(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월28일
(11) 등록번호 10-1680385
(24) 등록일자 2016년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 217/58 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7022518
(22) 출원일자(국제) 2009년04월13일
심사청구일자 2014년04월10일
(85) 번역문제출일자 2010년10월08일
(65) 공개번호 10-2010-0132030
(43) 공개일자 2010년12월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/002285
(87) 국제공개번호 WO 2009/126333
국제공개일자 2009년10월15일
(30) 우선권주장
61/123,929 2008년04월11일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004)*
Journal of Controlled Release (2001)*
Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, Vol. 6, o. 2, pp. 133-139 (1994)
WO2006057868 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
넥타르 테라퓨틱스
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미션 베이 불러바드 455 스위트 100
(72) 발명자
릭스-소티어 제니퍼
미국 35802 앨라배마주 헌츠빌 스모크 라이즈 로드 7917
두아트 프랑코 제이
미국 35806 앨라배마주 헌츠빌 라임 빌리지 드라이브 6244
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **올리고머-아릴옥시-치환된 프로판아민 컨쥬게이트**

(57) 요 약

본 발명은 (특히) 올리고머-아릴옥시-치환된 프로판아민 컨쥬게이트 및 관련 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 컨쥬게이트는, 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 투여될 때, 비컨쥬게이트된 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물을 능가하는 이점을 나타낸다.

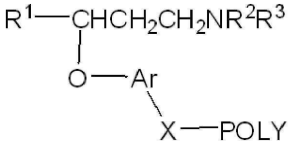
명 세 서

청구범위

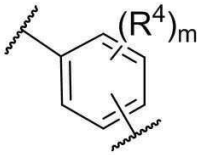
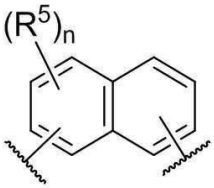
청구항 1

하기의 구조를 갖는 화합물:

[화학식 Ia-C]



[여기서, R^1 은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고;

Ar은  또는  이고;

각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

X는 스페이서 부분(spacer moiety)이고; 및

POLY는 1 내지 30개의 단량체로 이루어진 폴리(에틸렌 옥사이드)임].

청구항 2

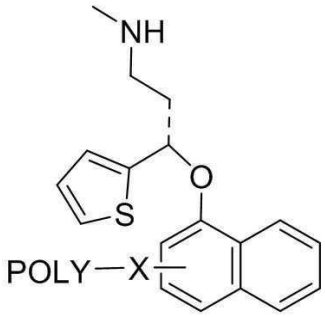
삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



[여기서, X는 스페이서 부분이고; 및

POLY는 1 내지 30개의 단량체로 이루어진 폴리(에틸렌 옥사이드)임].

청구항 5

삭제

청구항 6

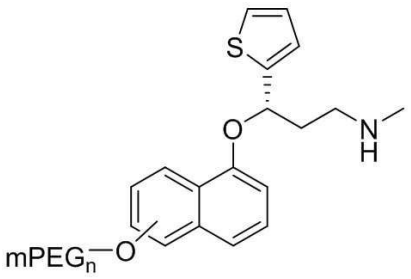
삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제4항에 있어서, 하기의 구조를 갖는 화합물:



[여기서 n은 1 내지 10 의 정수임].

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, POLY는 1 내지 10개의 단량체로 이루어진 폴리(에틸렌 옥사이드)인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, POLY는 알콕시 또는 하이드록시 말단-캐핑된(end-capping) 부분을 포함하는 화합물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항 또는 제4항에 있어서, X 는 에테르 결합인 화합물.

청구항 18

제1항 또는 제4항에 있어서, X 는 에스테르 결합인 화합물.

청구항 19

제 1 항의 화합물, 및 선택적으로, 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 항우울제 및 진통제 활성을 갖는 약학적 조성물.

청구항 20

제 1 항의 화합물을 포함하는, 항우울제 및 진통제 활성을 갖는 약학적 조성물로서, 상기 화합물은 투여형 내에 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 35 U. S. C. §119(e) 하에서 2008년 4월 11일자로 출원된 미국 가출원 제61/123,929호에 대한 우선권의 이득을 주장하며, 이 출원의 개시 내용은 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 (특히) 화학적 개질이 결여된 아릴옥시-치환된 프로판아민을 능가하는 소정의 이점을 갖는 화학적으로 개질된 아릴옥시-치환된 프로판아민을 포함한다. 본 명세서에 개시된 화학적으로 개질된 아릴옥시-치환된 프로판아민은 (특히) 약물 개발, 약물 요법, 생리학, 유기 화학 및 고분자 화학 분야에서의 응용(들)에 관한 것이고/것이거나 응용(들)을 갖는 것이다.

배 경 기 술

[0005] 임상적 우울증(주요 우울 장애(major-depressive disorder) 또는 단극성 우울증(unipolar depression)으로도 불림)은 기분의 지속적인 저하, 일상 활동에 대한 흥미의 상실 및 기쁨을 경험하는 저하된 능력을 특징으로 하는 흔한 정신 장애이다.

[0006] 용어 "우울"은 "기분이 울적할(feel blue)" 때 일시적으로 저하된 기분을 나타내는 데 일반적으로 사용되는 반면, 임상적 우울증은 신체, 기분, 및 사고를 침습하는 심각한 질병이며, 간단히 의지력으로 없애거나 떨쳐버릴 수 없다. 그것은 흔히 개인의 업무, 가정 및 학교 생활, 수면 및 식이 습관, 일반적 건강 및 삶을 즐기는 능력에 영향을 미치는 장애를 일으키는 질환이다. 임상적 우울증의 경과 과정은 매우 다양하다: 우울증은 일생에 한 번 있는 사건일 수 있거나 또는 다발성 재발을 가질 수 있고, 그것은 서서히 나타나거나 또는 갑자기 나타날 수 있고, 수 개월 동안 지속되거나 또는 생애에 걸친 장애가 될 수 있다. 우울증을 갖는 것은 자살의 주요 위험 인자이며; 추가적으로, 우울증을 가진 사람은 다른 원인으로부터의 사망률이 더 높다. 임상적 우울증은 통상적으로 심리 요법, 항우울제, 또는 이들 둘의 조합에 의해 치료된다.

[0007] 신경병증은 말초 신경 또는 신경들의 질환이다. 신경 손상의 4가지 주요 형태는 다발신경병증, 자율신경병증, 단발신경병증, 및 다발성 단신경염이다. 보다 일반적인 형태는 말초 다발신경병증으로, 이는 주로 발 및 다리를 침습한다. 신경병증의 다른 덜 일반적인 형태에는, 예를 들어 장성 신경병증(enteric neuropathy)이 있다.

[0008] 당뇨병(즉, 당뇨병성 신경병증)을 별도로 하고, 신경병증의 일반적인 원인은 대상포진 감염, HIV-AIDS, 독소, 알코올 중독, 만성 외상(예를 들어, 반복 동작 장애) 또는 급성 외상(수술을 포함함), 신경독성 및, 복강 질환과 같은 자가면역 상태이다. 신경병증성 통증은 암에서 잘 보여지는데, 말초 신경에 대한 암의 직접적인 결과(예를 들어, 종양에 의한 압박), 많은 화학치료 약물의 부작용으로서, 그리고 전기 손상의 결과로서이다. 많은 경우에, 신경병증은 "특발성"이며, 이는 원인이 발견되지 않음을 의미한다.

[0009] 신경병증성 통증은 통상적으로 지속성 작열통(steady burning) 및/또는 "찌릿하는 느낌(pins and needles)" 및/또는 "전기 충격" 감각 및/또는 "간질간질함(tickling)"으로 인식된다. 이러한 차이는 "보통의" 통증은 단지 통증 신경만을 자극하지만, 신경통증은 흔히 동일한 부위 내의 통증 및 비통증 (촉각, 온각, 냉각) 감각 신경 둘 모두의 발화(firing)로 이어지며, 이는 척수 및 뇌가 정상적으로 받아들일 것으로 예측되지 않는 신호를 생성한다는 사실로 인한 것이다.

[0010] 신경병증성 통증 및 우울증은 치료하기가 어려울 수 있다. 항우울제가 다수의 응용에 사용(주로 임상적 우울증, 주요 우울 장애(MDD), 신경병증성 통증, 야뇨증, 및 ADHD의 치료에 적응)되고 있지만, 그들은 또한 두통(편두통을 포함함), 불안, 불면증, 금연, 신경성 거식증, 과민성 신경 증후군, 기면증, 병적인 울음 또는 웃음, 지속적인 딸꾹질, 간질성 방광염, 및 시구아테라 중독, 스트레스성 요실금, 섬유근육통, 및 정신분열증의 보조제로서도 성공적으로 사용되어 왔다.

[0011] 일반적으로 많은 항우울제는 신경 세포에 의해 신경전달물질인 노르에피네프린, 도파민, 및/또는 세로토닌의 재흡수를 저해함으로써 작용하는 것으로 여겨진다. 항우울제는 또한 무스카린성 및 히스타민 H1 수용체에 대하여 다양한 정도로 친화성을 가질 수 있다. 노르에피네프린 및 도파민이 일반적으로 자극 신경전달물질로 여겨지지만, 많은 항우울제가 또한 H1 히스타민의 효과를 증가시키고, 따라서 진정 효과를 가질 수 있다.

[0012] 항우울제의 유용성은 악몽, 졸림, 몽롱, 감소된 위장 운동성 및 분비, 고열, 및 구내건조와 같은 중추 신경계에 대한 잠재적인 부작용에 의해 제한되어 왔다. 결과로서, 항우울제에 의한 약물 요법은 이들 부작용 및/또는 항우울제의 사용과 관련된 다른 부작용이 감소될 수 있다면 개선될 것이다. 따라서, 그러한 특성을 갖는 신규한 화합물의 개발에 대한 충족되지 않은 큰 필요성이 있다.

[0013] 본 발명은 당업계의 이들 및 다른 필요성에 대처하고자 한다.

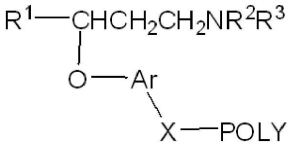
발명의 내용

과제의 해결 수단

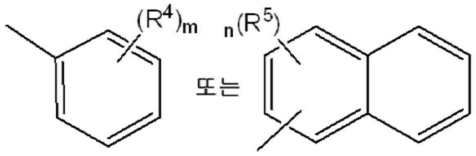
[0014] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기를 포함한다.

[0015] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0016] [화학식 Ia-C]

[0017] 

[0018] 여기서, R^1 은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고; Ar은

[0019]  이고;

[0020] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0021] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0022] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

[0023] m은 0, 1 또는 2이고;

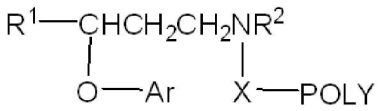
[0024] n은 0 또는 1이고;

[0025] X는 스페이서 부분(spacer moiety)이고; 및

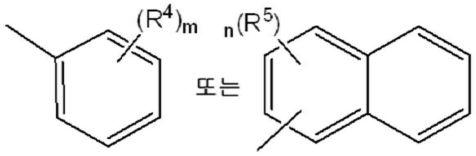
[0026] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

[0027] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0028] [화학식 Ib-C]

[0029] 

[0030] 여기서, R^1은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고; Ar은

[0031]  이고;

[0032] R^2는 수소 또는 메틸이고;

[0033] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0034] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

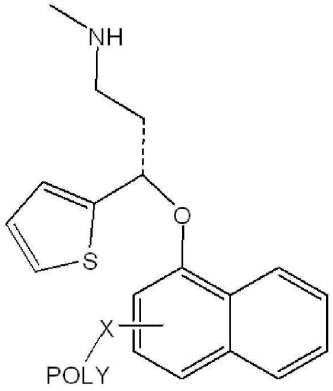
[0035] m은 0, 1 또는 2이고;

[0036] n은 0 또는 1이고;

[0037] X는 스페이서 부분이고; 및

[0038] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

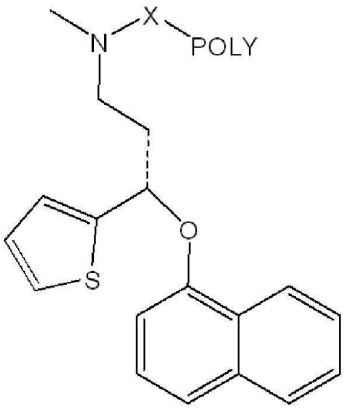
[0039] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0040] 

[0041] 여기서, X는 스페이서 부분이고; 및

[0042] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

[0043] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0044] 

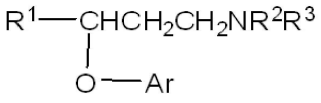
[0045] [여기서, X는 스페이서 부분이고; 및

[0046] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

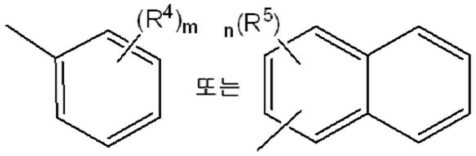
[0047] "아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기"는 하나 이상의 수용성이고 비펩티드성인 올리고머를 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착시키는 역할을 하는 하나 이상의 결합의 존재에 의해 변경된 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물의 구조를 갖는 화합물이다.

[0048] 이에 관하여, 항우울제 또는 진통제 활성을 갖는 임의의 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물이 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분으로서 사용될 수 있다. 예시적인 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분은 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 갖는다:

[0049] [화학식 I]

[0050] 

[0051] 여기서, R^1은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고; Ar은

[0052] 

이고;

[0053] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

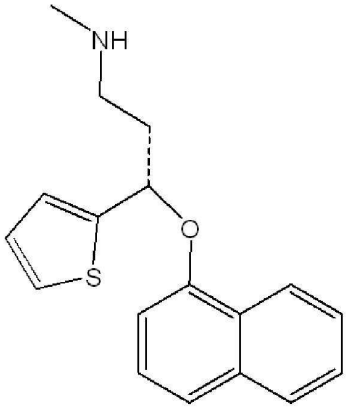
[0054] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0055] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

[0056] m은 0, 1 또는 2이고; 및

[0057] n은 0 또는 1이다.

[0058] 또한, 예시적인 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 갖는다:

[0059] 

.

[0060] 예시적인 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물은 또한 (+)-(*S*)-*N*-메틸-3-(나프탈렌-1-일옥시)-3-(티오펜-2-일)프로판-1-아민을 포함한다.

[0061] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기를 포함하는 화합물, 및 선택적으로, 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0062] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 투여형이 제공되며, 상기 투여형은 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기를 포함하는 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 투여형 내에 존재한다.

[0063] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 방법이 제공되며, 상기 방법은 수용성이고 비펩티드성인 올리고머를 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분에 공유 부착시키는 것을 포함한다.

[0064] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 방법이 제공되며, 상기 방법은 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기를 포함하는 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0065] 본 컨쥬게이트, 조성물, 방법 등의 추가의 실시 형태가 하기의 설명, 실시예, 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다. 상기 및 하기의 설명으로부터 이해될 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 설명된 각각의 모든 특징부, 및 그러한 특징부들의 둘 이상의 각각의 모든 조합은 그러한 조합 내에 포함된 특징부들이 상호 일관성이 있다면, 본 발명의 범주 내에 포함된다. 추가적으로, 임의의 특징부 또는 특징부들의 조합이 본 발명의 임의의 실시 형태로부터 구체적으로 배제될 수 있다. 본 발명의 추가의 태양 및 이점이 하기의 설명 및 특허청구범위에 기재되며, 이는 특히 첨부된 실시예 및 도면과 함께 고려될 때이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 본 명세서에 사용될 때, 단수형("a," "an," 및 "the")은 그 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다.

[0067] 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기의 용어가 후술되는 정의에 따라 사용될 것이다.

[0068] "수용성이며 비펩티드성인 올리고머"는 실온의 물에서 적어도 35%(중량 기준)의 용해성, 바람직하게는 70%(중량 기준) 초과, 그리고 더 바람직하게는 95%(중량 기준) 초과의 용해성을 나타내는 올리고머를 나타낸다. 전형적으로, "수용성" 올리고머의 여과되지 않은 수성 제제는 여과 후 동일한 용액에 의해 전달된 광의 양의 적어도 75%, 더 바람직하게는 적어도 95%를 전달한다. 그러나, 수용성 올리고머는 물에서 적어도 95%(중량 기준)의 용해성을 나타내거나 또는 물에 완전히 용해되는 것이 가장 바람직하다. "비펩티드성"인 것에 관해서는, 올리고머는 그것이 35%(중량 기준) 미만의 아미노산 잔기를 가질 때 비펩티드성이다.

[0069] 용어 "단량체", "단량체 하위단위(monomeric subunit)" 및 "단량체 단위(monomeric unit)"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 중합체 또는 올리고머의 기본 구조 단위 중 하나를 지칭한다. 단일 올리고머(homo-oligomer)의 경우, 단일 반복 구조 단위가 올리고머를 형성한다. 공올리고머(co-oligomer)의 경우, 둘 이상의 구조 단위가 (패턴으로 또는 랜덤하게) 반복되어 올리고머를 형성한다. 본 발명에 관련하여 사용되는 바람직한 올리고머는 단일 올리고머이다. 전형적으로, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머는, 연속적으로 부착되어 단량체 사슬을 형성하는 하나 이상의 단량체를 포함한다. 이러한 올리고머는 단일 단량체 유형으로부터 형성될 수 있거나(즉, 단일 올리고머임), 또는 2가지 또는 3가지의 단량체 유형으로부터 형성될 수 있다(즉, 공올리고머임).

[0070] "올리고머"는 약 1 내지 약 30개의 단량체를 갖는 분자이다. 본 발명에 사용되는 특정 올리고머는 하기에 보다 상세히 설명될, 선형, 분지형, 또는 포크형(forked)과 같은 다양한 기하형상을 갖는 것들을 포함한다.

[0071] 본 명세서에 사용될 때, "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것으로 의미된다. 달리 지시되지 않는 한, "PEG 올리고머" 또는 올리고에틸렌 글리콜은 사실상 모든 (바람직하게는 모든) 단량체 하위단위가 에틸렌 옥사이드 하위단위인 것이지만, 이 올리고머는, 예를 들어 컨쥬게이션을 위하여, 구별되는 말단 캐핑 부분 또는 작용기를 함유할 수 있다. 본 발명에 사용되는 PEG 올리고머는, 예를 들어 합성 변환 동안 말단 산소(들)가 치환되어 있는지의 여부에 따라 2개의 하기 구조 중 하나를 포함할 것이다: "$-(CH_2CH_2O)_n-$" 또는 "$-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$". 상기에 언급된 바와 같이, PEG 올리고머에 있어서, 변수(n)는 약 1 내지 30의 범위이며, 전체 PEG의 말단기 및 구조는 변할 수 있다. PEG가, 예를 들어 소분자 약물에의 결합을 위하여 작용기 A를 추가로 포함할 때, 이러한 작용기는 PEG 올리고머에 공유 부착될 때 (i) 산소-산소 결합(-O-O-, 퍼옥사이드 결합), 또는 (ii) 질소-산소 결합(N-O, O-N)의 형성으로 이어지지 않는다.

[0072] 용어 "말단-캐핑된" 또는 "종단적으로 캐핑된"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되어 말단-캐핑된 부분을 갖는 중합체의 말단 또는 종점을 지칭한다. 반드시는 아니지만 전형적으로, 말단-캐핑된 부분은 하이드록시 또는 C_{1-20} 알콕시 기를 포함한다. 따라서, 말단-캐핑된 부분의 예는 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시 및 벤질옥시)뿐만 아니라 아릴, 헤테로아릴, 사이클로, 헤테로사이클로 등도 포함한다. 추가적으로, 이들 각각의 포화, 불포화, 치환 및 비치환된 형태가 고려된다. 더욱이, 말단-캐핑된 기는 또한 실란일 수 있다. 말단-캐핑된 기는 또한 유리하게는 검출가능한 표지(label)를 포함할 수 있다. 중합체가 검출가능한 표지를 포함하는 말단-캐핑된 기를 가질 때, 적합한 검출기를 사용함으로써 중합체의 양 또는 위치 및/또는 중합체가 커플링되어 있는 관심있는 부분(예를 들어, 활성제)이 측정될 수 있다. 그러한 표지는 제한 없이, 형광제(fluorescer), 화학발광제(chemicluminescer), 효소 표지화에 사용되는 부분, 비색분석 부분(예를 들어, 염료), 금속 이온, 방사성 부분 등을 포함한다. 적합한 검출기는 광도계, 필름, 분광계 등을 포함한다. 추가로, 말단-캐핑 기는 표적 부분을 포함할 수 있다.

[0073] 용어 "표적 부분"은 본 명세서에서 본 발명의 컨쥬게이트가 표적 부위에 국재되도록 도와주는, 예를 들어 세포에 들어가도록 도와주거나, 또는 수용체와 결합하도록 도와주는 분자 구조를 지칭하기 위해서 사용된다. 바람직하게는, 표적 부분은 비타민, 항체, 항원, 수용체, DNA, RNA, 시알릴(sialyl) 루이스 X 항원, 히알루론산, 당, 세포 특이적 레틴, 스테로이드 또는 스테로이드 유도체, RGD 펩티드, 세포 표면 수용체를 위한 리간드, 혈청 성분, 또는 다양한 세포내 또는 세포외 수용체로 향하는 조합 분자(combinatorial molecule)의 것을 포함한다. 표적 부분은 또한 지질 또는 인지질을 포함할 수 있다. 예시적인 인지질은 제한 없이, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 및 포스파티딜에탄올아민을 포함한다. 이들 지질은 미셀 또

는 리포솜 등의 형태일 수 있다. 표적 부분은 추가로 검출가능한 표지를 포함할 수 있거나, 또는 대안적으로 검출가능한 표지가 표적 부분으로서의 역할을 할 수 있다. 컨쥬케이트가 검출가능한 표지를 포함하는 표적 기(targeting group)를 가질 때, 적합한 검출기를 사용하여 중합체 및/또는 중합체가 커플링되어 있는 부분(예를 들어, 활성제)의 양 및/또는 분포/위치가 측정될 수 있다. 그러한 표지는 제한 없이, 형광제, 화학발광제, 효소 표지화에 사용되는 부분, 비색분석 부분(예를 들어, 염료), 금속 이온, 방사성 부분, 금 입자, 및 양자 도트 등을 포함한다.

[0074] 올리고머의 기하형상 또는 전체 구조와 관련하여 "분지형"은 분지점(branch point)으로부터 연장되는 둘 이상의 중합체 "팔(arm)"을 갖는 올리고머를 지칭한다.

[0075] 올리고머의 기하형상 또는 전체 구조와 관련하여 "포크형"은 분지점으로부터 연장되는 둘 이상의 작용기(그러나 전형적으로는 하나 이상의 원자)를 갖는 올리고머를 지칭한다.

[0076] "분지점"은 올리고머가 선형 구조로부터 분지하거나 갈라져(fork) 하나 이상의 추가의 팔로 되는, 하나 이상의 원자를 포함하는 분기점(bifurcation point)을 지칭한다.

[0077] 용어 "반응성" 또는 "활성화된"은 유기 합성의 종래의 조건 하에서 용이하게 또는 현실적인 속도로 반응하는 작용기를 지칭한다. 이는 반응하지 않거나 또는 반응하기 위해서 강한 촉매 또는 비현실적인 반응 조건을 필요로 하는 기(즉, "비반응성" 또는 "불활성" 기)와 대조적이다.

[0078] 반응 혼합물 내의 분자 상에 존재하는 작용기와 관련하여 "용이하게 반응하지 않는"은 반응 혼합물에서 원하는 반응을 생성하기에 효과적인 조건 하에서 그 기가 대체로 온전하게 유지됨을 나타낸다.

[0079] "보호기"는 소정의 반응 조건 하에서 분자 내의 특정한 화학적으로 반응성인 작용기의 반응을 방지하거나 차단하는 부분이다. 이 보호기는 보호되는 화학적으로 반응성인 기의 유형뿐만 아니라 이용되는 반응 조건 및 분자 내의 추가의 반응성 기 또는 보호기의 존재에 따라서도 달라질 수 있다. 보호될 수 있는 작용기는, 예로서, 카르복실산 기, 아미노 기, 하이드록실 기, 티올 기, 카르보닐 기 등을 포함한다. 카르복실산의 대표적인 보호기는 에스테르(예를 들어, *p*-메톡시벤질 에스테르), 아미드 및 히드라지드를 포함하고; 아미노 기에 대해서는, 카르바메이트(예를 들어, *tert*-부톡시카르보닐) 및 아미드를; 하이드록실 기에 대해서는, 에테르 및 에스테르를; 티올 기에 대해서는, 티오에테르 및 티오에스테르를; 카르보닐 기에 대해서는, 아세탈 및 케탈 등을 포함한다. 그러한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[T.W. Greene and G.M. Wuts, *Protecting Group in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999] 및 거기에 인용된 참조문헌에 개시되어 있다.

[0080] "보호된 형태"의 작용기는 보호기를 갖는 작용기를 지칭한다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "작용기" 또는 그의 임의의 동의어는 그의 보호된 형태를 포함한다.

[0081] "생리학적으로 절단가능한" 또는 "가수분해성" 또는 "분해가능한" 결합은 생리학적 조건 하에서 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 상대적으로 불안정한 결합이다. 물에서 가수분해되려는 결합의 경향은 2개의 중심 원자를 접속시키는 결합의 일반적 유형뿐만 이들 중심 원자에 부착된 치환기에도 좌우될 수 있다. 적절한 가수분해적으로 불안정하거나 약한 결합은 카르복실세이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 티오에스테르, 및 카르보네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0082] "효소적으로 분해가능한 결합"은 하나 이상의 효소에 의해 분해에 처해지게 되는 결합을 의미한다.

[0083] "안정한" 결합(linkage 또는 bond)은 생리학적 조건 하에서 임의의 연장된 시간에 걸쳐 상당한 정도로 물에 사실상 안정한, 즉 가수분해를 겪지 않는 화학 결합을 지칭한다. 가수분해적으로 안정한 결합의 예는 하기의 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 탄소-탄소 결합(예를 들어, 지방족 사슬 내의), 에테르, 아미드, 우레탄, 아민 등. 일반적으로, 안정한 결합은 생리학적 조건 하에서 하루당 약 1 내지 2% 미만의 가수분해 속도를 나타내는 것이다. 대표적인 화학 결합의 가수분해 속도는 대부분의 표준 화학 교재에서 찾아볼 수 있다.

[0084] "사실상" 또는 "본질적으로"는 거의 전적으로 또는 완전히, 예를 들어 95% 이상, 더 바람직하게는 97% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 98% 이상, 더욱 더 바람직하게는 99% 이상, 더 훨씬 더 바람직하게는 99.9% 이상을 의미하며, 어떤 주어진 양의 99.99% 이상이 가장 바람직하다.

[0085] "단분산"은 조성물 내의 올리고머의 사실상 전부가 크로마토그래피 또는 질량 분석법에 의해 측정될 때, 명확한 단일 분자량 및 규정된 수의 단량체를 갖는 올리고머 조성물을 지칭한다. 단분산 올리고머 조성물은 어떤 의미에서 순수하며, 즉 큰 분포라기보다는 오히려 단량체의 (정수로서의) 단일하고 규정가능한 수를 갖는다. 단분산

올리고머 조성물은 MW/Mn 값이 1.0005 이하, 그리고 더 바람직하게는, MW/Mn 값이 1.0000이다. 더 나아가, 단분산 컨쥬케이트로 구성된 조성물은 조성물 내의 모든 컨쥬게이트의 사실상 모든 올리고머가 큰 분포라기보다는 오히려 단량체의 (정수로서의) 단일하고 규정가능한 수를 가지며, 올리고머가 치료학적 부분에 부착되지 않았다면, MW/Mn 값이 1.0005, 그리고 더 바람직하게는 MW/Mn 값이 1.0000이 될 것임을 의미한다. 그러나, 단분산 컨쥬게이트로 구성된 조성물은 용매, 시약, 또는 부형제와 같은 하나 이상의 비컨쥬게이트 물질을 포함할 수 있다.

[0086] 올리고머 조성물과 관련하여 "이봉성(bimodal)"은 조성물 내의 사실상 모든 올리고머가 큰 분포라기보다는 오히려 단량체의 (정수로서의) 2개의 규정가능하고 상이한 수 중 하나를 가지며, 그의 분자량 분포가 수분율(number fraction) 대 분자량으로서 플롯될 때, 2개의 분리된 식별가능한 피크로서 나타나는 올리고머 조성물을 지칭한다. 바람직하게는, 본 명세서에 개시된 이봉성 올리고머 조성물의 경우, 각각의 피크는 그의 평균 주위에서 일반적으로 대칭이지만, 2개의 피크의 크기는 상이할 수 있다. 이상적으로는, 이봉성 분포 내의 각각의 피크의 다분산 지수 Mw/Mn은, 1.01 이하, 더 바람직하게는 1.001 이하, 그리고 더욱 더 바람직하게는 1.0005 이하, 그리고 가장 바람직하게는 MW/Mn 값은 1.0000이다. 더 나아가, 이봉성 컨쥬케이트로 구성된 조성물은 조성물 내의 모든 컨쥬게이트의 사실상 모든 올리고머가 큰 분포라기보다는 오히려 단량체의 (정수로서의) 2개의 규정가능하고 상이한 수 중 하나를 가지며, 올리고머가 치료학적 부분에 부착되지 않았다면, MW/Mn 값이 1.01 이하, 더 바람직하게는 1.001 이하, 그리고 더욱 더 바람직하게는 1.0005 이하, 그리고 가장 바람직하게는 MW/Mn 값이 1.0000이 될 것임을 의미한다. 그러나, 이봉성 컨쥬게이트로 이루어진 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 비컨쥬게이트 물질을 포함할 수 있다.

[0087] "아릴옥시-치환된 프로판아민 부분"은, 전형적으로 분자량이 약 1000 달톤 미만(및 전형적으로는 500 달톤 미만)이고 아릴옥시-치환된 프로판아민 활성으로서 어느 정도의 활성을 갖는 유기, 무기, 또는 유기금속 화합물을 지칭한다.

[0088] "생체막"은 적어도 약간의 외래 실체 또는 아니면 바람직하지 않은 물질에 대한 장벽으로서의 역할을 하는 세포 또는 조직으로 만들어진 임의의 막이다. 본 명세서에 사용될 때, "생체막"은 생리학적 보호 장벽과 관련된 막들을 포함하며, 이러한 막은, 예를 들어 혈액-뇌 장벽(BBB); 혈액-뇌척수액 장벽; 혈액-태반 장벽; 혈액-젖 장벽; 혈액-고환 장벽; 및 질점막, 요도 점막, 항문 점막, 볼점막, 설하 점막, 및 직장 점막을 포함한 점막 장벽을 포함한다. 그 내용이 달리 명백히 지시하지 않는 한, 용어 "생체막"은 중간 위장관(예를 들어, 위 및 소장)과 관련된 막들은 포함하지 않는다.

[0089] "생체막 횡단율(crossing rate)"은 혈액-뇌 장벽("BBB")과 같은 생체막을 횡단하는 화합물의 능력의 척도를 제공한다. 임의의 주어진 생체막을 횡단하는 분자의 수송을 평가하기 위해서 다양한 방법이 사용될 수 있다. 임의의 주어진 생체 장벽(예를 들어, 혈액-뇌척수액 장벽, 혈액-태반 장벽, 혈액-젖 장벽, 장관 장벽 등)과 관련된 생체막 횡단율을 평가하는 방법은 알려져 있으며, 본 명세서 및/또는 관련 문헌에 기재되어 있고/있거나 당업자에 의해 측정될 수 있다.

[0090] "대사작용의 감소된 속도"는 수용성 올리고머에 부착되지 않은 소분자 약물(즉, 소분자 약물 그 자체) 또는 참조 표준 물질의 대사작용의 속도와 비교하여 수용성 올리고머-소분자 약물 컨쥬게이트의 대사작용의 속도의 측정가능한 감소를 지칭한다. "대사작용의 감소된 초회 통과 속도"의 특별한 경우에, 소분자 약물(또는 참조 표준 물질) 및 상응하는 컨쥬게이트가 경구 투여되는 것을 제외하고는, 동일한 "대사작용의 감소된 속도"가 필요하다. 경구 투여되는 약물은 위장관으로부터 문맥 순환으로 흡수되고, 전신 순환에 도달하기 전에 간으로 통과할 수 있다. 간은 약물 대사작용 또는 생체내 변환의 주요 부위이기 때문에, 상당량의 약물이 그것이 전신 순환에 도달하기도 전에 대사될 수 있다. 초회 통과 대사작용의 정도, 및 따라서 임의의 그의 감소는 다수의 상이한 접근법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 지정된 시간 간격으로 동물 혈액 샘플이 수집될 수 있으며, 대사 산물 수준에 대하여 액체 크로마토그래피/질량 분석법에 의해 혈장 및 혈청이 분석될 수 있다. 초회 통과 대사작용 및 다른 대사 과정과 관련된 "대사작용의 감소된 속도"를 측정하기 위한 다른 기술이 알려져 있으며, 본 명세서 및/또는 관련 문헌에 개시되어 있고/있거나 당업자에 의해 측정될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 컨쥬게이트는 하기의 값 중 적어도 하나를 만족하는 대사작용 감소의 감소된 속도를 제공할 수 있다: 적어도 약 30%; 적어도 약 40%; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%; 적어도 약 70%; 적어도 약 80%; 및 적어도 약 90%. "경구로 생체이용가능한(orally bioavailable)" 화합물(예를 들어, 소분자 약물 또는 그의 컨쥬게이트)은 바람직하게는 경구 투여될 때 25% 초과, 그리고 바람직하게는 70% 초과의 생체이용률을 갖는 것이며, 여기서 화합물의 생체이용률은 대사되지 않은 형태로 전신 순환에 도달되는 투여된 약물의 부분이다.

[0091] "알킬"은 길이로 1 내지 20개의 원자 범위의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 그러한 탄화수소 사슬은 반드시는 아니지만 바람직하게는 포화되며, 분지형 또는 직쇄일 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 2-에틸프로필, 3-메틸펜틸, 등을 포함한다. 본 명세서에 사용될 때, "알킬"은 3개 이상의 탄소 원자가 언급될 때 사이클로알킬을 포함한다. "알케닐" 기는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 20개의 탄소 원자의 알킬이다.

[0092] 용어 "치환된 알킬" 또는 "치환된 C_{q-r} 알킬"(여기서, q 및 r은 알킬 기에 포함된 탄소 원자수의 범위를 나타내는 정수임)은 1, 2 또는 3개의 할로(예를 들어, F, Cl, Br, I), 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-7} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 아실옥시, C_{3-7} 복소환식, 아미노, 페녹시, 니트로, 카르복시, 아실, 시아노로 치환된 상기 알킬 기를 나타낸다. 치환된 알킬 기는 동일하거나 상이한 치환기로 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0093] "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 기를 지칭하며, 메틸, 에틸, n-부틸, i-부틸, t-부틸에 의해 예시되는 바와 같이, 직쇄 또는 분지형일 수 있다. "저급 알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소 원자의 저급 알킬 기를 지칭한다.

[0094] "비방해 치환기"는 분자 내에 존재할 때, 분자 내에 포함된 다른 작용기와 전형적으로 비반응성인 기들이다.

[0095] "알콕시"는 -O-R 기를 지칭하며, 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 C_1-C_{20} 알킬(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 등), 바람직하게는 C_1-C_7이다.

[0096] "약제학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 환자에게 상당한 유해 독성학적 효과를 야기시키지 않는 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 성분을 지칭한다.

[0097] 용어 "아릴"은 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 기를 의미한다. 아릴 기는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 페난트레닐, 나프탈레닐 등을 포함한다. "치환된 페닐" 및 "치환된 아릴"은 할로(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예를 들어, C_{1-6} 알킬), 알콕시(예를 들어, C_{1-6} 알콕시), 벤질옥시, 카르복시, 아릴 등으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개(예를 들어, 1 내지 2개, 1 내지 3개 또는 1 내지 4개의 치환기)로 치환된 페닐 기 및 아릴 기를 각각 나타낸다.

[0098] 화학 부분은 본 명세서 전체에 걸쳐 주로 1가 화학 부분(예를 들어, 알킬, 아릴 등)으로서 정의되고 지칭된다. 그럼에도 불구하고, 그러한 용어는 또한 당업자에게 분명한 적절한 구조적 상황 하에서 상응하는 다가 부분을 전하는 데에도 사용된다. 예를 들어, "알킬" 부분은 일반적으로 1가 라디칼(예를 들어, CH_3-CH_2-)을 지칭하지만, 소정의 상황에서는, 2가 결합 부분이 "알킬"일 수 있으며, 이 경우에 당업자는 이 알킬이 2가 라디칼(예를 들어, -CH_2-CH_2-)이라는 것을 이해할 것이며, 이는 용어 "알킬렌"과 등가이다. (유사하게, 2가 부분이 필요하고 "아릴"인 것으로서 언급되는 상황에서, 당업자는 용어 "아릴"이 상응하는 다가 부분인 아릴렌을 지칭한다는 것을 이해할 것이다.) 모든 원자는 결합 형성을 위하여 그의 정상 원자가수(즉, H에 대해서는 1, 탄소에 대해서는 4, N에 대해서는 3, O에 대해서는 2, 및 S에 대해서는, S의 산화 상태에 따라 2, 4, 또는 6)를 갖는 것으로 이해된다.

[0099] "약리학적 유효량", "생리학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되어 혈류 중 또는 표적 조직 내 원하는 수준의 활성제 및/또는 컨쥬게이트를 제공하는 데 필요한, 조성물에 존재하는 수용성 올리고머-소분자 약물 컨쥬게이트의 양을 의미한다. 정확한 양은 다수의 인자, 예를 들어 특정 활성제, 조성물의 성분 및 물리적 특성, 의도되는 환자 집단, 환자 고려사항에 좌우될 수 있으며, 본 명세서에 제공되고 관련 문헌에서 이용가능한 정보에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0100] "2작용성" 올리고머는 2개의 작용기가 포함된, 전형적으로는 2개의 작용기가 말단에 있는, 올리고머이다. 이들 작용기가 동일할 때, 이 올리고머는 동종 2작용성(homodifunctional)이라고 한다. 이들 작용기가 상이할 때, 이 올리고머는 이종 2작용성(heterodifunctional)이라고 한다.

[0101] 본 명세서에 기재된 염기성 반응물 또는 산성 반응물은 천연 형태, 하전된 형태, 그리고 이의 임의의 상응하는 염 형태를 포함한다.

[0102] 용어 "환자"는 본 명세서에 개시된 컨쥬게이트의 투여에 의해 방지되거나 치료될 수 있는 상태를 앓고 있거나 또는 상태로 되기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭하며, 사람 및 동물 둘 모두를 포함한다.

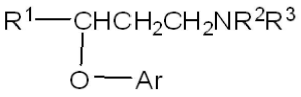
[0103] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이어서 기재되는 상황이 반드시는 아니지만 일어날 필요가 있을 수 있어, 그 기재가 그 상황이 일어나는 경우 및 그것이 일어나지 않는 경우를 포함하게 함을 의미한다.

[0104] "전무(nil)"는 치환기의 부재를 지칭한다. 따라서, 치환기가 전무할 경우, 이 치환기는 구조 내에서 화학 결합으로서 또는 생성되는 구조 내에서 수소로서 표시될 수 있다.

[0105] 상기에 나타낸 바와 같이, 본 발명은 (특히) 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 수용성이며 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기를 포함하는 화합물에 관한 것이다.

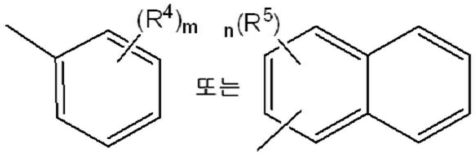
[0106] "아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기"는 하나 이상의 수용성이고 비펩티드성인 올리고머를 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착시키는 역할을 하는 하나 이상의 결합의 존재에 의해 변경된 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물의 구조를 갖는 화합물이다. 예시적인 아릴옥시-치환된 프로판아민은 본 명세서에 정의된 구조들 중 적어도 하나에 의해 포함되는 구조를 갖는다:

[0107] [화학식 I]

[0108] 

[0109] 여기서, R^1은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고;

Ar은

[0110]  이고;

[0111] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

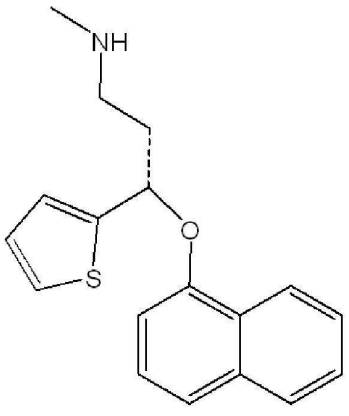
[0112] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0113] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

[0114] m은 0, 1 또는 2이고; 및

[0115] n은 0 또는 1이다.

[0116] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태에서, 화합물이 제공되며, 상기 화합물은 링커(linker)를 통해 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착된 아릴옥시-치환된 프로판아민의 잔기를 포함하며, 여기서 아릴옥시-치환된 프로판아민은 하기의 구조를 갖는다:

[0117] .

[0118] 예시적인 아릴옥시-치환된 프로판아민 화합물은 또한 (+)-(*S*)-*N*-메틸-3-(나프탈렌-1-일옥시)-3-(티오펜-2-일)프

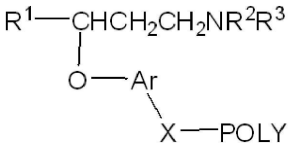
로판-1-아민(둘록세틴)을 포함한다.

[0119] 일부 경우에, 아릴옥시-치환된 프로판아민은 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. 추가적으로, 아릴옥시-치환된 프로판아민은 화학 합성을 통해 획득될 수 있다. 아릴옥시-치환된 프로판아민뿐만 아니라 아릴옥시-치환된 프로판아민의 제조를 위한 합성 접근법의 예가 문헌 및 예를 들어, 미국 특허 제4956388호, 제5023269호 및 제5362886호에 개시되어 있다.

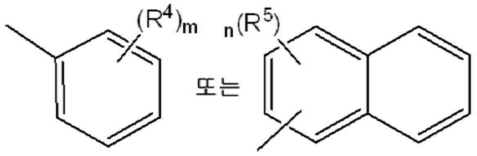
[0120] 이들 (및 다른) 아릴옥시-치환된 프로판아민 각각은 (직접적으로 또는 하나 이상의 원자를 통해) 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착될 수 있다.

[0121] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0122] [화학식 Ia-C]

[0123] 

[0124] 여기서, R^1 은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고; Ar은

[0125]  이고;

[0126] 각각의 R^2 및 R^3은 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0127] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0128] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

[0129] m은 0, 1 또는 2이고;

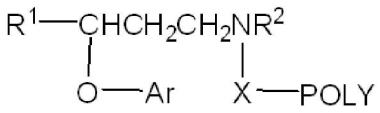
[0130] n은 0 또는 1이고;

[0131] X는 스페이서 부분이고; 및

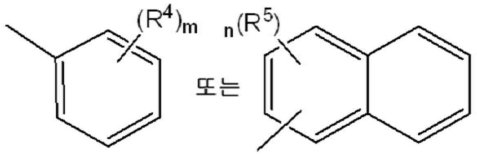
[0132] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

[0133] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0134] [화학식 Ib-C]

[0135] 

[0136] 여기서, R^1은 C_5-C_7 사이클로알킬, 티에닐, 할로티에닐, (C_1-C_4 알킬)티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 티아졸릴이고; Ar은

[0137]  이고;

[0138] R^2는 수소 또는 메틸이고;

[0139] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

[0140] 각각의 R^5는 독립적으로 할로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸이고;

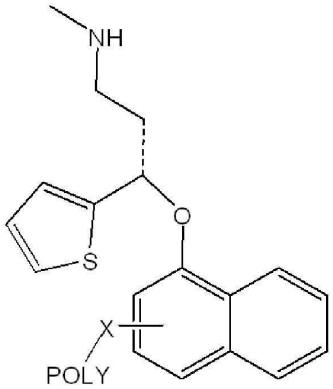
[0141] m은 0, 1 또는 2이고;

[0142] n은 0 또는 1이고;

[0143] X는 스페이서 부분이고; 및

[0144] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

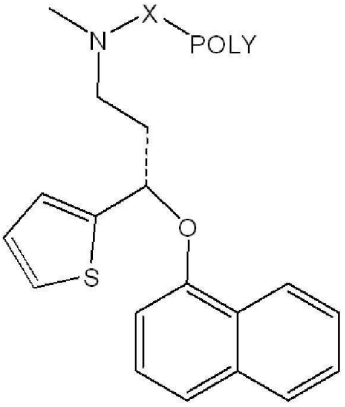
[0145] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0146] 

[0147] 여기서, X는 스페이서 부분이고; 및

[0148] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

[0149] 본 발명의 예시적인 화합물은 또한 하기의 구조를 갖는 것들을 포함한다:

[0150] 

[0151] 여기서, X는 스페이서 부분이고; 및

[0152] POLY는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머이다.

[0153] 올리고머-함유 화합물을 형성하기 위하여 (예를 들어, 상대적으로 불순한 조성물과 대조적인, 올리고머의 단분산 또는 이봉성 조성물로부터의) 별개의 올리고머들의 사용은 상응하는 소분자 약물과 관련된 소정의 특성을 유리하게 변경시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 비경구, 경구, 경피, 구강내, 경폐, 또는 비강내와 같은 다수의 적합한 투여 경로 중 임의의 경로에 의해 투여될 때, 혈액-뇌 장벽을 횡단하여 감소된 침투를 나타낸다. 본 발명의 화합물은 혈액-뇌 장벽의 횡단이 서서히 나타나거나, 최소한으로 나타나거나 또는 유효하게 나타나지 않으면서, 경구 전달이 의도된다면 여전히 위장(GI) 벽을 횡단하여 전신 순환으로 들어가는 것이 바람직하다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 어떠한 올리고머도 없는 화합물의 생체활성 및 생체이용률과 비교하여 어느

정도의 생체활성뿐만 아니라 생체이용률을 유지한다.

[0154] 혈액-뇌 장벽("BBB")에 관하여, 이 장벽은 혈액으로부터 뇌로의 약물의 수송을 제한한다. 이 장벽은 밀착 결합(tight junction)에 의해 결합된 독특한 내피 세포들의 연속층으로 이루어진다. BBB의 총 표면적의 95%를 초과하는 뇌 모세관은 대부분의 용질 및 약물이 중추 신경계로 진입하기 위한 주요 경로를 나타낸다.

[0155] 화합물에 대한 그의 혈액-뇌 장벽 횡단의 능력은 용이하게 알려져 있지 않으며, 그러한 능력은 본 명세서에 기재되는 동일계내(*in situ*) 래트 뇌 관류(rat brain perfusion, "RBP") 모델과 같은 적합한 동물 모델을 사용하여 측정될 수 있다. 간단히 말해서, RBP 기술은 경동맥(carotid artery)의 삽관에 이어, 제어된 조건 하에서 화합물 용액을 관류시킨 후, 세척 단계(wash out phase)를 거쳐 혈관 공간 내에 남아 있는 화합물을 제거하는 것을 포함한다. (그러한 분석은, 예를 들어 미국 펜실베이니아주 엑톤 소재의 어브솝션 시스템즈(Absorption Systems)와 같은 계약연구조직(contract research organization)에 의해 수행될 수 있다.) RBP 모델의 일례에서, 삽관은 왼쪽 경동맥에 유치되고, 측지(side branch)들은 묶여진다. (반드시는 아니지만 전형적으로 5 마이크로몰 농도 수준의) 피분석물을 함유하는 생리학적 완충액이 단회 통과 관류 실험에서 약 10mL/분의 유량으로 관류된다. 30초 후, 관류를 정지하고, 뇌 혈관 내용물이 화합물 무함유 완충액으로 추가 30초 동안 세척된다. 이어서, 뇌 조직을 꺼내고, 탠덤(tandem) 질량 분석 검출(LC/MS/MS) 액체 크로마토그래프를 통해 화합물 농도에 대하여 분석한다. 대안적으로, 화합물의 분자 극성 표면적(polar surface area, "PSA")의 계산에 기초하여 혈액-뇌 장벽 투과성이 개산될 수 있는데, 이 극성 표면적은 분자 내 극성 원자(통상적으로는 산소, 질소 및 부착된 수소)의 표면 기여의 합계로서 정의된다. PSA는 혈액-뇌 장벽 수송과 같은 화합물 수송 특성과 상관하는 것으로 밝혀져 왔다. 화합물의 PSA를 측정하는 방법은, 예를 들어 문헌[Ertl, P., *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 3714-3717]; 및 문헌[Kelder, J., *et al.*, *Pharm. Res.* 1999, **16**, 1514-1519]에서 찾아볼 수 있다.

[0156] 혈액-뇌 장벽에 관하여, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머-소분자 약물 컨쥬게이트는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 부착되지 않은 소분자 약물의 횡단율과 비교할 때, 감소된 혈액-뇌 장벽 횡단율을 나타낸다. 본 명세서에 개시된 화합물에 대한 혈액-뇌 장벽 횡단율의 예시적인 감소는 수용성 올리고머에 부착되지 않은 소분자 약물의 혈액-뇌 장벽 횡단율과 비교할 때, 적어도 약 5%; 적어도 약 10%; 적어도 약 25%; 적어도 약 30%; 적어도 약 40%; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%; 적어도 약 70%; 적어도 약 80%; 또는 적어도 약 90%의 감소를 포함한다. 본 발명의 컨쥬게이트에 대한 혈액-뇌 장벽 횡단율의 바람직한 감소는 적어도 약 20%이다.

[0157] (화합물이 수용성이고 비펩티드성인 올리고머를 포함하든 포함하지 않든지에 관계없이) 주어진 화합물이 아릴옥시-치환된 프로판아민으로서 작용할 수 있는지를 측정하기 위한 검정이 공지되어 있고/있거나, 당업자에 의해 제조될 수 있으며, 추가로 후술된다.

[0158] 이들 (및 다른) 부분 각각은 (직접적으로 또는 하나 이상의 원자를 통해) 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 공유 부착될 수 있다.

[0159] 소분자 약물의 예시적인 분자량은 약 950 달톤 미만; 약 900 달톤 미만; 약 850 달톤 미만; 약 800 달톤 미만; 약 750 달톤 미만; 약 700 달톤 미만; 약 650 달톤 미만; 약 600 달톤 미만; 약 550 달톤 미만; 약 500 달톤 미만; 약 450 달톤 미만; 약 400 달톤 미만; 약 350 달톤 미만; 및 약 300 달톤 미만의 분자량을 포함한다.

[0160] 본 발명에 사용되는 소분자 약물은, 키랄일 경우, 라세미 혼합물이나, 또는 선택적으로 활성인 형태, 예를 들어 단일의 선택적으로 활성인 거울상 이성체, 또는 임의의 조합 또는 비의 거울상 이성체들(즉, 비라세미(scalemic) 혼합물)로 존재할 수 있다. 추가적으로, 소분자 약물은 하나 이상의 기하학적 이성체를 가질 수 있다. 기하학적 이성체에 관하여, 조성물은 단일의 기하학적 이성체 또는 둘 이상의 기하학적 이성체들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 소분자 약물은 그의 통상적인 활성 형태로 존재할 수 있거나, 또는 어느 정도의 개질을 가질 수 있다. 예를 들어, 소분자 약물은 올리고머의 공유 부착 전이나 후에 표적화제, 태그, 또는 거기에 부착된 수송체를 가질 수 있다. 대안적으로, 소분자 약물은 거기에 부착된 친유성 부분, 예를 들어 인지질 (예를 들어, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 또는 "DSPE", 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 또는 "DPPE" 등) 또는 작은 지방산을 가질 수 있다. 그러나 일부 경우에는, 소분자 약물 부분이 친유성 부분에의 부착을 포함하지 않는 것이 바람직하다.

[0161] 수용성이고 비펩티드성인 올리고머에 커플링하기 위하여 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분은 올리고머에의 공유 부착에 적합한 자유 하이드록실, 카르복실, 티오, 아미노 기 등(즉, "핸들")을 갖는다. 추가적으로, 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분은 반응성 기의 도입에 의해, 바람직하게는 존재하는 그의 작용기들 중 하나를 올리고머와 당해 약물 사이에 안정한 공유 결합을 형성하기에 적합한 작용기로 변환시킴으로써 개질될 수 있다.

[0162] 따라서, 각각의 올리고머는 알킬렌 옥사이드, 예를 들어 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드; 올레핀계 알코올, 예를 들어 비닐 알코올, 1-프로펜올 또는 2-프로펜올; 비닐 피롤리돈; 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 하이드록시알킬 메타크릴레이트(여기서, 알킬은 바람직하게는 메틸임); α-하이드록시산, 예를 들어 락트산 또는 글리콜산; 포스파젠, 옥사졸린, 아미노산, 탄수화물, 예를 들어 단당류, 알디톨, 예를 들어 만니톨; 및 N-아크릴로일모르폴린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 최대 3가지 상이한 단량체 유형으로 구성된다. 바람직한 단량체 유형은 알킬렌 옥사이드, 올레핀계 알코올, 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 메타크릴레이트, N-아크릴로일모르폴린, 및 α-하이드록시산을 포함한다. 바람직하게는, 각각의 올리고머는 독립적으로, 이 군으로부터 선택되는 2가지 단량체 유형의 공올리고머이며, 더 바람직하게는, 이 군으로부터 선택되는 하나의 단량체 유형의 단일 올리고머이다.

[0163] 공올리고머 내의 2가지 단량체 유형은 동일한 단량체 유형, 예를 들어 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드와 같은 2가지 알킬렌 옥사이드일 수 있다. 바람직하게는, 올리고머는 에틸렌 옥사이드의 단일 올리고머이다. 반드시는 아니더라도 통상적으로는 소분자에 공유 부착되지 않은 올리고머의 말단(또는 말단들)은 캐핑되어 그것이 비반응성이 되게 한다. 대안적으로, 이 말단은 반응성 기를 포함할 수 있다. 말단이 반응성 기일 때, 이 반응성 기는 최종 올리고머의 형성 조건 하에서 또는 올리고머가 소분자 약물에 공유 부착되는 동안 비반응성이 되는 것으로 또는 필요한 만큼 보호되는 것으로 선택된다. 하나의 공통 말단-작용기는, 특히 올리고에틸렌 옥사이드에 대한 하이드록실 또는 -OH이다.

[0164] 수용성이고 비펩티드성인 올리고머(예를 들어, 본 명세서에 제공되는 다양한 구조의 "POLY")는 다수의 상이한 기하형상 중 임의의 것을 가질 수 있다. 예를 들어, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머는 선형, 분지형, 또는 포크형일 수 있다. 가장 전형적으로는, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머는 선형이거나, 또는 예를 들어 하나의 분지점을 갖는 분지형이다. 본 명세서의 논의의 대부분이 예시적인 올리고머로서의 폴리(에틸렌 옥사이드)에 초점이 맞추어져 있지만, 본 명세서에 제시되는 논의 및 구조는 용이하게 확장되어 상기에 기재된 임의의 수용성이고 비펩티드성인 올리고머를 포함할 수 있다.

[0165] 링커 부분을 제외한 수용성이고 비펩티드성인 올리고머의 분자량은 일반적으로 상대적으로 낮다. 수용성 중합체의 분자량의 예시적인 값은 약 1500 달톤 미만; 약 1450 달톤 미만; 약 1400 달톤 미만; 약 1350 달톤 미만; 약 1300 달톤 미만; 약 1250 달톤 미만; 약 1200 달톤 미만; 약 1150 달톤 미만; 약 1100 달톤 미만; 약 1050 달톤 미만; 약 1000 달톤 미만; 약 950 달톤 미만; 약 900 달톤 미만; 약 850 달톤 미만; 약 800 달톤 미만; 약 750 달톤 미만; 약 700 달톤 미만; 약 650 달톤 미만; 약 600 달톤 미만; 약 550 달톤 미만; 약 500 달톤 미만; 약 450 달톤 미만; 약 400 달톤 미만; 약 350 달톤 미만; 약 300 달톤 미만; 약 250 달톤 미만; 약 200 달톤 미만; 및 약 100 달톤 미만을 포함한다.

[0166] (링커를 제외한) 수용성이고 비펩티드성인 올리고머의 분자량의 예시적인 범위는 약 100 내지 약 1400 달톤; 약 100 내지 약 1200 달톤; 약 100 내지 약 800 달톤; 약 100 내지 약 500 달톤; 약 100 내지 약 400 달톤; 약 200 내지 약 500 달톤; 약 200 내지 약 400 달톤; 약 75 내지 1000 달톤; 및 약 75 내지 약 750 달톤을 포함한다.

[0167] 바람직하게는, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머의 단량체의 개수는 하기 범위 중 하나 이상의 범위 내에 속한다: 약 1 내지 약 30(포함함); 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10. 소정의 경우에, 올리고머(및 상응하는 컨쥬게이트) 내의 연속된 단량체의 개수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 중 하나이다. 추가의 실시 형태에서, 올리고머(및 상응하는 컨쥬게이트)는 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 단량체를 포함한다. 또 다른 추가의 실시 형태에서, 올리고머(및 상응하는 컨쥬게이트)는 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 연속된 단량체를 갖는다. 따라서, 예를 들어, 수용성이고 비펩티드성인 중합체가 CH_3-$(OCH_2CH_2)_n$-을 포함할 때, "n"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30이 될 수 있는 정수이며, 하기 범위 중 하나 이상의 범위 내에 속할 수 있다: 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10.

[0168] 수용성이고 비펩티드성인 올리고머가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 단량체를 가질 때, 이들 값은 분자량이 각각 약 75, 119, 163, 207, 251, 295, 339, 383, 427, 및 471 달톤인 메톡시 말단-캐핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 상응한다. 이 올리고머가 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 단량체를 가질 때, 이들 값은 분자량이 각각 약 515, 559, 603, 647, 및 691 달톤에 상응하는 메톡시 말단-캐핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 상응한다.

[0169] (하나 이상의 단량체를 단계적 부가시켜, 올리고머를 아릴옥시-치환된 프로판아민 상에 효과적으로 "성장"시키는 것과는 대조적으로) 수용성이고 비폐티드성인 올리고머가 아릴옥시-치환된 프로판아민에 부착될 때, 수용성이고 비폐티드성인 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 단분산인 것이 바람직하다. 그러나, 이봉성 조성물이 이용되는 경우에, 조성물은 상기 단량체의 개수 중 임의의 2개를 중심으로 한 이봉성 분포를 가질 것이다. 예를 들어, 이봉성 올리고머는 단량체 하위단위들의 하기의 예시적인 조합 중 임의의 하나를 가질 수 있다: 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4개, 1 내지 5, 1 내지 6, 1 내지 7, 1 내지 8, 1 내지 9, 1 내지 10개 등; 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 2 내지 7, 2 내지 8, 2 내지 9, 2 내지 10개 등; 3 내지 4, 3 내지 5, 3 내지 6, 3 내지 7, 3 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10개 등; 4 내지 5, 4 내지 6, 4 내지 7, 4 내지 8, 4 내지 9, 4 내지 10개 등; 5 내지 6, 5 내지 7, 5 내지 8, 5 내지 9, 5 내지 10개 등; 6 내지 7, 6 내지 8, 6 내지 9, 6 내지 10개 등; 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10 등; 및 8 내지 9, 8 내지 10개 등.

[0170] 일부 경우에, 수용성이고 비폐티드성인 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 삼봉성(trimodal) 또는 심지어 사봉성(tetramodal)이 될 것이며, 앞서 기재된 단량체 단위의 범위를 갖는다. 올리고머들의 명확한 혼합물(즉, 이봉성, 삼봉성, 사봉성 등임)을 갖는 올리고머 조성물은 정제된 단분산 올리고머들을 혼합하여 올리고머의 원하는 프로파일(단지 단량체 개수만이 상이한 2가지 올리고머의 혼합물은 이봉성이고; 단지 단량체 개수만이 상이한 3가지 올리고머의 혼합물은 삼봉성이고; 단지 단량체 개수만이 상이한 4가지 올리고머의 혼합물은 사봉성임)을 획득함으로써 제조될 수 있거나, 또는 대안적으로, 다분산 올리고머의 컬럼 크로마토그래피로부터 "중심 절단부(center cut)"를 회수하여 올리고머들의 혼합물을 원하는 규정된 분자량 범위로 획득함으로써 획득될 수 있다.

[0171] 수용성이고 비폐티드성인 올리고머는, 바람직하게는 단분자 또는 단분산인 조성물로부터 획득되는 것이 바람직하다. 즉, 조성물 내의 올리고머는 분자량의 분포라기보다는 오히려 동일한 이산 분자량 값을 갖는다. 일부 단분산 올리고머는 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 입수가능한 것들과 같이 상업적 공급원으로부터 구매될 수 있거나, 또는 대안적으로, 시그마-알드리치와 같은 구매가능한 출발 재료로부터 직접 제조될 수 있다. 수용성이고 비폐티드성인 올리고머는 문헌[Chen Y., Baker, G.L., J. Org. Chem., 6870-6873 (1999)], 국제특허 공개 WO 02/098949호, 및 미국 특허 출원 공개 제2005/0136031호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0172] 존재할 때, 스페이서 부분(이를 통해 수용성이고 비폐티드성인 중합체가 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분에 부착됨)는 단일 결합, 단일 원자, 예를 들어 수소 원자 또는 황 원자, 2개의 원자, 또는 다수의 원자일 수 있다. 스페이서 부분은 반드시는 아니지만 전형적으로 본래 선형이다. 스페이서 부분 "X"는 가수분해적으로 안정하고, 바람직하게는 효소적으로도 안정하다. 바람직하게는, 스페이서 부분 "X"는 약 12개 미만의 원자, 그리고 바람직하게는 약 10개 미만의 원자, 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 8개 미만의 원자, 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 5개 미만의 원자의 사슬 길이를 갖는 것이며, 여기서 길이는 치환체를 세지 않은 단일 사슬 내의 원자의 개수를 의미한다. 예를 들어, $R_{올리고머}$-NH-(C=O)-NH-$R'_{약물}$에서와 같은 우레아 결합은 3개의 원자 (-NH-C(O)-NH-)의 사슬 길이를 갖는 것으로 여겨진다. 선택되는 실시 형태에서, 이 결합은 추가의 스페이서 기를 포함하지 않는다.

[0173] 일부 경우에, 스페이서 부분 "X"는 에테르, 아미드, 우레탄, 아민, 티오에테르, 우레아, 또는 탄소-탄소 결합을 포함한다. 하기에 논의되고 실시예에 예시되는 것들과 같은 작용기가 전형적으로 결합을 형성하는 데 사용된다. 스페이서 부분은 덜 바람직하게는 추가로 후술되는 바와 같이, 다른 원자들을 포함할 수도 (또는 이들에 인접하거나 또는 이들 옆에 배치될 수도) 있다.

[0174] 더 구체적으로는, 선택되는 실시 형태에서, 본 발명의 스페이서 부분 X는 하기의 것들 중 임의의 것일 수 있다: "-"(즉, 아릴옥시-치환된 프로판아민 잔기와 수용성이고 비폐티드성인 올리고머 사이의 안정하거나 또는 분해가능할 수 있는 공유 결합), -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-OC(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-OC(O)-CH_2-$, C(O)-NH, NH-C(O)-NH, O-C(O)-NH, -C(S)-, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-C(O)-NH-CH_2-$, $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$

CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH -, -NH-C(O)-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-CH_2-, -CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-, -NH-C(O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_2, -CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_2, -C(O)-NH-CH_2-, -C(O)-NH-CH_2-CH_2-, -O-C(O)-NH-CH_2-, -O-C(O)-NH-CH_2-CH_2-, -NH-CH_2-, -NH-CH_2-CH_2-, -CH_2-NH-CH_2-, -CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -C(O)-CH_2-, -C(O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-C(O)-CH_2-, -CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-, -CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-C(O)-, -CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-, -CH_2-CH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-, 2가 사이클로알킬 기, -N(R^6)-

(R^6은 H이거나 또는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 라디칼임). 추가의 스페이서 부분은 아실아미노, 아실, 아릴옥시, 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함하는 알킬렌 가교(bridge), 알킬아미노, 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(하이드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐, 구아니딘, 에스테르, 카르보네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 일부 경우에, 약물 화합물의 일부 또는 작용기가 전적으로 개질되거나 제거되어 올리고머의 부착을 용이하게 할 수 있다. 일부 경우에, X는 아미드(즉, -CONR- 또는 -RNCO-)가 아닌 것이 바람직하다.

[0175] 그러나 본 발명의 목적을 위하여, 원자단은 그것이 올리고머 단편에 곧바로 인접할 때에는 결합으로 여겨지지 않으며, 이러한 원자단은 올리고머의 단량체와 동일하여 원자단은 그저 올리고머 사슬의 확장만을 나타내게 할 뿐이다.

[0176] 수용성이고 비펩티드성인 올리고머와 소분자 사이의 결합 "X"는 전형적으로 올리고머(또는 아릴옥시-치환된 프로판아민 상에 올리고머를 "성장"시키는 것을 원할 때에는 초기 올리고머)의 말단 상의 작용기와 아릴옥시-치환된 프로판아민 내의 상응하는 작용기의 반응에 의해 형성된다. 예시적인 반응이 아래에 간단히 설명되어 있다. 예를 들어, 올리고머 상의 아미노 기는 소분자 상의 카르복실산 또는 활성화된 카르복실산 유도체와 반응하거나, 또는 그 반대로 하여, 아미드 결합을 생성할 수 있다. 대안적으로, 올리고머 상의 아민과 약물 상의 활성화된 카르보네이트(예를 들어, 석신이미딜 또는 벤조트리아졸릴 카르보네이트)의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 카르바메이트 결합을 형성한다. 올리고머 상의 아민과 약물 상의 이소시아네이트 (R-N=C=O)의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 우레아 결합(R-NH-(C=O)-NH-R')을 형성한다. 또한, 올리고머 상의 알코올(알콕사이드) 기와 약물 내의 알킬 할라이드 또는 할라이드 기의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 에테르 결합을 형성한다. 또 다른 커플링 접근법에서는, 알데히드 작용을 갖는 소분자가 환원적 아미노화에 의해 올리고머 아미노 기에 커플링되어, 그 결과 올리고머와 소분자 사이에 2차 아민 결합을 형성하게 된다.

[0177] 특히 바람직한 수용성이고 비펩티드성인 올리고머는 알데히드 작용기를 갖는 올리고머이다. 이에 관하여, 이 올리고머는 하기의 구조를 가질 것이다: CH_3O-(CH_2-CH_2-O)$_n$-(CH_2)$_p$-C(O)H(여기서, (n)은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 중 하나이고, (p)는 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7 중 하나임). 바람직한 (n) 값은 3, 5 및 7을 포함하고, 바람직한 (p) 값은 2, 3 및 4를 포함한다.

[0178] 작용기를 갖지 않는 수용성이고 비펩티드성인 올리고머의 말단은 캐핑되어 그것이 비반응성이 되게 할 수 있다. 이 올리고머가 컨쥬게이트의 형성을 위해 의도되는 것 이외의 말단에서 추가의 작용기를 포함할 때, 그 기는 결합 "X"의 형성 조건 하에서 비반응성이 되는 것으로 선택되거나 또는 그것은 결합 "X"의 형성 동안 보호되는 것으로 선택된다.

[0179] 상기에 언급된 바와 같이, 수용성이고 비펩티드성인 올리고머는 컨쥬게이션 전에 적어도 하나의 작용기를 포함한다. 전형적으로 이 작용기는 소분자 내에 포함되거나 또는 소분자 내로 도입된 반응성 기에 따라, 소분자에의 공유 부착을 위한 친전자성 또는 친핵성 기를 포함한다. 올리고머 또는 소분자 중 어느 하나에 존재할 수 있는 친핵성 기의 예는 하이드록실, 아민, 히드라진 (-$NHNH_2$), 히드라지드 (-C(O)$NHNH_2$), 및 티올을 포함한다. 바람직한 친핵성 물질은 아민, 히드라진, 히드라지드, 및 티올, 특히 아민을 포함한다. 올리고머에의 공유 부착을 위한 대부분의 소분자 약물은 자유 하이드록실, 아미노, 티오, 알데히드, 케톤, 또는 카르복실 기를 가질 것이다.

[0180] 올리고머 또는 소분자 중 어느 하나에 존재할 수 있는 친전자성 작용기의 예는 카르복실산, 카르복실 에스테르, 특히 이미드에스테르, 오르토에스테르, 카르보네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 알데히드, 케톤, 티온, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 설폰, 말레이미드, 디설파이드, 요오도, 에폭시, 설포네이트, 티오설포네이트, 실란, 알콕시실란, 및 할로실란을 포함한다. 이들 기의 보다 구체적인 예는 석신

이미딜 에스테르 또는 카르보네이트, 이미다졸릴 에스테르 또는 카르보네이트, 벤조트리아졸 에스테르 또는 카르보네이트, 비닐 설폰, 클로로에틸설폰, 비닐피리딘, 피리딜 디설파이드, 요오도아세트아미드, 글리옥살, 디온(dione), 메실레이트, 토실레이트, 및 트레실레이트(2,2,2-트리플루오로에탄설포네이트)를 포함한다.

[0181] 또한, 이들 기 중 몇몇의 황 유사체, 예를 들어 티온, 티온 수화물, 티오케탈, 2-티아졸리딘 티온 등 뿐만 아니라 수화물 또는 상기 부분들 중 임의의 것의 보호된 유도체(예를 들어, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈, 케탈, 티오케탈, 티오아세탈)가 포함된다.

[0182] 카르복실산의 "활성화된 유도체"는 친핵성 물질과 용이하게 반응하는, 일반적으로 비유도체화된 카르복실산보다 더욱 더 용이하게 반응하는 카르복실산 유도체를 지칭한다. 활성화된 카르복실산은, 예를 들어 산 할라이드(예를 들어, 산 클로라이드), 무수물, 카르보네이트, 및 에스테르를 포함한다. 그러한 에스테르는 일반적 형태 $-(CO)O-N[(CO)-]_2$의 이미드 에스테르; 예를 들어, N-하이드록시석신이미딜(NHS) 에스테르 또는 N-하이드록시프탈이미딜 에스테르를 포함한다. 또한, 이미다졸릴 에스테르 및 벤조트리아졸 에스테르가 바람직하다. 공동소유된 미국 특허 제5,672,662호에 개시된 활성화된 프로피온산 또는 부탄산 에스테르가 특히 바람직하다. 이들은 형태 $-(CH_2)_{2-3}C(=O)O-Q$의 기를 포함하며, 여기서 Q는 바람직하게는 N-석신이미드, N-설포석신이미드, N-프탈이미드, N-글루타르이미드, N-테트라하이드로프탈이미드, N-노르보르넨-2,3-디카르복스이미드, 벤조트리아졸, 7-아자벤조트리아졸, 및 이미다졸로부터 선택된다.

[0183] 다른 바람직한 친전자성 기는 석신이미딜 카르보네이트, 말레이미드, 벤조트리아졸 카르보네이트, 글리시딜 에테르, 이미다졸릴 카르보네이트, p-니트로페닐 카르보네이트, 아크릴레이트, 트레실레이트, 알데히드, 및 오르토피리딜 디설파이드를 포함한다.

[0184] 이들 친전자성 기는 친핵성 물질, 예를 들어 하이드록시, 티오, 또는 아미노 기와의 반응에 처해져 다양한 결합 유형을 생성한다. 본 발명에 있어서는 가수분해적으로 안정한 결합의 형성에 유리한 반응이 바람직하다. 예를 들어, 카르복실산 및, 오르토에스테르, 석신이미딜 에스테르, 이미다졸릴 에스테르, 및 벤조트리아졸 에스테르를 포함한 그의 활성화된 유도체는 상기 유형의 친핵성 물질과 반응하여 각각 에스테르, 티오에스테르, 및 아미드를 형성하며, 이들 중 아미드가 가장 가수분해적으로 안정하다. 석신이미딜, 이미다졸릴, 및 벤조트리아졸 카르보네이트를 포함한 카르보네이트는 아미노 기와 반응하여 카르바메이트를 형성하게 된다. 이소시아네이트 (R-N=C=O)는 하이드록실 또는 아미노 기와 반응하여 각각 카르바메이트 (RNH-C(O)-OR') 또는 우레아 (RNH-C(O)-NHR') 결합을 형성하게 된다. 알데히드, 케톤, 글리옥살, 디온 및 그들의 수화물 또는 알코올 부가물(즉, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈, 및 케탈)은 바람직하게는 아민과 반응되고, 이어서 원한다면, 생성되는 이민을 환원시켜 아민 결합을 생성하게 된다(환원적 아미노화).

[0185] 이들 친전자성 작용기 중 몇몇은 티올과 같은 친핵성 기가 부가될 수 있는 친전자성 이중 결합을 포함하여, 예를 들어 티오에테르 결합을 형성하게 된다. 이들 기는 말레이미드, 비닐 설폰, 비닐 피리딘, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 아크릴아미드를 포함한다. 다른 기는 친핵성 물질에 의해 치환될 수 있는 이탈기를 포함하며; 이는 클로로에틸 설폰, 피리딜 디설파이드(이는 절단가능한 S-S 결합을 포함함), 요오도아세트아미드, 메실레이트, 토실레이트, 티오설포네이트, 및 트레실레이트를 포함한다. 에폭사이드는 친핵성 물질에 의한 개환에 의해 반응하여, 예를 들어 에테르 또는 아민 결합을 형성한다. 올리고머 및 소분자 상에 상기에 기재된 것들과 같은 상보적인 반응성 기를 포함하는 반응들은 본 발명의 컨쥬게이트를 제조하는 데 이용된다.

[0186] 일부 경우에, 아릴옥시-치환된 프로판아민은 컨쥬게이션에 적합한 작용기를 갖지 않을 수 있다. 이 경우에는, "원래의(original)" 아릴옥시-치환된 프로판아민을 개질(또는 작용화)하여 그것이 컨쥬게이션에 적합한 작용기를 갖게 하는 것이 가능하다. 예를 들어, 아릴옥시-치환된 프로판아민이 아미드 기를 갖지만, 아민 기가 요구된다면, 호프만 전위, 커티스 전위(일단 아미드가 아지드로 변환됨) 또는 로슨 전위(일단 아미드가 하이드록스아미드로 변환된 후, 토일렌-2-설포닐 클로라이드/염기로 처리됨) 에 의해 아미드 기를 아민 기로 개질하는 것이 가능하다.

[0187] 카르복실 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트를 제조하는 것이 가능한데, 여기서 카르복실 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민은 아미노-종결된 올리고머 에틸렌 글리콜에 커플링되어 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민을 올리고머에 공유 결합시키는 아미드 기를 갖는 컨쥬게이트를 생성하게 된다. 이는, 예를 들어 카르복실 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민을 무수 유기 용매 중의 커플링 시약(예를 들어, 디사이클로헥실카르보디이미드 또는 "DCC")의 존재 하에서 아미노-종결된 올리고머 에틸렌 글리콜과 조합시킴으로써 수행될 수 있다.

[0188] 또한, 하이드록실 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트를 제조하는 것이 가능한데, 여기서 하이드록실 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민은 올리고머 에틸렌 글리콜 할라이드에 커플링되어 에테르(-O-) 결합된 소분자 컨쥬게이트를 생성하게 된다. 이는, 예를 들어 수소화나트륨을 사용하여 하이드록실 기를 탈양성자화하고, 이어서 할라이드-종결된 올리고머 에틸렌 글리콜과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0189] 또한, 하이드록실 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분의 컨쥬게이트를 제조하는 것이 가능한데, 여기서 하이드록실 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분은 할로포르메이트 기를 갖는 올리고머 에틸렌 글리콜[예를 들어, $CH_3(OCH_2CH_2)_nOC(O)$-할로, 여기서 할로는 클로로, 브로모, 요오도임]에 커플링되어 카르보네이트 [-O-C(O)-O-] 결합된 소분자 컨쥬게이트를 생성하게 된다. 이는, 예를 들어 친핵성 촉매(예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘 또는 "DMAP")의 존재 하에서 아릴옥시-치환된 프로판아민 부분과 할로포르메이트 기를 갖는 올리고머 에틸렌 글리콜을 조합시켜, 이로써, 상응하는 카르보네이트-결합된 컨쥬게이트를 생성하게 됨으로써 수행될 수 있다.

[0190] 다른 예로, 먼저 케톤 기를 환원시켜 상응하는 하이드록실 기를 형성함으로써 케톤 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트를 제조하는 것이 가능하다. 이후에, 하이드록실 기를 이제야 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민이 본 명세서에 기재된 바와 같이 커플링될 수 있다.

[0191] 또 다른 경우로, 아민 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트를 제조하는 것이 가능하다. 한 가지 접근법에서는, 아민 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민 및 알데히드-함유 올리고머가 적합한 완충액에 용해되고, 이후, 적합한 환원제(예를 들어, $NaCNBH_3$)가 첨가된다. 환원 후, 결과는 아민 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 아민 기와 알데히드-함유 올리고머의 카르보닐 탄소 사이에 형성된 아민 결합이다.

[0192] 아민 기를 갖는 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트를 제조하기 위한 다른 접근법에서는, 카르복실산-함유 올리고머 및 아민 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민이 전형적으로는 커플링 시약(예를 들어, DCC)의 존재 하에서 조합된다. 그 결과는 아민 기-함유 소분자 아릴옥시-치환된 프로판아민의 아민 기와 카르복실산-함유 올리고머의 카르보닐 사이에 형성된 아미드 결합이다.

[0193] 본 명세서에 개시된 컨쥬게이트의 전 범주가 기재된 바와 같은 거동을 보이는 것으로 여겨지지만, 최적 크기의 올리고머가 하기와 같이 식별될 수 있다.

[0194] 먼저, 단분산 또는 이봉성의 수용성 올리고머로부터 획득되는 올리고머가 소분자 약물에 컨쥬게이트된다. 바람직하게는, 이 약물은 경구로 생체이용가능하며, 그 자체로, 무시할 수 없는 혈액-뇌 장벽 횡단율을 나타낸다. 다음에, 적절한 모델을 사용하여 혈액-뇌 장벽을 횡단하는 컨쥬게이트의 능력을 측정하고, 비개질된 부모 약물(parent drug)의 것과 비교한다. 그 결과가 순조롭다면, 즉, 만약, 예를 들어 횡단율이 유의하게 감소된다면, 이어서 컨쥬게이트의 생체활성이 추가로 평가된다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물은 부모 약물에 비하여 상당한 정도의 생체활성을 유지하며, 즉 부모 약물의 생체활성의 약 30% 초과, 또는 더욱 더 바람직하게는, 부모 약물의 생체활성의 약 50% 초과를 유지한다.

[0195] 동일한 단량체 유형이지만 하위단위의 개수가 상이한 올리고머들을 사용하여 상기 단계들을 1회 이상 반복하고, 그 결과를 비교한다.

[0196] 각각의 컨쥬게이트에 대하여, 혈액-뇌 배리어를 횡단하는 그들의 능력이 비컨쥬게이트된 소분자 약물과 비교하여 감소되는 경우, 이어서 그의 경구 생체이용률이 평가된다. 이들 결과에 기초하여, 즉 소분자 내의 주어진 위치 또는 장소에서 소정의 소분자에 대하여 변하는 크기의 올리고머들의 컨쥬게이트들의 비교에 기초하여, 생체막 횡단, 경구 생체이용률, 및 생체활성의 감소 사이에 최적의 균형을 갖는 컨쥬게이트를 제공하는 데 가장 효과적인 올리고머의 크기를 측정하는 것이 가능하다. 이들 올리고머의 작은 크기가 그러한 스크리닝을 실현가능하게 하며, 생성되는 컨쥬게이트의 특성을 효과적으로 조정할 수 있게 한다. 올리고머 크기에서 작은 증분 변화(small, incremental change)를 만들고 실험적 설계 접근법을 이용함으로써, 생체막 횡단율, 생체활성, 및 경구 생체이용률의 감소의 유리한 균형을 갖는 컨쥬게이트를 효과적으로 식별할 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 개시된 올리고머의 부착이 약물의 경구 생체이용률을 실제로 증가시키는 데 효과적이다.

[0197] 예를 들어, 당업자는 일상 실험을 이용하여, 먼저 상이한 중량 및 작용기를 갖는 일련의 올리고머들을 제조하고, 이어서 컨쥬게이트를 환자에 투여함으로써 필요한 클리어런스 프로파일들을 획득하고 주기적으로 혈액 및/또는 요소 샘플을 채취함으로써 경구 생체이용률을 개선하기 위한 최적의 분자 크기 및 결합을 결정할 수

있다. 일단 각각의 시험된 컨쥬게이트에 대하여 일련의 클리어런스 프로파일들이 획득되었다면, 적합한 컨쥬게이트가 식별될 수 있다.

[0198] 경구 약물 수송을 연구하기 위해서 동물 모델(설치류 및 개)이 또한 사용될 수 있다. 추가적으로, 비생체내 방법은 설치류의 외번된 장관의 절제된 조직(rodent everted gut excised tissue) 및 Caco-2 세포 단층 조직-배양 모델이 포함된다. 이들 모델은 경구 약물 생체이용률을 예측하는 데 유용하다.

[0199] 아릴옥시-치환된 프로판아민 또는 아릴옥시-치환된 프로판아민과 수용성이고 비펩티드성인 중합체의 컨쥬게이트가 아릴옥시-치환된 프로판아민 치료제로서의 활성을 갖는지의 여부를 측정하기 위해서, 그러한 화합물을 시험하는 것이 가능하다.

[0200] 아릴옥시-치환된 프로판아민 또는 아릴옥시-치환된 프로판아민과 수용성이고 비펩티드성인 중합체의 컨쥬게이트가 치료제로서의 활성을 갖는지의 여부를 측정하기 위해서, 그러한 화합물을 시험하는 것이 가능하다. 이들 화합물은 포유류 및 조류에서 진정, 수면, 항불안, 정온(tranquilizing), 항경련, 및 근육 이완 효과를 가진다. 그들은 또한 포유류에서 항우울제 및 진통제 작용을 나타낸다.

[0201] 다양한 세포주 및/또는 조직 절편을 사용한 수용체에의 시험관내 결합 연구는 제약 업계에서 일상적이게 되었으며, 공개된 표준 일상 프로토콜을 따름으로써 당업자에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, Bymaster et al.은 다양한 화합물에 대한 수용체 결합 및 신경전달물질 흡수를 설명한다: 문헌[Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. Neuropsychopharmacology (2001) 25, 871-880].

[0202] 진정 효과: 굴뚝 시험(chimney test): 이 시험은 30초 이내에 마우스가 수직 유리 실린더를 꺼꾸로 올라와 밖으로 나오는 능력을 측정한다. 유효 용량에서, 마우스의 50%가 그것을 하는 것을 실패할 것이다(ED_{50}).

[0203] 디시 시험(dish test): 페트리 디시(10 cm 직경, 5 cm 높이, 대팻밥에 부분적으로 매입됨) 안의 마우스가 치료되지 않을 때에는 매우 짧은 시간 내에 기어올라 나간다. 3분을 초과하는 시간 동안 디시 안에 남아 있는 마우스는 정온화(tranquilization)의 표시이다. ED_{50}은 마우스의 50%가 디시 안에 남아 있을 때의 시험 화합물의 용량과 같다.

[0204] 받침대 시험(pedestal test): 치료되지 않은 마우스는 1분 이내에 받침대를 떠나 표준 마우스 상자의 바닥으로 다시 기어올라간다. 정온화된 마우스는 1분을 초과하는 시간 동안 받침대 위에 머무를 것이다. ED_{50}(복강내 투여)은 마우스의 50%가 받침대 위에 머무르게 하는 화합물의 양을 확인함으로써 측정된다.

[0205] 니코틴 길항작용 시험: 6마리의 한 집단 내의 마우스에 시험 화합물을 주사한다. 30분 후, 대조(처리되지 않은) 마우스를 포함한 이들 마우스에 니코틴 살리실레이트(2 mg/kg)를 주사한다. 대조 마우스는 과도한 자극을 나타내는데, 즉 (1) 경련에 이어 (2) 강직성 신전 발작으로 이어진 후; (3) 사망한다. ED_{50}(복강내 투여)은 마우스의 50%가 과도한 자극을 나타내지 않게 하는 화합물의 양을 확인함으로써 측정된다.

[0206] (설페이트로서의) 스트리키닌의 길항작용: 이 시험은 마우스 내로 시험 화합물을 경구 투여하고, 30분 후, 3mg/kg의 스트리키닌 설페이트를 복강내 투여하는 것으로 이루어진다. 4시간 후의 생존자는 근육 이완제 및 항연축제로서의 화합물의 활성을 반영한다.

[0207] 항우울제의 주요 기능은 우울한 개체를 정상 기능자로 되돌리는 것이다. 이는 정상인 개체에서 과도한 자극을 생성하는 암페타민과 같은 정신 자극제(psychic stimulant)와는 주의깊게 구별되어야 한다.

[0208] 많은 상이한 방법들이 있으며 항우울제 활성을 평가하기 위해 사용된다. 일반적으로 이들 방법은 레세르핀 또는 테트라베나진과 같은 억제제에 대한 길항작용 또는 소정의 화합물(즉, 요힘빈 또는 3,4-디하이드록시페닐알라닌)의 독성의 상승적 증가와, 새로운 화합물과 다른 알려진 항우울제의 약물 작용의 비교를 포함한다. 단일 시험만으로는 새로운 화합물이 항우울제인지 아닌지의 여부를 결정할 수 없고, 다양한 시험에 의해 입증된 프로파일이, 항우울제 작용이 존재한다면, 항우울제 작용을 확립할 것이다. 다수의 그러한 시험이 후술된다.

[0209] 옥소트레모린을 이용한 저체온 시험(hypothermic test): [1-(4-피롤리디노-2-부티닐)-2-피롤리디논]. 옥소트레모린(뿐만 아니라 아포모르핀 및 테트라베나진)은 마우스에서 저체온 반응을 생성한다. 이 반응은 각각 아트로핀 및 이미프라민과 같은 항콜린제 및 항우울제에 의해 차단된다. 마우스에 1mg의 옥소트레모린을 복강내 주사

한다. 약물 투여 전과 약물 투여 30분 후, 전자 체온계를 사용하여 직장 내에서 체온의 저하가 측정된다. 대조 마우스(옥소트레모린 단독)와 치료된 마우스(옥소트레모린과 시험 화합물) 사이에 약 섭씨 4도의 차이가 시험 화합물의 길항 작용을 나타내는 데 사용된다.

[0210] 요힘빈 응집 독성의 강화작용: 마우스에 항우울제를 주사하고, 30분 후, 식염수 용액 중 30mg의 요힘빈 하이드로클로라이드를 주사한다. 2시간 후, LD_{50}을 결정한다. 통상적으로, 30mg 의 요힘빈에 의해서는 마우스가 죽지 않는다. 요힘빈이 항우울제의 존재 하에서 투여될 경우, 요힘빈의 독성의 증가가 관찰된다. 시험 화합물의 ED_{50} 값을 결정한다.

[0211] 아포모르핀 선통(gnawing)의 강화작용: 아포모르핀 하이드로클로라이드 10 mg/kg을 피하 주사하기 1시간 전에 마우스에 시험 화합물을 복강내 투여한다. 이어서, 바닥부에 셀로판으로 지지된 흡수지(cellophane-backed, absorbent paper)를 깐 플라스틱 상자(6" x 11" x 5") 안에 마우스를 넣는다. 30분의 종료시 종이에 대한 손상의 정도를 0부터 4까지 점수로 매긴다. 3 및 4의 점수는 이 시험에서 화합물이 아포모르핀의 강화제임을 나타낸다.

[0212] 아릴옥시-치환된 프로판아민 유도체 그 자체 또는 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트 또는 그 유도체가 활성(예를 들어, 진통제 활성)을 갖는지의 여부를 측정하기 위해서, 그러한 화합물을 시험하는 것이 가능하다. 예를 들어, 관심 있는 화합물이 마우스에 국소 투여될 수 있으며, 문헌[Kolesnikov et al. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **290**: 247-252]에 기재된 바와 같이 진통(analgesia)이 평가된다. 간단히 말해서, 꼬리의 원위부가 정해진 시간 동안, 전형적으로 2분 동안 관심 있는 화합물을 함유하는 DMSO 용액 중에 침지된다. 치료 용액 중에 침지된 꼬리 부분에서 시험이 수행되는데, 이는 이 방법으로 투여되는 제제의 진통 작용이 꼬리의 노출된 부분에 제한되기 때문이다. 통각억제(antinociception) 또는 진통은 개개의 동물에 대하여 그의 기준선 잠시(baseline latency) 의 2배 또는 그 이상이 되는 꼬리-회피 잠시(tail-flick latency)로 정의된다. 기준선 잠시는 전형적으로 2.5 내지 3.0초의 범위이며, 이때 진통 동물에서의 조직 손상을 최소화하기 위해서 최대 컷오프 잠시는 10초이다. ED_{50} 값을 결정할 수 있다.

[0213] 아릴옥시-치환된 프로판아민 유도체 그 자체 또는 아릴옥시-치환된 프로판아민의 컨쥬게이트 또는 그 유도체의 진통 활성을 평가하기 위한 다른 접근법에서, "통감 시험(writhing test)"이 수행될 수 있다. 간단히 말해서, 0.7% 아세트산 용액이 마우스에 투여(i.p.)되고, 10분 동안 통감 반응의 수를 센다. 이후, 시험된 화합물이 [예를 들어, 주사(예를 들어, 피하 주사)에 의해] 마우스에 투여되고, 하기의 식을 사용하여 중추 억제(cent inhibition)에 대한 것으로서 통각억제가 정량화된다: % 억제 = [(대조 반응수 - 시험 반응수)/대조 반응수] x 100.

[0214] 본 발명은 또한 약제학적 부형제와 조합하여 본 명세서에 제공되는 컨쥬게이트를 포함하는 약제학적 제제를 포함한다. 일반적으로, 컨쥬게이트 그 자체는 고체 형태(예를 들어, 침전물)일 것이며, 이는 고체 또는 액체 형태일 수 있는 적합한 약제학적 부형제와 조합될 수 있다.

[0215] 예시적인 부형제는 제한 없이, 탄수화물, 무기 염, 항미생물제, 항산화제, 계면활성제, 완충제, 산, 염기, 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다.

[0216] 당과 같은 탄수화물, 알디톨, 알돈산, 에스테르화 당과 같은 유도체화 당, 및/또는 당 중합체가 부형제로 존재할 수 있다. 특정 탄수화물 부형제는, 예를 들어 단당류, 예를 들어 프룩토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루토오스, D-만노오스, 소르보오스 등; 이당류, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 셀로비오스 등; 다당류, 예를 들어 라피노오스, 멜레지토오스, 말토덱스트린, 덱스트란, 전분 등; 및 알디톨, 예를 들어 만니톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨, 마이오이노시톨 등을 포함한다.

[0217] 부형제는 또한 무기 염 또는 완충제, 예를 들어 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 인산나트륨(1염기성), 및 인산나트륨(2염기성), 및 그 조합을 포함할 수 있다.

[0218] 제제는 또한 미생물 성장을 방지하거나 중단시키기 위해서 항미생물제를 포함할 수 있다. 본 발명에 적합한 항미생물제의 비제한적인 예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 질산페닐수은, 트리메르졸, 및 그 조합을 포함한다.

[0219] 항산화제 역시 제제에 존재할 수 있다. 항산화제는 산화를 방지하고, 이로써 컨쥬게이트 또는 제제의 다른 성분들의 열화를 방지하기 위해서 사용된다. 본 발명에 사용하기에 적합한 항산화제는, 예를 들어 아스코르빌 팔미

테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 중아황산나트륨, 나트륨 포름알데히드 설폭실레이트, 메타중아황산나트륨, 및 그 조합을 포함한다.

[0220] 계면활성제가 부형제로서 존재할 수 있다. 예시적인 계면활성제는 폴리소르베이트, 예를 들어 "트윈(Tween) 20" 및 "트윈 80", 및 플루로닉, 예를 들어 F68 및 F88(이 둘 모두는 미국 뉴저지주 마운트 올리브 소재의 바스프(BASF)로부터 입수가능함); 소르비탄 에스테르; 지질, 예를 들어 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민과 같은 인지질, 지방산 및 지방 에스테르; 스테로이드, 예를 들어 콜레스테롤; 및 킬레이팅제, 예를 들어 EDTA, 아연 및 다른 그러한 적합한 양이온을 포함한다.

[0221] 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기가 제제에 부형제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 산의 비제한적인 예는 염산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산을 포함할 수 있다. 적합한 염기의 예는 제한 없이, 수산화나트륨, 아세트산나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산나트륨, 포름산나트륨, 황산나트륨, 황산칼륨, 푸마르산칼륨, 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염기를 포함한다.

[0222] 조성물 내의 컨쥬게이트의 양은 다수의 인자에 따라 달라지겠지만, 최적으로는 조성물이 단위 용량 용기에 저장될 때 치료학적 유효 용량일 것이다. 치료학적 유효 용량은 양이 임상적으로 요구되는 종점(endpoint)을 생성하는지의 여부를 결정하기 위해서 컨쥬게이트의 증가하는 양들의 반복 투여에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.

[0223] 조성물 내의 임의의 개별 부형제의 양은 당해 부형제의 활성 및 조성물의 특정 요구에 따라 달라질 것이다. 전형적으로, 임의의 개별 부형제의 최적량은 일상 실험을 통해, 즉 (낮은 양으로부터 높은 양에 이르는) 부형제의 변화하는 양들을 함유하는 조성물을 제조하고, 안정성 및 다른 파라미터를 검사하고, 이어서 유의한 부작용 없이 최적 효능이 얻어지는 범위를 결정함으로써 결정된다.

[0224] 그러나 일반적으로, 부형제는 약 1 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 5 내지 98 중량%, 더 바람직하게는 약 15 내지 95 중량%의 부형제의 양으로 조성물에 존재할 것이며, 30 중량% 미만의 농도가 가장 바람직하다.

[0225] 이들 상기 약제학적 부형제와 함께 다른 부형제 및 약제학적 조성물에 관한 일반적 교시 내용이 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995)], 문헌[the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)], 및 문헌[Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000]에 기재되어 있다.

[0226] 약제학적 조성물은 임의의 수의 형태를 취할 수 있으며, 본 발명은 이에 관하여 제한되지 않는다. 예시적인 제제는 가장 바람직하게는 정제, 당의정, 캡슐, 젤 캡, 트로키제, 분산액, 현탁액, 용액제, 엘릭서제, 시럽, 로젠지제, 경피 패치, 분무제, 좌제, 및 분말제와 같은 경구 투여에 적합한 형태이다.

[0227] 경구 투여형이 경구 활성인 컨쥬게이트에 바람직하며, 경구 투여형은 정제, 당의정, 캡슐, 젤 캡, 현탁액, 용액제, 엘릭서제, 및 시럽을 포함하며 또한, 선택적으로 캡슐화되는, 복수의 과립, 비드, 분말 또는 펠릿을 포함할 수 있다. 그러한 투여형은 약제 제형 분야에 있는 자에게 알려져 있고 적절한 교재에 기재되어 있는 종래의 방법에 의해 제조된다.

[0228] 예를 들어, 정제 및 당의정은 표준 정제 가공 절차 및 설비에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 개시된 컨쥬게이트를 함유하는 정제 또는 당의정을 제조할 때에는, 직접 압축 및 과립화 기술이 바람직하다. 컨쥬게이트에 더하여, 정제 및 당의정은 일반적으로 불활성이며 약제학적으로 허용되는 담체 재료, 예를 들어 결합제, 윤활제, 붕해제, 충전제, 안정제, 계면활성제, 착색제, 유동제 등을 함유할 것이다. 결합제는 정제에 응집 특성을 부여하고, 따라서 정제가 온전한 상태로 유지함을 확보하기 위해 사용된다. 적합한 결합제 재료는 전분(옥수수 전분 및 사전 젤라틴화된 전분을 포함함), 젤라틴, 당(수크로오스, 글루코오스, 덱스트로오스 및 락토오스를 포함함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 중합체(하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 등을 포함함), 및 비검(Veegum)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하여, 압력이 해제될 때 입자 캐핑(즉, 입자 파쇄)을 방지하고 분말 유동을 촉진시키기 위해서 사용된다. 유용한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 및 스테아르산이다. 붕해제는 정제의 붕해를 용이하게 하기 위해서 사용되며, 일반적으로 전분, 점토, 셀룰로오스,

알긴, 고무, 또는 가교결합된 중합체이다. 충전제는, 예를 들어 이산화규소, 이산화티타늄, 알루미나, 활석, 카올린, 분말형 셀룰로오스, 및 미세결정질 셀룰로오스와 같은 재료뿐만 아니라, 만니톨, 우레아, 수크로오스, 락토오스, 덱스트로오스, 염화나트륨, 및 소르비톨과 같은 용해성 재료도 포함한다. 안정제는 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 예로서 산화 반응을 포함한 약물 분해 반응을 억제하거나 지연시키기 위해서 사용된다.

[0229] 캡슐이 또한 바람직한 경구 투여형이며, 이 경우에, 컨쥬게이트-함유 조성물은 액체 또는 젤(예를 들어, 젤 캡의 경우)이나 또는 고체(과립, 비드, 분말 또는 펠릿과 같은 미립자를 포함함)의 형태로 캡슐화될 수 있다. 적합한 캡슐은 경질 및 연질 캡슐을 포함하며, 일반적으로 젤라틴, 전분, 또는 셀룰로오스 물질로 만들어진다. 2피스 경질 캡슐은 바람직하게는, 젤라틴 밴드 등과 같은 것으로 밀봉된다.

[0230] 전형적으로 액체인 주사용으로 제조된 비경구 제형뿐만 아니라, (전형적으로 분말 또는 케이크의 형태일 수 있는 동결건조물 또는 침전물로서의) 사실상 건조된 형태의 비경구 제형도 포함하며, 비경구 제형의 건조된 형태를 재구성하는 단계를 필요로 한다. 주사 전에 고체 조성물을 재구성하기에 적합한 희석제의 예는 정균 주사용수(bacteriostatic water for injection), 물 중 덱스트로오스 5%, 인산염 완충 식염수, 링거 용액, 식염수, 멸균수, 탈이온수, 및 그 조합을 포함한다.

[0231] 일부 경우에, 비경구 투여용으로 의도되는 조성물은 비수성 용액, 현탁액, 또는 에멀젼의 형태를 취할 수 있으며, 각각은 전형적으로 멸균 상태이다. 비수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예를 들어 올리브유 및 옥수수유, 젤라틴, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트이다.

[0232] 본 명세서에 개시된 비경구 제형은 또한 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 이 제형은 멸균제의 혼입, 박테리아-유지 필터(bacteria-retaining filter)를 통한 여과, 조사(irradiation), 또는 열에 의해 멸균 상태로 만들어진다.

[0233] 컨쥬게이트는 또한 종래의 경피 패치 또는 다른 경피 전달 시스템을 사용하여 피부를 통해 투여될 수 있는데, 여기서 컨쥬게이트는, 피부에 부착되어 약물 전달 장치로서의 역할을 하는 라미네이팅된 구조 내에 함유되어 있다. 그런 구조에서, 컨쥬게이트는 상부 배킹층 아래에 놓여 있는 "저장소(reservoir)"나 또는 층 내에 함유된다. 라미네이팅된 구조는 단일 저장소를 함유할 수 있거나, 또는 그것은 다중 저장소를 함유할 수 있다.

[0234] 컨쥬게이트는 또한 직장내 투여를 위한 좌제로 제형화될 수 있다. 좌제에 관하여, 컨쥬게이트는 (예를 들어, 실온에서는 고체로 유지되지만 체온에서는 연화되거나, 용융되거나 또는 용해되는 부형제인) 코코아 버터(테오브로마유), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린화 젤라틴, 지방산, 및 그 조합과 같은 좌제 베이스 재료와 혼합된다. 좌제는, 예를 들어 하기의 단계를 (반드시는 아니지만 제시된 순서대로) 수행함으로써 제조될 수 있다: 좌제 베이스 재료를 용융시켜 용융물을 형성하는 단계; (좌제 베이스 재료의 용융 단계 전이나 후에) 컨쥬게이트를 혼입시키는 단계; 용융물을 금형 내로 붓는 단계; 용융물을 냉각시켜 (예를 들어, 용융물이 들어 있는 금형을 실온 환경에 두어) 이로써 좌제를 형성하는 단계; 및 좌제를 금형으로부터 꺼내는 단계.

[0235] 본 발명의 일부 실시 형태에서, 컨쥬게이트를 포함하는 조성물은 적합한 전달 비히클 내로 추가로 혼입될 수 있다. 그러한 전달 비히클은 컨쥬게이트의 제어 및/또는 연속 방출을 제공할 수 있으며, 또한 표적 부분으로서의 역할을 할 수 있다. 전달 비히클의 비제한적인 예는 보조제, 합성 보조제, 마이크로캡슐, 마이크로입자, 리포솜, 및 효모 세포벽 입자를 포함한다. 효모 세포벽은 다양하게 가공되어 단백질 성분, 글루칸, 또는 만난층을 선택적으로 제거할 수 있으며, 전 글루칸 입자(whole glucan particle, WGP), 효모 베타-글루칸 만난 입자(YGMP), 효모 글루칸 입자(YGP), 로도토룰라 효모 세포 입자(Rhodotorula yeast cell particle, YCP)로 지칭된다. S. 세레비시에(S. cerevisiae) 및 로도토룰라 sp.(Rhodotorula sp.)와 같은 효모 세포가 바람직하다; 그러나, 임의의 효모 세포가 사용될 수 있다. 이들 효모 세포는 수력학적 부피의 관점에서 상이한 특성을 나타내며, 또한 그들이 그들의 내용물을 방출하는 표적 기관이 상이하다. 이들 입자의 제조 및 특성화 방법이 미국 특허 제5,741,495호; 제4,810,646호; 제4,992,540호; 제5,028,703호; 제5,607,677호, 및 미국 특허 출원 공개 제2005/0281781호 및 제2008/0044438호에 개시되어 있다.

[0236] 본 발명은 또한 본 명세서에 제공된 컨쥬게이트를, 당해 컨쥬게이트에 의한 치료에 반응하는 상태를 앓고 있는 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 이 방법은 (바람직하게는 약제학적 제제의 일부로서 제공된) 컨쥬게이트의 치료학적 유효량을, 일반적으로 경구 투여하는 것을 포함한다. 다른 투여 방식도 고려되는데, 예를 들어, 경폐, 비강내, 구강내, 직장내, 설하, 경피, 및 비경구 투여가 있다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 동맥내, 복강내, 심장내, 수강내, 및 근육내 주사뿐만 아니라 점적 주사도 포함한다.

[0237] 비경구 투여가 이용되는 경우, 분자량이 약 500 내지 30K 달톤의 범위(예를 들어, 분자량이 약 500, 1000, 2000, 2500, 3000, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 30000 또는 심지어 그 이상임)로, 앞서 기재된 것들보다 다소 더 큰 올리고머를 이용하는 것이 필요할 수 있다.

[0238] 이러한 투여 방법은 특정 컨쥬게이트의 투여에 의해 개선 또는 예방될 수 있는 임의의 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 당업자는 특정 컨쥬게이트가 효과적으로 치료할 수 있는 상태가 어떤 상태인지를 이해한다. 투여될 실제의 용량은 대상의 연령, 체중, 및 일반적 상태뿐만 아니라 치료되는 상태의 중증도, 전문의의 판단, 및 투여되는 컨쥬게이트에 따라서도 달라질 것이다. 치료학적 유효량은 당업자에게 알려져 있고/있거나 적절한 참조 교재 및 문헌에 기재되어 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 약 0.001mg 내지 1000mg의 범위일 것이며, 바람직하게는 용량으로 0.01mg/day 내지 750mg/day, 그리고 더 바람직하게는 용량으로 0.10mg/day 내지 500mg/day 이다.

[0239] (역시, 바람직하게는 약제학적 제제의 일부로서 제공된) 임의의 주어진 컨쥬게이트의 단위 용량은 임상의의 판단, 환자의 요구 등에 따라 다양한 투약 스케줄로 투여될 수 있다. 구체적인 투약 스케줄은 당업자에게 알려져 있거나 또는 일상 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 예시적인 투약 스케줄은 제한 없이, 일일 5회, 일일 4회, 일일 3회, 일일 2회, 일일 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 월 2회, 월 1회의 투여, 및 임의의 이들의 조합을 포함한다. 일단 임상 종점이 달성되었다면, 조성물의 투약이 중단된다.

[0240] 본 명세서에 참조된 모든 논문, 서적, 특허, 특허 공개 및 다른 간행물은 전체적으로 참조로 포함된다. 본 명세서의 교시 내용과 참조로 포함되는 기술 사이에 불일치가 발생된 경우에는 본 명세서의 교시 내용의 의미가 우선할 것이다.

[0241] **실시예**

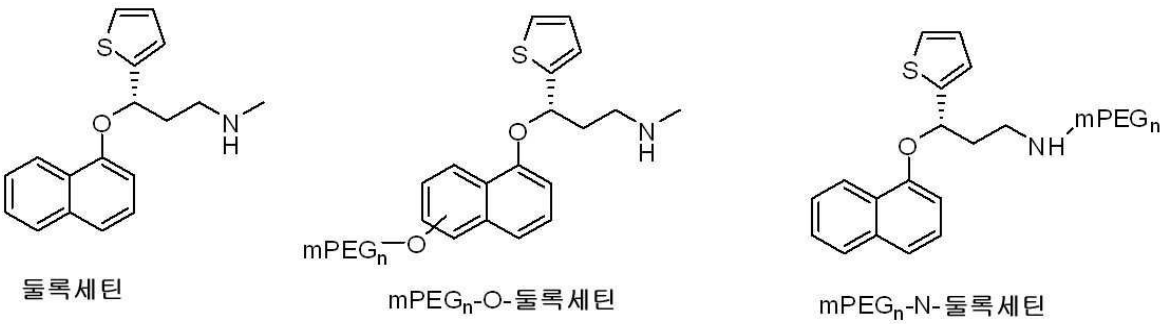
[0242] 본 발명이 소정의 바람직하고 특정한 실시 형태와 함께 설명되어 있지만, 이러한 설명뿐만 아니라 후술되는 실시예는 예시하고자 하는 것이며 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 발명의 범주 내의 다른 태양, 이점 및 변경이 당업자에게 명백할 것이다.

[0243] 첨부된 실시예에서 언급되는 모든 비-PEG 화학 시약은 달리 지시되지 않는 한 구매가능하다. PEG머(PEG-mer)의 제조는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2005/0136031호에 기재되어 있다.

[0244] 모든 ^{1}H NMR(핵자기 공명) 데이터는 NMR 분광계에 의해 생성되었다.

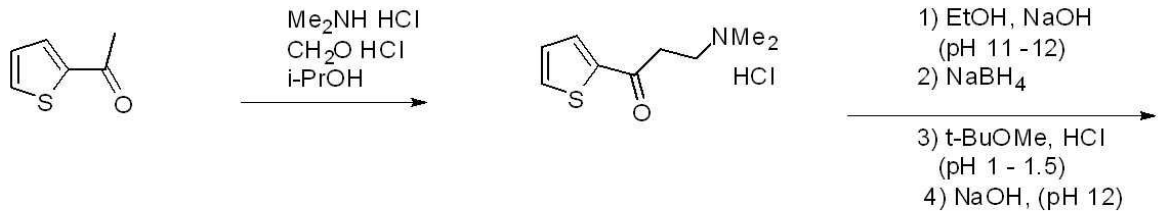
[0245] **실시예 1**

[0246] **둘록세틴 및 신규한 PEG-둘록세틴 컨쥬게이트:**



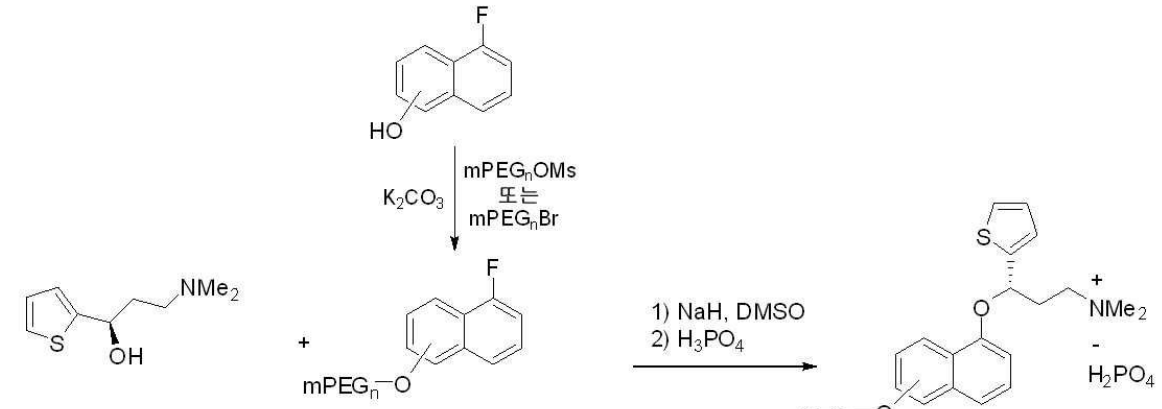
[0247]

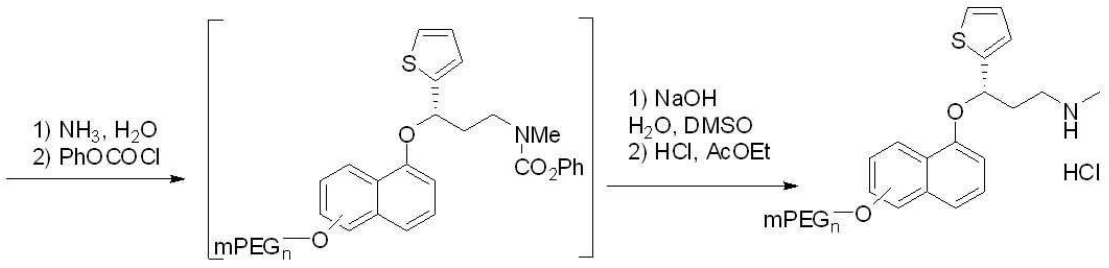
[0248] PEG_n-둘록세틴 컨쥬게이트의 합성:



침전물

[0249]



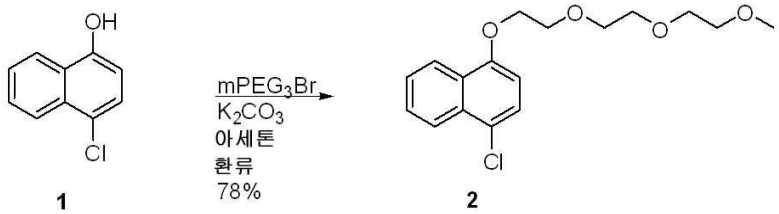


$mPEG_n$-O-(*S*)-둘록세틴

[0250]

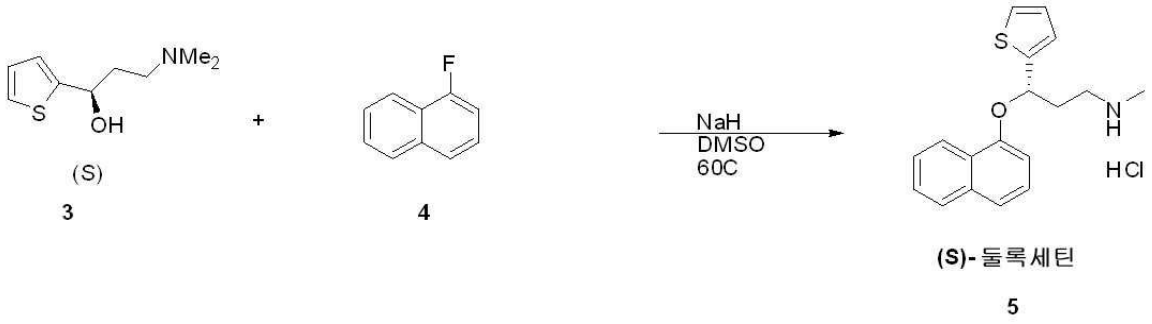
[0251] 실시예 2

[0252] (*S*)-둘록세틴의 합성:



1 2

[0253]



[0254]

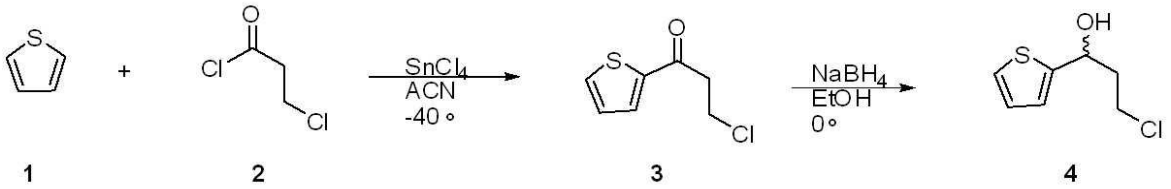
[0255] **3-디메틸아미노-1-티오펜-2-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드 (1)**: 2-프로판올(73mL) 중 37% HCl(0.60mL, 19.8mmol, 0.5당량)의 교반된 용액에 실온에서 순서대로 파라포름알데히드(3.00gm, 95.1mmol, 2.4당량), 디메틸아민 하이드로클로라이드(8.07gm, 99.0mmol, 2.5당량) 및 2-아세틸티오펜(5.0gm, 39.6mmol)을 첨가하였다. 탁한 현탁액을 70℃로 가열하였으며, 투명한 균일 혼합물로 서서히 변했다. 70℃에서 약 18시간 후, 백색 침전물이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 백색 고형물을 여과하고 빙랭 에탄올(2 x 30mL)로 세척하였다. 백색 고형물을 50℃에서 12시간 동안 진공 오븐 내에서 건조시켜 백색 고형물로서 6.0gm(69%)의 **1**을 생성하였다.

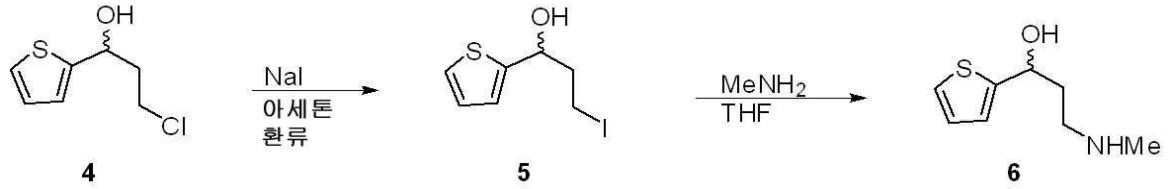
[0256] **3-디메틸아미노-1-티오펜-2-일-프로판-1-올 (2)**: 수성 NaOH(30% w/w) 중 $NaBH_4$(310 mg, 0.30당량)의 현탁액에 3-디메틸아미노-1-티오펜-2-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(5.95gm, 27.2mmol)를 30분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 탁한 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, $NaBH_4$(310mg, 0.30당량)의 두 번째 분액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 하에서 실온에서 교반하였다. 약 20시간 후, HPLC는 완전한 변환을 보여주었고, 탁한 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 반응 혼합물을 37% HCl(aq.)을 사용하여 pH 1로 조심스럽게 산성화하였다. 탁한 혼합물은 점차로 균일하게 변하였다. 이 반응 혼합물을 톨루엔(2 x 20mL)으로 세척하였다. 수성층을 0℃로 냉각시키고, 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서, 30% NaOH(aq.)를 pH 12까지 조심스럽게 첨가하였다. 백색 침전물의 형성이 있었다. 이 수용액을 따뜻한 톨루엔(45℃; 3 x 80mL)으로 추출하였다. 톨루엔을 감압 하에서 제거하였다(욕(bath) 온도 45℃). 백색 고형물을 에틸사이클로헥산(20mL)에 흡수시키고, 투명한 균일 혼합물이 얻어질 때까지 70℃로 가열하였다. 이 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 약 45분 후, 백색 고형물을 여과하고, 빙랭 에틸사이클로헥산(2 x 15mL)으로 세척하였다. 백색 고형물을 40℃에서 18시간 동안 진공 하에서 건조시켜 라세미 혼합물로서 3.6gm(72%)의 **2**를 생성하였다.

[0257] **(S)-알코올(3)의 분리(resolution)**: 라세미 혼합물(2.92gm, 15.7mmol)을 톨루엔(29mL) 및 메탄올(0.73mL)에 흡수시켰다. 이 투명한 용액에 실온에서 S-만델산(1.10gm, 7.2mmol, 0.46당량)을 첨가하였다. 이 현탁액을 1.5시간 동안 95℃로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 백색 침전물을 여과하고 톨루엔(10mL)으로 1회 세척하였다. 백색 고형물을 50℃에서 12시간 동안 진공 하에서 건조시켰다. 이어서, 백색 고형물을 2N 수산화나트륨(200mL)에 흡수시키고, MTBE(3 x 80mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시켰다. 여과하고 감압 하에서 농축시킨 후, 백색 고형물로서 0.98gm(34%)의 S-알코올 **3**을 얻었다.

[0258] **(S)-둘록세틴**: S-이성체 **3**(1.59gm, 8.59mmol)을 실온에서 DMSO(5mL)에 흡수시키고 질소 하에서 교반하였다. 이어서, 60% 수소화나트륨(0.38gm, 9.45mmol, 1.1당량)을 일부씩 첨가하고, 이 용액을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 1-플루오로나프탈렌 **4**(1.51gm, 10.3mmol, 1.2당량)를 첨가하였으며, 반응 혼합물은 호박색으로 변하였다. 반응물을 60℃로 가열하고 질소 하에서 교반하였다. 60℃에서 약 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 빙수(50mL) 내로 부었다. 이 수용액을 빙초산을 사용하여 pH 4내지 5로 산성화하였다. 이어서, 헥산(20mL)을 첨가하고, 분별 깔때기로 옮겼다. 층들을 분리하고, 수성층을 30% 수산화나트륨(수성)을 사용하여 pH 12로 염기성화하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50mL) 및 포화 염화나트륨(2 x 20mL)으로 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시켰다. 여과하고 감압 하에서 농축시킨 후, 호박색 오일을 얻었으며, 이것을 크로마토그래피(구배 0 내지 5% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 오렌지색 오일로서 1.50gm(56%)의 **5**를 생성하였다.

[0259] **라세미-둘록세틴의 합성:**

[0260] 

[0261] 

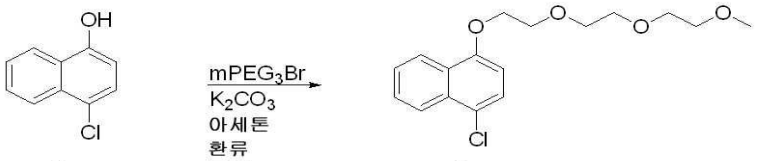
[0262] **화합물 3:** 250mL 3구 플라스크 내로 티오펜 **1**(3.0gm, 0.035mol), 무수 아세토니트릴(125mL) 및 클로로-프로피오닐 클로라이드 **2**(4.11mL, 0.042mol, 1.2당량)를 첨가하였다. 이 투명한 용액을 -40℃로 냉각시키고, 이어서 온도를 -30℃ 미만으로 유지하면서 $SnCl_4$(4.59mL, 0.039mol, 1.1당량)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 3시간 동안 교반하였으며, 이때 혼합물은 자주색으로 서서히 변하였다. 이 혼합물을 -20℃에서 하룻밤 보관하였다. 이 혼합물을 0℃에서 6N HCl(100mL)로 급랭시키고, 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용매의 약 1/3을 감압 하에서 제거하고, 이어서 분별 깔때기로 옮겼다. 이 용액을 디클로로메탄(60mL)으로 분배시켰다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 10% HCl, 물, 10% NaOH, 물 및 포화 염화나트륨(각각 250mL씩)으로 연속해서 세척하였다. 황산나트륨에서 건조시키고, 이어서 여과하고 감압 하에서 농축시켜 암색 오일로서 3.63gm의 **3**(59%)을 생성하였다.

[0263] **화합물 4:** 250mL 플라스크 내로 **3**(2.0gm, 0.011mol) 및 절대 에탄올(20mL)을 넣었다. 이 용액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 붕수소화나트륨(0.47gm, 0.012mol, 1.1당량) 을 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 하룻밤 실온으로 가온되게 하였다. 약 17시간 후, 갈색 반응 혼합물을 0℃에서 포화 염화암모늄(50mL)으로 급랭시켰다. 분별 깔때기로 옮기고 물(50mL) 및 디클로로메탄(50mL)을 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 포화 염화나트륨(각각 50mL씩)으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시켰다. 여과하고, 감압 하에서 농축시킨 후, 암색 오일을 얻었으며, 이것을 크로마토그래피(구배 0 내지 3% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 황색 오일로서 1.06gm(53%)의 **4**를 생성하였다.

[0264] **화합물 5:** 화합물 **4**(1.06gm, 5.6mmol)를 아세톤(100mL)에 흡수시키고, 이어서 요오드화나트륨(5.10gm, 34.0mmol, 6당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류하였다. 약 18시간 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(40mL)과 물(80mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물 및 포화 염화나트륨(각각 110mL씩)으로 세척하고, 이어서 황산나트륨에서 건조시켰다. 여과하고, 감압 하에서 농축시킨 후, 황색 오일을 얻었으며, 이것을 크로마토그래피(구배 0 내지 3% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 황색 오일로서 1.21gm(80%)의 **5**를 생성하였다.

[0265] **화합물 6:** 화합물 **5**(0.74gm, 2.7mmol)를 테트라하이드로푸란(10mL)에 용해시켰다. THF 중 2.0M 메틸아민의 용액(13.8mL, 27.6mmol, 10당량)을 시린지를 통해 첨가하였다. 이 밝은황색 혼합물을 질소 하에서 실온에서 교반하였다. 약 18시간 후, 1N NaOH(4mL)를 첨가하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 물(60mL) 및 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물 및 포화 염화나트륨(각각 110mL씩)으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시켰다. 여과하고, 감압 하에서 건조시킨 후, 황색 오일을 얻었으며, 이것을 크로마토그래피(구배 0 내지 25% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 황색 오일로서 0.27gm(57%)의 **6**을 생성하였다.

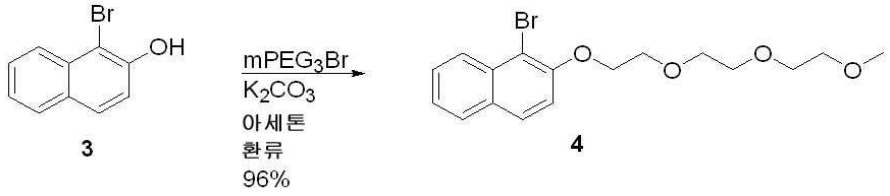
[0266] **PEG_n-나프틸 시약의 합성:**



1 2

[0267]

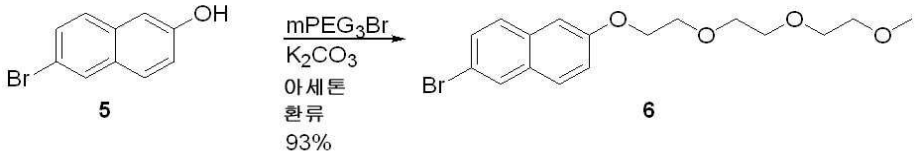
[0268] 500mL 플라스크 내로 4-클로로-1-나프톨(5.0gm, 28.0mmol) 및 아세톤(120mL)을 첨가하였다. 이 갈색 용액에 고체 탄산칼륨(8.12gm, 58.7mmol, 2.1당량)을 첨가하였으며, 이 용액은 녹색으로 변하였다. 이 용액에 아세톤(5mL) 중 $mPEG_3$-브로마이드(9.54gm, 42.0mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 이 탁한 녹색 반응 혼합물을 가열 환류하였다(60℃에서 유욕). 약 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(250mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물(400mL)로 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(500mL) 및 포화 염화나트륨(2 x 500mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 호박색 오일을 생성하였다. 이 물질을 바이오테이지(Biotage) 크로마토그래피(구배 용리: 0 내지 30% 디클로로메탄/디에틸 에테르-헥산)로 정제하여 밝은갈색 오일로서 7.0gm(78%)의 **2**를 생성하였다.



3 4

[0269]

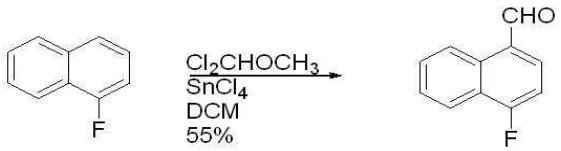
[0270] 250mL 플라스크 내로 1-브로모-2-나프톨(2.5gm, 11.2mmol) 및 아세톤(50mL)을 첨가하였다. 이 밝은황색 용액에 고체 탄산칼륨(3.25gm, 23.5mmol, 2.1당량)에 이어, $mPEG_3$-브로마이드(3.82gm, 16.8mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 이 밝은황색 현탁액을 가열 환류하였다(60℃에서 유욕). 약 4시간 후, 자주색 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물(100mL)로 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(250mL) 및 포화 염화나트륨(2 x 250mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 호박색 오일을 생성하였다. 이 물질을 바이오테이지 크로마토그래피(구배 용리: 0 내지 10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 밝은갈색 오일로서 3.92gm(96%)의 **4**를 생성하였다.



5 6

[0271]

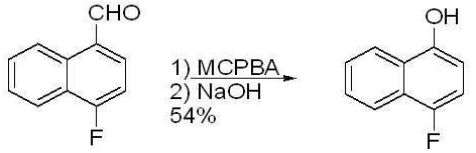
[0272] 500mL 플라스크 내로 6-브로모-2-나프톨(5.0gm, 22.4mmol) 및 아세톤(125mL)을 첨가하였다. 이 투명한 용액에 고체 탄산칼륨(6.50gm, 47.0mmol, 2.1당량)에 이어, $mPEG_3$-브로마이드(7.63gm, 33.6mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 이 밝은황색 현탁액을 가열 환류하였다(60℃에서 유욕). 약 18시간 후, 녹색 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물(150mL)로 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 40mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(250mL) 및 포화 염화나트륨(2 x 250mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 호박색 오일을 생성하였다. 이 물질을 바이오테이지 크로마토그래피(구배 용리: 0 내지 10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 밝은황색 오일로서 7.65gm(93%)의 **6**을 생성하였다.



7 8

[0273]

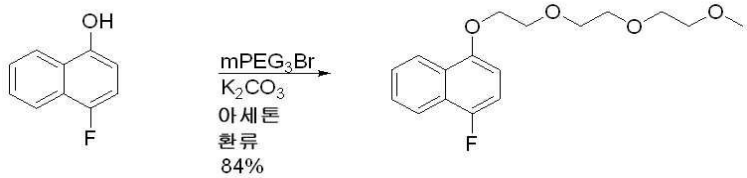
[0274] 250mL 플라스크 내로 디클로르메탄(30mL) 및 디클로르메틸 메틸 에테르(0.81mL, 8.89mmol, 1.3당량)를 첨가하였다. 이 투명한 용액을 -5℃로 냉각시키고, 이어서 온도를 0℃ 미만으로 유지하면서 사염화주석(IV)(1.04mL, 8.89mmol, 1.3당량)를 서서히 첨가하였다. 이 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄(10mL) 중 1-플루오로나프탈렌(1.0gm, 6.84mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 평형이 되게 하였다. 약 18시간 후, 암록색 혼합물을 빙수(40mL) 내로 붓고, 분별 깔때기로 옮겼다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(150mL) 및 포화 염화나트륨(150mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 베이지색 고형물을 생성하였다. 이 물질을 바이오테이지 크로마토그래피(구배 용리: 5 내지 50% 디클로로메탄/헥산)로 정제하여 순백색이 아닌(off-white) 고형물로서 0.60gm(55%)의 **8**을 생성하였다.



8 9

[0275]

[0276] 250mL 플라스크 내로 4-플루오로나프탈렌카르브알데히드 **8**(3.1gm, 17.8mmol) 및 디클로로메탄(80mL)을 첨가하였다. 이 투명한 용액에 0℃에서 MCPBA(6.7gm, 19.5mmol, 1.1당량)를 첨가하였다. 이 백색의 탁한 반응 혼합물을 질소 하에서 0℃에서 교반하고, 하룻밤 실온으로 평형이 되게 하였다. 약 18시간 후, 밝은황색 반응 혼합물에 20% 티오황산나트륨(40mL)을 첨가하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 추가 20% 티오황산나트륨(30mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 순차적으로 20% 티오황산나트륨(2 x 40mL) 및 포화 염화나트륨(80mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 순백이 아닌 잔류물을 메탄올(50mL) 및 테트라하이드로푸란(50mL)에 흡수시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 30mL의 3.0 몰 수산화칼륨/메탄올 용액을 첨가하였다. 첨가 동안, 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서, 이 밝은황색 용액은 암갈색으로 변하였다. 이 혼합물을 0℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 진한 염산(8.0mL)을 사용하여 이 용액의 pH를 1로 조정하였다. 이 용액은 황색으로 변하였으며, 이것을 약 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(50mL)로 희석하였다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 이 수용액을 디클로로메탄(3 x 80mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물 및 포화 염화나트륨(각각 180mL씩)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 베이지색 고형물을 생성하였다. 이 물질을 바이오테이지 크로마토그래피(구배 용리: 5 내지 50% 디클로로메탄/헥산)로 정제하여 황갈색 고형물로서 1.51gm(54%)의 **9** 를 생성하였다.



9 10

[0277]

[0278] 50mL 플라스크 내로 4-플루오로나프탈렌-1올(0.20gm, 1.23mmol) 및 아세톤(10mL)을 첨가하였다. 이 갈색 용액에 고체 탄산칼륨(0.36gm, 2.59mmol, 2.1당량)에 이어, $mPEG_3$-브로마이드(0.42gm, 1.85mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 이 갈색 혼합물을 가열 환류하였다(60℃에서 유욕). 약 18시간 후, 녹색 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(30mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물(60mL)로 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(80mL) 및 포화 염화나트륨(80mL)으로 세척하였다. 이 유기층을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 호박색 오일을 생성

하였다. 이 물질을 바이오테이지 크로마토그래피(구배 용리: 0 내지 10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 갈색 오일로서 0.32gm(84%)의 **10**을 생성하였다.