



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월02일  
(11) 등록번호 10-2210895  
(24) 등록일자 2021년01월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)  
A61K 31/5575 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 47/60 (2017.08)  
A61K 31/135 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7027630
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월07일  
심사청구일자 2019년02월20일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월06일
- (65) 공개번호 10-2015-0126025
- (43) 공개일자 2015년11월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2014/000231
- (87) 국제공개번호 WO 2014/134689  
국제공개일자 2014년09월12일
- (30) 우선권주장  
2013900883 2013년03월08일 오스트레일리아(AU)
- (56) 선행기술조사문헌  
US04228152 A

- (73) 특허권자  
폴리액티바 피티와이 리미티드  
오스트레일리아 3000 빅토리아주 멜버른 콜린스 스트리트 278 레벨 9
- (72) 발명자  
앤지 사라 맨 이  
오스트레일리아 3806 빅토리아주 베릭 골프 링크 로드 12/101  
도나휴 앤드류 크레이그  
오스트레일리아 3165 빅토리아주 벤트레이 이스트 버우드 스트리트 15  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

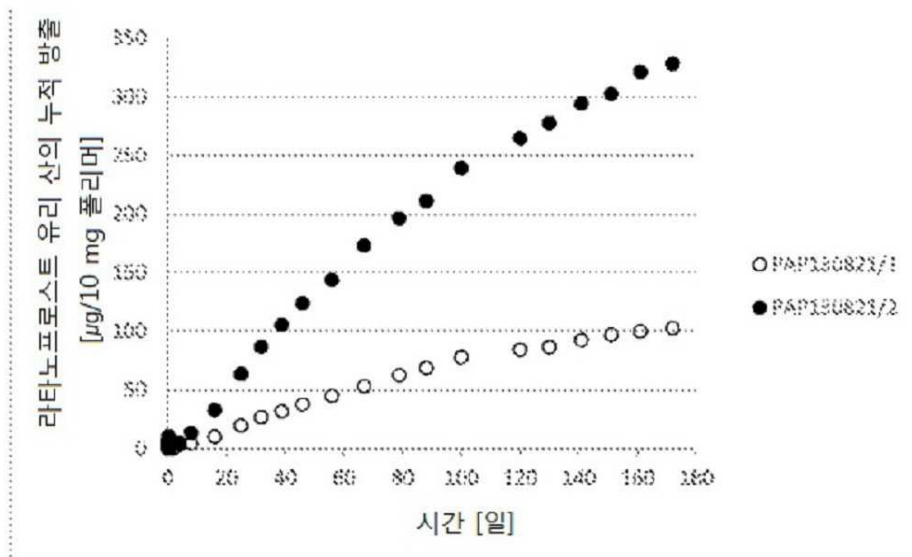
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 생리활성 물질의 전달을 위한 폴리머 결합체

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 대상에게 생리활성 물질을 전달하기 위한 폴리머-생리활성 물질 결합체에 관한 것이다. 폴리머-생리활성 물질 결합체는 폴리머 골격에 트리아졸 잔기 및 프로스타글란딘 유사체, β-차단제 및 이의 혼합물로부터 선택되는 생리활성 부분을 포함한다. 본 발명은 또한 클릭 화학 반응을 사용하여 폴리머 결합체를 제조하는 방법, 폴리머 결합체를 제조하기 적합한 모노머-생리활성 약제 결합체, 그리고 녹내장의 치료를 위한 폴리머 결합체를 포함하는 약제학적 제품과 관련된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 31/5575** (2013.01)

**A61K 9/0051** (2013.01)

(72) 발명자

**데이트 러셀 존**

오스트레일리아 3103 빅토리아주 볼윈 캠벨 로드  
33

**벌켓 스테픈 론즈데일**

오스트레일리아 3055 빅토리아주 웨스트 브런즈윅  
헬러 스트리트 5/87

**솔리스티오 에이드리언**

오스트레일리아 3146 빅토리아주 글렌 이리스 피트  
애비뉴 1/17-19

**블렌코웨 안톤**

오스트레일리아 5098 사우스 오스트레일리아 아틀  
레이드 잉글 팜 보트렐 애비뉴 22

**명세서**

**청구범위**

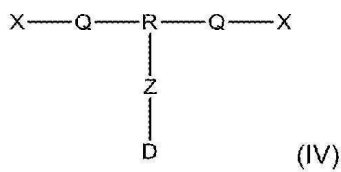
**청구항 1**

복수의 트리아졸 잔기(moiety)를 포함하는 폴리머 골격; 및

상기 폴리머 골격에 공유 결합되고 상기 폴리머 골격에 매달려 있는 복수의 방출 가능한 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체(conjugate)에 있어서,

상기 생리활성 물질은 프로스타글란딘 유사체, β-차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되고,

상기 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IV)의 모노머와 구조식 (V)의 모노머의 코폴리머인, 폴리머-생리활성 물질 결합체:



여기에서:

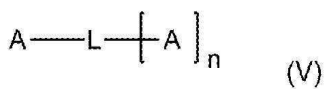
X는 각각 같거나 다를 수 있고 알킨 또는 아자이드를 포함하는 말단 기능을 나타내고;

Q는 각각 독립적으로 선택되고, 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있고, 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소 및 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소에서 선택되고;

Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

D는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이고, β-차단제는 베타-아미노 알코올 β-아드레날린 효능 길항제이고, 연결 Z-D 은 약물 D 와 폴리머 골격 사이에 에스테르, 언하이드라이드 또는 카보네이트 연결 그룹을 형성하고;



여기에서:

A는 각각 같거나 다를 수 있으며 말단 기능기 X 와 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있는 알킨 또는 아자이드 기능기를 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타내고;

L은 선택적으로 치환된 연결기 그룹이고; 그리고

n은 정수이고 적어도 1임.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (V)의 모노머에서, L은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 폴리머 부분으로 구성되는 군으로부터 선택되는 연결기 부분을 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 3**

제1항에 있어서, L은 생분해성 폴리머를 포함하는 연결기 부분을 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머는 에스테르, 아마이드, 우레탄, 요소 및 이황화 잔기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생분해성 잔기를 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (V)의 모노머에서, L은 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 및 이의 코폴리머로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리머를 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 6**

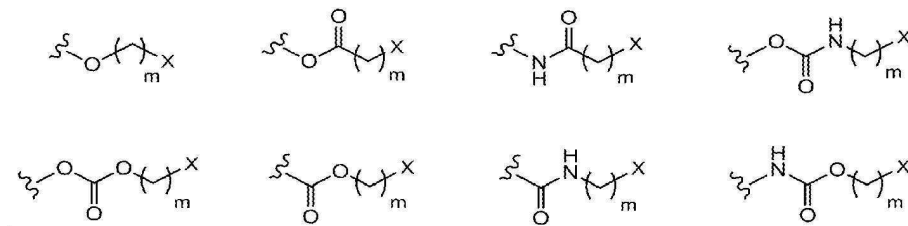
제1항에 있어서, 상기 구조식 (V)의 모노머에서, n은 1, 2 또는 3인, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (V)의 모노머에서, L은 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소 및 카보네이트 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 기능을 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

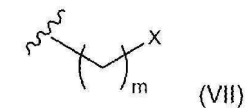
**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (IV)의 모노머에서, Q가 존재하고 각각의 Q-X는 독립적으로 다음 그룹으로부터 선택되는, 폴리머-생리활성 물질 결합체:



**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (IV)의 모노머에서, 각각의 Q-X는 구조식 (VII)의 그룹인, 폴리머-생리활성 물질 결합체:



여기에서:

X는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기이고; 그리고

m은 0 내지 10의 범위의 정수임.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (IV)의 모노머에서, R은 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소인, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 결합체는 프로스타글란딘 유사체인 생리활성 물질을 포함하고, 상기 프로스타글란딘 유사체는 상기 폴리머 골격에 프로스타글란딘 유사체의 1, 9, 11 및 15 위치로부터 선택되는 위치에서 결합되는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

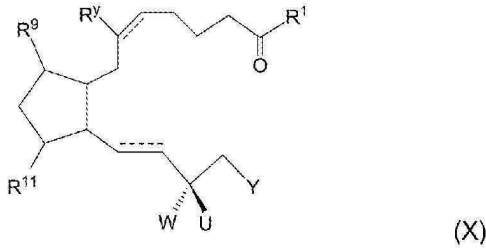
**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 프로스타글란딘 유사체는 에스테르 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합되는, 폴리머-

생리활성 물질 결합체.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 프로스타글란딘 유사체는 구조식 (X)로 표시되는 것인, 폴리머-생리활성 물질 결합체:  
 폴리머-생리활성 물질 결합체:



여기에서:

====는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

W 및 U는, W 및 U가 함께 옥소(=O)를 형성하는 것, W 및 U가 각각 할로인 것, 그리고 W 가 R<sup>15</sup>이고 U가 수소인 것으로부터 선택되고;

R<sup>y</sup>는 옥소 및 하이드록시로 구성되는 군으로부터 선택되는 선택적 치환기이고;

Y는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌옥시이고; 그리고

R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나는 폴리머 골격에 연결되고, 여기에서:

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>는 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고 R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 언하이드라이드(anhydride) 연결 그룹의 산 잔기를 형성하고; 그리고

R<sup>1</sup>은 골격에 연결되지 않을 때 -OH, -(C<sub>1-6</sub> 알킬), 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(여기에서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 각각 하이드록시이고, 또는 R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup> 중 하나가 골격에 연결될 때 다른 하나는 하이드록시이고; 그리고

R<sup>15</sup>가 골격에 연결되지 않을 때 W는 하이드록시이고 U는 수소이거나, 또는 W 및 U가 각각 플루오로이거나, 또는 W 및 U가 함께 옥소를 형성함.

**청구항 14**

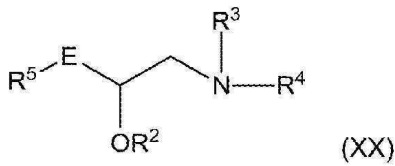
제1항에 있어서, 상기 결합체는 β-차단제인 생리활성 물질을 포함하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 β-차단제는 베타-아미노 알코올 그룹을 포함하고 폴리머 골격에 베타-아미노 알코올 그룹의 알코올 잔기와 함께 형성되는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹을 통해 결합되는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 생리활성 물질은 구조식 (XX)의 β-차단제인, 폴리머-생리활성 물질 결합체:



여기에서:

E는 존재하지 않거나 -OCH<sub>2</sub>-이고;

R<sup>2</sup>는 폴리머 골격에 연결되고 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고

R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴 잔기임.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 E는 OCH<sub>2</sub> 인, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 상기 R<sup>3</sup>는 H이고 R<sup>4</sup>는 이소프로필 또는 tert-부틸인, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 상기 R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 폴리사이클릭인, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 상기 트리아졸 잔기는 폴리머 골격의 10 mol% 이상을 구성하는, 폴리머-생리활성 물질 결합체.

**청구항 21**

제1항의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는, 녹내장의 치료를 위한 안과용 임플란트.

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 대상에게 생리활성 물질을 전달하기 위한 폴리머-생리활성 물질 결합체에 관련된다. 특히, 본 발명은 폴리머 골격(backbone) 내에 트리아졸 잔기를 포함하는, 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로부터 선택되는 생리활성 물질을 전달하기 위한 폴리머-생리활성 물질 결합체에 관련된다. 본 발명은 또한 알킨/아자이드 부가환화(cycloaddition) 반응("클릭 화학 반응(click chemical reactions)")에 의해 이 폴리머 결합체를 제조하는 방법, 이 폴리머 결합체를 제조하기에 적절한 모노머-생리활성 물질 결합체, 그리고 이 폴리머 결합체를 포함하는 녹내장의 치료를 위한 약제학적 제품과 관련된다.

**배경기술**

[0002] 폴리머에 공유 결합된 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 치료제의 표적화되고 제어된 전달을 위한 흥미 있는 것이다. 다양한 병태의 치료에 있어서, 대상의 신체에서 원하는 작용 부위 또는 그 가까이 직접 약물을 부위-특이적으로 전달하는 것은 약물의 효능 및/또는 안전성을 개선하기 위해 매우 요망되는 것이다. 대상에서 어떤 부위는 유효한 약물 전달을 위해서는 장벽을 극복하기 위한 정교한 전달 비히클을 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 눈은 제한된 투여 용량을 가지며, 제품 용적을 최소한으로 유지하면서 적절한 용량의 약물이 전달될 수 있도록 하기 위해서는 높은 약물 적재량을 갖는 약제학적 제품이 요구된다. 제한된 용적에도 불구하고, 이 부위에 연장된 기간에 걸쳐 제어된 방식으로 계속해서 약물을 전달할 수 있는 것이 요망된다.

[0003] β-차단제는 베타-아드레날린 수용체 부위의 길항제로 심장성 부정맥, 고혈압, 저혈압 및 녹내장을 포함하는 다양한 병태를 치료 또는 관리하기 위해 사용된다. 증가된 안내압(고안압증)은 녹내장의 위험 인자이다. β-차단제는 눈에서 수양액의 생산을 감소시킴으로써 안내압을 낮추고 안압 저하 효과를 발휘할 수 있다.

[0004] 프로스타글란딘 유사체는 프로스타글란딘 수용체에 결합하도록 디자인된 분자이고, 십이지장 및 위 궤양과 같은 위-장관의 산과 관련된 장애를 치료하기 위해, 낙태약 또는 자궁수축제로서 분만을 유도하거나 산후 출혈을 방지하기 위해, 그리고 고안압증을 치료하기 위해 사용된다. 프로스타글란딘 유사체는 수양액의 포도막공막 유출을 증가시킴으로써 안압 저하 효과를 발휘한다.

[0005] 녹내장의 치료에 사용되는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제는 현재 점안제로서 제형화되어 있어, 병에 걸린 눈에 성실하게 투여하면 안내압을 저하시킬 것이다. 이는 결과적으로 녹내장의 진행을 늦출 수 있다. 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제는 단독으로(즉, 단일 약제로서) 또는 조합하여 점안제로서 투여된다. 다른 기전을 통해 효과를 발휘하는 프로스타글란딘 유사체와 β-차단제를 조합하는 것은 안내압 감소에 부가적인 효과를 제공할 수 있을 것으로 가정된다. 예를 들어, Pfizer에서 시판하는 Xalacom™ 점안제 및 Allergan에서 시판하는 Ganfort™ 점안제와 같이 녹내장의 치료에 사용되는 일부 약제학적 제제는 β-차단제와 조합한 프로스타글란딘 유사체를 포함한다.

[0006] 유감스럽게도, 녹내장은 무증상 질환으로 많은 환자들이 치료를 포함하여 점안제를 성실하게 사용하지 않는다. Friedman 등에 의한 최근의 연구(Friedman *et al.* *IOVS* 2007:48, 5052 - 5057)에서는, 녹내장 치료 옵션을 지키는 것이 불량하여 단지 59%의 환자만이 안압 저하제를 12 개월에 갖고 있으며, 10%의 환자만이 이러한 약제를 계속해서 사용한다는 것을 밝히고 있다. 이에 따라, 녹내장 치료에서 환자 순응도는 문제가 된다.

[0007] 약물 전달 시스템은 원하는 작용 부위에 (약물과 같은) 생리활성 물질의 지속적 전달 및/또는 투여를 돕기 위하여 개발되었다. 대상에게 약물을 전달하는 하나의 방식은 약물이 특정 위치에 전달되고/되거나 체류될 수 있도록 약물과 연계되는 폴리머의 사용을 포함한다.

[0008] 폴리머/약물 전달 시스템의 한 형태는 폴리머와 약물의 혼합을 이용하는데, 여기에서 약물은 폴리머 매트릭스에 혼합된다. 그러나, 이러한 혼합은 일반적으로 약물의 방출에서 불량한 제어를 야기하여, 종종 투여 직후에 "파열 효과(burst effect)"가 일어나고 약물이 방출되어 혼합물의 물리적 특성에 상당한 변화가 일어난다 (Sjoquist, B.; Basu, S.; Byding, P.; Bergh, K.; Stjernschantz, J. *Drug Metab. Dispos.* 1998, 26, 745.). 또한, 이러한 혼합은 용량 적재량이 제한되어, 대상에서 일부 부위에 편리한 투여를 위해서는 엄청나게 큰 기구를 야기한다.

[0009] 폴리머/약물 전달 시스템의 다른 형태는 약물 분자를 폴리머 사슬의 골격 일부로서 도입시키기 위한 약물의 중합에 기초한다. 이러한 시스템은 US 6,613,807, WO 2008/128193, WO 94/04593 및 US 7,122,615에 기술되어 있다. 그러나, 이러한 폴리머 시스템은 약물의 방출이 폴리머 골격의 분해에 의존하여, 일반적으로 불충분한 약물의 전달을 제공한다. 더욱이, 폴리머 골격의 분해는 불활성 중간체를 생산한다. 이러한 중간체는 규제 승인을

복잡하게 만들어, 중간체의 안전성이 입증되도록 요구할 수 있다.

[0010] 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하기 위한 다른 접근법은 미리-형성된 폴리머 골격에 생리활성 물질 분자를 공유결합으로 부착시키는 것을 포함한다. 이러한 폴리머 결합체의 예는 *Nature Reviews: Drug Discovery* 2003:2, 347 - 360에 검토되어 있다. 그러나, 이러한 접근법 역시 문제가 있다. 특히, 입체적 및 열역학적 제한은 공유결합으로 부착할 수 있는 생리활성 물질의 양에 영향을 미칠 수 있고, 또한 폴리머 골격을 따라 생리활성 물질의 분포에 영향을 준다. 이들 인자는 결국 생리활성 물질의 방출에서의 제어를 감소시킬 수 있다. 더욱이, 결합체의 특성이 약물 방출을 개선하고/하거나, 특히 눈에서의 환자 편의를 돕도록 조정될 필요가 있어야 한다면, 미리-형성된 폴리머 골격의 사용은 생리활성 물질의 부착 후 폴리머 결합체의 변형에 대한 제한된 범위를 제공한다.

[0011] 효과적인 전달을 위해서는, 약물과 같은 생리활성 물질이 이상적으로는 폴리머 골격 사슬로부터 매달린다.

[0012] 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하는 데 있어서, 단계-성장 중합은 사용되고 있는 하나의 접근법이다. 단계-성장 중합에 의해, 적어도 2 개의 말단 반응성 기능기를 갖는 생리활성 물질-기능화된 모노머를 상보적인 말단 기능성의 코-모노머와 공유결합 반응시킴으로써 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조할 수 있다. 하나의 예는, 약물-기능화된 디하이드록시 모노머와 디이소시아네이트 코-모노머의 반응으로 폴리우레탄 폴리머 골격을 갖는 폴리머-약물 결합체를 형성하는 것이다. 그러나, 단계-성장 중합 방법에서 하나의 문제는 약물 분자와 같은 많은 생리활성 물질이 폴리머를 형성하기 위해 사용되는 공유결합 반응에 참여할 수 있는 복수의 기능기를 포함할 수 있다는 것이다. 이러한 환경에서는, 약물 분자에서 기능이 모노머의 말단 기능기와 반응하여, 폴리머에서 생리활성 물질의 사슬-내 도입을 유도할 위험이 있다. 결과적으로, 생리활성 물질은 매달린 그룹을 형성하기보다는 폴리머 골격 구조의 일부가 된다. 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제는 복수의 친핵성 기능기를 가져 결과적으로 사슬-내 도입의 위험이 높은 이러한 약물의 예이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

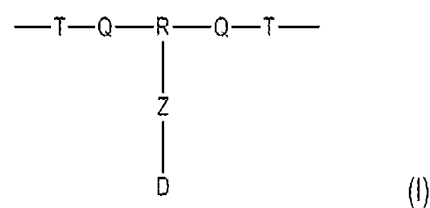
[0013] 현존하는 물질과 관련된 하나 이상의 난점 또는 단점을 다루거나 개선하는 신규의 폴리머-생리활성 물질 결합체 및/또는 이의 제조 방법의 제공, 또는 적어도 이러한 물질에 대한 유용한 대안 및 이의 제조 방법의 제공이 요망될 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0014] 본 발명은 하나의 양태에서, 복수의 트리아졸 잔기를 포함하는 폴리머 골격, 및 이 폴리머 골격에 공유 결합되고 이로부터 매달린 복수의 방출 가능한 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제공하는데, 여기에서 이 생리활성 부분은 프로스타글란딘 유사체, β-차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.

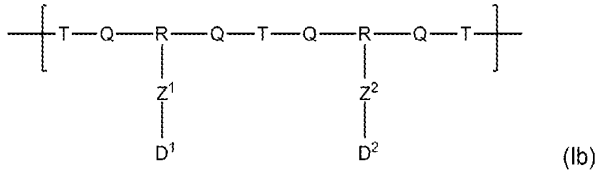
[0015] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 클릭 화학의 사용을 통해, 특히 아자이드 및 알킨의 Huisgen 1,3 이극성 부가 환화(cycloaddition)의 변형의 적용을 통해 얻어진다. 클릭 화학으로, 적어도 2 개의 적절한 상보적 말단 기능성의 코-모노머가 공유결합 반응하여 폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성한다. 적어도 하나의 코-모노머는 매달린 생리활성 물질을 갖는다. 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격에 존재하는 트리아졸 잔기는 코-모노머에 존재하는 말단 기능기의 공유결합 커플링으로부터 얻어지는 반응 산물이다. 따라서, 코-모노머 사이의 공유결합 반응은, 폴리머 골격 구조 내의 트리아졸 잔기와 함께, 폴리머 골격 및 이 폴리머 골격에 매달린 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체의 형성을 야기한다.

[0016] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (I)의 잔기를 포함한다:

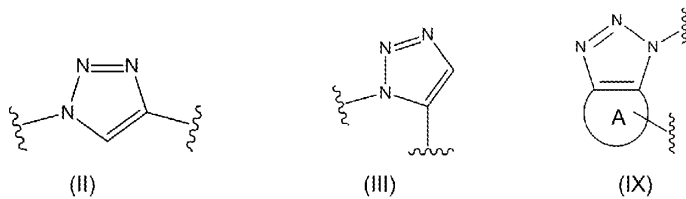


[0017]

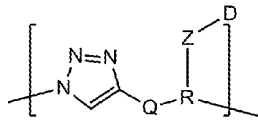
- [0018]       여기에서:
- [0019]       T는 각각의 경우에 트리아졸 잔기를 나타내고;
- [0020]       Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0021]       R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고
- [0022]       Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0023]       D는 방출 가능한 생리활성 물질이다.
- [0024]       일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (Ib)의 잔기를 포함한다:



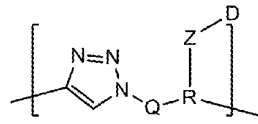
- [0025]       .
- [0026]       여기에서,
- [0027]       T는 각각의 경우에 트리아졸 잔기를 나타내고;
- [0028]       Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0029]       R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고
- [0030]       Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 같거나 다를 수 있는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0031]       D<sup>1</sup> 및 D<sup>2</sup>는 각각 같거나 다를 수 있는 방출 가능한 생리활성 물질이다.
- [0032]       구조식 (I) 및 (Ib)에서, 생리활성 물질은 프로스타글란딘 유사체, β-차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0033]       아자아드/알킨 커플링의 산물인 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격에 존재하는 트리아졸 잔기는 1,2,3-트리아졸 잔기이다.
- [0034]       일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격은 구조식 (II), (III) 및 (IX)로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 트리아졸 잔기를 포함한다:



- [0035]       .
- [0036]       여기에서, 구조식 (IX)에서, A는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹, 바람직하게는 7 내지 9 환 원자를 포함하는 사이클릭 그룹을 나타낸다.
- [0037]       일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IIa) 및 (IIb)로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기를 포함한다:



(IIa)

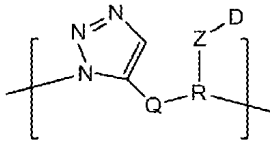


(IIb)

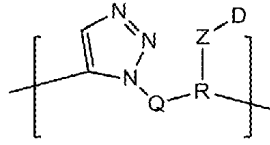
[0038]

[0039]

일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IIIa) 및 (IIIb)로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기를 포함한다:



(IIIa)

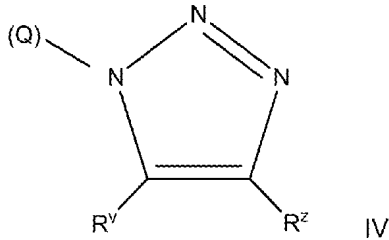


(IIIb)

[0040]

[0041]

일련의 구현예에서, 트리아졸 단위 T는 구조식 IV이다



[0042]

[0043]

여기에서:

[0044]

A.  $R^v$  및  $R^z$  중 하나는 (Q)이고 다른 하나는 수소이거나; 또는

[0045]

B.  $R^v$  및  $R^z$ 은 함께, 탄소로 구성되는 그룹 및 황 및 그룹  $N-R^t$ (여기에서  $R^t$ 은 수소,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 그룹 (Q)임)로부터 선택되는 0 내지 2 헤테로원자 그룹으로부터 선택되는 7 내지 9 원 환 구성원의 환을 이루고, 여기에서 이 환은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고:

[0046]

하이드록실(바람직하게는 0 내지 2 하이드록시);

[0047]

옥소(즉, =O)(바람직하게는 0 또는 1 옥소 그룹);

[0048]

할로(바람직하게는 클로로, 브로모 및 플루오로로부터 선택되는 0 내지 2 할로이고 가장 바람직하게는 플루오로);

[0049]

$C_1$  내지  $C_6$  알콕시(바람직하게는 0 내지 2  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시); 및

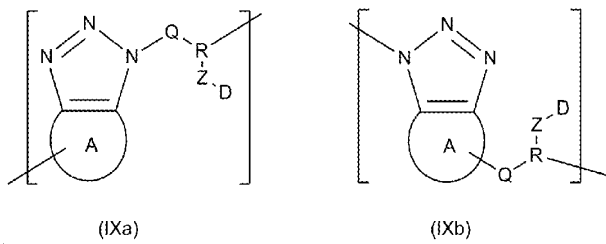
[0050]

상기 7 내지 9 원 구성원의 환과 융합된 환(여기에서 상기 융합된 환은 각각 상기 7 내지 9 원 환과 융합되고 벤젠, 사이클로프로판, 및 사이클로프로판으로부터 선택되는 0 내지 3 환을 포함하고, 이 융합된 벤젠 및 사이클로프로판 환은  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 할로(바람직하게는 클로로, 브로모 및 플루오로로부터 선택되는 0 내지 2 할로이고 가장 바람직하게는 플루오로) 및  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨);

[0051]

그리고 여기에서 질소 및 탄소로부터 선택되는 적어도 하나의 환 구성원은 추가의 Q 폴리머 단위에 의해 치환된다.

[0052] 일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 하나의 구조식 (IX)의 잔기를 포함한다:



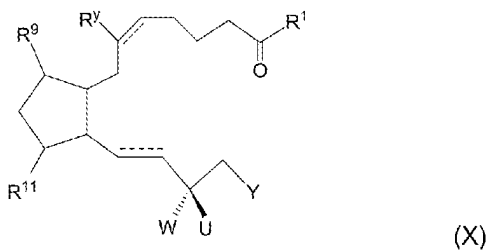
[0053] 여기서 환 "A"는 상기 7 내지 9 원 환 구성원으로부터의 환일 수 있다.

[0055] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 제조에 유용한 코-모노머는 알킨 및/또는 아자이드를 포함하는 말단 기능을 포함한다. 관련 분야의 당업자는 적절한 반응 조건 하에서 기능을 갖는 알킨과 아자이드는 공유결합 반응으로 트리아졸 잔기를 형성할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 클릭 반응 조건은, 예를 들어 Chem. Rev. 2008, 108,2952, Angew Chem Int Ed 2001, 40, 2004, Angew Chem Int Ed Engl. 2002, Jul 15, 41(14):2596-9, Aldrichimica Acta 2010, 43 (1)15 및 Accounts of Chemical Research 44(9): 666-676에 기술되어 있다.

[0056] 본 발명의 한 형태에 따르면, 트리아졸 잔기는 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격의 적어도 10 mol%를 구성한다. 일부 구현예에서, 트리아졸 잔기는 폴리머 골격의 적어도 20 mol%를 구성한다.

[0057] 본 발명의 하나의 양태에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 프로스타글란딘 유사체로부터 선택되는 생리활성 물질을 포함한다. 프로스타글란딘 유사체는 바람직하게는 PGF2 $\alpha$  계열 프로스타글란딘의 유사체이다. 프로스타글란딘 유사체는 폴리머 골격에 프로스타글란딘 유사체의 1, 9, 11 및 15 위치로부터 선택되는 위치에서 결합된다. 프로스타글란딘 유사체는 에스테르, 언하이드라이드 또는 카보네이트 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합될 수 있다.

[0058] 일련의 구현예에서, 생리활성 물질은 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체이다:



[0059] 여기서:  
 [0060] ----- 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;  
 [0061] ----- 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0062] W 및 U는, W 및 U가 함께 옥소(=O)를 형성하는 것, W 및 U가 각각 할로인 것, 그리고 W 가 R<sup>15</sup>이고 U가 수소인 것으로부터 선택되고;

[0063] R<sup>y</sup>는 옥소 및 하이드록시로 구성되는 군으로부터 선택되는 선택적 치환기이고;

[0064] Y는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌옥시이고; 그리고

[0065] R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나는 폴리머 골격에 연결되고, 여기에서:

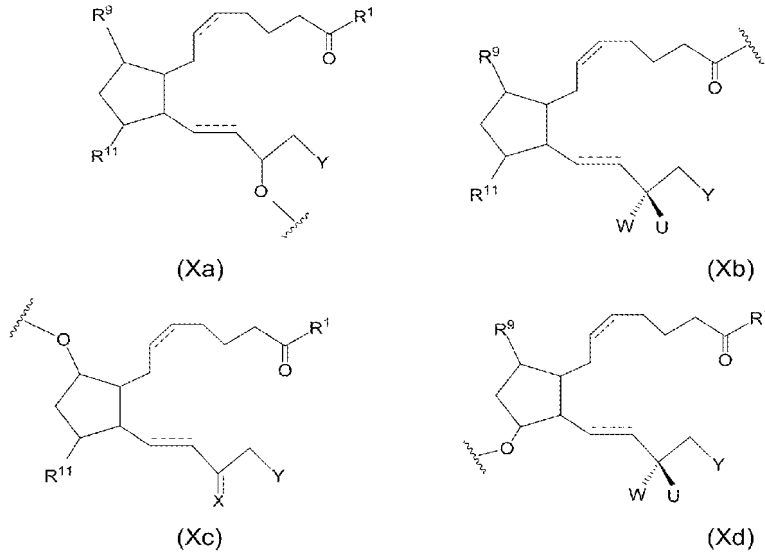
[0066] R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>는 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고 R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기를 형성하고; 그리고

[0067] R<sup>1</sup>은 골격에 연결되지 않을 때 -OH, -(C<sub>1-6</sub> 알킬), 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(여기에서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0068]  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 각각 하이드록시이고,  $R^9$  및  $R^{11}$  중 하나가 골격에 연결될 때 다른 하나는 하이드록시이고; 그리고

[0069]  $R^{15}$ 가 골격에 연결되지 않을 때 W는 하이드록시이고 U는 수소가거나, 또는 W 및 U가 각각 플루오로이거나, 또는 W 및 U가 함께 옥소를 형성한다.

[0070] 일부 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다:



[0071]

[0072] 여기에서:

[0073] 는 프로스타글란딘 유사체의 연결 그룹 Z에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0074] 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0075] Y는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌옥시이고;

[0076] 구조식 (Xa), (Xc) 및 (Xd)에서  $R^1$ 은 하이드록시,  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시 또는  $C_1$  내지  $C_6$  알킬아미노(바람직하게는, 이소프로폭시 또는 에틸아미노)이고;

[0077] 구조식 (Xa) 및 (Xb)에서  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 하이드록시이고;

[0078] 구조식 (Xc)에서  $R^{11}$ 은 하이드록시이고 X는 O 또는 하이드록시이고;

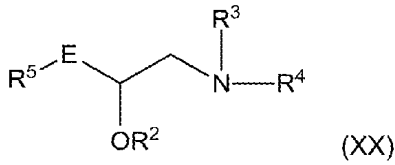
[0079] 구조식 (Xd)에서  $R^9$ 는 하이드록시이고; 그리고

[0080] 구조식 (Xb) 및 (Xd)에서 W는 하이드록시이고 U는 수소가거나, 또는 W 및 U는 둘 다 플루오로이거나, 또는 W 및 U는 함께 옥소를 형성한다.

[0081] 본원에 기술되는 구조식의 방출 가능한 프로스타글란딘 유사체의 일부 특정 예로는 라타노프로스트 (latanoprost), 트라보프로스트(travoprost), 비마토프로스트(bimatoprost) 및 타플루프로스트(tafluprost), 라타노프로스트, 트라보프로스트(플루프로스테놀(fluprostenol)로 알려짐), 비마토프로스트 및 타플루프로스트의 유리 산 형태뿐 아니라, 카보프로스트(carboprost), 우노프로스톤(unoprostone) 및 디노프로스트(dinoprost)가 있다.

[0082] 본 발명의 하나의 양태에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는  $\beta$ -차단제로부터 선택되는 생리활성 물질을 포함한다.  $\beta$ -차단제 유사체는 바람직하게는 베타-아미노 알코올  $\beta$ -아드레날린 효능 길항제이다.  $\beta$ -차단제는 베타-아미노 알코올 그룹의 알코올 잔기와 함께 형성되는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합될 수 있다.

[0083] 일련의 구현예에서, 생리활성 물질(D)은 구조식 (XX)의 β-차단제이다:



[0084]

[0085] 여기에서:

[0086] E는 결합 또는 -OCH<sub>2</sub>- (바람직하게는 -OCH<sub>2</sub>-)이고;

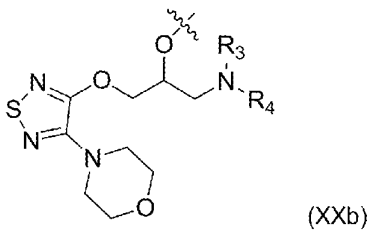
[0087] R<sup>2</sup>는 폴리머 골격에 연결되고 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고;

[0088] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; (바람직하게는 R<sup>3</sup>는 H이고 R<sup>4</sup>는 이소프로필 또는 tert-부틸이고); 그리고

[0089] R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴 잔기(폴리사이클릭 잔기를 포함)이다.

[0090] 구조식 (XX)의 일련의 구현예에서, R<sup>5</sup>는 4-모르폴린-4-일-1,2,5-티아디아졸-3-일, [2-(사이클로프로필메톡시)에틸]-페닐, 3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온, 4-페닐-아세트아마이드, 1-나프틸, 및 4-(2-메톡시에틸)페닐로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0091] 일부 구현예에서, β-차단제는 구조식 (XXb)의 것이다:



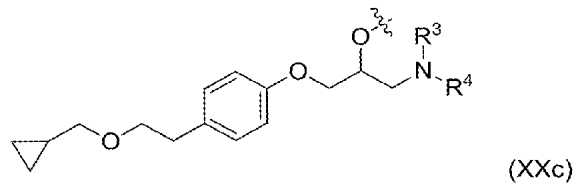
[0092]

[0093] 여기에서:

[0094] ~~~~ 는 약물을 폴리머 골격에 결합시키는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹에 대한 β-차단제의 부착 지점을 나타내고;

[0095] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다(바람직하게는 R<sup>3</sup>는 H이고 R<sup>4</sup>는 이소프로필 또는 tert-부틸이다).

[0096] 일부 구현예에서, β-차단제는 구조식 (XXc)의 것이다:



[0097]

[0098] 여기에서:

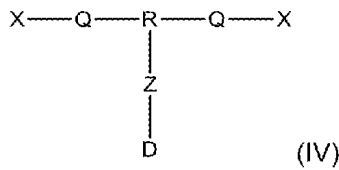
[0099] ~~~~ 는 약물을 폴리머 골격에 결합시키는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹에 대한 β-차단제의 부착 지

점을 나타내고;

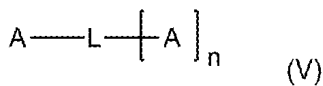
[0100]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의  $C_1-C_4$  알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다(바람직하게는  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 이소프로필 또는 tert-부틸이다).

[0101] 본원에 기술되는 구조식의 방출 가능한  $\beta$ -차단제의 일부 특정 예는 베타솔롤(betaxolol), 카르테올롤(carteolol), 레보부놀롤(levobunolol), 메트리프라놀롤(metipranolol), 및 티놀롤(timolol)이다.

[0102] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머와 적어도 하나의 구조식 (V)의 모노머의 코폴리머이다:



- [0103] .
- [0104] 여기에서:
- [0105] X는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있고 알킨 또는 아자이드를 포함하는 말단 기능기를 나타내고;
- [0106] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0107] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고
- [0108] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0109] D는 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제로부터 선택되는 생리활성 물질이고;



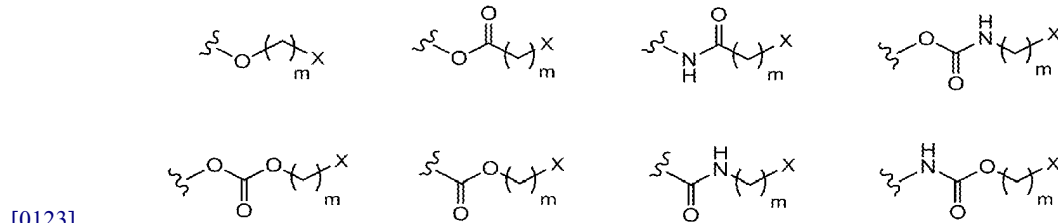
- [0110] .
- [0111] 여기에서:
- [0112] A는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며 알킨 또는 아자이드를 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타내는데, 여기에서 상기 말단 기능기는 X의 말단 기능기와 상보적이고;
- [0113] L은 선택적으로 치환된 연결기 그룹이고; 그리고
- [0114] n은 정수이고 적어도 1이다.
- [0115] 구조식 (I), (II), (III) 및 (IX)의 잔기는 구조식 (IV)와 구조식 (V)의 모노머가 클릭 화학 조건 하에서 반응할 때 생산될 수 있다. 따라서, 이러한 구조식 (I), (II), (III) 및 (IX)의 잔기는 폴리머 사슬 골격의 구조의 일부를 형성한다.
- [0116] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (V)의 모노머로 형성되는데, 여기에서 L은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 폴리머 부분으로 구성되는 군으로부터 선택되는 연결기 부분을 포함하는 연결기 그룹이다.
- [0117] 구조식 (V)의 모노머의 일부 구현예에서, L은 생분해성 폴리머를 포함한다. 생분해성 폴리머는 에스테르, 아마이드, 우레탄, 요소 및 이황화 잔기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생분해성 잔기를 포함할 수 있다.
- [0118] 구조식 (V)의 모노머의 일부 구현예에서, L은 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리아마이드, 폴리우레탄, 및 이의 코폴리머로 구성되는 군으로부터 선택되는 폴리머를 포함한다.

[0119] 구조식 (V)의 모노머의 일부 구현예에서, L은 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소 및 카보네이트 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 기능을 포함한다.

[0120] 구조식 (V)의 모노머의 일부 구현예에서, n은 1 또는 2이다.

[0121] 구조식 (IV)의 모노머의 일부 구현예에서는, Q가 존재하고 상기 Q는 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소, 및 카보네이트 에스테르 기능기로 구성되는 군으로부터 선택되는 기능을 포함한다.

[0122] 구조식 (IV)의 모노머의 일부 구현예에서는, Q가 존재하고 각각의 Q-X는 독립적으로 다음 그룹으로부터 선택된다:



[0124] 구조식 (IV)의 모노머의 일부 구현예에서, 각각의 Q-X는 구조식 (VII)의 그룹이다:



[0126] 여기에서:

[0127] X는 알킨 및 아자이드로 구성되는 군으로부터 선택되는 말단 기능기이고; 그리고

[0128] m은 0 내지 10의 범위, 바람직하게는 1 내지 5의 범위의 정수이다.

[0129] 구조식 (IV)의 모노머의 일부 구현예에서, R은 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이다.

[0130] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 약물이 구조식 (I)에 따른 트리아졸-포함 폴리머 골격에 매달리도록, 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머가 구조식 (V)의 모노머와 반응할 때 형성된다.

[0131] 본 발명의 한 형태에서, 둘 이상의 구조식 (IV)의 모노머가 구조식 (V)의 모노머와 반응한다. 이러한 구현예에서, 구조식 (IV)의 모노머는, 생성된 폴리머 결합체가 다른 생리활성 물질의 혼합물을 포함하도록, 다른 생리활성 물질(D)를 포함할 수 있다. 다른 생리활성 물질은, 예를 들어 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제의 혼합물일 수 있다.

[0132] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 생리활성 물질이 구조식 (Ib)에 따른 트리아졸-포함 폴리머 골격에 매달리도록 구조식 (IV)의 모노머가 구조식 (IV)의 상보적인 모노머와 반응할 때 형성된다.

[0133] 일부 구현예에서, 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 약 15 mol% 생리활성 물질을 포함한다.

[0134] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 고안압증의 치료를 위한 약물 전달 시스템, 치료 기구, 물품 또는 제제 및 약제학적 제품으로 도입될 수 있다.

[0135] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 녹내장의 치료를 위한 약물 전달 시스템 또는 안과용 임플란트로서 약제학적 제품을 제공한다. 이 임플란트는 대상의 눈에 배치하기 위한 고형 물품, 변형 가능한 고체, 하이드로겔, 또는 액체의 형태일 수 있다.

[0136] 다른 양태에서, 하나 또는 두 눈에 녹내장이 있는 대상에서 녹내장의 치료를 위한 방법을 제공하는데, 이 방법은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 물품을 녹내장이 있는 눈에 투여하는 단계를 포함한다. 일련의 구현예에서, 이 방법은 바늘의 내강에 이 물품을 넣고 바늘로부터 눈으로 이 물품을 주사하는 단계를 포함한다.

[0137] 다른 양태에서, 녹내장의 치료를 위한 약제학적 제품의 제조에 있어서 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나

의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 용도가 제공된다. 일련의 구현예에서, 약제학적 제품은 안과용 임플란트의 형태이다. 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 안과용 임플란트는 주사 가능할 수 있다.

- [0138] 하나의 양태에서, 본 발명은 폴리머 골격, 및 이 폴리머 골격에 공유결합하고 매달리는 복수의 방출 가능한 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체에 관련된다. 이 양태에 따르면, 폴리머 골격은 복수의 트리아졸 잔기를 포함한다. 방출 가능한 생리활성 물질은 프로스타글란딘 유사체,  $\beta$ -차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 폴리머 결합체에 사용되는 생리활성 물질은 또한 "약물(drugs)" 또는 "전구약물(prodrugs)"로서 본원에 언급될 수 있다.
- [0139] "약물"이라는 용어는 그 적용(또는 하나 이상의 적용)이 다음을 포함하는 치료적 용도를 위한 물질을 말한다: 대상의 생리적 시스템과의 화학적 상호작용, 또는 물리-화학적 상호작용; 또는 대상의 신체에서, 또는 세포와 같은 생물학적 물질과 생체외에서, 전염성 물질 또는 독소 또는 다른 독물에 대한 작용.
- [0140] 본원에서 사용되는 "전구약물"이라는 용어는 약물 부분의 유도체를 말하는데, 여기에서 유도체는 그 자체로서 약물 부분의 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않을 수 있지만, 생체내 또는 생체외에서 생리활성 부분으로 전환될 수 있다. 이러한 유도체화의 예는, 생체내 방출된 후 방출된 전구약물이 탈아세틸화되어 약물 부분을 생산하도록, 생리활성 부분의 하나 이상의 하이드록실 그룹을 아세틸화하는 것이다.
- [0141] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는 약제학적 제제에 사용하기에 안전하고 효과적인 염을 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 염에는 본 발명의 화합물에 존재하는 산성 그룹의 염이 포함된다. 적절한 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 디에틸아민 및 피페라진 염 등을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 Stahl PH, Wermuth CG, editors. 2002. Handbook of pharmaceutical salts: Properties, selection and use. Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA에 기술되어 있다.
- [0142] 공유결합으로 부착된 생리활성 물질을 갖는 폴리머는 때때로 해당분야에서 "폴리머-생리활성 물질 결합체"로서 언급된다. 일부 예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 "생리활성-폴리머 결합체", "폴리머-약물 결합체", "약물-폴리머 결합체", "폴리머 결합체", 또는 간단히 "결합체"로서 언급하는 것이 편리할 수 있다.
- [0143] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 복수의 트리아졸 잔기를 포함하는 폴리머 골격을 포함한다. 각각의 트리아졸 잔기는 폴리머 사슬 구조 내로 도입되고, 폴리머 골격의 일부를 형성한다. 따라서, 폴리머 골격은 폴리트리아졸 폴리머로 고려될 수 있다.
- [0144] 폴리머 골격에 존재하는 트리아졸 잔기는 1,2,3-트리아졸 잔기이다. 당업자는 이러한 트리아졸 잔기가 "클릭" 화학 조건 하에서 수행되는 알킨/아자이드 부가환화 반응의 산물임을 이해할 것이다.
- [0145] 본원에서 사용되는 "폴리머 골격의 일부"를 형성한다는 표현은 트리아졸 잔기가 각각 폴리머 사슬을 형성하도록 연결된 원자의 줄의 일부임을 의미한다. 폴리머 골격이 분지 구조를 갖는(즉, 주 폴리머 사슬로부터 연장되는 하나 이상의 가지 또는 측쇄를 갖는) 구현예에서, 트리아졸 잔기는 폴리머의 주 사슬뿐 아니라 측쇄의 일부일 수 있다. 그러나, 이 표현은 트리아졸 잔기가 측쇄에만 존재하는 폴리머 구조는 제외시키도록 의도된다.
- [0146] 폴리머 골격에 복수의 트리아졸 잔기를 갖는 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 클릭 화학의 사용을 통해 제조될 수 있다. '클릭 화학(click chemistry)'이라는 용어는 이의 모듈 특성, 높은 수율, 생체내 산물의 안정성, 입체특이성, 높은 원자 경제성 및 높은 열역학적 구동력으로 정의되는 일련의 화학 반응을 기술하기 위해 2001년에 K. Barry Sharpless 교수에 의해 만들어졌다. 많은 '클릭' 반응이 존재하고, 이들 중 몇 개는 안정한 사이클릭 구조를 형성하기 위한 적절한 기능기 사이의 부가 환화 반응을 포함한다.
- [0147] 클릭 화학을 사용하여, 적어도 2 개의 적절한 상보적 말단 기능성의 코-모노머가 공유결합 반응하여 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성할 수 있다. 적어도 하나의 코-모노머는 매달린 생리활성 물질을 갖는다. 결합체를 형성하기 위한 코-모노머의 중합 중에, 코-모노머의 상보적 말단 기능기는 서로 반응하고 공유결합 커플링의 산물로서 트리아졸 잔기를 형성한다. 이는 트리아졸 잔기를 통해 함께 연결되는 코-모노머를 생성한다. 따라서, 생성된 폴리머-생리활성 물질 결합체는 폴리머 골격 구조의 일부로서 트리아졸 잔기를 포함한다.
- [0148] 본원에서 사용되는 "폴리머(polymer)" 및 "폴리머 골격(polymer backbone)"이라는 용어는, 본원에 나타낸 구조식에서 잔기 D, D<sup>1</sup> 또는 D<sup>2</sup>로 나타낼 수 있는 생리활성 물질을 제외한, 결합체의 모든 부분을 포함한다. 따라서, 폴리머 골격은 달리 지적하지 않는 한 본원에 기술된 구조식에 나타낸 연결 그룹 Z를 포함할 것이다.
- [0149] 클릭 화학으로 제조되는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 다른 방법에 의해 제조된 것들에 비해 많은 상당한 장

점을 갖는다. 클릭 반응의 하나의 장점은 다수의 반응성 친핵 기능성을 갖는 생리활성 물질을 포함하는 폴리머-생리활성 결합체를 제조하기 위한 더욱 간단한 방법을 제공하는 데 사용될 수 있다는 것이다. 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제의 경우, 이들 생리활성 물질은 다수의 친핵성 기능기를 포함한다. 예를 들어, 프로스타글란딘 유사체는 하이드록시 및 카복시 기능기를 포함할 수 있고, 한편 β-차단제는 하이드록시 및 아미노 기능기를 포함한다. 이러한 친핵성 기능기는 폴리머 합성 중 생리활성 물질의 원치 않는 사슬-내 도입 가능성을 피하기 위해 다르게는 보호될 필요가 있을 것이다. 클릭 반응이 하이드록시 그룹, 아미노 그룹 및 다른 친핵성 중심과 같은 기능기에 의해 나타내는 반응성에 대한 이의 반응성 측면에서 거의 완전히 직교이기 때문에, 생리활성 물질에 존재하는 비보호된 반응성 기능기(하이드록실 그룹 및 아미노 그룹과 같은)는 임의의 클릭 반응에서 아무 역할도 하지 못할 것이므로 보호기 전략은 요구되지 않는다.

[0150] 클릭 반응의 추가적 장점은 폴리머 합성이 비교적 완화된 조건 하에서, 예를 들어 많은 통상적인 단계-성장 중합 기술에 사용되는 것보다 더 낮은 온도에서 진행되도록 허용할 수 있다는 것이다.

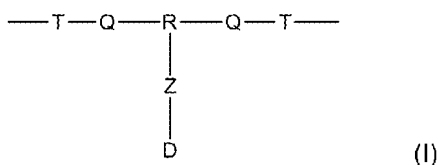
[0151] 1,2,3-트리아졸 잔기는 알킨 및/또는 아자이드 기능성을 포함하는 적절한 상보적 말단 기능기를 갖는 코-모노머의 반응을 통해, 클릭 반응 조건 하에서 생산될 수 있다. 본 발명의 문맥에서 사용되는 "상보적 말단 기능성 (complementary terminal functionality)" 및 "상보적 말단 기능기(complementary terminal functional group)"라는 용어는, 다른 화학 그룹과 반응하여 그 사이에 공유결합의 분자간 결합을 형성할 수 있는 말단 화학 그룹을 의미한다.

[0152] 1,2,3-트리아졸의 형성을 위한 적절한 클릭 반응은, 아자이드와 알킨(열적)의 Huisgen 1,3-이극성 부가 환화로, 1,2,3-트리아졸의 1,4 및 1,5 구조 이성체(regioisomers)의 혼합물을 얻는다. 트리아졸 잔기를 형성하기에 적절한 클릭 반응은 또한 금속 촉매작용을 받을 수 있다. 예를 들어, 아자이드와 말단 알킨의 Huisgen 부가 환화의 변형인 구리(I)-촉매 작용을 받는 아자이드-알킨 부가 환화(CuAAC)는 1,2,3-트리아졸을 형성한다. Huisgen 부가 환화 반응에서 구리 촉매의 사용은 아자이드와 말단 알킨으로부터 1,4-치환된 1,2,3-트리아졸의 형성을 야기하고, 한편 루테튬 촉매는 말단 또는 내부 알킨의 사용을 가능하게 하고 대안의 1,5-구조 이성체 형성을 야기한다. 은 촉매의 사용은 또한 1,4-치환된 1,2,3-트리아졸을 생성한다. 사용할 수 있는 다른 금속에는 Ni, Pt, Pd, Rh, 및 Ir이 포함되지만, 이에 제한되지 않고; 이들 금속 촉매의 사용으로부터 생성된 1,2,3 트리아졸의 위치선택성 반응 화학(regiochemistry)은 잘 정의되어 있지 않다. 몇 가지 예시적인 클릭 기능이 W. H. Binder and R. Sachsenhofer in *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, 28, 15-54에 기술되어 있고, 이 개시는 본원에 참조로 도입된다.

[0153] 아자이드와 알킨의 Huisgen 부가 환화의 열적 및 금속 촉매의 변형에 추가하여, 보다 최근의 개발은 무-금속, 압력(strain) 촉진된 아자이드-알킨 부가 환화(SPAAC)의 개발에 중점을 두고 있다. 이 변형에서는, 긴장된(strained) 환으로 알킨 기능기의 도입 및/또는 알킨 그룹의 근처에 헤테로원자 및 전자 구인성 기능기의 선택적 배치에 의해 알킨이 활성화되고 더욱 반응성으로 되므로 촉매가 필요하지 않다. 이 SPAAC의 위치선택성 화학은 1,4 및 1,5의 1,2,3 트리아졸이 둘 다 섞여서 형성된다.

[0154] 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하기 위해 적절한 기능화된 코-모노머의 사용은 유리하게도 결합체의 조성, 구조 및 분자량이 제어되도록 할 수 있다. 대조적으로, 단계 성장 중합에 의해 제조된 폴리머는 재현가능성이 더 낮은 분자량 및 더 넓은 분자량 분포를 가질 수 있다. 폴리머-생리활성 물질 결합체의 구조 및/또는 조성에 대한 제어는 조절 목적을 위해 유리할 수 있다.

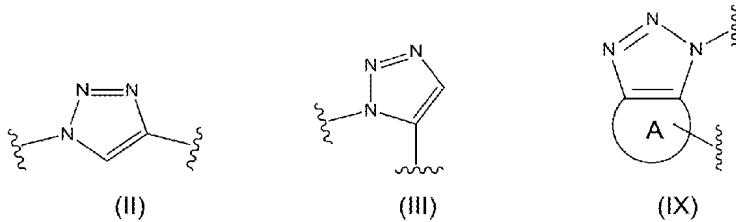
[0155] 일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (I)의 잔기를 포함한다:



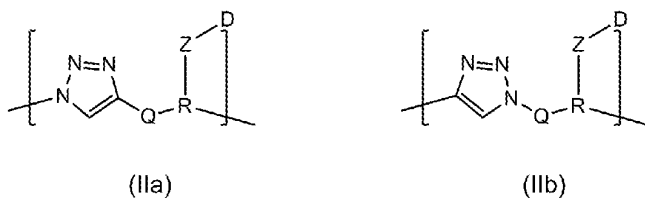
- [0156] .
- [0157] 여기에서:
- [0158] T는 각각의 경우에 트리아졸 잔기를 나타내고;
- [0159] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0160] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족

탄화수소를 포함할 수 있고

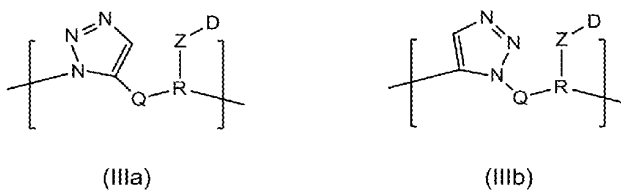
- [0161] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0162] D는 방출 가능한 생리활성 물질이다.
- [0163] 폴리머-생리활성 물질 결합체는 전형적으로 복수의 구조식 (I)의 잔기를 포함하고, Q, R, Z 및 D로 나타낸 각각의 그룹은 독립적으로 선택되고 각각의 잔기에서 같거나 다를 수 있다.
- [0164] 구조식 (I)에서, 생리활성 물질(D로 나타낸)은 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제의 예는 본원에 기술된다.
- [0165] 복수의 구조식 (I)의 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 폴리머 결합체 내에서 서로 인접하거나 간격을 두고 떨어져 있는 구조식 (I)의 잔기를 가질 수 있다.
- [0166] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 중요한 특징은 이의 폴리머 골격이 복수의 트리아졸 잔기를 포함한다는 것이다. 구조식 (I)에서 트리아졸 잔기는 그룹 T로 나타나 있다. 따라서, 매달린 생리활성 물질을 갖는 구조식 (I)의 잔기는 트리아졸 잔기를 통해 폴리머 골격의 나머지에 결합된다.
- [0167] 일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (II), (III) 및 (IX)으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 트리아졸 잔기를 포함하는 폴리머 골격을 포함한다:



- [0168]
- [0169] 여기에서 구조식 (IX)에서, A는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹, 바람직하게는 7 내지 9 원 환 구성원의 상기 환을 나타낸다.
- [0170] 일부 구현예에서, 구조식 (II)의 트리아졸 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IIa) 및 (IIb)로부터 선택되는 잔기를 포함할 수 있다:

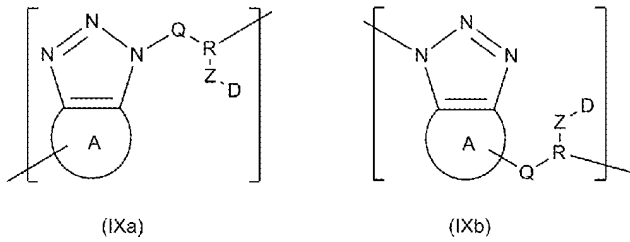


- [0171]
- [0172] 구조식 (II), (IIa) 및 (IIb)의 잔기는 1,4- 치환된 트리아졸 잔기를 포함한다. 이러한 트리아졸 잔기는 본원에서 1,4-구조 이성체로 언급될 수 있다.
- [0173] 일부 구현예에서, 구조식 (III)의 트리아졸 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IIIa) 및 (IIIb)로부터 선택되는 잔기를 포함할 수 있다:



- [0174]
- [0175] 구조식 (III), (IIIa) 및 (IIIb)는 1,5- 치환된 트리아졸 잔기를 포함한다. 이러한 트리아졸 잔기는 본원에서 1,5-구조 이성체로 언급될 수 있다
- [0176] 일부 구현예에서, 구조식 (IX)의 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IXa) 또는 (IXb)의

잔기를 포함할 수 있다:



- [0177]
- [0178] 구조식 (IXa) 및 (IXb)에서, A는 선택적으로 치환된 사이클릭 그룹을 나타낸다. 바람직하게는 이 사이클릭 그룹은 7 내지 9 환 원자를 포함한다. 이 환 원자는 각각 독립적으로 C, N, O 및 S, 바람직하게는 C, N 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직한 하나에서, A는 C8 사이클로알킬이다. 일련의 구현예에서 환 "A"는 위에 기술된 7 내지 9 원 환 구성원의 상기 환이다.
- [0179] 구조식 (IXa) 및 (IXb)의 일련의 구현예에서, A는 하이드록시(-OH), -알킬, 알킬, 할로(바람직하게는 플루오로), 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기는 3 내지 6 환 원자를 포함할 수 있고 A로 융합될 수 있다. 선택적 치환기는 사이클릭 그룹의 임의의 환 원자에 위치할 수 있다.
- [0180] 구조식 (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) 및 (IXb)의 잔기에서:
- [0181] Q는 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0182] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 포함할 수 있고
- [0183] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0184] D는 프로스타글란딘 유사체, β-차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 방출 가능한 생리활성 물질이다.
- [0185] 그룹 Q, R, Z 및 D의 추가 논의는 아래 제공된다.
- [0186] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 본원에 기술되는 구조식 (II), (III) 또는 (IX)의 복수의 트리아졸 잔기를 포함할 수 있다. 트리아졸 잔기는 각각의 경우 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0187] 폴리머 골격에 존재하는 트리아졸 잔기는 각각 동일 형태의 것이거나, 또는 다른 형태의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 폴리머 결합체에 존재하는 트리아졸 잔기는 각각 같을 수 있고 구조식 (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) 또는 (IXb)로부터 선택될 수 있다. 또는, 폴리머 결합체의 폴리머 골격은 이들 형태의 트리아졸 잔기의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0188] 관련 분야의 당업자는 폴리머-생리활성 결합체의 합성에 이용되는 모노머 및 반응 조건에 따라, 생성되는 결합체가 구조식 (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) 또는 (IXb)의 것으로부터 선택되는 단일 형태의 트리아졸 잔기를 포함하거나, 또는 이러한 잔기의 조합을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0189] 일부 구현예에서, 결합체는 구조식 (II) 및 (III)의 것으로부터 선택된 트리아졸 잔기를 포함할 수 있고, 바람직하게는 구조식 (IIa), (IIb), (IIIa) 및 (IIIb)으로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기를 포함한다. 따라서, 결합체의 폴리머 골격에 존재하는 트리아졸 잔기는 각각 1,4- 치환된 트리아졸 잔기, 1,5- 치환된 트리아졸 잔기, 또는 이들 구조 이성체의 조합일 수 있다.
- [0190] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일 구현예에 따르면, 트리아졸 잔기는 폴리머 골격의 적어도 10 mol%를 구성할 수 있다. 일부 구현예에서, 트리아졸 잔기는 폴리머 골격의 적어도 20 mol%를 구성할 수 있다. 일부 구현예에서, 트리아졸 잔기는 폴리머 골격의 적어도 30 mol%를 구성할 수 있다.
- [0191] 각각의 트리아졸 잔기는 코-모노머의 공유결합 커플링으로부터의 반응 산물이므로, 폴리머 골격에서 트리아졸 잔기의 비율은 폴리머-생리활성 물질 결합체에서 모노머 도입 정도의 지표를 제공할 수 있다.
- [0192] 트리아졸 잔기의 mol%는 결합체에서 폴리머 골격 내의 이러한 잔기의 비율(몰 기준으로)에 근거하여 결정된다.

[0193] 예로서, 매달린 생리활성 잔기가 폴리머 골격에 절단 가능한 연결 그룹을 통해 결합된 본 발명의 폴리머 결합체에서 트리아졸 잔기의 비율은 다음 방정식으로 결정될 수 있다:

$$\% \text{ 트리아졸} = \left( \frac{67.05}{[MW_{(\text{모노머-생리활성 물질 결합체})} + MW_{(\text{코-모노머})}] - MW_{(\text{생리활성 물질} - 1)} + 17} \right) \times 100\%$$

[0194] .  
 [0195] 본 발명의 결합체의 폴리머 골격은 약 250 달톤 내지 약 10MM 달톤, 바람직하게는 500 달톤 내지 2M 달톤의 분자량을 갖는다.

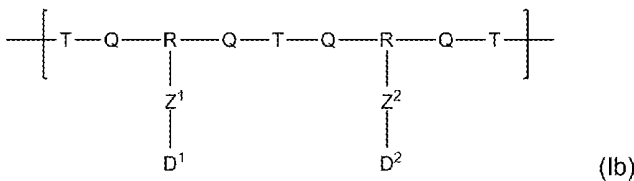
[0196] 본 발명의 결합체는 폴리머 골격에 공유 결합하고 매달리는 복수의 방출 가능한 생리활성 물질을 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 본 발명의 결합체는 적어도 약 5 mol%, 적어도 10 mol%, 적어도 15 mol%, 적어도 20 mol%, 또는 적어도 30 mol% 생리활성 물질을 포함한다. 생리활성 물질의 mol%는 폴리머 결합체를 형성하는 모노머의 총 몰 수에 대하여 결정될 수 있다.

[0198] 본 발명의 결합체는 높은 생리활성 물질 적재를 수용할 수 있어, 생리활성 물질의 투여량을 전달하기 위해 요구되는 물질의 양을 최소화한다. 폴리머 결합체의 총 중량에 대하여 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 적어도 20 중량%, 또는 적어도 30 중량%의 생리활성 물질 적재가 달성될 수 있다.

[0199] 일부 구현예에서, 본 발명의 결합체는 폴리머 결합체를 형성하는 모노머의 전체 몰 수에 대하여 결합된 생리활성 물질을 60 mol%까지, 70 mol%까지, 80 mol%까지, 90 mol%까지 및 100 mol%까지도 포함한다. 본 분야의 당업자는 생리활성 물질의 mol%는 폴리머 결합체를 형성하기 위해 사용되는 모노머의 상대적 몰 비율에 의존할 수 있음을 인정할 것이다.

[0200] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (Ib)의 잔기를 포함한다:



[0201] .  
 [0202] 여기에서,

[0203] T는 각각의 경우에 트리아졸 잔기를 나타내고;

[0204] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

[0205] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고

[0206] Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 같거나 다를 수 있는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

[0207] D<sup>1</sup> 및 D<sup>2</sup>는 각각 같거나 다를 수 있는 방출 가능한 생리활성 물질이다.

[0208] 구조식 (Ib)의 잔기는 2 개의 구조식 (I)의 잔기가 폴리머 결합체에서 함께 공유결합 커플링될 때 일어날 수 있다.

[0209] 구조식 (Ib)의 잔기에서, 각각의 T는 구조식 (II), (III) 또는 (IX)의 트리아졸 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 예를 들어, 각각의 T는 구조식 (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) 및 (IXb)의 트리아졸 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0210] 일련의 구현예에서, 구조식 (Ib)의 잔기에서 각각의 T는 1,4-치환된 트리아졸 잔기 또는 1,5-치환된 트리아졸 잔기일 수 있다. 또는, 구조식 (Ib)는 이러한 1,4 및 1,5-구조 이성체의 조합을 포함할 수 있다.

[0211] 구조식 (Ib)의 잔기에서, 각각의 Q 및 R은 이러한 그룹에 대하여 본원에 기술된 임의의 잔기로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

- [0212] 구조식 (Ib)의 잔기에서, 그룹  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 절단 가능한 연결 그룹으로, 각각의 경우 같거나 다를 수 있다.  $Z^1$  및  $Z^2$ 는 각각 그룹 Z에 대하여 본원에 기술된 임의의 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.  $Z^1$  및  $Z^2$ 가 다르면, 생리활성 물질의 방출이 추가로 제어될 수 있을 가능성이 존재한다.
- [0213] 생리활성 물질  $D^1$  및  $D^2$ 는 절단 가능한 공유 결합을 통해  $Z^1$  및  $Z^2$ 에 각각 결합된다. 절단 가능한 공유 결합의 예는 연결 그룹 Z와 관련하여 본원에 기술된다.
- [0214] 구조식 (Ib)의 잔기에서 그룹  $D^1$  및  $D^2$ 는 각각 생리활성 물질로, 각각의 경우 같거나 다를 수 있다.  $D^1$  및  $D^2$ 는 각각 그룹 D에 대하여 본원에 기술된 임의의 생리활성 물질로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본 발명에 따르면,  $D^1$  및  $D^2$ 는 각각 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0215] 일부 구현예에서,  $D^1$  및  $D^2$ 가 같은 것이 바람직할 수 있다. 이러한 구현예에서, 생리활성 물질은 이에 따라 단일 종류의 약물(즉, 프로스타글란딘 유사체 또는  $\beta$ -차단제 단독)이다.
- [0216] 일부 구현예에서,  $D^1$  및  $D^2$ 가 동일 계열의 약물에 속하지만 동일 약물 계열 내에서 다른 생리활성 물질인 것이 바람직할 수 있다. 이러한 구현예에서,  $D^1$  및  $D^2$ 는 각각 프로스타글란딘 유사체 또는  $\beta$ -차단제이지만, 이 계열 내에서 다른 약물로부터 선택될 수 있다(예를 들어,  $\beta$ -차단제 약물 계열의 티몰롤과 베타솔롤의 혼합물).
- [0217] 일부 구현예에서,  $D^1$  및  $D^2$ 가 다른 것(즉, 프로스타글란딘 유사체와  $\beta$ -차단제)이 바람직할 수 있다. 이는 다른 치료제가 단일 폴리머 결합체에 의해 대상에게 전달되도록 할 수 있다. 이론에 구애되지 않고, 생리활성 물질의 혼합물의 사용이 유리하게도 안내압을 낮추는 데 있어서 증진된 치료 효과(예를 들어, 상가적 또는 상승적 효과)를 제공할 수 있다고 믿어진다.  $\beta$ -차단제와 조합된 프로스타글란딘 유사체를 포함하는 조합 점안제는 어느 하나의 단일 약제 점안제보다 고안압증의 보다 큰 감소를 제공하는 것을 보여주었다(Higginbotham *et al.*, *Arch Ophthalmol* 2002:**120**, 915 - 922; Pfiesser *et al.* IOVS 2000:**41(4)**, s754; Sjoquist *et al.* IOVS 2000:**41(4)**, s572; Larsson *et al.* IOVS 2000:**41(4)**, s280; Martinez & Sanchez Eye 2009:**23**, 810 - 818; PCT/SE2001/002499). 따라서, 폴리머 결합체에서 다른 생리활성 물질의 혼합물은 단일 종류의 생리활성 물질 단독보다 더 효과적일 수 있다.
- [0218] 구조식 (Ib)의 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 생리활성 물질의 더 높은 적재를 가질 수 있다. 예를 들어, 구조식 (Ib)를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체는 50 mol%보다 많은 생리활성 물질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 폴리머 결합체를 형성하는 모노머의 총 몰 수에 대하여 결합된 생리활성 물질을 60 mol%까지, 70 mol%까지, 80 mol%까지, 90 mol%까지, 그리고 100 mol%까지도 포함할 수 있다.
- [0219] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체에 이용되는 "생리활성 물질(bioactive agent)"(본원의 어떤 구조식에서는 "D"로도 나타냄)은 프로스타글란딘 유사체,  $\beta$ -차단제, 및 이의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제는 각각 안내압 저하 약물이다.
- [0220] 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제와 같은 안과용 약제는 녹내장 및 고안압증을 치료하기 위해 사용된다. 이들 약물은 안내압을 저하시키도록 작용함으로써 녹내장과 같은 눈의 장애와 관련하여 증가된 안압을 치료 또는 경감시키기 위한 치료제로서 사용된다. 위에 논의된 바와 같이, 프로스타글란딘 유사체는 수양액의 포도막공막 유출을 증가시킴으로써 안압 저하 효과를 발휘하는 한편,  $\beta$ -차단제는 눈에서 수양액의 생산을 감소시킴으로써 안내압을 낮춘다.
- [0221] 본 발명의 결합체의 폴리머 골격에 결합된 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제는 매달린 형태이다. "매달린(pendant)" 것에 의해, 이들 생리활성 물질은 폴리머 골격의 일부를 형성하지 않고, 이로써 폴리머 골격의 사슬 길이 감소를 야기하지 않고 방출될 수 있다. 매달린 구조는 또한 약물의 효과적인 방출을 보장할 수 있다.
- [0222] 당업자는 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제와 같은 생리활성 물질이 기능기를 갖는다는 것을 인정할 것이다. 생리활성 물질에서 기능기는 이 물질의 폴리머 골격에 대한 공유 결합을 촉진하기 위해 사용될 수 있다.
- [0223] 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제의 경우, 이들 생리활성 물질은 카복실산, 하이드록시 및 아미노(1급 아미노) 기능기를 포함한다. 보다 구체적으로, 프로스타글란딘 유사체는 카복실산 및 하이드록시 기능기를 포함하는

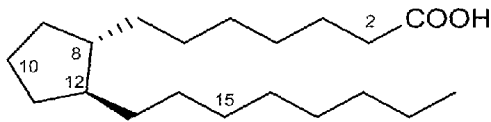
한편, β-차단제는 하이드록시 및 아미노 기능을 포함한다.

[0224] 위에 논의된 바와 같이, 생리활성 물질이 하나 보다 많은 이러한 기능을 가질 때, 이들 기능기는 단계 성장 중합에 사용되는 많은 모노머의 말단 기능기와 반응할 가능성이 있다. 예를 들어, 폴리우레탄 결합체는 디이소시아네이트 모노머와 디올 모노머로 형성될 수 있다. 코-모노머에서 이소시아네이트와 하이드록실 그룹이 반응하여 우레탄 연결된 폴리머를 형성한다. 디올 모노머는 결합된 생리활성 물질을 포함할 수 있다. 이 경우, 결합된 생리활성 물질도 유리 하이드록실 기능을 포함한다면, 생리활성 물질의 유리 하이드록실 그룹은 디이소시아네이트 모노머의 이소시아네이트 그룹과의 반응에서 디올 하이드록실 그룹과 경쟁할 수 있다. 이 경우, 생리활성 물질은 매달리는 것보다 결합체의 폴리머 골격으로 도입될 수 있다.

[0225] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 클릭 화학을 사용하여 제조되므로, 그렇지 않다면 어떤 기능을 반응으로부터 보호하여 이에 의해 생리활성 물질이 미리 선택된 방식으로 폴리머 골격에 공유 결합되는 것을 확보하도록 사용될, 보호기 전략을 이용할 필요 없이 복수의 기능을 갖는 생리활성 물질이 폴리머 골격으로 공유 결합될 수 있다는 것은 본 발명의 장점이다.

[0226] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 프로스타글란딘 유사체로부터 선택되는 방출 가능한 생리활성 물질을 포함한다.

[0227] "프로스타글란딘(prostaglandin)"은 아래 나타내는 C20 프로스타노산 (prostanic acid)으로부터 전형적으로 유도되는 내인성 물질이다:

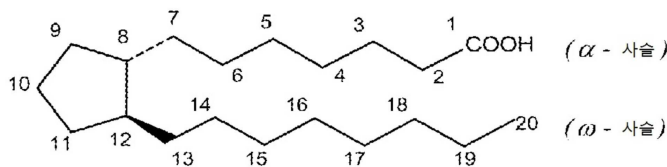


[0228] 본원에서 사용되는 "프로스타글란딘 유사체(prostaglandin analogue)"라는 용어는 프로스타글란딘 수용체에 결합하도록 디자인된 분자를 말한다. 프로스타글란딘 유사체는 내인성 프로스타글란딘의 합성된 유사체 또는 내인성 프로스타글란딘의 변형된 유도체일 수 있다. 프로스타글란딘 유사체는 치료적으로 활성인 약물 또는 전구약물의 형태일 수 있다. 많은 프로스타글란딘 유사체는 전구약물(예를 들어, 프로스타글란딘의 에스테르 유도체)이다. 그러나, 이러한 프로스타글란딘 전구약물은 종종 프로스타글란딘 유사체로서 언급되는데, 에스테르 그룹이 가수분해되어 1-카복실산(약물의 유리 산 형태)을 형성한 후 이들이 프로스타글란딘 F 수용체에 작용하기 때문이다.

[0230] 프로스타글란딘 유사체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염은 폴리머 골격에 결합된다. 본 발명은 프로스타글란딘 유사체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이 치료 효과를 생산하기 위해 원하는 부위로 전달되도록 한다.

[0231] 하나의 구현예에서, 생리활성 물질은 프로스타글란딘의 PGF2α 계열에 속하는 프로스타글란딘의 유사체이다. PGF2α 프로스타글란딘 유사체는 프로스타글란딘 F2α 수용체에 결합하도록 디자인된다.

[0232] 본원에 기술되는 프로스타글란딘 유사체는 다음과 같이 C20 프로스타노산에 따라 넘버링되는 α-사슬, ω-사슬 및 5-원 환으로 구성된다:



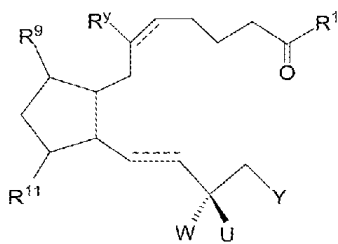
[0233] 하나의 양태에서, 본 발명은 폴리머 골격 및 이 폴리머 골격에 결합된 프로스타글란딘 유사체의 PGF2α 계열을 포함하는 폴리머-약물 결합체와 관련된다.

[0235] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체에 의해 전달되는 프로스타글란딘 유사체는 1 위치의 카복실산 그룹, 9 위치의 하이드록시 그룹, 11 위치의 하이드록시 그룹, 및 15 위치의 하이드록시 그룹으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 기능을 포함한다.

[0236] 프로스타글란딘 유사체에서 1 위치의 카복실산 그룹, 그리고 9, 11 및 15 위치의 하이드록시 그룹은 폴리머에

대한 프로스타글란딘 약물의 결합을 위한 반응성 기능기로서 작용할 수 있다. 폴리머 골격에 대한 약물의 결합에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는 1, 9, 11 또는 15 위치에서 선택된 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합한다. 따라서, 폴리머에 연결되는 약물 부분(본원에 기술되는 구조식에서 D로 나타낸)은 프로스타글란딘 유사체를 폴리머 골격에 결합시키는 에스테르, 언하이드라이드 또는 카보네이트 연결 그룹의 산 잔기(1 위치에서의 결합의 경우) 또는 알코올 잔기(9, 11 또는 15 위치에서의 결합의 경우)이다. 따라서, D로 나타낸 부분은 방출 가능한 프로스타글란딘 유사체일 수 있다.

- [0237] 프로스타글란딘 유사체는 에스테르, 언하이드라이드 또는 카보네이트 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합될 수 있다. 에스테르, 언하이드라이드 및 카보네이트 연결 그룹은 생물학적 환경에서 가수분해에 불안정한 것으로 밝혀졌으며 폴리머 결합체 물질의 바로 근처에서 치료적 수준을 달성하기 위해 충분한 양의 약물이 효과적으로 폴리머 결합체로부터 방출되는 것을 확보하도록 도울 수 있다.
- [0238] 프로스타글란딘 유사체가 에스테르 연결 그룹에 의해 폴리머 골격에 결합될 때, 이 에스테르 연결 그룹은 약물의 1, 9, 11 및 15 위치로 구성되는 군으로부터 선택되는 위치에서 약물을 연결할 수 있다.
- [0239] 프로스타글란딘 유사체가 카보네이트 연결 그룹에 의해 폴리머 골격에 결합될 때, 이 카보네이트 연결 그룹은 약물의 9, 11 및 15 위치로 구성되는 군으로부터 선택되는 위치에서 약물을 연결할 수 있다.
- [0240] 프로스타글란딘 유사체가 언하이드라이드 연결 그룹에 의해 폴리머 골격에 결합될 때, 이 언하이드라이드 연결 그룹은 약물의 1 위치에서 약물을 연결할 수 있다.
- [0241] 본원에서 사용되는 "산 잔기(acid residue)"라는 용어는 폴리머 골격에 생리활성 물질이 결합된 후, 생리활성 물질의 카복실산 기능기로부터 유래되는 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 일부에 대한 언급이다. 이 산 잔기는 일반적으로 -C(O)O- 구조를 가질 것이다. 프로스타글란딘 유사체의 경우, 카복실산 그룹은 1 위치에 위치한다.
- [0242] 본원에서 사용되는 "알코올 잔기(alcohol residue)"라는 용어는 폴리머 골격에 생리활성 물질이 결합된 후, 생리활성 물질의 하이드록시 기능기로부터 유래되는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 일부에 대한 언급이다. 알코올 잔기는 일반적으로 -O- 구조를 가질 것이다. 프로스타글란딘 유사체의 경우, 하이드록시 그룹은 9, 11 또는 15 위치에 위치하는 것으로부터 선택될 수 있다. β-차단제의 경우, 하이드록시 그룹은 약물 분자의 베타-아미노 알코올 그룹의 일부이다.
- [0243] 일련의 구현예에서, 생리활성 물질(D)은 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체이다:



(X)

- [0244] .
- [0245] 여기에서:
- [0246] ----- 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;
- [0247] W 및 U는, W 및 U가 함께 옥소(=O)를 형성하는 것, W 및 U가 각각 할로인 것, 그리고 W 가 R<sup>15</sup>이고 U가 수소인 것으로부터 선택되고;
- [0248] R<sup>y</sup>는 옥소 및 하이드록시로 구성되는 군으로부터 선택되는 선택적 치환기이고;
- [0249] Y는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌옥시이고; 그리고
- [0250] R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나는 폴리머 골격에 연결되고, 여기에서:
- [0251] R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>는 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고 R<sup>1</sup>은 폴리머

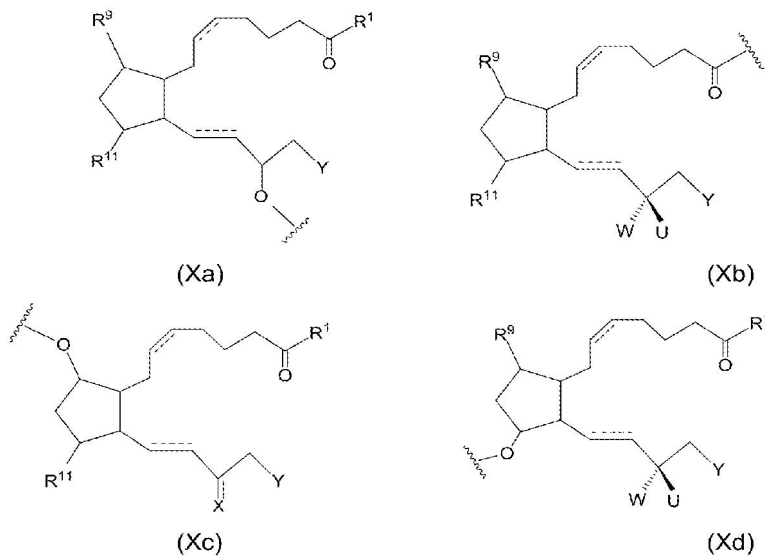
골격에 연결될 때 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기를 형성하고; 그리고

[0252]  $R^1$ 은 골격에 연결되지 않을 때  $-OH$ ,  $-O(C_{1-6}$  알킬), 및  $-NR^aR^b$ (여기에서  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0253]  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 둘 다 하이드록시이고,  $R^9$  및  $R^{11}$  중 하나가 골격에 연결될 때 다른 하나는 하이드록시이고; 그리고

[0254]  $R^{15}$ 가 골격에 연결되지 않을 때 W는 하이드록시이고 U는 수소가거나, 또는 W 및 U가 각각 플루오로이거나, 또는 W 및 U가 함께 옥소를 형성한다.

[0255] 일부 구현예에서, 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다:



[0256]

[0257] 여기에서:

[0258] 는 프로스타글란딘 유사체의 Z에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0259] 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0260] Y는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌옥시이고;

[0261] 구조식 (Xa), (Xc) 및 (Xd)에서  $R^1$ 은 하이드록시,  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시 또는  $C_1$  내지  $C_6$  알킬아미노(바람직하게는, 이소프로폭시 또는 에틸아미노)이고;

[0262] 구조식 (Xa) 및 (Xb)에서  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 하이드록시이고;

[0263] 구조식 (Xc)에서  $R^{11}$ 은 하이드록시이고 X는 O 또는 하이드록시이고;

[0264] 구조식 (Xd)에서  $R^9$ 는 하이드록시이고; 그리고

[0265] 구조식 (Xb) 및 (Xd)에서 W는 하이드록시이고 U는 수소가거나, 또는 W 및 U는 둘 다 플루오로이거나, 또는 W 및 U는 함께 옥소를 형성한다.

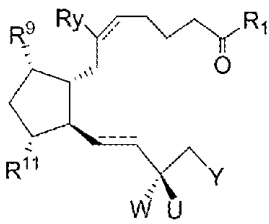
[0266] 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체에서, Y는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된  $C_4$  내지  $C_{10}$  하이드로카빌옥시이다. 하이드로카빌(하이드로카빌옥시의 하이드로카빌 부분을 포함)은 지방족, 알리사이클릭 또는 방향족 탄화수소 그룹 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0267] 구조식 (X)의 일부 구현예에서, Y는 할로 및 할로- $C_1$  내지  $C_4$  알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 적절한 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있다. 바람직한 할로는 플루오로이

다. 할로-C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬은, 예를 들어 플루오로메틸과 같은 퍼할로메틸일 수 있다.

- [0268] 일부 구현예에서, Y는 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알콕시, 페닐, 페닐 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬, 및 페닐 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는데, 여기에서 이 군은 할로 및 퍼할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 군으로 선택적으로 치환된다. 일부 특정 구현예에서, Y는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(메타-CF<sub>3</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -O(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 및 -CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0269] 구조식 (X)에서, W 및 U는 프로스타글란딘 유사체에 존재하는 치환기를 나타낸다. 일부 구현예에서, W 및 U는 함께 옥소(=O) 치환기를 형성한다. 다른 구현예에서, W 및 U는 각각 할로 치환기이다. 적절한 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있다. 바람직한 할로는 플루오로이다. 다른 구현예에서, W는 R<sup>15</sup>이고 U는 수소이다.
- [0270] 본 발명에 따르면, 프로스타글란딘 유사체는 R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나에 의해 폴리머 골격에 연결된다. 따라서, 폴리머 골격에 연결될 때, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기(-O-)를 나타내고, R<sup>1</sup>은 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기(-C(O)O-)를 형성한다. 본원에 기술되는 구조식에서, 에스테르, 카보네이트 또는 언하이드라이드 연결 그룹은 프로스타글란딘 유사체(D로 나타냄)가 연결 그룹 Z와 결합할 때 형성된다. 즉, 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체는 Z와 함께 에스테르, 카보네이트 또는 언하이드라이드 연결 그룹을 형성한다. Z의 일부 특정 예는 아래 기술된다.
- [0271] 일부 구현예에서, R<sup>1</sup>은 에스테르 연결 또는 언하이드라이드 연결을 통해 폴리머 골격에 연결된다. 이러한 구현예에서, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않는다.
- [0272] 일부 구현예에서, R<sup>9</sup>는 에스테르 연결 또는 카보네이트 연결을 통해 폴리머 골격에 연결된다. 이러한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않는다.
- [0273] 일부 구현예에서, R<sup>11</sup>은 에스테르 연결 또는 카보네이트 연결을 통해 폴리머 골격에 연결된다. 이러한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>15</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않는다.
- [0274] 일부 구현예에서, R<sup>15</sup>는 에스테르 연결 또는 카보네이트 연결을 통해 폴리머 골격에 연결된다. 이러한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않는다.
- [0275] 해당 분야의 당업자는 R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>가 폴리머 골격에 연결되지 않을 때, 이들 그룹은 치환기를 나타낼 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0276] R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 카보닐 그룹(-C(O)-)과 함께 카복실산 그룹, 또는 이의 에스테르 또는 아마이드 유도체일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 -OH, -O(C<sub>1-6</sub>알킬), 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(여기에서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub>알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 -OH, -O(이소-프로필) 및 NH에틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0277] R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 각각 하이드록시 그룹이다.
- [0278] R<sup>15</sup>가 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 W 및 U는 각각 수소 또는 치환기를 나타낼 수 있고, 또는 W 및 U는 함께 치환기를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, W는 하이드록시이고 U는 수소이다. 다른 구현예에서, W 및 U는 각각 할로(바람직하게는 플루오로)이다. 또 다른 구현예에서, W 및 U는 함께 옥소를 형성한다.

[0279] 일련의 구현예에서, 생리활성 물질은 구조식 (Xe)의 프로스타글란딘 유사체이다:



(Xe)

[0280]

여기에서:

[0281]

-----는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0282]

W 및 U는, W 및 U가 함께 옥소(=O)를 형성하는 것, W 및 U가 각각 할로인 것, 그리고 W가 R<sup>15</sup>이고 U가 수소인 것으로부터 선택되고;

[0283]

R<sup>y</sup>는 옥소 및 하이드록시로 구성되는 군으로부터 선택되는 선택적 치환기이고;

[0284]

Y는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌옥시이고; 그리고

[0285]

R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나는 폴리머 골격에 연결되고, 여기에서:

[0286]

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup>는 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고 R<sup>1</sup>은 폴리머 골격에 연결될 때 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기를 형성하고; 그리고

[0287]

R<sup>1</sup>은 골격에 연결되지 않을 때 -OH, -(C<sub>1-6</sub> 알킬), 및 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(여기에서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0288]

R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 폴리머 골격에 연결되지 않을 때 둘 다 하이드록시이고, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup> 중 하나가 골격에 연결될 때 다른 하나는 하이드록시이고; 그리고

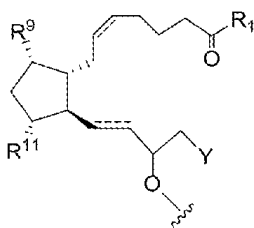
[0289]

R<sup>15</sup>가 골격에 연결되지 않을 때 W는 하이드록시이고 U는 수소이거나, 또는 W 및 U가 각각 플루오로이거나, 또는 W 및 U가 함께 옥소를 형성한다.

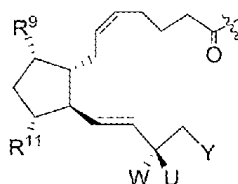
[0290]

일부 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다:

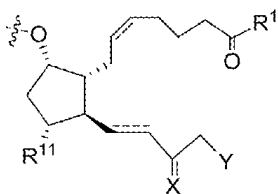
[0291]



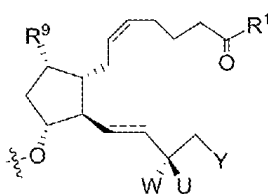
(Xf)



(Xg)



(Xh)



(Xi)

[0292]

여기에서:

[0293]



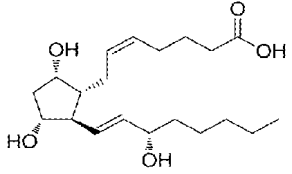
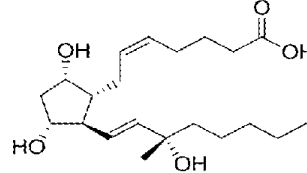
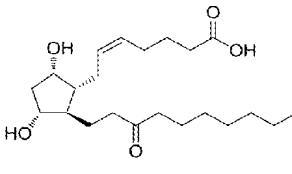
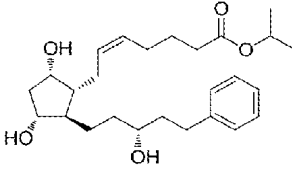
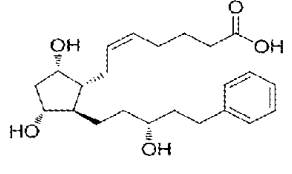
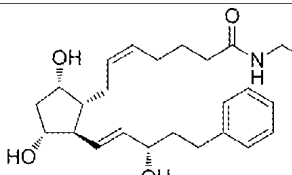
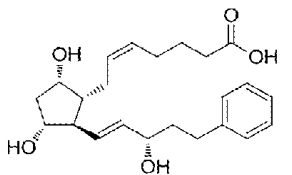
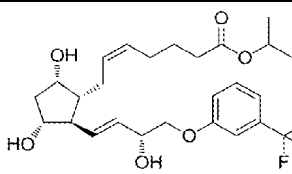
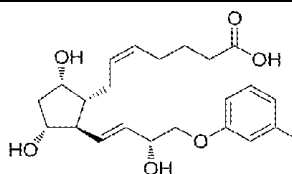
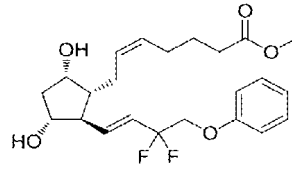
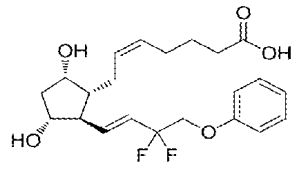
- [0294]  는 프로스타글란딘 유사체의 Z에 대한 부착 지점을 나타내고;
- [0295]  는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;
- [0296] Y는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌 또는 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub> 내지 C<sub>10</sub> 하이드로카빌옥시이고;
- [0297] 구조식 (Xf), (Xh) 및 (Xi)에서 R<sup>1</sup>은 하이드록시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬아미노(바람직하게는, 이소프로폭시 또는 에틸아미노)이고;
- [0298] 구조식 (Xf) 및 (Xg)에서 R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>는 하이드록시이고;
- [0299] 구조식 (Xh)에서 R<sup>11</sup>은 하이드록시이고 X는 O 또는 하이드록시이고;
- [0300] 구조식 (Xi)에서 R<sup>9</sup>는 하이드록시이고; 그리고
- [0301] 구조식 (Xg), (Xh) 및 (Xi)에서 W는 하이드록시이고 U는 수소이거나, 또는 W 및 U는 둘 다 플루오로이거나, 또는 W 및 U는 함께 옥소를 형성한다.
- [0302] 당업자는 다양한 프로스타글란딘 유사체의 화학 구조를 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 폴리머-약물 결합체에 결합하는 프로스타글란딘 유사체는 유리 산 형태(약제학적으로 허용 가능한 이의 염을 포함) 또는 전구약물 형태일 수 있다.
- [0303] "유리 산(free acid)" 형태는 본원에 기술되는 프로스타글란딘 유사체가 "유리" 카복실산(즉, COOH)으로서 존재하거나, 프로스타글란딘 유사체의 1 위치에서 이 유리 카복실산을 통해 폴리머 골격에 결합될 수 있다는 것을 의미한다. 유리 카복실산 그룹은 일반적으로 프로스타글란딘 유사체의 α-사슬에 있다. 이러한 경우, 프로스타글란딘 유사체는 유리 산 형태로 방출 가능하거나, 방출될 수 있다. 이 유리 산 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염과 선택적으로 연계될 수 있다.
- [0304] 유리 산 형태의 프로스타글란딘 유사체는 또한 프로스타글란딘 분자의 9, 11 또는 15 위치에서 하이드록시 그룹을 통해 결합될 수 있다. 이러한 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체는 또한, 유리 산 형태로 방출 가능하거나, 방출될 수 있다. 이 유리 산 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염과 선택적으로 연계될 수 있다.
- [0305] 프로스타글란딘 유사체가 전구약물로서 존재할 때, 프로스타글란딘 유사체는 일반적으로 9, 11 또는 15 위치에서 하이드록시 그룹을 통해 결합될 것이다. 이러한 경우, 프로스타글란딘 유사체는 전구약물 형태로 방출 가능하거나, 방출될 수 있다.
- [0306] 본원에 기술되는 프로스타글란딘 유사체는 전구약물 형태로 존재할 수 있는데, 여기에서 1 위치의 카복실산은 생체내 제거 가능한 불안정한 치환기로 치환된다. 이러한 경우, 프로스타글란딘 유사체는 9, 11 또는 15 위치에서 하이드록시 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합될 것이다. 이러한 경우, 프로스타글란딘 유사체는 전구약물 형태로 방출 가능하거나, 방출될 수 있다. 전구약물은 생리활성 물질의 유리 산 형태의 에스테르 또는 아마이드 유도체일 수 있다. 전구약물은 생체내에서 유리 산 형태로 전환될 수 있다. 예를 들어, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트 및 비마토프로스트는 전구약물이고, 생체내에서 이의 유리 산 형태로 전환된다.
- [0307] 본 발명의 문맥에서 일반식 (X)의 프로스타글란딘 유사체를 다른 프로스타글란딘의 유리 산 형태로서 언급하는 것이 편리할 수 있다. 예를 들어, 라타노프로스트의 유리 산 형태는 ((Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-디하이드록시-2-[(3R)3-하이드록시-5-페닐펜틸]-사이클로헥실]헵트-5-에노익산)이다.
- [0308] 폴리머-생리활성 물질 결합체에 의해 전달될 수 있는 프로스타글란딘 유사체의 몇 가지 예에는 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트 및 타플루프로스트, 라타노프로스트, 트라보프로스트(플루프로스테놀로서 알려진), 비마토프로스트 및 타플루프로스트의 유리 산 형태뿐 아니라, 카보프로스트, 우노프로스톤 및 디노프로스트가 있다. 이들 프로스타글란딘 유사체는 표 1에 나타난다. 이러한 약물(전구약물 또는 유리 산 형태인)은 프로스타글란딘 유사체의 1, 9, 11 또는 15 위치에 있는 기능기 중 하나에 의해 본 발명의 폴리머 결합체의 폴리머 골격에 결합되고, 유리 산 또는 전구약물 형태로 전달되거나 방출될 수 있다. 바람직하게는, 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트 및 라타노프로스트의 유리 산 형태로부터 선택된다.

표 1

[0309]

전구-약물 형태	유리-산 형태
	 <p>PGF2 α (디노프로스트)</p>
	 <p>카보프로스트</p>
	 <p>우노프로스톤</p>
 <p>라타노프로스트</p>	 <p>라타노프로스트의 유리 산 형태</p>
 <p>비마토프로스트</p>	 <p>비마토프로스트의 유리 산 형태</p>
 <p>트라보프로스트</p>	 <p>플루프로스테놀 (트라보프로스트의 유리 산 형태)</p>
 <p>타플루프로스트</p>	 <p>타플루프로스트의 유리 산 형태</p>

[0310] 본 발명의 일부 구현예에서, 본원에 기술되는 구조식에 나타낸 D는 다음 그룹으로부터 선택된다:

약물	1-COOH	9-OH	11-OH	15-OH
<b>PGF<sub>2α</sub></b>				
<b>카르보프로스트</b>				
<b>라타노프로스트</b>				
<b>비마토프로스트</b>				
<b>트라보프로스트</b>				

[0311]

<b>터부루프로스트</b>	<b>우노프로스트</b>

[0312]

[0313]

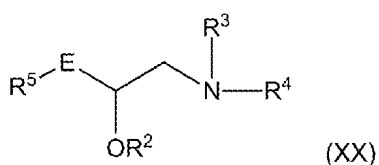
다른 양태에서, 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 β-차단제로부터 선택되는 생리활성 물질을 포함한다. β-차단제는 β-아드레날린 효능 수용체를 차단하거나 길항하는 약물학적 활성을 갖는 약물이다. 본 발명의 폴리머 결합체에 이용되는 β-차단제는 바람직하게는 베타-아미노 알코올 β-아드레날린 효능의 길항제이다.

[0314]

베타-아미노 알코올 β-아드레날린 효능의 길항제는 알코올(-OH) 및 아미노(-NH<sub>2</sub>, -NHR 또는 -NR<sub>2</sub>) 기능을 포함한다. β-차단제는 β-아미노 알코올 그룹의 알코올 잔기와 형성된 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 결합된다.

[0315]

일련의 구현예에서, 생리활성 물질(D)은 구조식 (XX)의 β-차단제이다:



[0316]

[0317] 여기에서:

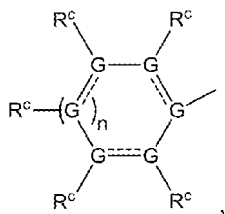
[0318] E는 결합 또는 -OCH<sub>2</sub>- (바람직하게는 -OCH<sub>2</sub>-)이고;

[0319] R<sup>2</sup>는 폴리머 골격에 연결되고 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고;

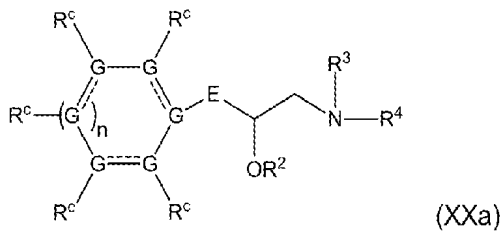
[0320] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고; (바람직하게는 R<sup>3</sup>는 H이고 R<sup>4</sup>는 이소프로필 또는 tert-부틸이고); 그리고

[0321] R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴 잔기(폴리사이클릭 잔기를 포함)이다.

[0322] 하나의 구현예에서 그룹 R<sup>5</sup>은 다음 구조식의 그룹일 수 있고



[0323] 이는 구조식 (XXa)의 β-차단제인 생리활성 물질 (D)를 제공한다:



[0325] 여기에서:

[0327] R<sup>2</sup>는 폴리머 골격에 연결되고 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기이고;

[0328] ===== 는 이중 또는 단일 결합을 나타내고;

[0329] E는 결합 또는 -OCH<sub>2</sub>-이고;

[0330] G는 각각의 경우 탄소(C), 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 단 적어도 두 개의 G는 탄소이고;

[0331] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고(바람직하게는 R<sup>3</sup>는 H이고 R<sup>4</sup>는 이소프로필 또는 tert-부틸이고);

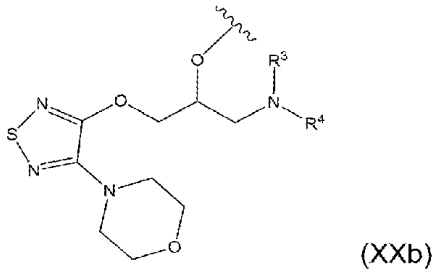
[0332] R<sup>c</sup>는 각각의 경우 선택적 치환기이거나, 또는 두 개의 R<sup>c</sup>가 함께 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 아릴 환을 형성하고; 그리고

[0333] n는 0 또는 1이다.

[0334] 구조식 (XX)의 일련의 구현예에서, R<sup>5</sup>는 4-모르폴린-4-일-1,2,5-티아디아졸-3-일, [2-(사이클로프로필메톡시)에틸]-페닐, 3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온, 4-페닐-아세트아마이드, 1-나프틸, 및 4-(2-메톡시에틸)페닐로 구

성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0335] 일부 구현예에서, 생리활성 물질(D)는 구조식 (XXb)의  $\beta$ -차단제이다:



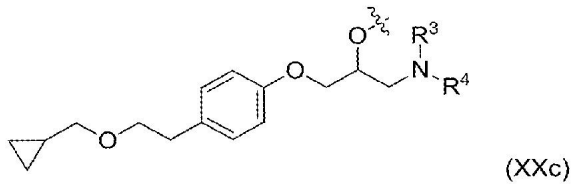
[0336]

[0337] 여기에서:

[0338] ~~~~~ 는  $\beta$ -차단제의 Z에 대한  $\beta$ -차단제의 부착 지점을 나타내고;

[0339]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의  $C_1$ - $C_4$  알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다(바람직하게는  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 이소프로필 또는 tert-부틸이다).

[0340] 일부 구현예에서,  $\beta$ -차단제는 구조식 (XXc)의 것이다:



[0341]

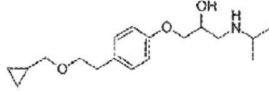
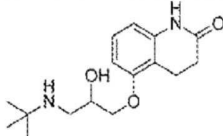
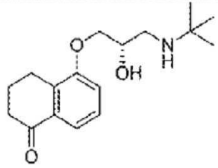
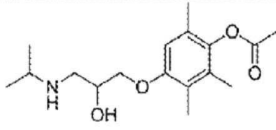
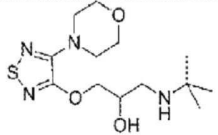
[0342] 여기에서:

[0343] ~~~~~ 는 약물을 폴리머 골격에 결합시키는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹에 대한  $\beta$ -차단제의 부착 지점을 나타내고;

[0344]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 그리고 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미도, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 직쇄 또는 분지의  $C_1$ - $C_4$  알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다(바람직하게는  $R^3$ 는 H이고  $R^4$ 는 이소프로필 또는 tert-부틸이다).

[0345] 본원에 기술되는 구조식의 방출 가능한  $\beta$ -차단제의 일부 특정 예는 베타솔롤, 카르테올롤, 레보부놀롤, 메트리 프라놀롤, 및 티놀롤이고, 바람직하게는 티몰롤이다. 이들  $\beta$ -차단제는 표 2에 나타난다.  $\beta$ -차단제는 약물의 베타-아미노 알코올 그룹의 알코올 잔기를 통해 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격에 결합된다.

표 2

약물	구조	약물	구조
베타솔롤		카르테올롤	
레보부놀롤		메트리프라놀롤	
티몰롤			

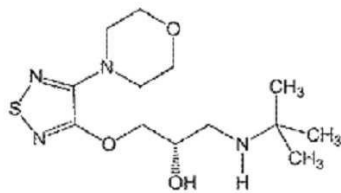
[0346]

[0347]

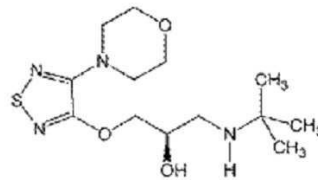
필수적으로 도시되지는 않았지만, 해당 분야의 당업자는 본원에 기술되는 일반식의 생리활성 물질이 특정 입체 이성체 구조를 가질 수 있고, 가능하게는 특정 기하 이성체 구조를 가질 수 있음을 인정할 것이다. 어떠한 의심도 피하기 위해, 본원에 나타낸 일반식은 이러한 모든 구조를 포함하도록 의도된다. 입체이성체 구조는 생리활성 물질의 (S)-거울상이성질체 또는 (R)-거울상이성질체뿐만 아니라, 라세미 혼합물도 포함할 수 있다.

[0348]

예를 들어, β-차단제 티몰롤은 다음 구조의 (S) 및 (R) 거울상이성질체를 갖는다:



(S)-거울상이성질체



(R)- 거울상이성질체

[0349]

[0350]

생리활성 물질이 다른 입체이성체로 존재할 수 있을 때, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 하나의 입체이성체가 풍부할 수 있다. 일련의 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 약물의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%를 하나의 거울상이성질체로서 포함할 수 있다.

[0351]

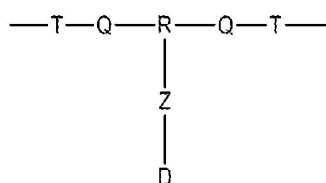
일련의 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체가 β-차단제를 포함할 경우, 이는 예를 들어 티몰롤의 (S)-거울상이성질체와 같은 β-차단제의 (S)-거울상이성질체를 포함할 수 있다.

[0352]

본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 폴리머 골격에 결합된 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생리활성 물질을 포함한다. 보다 전형적으로, 본 발명의 폴리머 결합체는 프로스타글란딘 유사체, β-차단제, 및 이의 혼합물로부터 선택되는 복수의 생리활성 물질을 포함한다.

[0353]

일련의 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (I)의 잔기를 포함한다:



(I)

[0354]

- [0355] 여기에서:
- [0356] T는 각각의 경우에 트리아졸 잔기를 나타내고;
- [0357] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0358] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고
- [0359] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0360] D는 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체 및/또는 구조식 (XX)의  $\beta$ -차단제로부터 선택되는 방출 가능한 생리활성 물질이다.
- [0361] 본 발명의 폴리머 결합체에 결합된 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제는 방출 가능한 생리활성 물질이다. 생리활성 물질과 관련하여 본원에 사용되는 "방출 가능한(releasable)"이라는 용어는 생리활성 물질이 생물학적으로 활성이거나 생리학적으로 활성인 형태로 환경에 방출되도록 폴리머 골격으로부터 공유결합 분리 또는 절단될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 생리활성 물질은 위에 일반식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (VIa) 및 (VIb)에서 정의되는 Z 그룹으로부터 방출 또는 절단될 수 있다. 생리활성 물질의 방출은 결합체가 생리적 조건 또는 생물학적 환경에 노출됨으로써 촉진될 수 있다. 방출되면, 생리활성 물질은 생리활성이거나 생체내 또는 생체외에서 생리활성 형태로 전환될 것이다(예를 들어, 전구약물 생리활성 물질의 경우).
- [0362] 생리활성 물질의 방출 가능한 능력은 일반적으로 생리활성 물질이 각각 본원에 기술되는 구조식에서 잔기 "Z"로 나타낸 절단 가능한 연결 그룹을 통해 폴리머 골격에 매달린 형태로 결합되는 결과일 것이다. 절단 가능한 연결 그룹은 생리활성 물질을 폴리머 골격에 직접적으로, 또는 스페이서 부분을 통해 생리활성 물질을 결합시킬 수 있다. 따라서, 절단 가능한 연결 그룹의 절단은 생리활성 물질의 방출을 촉진할 것이다. Z의 일부 특정 예는 아래 기술된다.
- [0363] 하나의 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제는 이들이 폴리머 골격 또는 연결 그룹 Z로부터 유래되는 잔기를 포함하지 않도록 방출된다. 이는 각각의 생리활성 물질이 실질적으로 원래의 형태로(즉, 결합되지 전) 방출되고, 예를 들어 폴리머 골격 및/또는 생리활성 물질을 폴리머 골격에 연결하는 그룹(들)로부터 유래되는 폴리머 또는 올리고머의 단편이 실질적으로 없는 것을 의미한다. 따라서, 이 점에 있어서, 본원에 기술되는 구조식에서 연결 그룹 Z는 결합체의 폴리머 골격의 일부로 고려된다.
- [0364] 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (VIa) 및 (VIb)의 부분에서, 생리활성 물질(D)은 Z로 표시된 절단 가능한 연결 그룹을 통해 R에 결합된다. 본원에서 사용되는 "연결 그룹(linking group)"은 D를 R에 결합시키는, 일반적으로 이가의 치환기를 말한다. 이 치환기는 생리활성 물질이 방출 가능하도록 절단 가능하다.
- [0365] 일부 구현예에서, Z로 나타낸 절단 가능한 연결 그룹은 생리활성 물질을 폴리머 골격에 직접 결합시키는 절단 가능한 공유 결합이다.
- [0366] 다른 구현예에서, Z로 나타낸 절단 가능한 연결 그룹은 스페이서 부분 및 절단 가능한 공유 결합을 포함한다. 스페이서 부분이 폴리머 골격에 부착되는 한편, 절단 가능한 공유 결합은 스페이서 부분을 생리활성 물질에 결합시킨다. 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일부 구현예에서, Z는 트리아졸 잔기를 포함하지 않는 것을 조건으로 한다. 따라서, 본 발명의 폴리머 결합체는 클릭 화학 반응의 산물을 통해 폴리머 골격에 결합된 생리활성 물질을 포함하지 않는다.
- [0367] 생리활성 물질(D)을 연결 그룹(Z)에 결합시키는 공유 결합은 탄소-탄소 결합이 아니다. 따라서, 절단 가능한 공유 결합은 일반적으로 다음으로부터 선택되는 기능기의 일부를 형성할 것이다: 에스테르; 카보네이트; 및 언하이드라이드. 이들 기능기 중에서 에스테르 및 카보네이트가 바람직하다. 당업자는 이러한 그룹이 생리활성 물질을 방출하도록, 예를 들어 가수분해로, 효소적으로, 및/또는 라디칼 기전에 의해 절단 가능하다는 것을 인식할 것이다.
- [0368] 본 발명은 바람직하게는 생리활성 물질을 폴리머 골격에 결합시키기 위하여 에스테르, 언하이드라이드 및 카보네이트 연결 그룹으로부터 선택되는 그룹을 이용하는데, 이러한 연결 그룹이 생물학적 환경에서 가수분해에 불안정한 것으로 밝혀져서이다. 이러한 연결 그룹은 또한, 예를 들어 본 발명의 일부 구현예의 폴리머 결합체의 폴리머 골격에 존재할 수 있는 생분해성 잔기와 같이, 폴리머-생리활성 물질 결합체에 존재할 수 있는 다른 그룹 또는 잔기보다 일반적으로 더 불안정할 수 있다. 에스테르, 언하이드라이드 및 카보네이트 연결 그룹은 폴리

며 결합체 물질의 인접 부근에서 치료적 수준을 달성하기 위해 충분한 양의 약물이 효과적으로 폴리머 결합체로부터 방출되도록 더욱 도움을 줄 수 있다.

- [0369] 위에 논의된 바와 같이, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체에 의해 전달되는 프로스타글란딘 유사체는, 1 위치의 카복실산 그룹, 9 위치의 하이드록시 그룹, 11 위치의 하이드록시 그룹, 및 15 위치의 하이드록시 그룹으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기능기를 포함한다. 생리활성 물질이 프로스타글란딘 유사체일 때, 절단 가능한 공유 결합은, 약물이 1, 9, 11 또는 15 위치를 통해 폴리머 골격에 연결되는지 여부에 따라, 에스테르, 카보네이트 또는 언하이드라이드의 일부를 형성한다.
- [0370] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체에 의해 전달되는  $\beta$ -차단제는 베타-아미노 알코올 그룹을 포함한다. 생리활성 물질이  $\beta$ -차단제일 때, 생리활성 물질은 베타-아미노 알코올 그룹의 알코올(-OH) 잔기를 통해 폴리머 골격에 결합되므로, 절단 가능한 공유 결합은 에스테르 또는 카보네이트 그룹의 일부를 형성한다.
- [0371] 존재할 경우, 위에 나타난 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체 및 구조식 (XX)의  $\beta$ -차단제는 각각 그룹 Z에 의해 폴리머 골격에 결합된다.
- [0372] 생리활성 물질이 구조식 (Xb)의 프로스타글란딘 유사체일 때, 약물 및 Z는 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹을 형성한다. 따라서, 구조식 (Xb)에서, 프로스타글란딘 약물은 에스테르 연결 또는 언하이드라이드 연결의 일부를 형성하도록 Z에 공유결합으로 연결된다. 이러한 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체는 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기를 포함할 것이고, 한편으로 Z는 언하이드라이드 연결 그룹의 산 잔기 또는 에스테르의 알코올 잔기를 포함할 것이다. 에스테르 또는 언하이드라이드 연결 그룹의 가수분해 또는 절단시, 카복실산 그룹이 프로스타글란딘 유사체에 형성될 것이고, 한편으로 알코올(-OH) 그룹 또는 카복실산(-CO<sub>2</sub>H) 그룹이 Z에 형성될 것이다.
- [0373] 생리활성 물질이 구조식 (Xa), (Xc) 또는 (Xd)의 프로스타글란딘 유사체, 또는 구조식 (XXa), (XXb) 또는 (XXc)의  $\beta$ -차단제일 때, 생리활성 물질 및 Z는 함께 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹을 형성한다. 구조식 (Xa), (Xc), (Xd), (XXa), (XXb), 또는 (XXc)에서 프로스타글란딘 유사체 또는  $\beta$ -차단제는 에스테르 연결 또는 카보네이트 연결의 일부를 형성하도록 Z에 공유결합으로 연결된다. 이러한 구현예에서, 생리활성 물질(즉, 프로스타글란딘 유사체 또는  $\beta$ -차단제)은 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 알코올 잔기를 포함할 것이고, 한편으로 Z는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 산 잔기를 포함할 것이다. 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 가수분해 또는 절단시, 알코올(-OH) 그룹이 프로스타글란딘 유사체에 형성될 것이고, 한편으로 카복실산(-CO<sub>2</sub>H) 또는 카본산 에스테르(-O(O)COH) 그룹이 Z에 형성될 것이다. 카본산 잔기는 자발적으로 분해되어 연결 그룹의 알코올 잔기 및 CO<sub>2</sub>를 생성할 것임은 해당 분야의 당업자에게 인식될 것이다.
- [0374] 절단 가능한 공유 결합의 분해는 가수분해적으로(즉, 가수분해 절단) 촉진될 수 있고 물 및 산 또는 염기의 존재 중에 일어날 수 있다. 일부 구현예에서 절단은 하나 이상의 가수분해 효소 또는 절단 공정에서 촉매 작용을 하거나 적어도 보조하는 다른 내인성 생물학적 화합물의 존재 중에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 에스테르 결합은 가수분해로 절단되어 카복실산 및 알코올을 생산할 수 있다.
- [0375] 적어도 생리활성 물질은 결합체로부터 그 자체로 방출 가능할 것이다. 그러나, 아래 추가 기술되는 바와 같이, 폴리머 골격은 또한, 폴리머 골격이 저분자량 단편으로 분해되고 생리활성 물질이 Z를 통해 이러한 단편(들)에 묶여 있도록, 생체내 또는 생체외에서 생분해될 수 있다. 이 경우, 생리활성 물질은 그럼에도 불구하고, 그 자체로 폴리머 결합체에 여전히 연계되거나 그렇지 않을 수 있는 Z로부터 여전히 방출 또는 절단될 수 있다.
- [0376] 위에 지시된 바와 같이, 본원에 기술되는 생리활성 물질은 스페이서 부분에 결합될 수 있고, 이는 결국 폴리머 골격에 부착된다. 본원에서 사용되는 "스페이서(spacer)", "스페이서 그룹(spacer group)" 또는 "스페이서 부분(spacer moiety)"이라는 용어들은 생리활성 물질을 폴리머 골격에 연결 또는 결합시킬 수 있는 원자 또는 임의의 직쇄 또는 분지의, 대칭 또는 비대칭 화합물을 말한다.
- [0377] 일부 구현예에서, "스페이서(spacer)", "스페이서 그룹(spacer group)" 또는 "스페이서 부분(spacer moiety)"은 일반적으로 이가인 치환기를 말한다. 위에 개요를 서술한 바와 같이, 스페이서 부분과 생리활성 물질 사이의 공유 결합은 생리활성 물질이 방출 가능하도록 절단 가능하다.
- [0378] Z의 일부를 형성할 수 있는 적절한 스페이서 부분의 예로는 옥시(-O-), 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아실(-C(O)-를 포함), 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 아릴옥시, 아실옥시, 카보사이클릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬티오, 알케닐티오, 알킬닐티오,

아릴티오, 아실티오, 카보사이클릴티오, 헤테로사이클릴티오, 헤테로아릴티오, 알킬알케닐, 알킬알키닐, 알킬아릴, 알킬아실, 알킬카보사이클릴, 알킬헤테로사이클릴, 알킬헤테로아릴, 알킬옥시알킬, 알케닐옥시알킬, 알키닐옥시알킬, 아릴옥시알킬, 알킬아실옥시, 알킬옥시아실알킬, 알킬카보사이클릴옥시, 알킬헤테로사이클릴옥시, 알킬헤테로아릴옥시, 알킬티오알킬, 알케닐티오알킬, 알키닐티오알킬, 아릴티오알킬, 알킬아실티오, 알킬카보사이클릴티오, 알킬헤테로사이클릴티오, 알킬헤테로아릴티오, 알킬알케닐알킬, 알킬알키닐알킬, 알킬아릴알킬, 알킬아실알킬, 아릴알킬아릴, 아릴알케닐아릴, 아릴알키닐아릴, 아릴아실아릴, 아릴아실, 아릴카보사이클릴, 아릴헤테로사이클릴, 아릴헤테로아릴, 알케닐옥시아릴, 알키닐옥시아릴, 아릴옥시아릴, 아릴아실옥시, 아릴카보사이클릴옥시, 아릴헤테로사이클릴옥시, 아릴헤테로아릴옥시, 알킬티오아릴, 알케닐티오아릴, 알키닐티오아릴, 아릴티오아릴, 아릴아실티오, 아릴카보사이클릴티오, 아릴헤테로사이클릴티오, 및 아릴헤테로아릴티오로부터 선택되는 이가 형태의 그룹이 포함되는데, 여기에서 존재할 경우 임의의 알킬 사슬에 있는 각각의  $-CH_2-$  그룹은  $-O-$ ,  $-OP(O)_2-$ ,  $-OP(O)_2O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-OS(O)_2O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-OSi(OR^a)_2O-$ ,  $-Si(OR^a)_2O-$ ,  $-OB(OR^a)_2O-$ ,  $-B(OR^a)_2O-$ ,  $-NR^a-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-OC(O)NR^a-$  및  $-C(O)NR^a-$  으로부터 독립적으로 선택되는 이가 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기에서 각각의  $R^a$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 및 아실로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 하나 이상의  $R^a$  그룹은 또한 수소,  $C_{1-18}$  알킬,  $C_{1-18}$  알케닐,  $C_{1-18}$  알키닐,  $C_{6-18}$  아릴,  $C_{3-18}$  카보사이클릴,  $C_{3-18}$  헤테로아릴,  $C_{3-18}$  헤테로사이클릴, 및  $C_{7-18}$  아릴알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서 스페이서 부분은 분지일 수 있다. 스페이서 부분이 분지일 경우, 둘 이상의 방출 가능한 생리활성 물질이 스페이서 부분에 붙을 수 있다.

[0380] 각각의 스페이서 부분이 선택될 수 있는 그룹(일반적으로 이가인)을 정의하는 위의 목록에서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴 잔기는 선택적으로 치환될 수 있다. 어떠한 의심이라도 피하기 위해, 주어진 스페이서 부분이 둘 이상의 이러한 잔기(예를 들어, 알킬아릴)를 포함하는 경우, 이러한 잔기 각각은 본원에서 정의되는 1, 2, 3 또는 이보다 많은 선택적 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0381] 각각의 스페이서 부분이 선택될 수 있는 그룹(일반적으로 이가인)을 정의하는 위의 목록에서, 주어진 스페이서 부분이 둘 이상의 서브그룹(예를 들어, [그룹 A][그룹 B])을 포함할 경우, 서브그룹의 순서는 이들이 제시된 순서로 제한되도록 의도되지 않는다. 따라서, [그룹 A][그룹 B](예를 들어, 알킬아릴)로서 정의된 두 개의 서브그룹을 갖는 스페이서 부분은 또한 [그룹 B][그룹 A](예를 들어, 아릴알킬)로 정의되는 두 개의 서브그룹을 갖는 스페이서 부분을 말하는 것으로도 의도된다.

[0382] Z의 일부를 형성할 수 있는 스페이서 부분의 일부 특정 예로는 다음이 포함된다:  $-O-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-OC(O)-$  및 선택적으로 치환된:  $-OC(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $C(O)-$ ;  $-C(O)O-C_{1-18}$ 알킬렌- $C(O)-$ ;  $-O-Ar-C(O)O-$ ;  $-O-Ar-C(O)-NR^a-$ ;  $-O-Ar-$ ;  $-O-Ar-$ ;  $-C(O)O-Ar-C(O)O-$ ;  $-C(O)O-Ar-C(O)-NR^a-$ ;  $-C(O)O-Ar-$ ;  $-C(O)O-Ar-$ ;  $-NR^aC(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $C(O)-$ ;  $-C(O)O-C_{1-18}$ 알킬렌- $O-$ ;  $-O-C_{1-18}$ 알킬렌- $O-$ ;  $-O-C_{1-18}$ 알킬렌- $NR^a-$ ;  $-OC(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $NR^a-$ ;  $-C(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $NR^a-$ ;  $-OC(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $O-$ ;  $-C(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $O-$ ; 및  $-C(O)NR^a-C_{1-18}$ 알킬렌- $NR^a-$ (여기에서  $R^a$ 는 위에 정의된 바와 같다).

[0383] 본 발명의 한 형태에서, 예시적인 스페이서 부분은 다음을 포함한다:  $-O-$ ;  $-C(O)-$ ; 및  $-OC(O)-C_{1-18}$ 알킬렌- $C(O)-$ , 예를 들어  $-OC(O)-C_{2-3}$ 알킬렌- $C(O)-$ ,  $-O-C_{5-6}Ar-C(O)O$  및  $-C(O)O-C_{5-6}Ar-C(O)O-$ .

[0384] 스페이서 부분의 선택은 폴리머 골격으로부터 생리활성 물질의 간격을 결정할 것이다. 당업자는 입체적 제한, 위상 화학 및 표면 화학의 평가를 근거로 적절한 스페이서 부분을 선택할 수 있을 것이다. 예를 들어, 더 큰 생리활성 물질은 더 긴 스페이서 부분의 선택에 의해 모노머로부터 유리하게 간격을 둘 수 있다.

[0385] 본 발명의 폴리머 결합체의 일부 구현예에서,

[0386] (a) 생리활성 물질(D)은 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체로, 여기에서  $R^1$ 은 에스테르 또는 언하이드라이드

연결 그룹의 산 잔기(-C(O)O-)이고, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조의 것이거나:

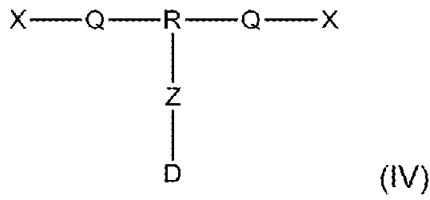
- [0387] (i) (R) -O- (D);
- [0388] (ii) (R) -J-Ar-O- (D);
- [0389] (iii) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-O- (D);
- [0390] (iv) (R) -J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-O- (D);
- [0391] (v) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-O- (D);
- [0392] (vi) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-Q-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-O- (D);
- [0393] (vii) (R) -OC(O)- (D);
- [0394] (Viii) (R) -J-Ar-OC(O)- (D); 및
- [0395] (ix) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
- [0396] 또는
- [0397] (b) 생리활성 물질(D)은 구조식 (X)의 프로스타글란딘 유사체로, 여기에서 R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나는 에스테르 또는 카보네이트 연결 그룹의 하이드록시 잔기(-O-)이고, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조의 것으로
- [0398] (i) (R) -C(O) (D);
- [0399] (ii) (R) -J-Ar-C(O)- (D);
- [0400] (iii) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
- [0401] (iv) (R) -J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
- [0402] (v) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-C(O) (D);
- [0403] (vi) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
- [0404] (vii) (R) -OC(O)- (D);
- [0405] (viii) (R) -J-Ar-OC(O)- (D);
- [0406] (ix) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D); 및
- [0407] (x) (R) -J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D).
- [0408] 여기에서:
- [0409] (R)은 폴리머 골격에서 R 그룹에 결합되는 연결 그룹의 말단을 나타내고 (D)는 프로스타글란딘 약물에 결합되는 연결 그룹의 말단을 나타내고;
- [0410] Ar은 선택적으로 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 탄화수소이고; 그리고
- [0411] J는 -O-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)OC(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>C(O)-, -OC(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)O-, -NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>-, -S-, -O-C(S)-, -C(S)-O-, -S-C(O)-, -C(O)-S-, -NR<sup>a</sup>C(S)-, 및 -C(S)NR<sup>a</sup>-로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기에서 R<sup>a</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이다.
- [0412] "방향족 탄화수소(aromatic hydrocarbon)" 및 "헤테로방향족 탄화수소(heteroaromatic hydrocarbon)"라는 용어는, R 및 Z(그룹 "Ar"과 관련하여)의 정의를 포함하여, 적어도 하나의 방향족 또는 헤테로방향족 환을 포함하는 임의의 환 시스템을 나타낸다. 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소는 본원에 기술되는 하나 이상의 선택적 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0413] 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소는 적절한 수의 환 구성원을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소는 5 내지 12 환 구성원을 포함한다. "환 구성원(ring members)"이라는 용어는 환 시스템의 일부를 형성하는 원자를 나타낸다. 아릴 그룹에서, 환 원자는 각각 탄소이다. 헤테로방향족 탄화수소 그룹에서 하나 이상의 환 원자는 헤테로원자이다. 헤테로원자의 예는 O, N, S, P 및 Se이고, 특히 O, N 및 S이다. 둘 이상의 헤테로원자가 헤테로방향족 탄화수소 그룹에 존재할 때, 헤테로원자는 각각의 경우 같거나 다를 수 있다.
- [0414] 적절한 방향족 탄화수소는 페닐, 비페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 이데닐, 아줄레닐 등으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0415] 적절한 헤테로방향족 탄화수소는 푸라닐, 티오펜, 2H-피롤릴, 피롤리닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 트리아졸리닐, 티아디아졸리닐, 테트라졸리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아제닐, 인돌릴, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 등으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0416] 본 발명의 일부 구현예에서, Ar은 선택적으로 치환된 C<sub>5-12</sub> 방향족 탄화수소이다. 일부 구현예에서 Ar은 선택적으로 치환된 페닐(C<sub>6</sub> 방향족 탄화수소)이다. 일부 특정 구현예에서, Ar은 파라 또는 메타 치환된 페닐이다. 일부 특정 구현예에서, Ar은 선택적으로 치환된 피리딜(C<sub>5</sub> 헤테로방향족)이다.
- [0417] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일부 구현예에서, 생리활성 물질(D)이 폴리머 골격에 R<sup>1</sup>을 통해 연결된 프로스타글란딘 유사체일 때, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조식의 것이다:
  - [0418] (R) -O- (D);
  - [0419] (R) -OC(O)-Ar-O- (D);
  - [0420] (R) -NHC(O)-Ar-O- (D);
  - [0421] (R) -C(O)O-C<sub>1-12</sub>알킬렌-O- (D);
  - [0422] (R) -OC(O)-C<sub>1-12</sub>알킬렌-O- (D).
  - [0423] (R) -OC(O)- (D);
  - [0424] (R) -OC(O)-Ar-OC(O)- (D);
  - [0425] (R) -NHC(O)-Ar-OC(O)- (D);
  - [0426] (R) -C(O)O-C<sub>1-12</sub>알킬렌-OC(O)- (D); 및
  - [0427] (R) -OC(O)-C<sub>1-12</sub>알킬렌-OC(O)- (D).
- [0428] 일부 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체(D)가 폴리머 골격에 R1을 통해 연결될 때, Z는 -O-; -OC(O)-; -O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)O-; -O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)NH-; -O-피리독신-; 및 -O-플로로글루시놀-이다.
- [0429] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일부 구현예에서, 생리활성 물질(D)이 폴리머 골격에 R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나를 통해 연결된 프로스타글란딘 유사체일 때, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조식의 것이다:
  - [0430] (R) -C(O) (D);
  - [0431] (R) -OC(O)- (D);
  - [0432] (R) -OC(O)-C<sub>1-12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
  - [0433] (R) -NHC(O)-C<sub>1-12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
  - [0434] (R) -OC(O)-C<sub>1-12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);

- [0435] (R) -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
- [0436] (R) -OC(O)-Ar-C(O)- (D);
- [0437] (R) -NHC(O)-Ar-C(O)- (D);
- [0438] (R) -OC(O)-Ar-OC(O)- (D); 및
- [0439] (R) -NHC(O)-Ar-OC(O)- (D).
- [0440] 특정 구현예에서, 프로스타글란딘 유사체가 폴리머 골격에 R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>15</sup> 중 하나를 통해 연결될 때, Z는 -C(O)-; -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬렌-C(O)O-; )-; -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬렌-C(O)NH-; -C(O)O-; -C(O)O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)O-; -C(O)O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)NH-; -C(O)O-피리독신-; 및 -C(O)O-플로로글루시놀-이다.
- [0441] 본 발명의 폴리머 결합체의 일부 구현예에서, 생리활성 물질(D)은 구조식 (XX)의 β-차단제이고, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조식의 것이다:
  - [0442] (i) (R) -C(O)- (D);
  - [0443] (ii) (R) -OC(O)- (D);
  - [0444] (iii) (R) -J-Ar-C(O)- (D);
  - [0445] (iv) (R) -J-Ar-OC(O)- (D);
  - [0446] (v) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
  - [0447] (vi) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
  - [0448] (vii) (R) -J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
  - [0449] (viii) (R) -J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
  - [0450] (ix) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-C(O) (D);
  - [0451] (x) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-OC(O) (D);
  - [0452] (xi) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D); 및
  - [0453] (xii) (R) -J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-J-Ar-J-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D),
- [0454] 여기에서:
  - [0455] (R)은 폴리머 골격에서 R 그룹에 결합되는 연결기의 말단을 나타내고 (D)는 β-차단제 약물에 결합되는 연결기의 말단을 나타내고;
  - [0456] Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;
  - [0457] J는 -O-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)OC(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>C(O)-, -OC(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)O-, -NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>-, -S-, -O-C(S)-, -C(S)-O-, -S-C(O)-, -C(O)-S-, -NR<sup>a</sup>C(S)-, 및 -C(S)NR<sup>a</sup>-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고
  - [0458] R<sup>a</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬(바람직하게는 수소 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬)이다.
- [0459] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일부 구현예에서, 생리활성 물질(D)이 구조식 (XX)의 β-차단제일 때, Z는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 구조식의 것이다:
  - [0460] (R) -C(O) (D);
  - [0461] (R) -OC(O)- (D);

- [0462] (R) -OC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
- [0463] (R) -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-C(O)- (D);
- [0464] (R) -OC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
- [0465] (R) -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌-OC(O)- (D);
- [0466] (R) -OC(O)-Ar-C(O)- (D);
- [0467] (R) -NHC(O)-Ar-C(O)- (D);
- [0468] (R) -OC(O)-Ar-OC(O)- (D);
- [0469] (R) -NHC(O)-Ar-OC(O)- (D).
- [0470] 특정 구현예에서, β-차단제가 폴리머 골격에 연결될 때, Z는 -C(O)-; -C(O)-C<sub>1-5</sub>알킬렌-C(O)O-; -C(O)-C<sub>1-5</sub>알킬렌-C(O)NH-; -C(O)O-; -C(O)O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)O-; -C(O)O-C<sub>6</sub>-아릴-C(O)NH-; -C(O)O-페리독신-; 및 -C(O)O-플로로글루시놀-이다.
- [0471] 본 발명의 결합체는, 구조식 (I) 또는 (Ib)의 잔기에 추가하여, 폴리머 골격 구조의 일부로서 연결기 부분을 포함한다. 연결기 부분은 구조식 (I) 또는 (Ib)의 하나 이상의 잔기에 결합될 수 있다. 구조식 (I) 또는 (Ib)의 잔기에 대한 각각의 결합은 트리아졸 잔기를 통해 일어난다. 따라서, 존재할 때, 연결기 부분은 결합체에서 구조식 (I) 또는 (Ib)의 잔기에 간격을 두기 위해 사용될 수 있다.
- [0472] 본원에서 사용되는 "연결기 부분(linker segment)"이라는 용어는 일반적으로 이가인 부분을 말한다.
- [0473] 연결기 부분의 존재는, 이것이 결합체의 물리적 특성이 원하는 연결기 부분의 선택에 의해 조정되도록 하여, 특정 용도에서 사용하기에 적합한 거대분자를 위한 방안을 제공하므로 유리할 수 있다. 예를 들어, 적절한 연결기 부분의 선택을 통해 경질의 부분 및/또는 연질의 부분이 결합체의 폴리머 골격으로 도입될 수 있다.
- [0474] 연결기 부분은 매달린 생리활성 물질을 포함하는 모노머를, 연결기 잔기를 포함하는 코-모노머와 중합시킴으로써 폴리머-생리활성 물질 결합체의 폴리머 골격으로 도입될 수 있다. 이러한 구현예에서, 연결기 부분은 코-모노머의 연결기 잔기로부터 유래될 수 있다.
- [0475] 일부 구현예에서, 연결기 부분은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 폴리머 연결기 부분, 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0476] 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소 연결기 부분은 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소로부터 선택될 수 있다. 지방족 탄화수소는 포화되거나 불포화된 탄화수소일 수 있다. 선택적으로 치환된 지방족 탄화수소 연결기 부분은 지방산(아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산 및 카프로산과 같은), 당 알코올(자일리톨 및 만니톨과 같은), 및 아미노산(글루탐산 및 리신과 같은)으로부터 유래될 수 있다.
- [0477] 선택적으로 치환된 카보사이클릴 연결기 부분은 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 탄소 환 구성원을 포함할 수 있다.
- [0478] 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 연결기 부분은 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 환 구성원 및 1, 2, 3, 4 또는 이보다 많은 헤테로원자를 환의 일부로서 포함할 수 있다. 헤테로원자는 O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0479] 선택적으로 치환된 아릴 연결기 부분은 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 탄소 환 구성원 및 적어도 하나의 불포화도를 포함할 수 있다.
- [0480] 선택적으로 치환된 헤테로아릴 연결기 부분은 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 환 구성원 및 1, 2, 3, 4 또는 이보다 많은 헤테로원자를 환의 일부로서 포함할 수 있다. 헤테로원자는 O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 헤테로아릴 연결기 부분은 또한 적어도 하나의 불포화도를 포함한다.

- [0481] 선택적으로 치환된 폴리머 연결기 부분은 임의의 적절한 폴리머 또는 코폴리머를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리머는 생체적합성 및/또는 생분해성인 것이 바람직할 수 있다. 해당 분야의 당업자는 적절한 생체적합성 및/또는 생분해성 폴리머를 선택할 수 있을 것이다. 예시적인 생체적합성 폴리머는 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리아마이드, 폴리우레탄, 및 이의 코폴리머로부터 선택될 수 있다. 코폴리머는, 예를 들어 폴리(에테르-에스테르), 폴리(우레탄-에테르), 폴리(우레탄-에스테르), 폴리(에스테르-아마이드) 등일 수 있다. 바람직한 생체적합성 폴리머는 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 및 이의 코폴리머이다.
- [0482] 예시적인 폴리에테르는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬렌 디올의 폴리머일 수 있고, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0483] 예시적인 폴리에스테르는 폴리카프로락톤, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산) 및 폴리(락트-코-글리콜산)일 수 있다.
- [0484] 하나의 형태에서, 폴리머 연결기 부분은 생분해성 폴리머를 포함할 수 있다. 적절한 생분해성 폴리머는 에스테르, 아마이드, 우레탄(카바메이트), 요소 및 이황화 잔기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 생분해성 잔기, 바람직하게는 에스테르 또는 우레탄 잔기를 포함할 수 있다. 폴리머 연결기 부분에 사용되는 생분해성 폴리머는 이러한 잔기의 조합을 가질 수 있다.
- [0485] 연결기 부분은 결합체의 특성을 변경시키고 생리활성 물질 방출에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 폴리에테르 연결기 부분(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)은 결합체를 더 친수성으로 만들 수 있다. 이론에 구애되지 않고, 친수성 부분을 폴리머 골격의 일부로서 포함하는 결합체는 생리활성 물질의 방출을 촉진할 것으로 믿어진다. 이는 생리활성 물질의 더욱 신속한 방출이 요망되는 경우에 유리할 수 있다. 반대로, 소수성 부분을 골격의 일부로서 포함하는 결합체는 생리활성 물질의 방출을 지연시킬 것이다. 소수성 부분은 소수성 폴리머 연결기(예를 들어, 폴리카프로락톤 연결 잔기)을 결합체로 포함시킴으로써 도입될 수 있을 것이다.
- [0486] 일련의 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 폴리머 골격의 일부로서 폴리에테르 부분을 포함한다. 폴리에테르 부분은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리에테르 부분은 약 200 내지 10,000, 바람직하게는 약 200 내지 약 3000 범위의 분자량을 갖는 PEG로부터 유래된다.
- [0487] 일부 구현예에서, 폴리머 골격의 트리아졸 잔기는, 폴리머-생리활성 물질 결합체의 특성에 영향을 미치는 경질의 부분을 제공할 수 있다.
- [0488] 일부 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 구현예의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 생분해성인 것이 바람직할 수 있다.
- [0489] 본 발명의 문맥에서 "생분해성(biodegradable)"은 폴리머가 생리적 조건 하에서나 생물학적 환경에서 시간의 경과와 함께 실질적인 분해를 받는 것을 의미한다. 즉, 이 폴리머는 물리적 분해가 아니라, 생물학적 환경에서(예를 들어, 대상 내에서나 혈액, 조직 등과 같은 생물학적 물질과 접촉하여) 화학적 분해에 의한 분해(즉, 분자량의 감소)가 용이한 분자 구조를 갖는다. 이러한 화학적 분해는 전형적으로 폴리머의 분자 구조의 일부를 형성하는 생분해성 또는 불안정한 부분의 가수분해를 통한 것이다.
- [0490] 폴리머 골격에서 생분해성 폴리머 연결기 부분의 존재는 본 발명의 폴리머 결합체에 생분해성을 부여할 수 있다.
- [0491] 폴리머 골격에 존재하는 불안정하거나 절단 가능한 기능기는 또한 분해가 용이하여 폴리머 결합체의 침식시 저 분자량 단편의 생산을 야기할 수 있다.
- [0492] 본 발명의 생분해성 폴리머 결합체는 생분해성 그룹의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 결합체는 생분해성 폴리머 연결기 뿐 아니라 절단 가능한 기능기를 폴리머 골격의 일부로서 포함할 수 있다.
- [0493] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (IV)의 모노머를 적어도 하나의 상보적 기능성의 모노머와 반응시킴으로써 형성될 수 있다:



[0494]

[0495] 여기에서:

[0496] X는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있고 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능을 나타내고;

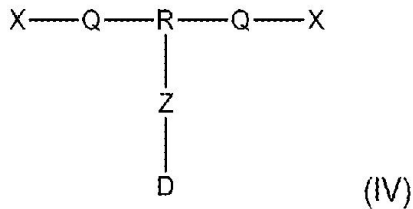
[0497] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

[0498] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고

[0499] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

[0500] D는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이다.

[0501] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머를 적어도 하나의 상보적 기능성의 모노머와 반응시킴으로써 형성될 수 있다:

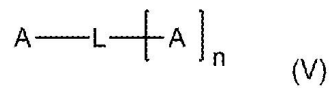


[0502]

[0503] 여기에서 X, Q, R, Z 및 D는 본원에 정의되는 바와 같다.

[0504] 구조식 (IV)의 모노머에서, Q, R, Z 및 D 그룹은 이러한 그룹에 대하여 본원에 기술되는 잔기 중 임의의 하나로부터 선택될 수 있다.

[0505] 일련의 구현예에서, 상보적 기능성의 모노머는 구조식 (V)의 모노머일 수 있다:



[0506]

[0507] 여기에서:

[0508] A는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며 알킨 및 아자이드로 구성되는 군으로부터 선택되는 말단 기능을 포함하는 그룹을 나타내는데, 여기에서 상기 말단 기능기는 X의 말단 기능기와 상보적이고;

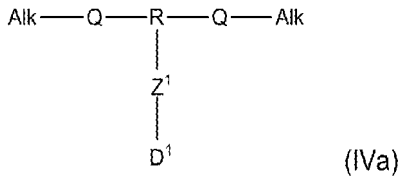
[0509] L은 선택적으로 치환된 연결기 그룹이고; 그리고

[0510] n은 정수이고 적어도 1이다.

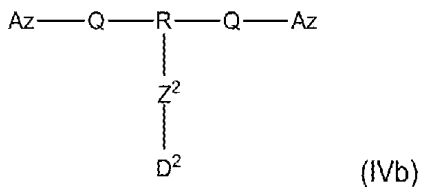
[0511] 다른 일련의 구현예에서, 상보적 기능성의 모노머는 구조식 (IV)의 추가적인 모노머일 수 있다. 이러한 구현예에서, 구조식 (IV)의 모노머가 상보적 말단 기능을 갖는다면, 적어도 두 개의 구조식 (IV)의 모노머가 함께 반응할 수 있다.

[0512] 일부 구현예에서 상보적 말단 기능성을 갖는 구조식 (IV)의 모노머는 동종기능성(homofunctional)일 수 있다. 즉, 각각의 코-모노머가 한 종류의 말단 기능을 포함할 수 있다. 코-모노머의 말단 기능기는 상보적일 것이고 서로 반응하여 트리아졸 잔기를 형성할 수 있을 것이다. 예를 들어, 구조식 (IV)의 한 코-모노머가 알킨 기능성을 포함하는 말단 기능을 포함할 수 있고, 한편으로 구조식 (IV)의 다른 코-모노머가 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능을 포함할 수 있다. 이들 코-모노머는 적절한 조건 하에서 폴리머 골격에 트리아졸 잔기를 갖는 폴리머 결합체를 형성하도록 공중합할 수 있을 것이다.

[0513] 폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성하도록 공중합할 수 있는 구조식 (IV)의 상보적 모노머의 예는 구조식 (IVa) 및 구조식 (IVb)로 나타낸다:

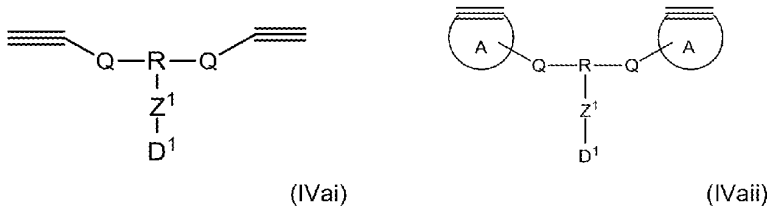


- [0514]
- [0515] 여기에서:
- [0516] Alk는 알킨 기능성을 포함하는 말단 기능을 나타내고;
- [0517] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0518] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고;
- [0519] Z<sup>1</sup>은 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0520] D<sup>1</sup>은 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이고,



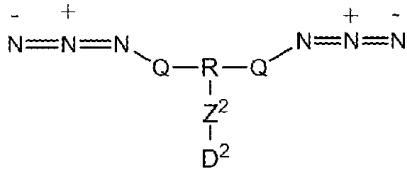
- [0521]
- [0522] 여기에서:
- [0523] Az는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능을 나타내고;
- [0524] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;
- [0525] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고;
- [0526] Z<sup>2</sup>는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고
- [0527] D<sup>2</sup>는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이다.
- [0528] 해당분야의 당업자는 구조식 (IVa) 및 (IVb)에서 Alk 및 Az으로 나타낸 말단 기능이 뒤바뀔 수 있다는 것을 인정할 것이다. 즉, 일부 구현예에서는 그룹 Az이 구조식 (IVa)에 존재할 수 있고 그룹 Alk가 구조식 (IVb)에 존재할 수 있다.
- [0529] 구조식 (IVa) 및 (IVb)의 코-모노머에서 Alk 및 Az으로 나타낸 말단 기능기는 트리아졸 잔기를 생산하도록 반응할 수 있다. 트리아졸 잔기는 본원에 기술되는 구조식 (II), (III) 또는 (IX)의 것일 수 있다.
- [0530] 구조식 (IVa) 및 (IVb)의 모노머의 공중합으로부터 생산되는 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 본원에 기술되는 구조식 (Ib)의 잔기를 포함할 수 있다. 구조식 (IVa) 및 (IVb)의 모노머는 1:1의 몰 비율로 서로 반응할 수 있다.
- [0531] 본원에 기술되는 구조식에서 Alk로 나타낸 말단 기능기는 알킨 기능성을 포함하는 직쇄 지방족 또는 지환족 그룹일 수 있다. 지환족 말단 기능기는 4 내지 12 환 구성원, 바람직하게는 7 내지 8 환 구성원을 포함할 수 있다. 말단 기능을 함유하는 지환족 알킨은 트리아졸 잔기를 형성하기 위한 아자이드와의 압력-촉진 무 촉매 부가 환화에 유리할 수 있다.
- [0532] 본 발명의 폴리머 결합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 구조식 (IVa)의 모노머-생리활성 물질 결합체는 다음

구조식 (IVai) 및 (IVaii) 중 하나를 가질 수 있는데, 여기에서 알킨 기능성은 말단 알킨 또는 내부 알킨으로서 말단 기능기의 일부이다:



[0533]

본 발명의 폴리머 결합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 구조식 (IVb)의 모노머-생리활성 물질 결합체는 다음 구조식 (IVbi)를 가질 수 있다:



(IVbi)

[0535]

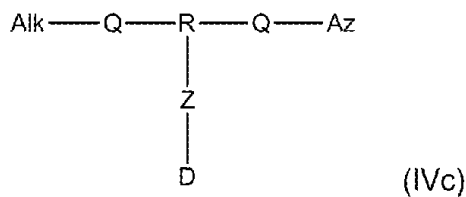
구조식 (IVa) 및 (IVb)의 모노머에서, 그룹 Q 및 R은 각각의 경우에 독립적으로 이러한 그룹으로서 본원에 기술된 잔기 중 임의의 하나로부터 선택될 수 있다.

구조식 (IVa) 및 (IVb)의 모노머에서 그룹 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 절단 가능한 연결 그룹으로, 같거나 다를 수 있다. Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 Z로서 본원에 기술된 그룹 중 임의의 하나로부터 선택될 수 있다.

구조식 (IVa) 및 (IVb)의 모노머에서 그룹 D<sup>1</sup> 및 D<sup>2</sup>는 각각 생리활성 물질로, 같거나 다를 수 있다. D<sup>1</sup> 및 D<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 D로서 본원에 기술된 그룹 중 임의의 하나로부터 선택될 수 있다.

일부 구현예에서 상보적 말단 기능성을 갖는 구조식 (IV)의 모노머는 이종기능성(heterofunctional)일 수 있고 적어도 두 개의 다른 종류의 말단 기능기를 포함할 수 있다. 다른 모노머에서 말단 기능기는 상보적일 것이고 서로 반응하여 트리아졸 잔기를 생산할 수 있을 것이다. 트리아졸 잔기는 이러한 잔기로서 본원에 기술된 임의의 구조식으로부터 선택될 수 있다. 이종기능성 모노머는 적절한 조건 하에서 그 자체로(단독중합) 또는 상보적 기능성의 다른 모노머와(공중합) 중합하여 폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성할 수 있다.

폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성하기 위해 중합할 수 있는 구조식 (IV)의 모노머의 예는 구조식 (IVc)로 나타낸다:



[0541]

여기에서:

[0543] Alk는 알킨 기능성을 포함하는 말단 기능기를 나타내고;

[0544] Az는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 나타내고;

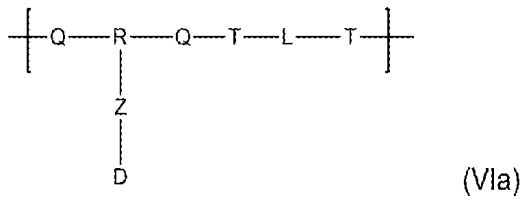
[0545] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

[0546] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고;

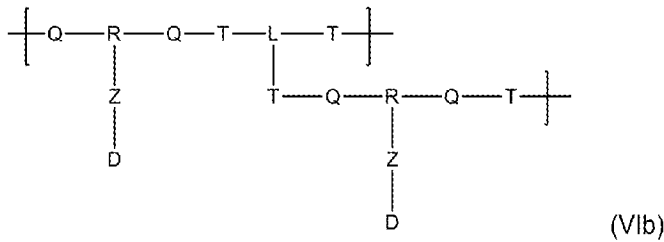
[0547] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

[0548] D는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이다.

[0549] 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하기 위해 사용되는 모노머에 따라, 일부 구현예에서 본 발명의 폴리머-생리활성 결합체는 구조식 (VIa) 또는 구조식 (VIb)의 반복 단위를 포함할 수 있다:



[0550]

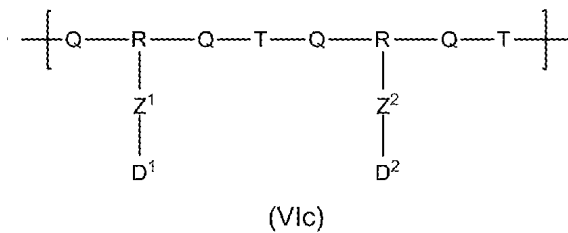


[0551]

[0552] (VIa) 및 (VIb)에서, T, Q, R, Z, D 및 L은 본원에 정의된 바와 같다.

[0553] 구조식 (VIa) 또는 (VIb)의 반복 단위는 구조식 (IV)의 모노머가 구조식 (V)의 상보적 모노머와 반응할 때 발생할 수 있다.

[0554] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (VIc)의 반복 단위를 포함할 수 있다:



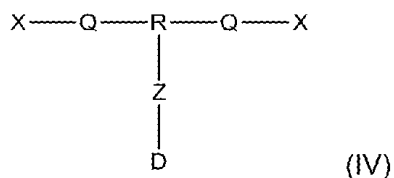
[0555]

[0556] 여기에서, T, Q, R, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, D<sup>1</sup> 및 D<sup>2</sup>는 본원에 정의된 바와 같다.

[0557] 구조식 (VIc)의 반복 단위는 두 개의 구조식 (IV)의 상보적 모노머가 함께 반응할 때 발생할 수 있다.

[0558] 생리활성 물질이 매달려 부착된 모노머는 본원에서 모노머-생리활성 물질 결합체로 언급된다. 모노머-생리활성 물질 결합체의 예는 위에 예시된 바와 같이 구조식 (IV)로 나타낸다.

[0559] 다른 양태에서, 본 발명은 구조식 (IV)의 모노머-생리활성 물질 결합체를 제공한다:



[0560]

[0561] 여기에서:

[0562] X는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있고 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능을 나타내고;

[0563] Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

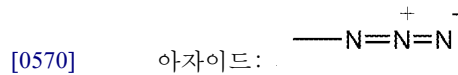
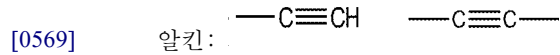
[0564] R은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있고

[0565] Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

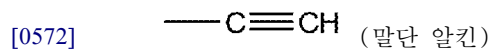
[0566] D는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이다.

[0567] 구조식 (IV)의 모노머-생리활성 물질 결합체에서 각각의 X는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능을 포함하는 그룹을 나타낸다. X에서 말단 기능기는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있다. 말단 기능기 (X)가 같을 경우, 모노머는 일반적으로 디아자이드 또는 디알키닐 모노머일 것이다.

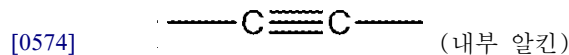
[0568] 해당분야의 당업자는 "알킨(alkyne)" 및 "아자이드(azide)"라는 용어가 다음 구조를 나타낸다는 것을 이해할 것이다:



[0571] 일련의 구현예에서, X로 나타낸 말단 기능기는 알킨 기능성을 포함하는 선택적으로 치환된 직쇄의 지방족을 포함할 수 있다. 이러한 구현예에서, X는 알킨 기능성을 말단 알킨으로서 포함할 수 있다. 일련의 구현예에서, 그룹 X는 말단 알킨 기능성을 포함한다. 말단 알킨 기능성은 다음과 같이 나타낸 구조를 가질 수 있다:

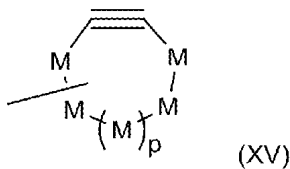


[0573] 일련의 구현예에서, X로 나타낸 말단 기능기는 알킨 기능성을 포함하는 선택적으로 치환된 환 그룹을 포함할 수 있다. 이러한 구현예에서, 알킨 기능성은 환 그룹의 환 구조의 일부일 것이므로, 알킨 기능성은 내부 알킨으로 간주될 수 있다. 내부 알킨은 다음과 같이 나타낸 구조를 가질 수 있다:



[0575] 환 그룹에 포함되는 내부 알킨은 환 구조에 존재하는 하나 이상의 치환기(예를 들어, 전자 구인성 그룹)의 존재에 의하거나 환 구조에서의 환 압력에 의해 부가 환화 반응에 참여하기 위해 활성화될 수 있다.

[0576] 일련의 구현예에서 X가 알킨 기능성을 포함하는 선택적으로 치환된 환 그룹을 포함할 때, 이 그룹은 구조식 (XV)의 구조를 가질 수 있다:



[0577] 여기서:

[0579] 각각의 M은 환 원자를 나타내고 탄소(C), 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 단 적어도 3 개의 M은 탄소이고; 그리고

[0580] p는 1, 2 또는 3, 바람직하게는 p가 2이다.

[0581] 하나의 구현예에서, p는 1이고 적어도 하나의 M은 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 S이다.

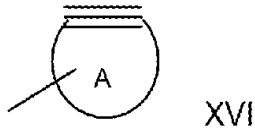
[0582] 다른 구현예에서, p는 2이고 각각의 M은 탄소(C)이거나 적어도 하나의 M은 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 S이다.

[0583] 다른 구현예에서, p는 3이고 각각의 M은 탄소(C)이다.

[0584] 구조식 (XV)에 존재할 수 있는 선택적 치환기는 하이드록시(-OH), -O알킬, 알킬, 할로(바람직하게는 플루오로), 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 치환기는 각각 독립적으로 3 내지 6 환 원자를 포함할 수 있고 환 그룹으로 융합될 수 있다. 선택적 치환기는 환 그룹의 임의의 환 원자에 위치할 수 있다. 하나의 바람직한 것은,

하나 이상의 선택적 치환기가 환 원자에 알킨 기능성에 대하여 오르토로 위치하는 것이다.

[0585] 일련의 구현예에서 X는 구조식 XVI의 사이클로알킨을 포함한다



[0586]

[0587] 여기에서, 사이클로알킨은 탄소로부터 선택되고, 황 및 그룹  $N-R^1$  (여기에서  $R^1$ 은 수소,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 그룹 (Q)임)로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자 그룹을 선택적으로 포함하는 7 내지 9 원 환 구성원을 포함하고, 여기에서 이 환은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고:

[0588] 하이드록실(바람직하게는 0 내지 2 하이드록실);

[0589] 옥소(즉, =O)(바람직하게는 0 또는 1 옥소);

[0590] 할로(바람직하게는 클로로, 브로모 및 플루오로로부터 선택되는 0 내지 2 할로이고 가장 바람직하게는 플루오로);

[0591]  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시(바람직하게는 0 내지 2  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시); 및

[0592] 상기 7 내지 9 원 구성원의 환과 융합된 환(여기에서 상기 융합된 환은 각각 상기 7 내지 9 구성원의 환과 융합되고 벤젠, 사이클로프로판, 및 사이클로프로판으로부터 선택되는 0 내지 3 환을 포함하고,

[0593] 이 융합된 벤젠 및 사이클로프로판 환은  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 할로(바람직하게는 클로로, 브로모 및 플루오로로부터 선택되는 0 내지 2 할로이고 가장 바람직하게는 플루오로) 및  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨);

[0594] 그리고 여기에서 질소 및 탄소로부터 선택되는 적어도 하나의 환 구성원은 Q에 결합된다.

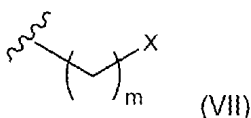
[0595] 본원에 정의되는 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) 및 (IXb)에 존재하는 잔기 "Q"는 각각의 경우 존재하거나 없을 수 있다. 존재할 때, Q는 연결 그룹을 나타내고, 각각의 경우에 독립적으로 선택된다. 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) 및 (IXb)에 존재할 수 있는 Q의 예는 아래 기술된다.

[0596] 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) 또는 (IXb)의 일부 구현예에서는, 두 개의 Q가 존재하고 각각의 Q는 그룹 "R"에 부착된다. 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) 또는 (IXb)의 다른 구현예에서는, 하나의 Q가 존재하고 하나의 Q는 없다.

[0597] 일련의 구현예에서, 본원에 기술되는 구조식에 존재하는 연결 그룹 Q는 연결 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 연결 잔기는 선택적으로 치환된 지방족 잔기일 수 있다. 적절한 지방족 연결 잔기는 포화된  $C_1$  내지  $C_{20}$ ,  $C_1$  내지  $C_{10}$  또는  $C_1$  내지  $C_6$  직쇄 또는 분지의 지방족 잔기로부터 선택될 수 있다. 지방족 잔기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0598] 본원에 기술되는 모노머-생리활성 물질 결합체에서, 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기에 연결된 연결 그룹 Q의 존재는 말단 기능기 주위의 입체적 과밀을 감소시킴으로써 모노머의 중합을 용이하게 할 수 있다.

[0599] 일부 구현예에서, 구조식 (IV)의 모노머에서 각각의 Q-X는 구조식 (VII)의 그룹이다:



[0600]

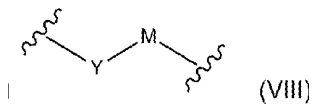
[0601] 여기에서:  
 [0602] X는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기이고; 그리고  
 [0603] m은 0 내지 10 범위의 정수이다.

[0604] 구조식 (VII)의 일부 구현예에서, m은 1 내지 5 범위의 정수이다.

[0605] 일부 구현예에서 본원에 기술되는 구조식에 존재하는 연결 그룹 Q는 기능기를 포함할 수 있다. 기능기는 연결 잔기에 부착하여 존재할 수 있다. 이에 따라, 연결 잔기 및 기능기는 함께 연결 그룹 Q를 형성한다.

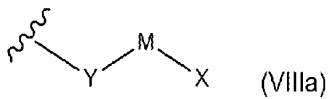
[0606] 일련의 구현예에서 Q는 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소 및 카보네이트 에스테르 기능기로 구성되는 군으로부터 선택되는 기능기를 포함한다.

[0607] 일부 구현예에서, 연결 그룹 Q는 구조식 (VIII)로 나타낼 수 있다:



[0608] 여기에서:  
 [0609] Y는 기능기를 나타내고; 그리고  
 [0610] M는 연결 잔기를 나타낸다.  
 [0611] 하나의 구현예에서, M은 선택적으로 치환된 지방족 연결 잔기일 수 있다.

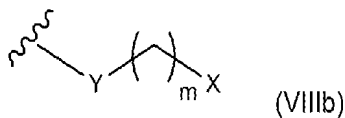
[0612] 구조식 (IV)의 모노머에서, Q가 기능기를 포함할 때, 그룹 Q-X는 구조식 (VIIIa)로 나타낼 수 있다:



[0614] 여기에서:  
 [0615] Y는 기능기이고;  
 [0616] M는 연결 잔기이고; 그리고  
 [0617] X는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기이다.

[0618] 일부 구현예에서, M은 선택적으로 치환된 포화된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지의 지방족 연결 잔기이다.

[0619] 일부 구현예에서, 구조식 (IV)의 모노머의 그룹 Q-X는 구조식 (VIIIb)로 나타낼 수 있다:

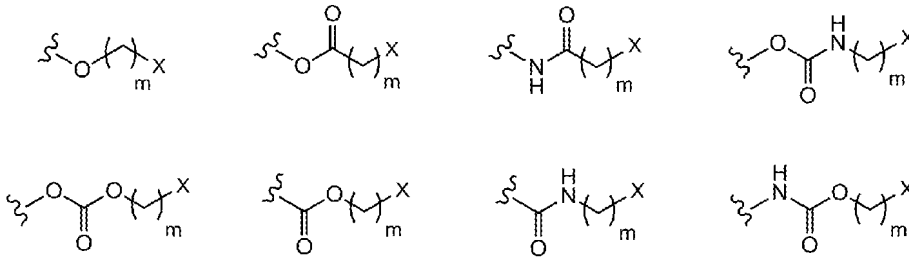


[0621] 여기에서:  
 [0622] Y는 기능기이고;  
 [0623] X는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기이고; 그리고  
 [0624] m은 0 내지 10 범위의 정수이다.

[0625] 구조식 (VIIIb)의 일부 구현예에서, m은 1 내지 5 범위의 정수이다.

[0626] 구조식 (VIII), (VIIIa) 및 (VIIIb)에서 Y로 나타낸 기능기는 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소 및 카보네이트 에스테르 기능기로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0628] 일부 구현예에서는, 구조식 (IV)의 모노머에 Q가 존재하고 각각의 Q-X는 다음 그룹으로부터 독립적으로 선택된다:

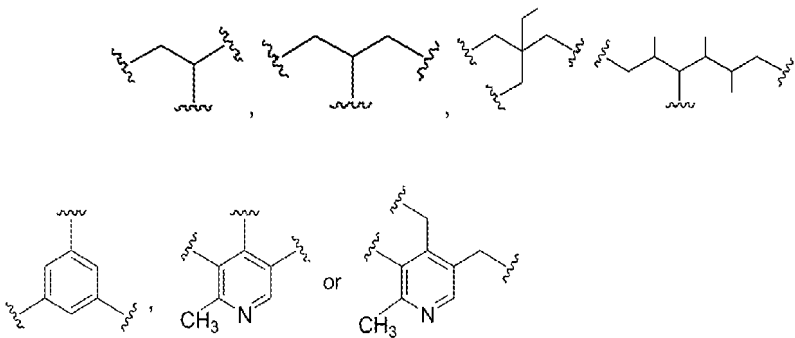


[0629]

[0630] 연결 그룹 Q를 갖는 모노머-생리활성 물질 결합체가 본 발명의 폴리머 결합체를 제조하기 위해 사용될 때, 연결 그룹 Q는 폴리머 골격으로 도입된다. 따라서, Q에 존재하는 임의의 연결 잔기 및 기능이 폴리머 결합체의 골격의 일부가 된다.

[0631] Q가 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소 및 카보네이트 에스테르 기능기와 같은 기능기(본원에 정의되는 구조식에서 Y로 나타냄)를 포함할 때, 이러한 그룹을 포함하는 모노머-생리활성 물질 결합체가 폴리머 결합체를 형성하도록 사용될 경우 이러한 기능기는 일반적으로 절단 가능한 기능기이고 폴리머 골격에 침식 또는 분해를 위한 지점을 제공할 수 있다. 폴리머 골격에서 기능기로부터 유래된 절단 가능한 그룹의 존재는 폴리머 결합체의 분해를 용이하게 할 수 있어, 저분자량 폴리머 단편의 형성을 허용한다.

[0632] 본원에 기술되는 구조식 (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) 및 (IXb)에 존재하는 잔기 "R"은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 이 탄화수소는 1 내지 12 사이의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 6 탄소 원자 또는 2 또는 3 탄소 원자를 가질 수 있다. 이 탄화수소는 부분적으로나 완전하게 포화되거나 불포화될 수 있다(방향족인 잔기를 포함). R의 특정 예는 하나 이상의 다음 구조를 갖는 잔기를 포함한다:



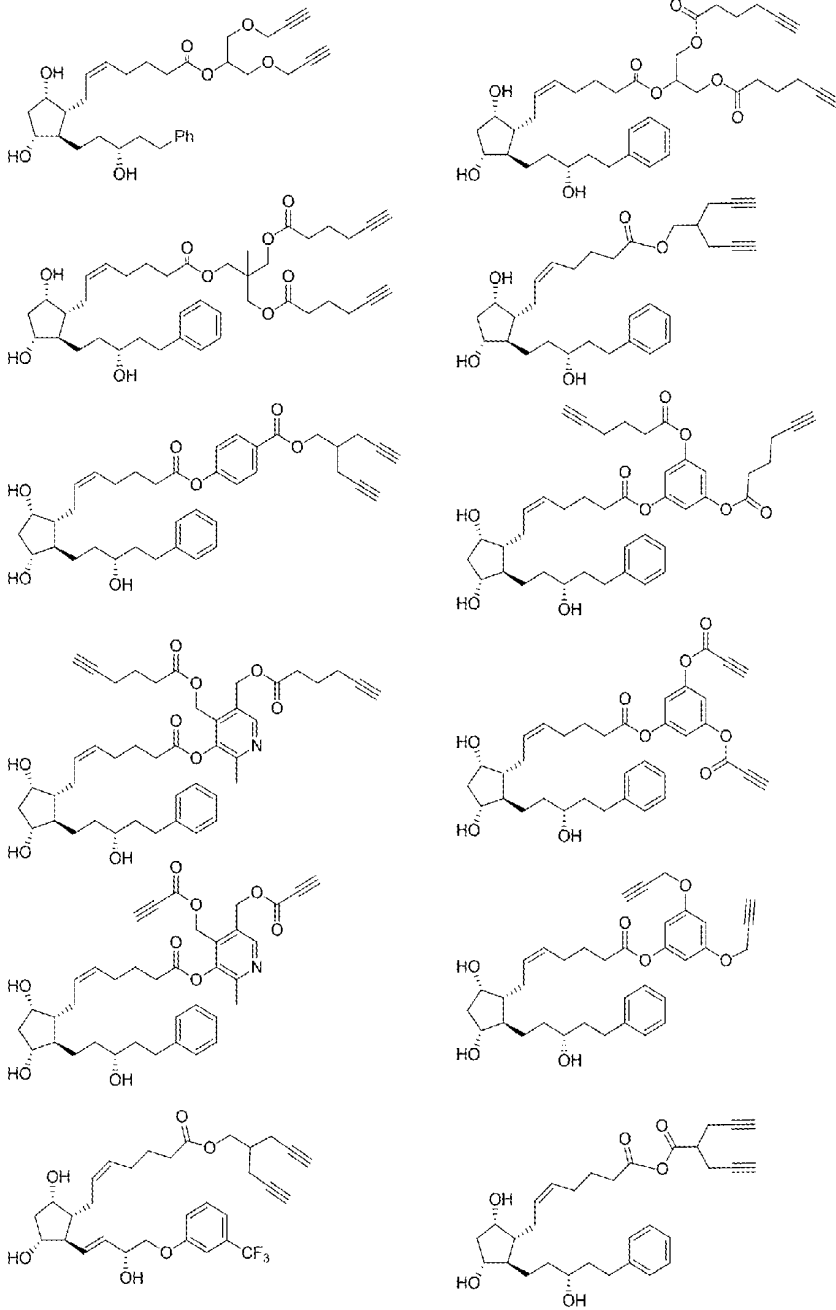
[0633]

[0634] 해당 분야의 당업자는 잔기 "R"을 포함하는 모노머-생리활성 물질 결합체가 중합하여 폴리머-생리활성 물질 결합체를 형성할 때, R은 결합체의 폴리머 골격의 일부가 된다는 것을 인정할 것이다.

[0635] 구조식 (IV)의 모노머-생리활성 결합체에 존재하는 잔기 "Z"는 본원에 기술되는 절단 가능한 연결 그룹을 나타낸다.

[0636] 구조식 (IV)의 모노머-생리활성 물질 결합체에 존재하는 잔기 "D"는 본원에 기술되는 방출 가능한 생리활성 물질을 나타낸다. 생리활성 물질이 모노머에 결합된 동안 방출 가능하지만, 그러나 이 생리활성 물질은 모노머-생리활성 물질 결합체가 폴리머 결합체를 형성하도록 반응한 후에만 방출되도록 의도된 것임이 이해될 것이다.

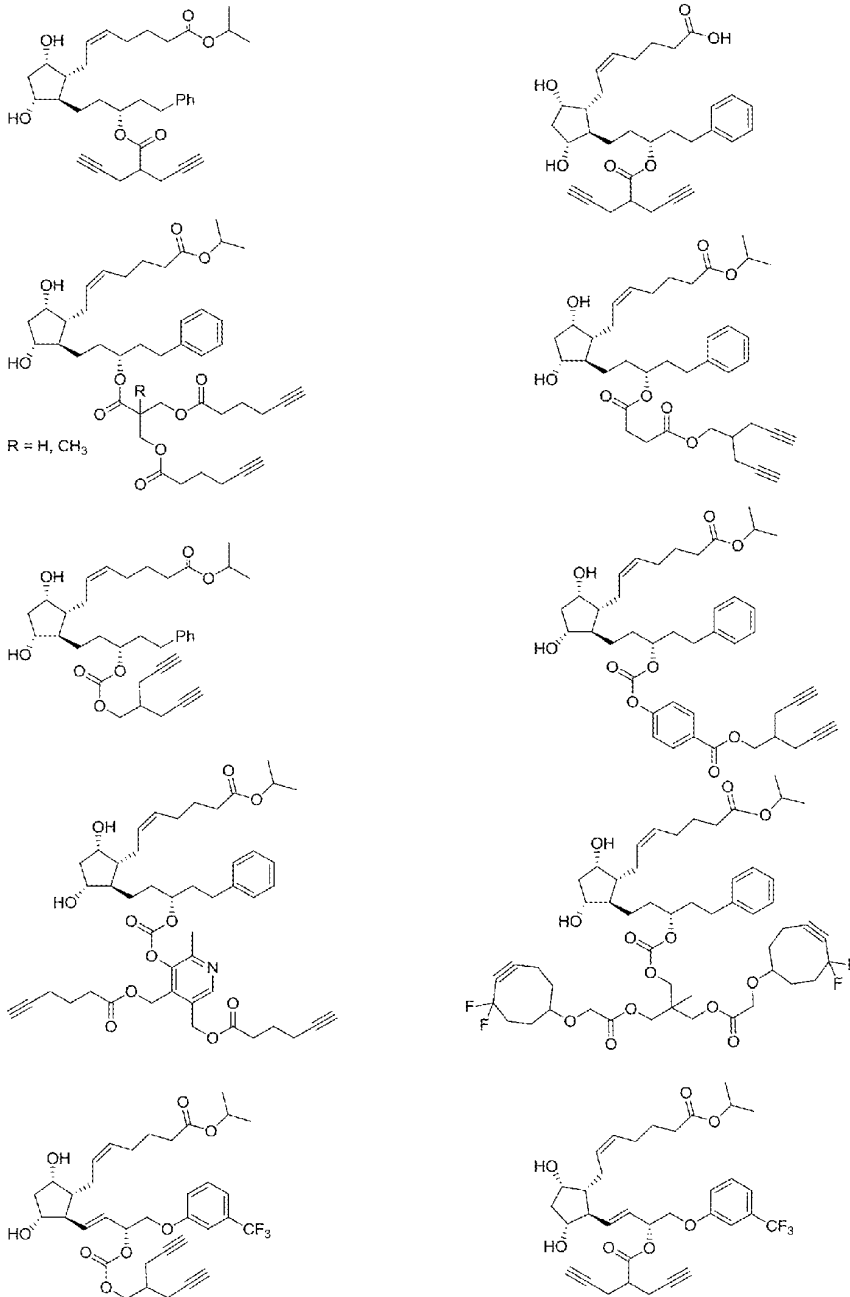
[0637] 1-카복실산을 통해 연결되는 매달려 결합되는 생리활성 물질로서 프로스타글란딘 유사체와 디알킬닐 모노머 결합체의 예는 아래에 나타낸다:



[0638]

[0639]

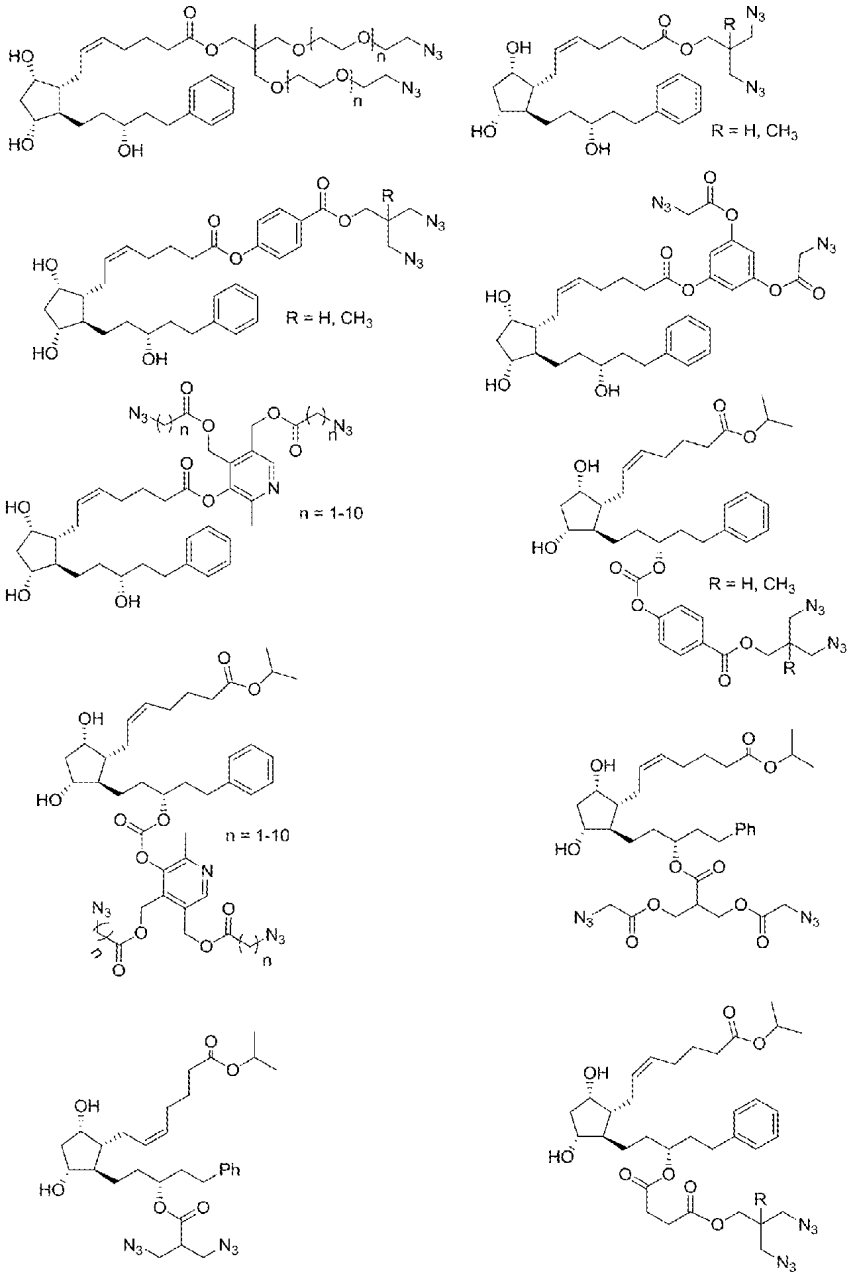
15-하이드록시 그룹을 통해 연결되는 매달려 결합되는 생리활성 물질로서 프로스타글란딘 유사체와 디알킬닐 모노머 결합체의 예는 아래에 나타낸다:



[0640]

[0641]

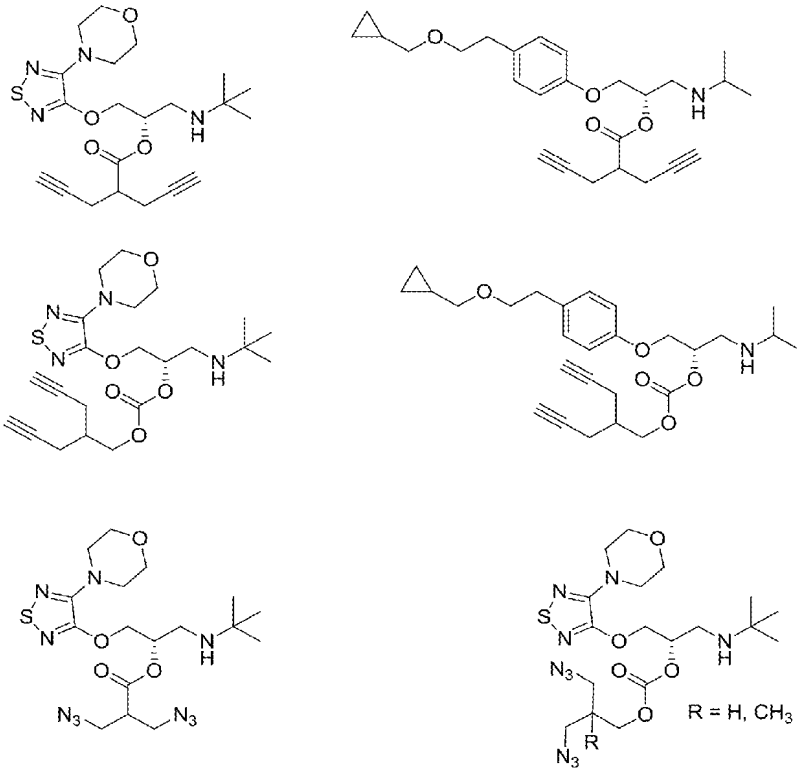
1-카복실산 또는 15-OH 그룹을 통해 연결되는 매달려 결합되는 생리활성 물질로서 프로스타글란딘과 디아자이드 모노머 결합체의 예는 아래에 나타낸다:



[0642]

[0643]

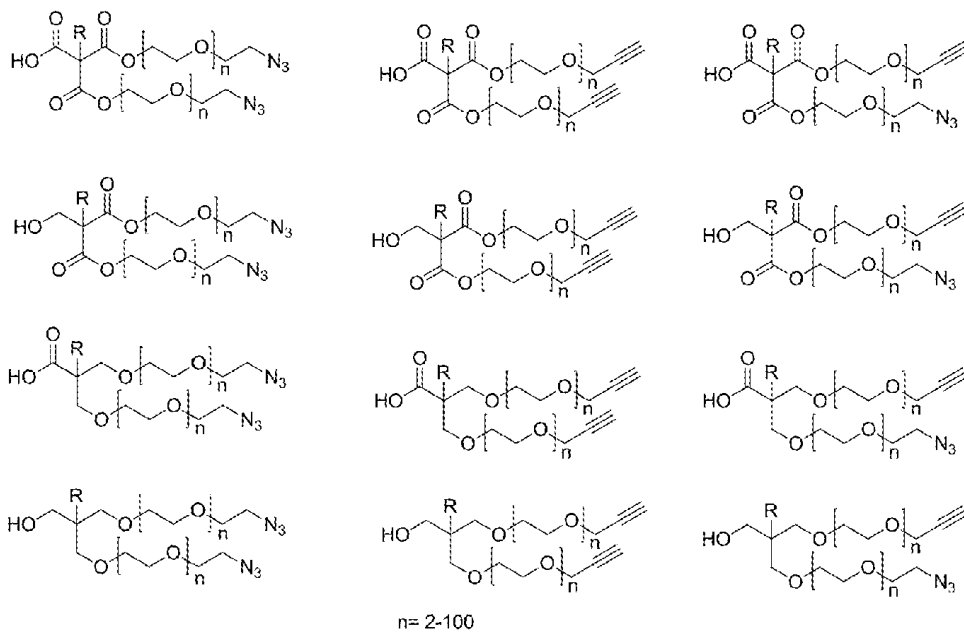
하이드록시 그룹을 통해 연결되는 매달려 결합되는 생리활성 물질로서 β-차단제와 디알킨, 디아자이드 및 아자이드/알킨 모노머 결합체의 예는 아래에 나타낸다:



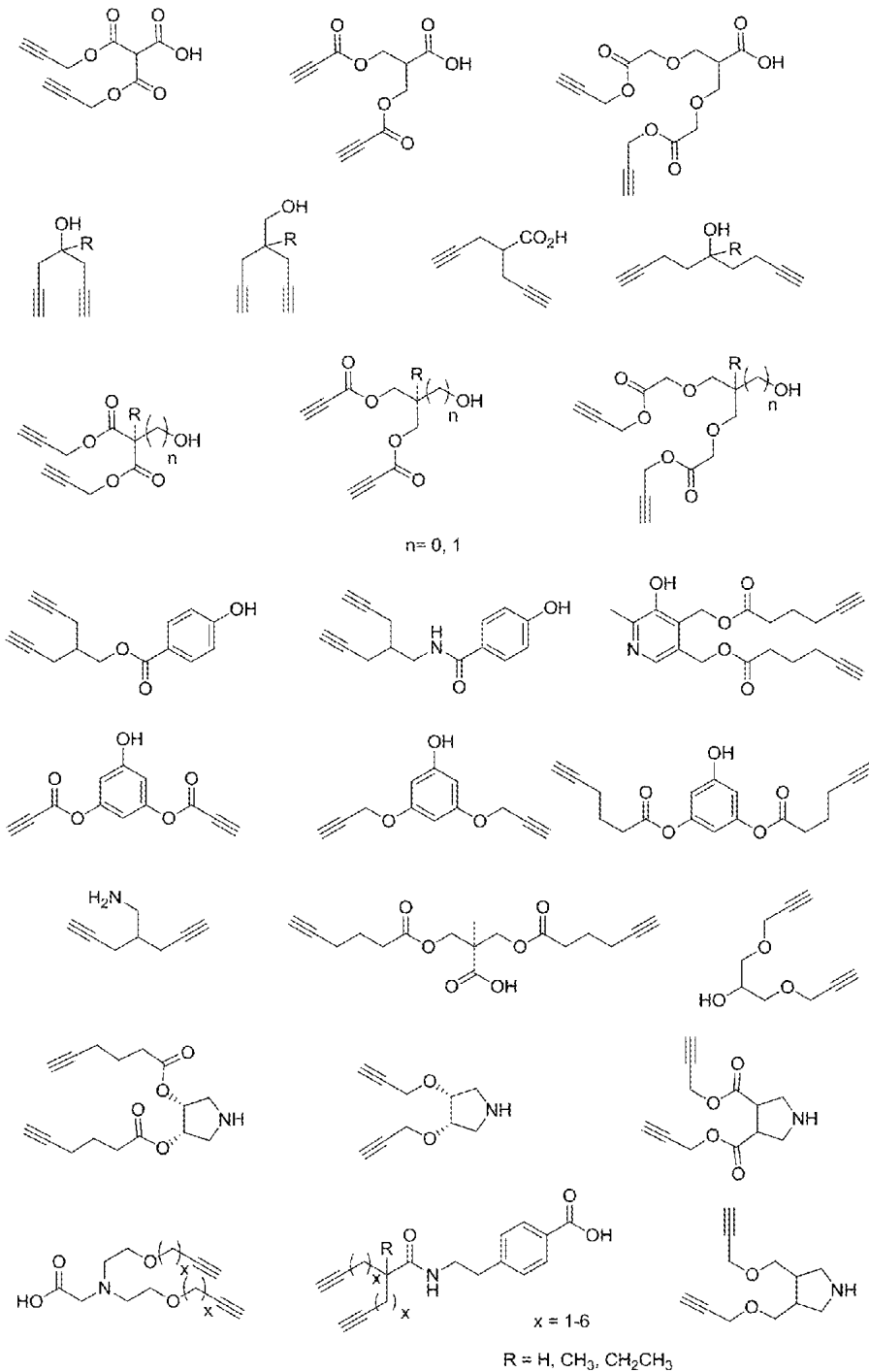
[0644]

[0645]

본 발명의 모노머-생리활성 물질 결합체는 적절히 기능화된 알킨 또는 아자이드 포함 전구체 화합물에 생리활성 물질을 공유 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 모노머-생리활성 물질 결합체를 제조하기 위해 사용될 수 있는 알킨 전구체 화합물의 일부 예는 아래에 나타낸다:



[0646]



[0647]

[0648]

위의 디알킨 화합물에서, 카복실산 또는 하이드록실 기능기는 생리활성 물질의 상보적 기능기와 공유결합 반응할 수 있어, 생리활성 물질이 디알킨 화합물과 결합하여 클릭 화학 반응에 참여할 수 있는 모노머-생리활성 물질 결합체를 생산하도록 허용한다. 해당 분야의 당업자는 위의 화합물에서 하나 이상의 알킨 기능성이 아자이드 기능기로 대체될 수 있음을 인정할 것이다.

[0649]

일련의 구현예에서, 구조식 (IV)의 모노머-생리활성 물질 결합체는 바람직하게는 디알킨 모노머이다. 따라서, 구조식 (IV)에서 그룹 X는 각각 알킨 기능성을 포함하는 말단 기능기이다. 알킨 기능성을 포함하는 말단 기능기를 포함하는 모노머-생리활성 물질 결합체는, 이러한 모노머-생리활성 물질이 아자이드 대응물보다 제조 과정에서 안전하므로 바람직하다.

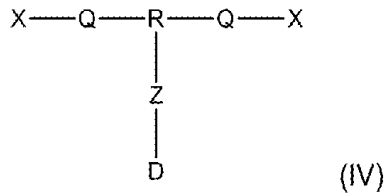
[0650]

위에 논의된 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머를 위에 기술된 적어도 하나의 구조식 (V)의 모노머와 중합시킴으로써 얻어질 수 있다.

[0651]

일부 구현예에서, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머와 적어도 하

나의 구조식 (V)의 모노머의 코폴리머이다:



[0652]

여기에서:

[0653]

X는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있고 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 나타내고;

[0654]

Q는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고 존재하거나 없을 수 있고 존재할 경우 연결 그룹을 나타내고;

[0655]

R은 선택적으로 치환된 방향족 탄화수소 또는 헤테로방향족 탄화수소를 포함할 수 있는, 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소이고;

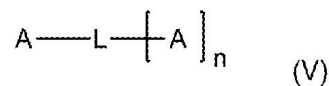
[0656]

Z는 절단 가능한 연결 그룹이고; 그리고

[0657]

D는 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제로 구성되는 군으로부터 선택되는 생리활성 물질이고;

[0658]



[0659]

여기에서:

[0660]

A는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타내는데, 여기에서 상기 말단 기능기는 X의 말단 기능기와 상보적이고;

[0661]

L은 선택적으로 치환된 연결기 그룹이고; 그리고

[0662]

n은 정수이고 적어도 1이다.

[0663]

구조식 (V)에서 그룹 A, L 및 n은 아래에서 추가로 논의된다.

[0664]

구조식 (IV)의 모노머에서의 말단 기능기 (X)와 구조식 (V)의 모노머에서의 상보적 말단 기능기 사이의 공유결합 반응은 트리아졸 잔기를 생산한다. 트리아졸 잔기는 본원에 기술되는 구조식 (II), (III) 또는 (IX)의 것일 수 있다. 바람직하게는, 트리아졸 잔기는 본원에 기술되는 바와 같이 구조식 (II), (IIa) 및 (IIb)로 나타낸 1,4-구조 이성체, 또는 구조식 (III), (IIIa) 및 (IIIb)로 나타낸 1,5-구조 이성체이다. 1,4-구조 이성체는 모노머의 반응 중 구리 촉매를 사용하여 형성될 수 있고, 1,5-구조 이성체는 모노머의 반응 중 루테튬 촉매를 사용하여 형성될 수 있음이 해당 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다(J. Am. Chem. Soc., 2005, 127 (46), pp 15998-15999, Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides, Zhang et al, Boren et al J Am Chem Soc 2008; 130: 8923-8930).

[0665]

트리아졸은 또한 무-금속, 압력 촉진되는 아자이드-알킨 부가 환화(SPAAC)의 사용을 통해 형성될 수 있고 촉매를 필요로 하지 않는다. SPAAC의 위치선택성 반응 화학은 형성된 1,4 및 1,5의 1,2,3 트리아졸 둘 다와 혼합된다. SPAAC 클릭 화학에서 사이클로알킨 및 헤테로사이클 알킨 화합물의 제조 및 이의 사용은 다음을 포함하는 많은 문헌에 기술되어 있다:

[0666]

Jewett et al. "Cu-free click cycloaddition in chemical biology", Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 1272-1279;

[0667]

Baskin et al. "Copper-Free Click Chemistry: Bioorthogonal Reagents for Tagging Azides" Aldrichimica Acta, Vol. 43, No. 1 2010, 15-23;

[0668]

Recer et al. "Click Chemistry beyond Metal-Catalyzed Cycloaddition" Angew.Chem. Int. Ed., 2009, 48, 4900-4908.

[0669]

Almeida et al. "Thiacycloalkanes for copper-free click chemistry", Angewandte Chemie Int. Ed. 2012, 51, 2443-2447; 및

[0670]

- [0671] Sletten et al., "Ahydrophilic Azacyclooctyne for Cu-Free Click Chemistry Org. Let. Vol. 10, No. 14, 2009, 3097-3099.
- [0672] 이들 참고문헌에 기술된 방법 및 화합물은, 부당한 실험 없이 광범위한 치환기를 갖는 구조식 XVI의 사이클로알킨의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 구조식 IV에서와 같이 트리아졸 단위를 갖는 구조식 IX의 광범위한 폴리머를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 트리아졸 그룹을 형성하기 위한 공중합 반응이 많은 경우 촉매 필요 없이 일어날 수 있다는 것이 이 구현예의 장점이다.
- [0673] 구조식 (IV) 및 (V)의 모노머는 1:1의 몰 비율로 서로 반응할 수 있다. 일부 구현예에서는, 알킨 기능성을 갖는 말단 기능기를 포함하는 모노머를 몰 과량으로 하는 것이 바람직할 수 있다. 이론에 구애되지 않고, 아자이드 함유 기능기는 생물학적 환경에 유독할 수 있다고 생각된다. 결과적으로, 결합체를 제조하기 위해 알킬 기능기를 포함하는 모노머를 몰 과량으로 사용하는 것이 잔류 미반응 아자이드 기능기가 결합체의 구조에 남지 않는 것을 보장하도록 도울 수 있다.
- [0674] 구조식 (V)의 모노머에서, A는 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타낸다. 잔기 "A"의 말단 기능기에 존재하는 아자이드 또는 알킨 기능성은, 클릭 반응 조건 하에 A 및 X에서 기능기의 반응시 트리아졸 잔기가 형성되도록, 구조식 (IV)에서 말단 기능기 X에 존재하는 아자이드 또는 알킨 기능성에 상보적이다.
- [0675] 구조식 (V)의 모노머에서 n은 정수이고 적어도 1이다. 일부 구현예에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이다. 하나의 형태에서, 구조식 (V)의 모노머에서 n은 1 또는 2이다. 구조식 (V)의 모노머는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있는 적어도 두 개의 A 잔기를 포함한다.
- [0676] n이 1일 때, 구조식 (V)의 모노머는 이기능성이고 두 개의 A 잔기를 포함한다. n이 2 이상일 때, 구조식 (V)의 모노머는 다기능성이고 3 이상의 A 잔기를 포함한다. 이러한 구현예에서, 구조식 (V)의 모노머는 분지의 모노머일 수 있다. 3 개 이상의 A 잔기는 L이 분지일 때 존재할 수 있다. 적어도 3 개의 말단 기능기를 포함하는 구조식 (V)의 모노머는 본 발명의 폴리머 결합체에 분지의 구조를 제공할 가능성을 갖는다.
- [0677] 본원에서 사용되는 "말단 기능기를 포함하는 그룹"이라는 용어는 그룹이 말단 기능기 자체를 나타내는 구현예뿐 아니라, 말단 기능기가 더 큰 화학적 그룹의 일부인 구현예도 포함한다.
- [0678] 구조식 (V)에서 잔기 "L"은 선택적으로 치환된 연결기 그룹이다. 일부 구현예에서 L은 이가의 그룹일 수 있다. 대안으로서, L은 다가이고 분지의 그룹일 수 있다. 구조식 (IV) 및 (V)의 모노머가 공중합할 때, L은 결합체의 폴리머 골격에서 연결기 부분을 형성한다.
- [0679] 일부 구현예에서, L은 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 폴리머 부분, 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 연결기 잔기를 포함할 수 있다.
- [0680] 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지의 탄화수소 연결기 잔기는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지의 지방족 탄화수소로부터 선택될 수 있다. 지방족 탄화수소는 포화되거나 불포화된 탄화수소일 수 있다.
- [0681] 선택적으로 치환된 카보사이클릴 연결기 잔기는 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 탄소 환 구성원을 가질 수 있다.
- [0682] 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 연결기 잔기는 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 환 구성원 및 1, 2, 3, 4 또는 이보다 많은 헤테로원자를 환의 일부로서 가질 수 있다. 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0683] 선택적으로 치환된 아릴 연결기 잔기는 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 탄소 환 구성원 및 적어도 하나의 불포화도를 가질 수 있다.
- [0684] 선택적으로 치환된 헤테로아릴 연결기 잔기는 3 내지 12, 3 내지 8 또는 5 내지 6 환 구성원 및 1, 2, 3, 4 또는 이보다 많은 헤테로원자를 환의 일부로서 가질 수 있다. 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 헤테로아릴 연결기 잔기는 또한 적어도 하나의 불포화도를 갖는다.
- [0685] 선택적으로 치환된 폴리머 연결기 잔기는 임의의 적절한 폴리머 또는 코폴리머를 포함할 수 있다. 일부 구현예

에서는, 폴리머 잔기가 생체적합성 및/또는 생분해성 폴리머를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 해당분야의 당업자는 적절한 생체적합성 및/또는 생분해성 폴리머를 선택할 수 있을 것이다. 예시적인 생체적합성 폴리머에는 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리아마이드, 폴리우레탄, 및 폴리(에테르-에스테르), 폴리(우레탄-에테르), 폴리(우레탄-에스테르), 폴리(에스테르-아마이드) 등과 같은 이의 코폴리머가 포함될 수 있다. 바람직한 생체적합성 폴리머는 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 및 이의 코폴리머이다.

[0686] 예시적인 폴리에테르는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬렌 디올의 폴리머를 포함하고, 폴리에틸렌 글리콜이 바람직하다.

[0687] 예시적인 폴리에스테르는 폴리카프로락톤, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산) 및 폴리(락트-코-글리콜산)를 포함한다.

[0688] 하나의 형태에서, 폴리머 연결기 잔기는 생분해성 폴리머를 포함할 수 있다. 일반적으로, 생분해성 폴리머는 적어도 하나의 생분해성 잔기를 포함한다. 생분해성 잔기는 에스테르, 아마이드, 우레탄 및 이황화 잔기로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 생분해성 폴리머는 이러한 잔기의 조합을 포함한다. 해당 분야의 당업자는 이러한 생분해성 잔기가 생물학적 또는 생리적 환경에서 분해 또는 절단을 받을 수 있음을 이해할 것이다.

[0689] 선택적으로 치환된 폴리머 연결기 잔기는 임의의 적절한 분자량의 것일 수 있고, 원하는 분자량은 폴리머의 종류 및 이의 특성에 의존할 수 있다. 일부 구현예에서, L은 1500 이하의 분자량을 갖는 폴리머 잔기를 포함한다.

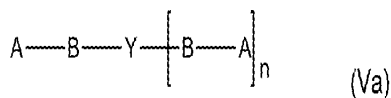
[0690] 일련의 구현예에서, L은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로부터 유래된 폴리에테르 연결기 잔기를 포함한다. 폴리에테르 부분은 적절한 분자량의 PEG로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, PEG는 약 200 내지 10,000, 바람직하게는 약 200 내지 약 3000 범위의 분자량을 갖는다.

[0691] 일련의 구현예에서, L은 에틸-2,6-비스(((3-아지도프로폭시)카보닐)아미노)헥사노에이트(ELDN)와 같은 리신의 에틸 에스테르, 리신의 에틸 에스테르의 디(1-펜티놀)우레탄 및 리신의 1-펜티놀 에스테르의 디(1-펜티놀)우레탄을 포함하는 리신으로부터 유래된 연결기 잔기를 포함한다.

[0692] 일부 구현예에서, 구조식 (V)에서 그룹 "L"은 기능기를 포함할 수 있다. 기능기는 아마이드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 및 카보네이트 에스테르 기능기로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 기능기는 일반적으로 생물학적 환경에서 분해될 수 있는 절단 가능한 기능기일 것이다.

[0693] 일련의 구현예에서, L은 연결기 잔기 및 기능기를 포함한다.

[0694] 일부 구현예에서, 구조식 (V)의 모노머는 구조식 (Va)의 구조를 가질 수 있다:



[0695]

여기에서:

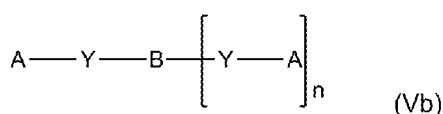
[0697] A는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타내는데, 여기에서 말단 기능기의 알킨 또는 아자이드 기능성은 구조식 (IV)의 모노머에 존재하는 말단 기능기 X의 알킨 또는 아자이드 기능성에 상보적이고;

[0698] Y는 기능기를 나타내고;

[0699] B는 존재하거나 없을 수 있고 존재할 때 선택적으로 치환된 연결기 잔기를 나타내고; 그리고

[0700] n은 1 또는 2이다.

[0701] 일부 구현예에서, 구조식 (V)의 모노머는 구조식 (Vb)의 구조를 가질 수 있다:



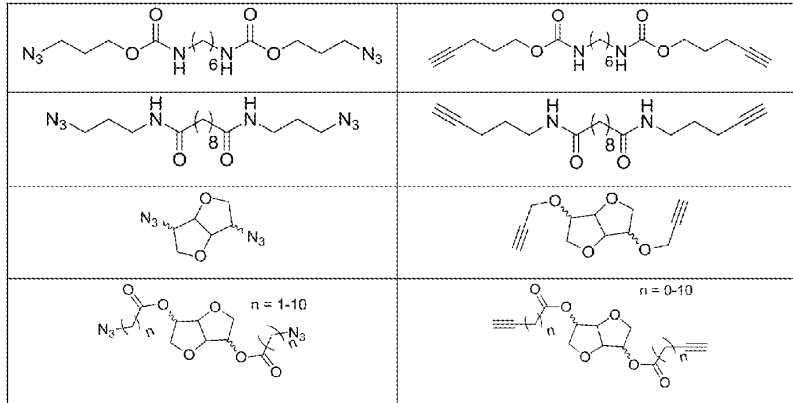
[0702]

여기에서:

- [0704] A는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며 알킨 또는 아자이드 기능성을 포함하는 말단 기능기를 포함하는 그룹을 나타내는데, 여기에서 말단 기능기의 알킨 또는 아자이드 기능성은 구조식 (IV)의 모노머에 존재하는 말단 기능기 X의 알킨 또는 아자이드 기능성에 상보적이고;
- [0705] Y는 각각의 경우에 같거나 다를 수 있고 기능기를 나타내고;
- [0706] B는 선택적으로 치환된 연결기 잔기를 나타내고; 그리고
- [0707] n은 적어도 1, 바람직하게는 n은 1 또는 2이다.
- [0708] 구조식 (Vb)의 일부 구현예에서, B는 (분지의 지방족 연결기 잔기와 같은) 분지의 연결기 잔기를 나타내고 n은 적어도 2이다. 이러한 구현예에서, B는 3 개 이상의 -Y-A 치환기를 포함한다.
- [0709] 구조식 (Vb)의 일부 구현예에서, B는 (분지의 지방족 연결기 잔기와 같은) 분지의 연결기 잔기를 나타내고 n은 2이다. 이러한 구현예에서, B는 3 개의 -Y-A 치환기를 포함한다.
- [0710] 구조식 (Vb)의 일부 구현예에서, B는 선택적으로 치환된 폴리머 연결기 잔기를 나타낸다. 이 폴리머 연결기 잔기는 본원에서 기술되는 생체적합성 및/또는 생분해성 폴리머를 포함할 수 있다. 일련의 구현예에서 B는 바람직하게는 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리아마이드, 폴리우레탄, 또는 이의 코폴리머를 포함한다.
- [0711] 구조식 (Vb)의 일련의 구현예에서, B는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로부터 유래되는 폴리머 연결기 잔기이다. 폴리에틸렌 글리콜 잔기는 바람직하게는 약 200 내지 10,000, 더욱 바람직하게는 약 200 내지 3000 범위의 분자량을 갖는다.
- [0712] 구조식 (Va) 및 (Vb)에서 그룹 Y는 독립적으로 아미드, 에테르, 에스테르, 우레탄, 요소, 및 카보네이트 에스테르 기능기로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 에스테르 또는 우레탄 기능기이다.
- [0713] 구조식 (Va) 및 (Vb)의 모노머에서, 잔기 B와 Y의 조합은 구조식 (V)에 나타낸 바와 같이 함께 연결기 그룹 L을 형성한다.
- [0714] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하기 위해 사용될 수 있는 구조식 (V)의 모노머의 일부 특정 예는 표 3에 나타낸다:

표 3


[0715]

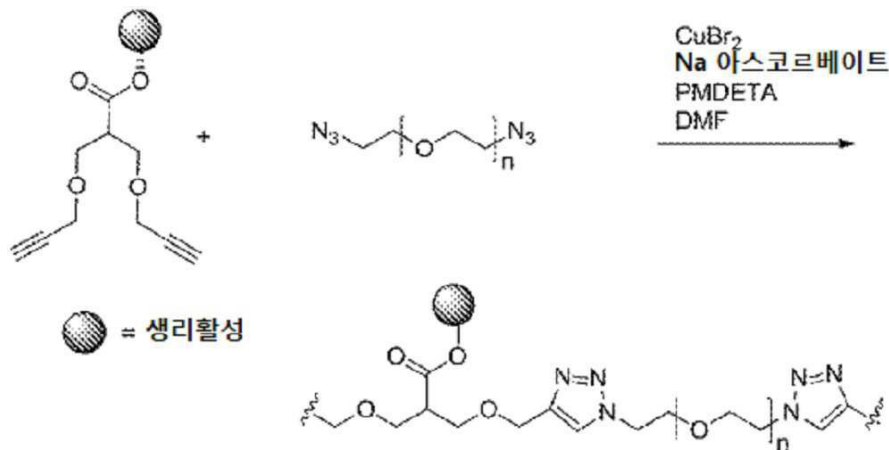


[0716]

[0717] 표 3에 나타난 일부 구조에서, n은 반복 단위의 수이고 0 및 적어도 1로부터 선택될 수 있는 정수이다.

[0718] 구조식 (IV)의 디알킨 모노머와 구조식 (V)의 디아자이드 모노머로 형성되는 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 예는 아래 반응식 1에 나타낸다:

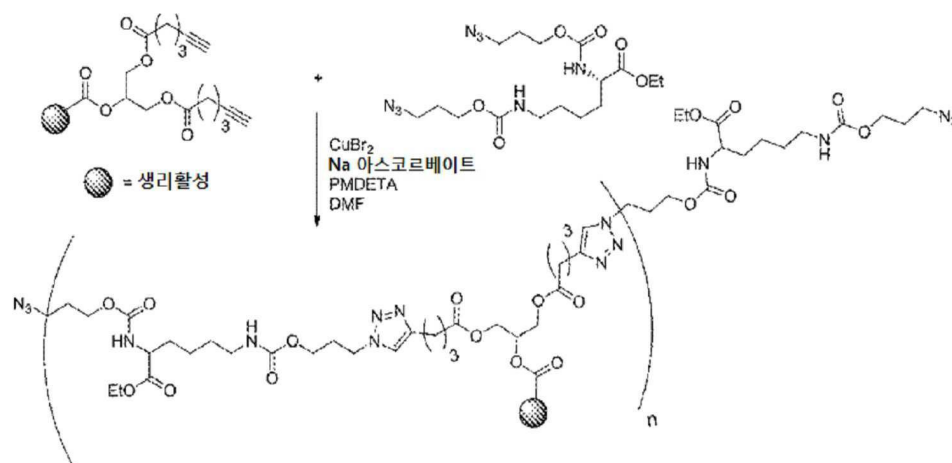
[0719] [반응식 1]



[0720]

[0721] 구조식 (IV)의 디알킨 모노머와 구조식 (V)의 디아자이드 모노머로 형성되는 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 다른 예는 아래 반응식 2에 나타낸다:

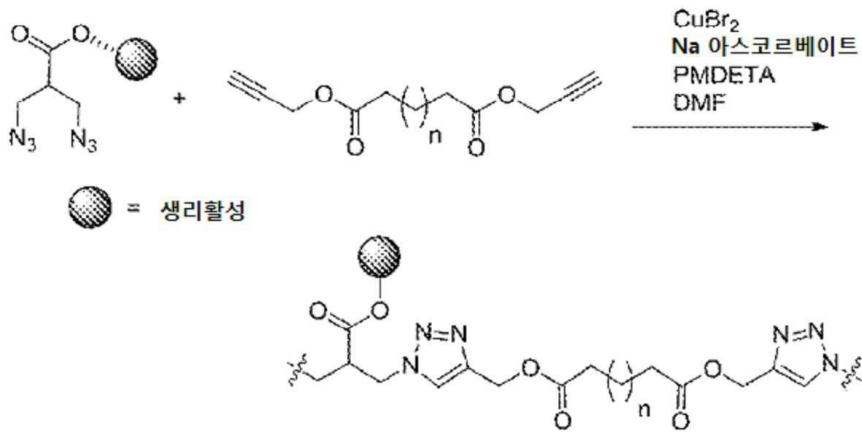
[0722] [반응식 2]



[0723]

[0724] 구조식 (IV)의 디아자이드 모노머와 구조식 (V)의 디알킨 모노머로 형성되는 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 예는 아래 반응식 3에 나타낸다:

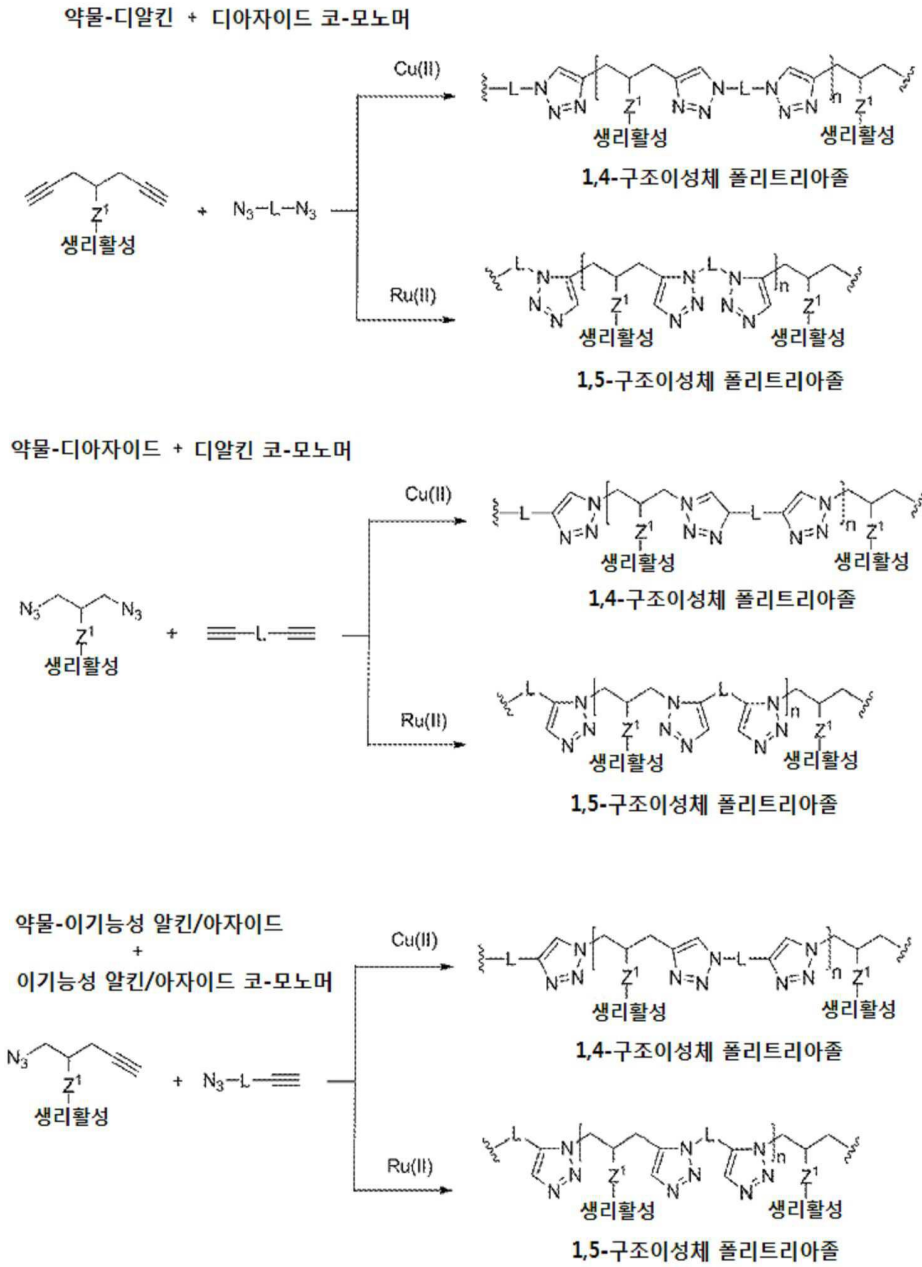
[0725] [반응식 3]



[0726]

[0727] 반응식 4는 다른 말단 기능을 포함하는 코-모노머로 다른 클릭 화학 반응 조건 하에서 형성되는 본 발명의 구현예에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체의 일반식을 나타낸다.

[0728] [반응식 4]



[0729]

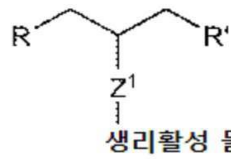
[0730] 해당 분야의 당업자는 각각의 모노머의 구성 성분, 예를 들어 구조식 (IV)의 모노머의 절단 가능한 연결 그룹 또는 구조식 (V)의 모노머의 연결 그룹은, 폴리머-생리활성 물질 결합체의 특성이 특정 용도에 적합하게 맞추어 지도록 허용하기 위해 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0731] 본 발명의 폴리머 결합체는 하나보다 많은 종류의 생리활성 물질을 포함할 수 있다.

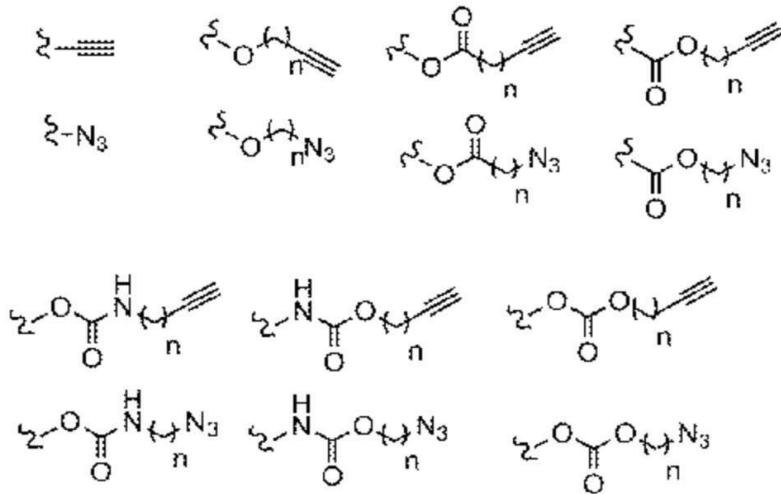
[0732] 본 발명의 폴리머 결합체는 하나보다 많은 종류의 연결기 부분을 폴리머 골격에 포함할 수 있다.

[0733] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 제조에 사용될 수 있는 모노머-생리활성 물질 결합체 및 코-모노머의 일부 특정 예는 아래 나타낸다:

모노머-생리활성 물질 결합체

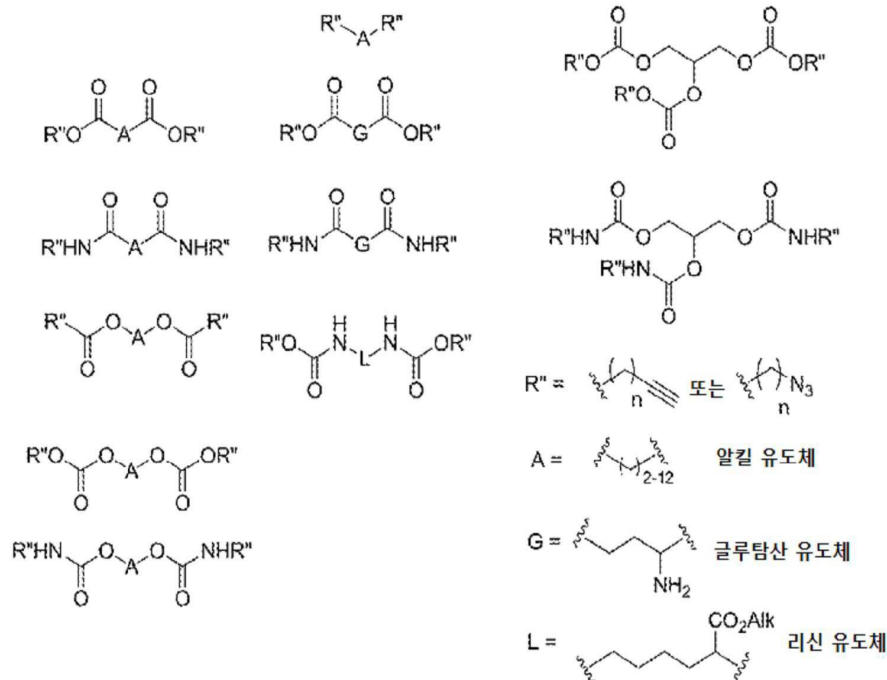


R = R' =  
알킬 또는 아자이드를  
포함하는 그룹으로  
상호교환 가능



[0734]

코-모노머



[0735]

[0736]

위에 논의한 바와 같이, 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 구조식 (VIa), (VIb) 또는 (VIc)의 잔기를 포함할 수 있다. 구조식 (VIa), (VIb) 및 (VIc)의 잔기는 구조식 (IV)의 모노머가 상보적 기능성의 모노머와 중합할 때 형성될 수 있다. 상보적 기능성의 모노머는 구조식 (V)의 모노머일 수 있고, 또는 구조식 (IV)의 추가 모노머일 수 있다. 위에 예시된 바와 같이, 구조식 (VIa), (VIb) 및 (VIc)의 잔기는 Q를 포함하고, 구조식 (VIa) 및 (VIb)의 경우에는 L도 포함한다.

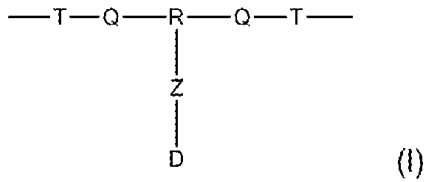
[0737]

본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 예를 들어 둘 이상의 구조식 (IV)의 모노머 결합체의 혼합물과 같은

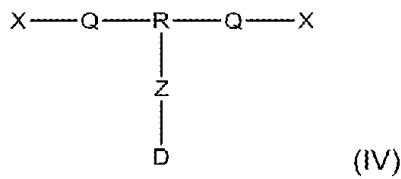
모노머의 혼합물과, 선택적으로, 또는 추가적으로 둘 이상의 구조식 (V)의 상보적 모노머의 코폴리머일 수 있다. 다른 종류의 모노머의 혼합물을 포함하는 모노머 조성물을 사용하는 능력은 폴리머 결합체의 특성이 다른 용도에 맞추어지도록 허용할 수 있다. 예를 들어, 적어도 두 가지의 다른 구조식 (IV)의 모노머 결합체의 공중합은, 이 모노머 결합체가 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제를 생리활성 물질 D로 포함할 때, 매달린 생리활성 물질로서 프로스타글란딘 유사체 및 β-차단제의 혼합물을 포함하는 단일의 폴리머 결합체가 얻어지도록 허용할 수 있다.

[0738] Q 및 L이 기능기를 포함할 때, 본 발명의 결합체는 복수의 절단 가능한 기능기를 갖는 폴리머 골격을 포함할 수 있다. 절단 가능한 기능기는 일반적으로 폴리머 골격의 일부를 형성할 것이고 트리아졸 잔기의 한쪽 또는 양쪽에 위치할 수 있다. 폴리머 골격에서 기능기의 절단은 이에 따라 본 발명의 폴리머 결합체가 생분해될 때 단편을 포함하는 트리아졸을 방출할 수 있다. 예를 들어, Q 및/또는 L이 에스테르 기능기를 포함할 때, 폴리머 분해의 부산물로서 생산된 트리아졸 단편은 에스테르의 방향에 따라 디하이드록시 트리아졸, 이산 트리아졸 또는 하이드록시-산 트리아졸일 것이다.

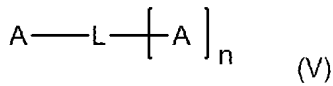
[0739] 본 발명은 또한, 클릭 부가 환화 반응 조건 하에서 적어도 하나의 구조식 (IV)의 모노머를 적어도 하나의 구조식 (V)의 상보적 모노머와 반응시킴으로써, 폴리머 골격의 일부로서 구조식 (I)의 잔기를 포함하는 폴리머-생리활성 물질 결합체를 제조하는 방법을 제공한다:



[0740]



[0741]



[0742]

[0743] 본 발명의 구현예에서, 클릭 부가 환화 반응은 금속에 의해 촉매 작용을 받을 수 있다. 예시적인 금속에는, 구리(예를 들어, Cu(II) 및 아스코르빈산으로부터 현장에서 생성될 수 있는 Cu(I)), 및 루테튬(예를 들어, Ru(II))이 포함된다. 사용될 수 있는 다른 금속에는 Ag, Ni, Pt, Pd, Rh, 및 Ir이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 금속 없이 압력 촉진의 아자이드-알킨 부가 환화(SPAAC)가 있다. 이 구현예에서는, 가압된 환으로 알킨 기능성의 도입에 의해 알킨이 활성화되므로 금속 촉매가 요구되지 않는다.

[0744] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 모노머가 본 발명의 폴리머-생리활성 결합체의 합성에 이용될 수 있다. 사용시, 이러한 하나 이상의 추가 모노머는, 예를 들어 폴리머 골격에 유연성 또는 경질이나 연질 부분을 도입함으로써 폴리머 골격의 특성을 맞추거나 분자량을 증가시키기 위해 사슬 연장제로서 작용할 수 있다. 폴리머 골격으로 도입되기 위해서, 하나 이상의 추가 모노머는 알킨 및 아자이드 기능기로부터 선택되는 말단 기능기를 가질 것이 요구될 것이다. 말단 기능기의 성질에 따라, 하나 이상의 추가 모노머는 구조식 (IV) 및 구조식 (V)의 모노머로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 코-모노머와 반응할 수 있을 것이다.

[0745] 결합체 합성에 이용되는 모노머의 기능성 및 분자량을 조정함으로써, 폴리머-생리활성 물질 결합체의 분자량, 분지의 정도(모노머 기능성의 제어를 통해) 및 말단 그룹 기능성을 어느 정도까지 제어하는 것이 가능하다.

[0746] 폴리머-생리활성 물질 결합체가 제조되는 방식과 무관하게, 폴리머 골격을 구성하는 모든 반복 단위는 트리아졸 잔기를 통해 결합될 것이다.

[0747] 하나의 구현예에서, 본 발명의 방법은 복수의 생리활성 물질, 알려진 적재, 폴리머 사슬에서 균일하게 분포된 생리활성 물질, 예정된 상대적 비율 및 예정된 상대적 위치를 갖는 생분해성 잔기의 형성을 허용한다.

[0748] 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 유리하게도 대상에 투여하기 적절하게(즉, 생체내 적용에 적절

하게) 제조될 수 있다.

- [0749] 하나의 구현예에 따르면, 생리활성 물질을 대상에게 전달하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0750] 폴리머 결합체가 대상에게 투여하기 "적절"하다는 것은, 대상에게 결합체의 투여가, 알리지 반응 및 질병 상태를 포함하여 허용 불가능한 독성을 야기하지 않을 것을 의미한다. "대상(subject)"이라는 용어는 동물 또는 인간 대상을 의미한다.
- [0751] 대상에게 결합체의 "투여(administration)"는, 생리활성 물질이 방출되도록 조성물이 대상에게 이동되는 것을 의미한다. 프로스타글란딘 유사체 및  $\beta$ -차단제는 녹내장과 같이 증가된 안내압과 관련된 눈의 장애의 치료에 사용되도록 의도되고, 이 폴리머 결합체는 대상의 병이 난 눈에 투여하는 것이 바람직하다. 눈에 투여하는 것은 전방내 또는 결막하 투여에 의한 것일 수 있다.
- [0752] 폴리머 결합체는 미립자 형태로 제공될 수 있고 투여를 용이하게 하기 위해 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합될 수 있다. "약학적으로 허용 가능 (pharmacologically acceptable)"은 담체가 본질적으로 대상에게 투여하기 적절한 것을 의미한다. 즉, 대상에게 담체의 투여가, 알리지 반응 및 질병 상태를 포함하여 허용 불가능한 독성을 야기하지 않을 것을 의미한다. "담체(carrier)"라는 용어는 결합체가 투여되기 전 들어가는 비히클을 말한다.
- [0753] 단지 안내로서, 해당분야의 당업자는 "약학적으로 허용 가능"을 동물, 및 보다 특히 인간에서의 사용을 위해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 수록된 실체로서 고려할 것이다. 약학적으로 허용 가능한 적절한 담체는 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)에 기술되어 있다.
- [0754] 폴리머 생리활성 물질 결합체는 또한 제품 또는 기구로 형성되거나 이의 일부를 형성하거나, 또는 제품 또는 기구에 코팅으로 적용되고 대상에 이식될 수 있다. "이식(implanted)"된다는 것은 이 제품 또는 기구가 전체로서 또는 부분적으로 대상의 신체로 의학적으로 도입되고 이 과정 이후 거기에 남아있도록 의도되는 것을 의미한다.
- [0755] 생리활성 물질의 적절한 투여량 및 폴리머 결합체의 투여 방식은 의사에 의해 결정될 수 있고, 치료되는 특정 병태, 폴리머 골격으로부터 물질의 방출 속도, 대상의 연령, 건강 및 체중뿐 아니라 병태의 심한 정도에 의존할 수 있다.
- [0756] 폴리머-생리활성 물질 결합체의 형태는 코팅, 필름, 펠렛, 캡슐, 섬유질, 라미네이트, 폼(foam) 등과 같이 요구되는 적용에 적절하게 조정될 수 있다. 결합체의 형태 차이는 생리활성 물질의 방출 프로파일을 변경시키기 위한 수단을 제공한다. 예를 들어, 폴리머 및 생리활성 물질의 양은 두 개의 다른 구조에서 같을 수 있지만, 용적에 대한 표면적, 수화 속도 및 다른 물리적 형태 또는 구조로부터의 확산 경로에 있어서의 차이는 실질적으로 동일한 폴리머로부터 생리활성 물질 방출의 다른 속도를 야기할 수 있다.
- [0757] 적용에 편리하게 하고 추가로 생리활성 물질 방출을 제어하도록 형태를 조정하기 위한 폴리머 결합체의 형태 조정은, 생리활성 물질의 방출 프로파일을 제어하기 위한 순수하게 조성적이고 폴리머 구조적인 수단에 추가의 장점을 제공한다.
- [0758] 생리활성 물질의 방출을 제어하기 위한 조성적/구조적 수단의 일부는 다음을 포함한다: 생리활성 물질의 적체의 제어; 소수성, 유연성, 분해 용이성, 단편의 폴리머 분해 자동촉매 능력, 폴리머의 열 안정성, 구조가능성, 구조를 돕기 위한 폴리머 용해성 등과 같은 기준을 조정하기 위한 다른 코모노머의 조성.
- [0759] 일련의 구현예에서, 생리활성 물질은 지속적 생리활성 전달 시스템을 제공하도록 폴리머 결합체로부터 방출될 수 있다. 이러한 전달 시스템은 가장 간단한 형태로 원하는 형상, 예를 들어 펠렛 또는 보다 정교한 형상으로 제공되는 폴리머 결합체일 수 있다. 생리적 조건 하 또는 생물학적 환경에서 폴리머 결합체의 표면적 접촉을 촉진하기 위해, 발포 제품 또는 기질에 코팅된 형태로 제공될 수도 있다.
- [0760] "지속적 생리활성 부분 전달(sustained bioactive moiety delivery)"은 생리활성 물질이 결합체로부터 일정 기간에 걸쳐, 예를 들어 10 분 이상, 30 분 이상, 60 분 이상, 2 시간 이상, 4 시간 이상, 12 시간 이상, 24 시간 이상, 2 일 이상, 5 일 이상, 10 일 이상, 30 일 이상, 2 개월 이상, 4 개월 이상 또는 6 개월 이상의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 의미한다.
- [0761] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 고안압증의 치료를 위해 약물 전달 시스템, 치료제 제품, 기구 또는

제제 및 약제학적 제품으로 도입될 수 있다.

- [0762] 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체는 하나 이상의 다른 폴리머(예를 들어, 생분해성 폴리머)와 혼합될 수 있다.
- [0763] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 지속적 약물 전달 시스템을 제공한다. 하나의 구현예에서, 지속적 약물 전달 시스템은 임플란트의 형태일 수 있다. 지속적 약물 전달 시스템은 프로스타글란딘 유사체 및/또는  $\beta$ -차단제가, 예를 들어 적어도 15 일 동안, 적어도 30 일 동안, 적어도 45 일 동안, 적어도 60 일 동안, 또는 적어도 90 일 동안과 같은 지속적인 기간에 걸쳐 투여되도록 할 수 있다. 지속적 방출 약물 전달 시스템은, 치료적 수준의 약물이 연장된 기간에 걸쳐 계속적으로 투여되도록 할 수 있고 약물 치료 계획을 환자의 의료 또는 건강 전문가 방문 계획에 맞추도록 허용하므로, 프로스타글란딘 유사체 및/또는  $\beta$ -차단제를 투여하기 위한 보다 편리한 방식일 수 있다.
- [0764] 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 제품 또는 기구로 형성될 수 있다. 이 제품 또는 기구는 다양한 형태로 제작될 수 있다. 적절하게는, 이 제품 또는 기구는 의료 기구, 바람직하게는 안과용 임플란트이다. 본 발명에 따른 폴리머 결합체는 또한 생체외 및 생체내 적용시 표적을 위한 코팅으로 도입되거나 만들어질 수 있다.
- [0765] 본 발명에 따른 폴리머-생리활성 물질 결합체는 눈에 투여하기 적절한 제품 또는 기구로 형성될 수 있다.
- [0766] 일부 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는, 대상의 눈에 배치시키기 위한 고형의 제품(입자, 막대 또는 펠렛과 같은), 반-고형, 변형 가능한 고형, 겔, 또는 액체의 형태일 수 있다.
- [0767] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는, 녹내장의 치료를 위한 안과용 임플란트를 제공한다.
- [0768] 하나의 형태에서, 이 임플란트는 막대-형상이고 20 내지 23 게이지 바늘과 같은 바늘의 내강 내에 수용될 수 있다. 이 임플란트의 외경은 0.5 mm 미만, 바람직하게는 약 0.4 mm 및 더욱 바람직하게는 0.3 mm일 것이다. 이 임플란트의 길이는 요구되는 용량의 약물을 전달하도록 선택될 수 있다.
- [0769] 임플란트는 많은 다른 구조적 형태일 수 있다. 안과용 임플란트는 고형, 반-고형 또는 겔일 수도 있다. 고형 임플란트는 유리 전이 온도(시차 주사 열량측정법에 의해 측정된)가 37°C 위의 물질을 포함할 것이고, 반-고형은 25~37°C이거나 바로 아래의 유리 전이 온도를 가질 것이다. 겔은 적절한 가소제와 함께 폴리머 결합체의 적절한 제형화로 형성될 수 있을 것이다. 일련의 구현예에서, 임플란트는 하이드로겔일 수 있다.
- [0770] 또 다른 양태에서 본 발명은 대상의 눈에 배치시키기 위한 주사 가능한 제품을 제공하는데, 여기에서 주사 가능한 제품은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함한다. 하나의 형태에서, 주사 가능한 제품은 주사 가능한 겔이다.
- [0771] 안과용 임플란트는 폴리머-생리활성 물질 결합체가 이-성분 구조의 외부 또는 내부 층으로 도입될 수 있는 이-성분 폴리머 구조일 수 있을 것으로 예상된다. 폴리머-생리활성 물질 결합체를 외부층으로 도입하는 것은 계량된 용량을 얻기 위해 수행될 수 있다. 추가로, 내부 폴리머 층은 바늘을 통한 전달을 허용하도록 구조적 통합성을 제공하는 것일 수 있다. 추가로, 내부 폴리머는 폴리머 결합체 층보다 더 빠르거나 더 늦게 분해되도록 디자인될 수 있다. 이는 임플란트의 생물침식 속도를 변경하기 위한 것일 수 있다.
- [0772] 막대-형상의 임플란트를 생산하기 위해 가능한 수단은 다음을 포함한다:
- [0773] ● 폴리머-생리활성 물질 결합체 또는 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 재료의 형상 다이를 통한 용융 압출.
- [0774] ● 폴리머-생리활성 물질 결합체 및 외부 또는 내부 층을 형성하기 위한 다른 재료의 적절한 다이를 통한 동시적 이-성분 압출.
- [0775] ● 하나의 폴리머에 이어서 다른 폴리머의 순차적 오버코팅. 예를 들어, PLGA의 코어 폴리머 섬유가 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 폴리머로 용융 오버코팅될 수 있다.
- [0776] ● 적절한 내부 폴리머 담체 물질(예를 들어, PLGA)을 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함하는 용액으로 용액 코팅하는 것도 가능하다.
- [0777] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-약물 결합체를 포함하는, 대상에서

녹내장의 치료를 위한 안과용 임플란트를 제공한다. 일부 구현예에서, 이 임플란트는 대상의 눈에 배치시키기 적절한 고형, 반-고형, 겔 또는 액체의 형태이다.

[0778] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상에서 녹내장의 치료를 위한 약제학적 제품을 제공하는데, 상기 약제학적 제품은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함한다. 약제학적 제품은 녹내장의 치료를 위한 안과용 임플란트 또는 약물 전달 시스템일 수 있다. 하나의 형태에서, 약제학적 제품은 대상의 눈에 배치시키기 위한 고형 제품, 반-고형, 변형 가능한 고형, 겔(하이드로겔을 포함하는), 또는 액체 형태의 임플란트이다.

[0779] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상의 눈에 배치시키기 위한 주사 가능한 제품을 제공하는데, 여기에서 주사 가능한 제품은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 포함한다. 하나의 형태에서, 주사 가능한 제품은 겔의 형태이다.

[0780] 다른 양태에서는, 하나 또는 두 눈에 녹내장이 있는 대상에서 녹내장을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 이 방법은 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 녹내장이 있는 눈에 투여하는 단계를 포함한다.

[0781] 일련의 구현예에서, 폴리머-생리활성 물질 결합체는 고형 제품에 포함되고 방법은 이 제품을 대상의 병이 있는 눈에 이식하는 단계를 포함한다. 일련의 구현예에서, 이 방법은 고형 제품을 바늘의 내강에 넣고 이 제품을 바늘로부터 눈으로 주사하는 단계를 포함한다.

[0782] 다른 양태에서는, 녹내장의 치료를 위한 약제학적 제품의 제조에 있어서, 본원에 기술되는 구현예 중 임의의 하나의 폴리머-생리활성 물질 결합체의 용도를 제공한다. 일련의 구현예에서, 약제학적 제품은 안과용 임플란트의 형태이다. 이 안과용 임플란트는 고형 제품이고 주사 가능할 수 있다.

[0783] 본 명세서에서 "선택적으로 치환되는(optionally substituted)"은 그룹이 다음으로부터 선택되는 것을 포함하는 하나, 둘 또는 셋 이상의 유기 및 무기 그룹(즉, 선택적 치환기)으로 치환되거나 (축합된 폴리사이클릭 그룹을 형성하도록) 융합되거나 되지 않을 수 있는 것을 의미한다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헥테로사이클릴, 헥테로아릴, 아실, 아르알킬, 알코아릴, 알크헥테로사이클릴, 알크헥테로아릴, 알크카보사이클릴, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로아릴, 할로카보사이클릴, 할로헥테로사이클릴, 할로헥테로아릴, 할로아실, 할로아르알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 하이드록시알키닐, 하이드록시카보사이클릴, 하이드록시아릴, 하이드록시헥테로사이클릴, 하이드록시헥테로아릴, 하이드록시아실, 하이드록시아르알킬, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알콕시알키닐, 알콕시카보사이클릴, 알콕시아릴, 알콕시헥테로사이클릴, 알콕시헥테로아릴, 알콕시아실, 알콕시아르알킬, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아릴옥시, 카보사이클릴옥시, 아르알킬옥시, 헥테로아릴옥시, 헥테로사이클릴옥시, 아실옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로알키닐옥시, 할로아릴옥시, 할로카보사이클릴옥시, 할로아르알킬옥시, 할로헥테로아릴옥시, 할로헥테로사이클릴옥시, 할로아실옥시, 니트로, 니트로알킬, 니트로알케닐, 니트로알키닐, 니트로아릴, 니트로헥테로사이클릴, 니트로헥테로아릴, 니트로카보사이클릴, 니트로아실, 니트로아르알킬, 아미노(NH<sub>2</sub>), 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아르알킬아미노, 디아르알킬아미노, 아실아미노, 디아실아미노, 헥테로사이클아미노, 헥테로아릴아미노, 카복시, 카복시에스테르, 아미도, 알킬설포닐옥시, 아릴설포닐옥시, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 알키닐티오, 아릴티오, 아르알킬티오, 카보사이클릴티오, 헥테로사이클릴티오, 헥테로아릴티오, 아실티오, 설포사이드, 설포닐, 설포나마이드, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노알키닐, 아미노카보사이클릴, 아미노아릴, 아미노헥테로사이클릴, 아미노헥테로아릴, 아미노아실, 아미노아르알킬, 티오알킬, 티오알케닐, 티오알키닐, 티오카보사이클릴, 티오아릴, 티오헥테로사이클릴, 티오헥테로아릴, 티오아실, 티오아르알킬, 카복시알킬, 카복시알케닐, 카복시알키닐, 카복시카보사이클릴, 카복시아릴, 카복시헥테로사이클릴, 카복시헥테로아릴, 카복시아실, 카복시아르알킬, 카복시에스테르알킬, 카복시에스테르알케닐, 카복시에스테르알키닐, 카복시에스테르카보사이클릴, 카복시에스테르아릴, 카복시에스테르헥테로사이클릴, 카복시에스테르헥테로아릴, 카복시에스테르아실, 카복시에스테르아르알킬, 아미도알킬, 아미도알케닐, 아미도알키닐, 아미도카보사이클릴, 아미도아릴, 아미도헥테로사이클릴, 아미도헥테로아릴, 아미도아실, 아미도아르알킬, 포르밀알킬, 포르밀알케닐, 포르밀알키닐, 포르밀카보사이클릴, 포르밀아릴, 포르밀헥테로사이클릴, 포르밀헥테로아릴, 포르밀아실, 포르밀아르알킬, 아실알킬, 아실알케닐, 아실알키닐, 아실카보사이클릴, 아실아릴, 아실헥테로사이클릴, 아실헥테로아릴, 아실아실, 아실아르알킬, 설포사이드알킬, 설포사이드알케닐, 설포사이드알키닐, 설포사이드카보사이클릴, 설포사이드아릴, 설포사이드헥테로사이클릴, 설포사이드헥테로아릴, 설포사이드아실, 설포사이드아르알킬, 설포닐알킬, 설포닐알케닐, 설포닐알키닐, 설포닐카보사이클릴, 설포닐아릴,

설폰닐헥테로사이클릴, 설폰닐헥테로아릴, 설폰닐아실, 설폰닐아르알킬, 설폰아미도알킬, 설폰아미도알케닐, 설폰아미도알키닐, 설폰아미도카보사이클릴, 설폰아미도아릴, 설폰아미도헥테로사이클릴, 설폰아미도헥테로아릴, 설폰아미도아실, 설폰아미도아르알킬, 니트로알킬, 니트로알케닐, 니트로알키닐, 니트로카보사이클릴, 니트로아릴, 니트로헥테로사이클릴, 니트로헥테로아릴, 니트로아실, 니트로아르알킬, 시아노, 설페이트 및 포스페이트 그룹.

[0784] 바람직한 선택적 치환기는 위에 언급한 반응성 기능기 또는 잔기, 폴리머 사슬 및 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), 하이드록시 알킬(예를 들어, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필), 알콕시알킬(예를 들어, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필 등), 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시와 같은 C<sub>1-6</sub> 알콕시), 할로, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 하이드록시, 페닐(이는 자체로서, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 벤질(여기에서 벤질 자체는, 예를 들어 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 페녹시(여기에서 페닐 자체는, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 벤질옥시(여기에서 벤질 자체는, 예를 들어 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 아미노, 알킬아미노(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노 등과 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), 디알킬아미노(예를 들어, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노와 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), 아실아미노(예를 들어, NHC(O)CH<sub>3</sub>), 페닐아미노(여기에서 페닐 자체는, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), 니트로, 포르밀, -C(O)-알킬(예를 들어, 아세틸과 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), O-C(O)-알킬(예를 들어, 아세톡시와 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), 벤조일(여기에서 페닐 그룹 자체는, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), CH<sub>2</sub>의 C=O 치환, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> 알킬(예를 들어, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 에스테르와 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬), CO<sub>2</sub> 페닐((여기에서 페닐 자체는, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), CONH<sub>2</sub>, CONH페닐(여기에서 페닐 자체는, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), CONH벤질(여기에서 벤질 자체는, 예를 들어 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노, 니트로 OC(O)C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 아미노에 의해 추가로 치환될 수 있다), CONH알킬(예를 들어, 메틸 아마이드, 에틸 아마이드, 프로필 아마이드, 부틸 아마이드와 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬) CONH디알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬(예를 들어, HN C<sub>1-6</sub> 알킬-, C<sub>1-6</sub>알킬HN-C<sub>1-6</sub> 알킬- 및 (C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>N-C<sub>1-6</sub> 알킬-), 티오알킬(예를 들어, HS C<sub>1-6</sub> 알킬-), 카복시알킬(예를 들어, HO<sub>2</sub>CC<sub>1-6</sub> 알킬-), 카복시에스테르알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬O<sub>2</sub>CC<sub>1-6</sub> 알킬-), 아미도알킬(예를 들어, H<sub>2</sub>N(O)CC<sub>1-6</sub> 알킬-, H(C<sub>1-6</sub> 알킬)N(O)CC<sub>1-6</sub> 알킬-), 포르밀알킬(예를 들어, OHCC<sub>1-6</sub> 알킬-), 아실알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬(O)CC<sub>1-6</sub> 알킬-), 니트로알킬(예를 들어, O<sub>2</sub>NC<sub>1-6</sub> 알킬-), 설포사이드알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬(O)SC<sub>1-6</sub> 알킬-과 같은 R<sup>3</sup>(O)SC<sub>1-6</sub> 알킬), 설폰닐알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬(O)<sub>2</sub>SC<sub>1-6</sub> 알킬-과 같은 R<sup>3</sup>(O)<sub>2</sub>SC<sub>1-6</sub> 알킬-), 설폰아미도알킬(예를 들어, 2HRN(O)SC<sub>1-6</sub> 알킬, H(C<sub>1-6</sub> 알킬)N(O)SC<sub>1-6</sub> 알킬-)을 포함한다.

[0785] 본 발명의 화합물(모노머 및 폴리머를 포함)이 하나 이상의 입체이성질체 형태(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체)로 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명은 분리되거나(예를 들어, 거울상이성질체 분리) 조합(라세미 혼합물 포함)된 형태의 이들 입체이성질체 형태 전부를 범위 내에 포함한다.

[0786] 다음 실시예는 본 발명의 범위를 예시하고 재현 및 비교가 가능하도록 의도된다. 이들은 어떠한 방식으로든 본 개시의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

[0787] 본 발명의 실시예는 첨부된 도면을 참고하여 기술된다. 도면에서,  
 도 1은 등장성 인산염 완충액 pH 7.4에서 실시예 54 및 실시예 55의 폴리머로부터 라타노프로스트 유리 산의 누적 방출을 보여주는 그래프이다.  
 도 2는 등장성 인산염 완충액 pH 7.4에서 실시예 54, 실시예 55, 실시예 60, 실시예 61 및 실시예 62의 폴리머로부터 라타노프로스트 유리 산의 누적 방출을 보여주는 그래프이다.  
 도 3은 등장성 인산염 완충액 pH 7.4에서 실시예 64 및 실시예 70의 폴리머로부터 라타노프로스트 유리 산의 누적 방출을 보여주는 그래프이다.  
 도 4는 등장성 인산염 완충액 pH 7.4에서 실시예 69의 폴리머로부터 라타노프로스트 유리 산 및 티몰롤의 누적 방출을 보여주는 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0788] 전반적 실험 과정

[0789] 모노머 합성

[0790] 방법 1a: 카보디이미드 중개의 에스테르 형성

[0791] 무수 DCM 중 카복실산 기질( $\geq 1.5$  몰 당량, 하이드록실 그룹에 대하여), 알코올 유도체(1.0 eq.) 및 DMAP(0.1 몰 당량의 카복실산 그룹)의 용액에, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드(DCC)(1 몰 당량, 카복실산 그룹에 대하여)를 0°C에서 가한다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 얇은 베드의 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 및 진공에서 건조한다. 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 순수한 산물을 분리한다.

[0792] 방법 1b: 카보디이미드 중개의 에스테르 형성. 산의 사전 활성화

[0793] 무수 DCM 중 알코올(1.0 eq.)의 용액을 무수 DCM 중 카복실산 기질( $\sim 1.0$  eq.), DCC( $\sim 1.0$  eq.) 및 DMAP(0.1 eq.)의 용액에 0°C에서 적가한다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 얇은 베드의 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 및 진공에서 건조한다.

[0794] 방법 2: HBTU 중개의 에스테르 형성

[0795] 무수 THF 중 카복실산 기질(1.0 eq.)의 용액을 무수 THF 중 HBTU( $\sim 1.2$  eq.), 알코올 유도체( $\sim 1.6$  eq.) 및 트리에틸아민( $\sim 4.3$  eq.)의 교반 용액에 질소 분위기 하에서 적가한다. 혼합물을 실온에서 3 일 동안, 차광하여, 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 1M 구연산 수용액으로 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 추출한다. 다음에 유기 상을 포화 중탄산나트륨 수용액에 이어서 염수로 세척한다. 다음에 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조하고, 여과, 농축 및 진공 건조한다.

[0796] 방법 3: BOP-Cl 중개의 에스테르 형성

[0797] 무수 DCM 중 알코올 유도체(1.0 eq.), 카복실산 기질(1.0 eq.) 및 트리에틸아민(2.0 eq.)의 교반 용액에 BOP-Cl(1.0 eq.)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액, 물 및 염수로 세척한다. 다음에 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조하고, 여과, 농축 및 진공 건조한다.

[0798] 방법 4: 클로로포르메이트의 형성

[0799] 무수 DCM 중 알코올 유도체(1.0 eq.) 및 트리포스겐(0.5 eq.)의 용액에 피리딘(1.3 eq.)을 -40°C에서 적가한다. 반응 혼합물을 -40°C에서 2 시간 동안 교반한 다음 서서히 실온으로 가온하고 4 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 박층 실리카겔을 통해 여과하고, 농축 및 진공 건조한다.

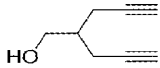
[0800] 방법 5: 카보네이트 형성

[0801] 무수 피리딘 중 필수 알코올(1.0 eq)의 용액에 클로로포르메이트 유도체(2-3 eq)를 0°C에서 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물과 염수로 세척한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고, 여과, 농축 및 진공 건조한다.

[0802] **모노머-생리활성 물질 결합체의 제조**

[0803] 전구체

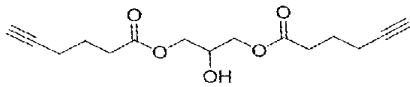
[0804] 실시예 1: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올



[0805]

[0806] Carney *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 3903의 방법에 따라 제조.

[0807] 실시예 2: 2-하이드록시프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)

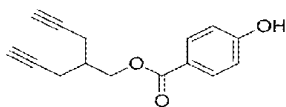


[0808]

[0809] 무수 DCM(50 mL) 중 5-헥시노산(3.2 mL, 3.25 g 28.9 mmol), 디하이드록시아세톤 다이머(1.0238 g, 5.68 mmol), DMAP(0.0348 g, 0.28 mmol) 및 DCC(4.7382 g, 22.9 mmol)를 위에 개략적으로 서술한 **방법 1a**에 따라 반응시켰다. 조(crude) 잔류물을 용출액으로 경유 중 50% EtOAc를 사용하여 얇은 베드의 실리카겔에서 정제하여 2-옥소프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)를 백색 고체로 얻었다(정량적 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.76 (s, 4H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.29 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 4H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.88 (p, *J* = 7.1 Hz, 4H).

[0810] 무수 THF(10 mL) 중 2-옥소프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)(376 mg, 1.35 mmol)의 용액에 시아노보로 하이드라이드 나트륨(94 mg, 1.51 mmol)을 가하였다. 용액이 pH 4로 될 때까지 빙초산을 즉시 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 냉각시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고, 여과, 농축 및 진공 건조하여 표제 화합물을 투명한 무색의 오일로 얻었다(338.5 mg, 89% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 - 3.99 (m, 5H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.21 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 4H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.79 (p, *J* = 7.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.12, 83.07, 69.34, 68.20, 65.14, 32.64, 23.45, 17.77.

[0811] 실시예 3: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-하이드록시벤조에이트

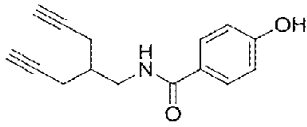


[0812]

[0813] DCM 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올(*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2778)(380 mg, 3.11 mmol), 4-아세톡시벤조산(619 mg, 3.43 mmol) 및 DMAP(36.9 mg, 0.30 mmol)의 용액에 0°C에서 EDC·HCl(663 mg, 3.46 mmol)을 가하고 생성된 용액을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 추가로 21 시간 동안 교반한 다음 추가의 EDC·HCl(652 mg, 3.40 mmol)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 24 시간 동안 교반한 다음 Et<sub>2</sub>O 및 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 산물을 추출(Et<sub>2</sub>O), 세척(H<sub>2</sub>O, 다음에 염수), 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(0 - 100% EtOAc/석유 구배 용출)로 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-아세톡시벤조에이트(427 mg, 1.50 mmol, 48%)를 무색 오일로서 얻었다. 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-아세톡시벤조에이트(423.3 mg, 1.49 mmol)를 MeOH:H<sub>2</sub>O의 3:1 혼합물(16 mL)에 용해시킨 다음 NH<sub>4</sub>OAc(583.6 mg, 7.57 mmol)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 76 시간 동안 교반한 다음 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 산물을 추출(EtOAc), 세척(H<sub>2</sub>O, 다음에 염수), 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(0 - 100% EtOAc/석유 구배 용출)로 표제 화합물(295.1 mg, 1.22 mmol, 82%)을 백색 고체

로서 얻었다. ESI-MS:  $m/z$  243 ( $[M+H]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.95 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.38 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.47 (dd,  $J = 6.2, 2.7$  Hz, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.03 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H).

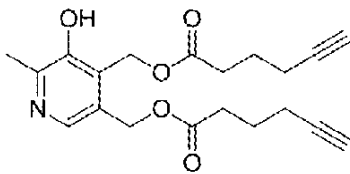
[0814] 실시예 4: 4-하이드록시-N-(2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일)벤즈아마이드



[0815]

[0816] 위에 기술된 실시예 3: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-하이드록시벤조에이트와 유사한 방식으로 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-아민을 4-아세톡시벤조산과 반응시킨 다음  $NH_4 \cdot OAc$  중개의 탈아세틸화로 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[0817] 실시예 5: (5-하이드록시-6-메틸피리딘-3,4-디일)비스(메틸렌) 비스(헥스-5-이노에이트)

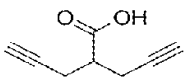


[0818]

[0819] NaH(광유 중 60% 분산, 1.10 g, 27.5 mmol)를 건조된 경유로 세척하고  $N_2$  하에서 건조시켰다. 다음에 고형물을 DMF(100 mL)에 현탁시키고 0°C까지 냉각한 후, 피리독신·HCl(2.50 g, 12.2 mmol)을 가하고 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반한 다음, 15 분 동안 실온까지 가온되도록 하였다. 혼합물을 0°C까지 재냉각시키고 PMBCl(1.84 mL, 13.6 mmol)를 가하여 생성된 혼합물을 42 시간에 걸쳐 실온까지 점차 가온되도록 하였다. MeOH을 가하여 냉각시킨 후 용매를 감압 하에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(0 - 30% MeOH/DCM 구배 용출)로 (5-((4-메톡시벤질)옥시)-6-메틸피리딘-3,4-디일)디메탄올(920 mg, 3.18 mmol, 26%)을 황-등색 고체로 얻었다.

[0820] DCM 중 (5-((4-메톡시벤질)옥시)-6-메틸피리딘-3,4-디일)디메탄올(166 mg, 0.574 mmol), 5-헥시노산(160  $\mu$ L, 1.45 mmol), DCC(284.3 mg, 1.38 mmol) 및 DMAP(10.5 mg, 0.085 mmol)을 위의 방법 1a에 개략적으로 기술한 방법에 따라 4 시간 동안 반응시켰다. 플래시 크로마토그래피(0 - 100% EtOAc/석유 구배 용출)로 (5-((4-메톡시벤질)옥시)-6-메틸피리딘-3,4-디일)비스(메틸렌) 비스(헥스-5-이노에이트)(236.2 mg, 0.495 mmol, 86%)를 무색 결정형 고체로서 얻었다. DCM 중 (5-((4-메톡시벤질)옥시)-6-메틸피리딘-3,4-디일)비스(메틸렌) 비스(헥스-5-이노에이트)(110.9 mg, 0.232 mmol)의 용액에  $Et_3SiH$ (39  $\mu$ L, 0.244 mmol)를 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산(100  $\mu$ L, 1.31 mmol)을 가하고 혼합물을 추가로 19 시간 동안 교반한 다음 용매를 감압 하에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(0 - 30% MeOH/DCM 구배 용출)로 표제 화합물을 수득하였다(83.1 mg, 0.232 mmol, 정량적). ESI-MS:  $m/z$  358 ( $[M+H]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz):  $\delta$  8.32 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (dt,  $J = 11.5, 7.4$  Hz, 4H), 2.27 (ddd,  $J = 11.9, 6.9, 2.6$  Hz, 4H), 1.99 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.86 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz):  $\delta$  175.9, 172.6, 152.4, 148.1, 135.4, 132.6, 132.5, 83.0, 82.7, 69.9, 69.7, 60.5, 57.6, 32.7, 32.5, 23.4, 23.3, 17.9, 17.8, 16.6.

[0821] 실시예 6: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산

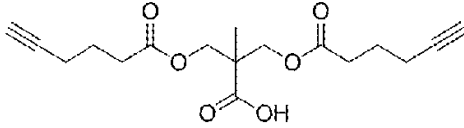


[0822]

[0823] 2M NaOH(2.6 mL, 5.2 mmol)를 메틸 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노에이트(*Org. Lett.* **2008**, 10(17), 3903)(383 mg, 2.55 mmol)에 가한 다음 EtOH(19 mL)를 가하고 생성된 용액을 22 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하고 추가로 42 시간 동안 교반한 다음 EtOH를 감압 하에서 제거하였다. 다음에 조(crude) 혼합물을 희석( $Et_2O$  및  $H_2O$ )하고  $Et_2O$  분획을  $H_2O$ 로 추출한 다음 버렸다. 수성 분획을 모아서 2M HCl

로 pH ~1까지 산성화한 다음 산물을 Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 유기 분획을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축하여 표제 화합물(330 mg, 2.42 mmol, 95%)을 무색 고체로서 얻어 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 2.83 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz): δ 177.7, 80.2, 71.0, 42.9, 19.8.

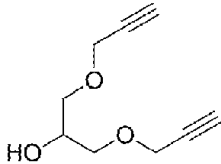
[0824] 실시예 7: 3-(헥스-5-이노일옥시)-2-((헥스-5-이노일옥시)메틸)-2-메틸프로파노산



[0825]

[0826] 5-헥시노산(5.01 g, 44.9 mmol)을 DMF(42 mL)에 용해시키고 0℃까지 냉각하였다. 염화옥살릴(3.3 mL, 38.5 mmol)을 적가하고(가스 방출) 생성된 혼합물을 0℃에서 40 분 동안 교반하였다. 다음에 이 용액을 캐놀러를 통해 DMF(50 mL) 중 2,2-디하이드록시메틸-프로파노산(1.51 g, 11.3 mmol), NEt<sub>3</sub>(23.4 mL, 169 mmol) 및 DMAP(693 mg, 5.67 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온까지 점차 가온되도록 하고 74 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl을 사용하여 pH ~2까지 산성화한 다음, 산물을 추출(EtOAc), 세척(H<sub>2</sub>O, 다음에 염수), 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(20 - 60% EtOAc/석유 구배 용출)로 4.6 g의 산물과 불순물의 혼합물을 얻고, 이는 다시 플래시 크로마토그래피(20 - 100% EtOAc/석유 구배 용출)로 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다(3.11 g, 9.65 mmol, 85%). ESI-MS: *m/z* 345 ([M+Na]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (s, 3H), 1.84 (p, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 4.24 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz): δ 178.2, 172.7, 83.2, 69.5, 65.2, 46.2, 32.8, 23.6, 17.93, 17.90.

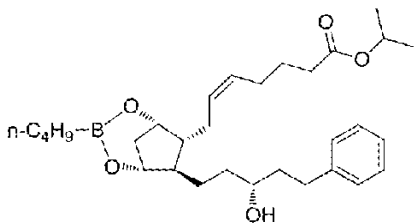
[0827] 실시예 8: 1,3-비스(프로프-2-인-1-일옥시)프로판-2-올



[0828]

[0829] 1,3-디하이드록시프로판-2-일 아세테이트(0.700 g, 5.22 mmol)를 15 mL의 무수 THF 중 수소화나트륨(0.835 g, 37.2 mmol)의 존재 중에 프로파길 브로마이드(2.48 g, 20.9 mmol)와 72 시간 동안 반응시켜 1,3-비스(프로프-2-인-1-일옥시)프로판-2-일 아세테이트를 얻었다. MeOH:THF:물(3:1:1) 중 LiOH(1 eq)로 비누화한 다음 구연산으로 산성화 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조, 여과하고 용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다.

[0830] 실시예 9: (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-3-부틸-7-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)-2,4-디옥사-3-보라비사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)헵트-5-에노에이트



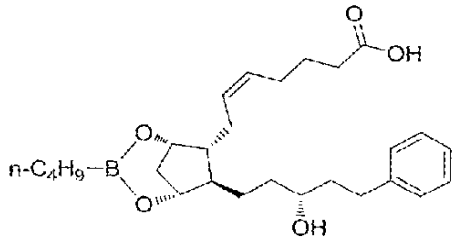
[0831]

[0832] 무수 DCM(10 mL) 중 라타노프로스트(222.0 mg, 0.51 mmol)에 *n*-부틸보론산(60.1 mg, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 다음에 용매를 제거하고 2 시간 동안 진공 건조하였다. 추가의 무수 DCM을 가하고 추가 3 시간 동안 진공 건조하였다. 잔류물을 다시 무수 DCM(10 mL) 중 45℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 투명한 무색의 오일을 얻어 추가 정제 없이 다음

단계에 직접 사용하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 5.49 - 5.27 (m, 2H), 4.93 (ddd,  $J = 15.2, 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.41 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.53 (m, 7H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.07 (m, 12H), 0.89 - 0.75 (m, 3H), 0.64 - 0.52 (m, 2H).

[0833] 또한 동일한 방법을 사용하여 실시예 10 및 11을 제조한다:

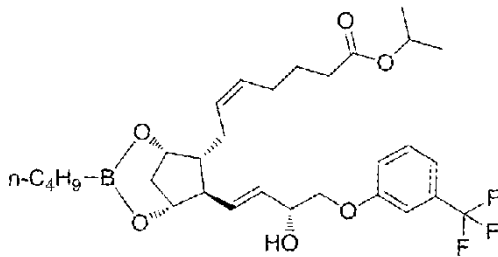
[0834] 실시예 10: (*Z*)-7-((1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-3-부틸-7-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)-2,4-디옥사-3-보라비사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)헵트-5-에노산



[0835]

[0836]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.62 - 5.44 (m, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.89 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 1.99 (m, 6H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.07 (m, 15H), 0.93 - 0.82 (m, 4H), 0.82 - 0.71 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 2H).

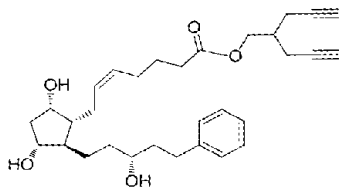
[0837] 실시예 11: (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-3-부틸-7-((*R*,*E*)-3-하이드록시-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)부트-1-엔-1-일)-2,4-디옥사-3-보라비사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)헵트-5-에노에이트



[0838]

[0839]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.77 - 5.66 (m, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 5.52 - 5.30 (m, 2H), 5.09 - 4.90 (m, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.77 (m, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 4H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 4H), 0.72 - 0.55 (m, 2H).

[0840] 실시예 12: (*Z*)-2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트

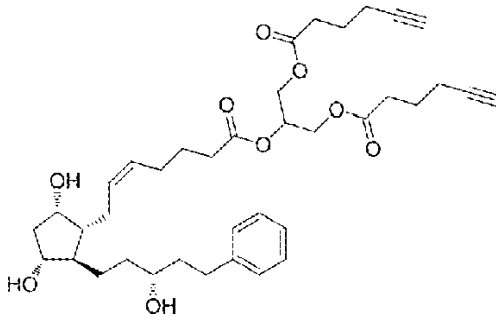


[0841]

[0842] 위의 방법 2에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(10 mL) 중 라타노프로스트 유리 산(0.3989 g, 1.02 mmol)ml 용액을 무수 DCM(5 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올(0.1405 g, 1.15mmol), HBTU(0.4391 g, 1.16 mmol) 및 트리에틸아민(0.60 mL, 0.4362 g, 4.31 mmol)의 용액 혼합물에 적가하였다. 조(crude) 잔류물을 DCM 중 0%-20% MeOH 구배 용출을 사용한 자동화된 플래시 크로마토그래피에서 정제하여 표제 화합물을 투명한

무색 점성 오일로서 얻었다(0.2251 g, 45% 수율). ESI-MS:  $m/z$  540 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 5.56 - 5.32 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 2.88 - 2.58 (m, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 8H), 2.25 - 2.05 (m, 4H), 2.01 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.46 (m, 9H), 1.46 - 1.18 (m, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.79, 142.20, 129.63, 129.57, 128.56, 128.55, 125.98, 81.04, 78.94, 74.88, 71.45, 70.63, 65.28, 53.06, 52.03, 42.68, 39.22, 36.38, 35.94, 33.70, 32.26, 29.79, 27.09, 26.76, 24.96, 20.00.

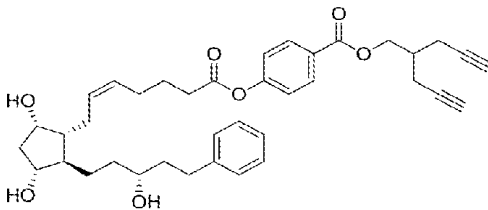
[0843] 실시예 13: 2-(((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노일)옥시)프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)



[0844]

[0845] 위의 방법 2에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(10 mL) 중 라타노프로스트 유리 산(0.1940 g, 0.50 mmol)의 용액을 무수 DCM(5 mL) 중 2-하이드록시프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)(0.1800 g, 0.64 mmol), HBTU(0.2109 g, 0.56 mmol) 및 트리에틸아민(0.3 mL, 0.2181 g, 2.20 mmol)의 용액 혼합물로 적가하였다. 조(crude) 잔류물을 DCM 중 0%-30% MeOH 구배 용출을 사용한 자동화된 플래시 크로마토그래피에서 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(0.1346 g, 42% 수율). ESI-MS:  $m/z$  698 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 5.53 - 5.32 (m, 2H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.93 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.47 (tt,  $J$  = 7.4, 3.7 Hz, 4H), 2.43 - 2.03 (m, 12H), 1.98 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.45 (m, 13H), 1.45 - 1.17 (m, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.33, 172.66, 172.27, 142.12, 129.62, 129.27, 128.42, 125.83, 83.08, 78.72, 74.62, 71.28, 69.40, 69.38, 69.08, 68.94, 62.26, 62.18, 52.81, 51.81, 42.56, 39.07, 35.78, 33.53, 33.38, 32.78, 32.60, 32.12, 29.62, 26.93, 26.56, 26.53, 24.77, 24.73, 23.50, 23.44, 17.77, 17.74.

[0846] 실시예 14: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-(((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노일)옥시)벤조에이트

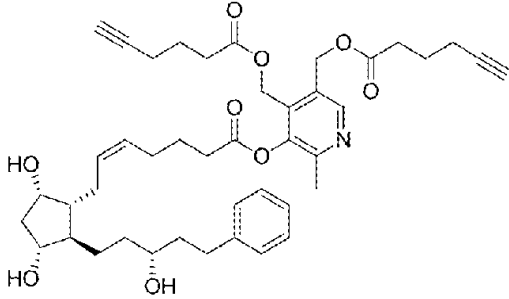


[0847]

[0848] 위의 방법 2에 개략적으로 기술한 방법에 따라, DCM(5 mL) 중 라타노프로스트 유리 산(102.4 mg, 0.26 mmol)의 용액을 DCM(2 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-하이드록시벤조에이트(124.4 mg, 0.51 mmol), HBTU(111.1 mg, 0.29 mmol) 및  $NEt_3$ (214  $\mu$ L, 1.54 mmol)의 용액으로 적가하였다. 플래시 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM 구배 용출)로 표제 화합물(57.7 mg, 0.094 mmol, 36%)을 무색 점성 오일로서 얻었다. ESI-MS:  $m/z$  615 ( $[M+H]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.06 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 5H), 5.48 (m, 2H), 4.40 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.78 (ddd,  $J$  = 13.5, 9.1, 6.3 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.60 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (dd,  $J$  = 6.5, 2.6 Hz, 4H), 2.41-2.21 (m, 5H),

2.03 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 7H), 1.64-1.48 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):  $\delta$  171.9, 165.7, 154.6, 142.1, 131.4, 129.9, 129.4, 128.6, 128.5, 127.7, 126.0, 121.8, 81.0, 79.0, 75.0, 71.5, 70.7, 66.0, 53.1, 52.1, 42.7, 39.2, 36.6, 35.9, 33.9, 32.3, 29.8, 27.2, 26.7, 24.8, 20.2.

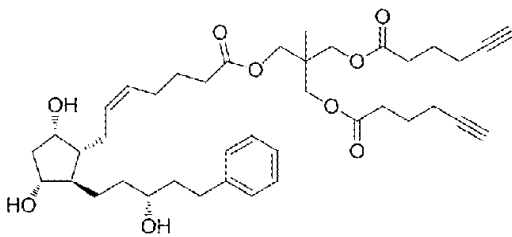
[0849] 실시예 15: (5-(((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노일)옥시)-6-메틸피리딘-3,4-디일)비스(메틸렌) 비스(헥스-5-이노에이트)



[0850]

[0851] 위의 방법 2에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 라타노프로스트 유리 산(61.6 mg, 0.158 mmol), (5-하이드록시-6-메틸피리딘-3,4-디일)비스(메틸렌) 비스(헥스-5-이노에이트)(82.1 mg, 0.230 mmol), HBTU(72.0 mg, 0.190 mmol),  $\text{NEt}_3$ (128  $\mu\text{L}$ , 0.923 mmol) 및 DCM(5 mL)을 반응시켰다. 조(crude) 물질을 플래시 크로마토그래피(0-30% MeOH/DCM 구배 용출)로 정제하여 표제 화합물(74.8 mg, 0.102 mmol, 65%)을 무색 점성 오일로서 얻었다. ESI-MS:  $m/z$  730 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.48 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.79 (ddd,  $J = 13.6, 9.0, 6.3$  Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.44-2.34 (m, 6H), 2.27-2.21 (m, 7H), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.89-1.49 (m, 14H), 1.45-1.30 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):  $\delta$  172.7, 172.6, 171.4, 152.9, 147.1, 145.0, 142.2, 136.4, 130.1, 129.1, 128.6, 128.5, 126.0, 83.14, 83.13, 78.9, 74.9, 71.4, 69.6, 61.2, 57.0, 53.1, 52.0, 42.8, 39.3, 35.9, 33.5, 32.8, 32.6, 32.3, 29.8, 27.2, 26.8, 24.8, 23.51, 23.47, 19.5, 17.91, 17.88.

[0852] 실시예 16: 2-((((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노일)옥시)메틸)-2-메틸프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)

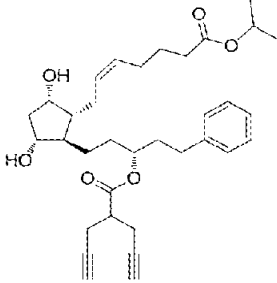


[0853]

[0854] 무수 DCM(2 mL) 중 5-헥시노산(35  $\mu\text{L}$ , 35.56 mg, 0.32 mmol), HBTU (83.3 mg, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민(87  $\mu\text{L}$ , 119.7 mg, 0.63 mmol)의 용액을 실온에서 ~1 시간 동안 또는 HBTU가 용해될 때까지 교반하였다. 다음에, 혼합물을 무수 DCM(3 mL) 중 (*Z*)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트(WO 2012/139164)(76.6 mg, 0.16 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 차광 하에 교반하였다. 4 일 후, 무수 DCM(2 mL) 중 5-헥시노산 (35  $\mu\text{L}$ , 35.56 mg, 0.32 mmol), HBTU(83.7 mg, 0.22 mmol), 트리에틸아민(87  $\mu\text{L}$ , 119.7 mg, 0.63 mmol)의 용액을 가하고 추가로 3 일 동안 교반하였다. 반응을 1M 구연산 수용액으로 중단시키고 에틸 아세테이트로 추출 하였다. 다음에, 유기 상을 포화 중탄산나트륨 수용액에 이어서 염수로 세척하였다. 다음에, 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조, 여과, 농축 및 진공 건조하였다. 조(crude) 잔류물을 정제하였다( $\text{SiO}_2$ , MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 2:98). 표제 화합물을 투명한 무색의 오일로서 수득하였다(15.7 mg, 15% 수율). ESI-MS:  $m/z$  703 ( $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.57 - 5.27 (m, 2H), 4.16 (bs, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 7H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 2.40

- 2.03 (m, 12H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.91 - 1.46 (m, 12H), 1.46 - 1.23 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.63, 172.98, 142.20, 129.70, 129.44, 128.54, 128.53, 125.97, 83.16, 78.92, 74.84, 71.41, 69.50, 65.88, 65.81, 53.05, 51.99, 42.68, 39.22, 38.47, 35.93, 33.68, 32.83, 32.25, 29.78, 27.09, 26.75, 24.93, 23.58, 17.91, 17.26.

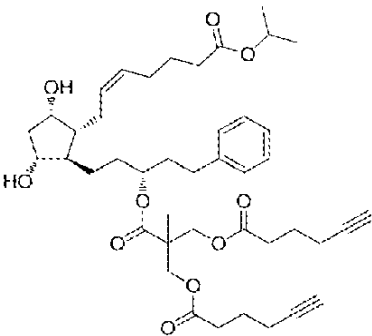
[0855] 실시예 17: (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-5-페닐-3-((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노일)옥시)펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트



[0856]

[0857] 위에 개략적으로 기술한 방법 1b에 따라, 무수 DCM(3 mL) 중 실시예 9(114.0 mg, 0.23 mmol)의 용액을 무수 DCM(4 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산(33.9 mg, 0.25 mmol), DCC(52.9 mg, 0.26 mmol) 및 DMAP(8.4 mg, 0.07 mmol)의 용액에 적가하였다. 잔류물을 메탄올(6 mL)에 용해시키고 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 조 (crude) 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(56.8 mg, 45% 수율). ESI-MS:  $m/z$  573 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 3H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 5.13 - 4.90 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 2.84 - 2.58 (m, 8H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.05 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.00 - 1.61 (m, 10H), 1.53 - 1.27 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.48, 172.09, 141.54, 129.80, 129.19, 128.45, 128.36, 125.98, 78.87, 74.78, 74.71, 70.73, 70.72, 67.68, 52.98, 51.71, 43.30, 42.49, 36.00, 34.04, 32.95, 31.69, 29.43, 26.91, 26.68, 24.92, 21.86, 20.06, 20.02.

[0858] 실시예 18: 2-(((*R*)-1-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3,5-디하이드록시-2-((*Z*)-7-이소프로폭시-7-옥소헵트-2-엔-1-일)사이클로펜틸)-5-페닐펜탄-3-일)옥시)카보닐)-2-메틸프로판-1,3-디일 비스(헥스-5-이노에이트)

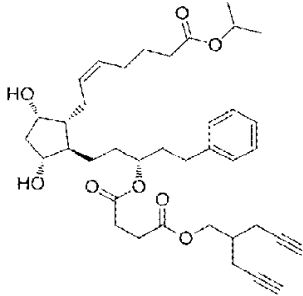


[0859]

[0860] 위에 개략적으로 기술한 방법 1b에 따라, 무수 DCM(3 mL) 중 실시예 9(207.2 mg, 0.42 mmol)의 용액을 무수 DCM(5 mL) 중 3-(헥스-5-이노일옥시)-2-((헥스-5-이노일옥시)메틸)-2-메틸프로판산(143.0 mg, 0.44 mmol), DCC(99.3 mg, 0.48 mmol) 및 DMAP(15.2 mg, 0.12 mmol)의 용액에 적가하였다. 잔류물을 메탄올(6 mL)에 용해시키고 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(104.2 mg, 42% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.47 - 5.32 (m, 2H), 5.05 - 4.93 (m, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 4H), 4.16 (bs, 1H), 3.88 (bs, 1H), 2.71 - 2.50 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 5H), 2.24 - 2.18 (m, 4H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 1.96 - 1.60 (m, 15H), 1.49 - 1.29 (m,

4H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.56, 172.65, 172.58, 141.34, 129.99, 129.24, 128.65, 128.40, 126.22, 83.18, 78.94, 74.94, 74.74, 69.46, 67.79, 65.52, 53.00, 51.79, 46.49, 42.66, 36.01, 34.15, 32.87, 32.79, 32.77, 31.70, 29.51, 27.01, 26.79, 25.03, 23.55, 23.53, 21.98, 18.16, 17.87.

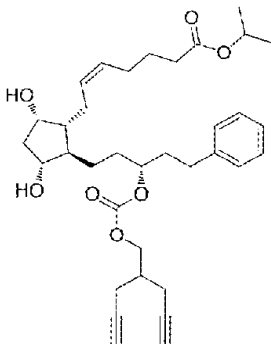
[0861] 실시예 19: (R)-1-((1R,2R,3S,5R)-3,5-디하이드록시-2-((Z)-7-이소프로폭시-7-옥소헵트-2-엔-1-일)사이클로펜틸)-5-페닐펜탄-3-일 (2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일) 숙시네이트



[0862]

[0863] 무수 DCM(20 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올(552.3 mg, 4.52 mmol)을 무수 숙신산(5.99 mg, 5.99 mmol), DMAP(23.0 mg, 0.19 mmol) 및 피리딘(0.36 mL, 28.0 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 다음에, 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조, 여과, 농축 및 진공 건조하여 4-옥소-4-((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일)옥시)부타노산을 투명한 무색 오일로서 얻었다(정량적 수율). 위에 개략적으로 기술한 **방법 1b**에 따라, 무수 DCM(1 mL) 중 **실시예 9**(117.7 mg, 0.24 mmol)의 용액을 무수 DCM(5 mL) 중 4-옥소-4-((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일)옥시)부타노산(60.6 mg, 0.27 mmol), DCC(62.2 mg, 0.30 mmol) 및 DMAP(3.8 mg, 0.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 잔류물을 메탄올(2 mL)에 용해시키고 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(81.9 mg, 54% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 5.43 - 5.25 (m, 2H), 4.97 - 4.83 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.67 - 2.43 (m, 7H), 2.35 - 2.17 (m, 7H), 2.15 - 1.96 (m, 4H), 1.95 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 4H), 1.75 - 1.50 (m, 6H), 1.43 - 1.23 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.48, 172.18, 172.05, 141.56, 129.62, 129.37, 128.44, 128.37, 125.95, 78.69, 74.60, 74.47, 70.58, 67.65, 65.48, 52.80, 51.63, 42.50, 36.26, 35.85, 34.09, 32.76, 31.76, 29.32, 29.27, 29.07, 26.95, 26.68, 24.96, 21.88, 19.85.

[0864] 실시예 20: (Z)-이소프로필 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-디하이드록시-2-((R)-5-페닐-3-(((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일)옥시)카보닐)옥시)펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트



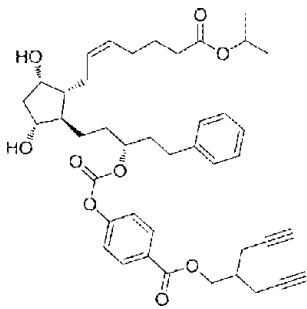
[0865]

[0866] 위에 개략적으로 기술한 **방법 4**에 따라, 무수 DCM(10 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올(716.9 mg, 5.87 mmol) 및 트리포스젠(877.3 mg, 2.96 mmol)의 용액에 피리딘(0.62 mL, 608.8 mg, 7.70 mmol)을 첨가하여 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 카보노클로리데이트를 투명한 무색 오일로서 얻었다(897.7 mg, 83% 수율).

[0867] 위에 개략적으로 기술한 **방법 5**에 따라, 무수 피리딘(3 mL) 중 **실시예 9**(82.6 mg, 0.17 mmol)의 용액에 2-(프로

프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 카보노클로리데이트(68.4 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 조(crude) 혼합물을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(21.9 mg, 23% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 5.48 - 5.30 (m, 2H), 4.99 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 4.15 (bs, 1H), 3.91 (bs, 1H), 2.80 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.38 - 2.24 (m, 7H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.24 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.60, 155.07, 141.39, 129.85, 129.31, 128.58, 128.52, 128.44, 126.14, 78.84, 78.68, 74.79, 70.70, 68.50, 67.78, 66.48, 52.99, 51.83, 42.60, 36.45, 35.91, 34.15, 32.85, 31.73, 29.37, 27.02, 26.77, 25.03, 21.96, 21.76, 19.84.

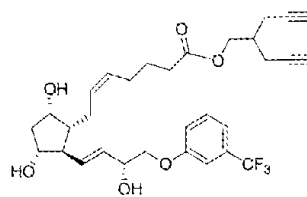
[0868] 실시예 21: 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-((((*R*)-1-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3,5-디하이드록시-2-((*Z*)-7-이소프로폭시-7-옥소헵트-2-엔-1-일)사이클로펜틸)-5-페닐펜탄-3-일)옥시)카보닐)옥시)벤조에이트



[0869]

[0870] 위에 개략적으로 기술한 **방법 4**에 따라, 무수 DCM(15 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-하이드록시벤조에이트(660.0 mg, 2.72 mmol) 및 트리포스겐(423.4 mg, 1.43 mmol)의 용액에, 피리딘(0.31 mL, 267.7 mg, 3.64 mmol)을 첨가하여 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-((클로로카보닐)옥시)벤조에이트를 투명한 무색 오일로서 얻었다(633.0 mg, 76% 수율). 위에 개략적으로 기술한 **방법 5**에 따라, 무수 피리딘(8 mL) 중 **실시예 9**(156.3 mg, 0.31 mmol)의 용액에, 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 4-((클로로카보닐)옥시)벤조에이트(296.8 mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 조(crude) 혼합물을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(102.2 mg, 47% 수율). ESI-MS: *m/z* 723 ([M+Na]<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 - 7.98 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 5.50 - 5.32 (m, 2H), 5.00 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.79 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 2H), 2.48 (dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 4H), 2.42 - 2.24 (m, 4H), 2.24 - 1.84 (m, 13H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.57, 165.56, 154.86, 152.95, 141.18, 131.40, 130.01, 129.25, 128.68, 128.47, 127.77, 126.29, 121.18, 80.09, 78.94, 77.36, 74.84, 70.73, 67.80, 66.00, 53.10, 51.91, 42.71, 36.58, 35.79, 34.15, 32.79, 31.74, 29.42, 27.06, 26.80, 25.04, 21.99, 20.18.

[0871] 실시예 22: (*Z*)-2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*,*E*)-3-하이드록시-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)부트-1-엔-1-일)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트

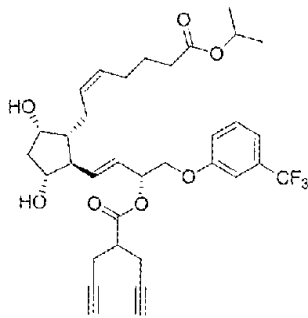


[0872]

[0873] 위의 **방법 2**에서 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 THF(10 mL) 중 트라보프로스트 유리 산(316.5 mg, 0.69 mmol)의 용액을 무수 DCM(5 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-올(97.2 mg, 0.79 mmol), HBTU(288.5 mg,

0.76 mmol) 및 트리에틸아민(0.38 mL, 276.3 mg, 2.73 mmol)의 용액 혼합물에 적가하였다. 조(crude) 잔류물을 DCM 중 0%-20% MeOH 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색의 점성 오일로서 얻었다(29.0 mg, 7.5% 수율). ESI-MS:  $m/z$  608 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.83 - 5.61 (m, 2H), 5.50 - 5.32 (m, 2H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 2.78 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.25 (m, 8H), 2.25 - 2.04 (m, 11H), 2.01 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.48 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.80, 158.77, 135.25, 133.27, 131.91, 130.22, 129.87, 129.43, 129.20, 122.67, 118.22, 118.03 (q,  $J_{C-F} = 3.8$  Hz), 111.62 (q,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz), 78.25, 73.23, 72.23, 70.85, 70.64, 65.31, 56.20, 50.68, 43.10, 36.38, 33.63, 31.07, 26.74, 25.81, 24.87, 20.00.

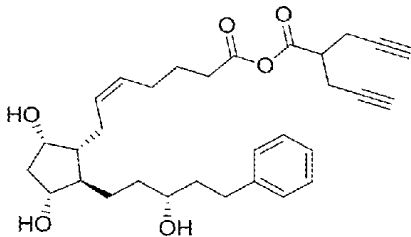
[0874] 실시예 23: (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*,*E*)-3-((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노일)옥시)-4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)부트-1-엔-1-일)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트



[0875]

[0876] 위에 개략적으로 기술한 방법 1b에 따라, 무수 DCM(3 mL) 중 실시예 11(124.6 mg, 0.22 mmol)의 용액을 무수 DCM(4 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산(33.9 mg, 0.25 mmol), DCC(52.9 mg, 0.26 mmol) 및 DMAP(8.4 mg, 0.07 mmol)의 용액에 적가하였다. 잔류물을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0%-100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 얻었다(74.0 mg, 54% 수율). ESI-MS:  $m/z$  663 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 2H), 5.44 - 5.31 (m, 2H), 4.99 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 4H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.21 - 2.00 (m, 7H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.57, 171.62, 158.67, 137.95, 132.20, 131.87, 130.20, 130.17, 128.94, 125.38, 118.24, 118.03 (q,  $J = 3.7$  Hz), 111.60 (q,  $J = 3.7$  Hz), 78.20, 73.28, 73.12, 69.40, 67.81, 56.35, 50.61, 43.17, 43.00, 34.10, 26.76, 25.84, 24.96, 21.97, 21.96, 20.06, 20.04.

[0877] 실시예 24: (*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-디하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시)-5 페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노익 산-2-프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노익 언하이드라이드



[0878]

[0879] DMF(0.7 mL) 중 라타노프로스트(0.1 g, 0.23 mmol), 이미다졸(0.157 g, 2.3 mmol) 및 tert-부틸디메틸실릴클로라이드(0.174 g, 1.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 10% 구연산 수용액(2.8 mL)

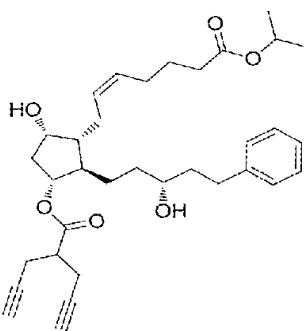
L)의 첨가로 중단시켰다. 혼합물을 *tert*-부틸메틸에테르(3x5 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하여 10% NaHCO<sub>3</sub>로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 경유 중 0% - 20% EtOAc 구배 용출을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-비스((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트를 투명한 무색 오일로서 얻었다(0.168 g, 94% 수율).

[0880] MeOH(10 mL) 중 트리-TBS 보호된 라타노프로스트 용액(505 mg, 0.652 mmol)에, N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서, H<sub>2</sub>O(1.0 mL)에 이어서 LiOH·H<sub>2</sub>O(359 mg, 14.99 mmol)를 첨가하였다. 3 일에 걸쳐 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 및 2M NaHSO<sub>4</sub> 수용액의 5:3 혼합물(20 mL)로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 상을 분리시키고, 추가로 NaHSO<sub>4</sub> 수용액(2M, 10 mL)을 수성 상에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하여 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 및 2M NaHSO<sub>4</sub> 수용액의 2:1 혼합물(30 mL)로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조, 여과 및 진공 농축하여 (*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-비스((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노산을 투명한 무색 오일로서 얻었다(471 mg, 98% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (dt, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 5.48 (dt, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1H), 5.34 (dt, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 5H), 1.86 - 1.62 (m, 5H), 1.62 - 1.22 (m, 6H), 0.94 - 0.85 (m, 27H), 0.05 (ddd, *J* = 10.9, 6.2, 3.8 Hz, 18H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.87, 142.84, 130.43, 128.79, 128.48, 128.46, 125.79, 77.36, 77.16, 76.69, 72.88, 72.08, 50.35, 48.56, 44.41, 39.36, 34.06, 33.38, 31.82, 27.71, 26.73, 26.11, 26.03, 25.67, 24.83, 18.33, 18.23, 18.06, -3.91, -4.13, -4.20, -4.22, -4.59, -4.84.

[0881] 위에 개략적으로 기술한 방법 1b에 따라, 무수 DCM(4 mL) 중 트리-TBS 보호된 라타노프로스트 유리 산(1.0 eq)의 용액을 DCM(4 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산(1.1 eq.), DCC(1.04 eq.) 및 DMAP(0.01 eq.)의 용액에 첨가하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0% - 100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-비스((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-5-페닐펜틸)사이클로펜틸)헵트-5-에노익 산-2-프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노익 언하이드라이드를 얻었다.

[0882] 트리-TBS 라타노프로스트 언하이드라이드(1 eq.) 및 Bu<sub>4</sub>NF(THF 중 1 M 용액, 5.0 eq.)의 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반하고 진공 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 잔류물의 용액을 10% 구연산 수용액으로 세척, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 경유 중 0% - 100% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0883] 실시예 25: (*Z*)-이소프로필 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-하이드록시-2-((*R*)-3-하이드록시-5-페닐펜틸)-3-((2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노일)옥시)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트

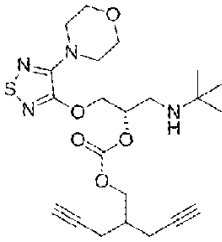


[0884]

[0885] 라타노프로스트 및 노보자임(Novozyme) 435를 진공 하에서 3 시간 동안 건조한다. 무수 THF 및 비닐 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노에이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 64°C에서 16 시간 동안 가열할 수 있다. 반응을 클로로포름으로 중단시키고 여과할 수 있다. 다음에, 표제 화합물을 얻기 위해 용매를 진공에서 제거할 수 있다.

[0886] 실시예 26: (*S*)-1-(*tert*-부틸아미노)-3-((4-모르폴리노-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)프로판-2-일 (2-(프로프-

2-인-1-일)펜트-4-인-1-일) 카보네이트



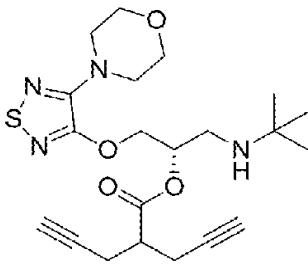
[0887]

[0888]

무수 DCM(5 mL) 중 티몰롤 유리 염기(506.0 mg, 1.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.27 mL, 0.20 mmol)의 교반 용액에, 무수 DCM(5 mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-인-1-일 카보노클로리데이트(368.4 mg, 2.00 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추출하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 및 포화 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조, 여과, 농축 및 진공 건조하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0% - 60% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로 얻었다(206.3 mg, 28% 수율). ESI-MS: m/z 465 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (qd, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 18.4, 11.7, 5.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 4H), 3.56 - 3.39 (m, 4H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.59, 153.32, 149.78, 80.60, 76.54, 70.72, 70.70, 70.02, 68.67, 66.52, 50.32, 47.80, 42.65, 36.32, 28.96, 19.74, 19.73.

[0889]

실시예 27: (S)-1-(tert-부틸아미노)-3-((4-모르폴리노-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)프로판-2-일-2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노에이트



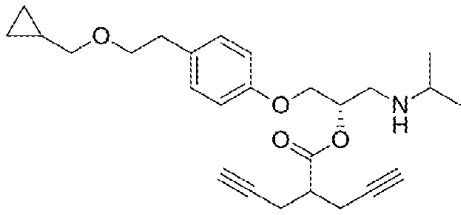
[0890]

[0891]

방법 3에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(25 mL) 중 티몰롤 유리 염기(1.0 g, 3.16 mmol)의 교반 용액에, 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산(0.4317 g, 3.17 mmol), 트리에틸아민(0.89 mL, 0.647 g, 2.02 mmol) 및 BOP-Cl(0.8131 g, 3.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0% - 70% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로 얻었다(0.8145 g, 59% 수율). ESI-MS: m/z 435.3 ([M+H]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40 - 5.25 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 4H), 3.57 - 3.41 (m, 4H), 2.85 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.86, 153.52, 149.93, 80.45, 80.41, 73.09, 70.91, 70.80, 70.25, 66.67, 50.92, 47.98, 43.28, 42.84, 28.89, 20.16, 20.04.

[0892]

실시예 28: (S)-1-(4-(2-(사이클로프로필메톡시)에틸)페녹시)-3-이소프로필아미노)프로판-2-일-2-(prop-2-인-1-일)펜트-4-이노에이트



[0893]

[0894]

방법 3에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(25 mL) 중 베타솔롤(0.971 g, 3.16 mmol)의 교반 용액에, 2-(프로프-2-인-1-일)펜트-4-이노산(0.43 g, 3.17 mmol), 트리에틸아민(0.88 mL, 0.64 g, 2.02 mmol) 및 BOP-Cl(0.804 g, 3.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 조(crude) 잔류물을 경유 중 0% - 50% EtOAc 구배 용출을 사용하여 자동화된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 무색 오일로 얻었다(0.679 g, 50% 수율). ESI-MS: m/z 426.3 (M<sup>+</sup>H).

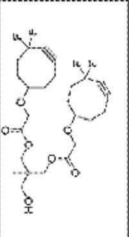
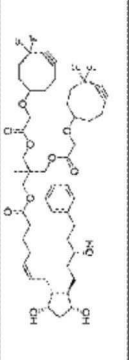
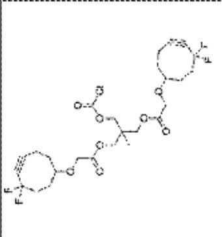
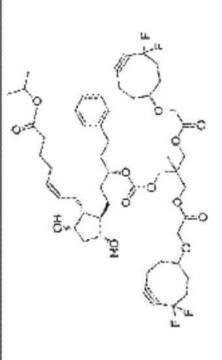
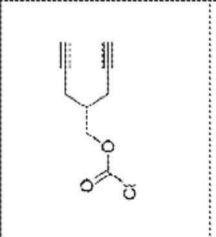
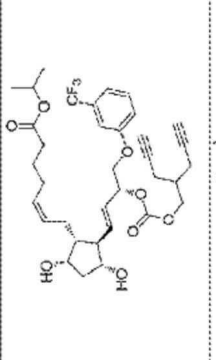
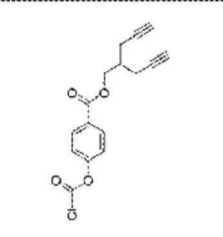
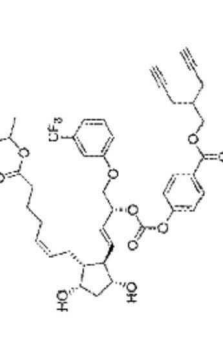
[0895]

기술된 방법을 사용하여 표 4에 나타내는 다음 모노머를 제조할 수 있다.

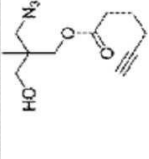
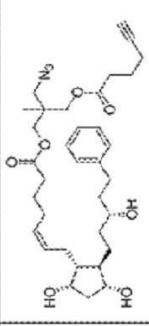
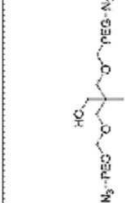
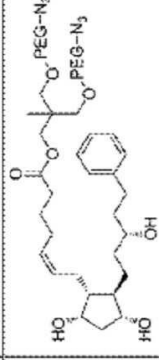
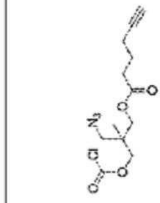
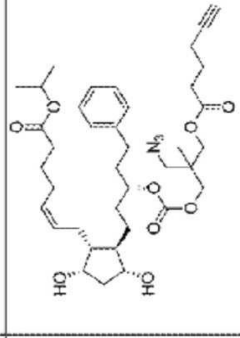
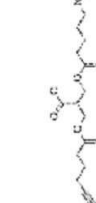
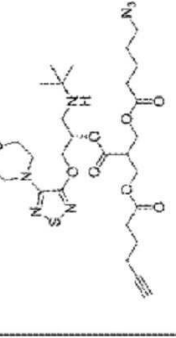
표 4

모노머	생산 방법	알킨/아자이드 전구체	연결	연결 지점	약물	실시에
	방법 5		카보네이트	15-OH	LTP	29
	방법 2		에스테르	1-COOH	LTP	30
	방법 2		카보네이트	15-OH	LTP	31
	방법 2		에스테르	1-COOH	LTP	32

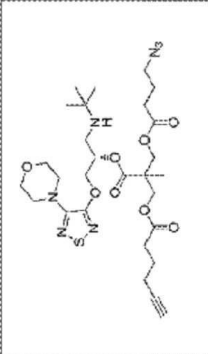
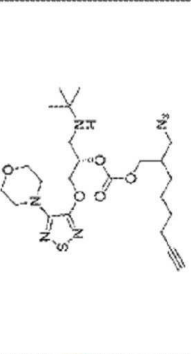
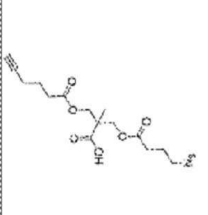
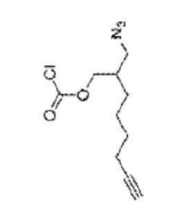
[0896]

33	LTP	1-COOH	에스테르		<b>방법 2</b>	
34	LTP	15-OH	카보네이트		<b>방법 5</b>	
35	TVP	15-OH	카보네이트		<b>방법 5</b>	
36	TVP	15-OH	카보네이트		<b>방법 5</b>	

[0897]

37	LTP	1-COOH	에스테르		<b>방법 2</b>	
38	LTP	1-COOH	에스테르		<b>방법 5</b>	
39	LTP	15-OH	카보네이트		<b>방법 5</b>	
40	TIM	OH	에스테르		<b>방법 3</b>	

[0898]

	
방법 3	실시에 26에 따름
	
에스테르	카보네이트
OH	OH
TIM	TIM
41	42

LTP=라타노포프로스트  
 TVP=트라보프로스트  
 TIM=티몰롤

[0899]

폴리머-생리활성 물질 결합체의 제조

[0900]

코-모노머의 제조

[0901]

코-모노머 방법

[0902]

방법 6: 알코올과 이소시아테이트의 반응

[0903]

무수 용매 중 이소시아네이트 모노머(1 eq.)의 용액에 알코올 유도체(>2 eq.) 및 디부틸틴 디라우레이트(촉매, ~0.05 eq)를 가한다. 반응을 실온에서 아르곤 분위기 하에 24 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 혼합물을 진공 농축하여 원하는 산물을 얻는다.

[0904]

방법 7: 알킬 할라이드, 알킬 토실레이트 또는 알킬 메실레이트의 아지드화

[0905]

무수 DMF 중 알킬 할라이드/토실레이트/메실레이트(1 eq.)의 용액에  $\text{NaN}_3$ (5 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 60°C에서 24 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 생성된 침전을 여과로 제거하고 여액을 진공 농축한다. 생성된 잔류물을 DCM으로 세척하고 여과한 후 진공 농축하여 원하는 산물을 얻는다.

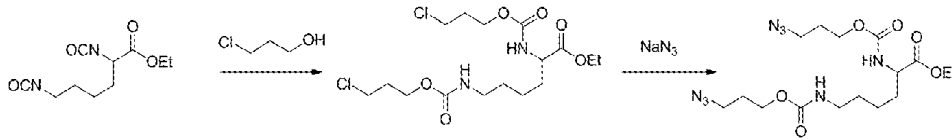
[0906]

방법 8: 산 클로라이드와 알코올 또는 아민의 반응

[0907]

[0908] 무수 용매 중 산 클로라이드(1 eq.)의 용액에 0°C에서 과량의 관련된 알코올 또는 아민( $\geq 2$  eq.), DMAP 및 적절한 아민 염기를 가한다. 용액이 실온으로 서서히 가온되도록 하고 48 시간 동안 또는 반응이 완결될 때까지 교반한다. 조(crude) 반응 혼합물을 세척(0.1 M NaHCO<sub>3</sub>, 다음에 0.1 M HCl), 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압 하에서 농축한다.

[0909] 실시예 43: (S)-에틸 2,6-비스(((3-아지도프로폭시)카보닐)아미노)헥사노에이트의 합성

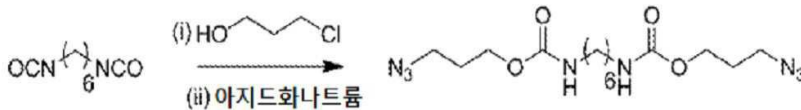


[0910]

[0911] 위의 **방법 6**에 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(10 mL) 중 에틸 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트(ELDI)(1.00 g, 4.42 mmol)와 3-클로로-1-프로판올(1.04 g, 11.1 mmol)을 촉매량의 디부틸틴 디라우레이트의 존재 중에 반응시켜 (S)-에틸 2,6-비스(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)헥사노에이트를 투명한 오일로서 얻었다(1.37 g, 3.30 mmol, 75%).

[0912] **방법 7**에서 개략적으로 기술한 방법에 따라, DMF(20 mL) 중 (S)-에틸 2,6-비스(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)헥사노에이트(1.37 g, 3.31 mmol) 및 NaN<sub>3</sub> (1.07 g, 16.5 mmol)의 용액을 반응시켜 (S)-에틸 2,6-비스(((3-아지도프로폭시)카보닐)아미노)헥사노에이트를 오일로서 얻었다(1.33 g, 3.10 mmol, 94%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.28 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.39-1.72 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 4H), 3.15 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.36 (q, 4H, J = 6.4 Hz), 4.13-4.23 (m, 6H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

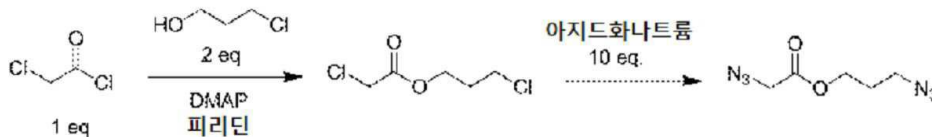
[0913] 실시예 44: 비스(3-아지도프로폭시) 헥산-1,6-디일디카바메이트의 합성



[0914]

[0915] 위의 **방법 6**에 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(20 mL) 중 1,6-디이소시아네이토헥산(HDI)(2.00 g, 11.9 mmol) 및 3-클로로-1-프로판올(4.50 g, 47.5 mmol)을 촉매량의 디부틸틴 디라우레이트의 존재 중에서 반응시켜 비스(3-클로로프로필) 헥산-1,6-디일디카바메이트를 투명한 오일로서 얻었다(4.20 g, 11.8 mmol, 99%). **방법 7**에서 개략적으로 기술한 방법에 따라, DMF(20 mL) 중 비스(3-클로로프로필) 헥산-1,6-디일디카바메이트(4.20 g, 11.8 mmol) 및 NaN<sub>3</sub>의 용액을 반응시켜 비스(3-아지도프로필) 헥산-1,6-디일디카바메이트를 백색 고체로서 얻었다(3.86 g, 10.4 mmol, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.32-1.35 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 4H), 1.85 (p, 4H, 6.8 Hz), 3.14 (q, 4H, J = 6.8 Hz), 3.36 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 4.19 (t, 4H, J = 6.0 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 0.8 Hz).

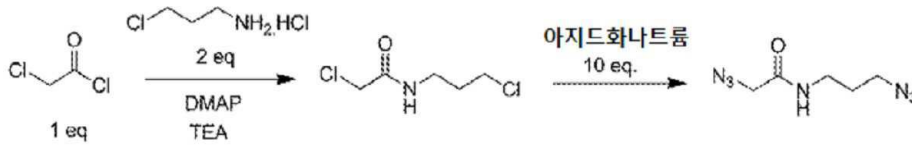
[0916] 실시예 45: 3-아지도프로필 2-아지도아세테이트의 합성



[0917]

[0918] 위의 **방법 8**에서 개략적으로 기술한 방법에 따라, 클로로아세틸 클로라이드(2.00 g, 17.7 mmol)를 DCM(15 mL) 중 3-클로로-1-프로판올(3.35 g, 35.4 mmol), DMAP 및 피리딘(2.10 g, 26.5 mmol)과 반응시켰다. 조(crude) 물질을 벌브-대-벌브(bulb-to-bulb) 증류(65°C/0.5 Mbar)로 정제하여 3-클로로프로필 2-클로로아세테이트를 투명한 오일로서 얻었다(1.10 g, 6.43 mmol, 36%). 위의 **방법 7**에서 개략적으로 기술한 전반적 방법에 따라, DMF(20 mL) 중 3-클로로프로필 2-클로로아세테이트(1.10 g, 6.43 mmol) 및 NaN<sub>3</sub>(4.18 g, 64.3 mmol)의 용액을 반응시켜 원하는 산물인 3-아지도프로필 2-아지도아세테이트를 얻었다.

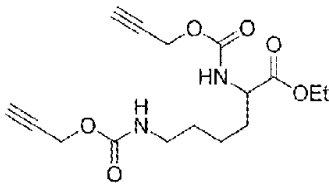
[0919] 실시예 46: 2-아지도-N-(3-아지도프로필)아세트아마이드의 합성



[0920]

[0921] 위의 **방법 8**에서 개략적으로 기술한 방법에 따라, 클로로아세틸 클로라이드(1.00 g, 8.85 mmol)를 DCM(10 mL) 중 3-클로로-1-프로판-1-아민 염산염(2.30 g, 17.7 mmol), DMAP(54.1 mg, 0.443 mmol) 및 트리에틸아민(2.69 g, 26.6 mmol)과 반응시켜 2-클로로-N-(3-클로로프로필)아세트아마이드를 투명한 오일로서 얻었다(0.381 g, 2.24 mmol, 25%). 위의 **방법 7**에서 개략적으로 기술한 전반적 방법에 따라, DMF(10 mL) 중 2-클로로-N-(3-클로로프로필)아세트아마이드(0.381 g, 2.24 mmol) 및 NaN<sub>3</sub>(1.45 g, 22.4 mmol)의 용액을 반응시켜 원하는 산물인 2-아지도-N-(3-아지도프로필)아세트아마이드를 갈색 오일로서 얻었다(0.215 g, 1.17 mmol, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.77 (p, 2H, J = 6.4 Hz), 3.37 (m, 4H), 3.98 (s, 2H).

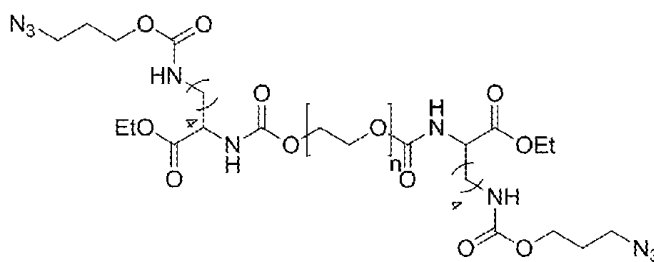
[0922] 실시예 47: (S)-에틸 2,6-비스(((프로프-2-인-1-일옥시)카보닐)아미노)헥사노에이트의 합성



[0923]

[0924] 위의 **방법 6**에 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(10 mL) 중 에틸 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트(ELDI)(1.00 g, 4.42 mmol) 및 프로파길 알코올(0.620 g, 11.0 mmol)를 촉매량의 디부틸틴 디라우레이트의 존재 중에서 반응시켰다. 용액을 산화알루미늄 컬럼을 통과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 (S)-에틸 2,6-비스(((프로프-2-인-1-일옥시)카보닐)아미노)헥사노에이트를 투명한 오일로서 얻었다(1.24 g, 3.66 mmol, 83%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.39-1.83 (m, 6H), 2.45-2.48 (m, 2H), 3.15 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.36 (q, 4H, J = 6.4 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.65-4.68 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz)

[0925] 실시예 48: PEG3000-디리신 디아자이드 코-모노머



[0926]

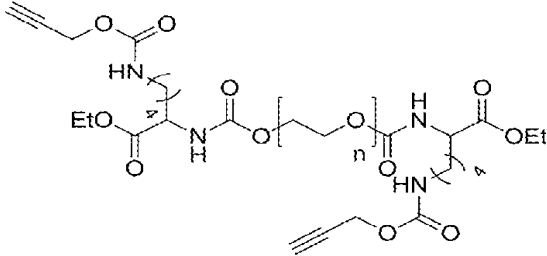
[0927] **방법 6**에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(25 mL) 중 에틸 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트(ELDI)(1.51 g, 6.67 mmol) 및 PEG3000(2.0 g, 0.67 mmol)의 혼합물을 반응시켰다. 조(crude) 물질을 Et<sub>2</sub>O에서 수 회 침전시키고 진공 건조하여 PEG3000-디리신 디카바메이트 중간체 산물을 백색 고체로서 얻었다(1.8 g). <sup>1</sup>H NMR 및 MALDI-TOF 분석은 PEG3000의 양쪽 말단에 ELDI의 정량적 도입을 보여주었다.

[0928] 위의 중간체(0.726 g, 0.210 mmol)를 **방법 6**에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(50 mL) 중 3-클로로프로판올(0.199 g, 2.10 mmol)로 처리하였다. 조(crude) 물질을 Et<sub>2</sub>O에서 수 회 침전시키고 진공 건조하여 PEG3000-디리신 디클로로프로판올 중간체를 백색 고체로서 얻었다(0.710 g). <sup>1</sup>H NMR 및 MALDI-TOF 분석으로 말단 그룹 변경을 확인하였다.

[0929] 위의 디클로로 중간체(0.710 g, 0.223 mmol)를 **방법 7**에 개략적으로 기술한 방법에 따라, DMF(20 mL) 중

NaN<sub>3</sub>(0.31 mg, 4.76 mmol)로 처리하였다. 조(crude) 물질을 Et<sub>2</sub>O에서 수 회 침전시키고 진공 건조하여 PEG3000-디리신 디아자이드 테트라카바메이트 산물을 백색 고체로서 얻었다(0.539 g). <sup>1</sup>H NMR 및 MALDI-TOF 분석으로 말단 그룹 변경을 확인하였다.

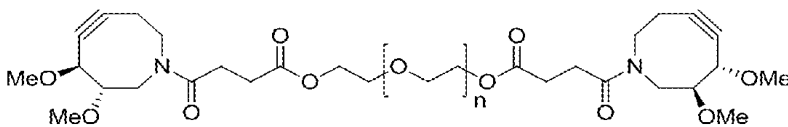
[0930] 실시예 49: PEG3000-디리신 디프로파길 코-모노머의 합성



[0931]

[0932] **방법 6**에 개략적으로 기술한 방법에 따라, 무수 DCM(50 mL) 중 실시예 48에 기술된 PEG3000-디리신 디이소시아네이트 중간체(1.0 g, 0.29 mmol) 및 프로파길 알코올(0.162 g, 2.89 mmol)을 반응시켰다. 조(crude) 물질을 Et<sub>2</sub>O에서 수 회 침전시키고 진공 건조하여 PEG3000-디리신 디프로파길 테트라카바메이트 산물을 백색 고체로서 얻었다(0.486 g). MALDI-TOF 분석으로 말단 그룹 변경을 확인하였다.

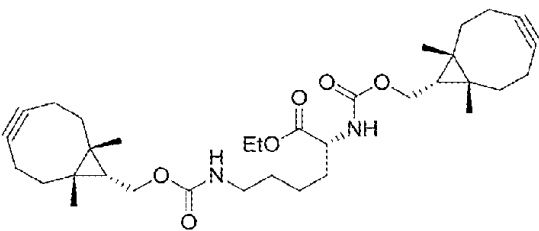
[0933] 실시예 50: 폴리(에틸렌글리콜) 비스(4-((3S,4S)-(3,4-디메톡시)아자사이클로옥트-5-인-1-일)-4-옥소부타노에이트)의 제조



[0934]

[0935] **방법 1a**에 기술된 것과 유사한 방법으로, DCC(2.2 eq)는 DCM 중 프로필렌 글리콜(1 eq), 4-((3S,4S)-(3,4-디메톡시)아자사이클로옥트-5-인-1-일)-4-옥소부타노산(2.5 eq) 및 DMAP (0.1 eq)의 용액으로 첨가될 수 있다. 조(crude) 물질의 침전은 표제 화합물 폴리(에틸렌글리콜) 비스(4-((3S,4S)-(3,4-디메톡시)아자사이클로옥트-5-인-1-일)-4-옥소부타노에이트)를 제공할 수 있다.

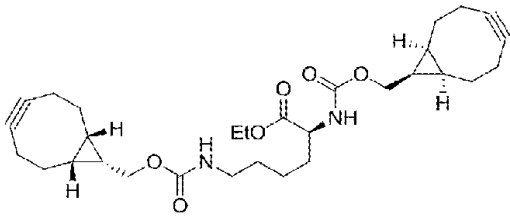
[0936] 실시예 51: (S)-에틸 2,6-비스((((1R,8S,9r)-1,8-디메틸비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메톡시)카보닐)아미노)헥사노에이트의 제조



[0937]

[0938] 무수 DCM 중 (S)-에틸 2,6-디이소시아네이트헥사노에이트(1 eq), ((1R,8S,9r)-1,8-디메틸비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일)메탄올(2.2 eq) 및 디부틸틴 디라우레이트(촉매적, ~0.05 eq.)의 용액을 **방법 6**에 개략적으로 기술한 방법에 따라 반응시킬 수 있다. 용매는 감압 하에서 제거할 수 있고, 조(crude) 물질의 플래시 크로마토그래피는 표제 화합물을 제공할 수 있다.

[0939] 실시예 52: (S)-에틸 2,6-bis((((1R,8S,9s)-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시)카보닐)아미노)헥사노에이트의 제조



[0940]

[0941] 무수 DCM 중 (S)-에틸 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트(1 eq), (1R,8S,9s)-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메탄올(2.2 eq) 및 디부틸틴 디라우레이트(촉매적, ~0.05 eq.)의 용액을 **방법 6**에 개략적으로 기술한 방법에 따라 반응시킬 수 있다. 용매는 감압 하에서 제거할 수 있고, 조(crude) 물질의 플래시 크로마토그래피는 표제 화합물을 제공할 수 있다.

[0942] **폴리머 합성**

[0943] 방법 9: 구리 촉매 작용을 받는 클릭 반응

[0944] (a) 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머로 제조된 폴리머 결합체

[0945] 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.) 및 디아자이드 코-모노머(1 eq.)를 선택된 용매에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 30 분 동안 가스 배출시킨 후 브롬화구리(II)(CuBr<sub>2</sub>)(0.05 mol eq.), PMDETA(0.05 mol eq.) 및 아스코르빈산 나트륨(0.15 mol eq.)을 용액에 첨가한다. 불균질 혼합물을 아르곤 분위기 하 실온에서 24 시간 동안 밤새 격렬하게 교반한다. 다음에, 반응 혼합물을 염기성 알루미늄의 컬럼을 통과시켜 CuBr<sub>2</sub> 촉매를 제거한 다음, 진공 농축하고 과량의 디에틸에테르에서 수 회 침전시켜 원하는 폴리머를 고체로 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.

[0946] (b) 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머로 제조된 폴리머 결합체

[0947] 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.) 및 디아킨 코-모노머(1 eq.)를 선택된 용매에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 30 분 동안 가스 배출시킨 후 브롬화구리(II)(CuBr<sub>2</sub>)(0.05 mol eq.), PMDETA(0.05 mol eq.) 및 아스코르빈산 나트륨(0.15 mol eq.)을 용액에 첨가한다. 불균질 혼합물을 TLC에 의해 표시되는 출발 물질의 완전한 소모시까지 실온에서 밤새 격렬하게 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. DMF로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.

[0948] (c) 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머와 첨가제로 제조된 직쇄 클릭 폴리머 결합체

[0949] 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머와 디아자이드 코-모노머 1 및 코-모노머 2를, 알킨 단위와 아자이드 단위의 수 사이에서 동몰 비율을 유지하면서, 선택된 용매에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 30 분 동안 가스 배출시킨 후 브롬화구리(II)(CuBr<sub>2</sub>)(0.05 mol eq.), PMDETA(0.05 mol eq.) 및 아스코르빈산 나트륨(0.15 mol eq.)을 용액에 첨가한다. 불균질 혼합물을 아르곤 분위기 하 실온에서 24 시간 동안 밤새 교반한다. 다음에, 반응 혼합물을 염기성 알루미늄의 컬럼을 통과시켜 CuBr<sub>2</sub> 촉매를 제거한 다음, 진공 농축하고 과량의 디에틸에테르에서 수 회 침전시켜 원하는 폴리머를 고체로 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 <sup>1</sup>H NMR 및 GPC로 분석한다.

[0950] (d) 알킨-아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머(약물 모노머만)로 제조된 폴리머 결합체

[0951] 알킨-아자이드 생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.)를 선택된 용매에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 30 분 동안 가스 배출시킨 후 브롬화구리(II)(CuBr<sub>2</sub>)(0.05 mol eq.), PMDETA(0.05 mol eq.) 및 아스코르빈산 나트륨(0.15 mol eq.)을 용액에 첨가한다. 불균질 혼합물을 TLC에 의해 표시되는 출발 물질의 완전한 소모시까지 밤새 격렬하게 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. DMF로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.

[0952] (e) 알킨-아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머(및 코-모노머)로 제조된 폴리머 결합체

- [0953] 알킨-아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.) 및 알킨-아자이드 코-모노머(1 eq.)를 선택된 용매에 용해시킨다. 용액을 아르곤으로 30 분 동안 가스 배출시킨 후 브롬화구리(II)(CuBr<sub>2</sub>)(0.05 mol eq.), PMDETA(0.05 mol eq.) 및 아스코르빈산 나트륨(0.15 mol eq.)을 용액에 첨가한다. 불균질 혼합물을 TLC에 의해 표시되는 출발 물질의 완전한 소모시까지 밤새 격렬하게 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. DMF로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.
- [0954] 방법 10: 루테튬-축매의 클릭 반응
- [0955] 폴리머를 포함하는 1,5 이치환된 1,2,3 트리아졸은 Zhang *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (46), pp 15998-15999에 기술된 방법을 사용하여 형성될 수 있다.
- [0956] (a) 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머로 제조된 폴리머 결합체
- [0957] 디아킨-생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.), 디아자이드 코-모노머(1 eq.) 및 Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 선택된 용매(벤젠, THF, DMF 또는 디옥산)에 용해시키고, 반응이 완결될 때까지 60~80°C에서 교반되도록 한다. 반응의 진행을 <sup>1</sup>H NMR 또는 TLC로 모니터링한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. 디에틸에테르로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.
- [0958] (b) 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머로 제조된 폴리머 결합체
- [0959] 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머(1 eq.) 및 디아킨 코-모노머(1 eq.) 및 Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 선택된 용매(벤젠, THF, DMF 또는 디옥산)에 용해시키고, 반응이 완결될 때까지 60~80°C에서 교반되도록 한다. 반응의 진행을 <sup>1</sup>H NMR 또는 TLC로 모니터링한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. 디에틸에테르로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.
- [0960] (c) 아자이드-알킨-생리활성 물질 결합체 모노머로 제조된 폴리머 결합체
- [0961] 아자이드-알킨-생리활성 물질 결합체 모노머 및 Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 선택된 용매(벤젠, THF, DMF 또는 디옥산)에 용해시키고, 반응이 완결될 때까지 60~80°C에서 교반되도록 한다. 반응의 진행을 <sup>1</sup>H NMR 또는 TLC로 모니터링한다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집한다. 디에틸에테르로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻는다. 이 폴리머-생리활성 물질 결합체를 IR, <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 및 GPC로 분석한다.
- [0962] 방법 11: 압력(strain) 촉진된 아자이드 알킨 부가 환화
- [0963] a) 디사이클로알킨-생리활성 물질 결합체 모노머 및 디아자이드 코-모노머로 제조된 폴리머 결합체
- [0964] 디사이클로알킨-생리활성 물질 결합체 모노머 기질 및 디아자이드 모노머 기질은 별개로 용매(CH<sub>3</sub>CN 또는 DMF)에 용해되고 1:1 비율로 혼합될 수 있다. 반응 혼합물은 12 시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 임의의 침전을 수집할 수 있다. DMF 및 디에틸에테르로부터의 침전에 의한 이 산물의 정제 및 세파텍스 LH-20에서의 추가 정제로 표제의 폴리머-생리활성 물질 결합체를 얻을 것이다.
- [0965] b) 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머 및 디아킨(사이클로옥틴)코-모노머로 제조된 폴리머 결합체
- [0966] 디아자이드-생리활성 물질 결합체 모노머 및 디사이클로알킨 코-모노머는 별개로 용매(CH<sub>3</sub>CN 또는 DMF)에 용해되고 방법 12 a)에 기술된 것과 동일한 방법을 사용하여 반응시킬 수 있다.
- [0967] 위의 방법을 사용하여 다음 표 5의 폴리머를 제조하였다.

표 5

표 5: 클리 풀리머의 예

실시에	약물	약물- 모노머 1 (mg)	약물- 모노머 2 (mg)	코-모노머 1 (mg)	코-모노머 2 (mg)	생산 방법 (용매)	특성화
53	LTP	13 (23)	-	ELDN <sub>3</sub> (14.1)		9(a) (DMF)	Mw = 24.5 kDa, PDI = 1.33 고체 (25 mg)
54	LTP	12 (108)	-	ELDN <sub>3</sub> (87.4)		9(a) (DMF)	Mw = 36.5 kDa, PDI = 1.57, 고체 (101.9 mg)
55	LTP	12 (108)	-	ELDN <sub>3</sub> (78.6)	PEG3000 diN <sub>3</sub> (65.5)	9(a) (DMF)	Mw = 36.2 kDa, PDI = 1.61 고체 (137.1 mg)
56	LTP	13 (113)	-	ELDN <sub>3</sub> (69.8)		9(a) (DMF)	Mw = 72.3 kDa, PDI = 2.20 고체 (151 mg)
57	LTP	17 (100)	-	ELDN <sub>3</sub> (72.7)		9(a) (DMF)	Mw = 14.7 kDa, PDI = 1.39 거품 (106 mg)
58	LTP	17 (100)	-	ELDN <sub>3</sub> (65.4)	PEG3000 diN <sub>3</sub> (54.4)	9(b) (DMF)	Mw = 35.5 kDa, PDI = 1.14 고체 (150 mg)

[0968]

59	LTP	13 (150)	-	ELDN <sub>3</sub> (91.9)	9(a) (DMF)	Mw = 71.3kDa, PDI = 2.29 거품 (211 mg)
60	LTP	12 (101.4)	-	ELDN <sub>3</sub> (73.8)	9(b) (DMF)	Mw = 13.9 kDa, PDI = 1.32 거품
61	LTP	12 (100.7)	-	ELDN <sub>3</sub> (40.7)	9(b) (DMF)	Mw = 26.9 kDa, PDI = 1.65 거품
62	LTP	12 (94.8)	-	HDN <sub>3</sub> (71.0)	9(a) (DMF)	Mw = 37.7 kDa, PDI = 1.83 거품
63	LTP	19 (100)	-	ELDN <sub>6</sub> (62.8)	9(a) (DMF)	Mw = 6.85 kDa, PDI = 1.10 고체
64	LTP	14 (88.5)	-	--	9(a) (DMF)	Mw = 13.9 kDa, PDI = 1.32 부드러운 녹색의 점성 고체
65	LTP	17	-	PEG400dIN <sub>3</sub>	9(a)	Mw = 15.5 kDa,

[0969]

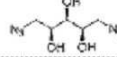
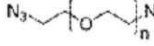
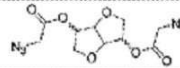
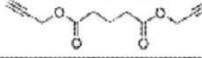
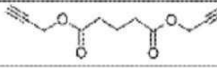
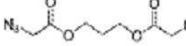
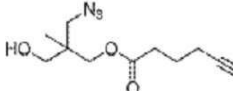
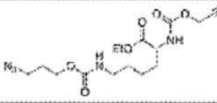
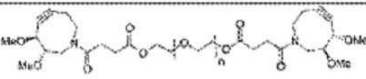
66				(96)				(84.4)	(DMF)	PDI = 1.37 고체
					LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (42.9)	9(a) (DMF)	Mw = 27.4 kDa, PDI = 1.67 고체
67				20 (51.5)	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (57.6)	9(a) (DMF)	Mw = 28.1 kDa, PDI = 1.68 고체
				21 (83.4)	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (51.4)	9(a) (DMF)	Mw = 20.6 kDa, PDI = 1.48 고체
68				18 (78.2)	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (77.8)	9(a) (DMF)	Mw = 18.0 kDa, PDI = 1.42 고체
				13 (52.5)	LTP 및 티몰롤		Tim-O- 카보네이트- 디알킨 26 (37.3)	PEG400diN <sub>3</sub> (61.5)	9(a) (DMF)	Mw = 21.3 kDa, PDI = 1.51 고체
69				13 (82.9)	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (54.7)	9(a) (DMF)	Mw = 21.3 kDa, PDI = 1.52 고체
70				23 (70)	TVP		-	PEG400diN <sub>3</sub> (54.7)	9(a) (DMF)	Mw = 21.3 kDa, PDI = 1.52 고체
71				15	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub>	9(a)	Mw = 21.5 kDa, 고체
72				15	LTP		-	PEG400diN <sub>3</sub>	9(a)	Mw = 21.5 kDa, 고체

[0970]

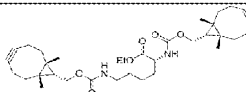
73				(68.2)			(45.2)	(DMF)	PDI = 1.51 고체
74	티몰롤			27 (100)	-	ELDN <sub>3</sub> (98.6)		9(a) (DMF)	Mw = 26.9 kDa, PDI = 1.64
75	LTP			14 (100)	-	ELDN <sub>3</sub> (69.7)		9(a) (DMF)	Mw = 51.3 kDa, PDI = 2.00
76	LTP 및 티몰롤			18 (55.3)	Tim-O-에스테르 -디알킨 27 (32.6)	ELDN <sub>3</sub> (64.3)		9(a) (DMF)	Mw = 9.83 kDa, PDI = 1.15
77	LTP			14 (100)	-	HDN <sub>3</sub> (60.3)		9(a) (DMF)	Mw = 84.1 kDa, PDI = 2.09
77	티몰롤			26 (144)	-	ELDN <sub>3</sub> (124)		9(a) (DMF)	Mw = 36.5kDa, PDI = 1.20 거품

[0971]

[0972] 위의 방법을 사용하여 다음 폴리머도 제조될 수 있다.

실시예	약물	약물- 모노머 결합체	코-모노머 1	코- 모노머 2	생산 방법 (용매)
78	LTP	12		-	9(a) (DMF)
79	LTP	12		-	10(a) (DMF)
80	LTP	18		-	10(a) (DMF)
81	LTP	38		-	9(b) (DMF)
82	LTP	38		-	10(b) (DMF)
83	LTP	12		PEG3000 diN <sub>3</sub>	9(c) (DMF)
84	LTP	37		-	9(e) (DMF)
85	LTP	37	-	-	9(d) (DMF)
86	LTP	37		-	9(e) (DMF)
87	TIM LTP	40	37	-	9(e) (DMF)
88	TVP	22	43	-	9(a) (DMF)
89	TVP	23	43	-	9(a) (DMF)
90	TVP	35	43	-	9(a) (DMF)
91	LTP	33	43	-	11(a) (DMF)
92	LTP	34	43	-	11(a) (DMF)
93	LTP	38		-	11(b) (DMF)

[0973]

94	LTP	31		-	11(b) (DMF)
----	-----	----	---	---	----------------

[0974]

[0975]

약물 방출 방법

[0976]

국제 표준화 기구에 의해 권고되는 지침에 따라 폴리머 샘플에서 생체의 약물 방출을 시험하였다. 샘플을 M 형태로 접은 와이어 메쉬 위에 놓고 등장성 인산염 완충액(IPB) pH 7.4 또는 pH 8.4에 현탁시켜(표 1), 37°C에서 교반하였다. 수용(receptor) 용액의 부분 표본을 약물이 폴리머로부터 고갈될 때까지 예정된 시점에서 수집하였다.

[0977]

부분 표본에서 약물의 양을 UV 검출기가 결합된 역상 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정량하였다. 분석물은 C18 컬럼에서 아세트니트릴 및 인산염 완충액(라타노프로스트:아세트니트릴 및 인산염 완충액 pH 2.5, 라타노프로스트 유리 산:아세트니트릴 및 인산염 완충액 pH 5.0) 또는 아세트니트릴 및 물과 트리에틸아민 및 인산(티몰

물)의 용매 혼합물로 분리하였다. 다양한 폴리머로부터 약물 방출의 속도는 표 6에 나타낸다. 본 발명의 다른 폴리머-약물 결합체도 유사한 방식으로 약물을 방출할 것으로 예상된다.

표 6

폴리머로부터 약물의 방출			
실시에 번호	방출 연구를 위한 완충액 pH	방출 연구	
		약물	속도 [ $\mu\text{g}/10 \text{ mg}/24 \text{ 시간}$ ]
54	7.4	라타노프로스트 유리 산	0.59
	8.4		2.10
55	7.4	라타노프로스트 유리 산	1.91
	8.4		4.91
56	7.4	라타노프로스트 유리 산	0.85
60	7.4	라타노프로스트 유리 산	2.27
61	7.4	라타노프로스트 유리 산	5.05
62	7.4	라타노프로스트 유리 산	1.68
77	7.4	티몰롤	1527
64	7.4	라타노프로스트 유리 산	58.73
	8.4		135.23
67	8.4	라타노프로스트	1.55
70	7.4	라타노프로스트 유리 산	16.48
	8.4		47.51
72	7.4	라타노프로스트 유리 산	36.37

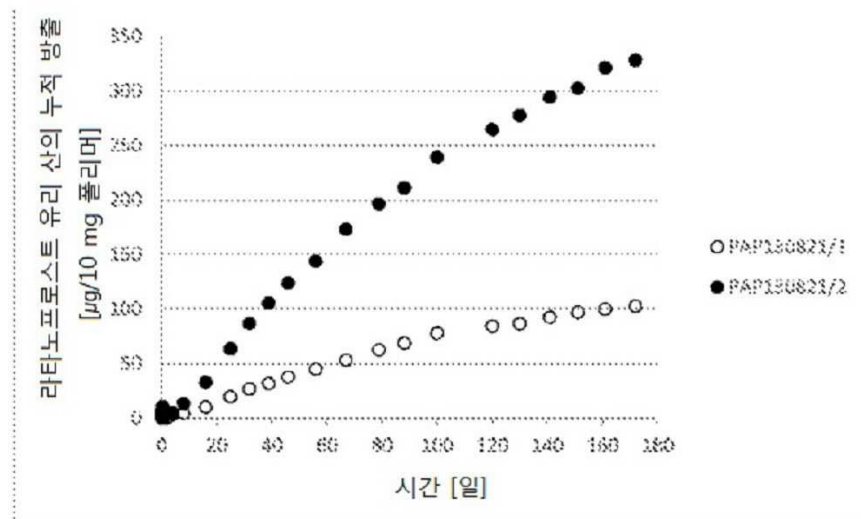
[0979] 본원에 개략적으로 기술된 본 발명의 정수로부터 벗어나지 않으면서 다양한 다른 수정 및/또는 변경이 만들어질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0980] 본 명세서 및 다음의 청구범위를 통하여, 문맥에서 달리 요구하지 않는 한, "포함하다(comprise)"라는 단어, 그리고 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은, 명시된 정수 또는 단계 또는 일군의 정수 또는 단계의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 일군의 정수 또는 단계의 배제를 의미하는 것이 아님이 이해될 것이다.

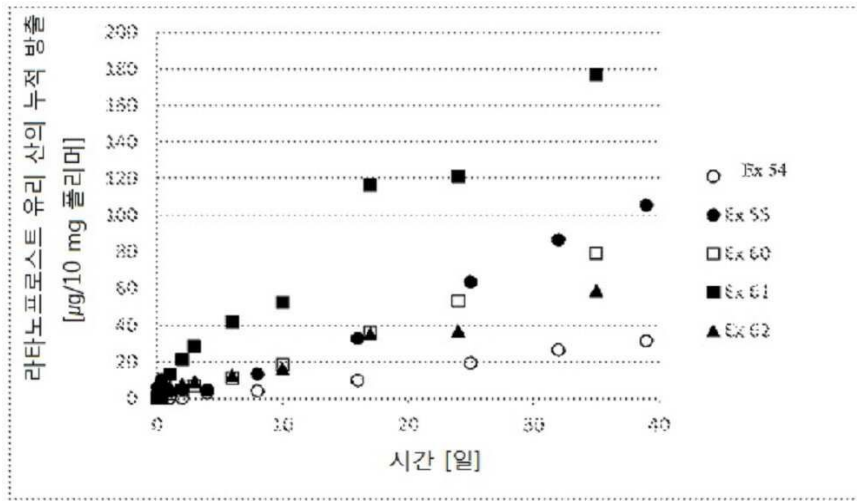
[0981] 본 명세서의 임의의 선행 문헌(또는 이로부터 유래된 정보), 또는 알려진 임의의 사안에 대한 참고는, 이 선행 문헌(또는 이로부터 유래된 정보) 또는 알려진 사안이 본 명세서와 관련된 시도의 분야에서 통상의 일반적 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 시인 또는 임의 형태의 제안으로 받아들여질 수 없다.

도면

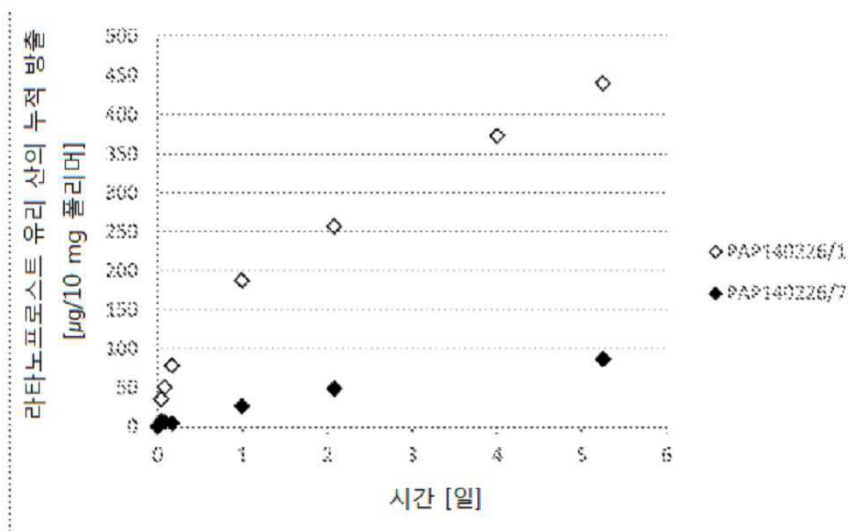
도면1



도면2



도면3



도면4

