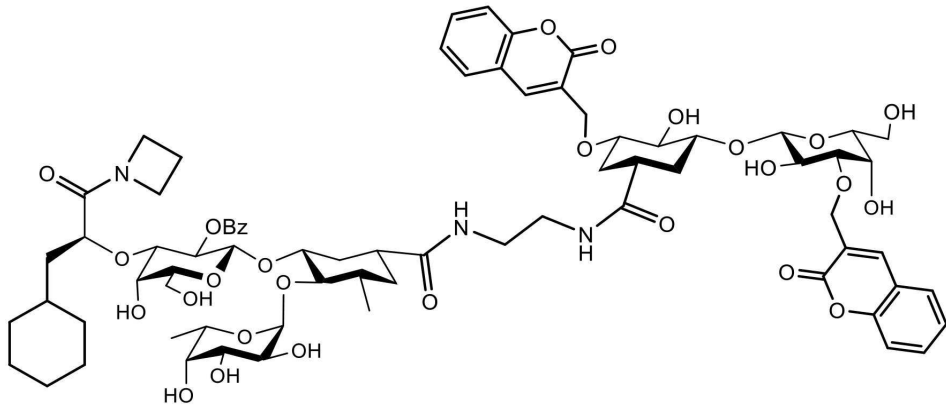




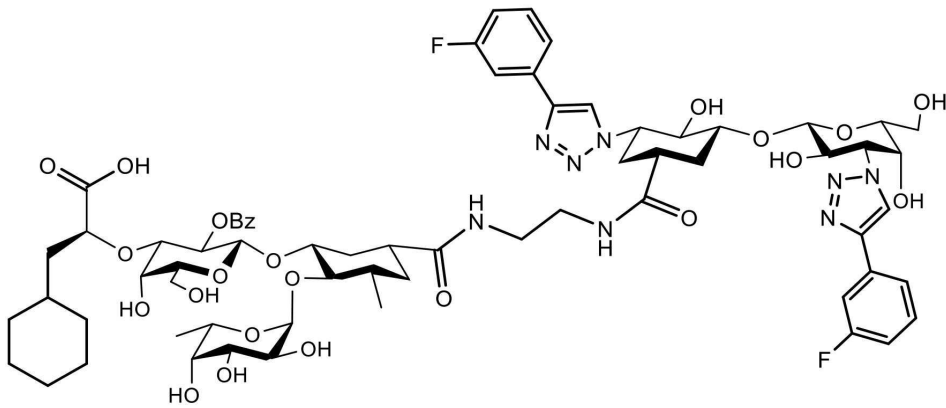
[0329] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



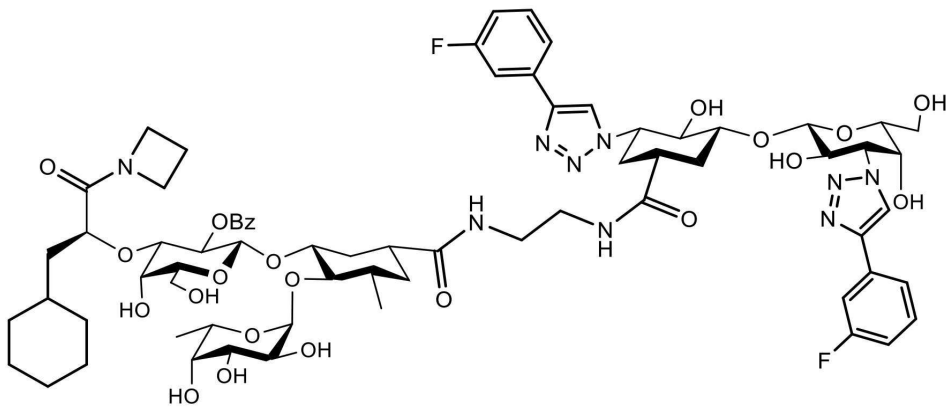
[0330]



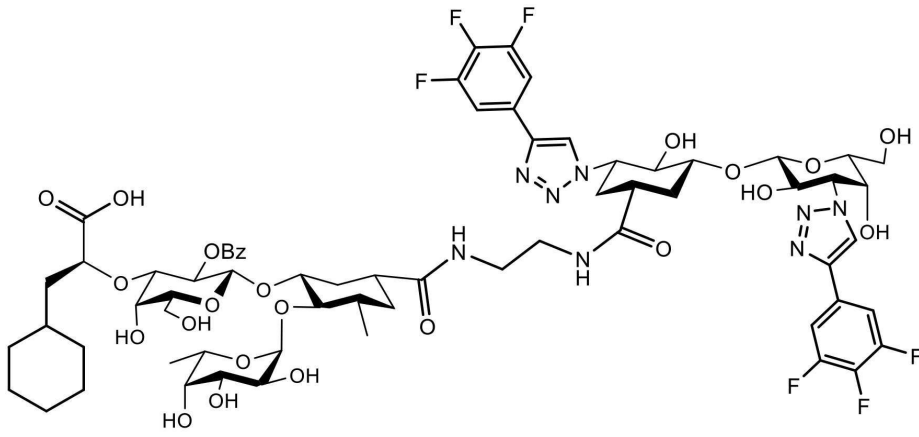
[0331]



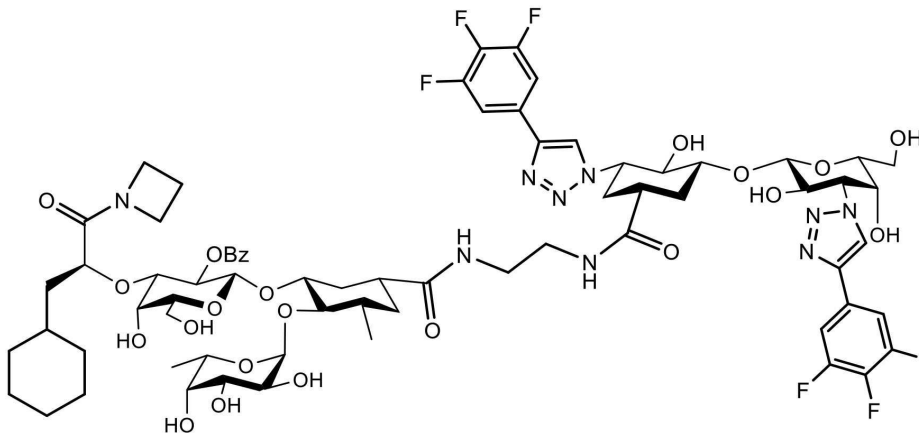
[0332]



[0333]

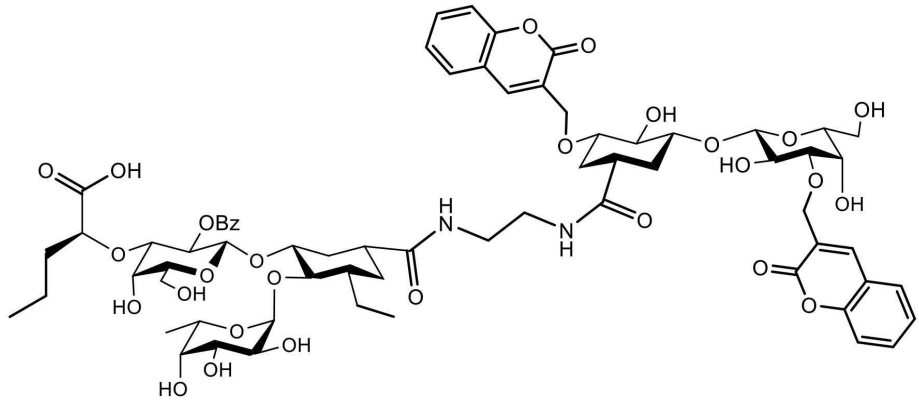


[0334] , 및

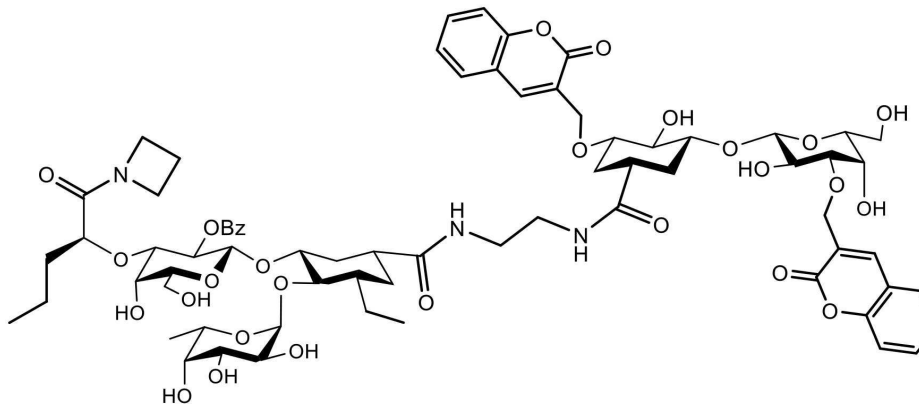


[0335] .

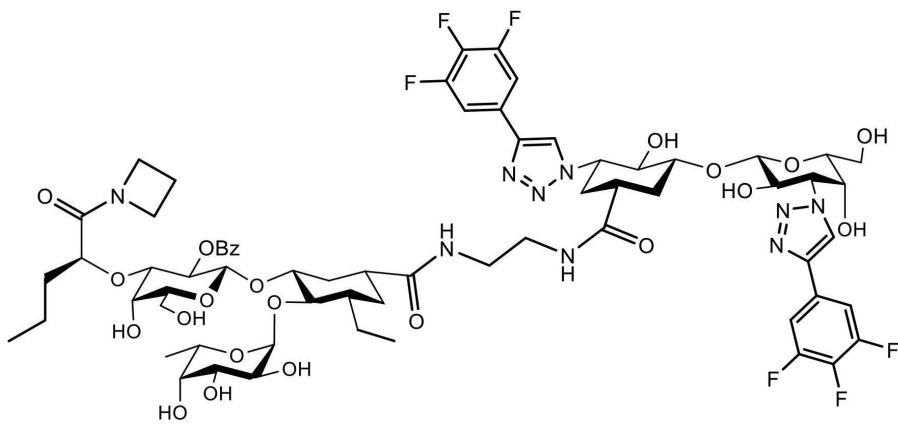
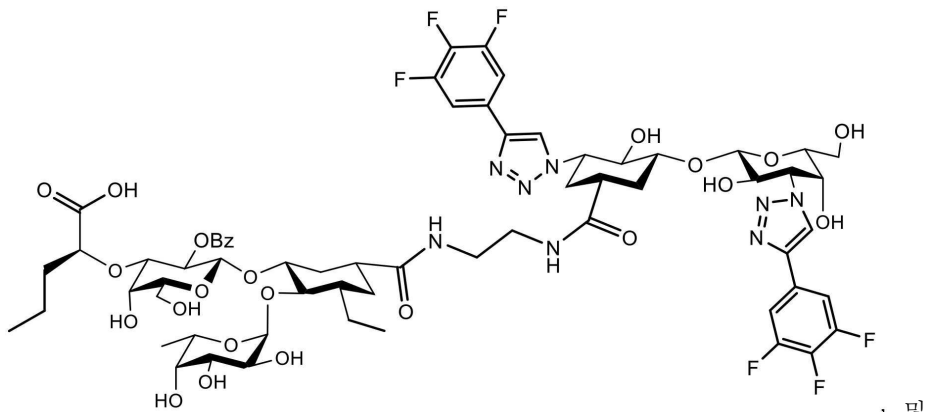
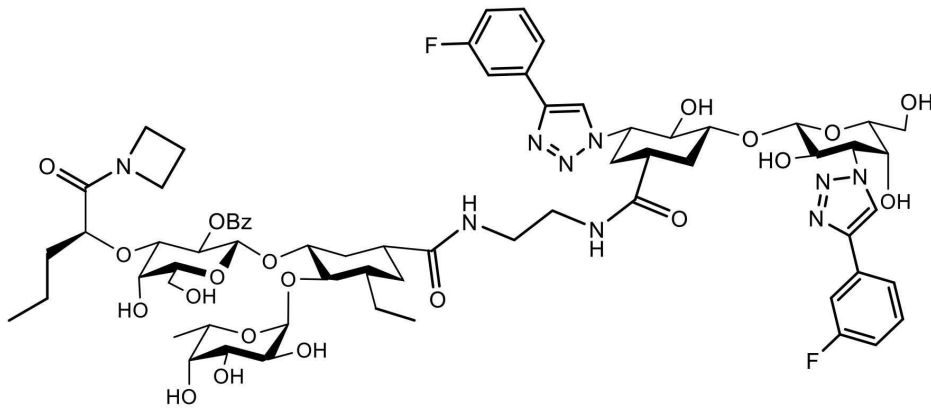
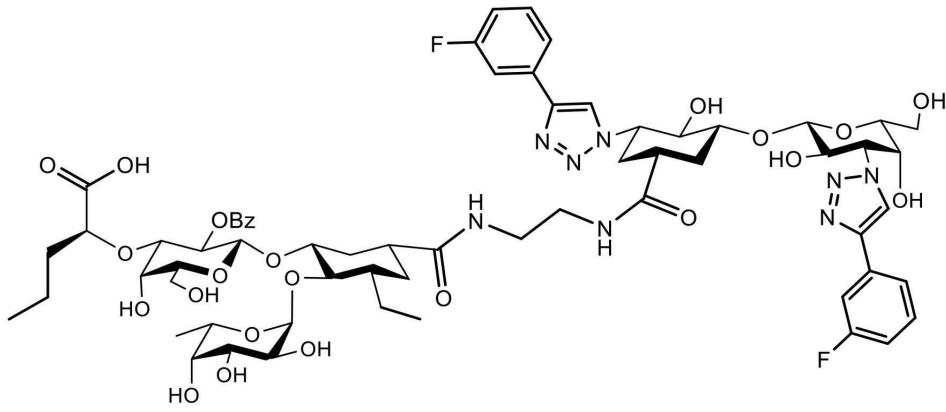
[0336] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



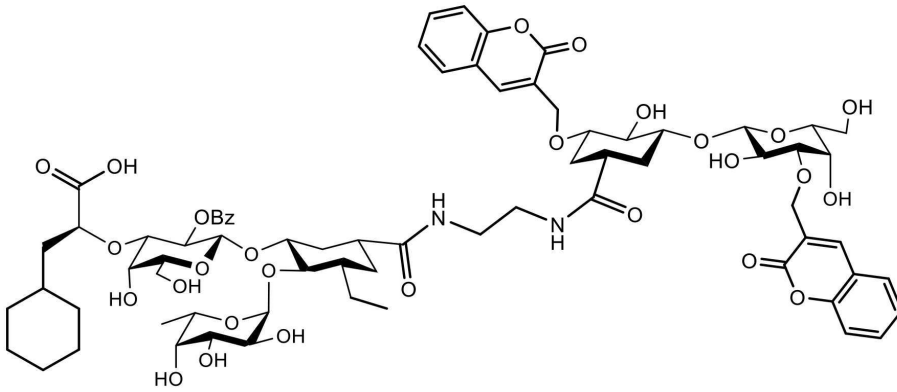
[0337] ,



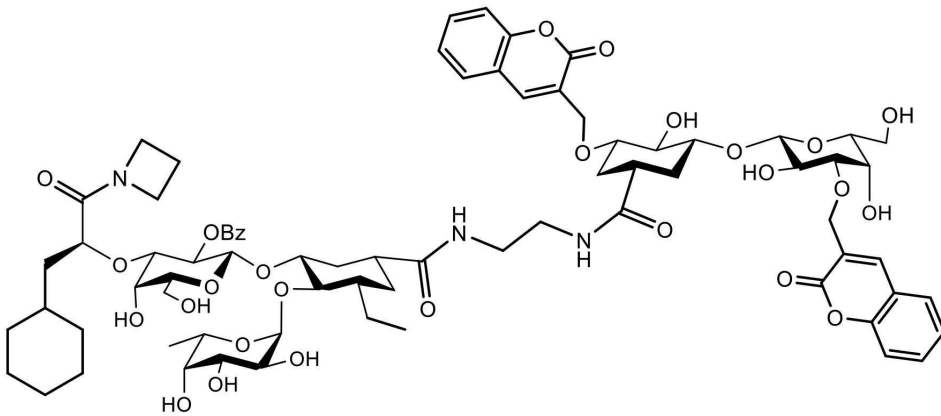
[0338] ,



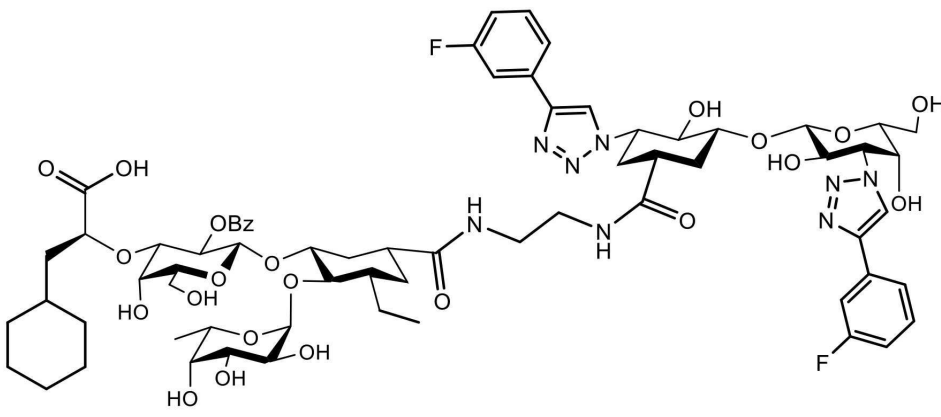
[0343] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



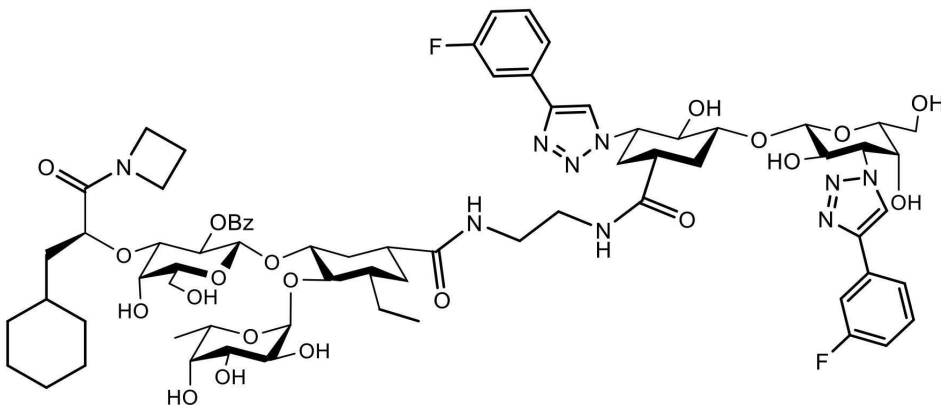
[0344] ,



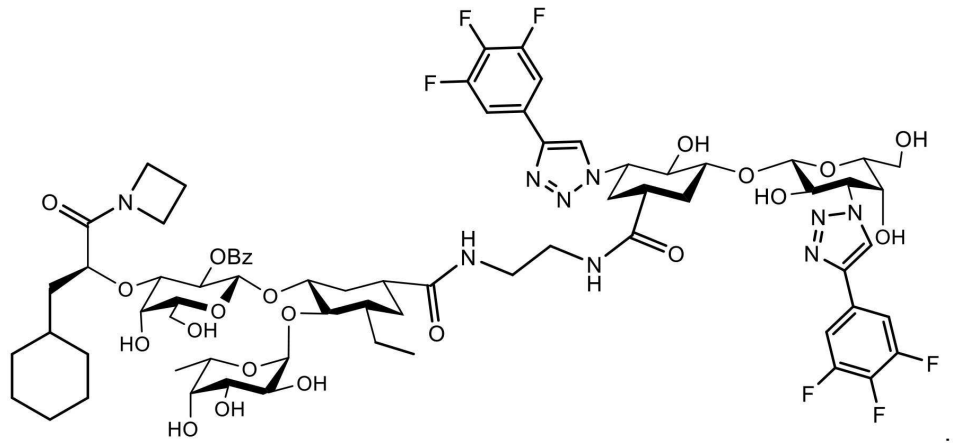
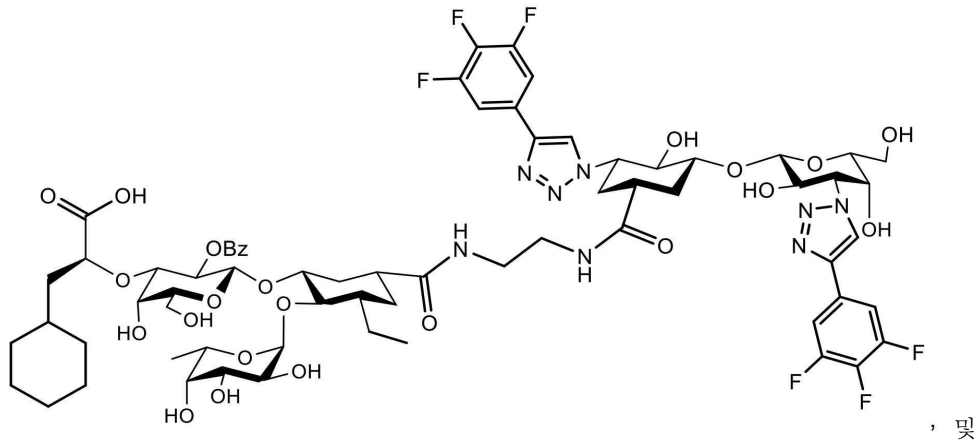
[0345] ,



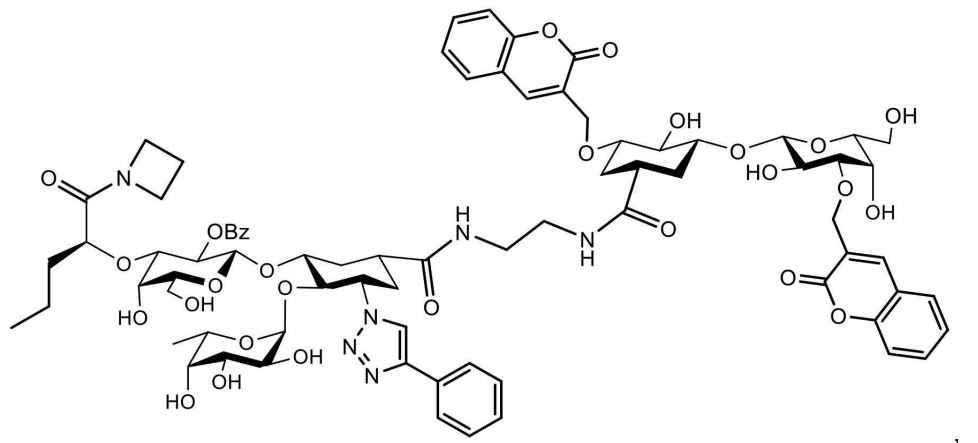
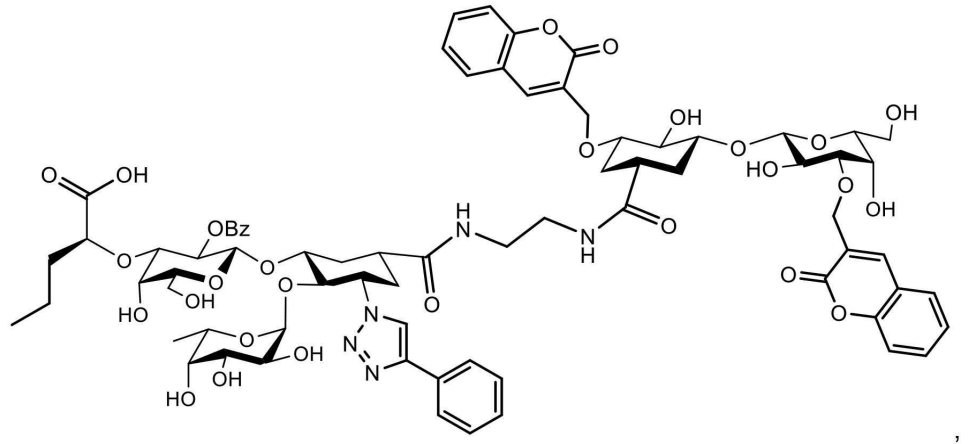
[0346] ,

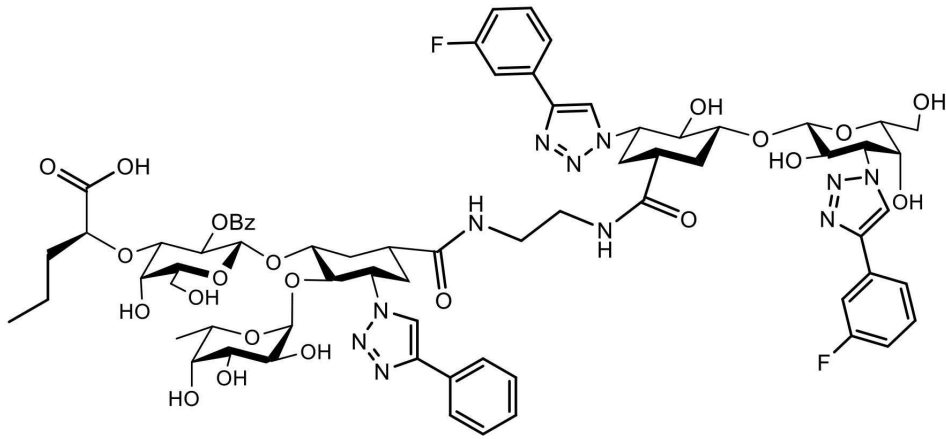


[0347] ,

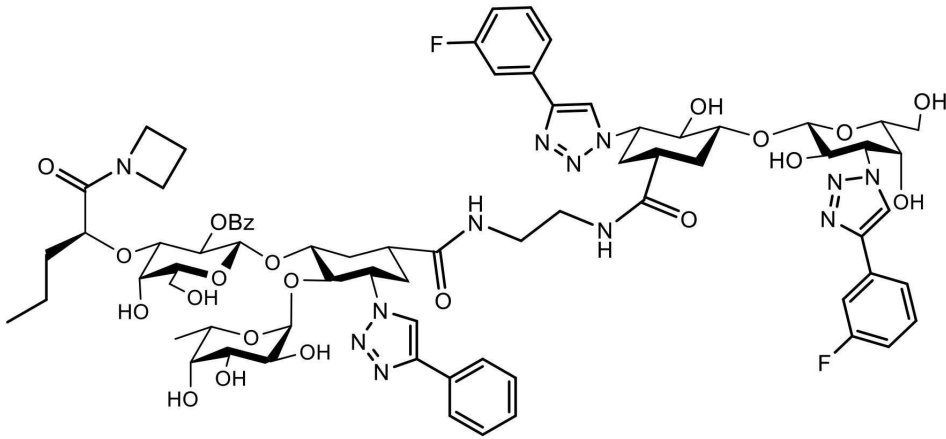


[0350] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

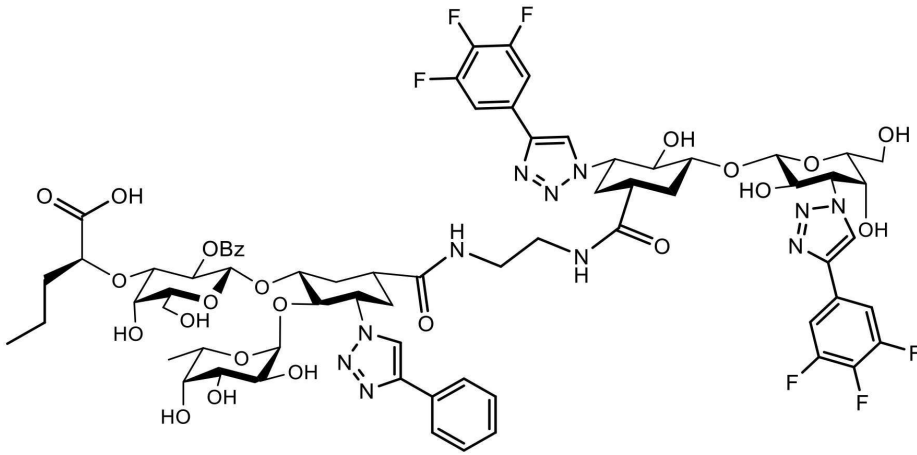




[0353]

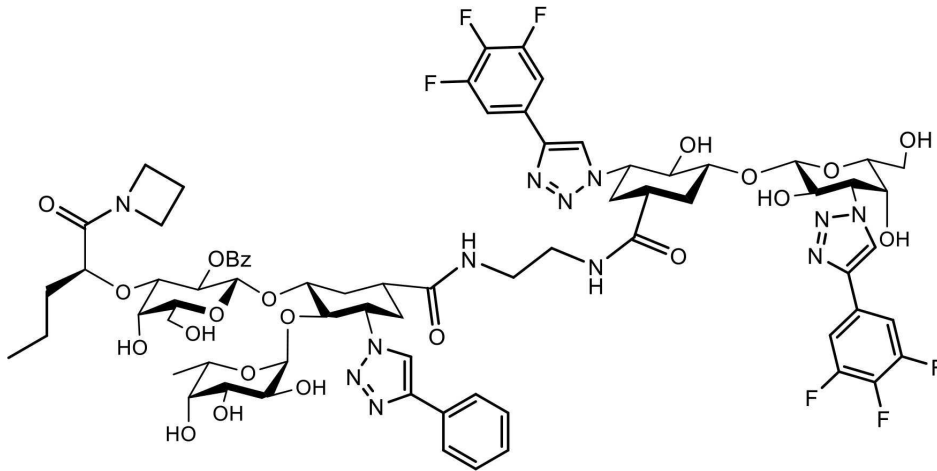


[0354]



[0355]

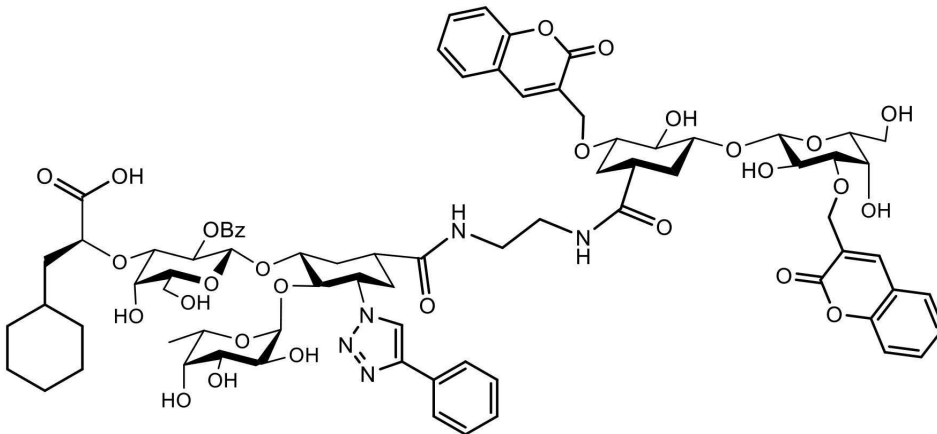
, 및



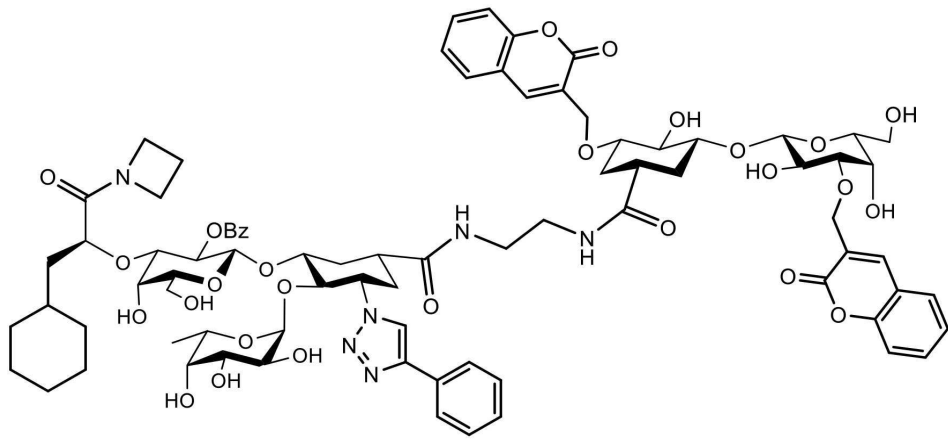
[0356]

[0357]

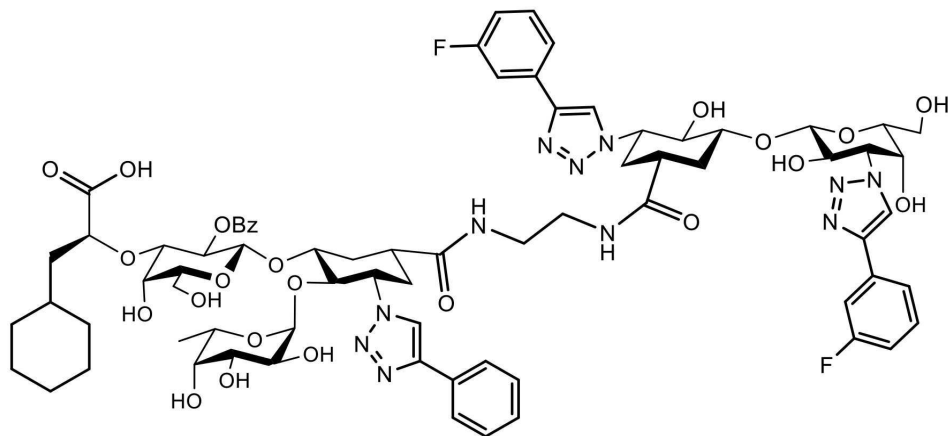
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



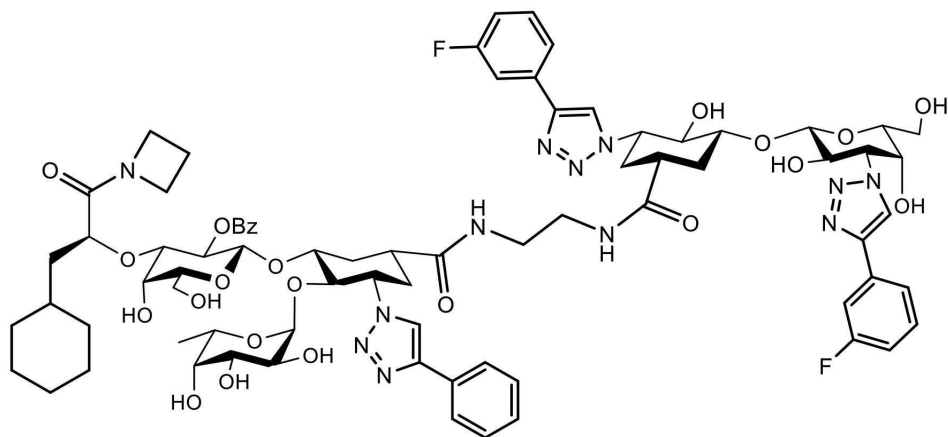
[0358]



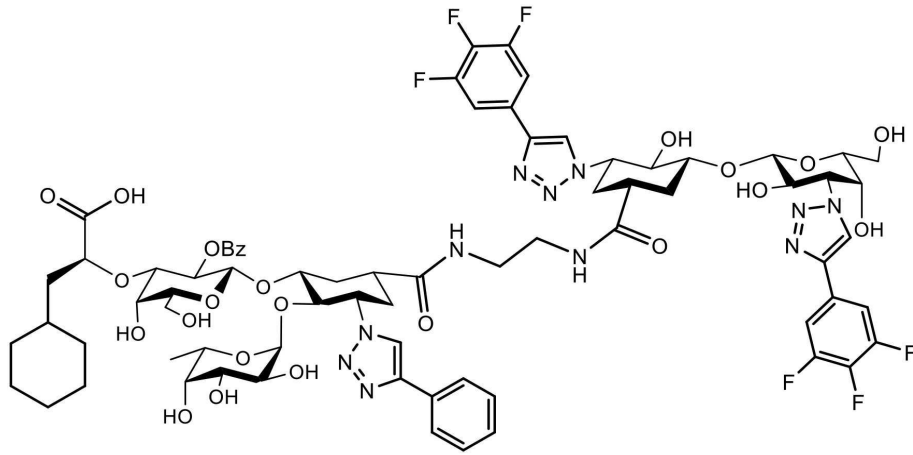
[0359]



[0360]

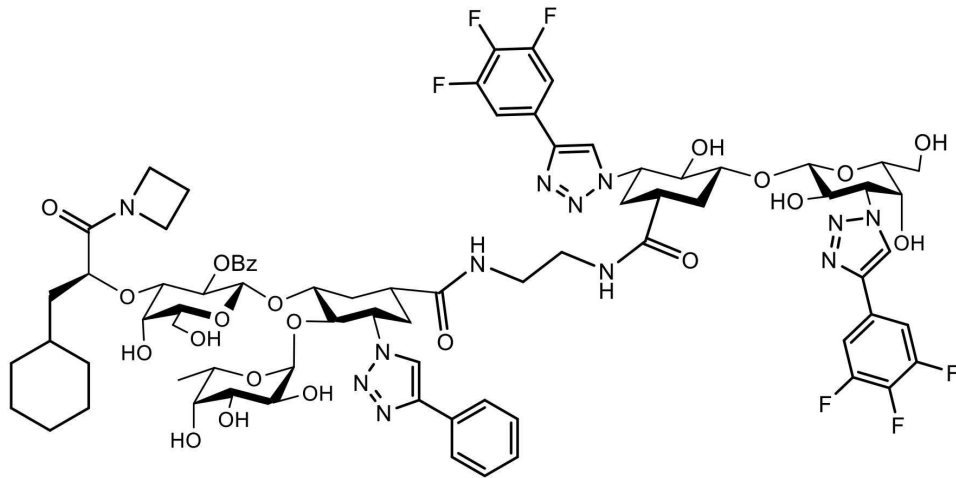


[0361]



[0362]

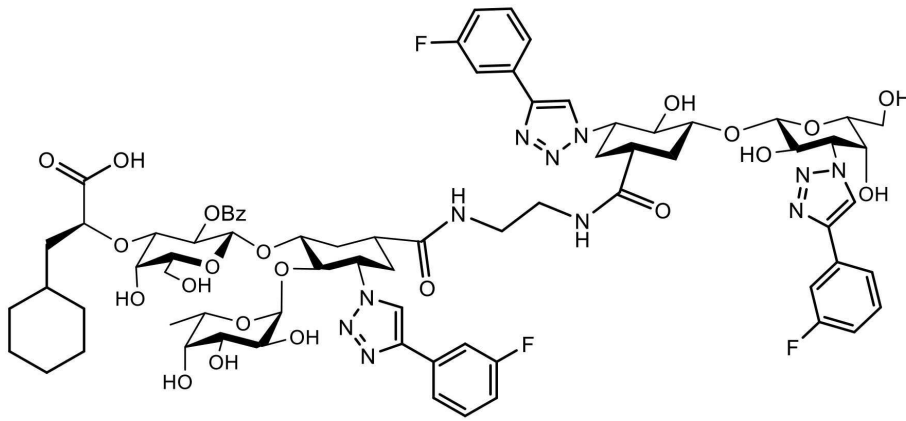
, 및



[0363]

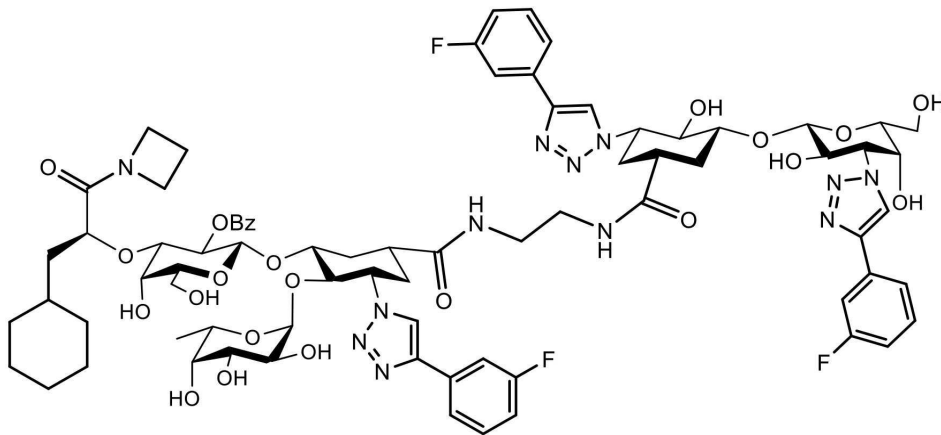
[0364]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



[0365]

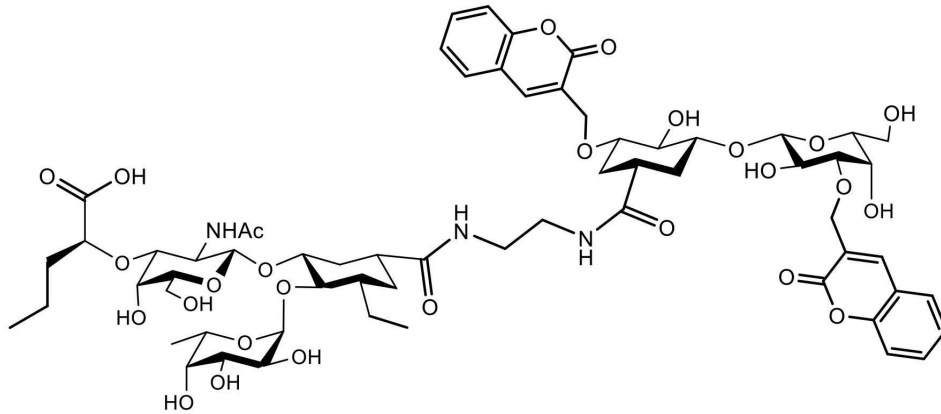
, 및



[0366]

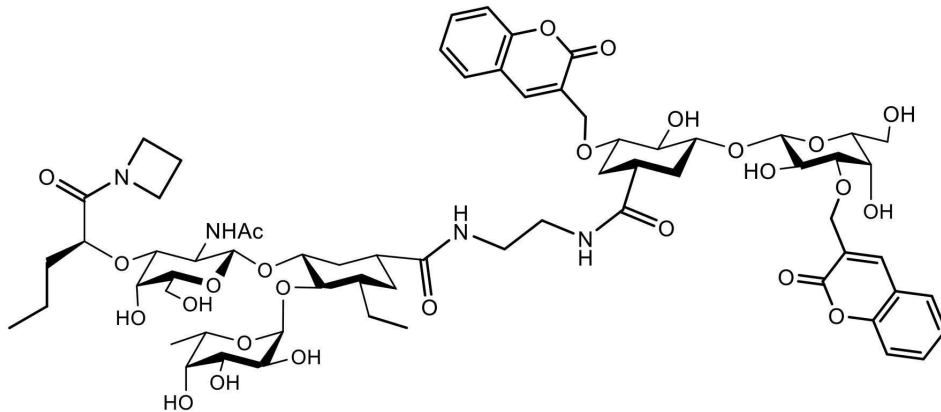
[0367]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



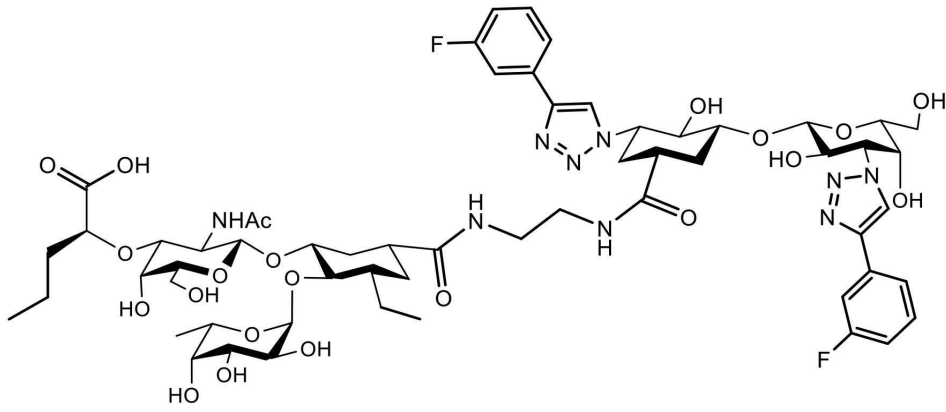
[0368]

,

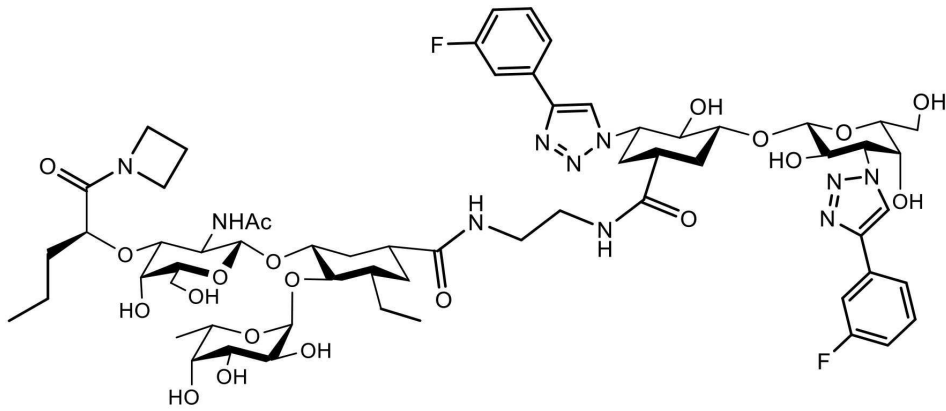


[0369]

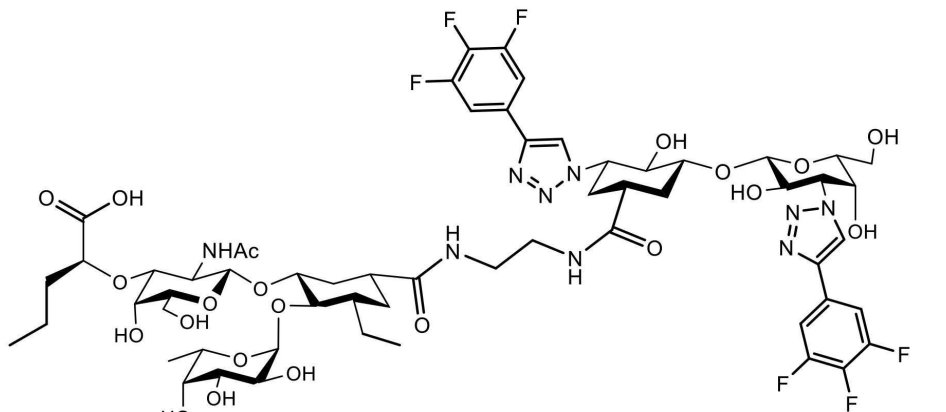
,



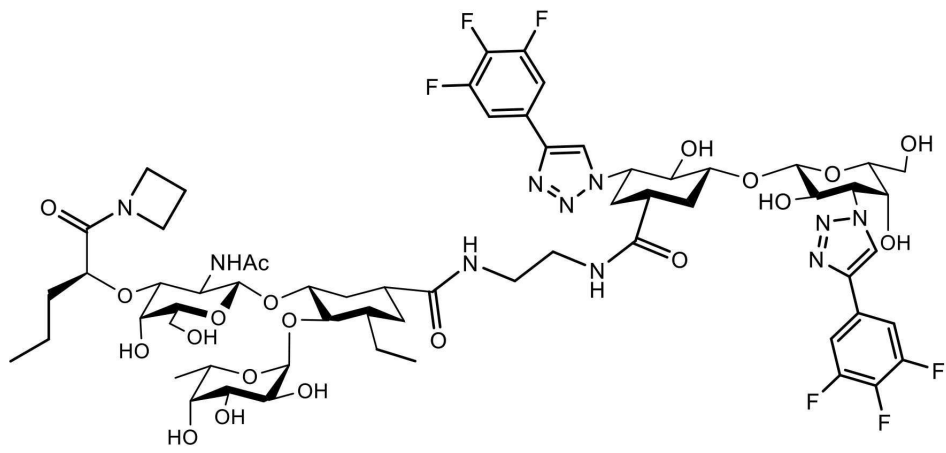
[0370]



[0371]

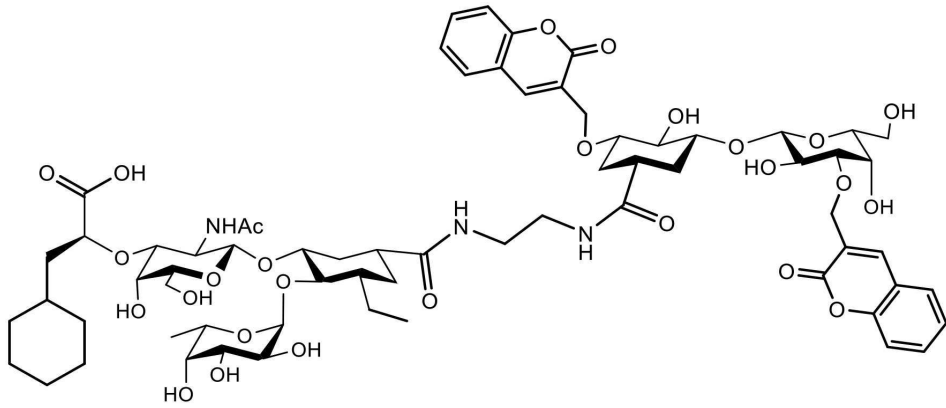


[0372]

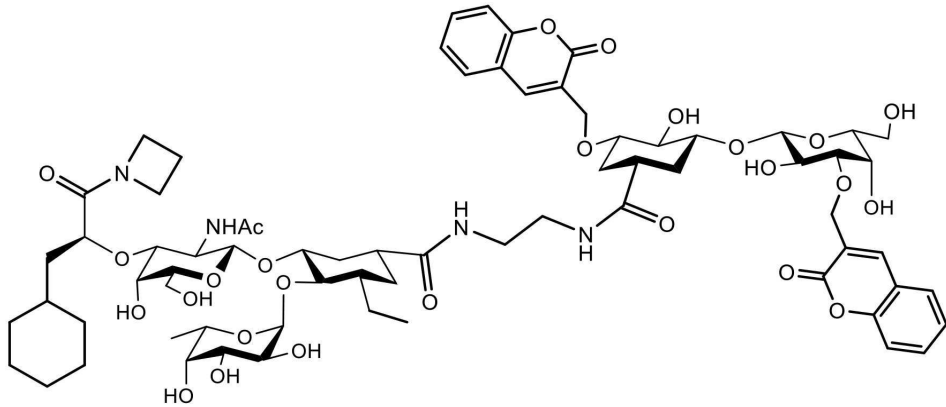


[0373]

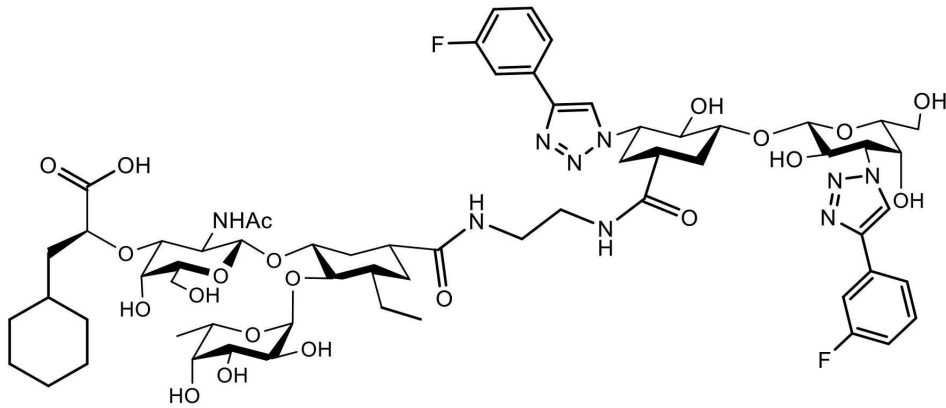
[0374] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



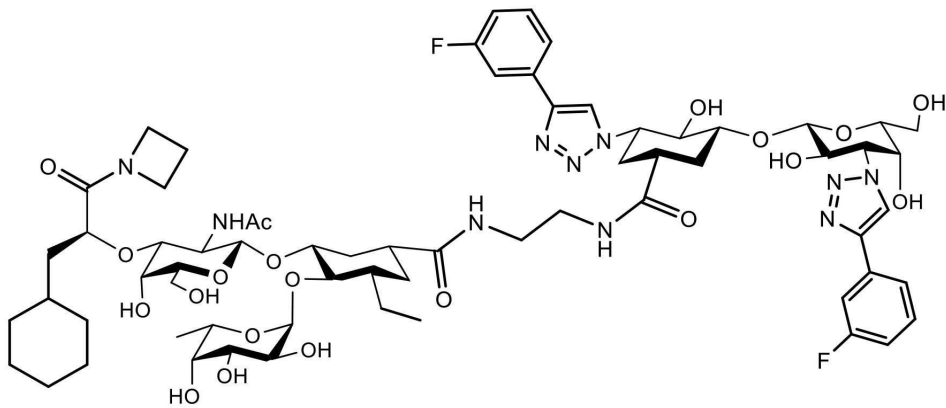
[0375]



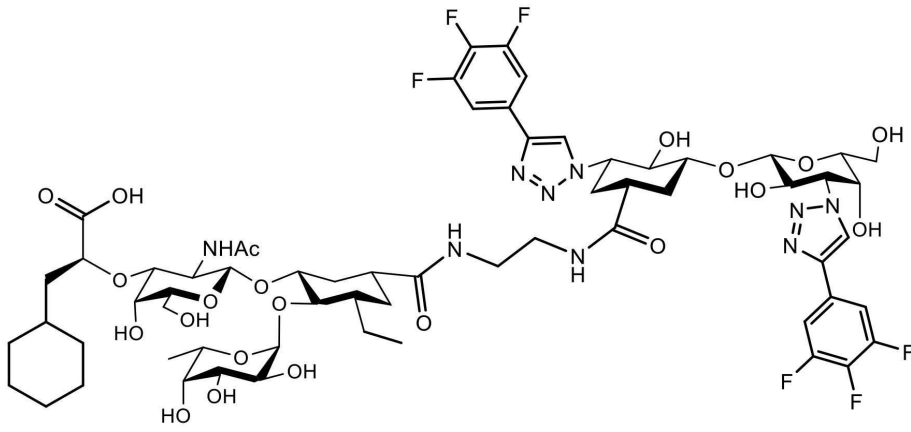
[0376]



[0377]

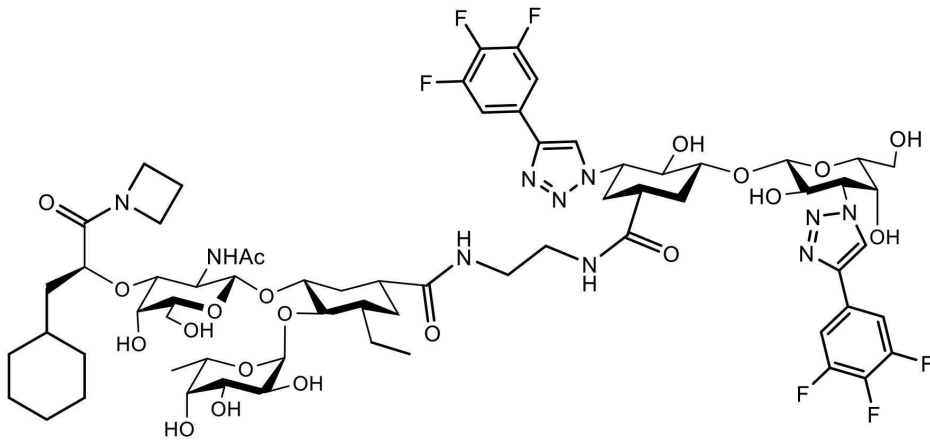


[0378]



[0379]

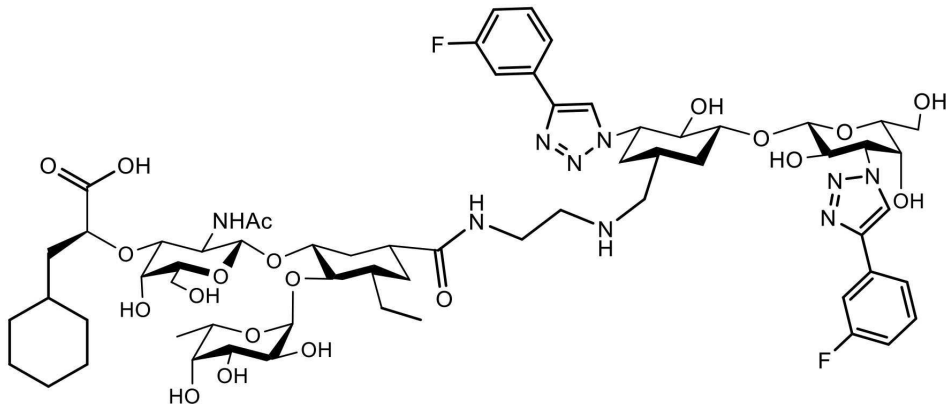
, 및



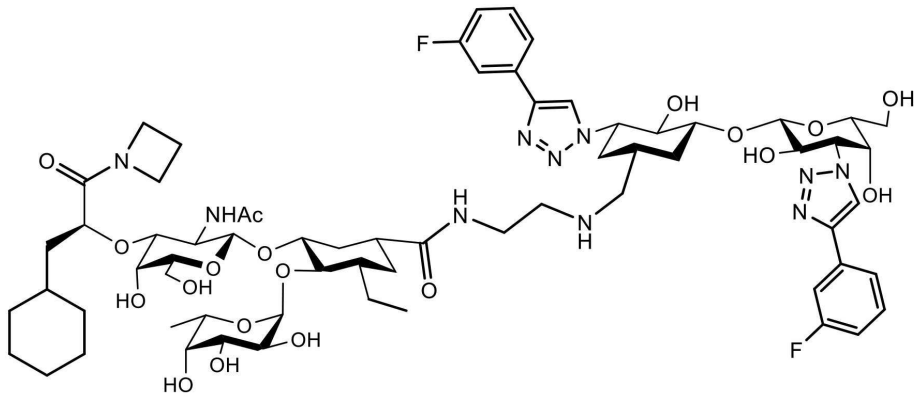
[0380]

[0381]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

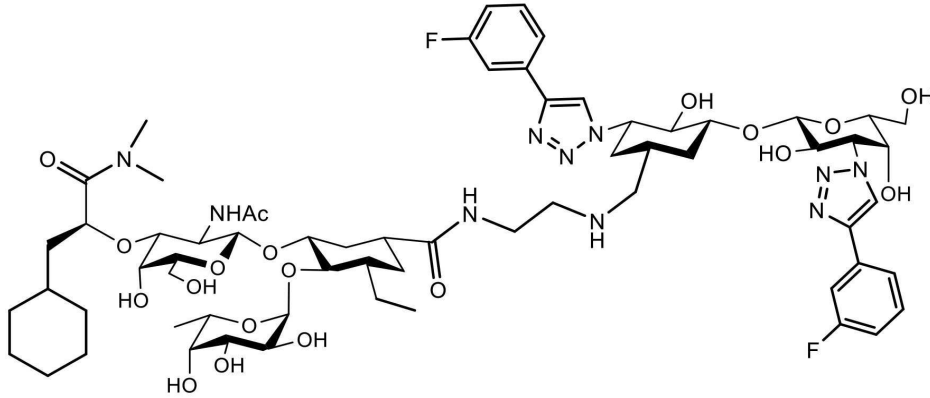


[0382]



[0383]

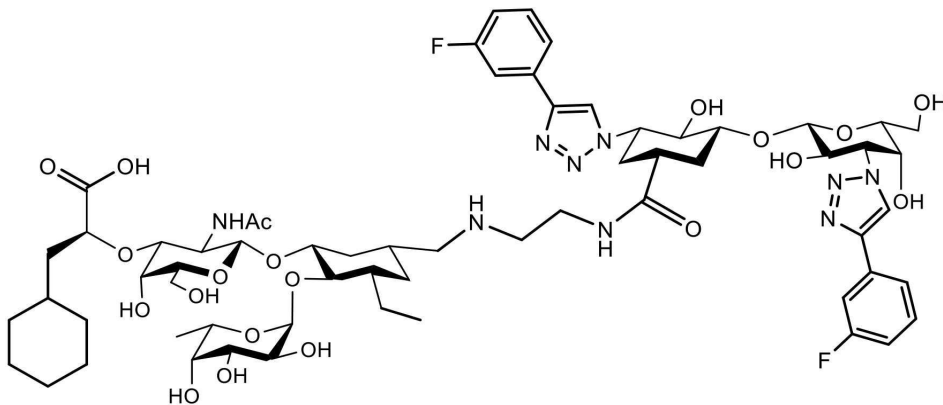
, 및



[0384]

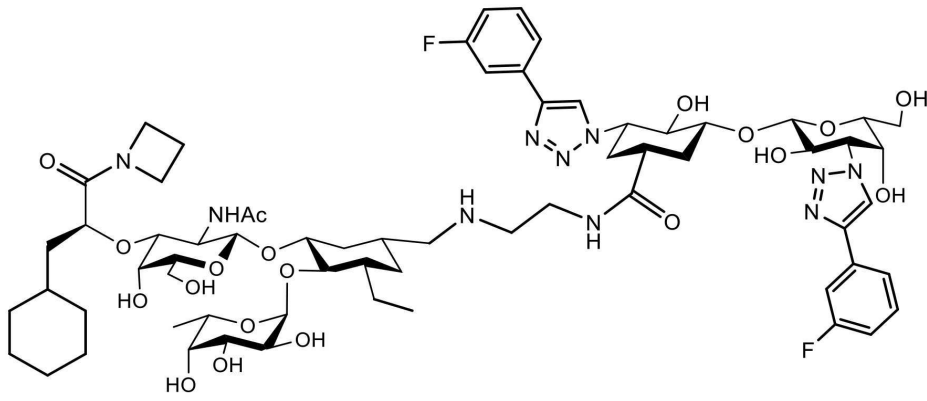
[0385]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



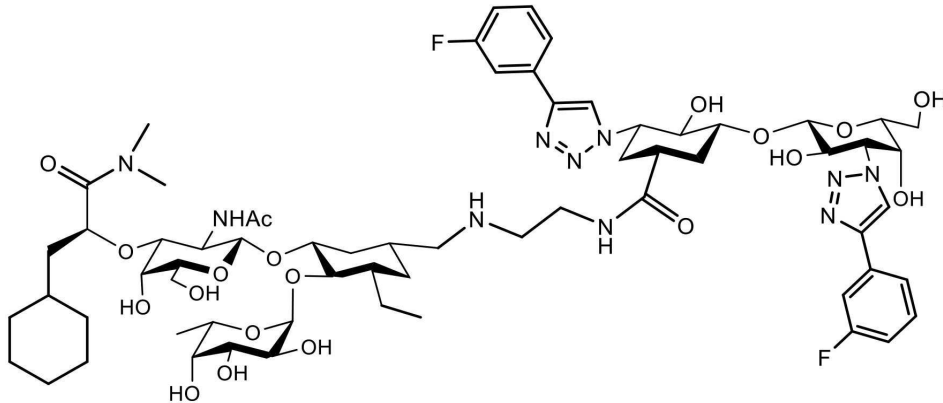
[0386]

,



[0387]

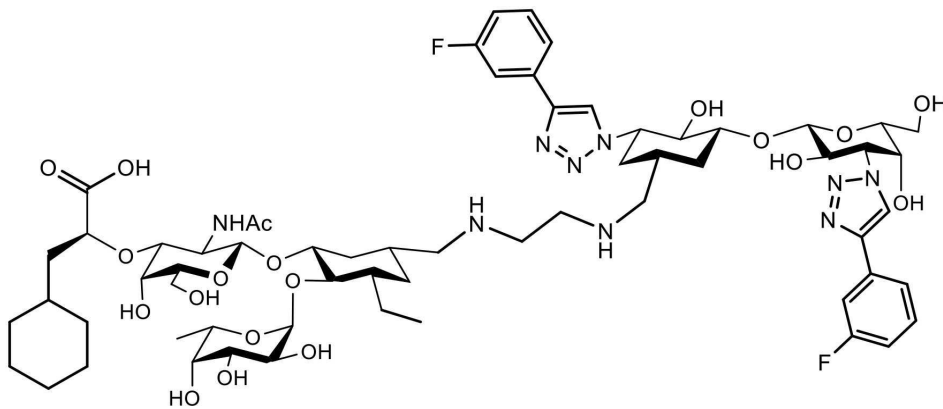
, 및



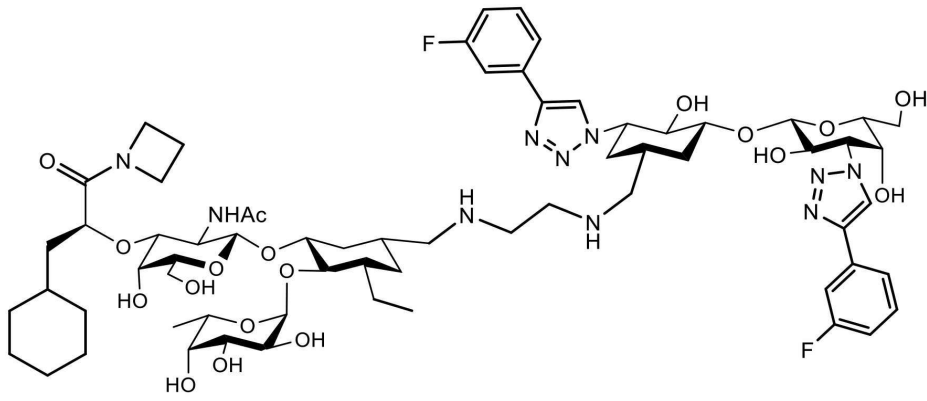
[0388]

[0389]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

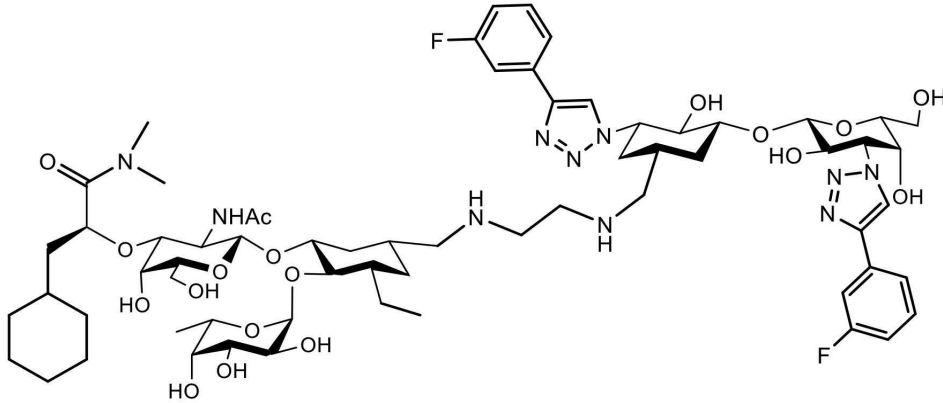


[0390]



[0391]

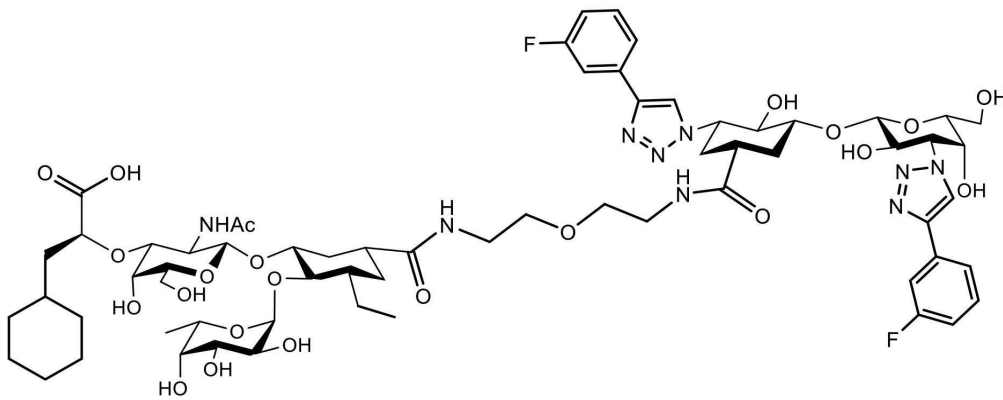
, 및



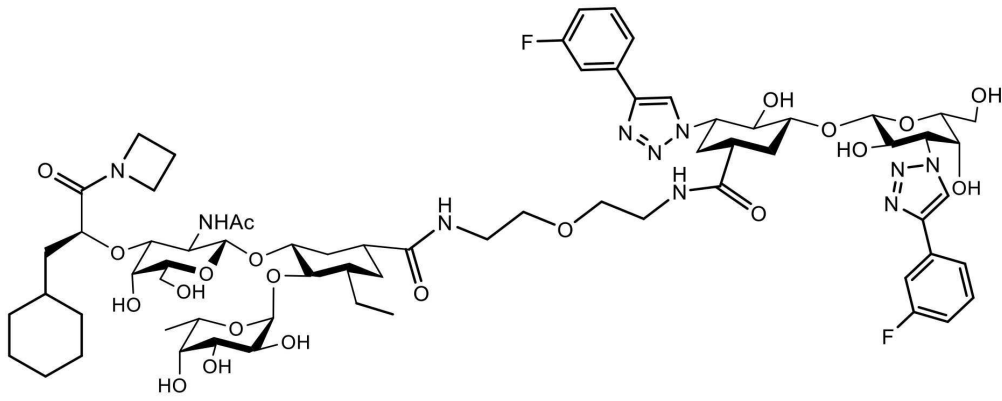
[0392]

[0393]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

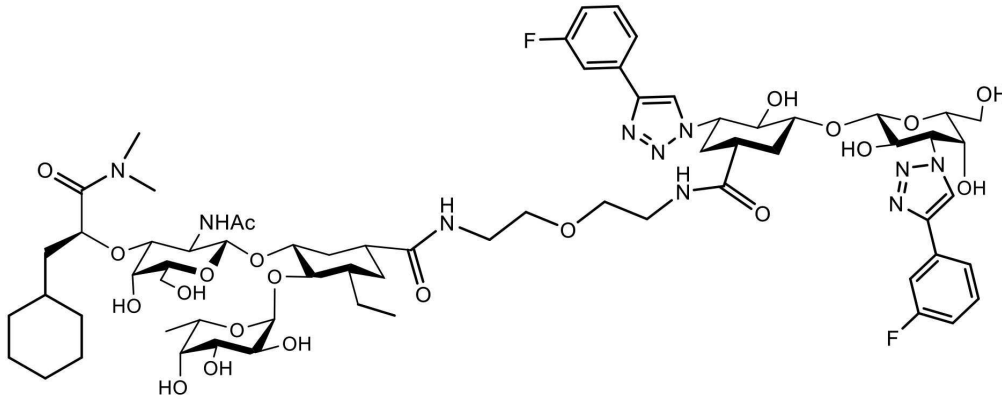


[0394]



[0395]

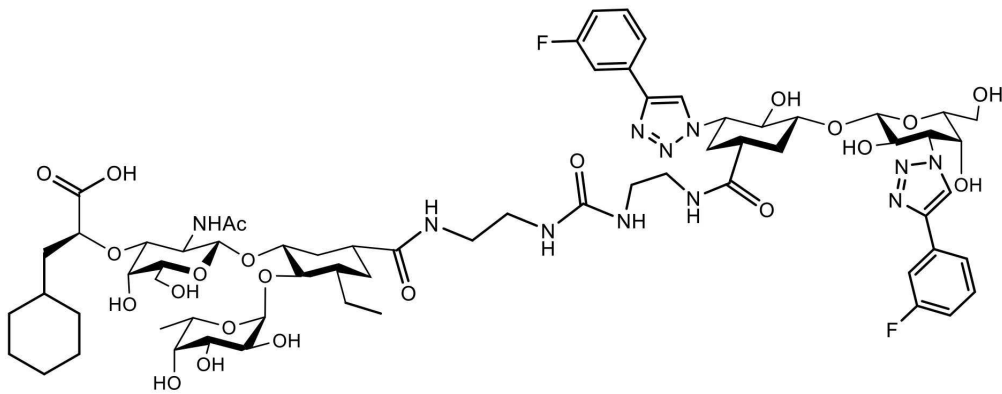
, 및



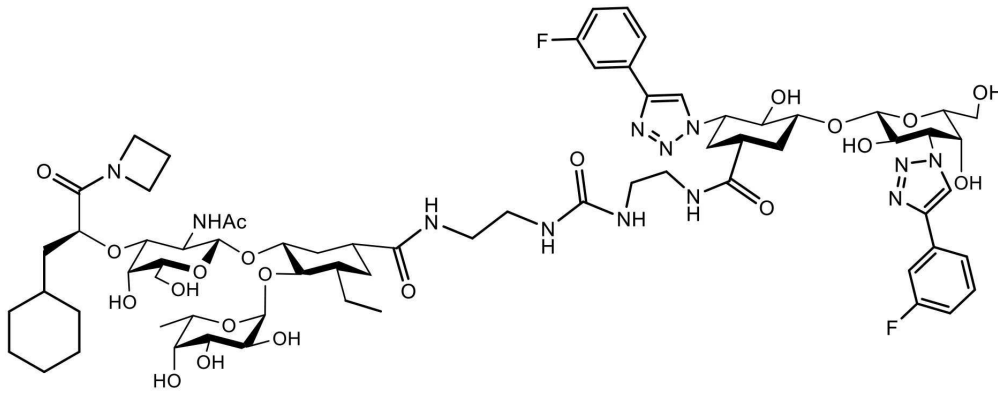
[0396]

[0397]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:

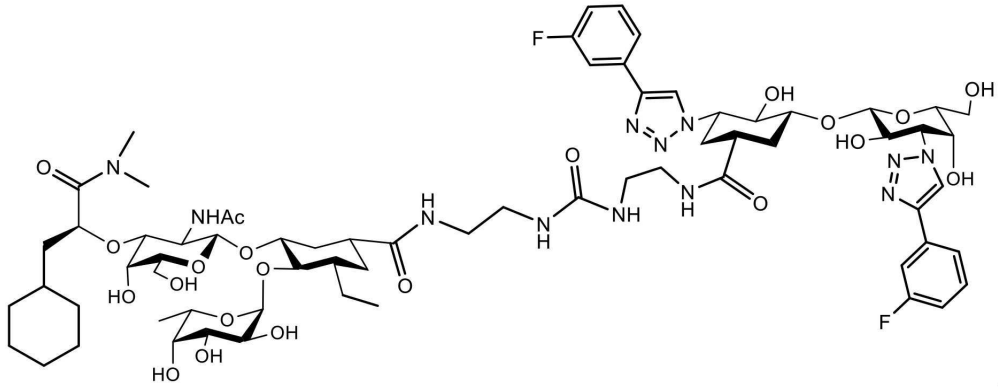


[0398]



[0399]

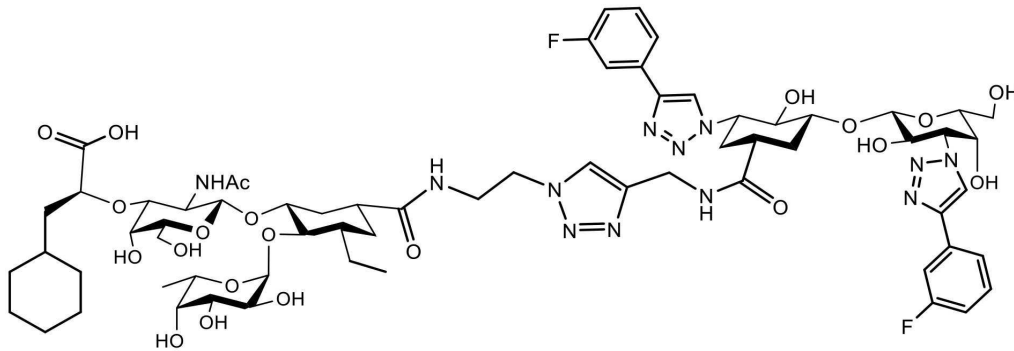
, 및



[0400]

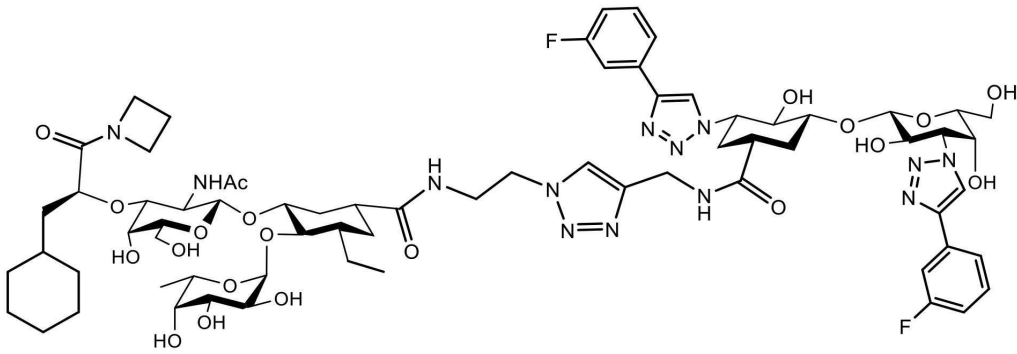
[0401]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



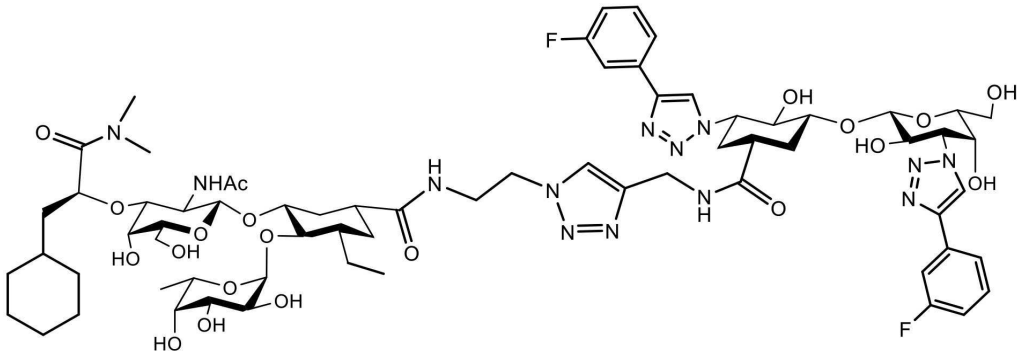
[0402]

,



[0403]

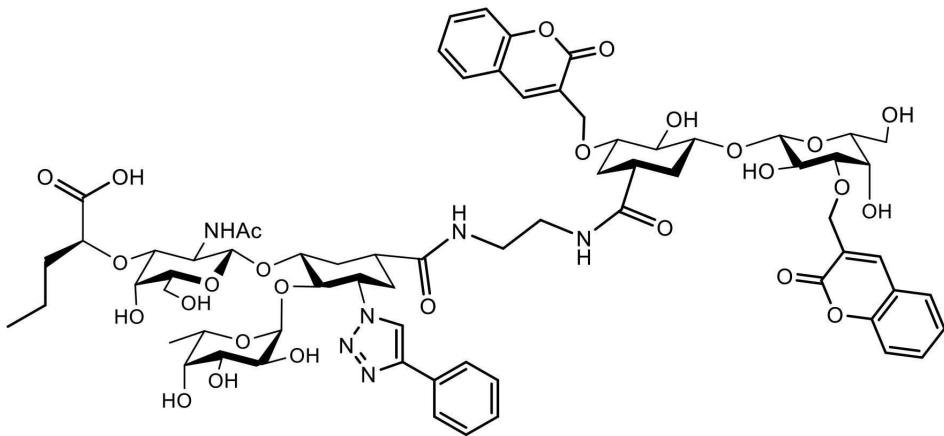
, 및



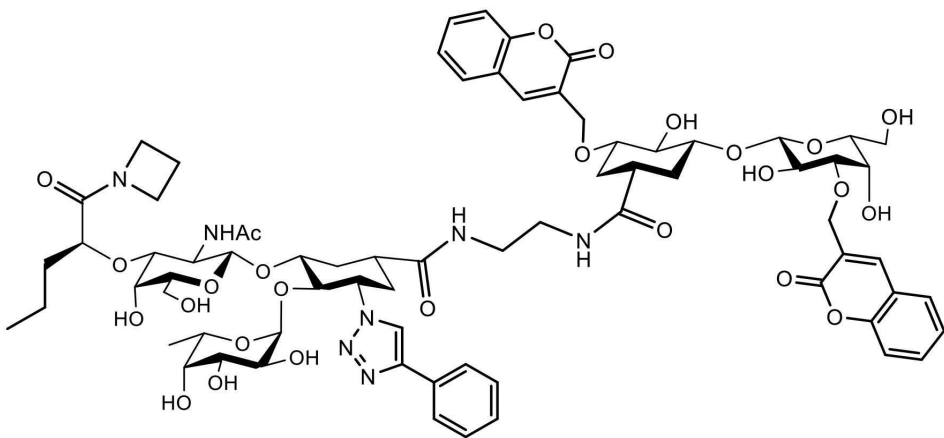
[0404]

[0405]

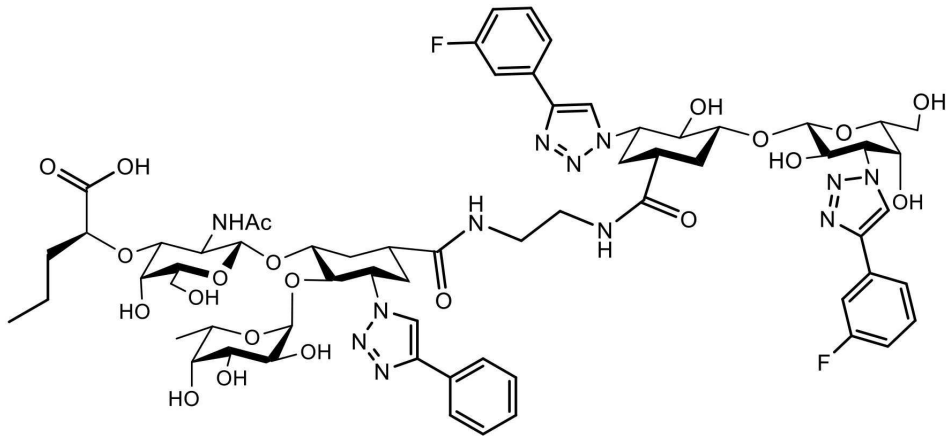
일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



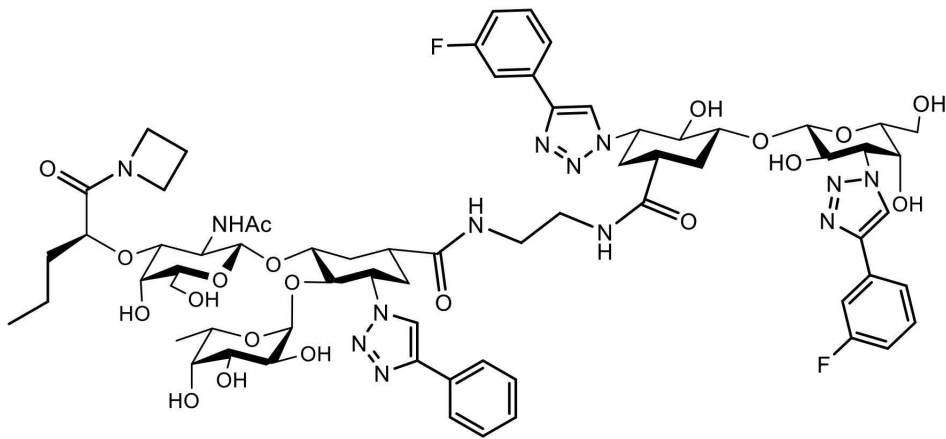
[0406]



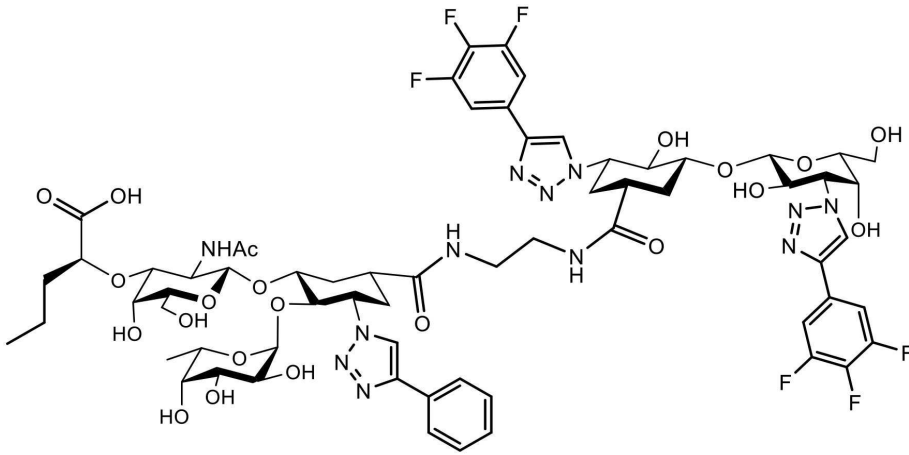
[0407]



[0408]

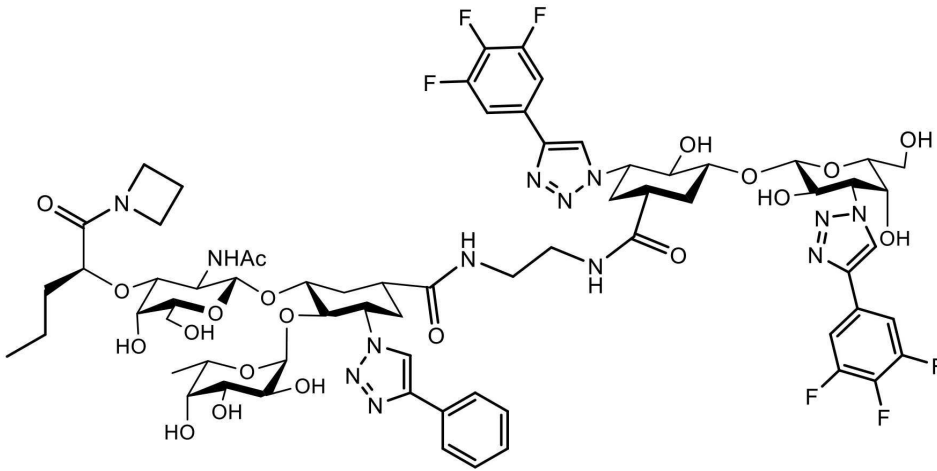


[0409]



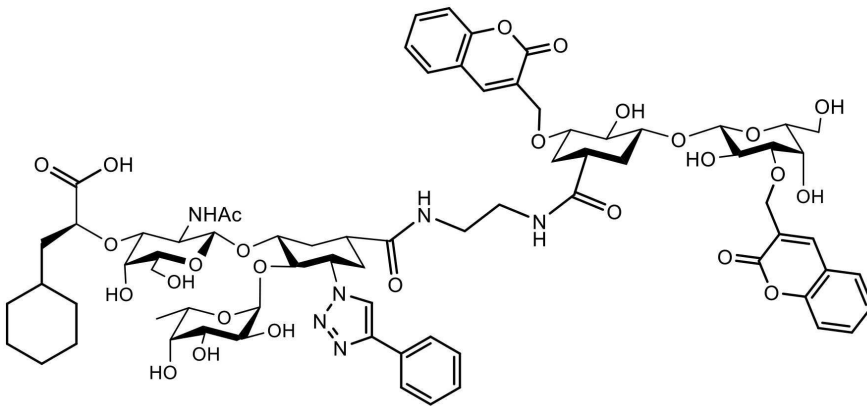
[0410]

, 및

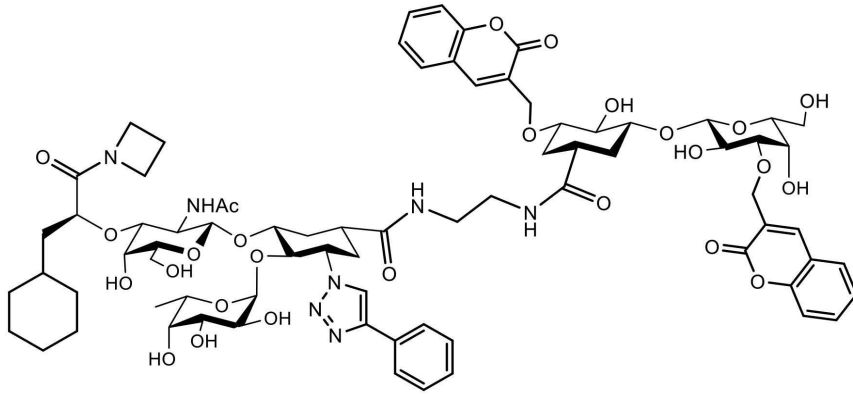


[0411]

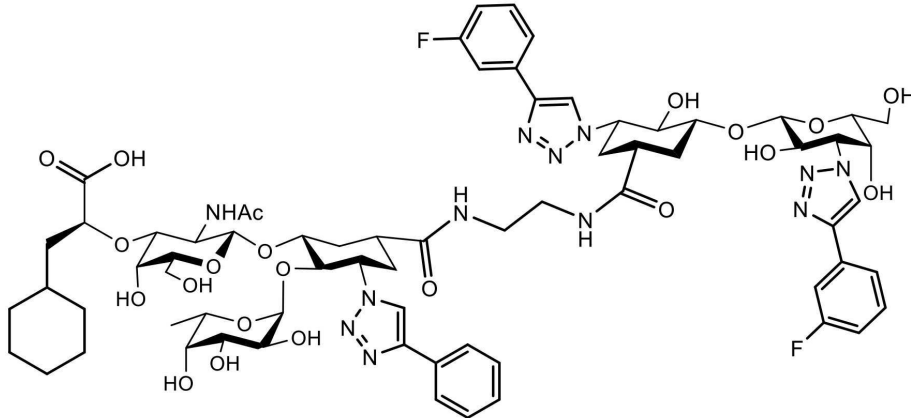
[0412] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



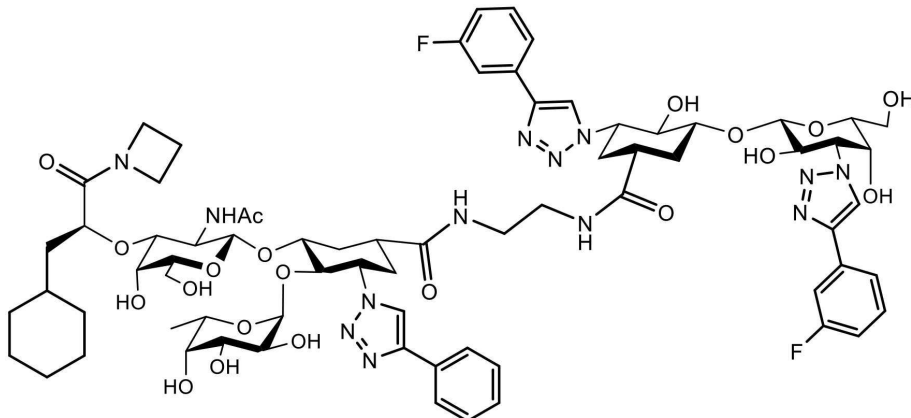
[0413]



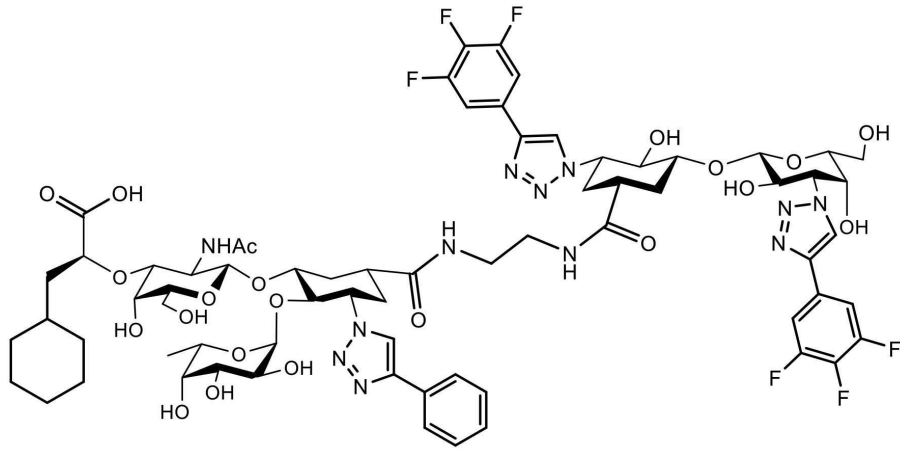
[0414]



[0415]

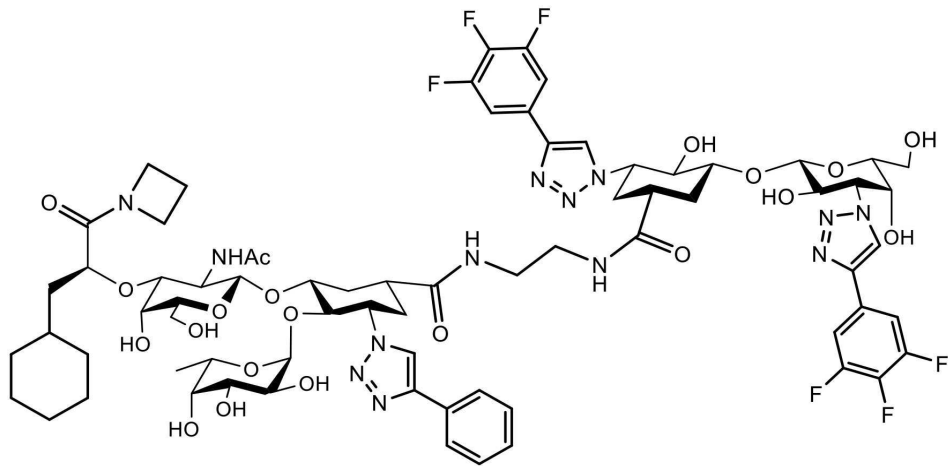


[0416]



[0417]

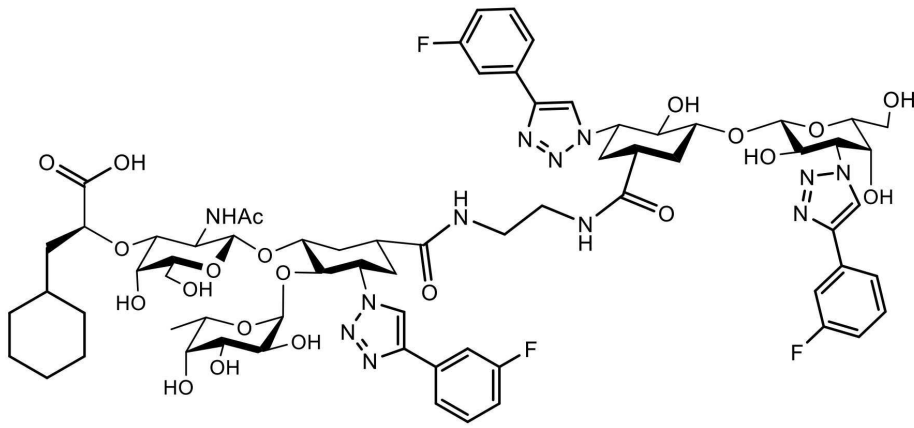
, 및



[0418]

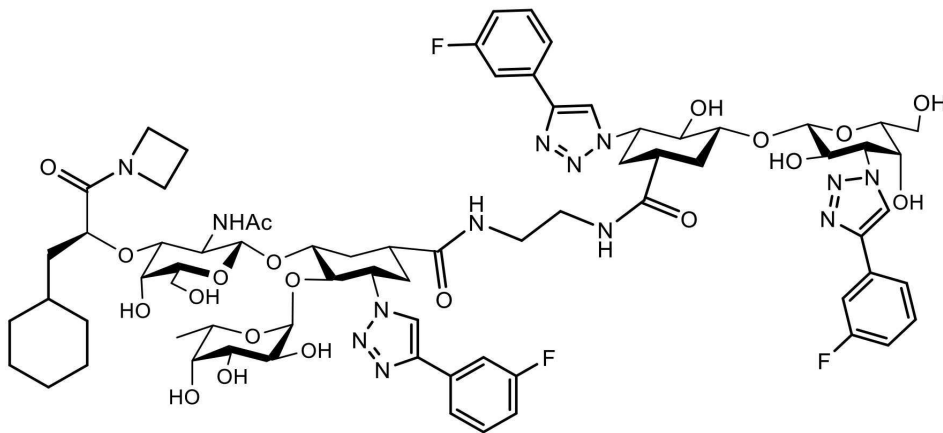
[0419]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



[0420]

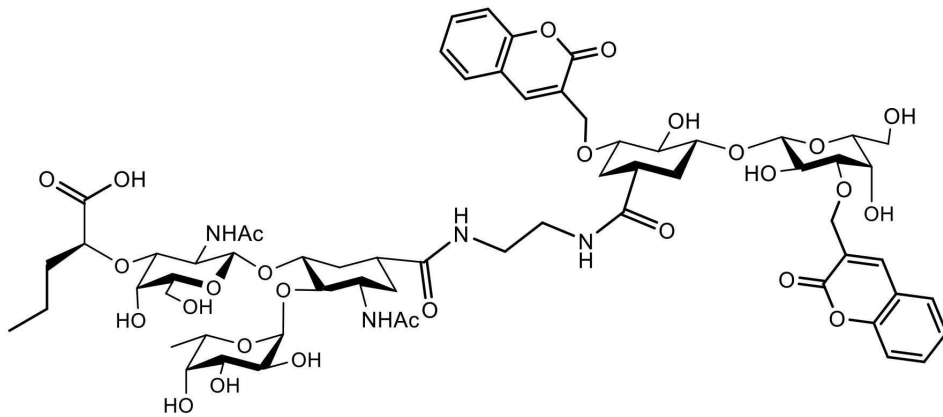
, 및



[0421]

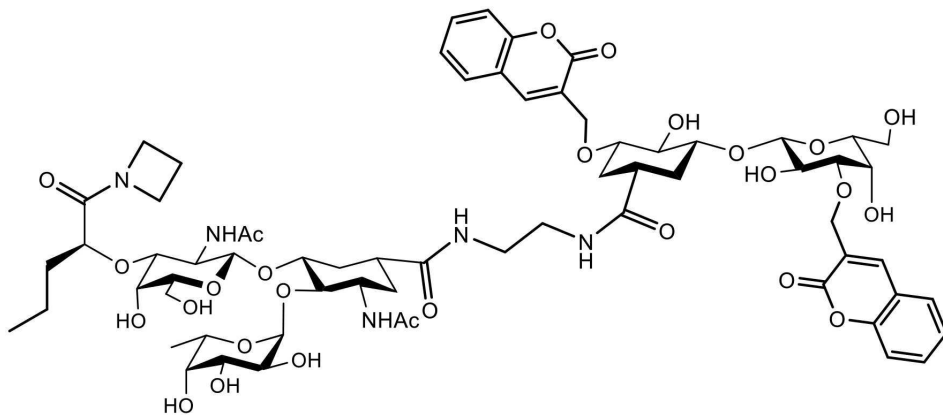
[0422]

일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



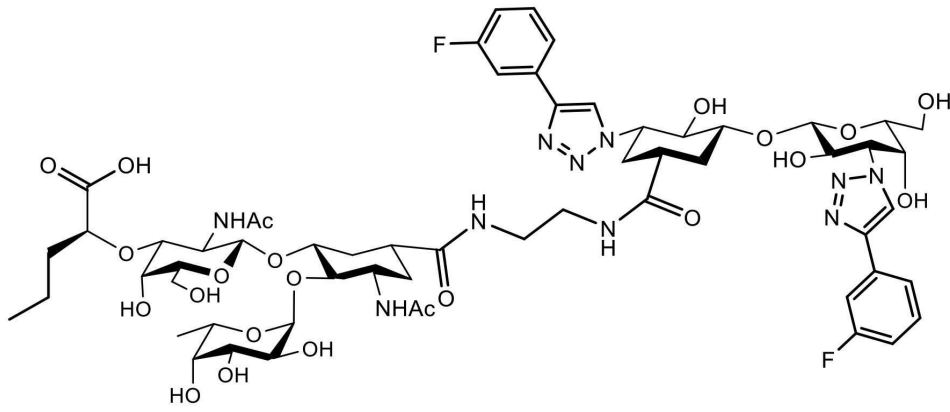
[0423]

,

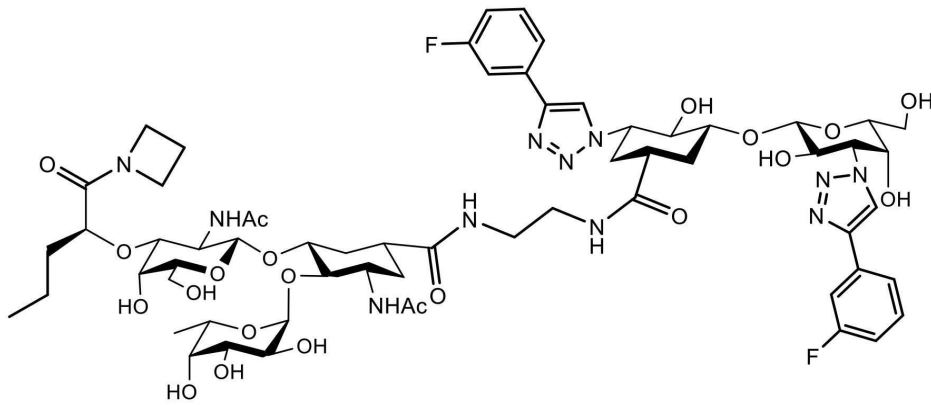


[0424]

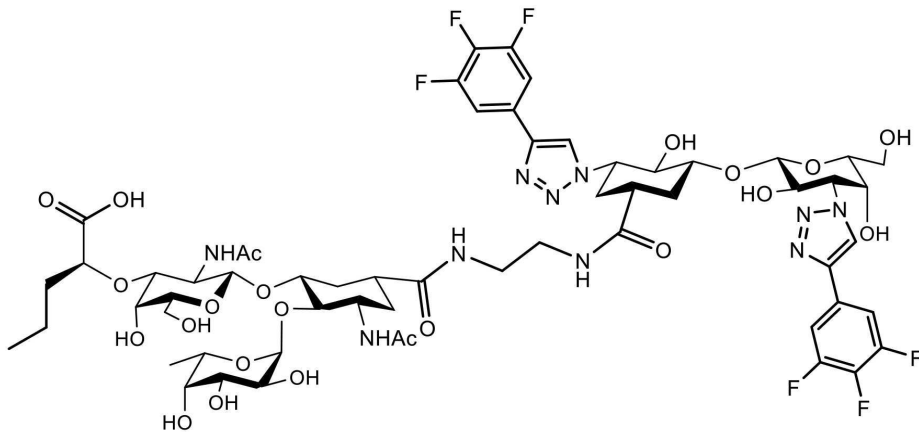
,



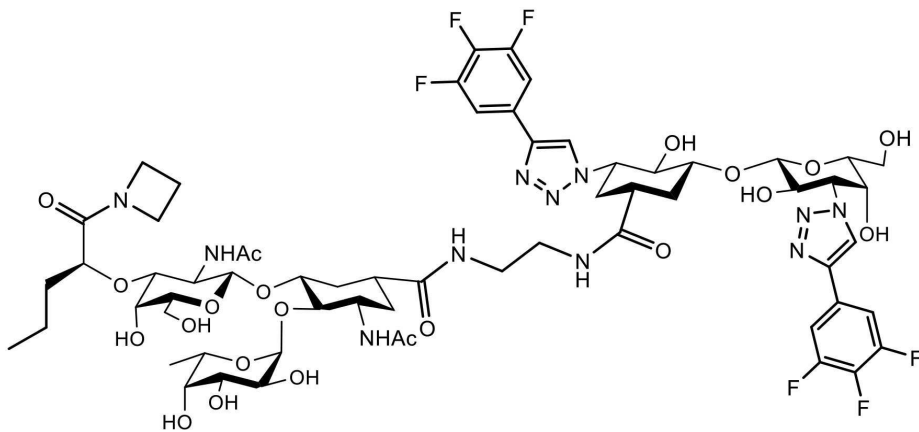
[0425]



[0426]

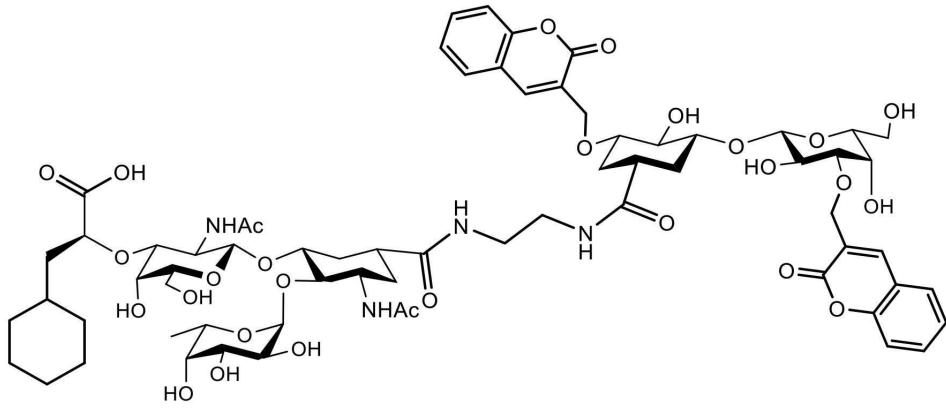


[0427]

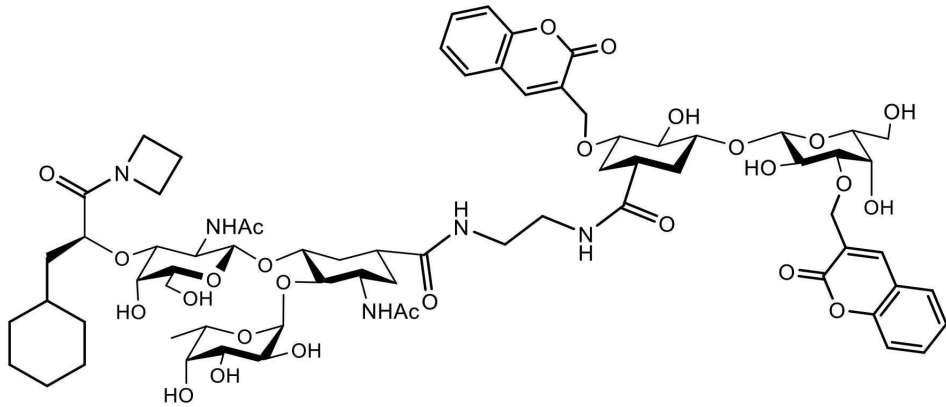


[0428]

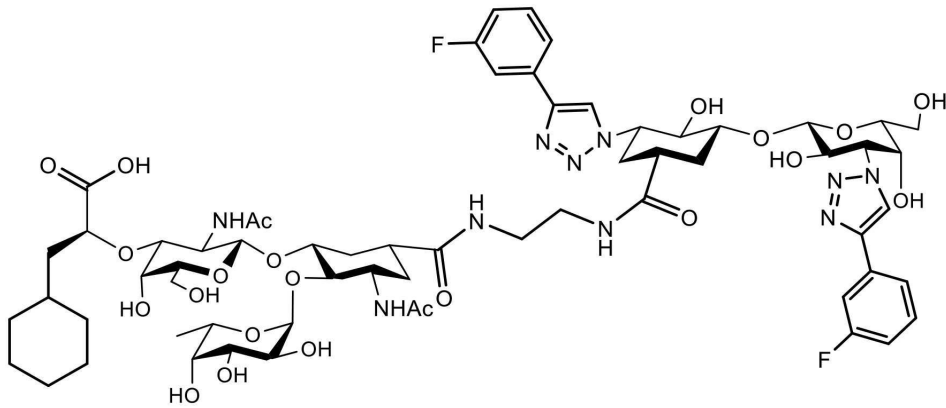
[0429] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 하기 화학식을 가진 화합물로부터 선택된다:



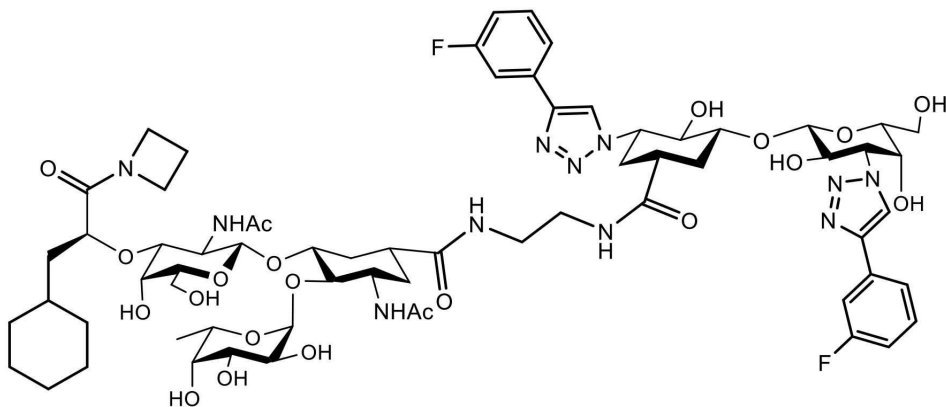
[0430]



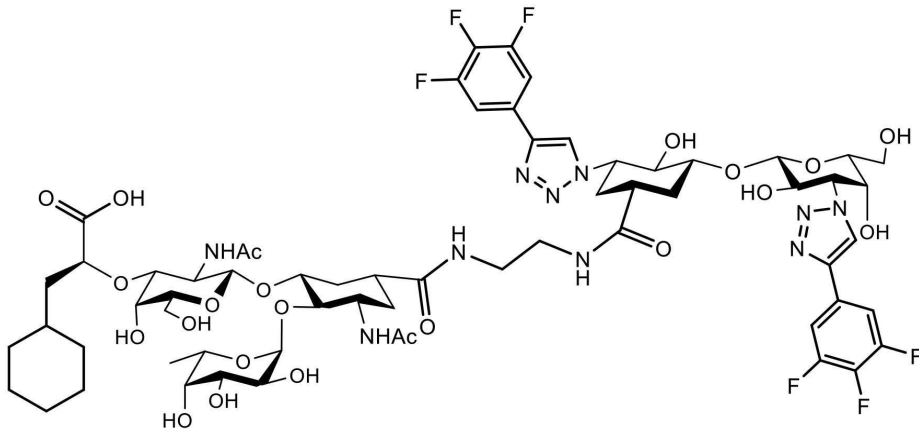
[0431]



[0432]

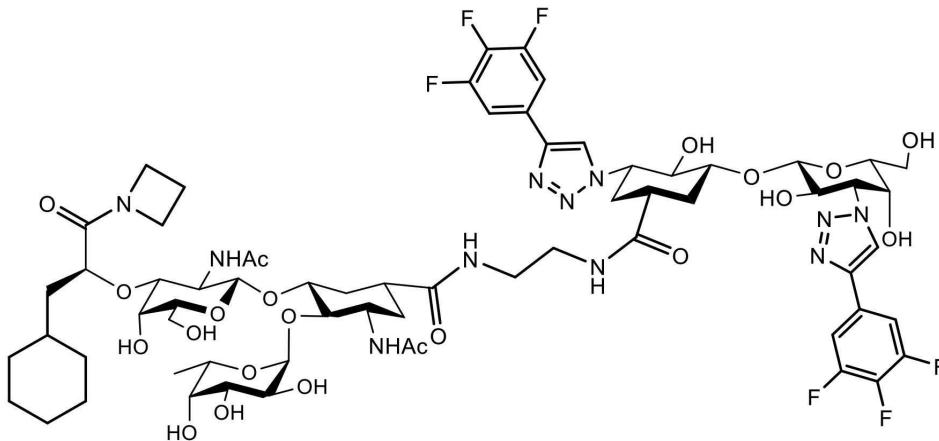


[0433]



[0434]

, 및



[0435]

[0436] 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물도 제공된다. 이러한 약학 조성물은 본원에 더 상세히 기재되어 있다. 이 화합물 및 조성물은 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0437] 일부 실시양태들에서, E-셀렉틴 매개 기능의 억제에 유용할 수 있는 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0438] 일부 실시양태들에서, 갈렉틴-3 매개 기능의 억제에 유용할 수 있는 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0439] 일부 실시양태들에서, E-셀렉틴 매개 기능 및 갈렉틴-3 매개 기능 둘 다의 억제에 유용할 수 있는 적어도 1종의 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0440] 일부 실시양태들에서, 세포의 부착 및/또는 이동이 일어나는 적어도 1종의 염증 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0441] 일부 실시양태들에서, 원형질막 당단백질 및/또는 당지질의 확산, 구획화 및/또는 세포내이입을 조절하는 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0442] 일부 실시양태들에서, T 세포의 선택, 활성화 및/또는 정지, 수용체 인산화효소(kinase) 신호전달, 및/또는 막 수용체의 기능성을 조절하는 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0443] 일부 실시양태들에서, 적어도 하나의 섬유증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물은 갈렉틴-3과 글리코실화된 리간드 사이의 격

자 형성을 억제한다.

- [0444] 일부 실시양태들에서, E-셀렉틴의 리간드를 발현하는 암 세포와, 내피 세포의 세포 표면 상에서 E-셀렉틴을 발현하는 내피 세포의 부착을 억제하는 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물이 상기 내피 세포 상의 E-셀렉틴과 상호작용하도록 상기 내피 세포를 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물과 접촉시킴으로써, 암 세포와 내피 세포의 결합을 억제하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 내피 세포는 골수에 존재한다.
- [0445] 일부 실시양태들에서, 암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 화학요법 및/또는 방사선요법과 함께(즉, 보조적 요법으로서도 지칭되는 보조 요법으로서) 투여될 수 있다.
- [0446] 화학요법 및/또는 방사선요법은 특정 암을 치료하기 위해 피험체에게 투여되는 일차 항종양 또는 항암 요법으로서 지칭될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 화학요법 약물(들) 및/또는 방사선요법에 대한 조절 줄기 세포(HSC)의 각각 화학민감성 및/또는 방사선민감성을 감소(즉, 억제, 경감)시키는 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 감소를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0447] 일부 실시양태들에서, 조절 줄기 세포의 생존을 향상시키는(즉, 촉진하는) 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 향상을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0448] 일부 실시양태들에서, 암 세포의 전이의 발생 가능성의 감소를 필요로 하는 피험체에서 암 세포(본원에서 종양 세포로서도 지칭됨)의 전이의 발생 가능성을 감소시키는 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0449] 일부 실시양태들에서, 암 세포가 원발성 부위를 떠날 수 있는 적어도 하나의 암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 원발성 부위는 예를 들면, 고형 조직(예를 들면, 유방 또는 전립선) 또는 혈류일 수 있다.
- [0450] 일부 실시양태들에서, 암 세포를 한 부위로부터 혈류 내로 이동시키고/시키거나 암 세포를 혈류에서 보유하는 것이 바람직한 적어도 하나의 암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0451] 일부 실시양태들에서, 골수로의 암 세포의 침윤의 발생 가능성을 감소시키는 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 감소를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0452] 일부 실시양태들에서, 세포를 순환 혈액 내로 방출하고 혈액에서의 상기 세포의 보유를 향상시키는 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 방출 및 향상을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 상기 방법은 방출된 세포를 수집하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 방출된 세포를 수집하는 단계는 성분채집술을 이용한다. 일부 실시양태들에서, 방출된 세포는 줄기 세포(예를 들면, 골수 전구 세포)이다. 일부 실시양태들에서, G-CSF를 개체에게 투여한다.
- [0453] 일부 실시양태들에서, 혈전증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0454] 일부 실시양태들에서, 점막염의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

- [0455] 일부 실시양태들에서, 하나의 심혈관 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0456] 일부 실시양태들에서, 죽상동맥경화증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0457] 일부 실시양태들에서, 이식된 조직의 거부를 억제하는 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 억제를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0458] 일부 실시양태들에서, 병리학적 혈관신생의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0459] 일부 실시양태들에서, 뇌전증 증후군의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0460] 일부 실시양태들에서, 신경변성 질환의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0461] 일부 실시양태들에서,  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0462] 일부 실시양태들에서, 섬유화 질환 또는 병태의 치료 및 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0463] 일부 실시양태들에서, 굴맥관 폐쇄 증후군(SOS) 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0464] 일부 실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 본원에 기재된 질환들, 장애들 및/또는 병태들 중 적어도 하나를 치료 및/또는 예방하는 데 사용할 약물의 조제 및/또는 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0465] 본 명세서에서 용어가 범위(예를 들면,  $C_{1-4}$  알킬) 또는 "내지"로서 식별될 때마다, 범위는 그 범위의 각각의 요소를 독립적으로 개시하고 포함한다. 비한정적 예로서,  $C_{1-4}$  알킬 기는 독립적으로  $C_1$  알킬 기,  $C_2$  알킬 기,  $C_3$  알킬 기 및  $C_4$  알킬 기를 포함한다. 또 다른 비한정적 예로서, "n은 0 내지 2의 정수이다"는 독립적으로 0, 1 및 2를 포함한다.
- [0466] 용어 "적어도 하나" 및 "하나 이상"은 동의어이고 하나보다 더 적지 않되, 가능하게는 더 많은, 예컨대, 1개, 2개, 3개 등을 지칭하기 위한 것이다. 예를 들면, 용어 "적어도 하나의  $C_{1-4}$  알킬 기"는 하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬 기, 예컨대, 1개의  $C_{1-4}$  알킬 기, 2개의  $C_{1-4}$  알킬 기 등을 지칭한다.
- [0467] 용어 "알킬"은 포화된 직선형, 분지형 및 환형(사이클로알킬로서도 식별됨) 일차, 이차 및 삼차 탄화수소 기를 포함한다. 알킬 기의 비한정적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, sec부틸, 이소부틸, tert부틸, 사이클로부틸, 1-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, 헥실, 이소헥실 및 사이클로헥실을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0468] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 직선형, 분지형 및 환형 탄화수소 기를 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 비공액될 수 있거나 또 다른 불포화된 기와 공액될 수 있다. 알케닐 기의 비한정적 예는

비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐 및 사이클로펜트-1-엔-1-일을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다.

- [0469] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 직선형 및 분지형 탄화수소 기를 포함한다. 알키닐 기의 삼중 결합은 비공액될 수 있거나 또 다른 불포화된 기와 공액될 수 있다. 알키닐 기의 비한정적 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0470] 용어 "아릴"은 적어도 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템 기를 포함한다. 아릴 기는 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템일 수 있다. 아릴 기의 비한정적 예는 아세안스틸렌, 아세나프틸렌, 아세페난스틸렌, 안쓰라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난스렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴 기를 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 아릴 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0471] 용어 "E-셀렉틴 길항제"와 "E-셀렉틴 억제제"는 본원에서 교환가능하게 사용되고, E-셀렉틴만의 억제제뿐만 아니라, E-셀렉틴 및 P-셀렉틴 또는 L-셀렉틴의 억제제, 및 E-셀렉틴, P-셀렉틴 및 L-셀렉틴의 억제제도 포함한다.
- [0472] 용어 "갈렉틴-3 길항제"와 "갈렉틴-3 억제제"는 본원에서 교환가능하게 사용되고, 갈렉틴-3만의 억제제뿐만 아니라, 갈렉틴-3 및 하나 이상의 다른 갈렉틴, 예컨대, 갈렉틴-1, 갈렉틴-2, 갈렉틴-4, 갈렉틴-5, 갈렉틴-6, 갈렉틴-7, 갈렉틴-8, 갈렉틴-9, 갈렉틴-10, 갈렉틴-11 및 갈렉틴-12의 억제제도 포함한다.
- [0473] 용어 "당모방체"는 전체적으로 탄화수소가 아닌 화합물을 생성하도록 적어도 하나의 치환기가 대체되어 있거나 적어도 하나의 고리가 변형되어(예를 들면, 고리 산소를 탄소로 치환되어) 있는 임의의 천연 생성 또는 비천연 생성 탄화수소 화합물을 포함한다.
- [0474] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.
- [0475] 용어 "할로알킬"은 본원에서 정의된 적어도 하나의 할로젠으로 치환된, 본원에서 정의된 알킬 기를 포함한다. 할로알킬 기의 비한정적 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필 및 1,2-디브로모에틸을 포함한다. "플루오로알킬"은 적어도 하나의 할로젠이 플루오로인 할로알킬이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 할로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0476] 용어 "할로알케닐"은 본원에서 정의된 적어도 하나의 할로젠으로 치환된, 본원에서 정의된 알케닐 기를 포함한다. 할로알케닐 기의 비한정적 예는 플루오로에테닐, 1,2-디플루오로에테닐, 3-브로모-2-플루오로프로페닐 및 1,2-디브로모에테닐을 포함한다. "플루오로알케닐"은 적어도 하나의 플루오로 기로 치환된 할로알케닐이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 할로알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0477] 용어 "할로알키닐"은 본원에서 정의된 적어도 하나의 할로젠으로 치환된, 본원에서 정의된 알키닐 기를 포함한다. 비한정적 예는 플루오로에티닐, 1,2-디플루오로에티닐, 3-브로모-2-플루오로프로피닐 및 1,2-디브로모에티닐을 포함한다. "플루오로알키닐"은 적어도 하나의 할로젠이 플루오로인 할로알키닐이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 할로알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0478] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환형 고리"는 2개 내지 23개의 고리 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 8개의 고리 헤테로원자(들)을 포함하는 3원 내지 24원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 비방향족 고리 기를 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 헤테로사이클릴 기는 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있는 일환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 기에서 임의의 질소, 탄소 또는 황 원자(들)는 임의로 산화될 수 있고; 헤테로사이클릴 기에서 임의의 질소 원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로환형 고리의 비한정적 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 본 명세서

에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 헤테로사이클릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0479] 용어 "헤테로아릴"은 1개 내지 13개의 고리 탄소 원자, 및 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 고리 헤테로원자(들), 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리 기를 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 헤테로아릴 기는 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 일환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사차화될 수 있다. 비한정적 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피라다지닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되어 있지 않은 한, 헤테로아릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0480] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 산 부가 염 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 비한정적 예는 염화물, 브롬화물, 황산염, 질산염, 인산염, 설펜산염, 메탄 설펜산염, 포름산염, 주석산염, 말레산염, 구연산염, 벤조산염, 살리실산염 및 아스코르브산염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 비한정적 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄(치환된 및 비치환된), 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들면, 약학 분야에서 잘 공지된 표준 절차를 이용함으로써 취득될 수 있다.

[0481] 용어 "프로드러그"는 예를 들면, 생리학적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 포함한다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 약학적으로 허용되는, 본원에 기재된 화합물의 대사 전구체를 포함한다. 프로드러그의 논의는 예를 들면, 문헌(Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14) 및 문헌(Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에서 발견될 수 있다. 용어 "프로드러그"는 이러한 프로드러그가 피험체에게 투여될 때 생체내에서 본원에 기재된 활성 화합물(들)을 방출하는 공유결합된 담체도 포함한다. 프로드러그의 비한정적 예는 본원에 기재된 화합물의 하이드록시, 카르복시, 머캡토 및 아미노 작용기의 에스테르 및 아마이드 유도체를 포함한다.

[0482] 용어 "치환된"은 상기 기들 중 임의의 기에서 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 원자, 예를 들면, 할로겐 원자, 예컨대, F, Cl, Br 및 I; 하이드록실 기, 알콕시 기 및 에스테르 기와 같은 기에서 산소 원자; 티올 기, 티오알킬 기, 설펜 기, 설펜닐 기 및 설펜사이드 기와 같은 기에서 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-산화물, 이미드 및 엔아민과 같은 기에서 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기 및 트리아릴실릴 기와 같은 기에서 규소 원자; 및 다양한 다른 기들에서 헤테로원자로 대체되는 상황을 포함한다. "치환된"은 상기 기들 중 임의의 기에서 적어도 하나의 수소 원자가 헤테로원자, 예컨대, 옥소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기에서 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존 및 니트릴과 같은 기에서 질소에의 고차 결합(예를 들면, 이중 또는 삼중 결합)으로 대체되는 상황도 포함한다.

[0483] 본 개시는 화합물의 모든 가능한 기하 이성질체들, 예를 들면, *Z* 및 *E* 이성질체들(*시스* 및 *트랜스* 이성질체)뿐만 아니라, 화합물의 모든 가능한 광학 이성질체들, 예를 들면, 부분입체이성질체들 및 거울상이성질체들도 그의 범위 내에 포함한다. 나아가, 본 개시는 개별 이성질체들 및 이들의 임의의 혼합물, 예를 들면, 라세미체 혼합물 둘 다를 그의 범위 내에 포함한다. 개별 이성질체는 출발 물질의 상응하는 이성질체 형태를 사용함으로써 취득될 수 있거나, 통상적인 분리 방법에 따라 최종 화합물의 제조 후 분리될 수 있다. 광학 이성질체들, 예를 들면, 거울상이성질체들을 이들의 혼합물로부터 분리하기 위해 통상적인 분리 방법, 예를 들면, 분획 결정을 이용할 수 있다.

[0484] 본 개시는 모든 가능한 호변이성질체들을 그의 범위 내에 포함한다. 나아가, 본 개시는 개별 호변이성질체들 및

이들의 임의의 혼합물 둘 다를 그의 범위 내에 포함한다.

- [0485] 화학식 (I)의 화합물은 도 4 및 8에 표시된 바와 같이 제조될 수 있다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자는 유사한 방법으로 이 화합물을 제조할 수 있거나, 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 다른 방법들을 조합함으로써 이 화합물을 제조할 수 있다는 것이 이해된다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자는 적절한 출발 성분들을 사용하거나 필요할 때 합성의 파라미터를 변형시킴으로써 본원에 구체적으로 예시되지 않은 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조할 수 있다는 것도 이해된다(예를 들면, 도 9 내지 16 참조). 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 알파 에이사(Alfa Aesar), 메이브리지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI 및 플루오로캠(Fluorochem) USA 등과 같은 공급원들로부터 입수될 수 있고/있거나, 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 참고자료(예를 들면, 문헌(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) 참조)에 따라 합성될 수 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다
- [0486] 당분야에서 숙련된 자는 비록 구체적으로 기재되어 있지 않을지라도 본원에 기재된 공정에서 중간체 화합물의 작용기가 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다는 것도 인식할 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 머캡토 및 카르복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예를 들면, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 *t*-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 머캡토에 적합한 보호기는 -C(O)R"(이 때 R"은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬일), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 카르복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 보호기는 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있고 표준 기법에 따라 본원에 기재된 바와 같이 추가될 수 있거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌(Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley)에 상세히 기재되어 있다. 당분야에서 숙련된 자가 인식할 바와 같이, 보호기는 중합체 수지, 예컨대, 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수도 있다.
- [0487] 본원에 기재된 반응물과 유사한 반응물은 대다수의 공공 도서관들 및 대학 도서관들에서 입수될 수 있는, 미국 화학 학회의 화학 초록 서비스(American Chemical Society)에 의해 제작된 공지된 화학물질 목록을 통해 확인될 수 있을 뿐만 아니라 온라인 데이터베이스(더 상세한 정보에 대해서는 워싱턴 디씨 소재의 미국 화학 학회와 접촉할 수 있음)를 통해서도 확인될 수 있다. 공지되어 있으나 카탈로그에서 상업적으로 입수될 수 없는 화학물질은 주문제작 화학 합성 회사들에 의해 제조될 수 있는데, 이 회사들 중 많은 표준 화학물질 공급 회사들(예를 들면, 상기 나열된 회사들)이 주문제작 합성 서비스를 제공한다. 본 개시의 약학 염의 제조 및 선택을 위한 참고문헌은 문헌(P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts," Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)이다.
- [0488] 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 방법은 다양한 참고 도서들, 논문들 및 데이터베이스를 통해 확인될 수 있다. 본 개시의 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문을 언급하는 적합한 참고 도서 및 논문은 예를 들면, 문헌("Synthetic Organic Chemistry," John Wiley & Sons, Inc., New York); 문헌(S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983); 문헌(H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972); 문헌(T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992); 문헌(J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4th Ed., WileyInterscience, New York, 1992)을 포함한다. 본 개시의 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나, 제조를 기술하는 논문을 언급하는 추가 적합한 참고 도서 및 논문은 예를 들면, 문헌(Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3527-29074-5); 문헌(Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5); 문헌(Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4); 문헌(March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2); 문헌(Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1); 문헌(Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9); 문헌(Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8);

문헌(Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0); 문헌(Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2); 문헌("Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes); 문헌("Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes); 및 문헌("Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes)을 포함한다.

[0489] 본원에 기재된 화합물의 생물학적 활성은 예를 들면, 당분야에서 관용적으로 실시되고 본원 또는 당분야에 기재되어 있는 적어도 하나의 시험관내 및/또는 생체내 연구를 수행함으로써 측정될 수 있다. 시험관내 어세이는 결합 어세이, 면역어세이, 경쟁 결합 어세이 및 세포 기반 활성 어세이를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0490] 억제 어세이는 E-셀렉틴의 길항제에 대해 스크리닝하는 데 이용될 수 있다. 예를 들면, 어세이를 수행하여, 본원에 기재된 화합물이 E-셀렉틴과  $sLe^a$  또는  $sLe^x$ 의 상호작용을 억제하는(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의미한 방식으로 감소시키거나, 차단하거나, 경감시키거나 방해하는) 능력을 특징규명할 수 있다. 억제 어세이는  $IC_{50}$  값의 측정을 가능하게 하는 경쟁 결합 어세이일 수 있다. 예를 들면, E-셀렉틴/Ig 키메라를 매트릭스(예를 들면, 중합체, 예컨대, 폴리스티렌으로부터 만들어질 수 있는 다중웰 플레이트; 시험관 등) 상에 고정시킬 수 있고; 비특이적 결합을 감소시키는 조성물(예를 들면, 탈지 분유 또는 소 혈청 알부민, 또는 당분야에서 숙련된 자에 의해 관용적으로 사용되는 다른 차단 완충제를 포함하는 조성물)을 첨가할 수 있고;  $sLe^a$ 가 고정된 E-셀렉틴에 결합하게 하기에 충분한 조건 하에서 충분한 시간 동안 레포터 기를 포함하는  $sLe^a$ 의 존재 하에서 고정된 E-셀렉틴을 후보 화합물과 접촉시킬 수 있고; 고정된 E-셀렉틴을 세척할 수 있고; 고정된 E-셀렉틴에 결합된  $sLe^a$ 의 양을 검출할 수 있다. 이러한 단계들의 변경은 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 관용적으로 달성될 수 있다.

[0491] 억제 어세이는 갈렉틴-3의 길항제에 대해 스크리닝하는 데 이용될 수 있다. 예를 들면, 어세이를 수행하여, 본원에 기재된 화합물이 갈렉틴-3과 Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 탄수화물 구조의 상호작용을 억제하는 능력을 특징규명할 수 있다. 억제 어세이는  $IC_{50}$  값의 측정을 가능하게 하는 경쟁 결합 어세이일 수 있다. 예를 들면, Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 중합체를 매트릭스 상에 고정시킬 수 있고; 비특이적 결합을 감소시키는 조성물을 첨가할 수 있고; 갈렉틴-3이 고정된 Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 중합체에 결합하게 하기에 충분한 조건 하에서 충분한 시간 동안 갈렉틴-3 기의 존재 하에서 고정된 Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 중합체를 후보 화합물과 접촉시킬 수 있고; 고정된 Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 중합체를 세척할 수 있고; 고정된 Gal  $\beta$ 1-3GlcNAc 중합체에 결합된 갈렉틴-3의 양을 검출할 수 있다. 이러한 단계들의 변경은 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 관용적으로 달성될 수 있다.

[0492] 당분야에서 통상의 기술을 가진 자가 알고 있고/있거나 용이하게 확인될 수 있는, 특정 어세이를 위한 조건은 온도, 완충제(염, 양이온, 배지를 포함함), 및 어세이에서 사용된 임의의 세포의 온전성을 유지하는 다른 성분 및 화합물을 포함한다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자는 적절한 대조군이 디자인될 수 있고 본원에 기재된 시험관내 방법 및 생체내 방법을 수행할 때 포함될 수 있다는 것도 용이하게 인식한다.

[0493] 본원 및 당분야에 기재되어 있는 적어도 하나의 어세이 및 기법에 의해 특징규명되는 화합물의 공급원은 화합물로 치료받는 피험체로부터 수득된 생물학적 샘플일 수 있다. 어세이에서 사용될 수 있는 세포는 생물학적 샘플 내에 제공될 수도 있다. "생물학적 샘플"은 피험체로부터의 샘플을 포함할 수 있고, 혈액 샘플(이로부터 혈청 또는 혈장이 준비될 수 있음), 생검 표본, 하나 이상의 체액(예를 들면, 폐 세척액, 복수, 점막 세척액, 활액, 소변), 골수, 림프절, 조직 이식물, 장기 배양물, 또는 피험체 또는 생물학적 공급원으로부터의 임의의 다른 조직 또는 세포 표본일 수 있다. 생물학적 샘플은 형태학적 무결성 또는 물리적 상태가 예를 들면, 해부, 해리, 가용화, 분획화, 균질화, 생화학적 또는 화학적 추출, 분쇄, 동결건조, 초음파처리, 또는 피험체 또는 생물학적 공급원으로부터 유래한 샘플을 프로세싱하기 위한 임의의 다른 수단에 의해 파괴되어 있는 조직 또는 세포 표본도 포함할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 피험체 또는 생물학적 공급원은 인간 또는 비인간 동물, 일차 세포 배양물(예를 들면, 면역 세포), 또는 염색체 내로 삽입된 재조합 핵산 서열 또는 에피솜성 재조합 핵산 서열을 함유할 수 있는 유전적으로 조작된 세포주, 불멸화된 또는 불멸화될 수 있는 세포주, 체세포 하이브리드 세포주, 분화된 또는 분화될 수 있는 세포주, 형질전환된 세포주 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는 배양 적용된 세포주일 수 있다.

[0494] 본원에 기재된 바와 같이, E-셀렉틴 및/또는 갈렉틴-3 길항제를 특징규명하는 방법은 동물 모델 연구를 포함한다

다. 당분야에서 사용된 액상 암을 위한 동물 모델의 비한정적 예는 다발성 골수종(예를 들면, 문헌(DeWeerd, Nature 480:S38-S39 (15 December 2011) doi:10.1038/480S38a; 2011년 12월 14일 온라인 공개됨); 문헌(Mitsiades et al., Clin. Cancer Res. 2009 15:1210021 (2009)) 참조); 급성 골수성 백혈병(AML)(Zuber et al., Genes Dev. 2009 April 1; 23(7): 877-889)을 포함한다. 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 위한 동물 모델은 이십년 이상 동안 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 사용되고 있다. 고행 종양 암을 위한 다수의 예시적 동물 모델들은 관용적으로 사용되고 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 잘 공지되어 있다.

[0495] 본 개시의 화합물, 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 E-셀렉틴 및/또는 갈렉틴-3의 적어도 하나의 활성을 억제함으로써(그리고/또는 E-셀렉틴 및/또는 갈렉틴-3과 리간드(들)의 결합을 억제하여 생물학적 활성을 억제함으로써) 치료될 수 있는 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 유용할 수 있다.

[0496] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 적어도 1종의 염증 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 유용할 수 있다. 염증은 손상에 대한 혈관형성된 생체 조직의 반응을 포함한다. 예를 들면, 비록 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3 매개 세포 부착이 신체의 항-감염성 면역 반응에 중요할 수 있을지라도, 다른 환경에서 E-셀렉틴 및/또는 갈렉틴-3 매개 세포 부착은 바람직하지 않거나 과도하여, 복구 대신에 조직 손상 및/또는 흉터형성을 초래할 수 있다. 예를 들면, 많은 병리들(예컨대, 자가면역 및 염증 질환, 쇼크 및 재관류 손상)은 백혈구의 비정상적 부착을 수반한다. 따라서, 염증은 물리적, 화학적 또는 생물학적 작용체에 의한 손상 또는 비정상적 자극에 반응하여 혈관 및 인접 조직에 영향을 미친다. 염증 질환, 장애 또는 질병의 예는 피부염, 만성 습진, 건선, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루푸스, 이식편 대 숙주 질환, 패혈증, 당뇨병, 죽상동맥경화증, 쇼그렌 증후군, 진행성 전신 경화증, 경피증, 급성 관상 증후군, 허혈성 재관류, 크론병, 염증 장 질환, 자궁내막증, 사구체신염, 중증근무력증, 특발성 폐 섬유증, 천식, 알레르기 반응, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 또는 다른 급성 백혈구 매개 폐 손상, 혈관염, 또는 염증 자가면역 근염을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 화합물이 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있는 다른 질환 및 장애는 과활성 관상 순환, 미생물 감염, 암 전이, 혈전증, 상처, 화상, 척수 손상, 소화관 점막 장애(예를 들면, 위염, 궤양), 골다공증, 골관절염, 패혈증성 쇼크, 외상성 쇼크, 졸중, 신염, 아토피성 피부염, 동상성 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 궤양성 결장염, 당뇨병, 및 허혈성 사건, 혈관 스텐트삽입술과 관련된 재협착증의 예방 및 바람직하지 않은 혈관신생, 예를 들면, 종양 성장과 관련된 혈관신생 후 재관류 손상을 포함한다.

[0497] 본원에서 상세히 논의된 바와 같이, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 암 및 관련 전이이고, 고행 종양(들)을 포함하는 암 및 액상 종양(들)을 포함하는 암을 포함한다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 암의 예방 및/또는 치료 방법에 유용할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화합물은 전이의 치료 및/또는 예방, 및/또는 암 세포의 전이의 억제(늦춤, 지연 또는 예방)에 유용할 수 있다.

[0498] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 관해중인 암 환자에게 투여된다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 암 환자 또는 암 생존자에서 골수 침윤 림프구("MIL")를 자극하여 재발을 예방하기 위한 암 백신으로서 투여된다.

[0499] 일부 실시양태들에서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 암의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 및/또는 암 재발의 예방 방법으로서, 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 양이 환자의 MIL을 말초 혈액 내로 이동시키기에 충분한 것인 방법이 개시된다.

[0500] 일부 실시양태들에서, 환자의 MIL을 골수로부터 (예를 들면, 말초 혈액 내로) 이동시키기에 충분한 양으로 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 기증자 환자에게 투여하는 단계, MIL을 회수하는 단계(예를 들면, 말초 혈액으로부터 MIL을 회수하는 단계), 및 MIL 세포 집단의 적어도 일부를 기증자 환자 또는 또 다른 환자에게 이식하는 단계를 포함하는, 암의 치료 및/또는 암 재발의 예방 방법이 제공된다. 일부 실시양태들에서, MIL 세포 집단은 이식 전에 생체의에서 증폭된다.

[0501] 일부 실시양태들에서, 환자의 MIL을 골수로부터 (예를 들면, 말초 혈액 내로) 이동시키기에 충분한 양으로 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 기증자 환자에게 투여하는 단계, MIL을 회수하는 단계(예를 들면, 말초 혈액으로부터 MIL을 회수하는 단계), 및 MIL 세포 집단의 적어도 일부를 피험체(예를 들면, 비-암 환자, 기증자 환자와 상이한 형태 또는 유형의 암을 앓고 있는 환자 등)에게 이식하는 단계를 포함하는, 암의 예방 방법이 제공된다. 일부 실시양태들에서, MIL 세포 집단은

이식 전에 생체외에서 증폭된다.

- [0502] 일부 실시양태들에서, 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 암 세포의 전이의 발생 가능성의 감소를 필요로 하는 개체(즉, 피험체, 환자)에서 암 세포의 전이의 발생 가능성을 감소시키기 위해(즉, 경감시키기 위해) 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 골수로의 암 세포의 침윤의 발생 가능성의 감소를 필요로 하는 개체에서 골수로의 암 세포의 침윤의 발생 가능성을 감소시키기 위해(즉, 경감시키기 위해) 사용될 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 개체(또는 피험체)는 고형 종양(들)을 포함하는 암 및 액상 종양(들)을 포함하는 암을 포함하는 암으로 진단받은 피험체를 포함한다.
- [0503] 암의 비한정적 예는 대장암, 간암, 위암, 폐암, 뇌암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 자궁내막암, 흑색종, 유방암 및 췌장암을 포함한다. 액상 종양은 혈액, 골수, 대다수의 뼈의 중심에 있는 연질 스폰지 유사 조직, 및 림프절에서 발생할 수 있고, 백혈병(예를 들면, AML, ALL, CLL 및 CML), 림프종 및 골수종(예를 들면, 다발성 골수종)을 포함한다. 림프종은 리드-스텐베르그(Reed-Sternberg) 세포로서 지칭되는 한 유형의 세포의 존재에 의해 표시되는 호지킨 림프종, 및 면역 시스템 세포의 큰 다양한 군의 암들을 포함하는 비-호지킨 림프종을 포함한다. 비-호지킨 림프종은 진행이 더딘(느리게 성장하는) 경과를 가진 암과, 공격적(빠르게 성장하는) 과정을 갖고 치료에 상이하게 반응하는 아형을 가진 암으로 더 나누어질 수 있다.
- [0504] 본 개시의 화합물, 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 암의 치료를 위해 일차 요법으로서 피험체에게 전달되는 화학요법 및/또는 방사선요법에 대한 보조 요법으로서 투여될 수 있다. 투여될 수 있는 화학요법 및/또는 방사선요법은 암의 유형, 종양(들)의 위치, 암의 병기, 연령 및 성별, 및 피험체의 일반적인 건강 상태를 포함하는 여러 요인들에 의해 좌우된다. 의학 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 화학요법 및/또는 방사선요법을 필요로 하는 피험체에 적절한 화학요법 및/또는 방사선요법을 용이하게 결정할 수 있다. 의학 분야에서 통상의 기술을 가진 자는 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물이 피험체에게 언제 투여되어야 하는지, 즉 상기 화합물 또는 조성물이 한 주기의 일차 화학요법 또는 방사선 치료 전에 투여될지, 이러한 화학요법 또는 방사선 치료와 함께 투여될지, 아니면 이러한 화학요법 또는 방사선 치료 후에 투여될지도 임상전 및 임상 연구의 도움을 받아 결정할 수 있다.
- [0505] 본원은 E-셀렉틴의 리간드를 발현하는 종양 세포와, 그의 세포 표면 상에서 E-셀렉틴을 발현하는 내피 세포의 부착을 억제하는 방법으로서, 상기 내피 세포를 적어도 하나의 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물과 접촉시킴으로써, 상기 화합물이 상기 내피 세포 표면 상의 E-셀렉틴과 상호작용하게 하고 상기 종양 세포와 상기 내피 세포의 결합을 억제하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다. 이론에 의해 구속받지 않되, 종양 세포와 내피 세포의 부착의 억제는 종양 세포가 다른 장기, 혈관, 림프 또는 골수 내로 침출하는 능력을 유의미한 방식으로 감소시킴으로써, 전이의 감소, 경감, 억제 또는 지연을 포함하는, 암의 진행을 감소시킬 수 있거나, 경감시킬 수 있거나, 억제할 수 있거나 지연시킬 수 있다.
- [0506] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 간 및/또는 췌장 위성 세포의 활성화를 억제하는 방법이 개시된다.
- [0507] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 전이된 종양 세포의 부착을 억제하는 방법이 개시된다.
- [0508] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 세포-세포 상호작용 및/또는 세포와 세포외 매트릭스 사이의 상호작용을 억제하는 방법으로서, 세포-세포 상호작용 및 세포-매트릭스가 세포의 표면 상에서 발견된 탄수화물에 결합된 갈렉틴-3 분자에 의해 유도되는 것인 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 세포는 종양 세포이고, 세포-세포 상호작용 및/또는 세포-매트릭스가 적어도 하나의 종양 질환의 발생의 원인이다.
- [0509] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 갈렉틴-3을 발현하는 종양 세포의 성장률을 감소시키는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 종양 세포에서 적어도 하나의 G1/S 사이클린의 수준은 감소된다.
- [0510] 본원에 기재된 바와 같이, 적어도 하나의 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 추가 항암제와 조합되어 투여될 수 있다. 화학요법은 하나 이상의 화학요법제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화학요법제, 방사선요법제, 포스포이노시타이드-3 인산화효소(PI3K)의 억제제 및 VEGF의

억제제는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. PI3K의 억제제의 비한정적 예는 엑셀릭시스(Exelixis)에 의해 "XL499"로서 명명된 화합물을 포함한다. VEGF 억제제의 비한정적 예는 "카보(cabo)" (이전에 XL184로서 공지됨)로서 지칭되는 화합물을 포함한다. 많은 다른 화학요법제들은 유기 소분자이다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 이해되는 바와 같이, 화학요법은 대등하게 투여되고 조합 화학요법으로서 지칭될 수 있는 2종 이상의 화학요법 분자들의 조합도 지칭할 수 있다. 다수의 화학요법 약물들이 종양학 분야에서 사용되고, 예를 들면, 알킬화제; 항대사물질; 안트라사이클린, 식물 알칼로이드; 및 토포이소머라제 억제제를 포함한다.

[0511] 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 항암제와 독립적으로 작용할 수 있거나, 예를 들면, 항암제의 효과를 향상시키거나 반대로 본 개시의 화합물의 효과를 향상시킴으로써 항암제와 협력하여 작용할 수 있다. 따라서, 본원은 화학요법 약물(들) 및/또는 방사선요법으로 치료되고/되거나 치료될 피험체에서 조혈 줄기 세포(HSC)의 생존을 향상시키고/시키거나(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의미한 방식으로 향상시키거나, 촉진하거나, 가능성을 개선하거나 향상시키고/시키거나) 유지하는 방법으로서, 본원에 기재된 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 피험체는 화학요법 및 방사선요법 둘 다를 받고/받거나 받을 것이다. 또한, 본원은 피험체에서 화학요법 약물(들) 및/또는 방사선요법에 대한 조혈 줄기 세포(HSC)의 각각 화학민감성 및/또는 방사선민감성을 감소시키는(즉, 통계학적으로 또는 생물학적으로 유의미한 방식으로 감소시키거나, 억제하거나 경감시키는) 방법을 제공한다. 반복된 주기의 화학요법 및 방사선요법은 종종 HSC가 골수를 회복하고 보충하는 능력을 감소시키기 때문에, 본원에 기재된 당도방체 화합물은 1 주기 초과, 예컨대, 적어도 2, 3 또는 4 주기 이상의 화학요법 및/또는 방사선요법을 받을 피험체에 유용할 수 있다. HSC는 골수에 존재하고 면역 시스템 및 혈액을 보충하기 위해 필요한 세포를 생성한다. 해부학적으로, 골수는 골 내피동에 인접한 혈관 적소를 포함한다(예를 들면, 문헌(Kiel et al., *Cell* 121:1109-21 (2005)); 문헌(Sugiyama et al., *Immunity* 25:977-88 (2006)); 문헌(Mendez-Ferrer et al., *Nature* 466:829-34 (2010)); 문헌(Butler et al., *Cell Stem Cell* 6:251-64 (2010)) 참조). 최근 연구는 E-셀렉틴이 HSC 증식을 촉진하고 혈관 적소의 중요한 성분이라고 기술한다(예를 들면, 2012년 10월 21일 온라인 공개된 문헌(Winkler et al., *Nature Medicine*) 참조; doi:10.1038/nm.2969). E-셀렉틴의 결실 또는 억제제는 화학요법제 또는 방사선요법으로 치료받은 마우스에서 HSC 생존을 향상시켰고 혈액 호중구 회복을 가속화하였다(예를 들면, 상기 문헌(Winkler et al.) 참조). 추가로, 갈락틴-3은 조혈을 방해하고 골수 전구세포의 말기 분화를 촉진하는 것으로 최근에 보고되었다(예를 들면, 문헌(Brand et al., *Cell Tissue Res* 346:427-37 (2011)) 참조).

[0512] 추가로, 적어도 하나의 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물의 투여는 예를 들면, 요법의 독성을 감소시키기 위해 하나 이상의 다른 요법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들면, 요법(예를 들면, 항암 요법)의 부작용을(적어도 부분적으로) 중화시키기 위한 적어도 하나의 완화제가 투여될 수 있다. 회복을 촉진하거나, 항생제 또는 코르티코스테로이드의 투여의 부작용을 중화시키는(화학적 또는 생물학적) 작용제는 이러한 완화제의 예이다. 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물은 요법의 부작용을 감소시키기 위해 적어도 하나의 추가 항암제 또는 적어도 하나의 완화제의 투여 전에, 투여 후에, 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시적일 때, 조합물은 단일 용기 또는 2개의(또는 더 많은) 별도의 용기로부터 투여될 수 있다.

[0513] 전이하는 것을 방해받을 수 있거나, 내피 세포에 부착하는 것을 방해받을 수 있거나 골수를 침윤하는 것을 방해받을 수 있는 암 세포(본원에서 종양 세포로서도 지칭됨)는 고형 종양 및(혈액 악성 종양을 포함하는) 액상 종양의 세포를 포함한다. 고형 종양의 예는 본원에 기재되어 있고, 대장암, 간암, 위암, 폐암, 뇌암, 신장암, 방광암, 갑상선암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 자궁내막암, 흑색종, 유방암 및 췌장암을 포함한다. 액상 종양은 혈액, 골수 및 림프절에서 발생하고, 백혈병(예를 들면, AML, ALL, CLL 및 CML), 림프종(예를 들면, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종) 및 골수종(예를 들면, 다발성 골수종)을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 암 세포는 성숙 줄기 세포, 전구체 줄기 세포 및 암 줄기 세포를 포함한다.

[0514] 뼈는 암이 일단 원발성 종양 위치를 떠나면 침윤하는 공통된 위치이다. 일단 암이 뼈에 존재하면, 암은 개체에 빈번히 통증을 야기한다. 추가로, 영향을 받은 특정 뼈가 골수에서 혈액 세포의 생성을 위한 공급원인 경우, 개체는 다양한 혈액 세포 관련 장애들을 발생시킬 수 있다. 유방암 및 전립선암은 뼈로 이동하는 고형 종양의 예이다. 급성 골수성 백혈병(AML) 및 다발성 골수종(MM)은 뼈로 이동하는 액상 종양의 예이다. 뼈로 이동하는 암 세포는 전형적으로 골수의 골내막 영역으로 이동할 것이다. 일단 암 세포가 골수 내로 침윤되면, 그 세포는 휴면 상태가 되고 화학요법으로부터 보호된다. 본 개시의 화합물은 골수 내로의 파종성 암 세포의 침윤을 차단할 수 있다. 다양한 피험체들이 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 이러한 피험체들의 예는 뼈

로 이동하는 성향을 가진 유형의 암을 가진 개체를 포함하고, 이 때 종양은 여전히 위치하거나 종양은 퍼져있으나, 아직 뼈를 침윤하지 않거나, 이러한 유형의 암을 가진 개체는 관해하는 중이다.

[0515] 본원에 기재된 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3의 이중이기능성 길항제(예를 들면, 화학식 (I)의 화합물)을 사용한 치료에 반응할 가능성이 가장 높은 암 환자 집단은 E-셀렉틴 및 갈렉틴-3의 작용 기작에 근거하여 확인될 수 있다. 예를 들면, S128R의 E-셀렉틴에 대한 유전 다형성에 의해 확인된 고탄성 E-셀렉틴을 발현하는 환자가 선택될 수 있다(Alessandro et al., *Int. J. Cancer* 121:528-535, 2007). 추가로, 본원에 기재된 화합물에 의한 치료를 위한 환자는 암 관련 항원 CA-19-9(Zheng et al., *World J. Gastroenterol.* 7:431-434, 2001) 및 CD65에 대해 유도된 항체에 확인된 E-셀렉틴 결합 리간드(시알릴 Le<sup>a</sup> 및 시알릴 Le<sup>x</sup>)의 상승된 발현에 근거하여 선택될 수도 있다. 추가로, E-셀렉틴의 유사한 탄수화물 리간드를 인식하는 항체 HECA-452 및 FH-6도 이 치료에 반응할 가능성이 가장 높은 암 환자 집단을 선택하기 위한 진단 어세이에 사용될 수 있다. 마찬가지로, 적절한 치료를 위해 심부전 환자를 계층화하기 위해 혈청 또는 혈장에서 갈렉틴-3을 측정하는 데 이용될 수 있는 애보트 레이보레이토리스(Abbott Laboratories) ARCHITECT 갈렉틴-3 어세이와 같은 진단 어세이에 의해 혈청 또는 혈장에서 검출된 갈렉틴-3 수준에 근거하여 치료를 위한 환자를 확인할 수 있다.

[0516] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 골수부터 말초 혈관 및 조직까지 세포를 이동시키는 방법에 유용할 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 일부 실시양태들에서, 상기 화합물 및 조성물은 조혈 줄기 세포 및 조혈 전구 세포를 포함하는 조혈 세포를 이동시키는 데 유용하다. 일부 실시양태들에서, 화합물은 정상 혈액 세포 유형의 이동 작용제로서 작용한다. 일부 실시양태들에서, 상기 작용제는 (본원에서 백혈구로서도 지칭될 수 있는) 성숙 백혈구, 예컨대, 과립구(예를 들면, 호중구, 호산구, 호염기구), 림프구 및 단핵구를 골수 또는 다른 면역 세포 구획, 예컨대, 비장 및 간으로부터 이동시키는 방법에 사용된다. 종양 세포를 골수로부터 이동시키는 방법에서 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물을 사용하는 방법도 제공된다. 종양 세포는 암 내의 악성 세포(예를 들면, 전이성 암 세포 또는 고침습성 종양 세포인 종양 세포)일 수 있다. 이 종양 세포는 조혈 기원의 종양 세포일 수 있거나, 뼈에 존재하는 또 다른 기원의 악성 세포일 수 있다.

[0517] 일부 실시양태들에서, 본원에 기재된 화합물을 사용하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 제공받는 피험체로부터 채취(즉, 수확, 수득)되고 나중에 동일한 피험체(자가 기증자)에게 다시 투여되거나 상이한 피험체(동종이계 기증자)에게 투여되는 조혈 세포, 예컨대, 조혈 줄기 세포 및 전구 세포, 및 백혈구(과립구, 예컨대, 호중구를 포함함)를 이동시키는 데 유용하다. 조혈 줄기 세포 대체 및 조혈 줄기 세포 이식은 본원 및 당분야에 기재된 다수의 질환들(암을 포함함)을 치료하는 데 성공적으로 사용되고 있다. 예를 들면, 줄기 세포 대체 요법 또는 이식은 피험체의 골수제거 후에, 예컨대, 고용량 화학요법 및/또는 방사선요법의 투여와 동시에 일어난다. 바람직하게는, 동종이계 기증자는 수용자(즉, 조혈 줄기 세포 이식을 받는 피험체)에서 숙주 대 이식편 질환의 위험을 최소화하기 위해 수용자/피험체와 충분한 HLA 항원을 공유한다. 기증자 피험체(자가 또는 동종이계)로부터 조혈 세포를 수득하는 것은 성분채집술 또는 백혈구성분채집술에 의해 수행된다. 잠재적 기증자 및 수용자의 HLA 타이핑 및 성분채집술 또는 백혈구성분채집술은 임상 분야에서 관용적으로 실시되는 방법들이다.

[0518] 비한정적 예로써, 자가 또는 동종이계 조혈 줄기 세포 및 전구 세포는 특정 암, 예컨대, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 다발성 골수종을 가진 수용자 피험체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 동종이계 조혈 줄기 세포 및 전구 세포는 예를 들면, 급성 백혈병(예를 들면, AML, ALL); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 무거대핵세포증/선천성 혈소판감소증; 재생불량성 빈혈/불응성 빈혈; 가족성 적혈구포식성 림프조직구성증; 골수이형성 증후군/다른 골수이형성 장애; 골화석증; 발작성 야간 혈색소뇨; 및 비스코트-알드리치(Wiskott-Aldrich) 증후군을 가진 수용자 피험체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 자가 조혈 줄기 세포 및 전구 세포에 대한 예시적 용도는 아밀로이드증; 생식 세포 종양(예를 들면, 고환암); 또는 고행 종양을 가진 수용자 피험체의 치료를 포함한다. 고행 종양의 치료에 사용하기 위한 동종이계 조혈 줄기 세포 이식도 연구되고 있다(예를 들면, 문헌(Ueno et al., *Blood* 102:3829-36 (2003)) 참조).

[0519] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태들에서, 피험체는 말초 조혈 세포의 기증자가 아니나, 피험체에서의 조혈 세포의 이동이 임상 이익을 제공할 질환, 장애 또는 질병을 가진다. 다시 말해, 이 임상 상황은 자가 조혈 세포 대체와 유사하지만, 이동된 조혈 세포는 제거되지 않고, 예를 들면, 골수제거 요법을 받는 피험체와 동일한 피험체에게 나중에 돌려보내진다. 따라서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 투여함으로써 조혈 세포, 예컨대, 조혈 줄기 세포 및 전구 세포, 및 백혈구(과립구, 예컨대, 호중구를 포함함)를 이동시키는 방법이 제공된다. 조혈 줄기 세포 및 전구 세포의 이동은 염증 상태의 치료, 또는 조직 복구 또는 상처 치유에 유용할 수 있다. 예

를 들면, 문헌(Mimeault et al., *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 82:252-64 (2007))을 참조한다.

[0520] 일부 실시양태들에서, 본원에 기재된 방법은 백혈구, 예컨대, 호중구, 호산구, 림프구, 단핵구, 호염기구의 증가가 임상 이익을 제공할 질환, 장애 및 질병을 치료하는 데 이용될 수 있는, 본원에 기재된 방법은 피험체에서 조혈 백혈구(백혈 세포)를 이동시키는 데 유용하다. 예를 들면, 암 환자의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 호중구 생성을 자극하여 화학요법 또는 방사선요법으로부터 비롯된 조혈 결손을 보상하는 데 유리하다. 치료되는 다른 질환, 장애 및 질병은 감염성 질환 및 관련 질병, 예컨대, 패혈증을 포함한다. 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 투여받는 피험체가 기증자일 때, 감소된 조혈 기능, 감소된 면역 기능, 감소된 호중구 카운트, 감소된 호중구 이동, 중증 만성 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 및 후천성 면역 결핍 증후군을 가진 수혈자 피험체에게 투여하기 위해 호중구를 채취할 수 있다. 성숙 백혈구의 이동은 피험체에서 조직 복구를 개선하거나 향상시키는 데 유용할 수 있고, 예를 들면, 간 이식, 심근 경색 또는 사지 허혈 후 혈관 손상 및 조직 손상을 최소화하거나 예방하는 데 유용할 수 있다. 예를 들면, 문헌(Pelus, *Curr. Opin. Hematol.* 15:285-92 (2008)); 및 문헌(Lemoli et al., *Haematologica* 93:321-24 (2008))을 참조한다.

[0521] 화학식 (I)의 화합물은 조혈 세포를 이동시키는 하나 이상의 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 작용제는 예를 들면, G-CSF; AMD3100 또는 다른 CXCR4 길항제; GRO-β(CXCL2) 및 N-말단 4-아미노 절두된 형태(SB-251353); IL-8SDF-1α 펩타이드 유사체, CTCE-0021 및 CTCE-0214; 및 SDF1 유사체, Met-SDF-1β를 포함한다(예를 들면, 상기 문헌(Pelus) 및 이 문헌에서 인용된 참고문헌 참조). 일부 실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물은 당분야에서 사용되는 다른 이동 작용제와 함께 투여될 수 있고, 이것은 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물의 부제 하에서 요구된 용량보다 더 낮은 용량의 GCSF 또는 AMD3100의 투여를 가능하게 할 수 있다. 또 다른 이동 작용제 또는 작용제들과 조합하여 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 위한 적절한 치료 용법은 임상 분야에서 숙련된 자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0522] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 점막염을 예방 및/또는 치료하는 방법에 유용할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 상기 화합물 또는 조성물을 피험체에게 투여함으로써 점막염의 발생 가능성의 감소를 필요로 하는 피험체에서 점막염의 발생 가능성을 감소시키는, 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 점막염은 구강 점막염, 식도 점막염 및 위장 점막염으로부터 선택된다. 일부 실시양태들에서, 점막염은 소화 점막염이다.

[0523] 요법을 받는 모든 암 환자들의 대략 절반은 어느 정도의 점막염을 앓는다고 생각된다. 점막염은 예를 들면, 두경부 종양에 대한 방사선요법으로 치료받는 사실상 모든 환자들, GI 관을 따라 방사선을 받는 모든 환자들, 및 다른 위치의 종양(예를 들면, 백혈병 또는 림프종)을 위한 방사선요법 및/또는 화학요법을 받는 환자들의 대략 40%에서 일어나는 것으로 생각된다. 또한, 점막염은 예컨대, 줄기 세포 또는 골수 이식을 위한 준비에서 골수제거를 목적으로 고용량 화학요법 및/또는 방사선조사로 치료된 환자들에서 높은 유병률을 나타내는 것으로 생각된다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 암을 앓는 피험체에서 점막을 치료 및/또는 예방하는 방법에 유용할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 피험체는 두경부암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 림프암, 백혈병 및/또는 위장암으로부터 선택된 암을 앓는다. 일부 실시양태들에서, 점막염은 방사선요법 및/또는 화학요법과 관련된다. 일부 실시양태들에서, 화학요법은 백금, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스프아미드, 클로람부실, 아자티오프린, 머캅토프린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 에토포사이드, 테니포사이드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 5-플루오로우라실(5-FU), 류코보린, 메토평렉세이트, 겐티타민, 탁산, 류코보린, 미토마이신 C, 테가푸르-우라실, 이다루비신, 플루다라빈, 미톡산트론, 이포스프라미드 및 독소루비신으로부터 선택된 적어도 1종의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0524] 일부 실시양태들에서, 방법은 적어도 하나의 MMP 억제제, 염증 사이토카인 억제제, 비만 세포 억제제, NSAID, NO 억제제 또는 항균 화합물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0525] 일부 실시양태들에서, 방법은 벨라페르민(velofermin) 및/또는 팔리페르민(palifermin)의 치료 유효량을 투여하는 단계도 포함한다.

[0526] 일부 실시양태들에서, 방법은 다바나트(Davanat)<sup>®</sup>, 만노스 및/또는 갈락토스의 치료 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0527] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 혈전증의 치료 및/또는 예방 방법

에 유용할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 혈전의 형성을 억제하거나 혈전이 형성되는 속도를 억제하는 방법이 제공된다. 따라서, 이 방법은 혈전증을 예방하는(즉, 통계학적으로 또는 임상적으로 유의미한 방식으로 혈전의 발생 가능성을 감소시키거나 경감시키는) 데 이용될 수 있다.

[0528] 혈전 형성은 유아, 소아, 십대 및 성인에서 일어날 수 있다. 개체는 혈전증에 대한 유전적 소인을 가질 수 있다. 혈전증은 예를 들면, 의학적 상태(예컨대, 암 또는 임신), 의학적 절차(예컨대, 수술) 또는 환경적 상태(예컨대, 연장된 부동성)로 인해 시작될 수 있다. 혈전 형성에 대한 위험에 있는 다른 개체는 이전에 혈전을 보여준 개체를 포함한다.

[0529] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 혈전증을 겪은 개체 또는 혈전성 사건이 일어날 위험에 있는 개체를 치료하는 방법에 유용할 수 있다. 이러한 개체는 출혈의 위험을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 일부 실시양태들에서, 상기 개체는 출혈의 위험을 가진다. 일부 실시양태들에서, 혈전증은 정맥 혈전색전증(VTE)이다. VTE는 심정맥 혈전증 및 폐 색전증을 야기한다. 저분자량(LMW) 헤파린은 VTE의 예방 및 치료를 위한 현재 중심 요법이다. 그러나, 많은 상황들에서, LMW 헤파린의 사용은 금지된다. LMW 헤파린은 공지된 항응고제이고 대조군 출혈 시간보다 4배 더 긴 시간에 걸쳐 응고를 지연시킨다. 수술을 받은 환자, 혈소판감소증을 가진 환자, 줄종의 이력을 가진 환자, 및 많은 암 환자들은 출혈의 위험으로 인해 헤파린의 투여를 피해야 한다. 대조적으로, 화학식 (I)의 화합물의 투여는 응고까지의 시간을, LMW 헤파린이 투여된 때 일어나는 응고까지의 시간보다 유의미하게 감소시킴으로써, LMW 헤파린에 비해 출혈 시간을 감소시키는 데 있어서 유의미한 개선을 제공한다. 따라서, 본원에 기재된 화합물 및 약학 조성물은 출혈의 위험이 유의미하지 않은 환자의 치료에 유용할 수 있을 뿐만 아니라, 출혈의 위험이 유의미하고 항응고제 성질을 가진 항혈전증 작용제(예컨대, LMW 헤파린)의 사용이 금지될 때에도 유용할 수 있다.

[0530] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 추가 항혈전증 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 항혈전증 작용제와 독립적으로 작용할 수 있거나 적어도 하나의 항혈전증 작용제와 협력하여 작용할 수 있다. 추가로, 하나 이상의 상기 화합물 또는 조성물의 투여는 예를 들면, 요법의 독성을 감소시키기 위해 하나 이상의 다른 요법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들면, 요법의 부작용을(적어도 부분적으로) 중화시키기 위해 적어도 하나의 완화제가 투여될 수 있다. 회복을 촉진하고/하거나 항생제 또는 코르티코스테로이드의 투여의 부작용을 중화시키는(화학적 또는 생물학적) 작용제는 이러한 완화제의 예이다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 요법의 부작용을 감소시키기 위해 적어도 하나의 추가 항혈전증 작용제 또는 적어도 하나의 완화제의 투여 전에, 투여 후에, 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시적인 경우, 조합물은 단일 용기 또는 2개의(또는 더 많은) 별도의 용기로부터 투여될 수 있다.

[0531] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 적어도 1종의 심혈관 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 심혈관 질환의 비한정적 예로는 죽상동맥경화증, 심근 경색, 심근 허혈, 관상 동맥 협착증(관상 동맥의 폐쇄), 만성 심혈관 및/또는 동맥 염증, 급성 심혈관 및/또는 동맥 염증, 고콜레스테롤혈증, 재협착증(혈관 내강의 좁아짐), 부정맥, 혈전증, 고지혈증, 고혈압, 이상지질단백혈증, 협심증(심장 흉부 통증), 및 심혈관 질환(예를 들면, 심근 경색 또는 심근 허혈)로 인한 혈관 합병증을 포함한다.

[0532] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 피험체에서의 급성 심혈관 사건 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 피험체에서 심혈관 질환, 장애 및/또는 병태의 발생 또는 진단 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 급성 심혈관 사건은 심근 경색이다.

[0533] 일부 실시양태들에서, 죽상동맥경화증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 죽상동맥경화증은 일반적으로 동맥 혈관의 질환을 기술한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "죽상동맥경화증"은 피험체에서의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 형성 전 또는 후 만성 죽상동맥경화증성 염증 및/또는 급성 죽상동맥경화증성 염증을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 죽상동맥경화증은 만성 진행성 죽상동맥경화증 및/또는 죽상동맥경화증성 염증도 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 죽상동맥경화증은 피험체에서의 급성 혈관 사건(예를 들면, 심근 경색) 후 급성 죽상동맥경화증 및/또는 죽상동맥경화증성 염증도 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

- [0534] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 피험체에서의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크, 병변 또는 죽종의 형성 전 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0535] 일부 실시양태들에서, 피험체 내의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 형성, 진행, 불안정화 및/또는 과열은 감소된다.
- [0536] 죽상동맥경화증성 플라크는 안정한 또는 불안정한(즉, 불안정화에 취약한) 것을 특징으로 할 수 있다. 불안정한 죽상동맥경화증성 플라크는 혈전형성 물질(즉, 트롬비)(예를 들면, 콜라겐)을 순환계에 노출시키는 파괴 또는 과열에 민감할 수 있다. 이것은 국소 또는 원위 동맥에서 혈류의 중단(허혈)을 일으킬 수 있고, 이 중단은 심혈관 합병증, 예를 들면, 심근 경색(MI)을 야기할 수 있다.
- [0537] 죽상동맥경화증성 플라크의 불안정화는 많은 기작들을 통해 일어날 수 있다. 이러한 기작들의 비한정적 예는 내막을 덮는 단일층을 형성하는 내피 세포의 표면적 미란, 죽상동맥경화증성 플라크에서 형성되는 미세혈관의 파괴, 죽상동맥경화증성 플라크의 섬유성 캡의 파괴(즉, 골절), 상기 섬유성 캡의 가늘어짐 또는 약화(이로써 상기 플라크가 과열에 민감해짐), 및 불안정화를 매개하는 염증 인자의 존재 또는 증가를 포함한다(Libby P., *Nature*, 420: 868-874 (2002)).
- [0538] 불안정화를 매개하는 염증 인자의 비한정적 예는 염증 세포의 존재이다. 죽상동맥경화증의 진행은 죽상동맥경화증성 플라크로 동원되는 전신적으로 증가된 염증 골수 세포와 관련될 수 있다(Murphy, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 121: 4138-4149 (2011); Averill, L.E. et al., *Am. J. Pathol.*, 135: 369-377 (1989); Feldman, D.L. et al., *Arterioscler. Thromb.*, 11: 985-994 (1991); Swirski, F.K. et al., *J. Clin. Invest.*, 117: 195-205 (2007)). 염증 골수 세포의 존재는 안정한 플라크에 유해할 수 있다(Llodra, J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101: 11779-11784 (2004)).
- [0539] 일부 실시양태들에서, 피험체 내의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 안정성은 증가된다. 죽상동맥경화증성 플라크의 안정한 특징(즉, 안정한 표현형)의 비한정적 예는 보다 더 작은 플라크 크기, 감소된(즉, 경감된, 줄어든, 보다 더 작은) 괴사성 코어 크기(예를 들면, 괴사성 코어 면적에 의해 측정됨), 및 죽상동맥경화증성 플라크의 보다 더 두꺼운 섬유성 캡을 포함한다(예를 들면, 문헌(Moore K.J. et al., *Cell*, 145: 341-355 (2011)) 참조).
- [0540] 일부 실시양태들에서, 피험체 내의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 크기는 감소된다. 일부 실시양태들에서, 피험체 내의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 괴사성 코어 크기는 감소된다. 일부 실시양태들에서, 피험체 내의 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크의 섬유성 캡 두께는 증가된다.
- [0541] 일부 실시양태들에서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 투여는 피험체 내에서 조혈 줄기 및/또는 전구 세포의 골수와 증식의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태들에서, 조혈 줄기 및/또는 전구 세포의 골수와 증식은 비장 및/또는 간에서 감소된다. 조혈 줄기 및/또는 전구 세포의 골수와 증식의 비한정적 예는 골수와 조혈 및 골수와 골수혈구형성을 포함한다.
- [0542] 일부 실시양태들에서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 투여는 피험체 내에서 적어도 하나의 죽상동맥경화증성 플라크로의 골수 세포의 동원 및/또는 침윤을 감소시킨다. 골수 세포의 비한정적 예는 단핵구, 대식세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 적혈구, 수지상 세포, 및 거핵구 및 혈소판을 포함한다.
- [0543] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 혈관성형술, 스텐트삽입 기술, 죽상반절제술(atherectomy), 우회로 수술 또는 다른 혈관 교정 기법 후에 투여된다.
- [0544] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 혈관성형술, 스텐트삽입 기술, 죽상반절제술, 우회로 수술 또는 다른 혈관 교정 기법 전에 투여된다.
- [0545] 일부 실시양태들에서, 심근 경색의 치료 및 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 일부 실시양태들에서, 피험체는 이전에 심근 경색을 앓았다. 일부 실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물은 피험체에서 심근 경색의 발생 전에 투여될 수 있다. 일부 실시양

태들에서, 화학식 (I)의 화합물은 피험체에서 첫 번째 또는 후속 심근 경색의 발생 후에 투여될 수 있다.

- [0546] 일부 실시양태들에서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 피험체가 심근 경색을 앓은지 일(1)일 이내, 피험체가 심근 경색을 앓은지 일(1)주 이내, 피험체가 심근 경색을 앓은지 이(2)주 이내, 피험체가 심근 경색을 앓은지 삼(3)주 이내, 피험체가 심근 경색을 앓은지 사(4)주 이내, 피험체가 심근 경색을 앓은지 팔(8)주 이내, 또는 피험체가 심근 경색을 앓은지 십이(12)주 이내에 피험체에게 투여된다.
- [0547] 일부 실시양태들에서, 겸상 세포 질환 또는 이와 관련된 합병증의 치료 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0548] 일부 실시양태들에서, 혈관폐쇄 위기 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0549] 일부 실시양태들에서, 병리학적 혈관신생의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0550] 일부 실시양태들에서, 병리학적 혈관신생은 눈에서 발생한다. 병리학적 혈관신생과 관련된 안 질환, 장애 또는 질병의 예는 연령 관련 황반 변성, 안 히스토플라스마증 증후군, 신생혈관 녹내장, 후수정체 섬유증식증, 병리학적 근시, 혈관모양 줄무늬, 특발성 장애, 맥락막염, 맥락막 파열, 위에 놓인 맥락막 모반, 이식편 거부, 단순 포진 각막염, 리슈만편모충증, 회선사상충증, 특정 염증 질환, 예컨대, 눈 건조 증후군, 및 눈(예를 들면, 각막)에의 외상을 포함한다.
- [0551] 일부 실시양태들에서, 본 개시는 암을 가진 환자에서 병리학적 혈관신생을 치료하고 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0552] 일부 실시양태들에서, 뇌전증 증후군의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 뇌전증 증후군의 예는 뇌전증, 라스무센(Rasmussen) 증후군 및 웨스트(West) 증후군을 포함한다. 다기관 장애이지만, 뇌전증을 포함하는 신경학적 영향으로부터 비롯된 일차 장애를 가진 다른 증후군은 본 발명의 목적을 위해 뇌전증 증후군으로서 간주된다. 이러한 증후군의 일례는 결절성 경화증 증후군이다.
- [0553] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 적어도 하나의 추가 항뇌전증 작용제(예를 들면, 아세타졸아미드, 카르바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에토식시미드, 가바펜틴, 라코사아미드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바르비탈, 페니토인, 프레가발린, 프리미돈, 루핀아미드, 발프로산나트륨, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 조니스아미드)와 조합되어 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 항뇌전증 작용제로부터 독립적으로 작용할 수 있거나, 적어도 하나의 항뇌전증 작용제와 협력하여 작용할 수 있다. 추가로, 하나 이상의 상기 화합물 또는 조성물의 투여는 예를 들면, 요법의 독성을 감소시키기 위해 하나 이상의 다른 요법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들면, 요법의 부작용을 (적어도 부분적으로) 중화시키기 위한 적어도 하나의 완화제가 투여될 수 있다. 식욕의 회복 또는 향상을 촉진하거나 구토 또는 피로를 중화시키는 (화학적 또는 생물학적) 작용제는 이러한 작용제의 예이다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 요법의 부작용을 감소시키기 위해 적어도 하나의 추가 항혈전증 작용제 또는 적어도 하나의 완화제의 투여 전에, 투여 후에, 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시적인 경우, 조합물은 단일 용기 또는 2개의 (또는 더 많은) 별도의 용기로부터 투여될 수 있다.
- [0554] 일부 실시양태들에서, 신경변성 질환의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 신경변성 질환의 예는 파킨슨병, 루이 소체를 가진 치매, 순수 자율신경계 부전(PAF), 알츠하이머병, 뇌 철 축적을 가진 신경변성, I형(성인 신경축삭 이영양증 또는 할러보르덴-스파츠(Hallervorden-Spatz) 증후군으로서도 지칭됨), 외상성 뇌 손상, 근위축성 측삭 경화

증, 픽병, 다기관 위축(샤이-드라거(Shy-Drager) 증후군, 선조체흑질 변성 및 올리브교소뇌 위축을 포함함) 및 졸중, 다발성 경화증, 뇌전증 및 유아 신경축삭 이영양증으로부터 선택된 질환을 포함한다.

[0555] 일부 실시양태들에서, α-시누클레인병증의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. α-시누클레인병증의 예는 파킨슨병, 루이 소체를 가진 치매, 순수 자율신경계 부전(PAF), 알츠하이머병, 뇌 철 축적을 가진 신경변성, I형(성인 신경축삭 이영양증 또는 할러보르텐-스파츠 증후군으로서도 지칭됨), 외상성 뇌 손상, 근위축성 측삭 경화증, 픽병, 다기관 위축(샤이-드라거 증후군, 선조체흑질 변성 및 올리브교소뇌 위축을 포함함) 및 졸중, 다발성 경화증, 뇌전증 및 유아 신경축삭 이영양증으로부터 선택된 질환을 포함한다.

[0556] 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 신경변성 또는 이의 증상의 치료를 위해 적어도 하나의 추가 작용제(예를 들면, 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 메만틴(memantine), 리바스티그민(rivastigmine), 레보도파(levodopa), 카르비도파(carbidopa), 도파민 아고니스트, COMT 억제제, MAO 억제제, 항콜린작용제, 코르티코스테로이드, 베타 인터페론, 오크렐리주맙(ocrelizumab), 글라티라머(glatiramer) 아세테이트, 디메틸 푸마레이트, 핀골리모드(fingolimod), 테리플루노마이드(teriflunomide), 나탈리주맙(natalizumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 미톡산트론(mitoxantrone), 릴루졸(riluzole), 에다라본(edaravone))와 조합되어 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물 및 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 신경변성 또는 이의 증상의 치료를 위해 적어도 하나의 추가 작용제의 투여 전에, 투여 후에, 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 투여가 동시적인 경우, 조합물은 단일 용기 또는 2개의 (또는 더 많은) 별도의 용기로부터 투여될 수 있다.

[0557] 일부 실시양태들에서, 섬유화 질환 또는 병태의 치료 및 예방 방법으로서, 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료 및 예방을 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 섬유화 질환 및 질병의 예는 류마티스성 관절염, 루푸스, 병원성 섬유증, 섬유화 질환, 심질환, MI 후 심장 리모델링, 비알코올성 지방 간 질환(NASH), 특발성 폐 섬유증(IPF), 혈전증과 관련된 섬유증, 황반 변성과 관련된 섬유증, 섬유증성 병변, 예컨대, 일본주혈흡충 감염 후 형성된 섬유증성 병변, 방사선 손상, 자가면역 질환, 라임병, 화학요법에 의해 유도된 섬유증, HIV 또는 감염에 의해 유도된 국소 경화증, 척추 수술 흉터형성으로 인한 실패한 요통 증후군, 수술 흉터형성 후 복부 부착, 섬유낭포 형성, 척추 손상 후 섬유증, 수술에 의해 유도된 섬유증, 점막 섬유증, 투석에 의해 야기된 복막 섬유증, 아달리무맙(Adalimumab) 관련 폐 섬유증, 및 신원성 섬유화 피부병증으로부터 선택된 질환을 포함한다.

[0558] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 알코올에 의해, 약물에 의해, 또는 화학적으로 유도된 간경변증, 간 이식 후 허혈-재관류 손상, 괴사성 간염, B형 간염, C형 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염 및 비알코올성 지방간을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 간의 섬유증이다.

[0559] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 증식성 및 경화성 사구체신염, 신원성 섬유화 피부병증, 당뇨병성 신병증, 신장 세관사이질 섬유증 및 국소 분절 사구체경화증을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 신장의 섬유증이다.

[0560] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 폐 사이질 섬유증, 사르코이드증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 확산성 폐포 손상 질환, 폐 고혈압, 신생아 기관지폐 이형성증, 만성 천식 및 폐기종을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 폐의 섬유증이다. 원인불명의 섬유화 폐포염, 확산성 사이질 섬유증, 특발성 사이질 폐렴, 함만 리치(Hamman Rich) 증후군, 규폐증, 석면폐증, 베릴륨중독증, 광부 진폐증, 광부병, 광부 천식, 탄분증 및 탄규폐증을 포함하나 이들로 한정되지 않는 폐 섬유증에 대한 여러 아명 또는 동의어가 있다.

[0561] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 심근 섬유증, 죽상동맥경화증, 관상 동맥 재협착증, 울혈성 심근병증, 심부전 및 다른 허혈 후 질병을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병들로부터 비롯된 심장 또는 심막의 섬유증이다.

[0562] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 황반 변성, 그레이브스병의 안구돌출, 증식성 유리체망막병증, 전방 백내장, 각막 섬유증, 수술로 인한 각막 흉터형성, 섬유주절제술에 의해 유도된 섬유증, 진행성 망막하 섬유증, 다초점 육아종성 맥락막염, 광각 녹내장 섬유주절제술로 인한 섬유증, 및 다른 눈 섬유증을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 눈의 섬유증이다.

- [0563] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 교세포 흉터 조직을 포함하나 이것으로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 뇌의 섬유증이다.
- [0564] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 듀피트렌 구축, 경피증, 켈로이드 흉터형성, 건선, 화상으로 인한 비후성 흉터형성, 죽상동맥경화증, 재협착증, 및 척수 손상에 의해 야기된 가성경피증을 포함하나 이들로 한정되지 않는 질병으로부터 비롯된 피부의 섬유증이다.
- [0565] 일부 실시양태들에서, 섬유증은 입 또는 식도, 췌장, 위장관, 유방, 뼈, 골수, 비뇨생식계를 포함하나 이들로 한정되지 않는 조직의 섬유증이다.
- [0566] 용어 "치료한다" 및 "치료"는 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 이해될 바와 같이 피험체의 질환, 장애 및/또는 병태의 의학적 관리를 포함한다(예를 들면, 문헌(Stedman's Medical Dictionary) 참조). 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 용법은 치료적 및/또는 예방적 이익을 제공하기에 충분한 양으로 적어도 하나의 본 개시의 화합물을 제공한다. 치료적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치의 경우, 치료적 및/또는 예방적 이익은 예를 들면, 개선된 임상 결과를 포함하고, 이 때 목적은 원치 않는 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나, 늦추거나 경감시키는 것, 또는 이러한 장애의 확장 또는 중증도를 예방하거나, 늦추거나 경감시키는 것이다. 본원에서 논의된 바와 같이, 피험체의 치료로부터의 유리한 또는 원하는 임상 결과는 치료되는 질환, 질병 및/또는 장애로부터 비롯되거나 이들과 관련된 증상의 감소, 경감 또는 완화; 증상의 감소된 발생; 개선된 삶의 질; 보다 더 긴 무질환 상태(즉, 피험체가 질환의 진단이 이루어진 근거가 되는 증상을 호소할 가능성 또는 성향의 감소); 질환의 정도의 감소; 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태; 질환 진행의 지연 또는 늦춤; 질환 상태의 호전 또는 완화; 및 검출가능하거나 검출불가능한(부분적 또는 전체적) 관해; 및/또는 전체 생존을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. "치료"는 피험체가 치료를 받지 않았을 경우 예상된 생존에 비해 생존을 연장시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0567] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태들에서, 피험체는 인간이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태들에서, 피험체는 비인간 동물이다. 치료될 수 있는 비인간 동물은 포유동물, 예를 들면, 비인간 영장류(예를 들면, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류(예를 들면, 래트, 마우스, 게르빌루스쥐, 햄스터, 흰담비, 토끼), 토끼류, 돼지과 동물(예를 들면, 돼지, 미소 돼지), 말과 동물, 개과 동물, 고양이과 동물, 소과 동물, 및 다른 가축, 농장 및 동물원 동물을 포함한다.
- [0568] E-셀렉틴 및/또는 갈락틴-3의 활성을 억제함으로써 치료될 수 있는 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방에 있어서 본 개시의 화합물의 효과는 관련 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 적절한 투약 용법의 결정 및 조절(예를 들면, 용량당 화합물의 양 및/또는 용량의 수 및 투약 빈도의 조절)도 관련 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 수행될 수 있다. 임상 증상의 물리적 검사, 평가 및 모니터링, 및 본원에 기재된 분석 시험 및 방법의 수행을 포함하는 진단 방법들 중 하나 또는 이들의 임의의 조합이 피험체의 건강 상태를 모니터링하는 데 이용될 수 있다.
- [0569] 본원은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물도 제공한다. 일부 실시양태들에서, 상기 약학 조성물은 적어도 1종의 추가의 약학적으로 허용되는 성분을 더 포함한다.
- [0570] 약학 조성물에서, 본 개시의 화합물 중 어느 하나 이상의 화합물은 약학적으로 허용되는 유도체, 예컨대, 염의 형태로 투여될 수 있고/있거나, 단독으로 사용될 수도 있고/있거나, 다른 약학 활성 화합물과 적절히 함께 조합되어 사용될 수도 있다.
- [0571] 유효량 또는 치료 유효량은 단위 용량으로서 또는 일련의 용량들의 일부로서 피험체에게 투여될 때 적어도 하나의 치료 효과를 생성하기에 효과적인, 적어도 하나의 본 개시의 화합물 또는 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물의 양을 지칭한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 이용함으로써 결정될 수 있다. 본원에 기재된 치료제들 각각(예방적 이익을 위해 투여된 때를 포함함)에 대한 임상전 연구 및 임상 연구의 디자인 및 실시는 관련 분야에서 통상의 기술을 가진 자의 기술 내에 있다. 치료제의 최적 용량은 피험체의 체질량, 체중 및/또는 혈액 부피에 의해 좌우될 수 있다. 일반적으로, 용량에 존재하는, 본원에 기재된 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물의 양은 피험체의 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg일 수 있다. 효과적인 요법을 제공하기에 충분한 최소 용량이 일부 실시양태들에서 사용될 수 있다. 일반적으로, 치료되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 병태에 적합한 어세이로서, 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 익숙할 것이고 본원에 기재되어 있는 어세이를 이용하여 치료 효과에 대해 피험체를 모니터링할 수 있다. 피험체에게 투여되는 화합물의 수준은 피험체로부터의 생물학적 유체, 예를 들면, 혈액, 혈액 분획(예를 들면, 혈청) 및/또는 소변,

및/또는 다른 생물학적 샘플에서 화합물(또는 이 화합물의 대사물질)의 수준을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 화합물 또는 이의 대사물질을 검출하기 위해 당분야에서 실시되는 임의의 방법을 이용하여 치료 용법의 과정 동안 화합물의 수준을 측정할 수 있다.

- [0572] 본원에 기재된 화합물의 용량은 피험체의 상태, 즉 질환의 병기, 질환에 의해 야기된 증상의 중증도, 일반적인 건강 상태뿐만 아니라, 연령, 성별 및 체중, 및 의학 분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명한 다른 요인에 의해서도 좌우될 수 있다. 유사하게, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위한 치료제의 용량은 의학 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 이해되는 파라미터에 따라 결정될 수 있다.
- [0573] 약학 조성물은 의학 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 결정될 때 치료되는 질환, 장애 및/또는 병태에 적절한 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 적절한 용량, 및 투여의 적합한 지속시간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 구체적인 형태 및 투여 방법을 포함하는, 본원에서 논의된 이러한 요인들에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량(또는 유효 용량) 및 치료 용법은 치료적 및/또는 예방적 이익(예를 들면, 개선된 임상 결과, 예컨대, 보다 더 빈번한 완전한 또는 부분적인 관해, 또는 보다 더 긴 무질환 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도의 경감 또는 상기 상세히 기재된 다른 이익)을 제공하기에 충분한 양으로 본원에 기재된 조성물(들)을 제공한다.
- [0574] 본원에 기재된 약학 조성물은 화합물의 유효량을 효과적으로 전달하는 여러 경로들 중 어느 한 경로에 의해 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로의 비한정적 예는 국소, 경구, 코, 수막공간내, 장, 협측, 설하, 경피, 직장, 질, 안내, 결막하, 설하, 및 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 해면내, 이도내 및 요도내 주사 및/또는 주입을 포함하는 비경구 투여를 포함한다.
- [0575] 본원에 기재된 약학 조성물은 예를 들면, 멸균 수성 또는 멸균 비수성 용액, 현탁액 또는 유화액일 수 있고 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제(즉, 활성 성분의 활성을 방해하지 않는 무독성 물질)를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들면, 고체, 액체 또는 기체(에어로졸)의 형태로 존재할 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 조성물은 예를 들면, 동결건조물로서 제제화될 수 있거나, 본원에 기재된 화합물은 당분야에서 공지된 기술을 이용함으로써 리포솜 내에 캡슐화될 수 있다. 약학 조성물은 생물학적 활성 또는 불활성을 띌 수 있는 적어도 1종의 추가의 약학적으로 허용되는 성분을 더 포함할 수 있다. 이러한 성분의 비한정적 예는 완충제(예를 들면, 중성 완충 식염수 또는 인산염 완충 식염수), 탄수화물(예를 들면, 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란), 만니톨, 단백질, 폴리펩타이드, 아미노산(예를 들면, 글리신), 항산화제, 킬레이팅제(예를 들면, EDTA 및 글루타티온), 안정화제, 염료, 풍미제, 현탁제 및 보존제를 포함한다.
- [0576] 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 공지된, 조성물에 사용하기 위한 임의의 적합한 부형제 또는 담체가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 치료적으로 사용하기 위한 부형제는 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)))에 기재되어 있다. 일반적으로, 부형제의 유형은 투여 방식 및 활성 성분(들)의 화학적 조성(들)에 근거하여 선택될 수 있다. 조성물은 특정 투여 방식을 위해 제제화될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 약학 조성물은 물, 식염수, 알코올, 지방, 왁스 및 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여의 경우, 약학 조성물은 예를 들면, 임의의 상기 언급된 성분들, 부형제들 및 담체들, 예컨대, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로스, 고령토, 글리세린, 전분 텍스트린, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 글루코스, 수크로스 및 탄산마그네슘으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 더 포함할 수 있다.
- [0577] (예를 들면, 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한) 약학 조성물은 액체의 형태로 존재할 수 있다. 액체 조성물은 예를 들면, 적어도 하나의 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 예를 들면, 생리 식염수를 포함하는 식염수 용액, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있는 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항균제; 항산화제; 킬레이팅제; 완충제 및 장력의 조절을 위한 작용제, 예컨대, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 용량 바이알 내에 봉입될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 약학 조성물은 생리 식염수를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약학 조성물은 주사가 가능한 조성물이고, 일부 실시양태들에서, 주사가 가능한 조성물은 멸균 조성물이다.
- [0578] 경구 제제의 경우, 적어도 하나의 본 개시의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 정제, 산제, 과립제 및/또는 캡슐제의 제조에 적절한 적어도 하나의 첨가제, 예를 들면, 통상적인 첨가제, 봉해제, 윤활제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 착색제 및 풍미제로부터 선택된 적어도 하나의 첨가제와 조합되어 사용될 수 있다. 약학 조성물은 위 환경의 낮은 pH로부터 활성 성분의 보호를 제공할 수 있는 적어도 하나의 완충제 및/또는 장 코팅제를

포함하도록 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 예를 들면, 액체, 고체 또는 반고체 제제 중의 적어도 하나의 품미제, 및/또는 장코팅제를 사용함으로써 경구 전달되도록 제제화될 수 있다.

[0579] 경구 제제는 분말화된 담체와 함께 활성 화합물 또는 생물학적 물질을 함유할 수 있는 젤라틴 캡슐제로서 제공될 수 있다. 유사한 담체들 및 희석제들을 사용하여 압축된 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐제는 일정한 시간에 걸쳐 활성 성분의 연속적인 방출을 제공하기 위한 지속 방출 생성물로서 제조될 수 있다. 압축된 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 위장관에서 선택적 분해를 위해 장 코팅될 수 있다.

[0580] 약학 조성물은 지속 방출 또는 서방출을 위해 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 잘 공지된 기술을 이용함으로써 제조될 수 있고, 예를 들면, 경구, 직장 또는 피하 이식, 또는 원하는 표적 부위에서의 이식에 의해 투여될 수 있다. 지속 방출 제제는 담체 매트릭스에 분산되어 있고/있거나 속도 제어 막에 의해 둘러싸인 저장소 내에 함유되어 있는 활성 치료제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 내에서 사용할 부형제는 생체적합성을 띠고, 생체분해성도 띌 수 있고; 상기 제제는 상대적으로 일정한 수준의 활성 성분 방출을 제공할 수 있다. 지속 방출 제제 내에 함유된 활성 치료제의 양은 이식 부위, 방출의 속도 및 예상된 지속시간, 및 치료되거나 예방되는 질병의 성질에 의해 좌우된다.

[0581] 본원에 기재된 약학 조성물은 다양한 염기들, 예컨대, 유화 염기 또는 수용성 염기와 혼합함으로써 좌약제로서 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 흡입을 통해 투여되도록 에어로졸 제제로서 제조될 수 있다. 약학 조성물은 가압된 허용가능한 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등으로 제제화될 수 있다.

[0582] 본 개시의 화합물 및 이 화합물을 포함하는 약학 조성물은 국소(예를 들면, 경피 투여에 의해) 투여될 수 있다. 국소 제제는 경피 패치, 연고, 페이스트, 로션, 크림, 젤 등의 형태로 존재할 수 있다. 국소 제제는 하나 이상의 침투제 또는 향상제(세포 투과 향상제로서도 지칭됨), 증점제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제를 포함할 수 있다. 물리적 침투 향상제는 예를 들면, 전기영동 기법, 예컨대, 이온영동, 초음파의 이용(또는 "음파영동") 등을 포함한다. 피부, 특히 각질층의 투과성을 증가시켜, 피부를 통한 약물의 향상된 침투를 제공하는 화학적 침투 향상제는 치료제의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 직후에 투여되는 작용제이다. 추가 화학적 침투 향상제 및 물리적 침투 향상제는 예를 들면, 문헌(Transdermal Delivery of Drugs, A. F. Kydonieus (ED) 1987 CRL Press); 문헌(Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995)); 문헌(Lenneras et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 54:499-508 (2002)); 문헌(Karande et al., *Pharm. Res.* 19:655-60 (2002)); 문헌(Vaddi et al., *Int. J. Pharm.* 91:1639-51 (2002)); 문헌(Ventura et al., *J. Drug Target* 9:379-93 (2001)); 문헌(Shokri et al., *Int. J. Pharm.* 228(1-2):99-107 (2001)); 문헌(Suzuki et al., *Biol. Pharm. Bull.* 24:698-700 (2001)); 문헌(Alberti et al., *J. Control Release* 71:319-27 (2001)); 문헌(Goldstein et al., *Urology* 57:301-5 (2001)); 문헌(Kiijavainen et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 10:97-102 (2000)); 및 문헌(Tenjarla et al., *Int. J. Pharm.* 192:147-58 (1999))에 기재되어 있다.

[0583] 예를 들면, 경구 또는 주사 용량으로 적어도 하나의 본 개시의 화합물의 유닛 용량을 포함하는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 상기 유닛 용량을 포함하는 용기, 관심 있는 병리학적 상태를 치료하는 데 있어서 치료제의 사용 및 수반되는 이익을 기술하는 정보제공 포장 삽입물, 및/또는 임의로 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이를 포함하는 약학 조성물의 전달을 위한 기기 또는 디바이스를 포함할 수 있다.

[0584] **실시예**

[0585] 실시예 1

[0586] 화합물 18의 합성

[0587] 실온에서 MeOH(10 ml) 중의 화합물 1(10.0 g, 31.8 mmol, 국제 특허출원 공개 제W0 2013/096926A1호에 보고된 절차에 의해 제조됨) 및 10% Pd/C(500 mg, 0.47 mmol)의 용액을 H<sub>2</sub> 대기 하에서 3.5시간 동안 교반하였다. 셀라이트(Celite)<sup>®</sup> 패드를 통해 반응 혼합물을 여과하였고 감압 하에서 농축하여, 추가 정제 없이 사용된 화합물 2(9.89 g, 98%)를 제공하였다.

[0588] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69 (s, 3H), 3.42 (ddd, J = 11.4, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 10.1, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (tt, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.05 (dddd, J = 23.1, 13.1, 6.3, 2.7 Hz, 2H), 1.85 (dtt, J = 15.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 1.52 (td, J = 12.8, 11.3 Hz, 1H), 1.35

(ddt,  $J = 12.0, 9.9, 3.5$  Hz, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 0.91 (d,  $J = 5.5$  Hz, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). LCMS (ESI):  $C_{16}H_{32}O_4Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 317.2, 실측치: 317.2.

[0589] 0°C에서 브롬(1.81 ml, 35.0 mmol)을, 사용 전에 톨루엔(50 ml)과 2회 공비혼합된,  $CH_2Cl_2$ (40 ml) 중의 에틸 2,3,4-트리-*O*-벤질푸코티오피라노사이드(화합물 **3**)(18.21 g, 38.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 사이클로헥센(5.0 ml, 48.9 mmol)을 이 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 45분 동안 0°C에서 교반하여,  $CH_2Cl_2$ (40 ml) 중의 1-브로모-2,3,4-트리-*O*-벤질 푸코티오피라노사이드(17.41 g)의 용액을 제공하였다. 0°C에서 DIPEA(15.4 ml, 87.5 mmol)에 이어 브롬화테트라부틸암모늄(9.61 g, 29.2 mmol)을 이 용액에 첨가하였다. 그 다음,  $CH_2Cl_2$ (35 ml) 중의 화합물 **2**(9.25 g, 29.2 mmol)의 용액을 0°C에서 15분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 ml)로 켄칭하였다. 수성 층을 분리하였고  $CH_2Cl_2$ (25 ml)으로 추출하였다. 모은 유기 층을 수성  $NaHCO_3$ (50 ml)으로 세척하였고  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 패드(핵산 중의 30% EtOAc)를 통해 여과하여 부분적으로 정제함으로써, 추가 정제 없이 직접 사용된 미정제 글리코실화 생성물을 제공하였다.

[0590] 이 물질을 실온에서 THF(200 ml)에 용해시켰다. TBAF(64 ml, 64 mmol)의 1 M THF 용액을 첨가하였다. 22시간 후, 추가 TBAF(25 ml, 25 mmol, THF 중의 1 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 24시간 동안 55°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 감압 하에서 농축하여,  $CH_2Cl_2$ (100 ml)과 물(50 ml) 사이에 나누어진 미정제 물질을 제공하였다. 수성 층을 분리하였고  $CH_2Cl_2$ (50 ml)으로 추출하였다. 모은 유기 층을 포화된 수성  $NaHCO_3$ (100 ml)으로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하여 MeOH(~200 ml)로 처리된 미정제 물질을 제공하였다. 현탁액을 0.5시간 동안 0°C에서 보관하였다. 생성된 백색 침전물을 여과로 모았고 냉온 MeOH(~50 ml)로 세척하였고 감압 하에서 건조하여 화합물 **4**(12.26 g, 3 단계 동안 68%)를 제공하였다.

[0591]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 - 7.26 (m, 15H), 5.05 - 4.93 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.67 (dd,  $J = 14.3, 11.6$  Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 2.98 (dd,  $J = 10.3, 8.4$  Hz, 1H), 2.35 (ddd,  $J = 12.6, 9.3, 3.4$  Hz, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.22 - 1.03 (m, 5H), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $C_{16}H_{32}O_4Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 641.3, 실측치: 641.3.

[0592] **화합물 5:** TBSOTf(0.11 ml, 0.47 mmol)를 0°C에서  $CH_2Cl_2$ (2.5 ml) 중의 화합물 **4**(235 mg, 0.38 mmol) 및 2,6-루티딘(0.27 ml, 2.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하였고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $CH_2Cl_2$ (8 ml)으로 희석하였고, 분리 깔대기로 옮겼고 포화된 수성  $NaHCO_3$ (5 ml)으로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(핵산 내지 핵산 중의 20% EtOAc, 구배)로 정제하여 화합물 **5**(256 mg, 92%)를 제공하였다. MS (ESI):  $C_{43}H_{60}O_8Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 755.4, 실측치: 755.3.

[0593] **화합물 6:**  $LiBH_4$ (0.87 ml, 1.74 mmol)의 2 M THF 용액을 0°C에서 MeOH-THF(0.1 ml/2 ml) 중의 화합물 **5**(256 mg, 0.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 교반하면서 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5 ml)로 희석하였고 물(5 ml)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 수성 층을 분리하였고 EtOAc(5 ml)로 추출하였다. 모은 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하여, 추가 정제 없이 사용된 화합물 **6**(227 mg, 92%)을 제공하였다.

[0594]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 - 7.27 (m, 15H), 5.14 (s, 1H), 4.98 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J = 13.4, 11.8$  Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J = 11.8, 2.1$  Hz, 2H), 4.64 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.35 (dd,  $J = 9.9, 8.4$  Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.73 (q,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). MS

(ESI):  $C_{42}H_{60}O_7Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 727.4, 실측치: 727.3.

- [0595] **화합물 8:** 하이드라진 아세테이트(280 mg, 2.95 mmol)를 실온에서 DMF(6 ml) 중의 상업적으로 입수가능한 화합물 7(1.0 g, 2.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C까지 가온하였고 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였고 EtOAc(10 ml)로 희석하였다. 용액을 분리 깔대기로 옮겼고 냉운 포화된 수성  $NaHCO_3$ (10 ml)으로 세척하였다. 수성 층을 분리하였고 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 모은 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 40% EtOAc, 구배)로 정제하여, 추가 특징규명 없이 직접 사용된 화합물 8(754 mg, 85%)을 제공하였다.
- [0596] **화합물 9:** DBU(0.02 ml, 0.13 mmol)에 이어 트리클로로아세트니트릴(1.64 ml, 16.0 mmol)을 실온에서  $CH_2Cl_2$ (7.5 ml) 중의 화합물 8(754 mg, 2.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하였고 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플러그를 통한 여과(1%부피 TEA를 가진 헥산 내지 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하였다. 생성물을 톨루엔(2 x 1 ml)과 공비혼합하여 잔류 TEA를 제거함으로써 화합물 9(918 mg, 85%)를 제공하였다.
- [0597]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 6.58 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 3.3, 1.3$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 10.9, 3.5$  Hz, 1H), 4.38 (td,  $J = 6.7, 1.2$  Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.02 (dd,  $J = 11.4, 6.8$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).
- [0598] **화합물 10:** 화합물 9(203 mg, 0.43 mmol)와 화합물 6(300 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을  $CH_2Cl_2$ (1 ml)과 톨루엔(2 ml)의 혼합물 용액과 3회 공비혼합하였다. 그 다음, 혼합물을  $CH_2Cl_2$ (2 ml)에 용해시켰다. 4A MS(300 mg)를 이 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 -78°C까지 냉각시켰고 TBSOTf(0.02 ml, 0.085 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20분에 걸쳐 -60°C까지 서서히 가온하였고 TEA(0.05 ml, 0.36 mmol)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을  $CH_2Cl_2$ (10 ml)으로 희석하였고 포화된 수성  $NaHCO_3$ (5 ml)으로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 25% EtOAc, 구배)로 정제하여 화합물 10(175 mg, 40%)을 제공하였다.
- [0599]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 - 7.27 (m, 15H), 5.41 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 2H), 4.98 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.91 - 4.69 (m, 4H), 4.64 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.05 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 3.85 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.55 (dd,  $J = 10.6, 3.4$  Hz, 1H), 3.33 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (q,  $J = 13.4, 10.5$  Hz, 2H), 1.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H), 1.49 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 0.99 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.69 (q,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). MS (ESI):  $C_{54}H_{75}O_{14}Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 1040.5, 실측치: 1040.3.
- [0600] **화합물 11:** MeOH 중의 0.5 M MeONa(0.34 ml, 0.17 mmol)을 실온에서 MeOH-THF(2 ml/0.5 ml) 중의 화합물 10(174 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 소량의 실리카 겔을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 물질을 함유하는 생성된 실리카 겔 분말을 로딩 컬럼에 로딩한 후, 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피( $CH_2Cl_2$  내지  $CH_2Cl_2$  중의 7% MeOH, 구배)로 정제하여 화합물 11(151 mg, 99%)을 제공하였다. MS (ESI):  $C_{48}H_{69}O_{11}Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 914.5, 실측치: 914.3.
- [0601] **화합물 12:** NaH(65 mg, 1.63 mmol, 60%)을 0°C에서 DMF(2.5 ml) 중의 화합물 11(243 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온까지 가온하였고 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 브롬화벤질(0.20 ml, 1.65 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 28°C까지 가온하였고 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc(10 ml)로 희석하였고 분리 깔대기로 옮겼고 포화된 수성  $NaHCO_3$ (5 ml)으로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 50%  $CH_2Cl_2$ , 구배)로 정제하여

화합물 **12**(276 mg, 87%)를 제공하였다. MS (ESI):  $C_{69}H_{87}O_{11}Si$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 1184.6, 실측치: 1184.5.

[0602] **화합물 13**: TBAF(0.5 ml, 0.5 mmol, THF 중의 1 M 용액)를 실온에서 THF(3 ml) 중의 화합물 **12**(276 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55°C까지 가온하였고 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 25% EtOAc, 구배)로 정제하여 화합물 **13**(226 mg, 91%)을 제공하였다.

[0603]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 26H), 5.03 - 4.91 (m, 3H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.79 - 4.62 (m, 5H), 4.55 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J = 2.8, 1.2$  Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.43 (dt,  $J = 12.7, 4.9$  Hz, 2H), 3.34 (dd,  $J = 9.5, 6.2$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 10.3, 8.4$  Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 (ddd,  $J = 13.4, 7.7, 2.7$  Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.19 - 0.97 (m, 5H), 0.80 - 0.63 (m, 4H). MS (ESI):  $C_{63}H_{73}O_{11}$ 에 대해 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 1070.5, 실측치: 1070.4.

[0604] **화합물 15**:  $CH_2Cl_2$ (1.5 ml) 중의 화합물 **14**(18 mg, 0.023 mmol, 문헌(Helv. Chim. Acta. 2000, 83, 2893)에 보고된 절차에 의해 제조됨), 디페닐 설폭사이드(6.6 mg, 0.032 mmol), 2,6-디-tert-부틸피리딘(0.03 ml, 0.13 mmol) 및 4A MS(22 mg)의 혼합물 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후 -65°C까지 냉각시켰다.  $CH_2Cl_2$ (0.1 ml) 중의 트리플루오로메탄설포산 무수물(0.005 ml, 0.029 mmol)의 용액을 그 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 -65°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C까지 냉각시켰다.  $CH_2Cl_2$ (1 ml) 중의 화합물 **13**(19 mg, 0.018 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 실온까지 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성  $NaHCO_3$ (10 ml)으로 켄칭하였다. 수성 층을 분리하였고  $CH_2Cl_2$ (10 ml)으로 추출하였다. 모은 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 10% 내지 25% EtOAc)로 부분적으로 정제하여, 화합물 **15**(~50% 순도)를 함유하는 혼합물(20 mg)을 제공하였다. MS (ESI):  $C_{106}H_{115}N_3O_{21}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 1789.8, 실측치: 1789.5. 이 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0605] **화합물 16**:  $CuSO_4/THPTA$ 의 0.04 M 스톡 용액(0.03 ml, 0.0012 mmol)을 실온에서 MeOH-DMF(1.5 ml/1.5 ml) 중의 부분적으로 정제된 화합물 **15**(10 mg, 0.0057 mmol) 및 5-에티닐-1,2,3-트리플루오로벤젠(0.01 ml, 0.080 mmol)의 용액에 첨가하였다.  $H_2O$ (0.5 ml) 중의 (+)-나트륨-L-아스코르베이트(6 mg, 0.03 mmol)의 새로 제조된 용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 30°C까지 가온하였고 추가 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 EtOAc(10 ml)에 용해시켰고 분리 깔대기로 옮겼고, 물(5 ml)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 5 ml)로 추출하였다. 모은 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에서 다시 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 30% EtOAc, 구배)로 정제하여 화합물 **16**(10 mg, 91%)을 제공하였다. MS (ESI):  $C_{114}H_{118}F_3N_3O_{21}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + Na^+$ ): 1945.8, 실측치: 1945.6.

[0606] **화합물 17**:  $H_2O$ -디옥산(1 ml/1 ml) 중의 화합물 **16**(10 mg, 0.0052 mmol)과  $Pd(OH)_2/C$ (2 mg, 0.0028 mmol)의 혼합물을  $H_2$  대기(풍선) 하에서 4일 동안 실온에서 교반하였다. 2일째 날 및 3일째 날, 추가 3 내지 4 mg의  $Pd(OH)_2/C$ 를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 테플론(Teflon)<sup>®</sup> 디스크 필터를 통해 여과하였고, 상기 디스크 필터를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하여, 추가 정제 없이 사용된 미정제 화합물 **17**(~8 mg)을 제공하였다. MS (ESI):  $C_{65}H_{76}F_3N_3O_{21}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 1292.5, 실측치: 1292.3.

[0607] **화합물 18**: MeOH 중의 0.5 M MeONa(0.025 ml, 0.013 mmol)을 실온에서 MeOH(2 ml) 중의 이전 단계로부터 제조된 미정제 화합물 **17**의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 추가 0.01 ml의 MeOH 중의 0.5 M MeONa를 첨가하였고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 추가 0.01 ml의 MeONa를 첨가하였다. 반응 혼합물

을 추가 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(1 ml) 중의 AcOH(0.01 ml)의 희석된 용액(0.11 ml)으로 퀀칭하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 단리된 생성물을 동결건조하여 화합물 **18**(2.5 mg, 2 단계 동안 44%)을 제공하였다.

[0608]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.42 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.98 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.84 (dd,  $J = 11.1, 3.0$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 11.1, 7.5$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 10H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.81 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 3H), 1.43 - 1.13 (m, 11H), 0.94 - 0.80 (m, 4H), 0.62 (m, 5H). LCMS (ESI):  $\text{C}_{51}\text{H}_{68}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{19}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + \text{H}^+$ ): 1084.5, 실측치: 1084.3.

[0609] 실시예 2

[0610] 화합물 30의 합성

[0611] **화합물 20**: 트리메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트(70  $\mu\text{l}$ , 0.4 mmol)를 무수 디클로로메탄(10 ml) 중의 화합물 **19**(1 gm, 3.89 mmol)(국제 특허출원 공개 제WO 2007/028050호에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 벤질 트리클로로아세트이미데이트(1.1 ml, 5.83 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 시간 후, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하였고 분리 깔대기로 옮겼고 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 으로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 농축하였다. 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **20**(0.8 gm, 60 %)을 제공하였다.

[0612] 메탄올(9.2 ml) 중의 0.5 M 나트륨 메톡사이드 용액을 무수 메탄올(1 ml) 및 무수 메틸 아세테이트(5 ml) 중의 화합물 **20**(800 mg, 2.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 40°C에서 교반하였다. 반응물을 아세트산으로 퀀칭하였고 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여, 75% 적도방향 에피머 및 25% 축방향 에피머를 가진, 메틸 에스테르에서의 에피머들의 혼합물로서 화합물 **21**(242 mg, 35%)을 제공하였다.

[0613]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 - 7.32 (m, 6H), 4.97 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J = 11.1, 5.7$  Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 6H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.39 (dddd,  $J = 15.7, 10.6, 5.1, 2.7$  Hz, 2H), 1.60 (dtd,  $J = 13.9, 11.2, 5.4$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + \text{H}^+$ ): 305.1, 실측치: 306.1.

[0614] **화합물 23**: 무수 메탄올(20 ml) 중의 페닐 2,4,6-트리-*O*-아세틸-3-아지도-3-데옥시- $\beta$ -D-티오갈락토피라노사이드(화합물 **22**)(5 gm, 11.8 mmol)(문헌(Xia *et. al. Chem Med Chem* (2009), 4(11), 1810)에 따라 제조됨)의 용액을 실온에서 3시간 동안 메탄올(5 ml) 중의 나트륨 메톡사이드의 0.5 M 용액으로 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔사를 톨루엔(20 ml)으로 3회 공-증발시켰다. 상기 잔사를 아르곤 대기 하에서 실온에서 피리딘(20 ml)에 용해시켰다. 염화벤조일(4.1 ml, 35.4 mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 22시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축하였고, 디클로로메탄에 용해시켰고, 분리 깔대기로 옮겼고, 냉운 1 N 수성 염산에 이어 냉수로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 농축하였다. 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **23**을 제공하였다. LCMS (ESI):  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + \text{H}^+$ ): 609.2, 실측치: 610.2.

[0615] **화합물 24**: 화합물 **23**(2.4 gm, 3.93 mmol), 디페닐 설포사이드(1.5 gm, 7.3 mmol) 및 2,6-디-*tert*-부틸 피리딘(1.8 gm, 7.8 mmol)의 혼합물을 무수 디클로로메탄(10 ml)에 용해시켰고, 반응 혼합물을 -60°C까지 냉각시켰다. 트리플산 무수물(0.62 ml, 3.67 mmol)을 적가하였고, 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄(10 ml) 중의 화합물 **21**(0.8 gm, 2.6 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 혼합물을 2시간에 걸쳐 0°C까지 가온하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였고 분리 깔대기로 옮겼고 포화된 중탄산나트륨 용액에 이어 냉수로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하였고 여과하였고 농축하였다. 생성된 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **24**(1.2 gm, 57%)를 제공하

였다. LCMS (ESI):  $C_{42}H_{40}N_6O_{11}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 804.3, 실측치: 805.3.

- [0616] **화합물 25:** 황산구리의 스톱 용액[100 mg의 황산구리 이수화물 및 200 mg의 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴-메틸)아민을 10 ml의 물에 용해시킴] 및 물 중의 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민(0.04 M, 2.58 ml)을 메탄올(30 ml) 중의 화합물 24(1.2 gm 2.067 mmol) 및 1-에티닐-3-플루오로벤젠(1.2 ml, 10.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 아스코르브산나트륨(0.9 gm, 4.5 mmol)의 수용액을 첨가하여 반응을 시작하였고, 혼합물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 실리카 겔을 첨가하였고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 생성물을 순상 컬럼 크로마토그래피(핵산:에틸 아세테이트)로 정제하여 적도방향 에피머로서 화합물 25(1.2 gm, 77%)를 제공하였다.
- [0617]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (ddd,  $J = 9.8, 8.2, 1.3$  Hz, 4H), 7.79 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 7.43 (ddt,  $J = 22.4, 10.7, 5.0$  Hz, 7H), 7.25 - 7.01 (m, 9H), 6.92 (td,  $J = 7.6, 7.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.13 - 6.02 (m, 2H), 5.58 (dd,  $J = 11.6, 3.2$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 11.2, 5.7$  Hz, 1H), 4.52 (dq,  $J = 22.1, 6.6, 5.6$  Hz, 2H), 4.35 (dd,  $J = 11.1, 7.6$  Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.11 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.87 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 1.55 (dt,  $J = 12.7, 6.1$  Hz, 1H). LCMS (ESI):  $C_{58}H_{50}F_2N_6O_{11}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 1044.4, 실측치: 1045.5.
- [0618] **화합물 26:** Na-금속(80 mg, 3.4 mmol)을 주위 온도에서 이소-프로판올(40 ml) 중의 화합물 25(1.2 gm, 1.1 mmol)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 10% 수성 수산화나트륨(2 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 교반을 50°C에서 또 다시 6시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰고 50% 수성 염산으로 중화시켰다. 10% 탄소상  $Pd(OH)_2$ (0.6 gm)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 12시간 동안 수소의 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였고 농축하였고 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 화합물 26(0.5 gm, 70%)을 제공하였다. HPLC 조건 - 워터스(Waters) 분취 HPLC 시스템을 ELSD & PDA 검출기와 함께 이용하였다. 키넨텍스(Kinetex) XB- C18, 100 Å, 5  $\mu$ M, 250 x 21.2 mm 컬럼(페노메넥스(Phenomenex) 제품)을, 20 ml/분의 유속으로 용매 A로서 물 중의 0.2% 포름산 및 용매 B로서 아세트오니트릴과 함께 사용하였다.
- [0619]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 5H), 7.49 (tdd,  $J = 8.3, 6.1, 2.6$  Hz, 3H), 7.15 (tt,  $J = 8.6, 3.2$  Hz, 3H), 4.83 (dd,  $J = 10.9, 3.1$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.10 (dd,  $J = 10.9, 7.5$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.74 (h,  $J = 6.0, 5.6$  Hz, 3H), 3.65 - 3.24 (m, 5H), 2.37 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.93 (q,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.46 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H). LCMS (ESI):  $C_{29}H_{30}F_2N_6O_8$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 628.2, 실측치: 629.2.
- [0620] **화합물 28:** HATU(160 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA(148  $\mu$ l, 0.85 mmol)를 무수 DMF 중의 화합물 27(200 mg, 0.28 mmol)(국제 특허출원 공개 제WO 2013/096926호에 따라 제조됨)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 아제티딘(380  $\mu$ l, 5.66 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였고, 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 화합물 28(140 mg, 67%)을 제공하였다. LCMS (ESI):  $C_{36}H_{60}N_2O_{14}$ 에 대한 계산된  $m/z$  ( $M + H^+$ ): 744.4, 실측치: 745.4.
- [0621] **화합물 29:** 화합물 28(115 mg, 0.15 mmol)을 아르곤의 대기 하에서 에틸렌디아민(5 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 12시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 메탄올 및 톨루엔으로 공-증발시켰다. 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 29(70 mg, 59%)를 제공하였다. HPLC 조건 - 워터스 분취 HPLC 시스템을 ELSD & PDA 검출기와 함께 사용하였다. 키넨텍스 XB- C18, 100 Å, 5  $\mu$ M, 250 x 21.2 mm 컬럼(페노메넥스 제품)을 20 ml/분의 유속으로 용매 A로서 물 중의 0.2% 포름산 및 용매 B로서 아세트오니트릴과 함께 사용하였다.
- [0622]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.36 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.27 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 14.2, 8.3$  Hz, 3H), 3.84 (dd,  $J = 10.3, 3.2$  Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 6H), 3.53 - 3.38 (m, 3H), 3.05 (t,  $J = 6.0$

Hz, 2H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (d, J = 12.0 Hz, 0H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 23.4, 12.7 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J = 29.5, 25.9, 15.0 Hz, 3H), 1.45 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.13 (m, 8H), 1.01 (q, J = 13.3, 12.4 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 4H). LCMS (ESI): C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>에 대한 계산된 m/z (M + H<sup>+</sup>): 772.4, 실측치: 776.4.

- [0623] **화합물 30:** HATU(54 mg, 0.14 mmol) 및 DIPEA(50 μl, 0.29 mmol)를 무수 DMF 중의 화합물 **26**(60 mg, 0.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 화합물 **29**(88 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **30**(37 mg, 28%)을 제공하였다. HPLC 조건 - 워터스 분취 HPLC 시스템을 ELSD & PDA 검출기와 함께 사용하였다. 키네틱스 XB- C18, 100 Å, 5 μM, 250 x 21.2 mm 컬럼(페노메넥스 제품)을 20 ml/분의 유속으로 용매 A로서 물 중의 0.2% 포름산 및 용매 B로서 아세트오니트릴과 함께 사용하였다.
- [0624] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 5H), 7.44 (tt, J = 7.9, 5.6 Hz, 2H), 7.10 (tdd, J = 8.5, 5.7, 2.6 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 1H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 6H), 3.56 - 3.38 (m, 7H), 3.13 - 2.86 (m, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.77 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (d, J = 47.2 Hz, 4H), 1.32 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 1H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS (ESI): C<sub>66</sub>H<sub>92</sub>F<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>20</sub>에 대한 계산된 m/z (M + H<sup>+</sup>): 1382.6, 실측치: 1384.5.
- [0625] 실시예 3
- [0626] 화합물 36의 예측 합성
- [0627] **화합물 32:** 황산구리의 스톱 용액 및 물 중의 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민(0.2 당량)을 메탄올 중의 화합물 **31**(국제 특허출원 공개 제WO 2007/028050호에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 1-에틸닐-3-플루오로벤젠(1.2 당량)의 용액에 첨가한다. 아스코르브산나트륨(1.3 당량)의 수용액을 첨가하여 반응을 시작한다. 적절한 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 용매를 진공에서 제거한다. 생성물을 순상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **32**를 제공한다.
- [0628] **화합물 33:** MeOH 중의 화합물 **32**와 촉매량의 Pd/C의 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기(풍선) 하에서 실온에서 교반한다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup>를 통해 여과하고 농축하여 화합물 **33**을 제공한다.
- [0629] **화합물 34:** MeOH 중의 촉매량의 NaOMe을 실온에서 MeOH 중의 화합물 **33**의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 실온에서 교반한다. 아세트산을 첨가하여 pH를 약 4까지 조절한다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **34**를 제공한다.
- [0630] **화합물 35:** 화합물 **34**를 아르곤의 대기 하에서 에틸렌디아민(10 당량)에 용해시키고, 반응이 완료될 때까지 70 °C에서 교반한다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 메탄올 및 톨루엔으로 공-증발시킨다. 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **35**를 제공한다.
- [0631] **화합물 36:** HATU(1.1 당량) 및 DIPEA(1.3 당량)를 무수 DMF 중의 화합물 **26**의 용액에 첨가한다. 혼합물을 15분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 화합물 **35**(1 당량)를 첨가한다. 완료될 때까지 혼합물을 주위 온도에서 교반한다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **36**을 제공한다.
- [0632] 실시예 4
- [0633] 화합물 44의 예측 합성
- [0634] **화합물 38:** 화합물 **13** 및 화합물 **37**(국제 특허출원 공개 제WO 2013/096926호에 기재된 바와 같이 제조됨)을 아르곤 대기 하에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시킨다. 분말화된 4Å MS를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 빙욕조 상에서 냉각시키고 BF<sub>3</sub> OEt<sub>2</sub>(1.5 당량)를 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 빙욕조 상에서 교반한 후, 트리에틸아민을 첨가하여 켄칭한다. 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **38**을 제공한다.

- [0635] **화합물 39:** CuSO<sub>4</sub>/THPTA(0.2 당량)의 0.04 M 스탁 용액을 실온에서 MeOH 중의 화합물 38 및 5-에틸닐-1,2,3-트리플루오로벤젠(1.2 당량)의 용액에 첨가한다. 아스코르브산나트륨(1.3 당량)의 수용액을 이 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축한다. 생성된 잔사를 EtOAc에 용해시키고 분리 깔대기로 옮기고 물로 세척한다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 농축한다. 미정제 물질을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 39를 제공한다.
- [0636] **화합물 40:** MeOH 중의 0.5 M MeONa(0.2 당량)을 실온에서 MeOH 중의 화합물 39의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 40을 제공한다.
- [0637] **화합물 41:** 화합물 40을 아세트니트릴에 용해시키고 빙욕조 상에서 냉각시킨다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 시안화벤조일(1.05 당량)을 적가한다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 빙욕조 상에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 41을 제공한다.
- [0638] **화합물 42:** 화합물 41을 메탄올에 용해시킨다. 산화디부틸틴(1.1 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 톨루엔으로부터 공-증발시킨다. 잔사를 디메톡시에탄에 용해시킨다. 벤질-(R)-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)펜타노에이트(1.2 당량)(국제 특허출원 공개 제WO 2016/164394호에 기재된 바와 같이 제조됨)에 이어 불화세슘(1.5 당량)을 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 42를 제공한다.
- [0639] **화합물 43:** 화합물 42를 실온에서 디클로로메탄에 용해시킨다. 수소화트리부틸틴(1.2 당량), 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0.1 당량) 및 아세트산 무수물(5 당량)을 이 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 43을 제공한다.
- [0640] **화합물 44:** 10% 수성 수산화나트륨을 실온에서 메탄올 중의 화합물 42의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한 후, 1 M HCl으로 pH 약 5까지 조절한다. 10% Pd/C을 이 용액에 첨가하고, 완료될 때까지 반응 혼합물을 수소 대기 하에서 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 패드를 통해 여과하고 농축하고 HPLC로 정제하여 화합물 44를 제공한다.
- [0641] 실시예 5
- [0642] 화합물 52의 예측 합성
- [0643] **화합물 45의 합성:** 화합물 21을 THF에 용해시키고 빙욕조 상에서 냉각시킨다. LiAlH<sub>4</sub>(1.4 당량)을 이 용액에 첨가하고, 완료될 때까지 반응 혼합물을 교반한다. 기포형성이 중단될 때까지 고체 황산나트륨 침수화물을 조심스럽게 첨가한다. 반응 혼합물을 여과하고 농축한다. 잔사를 순상 실리카 크로마토그래피로 정제하여 화합물 45를 제공한다.
- [0644] **화합물 46의 합성:** 이미다졸(1.1 당량) 및 TBSCl(1.1 당량)을 아르곤 하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 45의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고, 1 M 용액 냉온 HCl로 세척한 후, 냉수로 세척한다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상 실리카 크로마토그래피로 정제하여 화합물 46을 제공한다.
- [0645] **화합물 47의 합성:** 활성화된 MS(4Å)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 23의 용액에 첨가하고, 용액을 30분 동안 실온에서 교반한다. 디페닐 설폰사이드(2 당량) 및 디-tert-부틸피리딘(2.5 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C까지 냉각시킨다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 이 온도에서 교반한다. 트리플루오로메탄설폰에이트 무수물(1.5 당량)을 적가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반한다. 화합물 46(1 당량)의 용액을 적가한다. 온도를 20°C까지 상승시키는 동안 반응 혼합물을 교반한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 이 온도에서 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 베드를 통해 여과하고 분리 깔대기로 옮긴다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub>의 냉온 포화된 용액으로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상 컬럼 크로마토그래피(실리카)로 정제하여 화합물 47을 제공한다.
- [0646] **화합물 48의 합성:** TBAF의 용액(THF 중의 1 M, 2 당량)을 THF 중의 화합물 47의 용액에 첨가하고, 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 상의 순상 크로마토그래피로 정제하여

화합물 48을 제공한다.

- [0647] **화합물 49의 합성:** 3-플루오로페닐 에틴(5 당량), 및 H<sub>2</sub>O 중의 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O 및 THPTA의 스톱 용액(0.2 당량)을 MeOH-디옥산 중의 화합물 48의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, H<sub>2</sub>O 중의 아스코르브산나트륨의 용액(2.4 당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 H<sub>2</sub>O로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상 크로마토그래피(실리카)로 정제하여 화합물 49를 제공한다.
- [0648] **화합물 50의 합성:** 데스-마르틴(Dess-Martin) 페리오단(1.05 당량)을 빙욕조 상에서 냉운 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 49의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 아르곤 하에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축하고 순상 크로마토그래피(실리카)로 정제하여 화합물 50을 제공한다.
- [0649] **화합물 52의 합성:** NaBH<sub>3</sub>CN 및 몇 방울의 AcOH을 DMSO 중의 화합물 50과 51(국제 특허출원 공개 제WO 2013/096926호에 기재된 바와 같이 제조됨)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 HPLC(C18 역상 컬럼)로 정제하여 화합물 52를 제공한다.
- [0650] 실시예 6
- [0651] 화합물 53의 예측 합성
- [0652] **화합물 53의 합성:** 화합물 52를 3시간 동안 MeOH 중의 0.1 N NaOMe으로 처리한 후 IR 120(H<sup>+</sup>) 수지로 중화시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 디옥산-H<sub>2</sub>O(10:1)에 용해시킨다. 10% Pd/C을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 수소 대기 하에서 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 베드 상에서 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 HPLC(C18 역상 컬럼)로 정제하여 화합물 53을 제공한다.
- [0653] 실시예 7
- [0654] 화합물 54의 예측 합성
- [0655] **화합물 54의 합성:** 화합물 53을 실온에서 DMSO에 용해시킨다. 디이소프로필에틸아민(3 당량) 및 HATU(2 당량)를 첨가한다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반한다. 디메틸아민(2.5 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반한다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 HPLC(C18 역상 컬럼)로 정제하여 화합물 54를 제공한다.
- [0656] 실시예 8
- [0657] 화합물 65의 예측 합성
- [0658] **화합물 55의 합성:** 화합물 4를 THF에 용해시키고 빙욕조 상에서 냉각시킨다. 수소화알루미늄리튬(1.1 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 아르곤 하에서 이 온도에서 교반한다. NH<sub>4</sub>Cl의 냉운 포화된 수용액을 교반하면서 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 HCl의 냉운 1 M 용액 및 냉운 H<sub>2</sub>O로 세척한다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상 컬럼(실리카) 크로마토그래피로 정제하여 화합물 55를 제공한다.
- [0659] **화합물 56의 합성:** 이미다졸(1.1 당량) 및 TBSCl(1.1 당량)을 실온에서 THF 중의 화합물 55의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 교반한다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축하고, 잔사를 순상 컬럼(실리카) 크로마토그래피로 정제하여 화합물 56을 제공한다.
- [0660] **화합물 57의 합성:** 화합물 56 및 화합물 37(국제 특허출원 공개 제WO 2013/096926호에 기재된 바와 같이 제조됨)을 아르곤 대기 하에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시킨다. 분말화된 4Å MS를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 상기 혼합물을 빙욕조 상에서 냉각시키고 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>를 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 빙욕조 상에서 교반한 후, 트리에틸아민을 첨가하여 켄칭한다. 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 57을 제공한다.
- [0661] **화합물 58의 합성:** MeOH 중의 화합물 57의 용액을 3시간 동안 MeOH 중의 0.1 N NaOMe으로 처리하고, 염기를 IR-

120(H<sup>+</sup>) 수지로 중화시킨다. 용매를 증발시켜 화합물 58을 제공한다.

- [0662] **화합물 59의 합성:** 화합물 58을 CH<sub>3</sub>CN에 용해시키고 빙욕조 상에서 냉각시킨다. CH<sub>3</sub>CN 중의 BzCN(1 당량)의 용액을 교반하면서 아르곤 하에서 적가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 냉온에서 아르곤 하에서 교반한다. 메탄올을 첨가하고, 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상(실리카) 크로마토그래피로 정제하여 화합물 59를 제공한다.
- [0663] **화합물 60의 합성:** Bu<sub>2</sub>SnO(1.1 당량)를 MeOH 중의 화합물 60의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 환류 하에서 교반한다. 용매를 증발시키고 잔사를 톨루엔(3X)으로 공-증발시킨다. 상기 잔사를 CH<sub>3</sub>CN에 용해시키고 CH<sub>3</sub>CN 중의 벤질 (R)-2-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-3-사이클로헥실-프로파노에이트(1.5 당량)(국제 특허출원 공개 제WO 2006/127909호에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액을 첨가한다. 불화세슘(2 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 아르곤 하에서 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub>의 냉온 포화된 용액 및 냉온 H<sub>2</sub>O로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 순상(실리카) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 60을 제공한다.
- [0664] **화합물 61의 합성:** Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.4 당량) 및 AcOH(몇 방울)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 60의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔(3X)으로 공-증발시킨다. 반응 혼합물을 피리딘에 용해시키고, Ac<sub>2</sub>O를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 순상(실리카) 크로마토그래피로 정제하여 화합물 61을 제공한다.
- [0665] **화합물 62의 합성:** 데스-마르틴 페리오단(1.05 당량)을 빙욕조 상에서 냉온 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 61의 용액에 첨가한다. 완료될 때까지 반응 혼합물을 아르곤 하에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축하고 순상 크로마토그래피(실리카)로 정제하여 화합물 62를 제공한다.
- [0666] **화합물 63의 합성:** NaBH<sub>3</sub>CN 및 몇 방울의 AcOH을 DMSO 중의 화합물 62와 Fmoc 보호된 에틸렌디아민의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 교반한다. 용매를 증발시키고 잔사를 피페리딘으로 처리한다. 완전한 반응 후, 용매를 증발로 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 63을 제공한다.
- [0667] **화합물 64의 합성:** DIPEA(3 당량) 및 HATU(1.5 당량)를 DMF 중의 화합물 26의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반한다. DMF 중의 화합물 63(1 당량)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 아르곤 하에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 순상(실리카) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 64를 제공한다.
- [0668] **화합물 65의 합성:** 몇 방울의 AcOH에 이어 10% Pd-C을 디옥산-H<sub>2</sub>O(10:1) 중의 화합물 64의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 수소(50 psi) 하에서 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> 베드를 통해 여과하고, 용매를 제거한다. 잔사를 4시간 동안 MeOH 중의 0.1 N NaOMe으로 처리하고 IR-120(H<sup>+</sup>) 수지로 중화시키고 여과하고 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 HPLC(역상 C18 컬럼)로 정제하여 화합물 65를 제공한다.
- [0669] 실시예 9
- [0670] 화합물 68의 예측 합성
- [0671] **화합물 67의 합성:** 화합물 50(1.2 당량) 및 NaBH<sub>3</sub>CN(2 당량)을 DMSO 중의 화합물 63의 용액에 첨가한다. AcOH을 사용하여 pH를 약 5까지 조절하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 50°C에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 순상(실리카) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 67을 제공한다.
- [0672] **화합물 68의 합성:** 화합물 65의 합성에 대해 기재된 절차를 따라 화합물 67로부터 화합물 68을 합성한다.
- [0673] 실시예 10
- [0674] 화합물 69의 예측 합성
- [0675] **화합물 69의 합성:** 화합물 28의 합성에 대해 기재된 절차를 따라 화합물 68로부터 화합물 69를 합성한다.
- [0676] 실시예 11

- [0677] 화합물 71의 예측 합성
- [0678] **화합물 70의 합성:** 화합물 29의 합성에 대해 기재된 절차를 따라 화합물 28 및 2-아미노에틸 아민으로부터 화합물 70을 합성한다.
- [0679] **화합물 71의 합성:** 화합물 30의 합성에 대해 기재된 절차를 따라 화합물 70 및 화합물 26으로부터 화합물 71을 합성한다.
- [0680] 실시예 12
- [0681] 화합물 74의 예측 합성
- [0682] **화합물 72의 합성:** DIPEA(1.5 당량)에 이어 HATU(1.1 당량)를 빙옥조 상에서 냉운 DMF에 용해된 화합물 26의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 15분 동안 빙옥조 상에서 교반한다. DMF 중의 Fmoc 보호된 에틸렌디아민(1.1 당량)의 용액을 첨가한다. 빙옥조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 피페리딘으로 처리한다. 반응의 완료 시, 혼합물을 플래시 크로마토그래피로 분리하여 화합물 72를 제공한다.
- [0683] **화합물 73의 합성:** 화합물 72를 실온에서 DMSO에 용해시킨다. 비스-파라-니트로페닐 카르보네이트(1 당량)를 첨가하고, 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 73을 제공한다.
- [0684] **화합물 74의 합성:** 화합물 73 및 화합물 29(1.1 당량)를 DMSO에 용해시키고 70°C에서 교반한다. 반응의 완료 시, 용매를 제거하고 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 74를 제공한다.
- [0685] 실시예 13
- [0686] 화합물 77의 예측 합성
- [0687] **화합물 75의 합성:** DIPEA(1.5 당량)에 이어 HATU(1.1 당량)를 빙옥조 상에서 냉운 DMF에 용해된 화합물 26의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 15분 동안 빙옥조 상에서 교반한다. DMF 중의 프로파르길아민(1.1 당량)의 용액을 첨가한다. 빙옥조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한다. 용매를 제거하고 잔사를 플래시 크로마토그래피로 분리하여 화합물 75를 제공한다.
- [0688] **화합물 76의 합성:** 화합물 27을 20 당량의 2-아지도에틸아민과 조합하고 70°C에서 교반한다. 반응의 완료 시, 혼합물을 플래시 크로마토그래피로 분리하여 화합물 76을 제공한다.
- [0689] **화합물 77의 합성:** H<sub>2</sub>O 중의 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O 및 THPTA의 스탁 용액(0.2 당량)을 MeOH-디옥산 중의 화합물 76 및 화합물 77의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, H<sub>2</sub>O 중의 아스코르브산나트륨의 용액(2.4 당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 건조될 때까지 농축한다. 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 77을 제공한다.
- [0690] 실시예 14
- [0691] 화합물 78의 예측 합성
- [0692] **화합물 78의 합성:** DIPEA(1.5 당량)에 이어 HATU(1.1 당량)를 빙옥조 상에서 냉운 DMSO에 용해된 화합물 77의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 15분 동안 빙옥조 상에서 교반한다. 아제티딘(1.1 당량)을 첨가한다. 빙옥조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC로 분리하여 화합물 78을 제공한다.
- [0693] 실시예 15
- [0694] E-셀렉틴 활성 - 결합 어세이
- [0695] E-셀렉틴의 길항제를 스크리닝하고 특징규명하기 위한 억제 어세이는 IC<sub>50</sub> 값의 측정을 가능하게 하는 경쟁 결합 어세이이다. E-셀렉틴/Ig 키메라를 2시간 동안 37°C에서 항온처리함으로써 96웰 마이크로타이타 플레이트에 고정시켰다. 비특이적 결합을 감소시키기 위해, 소 혈청 알부민을 각각의 웰에 첨가하고 2시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 상기 플레이트를 세척하였고, 시험 화합물의 연속 희석물들을 바이오티닐화된 sLe<sup>a</sup> 폴리아크릴아미드와 스트렙타비딘/호스라디쉬 퍼록시다제의 접합체의 존재 하에서 상기 웰에 첨가하였고 실온에서 2시간 동

안 항온처리하였다.

[0696] 세척 후 고정된 E-셀렉틴에 결합된 sLe<sup>a</sup>의 양을 측정하기 위해, 퍼록시다제 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB)을 첨가하였다. 3분 후, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>을 첨가하여 효소 반응을 중단시켰고, 450 nm의 파장에서 광의 흡광도를 측정하였다. 결합을 50%까지 억제하는 데 요구된 시험 화합물의 농도를 측정하였고, 하기 표에 나타난 바와 같이 각각의 E-셀렉틴 길항제에 대한 IC<sub>50</sub> 값으로서 보고하였다.

[0697] E-셀렉틴 길항제 활성

화합물	ELISA IC <sub>50</sub> (μM)
18	3.88
30	0.78

[0698]

[0699] 실시예 16

[0700] 갈락틴-3 활성 - ELISA 어세이

[0701] 갈락틴-3과 Gal β 1-3GlcNAc 탄수화물 구조의 결합을 억제하는 갈락틴-3 길항제의 능력을 평가하였다. 상세한 프로토콜은 다음과 같았다. Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -PAA-바이오틴 중합체(글리코텍(Glycotect), 카탈로그 번호 01-096)의 1 μg/ml 현탁액을 제조하였다. 상기 중합체의 100 μl 분취액을 96웰 스트렙타비딘 코팅 플레이트(R&D 시스템스(R&D Systems), 카탈로그 번호 CP004)의 웰에 첨가하였다. 1X 트리스 완충 식염수(TBS, 시그마(Sigma), 카탈로그 번호 T5912 - 10X)의 100 μl 분취액을 대조군 웰에 첨가하였다. 상기 중합체를 실온에서 1.5시간 동안 스트렙타비딘 코팅 웰에 결합시켰다. 상기 웰의 내용물을 버렸고, 200 μl의 1% 소 혈청 알부민(BSA) 함유 TBS를 차단 시약으로서 각각의 웰에 첨가하였고, 플레이트를 30분 동안 실온에서 보관하였다. 웰을 0.1% BSA 함유 1X TBS로 3회 세척하였다. 별도의 V-바닥 플레이트(코닝(Corning), 카탈로그 번호 3897)에서 시험 화합물의 연속 희석물을 제조하였다. 시험되는 가장 높은 농도의 화합물의 75 μl 분취액을 V-바닥 플레이트의 세로줄에서 첫 번째 웰에 첨가한 후, 상기 세로줄의 남은 웰들을 통해 15 μl를 60 μl 1X TBS 내로 연속적으로 옮겨 1 내지 5 연속 희석을 생성하였다. 2 μg/ml 갈락틴-3(IBL, 카탈로그 번호 IBATGP0414)의 60 μl 분취액을 V-바닥 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 갈락틴-3/시험 화합물 혼합물의 100 μl 분취액을 V-바닥 플레이트로부터 Gal β 1-3GlcNAc 중합체 함유 어세이 플레이트 내로 옮겼다. 1) Gal β 1-3GlcNAc 중합체 및 갈락틴-3 둘 다를 함유하거나, 2) 상기 중합체 및 갈락틴-3 중 어느 것도 함유하지 않거나, 3) 갈락틴-3만을 함유하고 상기 중합체를 함유하지 않거나, 4) 상기 중합체만을 함유하고 갈락틴-3을 함유하지 않는 4 세트의 대조군 웰들을 상기 어세이 플레이트에서 이중으로 준비하였다. 상기 플레이트를 실온에서 1.5시간 동안 약하게 흔들었다. 웰을 TBS/0.1% BSA로 4회 세척하였다. (R&D 시스템, DGAL30 키트로부터의) 호스 라디쉬 퍼록시다제에 접합된 항-갈락틴-3 항체의 100 μl 분취액을 각각의 웰에 첨가하였고, 플레이트를 1시간 동안 실온에서 보관하였다. 웰을 TBS/0.1% BSA로 4회 세척하였다. TMB 기질 용액의 100 μl 분취액을 각각의 웰에 첨가하였다. TMB 퍼록시다제 기질(KPL, 카탈로그 번호 5120-0048)과 퍼록시다제 기질 용액 B(KPL, 카탈로그 번호 5120-0037)의 1:1 혼합물을 제조함으로써 TMB 기질 용액을 제조하였다. 플레이트를 10분 내지 20분 동안 실온에서 보관하였다. 100 μl의 10% 인산(리카 케미칼 컴퍼니(RICCA Chemical Co.), 카탈로그 번호 5850-16)을 첨가함으로써 발색을 중단시켰다. 플렉스스테이션(FlexStation) 3 플레이트 판독기(몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))를 이용하여 450 nm에서 흡광도(A<sub>450</sub>)를 측정하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6을 이용하여 A<sub>450</sub> 대 시험 화합물 농도의 작도 및 IC<sub>50</sub> 측정을 수행하였다.

[0702] 갈락틴-3 길항제 활성

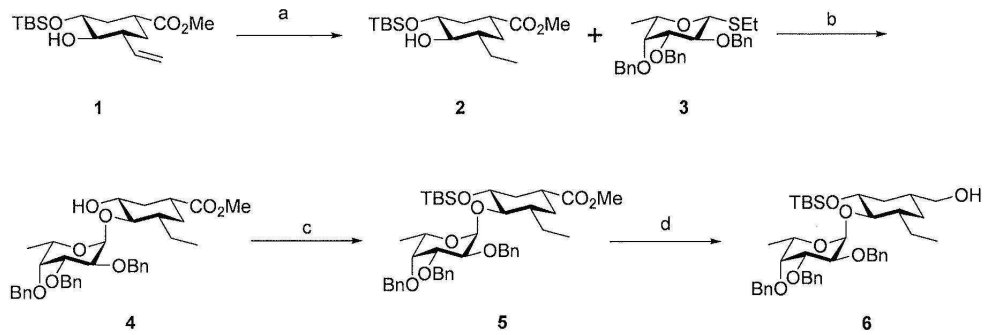
화합물	ELISA IC <sub>50</sub> (μM)
18	37.5
30	0.11

[0703]

도면

도면1

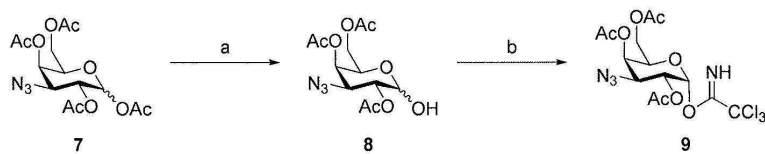
빌딩 블록 6의 합성



a) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 실온, 98%; b) i. Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; ii. TBABr, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C 내지 실온; iii. TBAF, THF, 55 °C, 3 단계 동안 68%; c) TBSOTf, 2,6- 루티딘, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C 내지 실온, 92%; d) LiBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C 내지 실온, 92%

도면2

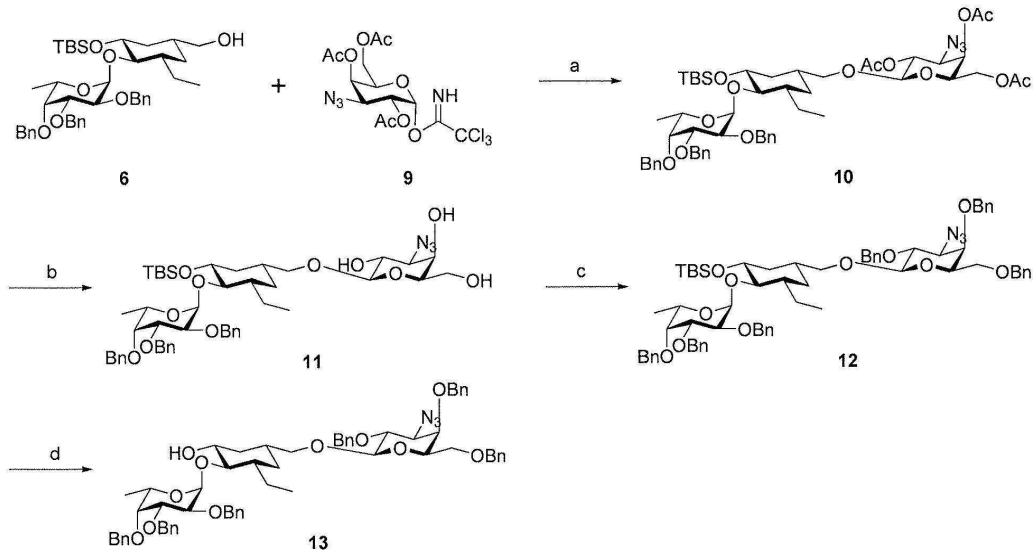
빌딩 블록 9의 합성



a) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>AcOH, DMF, 30 °C, 85%; b) CCl<sub>3</sub>CN, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 실온, 85%

도면3

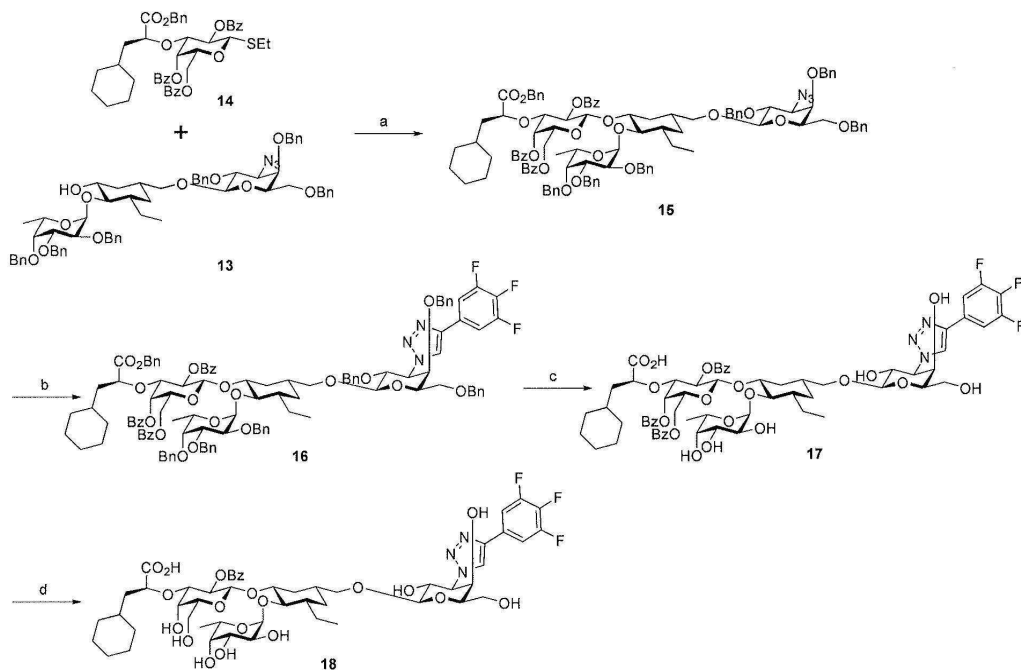
중간체 13의 합성



a) TBSOTf, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C 내지 -60°C, 40%; b) MeONa, MeOH, THF, 실온, 99%; c) BnBr, NaH, DMF, 실온, 87%; d) TBAF, THF, 55°C, 91%

도면4

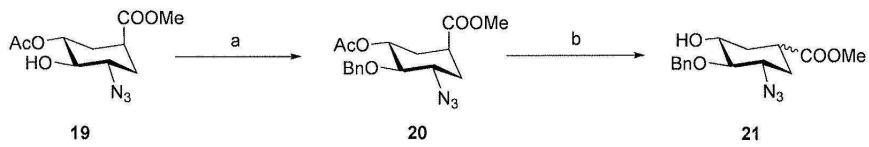
화합물 18의 합성



a) Ph<sub>2</sub>SO, DTBP, Tf<sub>2</sub>O, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -65°C 내지 실온, 31%; b) 5-에틸닐-1,2,3-트리플루오로벤젠, CuSO<sub>4</sub>, THPTA, 아스코르브산나트륨, 91%; c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub>O, 디옥산, 실온; d) MeONa, MeOH, 실온, 2 단계 동안 44%

도면5

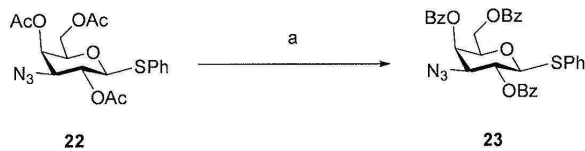
빌딩 블록 21의 합성



a) 벤질 트리클로로아세티미데이트, TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 실온, 60%; b) NaOMe, MeOH, AcOMe, 40°C, 3/1 당량/축방향 에피머 혼합물, 35%

도면6

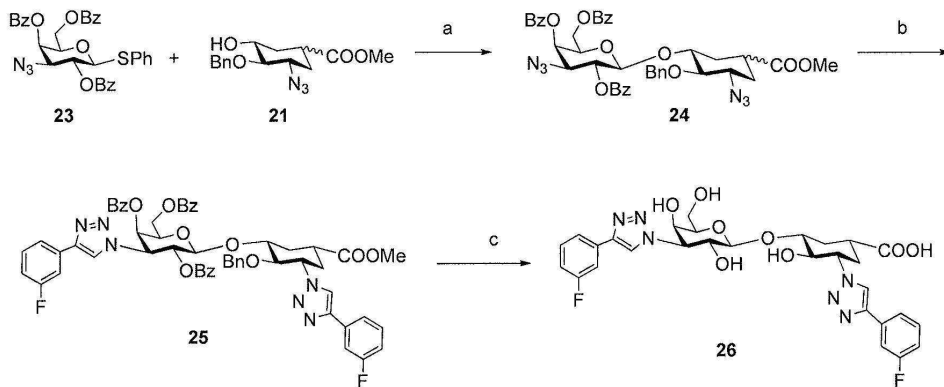
빌딩 블록 23의 합성



a) i. NaOMe, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 실온; ii. 염화벤조일, 피리딘, 실온

도면7

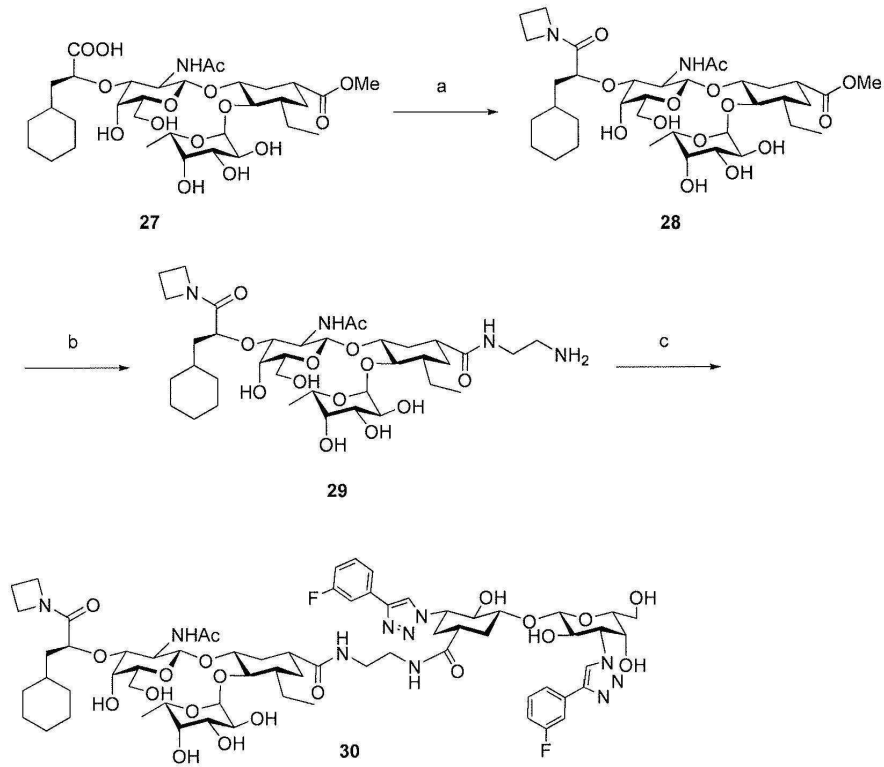
중간체 26의 합성



a) 디페닐 설폰사이드, DTBP, Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -60°C 내지 0°C; b) 1-에티닐-3-플루오로벤젠, CuSO<sub>4</sub>, THPTA, 아스코르브산나트륨, MeOH, 실온, 77%; c) i. iPrOH, Na, 50°C; ii. 10% NaOH<sub>aq</sub>, 50°C, iii. H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C

도면8

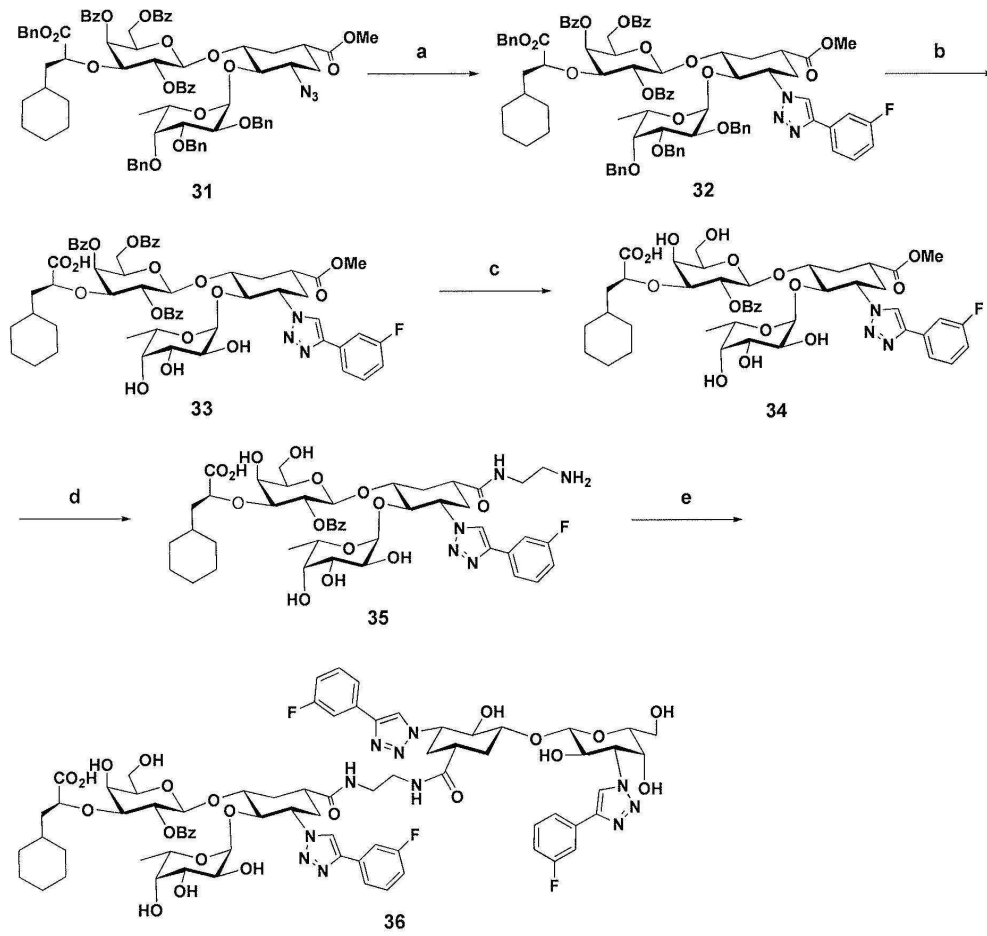
화합물 30의 합성



a) 아제티딘, HATU, DIPEA, DMF, 실온, 67%; b) 에틸렌디아민, 70°C, 59%;  
 c) 화합물 26, HATU, DIPEA, DMF, 실온

도면9

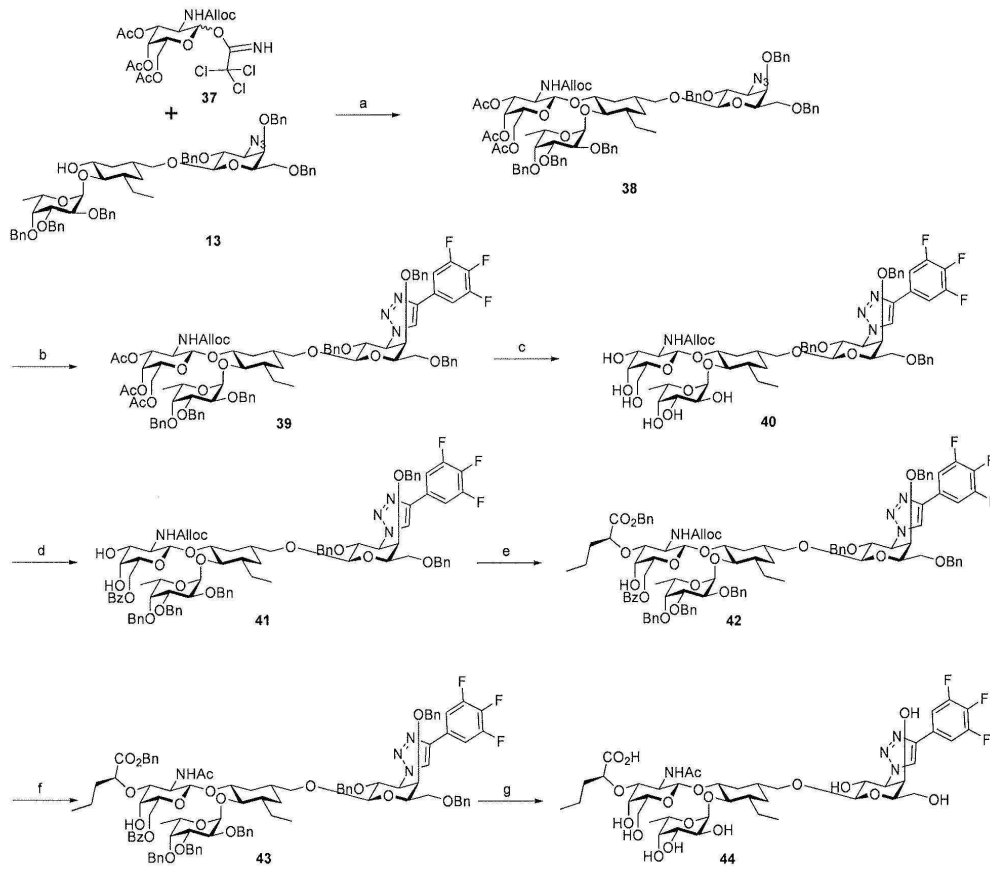
화합물 36의 예측 합성



a) 1-에틸닐-3-플루오로벤젠, CuSO<sub>4</sub>, THPTA, 아스코르브산나트륨, 실온; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; c) NaOMe, MeOH, 실온; d) 에틸렌디아민, 70°C; e) 화합물 26, HATU, DIPEA, DMF, 실온

도면10

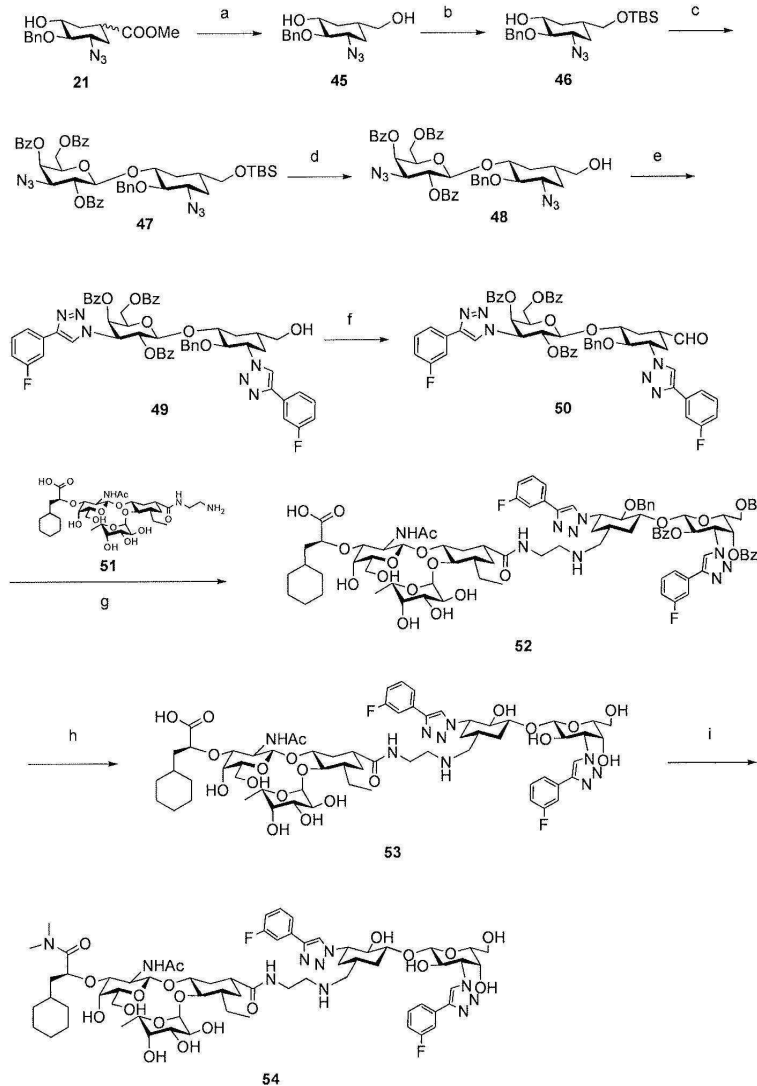
화합물 44의 예측 합성



a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 실온; b) 5-에틸닐-1,2,3-트리플루오로벤젠,  $\text{CuSO}_4$ , THPTA, 아스코르브산나트륨, 실온; c)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ;  
d)  $\text{BzCN}$ ,  $\text{AcCN}$ ; e) i.  $\text{Bu}_3\text{SnO}$ ,  $\text{MeOH}$ , 환류; ii. 벤질 ((1-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)펜타노에이트,  $\text{CsF}$ ,  $\text{DME}$ , 실온;  
f)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; g) i.  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt; ii.  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 디옥산, 실온

도면11

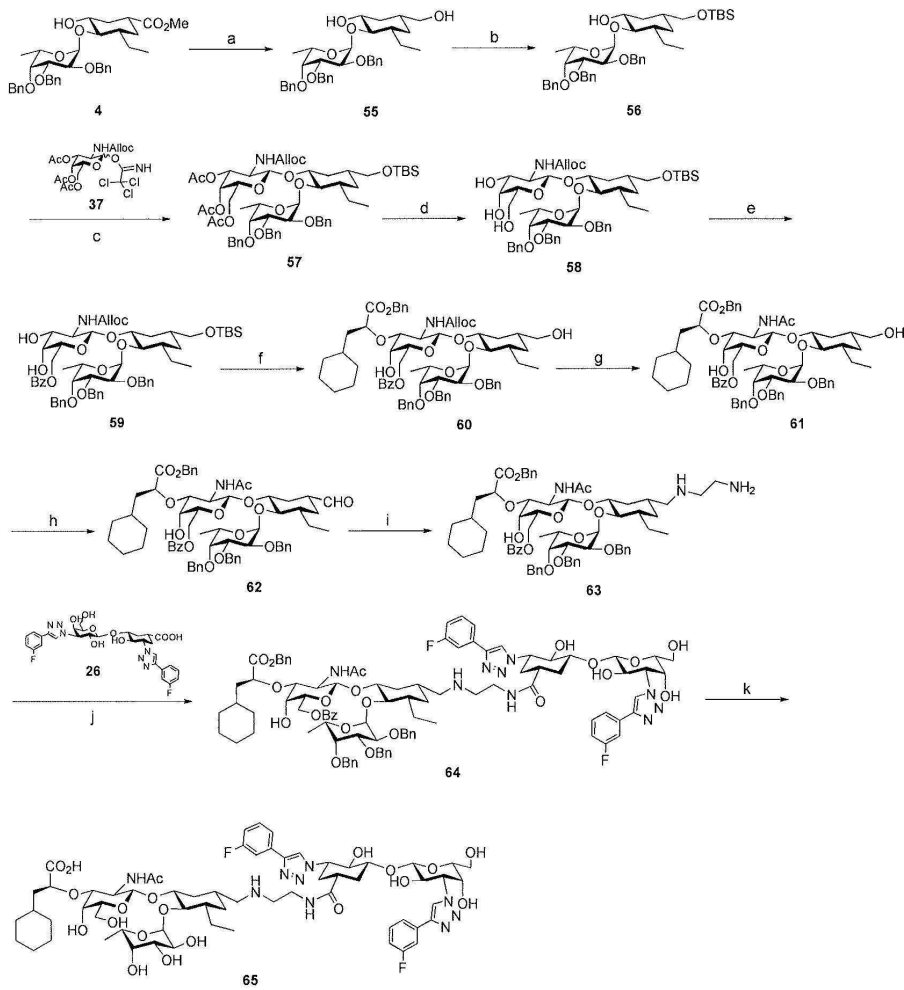
화합물 52, 53 및 54의 예측 합성



a) LiAlH<sub>4</sub>, THF; b) TBSCl, 이미다졸, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) 화합물 23, 디페닐 설펑사이드, DTBP, Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -60°C 내지 0°C;  
d) TBAF, THF; e) 1-에틸-3-(3-플루오로벤젠), CuSO<sub>4</sub>, THPTA, 아스코르브산나트륨, MeOH, 실온; f) Dess-마르틴 페리오디난, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g) 화합물 51, NaBH<sub>3</sub>CN, DMSO; h) i. 10% NaOH<sub>aq</sub>, 50°C, ii. H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C; i) 디메틸아민, HATU, DIPEA, DMSO

도면12

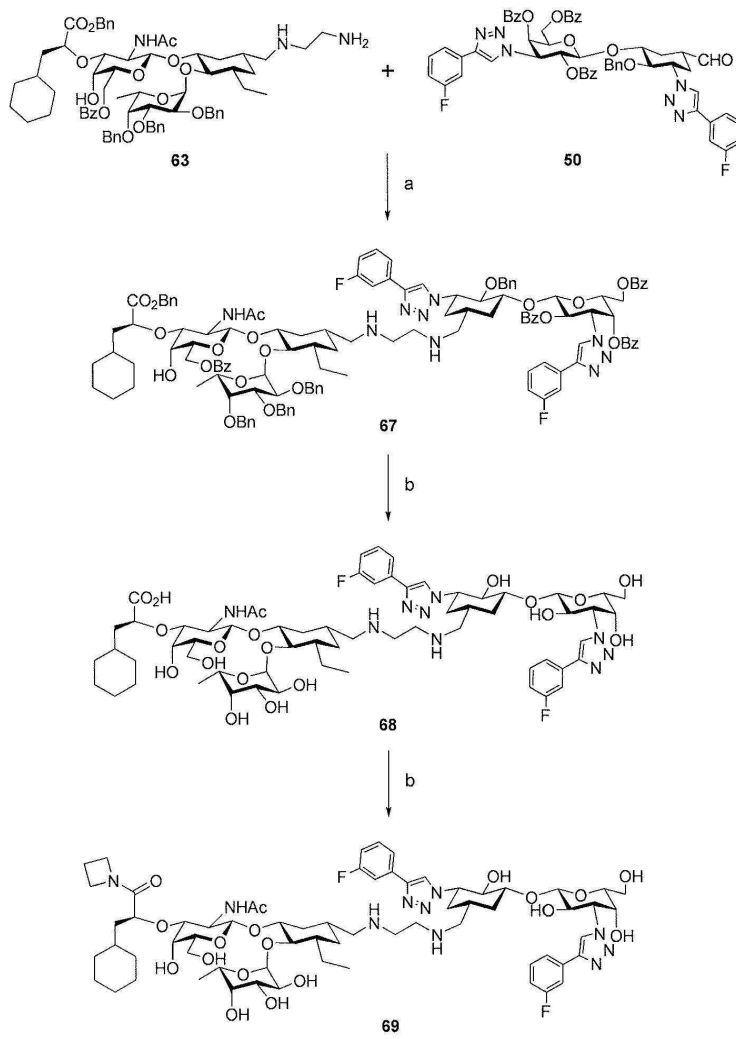
화합물 65의 예측 합성



a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; b) TBSCl, 이미다졸, THF; c) 화합물 37,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d) NaOMe, MeOH; e) BzCN, AcCN; f) i.  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ , MeOH ii. 벤질 (R)-2-((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-3-사이클로헥실-프로판오에이트, CsF, AcCN; g)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Pd( $\text{PPh}_3$ ) $_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; h) 데스-마르틴 페리오디안,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i) 2-FMOC-에틸렌디아민,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , DMSO; ii. 피페리딘; j) 화합물 26, HATU, DIPEA, DMSO; k) i. NaOMe, MeOH; ii.  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH

도면13

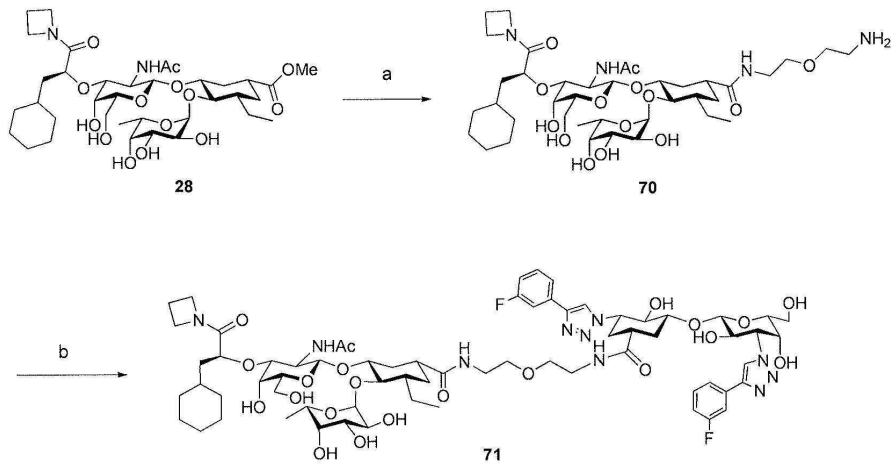
화합물 68 및 69의 예측 합성



a) NaCNBH<sub>3</sub>, DMSO; b) i. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; ii. NaOMe, MeOH; c) 아제티딘, HATU, DIPEA, DMSO

도면14

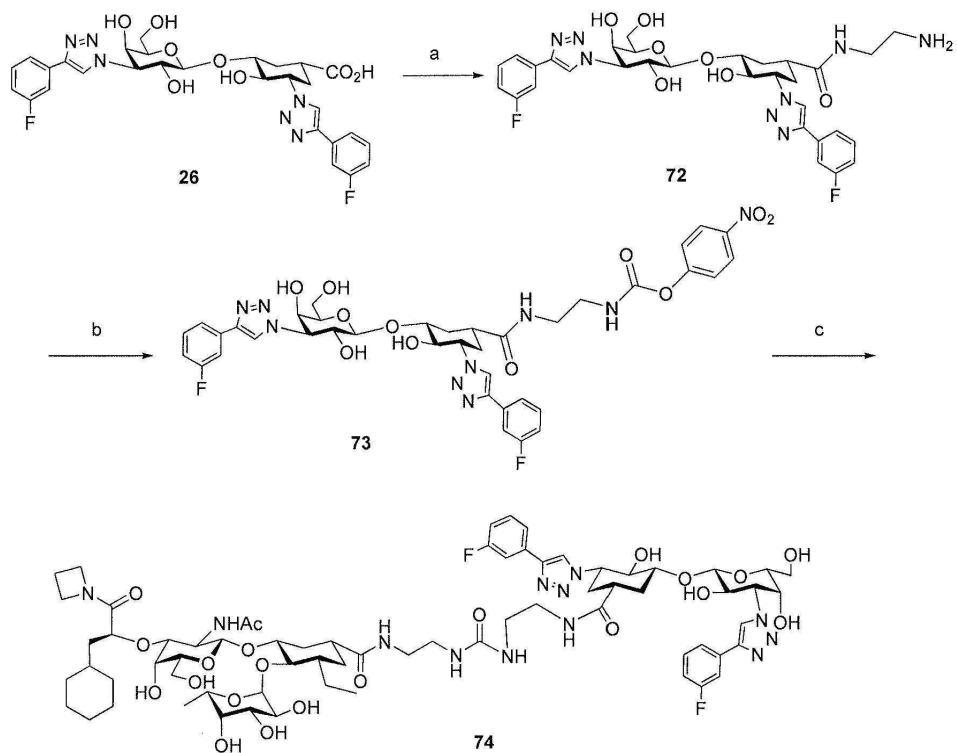
화합물 71의 예측 합성



a) 2-아미노에틸 에테르 ; b) 화합물 26, HATU, DIPEA, DMSO

도면15

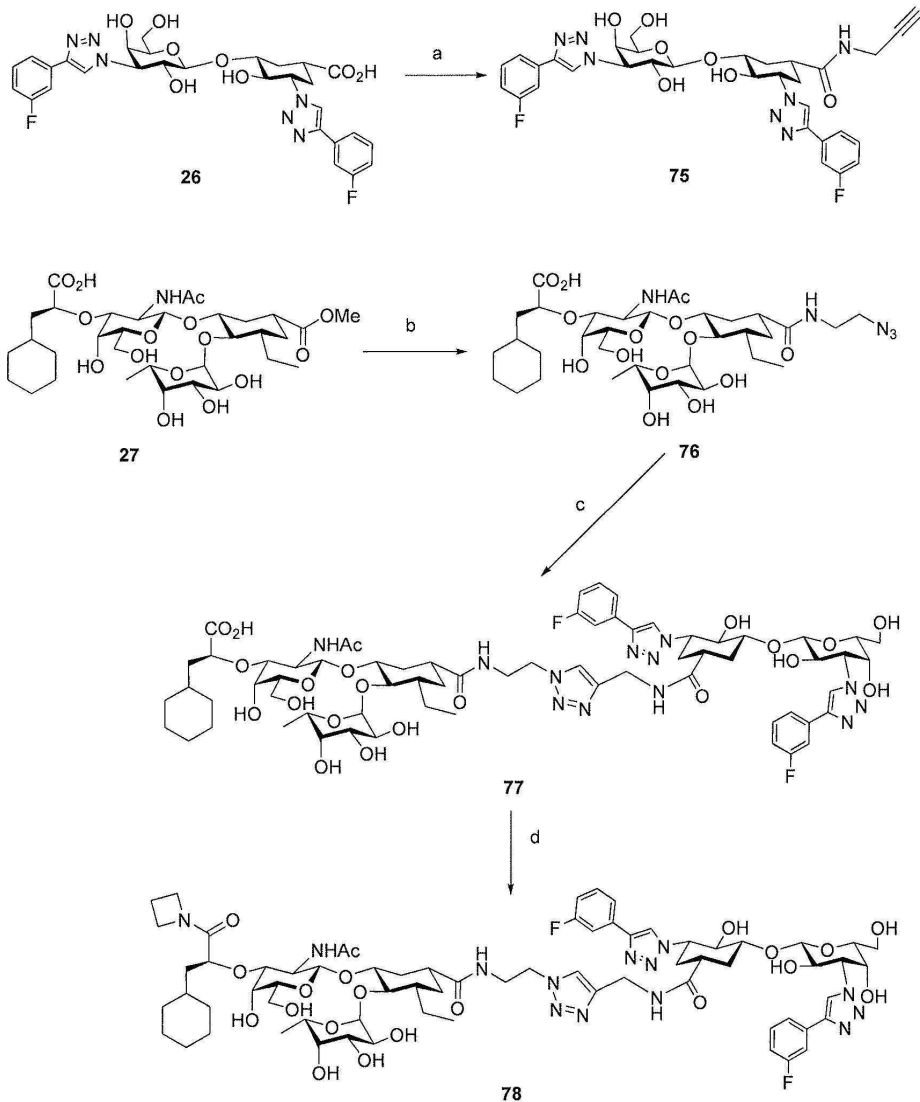
화합물 74의 예측 합성



a) i. Fmoc-에틸렌디아민, HATU, DIPEA, DMF, 실온 ; ii. 피페리딘 ; b) 비스-p-니트로페닐 카르보네이트, DMSO, 실온 ; c) 화합물 29, DMSO, 70°C

도면16

화합물 77 및 78의 예측 합성



a) 프로파르길 아민, HATU, DIPEA, DMF; b) 2-아지도에틸아민, 70°C; c) CuSO<sub>4</sub>, THPTA, 아스코르브산나트륨, 실온; d) 아제티딘, HATU, DIPEA, DMSO