



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0009890
(43) 공개일자 2023년01월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C09B 47/08 (2006.01) A61K 41/00 (2020.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/22 (2006.01)
C09B 47/32 (2006.01) C09B 69/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C09B 47/08 (2013.01)
A61K 41/0071 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7039145
(22) 출원일자(국제) 2021년04월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/026705
(87) 국제공개번호 WO 2021/207691
국제공개일자 2021년10월14일
(30) 우선권주장
63/008,476 2020년04월10일 미국(US)
63/008,502 2020년04월10일 미국(US)

(71) 출원인
라쿠텐 메디칼, 인크.
미국, 캘리포니아 92121, 샌디에고, 로젤르 스트리트 11080
(72) 발명자
베탄코트 후안
미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 콘카 드라이브 900 스위트 400
마킹스 루
미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 콘카 드라이브 900 스위트 400
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

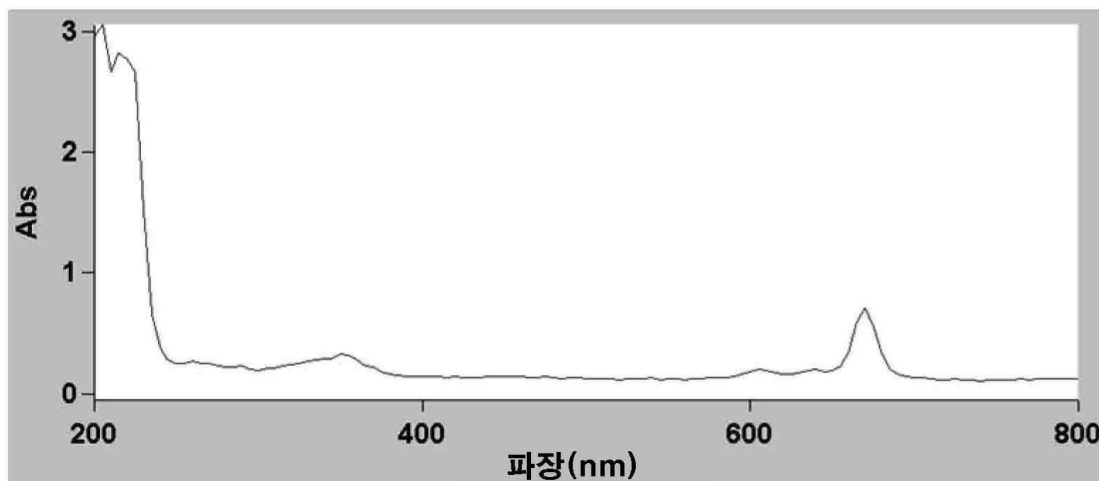
전체 청구항 수 : 총 145 항

(54) 발명의 명칭 프탈로시아닌 염료 화합물, 콘쥬게이트 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본원에는 광학 영상화를 위한 생물 검정에서 형광 리포터로서 유용하며, 그리고 광면역 요법(PIT)을 포함하는 광기반 요법에서 감광제로서의 치료용 콘쥬게이트로서 유용한 프탈로시아닌 염료 및 이의 콘쥬게이트가 개시되어 있다. 본원에 개시된 특정 프탈로시아닌 염료는 수용성이며, 그리고 영상화 또는 요법에 사용하기에 유용한 광물리학적 및 광화학적 프로파일을 갖는다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/54 (2017.08)

A61K 47/548 (2017.08)

A61K 49/0036 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/22 (2013.01)

C09B 47/32 (2013.01)

C09B 69/008 (2013.01)

(72) 발명자

위먼 토르스텐

미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 콘카 드라이브
900 스위트 400

호이 로베르트 제이.

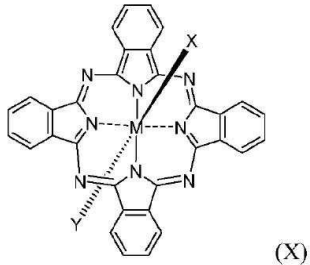
미국 94402 캘리포니아주 샌 마테오 콘카 드라이브
900 스위트 400

명세서

청구범위

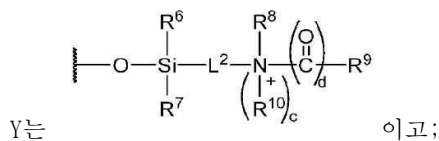
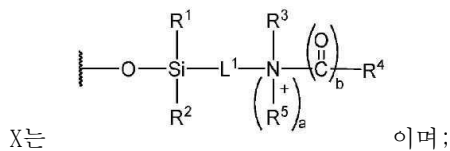
청구항 1

하기 화학식 (X)을 갖는 프탈로시아닌 염료, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



식 중,

M은 금속 또는 준금속이고;



R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R^3 은 수소, $-\text{L}^3\text{-H}$, $-\text{L}^3\text{-A}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-Z}$ 이며;

R^4 는 $-\text{L}^4\text{-H}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-A}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-Z}$, $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-A}$, 또는 $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-Z}$ 이고;

R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

(b) R^3 은 $-\text{L}^3\text{-H}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-A}$ 이고;

R^4 는 $-\text{L}^4\text{-H}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-A}$, 또는 $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-A}$ 이며; R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-\text{L}^4\text{-A}$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

R^6 및 R^7 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R^8 은 수소, $-L^8-H$, $-L^8-A$, 또는 $-L^8-Z$ 이며;

R^9 는 $-L^9-H$, $-L^9-A$, $-(NH)_n-L^9-Z$, 또는 $-(O)_n-L^9-Z$ 이고;

R^{10} 은 $-L^{10}-A$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;

(b) R^8 및 R^9 는 결합으로 연결되어 $-L^9-Z$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-L^{10}-H$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;

단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z를 함유하는 기이고;

Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성 기이며;

L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

a는 0 또는 1이고;

b는 0 또는 1이며;

c는 0 또는 1이고;

d는 0 또는 1이며;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이며;

단, b가 1이면, a는 0이고;

d가 1이면, c는 0이며;

m이 1이면, b는 1이고;

n이 1이면, c는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이며, 여기서 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 더 치환되고, L'는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐렌 또는 헤테로 C_{2-10} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 4

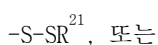
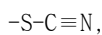
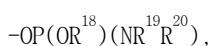
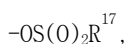
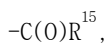
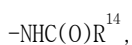
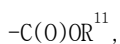
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 C_{2-4} 알킬렌, 헤테로 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로 C_{2-4} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
반응성 기 A는 각기 독립적으로



5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되며;

각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R¹¹은 독립적으로 할로, -SO₃H 및 -SO₃F로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 할로알킬이며;

각각의 R¹³은 아틸 또는 헤테로아틸이고, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로, -SO₃H 및 -SO₂F로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고; 또는 임의로 R¹² 및 R¹³은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미드를 형성하며;

각각의 R¹⁴는 독립적으로 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

각각의 R¹⁵는 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, -SO₃H 또는 -SO₂F로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고;

각각의 R¹⁶은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고;

각각의 R¹⁷은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -SO₃H, -SO₂F 및 -C(O)OR^c로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

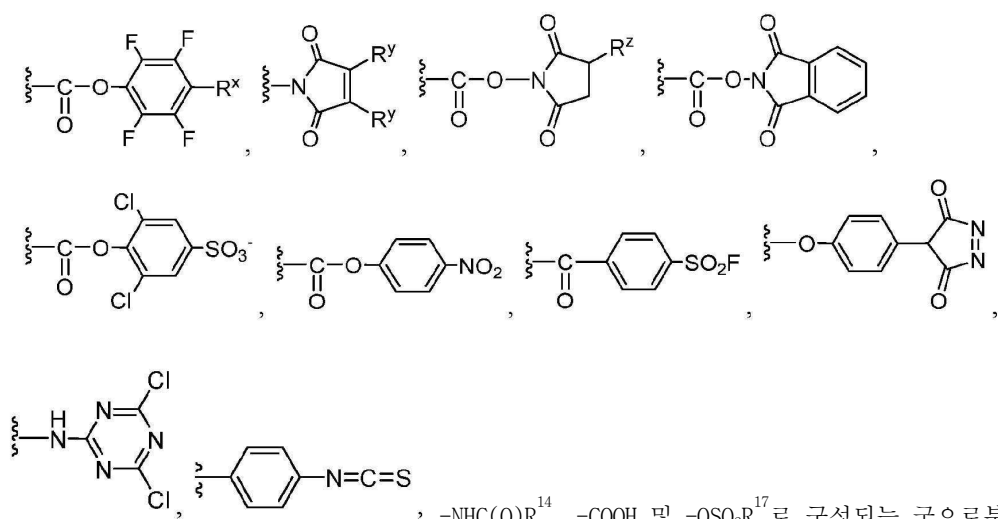
각각의 R^c는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴이며;

R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이고;

R²¹은 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 반응성 기 A는



각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소 또는 할로이고, R^z 는 수소 또는 $-SO_3H$ 이며;

R^{14} 는 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3H$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

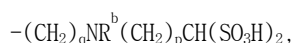
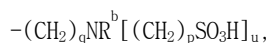
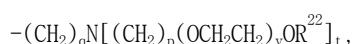
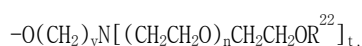
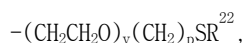
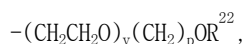
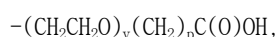
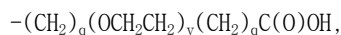
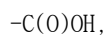
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 반응성 기는 독립적으로 $C(O)OR^{11}$ 또는 $-NR^{12}R^{13}$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

수용성 기 Z는

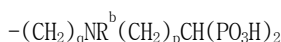
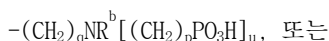
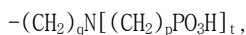
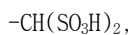
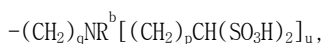
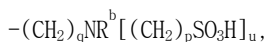
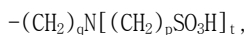
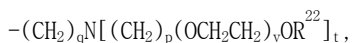
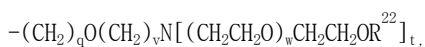


$-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_u\text{OH}]_t,$
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}]_t,$
 $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3\text{H},$
 $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_u\text{OH},$
 $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_3\text{H},$
 $-\text{SO}_3\text{H},$
 $-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2,$
 $-\text{OSO}_3\text{H},$
 $-\text{S}(\text{O})_u\text{OH},$
 $-\text{PO}_3\text{H},$
 $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3^-]_t,$
 $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{PO}_3\text{H},$
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OPO}_3\text{H}]_t,$
 $-\text{OPO}_3\text{H},$
 $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_t,$
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2,$
 글루타메이트,
 아스파르테이트,
 히스티딘,
 1,3-베타-글루칸, 또는
 1,4-베타-글루칸이며;
 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;
 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;
 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
 t 는 2 또는 3이고;
 u 는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

수용성 기 Z는



로부터 선택되며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;

각각의 v, w 및 p는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 q는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

t는 2 또는 3이고;

u는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 11

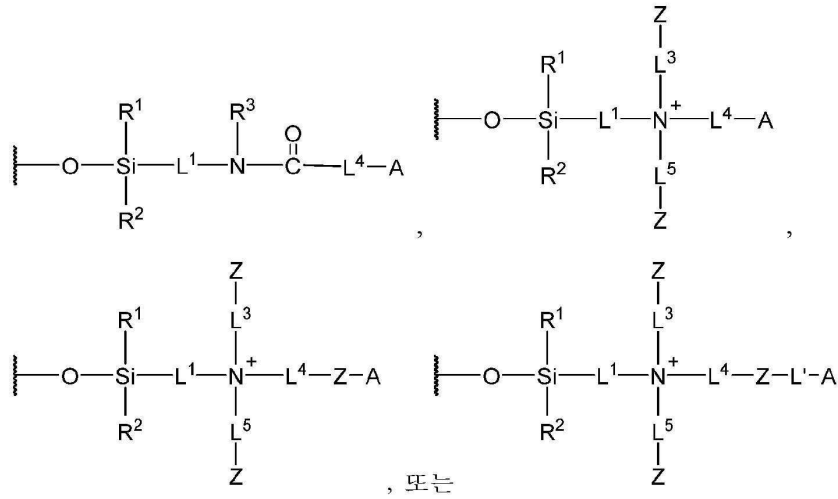
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, a 및 c는 0이고, b 및 d는 1인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, a 및 c는 1이고, b 및 d는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

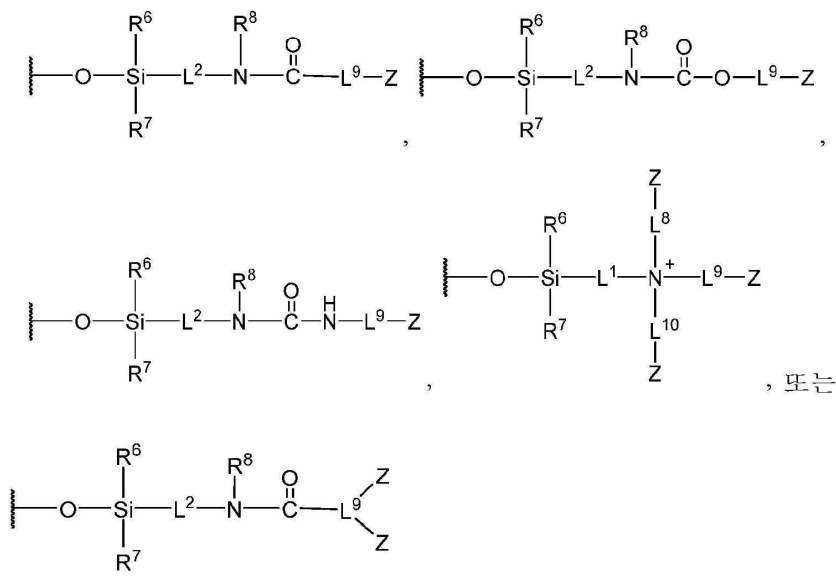
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X는 하기의 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 하기의 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:

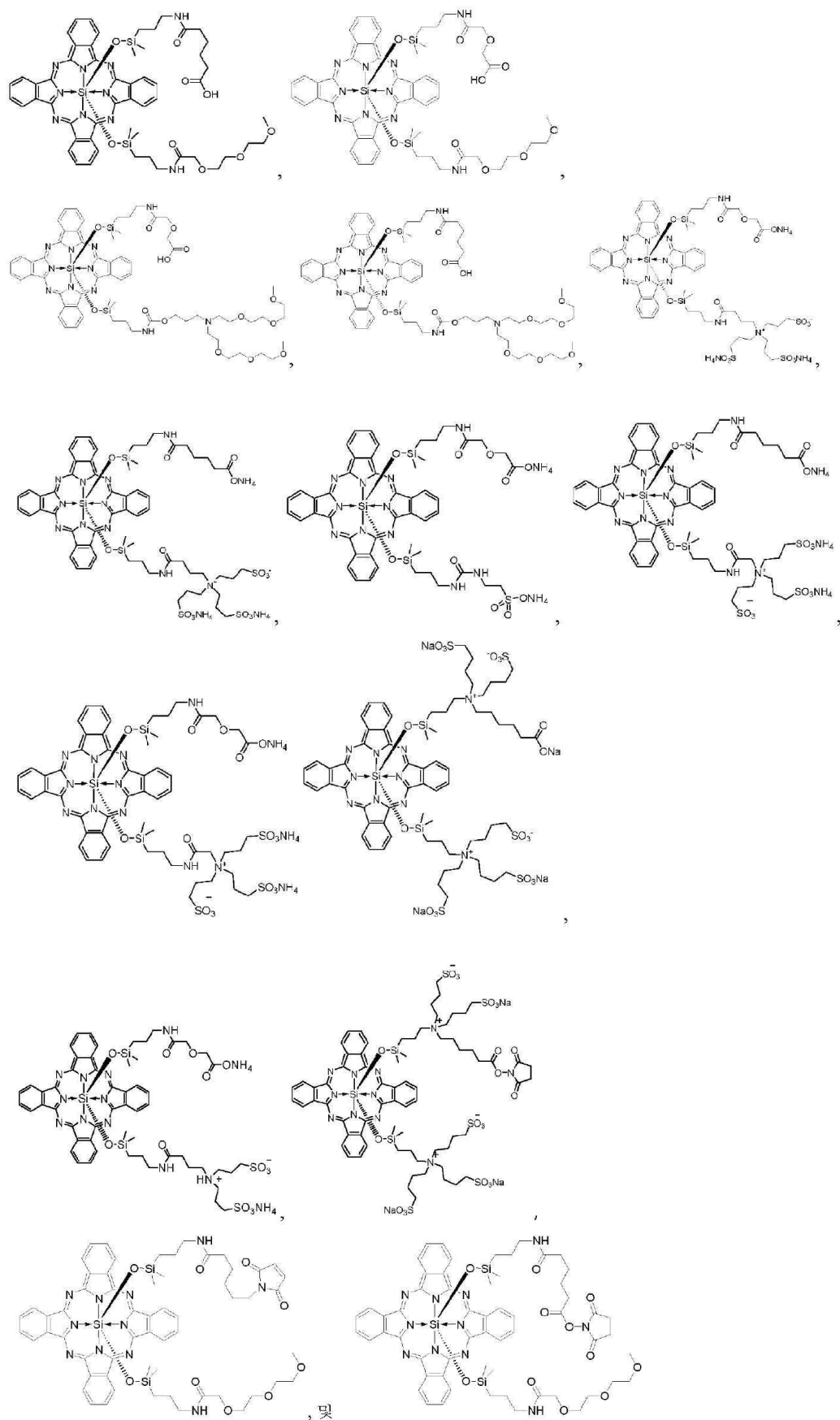


청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, M은 Si 또는 Ge인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 16

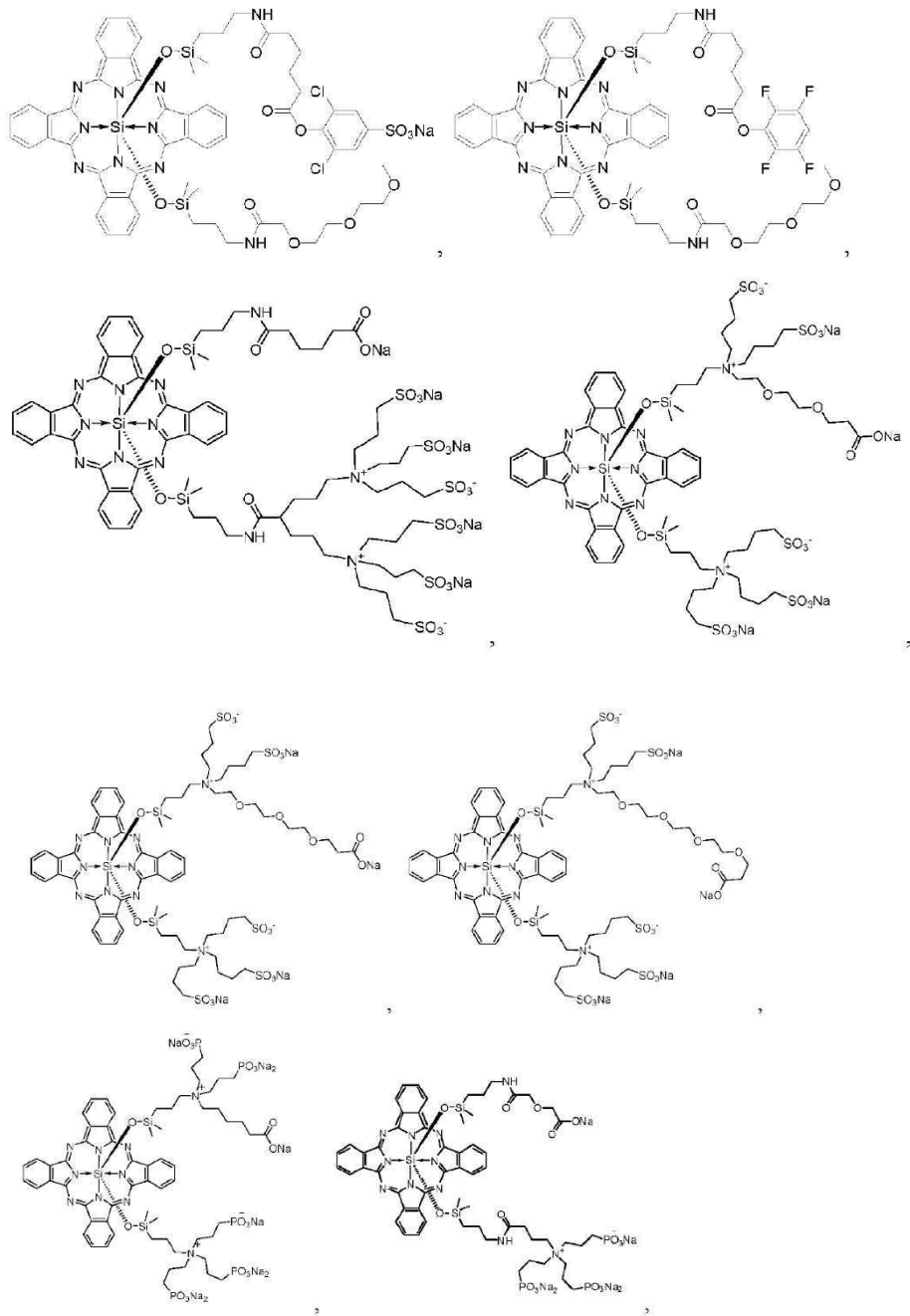
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:

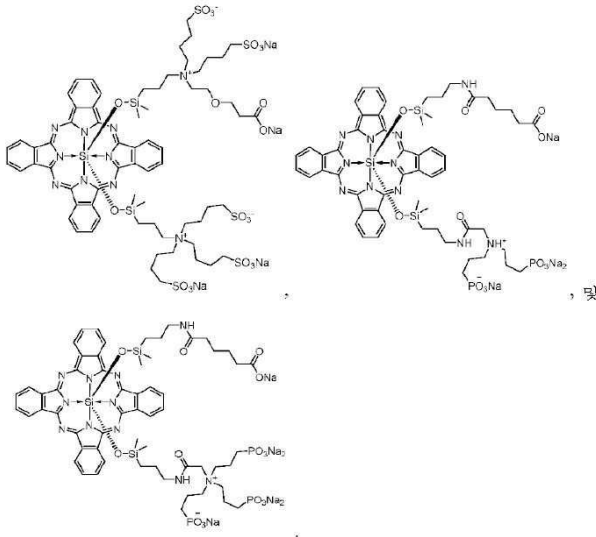


청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의

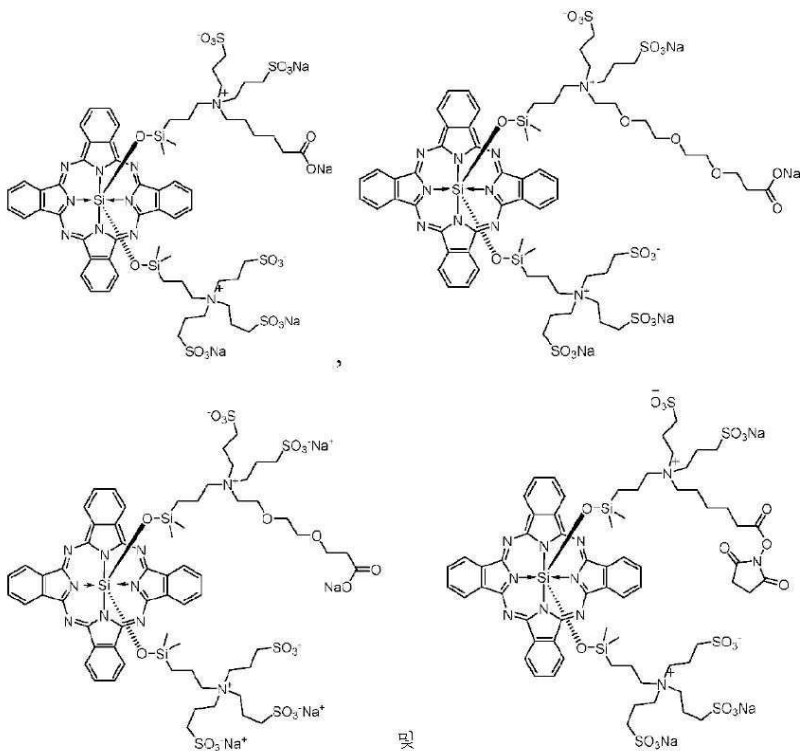
염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:





청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



청구항 19

(a) 비치환된 프탈로시아닌; (b) 콘쥬게이트 가능한 기를 포함하는 제1 측방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 수용성 기를 포함하지만 콘쥬게이트 가능한 기를 포함하지 않는 제2 측방향 규소 함유 리간드에 의해 배워된 규소 원자를 포함하며; 여기서 제1 및 제2 측방향 리간드의 화학 구조는 상이한 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 20

제19항에 있어서, 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 측방향 규소 함유 리간드는 수용성 기를 더 포함하는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 수용성 기는 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기를 포함하는 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 22

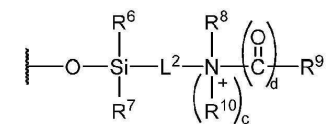
제21항에 있어서, 수용성 기 상의 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기는 카르복실레이트($-\text{CO}_2$), 폴리(에틸렌 글리콜), 설포네이트($-\text{SO}_3\text{H}$)기, 설포닐($-\text{SO}_2\text{H}$)기, 설페이트($-\text{SO}_4$)기, 히드록실($-\text{OH}$)기, 포스페이트($-\text{OPO}_3\text{H}$)기, 포스포네이트($-\text{PO}_3\text{H}$)기, 아민($-\text{NH}_2$)기 및 임의로 치환된 4차화된 질소로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 23

제19항 또는 제20항에 있어서, 수용성 기상의 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기는 3가 또는 4가 질소 함유기, 트리스-설포알킬 4차 암모늄, 트리스-설포네이트 4차 암모늄, 비스-설포알킬 아민, 비스-설포네이트 아민, 또는 비스-알콕시폴리에틸렌 글리콜 아민으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드는 하기 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



식 중,

R⁶ 및 R⁷은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R^8 은 수소, $-L^8-H$ 또는 $-L^8-Z$ 이며;

$$R^9 \text{는 } -L^9-H, -(NH)_n-L^9-Z \text{ 또는 } -(O)_n-L^9-Z \text{이고;}$$
$$R^{10} \text{은 } -L^{10} - Z^{\odot} \text{이며;} \quad (10)$$

(b) R⁸ 및 R⁹는 결합으로 연결되어 -L⁹-Z로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R¹⁰은 -L¹⁰-H 또는 -L¹⁰-Z이며;

단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z 를 함유하는 기이고;

Z는 수용성 기이며;

L²는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이고;

L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 임의로

치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

c는 0 또는 1이고;

d는 0 또는 1이며;

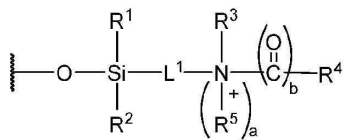
n은 0 또는 1이고;

d가 1이면, c는 0이며;

n이 1이면, c는 1이다.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 콘주게이트 가능한 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드는 하기 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



식 중,

R¹ 및 R²는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

R³, R⁴ 또는 R⁵는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R³은 수소, -L³-H, -L³-A, 또는 -L³-Z이고;

R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, -(NH)_m-L⁴-Z, -(O)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-Z이며;

R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이고;

(b) R³ 및 R⁴는 결합으로 연결되어 -L⁴-A로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이고;

단 R³, R⁴ 및 R⁵ 중의 적어도 하나는 하기 A를 함유하는 기이며;

A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 콘주게이트 가능한 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이고;

Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성 기이며;

L¹은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이고;

L³, L⁴, 및 L⁵는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 헤테로아릴렌, 또는 아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

a는 0 또는 1이고;

b는 0 또는 1이며;

m은 0 또는 1이고;

단, b가 1이면, a는 0이고;

m이 1이면, b는 1이다.

청구항 26

제25항에 있어서, L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이며, 여기서 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 더 치환되며, L'는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐렌 또는 헤테로 C_{2-10} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 28

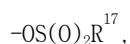
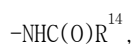
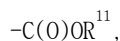
제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 C_{2-4} 알킬렌, 헤테로 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로 C_{2-4} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 콘쥬게이트 가능한 기는 각기 독립적으로



$-\text{OP}(\text{OR}^{18})(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})$,

$-\text{N}=\text{C}=\text{O}$,

$-\text{N}=\text{C}=\text{S}$,

$-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$,

$-\text{SO}_2-\text{F}$,

$-\text{SO}_2-\text{Cl}$,

$-\text{SO}_2-\text{Br}$,

$-\text{S}-\text{SR}^{21}$, 또는

5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴

이며;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, $-\text{SO}_3\text{H}$ 및 $-\text{SO}_2\text{F}$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소이거나 또는 알킬 또는 할로알킬이고;

각각의 R^{13} 은 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, $-\text{SO}_3\text{H}$ 및 $-\text{SO}_2\text{F}$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 임의로 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미드를 형성하며;

각각의 R^{14} 는 독립적으로 임의로 치환된 할로알킬, 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

각각의 R^{15} 는 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{F}$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이며;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고;

각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{F}$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

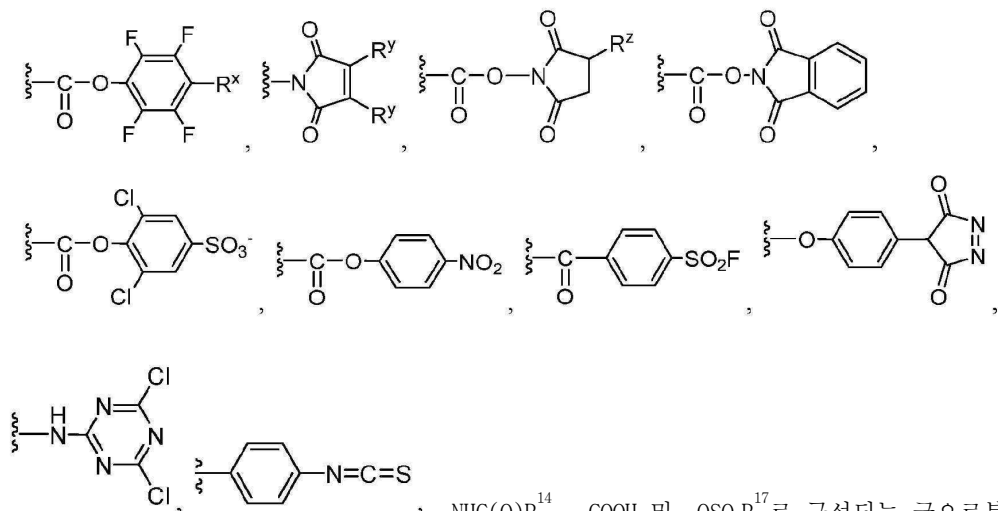
각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴이며;

R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이고;

R^{21} 은 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 콘쥬게이트 가능한 기는



, -NHC(O)R¹⁴, -COOH 및 -OSO₂R¹⁷로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^x 및 R^y는 독립적으로 수소 또는 할로이고, R^z는 수소 또는 -SO₃H이며;

R¹⁴는 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

각각의 R¹⁷은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, -SO₃H, -SO₂F 및 -C(O)OR^c로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

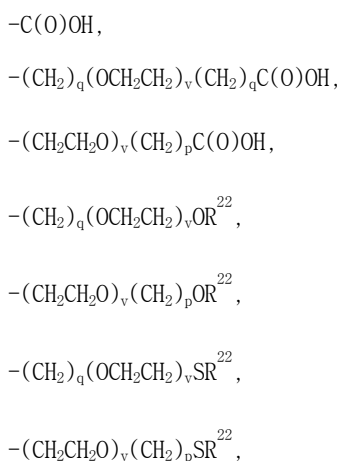
각각의 R^c는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

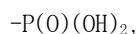
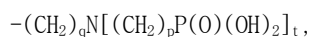
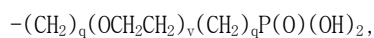
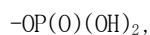
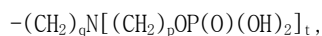
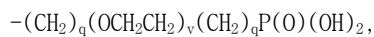
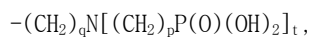
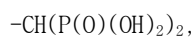
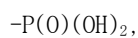
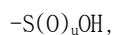
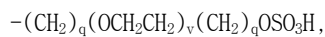
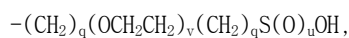
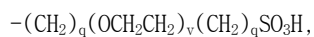
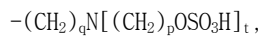
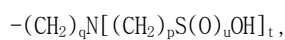
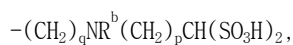
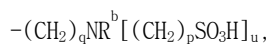
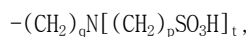
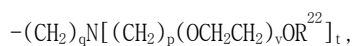
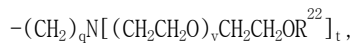
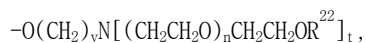
청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 콘쥬게이트 가능한 기는 각기 독립적으로 C(O)OR¹¹ 또는 -NR¹²R¹³인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 기는





글루타메이트,

아스파르테이트,

히스티딘,

1,3-베타-글루칸, 또는

1,4-베타-글루칸이며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;

각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

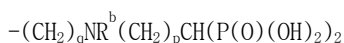
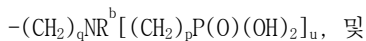
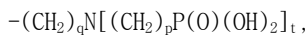
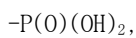
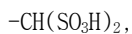
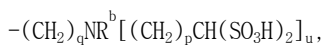
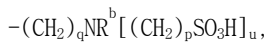
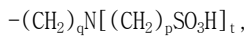
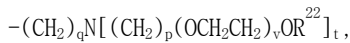
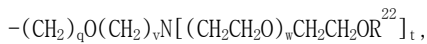
각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

t 는 2 또는 3이고;

u 는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 Z 기는



로부터 선택되며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;

각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

t는 2 또는 3이고;

u는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 35

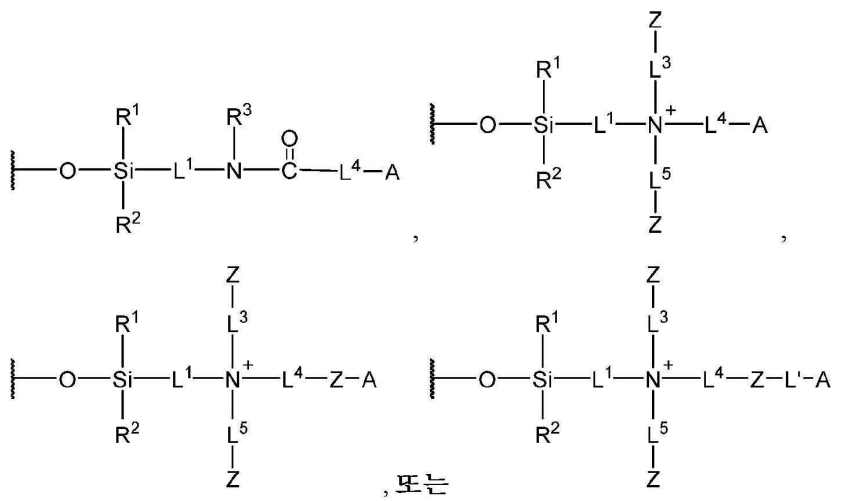
제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, a 및 c는 0이고, b 및 d는 1인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 36

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, a 및 c는 1이고, b 및 d는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

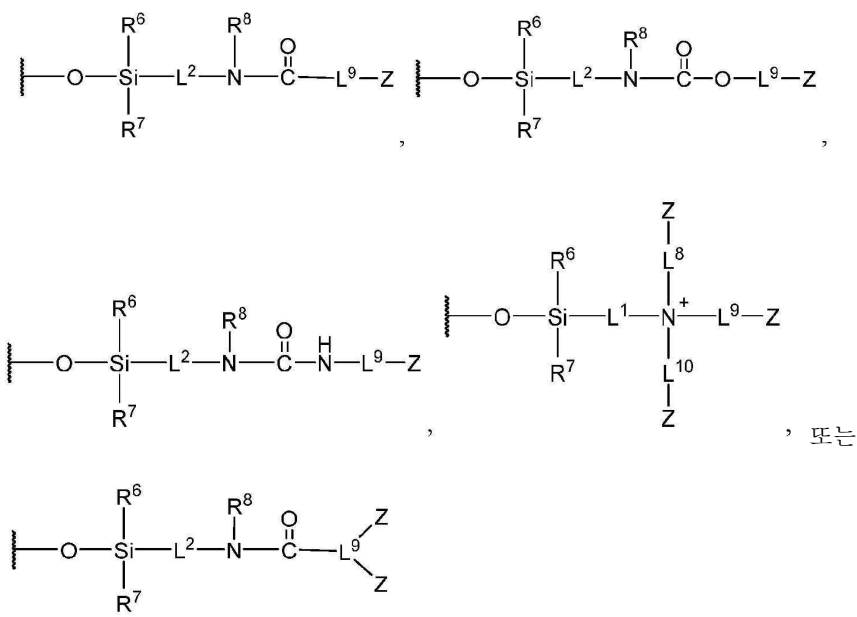
청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X는 하기의 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



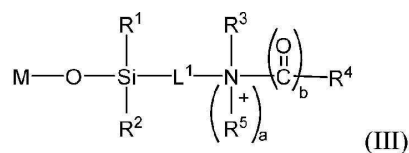
청구항 38

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 하기의 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



청구항 39

하기 구조를 갖는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



식 중,

M은 Si, Ge, Sn, Al, 또는 Zn으로부터 선택된 금속 또는 준금속이고, 임의로 금속 또는 준금속 상에서 더 리게이트되며;

R¹ 및 R²는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

R³, R⁴ 또는 R⁵는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되며, 여기서

(a) R³은 수소, -L³-H, -L³-A, 또는 -L³-Z이고;

R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, -(NH)_m-L⁴-Z, -(O)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-Z이며;

R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이고;

(b) R³은 -L³-H 또는 -L³-A이며;

R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-A이고; R³ 및 R⁴는 결합으로 연결되어 -L⁴-A로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이며;

단 R³, R⁴ 및 R⁵ 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

L¹은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이고;

Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성 기이고;

L³, L⁴, 및 L⁵는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

a는 0 또는 1이고;

b는 0 또는 1이며;

m은 0 또는 1이고;

단, b가 1이면, a는 0이고;

m이 1이면, b는 1이다.

청구항 40

제39항에 있어서, L^3 , L^4 , L^5 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이며, 여기서 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L' -Z로 임의로 더 치환되고;

L' 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐렌 또는 헤테로 C_{2-10} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 42

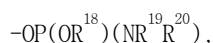
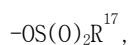
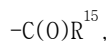
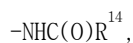
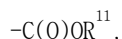
제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 C_{2-4} 알킬렌, 헤테로 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로 C_{2-4} 알케닐렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 및 L^2 는 각기 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 반응성 기 A는 각기 독립적으로



$-S-C\equiv N$,

$-SO_2-F$,

$-SO_2-Cl$,

$-SO_2-Br$,

$-S-SR^{21}$, 또는

5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴

로부터 선택되고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 할로알킬이며;

각각의 R^{13} 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고; 또는 임의로 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미지를 형성하며;

각각의 R^{14} 는 독립적으로 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

각각의 R^{15} 는 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, $-SO_3^-$ 또는 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이며;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고;

각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3^-$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

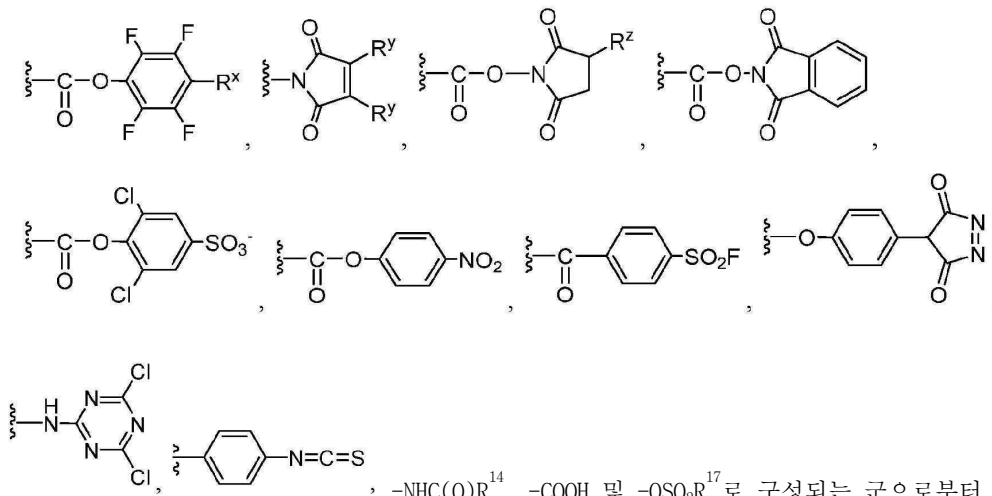
각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴이고;

R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이며;

R^{21} 은 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 반응성 기 A는



각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소 또는 할로이고, R^z 는 수소 또는 $-SO_3^-$ 이며;

R^{14} 는 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3^-$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

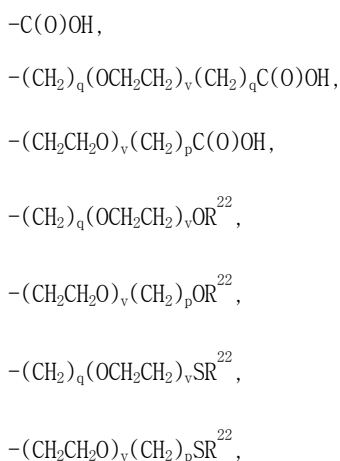
각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 아릴인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

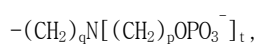
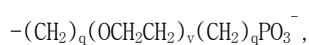
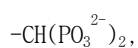
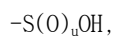
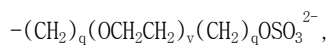
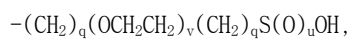
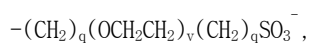
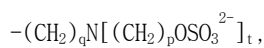
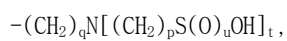
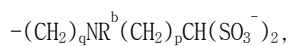
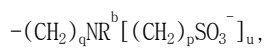
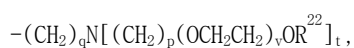
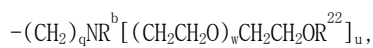
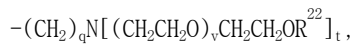
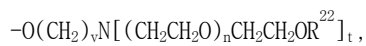
청구항 46

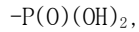
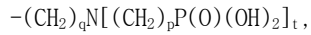
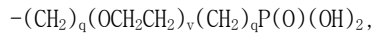
제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 반응성 기는 각기 독립적으로 $C(O)OR^{11}$ 또는 $-NR^{12}R^{13}$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 47

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 기 Z는







글루타메이트,

아스파르테이트,

히스티딘,

1,3-베타-글루칸, 또는

1,4-베타-글루칸이며;

각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;

각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

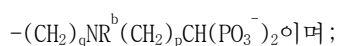
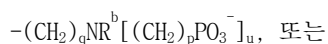
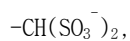
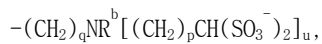
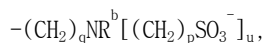
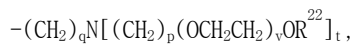
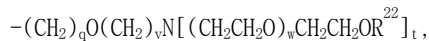
각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

t 는 2 또는 3이고;

u 는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 48

제39항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성 기 Z 는



각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 알킬, $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬, 또는 시클로알킬이며;

각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

t 는 2 또는 3이고;

u 는 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 49

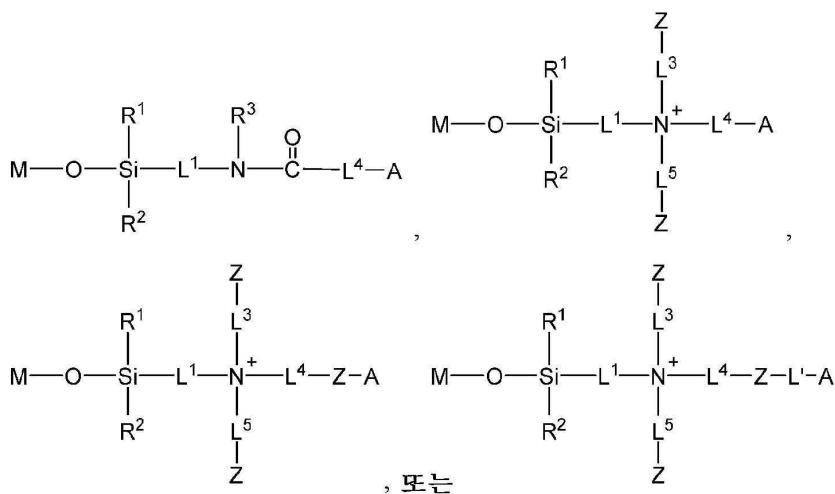
제39항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, a 는 0이고, b 는 1인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 50

제39항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, a 는 1이고, b 는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 51

제39항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 하기의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:



청구항 52

제39항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 은 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, 또는 $-(CH_2)_4-$ 로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 53

제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 은 $-(CH_2)_3-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 54

제39항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 는 $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, 또는 $-(CH_2)_5-$ 로부터

선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 55

제39항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 는 $-(CH_2)-$ 또는 $-(CH_2)_2-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 56

제39항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 는 $-(CH_2)_3-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 57

제39항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 는 $-(CH_2)_4-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 58

제39항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 는 $-(CH_2)_5-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 59

제39항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, L^5 는 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ 또는 $-(CH_2)_5-$ 로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 60

제39항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, L^5 는 $-(CH_2)_3-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 61

제39항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, L^5 는 $-(CH_2)_4-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 62

제39항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, L^5 는 $-(CH_2)_5-$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 63

제39항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 , R^4 또는 R^5 는 치환기 (a)로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 64

제39항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 65

제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소이며, a는 0이고, b는 1인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 66

제39항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-L^3-Z$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 67

제39항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-(NH)_m-L^4-Z$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 68

제39항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-(O)_m-L^4-Z$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, m은 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 70

제69항에 있어서, L^4 는 알킬렌이고, 알킬렌의 탄소 원자는 제2 Z로 더 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 71

제70항에 있어서, L^4 알킬렌은 C_{2-5} 알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 제2 Z는 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 73

제72항에 있어서, t는 3이고, q는 2-6이며, p는 2-4인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 74

제39항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 은 $-L^5-A$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 75

제39항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 , R^4 또는 R^5 는 치환기 (b)로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 76

제69항에 있어서, L^4 는 C_{2-5} 알킬렌이며, Z는 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 이고, 여기서 q는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 77

제69항에 있어서, p는 2-5이며, t는 3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 78

제69항에 있어서, p는 3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 79

제69항에 있어서, p는 4인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 80

제69항에 있어서, L^4 는 C_{2-5} 알킬렌이며, Z는 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$ 이고, 여기서 q는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 81

제80항에 있어서, p는 2-5이며, t는 3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 82

제81항에 있어서, p는 3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 83

제81항에 있어서, p는 4인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 84

제69항에 있어서, L^4 는 C_{2-5} 알킬렌이며, Z는 $-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2$ 이고, 여기서 q는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 85

제84항에 있어서, R^b 는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 알킬 또는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 86

제84항에 있어서, R^b 는 수소인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 87

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, p는 2-5인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 88

제69항에 있어서, L^4 는 C_{2-5} 알킬렌이고, Z는 $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pPO_3^-]_2$ 이며, 여기서 q는 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 89

제84항에 있어서, R^b 는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 알킬 또는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 90

제84항에 있어서, R^b 는 수소인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 91

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, p 는 2-5인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 92

제69항에 있어서, L^4 는 C_{1-5} 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이고, Z 는 $-C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체

청구항 93

제92항에 있어서, q 는 1-3이고, v 는 1-3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 94

제67항 또는 제68항에 있어서, m 은 1인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 95

제94항에 있어서, L^4 는 C_{1-5} 알킬렌이고, Z 는 $-SO_3^-$ 또는 $-CH(SO_3^-)_2$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 96

제94항에 있어서, L^4 는 C_{2-5} 알킬렌이며, Z 는 $-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_2$ 이고, 여기서 q 는 0이고, v 는 1-3인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 97

제39항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-(NH)_m-L^4-A$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 98

제39항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-(O)_m-L^4-A$ 인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 99

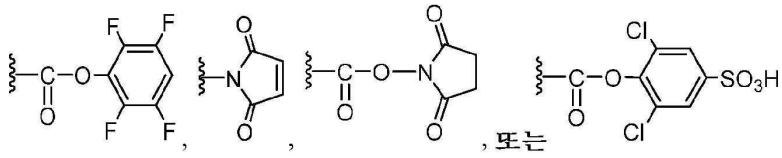
제97항 또는 제98항에 있어서, m 은 0인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 100

제99항에 있어서, L^4 는 C_{1-5} 알킬렌 또는 헤테로알킬렌인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 101

제100항에 있어서, A 는 하기의 기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:

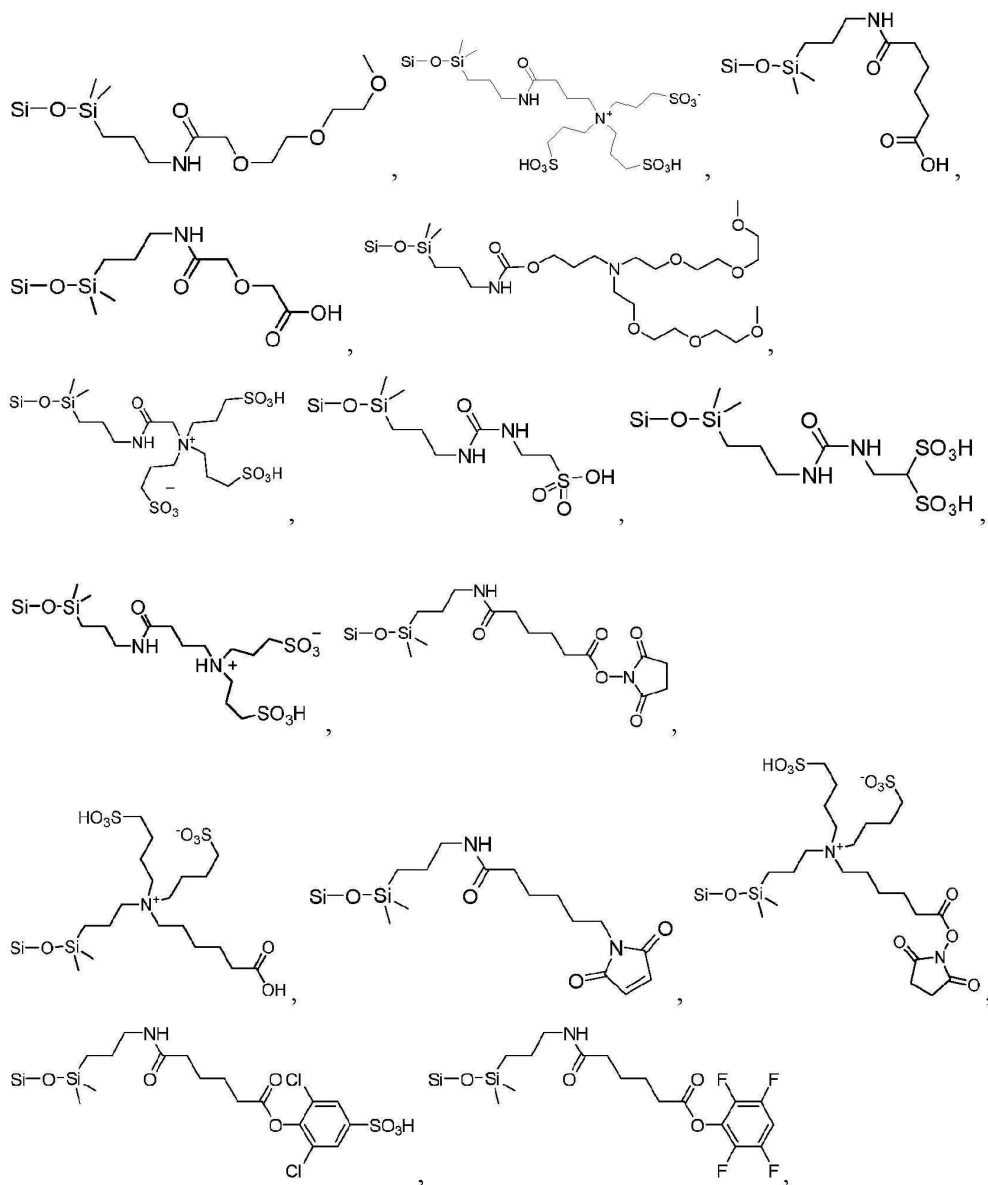


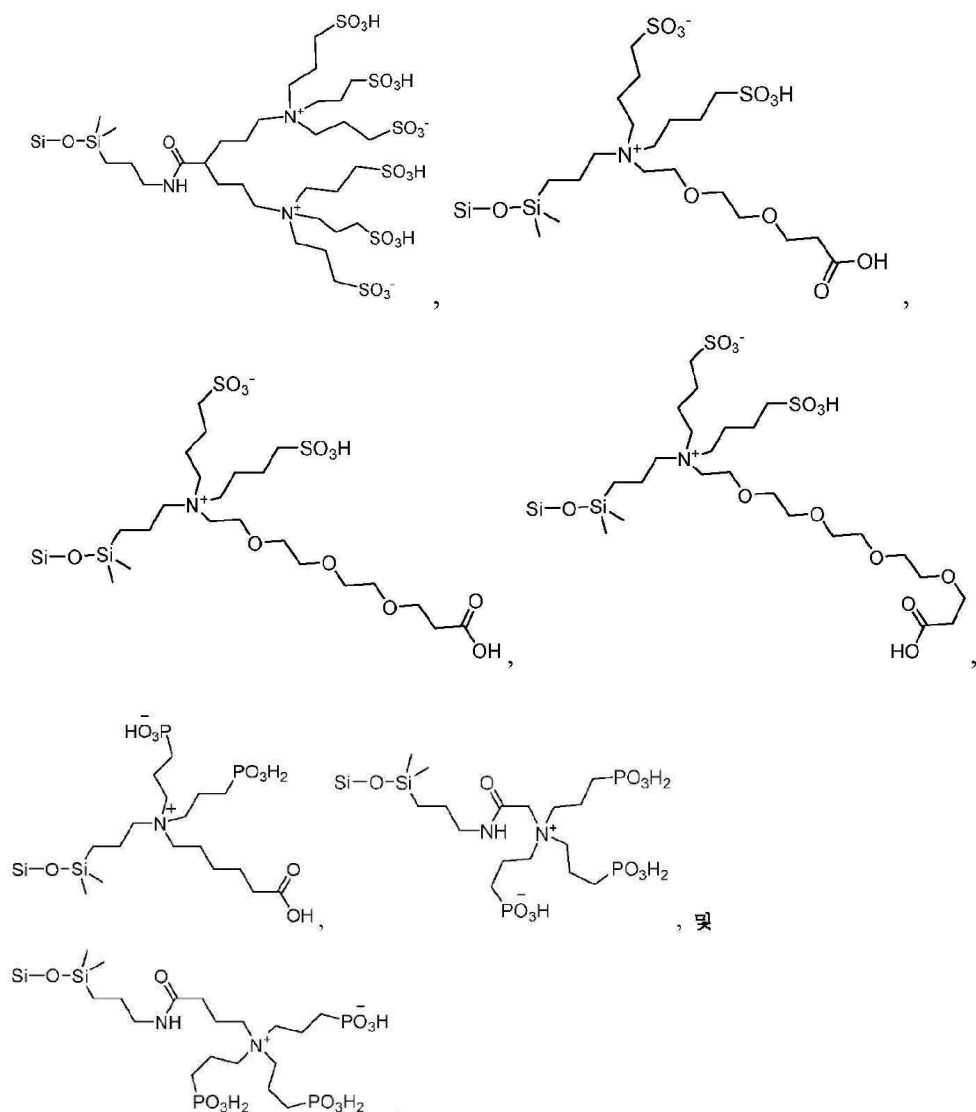
청구항 102

제39항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, M은 Si 또는 Ge인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체.

청구항 103

제39항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체:





청구항 104

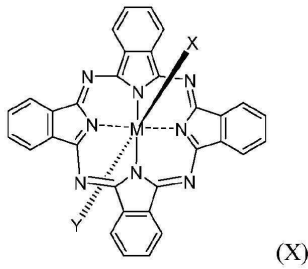
표적화 분자에 공유 결합된 규소 프탈로시아린 염료를 포함하는 콘쥬게이트로서, 규소 프탈로시아린 염료는 (a) 비치환된 프탈로시아린; (b) 콘쥬게이트 가능한 기를 포함하는 제1 측방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 수용성 기를 포함하지만 콘쥬게이트 가능한 기를 포함하지 않는 제2 측방향 규소 함유 리간드에 의해 배워된 규소 원자를 포함하며; 제1 및 제2 측방향 리간드의 화학 구조는 상이한 것인 콘쥬게이트.

청구항 105

제104항에 있어서, 콘주게이트 가능한 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드는 수용성 기를 더 포함하는 것인 콘주게이트.

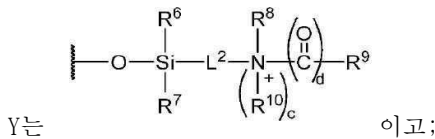
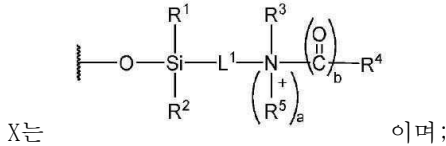
청구항 106

제104항에 있어서, 규소 프탈로시아닌 염료는 하기 화학식 (X), 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 콘쥬게이트를 갖는 것인 콘쥬게이트:



식 중,

M은 Si이고;



R¹ 및 R²는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

R³, R⁴ 또는 R⁵는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R³은 수소, -L³-H, -L³-A, 또는 -L³-Z이며;

R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, -(NH)_m-L⁴-Z, -(O)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-Z이고;

R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이며;

(b) R³은 -L³-H 또는 -L³-A이고;

R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-A이며; R³ 및 R⁴는 결합으로 연결되어 -L⁴-A로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이며;

단 R³, R⁴ 및 R⁵ 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

A는 표적화 분자의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

R⁶ 및 R⁷은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R⁸은 수소, -L⁸-H, 또는 -L⁸-Z이며;

R^9 는 $-L^9-H$, $-(NH)_n-L^9-Z$, 또는 $-(O)_n-L^9-Z$ 이고;

R^{10} 은 $-L^{10}-Z$ 이며;

(b) R^8 및 R^9 는 결합으로 연결되어 $-L^9-Z$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-L^{10}-H$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;

단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z 를 함유하는 기이고;

Z 는 A 또는 $L'-A$ 로 임의로 치환된 수용성 기이며;

L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 또는 아릴렌의 탄소 원자는 Z 로 임의로 더 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 치환되고;

L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

a 는 0 또는 1이고;

b 는 0 또는 1이며;

c 는 0 또는 1이고;

d 는 0 또는 1이며;

m 은 0 또는 1이고;

n 은 0 또는 1이며;

단, b 가 1이면, a 는 0이고;

d 가 1이면, c 는 0이며;

m 이 1이면, b 는 1이고;

n 이 1이면, c 는 1이다.

청구항 107

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 세포의 표면에 결합하는 폴리펩티드를 포함하는 것인 콘주게이트.

청구항 108

제104항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 항체인 콘주게이트.

청구항 109

제104항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 항원 결합 항체 단편인 콘주게이트.

청구항 110

제109항에 있어서, 표적화 분자는 Fab, 단일 VH 도메인 및 다중 VH 도메인으로 구성되는 군으로부터 선택된 항원 결합 항체 단편인 콘주게이트.

청구항 111

제109항에 있어서, 표적화 분자는 단쇄 가변 단편(scFv), 다가 scFv, 이중특이적 scFv, 또는 scFv-CH3 이량체를 포함하는 항원 결합 항체 단편인 콘주게이트.

청구항 112

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 EGFR, HER2, CD25, PD-1, PD-L1, CTLA-4, MUC1, PSMA, CEA 또는 FAP에 결합하는 것인 콘주게이트.

청구항 113

제108항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 3F8, 8H9, AB122, ab75705, 아바고보맙(Abagovomab), 압식시맙(Abciximab), 아비투주맙, 아브레제키맙(Abrezekimab), 아브릴루맙, 악톡수맙(Actoxumab), 아달리루맙, 아데카투무맙, ADG116, ADU-1604, 아두카누맙, 아파세비쿠맙(Afasevikumab), 아펠리모맙, 아프투주맙, AGEN1181, AGEN1884, AGX-115, AK104, AK105, 알라시주맙 페골, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 알투모맙 펜데테이트, 아마투시맙, AMG 404, AMP-224, AMP-514, 아나투모맙 마페나톡스, 안데칼릭시맙, 아네투맙 라브탄신, 아니프룰루맙, 안루킨주맙, 항-CD133(anti-CD133), 아폴리주맙, 아프루투맙 익사도틴(Aprutumab ixadotin), 아르시투모맙, 아르시투모맙 Fab 단편, 아스크린바쿠맙, 아셀리주맙, 아테졸리주맙, 아티도르톡수맙(Atidortoxumab), 아티누맙, 아틀리주맙(토실리주맙), ATOR-1015, 아토롤리무맙, 아벨루맙, 아진톡시주맙 베도틴(Azintuxizumab vedotin), B72.3, 바피뉴주맙, 바실리시맙, 바비톡시맙, BCD-100, BCD-135, BCD-145, BCD-217, 벡투모맙, 베겔로맙, 벨란타맙 마포도틴, 벨리무맙, 베마리투주맙, 벤탈리주맙, 베를리마톡수맙(Berlimatoxumab), 베르메키맙, 베르산리맙(Bersanlimab), 베르틸리무맙, 베실레소맙, 베바시주맙, 베즐로톡수맙, BGB-A333, BI 754091, 비시크로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비르타미맙, 비바투주맙, 비바투주맙 메르탄신, BL-8040, 블레셀루맙, 블리나투모맙, 블론투베티맙(Blontuvetmab), 블로소주맙, BMS-936559, BMS-986218, 보코시주맙, 브라지쿠맙, 브렌톡시맙 베도틴, 브리아키누맙, 브로달루맙, 브롤루시주맙, 브론틱투주맙, 부로수맙, 카비탈리주맙, 카미단루맙 테시린, 캄렐리주맙, 카나키누맙, 칸투주맙 메르탄신, 칸투주맙 라브탄신, 카플라시주맙, 카프로맙, 카프로맙 펜데타이드, 카를루맙, 카로톡시맙, 카투막소맙, cBR96-독소루비신 임뮤노콘주게이트, CBT-502, CC-90002, CDC-022, 세델리주맙, 세미폴리맙, 세르구투주맙 아뮤날류킨(Cergutuzumab amunaleukin), 세르톨리주맙 페골, 세트렐리맙, 세톡시맙, 시비사타맙, 시름투주맙, 시타투주맙 보가톡스, 식수투무맙(Cixutumumab), 클라자키주맙, 클레놀리시맙, 클리바투주맙 테트라세탄, CMAB302, 코드리투주맙(Codrituzumab), 코페투주맙 펠리도틴, 콜톡시맙 라브탄신(Coltuximab ravtansine), 코나투무맙, 콘시주맙, 코스프로비시맙(Cosfroviximab), 코시벨리맙, CP-870,893, CR6261, 크레네주맙, 크리잔리주맙, 크로테두맙, CS1001, CS1003, 쿠사투주맙, CX-188, 다세투주맙, 다클리주맙, 달로투주맙, 다피롤리주맙 페골, 다라투무맙, 데크레쿠맙(Dectrekumab), 템시주맙, 데닌투주맙 마포도틴, 데노수맙, 데파톡시주맙 마포도틴, 데를로톡시맙 비오틴(Derlotuximab biotin), 데투모맙, 데자미주맙(Dezamizumab), 디누톡시맙, 디리다부맙, 도마그로주맙, 도를리모맙 아리톡스, 도스타리맙(dostarlimab), 드로지투맙, DS-8201, 둘리고투맙(Duligotumab), 둘리고투주맙, 두필루맙, 더발루맙(Durvalumab), 두시기투맙, 두보르투시주맙, 에크로멕시맙, 에쿨리주맙, 에도바코맙, 에드레콜로맙, 에팔리주맙, 에프틸라지모드 알파, 에폰구맙, 엘렘루맙, 엘레자누맙, 엘젠티맙(Elgentumab), 엘로투주맙, 엘실리모맙, 에막투주맙, 에마팔루맙, 에미베투주맙, 에미시주맙, 에나포타맙 베도틴, 에나바투주맙, 엔포르투맙 베도틴, 엔리모맙 페골, 에노블리투주맙, 에노키주맙(Enokizumab), 에노티쿠맙, 엔시톡시맙, 에피투모맙 시톡세탄(Epitumomab cituxetan), 에프라투주맙, 엠티네주맙, 에레누맙, 에를리주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 에티길리맙, 에트롤리주맙, 에비나쿠맙, 에볼로쿠맙, 엑스비비루맙(Exbivirumab), F520, 파놀레소맙, 파랄리모맙, 파리시맙, 팔레투주맙, 파시누맙, FAZ053, FBTA05, 펠비주맙, 페자키누맙, 피바투주맙(Fibatuzumab), 피클라투주맙, 피기투무맙, 피리부맙, 플란보투맙, 플레티쿠맙, 플로테투주맙, 폰톨리주맙, 포탈루맙, 포라비루맙, 프레마네주맙, 프레솔리무맙, 프로보시맙(Frovocimab), 프루네벳맙, 풀라누맙, 푸톡시맙, 갈카네주맙, 갈릭시맙, 간코타맙(Gancotamab), 가니투맙, 간테네루맙, 가티포투주맙, 가빌리모맙, GB221, 게디부맙(Gedivumab), 겐투주맙 오조가미신, 게놀림주맙, 게보키주맙, 길베티맙(Gilvetmab), 김실루맙, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙 베도틴, GLS-010, 골리무맙, 고밀릭시맙, 고수라네맙, 구셀쿠맙, HD201, 헤르빅타(Hervycta), HLX02, HLX10, HLX20, HLX22, HX008, HX009, 이아날루맙, 이발리주맙, IBI308, 이브리투모맙 티옥세탄, 이크루쿠맙, 이다루시주맙, 이에라밀리맙, 이파보투주맙, 이고보맙, 일라다투주맙 베도틴(Iladatuzumab vedotin), IMAB362, 이말루맙, 이마프렐리맙(Imaprelimab), 임시로맙, 임가투주맙, INBRX-105, 인클라쿠맙, 인다톡시맙 라브탄신, 인두사투맙 베도틴, 이네빌리주맙, 인플릭시맙, 이놀리모맙, 이노투주맙 오조가미신, 인테투무맙, 아이오맙-

B(lomab-B), IPH2101, 이필리무맙, 이라투무맙, 이사톡시맙, 이스칼리맙, 이스티라투맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, JTX-4014, 켈릭시맙, KN035, KN046, 라베투주맙, 락노투주맙(Lacnotuzumab), 라디라투주맙 베도틴, 램브롤리주맙(램브롤리주맙), 램팔리주맙, 라나델루맙, 란도그로주맙, 라프리톡시맙 엠탄신(Laprituximab emtansine), 라르카빅시맙, LDP, 레브리키주맙, 레말레소맙, 렌달리주맙(Lendalizumab), 렌베르비맙, 렌질루맙, 레르텔리주맙, 레론리맙, 레조파부맙(Lesofavumab), 레툴리주맙, 렉사투무맙, 리비비루맙, 리파스투주맙 베도틴, 리겔리주맙, 릴로토맙 사테트락세탄, 린투주맙, 리릴루맙, 로델시주맙(Lodelcizumab), 로키벳맙, 론카톡시맙 테시린, 로르보투주맙 메르탄신, 로사톡시주맙 베도틴(Losatuxizumab vedotin), 루카투무맙, 롤리주맙 페골, 루밀릭시맙, 룬레투주맙, 루파르투맙(Lupartumab), 루파르투맙 아마도틴, 루티키주맙(Lutikizumab), LY3300054, LY3415244, LZM009, mAb114, 마파투무맙, 마르게톡시맙, 마르스타시맙(Marstacimab), 마슬리모맙(Maslimomab), 마투주맙, 마브릴리무맙, MCLA-145, MED16469, MEDI6383, 메폴리주맙, 메텔리무맙, MGA012, MGD013, MGD019, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미리키주맙, 미르베톡시맙 소라브탄신, 미투모맙, MK-1308, MK-4166, MNRP1685A, 모도톡시맙, 모가물리주맙, 모날리주맙, 모롤리무맙, 모수네투주맙, 모타비주맙, 목세투모맙 파수도톡스, MOXR0916, MSB2311, 무로모납-CD3, 나콜로맙 타페나톡스, 나밀루맙, 나프투모맙 에스타페나톡스, 나라톡시맙 엠탄신(Naratuximab emtansine), 나르나투맙, 나탈리주맙, 나비시시주맙, 나비부맙, 낙시타맙, 네바쿠맙, 네시투무맙, 네물리주맙, NEOD001, 네렐리모맙, 네스바쿠맙, 네타키맙, 니모투주맙, 니르세비맙, 니볼루맙, NM-01, 노페투모맙 메르헨탄, 오빌톡사시맙, 오비누투주맙, OC125 단클론 항체, 오카라투주맙, 오크렐리주맙, 오둘리모맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 올레클루맙, 올렌달리주맙(Olendalizumab), 올로키주맙, 오말리주맙, 옴부르타맙, OMS721, 오나르투주맙, 온톡시주맙, 온바틸리맙(Onvatilimab), 오피시누맙, 오포르투주맙 모나톡스, 오레고보맙, 오르티쿠맙, 오텔리시주맙, 오텔리맙, 오텔리투주맙, 옥셀루맙, 오자네주맙, 오조랄리주맙, 파기박시맙(Pagibaximab), 팔리비주맙, 팜레블루맙, 파니투무맙, 판코맙(Pankomab), 파노바쿠맙, 파르사투주맙, 파스콜리주맙, 파조톡시주맙(Pasotuxizumab), 파테클리주맙, 파트리투맙, PDR001, 켈브롤리주맙, 켈투모맙, 페라키주맙, 페투주맙, 펙셀리주맙, PF-05280014, PF-06801591, 피딜리주맙, 피나투주맙 베도틴, 핀투모맙, 플라쿨루맙, 폴로잘리주맙, 포갈리주맙(Pogalizumab), 폴라투주맙 베도틴, 포네주맙, 포르가비시맙(Porgaviximab), 프라시네주맙, 프레잘리주맙(Prezalizumab), 프레잘루맙(Prezalumab), 프리리시맙, 프리톡사시맙(Pritoxaximab), 프리투무맙, PRO 140, 켈리주맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 라피비루맙, 랄판시주맙, 라무시루맙, 라네베트맙, 라니비주맙, 라바갈리맙(Ravagalimab), 라블리주맙, 락시바쿠맙, 레파네주맙, 레가비루맙, REGN2810, REGN3504, REGN4659, REGN-EB3, 렐라틀리맙, 렐툴루맙, 레슬리주맙, rHlgM12B7, 릴로투무맙, 리누쿠맙, 리산키주맙, 리톡시맙, 리톡시맙, 리바바주맙 페골, Rmab, R07121661, 로바투무맙, 룬레두맙, 로밀키맙(Romilkimab), 로모조주맙, 룬탈리주맙, 로스만투주맙, 로발피투주맙 테시린, 로벨리주맙, 로자놀릭시주맙, 루폴리주맙, SA237, 사시투주맙, 사시투주맙 고비테칸, 사말리주맙, 삼로타맙(Samrotamab) 베도틴, 사릴루맙, 사트랄리주맙, 사투모맙 켄테타이드, SB3, SCT-I10A, SEA-CD40, 세쿠키누맙, 셀리크렐루맙, 세리반투맙, 세톡사시맙(Setoxaximab), 세트루주맙, 세비루맙, SG001, SGN-CD19A, SHP647, SHR-1316, SIBP-01, 시브로투주맙, 시팔리루맙, 실톡시맙, 심투주맙, 신틸리맙, 시폴리주맙, 시르트라투맙(Sirtratumab) 베도틴, 시루쿠맙, 소피투주맙 베도틴, 솔라네주맙, 솔리토맙, 소넵시주맙, 손투주맙, 스파르탈리주맙, 스타물루맙, STI-3031, 슬레조맙, 수프타부맙, 수텀리맙, 수비주맙, 수브라톡수맙, Sym021, 타발루맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈라코투주맙, 탈리주맙, 탐투벳맙(Tamtuvetmab), 타네주맙, 타폴리투모맙 팜톡스, 타렉스투맙, 타블리맙, 테피바주맙, 텔리모맙 아리톡스, 텔리조투주맙, 텔리소투주맙 베도틴, 테나투모맙, 테넬리시맙, 테폴리주맙, 테포디타맙(Tepoditamab), 테프로투무맙, 테시돌루맙, 테툴로맙(Tetulomab), 테제펠루맙, TG-1501, TGN1412, 티볼리주맙(Tibulizumab), 티실리무맙, 티가투주맙, 티드라키주맙, 티미구투주맙(Timigutuzumab), 티물루맙, 티라글루맙, 티라고투맙(Tiragotumab), 티슬레리주맙, 티조투맙 베도틴, TNX-650, 토실리주맙, 토실리주맙, 토무조톡시맙(Tomuzotuximab), 토랄리주맙, 토리팔리맙, 토자톡수맙(Tosatouxumab), 토시투모맙, 토시투모맙, 토베투맙, 트랄로키누맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙 데록스테칸, 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙 엠탄신, TRBS07, 트레갈리주맙, 트레멜리루맙, 트레보그루맙, TRX385, TRX518, TSR-042, 투코투주맙 셀물루킨, 투비루맙, TX05, 우블리톡시맙, 울로쿠플루맙, 우렐루맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 우도밀루맙, 바다스톡시맙 탈리린, 바날리맙(Vanalimab), 반도르투주맙 베도틴, 반딧투맙, 바누시주맙, 바팔리시맙, 바리자쿠맙(Varisacumab), 바릴루맙, 바텔리주맙, 베돌리주맙, 벨투주맙, 베팔리모맙, 베젠쿠맙, 비실리주맙, 보바틸리주맙, 볼로시시맙, 본레롤리주맙(Vonlerolizumab), 보프라텔리맙, 보르세투주맙 마포도틴, 보투무맙, 부나키주맙, 켄투주맙(Xentuzumab), XmAb20717, XmAb22841, XMAB-5574, 잘루투무맙, 자놀리루맙, 자톡시맙(Zatuximab), 제노쿠투주맙, 지랄리루맙, ZKAB001, 졸베톡시맙, 졸리모맙 아리톡스, 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘주게이트.

청구항 114

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 알라시주맵 페골, 세톡시맵, 데파톡시주맵 마포도틴, 푸톡시맵, 이크루쿠맵, 임가투주맵, 라프리톡시맵 엠탄신, 마투주맵, 모도톡시맵, 네시투무맵, 니모투주맵, 파니투무맵, 라무시루맵, 토무조톡시맵, 잘루투무맵, 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 115

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 바실리시맵(SIMULECT), 카미단루맵 테시린, 다클리주맵(Zinbryta; Zenapax), 이놀리모맵, RA8, STI-003, 제노팍스(Xenopax) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 116

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 아테졸리주맵(MPDL3280A, Tecentriq), 아벨루맵(Bavencio), 두발루맵(MEDI4736, Imfinzi), LDP, NM-01, STI-3031, KN035, LY3300054, M7824(MSB0011359C), BMS-936559, MSB2311, BCD-135, BGB-A333, CBT-502, 코시벨리맵(CK-301), CS1001, FAZ053, MDX-1105, SHR-1316, TG-1501, ZKAB001, INBRX-105, MCLA-145, KN046, LY3415244, REGN3504, HLX20, 및 이의 임의의 항원 결합 단편으로 구성되는 군으로부터 선택된 항-PD-L1 항체를 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 117

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 켈브롤리주맵(MK-3475, Keytruda), 니볼루맵(Opdivo), 세미플리맵(Libtayo), 토리팔리맵(JS001), HX008, SG001, GLS-010, 도스탈리맵(TSR-042), 티슬레리주맵(BGB-A317), 세트렐리맵(JNJ-63723283), 피딜리주맵(CT-011), 게놀림주맵(APL-501, GB226), BCD-100, 세미플리맵(REGN2810), F520, 신틸리맵(ABI308), GLS-010, CS1003, LZM009, 캄렐리주맵(SHR-1210), SCT-I10A, MGA012, AK105, PF-06801591, AMP-224, AB122, AMG 404, BI 754091, HLX10, JTX-4014, MEDI0680, Sym021, MGD019, MGD013, AK104, XmAb20717, R07121661, CX-188, 스파르탈리주맵, 및 이의 임의의 항원 결합 단편으로 구성되는 군으로부터 선택된 항-PD-1 항체를 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 118

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 이필리무맵(Yervoy®), 트레멜리무맵(티실리무맵), AGEN1181, AGEN1884, ADU-1064, BCD-145, BCD-217, 또는 이의 임의의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 119

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 CDC-022 (HERtiCAD), CMAB302(Cipterbin), DS-8201, 간코타맵, GB221, HD201, 헤르빅타(Hervycta), HLX02, HLX22, 마르게톡시맵, 퍼투주맵(Perjeta), PF-05280014(Trazimera), SB3, SIBP-01, 티미구투주맵, 트라스투주맵(Herceptin), 트라스투주맵 데록스테칸(ENHERTU), 트라스투주맵 엠탄신(Kadcyla), 트라스투주맵-anns(Kanjinti), 트라스투주맵-dkst(Ogivri), TX05, 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 120

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 항체 단편은 세톡시맵, 바실리시맵, 데클리지맵, 트라스투주맵, 파니투미맵, 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 콘쥬게이트.

청구항 121

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 EGFR, HER2, CD25, PD-1, PD-L1, 또는 CTLA-4에 결합하는 펩티드 또는 소분자인 콘쥬게이트.

청구항 122

제104항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 분자는 CD25에 결합하지만 IL-2 신호전달을 실질적으로

차단하지 않는 것인 콘จู게이트.

청구항 123

제104항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 콘จู게이트는 약 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1의 염료 대 표적화 분자 비를 갖는 것인 콘จู게이트.

청구항 124

제104항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 콘จู게이트는 약 1:1 내지 5:1, 1.5:1 내지 4:1, 1.5:1 내지 3.5:1, 1.5:1 내지 3:1 또는 약 2:1 내지 3:1의 염료 대 표적화 분자 비를 갖는 것인 콘จู게이트.

청구항 125

제104항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 프탈로시아닌 염료는 약 600 nm 내지 800 nm, 약 620 nm 내지 720 nm, 약 640 내지 700 nm, 약 640 내지 680 nm 또는 약 660 내지 680 nm 사이의 파장에서 최대 흡수를 갖는 것인 콘จู게이트.

청구항 126

제104항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 프탈로시아닌 염료는 680 nm 이하의 파장에서 최대 흡수를 갖는 것인 콘จู게이트.

청구항 127

제104항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 프탈로시아닌 염료는 표 1의 화합물 1, 5, 12, 13, 14, 16, 17, 18 또는 19로부터 선택되는 것인 콘จู게이트.

청구항 128

제104항 내지 제125항 중 어느 한 항에 따른 콘จู게이트 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 129

질환 또는 병태를 갖는 대상을 치료하는 방법으로서,

a) 제104항 내지 제124항 중 어느 한 항에 따른 콘จู게이트 또는 제128항의 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계,

b) 콘จู게이트 투여 후, 대상의 표적 영역을 약 10 J/cm^2 의 선량 내지 약 200 J/cm^2 의 선량으로 또는 약 10 J/cm 섬유 길이 내지 약 100 J/cm 섬유 길이의 선량으로 약 600 nm 내지 약 850 nm의 파장에서 조명하여, 대상의 질환 또는 병태를 치료하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 파장은 적어도 약 600 nm, 610 nm, 620 nm, 630 nm, 640 nm, 650 nm, 660 nm, 670 nm, 680 nm, 690 nm 또는 700 nm인 방법.

청구항 131

제126항에 있어서, 파장은 660 nm 내지 680 nm인 방법.

청구항 132

제129항에 있어서, 파장은 약 $670 \pm 50 \text{ nm}$, 또는 약 $670 \pm 40 \text{ nm}$, 또는 약 $670 \pm 20 \text{ nm}$, 또는 약 $670 \pm 10 \text{ nm}$ 인 방법.

청구항 133

제129항에 있어서, 파장은 690 nm 미만 또는 680 nm 미만인 방법.

청구항 134

제129항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 영역은 종양 세포, 종양 세포의 덩어리, 고형 종양, 고형 종양의 부근, 전이, 전이된 종양 세포, 전이 또는 전암성 병변의 부근인 방법.

청구항 135

제129항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 조명은 콘주게이트 투여 후 적어도 5분에서 수행되는 것인 방법.

청구항 136

제129항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 조명은 콘주게이트 투여 후 약 1시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 또는 30시간에서 수행되는 것인 방법.

청구항 137

제129항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 조명은 콘주게이트 투여 후 $24 \pm 4h$ 에서 수행되는 것인 방법.

청구항 138

제129항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 암인 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 암은 결장암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 피부암, 폐암, 비소세포 폐 암종, 신장 세포 암종, 갑상선암, 전립선암, 두경부암, 식도암, 위장관암, 위장암(위암), 소장 암, 결장암, 방추 세포 신생물, 간장 암종(hepatic carcinoma), 간암, 담관암종, 말초신경 암, 뇌암, 골격근 암, 평활근 암, 골 암, 지방조직 암, 자궁경부암, 자궁암, 생식기 암, 림프종, 및 다발성 골수종으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 140

제129항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 콘주게이트 투여 단계 및 조명 단계는 반복되는 것인 방법.

청구항 141

표적 분자를 갖는 세포 또는 조직을 영상화하는 방법으로서,

a) 제104항 내지 제125항 중 어느 한 항에 따른 콘주게이트 또는 제128항의 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계; 및

b) 약 600 nm 내지 약 850 nm의 파장에서 대상의 표적 영역을 조명하여 세포 또는 조직과 연관된 표적 분자의 존재에 대한 영상을 제공하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 142

질환 또는 병태를 갖는 대상을 치료하기 위한 시스템으로서,

제104항 내지 제125항 중 어느 한 항에 따른 콘주게이트 또는 제128항의 약제학적 조성물;

670 $\pm$ 20 nm의 파장에서 광을 방출할 수 있는 레이저;

대상의 표적 영역으로 광을 전송하기 위해 레이저에 작동 가능하게 연결된 광섬유; 및

비원형 코어 섬유를 포함하는 광 확산 장치

를 포함하는 시스템.

청구항 143

제141항에 있어서, 비원형 코어 섬유는 "탑 햇(top hat)" 코어 방사 조도 분포(irradiance distribution)를 갖는 것인 시스템.

청구항 144

제141항에 있어서, 광 확산 장치는 원통형 확산기 또는 정면 확산기인 시스템.

청구항 145

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 비원형 코어 섬유는 육각형 코어 섬유를 포함하는 것인 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 4월 10일 자에 출원된 미국 가 특허출원 제63/008,476호 및 2020년 4월 10일 자에 출원된 미국 가 특허출원 제63/008,502호의 이익을 주장하며, 두 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에서는 치료 및 진단 적용예에서의 용도, 예컨대 광학 영상화를 위한 생물검정에서 리포터로서의 용도 및 광면역요법을 포함하는 광 기반 요법에서 감광제로서의 용도가 있는 프탈로시아닌 염료 화합물 및 프탈로시아닌 염료 화합물과의 콘쥬게이트를 제공한다. 또한, 본원에서는 프탈로시아닌 염료 화합물의 제조 방법 및 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료 화합물을 포함하는 조성물 및 키트를 제공한다. 또한 본원에서는 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트의 제조 방법 및 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트를 사용하는 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 프탈로시아닌(Pc) 염료 화합물은 현재 생물검정에서 형광 리포터 그룹으로서, 광학 영상화를 위한 형광 마커로서 그리고 광역학 요법(PDT: photodynamic therapy), 광열 요법(PTT: photothermal therapy) 및 광면역 요법(PIT: photoimmunotherapy)과 같은 광 기반 요법에서 감광제로서 사용된다. Pc는 특정 프탈로시아닌 염료의 근적외 방사선에서 안정성과 높은 흡광 계수를 고려할 때 광 기반 요법에서 특히 매력적이다. 개선된 프탈로시아닌 염료는 그 염료에 의존하는 생물학적 검정, 광학 영상화 및 요법의 효과, 비용 및 이용성을 개선하기 위해 필요하다. 이러한 요구를 충족시키는 이러한 화합물, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

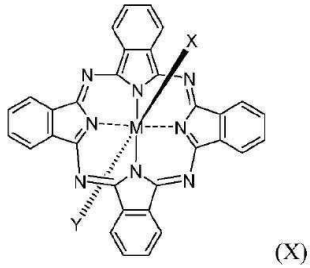
발명의 내용

[0006] 한 양태에서, 비콘쥬게이트된 형광 염료로서 사용될 수 있거나, 또는 분자에 콘쥬게이트될 때 생물학적 검정, 진단 및 광 기반 요법에 사용될 수 있는 프탈로시아닌 염료 화합물이 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 생물학적 검정, 진단 및 광 기반 요법에 사용하기 위한 프탈로시아닌 염료 화합물 및 이의 콘쥬게이트가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 제1 리간드가 적어도 하나의 수용성 기를 포함하고 제2 리간드가 적어도 하나의 반응성 기를 포함하는 2개의 축방향 리간드에 배위되어 있는 코어 금속 또는 준금속 원자를 함유하는 비치환된 프탈로시아닌 스캐폴드를 포함하는 화학식 (0)의 프탈로시아닌 염료 화합물이 본원에 제공된다. 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료 화합물은 위치 이성질체로서 존재하지 않는다. 코어 프탈로시아닌 구조가 비치환되어 있기 때문에, 본원에서 화합물의 합성은 위치 이성질체를 생성하지 않으며, 본 발명의 화합물의 제조는 효율적이고, 비용 효과적이며, 단리 및/또는 분리 절차의 효과를 개선시킨다.

[0007] 한 양태에서, 표적화 분자에 공유 결합된 프탈로시아닌 염료를 포함하는 콘쥬게이트가 본원에서 제공되며, 여기서 프탈로시아닌 염료는 본원의 콘쥬게이트, 약제학적 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화학식 (0)을 포함하고, 여기서 화학식 (0) 화합물은 (a) 비치환된 프탈로시아닌; (b) 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 제1 축방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 수용성 기를 갖지만 콘쥬게이트 가능한 기가 아닌 제2 축방향 규소 함유 리간드에 의해 배위된 금속 또는 준금속 원자, 예컨대 규소 원자를 포함한다. 화학식 (0)의 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드는 수용성 기를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 축방향 리간드

의 화학 구조는 서로 상이하다.

[0008] 한 양태에서, 하기 화학식 (X)을 갖는 프탈로시아닌 염료 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체가 본원에서 제공된다:



[0009]

[0010]

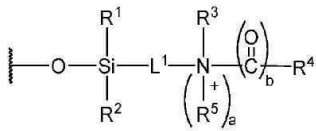
식 중,

[0011]

M은 금속 또는 준금속이고;

[0012]

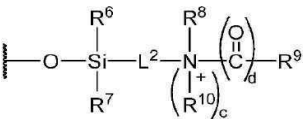
X는



이며;

[0013]

Y는



이고;

[0014]

R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0015]

R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0016]

(a) R^3 은 수소, $-L^3-H$, $-L^3-A$, 또는 $-L^3-Z$ 이며;

[0017]

R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, $-(NH)_m-L^4-Z$, $-(O)_m-L^4-A$ 또는 $-(O)_m-L^4-Z$ 이고;

[0018]

R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이며;

[0019]

(b) R^3 은 $-L^3-H$, 또는 $-L^3-A$ 이고;

[0020]

R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, 또는 $-(O)_m-L^4-A$ 이며; R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-L^4-A$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0021]

R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이며;

[0022]

단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

[0023]

A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

[0024]

R^6 및 R^7 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

- [0025] R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서
- [0026] (a) R^8 은 수소, $-L^8-H$, 또는 $-L^8-Z$ 이며;
- [0027] R^9 는 $-L^9-H$, $-(NH)_n-L^9-Z$, 또는 $-(O)_n-L^9-Z$ 이고;
- [0028] R^{10} 은 $-L^{10}-Z$ 이며;
- [0029] (b) R^8 및 R^9 는 결합으로 연결되어 $-L^9-Z$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-L^{10}-H$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;
- [0030] 단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z 함유 기이고;
- [0031] Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성 기이며;
- [0032] L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;
- [0033] L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;
- [0034] L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;
- [0035] a는 0 또는 1이고;
- [0036] b는 0 또는 1이며;
- [0037] c는 0 또는 1이고;
- [0038] d는 0 또는 1이며;
- [0039] m은 0 또는 1이고;
- [0040] n은 0 또는 1이며;
- [0041] 단, b가 1이면, a는 0이고;
- [0042] d가 1이면, c는 0이며;
- [0043] m이 1이면, b는 1이고;
- [0044] n이 1이면, c는 1이다.
- [0045] 여전히 또 다른 양태에서, (a) 비치환된 프탈로시아닌; (b) 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 콘쥬게이트 가능한 기가 아닌 수용성 기를 갖는 축방향 규소 함유 리간드에 의해 배워진 규소 원자를 포함하는 화학식 (0)의 화합물이 본원에서 제공된다.
- [0046] 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 하나 이상의 표적화 분자(들)를 포함하며, 예컨대 여기서 표적화 분자(들)는 세포 표면에 결합하는 폴리펩티드 또는 기타 분자이다. 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 하나 이상의 표적화 분자(들)는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 표적화 분자(들)는 항원 결합 항체 단편 예컨대 Fab, 단일 VH 도메인, 다중 VH 도메인, 단쇄 가변 단편(scFv), 다가 scFv, 이중특이적 scFv, 및/또는 scFv-CH3 이량체이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 표적화 분자(들)는 CD25, CEA, CTLA-4, EGFR/HER1, FAP, HER2, MUC-1, PD-1, PD-L1, 및/또는 PSMA 중의 적어도 하나에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 CD25에 결합하지만 IL-2 수용체의 인터루킨-2(IL-2) 신호전달을 차단하지 않는 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 CD25에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일

부 실시양태에서, 표적화 분자는 CEA에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 CTLA-4에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 EGFR/HER1에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 HER2에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 MUC-1에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 PD-1에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 PD-L1에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 PSMA에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다.

[0047]

일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘주게이트는 3F8, 8H9, AB122, ab75705, 아바고보맙, 압식시맙, 아비투주맙, 아브레제키맙, 아브릴루맙, 악톡수맙, 아달리무맙, 아데카투무맙, ADG116, ADU-1604, 아두카누맙, 아파세비쿠맙, 아펠리모맙, 아푸투주맙, AGEN1181, AGEN1884, AGX-115, AK104, AK105, 알라시주맙 페골, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 알투모맙 펜테테이트, 아마투시맙, AMG 404, AMP-224, AMP-514, 아나투모맙 마페나톡스, 안데칼릭시맙, 아네투맙 라브탄신, 아니프롤루맙, 안루킨주맙, 항-CD133, 아폴리주맙, 아프루투맙 익사도틴, 아르시투모맙, 아르시투모맙 Fab 단편, 아스크린바쿠맙, 아셀리주맙, 아테줄리주맙, 아티도르톡수맙, 아티누맙, 아틀리주맙(토실리주맙), ATOR-1015, 아토롤리무맙, 아벨루맙, 아진톡시주맙 베도틴, B72.3, 바피뉴주맙, 바실리시맙, 바비톡시맙, BCD-100, BCD-135, BCD-145, BCD-217, 벡투모맙, 베겔로맙, 벨란타맙 마포도틴, 벨리무맙, 베마리투주맙, 벤달리주맙, 베를리마톡수맙, 베르메키맙, 베르산리맙, 베르틸리무맙, 베실레소맙, 베바시주맙, 베즐로톡수맙, BGB-A333, BI 754091, 비시크로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비르타미맙, 비바투주맙, 비바투주맙 메르탄신, BL-8040, 블레셀루맙, 블리나투모맙, 블론투베트맙, 블로소주맙, BMS-936559, BMS-986218, 보코시주맙, 브라지쿠맙, 브렉톡시맙 베도틴, 브리아키누맙, 브로달루맙, 브롤루시주맙, 브론틱투주맙, 부로수맙, 카비칼리주맙, 카미단루맙 테시린, 캄렐리주맙, 카나키누맙, 칸투주맙 메르탄신, 칸투주맙 라브탄신, 카플라시주맙, 카프로맙, 카프로맙 펜테타이드, 카를루맙, 카로톡시맙, 카투막소맙, cBR96-독소투비신 임뮤노콘주게이트, CBT-502, CC-90002, CDC-022, 세텔리주맙, 세미플리맙, 세르구투주맙 아뮤날류킨, 세르톨리주맙 페골, 세트렐리맙, 세톡시맙, 시비사타맙, 시름투주맙, 시타투주맙 보가톡스, 식수투무맙, 클라자키주맙, 클레놀리시맙, 클리바투주맙 테트라세탄, CMAB302, 코드리투주맙, 코페투주맙 펠리도틴, 콜톡시맙 라브탄신, 코나투무맙, 콘시주맙, 코스프로비시맙, 코시렐리맙, CP-870,893, CR6261, 크레네주맙, 크리잔리주맙, 크로테두맙, CS1001, CS1003, 쿠사투주맙, CX-188, 다세투주맙, 다클리주맙, 달로투주맙, 다피롤리주맙 페골, 다라투무맙, 텍트레쿠맙, 템시주맙, 데닌투주맙 마포도틴, 데노수맙, 데파톡시주맙 마포도틴, 데를로톡시맙 비오틴, 데투모맙, 데자미주맙, 디누톡시맙, 디리다부맙, 도마그로주맙, 도를리모맙 아리톡스, 도스탈리맙, 드로지투맙, DS-8201, 둘리고투맙, 둘리고투주맙, 두필루맙, 더발루맙, 두시기투맙, 두보르투시주맙, 에크로벡시맙, 에쿨리주맙, 에도바코맙, 에드레콜로맙, 에팔리주맙, 에프틸라지모드 알파, 에폰구맙, 엘렐루맙, 엘레자누맙, 엘렘투맙, 엘로투주맙, 엘실리모맙, 에막투주맙, 에마팔루맙, 에미베투주맙, 에미시주맙, 에나포타맙 베도틴, 에나바투주맙, 엔포르투맙 베도틴, 엔리모맙 페골, 에노블리투주맙, 에노키주맙, 에노티쿠맙, 엔시톡시맙, 에피투모맙 시톡세탄, 에프라투주맙, 엡티네주맙, 에레누맙, 에를리주맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 에티길리맙, 에트롤리주맙, 에비나쿠맙, 에볼로쿠맙, 엑스비비루맙, F3, F520, 파놀레소맙, 파랄리모맙, 파리시맙, 팔레투주맙, 파시누맙, FAZ053, FBTA05, 펠비주맙, 페자키누맙, 피바투주맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 피리부맙, 플란보투맙, 플레티쿠맙, 플로테투주맙, 폰톨리주맙, 포랄루맙, 포라비루맙, 프레마네주맙, 프레술리무맙, 프로보시맙, 프루네벳맙, 플라누맙, 푸톡시맙, 갈카네주맙, 갈릭시맙, 간코타맙, 가니투맙, 간테네루맙, 가티포투주맙, 가빌리모맙, GB221, 게디부맙, 쟈투주맙 오조가미신, 게놀림주맙, 게보키주맙, 길베트맙, 김실루맙, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙 베도틴, GLS-010, 골리무맙, 고릴릭시맙, 고수라네맙, 구셀쿠맙, HD201, 헤르빅타(Hervycta), HLX02, HLX10, HLX20, HLX22, HX008, HX009, 이아날루맙, 이발리주맙, IBI308, 이브리투모맙 티옥세탄, 이크루쿠맙, 이다루시주맙, 이에라밀리맙, 이파보투주맙, 이고보맙, 일라다투주맙 베도틴, IMAB362, 이말루맙, 이마프렐리맙, 임시로맙, 임가투주맙, INBRX-105, 인클라쿠맙, 인다톡시맙 라브탄신, 인두사투맙 베도틴, 이네빌리주맙, 인플릭시맙, 이놀리모맙, 이노투주맙 오조가미신, 인테투무맙, 아이오맙-B, IPH2101, 이필리무맙, 이라투무맙, 이사톡시맙, 이스칼리맙, 이스티라투맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, JTX-4014, 켈릭시맙, KN035, KN046, 라베투주맙, 락노투주맙, 라디라투주맙 베도틴, 람브롤리주맙(웹브롤리주맙), 람팔리주맙, 라나텔루맙, 란도그로주맙, 라프리톡시맙 엠탄신, 라르카빅시맙, LDP, 레브리키주맙, 레말레소맙, 렌달리주맙, 렌베르비맙, 렌질루맙, 레르렐리무맙, 레론리맙, 레조파부맙, 레톨리주맙, 렉사투무맙, 리비비루맙, 리파스투주맙 베도틴, 리켈리주맙, 릴로토맙 사테트락세탄, 린투주맙, 리릴루맙, 로델시주맙, 로키벳맙, 론카톡시맙 테시린, 로르보투주맙 메르탄신, 로사톡시주맙 베도틴, 루카투무맙, 롤리주맙 페골, 루밀릭시맙, 롬레투주맙, 루파르투맙, 루파르투맙 아마도틴, 루티키주맙, LY3300054, LY3415244, LZM009, mAb114, 마파투무맙, 마르케톡시맙, 마르스타시맙, 마슬리

모맵, 마투주맵, 마브릴리주맵, MCLA-145, MED16469, MEDI6383, 메폴리주맵, 메텔리주맵, MGA012, MGD013, MGD019, 밀라투주맵, 민레투모맵, 미리키주맵, 미르베특시맵 소라브탄신, 미투모맵, MK-1308, MK-4166, MNRP1685A, 모도특시맵, 모가물리주맵, 모날리주맵, 모롤리주맵, 모수네투주맵, 모타비주맵, 목세투모맵 파수도톡스, MOXR0916, MSB2311, 무로모납-CD3, 나콜로맵 타페나톡스, 나밀루맵, 나프투모맵 에스타페나톡스, 나라톡시맵 엠탄신, 나르나투맵, 나탈리주맵, 나비시시주맵, 나비부맵, 낙시타맵, 네바쿠맵, 네시투무맵, 네폴리주맵, NEOD001, 네렐리모맵, 네스바쿠맵, 네타키맵, 니모투주맵, 니르세비맵, 니볼루맵, NM-01, 노페투모맵 메르헨탄, 오빌특사시맵, 오비누투주맵, OC125 단클론 항체, 오카라투주맵, 오크렐리주맵, 오둘리모맵, 오파투무맵, 올라라투맵, 올레클루맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, 오말리주맵, 옴부르타맵, OMS721, 오나르투주맵, 온톡시주맵, 온바틸리맵, 오피시누맵, 오포르투주맵 모나톡스, 오레고보맵, 오르티쿠맵, 오텔리시주맵, 오티리맵, 오티러투주맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 팔리비주맵, 팜레블루맵, 파니투무맵, 판코맵, 파노바쿠맵, 파르사투주맵, 파스폴리주맵, 파조톡시주맵, 파테클리주맵, 파트리투맵, PDR001, 펌브롤리주맵, 펌투모맵, 페라키주맵, 퍼투주맵, 펙셀리주맵, PF-05280014, PF-06801591, 피딜리주맵, 피나투주맵 베도틴, 핀투모맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포갈리주맵, 폴라투주맵 베도틴, 포네주맵, 포르가비시맵, 프라시네주맵, 프레잘리주맵, 프레잘루맵, 프릴리시맵, 프리톡사시맵, 프리투무맵, PRO 140, 켈리주맵, 라코투모맵, 라드레투맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라무시루맵, 라네베트맵, 라니비주맵, 라바갈리맵, 라블리주맵, 락시바쿠맵, 레파네주맵, 레가비루맵, REGN2810, REGN3504, REGN4659, REGN-EB3, 렐라틀리맵, 렐톨루맵, 레슬리주맵, rHlgM12B7, 텔로투무맵, 리누쿠맵, 리산키주맵, 리톡시맵, 리톡시맵, 리바바주맵 페골, Rmab, RO7121661, 로바투무맵, 롤레두맵, 로밀키맵, 로모조주맵, 론탈리주맵, 로스만투주맵, 로발피투주맵 테시린, 로벨리주맵, 로자놀릭시주맵, 루폴리주맵, SA237, 사시투주맵, 사시투주맵 고비테칸, 사말리주맵, 삼로타맵 베도틴, 사릴루맵, 사트랄리주맵, 사투모맵 펜테타이드, SB3, SCT-I10A, SEA-CD40, 세쿠키누맵, 셀리크렐루맵, 세리반투맵, 세톡사시맵, 세트루주맵, 세비루맵, SG001, SGN-CD19A, SHP647, SHR-1316, SIBP-01, 시브로투주맵, 시팔리무맵, 실험시맵, 심투주맵, 신티리맵, 시폴리주맵, 시트트라투맵 베도틴, 시루쿠맵, 소피투주맵 베도틴, 술라네주맵, 술리토맵, 소넵시주맵, 손투주맵, 스파르탈리주맵, 스타몰루맵, STI-3031, 술레조맵, 수프타부맵, 수팀리맵, 수비주맵, 수브라톡수맵, Sym021, 타발루맵, 타카투주맵 테트락세탄, 타도시주맵, 탈라코투주맵, 탈리주맵, 탐투베트맵, 타네주맵, 타폴리투모맵 팜톡스, 타렉스투맵, 타볼리맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 텔리조투주맵, 텔리조투주맵 베도틴, 테나투모맵, 테넬리시맵, 테폴리주맵, 테포디타맵, 테프로투무맵, 테시돌루맵, 테톨로맵, 테제펠루맵, TG-1501, TGN1412, 티볼리주맵, 티실리무맵, 티가투주맵, 티드라키주맵, 티미구투주맵, 티몰루맵, 티라골루맵, 티라코투맵, 티슬레리주맵, 티조투맵 베도틴, TNX-650, 토실리주맵, 토실리주맵, 토무조톡시맵, 토랄리주맵, 토리팔리맵, 토자톡수맵, 토시투모맵, 토시투모맵, 토베투맵, 트랄로키누맵, 트라스투주맵, 트라스투주맵 데톡스테인, 트라스투주맵-anns, 트라스투주맵-dkst, 트라스투주맵 엠탄신, TRBS07, 트레갈리주맵, 트레멜리주맵, 트레보그루맵, TRX385, TRX518, TSR-042, 투코투주맵 셀몰루킨, 투비루맵, TX05, 우블리톡시맵, 울로쿠플루맵, 우렐루맵, 우르톡사주맵, 우스테키누맵, 우토밀루맵, 바다스톡시맵 탈리린, 바날리맵, 반도르투주맵 베도틴, 반틱투맵, 바누시주맵, 바팔리시맵, 바리자쿠맵, 바릴루맵, 바텔리주맵, 베돌리주맵, 벨투주맵, 베팔리모맵, 베젠쿠맵, 비실리주맵, 보바릴리주맵, 볼로시시맵, 본레롤리주맵, 보프라텔리맵, 보르세투주맵 마포도틴, 보투무맵, 부나키주맵, 쟈투주맵, XmaB20717, XmaB22841, XMAB-5574, 잘루투무맵, 자놀리무맵, 자톡시맵, 제노쿠투주맵, 지랄리무맵, ZKAB001, 줄베톡시맵, 줄리모맵 아리톡스, 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 항원 결합 항체 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 알라시주맵 페골, 세톡시맵, 데파톡시주맵 마포도틴, 푸톡시맵, 이크루쿠맵, 임가투주맵, 라프리톡시맵 엠탄신, 마투주맵, 모도톡시맵, 네시투무맵, 니모투주맵, 파니투무맵, 라무시루맵, 토무조톡시맵, 잘루투무맵, 또는 이의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 항-CD25 항체 예컨대 바실리시맵(SIMULECT), 카미단루맵 테시린, 다클리주맵(Zinbryta; Zenapax), 이놀리모맵, RA8, STI-003, 제노팍스(Xenopax) 또는 이의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 항-PD-L1 항체, 예컨대 아테졸리주맵(MPDL3280A, Tecentriq), 아벨루맵(Bavencio), 더발루맵(MEDI4736, Imfinzi), LDP, NM-01, STI-3031, KN035, LY3300054, M7824(MSB0011359C), BMS-936559, MSB2311, BCD-135, BGB-A333, CBT-502, 코시벨리맵(CK-301), CS1001, FAZ053, MDX-1105, SHR-1316, TG-1501, ZKAB001, INBRX-105, MCLA-145, KN046, LY3415244, REGN3504, HLX20, 및 이의 임의의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 펌브롤리주맵(MK-3475, Keytruda), 니볼루맵(Opdivo), 세미

플리맵(Libtayo), 토리팔리맵(JS001), HX008, SG001, GLS-010, 도스탈리맵(TSR-042), 티슬레리주맵(BGB-A317), 세트렐리맵(JNJ-63723283), 피딜리주맵(CT-011), 게놀립주맵(APL-501, GB226), BCD-100, 세미플리맵(REGN2810), F520, 신틸리맵(ABI308), GLS-010, CS1003, LZM009, 캄렐리주맵(SHR-1210), SCT-I10A, MGA012, AK105, PF-06801591, AMP-224, AB122, AMG 404, BI 754091, HLX10, JTX-4014, MEDI0680, Sym021, MGD019, MGD013, AK104, XmaB20717, R07121661, CX-188, 스파르탈리주맵으로 구성되는 군으로부터 선택된 항-PD-1 항체 및 이의 임의의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 이필리무맵(Yervoy®), 트레멜리무맵(티실리무맵), AGEN1181, AGEN1884, ADU-1064, BCD-145, BCD-217, 또는 이의 임의의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 CDC-022(HERtiCAD), CMAB302(시프터빈), DS-8201, 간코타맵, GB221, HD201, 헤르빅타, HLX02, HLX22, 마르게텍시맵, 퍼투주맵(Perjeta), PF-05280014(트라지메라), SB3, SIBP-01, 티미구투주맵, 트라스투주맵(허셉틴), 트라스투주맵 데록스테칸(엔허투), 트라스투주맵 엠탄신(캐사일라), 트라스투주맵-anns(칸진티), 트라스투주맵-dkst(오기브리), TX05, 또는 이의 항원 결합 단편인 표적화 분자를 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 세텍시맵, 바실리시맵, 다클리주맵, F3, 트라스투주맵, 파니투무맵 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 항원 결합 항체 단편을 포함하는 표적화 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 콘쥬게이트는 EGFR, HER2, CD25, PD-1, PD-L1, MUC1, PSMA, FAP, 또는 CTLA-4에 결합하는 펩티드 또는 소분자인 표적화 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 콘쥬게이트는 바이러스 입자 또는 바이러스 캡시드 단백질 또는 이의 일부에 결합하는 표적화 분자를 포함한다.

[0055] 일부 양태에서, 표적화 분자와 화학식 (X), 화학식 (0), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 프탈로시아닌 염료의 콘쥬게이트는 약 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1의 염료 대 표적화 분자 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트는 약 1:1 내지 5:1, 1.5:1 내지 4:1, 1.5:1 내지 3.5:1, 1.5:1 내지 3:1 또는 약 2:1 내지 3:1의 염료 대 표적화 분자 비를 갖는다.

[0056] 일부 양태에서, 화학식 (X), 화학식 (0), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과 같은 콘쥬게이트의 프탈로시아닌 염료는 약 600 nm 내지 800 nm, 약 620 nm 내지 720 nm, 약 640 내지 700 nm, 또는 약 640 내지 680 nm의 파장에서 최대 흡수를 갖는다.

[0057] 본원에서 제공된 콘쥬게이트 중에는 표적화 분자(표적화 모이어티로도 상호교환적으로 지칭됨)의 콘쥬게이트가 있고, 프탈로시아닌 염료는 표 A의 화합물 1, 5, 12, 13, 14, 16, 17, 18 또는 19로부터 선택된다.

[0058] 본원에서 제공된 콘쥬게이트 중에는 표적화 분자(또한 표적화 모이어티로도 상호교환적으로 지칭됨)의 콘쥬게이트가 있고 프탈로시아닌 염료는 표 A로부터 선택된다.

[0059] 또한 콘쥬게이트 및 약제학적으로 허용가능한 부형제의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 본원에서 제공된 콘쥬게이트 및 약제학적 조성물은 치료 방법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 대상에게 콘쥬게이트 또는 본원에서 기재된 콘쥬게이트의 약제학적 조성물을 투여하고, 콘쥬게이트 투여 후, 대상의 표적 영역을 약 10 J/cm^2 의 선량 내지 약 200 J/cm^2 의 선량으로 또는 약 10 J/cm 섬유 길이 내지 약 100 J/cm 섬유 길이 선량으로 약 600 nm 내지 약 850 nm의 파장에서 조명하여, 대상의 질환 또는 병태를 치료함으로써 대상의 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 파장은 적어도 약 600 nm, 610 nm, 620 nm, 630, nm, 640 nm, 650 nm, 660 nm, 670 nm, 680, nm, 690 nm 또는 700 nm이다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 파장은 660 nm 내지 680 nm이다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 파장은 약 $670 \pm 50 \text{ nm}$, 또는 약 $670 \pm 40 \text{ nm}$ 또는 약 $670 \pm 20 \text{ nm}$, 또는 약 $670 \pm 10 \text{ nm}$ 이다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 파장은 690 nm 미만 또는 680 nm 미만이다.

[0060] 특정 양태에서, 본원의 치료 방법은 표적 영역이 종양 세포, 종양 세포의 덩어리, 고형 종양, 고형 종양의 부근, 전이, 전이된 종양 세포, 전이 또는 전암성 병변의 부근의 치료를 포함한다.

[0061] 방법의 일부 실시양태에서, 조명은 콘쥬게이트 투여 후 적어도 5분에 수행된다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 조명은 콘쥬게이트 투여 후 약 1시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 72시간, 또는 96시간에 수행된다. 이 방법의 일부 실시양태에서, 조명은 콘쥬게이트 투여 후 $24 \pm 4\text{h}$ 에서 수행된다.

[0062] 본원에서 제공된 방법은 치료를 위한 질환 또는 병태가 암인 경우의 방법을 포함한다. 일부 양태에서, 암은 결장암, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 피부암, 폐암, 비소세포 폐 암종, 신장 세포 암종, 갑상선암, 전립선암, 두경부암, 위장관암, 위암, 소장 암, 방주 세포 신생물, 간장 암종, 간암, 담관암종, 말초신경 암, 뇌암, 골격근 암, 평활근 암, 골 암, 지방조직 암, 자궁경부암, 자궁암, 생식기 암, 림프종, 및 다발성 골수종으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본원의 치료 방법의 일부 양태에서, 콘쥬게이트 투여 및 조명 단계가 반복된다.

[0063] 또한, 본원에 기술된 콘쥬게이트 또는 콘쥬게이트의 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계, 콘쥬게이트 투여 후, 대상의 표적 영역을 약 600 nm 내지 약 850 nm의 파장에서 조명하여 세포 또는 조직상에 표적 분자의 존재의 영상을 제공하는 단계를 포함하는, 표적 분자를 갖는 세포 또는 조직을 영상화하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0064] 또한, 본원에서 기술된 콘쥬게이트 또는 콘쥬게이트의 약제학적 조성물, 670 ± 20 nm와 같은 600 nm 내지 약 800 nm의 파장에서 광을 방출할 수 있는 레이저, 대상의 표적 영역으로 광을 전송하기 위해 레이저에 작동 가능하게 연결된 광섬유; 및 비원형 코어 섬유를 포함하는, 광 확산 장치를 포함하는 질환 또는 병태를 갖는 대상을 치료하기 위한 시스템이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 비원형 코어 섬유는 "탑 햇(top hat)" 코어 방사 조도 분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 광 확산 장치는 원통형 확산기 또는 정면(frontal) 확산기이다.

[0065] 여전히 특정 실시양태에서, 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본원에서 제공된다. 여전히 특정 실시양태에서, 키트는 추가의 시약을 더 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 화학 합성 실시예 1의 UV-Vis 스펙트럼을 제공한 것이다.

도 2는 화학 합성 실시예 12의 UV-Vis 스펙트럼을 제공한 것이다.

도 3은 조명 후 유리 염료 화합물 12 및 화합물 13의 선량 의존적 세포독성을 도시한 것이다.

도 4는 광면역요법(PIT) 후 CTX-C12 및 CTX-C13 콘쥬게이트의 선량 의존적 세포독성을 도시한 것이다.

도 5a는 항체 콘쥬게이트에 대한 PIT 후 세포사 %의 선량 반응 곡선을 도시한 것이다.

도 5b는 Fab 콘쥬게이트에 대한 PIT 후 세포사 %의 선량 반응 곡선을 도시한 것이다.

도 5c는 VHH/나노바디 콘쥬게이트에 대한 PIT 후 세포사 %의 선량 반응 곡선을 도시한 것이다.

도 6은 실시예 8에 기술된 바와 같이 CTX- C13 및 조명을 사용한 CTX-C13(CTX-C13 + PIT)에 대한 시간 경과에 따른 종양 치료에 대한 반응을 도시한 것이다.

도 7은 실시예 9에 기술된 바와 같은 항-EphA2-C13 콘쥬게이트 및 조명을 사용한 항-EphA2-C13 콘쥬게이트에 대한 시간 경과에 따른 종양 치료에 대한 반응을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] A. 프탈로시아닌 염료 화합물

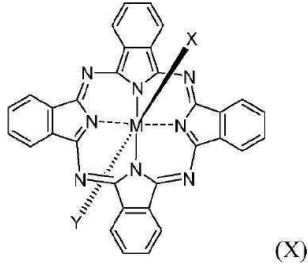
[0068] 프탈로시아닌은 프탈로시아닌 고리계를 갖는 감광제 화합물의 군이다. 프탈로시아닌은 금속 또는 준금속 양이온과 함께 안정한 킬레이트를 형성하는 탄소와 질소 원자가 교대로 있는 16원 고리에서 질소 가교에 의해 연결된 4개의 벤조인돌 기를 함유하는 아자포르피린(즉, $C_{32}H_{18}N_8$)이다. 이 화합물에서, 고리 중심은 이온에 따라 0개, 1개 또는 2개의 리간드를 운반할 수 있는 금속 이온(반자성 또는 상자성 이온)에 의해 점유된다. 또한, 고리 주위는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0069] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌은 약 600 nm 내지 810 nm에 속하는 흡수 피크를 갖는 적외선 또는 근적외선을 강하게 흡수하며, 이는 일부 경우에 광에 의한 조직의 깊은 침투를 허용한다. 프탈로시아닌은 일반적으로 광안정성이다. 이러한 광안정성은 전형적으로 안료 및 염료에서 그리고 프탈로시아닌의 많은 다른 적용예에서 유리하다.

[0070] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 수용성이고 적어도 하나의 수성 가용화 모이어티를 갖는 발광성 형광단 모이어티를 함유한다. 일부 실시양태에서, 수성 가용화 모이어티는 규소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 Si, Ge, Sn, Al, 또는 Zn과 같은 코어 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염

료는 링커와 다른 분자 사이에 결합을 형성할 수 있는, 즉 콘쥬게이트를 형성할 수 있는 반응성 기를 갖는 링커를 함유한다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 특정 파장에서 형광을 발하도록 조정될 수 있다.

[0071] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 링커를 함유한다, 즉 링커-프탈로시아닌 염료 모이어티(L-D)이다. 일부 실시양태에서, 링커는 반응성 기를 함유한다. 한 양태에서, 하기 화학식 (X)을 갖는 프탈로시아닌 염료, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체가 본원에서 제공된다:



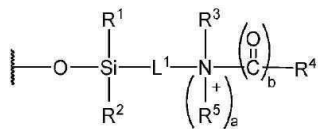
[0072]

식 중,

[0073]

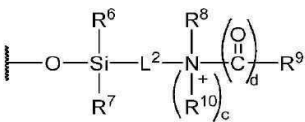
[0074] M은 금속 또는 준금속이고;

[0075]



[0076]

X는 이며;



[0077]

Y는 이고;

[0077] R¹ 및 R²는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0078] R³, R⁴ 또는 R⁵는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0079] (a) R³은 수소, -L³-H, -L³-A, 또는 -L³-Z이며;

[0080] R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, -(NH)_m-L⁴-Z, -(O)_m-L⁴-A 또는 -(O)_m-L⁴-Z이고;

[0081] R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이며;

[0082] (b) R³은 -L³-H, 또는 -L³-A이고;

[0083] R⁴는 -L⁴-H, -(NH)_m-L⁴-A, 또는 -(O)_m-L⁴-A이며; R³ 및 R⁴는 결합으로 연결되어 -L⁴-A로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0084] R⁵는 -L⁵-H 또는 -L⁵-A이며;

[0085] 단 R³, R⁴ 및 R⁵ 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

[0086] A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

[0087] R⁶ 및 R⁷는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임

의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0088] R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0089] (a) R^8 은 수소, $-L^8-H$ 또는 $-L^8-Z$ 이며;

[0090] R^9 는 $-L^9-H$, $-(NH)_n-L^9-Z$, 또는 $-(O)_n-L^9-Z$ 이고;

[0091] R^{10} 은 $-L^{10}-Z$ 이며;

[0092] (b) R^8 및 R^9 는 결합으로 연결되어 $-L^9-Z$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-L^{10}-H$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;

[0093] 단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z를 함유하는 기이고;

[0094] Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성 기이며;

[0095] L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이며;

[0096] L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

[0097] L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

[0098] a는 0 또는 1이고;

[0099] b는 0 또는 1이며;

[0100] c는 0 또는 1이고;

[0101] d는 0 또는 1이며;

[0102] m은 0 또는 1이고;

[0103] n은 0 또는 1이며;

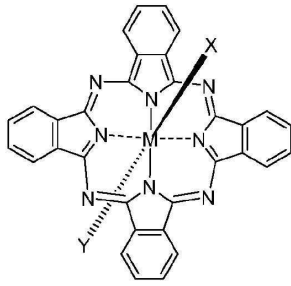
[0104] 단, b가 1이면, a는 0이고;

[0105] d가 1이면, c는 0이며;

[0106] m이 1이면, b는 1이고;

[0107] n이 1이면, c는 1이다.

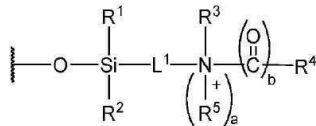
[0108] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 링커를 함유한다, 즉 링커-프탈로시아닌 염료 모이어티(L-D)이다. 일부 실시양태에서, 링커는 반응성 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 하기 화학식 (I), 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체이다:



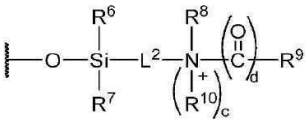
(I)

식 중,

M은 금속 또는 준금속이고;



X는 이며;



Y는 이고;

R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

(a) R^3 은 수소, $-L^3-H$, $-L^3-A$, 또는 $-L^3-Z$ 이며;

R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, $-(NH)_m-L^4-Z$, $-(O)_m-L^4-A$ 또는 $-(O)_m-L^4-Z$ 이고;

R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이며;

(b) R^3 은 $-L^3-H$, 또는 $-L^3-A$ 이고;

R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, 또는 $-(O)_m-L^4-A$ 이며; R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-L^4-A$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이며;

단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

R^6 및 R^7 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

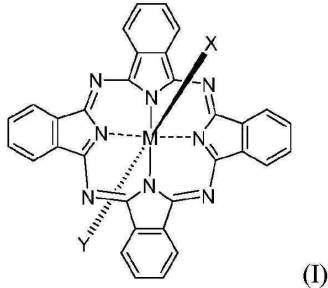
(a) R^8 은 수소, $-L^8-H$ 또는 $-L^8-Z$ 이며;

- [0127] R^9 는 $-L^9-H$, $-(NH)_n-L^9-Z$ 또는 $-(O)_n-L^9-Z$ 이고;
- [0128] R^{10} 은 $-L^{10}-Z$ 이며;
- [0129] (b) R^8 및 R^9 는 결합으로 연결되어 $-L^9-Z$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-L^{10}-H$ 또는 $-L^{10}-Z$ 이며;
- [0130] 단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z 를 함유하는 기이고;
- [0131] Z 는 A 또는 $L'-A$ 로 임의로 치환된 수용성 기이며;
- [0132] L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;
- [0133] L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z 로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 치환되고;
- [0134] L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;
- [0135] a 는 0 또는 1이고;
- [0136] b 는 0 또는 1이며;
- [0137] c 는 0 또는 1이고;
- [0138] d 는 0 또는 1이며;
- [0139] m 은 0 또는 1이고;
- [0140] n 은 0 또는 1이며;
- [0141] 단, b 가 1이면, a 는 0이고;
- [0142] d 가 1이면, c 는 0이며;
- [0143] m 이 1이면, b 는 1이고;
- [0144] n 이 1이면, c 는 1이며;
- [0145] 단 R^6 및 R^7 이 모두 메틸이고, L^2 가 프로필렌이며, c 가 1이고 d 가 0인 경우, L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 프로필렌이 아니다.
- [0146] 특정 실시양태에서, 단 R^6 및 R^7 이 모두 메틸이고, L^2 가 프로필렌이며, c 가 1이고 d 가 0인 경우, L^8 , L^9 및 L^{10} 이 각기 프로필렌이 아닌 화학식 (I)의 화합물이 본원에서 제공된다.
- [0147] 특정 실시양태에서, 단 R^6 및 R^7 이 모두 메틸이고, L^2 가 프로필렌인 경우, c 가 0이고 d 가 1인 화학식 (I)의 화합물이 본원에서 제공된다.
- [0148] 특정 실시양태에서, 단 R^6 및 R^7 이 모두 메틸이고, L^2 가 프로필렌이며, c 가 1이고 d 가 0이고, L^8 , L^9 및 L^{10} 이 각기 프로필렌인 경우, Z 가 $-SO_3^-$ 이 아닌 화학식 (I)의 화합물이 본원에서 제공된다.
- [0149] 특정 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^6 및 R^7 의 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬은 할로, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노 또는 시

아노로 임의로 치환된다.

[0150] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 의 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌 또는 헤테로알케닐렌의 탄소 원자는 각기 독립적으로 그리고 임의로 할로, 옥소, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노 또는 시아노로 치환된다.

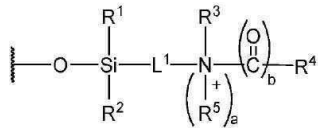
[0151] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물이 본원에서 제공된다:



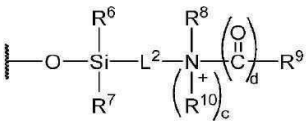
[0152]

[0153] 식 중,

[0154] M은 금속 또는 준금속이고;



[0155] X는 이며;



[0156] Y는 이고;

[0157] R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0158] R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 (a) 및 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0159] (a) R^3 은 수소, $-\text{L}^3\text{-H}$, $-\text{L}^3\text{-A}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-Z}$ 이며;

[0160] R^4 는 $-\text{L}^4\text{-H}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-A}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-Z}$, $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-A}$ 또는 $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-Z}$ 이고;

[0161] R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

[0162] (b) R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-\text{L}^4\text{-A}$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

[0163] 단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

[0164] A는 제2 모이어티와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이고;

[0165] R^6 및 R^7 은 각기 메틸이며;

[0166] R^8 은 $-\text{L}^8\text{-Z}$ 이고;

[0167] R^9 는 $-\text{L}^9\text{-Z}$ 이며;

- [0168] R^{10} 은 $-L^{10}-Z$ 이고;
- [0169] Z 는 A 또는 $L'-A$ 로 임의로 치환된 수용성 기이며;
- [0170] L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌으로부터 선택되고;
- [0171] L^2 는 프로필렌이며;
- [0172] L^3 , L^4 , L^5 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌으로부터 각기 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌 또는 아릴렌의 탄소 원자는 Z 로 임의로 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 치환되며;
- [0173] L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;
- [0174] L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 프로필렌이고; a 는 0 또는 1이며; b 는 0 또는 1이고; c 는 0 또는 1이며; d 는 0 또는 1이고;
- [0175] m 은 0 또는 1이며; n 은 0 또는 1이고;
- [0176] 단, b 가 1이면, a 는 0이고;
- [0177] d 가 1이면, c 는 0이며;
- [0178] m 이 1이면, b 는 1이고;
- [0179] n 이 1이면, c 는 1이다.
- [0180] 특정 실시양태에서, L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 의 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌 또는 아릴렌의 탄소 원자는 할로, 옥소, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시아노 또는 Z 로 임의로 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 치환되며; L' 는 각기 독립적으로 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 할로, 옥소, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노 또는 시아노로 임의로 치환된다.
- [0181] 특정 실시양태에서, L^3 , L^4 , L^5 , L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이며, 여기서 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 더 치환되고, L' 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이다.
- [0182] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐렌 또는 헤테로 C_{2-10} 알케닐렌이다. 여전히 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 각기 독립적으로 C_{2-4} 알킬렌, 헤테로 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로 C_{2-4} 알케닐렌이다. 여전히 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 각기 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌이다.
- [0183] 특정 실시양태에서, 반응성 기 A 는 각기 독립적으로 $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NHC(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-OS(O)_2R^{17}$, $-OP(OR^{18})(NR^{19}R^{20})$, $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-S-C\equiv N$, $-SO_2-F$, $-SO_2-Cl$, $-SO_2-Br$, $-S-SR^{21}$, 또는 5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴이며;

[0184] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

[0185] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 또는 알킬 또는 할로알킬이고;

[0186] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고; 또는 임의로 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미드를 형성하며;

[0187] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 할로알킬이고;

[0188] 각각의 R^{15} 는 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, $-SO_3^-$ 또는 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고 ;

[0189] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이며;

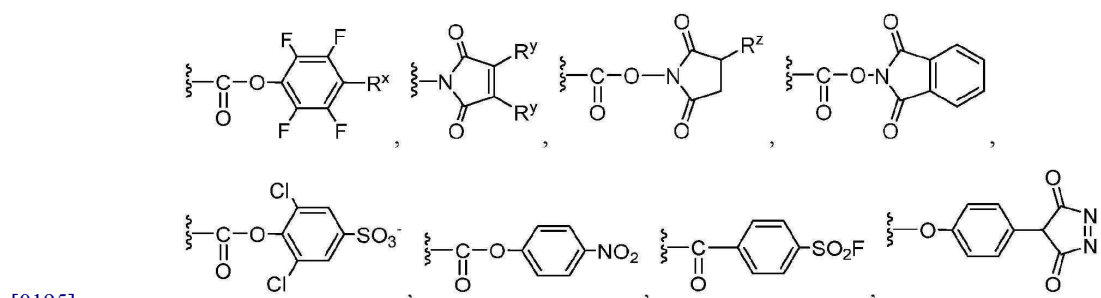
[0190] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3^-$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

[0191] 각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴이고;

[0192] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이며;

[0193] R^{21} 은 헤테로아릴이다.

[0194] 특정 실시양태에서, 반응성 기 A는



[0196]

각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소 또는 할로이고, R^z 는 수소 또는 $-SO_3^-$ 이며;

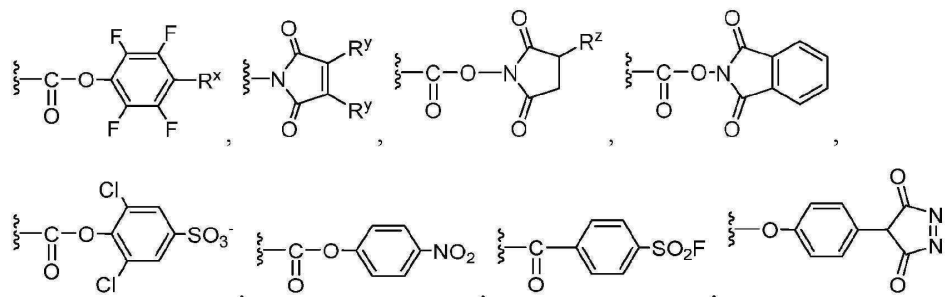
[0197] R^{14} 은 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0198] R^{17} 은 각각의 R^{17} 이 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기

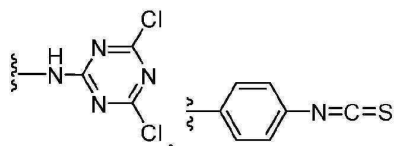
서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{SO}_2\text{F}$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

[0199] 각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴이다.

[0200] 여전히 특정 실시양태에서, 반응성 기 A 또는 콘쥬게이트 가능한 기 A'는



[0201]



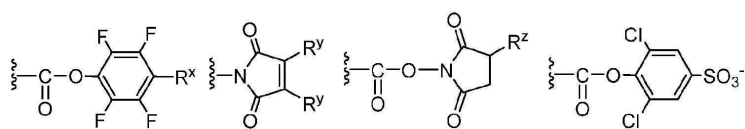
[0202] $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14}$, 및 $-\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소 또는 할로이고, R^z 는 수소 또는 $-\text{SO}_3^-$ 이며;

[0203] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 할로알킬 또는 알킬 치환된 아르알킬이며;

[0204] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{SO}_2\text{F}$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

[0205] 각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴이다.

[0206] 여전히 특정 실시양태에서, 반응성 기 A는



[0207] , 또는 COOH 이며, 여기서 각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소 또는 할로이며, R^z 는 수소 또는 $-\text{SO}_3^-$ 이다.

[0208] 특정 실시양태에서, 반응성 기는 각기 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 또는 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 이며; R^{11} 은 각기 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환되고;

[0209] R^{12} 는 각기 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{13} 은 할로, $-\text{SO}_3^-$ 및 $-\text{SO}_2\text{F}$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1개의 기로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 헤테로시클릴을 형성한다.

[0210] 특정 실시양태에서, 수용성 기 Z는

- [0211] $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- [0212] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- [0213] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- [0214] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0215] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$,
- [0216] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{SR}^{22}$,
- [0217] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{22}$,
- [0218] $-\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0219] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0220] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_p\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0221] $-\text{NH}_2$,
- [0222] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0223] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_u$,
- [0224] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,
- [0225] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_t$,
- [0226] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_u$,
- [0227] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2$,
- [0228] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_u\text{OH}]_t$,
- [0229] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}]_t$,
- [0230] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3\text{H}$,
- [0231] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,
- [0232] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_3\text{H}$,
- [0233] $-\text{SO}_3\text{H}$,
- [0234] $-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2$,
- [0235] $-\text{OSO}_3\text{H}$,
- [0236] $-\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,
- [0237] $-\text{PO}_3\text{H}$,

- [0238] $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2$,
- [0239] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3^-]_t$,
- [0240] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{PO}_3\text{H}$,
- [0241] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OPO}_3\text{H}]_t$,
- [0242] $-\text{OPO}_3\text{H}$,
- [0243] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0244] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_t$,
- [0245] $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0246] 글루타메이트,
- [0247] 아스파르테이트,
- [0248] 히스티딘,
- [0249] 1,3-베타-글루칸, 또는
- [0250] 1,4-베타-글루칸이며;
- [0251] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;
- [0252] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;
- [0253] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0254] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;
- [0255] t 는 2 또는 3이며;
- [0256] u 는 1 또는 2이다.
- [0257] 특정 실시양태에서, 수용성 기 Z 는
- [0258] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0259] $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0260] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,
- [0261] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_t$,
- [0262] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_u$,
- [0263] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2]_u$,
- [0264] $-\text{SO}_3\text{H}$,
- [0265] $-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2$,
- [0266] $-\text{PO}_3\text{H}$,

- [0267] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_t$,
- [0268] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_u$, 또는
- [0269] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2$ 로부터 선택되며;
- [0270] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;
- [0271] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;
- [0272] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0273] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
- [0274] t 는 2 또는 3이고;
- [0275] u 는 1 또는 2이다.
- [0276] 특정 실시양태에서, 수용성 기 Z 는
- [0277] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0278] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$,
- [0279] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{SR}^{22}$,
- [0280] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{22}$,
- [0281] $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0282] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0283] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_p\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0284] $-\text{NH}_2$,
- [0285] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0286] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_u$,
- [0287] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,
- [0288] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3^-]_t$,
- [0289] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3^-]_u$,
- [0290] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{SO}_3^-)_2]_u$,
- [0291] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_u\text{OH}]_t$,
- [0292] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3^{2-}]_t$,
- [0293] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3^-$,

- [0294] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,
- [0295] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_3^{2-}$,
- [0296] $-\text{CH}(\text{SO}_3^-)_2$,
- [0297] $-\text{SO}_3^-$,
- [0298] $-\text{OSO}_3^{2-}$,
- [0299] $-\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,
- [0300] $-\text{PO}_3^{2-}$,
- [0301] $-\text{CH}(\text{PO}_3^{2-})_2$,
- [0302] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3^-]_t$,
- [0303] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{PO}_3^-$,
- [0304] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OPO}_3^-]_t$,
- [0305] $-\text{OPO}_3^-$,
- [0306] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0307] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_t$,
- [0308] $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0309] 글루타메이트,
- [0310] 아스파르테이트,
- [0311] 히스티딘,
- [0312] 1,3-베타-글루칸, 또는
- [0313] 1,4-베타-글루칸이고;
- [0314] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이며;
- [0315] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;
- [0316] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이며;
- [0317] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;
- [0318] t 는 2 또는 3이며;
- [0319] u 는 1 또는 2이다.
- [0320] 여전히 특정 실시양태에서, 수용성 기 Z 는
- [0321] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0322] $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,

- [0323] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_vOR^{22}]_t$,
- [0324] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$,
- [0325] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pSO_3^-]_u$,
- [0326] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2]_u$,
- [0327] $-SO_3^-$,
- [0328] $-CH(SO_3^-)_2$,
- [0329] $-PO_3^{2-}$,
- [0330] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$,
- [0331] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pPO_3^-]_u$ 또는
- [0332] $-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(PO_3^-)_2$ 이고;
- [0333] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이며;
- [0334] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;
- [0335] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0336] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
- [0337] t 는 2 또는 3이고;
- [0338] u 는 1 또는 2이다.
- [0339] 여전히 특정 실시양태에서, 수용성 기 Z 는
- [0340] $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$,
- [0341] $-(CH_2)_qO(CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$,
- [0342] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$,
- [0343] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pSO_3^-]_u$,
- [0344] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2]_u$,
- [0345] $-(CH_2)_qCH[(CH_2)_pN[(CH_2)(SO_3^-)_2]_t]$,
- [0346] $-SO_3^-$,
- [0347] $-PO_3^{2-}$ 또는
- [0348] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$ 이며;

[0349] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;

[0350] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;

[0351] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

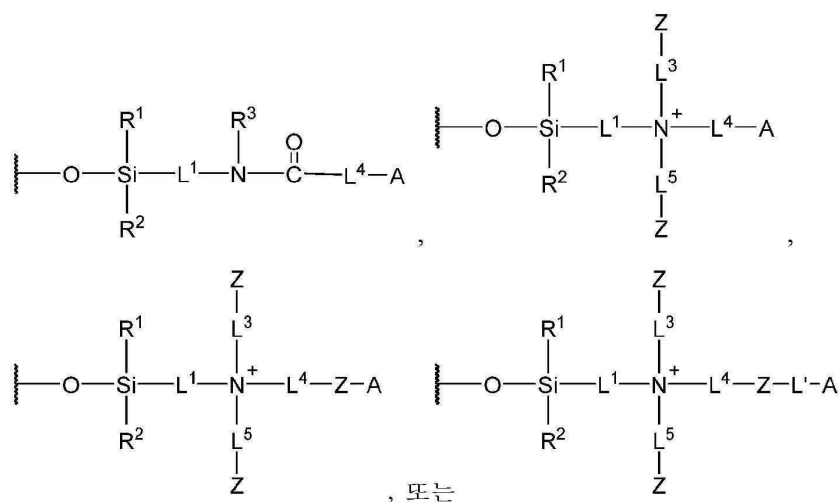
[0352] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

[0353] t 는 2 또는 3이고;

[0354] u 는 1 또는 2이다.

[0355] 특정 실시양태에서, a 및 c 는 0이고 b 및 d 는 1이다. 특정 실시양태에서, a 및 c 는 1이고 b 및 d 는 0이다. 여전히 특정 실시양태에서, c 는 0이고 d 는 1이다.

[0356] 특정 실시양태에서, X 는 하기의 기이다:

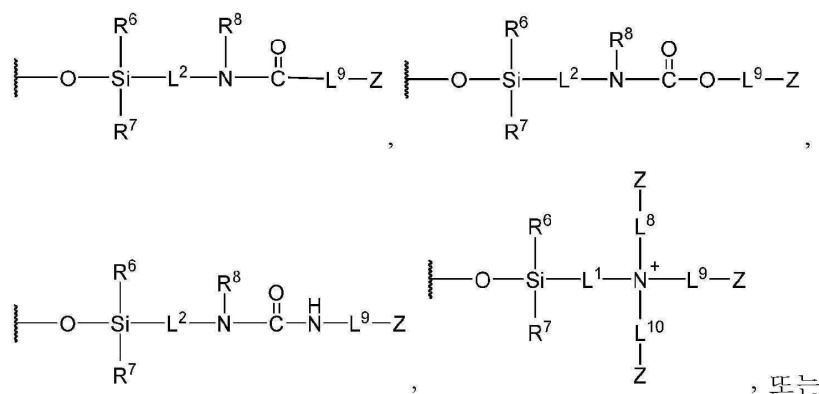


[0357]

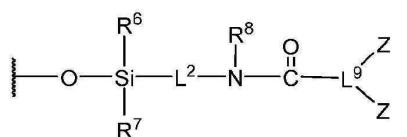
[0358] 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^3 , L^4 , L^5 , Z 및 A 는 화학식 (I)에 대하여 기술된 바와 같다.

[0359] 특정 실시양태에서, L^4 는 임의로 치환된 알킬렌 또는 임의로 치환된 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, L^4 는 임의로 치환된 알킬렌이다.

[0360] 특정 실시양태에서, Y 는 하기의 기이다:



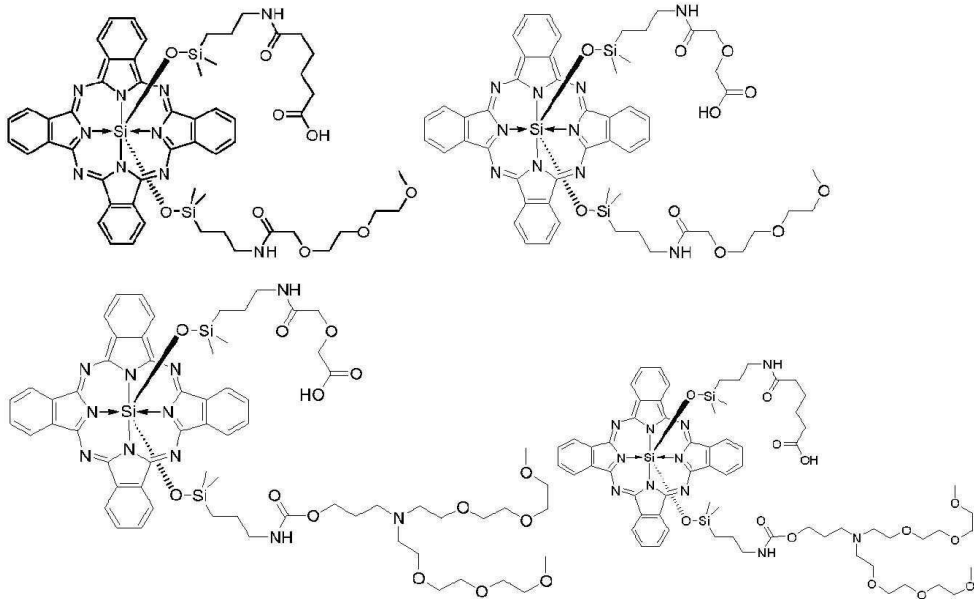
[0361]



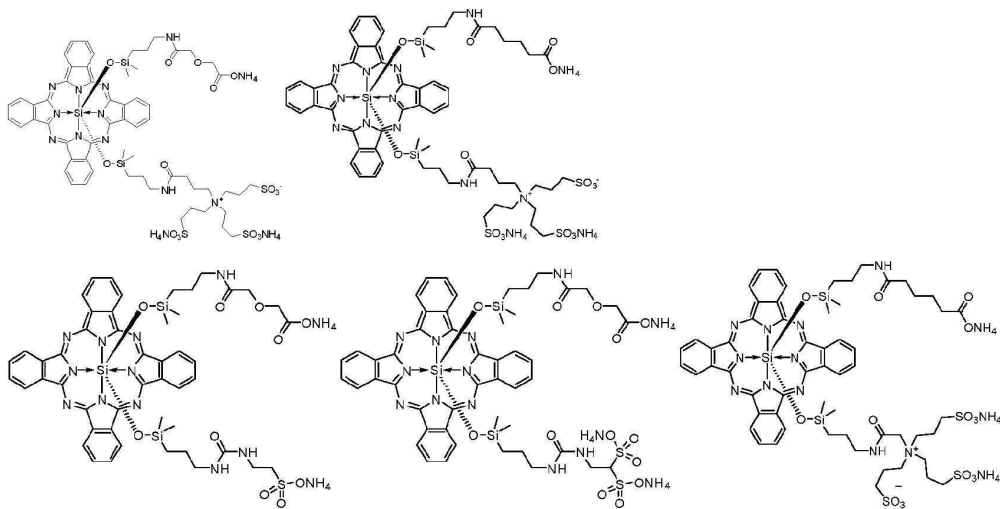
[0362]

[0363] 특정 실시양태에서, M은 Si, Ge, Sn 또는 Al이다. 여전히 특정 실시양태에서, M은 Si 또는 Ge이다.

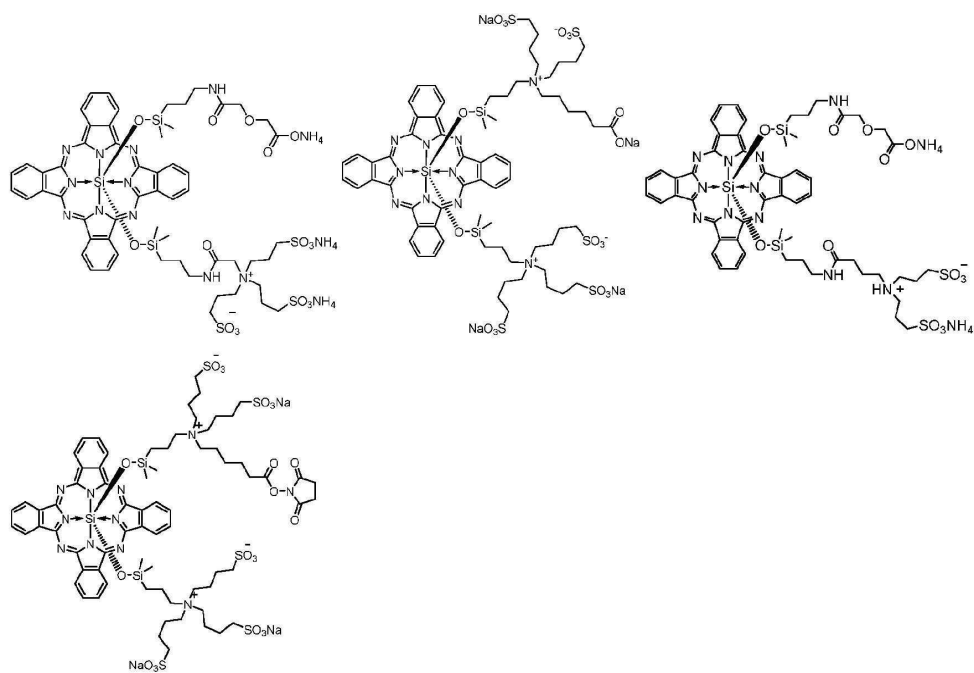
[0364] 특정 실시양태에서, 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 (X) 또는 화학식 (I)의 화합물이 본원에서 제공된다:



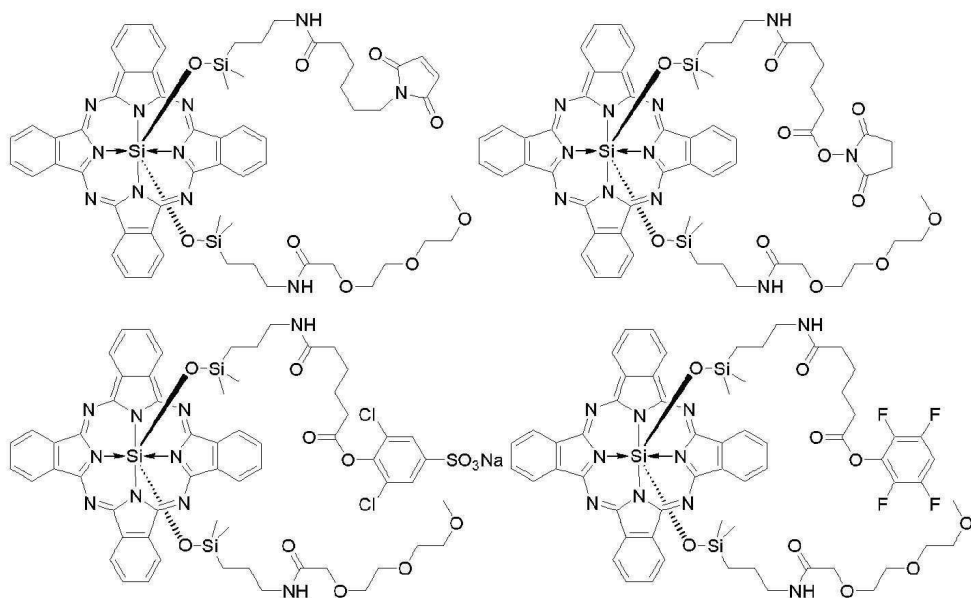
[0365]



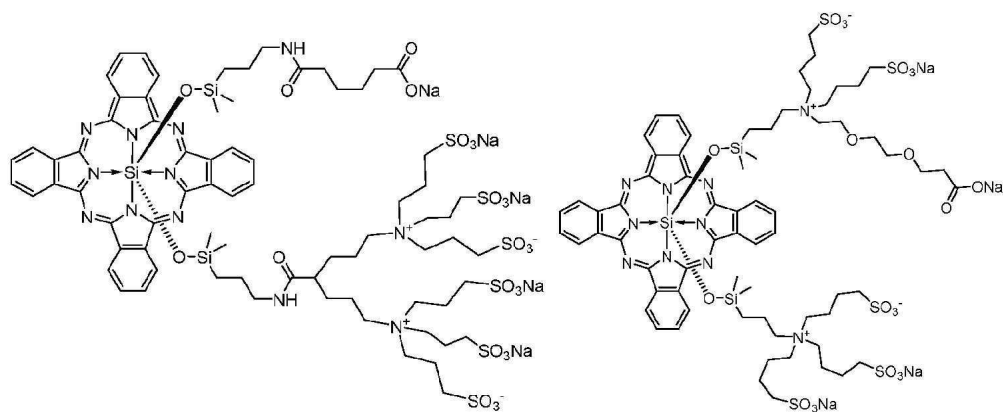
[0366]



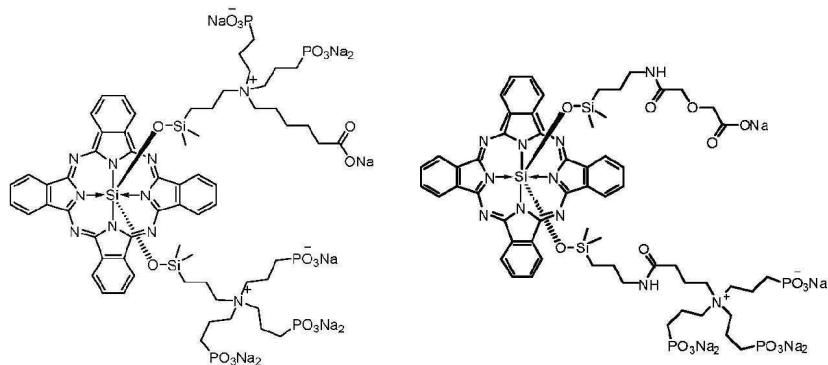
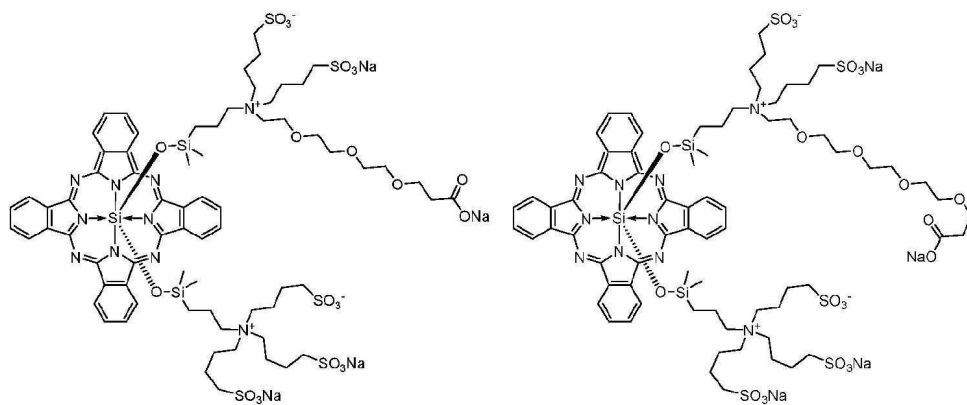
[0367]



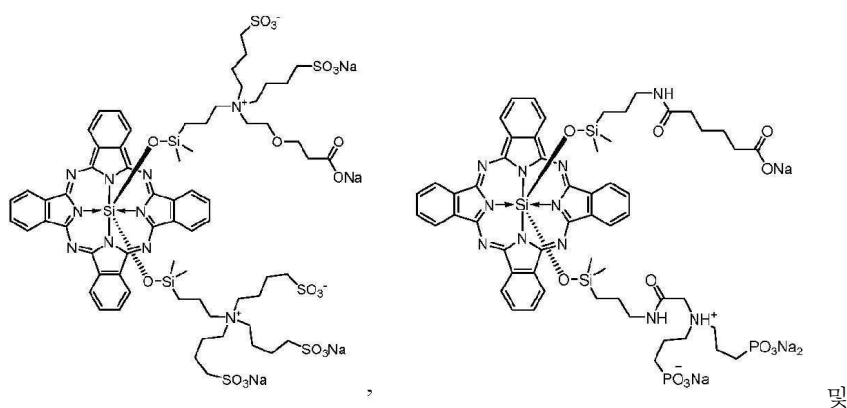
[0368]



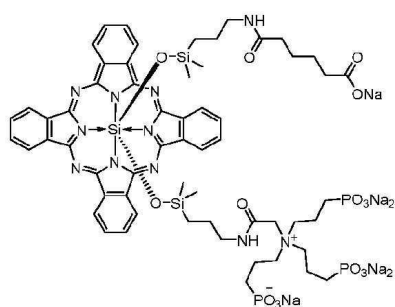
[0369]



[0370]



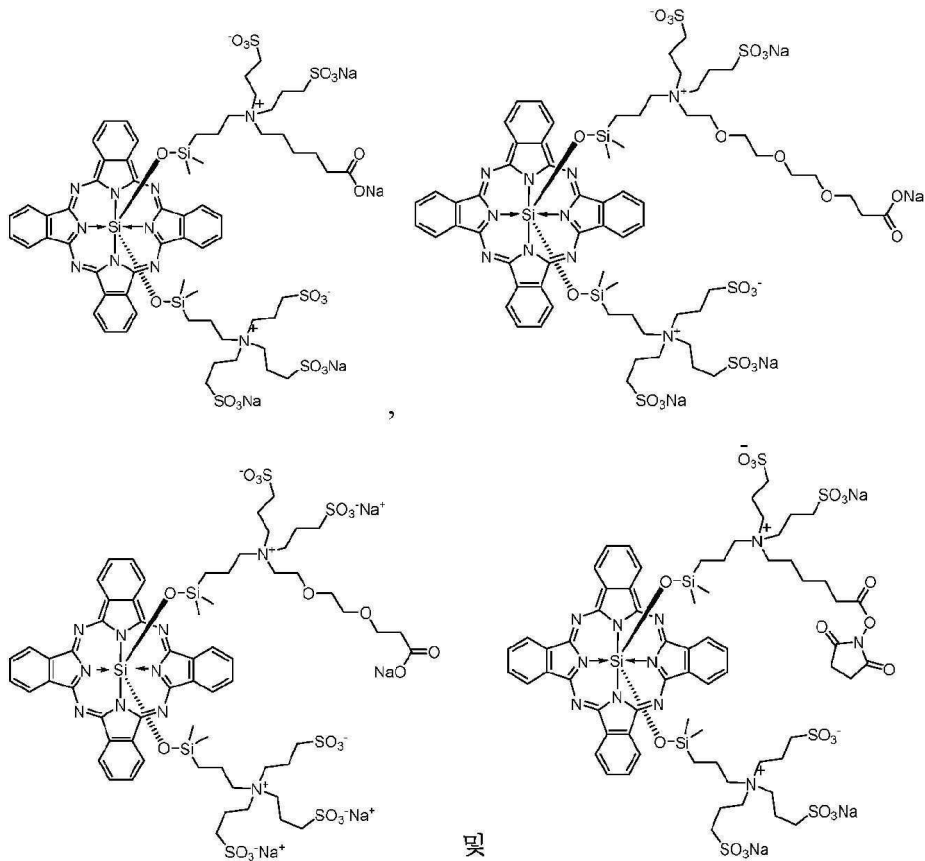
[0371]



[0372]

[0373]

여전히 특정 실시양태에서, 화학식 (X) 또는 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된다:

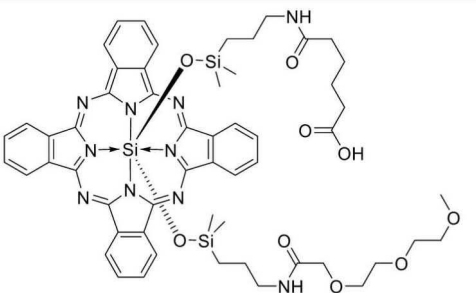


[0374]

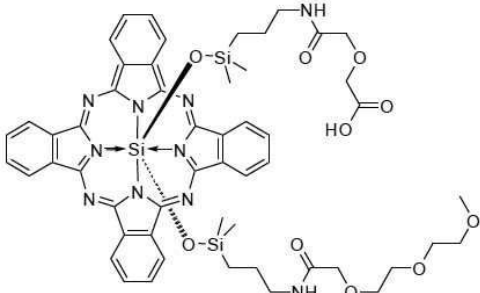
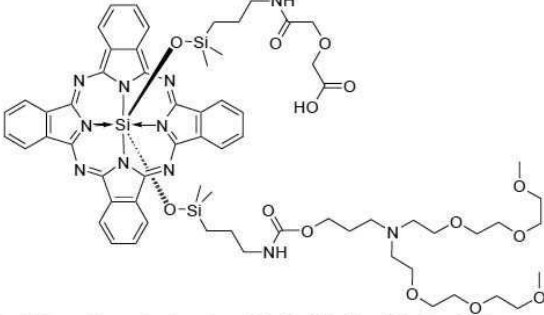
[0375] 특정 실시양태에서, 반응성 기는 공유 결합을 형성할 수 있다.

[0376] 특정 실시양태에서, 표 1로부터 선택된 화합물이 본원에서 제공된다.

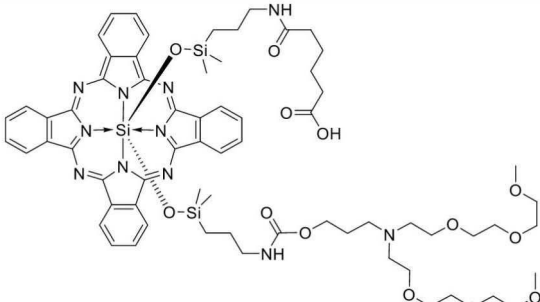
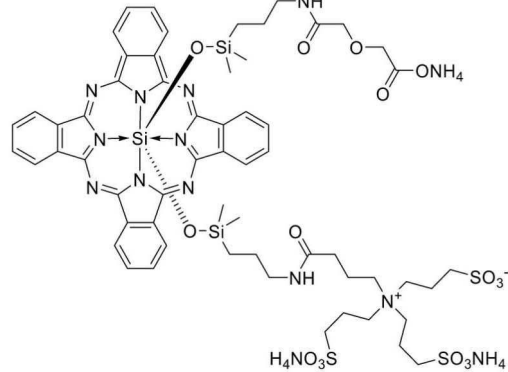
[0377] [표 1]

Ex. No.	구조 명칭
1	 6-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사데칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥산산

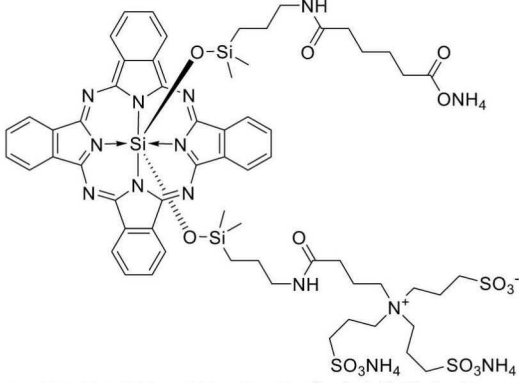
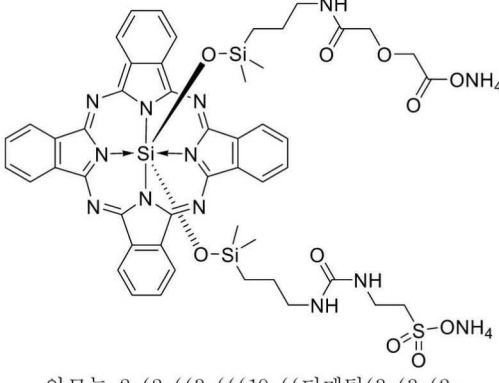
[0378]

Ex. No.	구조 명칭
2	 2-(2-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사데칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산
3	 2-(2-((3-(((19-((11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-21-메틸-16-옥소-2,5,8,15-테트라옥사-11,17-디아자-21-실라도코산-21-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산

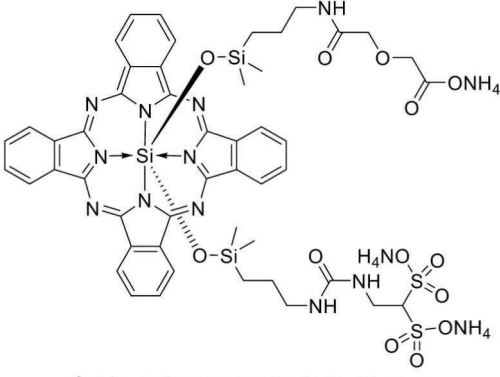
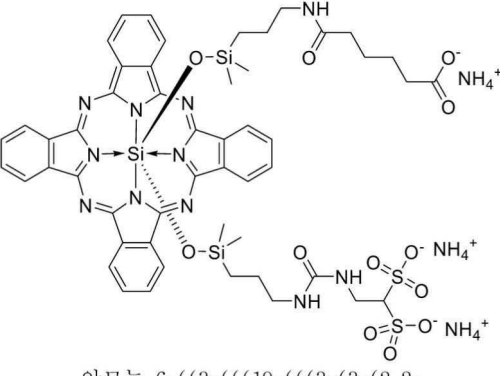
[0379]

Ex. No.	구조 명칭
4	 6-((3-(((19-((11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-21-메틸-16-옥소-2,5,8,15-테트라옥사-11,17-디아자-21-실라도코산-21-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로헥세노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥산산
5	 암모늄 3-((4-((3-(((19-((3-(2-(카르복시메톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로헥세노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트

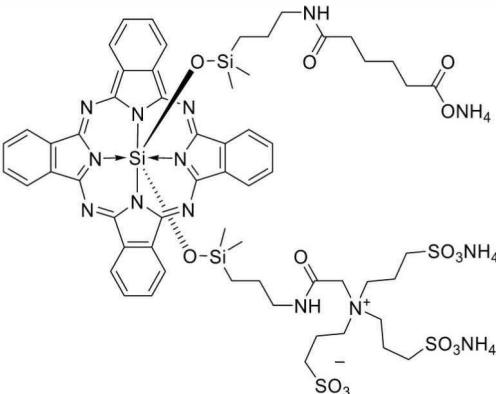
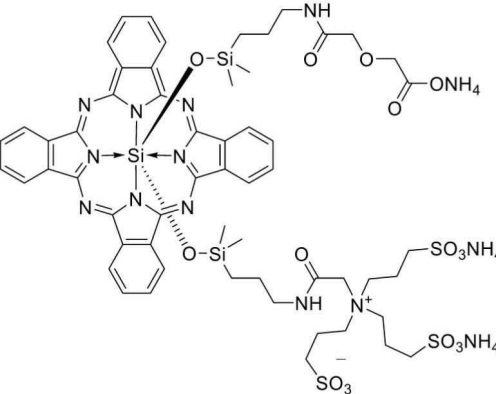
[0380]

Ex. No.	구조 명칭
6	 3-((4-((3-((19-((3-(6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-((λ⁵-아자네일)옥시)실포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트
7	 암모늄 2-(2-((3-((19-((디메틸(3-(3-(2-설포네이트에틸)우레이도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트레이트

[0381]

Ex. No.	구조 명칭
8	 암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-(3-(2,2- 디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)- 17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10] 테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19- 일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트레이트
9	 암모늄 6-((3-(((19-(((3-(3-(2,2- 디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)- 17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10] 테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19- 일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트

[0382]

Ex. No.	구조 명칭
10	 3-((2-((3-(((19-(((3-6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트
11	 3-((2-((3-(((19-(((3-2-2-((λ⁵-아자네일)옥시)-2-옥소에톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트

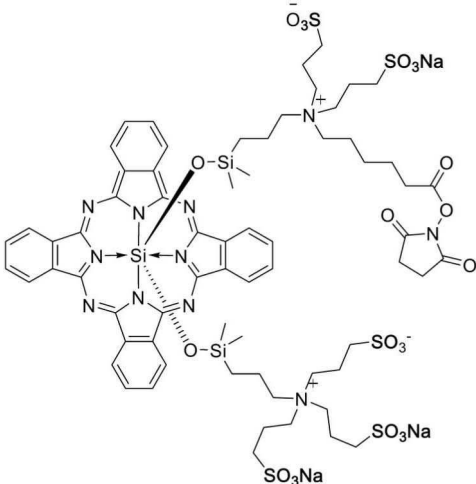
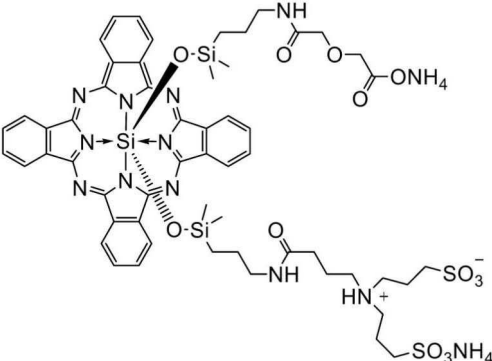
[0383]

Ex. No.	구조 명칭
12	3-((6-((λ 5-아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(3-(((λ 5-아자네일)옥시) 설포닐)프로필)(3-(((19-(((3-(비스(3-(((λ 5-아자네일)옥시) 설포닐)프로필)(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6, 11-(아제노)-17, 21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7, 8] [1, 3, 5, 10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4, 3-a:11, 1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트

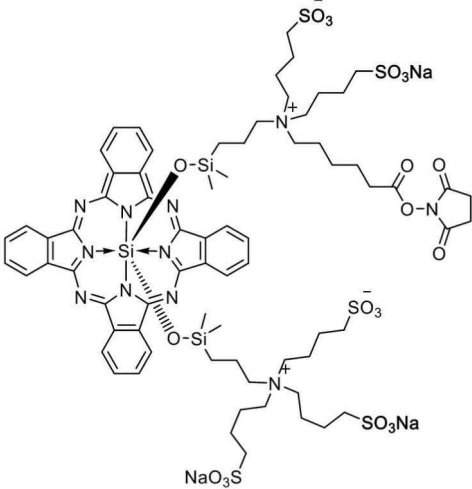
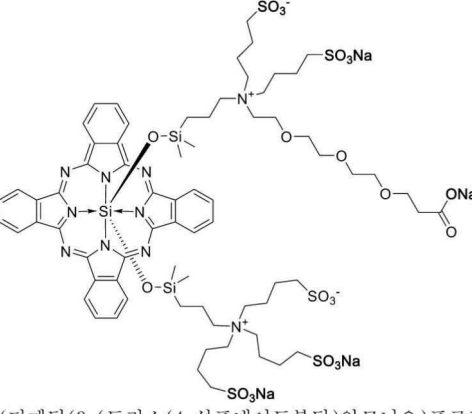
[0384]

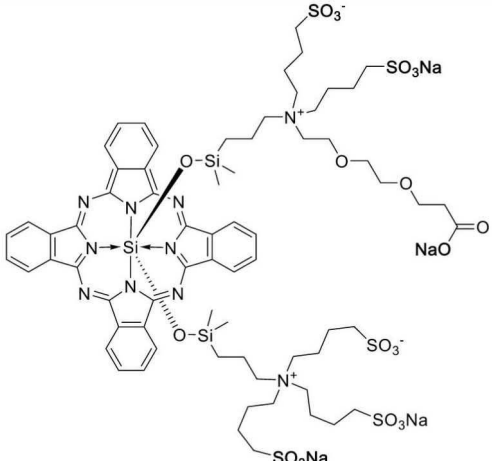
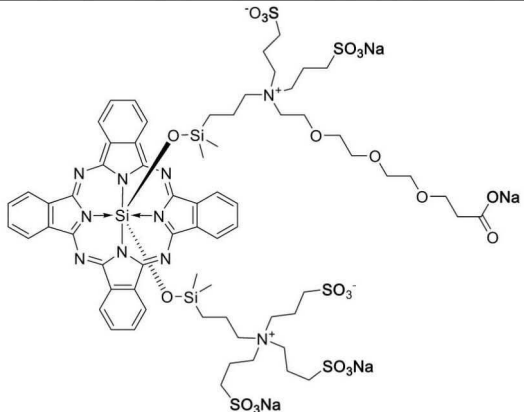
Ex. No.	구조 명칭
13	4-((6-((λ 5-아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(4-(((λ 5-아자네일)옥시) 설포닐)부틸)(3-(((19-(((3-(비스(4-(((λ 5-아자네일)옥시)설포닐) 부틸)(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6, 11-(아제노)-17, 21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7, 8] [1, 3, 5, 10] 테트라아자[2]실라시클로운데시노[4, 3-a:11, 1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)부탄-1-설포네이트

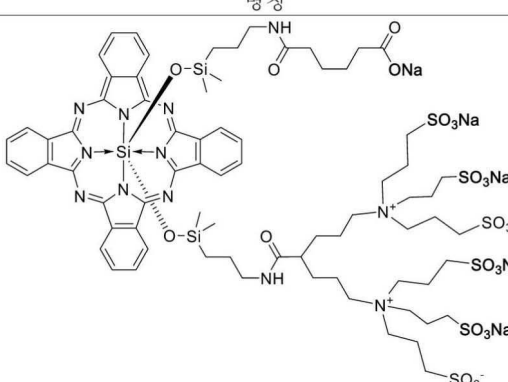
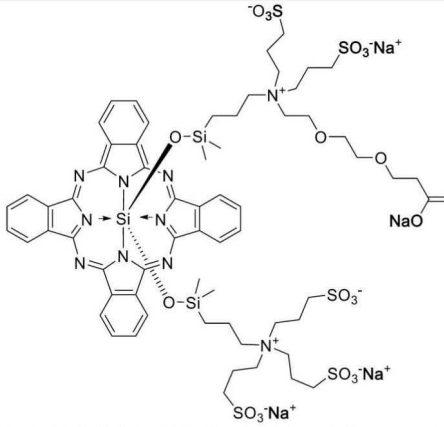
[0385]

Ex. No.	구조 명칭
14	 소듐 3,3',3''-(3-(((19-(((3-((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(3-설포네이토프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로온테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트)
15	 암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-4-(비스(3-설포네이토프로필)암모니오)부탄아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로온테시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트

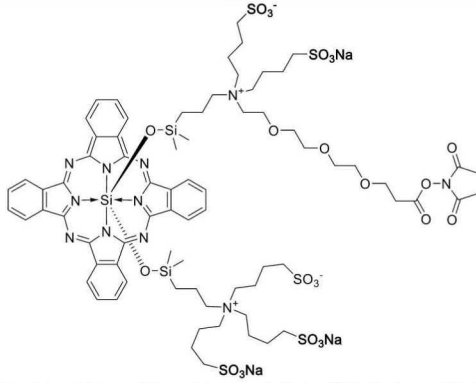
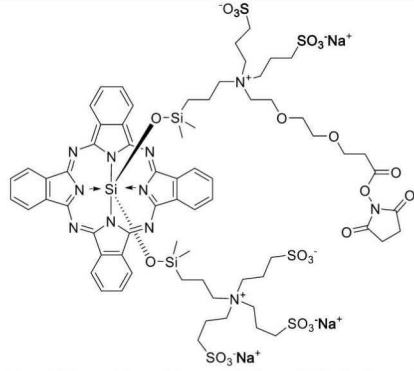
[0386]

Ex. No.	구조 명칭
16	 소듐 4,4',4''-((3-(((19-(((3-((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로온데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)
17	 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로온데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트

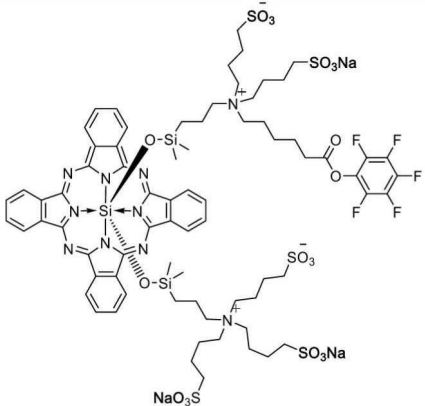
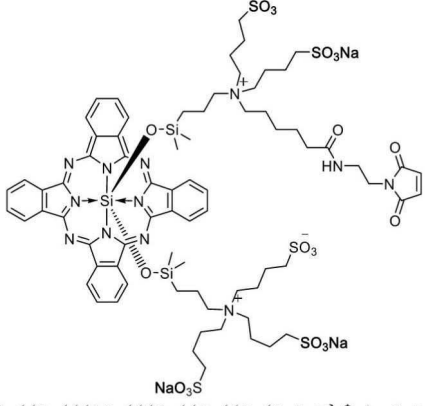
Ex. No.	구조 명칭
18	 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트
19	 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트

Ex. No.	구조 명칭
20	 소듐 6-((3-(((19-((디메틸(3-(5-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)-2-(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)펜탄아미도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트)
21	 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트

[0387]

Ex. No.	구조 명칭
24	 소듐 4,4',4''-((3-(((19-((18-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-메틸-18-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)
25	 소듐 3,3',3''-((3-(((19-((15-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-메틸-15-옥소-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트)

[0389]

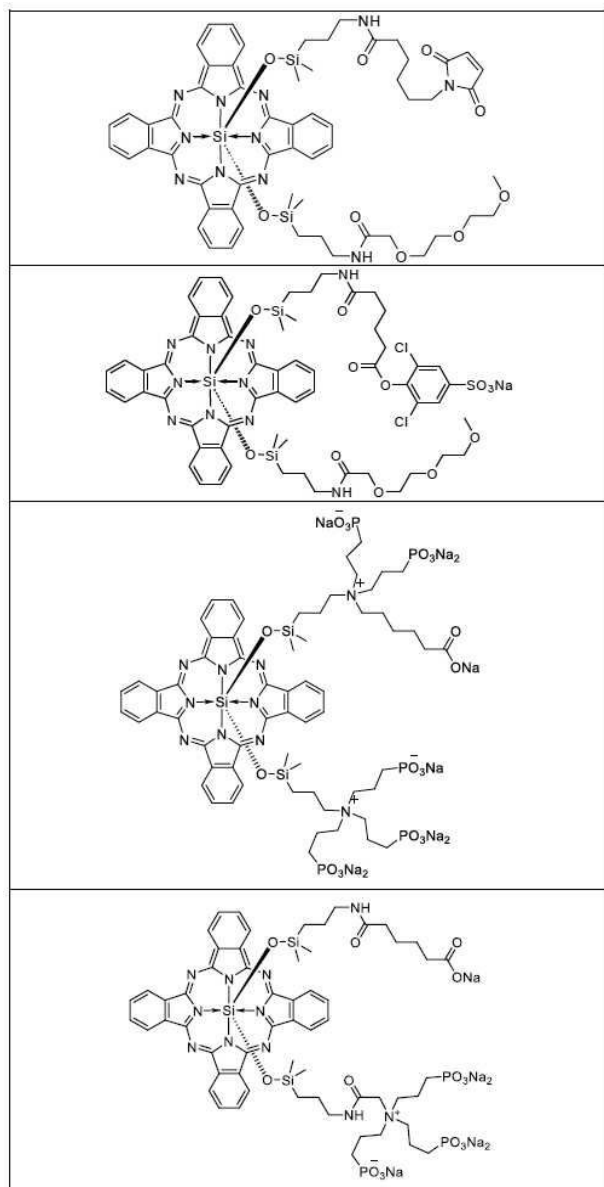
Ex. No.	구조 명칭
26	 소듐 4,4',4''-((3-(((19-((3-((6-옥소-6-(퍼플루오로펜옥시)헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)
27	 소듐 4,4',4''-((3-(((19-((3-((6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)

[0390]

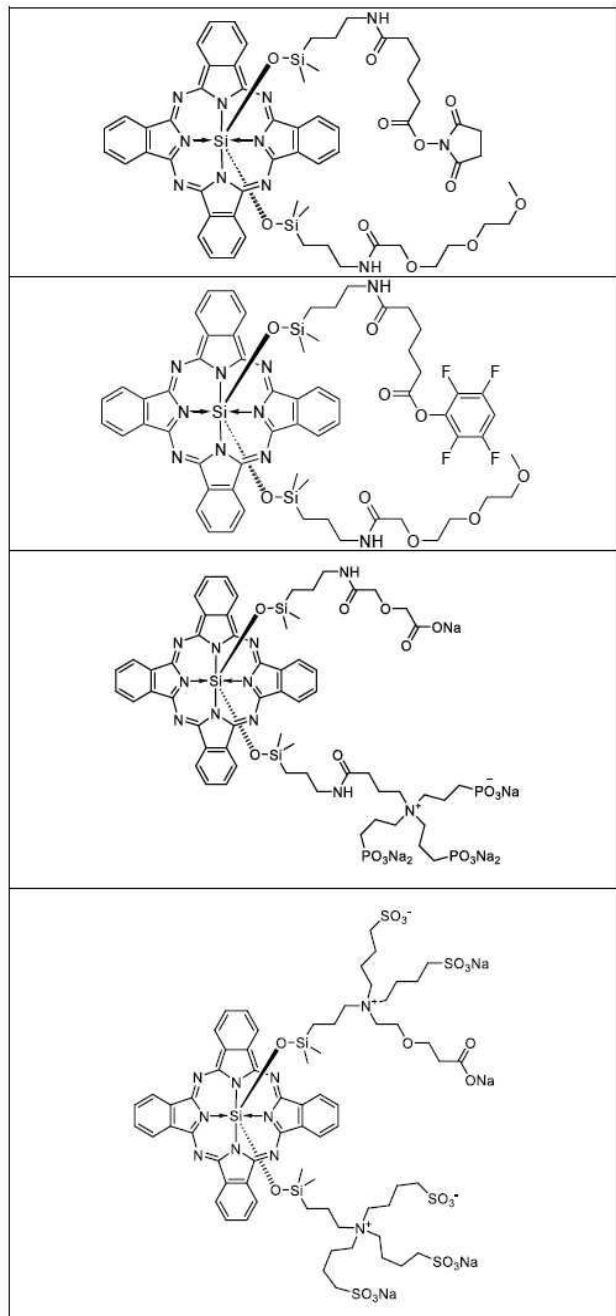
[0391]

여전히 특정 실시양태에서, 표 2a로부터 선택된 화합물이 본원에서 제공된다.

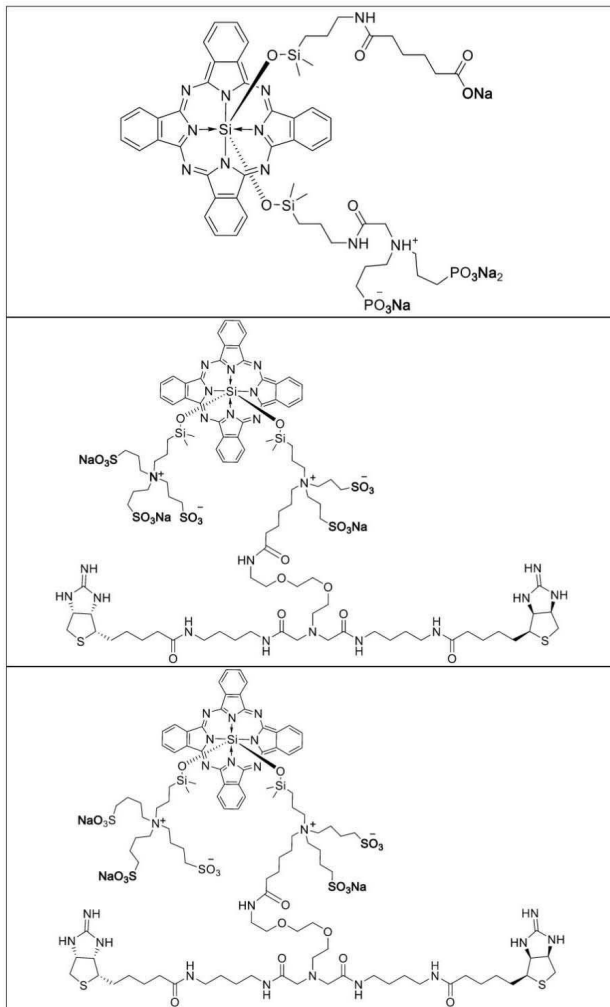
[0392] [표 2a]



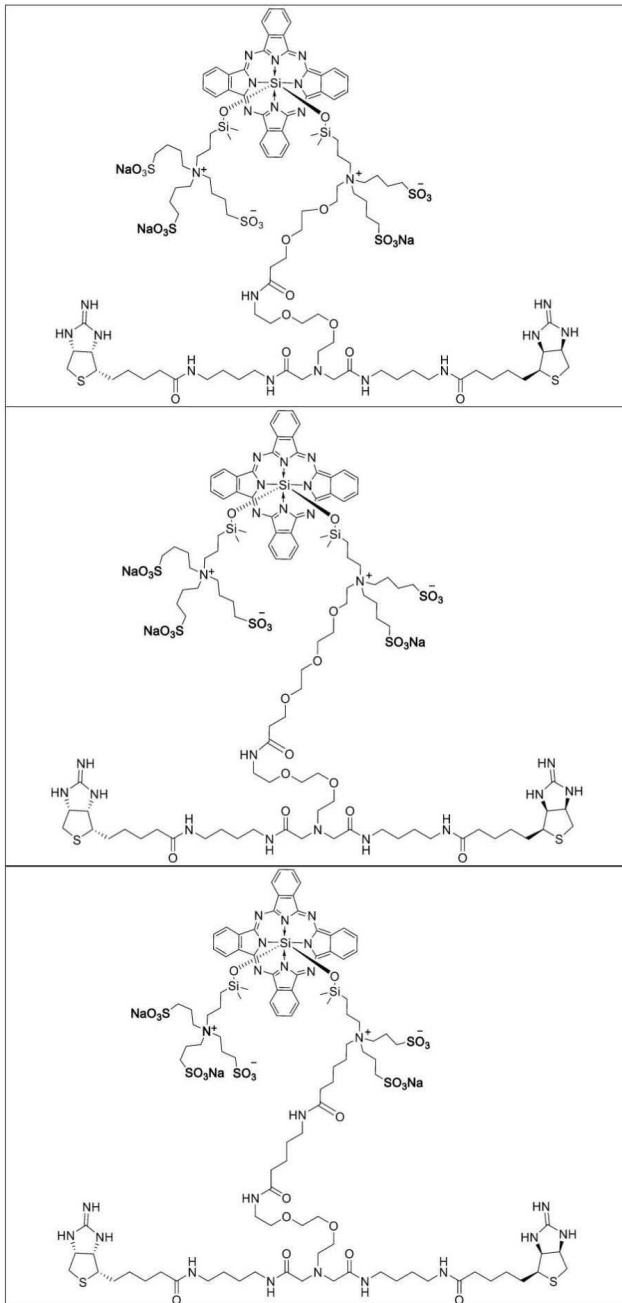
[0393]



[0394]



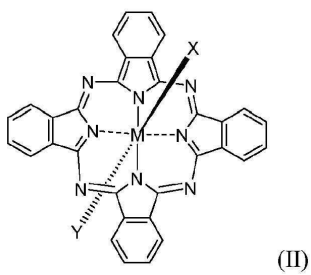
[0395]



[0396]

[0397]

일 실시양태는 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공하는 것이다:



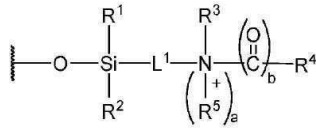
[0398]

[0399]

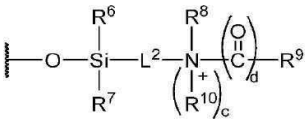
식 중,

[0400]

M은 금속 또는 준금속이고;



[0401] X는 이며;



[0402] Y는 이고;

[0403] R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0404] R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0405] (a) R^3 은 수소, $-\text{L}^3\text{-H}$, $-\text{L}^3\text{-A}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-Z}$ 이며;

[0406] R^4 는 $-\text{L}^4\text{-H}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-A}$, $-(\text{NH})_m\text{-L}^4\text{-Z}$, $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-A}$ 또는 $-(\text{O})_m\text{-L}^4\text{-Z}$ 이고;

[0407] R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

[0408] (b) R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-\text{L}^4\text{-A}$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고,

[0409] R^5 는 $-\text{L}^5\text{-H}$ 또는 $-\text{L}^5\text{-A}$ 이며;

[0410] 단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 A를 함유하는 기이고;

[0411] A는 제2 모이어티와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;

[0412] R^6 및 R^7 은 각기 메틸이고;

[0413] R^8 은 $-\text{L}^8\text{-Z}$ 이며;

[0414] R^9 는 $-\text{L}^9\text{-Z}$ 이고;

[0415] R^{10} 은 $-\text{L}^{10}\text{-Z}$ 이며;

[0416] Z는 A 또는 $\text{L}'\text{-A}$ 로 임의로 치환된 수용성 기이고;

[0417] L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌으로부터 선택되며;

[0418] L^2 는 프로필렌이고;

[0419] L^3 , L^4 , 및 L^5 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌으로부터 선택되며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $\text{L}'\text{-Z}$ 로 임의로 치환되고;

[0420] L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의

로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아틸렌이며;

[0421] L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 프로필렌이며;

[0422] a는 0 또는 1이고;

[0423] b는 0 또는 1이며;

[0424] c는 0 또는 1이고;

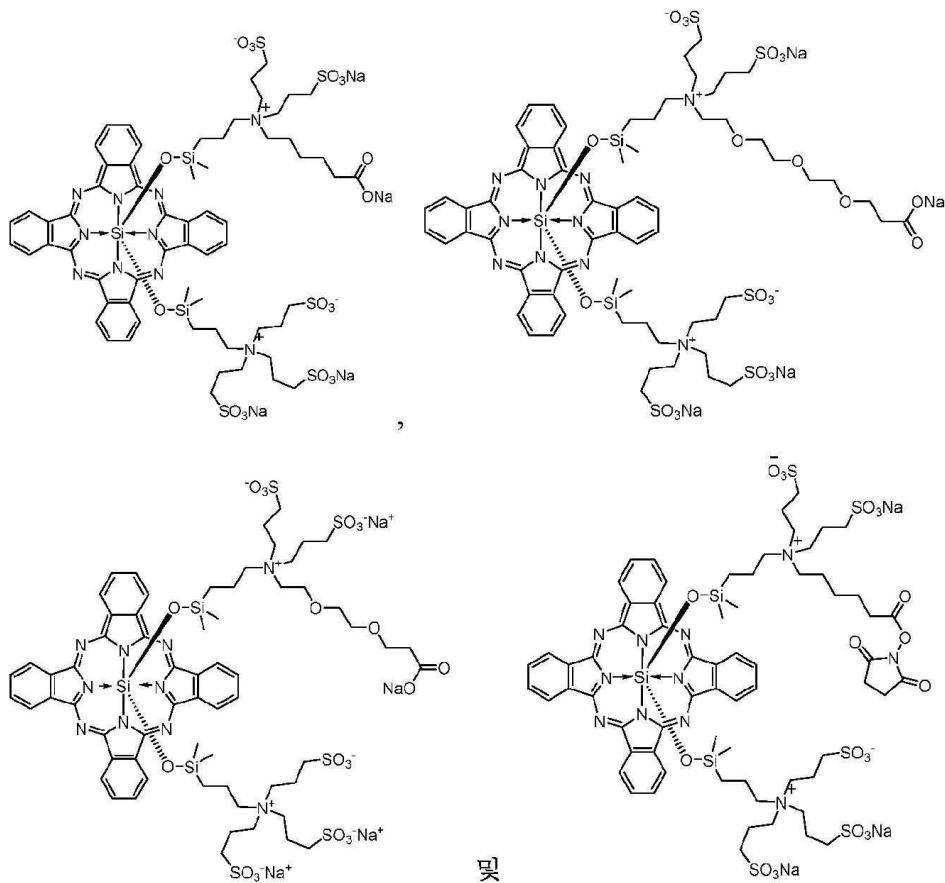
[0425] d는 0 또는 1이며;

[0426] m은 0 또는 1이고;

[0427] n은 0 또는 1이며;

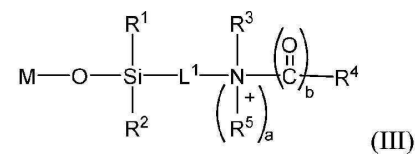
[0428] 단, b가 1이면, a는 0이고; d가 1이면, c는 0이며; m이 1이면, b는 1이고; n이 1이면, c는 1이다.

[0429] 또 다른 실시양태는 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다:



[0430]

[0431] 일 실시양태는 하기 구조를 갖는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공하는 것이다:



[0432] 식 중,

[0433] M은 Si, Ge, Sn, Al, 또는 Zn으로부터 선택된 금속 또는 준금속이고, 임의로 금속 또는 준금속 상에 더 리게이

트되며;

- [0435] R^1 및 R^2 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;
- [0436] R^3 , R^4 또는 R^5 는 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되며, 여기서
- [0437] (a) R^3 은 수소, $-L^3-H$, $-L^3-A$, 또는 $-L^3-Z$ 이고;
- [0438] R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, $-(NH)_m-L^4-Z$, $-(O)_m-L^4-A$ 또는 $-(O)_m-L^4-Z$ 이며;
- [0439] R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이고;
- [0440] (b) R^3 은 $-L^3-H$, 또는 $-L^3-A$ 이며;
- [0441] R^4 는 $-L^4-H$, $-(NH)_m-L^4-A$, 또는 $-(O)_m-L^4-A$ 이고; R^3 및 R^4 는 결합으로 연결되어 $-L^4-A$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0442] R^5 는 $-L^5-H$ 또는 $-L^5-A$ 이며;
- [0443] 단 R^3 , R^4 및 R^5 중의 적어도 하나는 하기 A를 함유하는 기이고;
- [0444] A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이며;
- [0445] L^1 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이고;
- [0446] Z는 A 또는 $L'-A$ 로 임의로 치환된 수용성 기이고;
- [0447] L^3 , L^4 , 및 L^5 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되고, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 치환되고;
- [0448] L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;
- [0449] a는 0 또는 1이고;
- [0450] b는 0 또는 1이며;
- [0451] m은 0 또는 1이고;
- [0452] 단, b가 1이면, a는 0이고;
- [0453] m이 1이면, b는 1이다.
- [0454] 또 다른 실시양태는 L^3 , L^4 , L^5 가 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이며, 여기서 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자가 1 또는 2개의 $L'-Z$ 로 임의로 더 치환되고; L' 가 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

- [0455] 또 다른 실시양태는 L^1 및 L^2 가 각기 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐렌, 또는 헤테로 C_{2-10} 알케닐렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0456] 또 다른 실시양태는 L^1 및 L^2 가 각기 독립적으로 C_{2-4} 알킬렌, 헤테로 C_{2-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-4} 알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로 C_{2-4} 알케닐렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0457] 또 다른 실시양태는 L^1 및 L^2 가 각기 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0458] 또 다른 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공하며, 여기서 반응성 기 A는 각기 독립적으로
- [0459] $-C(O)OR^{11}$,
- [0460] $-NR^{12}R^{13}$,
- [0461] $-NHC(O)R^{14}$,
- [0462] $-C(O)R^{15}$,
- [0463] $-OR^{16}$,
- [0464] $-SR^{16}$,
- [0465] $-OS(O)_2R^{17}$,
- [0466] $-OP(OR^{18})(NR^{19}R^{20})$,
- [0467] $-N=C=O$,
- [0468] $-N=C=S$,
- [0469] $-S-C\equiv N$,
- [0470] $-SO_2-F$,
- [0471] $-SO_2-Cl$,
- [0472] $-SO_2-Br$,
- [0473] $-S-SR^{21}$, 또는
- [0474] 5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴
- [0475]로부터 선택되며;
- [0476] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;
- [0477] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이며;
- [0478] 각각의 R^{13} 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, $-SO_3^-$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고; 또는 임의로 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미

드를 형성하며;

[0479] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0480] 각각의 R^{15} 은 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, $-SO_3^-$ 또는 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아틸이며;

[0481] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아틸이며;

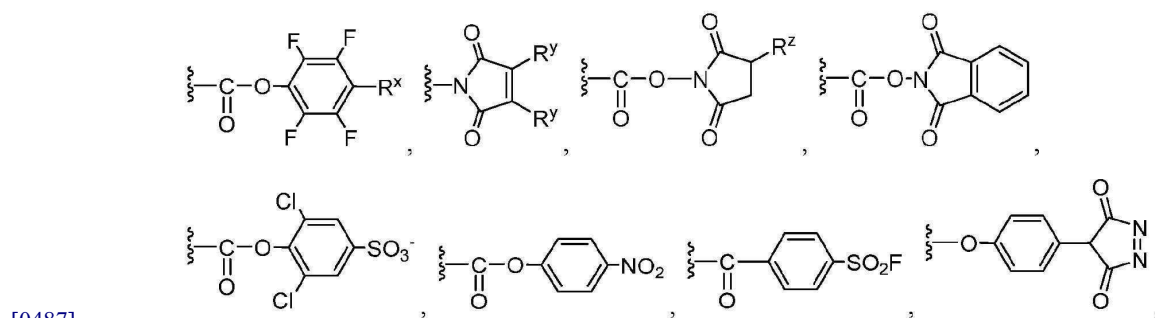
[0482] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고, 여기서 헤테로시클릴, 아틸 또는 헤테로아틸은 할로, $-SO_3^-$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;

[0483] 각각의 R^c 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아틸이며;

[0484] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이고;

[0485] R^{21} 은 헤테로아틸이다.

[0486] 또 다른 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체가 제공되며, 여기서 반응성 기 A는



[0488]

[0489] R^{14} 은 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0490] R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이며, 여기서 헤테로시클릴, 아틸 또는 헤테로아틸은 할로, $-SO_3^-$, $-SO_2F$ 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되며;

[0491] 각각의 R^c 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아틸이다.

[0492] 또 다른 실시양태는 반응성 기가 각기 독립적으로 $-C(O)OR^{11}$ 또는 $-NR^{12}R^{13}$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의

염, 입체 이성질체, 호변 이성질체가 제공된다.

[0493] 또 다른 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체가 제공되며, 여기서 수용성 기 Z는

[0494] $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

[0495] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

[0496] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

[0497] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,

[0498] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$,

[0499] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{SR}^{22}$,

[0500] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{22}$,

[0501] $-\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,

[0502] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,

[0503] $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_p\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,

[0504] $-\text{NH}_2$,

[0505] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,

[0506] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_u$,

[0507] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,

[0508] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3^-]_t$,

[0509] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3^-]_u$,

[0510] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{SO}_3^-)_2$,

[0511] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_u\text{OH}]_t$,

[0512] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3^{2-}]_t$,

[0513] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3^-$,

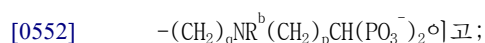
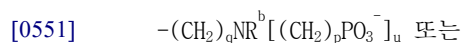
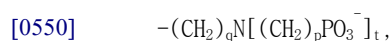
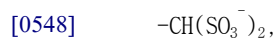
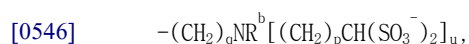
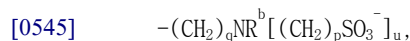
[0514] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,

[0515] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_3^{2-}$,

[0516] $-\text{SO}_3^-$,

[0517] $-\text{CH}(\text{SO}_3^-)_2$,

- [0518] $-\text{OSO}_3^{2-}$,
- [0519] $-\text{S}(\text{O})_u\text{OH}$,
- [0520] $-\text{PO}_3^{2-}$,
- [0521] $-\text{CH}(\text{PO}_3^{2-})_2$,
- [0522] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3^-]_t$,
- [0523] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{PO}_3^-$,
- [0524] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OPO}_3^-]_t$,
- [0525] $-\text{OPO}_3^-$,
- [0526] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0527] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_t$,
- [0528] $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- [0529] 글루타메이트,
- [0530] 아스파르테이트,
- [0531] 히스티딘,
- [0532] 1,3-베타-글루칸, 또는
- [0533] 1,4-베타-글루칸이며;
- [0534] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;
- [0535] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;
- [0536] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0537] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
- [0538] t 는 2 또는 3이고;
- [0539] u 는 1 또는 2이다.
- [0540] 또 다른 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체가 제공되며, 여기서 수용성 기 Z 는
- [0541] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0542] $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0543] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,
- [0544] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3^-]_t$,



[0553] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이며;

[0554] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;

[0555] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0556] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;

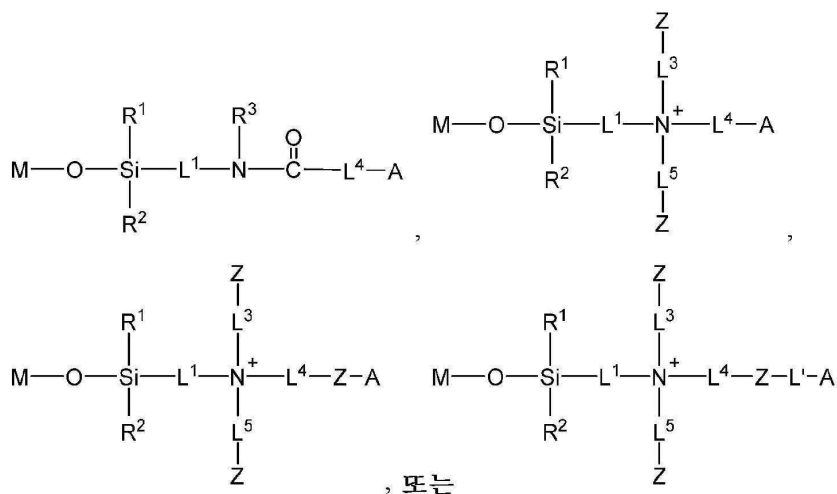
[0557] t 는 2 또는 3이고;

[0558] u 는 1 또는 2이다.

[0559] 또 다른 실시양태는 a 가 0이고 b 가 1인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0560] 또 다른 실시양태는 a 가 1이고 b 가 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0561] 또 다른 실시양태는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공하고, 여기서 화학식 (III)의 화합물은 하기의 구조를 갖는다:



[0562] , 또는 .

[0563] 또 다른 실시양태는 L^1 이 $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_4-$ 로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염,

입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0564] 또 다른 실시양태는 L^1 이 $-(CH_2)_3-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0565] 또 다른 실시양태는 L^4 가 $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, 또는 $-(CH_2)_5-$ 로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^4 가 $-(CH_2)-$ 또는 $-(CH_2)_2-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^4 가 $-(CH_2)_3-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^4 가 $-(CH_2)_4-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^4 가 $-(CH_2)_5-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0566] 또 다른 실시양태는 L^5 가 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ 또는 $-(CH_2)_5-$ 로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^5 가 $-(CH_2)_3-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^5 가 $-(CH_2)_4-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^5 가 $-(CH_2)_5-$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0567] 또 다른 실시양태는 R^3 , R^4 또는 R^5 가 치환기 (a)로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0568] 또 다른 실시양태는 R^3 이 수소인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^3 이 수소이고, a가 0이며, b가 1인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0569] 또 다른 실시양태는 R^3 이 $-L^3-Z$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0570] 또 다른 실시양태는 R^4 가 $-(NH)_m-L^4-Z$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^4 가 $-(O)_m-L^4-Z$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0571] 또 다른 실시양태는 m이 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0572] 또 다른 실시양태는 L^4 가 알킬렌이고, 알킬렌의 탄소 원자가 제2 Z로 더 치환된 것인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 L^4 알킬렌이 C_{2-5} 알킬렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 상기 제2 Z이 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0573] 또 다른 실시양태는 t가 3이고, q가 2-6이며, p가 2-4인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0574] 또 다른 실시양태는 R^5 가 $-L^5-A$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

- [0575] 또 다른 실시양태는 R^3 , R^4 또는 R^5 가 치환기 (b)로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0576] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{2-5} 알킬렌이고, Z가 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 이고, 여기서 q가 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0577] 또 다른 실시양태는 p가 2-5인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 p가 3인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 p가 4인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0578] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{2-5} 알킬렌이고, Z가 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$ 이고, 여기서 q가 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 p가 2-5이고, t가 3인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 p가 3인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 p가 4인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0579] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{2-5} 알킬렌이고, Z가 $-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2$ 이고, 여기서 q가 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0580] 또 다른 실시양태는 R^b 가 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 알킬, 또는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0581] 또 다른 실시양태는 R^b 가 수소인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0582] 또 다른 실시양태는 p가 2-5인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0583] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{2-5} 알킬렌이고, Z가 $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pPO_3^-]_2$ 이고, 여기서 q가 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0584] 또 다른 실시양태는 R^b 가 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 알킬, 또는 $-CO_2H$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0585] 또 다른 실시양태는 R^b 가 수소인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0586] 또 다른 실시양태는 p가 2-5인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0587] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{1-5} 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이고, Z가 $-C(O)OH$, 또는 $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0588] 또 다른 실시양태는 q가 1-3이고 v가 1-3인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0589] 또 다른 실시양태는 m이 1인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0590] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{1-5} 알킬렌이고, Z가 $-SO_3^-$, 또는 $-CH(SO_3^-)_2$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.
- [0591] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{2-5} 알킬렌이고, Z가 $-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_2$ 이고, 여기서 q가 0이고, v가 1-

3인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

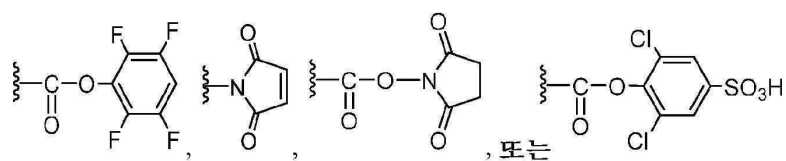
[0592] 또 다른 실시양태는 R^4 가 $-(NH)_m-L^4-A$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0593] 또 다른 실시양태는 R^4 가 $-(O)_m-L^4-A$ 인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0594] 또 다른 실시양태는 m 이 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0595] 또 다른 실시양태는 L^4 가 C_{1-5} 알킬렌 또는 헤테로알킬렌인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

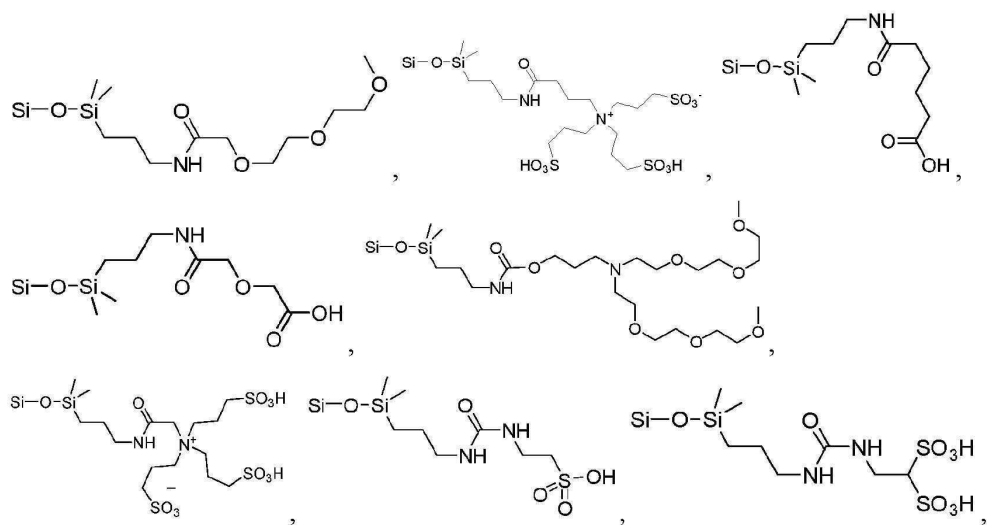
[0596] 또 다른 실시양태는 A 가 하기의 기로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다:



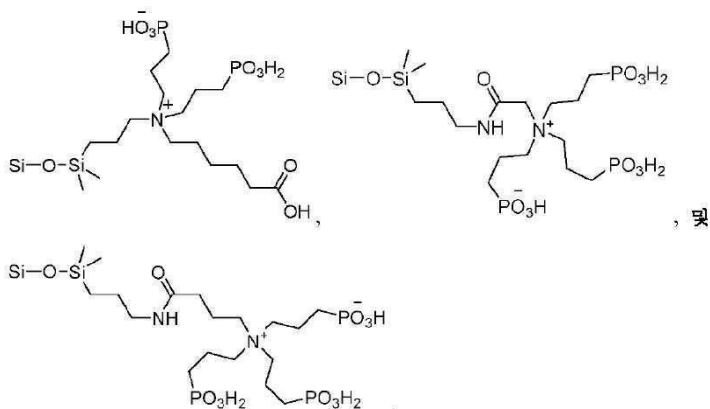
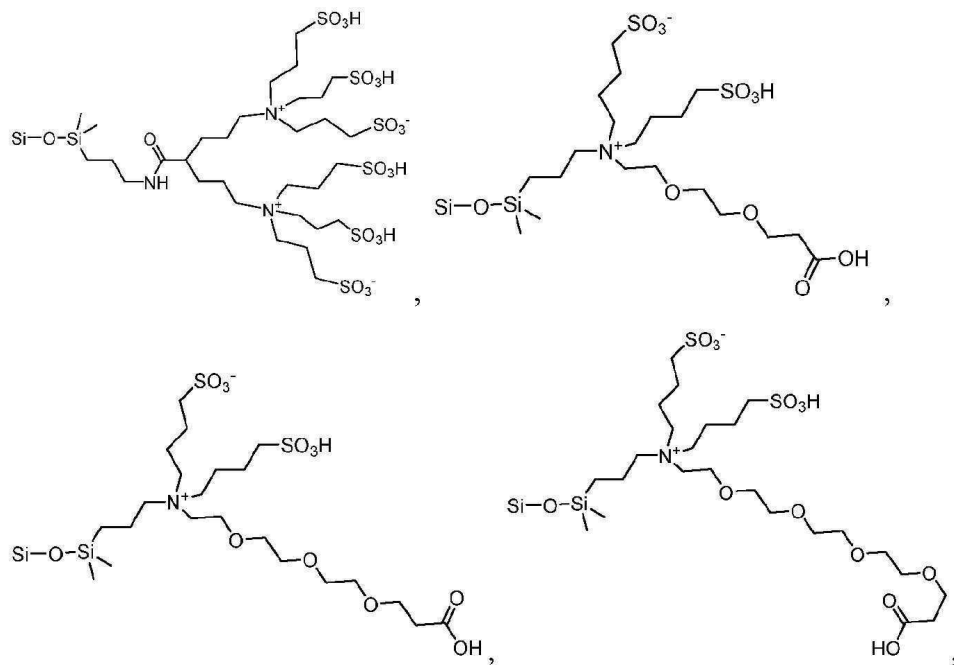
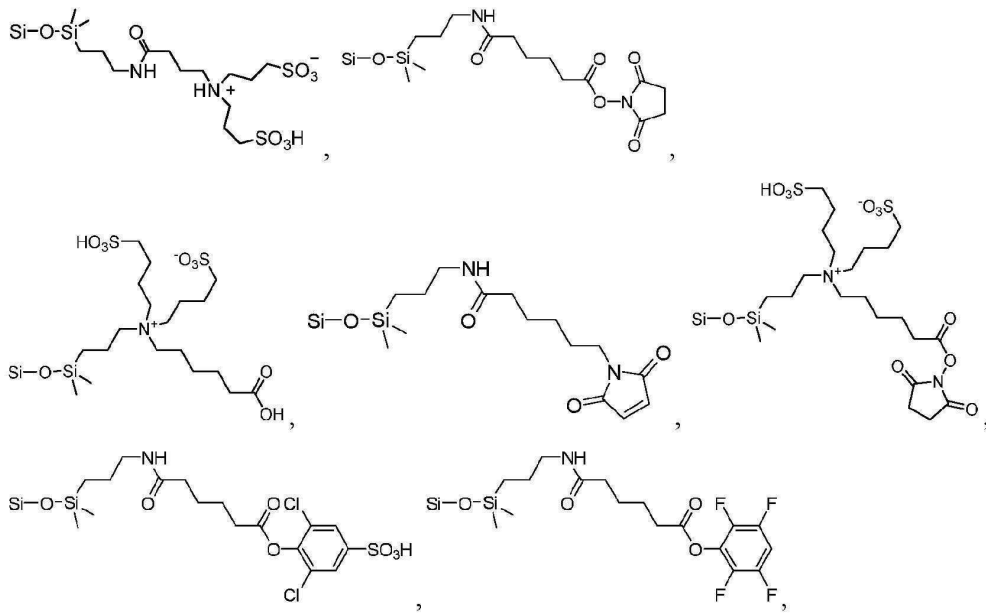
[0597]

[0598] 또 다른 실시양태는 M 이 Si 또는 Ge인 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다.

[0599] 또 다른 실시양태는 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체, 호변 이성질체를 제공한다:

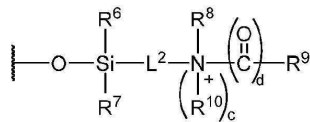


[0600]



[0604] 특정 실시양태에서, (a) 비치환된 프탈로시아닌; (b) 콘쥬게이트 가능한 기 A'를 갖는 축방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 콘쥬게이트 가능한 기가 아닌 수용성 기 Z를 갖는 축방향 규소 함유 리간드에 의해 배워된 규소 원자를 포함하는 화학식 (0)의 화합물이 본원에서 제공된다.

[0605] 일 실시양태는 (a) 비치환된 프탈로시아닌; (b) 콘쥬게이트 가능한 기를 포함하는 제1 측방향 규소 함유 리간드; 및 (c) 수용성 기를 포함하지만 콘쥬게이트 가능한 기가 아닌 제2 측방향 규소 함유 리간드에 의해 배위된 규소 원자를 포함하며; 여기서 제1 및 제2 측방향 리간드의 화학 구조는 상이한 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 측방향 규소 함유 리간드가 수용성 기를 더 포함하는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 수용성 기가 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기를 포함하는 기인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 수용성기 상의 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기가 카르복실레이트($-\text{CO}_2^-$), 폴리(에틸렌 글리콜), 설포네이트($-\text{SO}_3\text{H}$)기, 설포닐($-\text{SO}_2\text{H}$)기, 설페이트($-\text{SO}_4^-$)기, 히드록실($-\text{OH}$)기, 포스페이트($-\text{OPO}_3\text{H}$)기, 포스포네이트($-\text{PO}_3\text{H}$)기, 아민($-\text{NH}_2$)기 및 임의로 치환된 4차화된 질소로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 수용성 기상의 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기가 3가 또는 4가 질소 함유 기, 트리스-설포알킬 4차 암모늄, 트리스-설포네이트 4차 암모늄, 비스-설포알킬 아민, 비스-설포네이트 아민, 또는 비스-알콕시폴리에틸렌 글리콜 아민으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태는 수용성기를 갖는 측방향 규소 함유 리간드가 하기의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 제공한다:



[0606]

[0607] 식 중,

[0608] R^6 및 R^7 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0609] R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0610] (a) R^8 은 수소, $-\text{L}^8-\text{H}$ 또는 $-\text{L}^8-\text{Z}$ 이며;

[0611] R^9 은 $-\text{L}^9-\text{H}$, $-(\text{NH})_n-\text{L}^9-\text{Z}$ 또는 $-(\text{O})_n-\text{L}^9-\text{Z}$ 이고;

[0612] R^{10} 은 $-\text{L}^{10}-\text{Z}$ 이며;

[0613] (b) R^8 및 R^9 은 결합으로 연결되어 $-\text{L}^9-\text{Z}$ 로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R^{10} 은 $-\text{L}^{10}-\text{H}$ 또는 $-\text{L}^{10}-\text{Z}$ 이며; 단 R^8 , R^9 및 R^{10} 중의 적어도 하나는 Z를 함유하는 기이고;

[0614] Z는 수용성 기이며;

[0615] L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌이고;

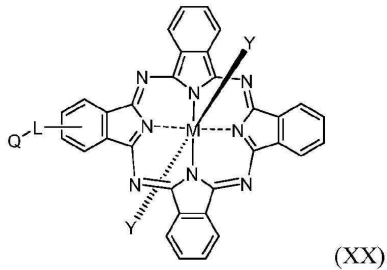
[0616] L^8 , L^9 및 L^{10} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 $\text{L}'-\text{Z}$ 로 임의로 치환되고;

[0617] L' 는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;

[0640] d가 1이면, c는 0이며;

[0641] n이 1이면, c는 1이다.

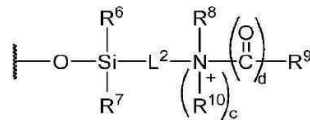
[0642] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 (XX), 또는 이의 염, 입체 이성질체 또는 호변 이성질체를 갖는 프탈로시아닌 염료를 제공한다:



[0643]

[0644] 식 중,

[0645] M은 금속 또는 준금속이고;



[0646] 각각의 Y는 독립적으로 선택되고 Y는 이며;

[0647] L은 직접 결합, 또는 공유 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된 구성원이며, 여기서 상기 공유 결합은 C, N, P, O, 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1-60개의 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 시클릭 또는 헤테로 시클릭, 포화 또는 불포화된 것이며, L은 원자가를 채우기 위해 추가의 수소 원자를 가질 수 있고, 여기서 상기 결합은 에테르, 티오에테르, 아민, 에스테르, 카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 옥시 또는 아마이드 결합; 또는 단일, 이중, 삼중 또는 방향족 탄소-탄소 결합; 또는 인-산소, 인-황, 질소-질소, 질소-산소, 또는 질소-백금 결합; 또는 방향족 또는 헤테로방향족 결합의 임의의 조합을 포함하며;

[0648] Q는 반응성 또는 활성화 가능한 기이고;

[0649] R⁶ 및 R⁷은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이며;

[0650] R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 하기 치환기 (a) 또는 치환기 (b)로부터 선택되고, 여기서

[0651] (a) R⁸은 수소, -L⁸-H, -L⁸-A 또는 -L⁸-Z이며;

[0652] R⁹는 -L⁹-H, -L⁹-A, -(NH)_n-L⁹-Z 또는 -(O)_n-L⁹-Z이고;

[0653] R¹⁰은 -L¹⁰-A 또는 -L¹⁰-Z이며;

[0654] (b) R⁸ 및 R⁹는 결합으로 연결되어 -L⁹-Z로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, R¹⁰은 -L¹⁰-H 또는 -L¹⁰-Z이며;

[0655] 단 R⁸, R⁹ 및 R¹⁰ 중의 적어도 하나는 Z를 함유하는 기이고;

[0656] Z는 A 또는 L'-A로 임의로 치환된 수용성기이며;

[0657] L⁸, L⁹ 및 L¹⁰은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클렌, 아릴렌, 아르알킬렌, 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌의 탄소 원자는 Z로 임의로 더 치환되며, 헤테로알킬렌 또는 헤테

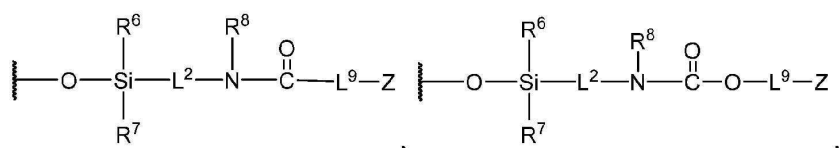
테로알케닐렌의 각각의 질소 원자는 1 또는 2개의 L'-Z로 임의로 치환되고;

- [0658] L'는 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 시클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로시클렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 아르알킬렌, 임의로 치환된 헤테로아르알킬렌, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며;
- [0659] A는 제2 모이어티의 티올, 히드록실, 카르복실 또는 아미노 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기, 또는 이의 보호된 형태 또는 이의 반응된 형태이고;
- [0660] c는 0 또는 1이며;
- [0661] d는 0 또는 1이고;
- [0662] n은 0 또는 1이며;
- [0663] 단 d가 1이면, c는 0이고; n이 1이면, c는 0이다.
- [0664] 일부 실시양태에서, M은 Si 또는 Ge이다.
- [0665] 일부 실시양태에서, 각각의 기 Z는
- [0666] $-C(O)OH$,
- [0667] $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_pC(O)OH$,
- [0668] $-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pC(O)OH$,
- [0669] $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$,
- [0670] $-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pOR^{22}$,
- [0671] $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vSR^{22}$,
- [0672] $-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pSR^{22}$,
- [0673] $-O(CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^{22}]_t$,
- [0674] $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$,
- [0675] $-(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_pN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$,
- [0676] $-NH_2$,
- [0677] $-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_t$,
- [0678] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_u$,
- [0679] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_vOR^{22}]_t$,
- [0680] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3H]_t$,
- [0681] $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pSO_3H]_u$,
- [0682] $-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(SO_3H)_2$,
- [0683] $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pS(O)_uOH]_t$,

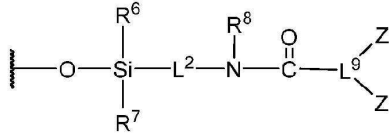
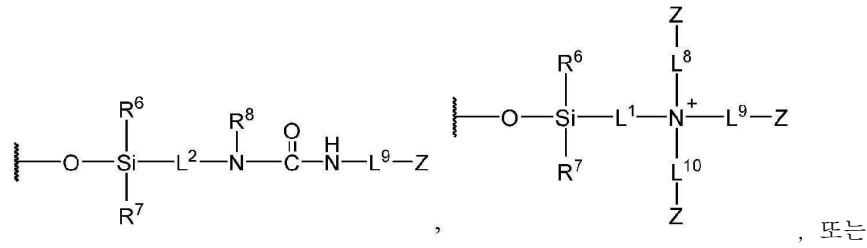
- [0684] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OSO}_3\text{H}]_t,$
- [0685] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3\text{H},$
- [0686] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_u\text{OH},$
- [0687] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{OSO}_3\text{H},$
- [0688] $-\text{SO}_3\text{H},$
- [0689] $-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2,$
- [0690] $-\text{OSO}_3\text{H},$
- [0691] $-\text{S}(\text{O})_u\text{OH},$
- [0692] $-\text{PO}_3\text{H},$
- [0693] $-\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2,$
- [0694] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3^-]_t,$
- [0695] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{PO}_3\text{H},$
- [0696] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{OPO}_3\text{H}]_t,$
- [0697] $-\text{OPO}_3\text{H},$
- [0698] $-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2,$
- [0699] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_t,$
- [0700] $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2,$
- [0701] 글루타메이트,
- [0702] 아스파르테이트,
- [0703] 히스티딘,
- [0704] 1,3-베타-글루칸, 및
- [0705] 1,4-베타-글루칸
- [0706] 으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0707] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;
- [0708] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;
- [0709] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0710] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
- [0711] t 는 2 또는 3이고;
- [0712] u 는 1 또는 2이다.
- [0713] 일부 실시양태에서, 각각의 기 Z 는

- [0714] $(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$,
- [0715] $(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$,
- [0716] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$,
- [0717] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_t$,
- [0718] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}]_u$,
- [0719] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2]_u$,
- [0720] $-\text{SO}_3\text{H}$,
- [0721] $-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2$,
- [0722] $-\text{PO}_3\text{H}$,
- [0723] $-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_t$,
- [0724] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_u$, 또는
- [0725] $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2$
- [0726]로부터 독립적으로 선택되며,
- [0727] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 아릴이고;
- [0728] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이며;
- [0729] 각각의 v , w 및 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;
- [0730] 각각의 q 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이며;
- [0731] t 는 2 또는 3이고;
- [0732] u 는 1 또는 2이다.
- [0733] 일부 실시양태에서, 각각의 기 A는
- [0734] $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0735] $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,
- [0736] $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14}$,
- [0737] $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$,
- [0738] $-\text{OR}^{16}$,
- [0739] $-\text{SR}^{16}$,
- [0740] $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{17}$,
- [0741] $-\text{OP}(\text{OR}^{18})(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})$,
- [0742] $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$,

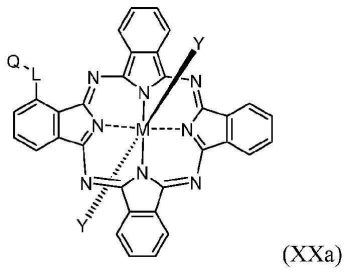
- [0743] $-N=C=S$,
- [0744] $-S-C\equiv N$,
- [0745] $-SO_2-F$,
- [0746] $-SO_2-Cl$,
- [0747] $-SO_2-Br$,
- [0748] $-S-SR^{21}$, 또는
- [0749] 5 또는 6원 디옥소 치환된 헤테로시클릴
- [0750]로부터 독립적으로 선택되며;
- [0751] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로, $-SO_3H$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;
- [0752] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이며;
- [0753] 각각의 R^{13} 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, $-SO_3H$ 및 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고; 또는 임의로 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합되는 질소와 함께 시클릭 이미드를 형성하고;
- [0754] 각각의 R^{14} 은 독립적으로 임의로 치환된 할로알킬 또는 임의로 치환된 아르알킬이며;
- [0755] 각각의 R^{15} 은 독립적으로 할로, 헤테로시클릴, $-SO_3H$ 또는 $-SO_2F$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이고;
- [0756] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로 또는 헤테로시클릴로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 아릴이며;
- [0757] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, $-SO_3H$, $-SO_2F$, 및 $-C(O)OR^c$ 로부터 각기 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환되고;
- [0758] 각각의 R^c 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 할로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 아릴이며;
- [0759] R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 각기 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 할로알킬이고;
- [0760] R^{21} 은 헤테로아릴이다.
- [0761] 일부 실시양태에서, 각각의 기 Y는 독립적으로 하기의 기로부터 선택된다:



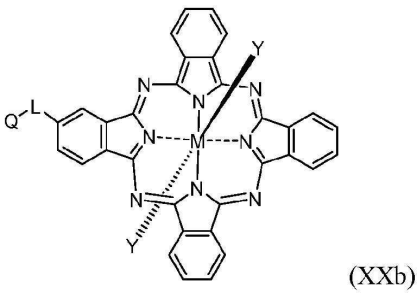
[0762]



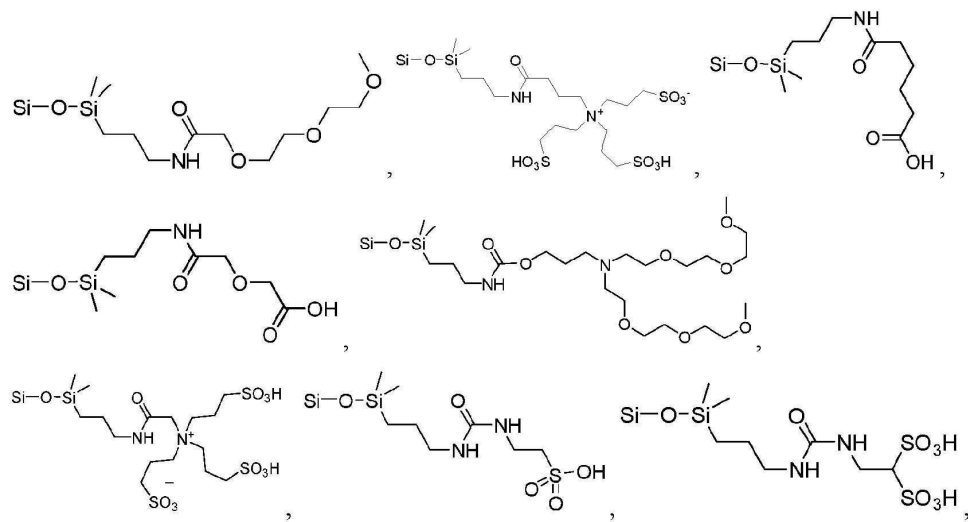
[0765] 일 실시양태는 하기 화학식 (XXa)로 표시된 위치화학을 갖는 프탈로시아닌 염료를 제공한다:

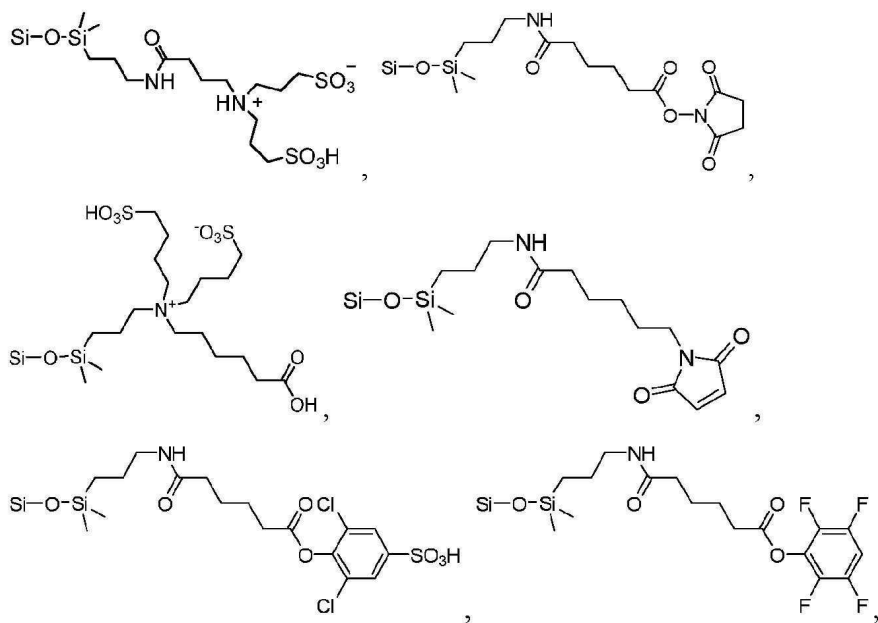


[0767] 일 실시양태는 하기 화학식 (XXb)을 갖는 프탈로시아닌 염료를 제공한다:

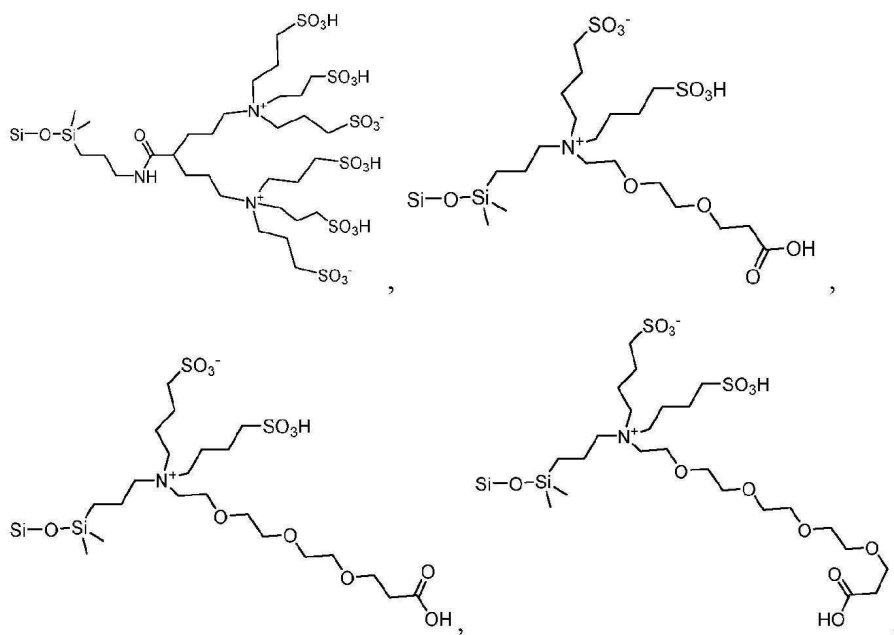


[0769] 또 다른 실시양태는 M-Y기가 독립적으로 하기의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 (XX)의 화합물을 제공한다:

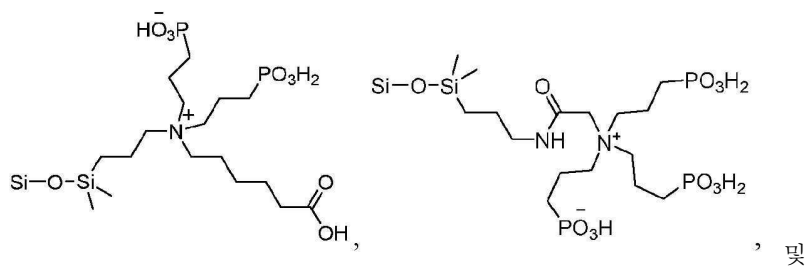




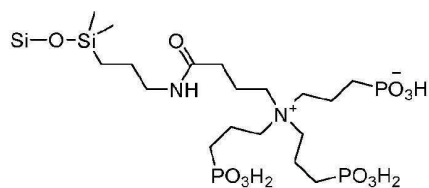
[0771]



[0772]



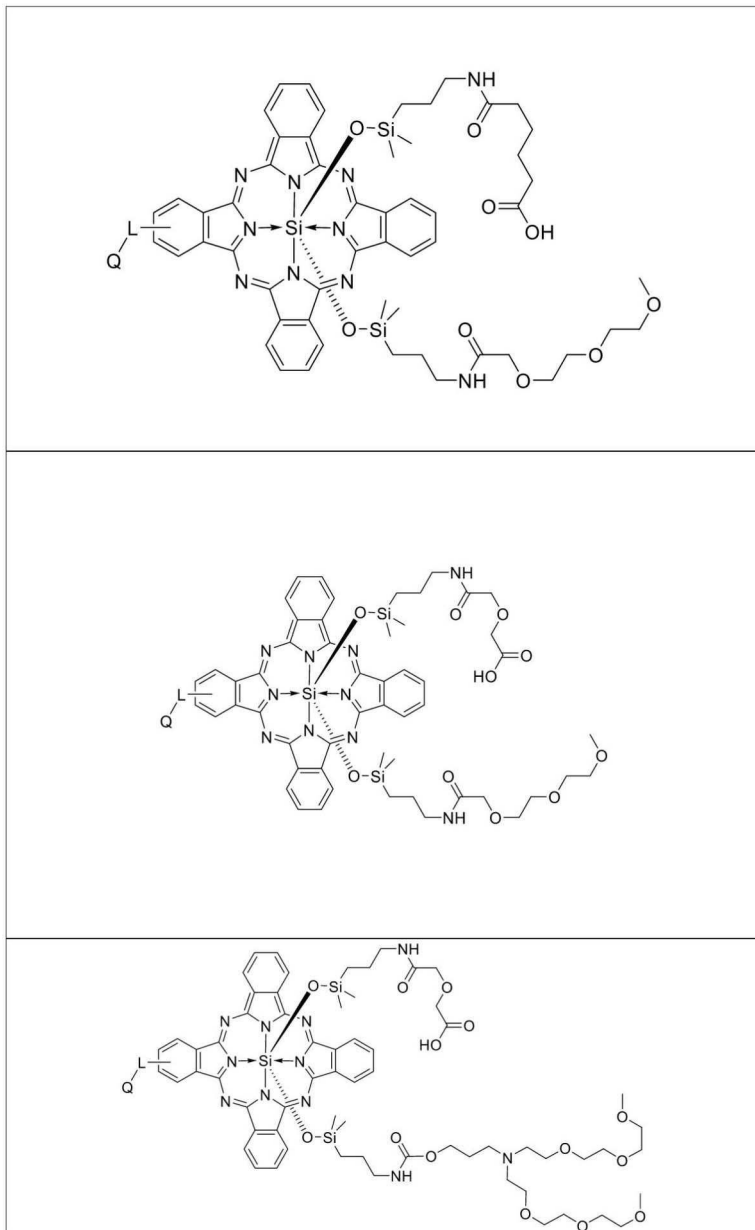
[0773]



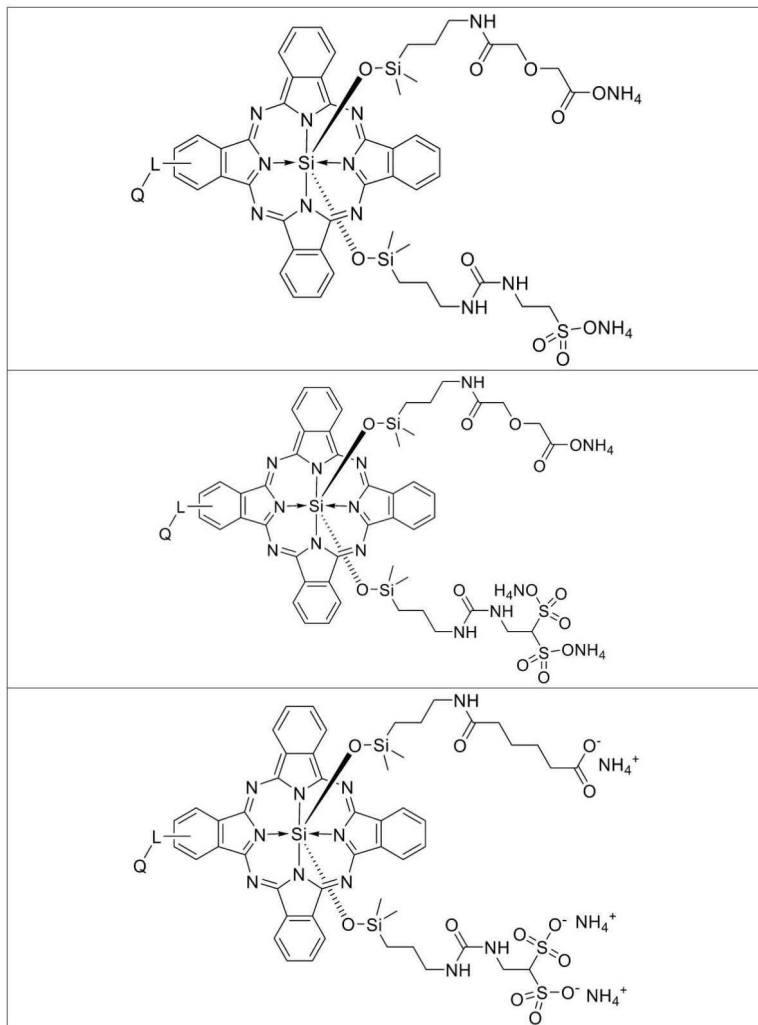
[0774]

[0775] 일부 실시양태에서, 화학식 (XX)의 화합물은 하기 표 2b의 화합물로부터 선택된다.

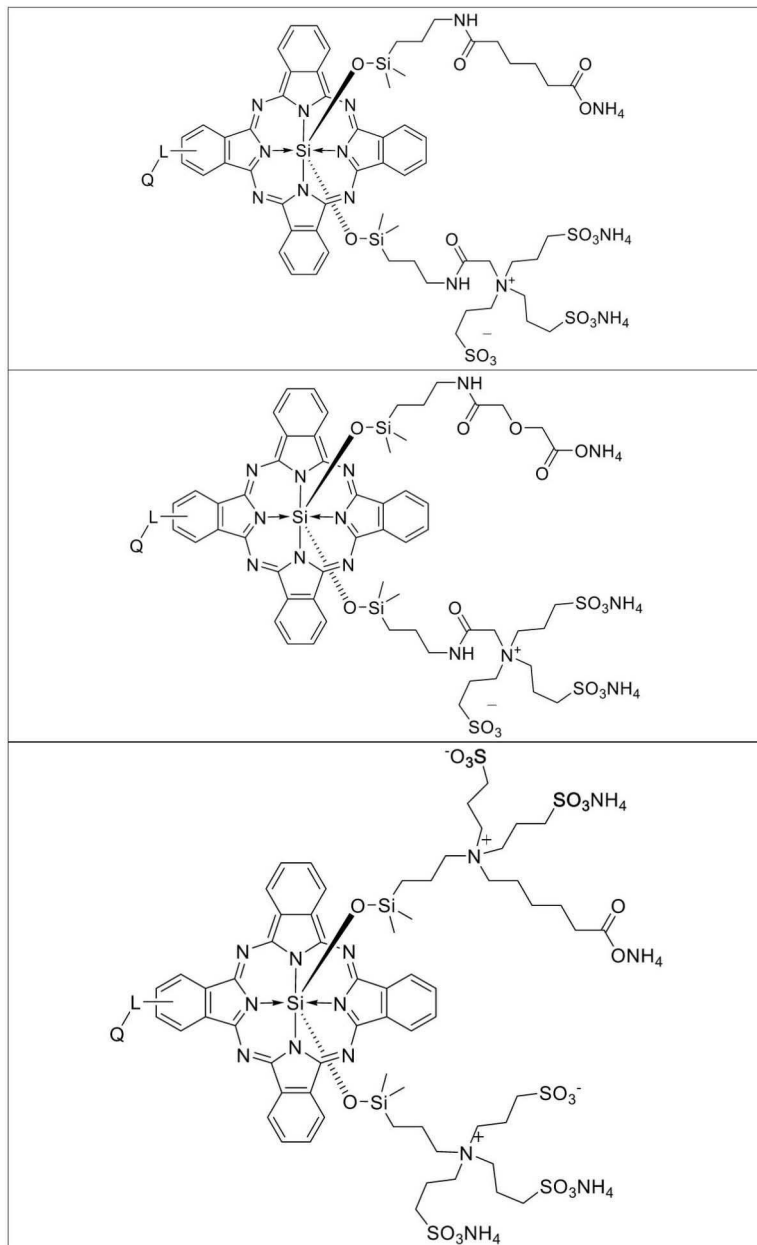
[0776] [표 2b]



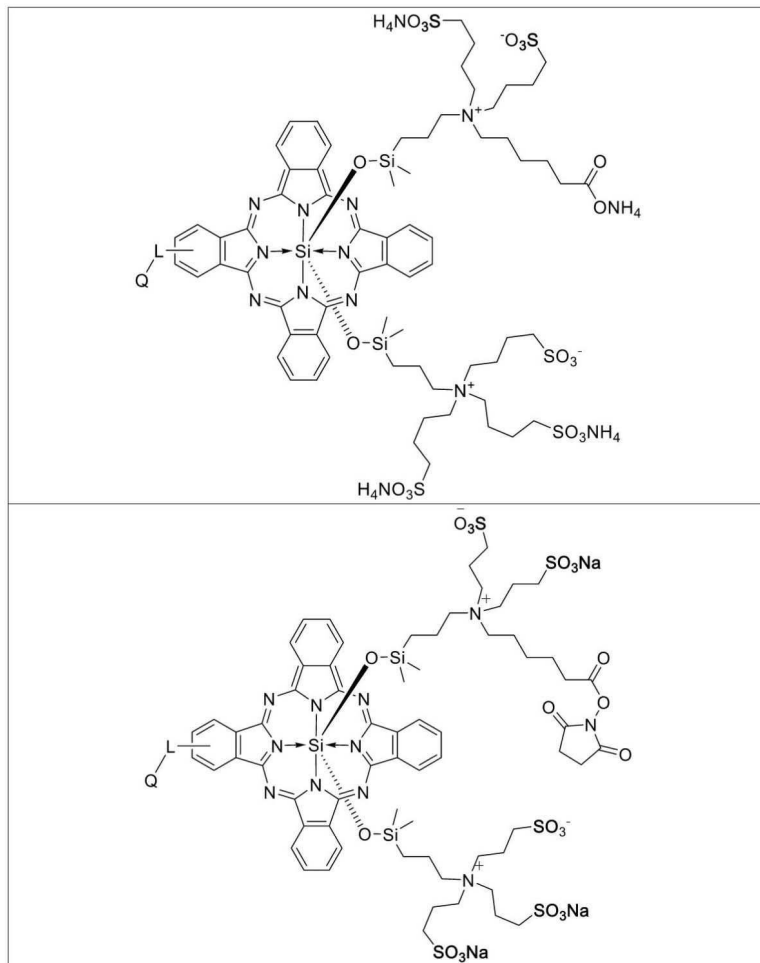
[0777]



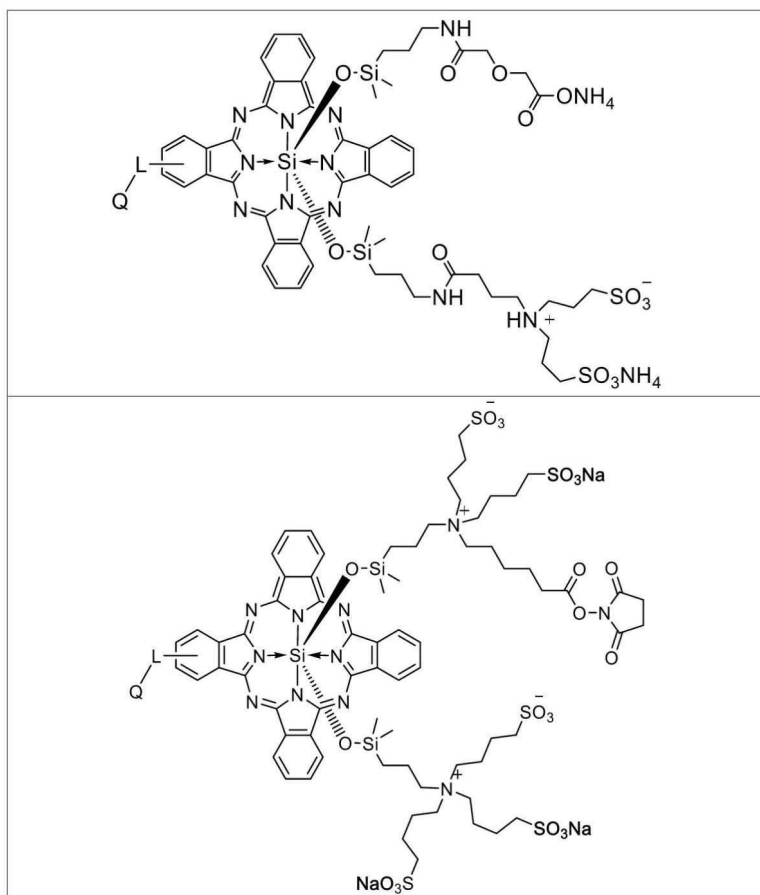
[0779]



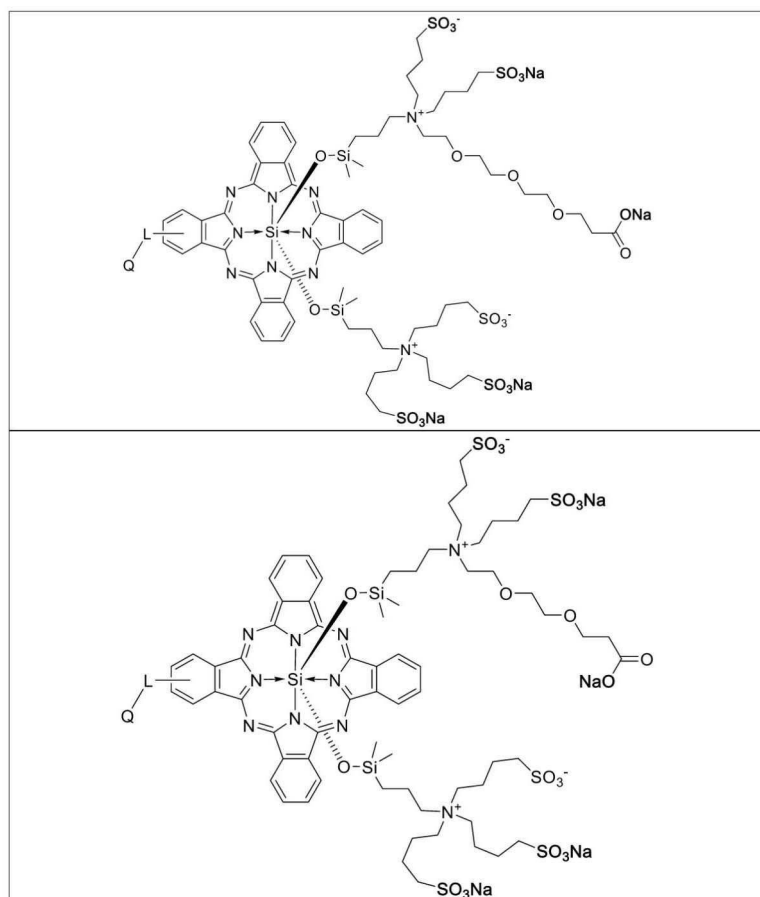
[0780]



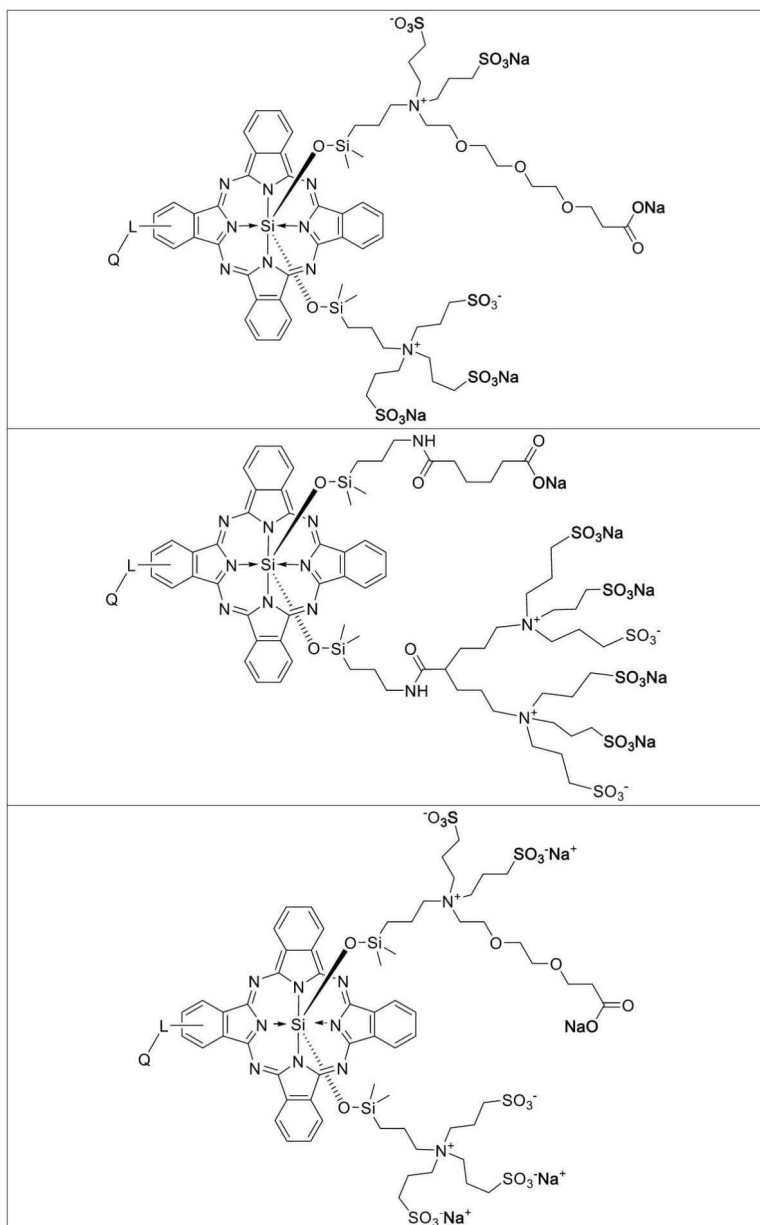
[0781]



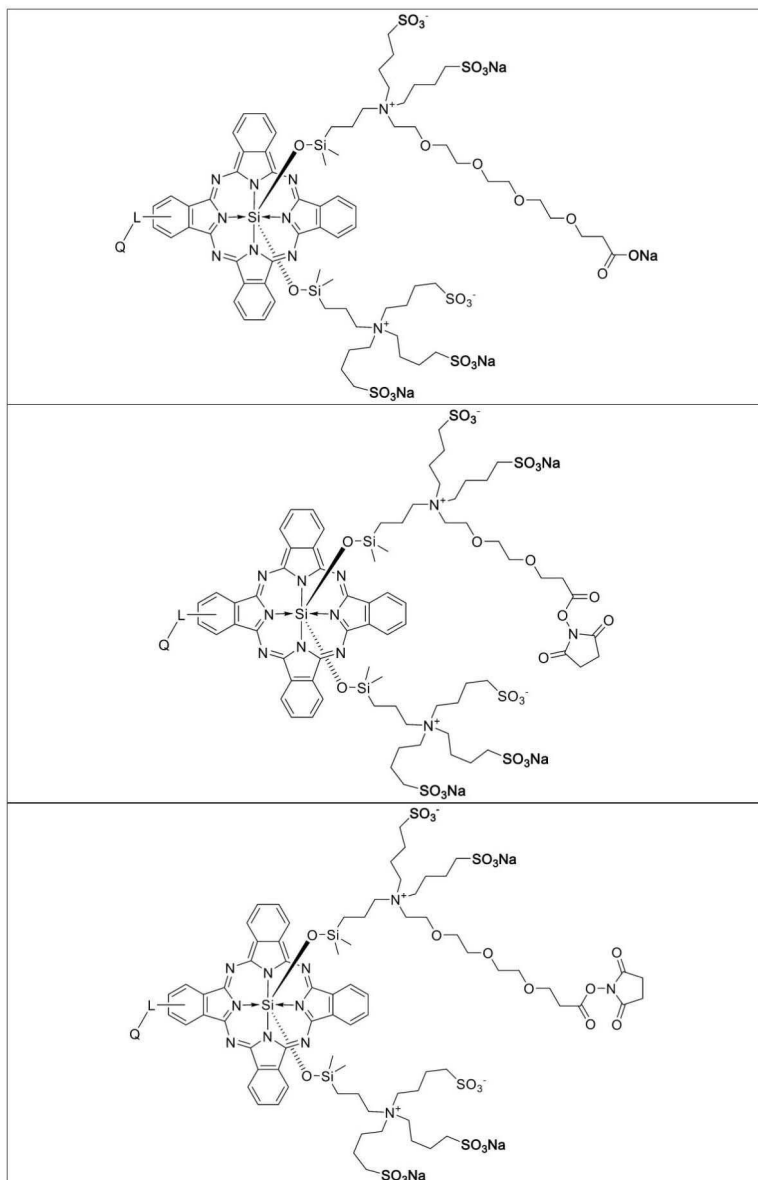
[0782]



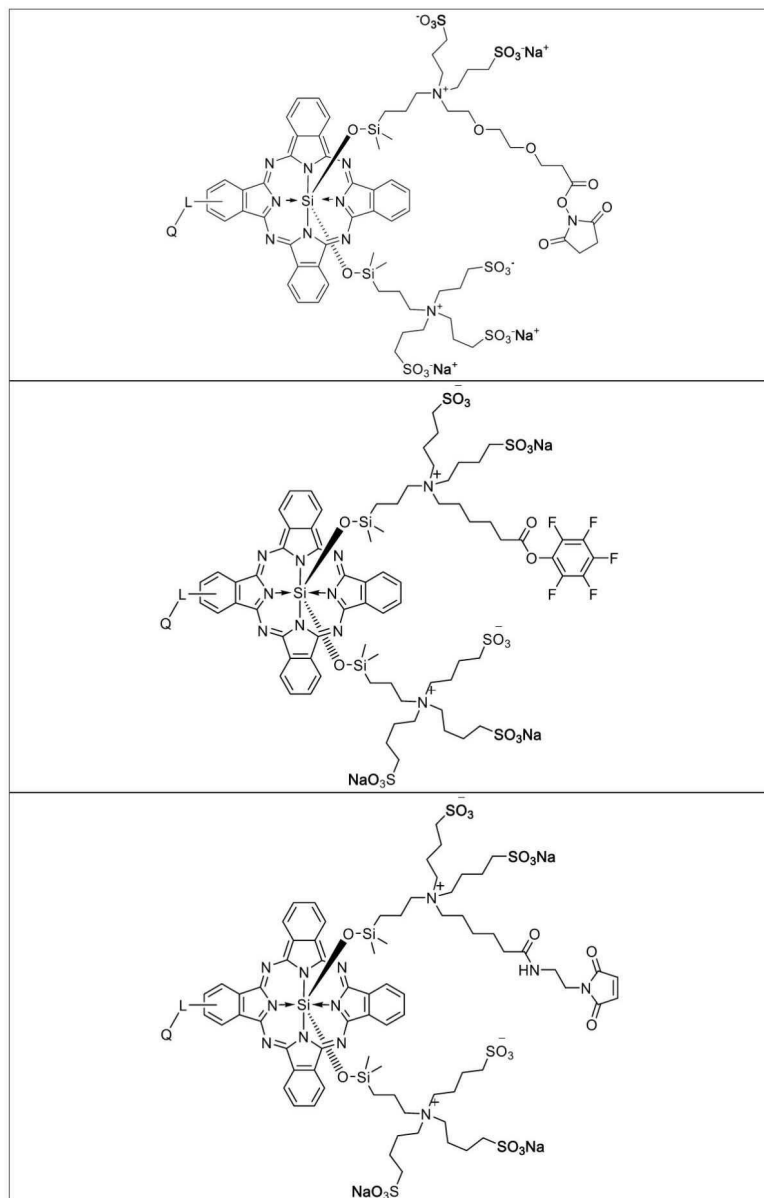
[0783]



[0784]



[0785]



[0786]

[0787]

본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 입체 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 거울상 이성질체적으로 풍부한 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 개별 부분입체 이성질체 및 부분입체 이성질체 혼합물로서 발생할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 입체 중심의 성질에 의해 또는 제한된 회전에 의해 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체)의 형태로 존재할 수 있다.

[0788]

2개 이상의 입체 중심이 본 개시내용의 화합물에 존재할 때, 예시된 구조의 여러 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체가 종종 가능할 것이라는 것이 또한 이해될 것이다. 순수한 입체 이성질체, 순수한 부분입체 이성질체, 순수한 거울상 이성질체, 및 이의 혼합물이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 화합물에 입체화학이 함유되었을 때, 입체 이성질체가 분리되지 않은 경우 화합물은 '(라세미)' 또는 "rac"로, 그리고 입체 이성질체가 분리된 경우 '(R) 또는(S)'로 지정된다.

[0789]

본 개시내용의 화합물의 분리된, 순수한, 부분적으로 순수한, 또는 라세미 혼합물에 관계없이 모든 이성질체는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 공정 또는 결정화에 의해 개별 이성질체로 분리될 수 있고, 라세미체는 키랄 상에서의 크로마토그래피 공정 또는 분할에 의해 각각의 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.

[0790]

본 개시내용의 화합물은 모든 cis, trans, syn, anti, E(entgegen) 및 Z(zusammen) 이성질체 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 다중 호변 이성질체 형태로 나타낼 수 있으며, 이러한 경우,

본 개시내용은 단일 호변 이성질체 형태만이 나타낼 수 있지만, 본원에 기재된 화합물의 모든 호변 이성질체 형태를 명시적으로 포함한다. 또한, 본 개시내용에서 사용된 용어가 호변 이성질체화될 수 있는 기를 포함하는 경우, 모든 호변 이성질체 형태가 그 아래에 명시적으로 포함된다. 예를 들어, 히드록시 치환된 헥테로아릴은 2-히드록시피리딘 뿐만 아니라 2-피리돈, 1-히드록시이소퀴놀린 및 1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린 등을 포함한다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 개시에 명시적으로 포함된다.

[0791] 본 개시내용의 화합물은 화합물 자체, 뿐만 아니라 이의 염, 용매화물, 염의 용매화물 및 적용 가능한 경우 이의 프로드러그를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위한 염은 바람직하게는 본 개시내용에 따른 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 그 자체로는 약제학적 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어, 본 개시내용에 따른 화합물의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염도 또한 포함된다. 예를 들어, 염은 음이온과 본원에 기재된 화합물 상의 양 전하 치환기(예컨대, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 및 아세테이트를 포함한다. 유사하게, 염은 또한 양이온과 본원에 기재된 화합물 상의 음 전하 치환기(예컨대, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다.

[0792] 본 개시내용은 또한 방사성인 아닌 본 개시내용에 따른 화합물의 모든 적합한 동위원소 변이체를 포함한다. 본 개시내용에 따른 화합물의 동위원소 변이체는 본 개시내용에 따른 화합물 내의 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호의 또 다른 원자로 교환되었지만, 자연에서 일반적으로 또는 주로 발생하는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 화합물을 의미하는 것으로 이해된다. 본 개시내용에 따른 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소, 염소, 브롬 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H (중수소), ^3H (삼중수소), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I 및 ^{131}I 이다. 본 개시내용에 따른 화합물의 특정 동위원소 변이체, 특히 하나 이상의 방사성 동위원소가 포함되는 변이체는, 예를 들어 신체 내 활성 화합물 분포 또는 작용 기전의 검사에 유용할 수 있다. ^3H , ^{14}C 및/또는 ^{18}F 동위원소로 표지된 화합물이 이 목적에 적합하다. 또한, 예를 들어 중수소와 같은 동위원소의 포함은 화합물의 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 체내 반감기의 연장 또는 필요한 활성 용량의 감소의 결과로서 특정 치료 이점을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물의 수소 원자는 중수소 원자로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학기에 적용되는 "중수소화된"은 달리 지시되지 않는 한 그의 자연 존재량보다 실질적으로 더 많은 양으로 중수소가 동위원소적으로 풍부한 화학 기를 지칭한다. 본 개시내용에 따른 화합물의 동위원소 변이체는 특정 시약 및/또는 그 안의 출발 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용함으로써, 예를 들어 하기 및 작업예에서 기술된 방법을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0793] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 화합물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 MRI(magnetic resonance imaging), 형광 영상화(fluorescence imaging), PET(positron emission tomography) 및 광음향 영상화(photoacoustic imaging)를 포함하는 생체의학 영상화를 위한 유리 염료로서 사용되거나 비콘쥬게이트 된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 화합물 및 그의 사용 설명서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 화합물 및 부가 시약, 예컨대 부가 검출 시약, 기준 또는 표준물질, 루미네선스 표준물질, 효소, 항체, 효소 억제제 또는 용매를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0794] 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료 화합물은 일반적으로 600 nm 내지 810 nm의 파장에서 흡수하는 광활성화 가능한 염료이다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 화합물이 흡수하고 여기되는 파장은 약 600 nm 내지 810 nm, 약 640 nm 내지 750 nm, 또는 약 660 내지 710 nm이다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 화합물이 흡수하고 여기되는 파장은 약 650 nm, 660 nm, 670 nm, 680 nm, 690 nm, 또는 700 nm이다. 일부 실시양태에서, 흡수를 위한 최대 파장은 약 690 nm, 약 680 nm, 약 675 nm, 또는 약 670 nm 이하이다.

[0795] B. 프탈로시아닌 염료 화합물의 콘쥬게이트

[0796] 병원체 또는 세포의 표면상의 표적 분자와 같은 표적 분자에 결합하는 표적화 분자에 콘쥬게이트된 본원에 기술된 프탈로시아닌 염료 화합물을 함유하는 조성물 및 조합이 제공된다. 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트는 항체, 항체 단편, 항체 유사 분자, DNA 프로브, 아비딘, 스트렙타비딘, 지질, 생화학적 유사체, 중합체, 펩티드 또는 약물과 같은 생체분자에 콘쥬게이트된 본원에 기술된 프탈로시아닌 염료 화합물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트 및 조합은 본원에 기술된 방법 및 용도에 이용된다.

- [0797] 일부 실시양태에서, 표적화 분자에 콘주게이트된 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)의 화합물과 같은 본원에 기술된 프탈로시아닌 염료 화합물의 콘주게이트는 예컨대 암 종양 세포와 같은 세포의 성장을 억제 및/또는 사멸시키기 위한 치료 방법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자에 콘주게이트된 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)의 화합물과 같은 본원에 기술된 프탈로시아닌 염료 화합물의 콘주게이트는 영상화 방법에 사용되며, 이에 의해 표적화 분자의 결과로서 콘주게이트는 표적, 예컨대 세포 (예컨대, 특정 유형의 종양 세포) 또는 병원체에 결합하고, 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)의 콘주게이트의 화합물은 적절한 파장의 광에 노출되었을 때 표적화된 세포 유형의 영상화를 허용한다. 이러한 영상화는 콘주게이트를 사용한 치료와 함께 또는 별도로 사용할 수 있다.
- [0798] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 증식 세포, 암 세포, 과형성 세포, 종양 세포, 종양 미세환경 (TME: tumor microenvironment) 내의 세포, 면역계의 세포, 뉴런 또는 병원체와 같은 세포 또는 병원체의 표면에 발현되는 표적 분자에 결합한다. 일부 실시양태에서, 세포는 줄기 세포, 증식 세포, 과형성 세포, 또는 병원체 감염된 세포이다. 일부 실시양태에서, 병원체는 바이러스, 세균, 진균, 생물막, 및 기타 원핵 세포계 중에서 선택된다. 일부 예에서, 제공된 조성물 중의 표적화 분자는 특정 암 또는 종양 세포 또는 TME 내의 세포의 표면상에서 표적 분자에 결합한다. 일부 실시양태에서, 면역계의 세포는 백혈구, 예컨대 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구, 또는 단핵구이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 림프구(T 세포, B 세포 및 NK 세포), 호중구, 및/또는 단핵구 또는 대식세포와 같은 하나 이상의 면역 세포의 표면에 발현된 표적 분자에 결합한다. 일부 예에서, 제공된 조성물 중의 표적화 분자는 면역억제 세포, 예컨대, TAM, tDC, MDSC, TAN, CAF, 및/또는 조절 T 세포(Treg: regulatory T cell)의 표면에 발현된 표적 분자에 결합한다. 제공된 조성물 중의 일부에서, 표적화 분자는 면역억제 세포의 표면상의 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 말초 신경계 뉴런 또는 중추 신경계 뉴런과 같은 뉴런 표면상의 표적 분자에 결합한다. 일부 실시양태에서, 뉴런은 예컨대 열 통각수용체(thermal nociceptor), 기계적 통각수용체, 화학적 통각수용체 또는 다모형 통각수용체(polymodal nociceptor)와 같은 통각수용체이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 병원체 예컨대 바이러스, 세균, 진균, 생물막, 또는 기타 원핵 세포계에 결합한다. 일부 실시양태에서, 병원체는 그람 음성 또는 그람 양성 세균이다.
- [0799] 일부 실시양태에서, 안정한 콘주게이트의 표적화 분자가 결합하는 표적 분자는 항원, 폴리펩티드, 펩티드, 지질, 또는 탄수화물, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 세포 표면 분자이다.
- [0800] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 표적 분자(들)는 세포막 인지질, 원핵 펩티도글리칸, 세균 세포 엔벨로프 단백질, 바이러스 캡시드 단백질, 1-40-β-아밀로이드, 1AR, 2AR, 4-1BB(CD137), 5AC, 5'-뉴클레오타다아제, 5T4, ACTHR, 활성화된 인자 IX, 액티빈 수용체 유사 키나아제 1, ACVR2B, 선암종 항원, ALK, 알파-4-인테그린, 알파-5-베타-3 인테그린, 알파-5-베타-5 인테그린, 알파 태아단백질(AFP: alpha-fetoprotein), 아미노펩티다아제 N, 아밀로이드, Ang-2, 안지오프이에틴 2, 안지오프이에틴 3, ANPA, ANPB, 탄저균 방어 항원(anthrax protective antigen), 탄저균 독소, 항알파 1 태아단백질, AOC3, AOC3 (VAP-1), APA, APN, APP, AT1, AXL, B1, B2, B7-DC, B7-H3, 탄저균 탄저병(Bacillus anthracis anthrax), 세균 세포 엔벨로프 단백질, BAFF, BAFF-R, BAGE1, BAGE2, B 세포 수용체 BB1, BB2, BB4, BCMA, BCR 복합체, Bcr-Ab1, 베타 아밀로이드, B1, B 림프종 세포, 봄베신 수용체(Bombesin receptor), BRAF, BRAF(V600E), BRCA, BTK, C1s, C242 항원, C5, CAIX, 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP: calcitonin gene-related peptide), 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 알파, 칼시토닌 수용체, 암 항원 125(CA125), 카니스 루푸스 파밀리아리스(Canis lupus familiaris) IL31, 카프린-1, 탄산탈수효소 9(CA-IX), 심장 미오신, CCK1, CCK2, CCL11(에오타신-1), CCR2, CCR4, CCR5, CD2, CD3, CD3 입실론, CD3 T 세포 공동수용체, CD4, CD5, CD6, CD7, CD10, CD11, CD11a, CD13, CD14, CD15, CD18, CD19, CD20, CD22, CD23(IgE 수용체), CD25, CD27, CD28, CD30(TNFRSF8), CD33, CD34, CD37, CD38, CD40, CD41(인테그린 알파-IIb), CD44, CD44 v6, CD45, CD47, CD51, CD52, CD68, CD70, CD74, CD79B, CD80, CD90, CD97B, CD123, CD125, CD133, CD134/OX40/TNFRSF4, CD147(바시긴), CD154 (CD40L), CD200, CD206, CD271, CD276, CD276/B7-H3, CD278(aka ICOS), CD319, CDK 4/6, CDS, CEA(carcinoembryonic antigen(암종배아 항원)), CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, CEA 관련 항원, 세포막 인지질, 세포 표면 플렉틴-1, 세포 표면 아넥신-1, CFD, 케모카인 수용체, 시-키트(c-KIT), 클라우딘 18 동형 2, CLDN18.2, 클로스트리듐 디피실리, 응괴 인자 A, c-Met, 응고 인자 III, 보체 C5a, 크립토-1, CRLR, CSF1, CSF1R, CSF2, CTGF, CTLA-4, CXCR2, CXCR4(CD184), CXCR4 안타고니스트, 거대 세포 바이러스, 거대 세포 바이러스 당단백질 B, 다비가트란(dabigatran), DCC, 수지상 세포 관련 렉틴 2, DLL3, DLL4, DPP4, DR5, 이. 콜라이 시가 독소 유형-1(E. coli shiga toxin type-1), 이. 콜라이 시가 독소 유형-2, E2 당단백질, 에볼라바이러스 당단백질, EGFL7, EGFR/ERBB1/HER1, EGFR 세포외 도메인 III,

EGFRvIII, EML4-ALK, EMR1, 엔도글린, 엔도시알린, 내피 세포 Anxa-1, 내독소, EP2, EP4, EpCAM, EphA2, 에프린 리간드(Ephrin ligand), 에프린 수용체, 에프린 수용체 A3, 이 콜라이, ET 수용체, 호흡기 세포융합 바이러스의 F 단백질, 인자 X(Factor X), FAP, FAS 리간드, FCGRT, FGF 23, FGFR, FGFR2, 피브린 II, 베타 사슬(beta chain), 피브로넥틴, 피브로넥틴 ED-B, 피브로넥틴 엑스트라 도메인 B, 염산 가수분해효소, 염산 수용체 1, 염산 수용체 알파, 염산 결합 단백질, 프리즐드 수용체, 패밀리 B의 G 단백질 커플링 수용체(세크레틴 수용체 유사) 유사), GAGE1, GAGE2, GAGE3, GAGE4, GAGE6, 강글리오시드(예컨대, GD2, GD3, GM1 및 GM2), GARP/비활성 TGF- β 복합체, GCGR, GD2 강글리오시드, GD3 강글리오시드, GDF-8, 젤라티나아제 B, GPCR(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor: 글루코코르티코이드 유도 종양 괴사 인자 수용체), GLP-1 수용체, 글리피칸-3, GPCSF 수용체 α 사슬, GP120, gp72, gpA33, GP100, GPNMB, 패밀리 A의 G 단백질 커플링된 수용체(로돕신 유사), 패밀리 C의 G 단백질 커플링된 수용체(대사성 글루타메이트 수용체 유사), 성장 분화 인자 8, GUCY2C, 혈구응집소(HA: hemagglutinin), 헤파린 설페이트, B형 간염 표면 항원, B형 간염 바이러스, HER1/EGFR, HER2/ERBB2/neu, HER2/neu, HER3/ERBB3, HER4, HGF 수용체, 히스톤 복합체, HIV-1, HLA-DR 10 β , HLA-DR 항원, HMFG, HNGF, HPV 16/18 및 E6/E7 항원, Hsp90, hTERT, 인간 산란 인자 수용체 키나아제(human scatter factor receptor kinase), 인간 TNF, 인간 베타 아밀로이드, ICAM-1, ICAM-1(CD54), ICOSL, IgE, IgE Fc 영역, IGF-1 수용체(CD221), IGHE, ILGF2, ILT3, 인플루엔자 A 바이러스 혈구응집소, 인테그린 $\alpha 4\beta 7$, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$, 인테그린 $\alpha V\beta 3$, 인테그린 $\alpha 4$, 인테그린 $\alpha 4\beta 7$, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$, 인테그린 $\alpha IIb\beta 3$, 인테그린 $\alpha V\beta 3$, 인테그린 $\beta 7$, 인터페론 수용체, 인터페론 α/β 수용체, 인터페론 감마 유도 단백질, 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-1 알파, 인터루킨-1 β , 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-3(IL-3), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-5(IL-5), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-9(IL-9), 인터루킨-10(IL-10), 인터루킨-11(IL-11), 인터루킨-12(IL-12), 인터루킨-13(IL-13), 인터루킨-15(IL-15), 인터루킨-17(IL-17), 인터루킨-17A(IL-17A), 인터루킨-17F(IL-17F), 인터루킨-19(IL-19), 인터루킨-20, 인터루킨-22, 인터루킨-23, 인터루킨-23(IL-23), 인터루킨-23A, 인터루킨 수용체(예컨대, IL-2R, IL-3R, IL-4R α , IL-6R, IL-11R, IL-13R, IL-31RA), ITGA2(CD49b), ITGAM, ITGB2(CD18), JAK1, JAK2, 칼리크리엔-9(Kaliekrien-9), 칼리크레인, KIR, KIR2D, KIT, LAG-3, 루이스-Y 항원, LFA-1(CD11a), LH 수용체(LHR), 황체형성 방출 호르몬 수용체(luteinizing-releasing hormone receptor), LINGO-1, 리포테이코산, LIV-1, LOXL2, LPA1, LRRC15, L-셀렉틴(CD62L), LTA, LYPD3, MAC-1, MAGE 1, MAGE 2, MAGE 3, MAGE 4, MART1, MASP-2, MCAM, MC1R, MCP-1, MCSF, MEK1, MEK2, 구성원 1(SLITRK1), 구성원 2(SLITRK2), 구성원 3(SLITRK3), 구성원 4(SLITRK4), 구성원 5(SLITRK5), 구성원 6(SLITRK6), 메조텔린, MET, 메탈로프로테이나아제, MIF, MS4A1, MSLN, MST1R(일명 RON), mTOR, MUC1(에피시알린), MUC16, 뮤신 CanAg, 뮤신, 점막 어드레신 세포 점착 분자-1(MadCAM-1: mucosal addressin cell adhesion molecule-1), 돌연변이체 p53, 돌연변이체 Ras, 미엘린 결합 당단백질(myelin-associated glycoprotein), 마이오스타틴, NACP, NCA-90(과립구 항원), 넥틴-4, 네프릴리신, Neu(세포 표면 뉴클레오린), 신경 아포토시스 조절 프로테이나아제 1, 뉴로필린-1(NRP1), 뉴로필린-2, NG2, NGNA 강글리오시드, NK1, NK2, NK3, NKG2A, NMB-R, NOGO-A, 노치 수용체, 노치-1, NRP1, NTR2, NTR3, nuC242, NY-ESO-1, OT-R, OX40, oxLDL, 녹농균(*P. aeruginosa*) 타입 III 분비체, p32(p32/gC1qR/HABP1), p75, p97 효색종 항원, PAC1, PAR1, 패치(PATCH), PCDC1, PCSK9, PD-1, PDGF 수용체, PDGF 수용체, PDGF-R α , PD-L1, PDT, PEM 항원, 포스페이트-나트륨 공동 수용체, 포스파티딜세린, 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타, 플렉신, PMSA, 프로히비틴, 원핵 펩티도글리칸, 전립선 암종 세포, 프로테아제 절단 콜라겐 IV, 단백질 티로신 키나아제 7, 프로테이나아제 3, PSA, 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), PSMA, PTK7, 푸린성 P2X 패밀리(예컨대, P2X1-5), 광견병 바이러스 G 당단백질(rabies virus G glycoprotein), 광견병 바이러스 당단백질, RAMP1, RAMP2, RAMP3 패치드, RANKL, RBB3, 호흡기 세포융합 바이러스, RET, RET 수용체, RGMA, RHD, 레수스 인자(Rhesus factor), 천장판 특이적 스폰딘 3(root plate-specific spondin 3), ROR1, ROS, ROS1, RSVFR, RTN4, 황색 포도상구균 알파 독소(*S. aureus* alpha toxin), 황색 포도상구균 이중 성분 류코시딘(*S. aureus* bi-component leukocidin), 스크레로스틴, SDC1, 셀렉틴 P, 혈청 아밀로이드 A 단백질, 혈청 아밀로이드 P 성분, SK1 항원, SLAMF7, SMO, 스무테니드(smoothened), SOST, 스팅고신-1-포스페이트, SRC, sst1, sst2A, sst2B, sst3, sst4, sst5, 황색 포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 황색 포도상구균 알파 독소, STEAP1, TAG-72, 타우 단백질, T 세포 수용체(TCR), TEM1, TEM, 테나신 C, 테나신 당단백질, TFPI, TGFBR2, TGFBR1, TGF- β , Tie-1, Tie-2, TIGIT, TIM-3, TNF, TNFR 수퍼패밀리 구성원 4, TNF- α , TR1, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAP, Trk-A, Trk-B, Trk-C, TROP-2, TRPA, TRPC, TRPM, TRPML, TRPP(예컨대, TRPV1-6, TRPA1, TRPC1-7, TRPM1-8, TRPP1-5, TRPML1-3), TRPV, TSC1, TSC2, TSH 수용체, TSLP, 종양 항원 CTAA16.88, 종양 괴사 인자 알파(TNF- α), MUC1의 종양 특이적 글리코실화, 종양 관련 당단백질 72(TAG72: tumor-associated glycoprotein 72), TWEAK 수용체, TYRP1(당단백질 75), VEGF 수용체(VEGFR1 또는 Flt-1, VEGFR2 또는 FLK-1/KDR 및 VEGF-3 또는 FLT-4), VEGFA, 비멘틴, 바이

러스 캡시드 단백질, 전압 의존성 이온 채널(voltage-gated ion channel), VPAC1, VPAC2, VSIR, VWF, 윌름스 종양 1, Y1 수용체, Y2 수용체, Y4 수용체, Y5 수용체, 및 자이르 에볼라바이러스 당단백질(Zaire ebolavirus glycoprotein) 중에서 선택된다.

[0801] 일부 실시양태에서, 세포 표면 표적 분자와 같은 하나 이상의 표적 분자(들)는 HER1/EGFR, HER2/ERBB2, CD20, CD25(IL-2Ra 수용체), CD33, CD52, CD133, CD206, CEA, CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5, CEACAM6, 암 항원 125(CA125), 알파 태아단백질(AFP), 루이스 와이(Lewis Y), TAG72, 카프린-1, 메조텔린, PDGF 수용체, PD-1, PD-L1, CTLA-4, IL-2 수용체, 혈관 내피 성장 인자(VEGF: vascular endothelial growth factor), CD30, EpCAM, EphA2, 글리피칸-3, gpA33, 뮤신, CAIX, PSMA, 염산 결합 단백질, 강글리오시드(예컨대, GD2, GD3, GM1 및 GM2), VEGF 수용체(VEGFR), VEGFR2, VEGF-A, 인테그린 $\alpha V\beta 3$, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, AFP, BCR 복합체, CD3, CD18, CD44, CTLA-4, gp72, HLA-DR 10 β , HLA-DR 항원, IgE, MUC-1, nuC242, PEM 항원, 메탈로프로테이나아제, 에프린 수용체, 에프린 리간드, HGF 수용체, CXCR4, CXCR4, 봄베신 수용체, SK1 항원, Bcr-Abl, RET, MET, TRKB, TIE2, ALK, ROS, EML4-ALK, ROS1, BRAFV600E, SRC, c-KIT, PDGFR, mTOR, TSC1, TSC2, BTK, KIT, BRCA, CDK 4/6, JAK1, JAK2, BRAF, FLT-3, MEK1, MEK2, 및 SMO 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 세포 표면 표적 분자(들)는 HER1/EGFR, HER2, PD-L1, CD25, EpCAM, EphA2, FAP, CD206, CD20, CD44, CD133, 메조텔린, MUC1, PSMA, 글리피칸-3, 및 암배아 항원(CEA)이다. 일부 실시양태에서, 세포 표면 표적 분자는 CD25, CEA, FAP, HER1/EGFR, HER2, MUC1, PD-L1, 또는 PSMA 중의 하나 이상이다.

[0802] 본원에서 사용된 "염료 함유 콘쥬게이트" 또는 "콘쥬게이트"는 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료 화합물, 예컨대 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)의 프탈로시아닌 염료 화합물에 결합된 표적화 분자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자의 적어도 일부는 단백질, 당단백질, 항체, 항체 단편, 어피바디(affibody), 항원, 항원 결합 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 조직 귀소 펩티드(tissue homing peptide), 소분자, 고분자 합성 분자, 고분자 나노입자, 리포솜, 효소 기질, 호르몬, 신경전달물질, 세포 대사산물, 바이러스 입자, 바이러스 캡시드, 바이러스 나노입자, 세균 입자, 마커, 세포, 합텐, 아비딘, 스트렙타아비딘, 단량체 스트렙타아비딘, 비오틴, 탄수화물, 올리고당, 다당류, 핵산, 데옥시 핵산, DNA 단편, RNA 단편, 압타머, 뉴클레오타이드 트리포스페이트, 아시클로 터미네이터 트리포스페이트, PNA이거나 이들의 조합이다. 일부 예에서, 표적화 분자는 항원 결합 분자 예컨대 항체 또는 항체 단편(예컨대, 항원 결합 단편), 또는 세포 표면 상의 표적 분자와 같은 표적 분자에 결합하는 기타 단백질, 펩티드 또는 소분자를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 예시적인 콘쥬게이트는 항체 또는 항체 단편인 표적화 분자를 함유한다. 일부 양태에서, 예시적인 콘쥬게이트는 항체, 이의 기능적 등가물, 또는 항체 단편으로부터 유래된 항원 결합 단편인 표적화 분자를 함유한다. 일부 예에서, 제공된 콘쥬게이트 내의 표적화 분자는 이중특이적 항체, scFv, 단일 도메인 항체(sdAb: single domain antibody) 또는 나노바디, VHH, 단리된 단일 가변 도메인, 어피바디 또는 z 도메인 구조, DARPin, 모노바디, 안티칼린, 아필린(affilin), 아피머 유형 1 분자, 아피머 유형 2 분자, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 아비머, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩티드(kunitz domain peptide), 또는 나노클램프를 함유한다.

[0803] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 항원 또는 단백질과 같은 표적 분자에 직접적으로 또는 간접적으로 결합한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 항원 또는 단백질과 같은 표적 분자에 결합할 수 있는 제1 결합 분자에 결합하는 제2 결합 분자이다. 예를 들어, 표적화 분자는 단백질 또는 항원, 예컨대, 세포 표면 단백질 또는 세포 표면 수용체를 결합할 수 있는 제1 결합 분자, 예컨대, 1차 항체에 결합하는 2차 항체일 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료는 2차 항체에 콘쥬게이트된다.

[0804] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 RGD 폴리펩티드, iRGD 폴리펩티드, Lyp-1 폴리펩티드, 크립토-1 결합 폴리펩티드, 소마토스타틴 수용체 결합 폴리펩티드, 프로히비틴 결합 폴리펩티드, NGR 폴리펩티드, iNGR 폴리펩티드 또는 절단 가능한 링커를 통해 중화 다가음이온에 연결된 다가양이온 세포 투과 펩티드(CPP: cell penetrating peptide)로 구성된 활성화 가능한 세포 투과 펩티드(ACPP: activatable cell penetrating peptide)이다.

[0805] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 바이러스 입자, 예컨대 바이러스 유사 입자, 바이러스 유사 나노입자 또는 바이러스 캡시드이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 바이러스 유사 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 나노입자는 L1 캡시드 단백질로부터 조립된다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 나노입자는 L1 및 L2 캡시드 단백질의 조합으로부터 조립된다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 세포에 결합하고 세포를 감염시킨다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 W02015042325에 기술된 것과 같은 것이다.

[0806] 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자(VLP: virus-like particle)는 L1 또는 L1 및 L2 캡소머의 자가 조립

정렬된 어레이를 포함하며 바이러스 계층은 포함하지 않는 조직화된 캡시드 유사 구조, 예컨대 대략 구형 또는 원통형 형상을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자는 형태학적으로 및 항원적으로 실제 비리온과 유사하지만, 바이러스 핵산과 같은 바이러스 유전 물질이 결여되어 있어 입자를 비감염성으로 만든다. VLP는 예방제, 치료제 또는 진단제와 같은 약제, 또는 봉입된 원형 또는 선형 DNA 또는 RNA 분자를 수령 세포에 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0807] 일부 실시양태에서, VLP는 야생형 VLP에 대해 변형된 면역원성 및/또는 항원성을 가질 수 있다. VLP는, 예를 들어, 변형된 면역원성 및/또는 항원성이 있는 변이체 캡시드 단백질을 갖는 캡소머로부터 조립될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 면역원성 및/또는 항원성을 갖는 변이체 캡시드 단백질은 내인성, 바이러스 혈청형 특이적 항체와 같은 기존 존재에 의한 캡시드 단백질의 인식을 감소 또는 방지하기 위해 아미노산에서 돌연변이, 치환, 결실, 폐길화 또는 삽입과 같은 천연 또는 합성적으로 변형된 것이다. 변이체 캡시드 단백질은 인간 유두종 바이러스(HPV:human papillomavirus) L1 변이체, 비인간 유두종바이러스 L1 변이체, 또는 상이한 HPV 혈청형으로부터의 아미노산 조합에 기반한 유두종바이러스 L1 변이체일 수 있다.

[0808] 일부 실시양태에서, VLP는 유두종 바이러스 VLP이다. VLP는 인간을 감염시킬 수 있는 바이러스로부터 유래된 것과 같은 인간 유두종 바이러스 VLP일 수 있는 한편, 다른 실시양태에서, VLP는 비인간 유두종 바이러스 VLP일 수 있다. 비인간 VLP의 예는 소 유두종 바이러스, 무린 유두종 바이러스, 코튼 래빗 유두종 바이러스 및 마카크(macaque) 또는 적모원숭이(rhesus) 유두종 바이러스 입자로부터 유래된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, VLP는 BPV L1 캡시드 단백질 또는 BPV L1 및 BPV L2 캡시드 단백질의 조합으로부터 조립된 것과 같은 유형 1 바이러스 유사 나노입자와 같은 소 유두종 바이러스 바이러스 유사 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 단백질은 단백질 단량체를 지칭하며, 이들 중의 몇몇은 캡소머 올리고머를 형성한다. 일부 실시양태에서, 캡소머는 바이러스의 유전 물질을 보호하는 단백질의 외부 덮개인 바이러스 캡시드의 기본 올리고머 구조 유닛을 지칭한다. 캡시드 단백질은 일부 실시양태에서 유두종바이러스 L1 주 캡시드 단백질 및 유두종바이러스 L2 부 캡시드 단백질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, VLP는 L1 캡시드 단백질만을 함유하는 한편, 다른 실시양태에서, VLP는 L1 및 L2 캡시드 단백질의 혼합물 또는 조합을 함유한다.

[0809] 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자 내의 L1 캡시드 단백질의 백분율은 바이러스 유사 입자 내의 L2 캡시드 단백질의 백분율보다 더 크다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자 내의 L1 캡시드 단백질의 백분율은 바이러스 유사 입자 내의 캡시드 단백질의 총 수의 80 % 내지 100 %이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자 내의 L1 캡시드 단백질의 백분율은 적어도 또는 약 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 %이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자 내의 L2 캡시드 단백질의 백분율은 바이러스 유사 입자 내의 캡시드 단백질의 총 수의 1 % 내지 25 %이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자 내의 L2 캡시드 단백질의 백분율은 적어도 또는 약 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % 또는 20 %이다.

[0810] 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자는 12 내지 72개의 L2 단백질을 함유한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 유사 입자는 360개의 L1 단백질 및 12 내지 72개의 L2 단백질을 함유한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 단백질은 20 내지 60 nm의 직경을 갖는 바이러스 유사 나노입자로 조립된다. 예를 들어, 캡시드 단백질은 적어도 또는 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60 nm의 직경을 갖는 바이러스 유사 나노입자로 조립될 수 있다.

[0811] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 DARPin(설계된 안키린 반복 단백질: designed ankyrin repeat protein)이다. 전형적으로, DARPin은 천연 안키린 반복 단백질에서 유래하고 예컨대 인간 수용체, 사이토카인, 키나아제, 인간 프로테아제, 바이러스 및 막 단백질을 포함하는 단백질에 결합한다(Molecular Partners AG Zurich Switzerland; 5장 참조. "Designed Ankyrin Repeat Proteins(DARPins): From Research to Therapy", Methods in Enzymology, vol 503: IOC134 (2012); 및 "Efficient Selection of DARPins with Sub-nanomolar Affinities using SRP Phage Display", J. Mol. Biol. (2008) 382, 1211-1227, 이의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.) 일부 실시양태에서, DARPin은 유전 공학을 통해 제조된 표적 단백질에 대한 높은 특이성 및 높은 결합 친화도를 갖는 항체 모방 단백질이다. 일부 실시양태에서, DARPin은 적어도 2개의 안키린 반복 모티프를 포함하는 구조, 예를 들어, 적어도 3, 4 또는 5개의 안키린 반복 모티프를 포함하는 구조를 갖는다. DARPin은 반복 모티프의 수에 따라 임의의 적합한 분자량을 가질 수 있다. 예를 들어, 3, 4 또는 5개의 안키린 반복 모티프를 포함하는 DARPin은 각각 약 10 kDa, 약 14 kDa, 또는 약 18 kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[0812] 일부 실시양태에서, DARPin은 구조를 제공하는 코어 부분 및 코어 외부에 존재하고 표적에 결합하는 표적 결합 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조 코어는 보존된 아미노산 서열을 포함하고 표적 결합 부분은 표적에

따라 상이한 아미노산 서열을 포함한다.

[0813] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 어피바디 분자이다. "어피바디"는 높은 친화도로 표적 단백질 또는 펩티드에 결합하도록 조작된 단백질을 지칭한다. 일부 예에서, 어피바디는 항체를 모방한다. 전형적으로, 어피바디 분자는 표적 분자에 결합을 부여하는 3개의 알파 나선과 같은 알파 나선으로 구성된다. 일부 예에서 어피바디 단백질 스캐폴드는 포도상구균 단백질 A의 B 또는 Z 도메인 또는 이의 아미노산 치환된 단백질 스캐폴드를 기반으로 한다. 어피바디는 조작 및 합성될 수 있으며, 원하는 결합 특성을 갖는 분자는 예를 들어 파지 디스플레이를 사용하여 확인 및 선택될 수 있다. 어피바디 분자는 참조로 포함된 문헌 [Lofblom et al. (2010), FEBS Letters 584(12):2670-2680]에서 검토된다.

[0814] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 부신피질 자극 호르몬(ACTH: adrenocorticotrophic hormone), 안지오텐신 II, 심방 나트륨이뇨 인자(ANF: atrial natriuretic factor), 볼메신, 브라디키닌(bradykinin), 뇌 유래 신경 영양 인자(BDNF: brain derived neurotrophic factor), 뼈형성 단백질 2(BMP-2: bone morphogenetic protein 2), 뼈형성 단백질 6(BMP-6), 뼈형성 단백질 7(BMP-7), 뼈형성 단백질 2(BMP-2), 칼시토닌, 카디오트로핀 1(CT-1: cardiotrophin 1), CD22, CD40, 콜레시스토키닌(CCK: cholecystokinin), 섬모 신경영양 인자(CNTF: ciliary neurotrophic factor), CCL1-CCL28, CXCL1-CXCL17, XCL1, XCL2, CX3CL1, 크립토-1 결합 펩티드, 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF), 표피 성장 인자(EGF: epidermal growth factor), 엔도텔린 1, 엔도텔린 1/3, FAS-리간드, 섬유모세포 성장인자 1(FGF-1: fibroblast growth factor 1), 섬유모세포 성장인자 2(FGF-2), 섬유모세포 성장인자 4(FGF-4), 섬유모세포 성장인자 5(FGF-5), 섬유모세포 성장인자 6(FGF-6), 섬유모세포 성장인자 1(FGF-7), 섬유모세포 성장인자 1(FGF-10), Flt-3, 가스트린, 가스트린 방출 펩티드(GRP: gastrin releasing peptide), 과립구 집락 자극 인자(G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor), 과립구 대식세포 자극 인자(GM-CSF: granulocyte macrophage stimulating factor), 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1: glucagon like peptide 1), 간세포 성장 인자(HGF: hepatocyte growth factor), 인터페론 알파(IFN- α), 인터페론 베타(IFN- β), 인터페론 감마(IFN- γ), 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF-1: insulin-like growth factor 1), 인슐린 유사 성장 인자 2(IGF-2), 인터루킨 1(IL-1), 인터루킨 2(IL-2), 인터루킨 3(IL-3), 인터루킨 4(IL-4), 인터루킨 5(IL-5), 인터루킨 6(IL-6), 인터루킨 7(IL-7), 인터루킨 8(IL-8), 인터루킨 9(IL-9), 인터루킨 10(IL-10), 인터루킨 11(IL-11), 인터루킨 12(IL-12), 인터루킨 13(IL-13), 인터루킨 15(IL-15), 인터루킨 17(IL-17), 인터루킨 19(IL-19), 황체 형성 호르몬(LH: luteinizing hormone), 황체형성 방출 호르몬(LHRH), 대식세포 집락 자극 인자(M-CSF: macrophage colony-stimulating factor), 단핵구 화학주성 단백질 1(MCP-1: monocyte chemotactic protein 1), 대식세포 염증 단백질 3a(MIP-3a: macrophage inflammatory protein 3a), 대식세포 염증 단백질 3b(MIP-3b), 신경 성장 인자(NGF: nerve growth factor), 뉴로메딘 B(neuromedin B), 뉴로트로핀 3(NT-3: neurotrophin 3), 뉴로트로핀 4(NT-4), 뉴로텐신, 뉴로펩티드 Y, 옥시토신, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 펩티드(PACAP: pituitary adenylate cyclase activating peptide), 혈소판 유래 성장 인자 AA(PDGF-AA: platelet derived growth factor AA), 혈소판 유래 성장 인자 AB(PDGF-AB), 혈소판 유래 성장 인자 BB(PDGF-BB), 혈소판 유래 성장 인자 CC(PDGF-CC), 혈소판 유래 성장 인자 DD(PDGF-DD), 네트린-1(NTN1: netrin-1), 네트린-2(NTN2), 네트린-4(NTN4), 네트린-G1(NTNG1) 및 네트린-G2(NTNG2), 에프린 A1(EFNA1), 에프린 A2(EFNA2), 에프린 A3(EFNA3), 에프린 A4(EFNA4), 에프린 A5(EFNA5), 세마포린 3A(SEMA3A: semaphorin 3A), 세마포린 3B(SEMA3B), 세마포린 3C(SEMA3C), 세마포린 3D(SEMA3D), 세마포린 3F(SEMA3F), 세마포린 3G(SEMA3G), 세마포린 4A(SEMA4A), 세마포린 4B(SEMA4B), 세마포린 4C(SEMA4C), 세마포린 4D(SEMA4D), 세마포린 4F(SEMA4F), 세마포린 4G(SEMA4G), 세마포린 5A(SEMA5A), 세마포린 5B(SEMA5B), 세마포린 6A(SEMA6A), 세마포린 6B(SEMA6B), 세마포린 6D(SEMA6D), 세마포린 7A(SEMA7A), SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 1(SLITRK1), SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 2(SLITRK2), SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 3(SLITRK3), SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 4(SLITRK4), SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 5(SLITRK5), SLIT 및 NTRK 유사 패밀리, 구성원 6(SLITRK6), 프로스타글란딘 E2(PGE2: prostaglandin E2), RANTES, 소마스타틴-14, 소마스타틴-28, 줄기 세포 인자(SCF: stem cell factor), 기질 세포 유래 인자 1(SDF-1: stromal cell derived factor 1), P 물질, 갑상선 자극 호르몬(TSH: thyroid stimulating hormone), 전환 성장 인자 알파(TGF- α : transforming growth factor alpha), 전환 성장 인자 베타(TGF- β), 종양 괴사 인자 알파(TNF- α), 트롬빈, 혈관 활성 펩티드(VIP: vasoactive intestinal peptide), Wnt1, Wnt2, Wnt2b/13, Wnt3, Wnt3a, Wnt4, Wnt5a, Wnt5b, Wnt6, Wnt7a, Wnt7b, Wnt7c, Wnt8, Wnt8a, Wnt8b, Wnt8c, Wnt10a, Wnt10b, Wnt11, Wnt14, Wnt15, 또는 Wnt16, 소닉 헤지호그(Sonic hedgehog), 데저트 헤지호그(Desert hedgehog), 및 인디안 헤지호그(Indian hedgehog) 중에서 선택된다.

[0815] 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 예컨대 종양 세포 또는 면역 세포(들) 상의 세포 표면 분자와 같은 항원에

특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편, 또는 항체 또는 항체 단편의 기능적 등가물(예컨대, 어피바디)이다. 이러한 항체 중에는 본원에 기술된 세포 표면 단백질, 예컨대, 세포 표면 수용체와 같은 세포 표면 분자에 결합할 수 있는 항체, 어피바디 또는 항원 결합 항체 단편이 포함된다. 일부 경우에, 항체는 종양 특이적 단백질을 비롯하여 종양 내의 세포 상에서 발현된 단백질의 항원에 결합할 수 있다. 일부 경우에, 항체는 림프구(T 세포, B 세포 및 NK 세포), 호중구 및/또는 단핵구 또는 대식세포와 같은 면역 세포 상에서 발현된 단백질의 항원에 결합할 수 있다.

[0816] "항체"는 종양 특이적 단백질과 같은 항원의 에피토프를 특이적으로 인식하고 결합하는 적어도 경쇄(light chain) 또는 중쇄(heavy chain) 면역글로불린 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 리간드이다. 일반적으로, 항체는 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역으로 명명되는 각각의 가변 영역을 갖는 중쇄 및 경쇄로 구성된다. VH 영역 및 VL 영역은 함께 항체에 의해 인식된 항원 결합을 담당한다.

[0817] 항체는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab)'₂ 단편, 단쇄 Fv 단백질("scFv") 및 디설피드 안정화된 Fv 단백질("dsFv")와 같은 항원 결합을 나타내는 항체의 온전한 면역글로불린 및 단편을 포함한다. scFv 단백질은 면역글로불린의 경쇄 가변 영역과 면역글로불린의 중쇄 가변 영역이 링커에 의해 결합된 융합 단백질이며, 한편 dsFv에서는 사슬이 돌연변이되어 사슬의 회합을 안정화하는 디설피드 결합이 도입된다. 그 용어는 또한 유전자 조작된 형태 예컨대 키메라 항체, 예를 들어, 인간화된 무인 항체, 및 헤테로콘주게이트 항체, 예컨대 이중 특이적 항체를 포함한다. 또한, 문헌[Pierce Catalog and Handbook, 1994-1995(Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.); Kuby, J. Immunology, 3rd Ed., W.H. Freeman & Co., New York, 1997]을 참조한다.

[0818] 전형적으로, 자연 발생 면역글로불린은 디설피드 결합에 의해 상호 연결된 중쇄(H) 사슬 및 경쇄(L) 사슬을 갖는다. 2가지 유형의 경쇄(light chain), 람다(λ) 및 카파(k)가 있다. 항체 분자의 기능적 활성을 결정하는 5가지 부류의 주요 중쇄(heavy chain), 또는 아이소타입: IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE가 있다.

[0819] 각각의 중쇄 및 경쇄는 "도메인"으로도 공지된 불변 영역 및 가변 영역을 함유한다. 일반적으로, 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 조합으로 항원에 특이적으로 결합한다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 "상보성 결정 영역(complementarity-determining region)" 또는 "CDR"로도 명명되는 3개의 초 가변 영역에 의해 중단된 "프레임워크(architecture)" 영역을 함유할 수 있다. 주어진 CDR 또는 프레임워크 영역(FR, 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 비-CDR 부분)의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" numbering scheme); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 ("Chothia" numbering scheme); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." ("Contact" numbering scheme); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003, 27(1):55-77 ("IMGT" numbering scheme); Honegger A and Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001, 309(3):657-70, ("Aho" numbering scheme); and Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, ("AbM" numbering scheme)]에 의해 기술된 것을 포함하여 임의의 다수의 공지된 도식을 이용하여 결정할 수 있다. 상이한 경쇄 또는 중쇄의 프레임워크 영역의 서열은 인간과 같은 종 내에서 비교적 보존된다. 경쇄 및 중쇄를 구성하는 조합된 프레임워크 영역인 항체의 프레임워크 영역은 3 차원 공간에서 CDR을 배치하고 정렬하는 역할을 한다.

[0820] CDR은 전형적으로 항원의 에피토프에 대한 결합을 담당한다. 각 사슬의 CDR은 전형적으로 N-말단에서 시작하여 순차적으로 번호가 매겨지는 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지칭되며, 또한 일반적으로 특정 CDR이 위치한 사슬로 확인된다. 따라서, VH CDR3은 이것이 발견되는 항체의 중쇄 가변 도메인에 위치하고 있는 반면, VL CDR1은 이것이 발견되는 항체의 경쇄 가변 도메인으로부터의 CDR1이다. 상이한 항원에 대한 상이한 조합 부위와 같은 상이한 특이성을 갖는 항체는 상이한 CDR을 갖는다. 항체마다 달라지는 CDR이지만, CDR 내에 제한된 수의 아미노산 위치만이 항원 결합에 직접 관여한다. CDR 내의 이들 위치는 특이성 결정 잔기(SDR: specificity determining residue)로 명명된다.

[0821] "VH" 또는 "VH"에 대한 언급은 FV, scFv, dsFv 또는 Fab를 비롯하여 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. "VL" 또는 "VL"에 대한 언급은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab를 비롯하여 면역글로불린 경쇄의 가변 영역

을 지칭한다.

- [0822] 제공된 항체 중에는 항체 단편이 있다. "항체 단편(antibody fragment)"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예컨대, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다. 항체 단편으로부터 형성된 다른 항체 단편 또는 다중 특이적 항체는 다가의 scFv, 이중 특이적 scFv 또는 scFv-CH₃ 이량체를 포함한다. 항체 단편은 온전한 항체의 단백질 분해 소화 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산을 포함하나 이것으로 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0823] "단클론 항체(monoclonal antibody)"는 B 림프구의 단일 클론에 의해 또는 단일 항체의 경쇄 및 중쇄 유전자가 형질감염된 세포에 의해 생성된 항체이다. 단클론 항체는, 예를 들어, 면역 비장 세포와 골수종 세포의 융합에서 하이브리드 항체 형성 세포를 제조함으로써 당업자에게 공지된 방법에 의해 생성된다. 단클론 항체는 인간화된 단클론 항체를 포함한다.
- [0824] "키메라 항체(chimeric antibody)"는 인간과 같은 하나의 종으로부터의 프레임워크 잔기, 및 메조텔린에 특이적으로 결합하는 무린 항체와 같은 또 다른 종으로부터의, 일반적으로 항원 결합을 부여하는 CDR을 갖는다.
- [0825] "인간화된(humanized)" 면역글로불린은 인간 프레임워크 영역과 비인간(예를 들어, 마우스, 랫트 또는 합성) 면역글로불린으로부터의 하나 이상의 CDR을 포함하는 면역글로불린이다. CDR을 제공하는 비인간 면역글로불린은 "공여자(donor)"로 명명하고, 프레임워크를 제공하는 인간 면역글로불린은 "수용자(acceptor)"로 명명된다. 일부 실시양태에서, CDR은 인간화된 면역글로불린의 공여자 면역글로불린 유래이다. 불변 영역이 존재할 필요는 없으나, 만약 존재한다면, 이것은 인간 면역글로불린 불변 영역과 실질적으로 동일, 예컨대 적어도 약 85-90% 이상, 예컨대 약 95% 이상 동일할 수 있다. 따라서, 가능한 CDR을 제외하고, 인간화된 면역글로불린의 일부는 천연의 인간 면역글로불린 서열의 상응하는 부분과 실질적으로 동일하다. "인간화된 항체"는 인간화된 경쇄 및 인간화된 중쇄 면역글로불린을 포함하는 항체이다. 인간화된 항체는 CDR을 제공하는 공여자 항체와 동일한 항원에 결합한다. 인간화된 면역글로불린 또는 항체의 수용자 프레임워크는 공여자 프레임워크에서 가져온 제한된 수의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 인간화 또는 다른 단클론 항체는 항원 결합 또는 다른 면역글로불린 기능에 실질적으로 영향을 주지 않는 추가의 보존적 아미노산 치환을 가질 수 있다. 인간화된 면역글로불린은 유전자 조작을 통해 구축될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호 참조).
- [0826] "인간" 항체("완전한 인간(fully human)" 항체로도 명명됨)는 인간 프레임워크 영역 및 인간 면역글로불린 유래의 CDR을 포함하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 프레임워크 및 CDR은 동일한 기원의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 아미노산 서열 유래이다. 그러나 하나의 인간 항체 유래 프레임워크는 상이한 인간 항체 유래 CDR을 포함하도록 조작될 수 있다. 인간 면역글로불린의 일부는 천연의 인간 면역글로불린 서열의 상응하는 부분과 실질적으로 동일할 수 있다.
- [0827] "특이적으로 결합(specifically bind)"은, 비중양 단백질, 예를 들어 β-액틴과 같은 관련없는 단백질에 대한 결합에 비해, 중양 특이적 항원과 같은 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 분자의 능력을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 분자에 결합된 항체 또는 단편과 같은 분자를 포함하는 항체 또는 단편과 같은 분자는 세포 표면 단백질과 같은 표적에 특이적으로 결합한다.
- [0828] 일부 실시양태에서, 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)의 프탈로시아닌 염료와 같은 프탈로시아닌 염료 분자는 항체 또는 항원 결합 항체 단편에 콘쥬게이트된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 콘쥬게이트는 화학식 (X)의 프탈로시아닌 염료 및 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료 및 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 양태에서, 콘쥬게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 및 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 일부 양태에서, 콘쥬게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 및 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 본원에서 제공된 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 및/또는 화학식 (II)의 하나 이상의 염료에 콘쥬게이트될 수 있는 예시적인 항체는 3F8, 8H9, AB122, ab75705, 아바고보맙, 압식시맙, 아비투주맙, 아브레제키맙, 아브릴루맙, 악톡수맙, 아달리무맙, 아데카투무맙, ADG116, ADU-1604, 아두카누맙, 아파세비쿠맙, 아펠리모맙, 아프투주맙, AGEN1181, AGEN1884, AGX-115, AK104, AK105, 알라시주맙 페골, 알렘투주맙, 알리코루맙, 알투모맙 펜테테이트, 아마투시맙, AMG 404, AMP-224, AMP-514, 아나투모맙 마페나톡스, 안데칼릭시맙, 아네투맙 라브탄신, 아니프롤루맙, 안루킨주맙, 항-CD133, 아폴리주맙, 아프루투맙 익사도틴, 아르시투모맙, 아르시투모맙 Fab 단편, 아스크린바쿠맙, 아셀리주맙, 아테졸리주맙, 아티도르톡수맙, 아티누맙, 아틀리주맙(토실리주맙), ATOR-1015, 아토롤리무맙, 아벨루맙, 아진

특시주맵 베도틴, B72.3, 바피뉴주맵, 바실리시맵, 바비톡시맵, BCD-100, BCD-135, BCD-145, BCD-217, 벡투모맵, 베겔로맵, 벨란타맵 마포도틴, 벨리무맵, 베마리투주맵, 벤칼리주맵, 베를리마톡수맵, 베르메키맵, 베르산리맵, 베르틸리무맵, 베실레소맵, 베바시주맵, 베즐로톡수맵, BGB-A333, BI 754091, 비시크로맵, 비마그루맵, 비메키주맵, 비르타미맵, 비바투주맵, 비바투주맵 메르탄신, BL-8040, 블레셀루맵, 블리나투모맵, 블론투베트맵, 블로소주맵, BMS-936559, BMS-986218, 보코시주맵, 브라지주맵, 브렌톡시맵 베도틴, 브리아키누맵, 브로달루맵, 브롤루시주맵, 브론틱투주맵, 부로수맵, 카비칼리주맵, 카미단루맵 테시린, 캄렐리주맵, 카나키누맵, 칸투주맵 메르탄신, 칸투주맵 라브탄신, 카폴라시주맵, 카프로맵, 카프로맵 펜데타이드, 카를루맵, 카로톡시맵, 카투막소맵, cBR96-독소루비신 임뮤노콘주게이트, CBT-502, CC-90002, CDC-022, 세텔리주맵, 세미폴리맵, 세르구투주맵 아뮤날류킨, 세르톨리주맵 페골, 세트렐리맵, 세톡시맵, 시비사타맵, 시름투주맵, 시타투주맵 보가톡스, 식수투무맵, 클라자키주맵, 클레놀리시맵, 클리바투주맵 테트라세탄, CMAB302, 코드리투주맵, 코페투주맵 펠리도틴, 콜톡시맵 라브탄신, 코나투무맵, 콘시주맵, 코스프로비시맵, 코시벨리맵, CP-870,893, CR6261, 크레네주맵, 크리잔리주맵, 크로테두맵, CS1001, CS1003, 쿠사투주맵, CX-188, 다세투주맵, 다클리주맵, 달로투주맵, 다피롤리주맵 페골, 다라투무맵, 텍트레쿠맵, 템시주맵, 데닌투주맵 마포도틴, 데노수맵, 데파톡시주맵 마포도틴, 데를로톡시맵 비오틴, 데투모맵, 데자미주맵, 디뉴톡시맵, 디리다부맵, 도마그로주맵, 도를리모맵 아리톡스, 도스탈리맵, 드로지투맵, DS-8201, 돌리고투맵, 돌리고투주맵, 두필루맵, 더발루맵, 두시기투맵, 두보르투시주맵, 에크로멕시맵, 에쿨리주맵, 에도바코맵, 에드레콜로맵, 에팔리주맵, 에프틸라지모드 알파, 예꾼구맵, 엘텔루맵, 엘레자누맵, 엘젠투맵, 엘로투주맵, 엘실리모맵, 에막투주맵, 에마팔루맵, 에미베투주맵, 에미시주맵, 에나포타맵 베도틴, 에나바투주맵, 엔포르투맵 베도틴, 엔리모맵 페골, 에노블리투주맵, 에노키주맵, 에노티쿠맵, 엔시톡시맵, 에피투모맵 시톡세탄, 에프라투주맵, 엠티네주맵, 에레누맵, 에를리주맵, 에르투막소맵, 에타라시주맵, 에티길리맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 에볼로쿠맵, 엑스비비루맵, F3, F520, 파놀레소맵, 파칼리모맵, 파리시맵, 팔레투주맵, 파시누맵, FAZ053, FBTA05, 펠비주맵, 페자키누맵, 피바투주맵, 피클라투주맵, 피기투무맵, 피리부맵, 플란보투맵, 플레티쿠맵, 플로테투주맵, 폰톨리주맵, 포탈루맵, 포라비루맵, 프레마네주맵, 프레솔리무맵, 프로보시맵, 프루네벳맵, 플라누맵, 푸톡시맵, 갈카네주맵, 갈릭시맵, 간코타맵, 가니투맵, 간테네루맵, 가티포투주맵, 가빌리모맵, GB221, 게디부맵, 젼투주맵 오조가미신, 게놀림주맵, 게보키주맵, 길베트맵, 김실루맵, 기렌톡시맵, 글렘바투무맵 베도틴, GLS-010, 골리무맵, 고밀릭시맵, 고수라네맵, 구셀쿠맵, HD201, 헤르빅타, HLX02, HLX10, HLX20, HLX22, HX008, HX009, 이아날루맵, 이발리주맵, IBI308, 이브리투모맵 티옥세탄, 이크루쿠맵, 이다루시주맵, 이에라밀리맵, 이파보투주맵, 이고보맵, 일라다투주맵 베도틴, IMAB362, 이말루맵, 이마프렐리맵, 임시로맵, 임가투주맵, INBRX-105, 인클라쿠맵, 인다톡시맵 라브탄신, 인두사투맵 베도틴, 이네빌리주맵, 인플릭시맵, 이놀리모맵, 이노투주맵 오조가미신, 인테투무맵, 아이오맵-B, IPH2101, 이펠리루맵, 이라투무맵, 이사톡시맵, 이스칼리맵, 이스티라투맵, 이톨리주맵, 익세키주맵, JTX-4014, 켈릭시맵, KN035, KN046, 라베투주맵, 락노투주맵, 라디라투주맵 베도틴, 람브롤리주맵 (웹브롤리주맵), 람팔리주맵, 라나델루맵, 란도그로주맵, 라프리톡시맵 엠탄신, 라르카빅시맵, LDP, 레브리키주맵, 레말레소맵, 렌달리주맵, 렌베르비맵, 렌질루맵, 레르렐리무맵, 레론리맵, 레조과부맵, 레톨리주맵, 렉사투무맵, 리비비루맵, 리파스투주맵 베도틴, 리겔리주맵, 릴로토맵 사테트락세탄, 린투주맵, 리릴루맵, 로텔시주맵, 로키벳맵, 론카톡시맵 테시린, 로르보투주맵 메르탄신, 로사톡시주맵 베도틴, 루카투무맵, 롤리주맵 페골, 루밀릭시맵, 룬레투주맵, 루파르투맵, 루파르투맵 아마도틴, 루티키주맵, LY3300054, LY3415244, LZM009, mAb114, 마파투무맵, 마르게톡시맵, 마르스타시맵, 마슬리모맵, 마투주맵, 마브릴리무맵, MCLA-145, MED16469, MED16383, 메폴리주맵, 메텔리무맵, MGA012, MGD013, MGD019, 밀라투주맵, 민레투모맵, 미리키주맵, 미르베톡시맵 소라브탄신, 미투모맵, MK-1308, MK-4166, MNRP1685A, 모도톡시맵, 모가물리주맵, 모날리주맵, 모롤리무맵, 모수네투주맵, 모타비주맵, 목세투모맵 파수도톡스, MOXR0916, MSB2311, 무로모납-CD3, 나콜로맵 타페나톡스, 나밀루맵, 나프투모맵 에스타페나톡스, 나라톡시맵 엠탄신, 나르나투맵, 나탈리주맵, 나비시시주맵, 나비부맵, 낙시타맵, 네바쿠맵, 네시투무맵, 네물리주맵, NEOD001, 네렐리모맵, 네스바쿠맵, 네타키맵, 니모투주맵, 니르세비맵, 니볼루맵, NM-01, 노페투모맵 메르펜탄, 오빌톡사시맵, 오비뉴투주맵, OC125 단클론 항체, 오카라투주맵, 오크렐리주맵, 오둘리모맵, 오파투무맵, 올라라투맵, 올레클루맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, 오말리주맵, 움부르타맵, OMS721, 오나르투주맵, 온톡시주맵, 온바틸리맵, 오피시누맵, 오포르투주맵 모나톡스, 오레고보맵, 오르티쿠맵, 오텔리시주맵, 오텔리맵, 오텔러투주맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 팔리비주맵, 팜레블루맵, 파니투무맵, 판코맵, 파노바쿠맵, 파르사투주맵, 파스콜리주맵, 파조톡시주맵, 파테클리주맵, 파트리투맵, PDR001, 웹브롤리주맵, 웹투모맵, 페라키주맵, 퍼투주맵, 펙셀리주맵, PF-05280014, PF-06801591, 피딜리주맵, 피나투주맵 베도틴, 핀투모맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포갈리주맵, 플라투주맵 베도틴, 포네주맵, 포르가비시맵, 프라시네주맵, 프레잘리주맵, 프레잘루맵, 프릴리시맵, 프리톡사시맵, 프리투무맵, PRO 140, 켈리주맵, 라코투모맵, 라드레투맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라무시루맵, 라네베트맵, 라니비

주맙, 라바갈리맙, 라블리주맙, 락시바쿠맙, 레파네주맙, 레가비루맙, REGN2810, REGN3504, REGN4659, REGN-EB3, 렐라틀리맙, 렐툴루맙, 레슬리주맙, rHlgM12B7, 릴로투무맙, 리누쿠맙, 리산키주맙, 리톡시맙, 리톡시맙, 리바바주맙 페골, Rmab, R07121661, 로바투무맙, 롤레두맙, 로밀키맙, 로모조주맙, 론탈리주맙, 로스만투주맙, 로발피투주맙 데시린, 로벨리주맙, 로자놀릭시주맙, 루폴리주맙, SA237, 사시투주맙, 사시투주맙 고비테칸, 사말리주맙, 삼로타맙 베도틴, 사릴루맙, 사트랄리주맙, 사투모맙 펜테타이드, SB3, SCT-I10A, SEA-CD40, 세쿠키누맙, 셀리크렐루맙, 세리반투맙, 세톡사시맙, 세트루주맙, 세비루맙, SG001, SGN-CD19A, SHP647, SHR-1316, SIBP-01, 시브로투주맙, 시팔리무맙, 실톡시맙, 심투주맙, 신틸리맙, 시폴리주맙, 시르트라투맙 베도틴, 시루쿠맙, 소피투주맙 베도틴, 솔라네주맙, 솔리토맙, 소넵시주맙, 손투주맙, 스파르탈리주맙, 스타물루맙, STI-3031, 솔레조맙, 수프타부맙, 수팀리맙, 수비주맙, 수브라톡수맙, Sym021, 타발루맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈라코투주맙, 탈리주맙, 탐투베트맙, 타네주맙, 타폴리투모맙 팜톡스, 타렉스투맙, 타블리맙, 테피바주맙, 텔리모맙 아리톡스, 텔리조투주맙, 텔리조투주맙 베도틴, 테나투모맙, 테넬리시맙, 테폴리주맙, 테포디타맙, 테프로투무맙, 테시돌루맙, 테틀로맙, 테제펠루맙, TG-1501, TGN1412, 티블리주맙, 티실리무맙, 티가투주맙, 티드라키주맙, 티미구투주맙, 티몰루맙, 티라골루맙, 티라고투맙, 티슬레리주맙, 티조투맙 베도틴, TNX-650, 토실리주맙, 토실리주맙, 토무조톡시맙, 토랄리주맙, 토리팔리맙, 토자톡수맙, 토시투모맙, 토시투모맙, 토베투맙, 트랄로키누맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙 데록스테칸, 트라스투주맙-anms, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙 엠탄신, TRBS07, 트레갈리주맙, 트레펠리무맙, 트레보그루맙, TRX385, TRX518, TSR-042, 투코투주맙 셀룰루킨, 투비루맙, TX05, 우블리톡시맙, 울로쿠폴루맙, 우렐루맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 우토밀루맙, 바다스톡시맙 탈리린, 바날리맙, 반도르투주맙 베도틴, 반틱투맙, 바누시주맙, 바팔리시맙, 바리자쿠맙, 바릴루맙, 바텔리주맙, 베돌리주맙, 벨투주맙, 베팔리모맙, 베켄주맙, 비실리주맙, 보바릴리주맙, 볼로시시맙, 본레올리주맙, 보프라텔리맙, 보르세투주맙 마포도틴, 보투무맙, 부나키주맙, 젠투주맙, XmaB20717, XmaB22841, XmaB-5574, 잘루투무맙, 자놀리무맙, 자톡시맙, 제노쿠투주맙, 지랄리무맙, ZKAB001, 졸베크시맙, 및 졸리모맙 아리톡스를 포함한다.

[0829] 일부 실시양태에서, 항체는 세톡시맙(ERBITUX), 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 트라스투주맙, Ado-트라스투주맙 엠탄신, 토시투모맙(벡사®(Bexxar®)), 리톡시맙(리톡산, 맵테라(MabThera)), 이브리투모맙 티옥세탄(제발린), 바실리시맙, 다클리주맙(Zenapax), 젠투주맙(마일로타그(Mylotarg)), 알렘투주맙, CEA-스캔 Fab 단편, OC125 단클론 항체, ab75705, B72.3, 베바시주맙(아바스틴®), 아파티닙, 엑시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베로리무스, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 올라파립, 팔보시클립, 파조파닙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 레고라페닙, 록소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 반데타닙, 베무라페닙, 비스모데길, 바실리시맙, 이필리무맙, 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 람브롤리주맙, MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), MS BOO 1078C, BMS-935559 또는 MEDI4736, AMP-224이거나, 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0830] 일부 실시양태에서, 항체는 AB122, ADG116, ADU-1604, AGEN1181, AGEN1884, AK105, AMG 404, AMP-224, AMP-514(mEDI0680), 아테졸리주맙(TECENTRIQ, MPDL3280A, RG7446), 아벨루맙(BAVENCIO; MSB0010718C; M7824), 바실리시맙(SIMULECT), BCD-100, BCD-135, BCD-145, BGB-A333, BI 754091, BMS-936559(MDX-1105), BMS-986218, 카미단루맙 데시린, 캄렐리주맙(SHR1210), 칸투주맙 라브탄신, CBT-502(tQB-2450), 세미폴리맙(LIBTAYO); REGN2810), 세트렐리맙(hPAM4-Cide), 세톡시맙(엘비톡스(ERBITUX)), 클리바투주맙 테트락세탄, 코시렐리맙(CK-301), CS1001(WPB3155), CS1003, CX-188, 다클리주맙(Zinbryta, Zenapax), 데파톡시주맙 마포도틴, 도스탈리맙, 더발루맙(IMFINZI), F520, FAZ053, 푸톡시맙, 가티포투주맙, 게놀리주맙(APL-501; GB226; CBT-501), GLS-010, HLX10, HLX20, HX008, IBI308, 임가투주맙, 이놀리모맙, 이필리무맙(Yervoy), JTX-4014, KN035, 라프리톡시맙 엠탄신, LDP, LY3300054, LZM009, 마투주맙, MGA012(INCMGA0012), MK-1308, 모도톡시맙, MSB2311, 네시투무맙(포르트라자(PORTRAZZA)), 니모투주맙(테라심(THERACIM), 테라록(THERALOC)), 니볼루맙(Opdivo), NM-01, 파니투무맙(벡티빅스; ABX-EGF), PDR001, 펠브롤리주맙(Keytruda; 람브롤리주맙; MK-3475), 펠투모맙(테라진(THERAGYN)), PF-06801591, RA8, REGN2810, REGN3504, REGN4659, SCT-I10A, SG001, SHR-1316, 시브로투주맙, 신틸리맙(TYVYT), 스파르탈리주맙(PDR001), STI-003, STI-3031(IMC-001; STI-A1015), Sym021, TG-1501, 티슬레리주맙, 토무조톡시맙, 토리팔리맙, 트레펠리무맙(티실리무맙), TSR-042, 제노팍스, 잘루투무맙(HuMax-EGFR), ZKAB001(STI-A1014)이거나, 또는 이의 결합 단편이다.

[0831] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 EGFR에 결합한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 콘쥬게이트는 화학식 (X), 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료 및 EGFR에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, EGFR을 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘쥬게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 알라시주맙 페골, 세톡시맙, 데파톡시주맙 마포도틴, 푸톡시맙, 이크루쿠맙, 임가투주맙, 라프리톡시맙 엠탄신, 마투주

맵, 모도톡시맵, 네시투무맵, 니모투주맵, 파니투무맵, 라무시루맵, 토무조톡시맵, 잘루투무맵, 또는 이의 EGFR-결합 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료 및 세톡시맵 또는 세톡시맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료 및 EGFR에 결합하는 폴리펩티드 또는 작은 펩티드이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 및 EGFR에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 및 세톡시맵 또는 세톡시맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료 및 EGFR에 결합하는 폴리펩티드 또는 작은 펩티드이다.

[0832] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 CD25에 결합한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료와 CD25에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, CD25를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘주게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 바실리시맵, 카미단루맵 테시린, 다클리주맵, 이놀리모맵, RA8, STI-003, 제노팍스, 또는 이의 CD25 결합 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료와 바실리시맵 또는 바실리시맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료와 다클리주맵 또는 다클리주맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (X) 또는 화학식 (O)의 프탈로시아닌 염료와 IL-2 비차단 CD25 항체, 예컨대 W02018167104 및 W02019008386에 개시된 항체이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료와 CD25에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료와 바실리시맵 또는 바실리시맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료와 다클리주맵 또는 다클리주맵의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 콘주게이트는 화학식 (I)의 프탈로시아닌 염료와 W02018167104 및 W02019008386에 개시된 항체와 같은 IL-2 비-차단 CD25 항체이다.

[0833] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 PD-L1을 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)를 갖는다. 일부 양태에서, PD-L1을 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘주게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아테졸리주맵(MPDL3280A, Tecentriq), 아벨루맵(Bavencio), 더발루맵(MEDI4736, Imfinzi), LDP, NM-01, STI-3031, KN035, LY3300054, M7824(mSB0011359C), BMS-936559, MSB2311, BCD-135, BGB-A333, CBT-502, 코시벨리맵(CK-301), CS1001, FAZ053, MDX-1105, SHR-1316, TG-1501, ZKAB001, INBRX-105, MCLA-145, KN046, LY3415244, REGN3504, 및 HLX20을 포함한다. 예시적인 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(메디임문(Medimmune)) MPDL3280A(제넨테크(Genentech)), BMS-935559(브리스톨-마이어스 스텝(Bristol-Myers Squibb)) 및 MSB0010718C 및 상기 중 임의의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0834] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 항-PD1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 PD1을 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)를 갖는다. 일부 양태에서, PD1을 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘주게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 펌브롤리주맵(MK-3475, Keytruda), 니볼루맵(Opdivo), 세미플리맵(Libtayo), 토리팔리맵(JS001), HX008, SG001, GLS-010, 도스탈리맵(TSR-042), 티슬레리주맵(BGB-A317), 세트렐리맵(JNJ-63723283), 피딜리주맵(CT-011), 게놀리주맵(APL-501, GB226), BCD-100, 세미플리맵(REGN2810), F520, 신틸리맵(ABI308), GLS-010, CS1003, LZM009, 캄렐리주맵(SHR-1210), SCT-I10A, MGA012, AK105, PF-06801591, AMP-224, AB122, AMG 404, BI 754091, HLX10, JTX-4014, MEDI0680, Sym021, MGD019, MGD013, AK104, XmaB20717, RO7121661, CX-188, 및 스파르탈리주맵을 포함한다.

[0835] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 항-CTLA-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 CTLA-4를 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)를 갖는다. 일부 양태에서, CTLA-4를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘주게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 이필리루맵(Yervoy®), 트레멜리루맵(티실리루맵), AGEN1181, AGEN1884, ADU-1064, BCD-145, 및 BCD-217을 포함한다.

[0836] 일부 실시양태에서, 콘주게이트의 표적화 분자는 항-HER2 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 HER2를 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)를 갖는다. 일부 양태에서, HER2를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘주게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 CDC-022(HERtiCAD), CMAB302(시프터빈), DS-8201, 간코타맵, GB221, HD201, 헤르빅타, HLX02, HLX22, 마르케톡시맵, 퍼투주맵(Perjeta), PF-05280014(Trazimera), SB3, SIBP-01, 티미구투주맵, 트라스투주맵(Herceptin), 트라스투주맵 데록스테칸(ENHERTU), 트라스투주맵 엠탄신(Kadcyla), 트라스투

주맵-anns(Kanjinti), 트라스투주맵-dkst(Ogivri), 및 TX05를 포함한다.

- [0837] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 항-MUC1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 MUC1을 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)을 갖는다. 일부 양태에서, MUC1을 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘쥬게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 칸투주맵 라브탄신, 클리바투주맵 테트라세탄, 가티포투주맵, 및 켈투모맵을 포함한다.
- [0838] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 항-PSMA 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 PSMA를 표적으로 하거나 이에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)을 갖는다. 일부 양태에서, PSMA를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘쥬게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 카프로맵 펜테타이드를 포함한다.
- [0839] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 항-CEA 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 CEA를 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)을 갖는다. 일부 양태에서, CEA를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘쥬게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 알투모맵 펜테타이트, 아르시투모맵, 아르시투모맵 Fab 단편, 베실레소맵, 시비사타맵, F3, 및 라베투주맵을 포함한다. 일부 실시양태에서, EP1505076에 개시된 항체 단편 또는 EP1505076에 개시된 항체 단편의 항원 결합 도메인을 갖는 전장 항체와 같은 항체 또는 항체 단편에서 콘쥬게이트의 표적화 분자.
- [0840] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 항-FAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 FAP를 표적으로 하거나 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 프탈로시아닌 염료는 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)을 갖는다. 일부 양태에서, FAP를 표적으로 하거나 이에 결합하는 콘쥬게이트의 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시브로투주맵을 포함한다.
- [0841] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트의 표적화 분자는 본원에서 기술된 임의의 표적화 분자의 바이오시밀러, 상호교환 가능한 것 또는 바이오베터이다.
- [0842] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트는 표적화 분자당 약 1 내지 약 1000, 예컨대 약 1 내지 약 100, 약 1 내지 약 50, 또는 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 5의 염료 잔기 수를 함유한다. 일부 실시양태에서, 염료 분자 대 표적 분자의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1, 200:1, 250:1, 300:1, 350:1, 400:1, 450:1, 500:1, 550:1, 600:1, 650:1, 700:1, 750:1, 800:1, 850:1, 900:1, 950:1 또는 1000:1이거나, 또는 이러한 값 중 약 임의의 2개 값 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자는 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000개의 염료 분자를 함유할 수 있다.
- [0843] 일부 실시양태에서, 예컨대 표적화 분자가 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 폴리펩티드인 경우, 표적화 분자당 염료 분자의 수는 약 1 내지 5, 예컨대 약 1 내지 4, 예를 들어 약 1, 약 2, 또는 약 3일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 2:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 1:1 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 1.5:1 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 표적화 분자당 염료 잔기의 수는 약 3:1 내지 약 4:1이다.
- [0844] **C. 제제화 및 투여**
- [0845] 또한, 본원에서 제공된 임의의 콘쥬게이트를 함유하는 조성물, 예컨대 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트, 예컨대 표적화 분자 및 화학식 (X), 화학식 (O), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 프탈로시아닌 염료, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유한다. 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트를 함유하는 조성물은 제공된 실시양태 중 임의의 것에 따라, 예컨대 질환 또는 병태를 갖는 대상에게 투여하기 위한, 질환 또는 병태의 치료를 위한 치료 또는 요법에 사용된다. 대상에 투여될 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트의 투여량은 절대적인 제한을 받지 않으나, 조성물의 성질; 그의 활성 성분; 및 그의 원치 않는 부작용, 예컨대 약제에 대한 면역 반응, 치료 중인 대상, 및 치료 중인 병태의 유형 및 투여방식에 의존할

것이다. 일반적으로, 용량은 치료적 유효량, 예컨대 원하는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 양, 예를 들어 종양의 파괴 및/또는 무게와 같은 크기를 감소시키거나, 종양의 추가 성장을 약화시키거나, 또는 종양의 원치 않는 증상을 감소시키기에 효과적인 양일 것이다.

[0846] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트의 투여에 사용되는 조성물은 고려된 투여 유형에 적절한 종래의 약제학적 담체 및 부형제와 함께 약제의 유효량을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 콘쥬게이트의 멸균 수용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 장 투여를 위한 조성물은 임의로 완충제, 계면활성제, 텍소트로프제(thixotropic agent) 및 향료제를 포함할 수 있는 수용액 또는 현탁액 중에 유효량의 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트를 함유할 수 있다.

[0847] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트 또는 추가의 치료제와 조합된 콘쥬게이트는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 함유하는 것과 같이 약제학적으로 허용 가능한 완충제에서 제제화될 수 있다. 일반적으로, 약제학적으로 허용 가능한 완충제에 존재하는 것과 같은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클은 당업계에 공지된 임의의 것일 수 있다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19th Edition (1995)]은 하나 이상의 치료 화합물의 약제학적 전달에 적합한 조성물 및 제제를 기술한다. 동물 및 인간에서의 사용을 위해 일반적으로 인정된 약전에 따라 제조된 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 일반적으로 규제 기관 또는 기타 기관의 승인을 고려하여 제조된다.

[0848] 약제학적 조성물은 투여된 화합물과 함께 희석제, 애주버트, 부형제 또는 비히클과 같은 담체를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예가 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin]에 기술되어 있다. 이러한 조성물은 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 담체와 함께 일반적으로 정제된 형태로, 치료적 유효량의 화합물을 함유할 것이다. 이러한 약제학적 담체는 땅콩유, 대두유, 팥유 및 참깨유와 같은 식유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 포함하는 오일 및 물과 같은 멸균 액체일 수 있다. 약제학적 조성물이 정맥 내 투여될 경우, 물은 전형적인 담체이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액도 액체 담체로, 특히 주사액으로 또한 이용될 수 있다. 조성물은 활성 성분과 함께, 희석제 예컨대 락토오스, 수크로오스, 인산 이칼슘 또는 카르복시메틸셀룰로오스; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 탈크; 및 결합제 예컨대 전분, 천연 검, 예컨대 아카시아 검, 젤라틴, 글루코오스, 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 포비돈, 크로스포비돈 및 당업자에게 공지된 기타 이러한 결합제를 함유할 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화 나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물 및 에탄올을 포함한다. 원하는 경우, 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제, 예를 들어 아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨, 시클로텍스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 소듐 아세트산 나트륨, 트리에탄올아민 올레이트, 및 기타 이러한 약제를 함유할 수 있다.

[0849] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 액체 형태, 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액일 수 있다. 이러한 액체 제제는 현탁제(예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화 식물성 지방); 유화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예컨대, 아몬드유, 유성 에스테르 또는 분별 식물성 오일); 및 보존제(예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 통상적인 수단으로 제조될 수 있다. 일부 경우에, 약제학적 제제는 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 재구성하기 위해 동결 건조된 형태로 제시될 수 있다.

[0850] 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 완충제 또는 담체의 성질은, 이용되는 특정 투여 방식에 의존한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 물, 생리 식염수, 평형 염 용액(balanced salt solution), 수성 텍스트로오스, 또는 비히클로서 글리세롤과 같은 약제학적으로 및 생리학적으로 허용 가능한 유체를 포함하는 주사용 유체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 조성물의 경우, 예를 들어 분말, 환제, 정제 또는 캡슐 형태, 비독성 고형 담체는 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 생물학적 중성 담체 이외에, 일부 실시양태에서 투여될 약제학적 조성물은 소량의 무독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제 및 pH 완충제, 예를 들어 아세트산 나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트를 함유할 수 있다.

[0851] 화합물은 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기뿐만 아니라 경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 환제, 캡슐, 분말, 지속 방출 제제 또는 엘릭시르와 같은 적합한 약제학적 제제로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 화합물은 당업계에 공지된 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제제화된다(예컨대, 문헌[Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition, 1985, 126] 참조). 일반적으로, 제제화 방식

은 투여 경로의 기능이다.

- [0852] 조성물은 근육내, 정맥내, 피내, 병변내, 복강내 주사, 피하, 종양내, 경막외, 비강, 구강, 질, 직장, 국소, 국부, 귀, 흡입, 볼(예컨대, 설하) 및 경피 투여 또는 임의의 경로를 비롯하여 당업자에게 공지된 임의의 경로에 의한 투여를 위해 제제화될 수 있다. 다른 투여 방식도 또한 고려된다. 투여는 치료 부위에 따라 국부, 국소 또는 전신일 수 있다. 치료가 필요한 영역에 대한 국부 투여는, 예를 들어 이것으로 제한되는 것은 아니지만 예컨대, 주사, 카테터, 좌약 또는 이식에 의해 수술 후 상처 드레싱과 함께 국소 적용, 수술 중의 국부 주입에 의해 달성될 수 있다.
- [0853] 일반적으로 피하, 근육내, 종양내, 정맥내 또는 피내 주사로 특성화되는 비경구 투여가 본원에서 고려된다. 주사제는 통상적인 형태, 액체 용액 또는 현탁액으로서, 주사 전 액체의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 원하는 경우, 투여될 약제학적 조성물은 pH 완충제, 금속 이온 염 또는 기타 이러한 완충제와 같은 용매의 형태로 활성화제를 또한 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 기타 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 강화제 및 기타 이러한 약제, 예컨대 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 시클로덱스트린을 함유할 수 있다. 일정한 수준의 투여량이 유지되도록 지속 방출 또는 지속 방출 계(예컨대, 미국 특허 제3,710,795호 참조)의 이식 또한 본원에서 고려된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 이의 특정 성질뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상의 요구에 크게 의존한다.
- [0854] 주사제는 국부 및 전신 투여를 위해 설계된다. 비경구 투여를 위한 제제는 주사 준비가 된 멸균 용액, 피하 정제를 비롯한 사용 직전 용매와 조합될 준비가 된 동결 건조된 분말과 같은 멸균 건조 가용성 생성물, 주사 준비가 된 멸균 현탁액, 사용 직전 비히클과 조합될 준비가 된 멸균 건조 불용성 생성물 및 멸균 에멀전을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다. 정맥내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 및 글루코오스, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이의 혼합물과 같은 증점제 및 가용화제를 함유하는 용액을 포함한다.
- [0855] 비경구 제제에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이팅제 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 물질을 포함한다. 수성 비히클의 예는 염화 나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로오스 주입, 멸균수 주사, 텍스트로오스 및 락트산 링거 주사를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물 기원의 고정유, 면실유, 옥수수유, 참깨유 및 땅콩유를 포함한다. 정균 또는 정진균 농도의 항미생물제가 페놀 또는 크레졸, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 염화 벤잘코늄 및 염화 벤제토늄을 포함하는 다용량 용기에 포장된 비경구 제제에 첨가될 수 있다. 등장제는 염화 나트륨 및 텍스트로오스를 포함한다. 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다.
- [0856] 정맥 내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 및 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이의 혼합물과 같은 증점제 및 가용화제를 함유하는 용액을 포함한다.
- [0857] 조성물은 단일 투여량 투여 또는 다중 투여량 투여를 위해 제제화될 수 있다. 약제는 직접 투여를 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 액체 또는 동결 건조된 제제로 제공될 수 있다. 조성물이 동결 건조된 형태로 제공되는 경우, 적절한 완충제, 예를 들어 멸균 식염 용액에 의해 사용 직전 재구성될 수 있다.
- [0858] 조성물은 또한 다른 생물학적 활성제와 함께 순차적으로, 간헐적으로 또는 동일한 조성물로 투여될 수 있다. 투여는 또한 펌프에 의한 것과 같은 장치 제어 방출 및 제어 방출 제제를 포함하는 제어 방출 계를 포함할 수 있다.
- [0859] 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 질환의 성질, 질환의 진행, 질환의 중증도 및 사용되는 특정 조성물과 같은 다양한 요인에 의존한다. 예를 들어, 조성물은 전신에, 예를 들어 정맥내 투여를 통해 투여된다. 피하 방법도 또한 이용될 수 있으나, 정맥 내 방법과 비교하여 동등한 생체이용률을 보장하기 위해 흡수 시간의 증가가 필요할 수 있다.
- [0860] 약제학적 조성물은 투여의 각 경로에 적합한 제형으로 제제화될 수 있다. 약제학적으로 및 치료적으로 활성인 화합물 및 이의 유도체는 전형적으로 단위 제형 또는 다중 제형으로 제제화되고 투여된다. 각각의 단위 용량은 필요한 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 소정량의 치료적으로 활성인 화합물을 함유한다. 단위 제형은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 적합한 양의 화합물 또는 이의 약제

학적으로 허용 가능한 유도체를 함유하는 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 오일 수 에멀전(oil water emulsion)을 포함한다. 단위 제형은 앰플 및 주사기 또는 개별 포장된 정제 또는 캡슐에 함유될 수 있다. 단위 제형은 분획 또는 이의 다중형태로 투여될 수 있다. 다중 제형은 분리된 단위 제형으로 투여되도록 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 제형이다. 다중 제형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐 병 또는 파인트 또는 갤런 병을 포함한다. 따라서, 다중 제형은 포장에서 분리되지 않는 다중 단위 제형이다. 일반적으로, 비독성 담체로 제조된 0.005% 내지 100% 범위의 밸런스로 활성 성분을 함유하는 제형 또는 조성물이 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 투여의 각 경로에 적합한 제형으로 제제화될 수 있다.

[0861] 약제학적 활성 화합물의 농도는, 주사로 원하는 약리학적 효과를 생성하는 유효량이 제공되도록 조정된다. 정확한 용량은 당업계에 공지된 바와 같이 환자 또는 동물의 나이, 체중 및 병태에 의존한다. 단위 용량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘이 있는 주사기로 포장된다. 약제학적 활성 화합물을 함유하는 액체 용액 또는 재구성된 분말 제제의 부피는 치료될 질환 및 포장을 위해 선택된 특정 제조 물품의 함수이다. 비경구 투여를 위한 모든 제제는 당업계에 공지되고 실행되는 바와 같이 멸균되어야 한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 용액, 에멀전 및 기타 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결 건조된 분말로서 제공될 수 있다. 이들은 또한 고체 또는 겔로 재구성되고 제제화될 수 있다. 동결 건조된 분말은 상기에 기재된 임의의 용액으로부터 제조될 수 있다.

[0862] 멸균, 동결 건조된 분말은 완충제 용액에서 프탈로시아닌 염료 표적화 분자 콘주게이트를 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 완충제 용액은 분말로부터 제조된, 분말 또는 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분의 안정성을 개선시키는 부형제를 함유할 수 있다.

[0863] 일부 실시양태에서, 용액의 후속 멸균 여과에 이어 당업자에게 공지된 표준 조건 하에서의 동결 건조로 원하는 제제를 제공한다. 간단히, 동결 건조된 분말은 부형제 예컨대 텍스트로오스, 소르비톨, 프룩토오스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코오스, 수크로오스 또는 기타 적합한 약제를 적합한 완충제, 예컨대 시트레이트, 인산 나트륨 또는 인산 칼륨 또는 당업자에게 공지된 기타 이러한 완충제에 용해시킴으로써 제조된다. 그 후, 선택된 효소를 생성된 혼합물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 생성된 혼합물을 멸균 여과하거나 처리하여 미립자를 제거하고 멸균을 보장하며, 동결 건조를 위해 바이알로 분배한다. 각각의 바이알은 화합물의 단일 투여량(1 mg - 1 g, 일반적으로 1 - 100 mg, 예컨대 1 - 5 mg) 또는 다중 투여량을 함유할 수 있다. 동결 건조된 분말은 약 4°C 내지 실온과 같은 적절한 조건하에서 보관될 수 있다. 완충제 용액과 이러한 동결 건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제제를 제공한다. 정확한 양은 치료되는 징후 및 선택된 화합물에 의존한다. 이러한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0864] 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 6 내지 10, 예컨대 약 6 내지 8, 약 6.9 내지 7.3, 예컨대 약 pH 7.1이다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 완충제의 pH는 적어도 또는 약 5, 적어도 또는 약 6, 적어도 또는 약 7, 적어도 또는 약 8, 적어도 또는 약 9 또는 적어도 또는 약 10이거나, 또는 7.1이다.

[0865] 조성물은 단일 투여량 투여 또는 다중 투여량 투여를 위해 제제화될 수 있다. 약제는 직접 투여를 위해 제제화될 수 있다.

[0866] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 제공된 콘주게이트의 직접 투여를 위해 약 0.01 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, 약 0.01mg 내지 약 100 mg, 약 0.01 mg 내지 약 50 mg, 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1 mg, 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg 및 약 1000 mg 내지 약 3000 mg의 범위의 양으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 부피는 0.5 mL 내지 1000 mL, 예컨대 0.5 mL 내지 100 mL, 0.5 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 500 mL, 1 mL 내지 10 mL, 예컨대 적어도 또는 약 적어도 또는 약 0.5 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL, 10 mL, 15 mL, 20 mL, 30 mL, 40 mL, 50 mL 이상일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 100 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 400 mg 양의 단일 투여량 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg 양의 단일 투여량 투여를 위해

제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 부피는 약 10 mL 내지 약 1000 mL 또는 약 50 mL 내지 약 500 mL이거나; 또는 조성물의 부피는 적어도 또는 약 10 mL, 20 mL, 30 mL, 40 mL, 50 mL, 75 mL, 100 mL, 150 mL, 200 mL, 250 mL, 300 mL, 400 mL, 500 mL 또는 1000 mL이다.

[0867] 일부 실시양태에서, 제제의 전체 바이알 내용물은 투여를 위해 회수될 수 있거나, 다중 투여를 위해 복수의 투여량으로 분할될 수 있다. 투여를 위해 약물의 양을 회수할 때, 제제는 물, 식염수(예컨대, 0.9 %) 또는 기타 생리학적인 용액에서 회수되는 것과 같이, 원할 경우 더 회수될 수 있다.

[0868] 일부 실시양태에서, 제공된 실시양태에 따라 제공된 콘주게이트와 조합하여 사용하기 위한 추가 치료제, 예컨대 면역조절제 또는 항암제를 함유하는 조성물이 또한 제공된다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 상기 기술된 바와 같은 공지된 또는 표준 제제화 지침에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역조절제, 항암제 및/또는 제공된 콘주게이트는 별도의 조성물로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 면역 조절제는 제공된 콘주게이트와 별도의 조성물로 제공되고, 2개의 조성물은 별도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 제공된 콘주게이트와 별도의 조성물로 제공되고, 2개의 조성물은 별도로 투여된다. 조성물은 비경구 전달(즉 전신 전달)을 위해 제제화될 수 있다. 예를 들어, 조성물 또는 조성물의 조합은 피하 전달 또는 정맥 내 전달을 위해 제제화된다. 약제, 예컨대 제공된 콘주게이트 및 면역 조절제 및/또는 항암제는 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다.

[0869] 제공된 콘주게이트를 포함하는 조성물은 예를 들어, 수술을 통해 이전에 제거된 종양이 있었거나, 예를 들어 암과 같은 종양이 있는 대상에게 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 국부적으로 또는 전신 투여될 수 있다. 구체적인 예가 제공되지만, 당업자는 개시된 약제의 대안적인 투여 방법이 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 방법은 치료가 필요한 대상에게 수 시간 내지 수 일의 기간에 걸쳐 연속 주입을 제공하는 예를 들어, 카테터 또는 이식형 펌프의 사용을 포함할 수 있다.

[0870] 일부 실시양태에서, 제공된 콘주게이트는 종양내와 같이 종양으로 직접 주사 또는 주입을 포함하는 비경구 수단에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 콘주게이트는 종양에 약제를 적용함으로써, 예를 들어 콘주게이트를 함유하는 용액에 종양을 담금으로써 또는 종양에 약제를 부음으로써 종양에 투여된다.

[0871] 추가적으로 또는 대안적으로, 콘주게이트는 암과 같은 종양이 있는 대상에게 전신으로, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 복강내, 피하 또는 경구로 투여할 수 있다.

[0872] 일부 실시양태에서, 콘주게이트는 예를 들어 대상으로부터 세포를 수득하고, 조명과 함께 콘주게이트로 이러한 세포를 처리하고, 처리된 세포를 동일한 대상 또는 상이한 대상에게 투여함으로써 생체의 투여될 수 있다.

[0873] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 0.5 내지 약 1000, 예컨대 약 0.5 내지 약 100, 약 0.5 내지 약 50, 약 0.5 내지 약 25, 약 0.5 내지 약 10, 약 0.5 내지 약 5인 표적화 분자(예컨대, DAR)당 염료 잔기의 평균 수를 함유한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자에 대한 염료 분자의 평균 비는 0.5 초과 또는 약 0.5 초과, 예컨대 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자에 대한 염료 분자의 비는 약 0.5:1, 0.7:1, 0.8:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1, 200:1, 250:1, 300:1, 350:1, 400:1, 450:1, 500:1, 550:1, 600:1, 650:1, 700:1, 750:1, 800:1, 850:1, 900:1, 950:1 또는 1000:1이거나, 또는 이러한 값 중 약 임의의 2개 값 사이에 있다.

[0874] 일부 실시양태에서, 예컨대 표적화 분자가 항체, 항원 결합 단편 또는 나노바디와 같은 폴리펩티드인 경우, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 분자의 평균 수는 약 0.5 내지 5, 예컨대 약 0.5 내지 4, 예를 들어 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 2, 또는 약 3일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 2:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 1:1 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 1.5:1 내지 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 3:1 내지 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 표적화 분자당 염료 잔기의 평균 수는 약 0.5:1 내지 약 1:1이다.

[0875] **D. 콘주게이트와 함께 사용하기 위한 장치 및 조명 방법**

[0876] 일부 양태에서, 제공된 실시양태와 함께 사용될 수 있는 장치는 본원에서 기술된 화학식 (X), 화학 (O), 화학식

(I) 또는 화학식 (II)의 프탈로시아닌 염료 콘쥬게이트 및 표적화 분자와 같은 염료 콘쥬게이트 조성물과 함께 사용하기에 적합한 광의 파장(또는 파장들)에서 조명(일부 경우, 조사라고도 지칭함)을 제공하는 광 확산 장치를 포함한다. 조명 장치는 광원(예를 들어, 레이저) 및 관심 영역으로 광을 전달하는 수단(예를 들어, 대상의 단리된 영역 또는 단리된 병변 또는 종양을 조명하기 위한 하나 이상의 섬유)을 포함할 수 있다. 예시적인 조명 장치는 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제10,295,719호; 미국 특허 제 10,527,771호; 및 미국 특허 제 10,416,366호에 기술되어 있다. 이러한 장치는 레이저에 작동 가능하게 연결된 비원형 코어 광섬유를 함유하는 광 확산 장치를 사용하여 대상의 표적 영역에 광을 전달한다. 일부 실시양태에서, 코어 광섬유는 원형이고 광 확산 장치와 인터페이싱하기 전에 감겨지거나 구부러진다. 특정 양태에서, 장치는 조명된 영역에 균일한 광을 전달하기 위해 "탑 햇" 코어 방사 조도 분포를 전달한다. 광 확산 장치는 예를 들어 종양 내 또는 조직 내 조사용으로 사용하기 위한 원통형 확산기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 광 확산 장치는 렌즈가 있는 정면 확산기이며, 여기서 조명은 광섬유의 단부(end)에서 정면 확산기의 렌즈를 통해 투영된다. 투영된 광은 콜리메이트되거나 분산되는 광의 빔일 수 있다.

[0877] 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근과 같은 표적 영역은 약 400 nm 내지 약 900 nm, 예컨대 약 500 nm 내지 약 900 nm, 약 600 nm 내지 약 850 nm, 약 600 nm 내지 약 740 nm, 예컨대 약 660 nm 내지 약 740 nm, 약 660 nm 내지 약 710 nm, 약 660 nm 내지 약 700 nm, 약 660 nm 내지 약 685, 약 665 nm 내지 약 680, 약 670 nm 내지 약 685, 약 670nm 내지 약 690 nm, 약 670 nm 내지 약 680, 약 680 nm 내지 약 740 nm, 또는 약 690 nm 내지 약 710 nm 범위 내의 파장의 광으로 조명된다. 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역은 약 600 nm 내지 약 850 nm, 예컨대 약 660 nm 내지 약 740 nm 파장의 광으로 조명된다. 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역은 적어도 또는 약 600 nm, 620 nm, 640 nm, 660 nm, 680 nm, 700 nm, 720 nm 또는 740 nm, 예컨대 약 670 $\pm$ 50 nm, 또는 약 670 $\pm$ 40 nm, 예를 들어 약 670 nm 또는 약 670 nm 파장의 광으로 조명된다. 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역은 약 685 nm 또는 680 nm미만의 파장의 광으로 조명된다.

[0878] 본원에 제공된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 조명은 약 0.5 cm 내지 약 10 cm의 확산기 길이를 포함하며 약 1.8 $\pm$ 0.2 cm 이격된 원통형 확산 섬유를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 광 조명 선량은 약 20 J/cm 섬유 길이 내지 약 500 J/cm 섬유 길이이다. 일부 실시양태에서, 종양은 약 10 mm 깊이보다 크거나 또는 피하 종양이다.

[0879] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 약 0.5 cm 내지 약 10 cm의 확산기 길이를 포함하고 약 1.8 $\pm$ 0.2cm 이격된 원통형 확산 섬유를 사용하여 약 100 J/cm 섬유 길이의 광선량으로 또는 약 400 mW/cm 플루언스 비율로 대상의 간질 종양인 표적 영역을 조명하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 약 10 mm 깊이보다 큰 종양이거나 피하 종양이다. 일부 실시양태에서, 원통형 확산 섬유는 약 1.8 $\pm$ 0.2 cm 간격으로 종양에 위치한 카테터에 배치된다. 일부 실시양태에서, 카테터는 광학적으로 투명하다.

[0880] 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역은 적어도 또는 약 1 J/cm², 예컨대 적어도 또는 약 10 J/cm², 적어도 또는 약 30 J/cm², 적어도 또는 약 50 J/cm², 적어도 또는 약 75 J/cm², 적어도 또는 약 100 J/cm², 적어도 또는 약 150 J/cm², 또는 적어도 또는 약 500 J/cm²의 광 선량으로 조명된다. 일부 실시양태에서, 조명의 선량은 약 1 내지 약 J/cm², 약 1 내지 약 500 J/cm², 약 5 내지 약 200 J/cm², 약 10 내지 약 100 J/cm², 약 10 내지 약 50 J/cm², 약 30 내지 약 200 J/cm², 약 30 내지 약 150 J/cm², 또는 약 30 J/cm² 내지 약 100 J/cm²이다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 적어도 또는 약 2 J/cm², 5 J/cm², 10 J/cm², 25 J/cm², 50 J/cm², 75 J/cm², 100 J/cm², 150 J/cm², 200 J/cm² 300 J/cm², 400 J/cm² 또는 500 J/cm²의 선량으로 조명된다.

[0881] 일부 실시양태에서, 표적 영역은 표재성 종양(superficial tumor)인 종양이다. 일부 실시양태에서, 종양은 두께가 10 mm 미만이다. 일부 실시양태에서, 조명은 표면 조명을 위한 마이크로렌즈 팁 섬유를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 광 조명 선량은 약 5 J/cm² 내지 약 200 J/cm²이다.

[0882] 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역은 적어도 또는 약 1 J/cm 섬유 길이, 예컨대 적어도 또는 약 10 J/cm 섬유 길이, 적어도 또는 약 50 J/cm 섬유 길이,

적어도 또는 약 100 J/cm² 흡유 길이, 적어도 또는 약 250 J/cm² 흡유 길이, 또는 적어도 또는 약 500 J/cm² 흡유 길이의 선량으로 조명된다. 일부 실시양태에서, 조명의 선량은 약 1 내지 약 1000 J/cm² 흡유 길이, 약 1 내지 약 500 J/cm² 흡유 길이, 약 2 내지 약 500 J/cm² 흡유 길이, 약 50 내지 약 300 J/cm² 흡유 길이, 약 10 내지 약 100 J/cm² 흡유 길이, 또는 약 10 내지 약 50 J/cm² 흡유 길이이다. 일부 실시양태에서, 중앙, 중앙의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 중앙 미세환경과 같은 표적 영역은 적어도 또는 약 2 J/cm² 흡유 길이, 5 J/cm² 흡유 길이, 10 J/cm² 흡유 길이, 25 J/cm² 흡유 길이, 50 J/cm² 흡유 길이, 75 J/cm² 흡유 길이, 100 J/cm² 흡유 길이, 150 J/cm² 흡유 길이, 200 J/cm² 흡유 길이, 250 J/cm² 흡유 길이, 300 J/cm² 흡유 길이, 400 J/cm² 흡유 길이 또는 500 J/cm² 흡유 길이의 선량으로 조명된다.

[0883] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 약 5 J/cm² 내지 약 200 J/cm²의 광 선량으로 표면 조명을 위한 마이크로렌즈 팁 흡유를 사용하여 대상의 표재성 종양인 표적 영역을 조명하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 광 조명 선량은 약 50 J/cm²이다.

[0884] 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 표적화 분자 콘쥬게이트를 포함하는 조성물의 투여 후 조명의 선량은 약 600-800 nm의 파장에서 적어도 또는 약 1 J/cm² 또는 적어도 또는 약 1 J/cm²의 흡유 길이, 예를 들어 약 620-720 nm의 파장에서 적어도 또는 약 1 J/cm² 또는 적어도 또는 약 1 J/cm²의 흡유 길이, 약 620-720 nm의 파장에서 적어도 또는 약 10 J/cm² 또는 적어도 또는 약 10 J/cm²의 흡유길이, 약 620-720nm의 파장에서 적어도 또는 약 50 J/cm² 또는 적어도 또는 약 50 J/cm²의 흡유 길이, 또는 약 620-720 nm의 파장에서 적어도 또는 약 100 J/cm² 또는 적어도 또는 약 100 J/cm²의 흡유 길이이다. 일부 실시양태에서, 파장은 640-700 nm이다. 일부 실시양태에서, 프탈로시아닌 염료 표적화 분자 콘쥬게이트를 포함하는 조성물의 투여 후 조명의 선량은 약 670 nm의 파장에서 적어도 또는 약 1.0 J/cm² 또는 적어도 또는 약 1 J/cm²의 흡유 길이, 예를 들어, 약 670 nm의 파장에서 적어도 또는 약 10 J/cm² 또는 적어도 또는 약 10 J/cm²의 흡유 길이, 약 670 nm의 파장에서 적어도 또는 약 50 J/cm² 또는 적어도 또는 약 50 J/cm²의 흡유 길이, 또는 약 670 nm의 파장에서 적어도 또는 약 100 J/cm² 또는 적어도 또는 약 100 J/cm²의 흡유 길이, 예를 들어 약 670 nm의 파장에서 1.0 내지 500 J/cm² 또는 1.0 내지 500 J/cm²의 흡유 길이이다. 본원에 제공된 콘쥬게이트 또는 조성물의 투여 후 예시적인 조명은 적어도 또는 약 1 J/cm² 또는 적어도 또는 약 1 J/cm²의 흡유 길이의 선량으로 약 620 nm 내지 약 720 nm의 파장에서 표적 영역을 조명하는 것을 포함한다.

[0885] 일부 실시양태에서, 조명은 약 580 nm 내지 약 830 nm의 파장 및 약 25 J/cm² 내지 약 400 J/cm²의 선량 또는 2 J/cm² 흡유 길이 내지 약 500 J/cm² 흡유 길이에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 670 ± 40 nm의 파장에서 조명된다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 약 50 J/cm²의 선량 또는 약 100 J/cm²의 흡유 길이에서 조명된다.

[0886] 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트를 함유하는 세포와 같은 콘쥬게이트에 약 5초 내지 약 5분 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저가 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 또는 55초 동안, 또는 임의의 이러한 2개의 값 사이의 범위 내에서 적용되어 콘쥬게이트의 염료 분자(들)을 활성화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저가 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5분 이상 동안 또는 임의의 이러한 2개의 값 사이의 범위 내에서 적용된다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저가 적용되는 시간의 길이는 예를 들어 광 또는 레이저의 에너지, 예컨대 와트 수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 더 낮은 와트 수의 광 또는 레이저가 더 오랜 기간 동안 적용될 수 있다.

[0887] 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트 투여 후 약 30분 내지 약 96시간 동안 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트 투여 후 약 30, 35, 40, 45, 50 또는 55분에, 또는 임의의 이러한 2개의 값 사이의 범위 내에서 적용된다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트 투여 후 약 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 30시간에 적용되거나 또는 약 임의의 이러한 2개의 값 사이의 범위 내에서 예컨대, 약 20시간 내지 약 28시간, 또는 약 24시간 ± 4시간 사이에서 투여된다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트 투여 후 약 1 내지 24시간, 예컨대 약 1 내지 약 12시간, 약 12 내지 약 24시간, 약 6 내지 약 12시간 적용되거나, 또는 약 24시간 이상에서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘쥬게이트 투여 후 약

36, 48, 72, 또는 96시간에 적용된다. 일부 실시양태에서, 광 또는 레이저는 콘주게이트 투여 후 약 24시간 ± 4시간에 적용된다.

[0888] 일부 실시양태에서, 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근, 또는 종양 미세환경과 같은 표적 영역, 또는 대상은 1회 이상 조명될 수 있다. 따라서, 조명은 하루에 완료될 수 있거나, 또는 동일하거나 상이한 선량으로 수 일에 예컨대 적어도 또는 약 2회의 상이한 시간, 3회의 상이한 시간, 4회의 상이한 시간, 5회의 상이한 시간 또는 10회의 상이한 시간 조명이 반복적으로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 반복된 조명은 동일한 일자, 연속 일자, 또는 1-3 일마다, 3-7 일마다, 1-2 주마다, 2-4 주마다, 1-2 개월마다 또는 훨씬 더 긴 간격으로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회의 별도의 투여와 같은, 적어도 2회, 적어도 3회, 또는 적어도 4회의 조명과 같은 다중 조명이 수행된다.

[0889] 일부 실시양태에서, 조명의 선량 또는 조명 방법은 종양, 종양의 부근, 림프절, 림프절의 부근과 같은 표적 영역의 유형 또는 모폴러지에 따라 상이하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조명은 공개된 출원 W02018/080952 및 US20180239074에 기술된 것과 같은 "타입 핫" 방사 조도 분포 프로파일을 갖는 장치를 이용한다.

[0890] 본원에 제공된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 조명은 콘주게이트의 투여 후에 부여된다. 일부 실시양태에서, 조명은 프탈로시아닌 염료 표적화 분자 콘주게이트를 투여한 후 약 30분 내지 96시간 사이, 예컨대 콘주게이트 투여 후 30분 내지 48시간, 30분 내지 24시간 또는 12시간 내지 48시간, 예컨대 일반적으로 적어도 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간 또는 그 이상에서 수행되거나 영향을 받는다. 일부 실시양태에서, 조명은 콘주게이트 투여 후 약 24시간 내에 또는 콘주게이트 투여 후 24시간 ± 4시간 내에, 또는 콘주게이트 투여 후 약 20, 21, 22, 23, 24, 24, 26, 27, 또는 28시간 내에 수행된다.

[0891] E. 조합 요법

[0892] 일부 실시양태에서, 조합 요법 및 조합 요법에 따라 사용하기 위한 조합과 같은 조합을 포함하는 방법 및 용도가 또한 제공된다. 일부 양태에서, 조합은 본원에서 제공된 콘주게이트 및 면역조절제 또는 항암제와 같은 추가 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 조합 요법에서 콘주게이트를 위해 사용된 표적화 분자는 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료에 결합된 표적 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일부 양태에서, 조합 요법은 콘주게이트 및 추가 치료제, 예컨대 면역조절제, 면역 체크포인트 억제제, 및 항암제, 억제 세포에 대해 작용하는 치료제, 또는 이의 조합의 투여를 포함한다. 이러한 방법에서, 원발성 종양, 새로 발생하는 종양, 침습성 종양 세포, 및 전이성 종양 세포는 면역조절제, 면역 체크포인트 억제제, 치료제 또는 항암제와 같은 추가 치료제를 사용한 치료에 대해 감작될 수 있다. 이러한 방법에서, 원발성 종양, 새로 발생하는 종양, 침습성 종양 세포, 및 전이성 종양 세포의 성장은 억제, 감소 또는 제거될 수 있고/있거나 하나 이상의 종양의 부피는 감소된다.

[0893] 이러한 조합 치료의 결과로서 민감도의 증가는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 종양 성장 억제의 감소, 종양 세포 침습 및/또는 전이의 감소, 종양 세포 사멸의 증가, 전진 면역 반응의 증가, 새로운 T 세포 프라이밍의 증가, 종양 내 CD8⁺ T 세포의 다양성 증가, 종양 내 CD8⁺ T 효과기 세포의 수 및/또는 활성 증가, 종양 내 조절 T 세포의 수 및/또는 활성 감소, 종양 내 골수 유래 억제 세포의 수 및/또는 활성 감소, 종양 내 종양 연관 섬유모세포 또는 암 연관 섬유모세포(CAF: cancer associated fibroblast)의 수 및/또는 활성 감소, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0894] 일부 실시양태에서 추가 치료제는 항암제이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 화학요법제, 항체 치료제 및/또는 방사선요법제 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 체크포인트 억제제, 면역 애주버트, 억제 세포에 대해 작용하는 치료제, 화학요법제, 방사선, 및 종양 세포에 결합하는 항암 표적화 분자를 포함하는 생물학적 제제로부터 선택된 항암제이다.

[0895] 일부 양태에서, 추가 치료제는 면역 체크포인트 억제제와 같은 면역조절제(면역 조절성제로도 지칭됨)이다. 일부 양태에서, 이러한 조합은 종양, 병변 또는 암의 치료에 이용된다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 제공된 콘주게이트의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 면역 체크포인트 억제제와 같은 면역조절제의 투여를 포함한다.

[0896] 일부 실시양태에서, 본원에서 이러한 조합 요법에 사용되는 면역조절제와 같은 추가 치료제는 애주버트, 면역 체크포인트 억제제, 사이토카인 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 조합에 사용하기 위한 사이토카인은

예를 들어 알데스류킨(프로류킨(PROLEUKIN)), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b(인트론 A), 페그인터페론 알파-2b(실라트론(SYLATRON)/PEG-인트론), IL-15, IL-18, 또는 IFNAR1/2 경로, IL-2/IL-2R 경로를 표적으로 하는 사이토카인을 포함할 수 있다. 조합에 사용하기 위한 애주번트는 예를 들어 폴리 ICLC(힐토놀(HILTONOL)/이미퀴모드(Imiquimod)), 4-1BB(CD137; TNFRS9), OX40(CD134) OX40-리간드(OX40L), 톨 유사 수용체 2 아고니스트 SUP3, 톨 유사 수용체 TLR3 및 TLR4 아고니스트 및 톨 유사 수용체 7(TLR7) 경로를 표적으로 하는 애주번트, TNFR 및 TNF 수퍼패밀리의 기타 구성원, 기타 TLR2 아고니스트, TLR3 아고니스트 및 TLR4 아고니스트일 수 있다.

[0897] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 PD-1 활성을 억제하는 소분자, 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 PD-1 억제제인 면역 체크포인트 억제제이다. PD-1을 표적으로 하는 예시적인 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 AB122, AK104, AK105, AMG 404, AMP-224, AMP-514(MEDI0680), BCD-100, BCD-217, BI 754091, 캄렐리주맵(SHR1210), 세미플리맵(Libtayo; REGN2810), 세트렐리맵(JNJ-63723283), CS1003, CX-188, 도스탈리맵(TSR-042), F520, 게놀림주맵(APL-501; GB226, CBT-501), GLS-010, HLX10, HX008, HX009, IBI308, JTX-4014, LZM009, MGA012(INCMGA0012), MGD013, MGD019, 니볼루맵(Opdivo, BMS-936558), PDR001, 캄브롤리주맵(Keytruda, 람브롤리주맵, MK-3475), PF-06801591, 피딜리주맵(CT-011), REGN2810, R07121661, SCT-110A, SG001, 신틸리맵(TYVYT, IBI308), 스파르탈리주맵(PDR001), Sym021, 티슬레리주맵(BGB-A317), 토리팔리맵(JS001), TSR-042(ANB011), 및 XmAb20717을 포함한다.

[0898] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 PD-L1 활성을 억제하는 소분자, 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 PD-L1 억제제인 면역 체크포인트 억제제이다. PD-L1을 표적으로 하는 예시적인 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아테졸리주맵(Tecentriq, MPDL3280A, RG7446), 아벨루맵(Bavencio, MSB0010718C; M7824), BCD-135, BGB-A333, BMS-936559(MDX-1105), CBT-502(TQB-2450), 코시벨리맵(CK-301), CS1001(WPB3155), 더발루맵(Imfinzi; MEDI4736), FAZ053, HLX20, INBRX-105, KN035, KN046, LDP, LY3300054, LY3415244, MCLA-145, MSB2311, NM-01, REGN3504, SHR-1316(HTI-1088), STI-3031(IMC-001; STI-A1015), TG-1501, 및 ZKAB001(STI-A1014)을 포함한다.

[0899] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 CTLA-4 활성을 억제하는 소분자, 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 CTLA-4 억제제인 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 임의의 실시양태에서, CTLA-4를 표적으로 하는 항체는 ADG116, ADU-1604, AGEN1181, AGEN1884, AK104, ATOR-1015, BCD-145, BCD-217, BMS-986218, 이필리무맵(Yervoy), KN046, MGD019, MK-1308, REGN4659, 트레멜리무맵(티실리무맵, CP-675,206), XmAb20717, 및 XmAb22841로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0900] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 CD25 활성을 억제하는 소분자, 항체 또는 항원 결합 단편과 같은 CD25 억제제이다. 일부 임의의 실시양태에서, 항-CD25 항체는 바실리시맵(SIMULECT), 카미단루맵 테시린, 다클리주맵(Zinbryta; Zenapax), 이놀리모맵, RA8, STI-003, 및 제노팍스로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0901] 체크포인트 억제제, 애주번트 또는 사이토카인과 같은 추가 치료제의 투여는 제공된 콘쥬게이트의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 방법은 면역 체크포인트 억제제의 1회 이상의 용량을 투여하는 단계, 콘쥬게이트를 투여하는 단계, 및 콘쥬게이트 투여 후 표적 영역을 적절한 파장의 광으로 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 먼저 콘쥬게이트를 투여하는 단계, 및 콘쥬게이트 투여 후 표적 영역을 조명하는 단계, 및 그 후 콘쥬게이트의 투여에 후속하여 또는 조명 단계에 후속하여 면역 체크포인트 억제제와 같은 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 또한 콘쥬게이트의 투여와 동시에 면역 체크포인트 억제제와 같은 추가 치료제를 투여한 후 표적 영역을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제, 애주번트 또는 사이토카인과 같은 추가 치료제는 제공된 콘쥬게이트가 투여되기 전에 1회 이상 투여되고, 이어서 표적 영역을 조명한 후, 추가 치료제(동일하거나 상이한 추가 치료제)를 1회 이상 추가 투여한다.

[0902] F. 기타 용도

[0903] 또한, 본원에서 제공된 콘쥬게이트에 대한 기타 방법 및 용도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 진단, 모니터링, 또는 연구, 예컨대 실험실 연구와 연관된 목적을 위해 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 관심의 표적 분자 또는 상호작용을 시각화하거나 검출하기 위해 사용된다. 이러한 적용에는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 영상화, DNA 시퀀싱, DNA 마이크로어레이, 면역블롯팅(예컨대, 웨스턴 블롯팅), 유세포 분석, 단백질 마이크로어레이 및 FRET(fluorescence resonance imaging transfer)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 효소 활성의 검출, 고처리량 적용예에서의 스크리닝, 단백질 상

호작용(예컨대, 리간드-수용체 상호작용)의 검출, 및 핵산 하이브리드화에 사용된다.

[0904] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 장기 단층 촬영 영상화, 장기 기능 모니터링, 관상동맥 조영술(coronary angiography), 형광 내시경 검사(fluorescence endoscopy), 종양 영상화, 레이저 유도 수술, 광 음향 및 초음파 형광법, 및 기타 유사한 방법을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 다양한 생물 의학적 적용에 있어 세포, 조직 또는 장기의 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외 영상화제(imaging agent)로 사용된다.

[0905] 일부 실시양태에서, 콘쥬게이트는 생체 내 시각화 또는 검출을 위해 대상에게 투여된다. 이러한 실시양태에서, 조성물은 종양, 조직 또는 장기의 원하는 광학 영상을 달성하기에 효과적인 용량으로 투여된다. 이러한 용량은 이용된 특정 염료 화합물 또는 콘쥬게이트, 영상화 절차가 적용되는 종양, 조직 또는 장기, 사용되는 영상화 장비, 및 기타 요인에 의존하여 광범위하게 변할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 질환 또는 병태의 시각화에 사용된다. 이러한 시각화를 위한 장비는 직접 현미경 영상화, 내시경 시각화, 또는 2D 또는 3D 영상 재구성과 같은 시각화할 질환 또는 병태에 적절한 것으로 선택된다. 제공된 콘쥬게이트를 사용하여 시각화할 수 있는 예시적인 질환 또는 병태는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 안구 질환 또는 병태, 피부 질환 또는 병태; 죽상경화판(atherosclerotic plaque) 또는 기타 혈관 이상과 같은 혈관 장애; 위장, 구강, 기관지, 자궁 경부(cervical) 및 비뇨기 질환 및 종양; 및 유방 또는 뇌 종양과 같은 기타 종양을 포함한다.

[0906] 일부 양태에서, 제공된 콘쥬게이트는 시험관 내 또는 생체 외에서 포르말린 고정된 세포 또는 조직의 면역형광, 또는 생세포 영상화에 의한 시각화에 사용된다.

[0907] G. 정의

[0908] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 기술 및 과학 용어 또는 전문 용어는 특허 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에서 정의되며, 본원에서의 이러한 정의의 포함은 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내는 것으로 반드시 해석될 필요는 없다.

[0909] 본원에서 사용된 바와 같이 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, "a" 또는 "an"은 "적어도 하나(at least one)" 또는 "하나 이상(one or more)"을 의미한다. 본원에서 기술된 양태 및 변형은 양태 및 변형으로 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0910] 본 개시내용을 통해, 특허 청구된 주제의 다양한 양태가 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 기술은 단지 편의 및 간결성을 위한 것이며 특허 청구된 주제의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 범위의 기술은 모든 가능한 하위 범위 및 해당 범위 내의 개별 값을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한 내지 하한 사이의 각각의 개재 값은 상기 언급된 범위에서 임의의 다른 언급되거나 개재 값이 특허 청구된 주제 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계에 따라 특허 청구된 주제 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중의 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 이러한 포함된 한계 중의 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 특허 청구된 주제에 포함된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0911] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "약"은 본 기술 분야의 당업자에게 용이하게 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 상기 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함(및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0912] 본원에서 사용된 바와 같이, "콘쥬게이트"는 화학적 콘쥬게이션 및 임의의 다른 방법에 의해 제조된, 본원에 기술된 광활성화 가능한 염료, 특히 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 프탈로시아닌 염료에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 표적화 분자를 지칭한다. 예를 들어, 콘쥬게이트는 세포 표면 단백질에 결합하거나 표적으로 하는 폴리펩티드와 같은 하나 이상의 표적화 분자에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 본원에서 제공된 프탈로시아닌 염료를 지칭할 수 있다. 표적화 분자는 예를 들어, 단백질, 당단백질, 항체, 항체 단편, 어피타, 항원, 항원 결합 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 조직 귀소 펩티드, 소분자, 고분자 합성 분자, 고분자 나노입자, 리포솜, 효소 기질, 호르몬, 신경전달물질, 세포 대사산물, 바이러스 입자, 바이러스 캡시드, 바이러스 나노입자, 세균 입자, 마커, 세포, 합텐, 아비딘, 스트렙타아비딘, 단량체 스트렙타아비딘, 비오틴, 탄수화물, 올리고당, 다당류, 핵산, 테옥시 핵산, DNA 단편, RNA 단편, 압타머, 뉴클레오타이드 트리포스페이트, 아시클로

터미네이터 트리포스페이트, PNA, 또는 화학적 모이어티일 수 있다.

- [0913] 본원에서 사용된 바와 같이 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 상호교환적으로 사용된다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티를 포함할 수 있거나(예컨대, 글리코실화될 수 있는 등), 또는 달리 가공되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 세포에 의해 생성된 완전한 단백질 사슬(신호 서열이 있거나 없는)일 수 있거나 이의 단백질 부분일 수 있음을 이해할 것이다. 단백질은 때때로 예를 들어 비공유적으로 또는 공유적으로 결합된, 예컨대, 하나 이상의 디설피드 결합에 의해 연결되거나 일부 다른 수단에 의해 회합된 하나 초과 단백질 사슬을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예컨대, 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 이의 특징 부분이다.
- [0914] 본원에서 사용된 바와 같이 "항체"는 종양 특이적 단백질과 같은 항원의 에피토프를 특이적으로 인식하고 결합하는 적어도 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 항체는 가변 중쇄(V_H) 영역 및 가변 경쇄(V_L) 영역으로 명명되는 각각이 가변 영역을 갖는 중쇄 및 경쇄로 구성된다. V_H 영역 및 V_L 영역은 함께 항체에 의해 인식되는 항원 결합을 담당한다. 용어 "항체"는 또한 항원 결합을 나타내는 온전한 항체 및 항원 결합 항체 단편, 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, $F(ab)'_2$ 단편, Fab'-SH 단편, 단쇄 Fv 단백질("scFv"), 단일 도메인 항체(sdAb), 예컨대 중쇄 가변 영역 단독(V_{HH}) 단일 도메인 항체, scFv 단편, 및 디설피드 안정화 Fv 단백질("dsFv"); 디아바디; 선형 항체; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다. 항체 단편으로부터 형성된 다른 항체 단편 또는 다중 특이적 항체는 다가 scFv, 이중특이적 scFv 또는 scFv-CH3 이량체를 포함한다. scFv 단백질은 면역글로불린의 경쇄 가변영역과 면역글로불린의 중쇄 가변영역이 링커에 의해 결합된 융합 단백질이며, 한편 dsFv에서는 사슬이 돌연변이되어 사슬의 회합을 안정화하는 디설피드 결합이 도입되어 있다. 용어 "항체"는 또한 유전자 조작된 형태 예컨대 면역글로불린의 변형된 형태, 키메라 항체, 예를 들어, 인간화된 무인 항체, 및 헤테로콘주게이트 항체, 예컨대 이중 특이적 항체를 포함한다. 또한, 문헌[Pierce Catalog and Handbook, 1994-1995(Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.); Kuby, J., *Immunology*, 3rd Ed., W.H. Freeman & Co., New York, 1997]을 참조한다.
- [0915] 본원에서 사용된 바와 같이 "항체 유사" 분자는 항원에 특이적으로 결합하지만 항체와 구조적으로 관련되지 않은 분자를 포함한다. 예시적인 항체 유사 분자는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 항원에 특이적으로 결합하는 아피바디, z-도메인 구조, DARPin, 모노바디, 안티칼린, 아필린, 아피머(예컨대, 아피머 유형 1 분자 및 아피머 유형 2 분자), 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 아비머, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩티드 및 나노클램프를 포함한다.
- [0916] " V_H " 또는 " V_{HH} "에 대한 언급은 F_v , scFv, dsFv 또는 Fab를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 지칭한다. " V_L " 또는 " V_L "에 대한 언급은 F_v , scFv, dsFv 또는 Fab를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 지칭한다.
- [0917] "단클론 항체"는 B 림프구의 단일 클론 또는 단일 항체의 경쇄 및 중쇄 유전자가 형질감염된 세포에 의해 생성된 항체이다. 단클론 항체는, 예를 들어, 면역 비장 세포와 골수종 세포의 융합으로부터 하이브리드 항체 형성 세포를 제조함으로써 당업자에게 공지된 방법에 의해 생성된다. 단클론 항체는 인간화된 단클론 항체를 포함한다.
- [0918] "특이적으로 결합하는"은 관련되지 않은 단백질에 대한 결합에 비해 항원과 특이적으로 면역학적으로 반응하는 개별 항체의 능력을 지칭한다. 예를 들어, PD-L1-특이적 결합제는 시험관 내 또는 생체 내에서 PD-L1 단백질에만 실질적으로 결합한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 특이적 결합제"는 종양 특이적 항체 및 그 제제 내의 종양 특이적 단백질에만 실질적으로 결합하는 기타 약제를 포함한다.
- [0919] "항체 염료 분자" 또는 "항체 염료 콘주게이트(antibody-dye conjugate)"는 둘 모두 본원에서 제공된 염료 분자에 콘주게이트된 항체, 예컨대 종양 특이적 항체를 포함하는 분자를 지칭한다. 일부 예에서 항체는 암세포 상의 표면 단백질에 특이적으로 결합하는 인간화된 항체(예컨대, 인간화된 단클론 항체)이다.
- [0920] "항원"은 동물에게 주사되거나 흡수되는 조성물(예컨대, 종양 특이적 단백질을 포함하는 것)을 포함하는 동물에서 항체의 생성 또는 T 세포 반응을 자극할 수 있는 화합물, 조성물 또는 물질을 지칭한다. 항원은 개시된 항원과 같은 이중 항원에 의해 유도된 것을 포함하는 특정 체액성 또는 세포성 면역의 생성물과 반응한다. "에피토

프" 또는 "항원 결정기"는 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원의 영역을 지칭한다. 예를 들어, 에피토프는 항체가 결합하는 항원 조각이다. 일 실시양태에서, T 세포는 에피토프가 MHC 분자와 함께 제시될 때 에피토프에 반응한다. 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출되어도 유지되는 반면 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로 처리할 때 손실된다. 에피토프는 전형적으로 독특한 공간적 입체구조에서 적어도 3개, 및 보다 일반적으로 적어도 5개, 약 9개, 또는 약 8-10개의 아미노산을 포함한다. 에피토프의 공간적 입체구조를 결정하는 방법은 예를 들어 x 선 결정학 및 핵 자기 공명을 포함한다.

[0921] 항원의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 펩티드, 지질, 탄수화물, 다당류, 및 항원 결정기를 함유하는 핵산, 예컨대 면역 세포에 의해 인식되는 것을 포함한다. 일부 예에서, 항원은 중앙 특이적 펩티드(예컨대, 암 세포의 표면에서 발견되는 것) 또는 이의 면역원성 단편을 포함한다.

[0922] "면역 조절제(Immunomodulatory agent)" 및 "면역 조절 요법(Immune modulatory therapy)"은 각각 사이토카인, 애주번트 및 면역 체크포인트 억제제와 같은 면역계를 조절하는 치료제 및 이러한 치료제를 사용하는 치료를 지칭한다.

[0923] "면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)"는 면역계 세포의 일부 유형, 예컨대 T 세포, 및 일부 암세포에 의해 만들어진 특정 단백질을 차단하는 약물의 유형을 지칭한다. 이들 단백질은 면역 반응을 억제하고 T 세포가 암세포를 죽이는 것을 막을 수 있다. 이들 단백질이 차단되면, 면역계의 "브레이크"가 해제되고 T 세포는 암세포를 더 잘 죽일 수 있다. T 세포 또는 암세포에서 발견되는 체크포인트 단백질의 예는 PD-1/PD-L1 및 CTLA-4/B7-1/B7-2를 포함한다. 일부 면역 체크포인트 억제제는 암 치료에 사용된다.

[0924] 본원에서 사용되는 바와 같이, 조합은 2개 이상의 항목 사이 또는 그 중에서의 임의의 연관을 지칭한다. 조합은 2개 이상의 개별 항목, 예컨대 2개의 조성물 또는 2개의 컬렉션일 수 있거나, 이의 혼합물, 예컨대 2개 이상의 항목의 단일 혼합물 또는 이의 임의의 변형일 수 있다. 조합의 요소는 일반적으로 기능적으로 연관되거나 관련되어 있다.

[0925] 본원에서 사용된 바와 같이 "조합 요법"은 단일 질환을 치료하기 위해 2종 이상의 치료제, 예컨대 적어도 2종 또는 적어도 3종의 치료제가 대상에게 제공되는 치료를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 각각의 요법은 독립적인 약제학적 효과를 초래할 수 있고, 함께 사용하면 부가적 또는 상승적인 약제학적 효과를 초래할 수 있다.

[0926] 본원에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 병태가 있는 대상을 "치료하는(treating)"은 대상의 증상이 부분적으로 또는 완전히 완화되거나 또는 치료 후 정적 상태로 유지됨을 의미한다. 따라서 치료는 예방, 요법 및/또는 치유를 포함한다. 예방은 잠재적인 질환의 예방 및/또는 증상 악화 또는 질환 진행의 예방을 지칭한다.

[0927] 본원에서 사용된 바와 같이 "치료(treatment)"는 병태, 장애 또는 질환의 증상 또는 기타 징후가 호전되거나 그렇지 않으면 유리하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다.

[0928] 본원에서 사용된 바와 같이 "치료 효과(therapeutic effect)"는 질환 또는 병태의 증상을 변경, 전형적으로 개선 또는 호전시키거나 또는 질환 또는 병태를 치유하는 대상의 치료에서 발생하는 효과를 의미한다.

[0929] 본원에서 사용된 바와 같이 치료, 예컨대 약제학적 조성물 또는 기타 치료제의 투여에 의한 특정 질환 또는 장애 증상의 호전은, 조성물 또는 치료제 투여와 관련되거나 연관될 수 있는 증상의 영구적이든 일시적이든, 지속적이든 일시적이든 상관없이 임의의 감소를 지칭한다.

[0930] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "대상"은 인간과 같은 포유류를 포함하는 동물을 지칭한다.

[0931] 본원에서 사용된 바와 같이 "임의의(optional)" 또는 "임의로(optionally)"는 후속적으로 기술된 사례 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않음을 의미하고, 그 기술은 상기 사례 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 임의로 치환된 기는 그 기가 비치환되거나 치환됨을 의미한다.

[0932] 본원에서 사용된 바와 같이 "종양"은 세포가 마땅히 분할되어야 하는 것보다 많이 분할하거나 죽어야 할 때 죽지 않는 경우 초래되는 조직의 비정상적인 덩어리를 지칭한다. 종양은 양성(암이 아님), 또는 악성(암)일 수 있다.

[0933] 본원에서 사용된 바와 같이 "병변"은 비정상적인 조직의 영역을 지칭한다. 병변은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다.

[0934] 본원에서 사용된 바와 같이 "항암제"는 암을 정지 또는 예방하기 위한 치료에 사용되는 임의의 분자를

지칭한다. 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 화학 소분자, 항체, 항체 콘쥬게이트, 면역조절제, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0935] 본원에서 사용된 바와 같이 "억제 세포(suppressor cell)" 또는 "면역억제 세포(immunosuppressor cell)"는 CD8+T 효과기 세포와 같은 면역 효과기 세포의 기능을 감소시키거나 억제할 수 있는 세포를 지칭한다. 억제 세포의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 조절 T 세포, M2 대식세포, 골수 유래 억제 세포, 중앙 연관 섬유모세포 또는 암 연관 섬유모세포를 포함할 수 있다.

[0936] 본원에서 사용된 바와 같이, "면역억제제"는 신체의 면역 반응을 감소시키는 약제를 지칭한다. 그것은 감염 및 암과 같은 기타 질환과 싸우는 신체의 능력을 감소시킨다.

[0937] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료에 내성이 있는"은 치료에 반응하지 않는 질환 또는 병리학적 상태이기 때문에, 이 치료가 효과적이지 않거나 이 질환 또는 병리학적 상태의 치료에서 효능을 나타내지 않음을 지칭한다.

[0938] 본원에서 사용된 바와 같이, "전신 면역 반응"은 전신 방식으로 종양, 병변 또는 암과 연관된 것을 포함하는 면역학적 켈린지 또는 면역학적 켈린지들에 반응하는 대상의 면역계의 능력을 지칭한다. 전신 면역 반응은 대상의 적응 면역계 및/또는 선천 면역계의 전신 반응을 포함할 수 있다. 전신 면역 반응은 혈류, 림프절, 골수, 비장 및/또는 종양 미세환경을 포함하는 상이한 조직에 걸친 면역 반응을 포함하며, 일부 경우 조직과 장기 사이의 조정된 반응, 및 다양한 세포와 조직 및 장기의 인자 사이의 조정된 반응을 포함한다.

[0939] 본원에서 사용된 바와 같이, "국부 면역 반응"은 종양, 병변, 또는 암과 연관된 것을 포함하는 면역학적 켈린지 또는 면역학적 켈린지들에 대한 조직 또는 장기에서의 면역 반응을 지칭한다. 국부 면역 반응은 적응 면역계 및/또는 선천 면역계를 포함할 수 있다. 국부 면역은 혈류, 림프절, 골수, 비장 및/또는 종양 미세환경을 포함하는 상이한 조직에서 동시에 발생하는 면역 반응을 포함한다.

[0940] 본원에서 사용된 바와 같이, 반응성 기의 "보호된 형태"는 히드록실, 아미노, 메르캅토 및 카르복실산 기를 포함하는 반응성 기 또는 반응성 기 자체의 특정 작용기가 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 그리고 본원에서 기술된 바와 같은 적합한 보호기에 의해 보호됨을 의미한다. 히드록시에 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예컨대, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 메르캅토에 적합한 보호기는 -C(O)R(식 중, R은 알킬, 알릴 또는 아르알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카르복실산에 적합한 보호기는 알킬, 알릴 또는 아르알킬 에스테르를 포함한다. 보호기의 사용은 문헌 [Peter G. M. Wutz, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, (2014) 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc.]에 상세히 기술되어 있다.

[0941] 일부 실시양태에서, 촉방향 규소 함유 리간드는 콘쥬게이트 가능한 기를 갖는 것으로 기술된다. 일부 실시양태에서, 촉방향 규소 함유 리간드는 반응성 기를 갖는 것으로 기술된다. 본 개시에서 사용된 용어 "콘쥬게이트 가능한" 및 "반응성"은 동의어이고 상호 교환 가능하며, 두 용어 사이의 구별은 추정되지 않는다.

[0942] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "반응성 기" 및 "콘쥬게이트 가능한 기"는 상호교환적으로 사용되며 상이한 분자(예컨대, 표적화 분자) 상의 작용기와 화학적으로 반응하여 공유 결합과 같은 결합을 형성할 수 있는 모이어나 티로 해석되는 것을 의도한다. 전형적으로, 반응성 기는 각각 친핵체 또는 친전자체인 상응하는 작용기에 대한 노출을 통해 공유 결합을 형성할 수 있는 친전자체 또는 친핵체이다. 대안적으로, 반응성 기는 광활성화 가능한 기이며, 적절한 파장의 광을 조명한 후에만 화학적으로 반응성이 된다. 전형적으로, 반응성 염료와 콘쥬게이트될 표적화 분자 사이의 콘쥬게이션 반응은 콘쥬게이트된 표적화 분자에 염료가 결합하는 새로운 결합으로 반응성 기 A의 하나 이상의 원자가 통합되는 것을 초래한다.

[0943] 일부 실시양태에서, A는 표적화 분자 상의 카르복실기, 아민, 또는 티올기와 반응성인 반응성 기이다. 적합한 반응성 기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 표적화 분자에 대한 임의적 결합을 위한 활성화된 에스테르, 아실 할라이드, 알킬 할라이드, 무수물, 카르복실산, 카르보디이미드, 카르보네이트, 카르바메이트, 할로아세트아미드(예컨대, 요오도아세트아미드), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 말레이미드, NHS 에스테르, 포스포라미다이트, 백금 복합체, 설포네이트 에스테르 및 티오시아네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응성 기는 표적화 분자 상의 카르복실기, 아민, 또는 티올기와 반응성이다. 일부 실시양태에서, 반응성 기는 설프히드릴 반응성 화학 기, 예컨대 말레이미드, 할로아세틸, 피리딜 디설피드, 아지리딘, 아크릴로일, 알릴화제, 비닐설폰, 피리딜 디설피드 등이다. 일부 실시양태에서, 반응성 기는 아민 반응성이다. 일부 실시양태에서, 반

응성 기는 NHS 에스테르이다.

- [0944] 본원에서 사용된 바와 같이, 반응성 기의 "반응된 형태"는 반응성 기가 또 다른 분자와의 공유 결합을 초래하는 화학 반응이 진행되었음을 의미한다.
- [0945] 본원에서 사용된 바와 같이, "수용성 기"는 수성 매질에서 전체 분자의 용해도를 개선하는 하나 이상의 극성 및/또는 이온성 치환기를 포함하는 기를 지칭한다. 수용성 기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 카르복실레이트($-\text{CO}_2$)기, 폴리(에틸렌 글리콜), 설포네이트($-\text{SO}_3$)기, 설포닐($-\text{SO}_2$)기, 설페이트($-\text{SO}_4$)기, 히드록실($-\text{OH}$)기, 포스페이트($-\text{OPo}_3^{-2}$)기, 포스포네이트($-\text{PO}_3^{-2}$)기, 아민($-\text{NH}_2$)기 및 각기 임의의 카운터 이온을 갖는 임의로 치환된 4차화된 질소를 포함한다.
- [0946] 특정 실시양태에서, 수용성 기는 3가 또는 4가 질소 함유 기이다. 여전히 특정 실시양태에서, 수용성 기는 트리스-설포알킬 또는 트리스-설포네이트 4차 암모늄, 비스-설포알킬 또는 비스-설포네이트 아민, 또는 비스-알콕시폴리에틸렌 글리콜 아민이다.
- [0947] 본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐렌"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 탄소 및 수소 원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 2가 불포화 탄화수소 사슬을 지칭하며, 여기서 불포화는 이중 결합으로서만 존재하고 상기 이중 결합은 사슬 중에 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있으며, 예컨대, 에테닐렌, 프로프-1-에닐렌, 부트-2-에닐렌 등이다. 알케닐렌 사슬은 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다.
- [0948] 본원에서 사용된 바와 같이 "알콕시"는 달리 명시되지 않는 한 화학식 O(알킬)의 기를 지칭한다. 알콕시는 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 또는 헥실옥시일 수 있다.
- [0949] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알케닐"은 달리 명시되지 않는 한 명시된 수의 탄소 원자를 함유하거나 그렇지 않으면 2 내지 10개, 2 내지 8개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며 단일 결합 또는 이중 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 알케닐기는 예컨대, 비닐, 알릴, 1-부테닐 및 2-헥세닐을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐이다.
- [0950] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자를 함유하거나 그렇지 않으면 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 탄화수소 사슬은 임의로 중수소화된다. 예를 들어, C_1C_6 알킬은 기가 1 내지 6개(포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 명시하는 것이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 나타내는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 알킬의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸을 포함한다.
- [0951] 본원에서 사용된 바와 같이 "알킬렌"은 탄소 및 수소로 구성되고 불포화를 함유하지 않으며 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예컨대, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 n-부틸렌을 지칭한다. 알킬렌 사슬은 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다.
- [0952] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알키닐"은 달리 명시되지 않는 한 명시된 수의 탄소 원자를 함유하거나 그렇지 않으면 2 내지 10개, 2 내지 8개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 알키닐 기는 예컨대, 에티닐, 프로파르길, 1-부티닐, 및 2-헥시닐을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐이다.
- [0953] 용어 "아미노"는 화학식 $-\text{NR}'\text{R}''$ 을 갖는 라디칼을 지칭하며, 여기서 R' 및 R'' 는 각기 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0954] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아르알킬"은 달리 명시되지 않는 한 알킬 수소 원자가 아릴 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 알킬 모이어티의 탄소 중 하나는 아르알킬기가 다른 모이어티에 결합하는 지점으로서 작용한다. "아르알킬"의 비제한적인 예는 벤질, 2-페닐에틸, 및 3-페닐프로필기를 포함한다.
- [0955] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아릴"은 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 고리가 방향족인, 각 고리에 최대 6원의 임의의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 탄소 고리 라디칼을 의미하기 위한 것이다. 아릴의 예는

페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐 또는 비페닐을 포함한다.

[0956] 본원에서 사용된 바와 같이 "아릴렌"은 카르보시클릭 기 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있는 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 2가 아릴 기를 지칭한다. 예를 들어, 6원 아릴렌은 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌 및 1,4-페닐렌 링커를 포함하며, 여기서 페닐렌의 결합 지점은 각각 오르토, 메타 또는 파라 배열이다.

[0957] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아르알킬렌"은 달리 명시되지 않는 한, 모이어티 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합된 아르알킬 라디칼을 지칭한다. "아르알킬렌"의 비제한적인 예는 $-(C_6H_4)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(C_6H_4)-(CH_2)-$, 및 $-(CH_2)-(C_6H_4)-$ 기를 포함한다. 아르알킬렌기의 아릴 부분은 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 이는 아르알킬렌기 내의 임의의 2개의 탄소를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 예를 들어, 6원 아릴렌은 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌 및 1,4-페닐렌 링커를 포함하며, 여기서 페닐렌의 결합 지점은 각각 오르토, 메타 또는 파라 배열이다.

[0958] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 고리 탄소 원자를 갖거나 그렇지 않으면 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 기타 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 다환식 시클로알킬은 융합, 가교 또는 스피로-고리계일 수 있다. 시클로알킬기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 시클로옥틸, 노르보닐, 및 부분적으로 불포화된 탄화수소 고리 예컨대 시클로부틸렌, 시클로펜텐 및 시클로헥센을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 모노시클릭 C_3-C_8 시클로알킬이다.

[0959] 본원에서 사용된 바와 같이, "시클로알킬렌"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 포화 또는 부분 포화 카르보사이클기를 지칭하며, 시클로알킬의 임의의 2개의 탄소를 통해 나머지 분자에 결합될 수 있다. 시클로알킬렌기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌 및 시클로옥틸렌을 포함한다.

[0960] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 달리 명시되지 않는 한 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다.

[0961] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "할로알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 1개 초과와 수소 원자(예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6)가 할로젠으로 치환된다. 이들 실시양태에서, 수소 원자는 각기 동일한 할로젠(예컨대, 플루오로)으로 치환될 수 있거나 수소 원자는 상이한 할로젠(예컨대, 플루오로 및 클로로)의 조합으로 치환될 수 있다. "할로알킬"은 또한 모든 수소가 할로젠으로 치환된 알킬 모이어티를 포함한다(본원에서는 때때로 퍼할로알킬, 예컨대, 트리플루오로메틸과 같은 퍼플루오로알킬로 지칭된다).

[0962] 본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로알킬렌"은 상기 정의된 바의 알킬렌기를 지칭하며, 여기서 알킬렌 사슬의 적어도 하나의 탄소 원자가 $-NR^d$, $-O-$, $-OP(R^e)(R^f)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, 또는 $-C(NOR^d)-$ 를 포함하는 헤테로원자로 치환되고, 여기서 R^d 는 R^e 이고, R^f 는 둘 모두 $=O$ 이거나; 또는 R^e 및 R^f 중의 하나는 $=O$ 이고, R^e 및 R^f 중의 다른 하나는 OR^a 이며; 여기서 R^a 는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로원자는 알킬렌 사슬 내에 있다(즉, 헤테로알킬렌은 적어도 하나의 탄소-Z-탄소 결합을 포함하며, 여기서 Z는 $-NR^g-$ 이고, R^g 는 수소 또는 알킬, $-O-$, $-OP(R^e)(R^f)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이다).

[0963] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴"은 달리 명시되지 않는 한 N, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 각 고리에 최대 10원의 임의의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴의 예는 푸란, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린 또는 나프티리딘을 포함한다.

[0964] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아르알킬렌"은 달리 명시되지 않는 한, 모이어티 내의 임의의 2개의 원자를 통해 분자의 나머지에 결합된 헤테로아르알킬 라디칼을 지칭한다. "헤테로아르알킬렌"의 비제한적 예는 $-(\text{헤테로아릴렌})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(\text{헤테로아릴렌})-(CH_2)-$, 및 $-(CH_2)-(\text{헤테로아릴렌})-$ 기를 포함한다. 헤테로아르

알킬렌 기의 헤테로아릴 부분은 5 내지 10개의 고리 원자를 가질 수 있으며, 이는 헤테로아르알킬렌기 내의 임의의 2개의 원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 예를 들어, 헤테로아르알킬렌기는 1,2-피리딘, 1,3-피리딘 및 1,4-피리딘 링커를 포함하는 6원 헤테로아릴렌을 포함할 수 있으며, 여기서 피리딘의 결합 지점은 각각 오르토, 메타 또는 파라 배열이다.

[0965] 본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로아릴렌"은 N, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 2가 라디칼 헤테로아릴기를 지칭하며, 상기 헤테로아릴기는 헤테로아릴의 임의의 2개의 원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다.

[0966] 본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로시클로알킬렌"은 N, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 2가 6원 포화 또는 부분 포화 헤테로시클릴기를 지칭하며, 여기서 헤테로시클릴의 각각의 탄소 원자는 옥소로 임의로 치환될 수 있고; 헤테로시클릴기는 헤테로시클의 임의의 2개의 탄소 및/또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다.

[0967] 본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 달리 명시되지 않는 한, 안정한 4원, 5원, 6원 또는 7원 모노시클릭- 또는 안정한 6원, 7원, 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원 비시클릭 헤테로시클릭 고리계를 나타내며 이는 탄소 원자와 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 4개, 바람직하게는 최대 3개의 헤테로원자로 구성된 적어도 하나의 비방향족(즉, 포화되거나부분적으로 불포화된) 고리를 포함하며, 상기 탄소, 질소 및 황 원자는 각각 카르보닐, N-옥시드, 또는 설폭시드/설폰으로서 임의로 산화될 수 있고, 상기 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클은 고리 탄소 원자를 통해 또는 가능한 경우 고리 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 비시클릭 헤테로시클릭 고리계는 융합, 가교 또는 스피로-비시클릭 헤테로시클릭 고리계(들)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴은 4 내지 7개 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭이고, 이 중의 1 또는 2개는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 비시클릭이고, 이 경우, 제2 고리는 탄소 원자와 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개, 바람직하게는 최대 3개의 헤테로원자로 구성된 방향족 또는 비방향족 고리일 수 있거나, 또는 제2 고리는 본원에서 정의된 바의 벤젠 고리, 또는 "시클로알킬", 또는 "시클로알케닐"일 수 있다. 이러한 헤테로시클릭 기의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아제티딘, 크로만, 디히드로푸란, 디히드로피란, 디옥산, 디옥솔란, 헥사히드로아제핀, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 인돌린, 이소크로만, 이소인돌린, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 모르폴린, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥세탄, 피페라진, 피페리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리다진, 피란, 피라졸리딘, 피라졸린, 피롤리딘, 피롤린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 티아모르폴린, 테트라히드로티오펜, 티아졸린, 티아졸리딘, 티오모르폴린, 티에탄, 티올란, 설포란, 1,3-디옥솔란, 1,3-옥사졸리딘, 1,3-티아졸리딘, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로트리아진, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 헥사히드로트리아진, 테트라히드로-옥사진, 테트라히드로피리미딘, 퍼히드로아제핀, 퍼히드로-1,4-디아제핀, 퍼히드로-1,4-옥사제핀, 7-아자비시클로[2.2.1]헵탄, 3-아자비시클로[3.2.0]헵탄, 7-아자비시클로[4.1.0]헵탄, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, 트로판, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 디히드로벤조푸란, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조사졸, 및 디히드로벤조티아졸릴, 및 이의 N-옥시드 또는 설폰 또는 설폭시드를 포함한다.

[0968] 본원에서 사용된 바와 같이 "준금속"은 전형적인 금속과 비금속의 중간 특성을 갖는 화학 원소를 지칭한다. 준금속에는 붕소, 규소, 게르마늄, 비소, 안티몬, 주석, 알루미늄, 아연 및 텔루륨의 화학 원소가 포함된다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 규소이다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 게르마늄이다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 알루미늄이다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 주석이다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 아연이다. 일부 실시양태에서, 금속 또는 준금속은 텔루륨이다.

[0969] 특정 실시양태에서 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 바와 같이 "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알킬렌", "임의로 치환된 헤테로알킬렌", "임의로 치환된 알케닐렌", "임의로 치환된 헤테로알케닐렌" 및 "임의로 치환된 알키닐"은 할로, 옥소, 할로알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 할로알콕시알킬, 아미노, 아미노알킬, 설펜에이트 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 각각의 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 알케닐렌, 헤테로알케닐렌 및 알키닐 라디칼을 지칭한다.

[0970] 특정 실시양태에서 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된 시클로알킬", "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로시클릴" 및 "임의로 치환된 헤테로아릴"은 할로, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐,

히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 할로알콕시알킬, 아미노, 아미노알킬, 설포네이트, 시아노 및 니트로로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 각각 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다.

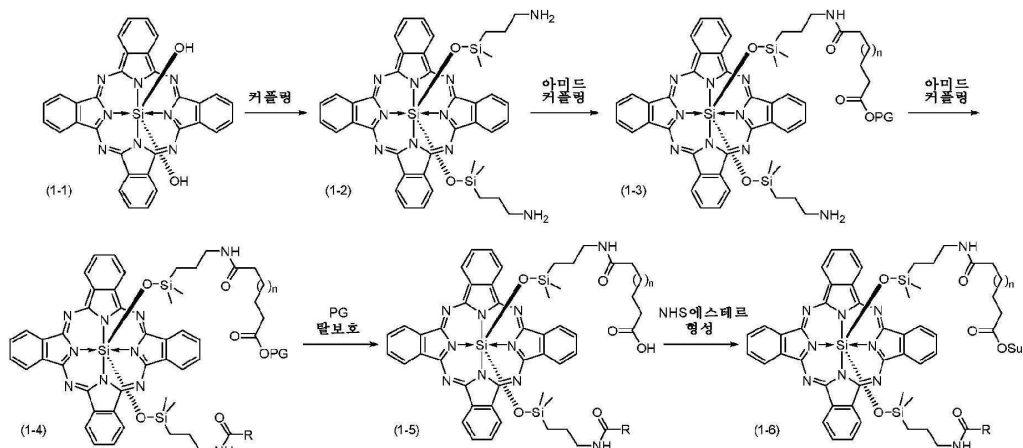
[0971] 본원에서 사용된 바와 같이 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 상호교환적으로 사용된다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티를 포함할 수 있거나(예컨대, 글리코실화될 수 있는 등), 또는 달리 가공되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 세포에 의해 생성된 완전한 단백질 사슬(신호 서열이 있거나 없는)일 수 있거나 이의 단백질 부분일 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 단백질이 때때로 예를 들어 비공유적으로 또는 공유적으로 결합된, 예컨대, 하나 이상의 디설피드 결합에 의해 연결되거나 일부 다른 수단에 의해 회합된 하나 초과 단백질 사슬을 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 폴리펩티드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예컨대, 말단 아세틸화, 아마이드화, 메틸화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 이의 특징 부분이다.

[0972] H. 프탈로시아닌 유도체 화합물의 제조

[0973] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 프탈로시아닌 화합물은 하기 도식 1-3에 기재된 일반적인 합성 경로에 의해 제조된다. 이들 도식은 당업자에게 예시적인 것으로 의도되고 제한되지 않는다. 본원에 개시된 프탈로시아닌 화합물의 합성을 위한 추가의 방법은 당업자가 용이하게 이용할 수 있다.

[0974] 본원에 개시된 프탈로시아닌 화합물의 제조 방법은 하기 도식 1에 제공된다:

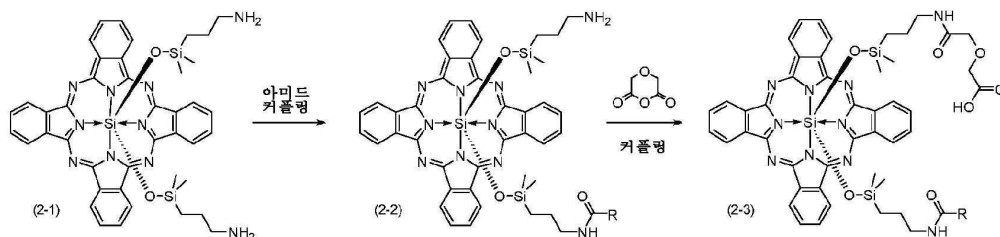
[0975] 도식 1



[0976] 도식 1에 따라, 화합물 규소 프탈로시아닌 디히드록시드(1-1)를 3-(에톡시디메틸실릴)프로판-1-아민으로 처리하여 축방향으로 이치환된 화합물(1-2)을 수득한다. 적합한 카르복실산 유도체와 (1-2)의 아미드 커플링은 화합물(1-3)을 제공한다. 치환된 카르복실산 유도체와 추가로 아미드 커플링하여 화합물(1-4)을 수득한다. (1-4)의 보호기를 제거한 후, 그 생성된 카르복실산의 활성화, 예컨대 예컨대 그의 NHS 에스테르의 형성을 수행하여 원하는 생성물(1-6)을 제공한다.

[0978] 본원에 개시된 프탈로시아닌 화합물의 제조 방법은 하기 도식 2에 제공된다:

[0979] 도식 2

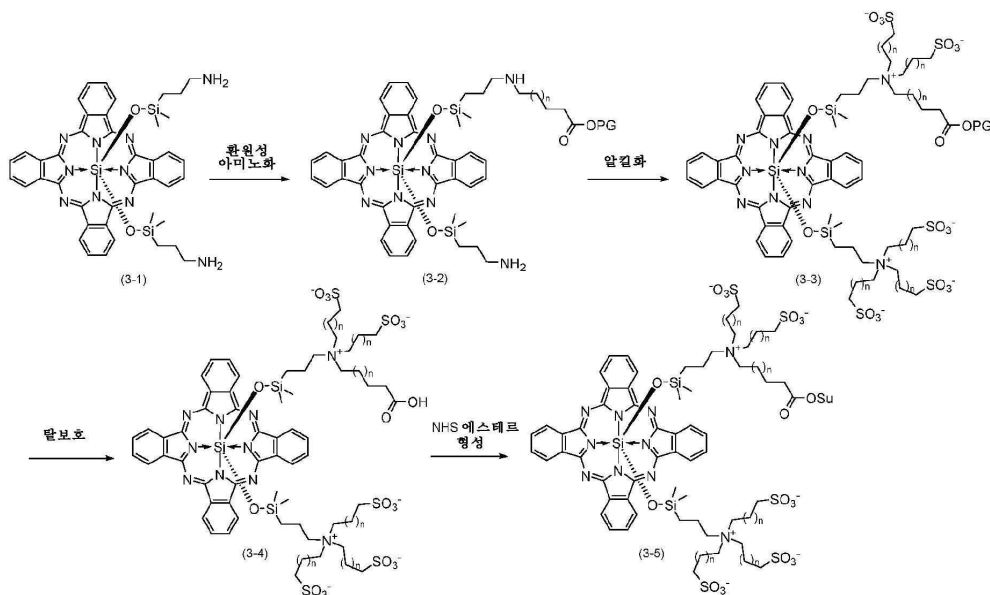


[0980]

[0981] 도식 2에 제공된 방법에 따라, 화합물(2-1)을 치환된 카르복실산 유도체로 처리하여 화합물(2-2)을 수득한다. 적합한 카르복실산 유도체와의 추가의 아마이드 커플링은 화합물(2-3)을 제공한다.

[0982] 본원에 개시된 프탈로시아닌 화합물은 또한 하기 도식 3에서 개략화된 공정에 의해 제조될 수 있다:

[0983] 도식 3



[0984]

[0985] 도식 3에 따라, 축방향으로 이치환된 화합물(3-1)을 상응하는 알데히드로 환원성 알킬화하여 일치환된 유도체(3-2)를 수득한다. 적절한 설포네이트 치환된 할로알킬을 사용한 알킬화는 화합물(3-3)을 제공한다. (3-3)의 보호기를 제거한 후, 그 생성된 카르복실산(3-4)의 활성화, 예컨대 그의 NHS 에스테르의 형성을 수행하여 원하는 생성물(3-5)을 제공한다.

[0986] 주제는 예시적인 방식으로 기술되었으며, 사용된 용어는 제한이 아니라 설명의 성격을 의도하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 용매의 조건, 반응 온도, 부피, 반응 시간이 원하는 화합물을 여전히 생성하면서 변할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 또한, 당업자는 하기 실시예에 제공된 많은 시약이 다른 적합한 시약으로 대체될 수 있음을 이해할 것이다. 예컨대, 문헌 [Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. (2001)]을 참조한다. 본원에 제공된 화학적 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성, 제제화 및/또는 사용 방법과 관련된 것을 제한 없이 포함한 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 기술적 사상 및 영역을 벗어나는 일 없이 이루어질 수 있다. 미국 특허 및 간행물 참조는 본원에 참조로 포함된다.

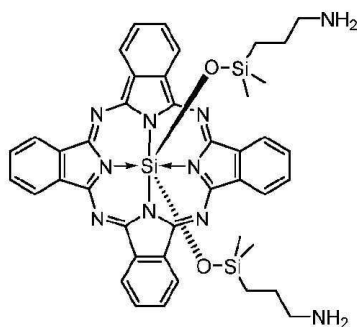
[0987] 실시예

[0988] I. 화학 합성

[0989] 실시예 1

[0990] 6-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사테칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥산산의 제조.

[0991] 단계 1: 3,3'-(((19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19,19-디일)비스(옥시))비스(디메틸실란디일))비스(프로판-1-아민):



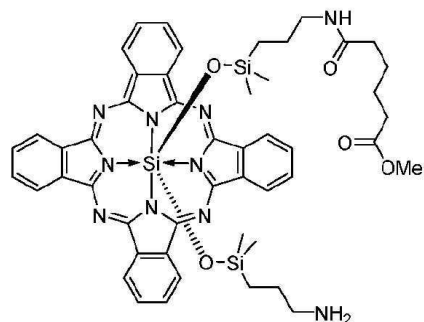
[0992]

[0993]

질소 분위기하에 무수 피리딘(40 mL) 중의 규소(IV) 프탈로시아닌 디히드록시드(0.5 g, 0.87 mmol)의 현탁액에 3-아미노프로필디메틸에톡시실란(4.2 g, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140℃에서 3h 동안 가열하였다. 반응 진행은 중성 알루미늄(10% MeOH/CH₂Cl₂) 상의 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료시, 혼합물을 여과하고 모액을 감압하에 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 헥산(50mL)에 현탁하고, 여과하며, 디에틸 에테르(2 x 10 mL)로 더 세척하여 단계 1 중간체(0.4 g, 57 % 수율)를 암청색(dark blue) 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.70(m, 8H), 8.39(m, 8H), 1.23(m, 4H), -1.22(m, 4H), -2.26(m, 4H), -2.81(s, 12H).

[0994]

단계 2: 메틸 6-((3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트 디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트.



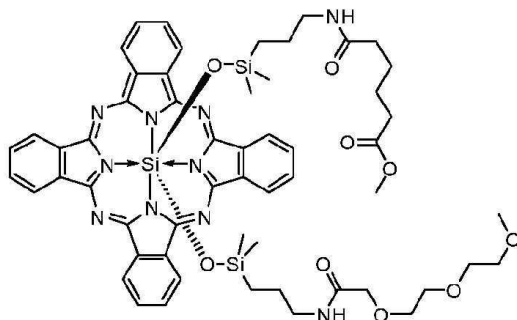
[0995]

[0996]

실온에서 질소 하에 CH₂Cl₂(7 mL) 중의 6-메톡시-6-옥소헥산산(33 mg, 0.8 eq), HOBT(39 mg, 0.96 eq) 및 EDCI(46 mg, 0.96 eq)의 용액에 DMAP(cat.)를 첨가하였다. 반응물을 1.1h 동안 교반하였다. 이 혼합물을 CH₂Cl₂(23 mL) 중의 단계 1의 표제 화합물(200 mg, 0.25 mmol) 및 DIPEA(82 uL, 1.9 eq)의 용액에 24분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온에서 24h 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂(20 mL)로 희석하고 수성 포화 NaHCO₃(25 mL)로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 CH₂Cl₂(3 x 8 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켰다. 청색 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CombiFlash, 24 g 컬럼, 0 내지 90% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(74 mg, 31 % 수율)을 수득하였다. LCMS: 969(M+23)⁺.

[0997]

단계 3: 메틸 6-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사테칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트.



[0998]

[0999]

실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (7 mL) 중의 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트산 (14.5 mg, 1.3 eq), HOBT (14.5 mg, 1.5 eq) 및 EDCI (17 mg, 1.5 eq)의 용액을 1h 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 단계 2로부터의 중간체 (56 mg, 0.059 mmol)의 용액을 적가한 다음 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (20 μL , 2 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 21h 동안 교반하였다. 그 후 이를 CH_2Cl_2 (7 mL)로 희석하고 0.1 N HCl (10 mL), NaHCO_3 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 순차적으로 세척하였다. 각각의 수성 층을 CH_2Cl_2 (3 mL)로 역추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CombiFlash 12 g, 0-60% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)로 정제하여 단계 3 중간체 (47 mg, 72 % 수율)를 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ 9.68(m, 8H), 8.39(m, 8H), 3.67(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.51(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.34(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.31(dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H), 1.88(dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 2H), 1.81(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.47(m, 2H), -1.04(m, 2H), -1.25(m, 2H), -2.28(m, 4H), -2.85(s, 3H), -2.87(s, 3H).

[1000]

단계 4: 6-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사데칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥산산.

[1001]

빙/수조에 의해 냉각된 THF (19 mL) 중의 단계 3으로부터의 중간체 (46 mg, 0.04 mmol)의 용액에 0.01N NaOH (12.5 mL, 3 eq)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 22h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 청색 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CombiFlash 12 g, 0-60% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 표제 화합물 (37.2 mg, 82 % 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ 9.68(m, 8H), 8.39(m, 8H), 3.75(s, 2H), 3.50(dd, $J=5.5, 2.5$ Hz, 2H), 3.45(m, 4H), 3.29(dd, $J=5.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.12(s, 3H), 2.47(dd, $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.01(dd, $J=7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.85(m, 2H), 1.68(m, 6H), -1.08(m, 2H), -1.31(m, 2H), -2.23(m, 2H), -2.29(m, 2H), -2.85(s, 3H), -2.86(s, 3H). LCMS: 1115($M+23$) $^+$.

[1002]

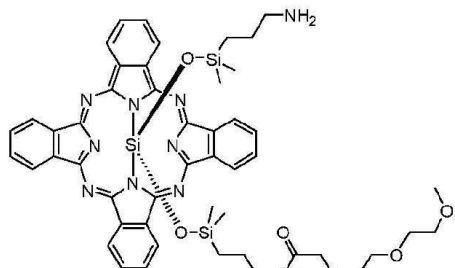
실시예 2

[1003]

2-(2-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사데칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산의 제조.

[1004]

단계 1: N-(3-(((19-((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)-2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트아미드의 합성.



[1005]

[1006]

실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중의 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)아세트산 (5 mg, 0.026 mmol), HOBt (4.3 mg, 1 eq) 및 EDCI (5 mg, 1 eq)의 혼합물에 DMAP (cat.)를 첨가하였다. 반응물을 1h 동안 교반한 다음 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물 (25 mg, 0.031 mmol) 및 Pr_2NEt (9 μL , 2 eq)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온에서 24h 동안 교반하였다. 그 후 이를 CH_2Cl_2 (3 mL)로 희석하고 포화 수성 NaHCO_3 (5 mL)로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 3 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 청색 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (Combiflash Isco, 4 g, 골드 컬럼, 0 내지 90% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ 9.67(m, 8H), 8.38(m, 8H), 3.63(s, 2H), 3.52(m, 2H), 3.46(m, 4H), 3.31(m, 2H), 3.13(s, 3H), 1.81(dd, J = 14.0, 7.0, 2H), 1.11(m, 2H), -1.05(m, 2H), -1.24(m, 2H), -2.30(m, 4H), -2.85(s, 6H), -2.88(s, 6H). LCMS: 965($\text{M}+1$)⁺.

[1007]

단계 2: 2-(2-((3-(디메틸((19-((15-메틸-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자-15-실라헥사테칸-15-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산의 합성.

[1008]

DMF (0.5 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체 화합물 (4.5 mg, 0.005 mmol) 및 디글리콜 무수물 (2.4 mg, 4.3 eq)의 용액을 실온에서 2.5h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고 수성 NH_4Cl (1 mL)로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 EtOAc (3x1 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 청색 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CombiFlash 4 g, 0-90% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 표제 화합물 (3.5 mg, 69 % 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ 9.60(m, 8H), 8.24(m, 8H), 3.68(bs, 2H), 3.62(s, 2H), 3.60(bs, 2H), 3.47(m, 2H), 3.42(m, 4H), 3.27(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.26(m, 2H), -1.06(m, 2H), -1.34(m, 2H), -2.31(m, 2H), -2.50(m, 2H), -2.85(s, 6H), -3.00(s, 6H). LCMS: 1080($\text{M}+1$)⁺.

[1009]

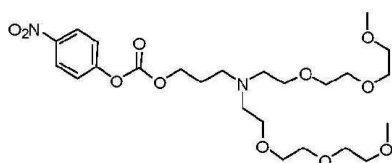
실시예 3

[1010]

2-(2-((3-(((19-((11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-21-메틸-16-옥소-2,5,8,15-테트라옥사-11,17-디아자-21-실라도코산-21-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산의 제조.

[1011]

단계 1: 11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-2,5,8-트리옥사-11-아자테트라데칸-14-일(4-니트로페닐)카르보네이트



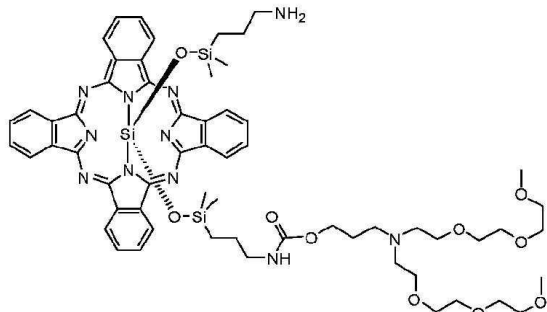
[1012]

[1013]

0°C로 냉각된 디클로로메탄 (25 mL) 중의 11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-2,5,8-트리옥사-11-아자테트라데칸-14-올 (1 g, 2.72 mmol) 및 TEA (0.75 mL, 5.44 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (0.821 g, 4.09 mmol)를 15분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6h 동안 교반하였다. 그 후, 이를 물 (50 mL)

에 붓고 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축하여 미정제 단계 1 중간체 화합물(1.8 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1014] 단계 2: 11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-2,5,8-트리옥사-11-아자테트라데칸-14-일(3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)카르바메이트.



[1015]

[1016] THF(8 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 중간체 화합물(0.4 g, 0.49 mmol)의 용액에 TEA(0.14 mL, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고, THF(2 mL) 중의 단계 1로부터의 표제 화합물(0.26 g, 0.50 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 CH_2Cl_2 (3 X 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 염기성 알루미늄 상의 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 3% MeOH)로 정제하여 단계 2 중간체 화합물(0.2 g, 34 % 수율)을 수득하였다. LCMS: 1199(M+1)⁺.

[1017] 단계 3: 2-(2-(((3-(((19-(((11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-21-메틸-16-옥소-2,5,8,15-테트라옥사-11,17-디아자-21-실라도코산-21-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세트산의 합성.

[1018] 실온에서 DMF(2 mL) 중의 단계 2로부터의 중간체 화합물(0.08 g, 0.07 mmol)의 용액에 1,4-디옥산-2,6-디온(0.010 g, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 ACN으로 희석하여 동결 건조시켰다. 잔류물을 디에틸에테르(2 x 3 mL), 헥산(2 x 3 mL)으로 순차적으로 분쇄하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(0.025 g, 34 % 수율)을 수득하였다. LCMS: 1314(M+1)⁺.

[1019] 실시예 4

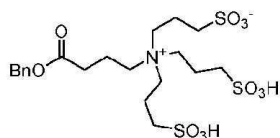
[1020] 6-((3-(((19-(((11-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-21-메틸-16-옥소-2,5,8,15-테트라옥사-11,17-디아자-21-실라도코산-21-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥산산의 제조.

[1021] 표제 화합물은 1,4-디옥산-2,6-디온을 옥세판-2,7-디온(15.4 mg, 1.2 eq)으로 대체하여 실시예 3, 단계 3에서와 유사한 방식으로 합성하였다. LCMS: 1326(M+1)⁺

[1022] 실시예 5

[1023] 암모늄 3-(((4-(((3-(((19-(((3-(2-(카르복시메톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 제조

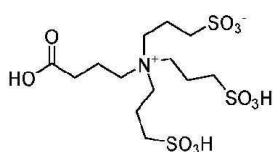
[1024] 단계 1: 3-((4-(벤질옥시)-4-옥소부틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 합성.



[1025]

[1026] DMF(5 mL) 중의 벤질 4-아미노부타노에이트 히드로클로라이드(1 g, 4.4 mmol)의 용액에 실온에서 질소 분위기하에 DIPEA(4 mL, 43.7 mmol)에 이어 1,2-옥사티올란 2,2-디옥시드(2.1 g, 43.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 16h 동안 교반하였다. 완료시, 반응물을 실온으로 냉각시키며, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(8 mL)에 붓고, 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 세척하였다. 수성층의 동결건조로 고무상 덩어리를 수득하였으며 이를 THF(12 mL)로 분쇄하여 점성의 고체(8 g)를 수득하였다. 이러한 조물질 중의 1 g을 분취용 HPLC로 더 정제하여 단계 1 중간체(310 mg)를 이의 암모늄염으로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ 560

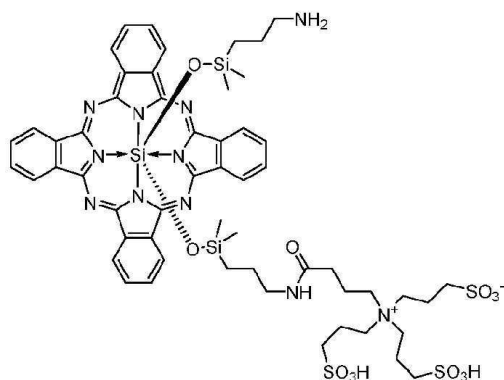
[1027] 단계 2: 3-((3-카르복시프로필)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 합성.



[1028]

[1029] 메탄올:물(1:1, 8 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체(310 mg, 0.56 mmol)의 교반된 용액을 5분 동안 질소로 퍼징 하였다. 탄소 상의 10% 팔라듐을 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기하에 30분 동안 교반하였다. 반응 완료시, 혼합물을 여과하고 메탄올:물(1:1, 10 mL)로 세척하였다. 조합한 여과액으로부터의 용매를 감압 하에 제거하고 생성된 수성 상을 동결건조하여 단계 2 중간체(271 mg)를 점성 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, D₂O) δ 3.93(m, 1H), 3.40 - 3.25(m, 5H), 2.88-2.81(m, 4H), 2.37(m, 1H), 2.14-2.02(m, 4H), 1.91(bs, 1H), 1.34(m, 6H), 1.23(m, 2H). LCMS: [M-H]⁻ 468.

[1030] 단계 3: 3-((4-((3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트.



[1031]

[1032] DMF(10 mL) 중의 단계 2로부터의 중간체(0.187 g, 0.40 mmol)의 용액에 실온에서 질소 분위기하에 DIPEA(0.192 g, 1.49 mmol), EDC.HCl(0.143 g, 0.75 mmol) 및 HOBt(0.114 g, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2h 동안 교반한 후 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물(400 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48h 동안 교반하였다. 그 후 이것을 물(150 mL)에 부었다. 침전물을 원심분리 후 수집하고 분취용 HPLC로 정제 하여 표제 화합물(30 mg, 5 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ 1256

[1033] 단계 4: 암모늄 3-((4-((3-(((19-(((3-(2-(카르복시메톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-

1-설포네이트의 합성.

[1034] 질소 분위기하에 실온에서 DMF(2 mL) 중의 단계 3으로부터의 중간체(10 mg, 0.008 mmol)의 용액에 1,4-디옥산-2,6-디온(2.8 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5h 동안 교반하고 정제용 HPLC 정제에 직접 적용하였다. 적절한 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물(3.2 mg, 29 %)을 청색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71(m, 8H), 8.50(m, 8H), 7.04(bs, 9H), 6.82(s, 2H), 3.92(m, 3H), 3.62(s, 3H), 3.02(m, 3H), 1.87(m, 7H), 1.75(m, 3H), 1.58(m, 11H), -1.15(m, 4H), -2.35(m, 4H), -2.92(s, 12H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1372.

[1035] 실시예 6

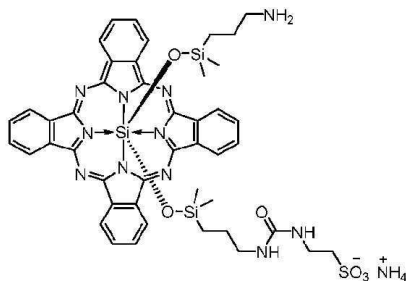
[1036] 3-((4-((3-(((19-(((3-(6-((λ^5 -아자네일)옥시)-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)비스(3-(((λ^5 -아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 제조.

[1037] 표제 화합물은 1,4-디옥산-2,6-디온을 옥세판-2,7-디온으로 대체하여 실시예 5, 단계 4에서와 유사한 방식으로 합성하였다. LCMS: $1385(\text{M}+1)^+$.

[1038] 실시예 7

[1039] 암모늄 2-(2-((3-(((19-((디메틸(3-(3-(2-설포네이트에틸)우레이도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트의 제조.

[1040] 단계 1: 암모늄 2-(3-(3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)우레이도)에탄-1-설포네이트의 합성.



[1041]

[1042] 질소 분위기하에 DCM(10 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물(0.150 g, 0.186 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.072 g, 0.560 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 냉각시키고 DCM(3.3 mL) 중의 테트라부틸암모늄 2-(((4-니트로펜옥시)카르보닐)아미노)에탄-1-설포네이트(0.079 g, 0.149 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 DCM(3 x 5 mL)으로 분쇄하여 분취용 HPLC에 의해 더 정제되는 미정제 물질을 수득하였다. 순수한 분획을 동결건조하여 중간체를 청색 고체(6 mg, 4 % 수율)로서 수득하였다. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 954.

[1043] 단계 2: 암모늄 2-(2-((3-(((19-((디메틸(3-(3-(2-설포네이트에틸)우레이도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트의 합성.

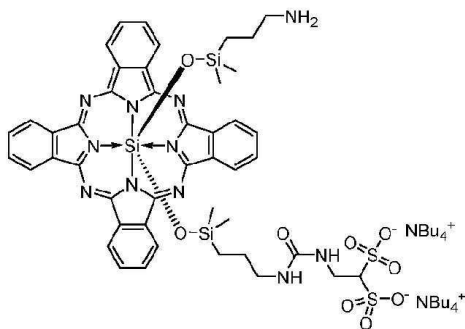
[1044] 실온에서 질소 분위기하에 DMF(1 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체(6 mg, 0.0063 mmol)의 용액에 1,4-디옥산-2,6-디온(2.2 mg, 0.0188 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 5h 동안 교반하였다. 그 후 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 동결 건조하여 표제 화합물(2 mg, 29 %)을 청색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71(bs, 8H), 8.51(bs, 8H), 7.06(bs, 4H), 5.45(s, 1H), 5.10(s, 1H), 3.85(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.03(m, 2H), 2.34(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.53(m, 2H), -1.14(m, 2H), -1.17(m, 2H),

-2.37(bs, 4H), -2.91(s, 6H), -2.92(s, 6H). LCMS: $[M-H]^-$ 1070

[1045] **실시예 8**

[1046] **암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-(3-(2,2-디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트의 제조.**

[1047] **단계 1: 테트라부틸암모늄 2-(3-(3-(((19-(((3-(3-(2,2-디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)우레이도)에탄-1,1-디설포네이트의 합성.**



[1048]

[1049] 0℃의 불활성 분위기하에 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물 (0.2 g, 0.25 mmol)의 용액에 DIPEA (0.096 g, 0.75 mmol) 및 CH_2Cl_2 (7.5 mL) 중의 비스(테트라부틸- λ^5 -아자네일)2-(((4-니트로펜옥시)카르보닐)아미노)에탄-1, 1-디설포네이트 (0.2 mmol)의 용액을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 청색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축 건조하고 CH_2Cl_2 로 세척하여 단계 1 중간체 (0.17 g, 45 %)를 수득하였다. LCMS: $[M-H]^-$ 1034.

[1050] **단계 2: 암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-(3-(2,2-디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트의 합성.**

[1051] 질소 하에 DMF (4 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체 (38 mg, 0.025 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산-2,6-디온 (8.7 mg, 0.075 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물 (4.3 mg, 14 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.71(bs, 8H), 8.50(bs, 8H), 7.51(bs, 2H), 7.02(bs, 8H), 5.52(bs, 2H), 5.25(bs, 2H), 3.76(bs, 2H), 1.60(m, 2H), 1.53(m, 2H), -1.13(m, 2H), -1.23(m, 2H), -2.38(m, 4H), -2.91(s, 6H), -2.93(s, 6H). LCMS: $[M-H]^-$ 1150.

[1052] **실시예 9**

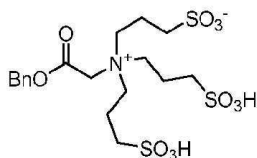
[1053] **암모늄 6-((3-(((19-(((3-(3-(2,2-디설포네이토에틸)우레이도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트의 제조.**

[1054] 실온에서 질소 분위기하에 DMF (4.5 mL) 중의 실시예 8, 단계 1로부터의 중간체 (45 mg, 0.03 mmol)의 용액에 아디프산 무수물 (11 mg, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물 (8.5 mg, 24 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.69(bs, 8H), 8.49(bs, 8H), 6.68(m, 2H), 5.50(m, 2H), 5.25(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.67(bs, 1H), 2.06(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.51(m, 2H), 1.23(m, 4H), -1.18(m, 2H), -1.26(m, 2H), -2.39(m, 4H), -2.94(s, 6H), -2.95(s, 6H). LCMS: $[M-H]^-$ 1162.

[1055] 실시예 10

[1056] 3-((2-((3-(((19-(((3-(6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 제조

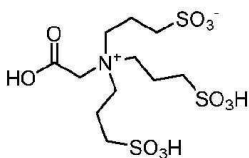
[1057] 단계 1: 3-((2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 합성



[1058]

[1059] 설포란(8 mL) 중의 벤질 글리시네이트 히드록로라이드(0.5 g, 2.5 mmol)의 현탁액에 DIPEA(4.75 mL, 27.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 1,2-옥사티올란 2,2-디옥시드(3 g, 24.8 mmol)를 첨가하고 반응물을 140℃에서 16h 동안 교반하였다. 그 후, 이를 실온으로 냉각하고, 물(15 mL)로 희석하며, DCM(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 수성층을 분리하고 동결건조하여 점성 고체 잔류물 3.5g을 수득하였다. 이러한 미정제 물질 900 mg을 분취용 HPLC로 더 정제하여 단계 1 중간체(400 mg)를 점성 고체로서 수득하였다. LCMS: 532.7 [M+H]⁺.

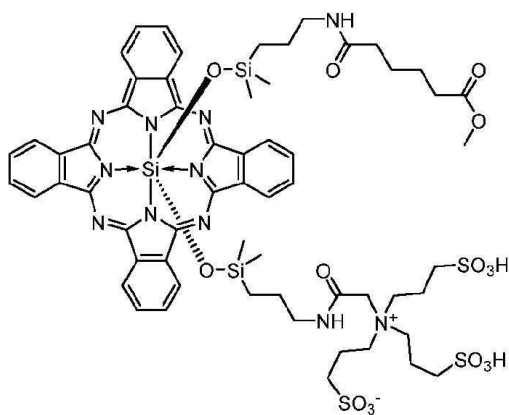
[1060] 단계 2: 3-((카복시메틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트.



[1061]

[1062] 물(10 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체(350 mg, 0.66 mmol)의 교반된 용액을 N₂로 5분 동안 퍼징하였다. 탄소 상의 10% 팔라듐을 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기하에 2h 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 잔류물을 물(5 mL)로 세척하였다. 조합한 여과액을 감압 하에 부분적으로 증류하였다. 나머지 용액을 동결건조하여 점성 고체로서 단계 2 중간체를 수득하였다. LCMS: 440 [M-H]⁻.

[1063] 단계 3: 3-((2-((3-(((19-(((3-(6-메톡시-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 합성.



[1064]

[1065] 질소 분위기하에 DMF(1 mL) 중의 단계 2로부터의 중간체(9 mg, 0.021 mmol)의 교반된 용액에 EDC.HCl(6 mg, 0.03 mmol), HOBt(2.8 mg, 0.02 mmol) 및 DIPEA (11 μL, 0.06 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온

에서 1h 동안 교반한 다음, 0℃에서 DMF(0.5 mL) 중의 실시예 1, 단계 2로부터의 표제 화합물(20 mg, 0.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8h 동안 교반하였다. 물(0.5 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 동결 건조하였다. 잔류물을 헥산(5 mL) 및 디에틸 에테르(2 x 3 mL)로 세척하여 단계 3 중간체(18 mg)를 청색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: 1369 [M]⁻.

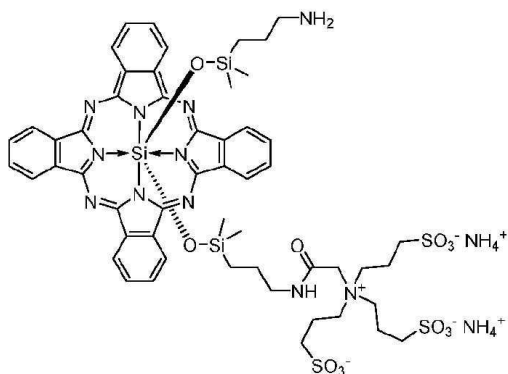
[1066] 단계 4: 3-((2-((3-(((19-(((3-(6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 합성.

[1067] 1:2 MeOH:H₂O 혼합물(2 mL) 중의 단계 3으로부터의 중간체(18 mg, 0.01 mmol)의 용액에 K₂CO₃(6 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응물을 분취용 HPLC(이동 상: 5 mM 중탄산 암모늄+ 물 중의 0.1% NH₃, 100% ACN; X-브리지 C18)로 직접 정제하였다. 선택된 분획을 조합하고 동결 건조하여 표제 화합물(0.4 mg, 3 % 수율)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1354 [M-H]⁻.

[1068] 실시예 11

[1069] 3-((2-((3-(((19-(((3-(2-(2-((λ⁵-아자네일)옥시)-2-옥소에톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 제조

[1070] 단계 1: 암모늄 3,3',3''-((2-((3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트)



[1071]

[1072] 질소 분위기하에 0℃에서 DMF(2 mL) 중의 실시예 10, 단계 2로부터의 중간체(54 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 T₃P(EtOAc 중의 50% 용액 0.16 mL, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반하였다. DMF(1 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물(0.1 g, 0.12 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 8h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC(A: 물 중의 5 mM 중탄산암모늄 + 0.1 % NH₃; B: 100% ACN)로 정제하여 단계 1 중간체 화합물(6 mg, 4 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1227 [M]⁻.

[1073] 단계 2: 3-((2-((3-(((19-(((3-(2-(2-((λ⁵-아자네일)옥시)-2-옥소에톡시)아세트아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에틸)비스(3-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트.

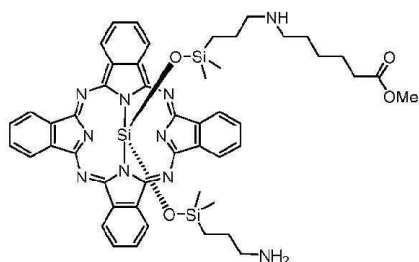
[1074] 표제 화합물은 실시예 2, 단계 1로부터의 중간체 화합물을 단계 1로부터의 중간체 화합물로 대체하여 실시예 2,

단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 직접 정제하여 청색 고체로 표제 화합물 (1.2 mg, 49 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70(m, 8H), 8.51(m, 8H), 7.03(bs, 6H), 3.90(bs, 2H), 3.62(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.67-2.61(m, 4H), 2.34(m, 8H), 1.83(bs, 6H), 1.57(m, 4H), -1.15(m, 4H), -2.23(m, 4H), -2.92(s, 12H). LCMS: 1342 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[1075] 실시예 12

[1076] 3-((6-((λ^5 -아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(3-(((λ^5 -아자네일)옥시)설포닐)프로필)(3-(((19-((3-비스(3-((λ^5 -아자네일)옥시)설포닐)프로필)(3-설포네이토프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트의 제조

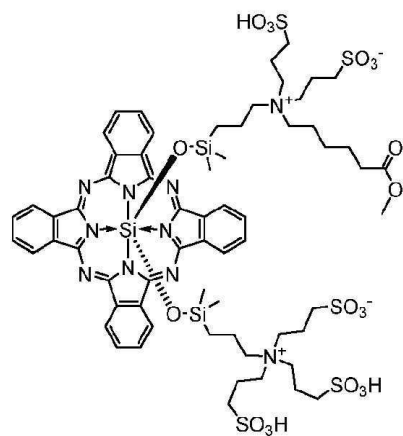
[1077] 단계 1: 메틸 6-((3-(((19-((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)헥사노에이트.



[1078]

[1079] THF(50 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 중간체 화합물(0.3 g, 0.37 mmol)의 용액에 THF(2 mL) 중의 메틸-6-옥소헥사노에이트(0.08 g, 0.56 mmol)의 용액 및 촉매량의 AcOH를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 이를 THF(10 mL) 중의 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.237 g, 1.12 mmol)의 현탁액에 첨가하고 16h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)로 킨칭하고 DCM(3 x 70 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 염기성 알루미나 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 단계 1 중간체(0.10 g, 29 %)를 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 933 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1080] 단계 2: 3-((3-(((19-((디메틸(3-((3-설포네이토프로필)비스(3-설포프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)(6-메톡시-6-옥소헥실)(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트.



[1081]

[1082] 1,3-프로판 설통(0.654 g, 5.4 mmol) 및 DIPEA(1.4 mL, 8 mmol)를 질소 분위기하에 설포란(10 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체 화합물(0.10 g, 0.107 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가한 다음 마이크로파 하에 120°C에서 2h 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 THF(30 mL)에 적가하고 30분 동안 교반하였다. 상청액을 제거하였다. 침전물을

THF(2 x 10 mL)로 순차적으로 세척하고 감압하에 건조하여 단계 2 중간체(0.24 g)를 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1542[M]⁻.

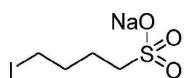
[1083] 단계 3: 3-((6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(3-((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)(3-(((19-(((3-(비스(3-((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)프로필)(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트.

[1084] 1:2 MeOH:물 혼합물(5 mL) 중의 단계 2로부터의 중간체(120 mg, 0.08 mmol)의 용액에 K₂CO₃(32 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16h 동안 교반하고 분취용 HPLC(이동 상: 물 중의 5 mM 중탄산암모늄+ 0.1% NH₃; 100% ACN; X-브리지 C18)로 직접 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 동결건조하여 표제 화합물(23 mg, 18 %)을 청색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76(m, 8H), 8.52(m, 8H), 7.12(bs, 8H), 3.49(m, 2H), 3.42(m, 2H), 2.64(m, 12H), 2.27(m, 10H), 1.88(m, 4H), 1.43(m, 10H), 1.11(m, 4H), -0.89(m, 2H), -1.03(m, 2H), -2.30(m, 2H), -2.37(m, 2H), -2.89(s, 12H). LCMS: 764 [M/2]⁻.

[1085] 실시예 13

[1086] 4-((6-((λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(4-((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)부틸)(3-(((19-(((3-(비스(4-((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)부틸)(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)부탄-1-설포네이트의 제조.

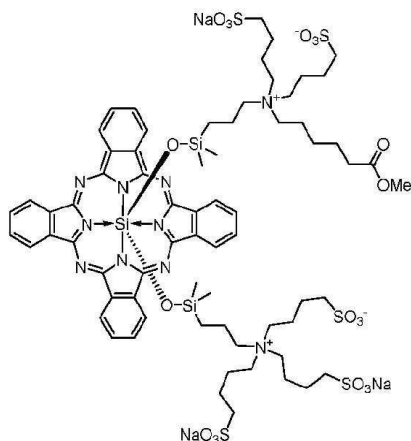
[1087] 단계 1: 소듐 4-요오도부탄-1-설포네이트



[1088]

[1089] 실온에서 밀봉 관내의 MeOH(5 mL) 중의 1,2-옥사티올란 2,2-디옥시드(0.5 g, 3.7 mmol)의 용액에 요오드화나트륨(550 mg, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 6h 동안 가열하였다. 그 후 실온으로 냉각하였다. 침전물을 여과하고, 차가운 MeOH(5 mL)로 세척하며, 감압하에 건조하여 단계 1 중간체(270 mg, 26 %)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.33-3.29(m, 2H), 2.42-2.48(m, 2H), 1.90-1.83(m, 2H), 1.71-1.64(m, 2H).

[1090] 단계 2: 소듐 4,4',4''-((3-(((19-(((3-((6-메톡시-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트).



[1091]

[1092] 질소 하에 설포란(3 mL) 중의 실시예 12, 단계 1로부터의 중간체(25 mg, 0.03 mmol)의 용액에 단계 1로부터의 중간체(0.115 g, 0.4 mmol) 및 DIPEA(0.093 mL, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로파 하에서 120°C

에서 4h 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 THF(5 mL)에 적가하고 30분 동안 교반하였다. 상청액을 제거하고, 잔류물을 THF(2 x 3 mL)로 세척하였다. 잔류물을 감압 하에 건조하여 미정제 단계 2 중간체(50 mg)를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: 805 [M/2-1]⁻

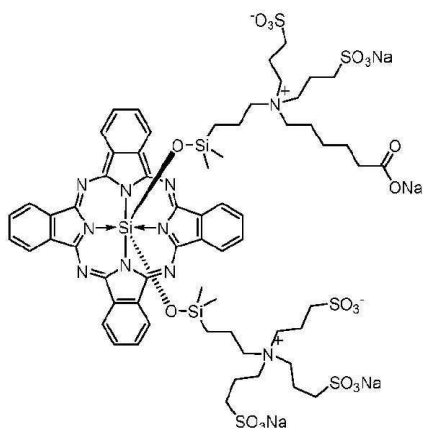
[1093] 단계 3: 4-((6-(λ⁵-아자네일)옥시)-6-옥소헥실)(4-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)부틸)(3-(((19-(((3-(비스(4-(((λ⁵-아자네일)옥시)설포닐)부틸)(4-설포네이토부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)부탄-1-설포네이트.

[1094] 표제 화합물은 실시예 12, 단계 3으로부터의 중간체를 단계 2로부터의 중간체로 대체하여 실시예 12, 단계 3과 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물(12 mg, 24 %)을 청색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77(m, 8H), 8.54(m, 8H), 7.12(bs, 8H), 2.40-2.33(m, 22H), 2.23(m, 2H), 1.79(m, 4H), 1.50(m, 10H), 1.40(m, 2H), 1.20(m, 10H), 1.06(m, 4H), -1.20(m, 4H), -2.24(m, 4H), -2.89(s, 12H). LCMS: 798 [M-1/2]⁻.

[1095] 실시예 14

[1096] 소듐 3,3',3''-((3-(((19-(((3-((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(3-설포네이토프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트)의 제조

[1097] 단계 1: 테트라소듐 모노(6-((3-(((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이토프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)비스(3-설포네이토프로필)암모니오)헥사노에이트)



[1098]

[1099] 다우엑스®(Dowex®) 50WX8 수소 형태 수지(4 g, 50-100 메쉬)를 컬럼에 로딩하고 용리액의 pH가 중성이 될 때까지 1N NaCl 용액(50 ml)을 통과시켜 그의 나트륨 형태로 전환시켰다. 컬럼을 물로 더 세척하여 과량의 NaCl을 제거하였다. 용리액을 질산으로 처리시 침전물이 관찰되지 않을 때까지 이 공정을 계속하였다. 물(3 ml) 중의 실시예 12로부터의 표제 화합물(33 mg, 0.02 mmol)의 용액을 컬럼에 통과시켰다. 청색 분획을 수집하고 동결건조하여 단계 1 중간체(29 mg, 91 %)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75(m, 8H), 8.52(m, 8H), 3.49(m, 2H), 3.42(m, 2H), 2.64(m, 12H), 2.29(m, 10H), 1.89(m, 4H), 1.42(m, 10H), 1.11(m, 4H), -0.88(m, 2H), -1.04(m, 2H), -2.30(m, 2H), -2.38(m, 2H), -2.89(s, 12H). LCMS: 764 [M/2]⁻.

[1100] 단계 2: 소듐 3,3',3''-((3-(((19-(((3-((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(3-설포네이토프로필)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트).

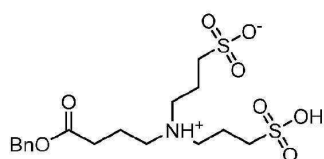
[1101] 호박색 바이알에서 질소 하에 DMSO(0.3 mL) 중의 단계 1로부터의 중간체(1.3 mg)의 용액에 DIPEA(0.1 M DMSO 용액 32 μL, 4 eq) 및 N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트(0.1 M DMSO 용액 64 μL, 8 eq)를 순차적으로 첨가하

였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DMF(0.3 mL)로 희석하고, 0.45 μ m 필터를 통해 여과하며, 격렬히 교반된 MTBE(5 mL)에 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 바이알을 DMF(0.2 mL)로 세척하였다. 청색 침전물이 형성되었다. 현탁액을 침강시키고 투명한 상청액을 제거하였다. MTBE(2.5 mL)를 첨가하고 공정을 2회 반복하였다. 최종 세척 후 잔류물을 감압 하에 건조하여 표제 화합물(0.5 mg, 37 %)을 수득하였다. LCMS: 812 [M-1/2]⁻.

[1102] 실시예 15

[1103] 암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-(4-(비스(3-설포네이트프로필)암모니오)부탄아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트의 제조

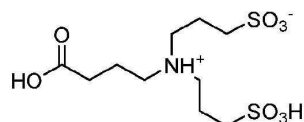
[1104] 단계 1: 3-((4-(벤질옥시)-4-옥소부틸)(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트



[1105]

[1106] 질소 분위기하에 실온에서 DMF(5 mL) 중의 벤질 4-아미노부타노에이트 히드로클로라이드(1 g, 4.4 mmol)의 용액에 DIPEA(4 mL, 17.5 mmol)에 이어 1,2-옥사티올란 2,2-디옥시드(2.1 g, 44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16h 동안 교반하였다. 그 후, 이를 실온으로 냉각하고, NaHCO₃ 포화 수용액(8 mL)으로 처리하며, 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2x15 mL)로 세척하였다. 수성 층을 동결건조하여 THF(12 mL)로 분쇄된 잔류물을 수득하였다. 3 g의 미정제 물질 중 1g을 분취용 HPLC로 더 정제하여 단계 1 중간체(260 mg)를 수득하였다. LCMS: 438 [M+H]⁺

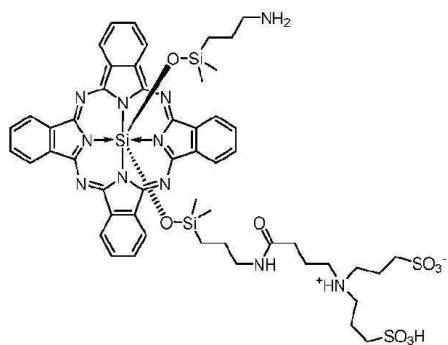
[1107] 단계 2: 3-((3-(3-카르복시프로필)(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트



[1108]

[1109] 메탄올:물 혼합물(6 mL, 1:1) 중의 단계 1로부터의 중간체(260 mg, 0.59 mmol)의 용액을 5분 동안 질소로 퍼징하였다. 탄소 상의 10% 팔라듐(140 mg)을 첨가하고 혼합물을 수소 분위기하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 잔류물을 메탄올:물(10 mL, 1:1)로 세척하였다. 조합한 여과액을 부분적으로 회전 증발하고 동결 건조하여 단계 2 중간체(210 mg)를 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, 산화 중수소) δ 3.25 - 3.21(m, 4H), 3.09 - 3.13(m, 2H), 2.86(t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.27(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04(m, 4H), 1.85(m, 2H). MS: 348 [M+H]⁺

[1110] 단계 3: 3-((4-((3-(((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-4-옥소부틸)(3-설포프로필)암모니오)프로판-1-설포네이트



[1111]

[1112]

질소 분위기하에 실온에서 DMF(4 ml) 중의 단계 2로부터의 중간체(69 mg, 0.18 mmol)의 용액에 HOBt(57 mg, 0.37 mmol), DIPEA(96 mg, 0.75 mmol) 및 EDC.HCl(71 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2h 동안 교반한 후 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물(0.200 g, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48h 동안 교반하였다. 내용물을 물(100 mL)에 부었다. 침전물을 원심분리로 분리하여 210 mg의 미정제 물질을 수득하고, 이를 분취용 HPLC로 정제하여 단계 3 중간체(10 mg, 4 %)를 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1134 [M+H]⁺

[1113]

단계 4: 암모늄 2-(2-((3-(((19-(((3-(4-(비스(3-설포네이트프로필)암모니오)부탄아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-2-옥소에톡시)아세테이트.

[1114]

표제 화합물은 실시예 2, 단계 1로부터의 중간체를 단계 3으로부터의 중간체(8 mg, 0.007 mmol)로 대체하여 실시예 2, 단계 2와 유사한 방식으로 제조하여 표제 화합물(3.2 mg, 35 %)을 청색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71(bs, 8H), 8.52(bs, 8H), 6.82(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.12(m, 3H), 1.89(m, 7H), 1.77(m, 2H), 1.59(m, 8H), -1.15(m, 4H), -2.34(m, 4H), -2.92(s, 12H). LCMS: 1248 [M-H]⁻.

[1115]

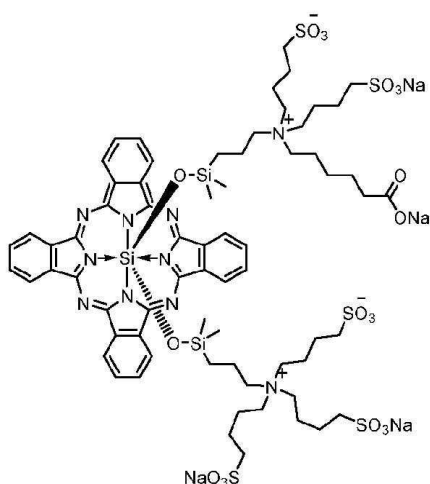
실시예 16

[1116]

소듐 4,4',4''-(((3-(((19-(((3-((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)의 제조

[1117]

단계 1: 소듐 6-(((3-(((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)헥사노에이트



[1118]

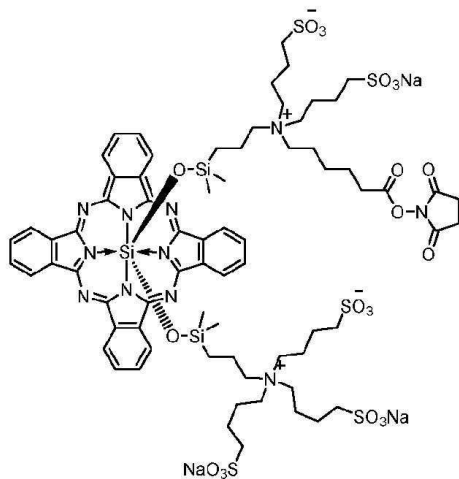
[1119]

표제 화합물은 실시예 14, 단계 1과 유사한 방식으로 실시예 12를 실시예 13(38 mg, 0.02 mmol)으로 대체함으로

써 제조하여 표제 화합물(34 mg, 88 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77(m, 8H), 8.54(m, 8H), 2.39-2.33(m, 22H), 2.21(m, 2H), 1.79(m, 4H), 1.50(m, 10H), 1.39(m, 2H), 1.18(m, 10H), 1.05(m, 4H), -1.20(m, 4H), -2.24(m, 4H), -2.89(s, 6H), -2.90(s, 6H). LCMS: 799 [M/2] $^-$

[1120]

단계 2: 소듐 4,4',4''-((3-(((19-(((3-(((6-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)



[1121]

[1122]

표제 화합물은 실시예 14, 단계 2와 유사한 방식으로 실시예 14, 단계 1로부터의 표제 화합물을 단계 1로부터의 표제 화합물(1.4 mg, 0.0008 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(0.0005 mmol)을 수득하였다. LCMS: 847 [M-1/2] $^-$

[1123]

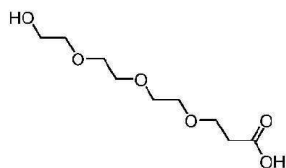
실시예 17

[1124]

소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트의 제조

[1125]

단계 1: 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로판산



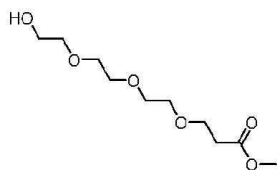
[1126]

[1127]

tert-부틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(2.0 g, 7.2 mmol)를 0°C에서 트리플루오로아세트산(20 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 완료시, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 표제 화합물을 수득하고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1128]

단계 2: 메틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트



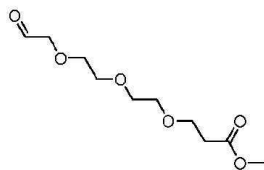
[1129]

[1130]

MeOH(20 mL) 중의 단계 1로부터의 표제 화합물(1.5 g, 6.7 mmol)의 용액에 진한 H_2SO_4 (0.3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 60°C에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 중성 알루

미나 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 69 %)을 액체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D₂O) δ 3.69(m, 2H), 3.60–3.56(m, 15H), 2.57(m, 2H).

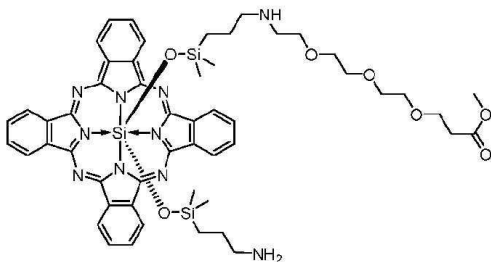
[1131] 단계 3: 메틸 3-(2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트



[1132]

[1133] 질소 하에 디클로로메탄(10 mL) 중의 데스 마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane)(4.04 g, 9.5 mmol) 및 피리딘(0.92 mL, 11.4 mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄(5 mL) 중의 단계 2로부터의 표제 화합물(0.9 g, 3.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4h 동안 교반하였다. 완료되면, 반응 혼합물을 디클로로메탄(5 mL)으로 희석하고 NaHCO₃의 포화 용액(5 mL) 및 10% Na₂S₂O₃ 용액(5 mL)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 중성 알루미늄 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 다음 단계에서 즉시 사용되는 표제 화합물(0.45 g, 50 %)을 수득하였다. LCMS: 235 [M+]⁺

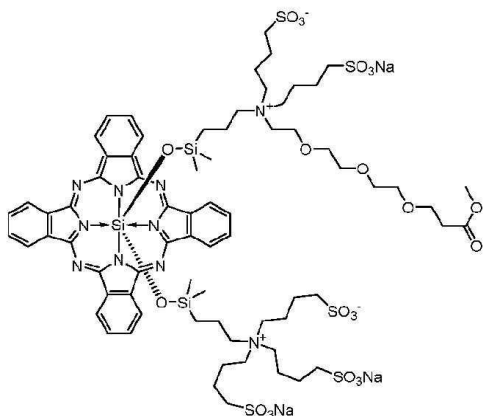
[1134] 단계 4: 메틸 2-((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-18-오에이트.



[1135]

[1136] 실온에서 THF(100 mL) 중의 실시예 1, 단계 1로부터의 표제 화합물(200 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액에 THF(2 mL) 중의 단계 3으로부터의 표제 화합물(72 mg, 0.3 mmol)의 용액을 첨가하고 이어서 촉매량의 AcOH(THF 중의 AcOH의 15 mg/mL 용액 0.1 mL, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1h 동안 교반한 다음, THF(10 mL) 중의 NaBH(OAc)₃(0.16 g, 0.75 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4h 동안 교반하였다. 반응 내용물을 포화 NaHCO₃ 수용액(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 염기성 알루미늄 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 27 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1023 [M+H]⁺.

[1137] 단계 5: 소듐 4,4',4''-(((3-(디메틸((19-((2-메틸-18-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15,19-테트라옥사-6-아자-2-실라이코산-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)



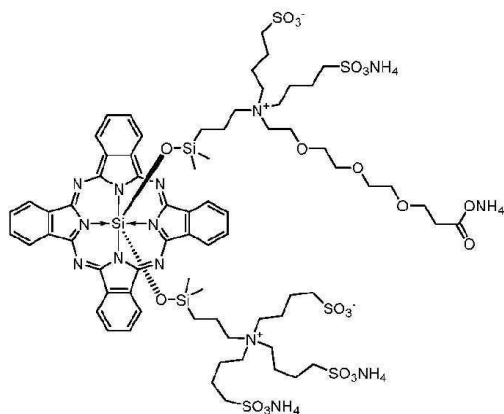
[1138]

[1139]

질소 하에 설포란(5 mL) 중의 단계 4로부터의 표제 화합물(35 mg, 0.034 mmol)의 용액에 실시예 13, 단계 1로부터의 표제 화합물(0.196 g, 0.68 mmol) 및 DIPEA(0.18 mL, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로파에서 5h 동안 120℃에서 조사하였다. 완료시, 반응 혼합물을 THF(50 mL)에 적가하고 30분 동안 교반하였다. 침전물을 원심분리로 분리하고, THF(2 x 10 mL)로 세척하며, 감압 하에 건조시켜 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용된 표제 화합물(100 mg 미정제 물질)을 수득하였다. LCMS: 853 $[M+2/2]^+$.

[1140]

단계 6: 암모늄 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']디이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트



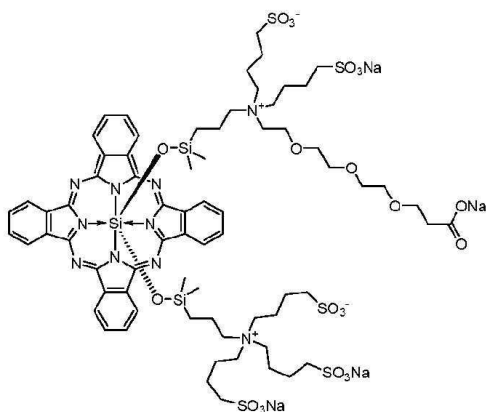
[1141]

[1142]

MeOH:물(2:1, 7.5 mL) 중의 단계 5로부터의 표제 화합물(200 mg, 0.11 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (94 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조하여 표제 화합물(41 mg, 2단계에 걸쳐 34 %)을 청색 고체로서 수득하였다 LCMS: 844 $[M-1/2]^-$.

[1143]

단계 7: 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']디이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트.



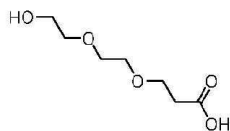
[1144]

[1145] 단계 6의 표제 화합물(41 mg, 0.027 mmol)을 실시예 14, 단계 1에서 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(39 mg, 94 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78(m, 8H), 8.55(m, 8H), 3.39(m, 6H), 3.17(m, 2H), 3.07(m, 4H), 2.95(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.61(m, 2H), 2.40(m, 20H), 2.04(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.51(m, 4H), 1.41(m, 4H), 1.25(m, 8H), -1.18(m, 2H), -1.28(m, 2H), -2.22(m, 4H), -2.89(s, 12H). LCMS: 844 $[\text{M}-1/2]^+$.

[1146] **실시예 18**

[1147] 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트의 제조

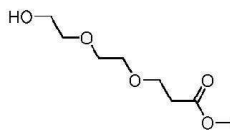
[1148] 단계 1: 3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프로판산



[1149]

[1150] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 1과 유사한 방식으로 tert-부틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트를 tert-부틸 3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프로파노에이트(4.5 g, 19.21 mmol)로 대체함으로써 제조하여 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하는 미정제 표제 화합물을 수득하였다.

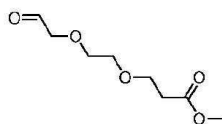
[1151] 단계 2: 메틸 3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프로파노에이트



[1152]

[1153] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 2와 유사한 방식으로 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로판산을 단계 1로부터의 표제 화합물(3.7 g, 20.8 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(2.8 g, 70 %)을 액체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.79(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.64(m, 6H), 2.63(t, J = 5.6 Hz, 2H).

[1154] 단계 3: 메틸 3-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)프로파노에이트

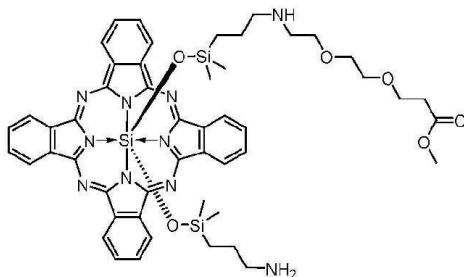


[1155]

[1156] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 3과 유사한 방식으로 메틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노

에이트를 단계 2로부터의 표제 화합물(1 g, 5.2 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(470 mg, 47 %)을 액체로서 수득하였다.

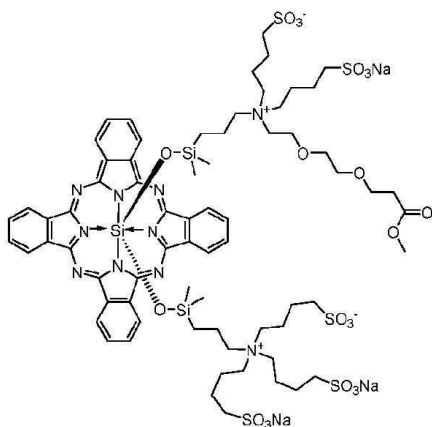
- [1157] 단계 4: 메틸 2-((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-15-오에이트.



[1158]

- [1159] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 4와 유사한 방식으로 메틸 3-(2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트를 단계 3으로부터의 표제 화합물(59 g, 0.31 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(95 mg, 39 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 980 [M+1]⁺.

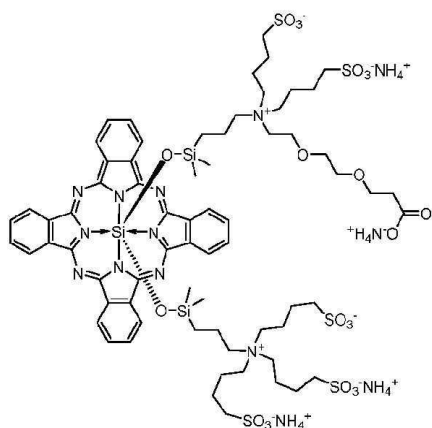
- [1160] 단계 5: 소듐 4,4',4''-((3-(디메틸((19-((2-메틸-15-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,16-트리옥사-6-아자-2-실라헵타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)



[1161]

- [1162] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 5와 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 4로부터의 표제 화합물을 단계 4로부터의 표제 화합물(75 mg, 0.08 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(190 mg 미정제 물질)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 828 [M-2/2]⁻.

- [1163] 단계 6: 암모늄 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라헵타데칸-6-이움-15-오에이트.



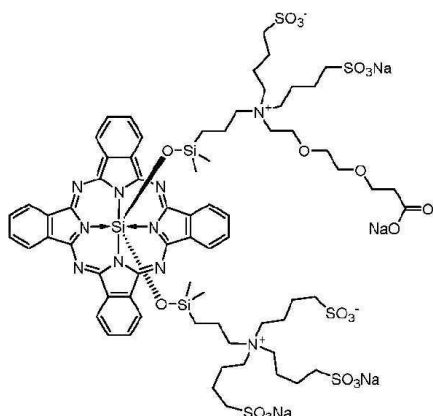
[1164]

[1165]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 6과 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 5로부터의 표제 화합물을 단계 5로부터의 표제 화합물(380 mg, 0.22 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(60 mg, 2단계에 걸쳐 23 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 822 $[M-1/2]^-$.

[1166]

단계 7: 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트.



[1167]

[1168]

단계 6의 표제 화합물(70 mg, 0.04 mmol)을 실시예 14, 단계 1에 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(66 mg, 93 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 9.66(m, 8H), 8.46(m, 8H), 3.29(bs, 2H), 2.82(m, 4H), 2.74(m, 6H), 2.68(m, 8H), 2.48(bs, 2H), 2.32(m, 6H), 2.20(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.73(dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.59(m, 8H), 1.45(m, 2H), 1.31(m, 4H), 1.16(m, 6H), -1.49(m, 2H), -1.66(m, 2H), -2.04(m, 4H), -2.91(s, 6H), -2.92(s, 6H). LCMS: 822 $[M-1/2]^-$.

[1169]

실시예 19

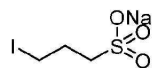
[1170]

소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-18-오에이트의 제조

[1171]

단계 1: 소듐 3-요오도프로판-1-설포네이트

[1172]

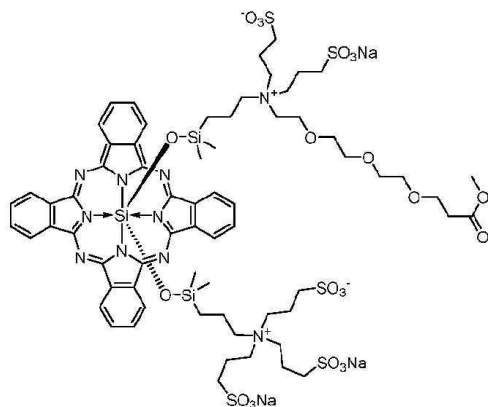


[1173]

무수 메탄올(200 mL) 중의 요오드화나트륨(24.5 g, 164 mmol)의 용액에 1,3-프로판설통(20 g, 164 mmol)을 첨가하였다. 밀봉관을 80°C에서 가열하고 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 부흐너 깔때기

를 통해 여과하였다. 잔류물을 DCM(50 mL)으로 세척하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 회백색(off-white) 분말(27 g, 61 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 3.27(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

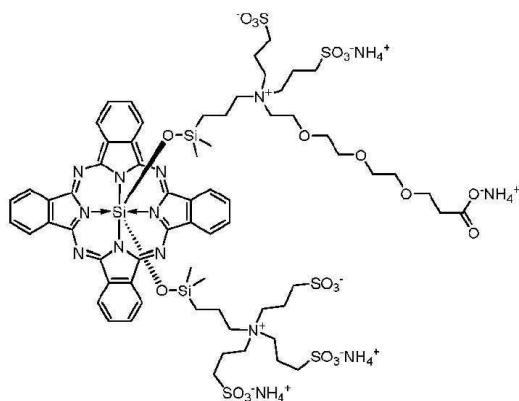
[1174] 단계 2: 소듐 3,3',3''-((3-(디메틸((19-((2-메틸-18-옥소-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,15,19-테트라옥사-6-아자-2-실라이코산-6-이음-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트).



[1175]

[1176] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 5와 유사한 방식으로 소듐 4-요오도부탄-1-설포네이트를 단계 1로부터의 표제 화합물(345 mg, 1.2 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(0.275 g, 미정제 물질)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 816 $[\text{M}-1/2]^-$.

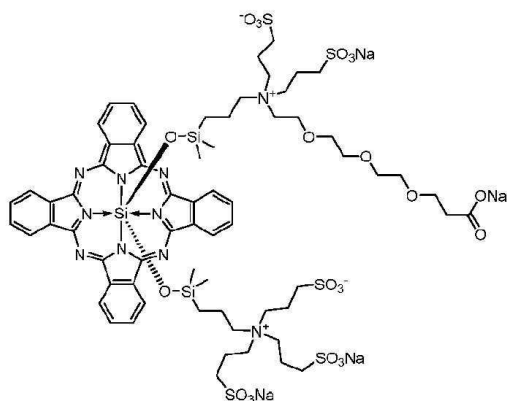
[1177] 단계 3: 암모늄 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이음-18-오에이트.



[1178]

[1179] 표제 화합물은 실시예 17, 단계 6과 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 5로부터의 표제 화합물을 단계 2로부터의 표제 화합물(275 mg, 0.16 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(62 mg, 2단계에 걸쳐 60 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 809 $[\text{M}-1/2]^-$.

[1180] 단계 4: 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이음-18-오에이트.



[1181]

[1182]

단계 3의 표제 화합물(62 mg, 0.04 mmol)을 실시예 14, 단계 1에 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(58 mg, 92 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 9.66(m, 8H), 8.47(m, 8H), 3.30(m, 2H), 3.23(m, 2H), 2.87(m, 8H), 2.72(s, 6H), 2.60-2.39(m, 16H), 2.09-2.07(m, 4H), 1.91(m, 2H), 1.67-1.50(m, 10H), -1.56(m, 2H), -1.67(m, 2H), -2.02(m, 4H), -2.89(s, 6H), -2.93(s, 6H). LCMS: 809 $[\text{M}-1/2]^+$.

[1183]

실시예 20

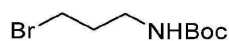
[1184]

소듐 6-((3-(((19-((디메틸(3-(5-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)-2-(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)펜탄아미도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트)의 제조

[1185]

단계 1: *tert*-부틸 (3-브로모프로필)카르바메이트

[1186]

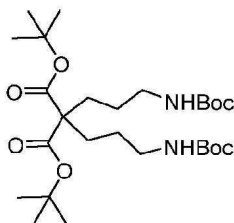


[1187]

질소 하에 THF(30 mL) 중의 *tert*-부틸 (3-히드록시프로필)카르바메이트(2.0 g, 11.4 mmol)의 용액에 CBr_4 (5.68 g, 17.1 mmol) 및 PPh_3 (4.49 g, 17.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 그 후, 포화 NaHCO_3 수용액(30 mL)으로 희석하고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2 g, 74 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 4.67(bs, 1H), 3.46(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29(m, 2H), 2.06(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45(s, 9H).

[1188]

단계 2: 디-*tert*-부틸 2,2-비스(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)말로네이트

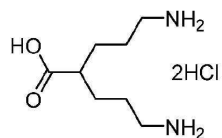


[1189]

[1190]

질소 하에 0°C 에서 THF(20 mL) 중의 단계 1로부터의 표제 화합물(2.0 g, 8.4 mmol) 및 디-*tert*-부틸 말로네이트(726 mg, 3.36 mmol)의 용액에 NaH (60 %)(403 mg, 10.1 mmol)를 소량씩 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 4h 동안 교반하였다. 반응 내용물을 빙냉수(50 mL)에 천천히 첨가하고 에틸 아세테이트(2×50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 67 % 수율)을 수득하였다. LCMS: 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

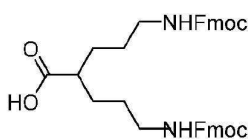
[1191] 단계 3: 5-아미노-2-(3-아미노프로필)펜탄산



[1192]

[1193] AcOH(50 mL) 및 3N HCl(50 mL) 중의 단계 2로부터의 표제 화합물(5 g, 9.4 mmol)의 혼합물을 80℃에서 48h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물(2.5 g 미정제 물질)을 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, D₂O) δ 2.91(bs, 4H), 2.41(bs, 1H), 1.58-1.50(m, 8H).

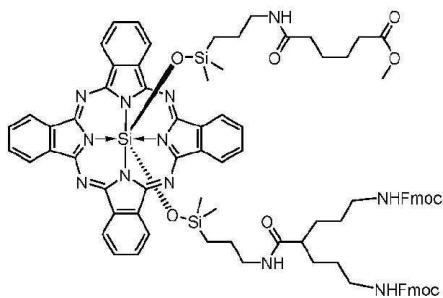
[1194] 단계 4: 5-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로필)펜탄산.



[1195]

[1196] THF(10 mL) 및 수성 포화 NaHCO₃(10 mL) 혼합물 중의 단계 3으로부터의 표제 화합물(790 mg, 4.5 mmol)의 용액에 Fmoc-OSu(3.8 g, 11.3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4h 동안 교반하였다. 1N HCl을 사용하여 pH를 7 내지 8로 조정된 다음, 반응물을 에틸 아세테이트(3x50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 76 %)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 619 [M+H]⁺.

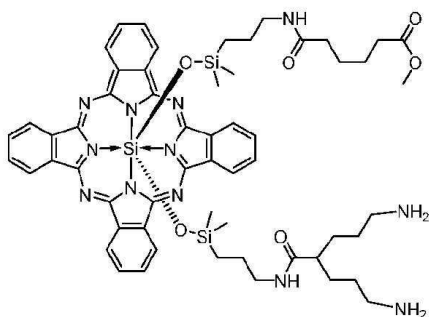
[1197] 단계 5: 메틸 6-((3-((((19-((8-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로필)-1-(9H-플루오렌-9-일)-14-메틸-3,9-디옥소-2-옥사-4,10-디아자-14-실라펜타데칸-14-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트.



[1198]

[1199] 질소 하에 THF(10 mL) 중의 단계 4로부터의 표제 화합물(144 mg, 0.23 mmol)의 용액에 EDC.HCl(71 mg, 0.35 mmol) 및 HOBt(57 mg, 0.35 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1h 동안 교반한 후 실시예 1, 단계 2로부터의 표제 화합물(220 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA(0.12 mL, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2h 동안 교반하였다. 반응 내용물을 빙냉수(30 mL)에 붓고 DCM(3x30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 염기성 알루미늄 산화물의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(230 mg, 64 %)을 청색 고체로서 수득하였다.

[1200] 단계 6: 메틸 6-((3-((((19-((3-(5-아미노-2-(3-아미노프로필)펜탄아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트.



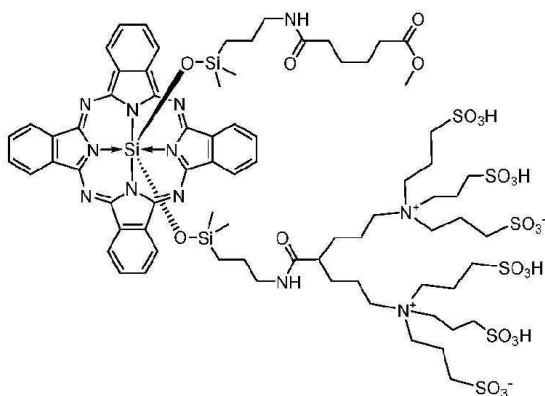
[1201]

[1202]

THF(2 mL) 중의 단계 5로부터의 표제 화합물(75 mg, 0.05 mmol)의 용액에 DBU(24 mg, 0.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2h 동안 교반한 후 감압 하에 농축하였다. 미정제 잔류물을 디에틸 에테르(2x3 mL)를 사용하여 분쇄로 정제하여 표제 화합물(65 mg, 미정제 물질)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1104 $[M+H]^+$.

[1203]

단계 7: 3,3'-((4-(((3-(((19-((3-(6-메톡시-6-옥소헥산아미도)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)카르바모일)헵탄-1,7-디일)비스(비스(3-설포프로필)암모늄디일))비스(프로판-1-설포네이트).



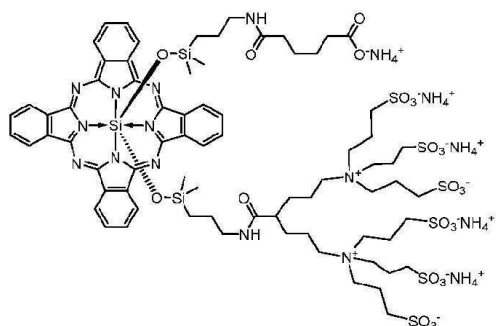
[1204]

[1205]

질소 하에 실온에서 설포란(5 mL) 중의 단계 6으로부터의 표제 화합물(65 mg, 0.06 mmol)의 용액에 1,3-프로판설통(360 mg, 2.9 mmol) 및 DIPEA(0.77 mL, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 10h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, THF(20 mL)에 적가하며, 30분 동안 교반하였다. 상청액을 제거하고, 고체를 THF(2x10 mL)로 더 세척하고 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(410 mg 미정제 물질)을 수득하였다. LCMS: 917 $[M-1/2]^-$.

[1206]

단계 8: 암모늄 6-((3-(((19-((디메틸(3-(5-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)-2-(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)펜탄아미도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트.



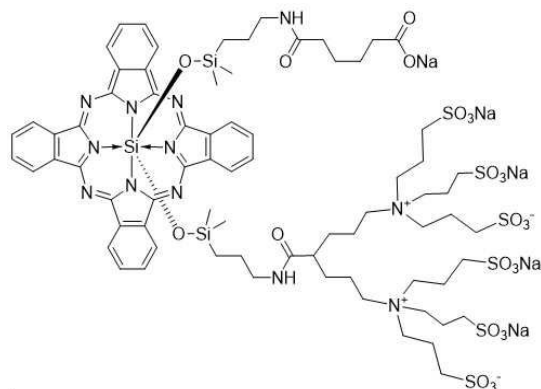
[1207]

[1208]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 6과 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 5로부터의 표제 화합물을 단계 5로부터의

표제 화합물(410 mg, 0.22 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(14 mg, 2 단계에 걸쳐 12 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 910 [M-1/2]⁻.

[1209] 단계 9: 소듐 6-((3-(((19-((디메틸(3-(5-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)-2-(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)펜탄아미도)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5, 10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)아미노)-6-옥소헥사노에이트)



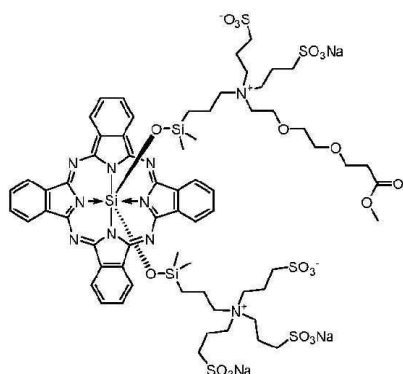
[1210]

[1211] 단계 8의 표제 화합물(18 mg, 0.009 mmol)을 실시예 14, 단계 1에 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(16 mg, 88 %)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 9.57(m, 8H), 8.40(m, 8H), 3.19(m, 12H), 3.03(m, 4H), 2.73(m, 12H), 1.94(m, 15H), 1.81(m, 4H), 1.25(m, 2H), 1.25(m, 6H), 1.14(m, 6H), -1.16(m, 2H), -1.28(m, 2H) -2.23(m, 4H), -2.92(s, 6H), -2.96(s, 6H). LCMS: 910 [M-1/2]⁻.

[1212] 실시예 21

[1213] 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라헵타데칸-6-이움-15-오에이트의 제조

[1214] 단계 1: 소듐 3,3',3''-((3-(디메틸((19-((2-메틸-15-옥소-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12,16-트리옥사-6-아자-2-실라헵타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트).

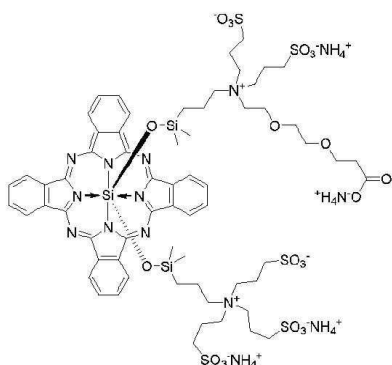


[1215]

[1216] 표제 화합물은 실시예 18, 단계 5와 유사한 방식으로 소듐 4-요오도부탄-1-설포네이트를 소듐 3-요오도프로판-1-설포네이트(444 mg, 1.6 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(500 mg 미정제 물질)을 수득하였다. LCMS: 794 [M-1/2]⁻.

[1217] 단계 2: 암모늄 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-

a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트.



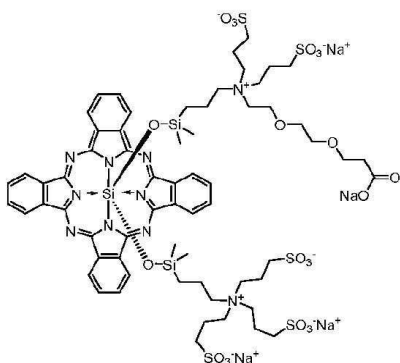
[1218]

[1219]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 6과 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 5로부터의 표제 화합물을 단계 1로부터의 표제 화합물(480 mg, 0.29 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(30 mg, 2 단계에 걸쳐 22 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 787 [M-1/2]⁻.

[1220]

단계 3: 소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(3-설포네이트프로필)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-15-오에이트.



[1221]

[1222]

단계 2의 표제 화합물(30 mg, 0.02 mmol)을 실시예 14, 단계 1에 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(28 mg, 92 %)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 9.66(m, 8H), 8.46(m, 8H), 3.30(m, 2H), 3.23(m, 2H), 2.87-2.83(m, 6H), 2.72(m, 8H), 2.59-2.36(m, 12H), 2.03(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.73(t, J=6.8 Hz, 2H), 1.64(m, 2H) 1.54(m, 8H), -1.55(m, 2H), -1.68(m, 2H), -2.01(m, 4H), -2.88(s, 6H), -2.92(s, 6H). LCMS: 787 [M-1/2]⁻.

[1223]

실시예 22

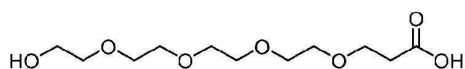
[1224]

소듐 2-((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15,18-테트라옥사-6-아자-2-실라헥사코산-6-이움-21-오에이트의 제조

[1225]

단계 1: 1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오익산.

[1226]



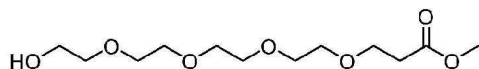
[1227]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 1과 유사한 방식으로 tert-부틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트를 tert-부틸 1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(2 g, 6.2 mmol)로 대체함으로써

제조하여 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하는 미정제 표제 화합물(1.6 g)을 수득하였다.

[1228] 단계 2: 메틸 1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트.

[1229]

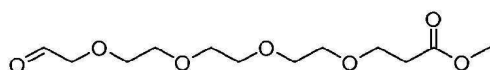


[1230]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 2와 유사한 방식으로 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로판산을 단계 1로부터의 표제 화합물(1.6 g, 6.0 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(1.2 g, 71 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D₂O) δ 3.69(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60-3.52(m, 17H), 3.53(m, 2H), 2.57(t, J = 6.0 Hz, 2H).

[1231] 단계 3: 메틸 1-옥소-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트.

[1232]

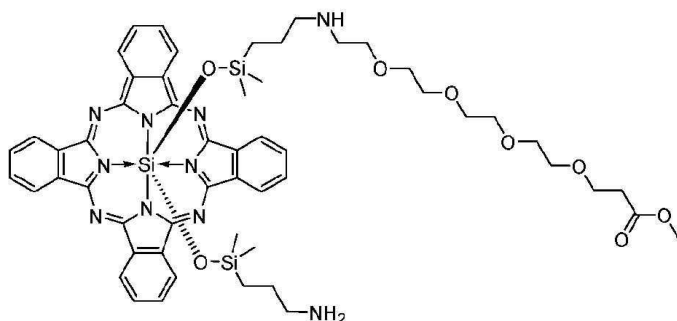


[1233]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 3과 유사한 방식으로 메틸 3-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로판노에이트를 단계 2로부터의 표제 화합물(0.5 g, 1.8 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(210 mg, 42 %)을 수득하였다.

[1234]

단계 4: 메틸 2-((19-(((3-아미노프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로헥센-4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-9,12,15,18-테트라옥사-6-아자-2-실라헤니코산-21-오에이트.



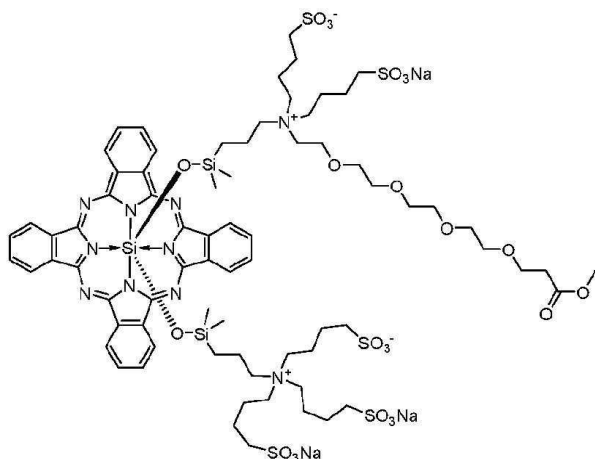
[1235]

[1236]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 4와 유사한 방식으로 메틸 3-(2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)프로판노에이트를 단계 3으로부터의 표제 화합물(83 mg, 0.3 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(30 mg, 19 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 1068 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

[1237]

단계 5: 소듐 4,4',4''-(((3-(디메틸((19-((2-메틸-21-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15,18,22-펜타옥사-6-아자-2-실라트리코산-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로헥센-4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트).



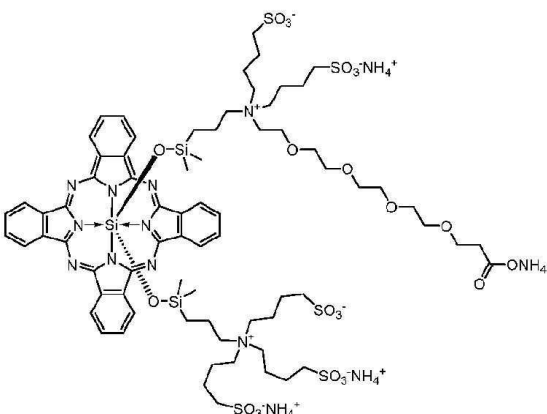
[1238]

[1239]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 5와 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 4로부터의 표제 화합물을 단계 4로부터의 표제 화합물(35 mg, 0.03 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(81 mg 미정제 물질)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 875 $[M/2+2H]^+$.

[1240]

단계 6: 암모늄 4,4',4''-(((3-(((19-((20-카르복시-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15,18-테트라옥사-6-아자-2-실라이코산-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트).



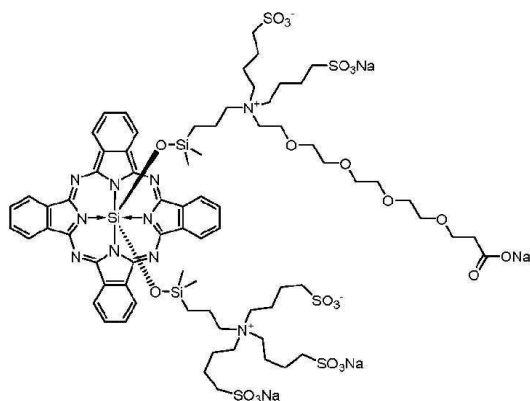
[1241]

[1242]

표제 화합물은 실시예 17, 단계 6과 유사한 방식으로 실시예 17, 단계 5로부터의 표제 화합물을 단계 5로부터의 표제 화합물(140 mg, 0.08 mmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(18 mg, 2단계에 걸쳐 18 %)을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 866 $[M-1/2]^-$.

[1243]

단계 7: 소듐 2-(((19-((디메틸(3-(트리스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[3]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)-2-메틸-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15,18-테트라옥사-6-아자-2-실라헤니코산-6-이움-21-오에이트).



[1244]

[1245]

단계 6의 표제 화합물(18 mg, 0.01 mmol)을 실시예 14, 단계 1에 기술된 이온 교환 절차에 적용하여 표제 화합물(16 mg, 87 %)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 9.65(m, 8H), 8.46(m, 8H), 3.40(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30(m, 2H), 3.24(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.85(m, 6H), 2.73(m, 8H), 2.65(m, 6H), 2.59(m, 4H), 2.30(m, 4H), 2.18(t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.92(m, 2H), 1.58(m, 8H), 1.44(m, 2H), 1.31(m, 4H), 1.15(m, 8H), -1.50(m, 2H), -1.64(m, 2H), -2.06(m, 4H), -2.91(s, 6H), -2.93(s, 6H). LCMS: 866 $[\text{M}-1/2]^+$.

[1246]

실시예 23

[1247]

소듐 4,4',4''-((3-(((19-((15-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-메틸-15-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)의 제조

[1248]

표제 화합물은 실시예 14, 단계 2와 유사한 방식으로 실시예 14, 단계 1로부터의 표제 화합물을 실시예 18로부터의 표제 화합물(2.8 mg, 1.6 μmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(0.7 μmol)을 수득하였다. LCMS: 869.8 $[\text{M}-2/2]^+$.

[1249]

실시예 24

[1250]

소듐 4,4',4''-((3-(((19-((18-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-메틸-18-옥소-6,6-비스(4-설포네이트부틸)-9,12,15-트리옥사-6-아자-2-실라옥타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)의 제조

[1251]

표제 화합물은 실시예 14, 단계 2와 유사한 방식으로 실시예 14, 단계 1로부터의 표제 화합물을 실시예 17로부터의 표제 화합물(2.5 mg, 1.4 μmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(1.3 μmol)을 수득하였다. LCMS: 891.5 $[\text{M}-2/2]^+$.

[1252]

실시예 25

[1253]

소듐 3,3',3''-((3-(((19-((15-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-2-메틸-15-옥소-6,6-비스(3-설포네이트프로필)-9,12-디옥사-6-아자-2-실라펜타데칸-6-이움-2-일)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(프로판-1-설포네이트)의 제조

[1254]

표제 화합물은 실시예 14, 단계 2와 유사한 방식으로 실시예 14, 단계 1로부터의 표제 화합물을 실시예 21로부터의 표제 화합물(2.4 mg, 1.4 μmol)로 대체함으로써 제조하여 표제 화합물(0.8 μmol)을 수득하였다. LCMS: 834.4 $[\text{M}-2/2]^+$.

[1255]

실시예 26

[1256]

소듐 4,4',4''-((3-(((19-((디메틸(3-((6-옥소-6-(피플루오로펜옥시)헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실

라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)의 제조

[1257] 질소 하에 DMSO(0.2 mL) 중의 실시예 16, 단계 1로부터의 표제 화합물(4.5 mg, 0.002 mmol)의 용액에 EDCI(DMSO 중의 0.1 M 용액 27 μ L, 1.2 eq)를 순차적으로 첨가하였다. 10분 후, 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀(DMSO 중의 0.1 M 용액 27 μ L, 1.2 eq) 및 DMAP(DMSO 중의 0.1 M 용액 3 μ L, 0.1 eq)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응물을 DMF(0.2 mL)로 희석하고 0.45 μ m 주사기 필터를 통해 10분에 걸쳐 격렬하게 교반된 MTBE(3.5 mL)로 여과하였다. 반응 바이알을 DMF(0.06 mL)로 세척하였다. 청색 침전물이 형성되었다. 현탁액을 2분 동안 교반한 다음, 30분에 걸쳐 침강되도록 하였다. 투명한 상청액을 제거하고 새로 새로운 MTBE(3.5 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 30초 동안 교반하고 30분 동안 침강되도록 하였다. 투명한 상청액을 제거하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. LCMS: 881.2(M-2/2)⁻.

[1258] 실시예 27

[1259] 소듐 4,4',4''-(((3-(((19-(((3-(((6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥실)비스(4-설포네이트부틸)암모니오)프로필)디메틸실릴)옥시)-19H-6,11-(아제노)-17,21-(아제노[1]에피소인돌로아제노)벤조[7,8][1,3,5,10]테트라아자[2]실라시클로운데시노[4,3-a:11,1-a']다이소인돌-19-일)옥시)디메틸실릴)프로필)암모니오)트리스(부탄-1-설포네이트)의 제조

[1260] N,N-디이소프로필에틸아민(DMSO 중의 0.1M 용액 3 μ L, 5 eq) 및 1-(2-아미노에틸)-1H-피롤-2,5-디온 히드로클로라이드(DMSO 중의 0.1M 용액 1.2 μ L, 2 eq)을 실시예 16, 단계 1로부터의 표제 화합물(DMSO 중의 5.7 mM 용액 10 μ L)에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 1h 동안 암소에 보관하였다. 반응 혼합물을 DMF(20 μ L)로 희석하고 교반하면서 MTBE(0.28 mL)에 적가하였다. 반응 바이알을 MTBE에 첨가된 DMF(10 μ L)로 세척하였다. 청색 침전물이 형성되었다. 현탁액은 30분에 걸쳐 침강되도록 하였다. 투명한 상청액을 제거하고 새로운 MTBE(0.3 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 5초 동안 초음파 처리하고 15분 동안 침강되도록 하였다. 투명한 상청액을 제거하고, 잔류물을 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 청색 고체로서 수득하였다. LCMS: 859.0(M-2/2)⁻.

[1261] II. 특성 평가

[1262] 실시예 1

[1263] 동역학적 및 열역학적 용해도 결정

[1264] DMSO 중의 시험 화합물의 작업을 위한 1 mM 저장 용액을 10 mM DMSO 저장 용액으로부터 제조하였다. 이 작업 용액의 220 nm 에서 1000 nm까지의 스펙트럼 스캔을 96 웰 UV 플레이트에서 수행하여 최대 파장을 확인하였다. 파이크가 병합되거나 또는 광학 밀도 포화가 관찰된 경우, 희석된 저장 용액(즉, 100 μ M, 50 μ M, 25 μ M, 12.5 μ M)으로 스펙트럼 스캔을 반복하였다. 선택한 저장 용액을 DMSO에서 연속적으로 희석하여 선형성을 확인하고 7 내지 8점 보정 곡선을 생성하였다. 참고로 곡선에는 선형 점만 고려되었다.

[1265] 시험 화합물의 수성 용해도를 결정하기 위해, 10 mM 저장 용액 50 μ L를 칼슘, 마그네슘 및 페놀 레드가 없는 pH 7.4 둘베코의 포스페이트 완충 식염수(DPBS) 950 μ L에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온(25°C)에서 4시간 동안 50 rpm으로 로토스핀™ 셰이커(RotoSpin™ shaker) 상에 두었다. 그 후 용액은 0.45 μ m PVDF 필터를 사용하여 여과하여 화합물의 임의의 불용성 분획을 제거하였다. UV 분광법(POLARstar Omega BMG Plate Reader)을 사용하는 정량화를 위해 여과액의 150 μ L 분취량을 취하였다. 표준 용액과 시험 샘플의 광학 밀도는 동일한 최대 파장에서 획득되었다. 시험 샘플 농도는 선형성/보정 곡선을 사용하여 광학 밀도로부터 계산하였다.

[1266] 시험 화합물의 열역학적 용해도를 결정하기 위해, x mg(화합물의 분말 형태)을 pH 7.4 둘베코의 포스페이트 완충 식염수(칼슘, 마그네슘 및 페놀 레드가 없음) y mL에 첨가하여 용액의 최종 농도가 1 mg/mL이 되도록 하였다. 생성된 용액을 실온(25°C)에서 24시간 동안 50 rpm으로 로토스핀™ 셰이커 상에 두었다. 그 후 용액은 0.45 μ m PVDF 필터를 사용하여 여과하여 화합물의 임의의 불용성 분획을 제거하였다. UV 분광법(POLARstar Omega BMG Plate Reader)을 사용하는 정량화를 위해 여과액의 150 μ L 분취량을 취하였다. 표준 용액과 시험 샘플의 광학 밀도는 동일한 최대 파장에서 획득되었다. 시험 샘플 농도는 선형성/보정 곡선을 사용하여 광학 밀도로부터 계산하였다.

[1267] 다양한 화합물의 용해도를 표 3에 나타내며, 여기서 데이터는 하기 범위 내에서 지정된다: A: ≤ 1 μ g/mL; B: >1 μ g/mL 내지 ≤ 100 μ g/mL; C: >100 μ g/mL.

[1268] [표 3]

실시예 번호	용해도*($\mu\text{g/mL}$)
3	A
5	C
7	A
8	A
9	A
12	C
13	C
15	B
17	C
18	C
19	C
20	C
21	C
22	C

*20, 21 및 22의 열역학적 용해도를 제외한 모든 실시예의 동역학적 용해도.

[1269]

[1270] **실시예 2**

[1271] UV-Vis 흡수 측정

[1272] 유기 용매 또는 수성 매질 중의 화합물의 UV-Vis 흡수 스펙트럼을 *배리언 캐리®(Varian Cary®) 50 UV-Vis* 분광광도계에서 기록하였다. 본 발명의 화합물은 스펙트럼의 600-800 nm 영역에서 흡수를 나타낸다.

[1273] 화학 합성 실시예 1의 UV-Vis 스펙트럼을 도 1에 나타낸다. 화학 합성 실시예 12의 UV-Vis 스펙트럼은 도 2에 나타낸다.

[1274] **실시예 3**

[1275] 단일 산소 양자 수율의 결정

[1276] 일중항 산소의 광생성 양자 수율(Φ_{Δ})은 각각 N,N-디메틸포름아미드 또는 수성 매질에서 화학 소광제로서 디페닐이소벤조푸란(DBPF) 또는 안트라센-9,10-비스-메틸말로네이트(ADMA)를 사용하여 간접적인 방법으로 얻었다. 전형적으로, 프탈로시아닌 및 소광제의 용액을 5 mW/cm^2 에서 적색 LED 램프(670 nm)로 조사하였다. 초기 DPBF 또는 ADMA 농도는 기준 및 시험 샘플 둘 모두에 대해 동일하게 유지하였다. 414 nm에서 DPBF 밴드 또는 401 nm에서 ADMA의 열화를 *배리언 캐리® 50 UV-Vis* 분광 광도계에서, DPBF의 경우 5초마다(최대 30초) 그리고 ADMA의 경우 1분마다(최대 5분) 모니터링하였다. $\text{ZnPc}(\Phi_{\Delta} = 0.67)$ 및 $\text{AlPcSmix}(\Phi_{\Delta} = 0.42)$ 는 각각 N,N-디메틸포름아미드 또는 수성 매질에서 기준으로 사용하였다.

[1277] 하기 식 (1)로 표시되는 상대적인 방법을 Φ_{Δ} 의 계산에 이용하였다.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta\text{ref}} \frac{m \times I_{\text{ref}}}{m_{\text{ref}} \times I} \quad (1)$$

[1278]

[1279] 식 중, Φ_{Δ} 및 $\Phi_{\Delta\text{ref}}$ 는 각각 샘플 및 기준에 대한 $^1\text{O}_2$ 생성 양자 수율이고, m 및 m_{ref} 는 각각 본 발명의 프탈로시아닌 및 기준의 존재하에서 DPBF 또는 ADMA 광표백율이고, I 및 I_{ref} 는 각각 프탈로시아닌 유도체 및 기준에 의한 광 흡수율이다. 시험 화합물 및 기준물의 농도는 조사 파장에서 이들 각각의 흡수가 동일하도록 선택하였다.

[1280] 다양한 화합물의 일중항 산소 양자 수율을 표 4에 나타내며, 여기서 Φ_{Δ} 데이터는 하기 범위 내에서 지정된다:
A: ≤ 0.5 ; B: > 0.5 .

[1281] [표 4]

염료 화합물 번호	소광제	Φ_{Δ}
1	DPBF	A
5	ADMA	B
12	ADMA	B
13	ADMA	B
17	ADMA	B
18	ADMA	B
19	ADMA	B

[1282]

[1283] **실시예 4**

[1284] 유리 염료 PIT의 세포 사멸(Cell Killing of Free Dye PIT)

[1285] 유리 염료의 PIT 사멸 활성을 실시예 12 및 실시예 13과 같이 합성된 분자를 사용하여 평가하였다. BxPC3 세포(#CRL-1687, ATCC, 버지니아주 매너서스 소재)를 딥 웰 96웰 플레이트에 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(완전 배양 배지)이 보충된 RPMI-1640 배지에서 웰당 5,000개 세포를 플레이팅하였다. 37℃에서 밤새 인큐베이션한 후, 배양 배지를 제거하고 세포를 4℃에서 1시간 동안 1, 0.333, 0.111, 0.03704, 0.01235, 0.00412, 0.00137, 또는 0 $\mu\text{g/mL}$ 의 실시예 12, 실시예 13 또는 IRDye 700DX 카복실레이트(대조)가 있는 100 μL 완전 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 64 J/cm^2 의 광 선량에서 690 nm 레이저로 조명하거나 광으로부터 보호(0 J/cm^2)하였다.

[1286] 세포사(cell death)에 대한 상이한 치료 요법의 효과는 셀톡스™ 그린(CellTox™ Green) 세포독성 검정(Cat No: G8742, 프로메가, 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 측정하였다. 광 처리 후, 모든 세포는 1x 셀톡스™ 그린 시약으로 희석된 완전 배양 배지를 사용하여 인큐베이션하였다. 임의의 세포를 포함하지 않은 웰도 완전 배양 배지에서 희석된 1x 셀톡스™ 그린 시약과 함께 인큐베이션하여 형광 신호 검출 동안 백그라운드 감산 웰로서의 역할을 하였다. 셀톡스™ 그린 형광 신호는 형광 플레이트 판독기를 사용하여 광 처리 24시간 후에 측정하였다. 그 후 세포를 희석된 용해 용액(Cat No: G1821, 프로메가, 위스콘신주 매디슨 소재)으로 용해하고 37℃에서 30 분 동안 인큐베이션하였으며, 셀톡스™ 그린 형광 신호는 용해 후 다시 측정하였다. 죽은 세포의 백분율은 백그라운드(세포가 없는 완전 배양 배지에서 1x 셀톡스™ 그린)와 용해 전후의 웰 당 차감된 셀톡스™ 그린 신호 간의 비를 취하고 상기 비에 100을 곱하여 계산하였다.

[1287] 도 3에 도시된 바와 같이, 임의의 용량의 유리 염료에서 PIT 처리 동안 0 J/cm^2 에 노출된 임의의 샘플에 대해 세포사에 대한 효과가 관찰되지 않았으며, 이는 염료가 광 조사의 부재 하에 세포 독성이 아니었음을 나타낸다. 대조적으로, 64 J/cm^2 의 광 선량에서 690 nm 레이저로 조사된 샘플에서는 선량 의존적 세포 사멸이 관찰되었다.

[1288] **실시예 5**

[1289] 염료 콘쥬게이트의 생성

[1290] 이 실시예는 예시적인 생체 분자에 연결된 본원에 기술된 염료를 함유하는 예시적인 콘쥬게이트의 제조 방법을 기술한다. 이 실시예에서, 본원에 기술된 것과 같은 염료 분자는 여러 유형의 생체 분자에 콘쥬게이트된다. 제공된 방법은 예시적이며 유사한 방법을 이용하여 제공된 염료 중의 임의의 것에 기타 항체 또는 표적 분자를 콘쥬게이트시킬 수 있다.

[1291] 항체 콘쥬게이트

[1292] 이 실시예에서, 본원에 기술된 것과 같은 염료 분자는 예시적인 항체 생체 분자에 콘쥬게이트된다.

[1293] 1) 세톡시맵(CTX) 콘쥬게이트

[1294] a) CTX-C12 및 CTX-C13 콘쥬게이트

[1295] 아미콘® 울트라-15(Amicon® Ultra-15) 원심 여과기(50 kDa 컷오프)를 사용하여 1 mL 부피의 세톡시맵(2 mg/mL 용액)을 100 mM 인산나트륨 완충제(pH 8.65)로 완충제 교환하였다. 생성된 세톡시맵 항체 용액(대략 1 mL)을 반투명한 2 mL 플라스틱 바이알로 옮겼다. 염료 화합물 실시예 14(화합물 12 나트륨 염의 NHS 에스테르)(89 μL , 0.6 M DMSO 용액)를 부드럽게 스웰링하면서 첨가하여 콘쥬게이트 CTX-C12를 생성하였다. 이 단계는

실온에서 녹색광 하에 수행하였다. 콘주게이션 반응은 최종 물비가 4:1(염료:세탁시맙)이 되도록 수행하였다. 바이알을 광으로부터 보호되는 불투명한 용기 안에 넣었다. 콘주게이션 반응을 270분 동안 진행시켰다.

[1296] 1 M 글리신(20 μ L)을 첨가하고 50분 동안 혼합하여 콘주게이션 반응을 켜쳤다. 용액을 아미콘® 울트라-15 원심 여과기(50 kDa 컷오프)로 옮기고 이의 부피를 0.7 mL로 감소시켰다. 1X PBS 완충제 pH 7.1(10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 대략 1 mL의 부피로 원심 분리하였다. 1X PBS 완충제 교환을 2회 더 반복하였다(2x10 mL). 생성된 세탁시맙 콘주게이트를 2-6°C의 암소에서 보관하였다.

[1297] 콘주게이트를 SEC-HPLC 분석에 제출하여 농도, 염료 대 항체 비(DAR: dye to antibody ratio) 및 순도를 결정하였다. 30 μ L 샘플은 애질런트(Agilent) 1100 HPLC 기기상의 소텍스 프로테인®(Shodex Protein®) 5 μ m KW-803(8 x 300 mm, 300 Å) 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 고분자량 종(HMW: high molecular weight specie)에 대한 계산뿐만 아니라 샘플의 단량체 함량에 대한 주요 피이크의 백분율 면적을 결정하였다.

[1298] CTX-C13 콘주게이트는 화합물 14를 화합물 16(화합물 13 나트륨 염의 NHS 에스테르)으로 대체하여 CTX-C12와 유사한 방식으로 제조 및 분석하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5a에 제공한다.

[1299] [표 5a]

콘주게이트	% HMW	Avg. DAR	농도(mg/mL)
CTX-C12	1.5	2.8	1.7
CTX-C13	2.3	3.4	2.7

[1300]

[1301] b) 염료 콘주게이트 CTX-C17, CTX-C18, 및 CTX-C21 콘주게이트

[1302] 실시예 24로부터의 표제 화합물(화합물 17의 NHS 에스테르)(36.5 μ L, 10 mg/mL DMSO 용액)을 세탁시맙 항체(0.65 mL, 7.7 mg/mL 100 mM 포스페이트, pH 8.65 용액)에 첨가하였다. 반응 용기를 광으로부터 보호하고, 부드럽게 반전시켜 혼합하였다. 실온에서 2시간의 반응 동안 연속 혼합은 수행되지 않았다. 공정에서 SEC 분석은 DAR이 2.5임을 나타내었다. 염료의 제2 부분(4.9 μ L, 10 mg/mL DMSO 용액)을 첨가하고 용액을 1시간 동안 방치하였다.

[1303] 콘주게이션 반응은 1M 글리신(35 μ L)을 첨가하여 켜쳤다. 용기를 광으로부터 보호하고 실온에서 밤새 반응 시간의 시작과 끝에서 부드러운 반전으로 혼합하였다. 용기의 내용물을 아미콘® 울트라-15 원심 여과기(30 kDa 컷오프)로 옮기고, 1X PBS 완충제 pH 7.1로 마무리하며, 3,500 rpm에서 30분 동안 원심 분리하였다. 1X PBS 완충제 교환을 3회 더 반복하였다. 생성된 세탁시맙 콘주게이트를 15 mL 원뿔형 관으로 옮기고 2-6°C의 암소에서 보관하였다.

[1304] 콘주게이트를 SEC-HPLC 분석에 제출하여 농도, 염료 대 항체 비(DAR) 및 순도를 결정하였다. 35 μ L의 샘플은 애질런트 1100 HPLC 기기상의 소텍스 프로테인® 5 μ m KW-803(8 x 300 mm, 300 Å) 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동 상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 고분자량 종(HMW)에 대한 계산뿐만 아니라 샘플의 단량체 함량에 대한 주요 피이크의 백분율 면적을 결정하였다.

[1305] 실시예 24의 화합물을 실시예 23의 화합물(화합물 18의 NHS 에스테르) 또는 실시예 25의 화합물(화합물 21의 NHS 에스테르)로 각각 대체하여 CTX-C17과 유사한 방식으로 CTX-C18 및 CTX-C21 콘주게이트를 제조 및 분석하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5b에 제공한다.

[1306] [표 5b]

콘주게이트	% HMW	Avg. DAR	농도(mg/mL)
CTX-C17	1.0	2.7	3.0
CTX-C18	1.3	2.9	2.8
CTX-C21	1.6	3.2	3.3

[1307]

[1308] 2) 항-EphA2 콘주게이트

[1309] 대략 30 mg의 마우스 항-인간 EphA2, 클론 1C1(절대 항체, 카탈로그 번호 Ab00430-1.1)을 30 kDa의 아미콘®

원심 여과기를 사용하여 25 mM 포스페이트 완충제(pH 8.2)로 완충제 교환하였다. 대략 12 mg의 항-EphA2 항체 용액(4.59 mg/mL의 농도에서)을 적절한 크기의 용기에 옮겼다. 10 mg/mL DMSO 농도의 염료 화합물 16(화합물 13 나트륨 염의 NHS 에스테르)의 저장 용액 14.46 μ L를 실온에서 1시간 동안 녹색광 하에서 부드럽게 스윙링하면서 첨가하여 콘주게이트 항-EphA2-C13을 생성하였다. 콘주게이션 반응은 대략 6.5:1의 최종 몰비(염료: 항-EphA2)로 수행하였다.

[1310] 콘주게이션 반응은 89.2 μ L의 1M 글리신의 첨가로 퀀칭하여 20 mM 글리신의 최종 농도를 달성하고 광으로부터 보호된 실온에서 밤새 혼합하였다. 아미콘® 울트라-15 원심 여과기(30 kDa 컷오프)를 사용하여 용액을 1 x 포스페이트 완충 식염수(1 x PBS)로 완충제 교환하였다. 생성된 항-EphA2-C13 콘주게이트를 4°C의 암소에서 보관하였다.

[1311] 콘주게이트를 SEC-HPLC 분석에 제출하여 농도, 염료 대 항체 비(DAR) 및 순도를 결정하였다. 37 μ L의 샘플은 애질런트 1100 HPLC 기기상의 세팍스 제닉스™(Sepax Zenix™)-C 300Å 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5c에 제공한다.

[1312] [표 5c]

콘주게이트	Avg. DAR	농도(mg/mL)
항 EphA2-C13	2.5	1.5

[1313]

[1314] 3) 항-CTLA-4 콘주게이트

[1315] 1 x PBS에서 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열의 중쇄 및 서열 번호 2에 제시된 아미노산 서열의 경쇄를 갖는 대략 6 mg의 마우스 항-CTLA-4 항체를 30 kDa 아미콘® 원심 여과기를 사용하여 25 mM 포스페이트 완충제(pH 8.2)로 2.38 mg/mL의 최종 농도가 되도록 완충제 교환하였다. 대략 2 mg의 항-EphA2 항체 용액(840 μ L)을 2개의 적절한 크기의 용기에 옮겼다. 염료 화합물 16(화합물 13 나트륨 염의 NHS 에스테르)의 저장 용액 9.70 또는 12.13 μ L를 (10 mg/mL DMSO 농도에서, 각기 4:1 또는 5:1 몰비(염료:항-CTLA-4)) 반응시간 시작시 부드럽게 반전시키면서 첨가하고 추가의 혼합은 하지 않았다. 반응은 광으로부터 보호된 실온에서 1시간 동안 계속하여 콘주게이트 항-CTLA-4-C13을 생성하였다.

[1316] 콘주게이션 반응은 17 μ L의 1M 글리신의 첨가로 퀀칭하여 20 mM 글리신의 최종 농도를 달성하고 광으로부터 보호된 실온에서 밤새 혼합하였다. 혼합물을 밤새 반응의 시작과 끝에서 부드럽게 반전시켰다. 아미콘® 울트라-15 원심 여과기(30 kDa 컷오프)를 사용하여 용액을 1 x PBS로 완충제 교환하였다. 생성된 항-CTLA-4-C13 콘주게이트를 4°C의 암소에서 보관하였다.

[1317] 콘주게이트를 SEC-HPLC 분석에 제출하여 농도, 염료 대 항체 비(DAR) 및 순도를 결정하였다. 33 μ L의 샘플은 애질런트 1100 HPLC 기기상의 세팍스 제닉스™-C 300Å 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5d에 제공한다.

[1318] [표 5d]

콘주게이트	몰비	Avg. DAR	농도(mg/mL)
항 CTLA-4-C13(MR4)	4	2.6	2.3
항 CTLA-4-C13(MR5)	5	2.9	2.0

[1319]

[1320] 항체 단편 콘주게이트

[1321] 이 실시예에서, 본원에 기술된 것과 같은 염료 분자는 예시적인 항체 결합 단편(Fab)에 콘주게이트되었다. 예시적인 Fab는 아미노산 서열이 각기 서열 번호 3 및 4에 제시된 항-EGFR 항체, 세톡시마의 중쇄 및 경쇄의 불변 및 가변 도메인을 함유한다.

[1322] 1 x PBS 중의 대략 1.16 mL(3.8 mg)의 항-EGFR Fab를 적절한 크기의 용기로 옮기고 pH 8.5의 100 mM 인산나트륨을 사용하여 1.2 mg/mL의 농도로 희석하였다. 염료 화합물 16(화합물 13 나트륨 염의 NHS 에스테르)의 저장

용액 70 μL 를 10 mg/mL DMSO 농도에서 5:1(염료: Fab)의 물비를 달성하도록 반응 시간의 시작에서 피펫 혼합으로 첨가하였지만 추가의 혼합은 없었다. 반응을 2시간 동안 광으로부터 보호된 실온에서 계속하여 콘주게이트 항-EGFR Fab-C13을 생성하였다.

[1323] 콘주게이션 반응은 65.1 μL 의 1M 글리신의 첨가로 켄칭하여 20 mM 글리신의 최종 농도를 달성하였다. 혼합물을 반응의 시작에서 피펫팅으로 혼합한 후, 추가 혼합 없이 광으로부터 보호된 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 용액을 AKTA 퓨어 150 기기상의 하이로드®(HiLoad®) 16/600 슈퍼덱스®(Superdex®) 200 SEC 컬럼에 주입하여 과도한 염료를 제거하고 완충제를 1 x PBS로 교환하였다. 주요 피이크 분획을 수집하고 10 kDa 아미콘® 필터를 사용하여 1.5 mL로 농축하였다. 80 μL 의 샘플을 애질런트 1100 HPLC 기기상의 세팩스 제닉스™-C 100 Å 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. % 단량체는 280 nm 에서 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 주요 피이크 분획을 수집하고 10 kDa 아미콘® 필터를 사용하여 1.5 mL로 농축하였다. 생성된 항-EGFR Fab-C13 콘주게이트를 4°C의 암소에서 보관하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5e에 제공한다.

[1324] [표 5e]

콘주게이트	Avg. DAR	농도(mg/mL)	A280 % 단량체
항 EGFR Fab-C13	1.7	1.9	99.9

[1325]

[1326] 나노바디/VHH 도메인 콘주게이트

[1327] 이 실시예에서, 본원에 기술된 것과 같은 염료 분자는 예시적인 나노바디/VHH 도메인, 7D12에 콘주게이트되었다. 7D12는 대략 14.58 kDa이며, 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 결합하고, 서열 번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[1328] 대략 1.02mL(3.8 mg)의 VHH 용액을 적절한 크기의 용기로 옮기고 100 mM 인산나트륨, pH 8.5를 사용하여 1.2 mg/mL의 농도로 희석하였다. 염료 화합물 16(화합물 13 나트륨염의 NHS 에스테르)의 저장 용액 202.4 μL 를 5:1의 물비(염료: VHH)를 달성하도록 반응 시간 시작시 피펫 혼합으로 첨가하였지만, 추가의 혼합은 없었다. 반응은 2시간 동안 광으로부터 보호된 실온에서 계속하여 콘주게이트 항EGFR VHH-C13을 생성하였다.

[1329] 콘주게이션 반응은 67.7 μL 의 1M 글리신의 첨가로 켄칭하여 20 mM 글리신의 최종 농도를 달성하였다. 혼합물을 반응의 시작에서 피펫팅으로 혼합한 후, 추가 혼합 없이 광으로부터 보호된 실온에서 밤새 인큐베이션하였다. 생성된 용액을 AKTA 퓨어 150 기기 상의 하이로드® 16/600 슈퍼덱스® 75 SEC 컬럼에 주입하여 과도한 염료를 제거하고 완충제를 1 x PBS로 교환하였다. 주요 피이크 분획을 수집하고 3 kDa 아미콘® 필터를 사용하여 1.5 mL로 농축하였다. 80 μL 샘플을 애질런트 1100 HPLC 기기 상의 세팩스 제닉스™-C 100 Å 크기 배제 크로마토그래피 컬럼에서 흐르게 하였다. 샘플을 1X PBS pH 7.1 이동 상에서 1 mL/min의 유속으로 총 20분 동안 흐르게 하였다. 염료 대 항체 비(DAR)는 280 nm 및 677 nm의 파장에서 콘주게이트의 흡광도를 측정함으로써 결정하였다. 생성된 항-EGFR VHH-C13 콘주게이트를 4°C의 암소에서 보관하였다. 결과 및 콘주게이트의 단백질 농도를 하기 표 5f에 제공한다.

[1330] [표 5f]

콘주게이트	Avg. DAR	농도(mg/mL)
항 EGFR VHH-C13	1.0	1.4

[1331]

[1332] 펩티드 콘주게이트

[1333] GE11은 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 결합하는 EGF 경쟁 펩티드이다. 이 실시예에서, 화합물 16은 C-말단에 짧은 GGG 링커를 추가하여 변형된 GE11 펩티드에 콘주게이트되고, 이어서 말단 라이신을 첨가하여 콘주게이션을 위한 예시적인 펩티드로서 서열 Ac-YHWYGYTPQNVIGGGK(서열 번호 6)를 갖는 변형된 GE11 펩티드를 생성하였다.

[1334] 콘주게이트를 제조하기 위해, DMSO 중의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 0.1 M 용액 1 μL 및 염료 화합물 16(화합물 13 나트륨염의 NHS 에스테르)의 5.7 mM 용액 0.9 μL 를 0.5 mL 에펜도르프 관에서 DMSO 중의 변형된 GE11 펩티드의 1 mM 용액 4.8 μL 에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 암소에서 6시간 인큐베이션하였다. 음이온 모드에서 액체 크로마토그래피/질량 분석법(LCMS) 분석은 질량 1729.1 Da의 [(M-2)/2]⁻ 이온과 펩티드 콘주게이트의 형성을 확인하였다. 반응물을 DMF(10 μL)로 희석하고 MTBE(0.25 mL)에 침

가하였다. 반응 관을 MTBE에 첨가된 DMF(10 μ L)로 세척하였다. 담청색 침전물이 형성되었다. 현탁액을 30분 동안 방치하고 침전물을 여과로 분리하였다.

[1335] 실시예 6

[1336] CTX-C12 및 CTX-C13 PIT의 세포 사멸 활성

[1337] 췌장 암종 세포에서 CTX-C12 및 CTX-C13 콘쥬게이트의 PIT 사멸 활성을 평가하기 위해, BxPC3 세포(#CRL-1687, ATCC, 버지니아주 매너서스 소재)를 딥 웰 96웰 플레이트에 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(완전 배양 배지)이 보충된 RPMI-1640 배지에서 웰당 5,000개의 세포로 플레이팅하였다. 37℃에서 밤새 인큐베이션한 후, 배양 배지를 제거하고 세포를 4℃에서 1시간 동안 1, 0.333, 0.111, 0.03704, 0.01235, 0.00412, 0.00137, 또는 0 μ g/mL CTX-C12, CTX-C13, 또는 세톡시맵-IRDye 700DX(CTX-IR700)(대조)이 있는 100 μ L 완전 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 64 J/cm²의 광 선량에서 690 nm 레이저로 조명하거나 또는 광(0 J/cm²)으로부터 보호하였다.

[1338] 세포사에 대한 상이한 치료 요법의 효과는 상기 기술된 바와 같이 조명 후 24시간에 셀톡스™ 그린 세포독성 검정을 사용하여 측정하였다.

[1339] 도 4에서 나타난 바와 같이, 임의의 용량의 항체 콘쥬게이트에서 PIT 처리 동안 0 J/cm²에 노출된 임의의 샘플에 대해 세포사에 대한 효과는 관찰되지 않았으며, 이는 콘쥬게이트가 광 조사의 부재에서 세포독성이 없음을 나타낸다. 대조적으로, 선량 의존적 세포 사멸이 64 J/cm²의 광 선량에서 690 nm 레이저로 조사된 샘플에서 관찰되었다.

[1340] 실시예 7

[1341] EGFR 표적화된 C13 콘쥬게이트의 세포 사멸 활성

[1342] 이 실시예에서, EGFR 표적화된 C13 콘쥬게이트의 PIT 사멸 활성을 A431 편평암종 세포에서 측정하였다. 평가된 콘쥬게이트는 상기 기술된 바와 같은 C13에 콘쥬게이트된 항-EGFR 항체(세톡시맵(CTX)), 항-EGFR Fab, 및 항-EGFR VHH이었다. 동일한 항체, Fab, VHH 도메인도 또한 기준 분자로서 IR700에 콘쥬게이트 되었다.

[1343] A431 세포(#CRL-1555, ATCC 버지니아주 매너서스 소재)를 완전 RPMI-1640 배지에서 딥 웰 96 웰 플레이트에 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하였다. 37℃에서 밤새 인큐베이션한 후, 배양 배지를 제거하고 세포를 4℃에서 1시간 동안 20, 5, 1.25, 0.313, 0.078, 0.02, 0.005 또는 0 nM CTX-C13, 항-EGFR Fab-C13, 항-EGFR VHH-C13, 또는 상응하는 IR700 콘쥬게이트가 있는 100 μ L 완전 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 64 J/cm²의 광 선량에서 690 nm 레이저로 조명하거나 또는 광으로부터 보호(0 J/cm²)하였다. 세포사에 대한 상이한 치료 요법의 효과는 상기 기술된 바와 같이 조명 후 24시간에 셀톡스™ 그린 세포 독성 검정을 사용하여 측정하였다. 항체, Fab, 및 VHH 콘쥬게이트의 PIT 후 세포사 백분율의 선량 반응 곡선은 각각 도 5a, 5b 및 5c에 나타난다.

[1344] 도 5a-5c에 나타난 바와 같이, 64 J/cm²의 선량에서 690 nm 레이저로 조사한 후 모든 EGFR 표적화된 C13 및 IR700 콘쥬게이트에 대해 선량 의존적 A431 세포 사멸이 관찰되었다.

[1345] 실시예 8

[1346] CTX-C13 콘쥬게이트를 사용한 광면역요법(PIT)

[1347] CTX-C13 콘쥬게이트에 의한 종양 세포의 직접적인 광면역요법(PIT) 사멸 활성을 평가하기 위해, 생체 내에서 면역억제된 NuNu 마우스에게 피하로 오른쪽 뒤 옆구리에 루시페라아제(BxPC3-luc)를 발현하도록 조작된 5x10⁶ BxPC3 췌장암 세포를 접종하였다. 종양 세포 접종 후 6일 차에, 동종이식 종양이 약 150 mm³의 부피로 성장하였을 때, 마우스에 상기 기술된 바와 같이 생성된 CTX-C13(100 μ g)을 후안와(retro-orbitally) 투여하였다. 7일 차에 동물 절반의 오른쪽 옆구리에 있는 종양을 200 J/cm²의 선량으로 690 nm에서 조명하였다. 종양 세포 고 같은 조명 전 및 조명 후 4-6시간, 1일, 5일 및 7일에 정량적 루시페라아제 활성을 사용하여 종양의 BLI(bioluminescence)를 측정함으로써 결정하였다. 조명(CTX-C13 + PIT) 군이 있는 CTX-C13 및 CTX-C13에 대한 시간 경과에 따른 종양의 평균 BLI를 도 6에 플롯한다.

[1348] 도 6에 나타난 바와 같이, CTX-C13 콘쥬게이트(CTX-C13 + PIT 군; 흑색 원)의 조명은 조명 후 4시간까지 종양 세포 BLI의 감소를 초래하고, 이어서 이러한 면역억화된 모델에서 조명 후 5일 차에 시작하여 점진적으로 종양이 재성장하였다. 조명 없이 CTX-C13 콘쥬게이트로 처리된 종양(도 6, 백색 원)은 종양 BLI를 유의하게 감소시키지 않았다. 이러한 결과는 CTX-C13 광면역요법으로 인한 종양 세포 고갈을 입증한다.

[1349] 실시예 9

[1350] 항-EphA2-C13 콘쥬게이트를 사용한 광면역요법(PIT)

[1351] 항-EphA2-C13 콘쥬게이트의 광면역요법(PIT) 사멸 활성을 평가하기 위해, 생체 내에서, BALB/c 마우스의 오른쪽 뒤 옆구리에 피하로 1×10^6 CT26-EphA2 세포를 접종하였다. 종양 세포 접종 후 8일 차에, 동종이식 종양이 약 135 mm^3 의 부피로 성장하였을 때, 마우스에 식염수($100 \mu\text{L}$; $n=10$) 또는 상기 기술된 바와 같이 생성된 항-EphA2-C13($100 \mu\text{g}$; $n=20$)을 후 안와로 투여하였다. 9 일차에, 항-EphA2-C13이 투여된 동물 절반의 종양을 100 J/cm^2 의 선량으로 690 nm 에서 조명하였다. 나머지 마우스의 종양은 대조로서 조명하지 않았다. 종양의 성장을 시간이 지남에 따라 관찰하고, 다음 식을 사용하여 종양 부피를 계산하였다: 종양 부피 = (폭 x 길이) x 높이 / 2. 각 군의 평균 종양 부피는 도 7에 플롯되어 있다.

[1352] 도 7에 나타난 바와 같이, 식염수(백색 사각형, 실선) 또는 EphA2-C13 콘쥬게이트 단독(백색 원, 실선)으로 처리된 동물에서 조명되지 않은 종양의 평균 종양 부피는 연구 과정 동안 신속하고 지속적인 종양 성장을 나타내었다. 100 J/cm^2 의 조명과 함께 EphA2-C13으로 처리된 종양(흑색 원, 실선)은 식염수 및 EphA2-C13 콘쥬게이트 대조와 비교하여 감소된 종양 성장을 나타내었다. 이들 결과는 EphA2-C13 PIT가 생체 내에서 종양 성장을 억제한다는 것을 입증한다.

[1353] 서열 목록

[1354] 표 6은 명세서에서 열거된 서열 목록을 제공한다.

[1355] [표 6]

서열 번호	기술	서열
1	CTLA-4 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGN NKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
2	CTLA-4 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRA TGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
3	CTX Fab 중쇄	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTICTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKLEWLGVIWSSGN TDYNTPTFTRSLINKDNSKQVFFKMNLSQNDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT TLVTVSACSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THT
4	CTX 경쇄	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNWPTTFGAGTKLELKRIVAA PSVFIKPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
5	항 EGFR VHH (7D12) - Cys-Myc-His10	QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFQAPGKEREFSVSGISWRGD STGYADSVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGLYEYD YWGQGTQVTVSSCSGSSEQLISEEDLASHHHHHHHHHH
6	GE11 펩티드	Ac-YHWYGYTPQNVIGGGK

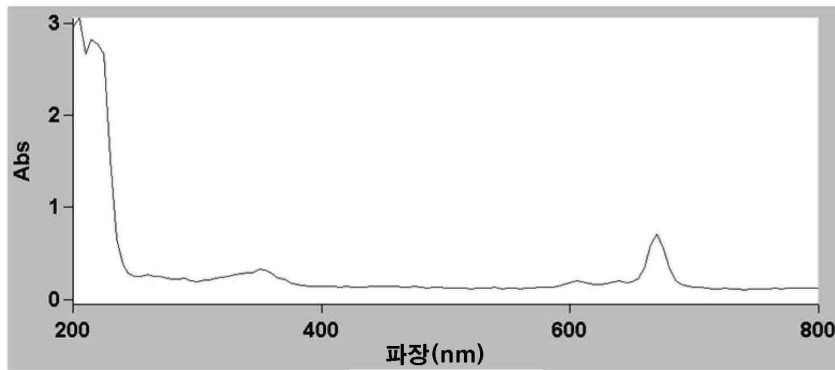
[1356]

[1357] 상기 기술된 실시양태는 단지 예시적인 것으로 의도되며, 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 특정

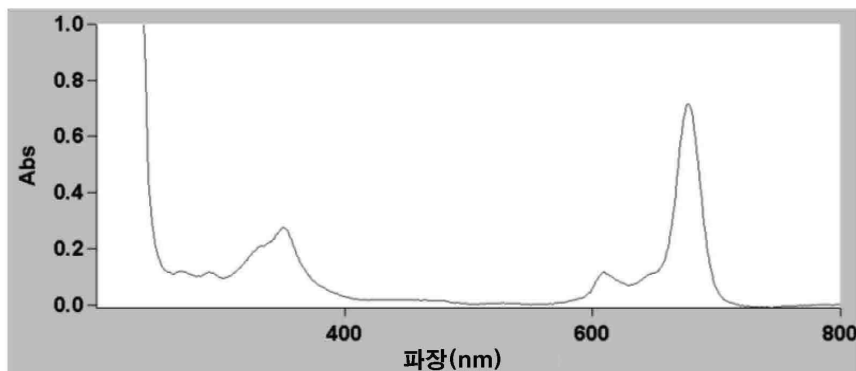
화합물, 물질 및 절차의 수많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 모든 등가물은 특허 청구된 주제의 영역 내에 속하는 것으로 간주되며 첨부된 청구범위에 포괄된다. 그 변형은 당업자에게 자명할 것이기 때문에, 특허 청구된 주제는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되는 것으로 의도된다.

도면

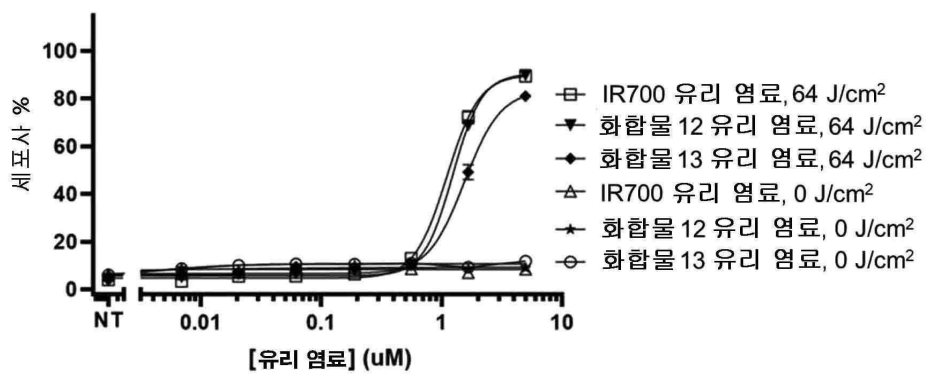
도면1



도면2

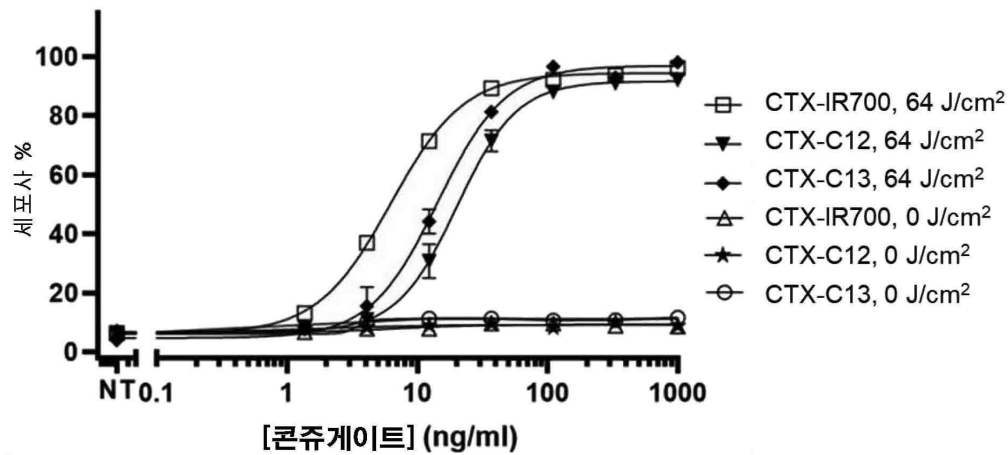


도면3



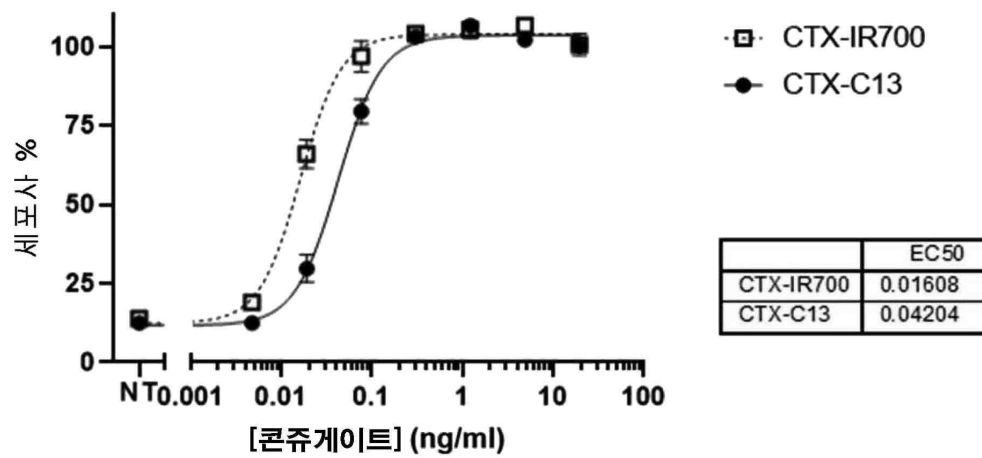
	IR700 유리 염료, 64 J/cm ²	화합물 12, 64 J/cm ²	화합물 13, 64 J/cm ²
EC50	1.108	1.241	1.552

도면4

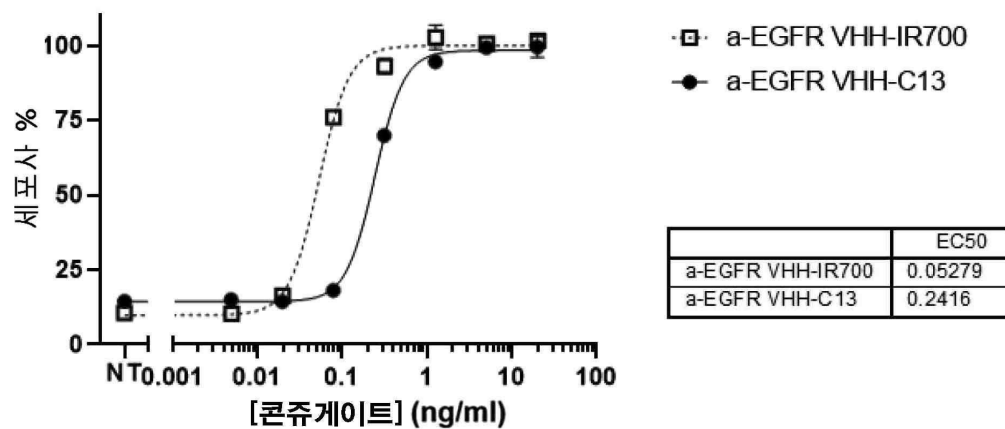


	CTX-IR700, 64 J/cm ²	CTX-C12, 64 J/cm ²	CTX-C13, 64 J/cm ²
EC50	6.263	20.17	14.41
R ²	0.9987	0.9967	0.9950

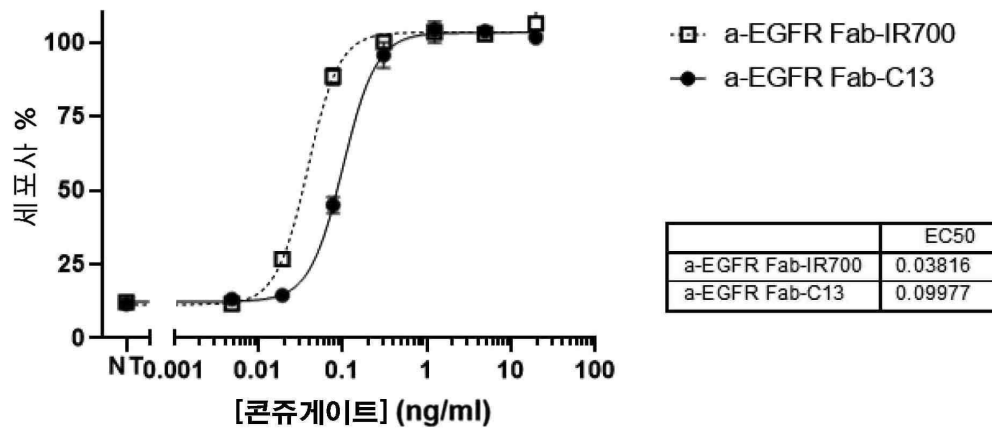
도면5a



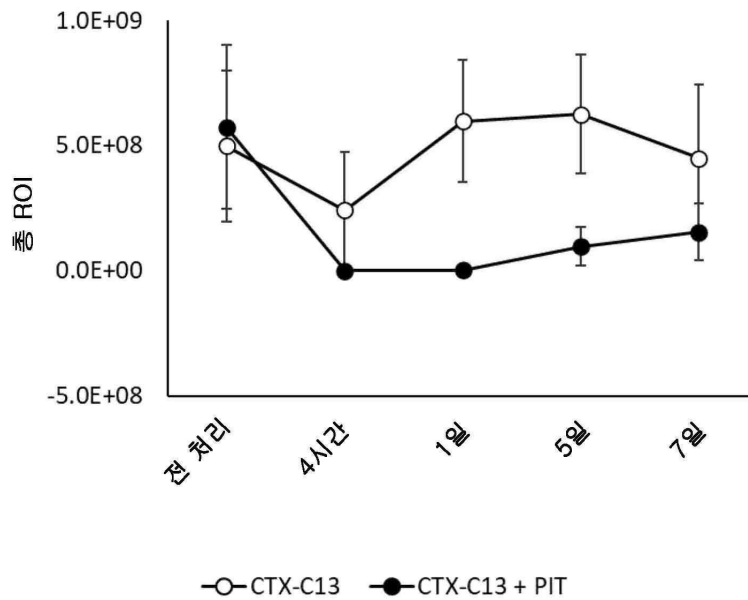
도면5b



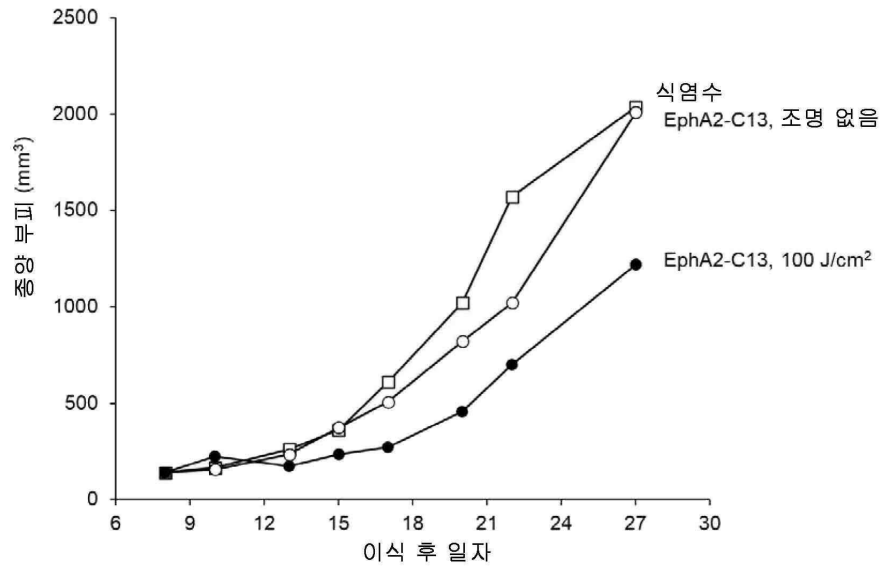
도면5c



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> RAKUTEN MEDICAL, INC.

<120> PHTHALOCYANINE DYE COMPOUNDS, CONJUGATES AND METHODS OF USE
THEREOF

<130> 56275-701.601

<140> PCT/US2021/026705

<141> 2021-04-09

<150> 63/008,476

<151> 2020-04-10

<150> 63/008,502

<151> 2020-04-10

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 2

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 3

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 3

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr

225

<210> 4

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 4

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 5

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 5

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Gly Ser

115 120 125

Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Ala Ser His His His
130 135 140

His His His His His His His

145 150

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 6

Tyr His Trp Tyr Gly Tyr Thr Pro Gln Asn Val Ile Gly Gly Gly Lys

1 5 10 15