(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0098618
(43) 공개일자 2020년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/09 (2006.01) *A61K 47/58* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C08G 79/04* (2006.01)
C08L 85/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/09 (2013.01)
A61K 47/605 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2020-7020104
(22) 출원일자(국제) 2018년12월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/065432
(87) 국제공개번호 WO 2019/118714
국제공개일자 2019년06월20일
(30) 우선권주장
62/598,365 2017년12월13일 미국(US)

(71) 출원인
소니 주식회사
일본국 도쿄도 미나토쿠 코난 1-7-1
소니 코포레이션 오브 아메리카
미국 10010 뉴욕주 뉴욕 매디슨 애비뉴 25
(72) 발명자
매트레이 트레이시
미국 워싱턴주 98296 스노호미시 78번 애비뉴 에스이 15233
(74) 대리인
장훈

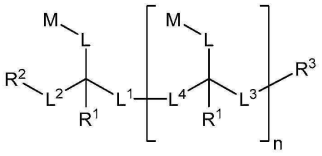
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **생물학적 활성 화합물을 함유하는 이온성 중합체**

(57) 요 약

생물학적 활성 화합물로 유용한 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 화학식 (I) 또는 이의 입체이성체, 호변이성체 또는 염을 갖는다. 이러한 화합물의 제조 방법 및 용도가 또한 제공된다.

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서, R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4, M 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C08G 79/04 (2013.01)
C08L 85/02 (2013.01)

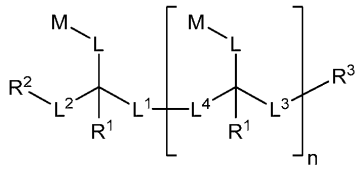
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변이성체.

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서,

M은, 각각의 경우에, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 전구약물, 또는 이의 단편, 형광 염료, 영상화제, 또는 방사성동위원소 결합 부위고, 단, 적어도 하나의 경우의 M은 형광 염료가 아니고;

L은 생리학적으로 절단 가능한 링커고;

L^1, L^2 및 L^3은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자 링커이고;

L^4는, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 단, 적어도 하나의 하전된 모이어티는 포스페이트 에스테르가 아니고;

R^1은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 -H, -OH, -SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, 알킬아미닐, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q 또는 이들의 보호된 형태, 또는 L'이고;

R_a는 O 또는 S이고;

R_b는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고;

R_c는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

R_d는 카운터 이온이고;

Q는, 각각의 경우에, 독립적으로 반응성 기, 또는 표적화 모이어티 상에서 상보적인 반응성 기 Q'과 공유 결합을 형성할 수 있는 이들의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

L'는, 각각의 경우에, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

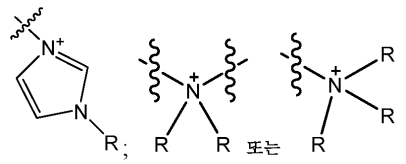
n은 1 이상의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하전된 모이어티는 양으로 하전되어 있는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 하전된 모이어티는 독립적으로 하기 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:



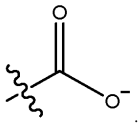
여기서, R은, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 하전된 모이어티는 음으로 하전되어 있는, 화합물.

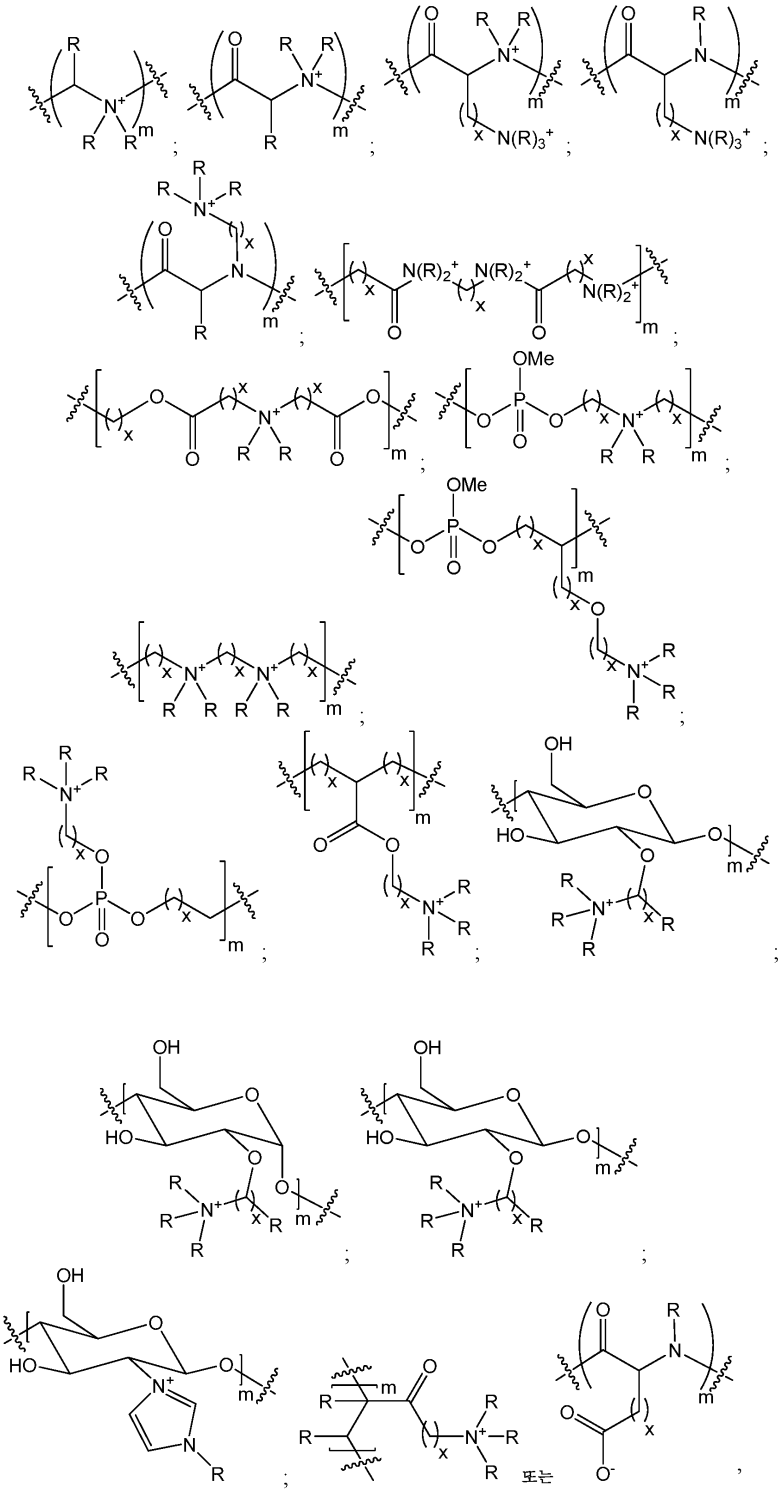
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하전된 모이어티는 하기 구조를 갖는, 화합물:



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, L^4는 하기 구조들 중 하나를 포함하는, 화합물:



여기서,

R은, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

x는 0 내지 6의 정수이고;

m은 1 이상의 정수이다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L은, 각각의 경우에, 2개의 상보적인 반응성 기들의 반응에 의해 형성될 수 있는 작용 기를 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 아미드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤, 디올, 시아노, 니트로, 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 이들의 조합을 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, L^2, L^3 및 L^4은, 각각의 경우에, 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌 또는 C_2-C_6 알키닐렌인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 -OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 중 하나는 -OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이고, R^2 또는 R^3 중 나머지는 Q, 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 친핵성 반응성 기, 친전자성 반응성 기 또는 부가환화 반응성 기를 포함하는, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, Q는 설프하이드릴, 디설파이드, 활성화 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설포닐 할라이드, 포스핀, α-할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 작용기를 포함하는, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 활성화 에스테르는 N-석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르인, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 아지드는 알킬 아지드 또는 아실 아지드인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 표 1로부터 선택된 모이어티인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 중 하나는 L'이고, L'는 고체 지지체에 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 고체 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 중 하나는 L'이고, L'는 표적화 모이어티이거나, 표적화 모이어티에 대한 링커인, 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, L'는 표적화 모이어티에 대한 링커, 헤테로알킬렌 링커를 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 저해제, 인슐린형 성장 인자 수용체 (IGFR) 저해제, 엽산, 또는 MET 저해제인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 내지 100의 정수인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 내지 10의 정수인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, M은 각각의 경우에, 독립적으로 NSAID, 키나아제 저해제, 안트라사이클린, EGFR 저해제 또는 알킬화제를 포함하는, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, M은 각각의 경우에 독립적으로 항암제를 포함하고, 상기 표적화 모이어티가 종양 세포 항원에 특이적인 항체인, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 EGFR, HER 2, 엽산 수용체, CD 20 또는 CD 33인, 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 2의 화합물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 30

단일 연결을 통한 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 제1항에 따른 화합물을 포함하는 복수의 접합체들을 포함하는 조성물로서, 복수의 접합체들은 적어도 90%의 구조적 동종성을 갖는, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 복수의 접합체들은 적어도 95%의 구조적 동종성을 갖는, 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 복수의 접합체들은 99% 초과의 구조적 동종성을 갖는, 조성물.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나는 -OP(=R_a)(R_b) OL' 또는 L'이고, L'는 항체 또는 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 조성물.

청구항 34

질환의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하고, 각각의 M은, 독립적으로, 질환의 치료에 효과적인 생물학적 활성 모이어티인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 질환은 암이고, 각각의 M은 독립적으로 항암제인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 양태는 일반적으로 중합체성 생물학적 활성 화합물, 및 이의 제조 방법 및 다양한 치료 방법에서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 표적 약물 접합체(targeted drug conjugate)는, 예를 들면, 화학요법과는 달리, 병든 세포만을 표적화하고 건강한 세포는 남겨두도록 의도된다. 통상, 접합체는 생물학적 활성 페이로드(payload)나 약물에 연결된 표적화 분자로 구성된다. 접합체는, 고유의 표적화 능력 및 생물학적 활성 약물의 치료 효과를 조합함으로써, 약물을 의도된 표적에만 전달하여 잠재적 부작용을 최소화할 수 있다.

[0003] 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate)(ADC)는 암 치료에 특화된 한 종류의 표적 약물 접합체다. ADC는 모노클로날 항체의 표적화 특징을 세포독성제의 암-사멸 능력과 조합하여 다른 화학요법제에 비해 여러 이점을 갖는 치료제를 제공한다. 그러나, ADC 구조의 복잡성, 특히 항체와 약물간의 화학적 링커와 관련된 난제로 인해 신규의 효과적인 치료제의 개발에 상당한 어려움이 초래되고 있다. 첫 번째 ADC가 2001년에 승인되었지만 그 다음 ADC가 승인되기까지 거의 10년이 걸렸다. 현재, Adcetris® 및 Kadcyla®만이 전세계적으로 시판되고 있다(Zevalin®은 중국에서만 승인되었다). 선구자인 Pfizer/Wyeth는 비교 임상 시험에서 안전성 문제가 관찰된 후 2010년에 Mylotarg®를 승인 철회하였다.

[0004] 따라서, 당업계에는 큰 치료 지수(therapeutic index)를 갖는 강력한(potent) 표적화 약물 접합체가 요구된다. 이상적으로, 이러한 약물 접합체는 건강한 조직과 병든 조직(예를 들면, 종양 세포)간의 민감한 식별을 제공해야 한다. 본 발명은 이러한 필요성을 충족하고 추가의 관련 이점을 제공한다.

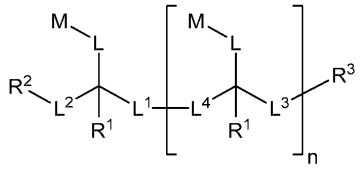
발명의 내용

[0005] 요컨대, 본 발명의 양태는 일반적으로 표적 약물 접합체로서 유용한 화합물에 관한 것으로, 임의로, 종양 세포와 같은 표적에 선택적으로 전달할 수 있는 형광 및/또는 유색 염료 및 이의 제조를 위한 시약을 포함한다. 이러한 분자의 제조 방법 및 치료적 처치를 필요로 하는 환자에게 치료적 처치를 제공하기 위한 분자의 사용 방법이 또한 개시되어 있다.

[0006] 본 발명의 화합물의 양태는 링커("L")에 의해 골격(backbone)에 공유 결합된 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함한다. 유리하게는, 본 발명의 양태는 중합체 합성 동안 혼입되거나 합성 후 부착될 수 있는 화합물을 제공한다. 또한, 본원에 기재된 양태는 동일한 화합물 내로의 다수의 생물학적 활성 모이어티의 혼입 뿐만 아니라 표적화 모이어티 및/또는 형광 염료의 선택적 포함을 허용한다.

[0007] 일양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 호변이성체 또는 염이 제공된다:

[0008] 화학식 (I)



[0009]

[0010] 상기 화학식 (I)에서,

[0011] R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4, M 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 다양한 치료법을 위한 치료제로서의 용도를 포함하는 다수의 적용에서의 유용성을 확인한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게, 각각의 M은 독립적으로 질환의 치료에 효과적인 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0013] 본 발명의 이러한 양태 및 다른 양태는 하기 상세한 설명들에 대한 참조에 따라 자명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 하기 설명에서, 특정 구체적 세부 사항은 본 발명의 다양한 양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이들 세부 사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0015] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 이의 변형, 예를 들면, "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적, 포괄적 의미, 즉 "포함하지만 이에 한정되지 않는"으로 해석되어야 한다.

[0016] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일양태" 또는 "하나의 양태"에 대한 언급은 양태와 관련하여 기재된 특정의 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 장소에서 어구 "일양태에서" 또는 "하나의 양태에서"의 출현이 반드시 모두 동일한 양태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정의 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0017] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0018] "카복시"는 $-CO_2H$ 기를 지칭한다.

[0019] "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0020] "포르밀"은 -C(=O)H 기를 지칭한다.

[0021] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0022] "이미노"는 =NH 기를 지칭한다.

[0023] "니트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0024] "옥소"는 =O 치환체 기를 지칭한다.

[0025] "설프하이드릴"은 -SH 기를 지칭한다.

[0026] "티옥소"는 =S 기를 지칭한다.

[0027] "알킬"은 1 내지 12개 탄소 원자(C_1-C_{12} 알킬), 1 내지 8개 탄소 원자(C_1-C_8 알킬) 또는 1 내지 6개 탄소 원자(C_1-C_6 알킬)를 갖는, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되어 있는, 불포화를 포함하지 않는, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소쇄 기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 지칭한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 임의로 치환된다.

[0028] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇄"는 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 불포화를 포함하지 않는, 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 1 내지 12개 탄소 원자를 갖는, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄, 예를 들면, 메틸렌,

에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등을 지칭한다. 알킬렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇄의 부착점은, 상기 쇄 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌은 임의로 치환된다.

[0029] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇄"는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 탄소 및 수소만으로 이루어지며, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 탄소수 2 내지 12인, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄, 예를 들면 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-부테닐렌 등이다. 알케닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 쇄의 부착점은, 상기 쇄 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별히 언급되지 않는 한, 알케닐렌은 임의로 치환된다.

[0030] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇄"는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 탄소 및 수소만으로 이루어지며, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고 탄소수 2 내지 12인, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄, 예를 들면 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-부테닐렌 등이다. 상기 알케닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알키닐렌 쇄의 부착점은, 상기 쇄 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별히 언급되지 않는 한, 알키닐렌은 임의로 치환된다.

[0031] "알킬에테르"는 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬 기를 지칭하고, 여기서 적어도 하나의 탄소-탄소 결합은 탄소-산소 결합으로 대체된다. 탄소-산소 결합은 (알콕시 기에서와 같이) 말단 단부상에 있을 수 있거나, 탄소 산소 결합은 내부(즉, C-O-C)일 수 있다. 알킬에테르는 적어도 1개의 탄소 산소 결합을 포함하나, 하나 초과를 포함할 수 있다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 알킬에테르의 의미 내에 포함된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들면, 일부 양태에서 알킬에테르는 알코올 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된다.

[0032] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$의 기를 지칭하고, 여기서 R_a는 1 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알콕시 기는 임의로 치환된다.

[0033] "알콕시알킬에테르"는 화학식 $-OR_aR_b$의 기를 지칭하며, 여기서, R_a는 상기 정의된 바와 같이 1 내지 12개 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬에테르 기이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시알킬에테르 기는 임의로 치환되며, 예를 들면 알코올 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된다.

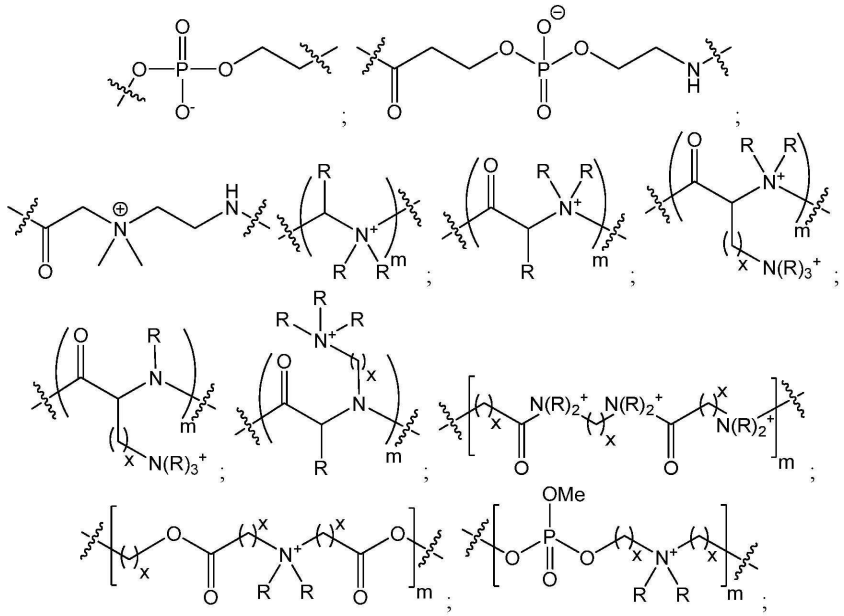
[0034] "헤테로알킬"은, 상기 정의된 바와 같이, 알킬 기 내에 또는 알킬 기 말단에 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들면, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로원자는 알킬 기 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]$_x$-탄소 결합을 포함하고, 여기서, x는 1, 2 또는 3이다). 다른 양태에서, 헤테로원자는 알킬 기의 말단에 존재하여, 알킬 기를 분자의 나머지 부분에 결합시키는 역할을 한다(예를 들면, M1-H-A, 여기서, M1은 분자의 부분이고, H는 헤테로원자고, A는 알킬 기이다). 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬 기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬 기는 에틸렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌렌 옥사이드)를 포함하고, 포스포디에스테르 결합괴 같은 인-산소 결합을 임의로 포함한다.

[0035] "헤테로알콕시"는 화학식 $-OR_a$의 기를 지칭하며, 여기서,R_a는 상기 정의된 바와 같이 1 내지 12개 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알콕시 기는 임의로 치환된다.

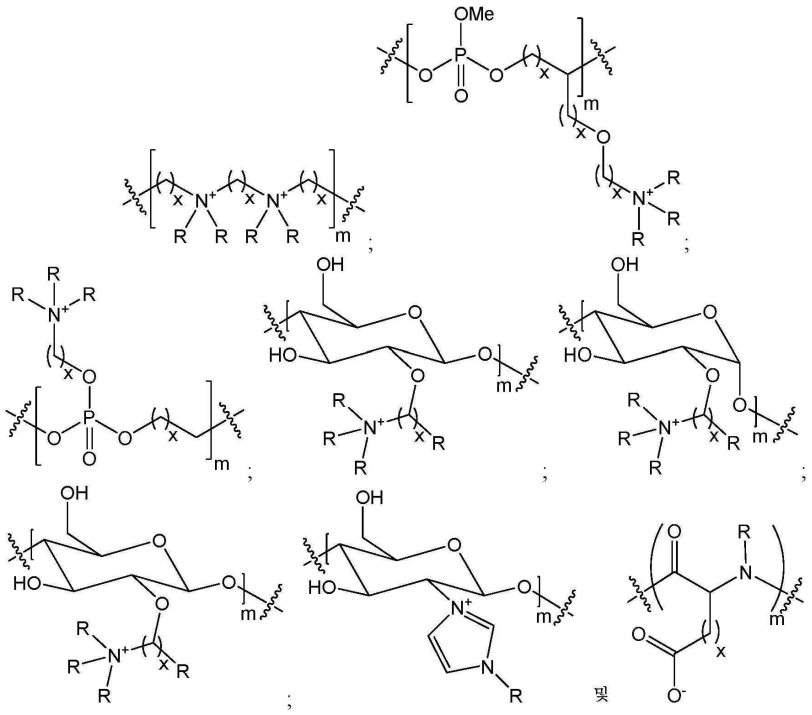
[0036] "헤테로알킬렌"은, 상기 정의된 바와 같이, 알킬렌 쇄 내에 또는 알킬렌 쇄 말단에 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들면 N, O, P 또는 S)를 포함하는 알킬렌 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌 쇄 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬렌은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]-탄소 결합을 포함하고, 여기서 x는 1, 2 또는 3이다). 다른 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌의 말단에 존재하여, 알킬렌을 분자의 나머지 부분에 결합시키는 역할을 한다(예를 들면, M1-H-A-M2, 여기서, M1 및 M2는 분자의 부분이고, H는 헤테로원자고, A는 알킬렌이다). 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬렌 기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬렌

기는 아미노산 및 펩티딜 링커를 포함하고, 에틸렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌렌 옥사이드) 및 연결 기는 아래에 예시된다:

[0037]



[0038]



[0039] 여기서,

[0040] R은, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0041] 상기 링커의 다량체는 헤테로알킬렌 링커의 다양한 양태에 포함된다.

[0042] "헤테로알케닐렌"은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 특별히 언급되지 않는 한, 헤테로알케닐렌 기는 임의로 치환된다.

[0043] "헤테로알키닐렌"은, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 특별히 언급되지 않는 한, 헤테로알키닐렌 기는 임의로 치환된다.

[0044] "헤테로원자성 링커"와 관련하여 "헤테로원자성"은 하나 이상의 헤테로원자로 이루어진 링커 기를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자성 링커는 O, N, P 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 원자, 및 다중 헤테로원자, 예를

들면, 화학식 -P(O^-)(=O)O- 또는 -OP(O^-)(=O)O-를 갖는 링커 및 다량체 및 이들의 조합을 포함한다.

[0045] "포스페이트"는 -OP(=O)(R_a)R_b 기를 지칭하고, 여기서 R_a는 OH, O^- 또는 OR_c이고; R_b는 OH, O^-, OR_c, 티오포스페이트 기 또는 추가의 포스페이트 기고, 여기서, R_c는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다.

[0046] "포스페이트 에스테르"는 2가 모이어티 -OP(=O)(R_a)O- 기(여기서, R_a는 OH, O^- 또는 OR_c이고, R_c는 카운터 이온(예를 들면, Na^+ 등)이다)를 지칭한다.

[0047] "포스포알킬"은 -OP(=O)(R_a)R_b 기를 지칭하고, 여기서, R_a는 OH, O^- 또는 OR_c이고; R_b는 -O알킬이고, 여기서 R_c는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 포스포알킬 기는 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 포스포알킬 기 내의 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 -OP(=R_a)(R_b)R_c(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0048] "포스포알킬에테르"는 -OP(=O)(R_a)R_b 기를 지칭하고, 여기서, R_a는 OH, O^- 또는 OR_c이고; R_b는 -O알킬에테르이고, 여기서 R_c는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 포스포알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 포스포알킬에테르 기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 -OP(=R_a)(R_b)R_c(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0049] "티오포스페이트"는 -OP(=R_a)(R_b)R_c 기를 지칭하고, 여기서, R_a는 O 또는 S이고; R_b는 OH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고; R_c는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d, SR_d, 포스페이트 기 또는 추가의 티오포스페이트 기고, R_d는 카운터 이온(예를 들면, Na^+ 등)이고, 단, i) R_a는 S이거나; ii) R_b는 S^- 또는 SR_d이거나; iii) R_c는 SH, S^- 또는 SR_d이거나; iv) i), ii) 및/또는 iii)의 조합이다.

[0050] "티오포스포알킬"은 -OP(=R_a)(R_b)R_c 기를 지칭하고, 여기서, R_a는 O 또는 S이고, R_b는 OH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고; R_c는 -O알킬이고, R_d는 카운터 이온(예를 들면, Na^+ 등)이고, 단, i) R_a는 S이거나, ii) R_b는 S^- 또는 SR_d이거나; iii) R_a는 S이고 R_b는 S^- 또는 SR_d이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 티오포스포알킬 기는 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 기 내의 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 -OP(=R_a)(R_b)R_c(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0051] "티오포스포알킬에테르"는 -OP(=R_a)(R_b)R_c 기를 지칭하고, 여기서, R_a는 O 또는 S이고; R_b는 OH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고; R_c는 -O알킬에테르이고, R_d는 카운터 이온(예를 들면, Na^+ 등)이고, 단, i) R_a는 S이거나, ii) R_b는 S^- 또는 SR_d이거나; iii) R_a는 S이고 R_b는 S^- 또는 SR_d이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 티오포스포알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 -OP(=R_a)(R_b)R_c(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0052] "카보사이클릭"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원의 방향족 또는 비방향족 환을 지칭

한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카보사이클릭 환은, 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고 일부 또는 전부 포화될 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있다. 비방향족 카보사이클릴 라디칼은 사이클로알킬을 포함하고 방향족 카보사이클릴 라디칼은 아릴을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카보사이클릭 기는 임의로 치환된다.

[0053] "사이클로알킬"은 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개 탄소 원자를 갖는, 융합 또는 브릿징된 환 시스템 포함할 수 있으며 포화 또는 불포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 환을 지칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬은, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은, 예를 들면, 아다만틸, 노보닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로-[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬 기는 임의로 치환된다.

[0054] "아릴"은 적어도 하나의 카보사이클릭 방향족 환을 포함하는 환 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, 아릴은 6 내지 18개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴 환은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있다. 아릴은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴 기는 임의로 치환된다.

[0055] "헤테로사이클릭"은 1 내지 12개 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원 방향족 또는 비방향족 환을 지칭한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 환은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며; 헤테로사이클릭 환의 질소, 탄소 또는 황은 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클릭 환은 부분적으로 또는 전부 포화될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 하기 헤테로아릴(즉, 헤테로아릴은 헤테로사이클릭의 서브세트임)의 정의에 열거되어 있다. 비방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 기는 임의로 치환된다.

[0056] "헤테로아릴"은 1 내지 13개 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 5 내지 14원 환 시스템을 지칭한다. 본 발명의 특정 양태의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조옥사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이소옥사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 프테리디노닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리미디노닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피리도[2,3-*d*]피리미디노닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리노닐, 퀴녹살리닐, 퀴녹살리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-노닐, 티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-오닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기를 임의로 치환된다.

[0057] "융합된"은 적어도 2개의 환을 포함하는 환 시스템을 나타내며, 여기서, 2개의 환은 적어도 하나의 공통 환 원자, 예를 들면, 2개의 공통 환 원자를 공유한다. 융합된 환이 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환인 경우,

공통 환 원자(들)는 탄소 또는 질소일 수 있다. 융합된 환은 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등을 포함한다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 상기 군 중 어느 하나(예를 들면, 알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬, 티오포스포알킬에테르, 카보사이클릭, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭 및/또는 헤테로아릴)를 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 수소 원자(예를 들면, 1, 2, 3 또는 모든 수소 원자)는, 예를 들면, 할로겐 원자, 예를 들면, F, Cl, Br, 및 I; 하이드록실 기, 알콕시 기, 및 에스테르 기와 같은 기 중의 산소 원자; 티올 기, 티오알킬 기, 설폰 기, 설포닐 기, 및 설폭사이드 기와 같은 기 내의 황 원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기 내의 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기와 같은 기 내의 규소 원자; 및 다양한 다른 기 내의 다른 헤테로원자이지만, 이에 한정되지 않는 수소 원자가 아닌 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. "치환된"은 또한 상기 군 중 어느 하나를 의미하며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 헤테로원자, 예를 들면, 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르 기 내의 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴과 같은 기 내의 질소에 대한 고위 결합(higher-order bond)(예를 들면 이중 결합 또는 삼중 결합)에 의해 대체된다. 예를 들면, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, 및 $-SO_2NR_gR_h$로 대체된 상기 군 중 어느 하나를 포함한다. 또한 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$로 대체된 상기 군 중 어느 하나를 포함한다. 상기에서, R_g 및 R_h는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로, 상기 군 중 어느 하나의 기 의미하며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬 기에 대한 결합에 의해 대체된다. 일부 양태에서, 임의의 치환체는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$(여기서, 각각의 R_a, R_b 및 R_c는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)이다. 또한, 상기 치환체 각각은 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다.

[0059] "접합(conjugation)" 또는 "생체접합(bio-conjugation)"은 2개 분자간에 안정한 공유 결합을 형성하기 위한 화학적 전략을 지칭한다. 용어 "생체접합"은 분자들 중 하나가 생체분자(예를 들면 항체)일 때 일반적으로 사용된다. 이러한 전략으로부터 생성된 산물 또는 화합물은 접합체이거나, 접합되거나, 문법적 등가어이다.

[0060] "형광(fluorescent)"은 특정 주파수의 광을 흡수하고 상이한 주파수의 광을 발광할 수 있는 분자를 지칭한다. 형광은 당업자에게 익히 공지되어 있다.

[0061] "유색(colored)"은 유색 스펙트럼(즉, 적색, 황색, 청색 등) 내에서 광을 흡수하는 분자를 지칭한다.

[0062] "링커(linker)는" 분자의 부분을 동일 분자의 또 다른 부분에 또는 상이한 분자, 모이어티 또는 고체 지지체(예를 들면, 미세입자)에 연결하는, 탄소, 산소, 질소, 황, 인 및 이들의 조합과 같은 적어도 하나의 원자의 인접한 쇄를 지칭한다. 링커는 공유 결합 또는 다른 수단, 예를 들면, 이온 결합 또는 수소 결합 상호작용을 통해 분자를 연결할 수 있다.

[0063] 용어 "생체분자(biomolecule)"는 핵산, 탄수화물, 아미노산, 폴리펩티드, 당단백질, 호르몬, 앱타머 및 이들의 혼합물을 포함하는, 다양한 생물학적 물질 중 어느 하나를 지칭한다. 보다 구체적으로, 이 용어는 RNA, DNA, 올리고뉴클레오티드, 변형된 또는 유도체화된 뉴클레오티드, 효소, 수용체, 프리온, 수용체 리간드(호르몬 포함), 항체, 항원, 및 독소, 뿐만 아니라 박테리아, 바이러스, 혈액 세포, 및 조직 세포를 비제한적으로 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 시각적으로 검출 가능한 생체분자(예를 들면, 이에 연결된 생체분자를 갖는 화학식 (I)의 화합물)는, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 생체분자를 임의의 이용가능한 원자 또는 작용 기, 예를 들면, 생체분자 상의 아미노, 하이드록시, 카복실, 또는 설프하이드릴 기를 통해 화합물에 대해 생체분자의 부착을 가능하게 하는 반응성 기를 갖는 화합물과 접촉시킴으로써 제조된다.

[0064] "반응성 기"는, 제2 반응성 기(예를 들면 "상보적인 반응성 기(complementary 반응성 기)")과 반응하여, 예를 들면 치환, 산화, 환원, 첨가, 또는 부가환화(cycloaddition) 반응에 의해 하나 이상의 공유 결합을 형성할 수

있는 모이어티이다. 예시적인 반응성 기는 표 1에 제공되며, 예를 들면, 친핵체, 친전자체, 디엔, 친디엔체, 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴 디설파이드, 설포닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르, 케톤, α,β-불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α-할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴, 티이란(thiirane) 등을 포함한다.

[0065] 용어 "시각적" 및 "시각적으로 검출 가능한"은 본원에 사용되어, 이전의 조명(illumination), 또는 화학적 또는 효소적 활성화 없이, 육안 검사에 의해 관찰할 수 있는 물질을 지칭한다. 이러한 시각적으로 검출 가능한 물질은 약 300 내지 약 900nm 범위의 스펙트럼 영역에서 흡광하고 발광한다. 바람직하게는, 이러한 물질은 적어도 약 40,000 $M^{-1}cm^{-1}$, 보다 바람직하게는 적어도 약 50,000 $M^{-1}cm^{-1}$, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60,000 $M^{-1}cm^{-1}$, 보다 더욱 더 바람직하게는 적어도 약 70,000 $M^{-1}cm^{-1}$, 가장 바람직하게는 적어도 약 80,000 $M^{-1}cm^{-1}$의 몰 흡광계수(molar extinction coefficient)를 바람직하게는 갖도록 강렬하게 착색된다. 본 발명의 화합물의 양태는 맨눈으로 관찰하여, 또는 흡수 분광광도계, 투과광 현미경, 디지털 카메라 및 스캐너를 비제한적으로 포함하는 광학 기반 검출 장치를 활용하는 관찰에 의해 검출될 수 있다. 시각적으로 검출 가능한 물질은 가시 스펙트럼에서 발광 및/또는 흡광하는 것들에 제한되지 않는다. 자외선(UV) 영역(약 10nm 내지 약 400nm), 적외선(IR) 영역(약 700nm 내지 약 1mm)에서 발광 및/또는 흡광하는 물질, 및 전자기 스펙트럼의 다른 영역에서 발광 및/또는 흡광하는 물질이 또한 "시각적으로 검출 가능한" 물질의 범주에 포함된다.

[0066] 본 발명의 양태의 목적을 위해, 용어 "광안정성 가시 염료(visible dye)"는, 상기 본원에 정의된 바와 같은, 시각적으로 검출 가능하고 노광시 현저하게 변경되거나 분해되지 않는 화학적 모이어티를 나타낸다. 바람직하게는, 광안정성 가시 염료는 적어도 1시간 동안 노광된 후에도 상당한 표백 또는 분해를 나타내지 않는다. 보다 바람직하게는, 가시 염료는 적어도 12시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 1주, 가장 바람직하게는 적어도 1개월 동안 노광된 후에도 안정하다. 본 발명의 화합물 및 방법에서 사용하기에 적합한 광안정성 가시 염료의 비제한적 예는 아조 염료, 티오인디고 염료, 퀴나크리돈 안료, 디옥사진, 프탈로시아닌, 페리논, 디케토피롤로피롤, 퀴노프탈론, 및 트리아릴카보늄을 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "페릴렌 유도체"는 시각적으로 검출 가능한 임의의 치환된 페릴렌을 포함하고자 하는 것이다. 그러나, 이 용어는 페릴렌 자체를 포함하고자 하는 것은 아니다. 용어 "안트라센 유도체", "나프탈렌 유도체" 및 "피렌 유도체"는 유사하게 사용된다. 일부 바람직한 양태에서, 유도체(예를 들면, 페릴렌, 피렌, 안트라센 또는 나프탈렌 유도체)는 페릴렌, 안트라센, 나프탈렌, 또는 피렌의 이미드, 비스-이미드 또는 하이드라잠이미드 유도체이다.

[0068] "고체 지지체(solid support)"는 분자의 고체상 지지체에 대해 당업계에 공지된 임의의 고체 기질을 나타내며, 예를 들면, "미세입자"는 유리 비드, 자성 비드, 중합체성 비드, 비중합체성 비드 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본 발명의 화합물에 부착하기에 유용한 다양한 작은 입자 중 어느 하나를 나타낸다. 특정 양태에서, 미세입자는 폴리스티렌 비드를 포함한다.

[0069] "고체 지지체 잔류물"은 분자가 고체 지지체로부터 절단(cleavage)될 때 분자에 부착되어 남아 있는 작용 기를 지칭한다. 고체 지지체 잔류물은 당업계에 공지되어 있으며 고체 지지체의 구조 및 분자를 연결하는 기를 근거로 용이하게 유도될 수 있다.

[0070] "표적화 모이어티"는 종양 세포 항원과 같은 특정 표적에 선택적으로 결합하거나 회합하는 모이어티이다. "선택적" 결합 또는 회합은 표적화 모이어티가 다른 표적보다도 원하는 표적과 우선적으로 회합 또는 결합하는 것을 의미한다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 화합물을 종양 세포 항원(즉, 표적화 모이어티의 표적)과 선택적으로 결합 또는 회합시키기 위해, 표적화 모이어티에 대한 연결을 포함하여, 생물학적 활성 모이어티를 종양 세포로 전달할 수 있게 한다. 예시적인 표적화 모이어티는 항체, 항원, 핵산 서열, 효소, 단백질, 세포 표면 수용체 길항제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 등. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는, 예를 들면 세포막 또는 다른 세포 구조 상에서 표적 특징과 선택적으로 결합 또는 회합하여, 생물학적 활성 모이어티를 관심 대상 세포 내로 또는 세포 상으로 전달하게 하는 항체와 같은 모이어티이다. 원하는 생물학적 표적과 선택적으로 결합 또는 회합하는 소분자가 또한 특정 양태에서 표적화 모이어티로서 고려된다. 당업자는 다양한 양태에서 유용할 다른 생물학적 표적 및 상응하는 표적화 모이어티를 이해할 것이다.

[0071] "생리학적으로 절단 가능한 링커"는, 유기체 또는 세포 시스템의 생체내 또는 시험관내 환경의 존재하에 2개 이상의 별도의 분자들을 생성하는, 규정된 방식으로 분열 또는 분리될 수 있는 분자 연결을 지칭한다.

일반적으로, 이러한 절단 또는 분열(scission) 이벤트를 유도하는 생리학적 조건은 약 20 내지 40℃ 범위의 온도, 약 1atm(101kPa 또는 14.7psi)의 대기압, 약 6 내지 8의 pH, 약 1 내지 20mM의 글루코스 농도, 대기중 산소 농도, 및 지구 중력을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 생리학적 조건은 효소 조건(즉, 효소 절단)을 포함한다. 결합 절단 또는 분열은 동종 또는 이종일 수 있다.

[0072] 본원에 개시된 발명의 양태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된 화학식 (I)의 모든 화합물을 포함하고자 한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예를 들면, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I 각각을 포함한다.

[0073] 화학식 (I)의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 이하에 기재된 것들과 유사한 공정에 의해 및 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용한 하기 실시예에서 제조될 수 있다.

[0074] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제형화를 존속시키기에 충분히 견고한 화합물을 나타내고자 한다

[0075] "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있고, 본 기재는 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우, 그리고 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 알킬"은 알킬 기가 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 본 기재는 치환된 알킬 기 및 치환되지 않은 알킬 기 둘 다를 포함함을 의미한다.

[0076] "염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.

[0077] "산 부가 염"은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이나 이에 제한되지 않는 무기 산, 및 예를 들면, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실설푸르산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등이나 이로써 제한되지 않는 유기 산으로 형성되는 이러한 염을 나타낸다.

[0078] "염기 부가 염"는 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조되는 이러한 염을 나타낸다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코스아민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0079] 결정화는 본원에 개시된 화합물들의 용매화물을 생성할 수 있다. 본 발명의 양태들은 기재된 화합물의 모든 용매화물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용매의 하나 이상의 분자와 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자를 포함하는 집합체를 지칭한다. 용매는 물일 수 있으며, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함한 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있으며, 한편 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 외래성(adventitious) 물 또는 또 다른 용매를 보유하거나 물과 일부 외래성 용매의 혼합물일 수 있다.

[0080] 본 발명의 화합물의 양태(예를 들면 화학식 (I)의 화합물), 또는 이의 염, 호변이성체 또는 용매화물은 하나 이

상의 입체중심을 함유할 수 있으므로, 절대 입체화학 측면에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대해서는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 다른 입체이성체를 초래할 수 있다. 본 발명의 양태는 이러한 모든 가능한 이성체, 뿐만 아니라 이의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하고자 한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 개별적인 거울상이성체의 제조/단리를 위한 종래 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리, 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 특성을 함유한 경우, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함하는 것으로 의도한다. 마찬가지로, 모든 호변이성체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0081] "입체이성체"는 동일 결합에 의해 결합된 동일 원자로 이루어지나 교체가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다. 본 발명은 다양한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 이 분자가 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개 입체이성체를 지칭하는 "거울상이성체"를 포함한다.

[0082] "호변이성체"는 분자의 한 원자에서 동일 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 나타낸다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이성체를 포함한다. 화합물의 다양한 호변이성체 형태는 당업자에 의해 용이하게 유래가능하다.

[0083] 본원에 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name Version 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra Version 11.0 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 이용하는, I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형 형태이다. 당업자에게 친숙한 속명이 또한 사용된다.

[0084] 전술된 바와 같이, 본 발명의 일양태에서, 생물학적 활성 모이어티와 표적화 모이어티 사이의 공유 링커로서 유용한 화합물이 제공된다. 다른 양태에서, 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 화합물의 제조를 위한 합성 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다. 일반적으로, 본 발명의 양태는 펜던트 생물학적 활성 모이어티를 갖는 중합체에 관한 것이다. 생물학적 활성 모이어티는 화합물이 투여되는 pH에서 하나 이상의 양 또는 음으로 하전된 모이어티를 갖는 링커에 의해 연결된다. 이론에 얽매이지 않고, 링커의 길이 및 특이적 특성(예를 들면, 2차 구조, 양전하 등)은 원하는 표적에서 약물이 방출될 때까지 생물학적 활성을 차폐 또는 중단시키는 데 도움이 되며, 일부 양태에서, 용해도 또는 다른 바람직한 특성을 최적화하는 것을 도울 수 있는 것으로 여겨진다. 다른 측면에서, 링커는 생물학적 활성 모이어티와 표적화 모이어티간의 연결을 제공하며, 이는 원하는 표적에서 생물학적 활성 모이어티의 축적을 증가시키는 작용을 한다. 즉, 생물학적 활성은 의도된 표적에 축적됨으로 인해서만 작용하거나 증가하여, 치료제의 잠재적 부작용(예를 들면 세포독성)을 최소화한다.

[0085] 예를 들면, 링커는 음전하가 요구될 때 카복실레이트, 포스페이트 및/또는 티오포스페이트 모이어티를 포함할 수 있다. 양전하가 요구되는 경우, 1차 또는 4차 아민 기 및/또는 양전하를 보유할 수 있는 다른 기를 함유하는 연결 기가 사용될 수 있다. 특정 2차 구조가 요구되는 경우, 이러한 구조(예를 들면, 알파-나선 또는 베타 시트)에 적합한 아미노산 서열과의 연결 기가 사용될 수 있다. "하전된 모이어티"에 의해, 모이어티는 특정 pH에서, 예를 들면 화합물 또는 접합체가 투여되는 pH에서 하전될 것이지만, "하전된 모이어티"는 모든 pH에서 하전될 필요는 없다는 것이 이해된다.

[0086] 일부 양태에서,

[0087] i) 중합체 골격;

[0088] ii) 중합체 골격 상의 하나 이상의 하전된 모이어티; 및

[0089] iii) 적어도 하나의 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편(fragment), 생물학적 활성 모이어티의 전구약물, 또는 이의 단편,

[0090] iv) 임의의 형광 염료, 영상화제(imaging agent), 또는 방사성동위원소 결합 부위

[0091] 를 포함하며, 하나 이상의 하전된 모이어티는 중합체 골격 상의 위치에 있고, 단, 하전된 모이어티 중 적어도 하나는 포스페이트 에스테르가 아닌, 화합물이 제공된다. 다른 양태에서 하전된 모이어티 중 적어도 하나는 아미노산이 아니며, 예를 들면 일부 양태에서, 화합물은 펩티드형 골격을 함유하지 않는다.

[0092] 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 양으로 하전되어 있다. 예를 들면, 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 양성

자화된 아민 또는 4차 아민 작용 기를 포함한다.

[0093] 다른 양태에서, 하전된 모이어티는 음으로 하전되어 있다. 예를 들면, 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 카복실산 또는 설포네이트 작용 기를 포함한다.

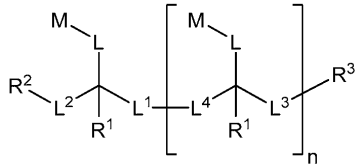
[0094] 하전된 모이어티는 각종 상이한 방식으로 화합물에 포함될 수 있다. 예를 들면, 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 중합체 골격(즉, 중합체 골격의 일부) 내에 있다. 다른 양태에서, 하전된 모이어티는 임의의 링커를 통해 골격에 공유 결합되어 있다.

[0095] 중합체 골격은 임의의 유형의 단량체로부터 형성될 수 있으며, 모든 동일한 단량체들(단독중합체) 또는 상이한 단량체들의 혼합물(공중합체)을 포함한다. 일부 양태에서, 중합체 골격은, 스포아미다이트 및 알코올; 아민 및 에폭사이드; 아민 및 알데히드; N-카복시알데히드, 또는 이들의 조합의 중합으로부터 생성된 골격을 포함한다.

[0096] 다른 양태에서, 중합체 골격 폴리아미드, 폴리아민, 덱스트린, 덱스트란, 셀룰로스, 키토산, 폴리아크릴레이트, 폴리설페이트 또는 폴리카복실산을 포함한다.

[0097] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변이성체가 제공된다:

[0098] 화학식 (I)

[0099] 

[0100] 상기 화학식 (I)에서,

[0101] M은, 각각의 경우에, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 전구약물, 또는 이의 단편, 형광 염료, 영상화제, 또는 방사성동위원소 결합 부위이고, 단, 적어도 하나의 경우의 M은 형광 염료가 아니고;

[0102] L은 생리학적으로 절단 가능한 링커고;

[0103] L^1, L^2 및 L^3은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자 링커이고;

[0104] L^4는, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 단, 적어도 하나의 하전된 모이어티는 포스페이트 에스테르가 아니고;

[0105] R^1은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

[0106] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 -H, -OH, -SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, 알킬아미닐, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q 또는 이들의 보호된 형태, 또는 L'이고;

[0107] R_a는 O 또는 S이고;

[0108] R_b는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고;

[0109] R_c는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

[0110] R_d는 카운터 이온이고;

[0111] Q는, 각각의 경우에, 독립적으로 반응성 기, 또는 표적화 모이어티 상에서 상보적인 반응성 기 Q'과 공유 결합을 형성할 수 있는 이들의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

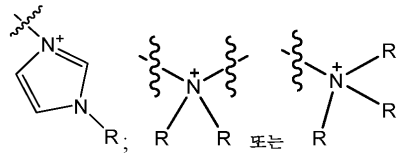
[0112] L'는, 각각의 경우에, 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

[0113] n은 1 이상의 정수이다.

[0114] 화학식 I의 화합물의 다양한 링커 및 치환체(예를 들면, M, Q, R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4 및 L')는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 예를 들면, 일부 양태에서, 임의의 치환체는 화학식 (I)의 화합물의 수용해도, 투과능, 보유 또는 다른 성질을 최적화하기 위해 선택된다. 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 각각의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자 링커 또는 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, 알킬아미닐, 알킬카보닐 또는 알콕시카보닐은 하이드록실, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 설프하이드릴, 아미노, 알킬아미노, 카복실, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 및 티오포스포알킬에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 특정 양태에서, 임의의 치환체는 -OP(=R_a)(R_b)R_c(여기서, R_a는 O 또는 S이고, R_b는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고, R_c는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d, SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고, R_d는 카운터 이온이다)이다. 특정 양태에서, 치환체는 세포 또는 조직 투과를 증가시키도록 선택된다. 관련 양태에서, 치환체는 세포 또는 조직 보유를 증가시키도록 선택된다. 일부 양태에서, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, 알킬아미닐, 알킬카보닐 및 알킬옥시카보닐은 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르, 또는 이들의 조합으로 임의로 치환된다.

[0115] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 생물학적 활성 모이어티를 포함한다. 다른 양태에서, M은, 각각의 경우에, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티를 포함한다.

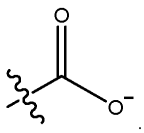
[0116] 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 양으로 하전되어 있다. 보다 특정한 양태에서, 하전된 모이어티는 양성자화된 아민 또는 4차 아민 작용 기를 포함한다. 보다 특정한 양태에서, 하전된 모이어티는 독립적으로 하기 구조들 중 하나를 갖는다:

[0117] 

[0118] 여기서,

[0119] R은, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

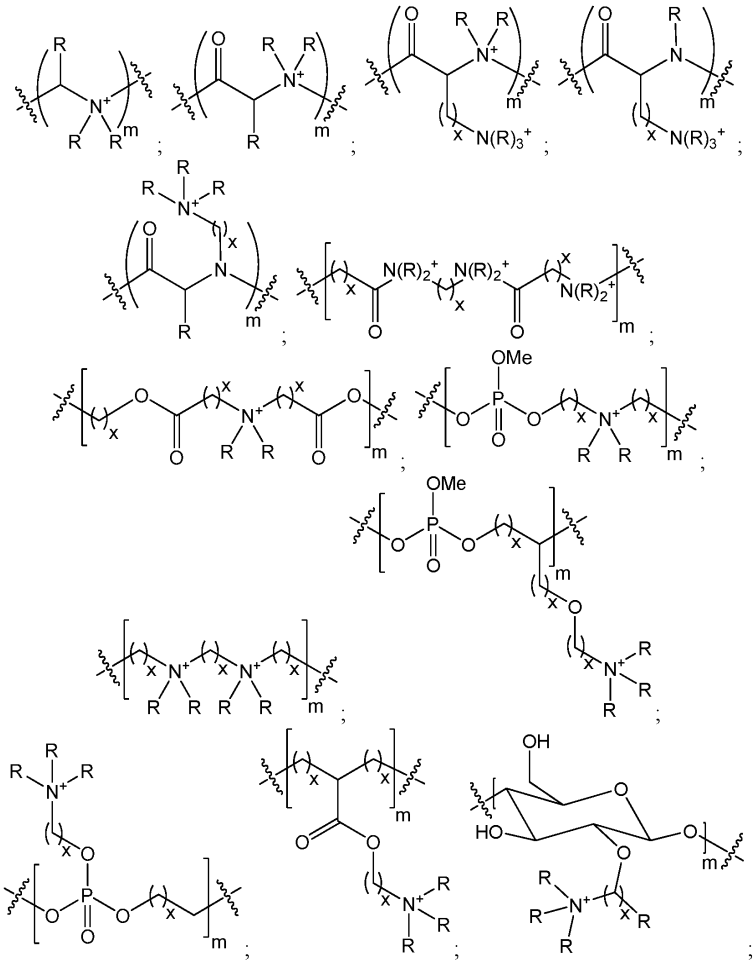
[0120] 다른 양태에서, 하전된 모이어티는 음으로 하전되어 있다. 특정 양태에서, 하전된 모이어티는 카복실산, 포스페이트 또는 설포네이트 작용 기를 포함한다. 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 하기 구조를 갖는다:

[0121] 

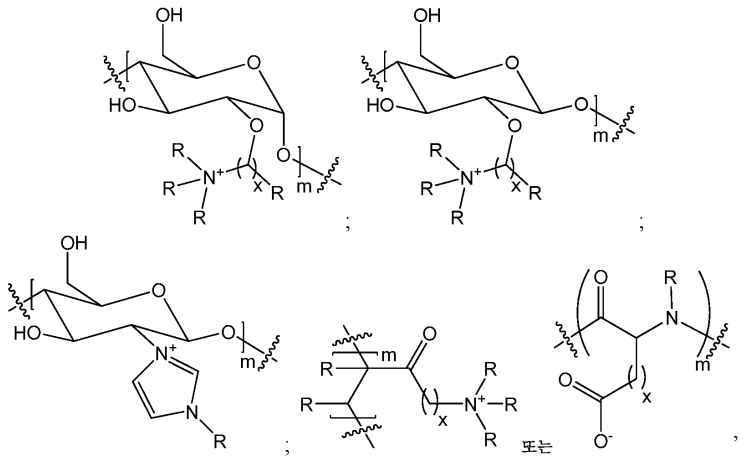
[0122] 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 양으로 하전된 모이어티와 음으로 하전된 모이어티의 조합을 포함한다.

[0123] 특정 양태에서, 하전된 모이어티는 화합물의 골격에 대한 펜던트이다(예를 들면, 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커를 통해 링커에 부착됨). 일부 양태에서, 하전된 모이어티는 화합물의 골격의 일부(예를 들면, 링커의 인접한 쇄의 일부)이다.

[0124] 일부 양태에서, L^4는 하기 구조들 중 하나를 포함한다:



[0125]



[0126]

[0127] 여기서,

[0128] R은, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0129] x는 0 내지 6의 정수이고;

[0130] m은 1 이상의 정수이고, 단, m은, 화합물이 적어도 2개의 하전된 모이어티를 포함하게 되도록 선택된다.

[0131] 일부 양태에서, L^2, L^3 및 L^4은, 각각의 경우에, 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌 또는 C_2-C_6 알키닐렌이

다.

[0132] 링커 L은 화합물의 잔여 부분에 대한 M 모이어티의 부착점으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물에 대한 합성 전구체가 제조되고, 당업계에 공지된 다양한 손쉬운 방법, 예를 들면 "클릭 화학(click chemistry)"으로 나타내는 방법을 사용하여 M 모이어티가 상기 합성 전구체에 부착된다. 이러한 목적을 위해 신속하고 후속적으로 비가역적인 임의의 반응이 사용되어, M을 합성 전구체에 부착하여 화학식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 예시적인 반응은, 트리아졸을 형성하기 위한 아지드 및 알킨의 구리 촉매화된 반응(휘스겐(Huisgen) 1,3-쌍극성 부가환화), 디엔 및 친디엔체의 반응(딜스-알더(Diels-Alder)), 변형 촉진된 알킨-니트론 부가환화, 변형된 알켄과 아지드, 테트라진 또는 테트라졸의 반응, 알켄 및 아지드 [3+2] 부가환화, 알켄 및 테트라진 역요구 딜스-알더, 알켄 및 테트라졸 광반응 및 다양한 치환 반응, 예를 들면 친전자성 원자에 대한 친핵성 공격에 의한 이탈 기의 치환을 포함한다. 예시적인 대체 반응은 아민과 활성화 에스테르(예를 들면, N-하이드록시석신이미드 에스테르); 이소시아네이트; 이소티오시아네이트 등과의 반응을 포함한다. 일부 양태에서, L을 형성하기 위한 반응은 수성 환경에서 실시될 수 있다.

[0133] 따라서, 일부 양태에서 L은, 각각의 경우에, 2개의 상보적인 반응성 기들의 반응에 의해 형성될 수 있는 작용기, 예를 들면 전술된 "클릭" 반응들 중 하나의 생성물인 작용 기를 포함하는 링커이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, 작용 기는, 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설파이드, 설포닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르 (예를 들면, N-하이드록시석신이미드 에스테르), 케톤, α,β-불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α-할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴 또는 티이란 작용 기와 상보적인 반응성 기와의 반응, 예를 들면, 아민과 N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트와의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0134] 일부 양태에서, L은, 각각의 경우에, 2개의 상보적인 반응성 기들의 반응에 의해 형성될 수 있는 작용 기를 포함하는 링커이다. 특정 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 아미드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤, 디올, 시아노, 니트로, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴 또는 이들의 조합을 포함하는 링커이다.

[0135] 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, 작용 기는 알킨과 아지드의 반응에 의해 형성될 수 있다. 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, 작용 기는 아민(예를 들면 1급 아민) 및 N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0136] 더 많은 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, 작용 기는 알켄, 에스테르, 아미드, 티오에스테르, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 기를 포함한다. 더 많은 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, 작용 기는 알켄, 에스테르, 아미드, 티오에스테르, 티오우레아, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 기를 포함한다. 다른 양태에서, 작용 기는 아미드 또는 티오우레아를 포함한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, L은 트리아졸릴 작용 기를 포함하는 링커이다. 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, L은 아미드 또는 티오우레아 작용 기를 포함하는 링커이다.

[0137] 일부 양태는 적절한 조건(예를 들면, 생리학적 조건)하에 절단될 수 있는 L을 제공한다. 따라서, 일부 양태에서, L은 아미드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 하이드라존, 포스포트리에스테르, 디에스테르, β-글루쿠로니드, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤 또는 옥소, 디올, 시아노, 니트로, 헤테로사이클, 헤테로아릴 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0138] 일부 양태에서, L은 *tert*-부틸옥시카보닐, 파라메톡시벤질, 디알킬 또는 디아릴디알콕시실란, 오르토에스테르, 아세탈, β-티오프로피오네이트, 케탈, 포스포아미데이트, 하이드라존, 비닐 에테르, 이민, 아코니틸, 트리틸, 폴리케탈, 비스아릴하이드라존, 디아조벤젠, 비비날 디올, 피로포스페이트 디에스테르, 또는 발린 시트룰린을 포함한다.

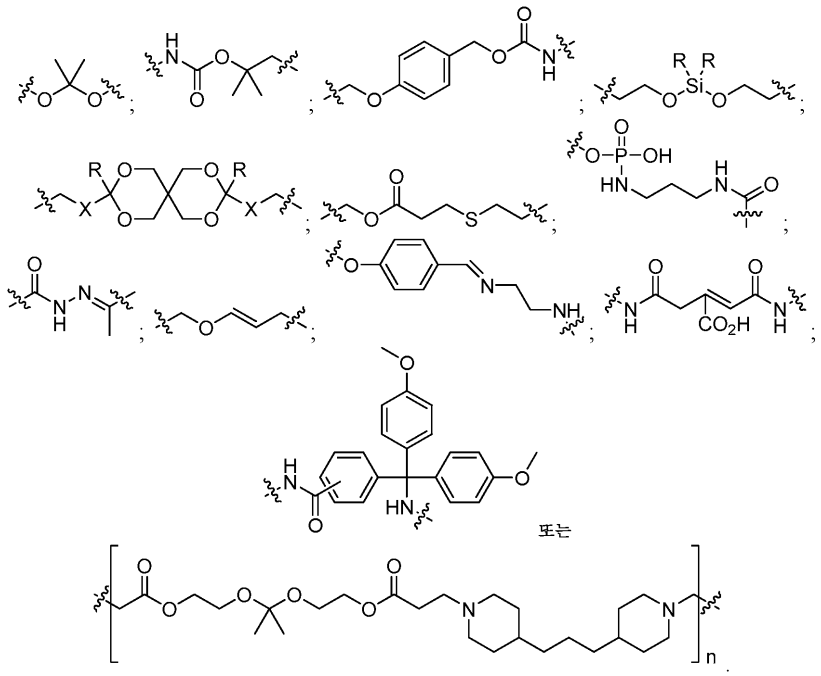
[0139] 특정 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 6 내지 8 범위의 pH에서 절단 가능한 링커이다. 예를 들면, 일부 양태에서 L은 pH 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 또는 8.0에서 절단 가능한 링커이다.

[0140] 특정 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 20℃ 내지 40℃, 25℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 40℃, 32℃ 내지 38℃의 온도 범위에서 절단 가능한 링커이다. 특정 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26℃,

약 27℃, 약 28℃, 약 29℃, 약 30℃, 약 31℃, 약 32℃, 약 33℃, 약 34℃, 약 35℃, 약 36℃, 약 37℃, 약 38℃, 약 39℃, 또는 약 40℃의 온도에서 절단 가능한 링커이다.

[0141] 특정 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로, 효소에 의해 절단 가능한 링커이다. 예를 들면, 일부 양태에서, 효소는 가수분해 효소, 산화환원제 또는 리아제이다. 특정 양태에서, 효소는 EC 4.1(예를 들면, EC 4.1.1, EC 4.1.2, EC 4.1.3 or EC 4.1.99), EC 4.2, EC 4.3, EC4.4, EC 4.5, EC 4.6, 또는 EC 4.99 효소이다.

[0142] 특정 양태에서, L은 하기 구조들 중 하나를 포함한다:



또는

[0143]

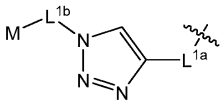
[0144] 여기서,

[0145] R은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 또는 페닐이고;

[0146] X는 O 또는 CH_2이고;

[0147] n은 0 이상의 정수이다.

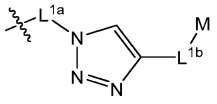
[0148] 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, L-M은 하기 구조를 갖는다:



[0149]

[0150] 여기서, L^{1a} 및 L^{1b}는 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

[0151] 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의 L에 대해, L-M은 하기 구조를 갖는다:



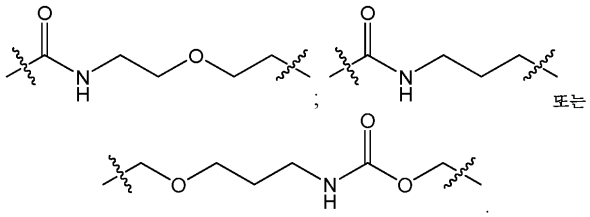
[0152]

[0153] 여기서, L^{1a} 및 L^{1b}는 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

[0154] 전술된 것의 다양한 양태에서, L^{1a} 또는 L^{1b} 또는 둘 다는 부재한다. 다른 양태에서, L^{1a} 또는 L^{1b} 또는 둘 다는 존재한다.

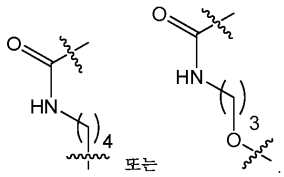
[0155] 일부 양태에서 L^{1a} 및 L^{1b}는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이다. 예를 들면, 일부

양태에서 L^{1a} 및 L^{1b}는, 존재하는 경우, 독립적으로 하기 구조들 중 하나를 갖는다:



[0156]

[0157] 화학식 (I)의 다른 상이한 양태에서, L은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 양태에서, L은 하기 구조들 중 하나를 갖는다:



[0158]

[0159] 더 많은 양태에서, L^2 및 L^3은, 각각의 경우에, 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌 또는 C_2-C_6 알키닐렌이다.

[0160] 전술된 화합물 중 어느 것의 몇몇 상이한 양태에서, R^1은, 각각의 경우에, H이다. 일부 양태에서, R^1은, 각각의 경우에, 메틸이다.

[0161] 특정 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이고 R^2 또는 R^3 중 나머지는 Q, 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이들 양태 중 일부에서, Q는 친핵성 반응성 기, 친전자성 반응성 기 또는 부가환화 반응성 기를 포함한다. 보다 특정한 양태에서, Q는 설프하이드릴, 디설파이드, 활성화 에스테르 (예를 들면, N-석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르), 이소티오시아네이트, 아지드 (예를 들면, 알킬 아지드 또는 아실 아지드), 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설포닐 할라이드, 포스핀, α-할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 작용 기를 포함한다.

[0162] 특정 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 L'이고, L'는 고체 지지체에 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이들 양태 중 일부에서, 고체 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드이다.

[0163] 특정 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 L'이고, L'는 표적화 모이어티이거나, 표적화 모이어티에 대한 링커이다. 이들 양태 중 일부에서, L'는 표적화 모이어티에 대한 링커, 헤테로알킬렌 링커를 포함하는 링커이다.

[0164] 다른 다양한 양태에서, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이다. 몇몇 상이한 양태에서, R^2 또는 R^3 은 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이고, R^2 또는 R^3 중 나머지는 Q 또는 L'이다.

[0165] 전술된 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 더 많은 상이한 양태에서, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이다. 이들 양태 중 몇몇에서, R_c는 OL'이다.

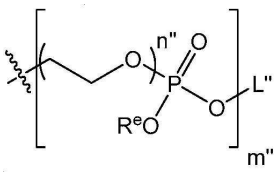
[0166] 일부 보다 구체적인 양태에서, L'는 표적화 모이어티이거나, 표적화 모이어티에 대한 링커이다. 관련 양태에서, L'는 표적화 모이어티에 대한 링커이다. 일부 양태에서, 링커는 펩티딜 링커이거나, 또는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커이다.

[0167] 다른 양태에서, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$이고, L'는 Q, 표적화 모이어티, 분석물(예를 들면 분석물 분자), 고체 지지체, 고체 지지체 잔류물, 아미노산, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다.

[0168] 링커 L'는, Q, 표적화 모이어티, 분석물(예를 들면 분석물 분자), 고체 지지체, 고체 지지체 잔류물, 뉴클레오

시드 또는 화학식 (I)의 화합물에 대한 화학식 (I)의 추가의 화합물을 부착하기에 적합한 임의의 링커일 수 있다. 유리하게는, 특정 양태는 화합물의 수용해도를 증가 또는 최적화시키도록 선택되는 L' 모이어티의 용도를 포함한다. 특정 양태에서, L'는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 몇몇 다른 특정 양태에서, L'는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0169] 특정 양태에서, L'는 하기 구조를 갖는다:

[0170] 

[0171] 여기서,

[0172] m" 및 n"는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0173] R^e는 H, 전자 쌍 또는 카운터 이온이고;

[0174] L"는 표적화 모이어티이거나 또는 표적화 모이어티에 대한 연결이다.

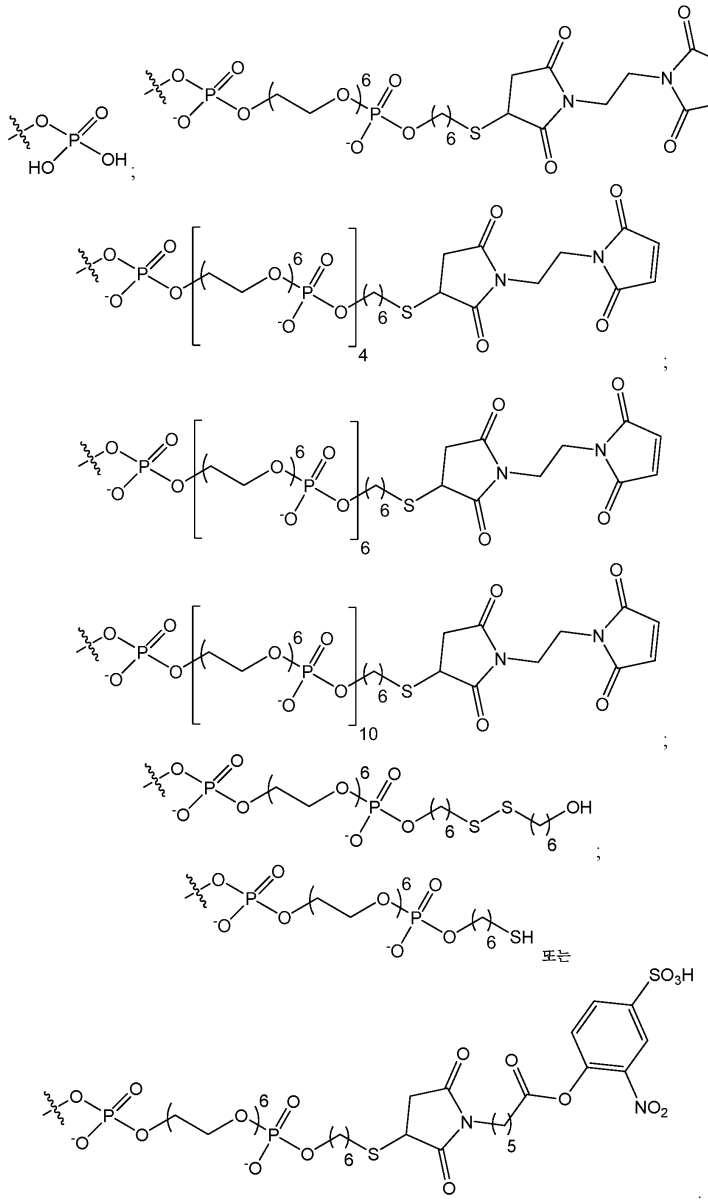
[0175] 일부 양태에서, m"은 4 내지 10의 정수, 예를 들면 4, 6 또는 10이다. 다른 양태에서 n"는 3 내지 6의 정수, 예를 들면 3, 4, 5 또는 6이다.

[0176] 특정 양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 관련 양태에서, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 상피세포 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor)(EGFR) 저해제, 간세포 성장 인자 수용체(hepatocyte growth factor receptor)(HGFR) 저해제, 인슐린형 성장 인자 수용체(insulin-like growth factor receptor)(IGFR) 저해제, 엽산, 또는 MET 저해제이다. 특정 양태에서, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 티로신 키나아제 저해제 (예를 들면, 게피티닙, 엘로티닙), 라파티닙, 반테타닙, 네라티닙, 오시머티닙, 티반티닙 (ARQ197), 크리조티닙, 카보잔티닙, 티르포스틴 (예를 들면, AG538, AG1024), 피롤로(2,3-d)-피리미딘 유도체 (예를 들면, NVP-AEW541), 모노클로날 항체 (예를 들면, 피기투무맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, 가니투맙, 식수투무맙, 달로투주맙, 로바투무맙, 오나투주맙, K1, 라베투주맙, 밀라투주맙, 로르보투주맙, 이노투주맙), BMS-777607, PF-02341066, PF-04217903, AMG-458, MK-2461, JNJ-38877605, GSK 1363089 (포레티닙), XL880, XL 184, ARQ197, E7050, 또는 INCB28060이다.

[0177] 특정 양태에서, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 EGFR (예를 들면, EGFRvIII), HER 2, 엽산 수용체, CD19, CD20, CD22, CD27L, CD30, CD33, CD37, CD56, CD66e, CD70, CD74, CD79b, CA6, CD138, CA 6, 메소텔린, 넥틴 4, STEAP1, MUC16, MaPi2b, GCC, Trop-2, AGS-5, ENPP3, 탄산 무수화효소 IX, GPNMB, PDMA를 표적으로 한다

[0178] 몇몇 다른 양태에서, L"는 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 몇몇 다른 특정 양태에서, L"는 알킬렌 옥사이드, 포스포디에스테르 모이어티, 펩티딜 링커, 설프하이드릴, 디설파이드 또는 말레이미드 모이어티 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0179] 전술된 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 더 많은 특정 양태에서, R^2 또는 R^3은 하기 구조들 중 하나를 갖는다:



[0180]

[0181] 화학식 (I)의 화합물의 특정 양태는 펩티드의 제조를 위해 당업계에 공지된 것과 유사한 고체-상 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, L'는 고체 지지체, 고체 지지체 잔류물, 펩티드 또는 아미노산에 대한 연결이다. 다양한 고체 지지체(예를 들면, 폴리스티렌, 폴리아미드, PEG계), 보호 기(예를 들면, Fmoc, Boc, 트리페닐메틸), 활성화 기(예를 들면, 카보디이미드, 트리아졸) 및 기타 물질들이 용이하게 이용될 수 있으며, 일부 양태에서 이는 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용될 수 있다. 고체 지지체 잔류물은 합성 후 제거되거나 변형될 수 있다.

[0182] 다른 양태에서, Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 분석물 분자 또는 고체 지지체와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기를 포함하는 모이어티이다. 다른 양태에서, Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 상보적인 반응성 기 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기를 포함하는 모이어티이다. 예를 들면, 일부 양태에서, Q'는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 (예를 들면 R^2 또는 R^3 위치에) 존재하고, Q 및 Q'는 상보적인 반응성 기를 포함하여, 화학식 (I)의 화합물과 추가적인 화학식 (I)의 화합물의 반응이, 공유 결합된 화학식 (I)의 화합물의 이량체를 야기한다. 화학식 (I)의 다합체 화합물도 유사한 방식으로 제조할 수도 있으며, 본 발명의 양태의 범위에 포함된다.

[0183] Q가 목적하는 결합을 형성하기에 적합한 반응성을 갖는 모이어티를 포함하는 경우, Q 기의 유형 및 화학식 (I)의 화합물의 나머지에 대한 Q 기의 연결은 특별히 제한되지 않는다.

[0184] 특정 양태에서, Q는, 수성 조건하에서 가수분해되기 어렵지만, 분석물 분자 또는 고체 지지체상에 상응하는 기

와 결합을 형성하기에 충분히 반응성인 모이어티(예를 들면 아민, 아지드, 또는 알킨)이다.

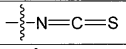
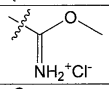
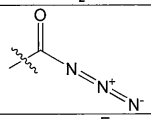
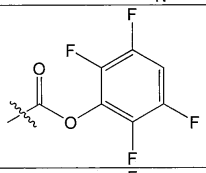
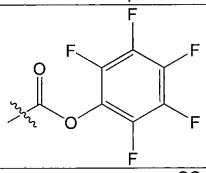
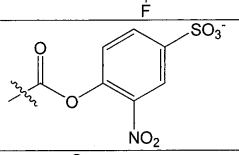
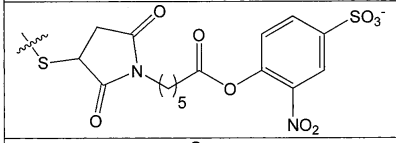
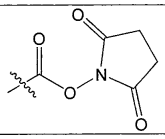
[0185] 화학식 (I)의 화합물의 특정 양태는 생체접합 분야에서 통상 사용되는 Q 기를 포함한다. 예를 들면 일부 양태에서, Q는 친핵성 반응성 기, 친전자성 반응성 기 또는 부가환화 반응성 기를 포함한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, Q는 설프히드릴, 디설파이드, 활성화 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설포닐 할라이드, 포스핀, α-할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 작용 기를 포함한다. 일부 양태에서, 활성화 에스테르는 N-석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르이다. 다른 양태에서, 알킨은 알킬 아지드 또는 아실 아지드이다.

[0186] Q 기는 보호된 형태로 적절하게 제공되어 저장 안정성 또는 다른 바람직한 특성들을 증대시킬 수 있으므로, 상기 보호 기는 예를 들면 표적화 모이어티 또는 분석물과의 커플링을 위해 적절한 시점에 제거된다. 따라서, Q 기는 전술되고 표 1에 기재된 임의의 반응성 기를 포함하여 "보호된 형태"의 반응성 기를 포함한다. "보호된 형태"의 Q는, 소정의 반응 조건하에서는 Q에 비해 반응성이 낮지만, 바람직하게는 분해되지 않거나 화학식 (I)의 화합물의 다른 부분들과 반응하지 않는 조건하에 Q로 전환될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 당업자는 특정한 Q와 원하는 최종 용도 및 저장 조건에 근거하여 보호된 적절한 형태의 Q를 유도할 수 있을 것이다. 예를 들면, Q가 SH인 경우, Q의 보호된 형태는 디설파이드를 포함하며, 이는 통상의 공지된 기술 및 시약(예를 들면, TCEP)을 사용하여 SH 모이어티를 드러내도록 환원될 수 있다.

[0187] 예시적인 Q 모이어티가 표 1에 제공된다.

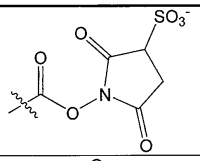
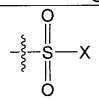
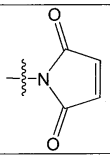
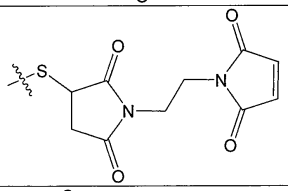
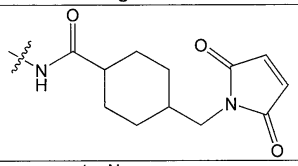
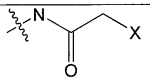
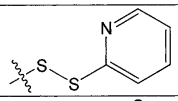
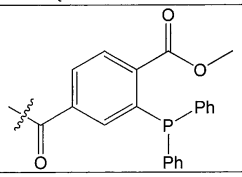
표 1

예시적인 Q 모이어티

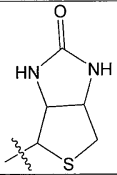
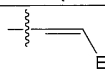
구조	분류
	설프하이드릴
	이소티오시아네이트
	이미도에스테르
	아실 아지드
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르

[0188]

[0189]

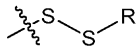
구조	분류
	활성화 에스테르
 X = halo	설포닐 할라이드
	말레이미드
	말레이미드
	말레이미드
 X = 할로	α-할로이미드
	디설파이드
	포스핀

[0190]

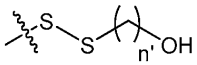
구조	분류
	아지드
	알킨
	비오틴
	디엔
	알켄/친디엔체
 EWG = 전자 끄는 기	알켄/친디엔체
-NH_2	아미노

[0191] Q가 -SH인 일부 양태에서, -SH 모이어티는 예를 들면 화학식 (I)의 또 다른 화합물 상에 또 다른 설프하이드릴 기과의 디설파이드 결합을 형성하는 경향이 있음을 주목해야 한다. 따라서, 일부 양태는 디설파이드 이량체 형태로 존재하는 화학식 (I)의 화합물을 포함하며 상기 디설파이드 결합은 -SH Q 기로부터 유도된다.

[0192] 다른 양태에서, Q 모이어티는 디설파이드 모이어티로서 편리하게 차폐되며(예를 들면, 보호되며), 이는 이후에 환원되어, 원하는 표적화 모이어티로의 결합을 위해 활성화 Q 모이어티를 제공할 수 있다. 예를 들면, Q 모이어티는 하기 구조의 디설파이드로서 차폐될 수 있다:

[0193] 

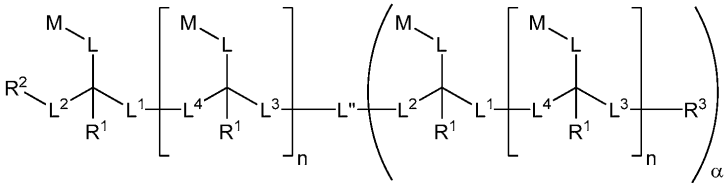
[0194] 여기서, R은 임의로 치환된 알킬 기이다. 예를 들면, 일부 양태에서, Q는 하기 구조의 디설파이드 모이어티로서 제공된다:

[0195] 

[0196] 여기서, n'는 1 내지 10의 정수이고, 예를 들면, 일부 양태에서 n'는 4, 5, 6 또는 7이다.

[0197] R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 다가 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 연결을 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또한 특정 양태의 범주에 포함된다. 예를 들면, R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 다는 $-OP(=Ra)(R_b)R_c$이고, R_c는 OL'이고, L'는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 약 10개의 "M" 모이어티(즉, n = 9)를 갖고, 화학식 (I)의 제2 화합물 상의 상보적인 Q' 기와 반응하기 위한 적절한 "Q"를 갖는, 화학식 (I)의 제1 화합물을 제조함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방식으로, 임의의 수의 "M" 모이어티, 예를 들면 100개 이상의 "M" 모이어티를 갖는 화학식 (I)의 화합물은, 각 단량체들을 연속으로 커플링할 필요없이도 제조될 수 있다. 이러한 화학식 (I)의 화합물의 예시적인 양태는 하기 화학식 (I')를 갖는다:

[0198] 화학식 (I')

[0199] 

[0200] 상기 화학식 (I')에서,

[0201] 각 경우의 R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4, M 및 n은 독립적으로 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고;

[0202] L"는 Q 모이어티와 그에 상응하는 Q' 모이어티의 반응으로부터 생성되는 작용 기를 포함하는 링커이고;

[0203] α는 1 이상, 예를 들면 1 내지 100, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0204] 당업자에 의해, 예를 들면 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물의 이량체화 또는 중합에 의해 화학식 (I')의 다른 화합물들도 유도될 수 있다.

[0205] 몇몇 다른 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$이고, R^2 또는 R^3 중 나머지는 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들면, 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제다. 상이한 양태에서, 고체 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드이다.

[0206] m 값은 원하는 용해도, 투과 효과 또는 치료 용도를 기반으로 선택될 수 있는 또 다른 변수이다. 일부 양태에서, m은, 각각의 경우에, 독립적으로 1 내지 20의 정수이다. 일부 양태에서, m은, 각각의 경우에, 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 다른 양태에서, m은, 각각의 경우에, 독립적으로 1 내지 5의 정수, 예를 들면 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0207] 용해도, 투과 또는 보유는 상이한 n 값들의 선택에 의해서도 조정될 수 있다. 특정 양태에서, n은 1 내지 100의 정수이다. 다른 양태에서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 양태에서 n은 1이다. 일부 양태에서 n은 2이다. 일부 양태에서 n은 3이다. 일부 양태에서 n은 4이다. 일부 양태에서 n은 5이다. 일부 양태에서 n은 6이다. 일부 양태에서 n은 7이다. 일부 양태에서 n은 8이다. 일부 양태에서 n은 9이다. 일부 양태에서 n은 10이다.

[0208] 종양 세포 항원은 종양 특이적 항원 및 종양 관련 항원, 예를 들면 EGFR, HER 2, 엽산 수용체, CD 20, CD 33, 종양태아성 항원 (예를 들면, 알파태아성 단백질, 암종태아성 항원, 미성숙 라미닌 수용체, TAG-72), CA-125, MUC-1, 상피세포 종양 항원, 티로시나제, 흑색종 관련 항원 (MAGE), 및 RAS 또는 p53의 비정상적인 산물을 포함한다. 종양 세포 항원은 종양태아성, 종양바이러스성 (예를 들면, HPV E6, E7), 과발현성/축적성 (예를 들면, BING-4, 칼슘 활성화된 클로라이드 채널 2, 9D7, Ep-CAM, EphA3, HER2, 텔로머라제, 메소텔린, SAP-1, 서바이빈), 암-고환 (예를 들면, BAGE 계열, CAGE 계열, GAGE 계열, MAGE 계열, SAGE 계열, XAGE 계열), 계통-제한성, 돌연변이성, 해독후 변형, 개별특이성(idiotypic), CT9 또는 CT10 (예를 들면, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME)을 특징으로 하는 항원을 포함할 수 있다.

[0209] 일부 양태에서, M은, 각각의 경우에, 독립적으로 NSAID, 키나아제 저해제, 안트라사이클린, EGFR 저해제 또는 알킬화제다.

[0210] 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 항암제다. 특정 양태에서, M은, 각각의 경우에, 독립적으로 항암제이고, 표적화 모이어티는 종양 세포 항원에 특이적인 항체이다. 일부 양태에서, 종양 세포 항원은 EGFR, HER 2, 엽산 수용체, CD 20 또는 CD 33이다.

[0211] 본원에 사용된 항암제는 유도체를 포함한다. 즉, 약물이 또 다른 분자에 접합되거나 부착될 수 있도록 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하도록) 변형되거나 유도체화된 항암제. 예를 들면, 메이탄신은 암 약제이고 메이탄시노이드는 암 약제 유도체이다.

[0212] 특정 양태에서, 항암제는 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제, 포스파티딜이노시톨 키나아제 (PI3K) 저해제, 인슐린형 성장 인자 수용체 (IGF1R) 저해제, 야누스 키나아제 (JAK) 저해제, Met 키나아제 저해제, SRC 계열 키나아제 저해제, 마이토겐-활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제, 세포외 신호 조절 키나아제 (ERK) 저해제, 토포아이소머라제 저해제 (예를 들면, 이리노테칸 또는 에토포시드 또는 독소루비신), 탁산 (예를 들면, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 항미세소관 제제), 항대사제 (예를 들면, 5-FU 또는 젬시타빈), 알킬화제 (예를 들면, 시스플라틴 또는 시클로포스파미드) 또는 탁산이다.

[0213] 본 발명의 화합물의 양태에서 변형되어 혼입될 수 있는 항암제는, 예를 들면, 오리스타틴 F; 오리스타틴 E; 메이탄신; 칼리키아마이신; 파클리탁셀; 독소루비신; 크립토파이신; 엘로티닙; CC-1065; 카젤레신; SJG-136; DSB-120; 아파티닙; Iressa 또는 메토트렉세이트를 포함한다.

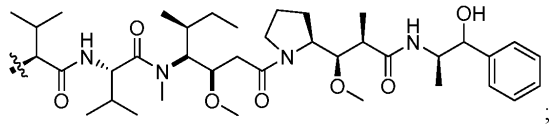
[0214] 항암제의 다른 비제한적 예는 Gleevec® (이마티닙 메실 레이트), Velcade® (보르테조밉), Casodex® (비칼루타미드), Iressa® (게피티닙) 및 아드리아마이신; 티오테파 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®)와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로설판 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르 아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아밀아민; 클로람부실, 클로르나파진, 클로르포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리키아마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, Casodex®, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신과 같은 항생제; 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항대사물질; 데놉테린, 메토트렉세이트, 프테롭테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄과 같은 항부신제(anti-adrenal); 프롤린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알

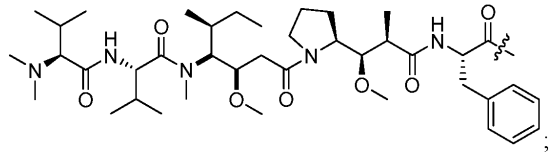
도포스파미드 글리코시드; 아미노에불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK.RTM; 라족산; 시조프란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들면, 파크리탁셀 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, 미국 뉴저지주 프린스턴) 및 도세탁셀 (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, 프랑스 앙토니); 레티노산; 에스페라마이신 또는 카페시타빈을 포함한다. 또한, 적합한 항암제는 타목시펜 (Nolvadex™), 랄록시펜, 아로마타제 억제성 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜 (파레스톤)을 포함하는 항에스트로겐제; 및 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린과 같은 항안드로겐제; 클로람부실; 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캄토테신-11 (CPT-11); 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO)과 같은 호르몬 작용 또는 종양을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬 제제를 포함한다.

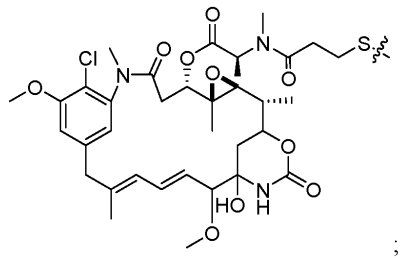
[0215] 특정 양태에서, 적어도 하나의 M은 티로신 키나아제 저해제 (예를 들면, 게피티닙, 엘로티닙), 라파티닙, 반테타닙, 네라티닙, 오시머티닙, 티반티닙 (ARQ197), 크리조티닙, 카보잔티닙, 티르포스틴 (예를 들면, AG538, AG1024), 피롤로(2,3-d)-피리미딘 유도체 (예를 들면, NVP-AEW541), 모노클로날 항체 (예를 들면, 피기투무맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, 가니투맙, 식수투무맙, 달로투주맙, 로바투무맙, 오나투주맙, K1, 라베투주맙, 밀라투주맙, 로르보투주맙, 이노투주맙), BMS-777607, PF-02341066, PF-04217903, AMG-458, MK-2461, JNJ-38877605, GSK 1363089 (포레티닙), XL880, XL 184, ARQ197, E7050, 또는 INCB28060이다.

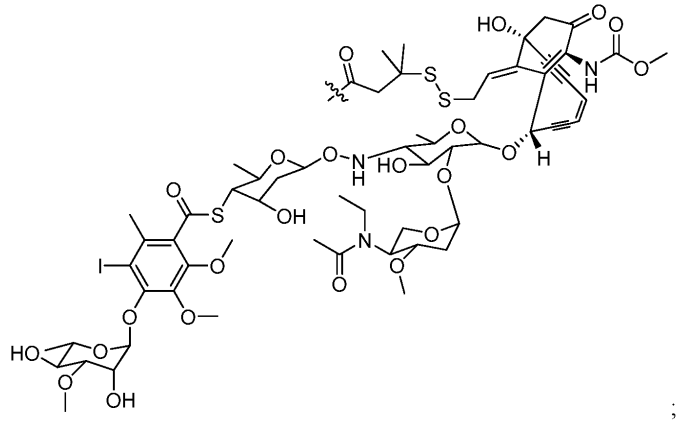
[0216] 필요하다면, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양태는 Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, 아바고보맙, 아크리딘 카복스아미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라세네디온, 항-CD22 면역독소, 항종양제, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭시민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 세포 주기 비특이적 항종양제, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리불린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 처방, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로풀벤, 라니퀴다, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포 (Pawpaw), 픽산트론, 프로테아좀 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다, 테가푸르-우라실, 테모다, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르와 같은 통상적으로 처방되는 항암제와 병용될 수도 있다.

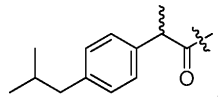
[0217] M은 원하는 치료 및/또는 광학적 성질에 기반하여, 예를 들면 특정 질환 또는 병태(예를 들면, 암)의 치료 또는 특정 색 및/또는 형광 발광 파장의 생성에 기반하여 선택된다. 일부 양태에서, 각각의 경우에 M은 동일하지만, 각각의 경우에 M은 동일한 M일 필요는 없고, 특정 양태는 각각의 경우에 M은 동일하지 않은 화합물을 포함함을 주목하는 것이 중요하다. 예를 들면, 일부 양태에서, 각각의 M은 동일하지 않으며, 상이한 M 모이어티들이 상이한 치료 성질(예를 들면, 세포독성 및 항염증성)을 보유하도록 선택된다. 일부 양태에서, 각각의 M은 동일하지 않으며, 상이한 M 모이어티들이 동일하거나 유사한 치료 성질(예를 들면, 세포독성)을 보유하도록 선택된다. 특정 양태에서, 각각의 M은 독립적으로 하기로부터 선택된다:

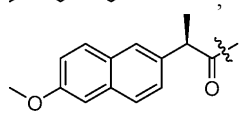

;


;

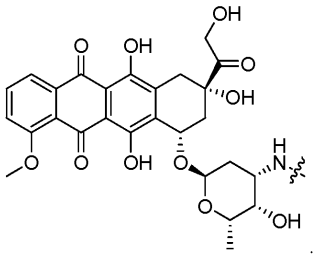

;


;


;


및

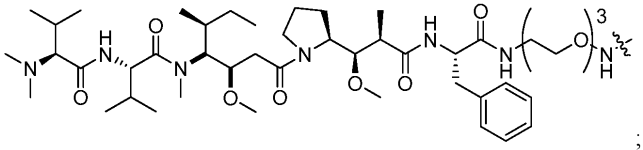
[0218]

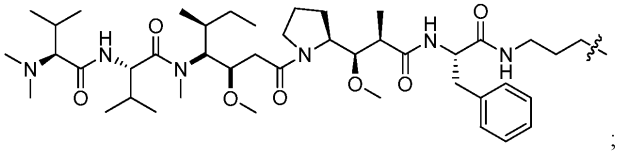

.

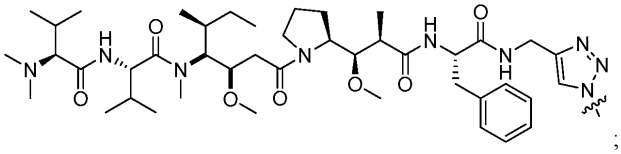
[0219]

[0220] 설명을 용이하게 하기 위해, M 모이어티가 해당 분자의 나머지 부분과의 특정 부착 지점(즉, 〰)을 갖는 것으로 도시되어 있지만, 임의의 가용 지점을 통해 부착될 수도 있다. 당업자라면 누구나 적절한 부착 지점을 결정할 수 있다.

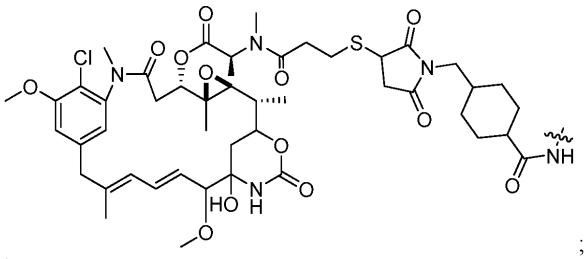
[0221] 특정 양태에서, L-M은 하기 구조들 중 하나를 갖는다:

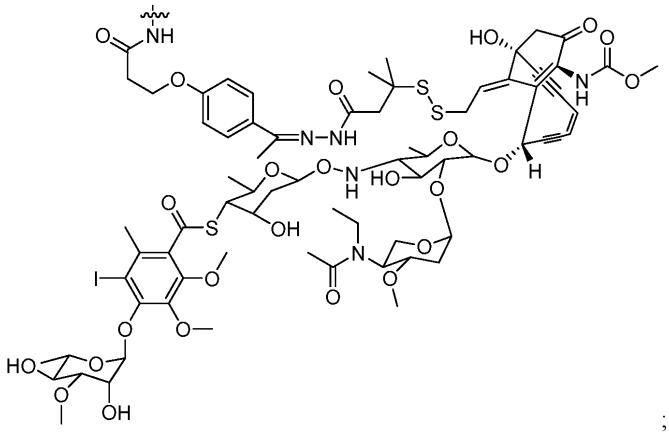

;

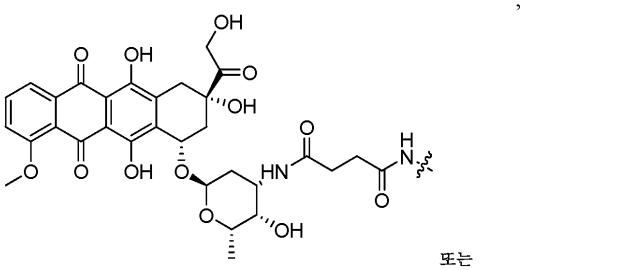

;

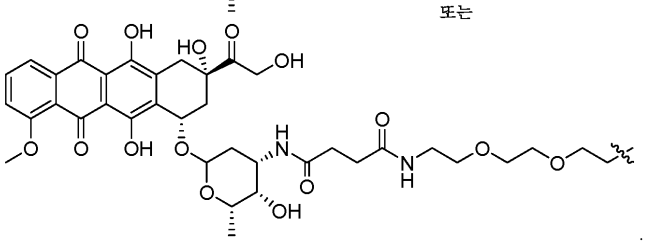

;

[0222]


;


;


또는


.

[0223]

[0224] 전술된 것 중 어느 하나의 여전히 더 많은 양태에서, M은 동일하다. 다른 양태에서, 각각의 M은 상이하다. 여전히 더 많은 양태에서, 하나 이상의 M은 동일하고 하나 이상의 M은 상이하다.

[0225] 일부 양태에서 선택된 경우의 M은 동일하지 않으며, 상이한 M 모이어티는 형광 공명 에너지 전이(FRET)법에 사

용하기 위한 흡수 및/또는 방출을 갖는 것으로 선택된다. 예를 들면, 이러한 양태에서 상이한 M 모이어티가 선택되어, FRET 매커니즘에 의해 하나의 파장에서의 복사 흡수가 상이한 파장에서의 복사 방출을 유발한다. 예시적인 M 모이어티는 목적하는 최종 사용을 기준으로 하여 당업자에 의해 적합하게 선택될 수 있다. FRET법을 위한 예시적인 M 모이어티는 플루오레세인 및 5-TAMRA(5-카복시테트라메틸로드민, 석신이미딜 에스테르) 염료를 포함한다.

[0226] M은 M 상의 임의의 위치(즉, 원자)로부터 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 당업자는 M을 분자의 나머지에 부착시키기 위한 수단으로 인식할 것이다. 예시적인 방법은 본원에 개시된 "클릭(click)" 반응을 포함한다.

[0227] 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 형광 또는 유색 모이어티이다. 임의의 형광 및/또는 유색 모이어티가 사용될 수 있으며, 예를 들면 당해 기술분야에 공지되어 있으며 통상 비색계, UV 및/또는 형광 분석에 사용되는 것이 사용될 수 있다. 본 발명의 다양한 양태에 유용한 M 모이어티들의 예는 크산텐 유도체(예를 들면, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린(Oregon green), 에오신 또는 텍사스 레드(Texas red)); 시아닌 유도체(예를 들면, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌 또는 메로시아닌); 세타(Seta), 세타우(SeTau) 및 스퀘어(Square) 염료를 포함하는 스쿠아레인 유도체 및 환-치환된 스쿠아레인; 나프탈렌 유도체(예를 들면, 단실 및 프로단 유도체); 쿠마린 유도체; 옥사디아졸 유도체(예를 들면, 피리딜옥사졸, 니트로벤즈옥사디아졸 또는 벤즈옥사디아졸); 안트라센 유도체(예를 들면, DRAQ5, DRAQ7 및 CyTRAK 오렌지(Orange)를 포함하는 안트라퀴논); 피렌 유도체, 예를 들면, 캐스케이드 블루(cascade blue); 옥사진 유도체(예를 들면, 나일 레드(Nile red), 나일 블루, 크레실 바이올렛, 옥사진 170); 아크리딘 유도체(예를 들면, 프로플라빈, 아크리딘 오렌지, 아크리딘 옐로우); 아릴메틴 유도체: 아우라민, 결정 바이올렛, 말라카이트 그린; 및 테트라피롤 유도체(예를 들면, 포르핀, 프탈로시아닌 또는 빌리루빈)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. M 모이어티들의 기타 예는 시아닌 염료, 크산테이트 염료(예를 들면, Hex, Vic, Nedd, Joe 또는 Tet); 야키마 옐로우(Yakima yellow); 레드몬드 레드(Redmond red); 탐라(tamra); 텍사스 레드 및 알렉사 플루오르(alexa fluor®) 염료를 포함한다.

[0228] 전술된 것 중 어느 하나의 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은 3개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합, 예를 들면, 4개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합, 또는 5개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 6개의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이의 조합을 포함한다. 추가의 양태에서, 환은 융합된다. 예를 들면 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 3개 이상의 융합된 환, 4개 이상의 융합된 환, 5개 이상의 융합된 환, 또는 심지어 6개 이상의 융합된 환을 포함한다.

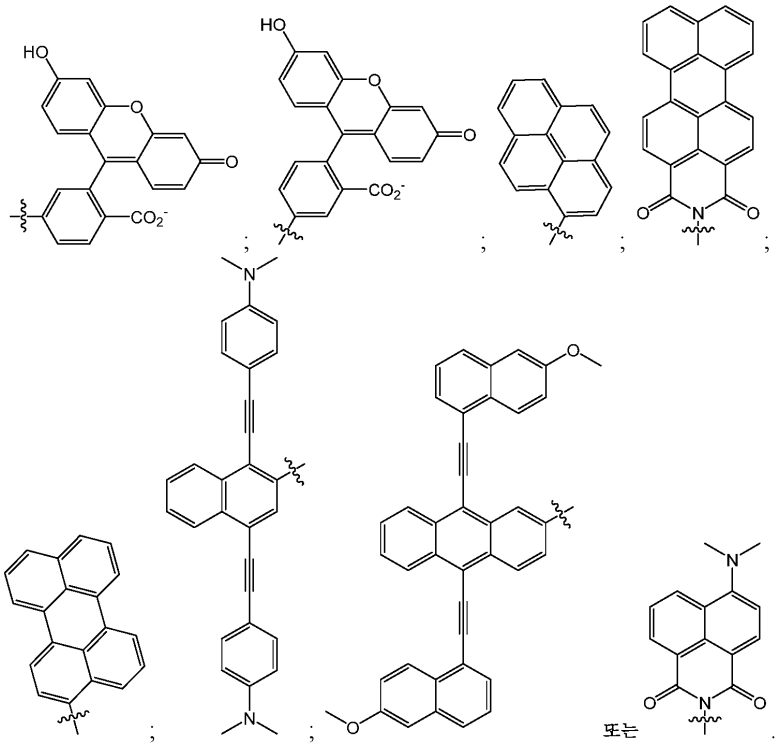
[0229] 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 사이클릭이다. 예를 들면, 일부 양태에서 적어도 하나의 M은 카보사이클릭이다. 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은 헤테로사이클릭이다. 전술된 것의 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은, 각각의 경우에, 독립적으로 아릴 모이어티를 포함한다. 이들 양태의 일부에서, 아릴 모이어티는 멀티사이클릭이다. 기타 보다 구체적인 양태에서, 아릴 모이어티는, 예를 들면, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 심지어 4개 초과의 아릴 환을 포함할 수 있는 융합된-멀티사이클릭 아릴 모이어티이다.

[0230] 전술된 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물 중 어느 하나의 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 예를 들면, 일부 양태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다.

[0231] 전술된 것 중 어느 하나의 여전히 더 많은 양태에서, 적어도 하나의 M은 적어도 하나의 치환체를 포함한다. 예를 들면, 일부 양태에서 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 하이드록시, 설프하이드릴, 알콕시, 아릴옥시, 페닐, 아릴, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, t-부틸, 카복시, 설포네이트, 아미드, 또는 포밀 기이다.

[0232] 상기의 일부 더 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 M은 독립적으로 디메틸아미노스틸벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, his-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테릴렌, 섹시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 퀴터페닐, 바이-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 바이-나프틸, 바이-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 또는 ter-나프틸 모이어티이다. 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은 p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티오크산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드, 또는 페릴렌 아미드 또는 이들의 유도체이다. 더 추가의 양태에서, 적어도 하나의 M은 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐 보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 바이피리딜 염료, 에너지 전달 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 또는 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료이다.

[0233] 일부 양태에서, 적어도 하나의 M은 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드 또는 6-FAM 또는 이들의 유도체이다. 일부 다른 양태에서, 적어도 하나의 M은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



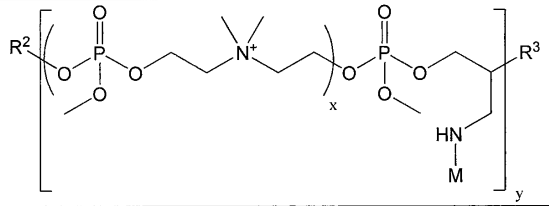
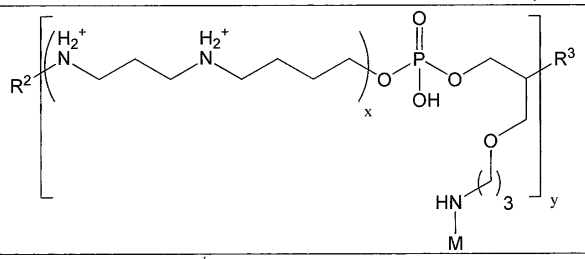
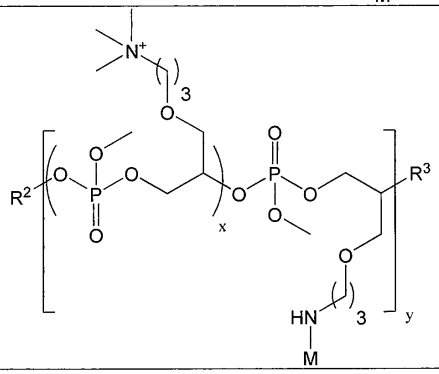
[0234]

[0235] 카복실산 기를 포함하는 M 모이어티를 음이온 형태(CO_2^-)로 도시하였지만, 당업자는, 이는 pH에 따라 달라질 것이고, 양성자화된 형태(CO_2H)도 다양한 양태에 포함된다는 점을 이해할 것이다.

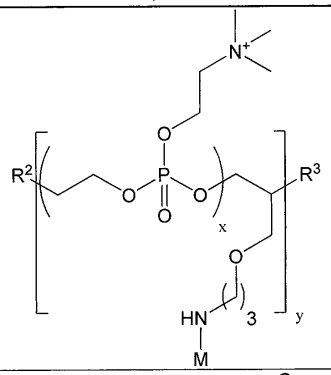
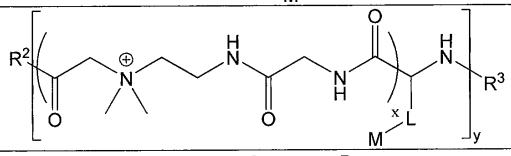
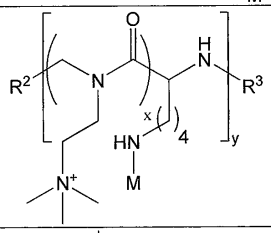
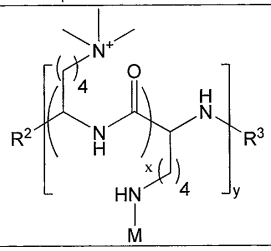
[0236] 일부 특정 양태에서,화합물은 표 2로부터 선택되는 화합물을 갖는다.

표 2

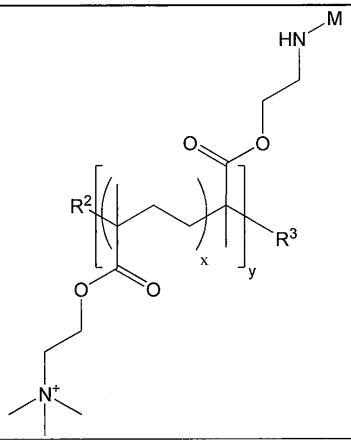
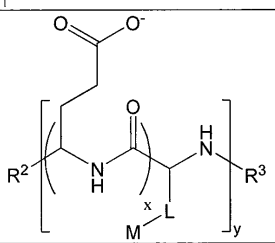
예시적인 화학식 (I)의 화합물

#	구조
I-1	
I-2	
I-3	

[0237]

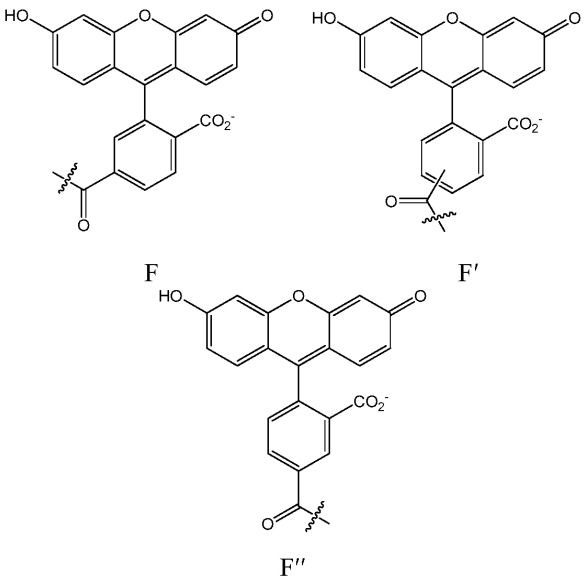
#	구조
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	

[0238]

#	구조
I-8	
I-9	

[0239]

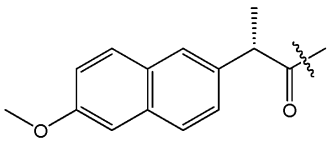
[0240] 표 2와 명세서 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, R^2, R^3, L, M 및 n은 달리 명시되지 않는 한 화학식 (I)의 화합물에 대해 제공된 정의를 갖는다. 표 2에서 사용된 바와 같이, 일부 양태에서, x는, 각각의 경우에, 독립적으로 1 이상의 정수이고, y는 2 이상의 정수이다. 일부 양태에서, x는 2 이상의 정수이다. R^2, R^3 및 L^1 본원에 정의된 바와 같다. 일부 양태에서, M은, 각각의 경우에, 독립적으로 F, F', F", N', I', D', 또는 D"이고, 단, 적어도 하나의 M은 N', I', D', 또는 D"이다. F, F' 및 F"는 각각 하기 구조를 갖는 플루오레세인 모이어티를 지칭한다:



F F′ F″

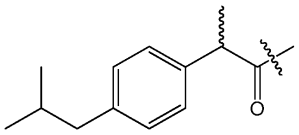
[0241]

[0242] " N' "은 하기 구조를 지칭한다:



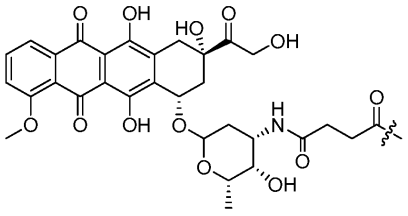
[0243]

[0244] " I' "은 하기 구조를 지칭한다:



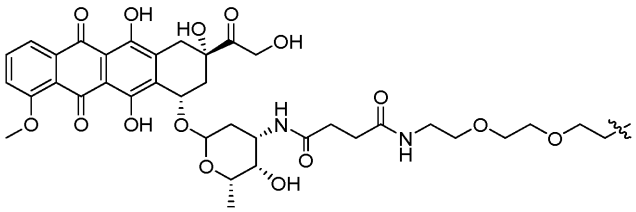
[0245]

[0246] " D' "은 하기 구조를 지칭한다:



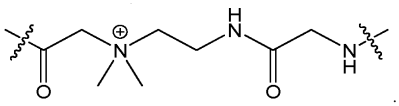
[0247]

[0248] " D" "은 하기 구조를 지칭한다:



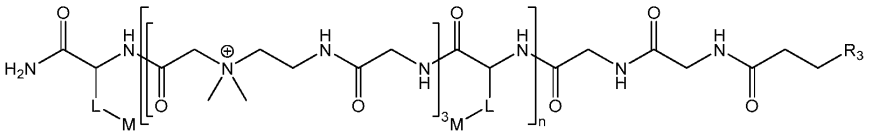
[0249]

[0250] 일부 양태에서, L^4는 하기 구조를 포함하지 않는다:



[0251]

[0252] 예를 들면, 일부 양태에서, 화합물은 하기의 것이 아니다:

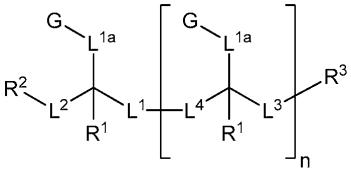


[0253]

[0254] 일부 양태는, 항체와 같은 표적화 모이어티에 접합된, 표 2에 제공된 특정 화합물들을 포함한 전술된 화합물들 중 임의의 것을 포함한다. 일부 양태에서, 하나의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 1 내지 2개의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 2개의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 3개의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 4개의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 5개의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 양태에서, 5개 이하의 화학식 (I)의 화합물이 항체에 접합된다.

[0255] 다양한 양태에서, 반응성 중합체를 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있다. 특정 양태에서, 이러한 반응성 중합체는, 임의 갯수의 합성 방법(예를 들면, 전술된 "클릭" 반응)을 통해 상보적인 모이어티와 반응하여 M과 반응성 중합체간에 공유 결합을 형성함으로써 화학식 (I)의 화합물을 형성하는데 유용한 모이어티를 포함하는 합성 중간체이다. 따라서, 다양한 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 반응성 중합체 또는 이의 입체이성체, 염 또는 호변이성체를 사용하여 형성된다:

[0256] 화학식 (II)



[0257]

[0258] 상기 화학식 (II)에서,

[0259] G는, 각각의 경우에, 독립적으로, 상보적인 반응성 기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기 또는 이의 보호된 유사체를 포함하는 모이어티이고;

[0260] L^{1a}, L^1, L^2 및 L^3은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자 링커이고;

[0261] L^4는, 각각의 경우에, 독립적으로 하나 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 단, 적어도 하나의 하전된 모이어티는 포스페이트 에스테르가 아니고;

[0262] R^1은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

[0263] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 -H, -OH, -SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, 알킬아미닐, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q 또는 이들의 보호된 형태, 또는 L'이고;

[0264] R_a는 O 또는 S이고;

[0265] R_b는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d 또는 SR_d이고;

[0266] R_c는 OH, SH, O^-, S^-, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

[0267] R_d는 카운터 이온이고;

[0268] Q는, 각각의 경우에, 독립적으로 반응성 기, 또는 표적화 모이어티 상에서 상보적인 반응성 기 Q'과 공유 결합을 형성할 수 있는 이들의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

[0269] L'는, 각각의 경우에, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물, 고체 지지체 또는 고체 지지체 잔류물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 또는 화학식 (II)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

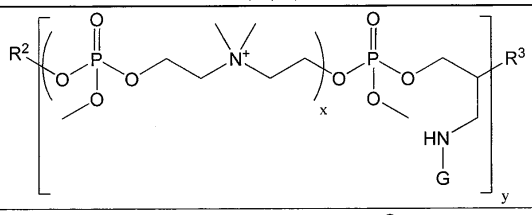
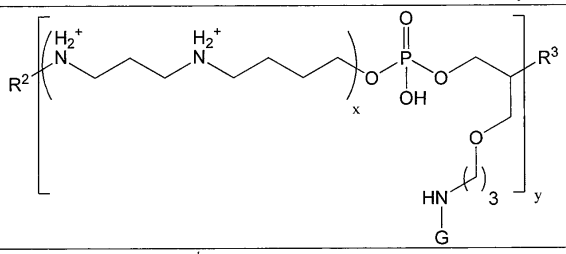
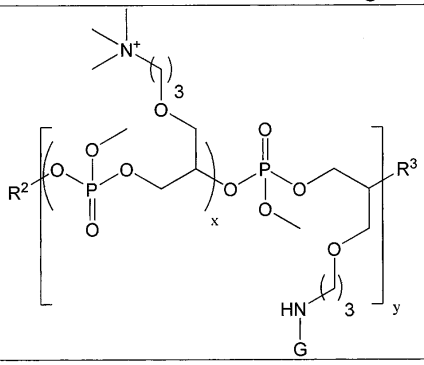
[0270] n은 1 이상의 정수이다.

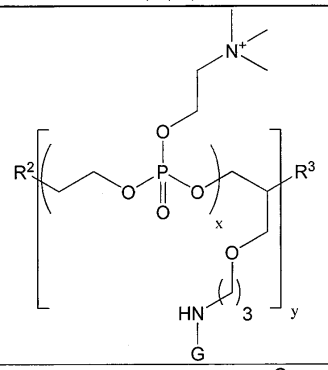
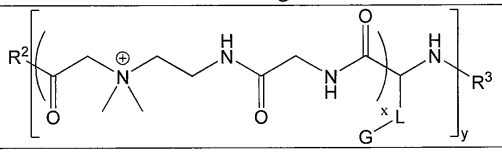
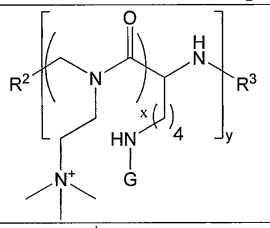
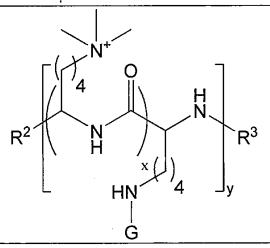
[0271] 일부 양태에서, 반응성 중합체는 표 3으로부터 선택된다.

표 3

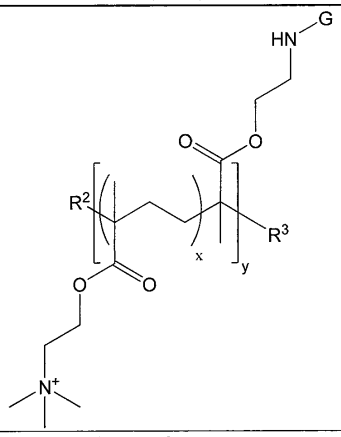
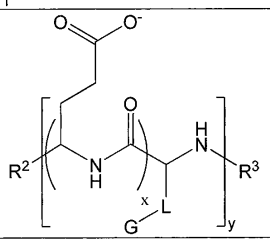
예시적인 화학식 (II)의 화합물

[0272]

#	화학식
II-1	
II-2	
II-3	

#	화학식
II-4	
II-5	
II-6	
II-7	

[0273]

#	화학식
II-8	
II-9	

[0274]

[0275] 다양한 양태에서, 표 3의 화합물의 G는 알키닐, 예를 들면 에티닐이다. 다른 양태에서, 표 3의 화합물의 G는 아

지드이다. 다른 양태에서, 표 3의 화합물의 G는 아미노(NH_2)이다. 다른 양태에서, 표 3의 화합물의 G는 이소티오시아네이트이다. 다른 양태에서, 표 3의 화합물의 G는 활성화 에스테르, 예를 들면 N-하이드록시석신이미드의 에스테르이다.

[0276] 특정 양태는 적어도 하나의 경우의 M이 형광 염료가 아니고 적어도 하나의 경우의 M은 형광 염료인 치료적으로 유효한 형광 화합물에 관한 것이다. 치료적으로 유효한 형광 화합물은 적어도 하나의 생물학적 활성 모이어티 또는 이의 단편 또는 생물학적 활성 모이어티의 전구약물, 또는 이의 단편을 포함하는 화합물을 포함하며, 이는 자외광과 같은 광으로 여기될 때 형광 신호를 방출한다.

[0277] 설명을 용이하게 하기 위해, 인 모이어티(예를 들면, 포스페이트 등)를 포함하는 다양한 화합물이 음이온 상태(예를 들면 $-OPO(OH)O^-$, $-OPO_3^{2-}$)로 도시된다. 당업자는 전하가 pH에 의존하고, 하전되지 않은(예를 들면, 양성자화된 또는 염, 예를 들면, 나트륨 또는 다른 양이온) 형태가 또한 본 발명 양태의 범주에 포함됨을 용이하게 이해할 것이다.

[0278] 전술된 화합물 및 하나 이상의 표적화 모이어티 (예를 들면, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제) 중 임의의 것을 포함하는 조성물이 다양한 기타 양태에서 제공된다. 일부 양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물(여기서, 각각의 M은 독립적으로 질환의 치료에 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다)을 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법에서의 상기 조성물의 용도가 또한 제공된다.

[0279] 약제학적 조성물

[0280] 일양태는 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0281] 또 다른 양태는 단일 결합을 통해 항체에 공유 결합된 제1항의 화합물을 포함하는 복수의 접합체들을 포함하는 조성물을 제공하며, 이 경우 복수의 접합체들은 적어도 90%의 구조적 동종성을 갖는다. "구조적 동종성(structural homogeneity)"는, 항체에 대한 부착 지점을 포함하는, 동일한 구조를 갖는 화합물을 의미한다. 보다 특정한 양태에서, 복수의 접합체들은 적어도 95%의 구조적 동종성을 갖는다. 관련 양태에서, 복수의 접합체들은 99%가 넘는 구조적 동종성을 갖는다. 특정 양태에서, R^2 및 R^3 중 하나는 $-OP(=R_a)(R_b)$ OL' 또는 L'이고, L'는 항체 또는 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다.

[0282] 기타 양태는 약재학적 조성물에 관한 것이다. 약재학적 조성물은 전술한 화합물 중 어느 하나(또는 그 이상)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 양태에서, 약재학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 양태에서, 약재학적 조성물은 주사용으로 제형화된다. 여전히 더 많은 양태에서, 약재학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 추가의 치료제(예를 들면, 항암제)를 포함한다. 이러한 치료제의 비제한적인 예가 후술된다.

[0283] 적합한 투여 경로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 비경구 전달은 예를 들면 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사 뿐만 아니라 척추강내, 직접 뇌(심)실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0284] 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 예를 들면 흔히 데포 제제 또는 서방형 제형의 형태로 화합물을 장기에 직접 주사함으로써, 전신에 걸쳐 투여하기보다는 국소 투여하는 방식으로 투여한다. 특정 양태에서, 장기 작용 제형은 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내 이식) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 양태에서, 약물은 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 장기 특이적 항체로 코팅된 리포좀으로 전달된다. 이러한 양태에서, 리포좀은 장기를 표적으로 하며 장기에 의해 선택적으로 흡수된다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 속방형 제형의 형태, 서방형 제형의 형태, 또는 중간 속도 방출형 제형의 형태로 제공된다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 투여된다.

[0285] 본 발명의 양태에 따른 화합물은 광범위한 용량 범위에서 효과적이다. 예를 들면, 성인 사람의 치료시, 1일 0.01 내지 1000mg, 0.5 내지 100mg, 1 내지 50mg, 및 5 내지 40mg의 용량이 일부 양태에서 사용되는 용량의 예이다. 예시적인 용량은 1일 10 내지 30mg이다. 정확한 용량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료 대상 피험자, 치료 대상 피험자의 체중 및 주치의의 선택과 경험에 따라 상이할 것이다.

[0286] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 통상, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기

위해 주사, 예를 들면, 정맥내 주사에 의해 이루어질 것이다. 그러나, 다른 경로도 적절하게 사용된다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 급성 병태의 치료에도 사용될 수 있다.

[0287] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 1일 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 이상 투약한다. 다른 양태에서, 1달 1회, 격주 1회, 1주 1회, 또는 격일 1회 투약한다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 제제는 1일 약 1회 내지 1일 약 6회로 함께 투여한다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 지속한다. 또 다른 양태에서, 투여는 약 6일, 10일, 14일, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 이상 동안 지속한다. 경우에 따라, 지속적인 투약을 달성하고 필요한 만큼 유지한다.

[0288] 본 발명의 화합물의 투여의 양태는 필요한 만큼 지속할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 14일 또는 28일 이상 동안 투여한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 28일, 14일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 미만 동안 투여한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들면 만성 효과의 치료를 위해 지속적으로 장기간에 걸쳐 투여된다.

[0289] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 정량으로 투여된다. 화합물 약물동력학에 있어서의 피험자들 간의 변동성으로 인해, 당업계에서는 최적의 치료를 위해 투약 요법의 개별화가 필요하다는 점이 주지되어 있다. 본 발명의 화합물의 용량은 본 발명의 개시내용을 고려하여 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0290] 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약재학적 조성물로 제형화된다. 특정 양태에서, 약재학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 종래 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제를 적절하게 사용하여 본원에 기재된 약재학적 조성물을 제조한다[문헌: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and 약물 전달 Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)].

[0291] 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)을 포함하는 약재학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 병용 요법에서와 같이, 화학식 (I)의 화합물을 다른 활성 성분들과 혼합한 약재학적 조성물로서 투여된다. 본원에서는 하기의 병용 요법 섹션과 본 명세서에 걸쳐 기재된 활성제의 모든 조합을 포함한다. 특정 양태에서, 약재학적 조성물은 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0292] 본원에 사용된 약재학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물과 다른 화학 성분, 예를 들면, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다. 특정 양태에서, 약재학적 조성물은 화합물을 유기체에 투여하는 것을 용이하게 한다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 치료 방법 또는 용도를 실시함에 있어서, 치료 대상 질환, 장애 또는 의학적 상태가 있는 포유동물에게 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물을 약재학적 조성물의 형태로 치료 유효량으로 투여한다. 특정 양태에서, 포유동물은 사람이다. 특정 양태에서, 치료 유효량은 해당 질환의 중증도, 피험자의 연령과 상대적인 건강도, 사용된 화합물의 효능 및 기타 요인들에 따라 다르다. 본원에 기재된 화합물은 단독으로 사용되거나, 또는 혼합물의 성분들로서의 하나 이상의 치료제와 병용된다.

[0293] 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물들은 수용액의 형태로 제형화된다. 특정 양태에서, 수용액은, 예를 들면, 행크액, 링거액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 혼화성인 완충액으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물(들)은 점막경유 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 점막경유 제형은 투과 대상 장벽에 적합한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 기타 비경구 주사제로 제형화되는 또 다른 양태에서, 적절한 제형은 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정 양태에서, 이러한 용액은 생리학적으로 혼화성인 완충액 및/또는 부형제를 포함한다.

[0294] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물을 예를 들면 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 제조된다. 다양한 양태에서, 본원에 기재된 화합물들은, 단지 예로서, 정제, 분말제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 엘릭시르제, 슬러리제, 현탁제 등을 포함하는 경구 투여형 형태로 제형화된다.

[0295] 특정 양태에서, 경구용 약재학적 제제는, 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 혼합하고, 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄하며, 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 상기 혼합물 또는 과립을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하여 제조된다. 적합한 부형제는, 특히 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당과 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 특정 양태에서, 붕해제가 임의로 첨가된다. 붕해제는, 단지 예로서, 가교결합된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨을 포함한다.

[0296] 일양태에서, 당의정 코어 및 정제와 같은 투여형은 하나 이상의 적합한 코팅과 함께 제공된다. 특정 양태에서, 당 농축액을 사용하여 투여형을 코팅한다. 당 농축액은, 단지 예로서 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물과 같은 추가의 성분들을 임의로 함유한다. 식별 목적을 위해 염료 및/또는 안료 또한 코팅에 임의로 첨가된다. 또한, 염료 및/또는 안료를 임으로 사용하여, 활성 화합물 용량들의 상이한 조합을 특성화한다.

[0297] 특정 양태에서, 본원에 기재된 치료 유효량의 적어도 한 화합물들은 다른 경구 투여형으로 제형화된다. 경구 투여형은 젤라틴으로 제조된 압입식(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질 밀봉 캡슐도 포함한다. 특정 양태에서, 압입식 캡슐은 활성 성분을 하나 이상의 충전제와 혼합하여 포함한다. 충전제는, 단지 예로서, 락토스, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의로 안정제를 포함한다. 다른 양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액제에 용해되거나 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액제는, 단지 예로서, 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정제가 임의로 첨가된다.

[0298] 다른 양태에서, 치료 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물은 협측 또는 설하 투여용으로 제형화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제형은, 단지 예로서, 정제, 로젠지제 또는 겔제를 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 볼루스 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 포함한 비경구 주사제로 제형화된다. 특정 양태에서, 주사용 제형은 단위 투여형(예를 들면, 앰풀) 또는 다회 용량 용기로 제공된다. 보존제가 임의로 주사 제형에 첨가될 수 있다. 다른 양태에서, 약재학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화될 수 있다. 비경구 주사 제형은 임의로 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 조제를 포함한다. 특정 양태에서, 비경구 투여용 약재학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 양태에서, 활성 화합물(예를 들면, 화학식 (I)의 화합물)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기재된 약재학적 조성물에 사용하기에 적절한 친유성 용매 또는 비히클은, 예를 들면, 참기름과 같은 지방유, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포좀을 포함한다. 구체적인 특정 양태에서, 주사용 수성 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유한다. 임의로, 현탁액은 적합한 안정제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 제제를 함유한다. 또는, 다른 양태에서, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면 멸균 주사용 증류수에 의한 구성을 위한 분말 형태이다.

[0299] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 국소 투여된다. 본원에 기재된 화합물은 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여용 조성물로 제형화된다. 이러한 약재학적 조성물은 임의로 가용화제, 안정제, 등장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0300] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 경피 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 친유성 에멀젼이거나, 또는 중합체 또는 접착제에 용해되고/용해되거나 분산된 완충 수용액일 수 있다. 다양한 양태에서, 이러한 패치는 약제학적 제제의 연속식, 맥동식 또는 주문식 전달용으로 구성된다. 추가의 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등의 방법에 의해 달성된다. 특정 양태에서, 경피 패치는 화학식 (I)의 화합물의 전달을 조절할 수 있다. 특정 양태에서, 속도 제어막을 사용하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 해당 화합물을 포집함으로써 흡수 속도를 저하시킨다. 대안적인 양태에서, 흡수 향상제를 사용하여 흡수를 증가시킨다. 흡수 향상제 또는 운반체는 피부를 통한 투과를 돕는 약제학적으로 허용되는 흡수성 용매를 포함한다. 예를 들면, 일양태에서, 경피 장치는, 지지 부재(backing member), 임의로 담체와 함께 해당 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 장시간에 걸쳐 사전에 결정된 제어된 속도로 해당 화합물을 숙주의 피부에 전달하기 위한 속도 제어 장벽 및 상기 장치를 피부에 고정시키는 수단을 포

함하는 붕대(bandage)의 형태이다.

[0301] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 흡입 투여용으로 제형화된다. 흡입 투여용으로 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 중 임의의 것의 약재학적 조성물은 적합한 분사제(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스)를 사용하여 가압형 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달된다. 특정 양태에서, 가압형 에어로졸의 투여 단위는 계량된 양의 전달을 위한 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 특정 양태에서, 단지 예로서, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재를 함유하여 제형화될 수 있다.

[0302] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 종래의 좌제 기재 및 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유하는, 직장용 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장용 겔, 직장용 발포제, 직장용 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정체 관장제로 제형화된다. 좌제 형태의 조성물에서, 임의로 코코아 버터와 조합하여, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 지방산 글리세리드의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시킨다.

[0303] 특정 양태에서, 약재학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 종래 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제를 임의로 적절하게 사용한다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약재학적 조성물은 종래 방식, 단지 예로서, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

[0304] 약재학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본원에 기재된 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 활성 성분은 유리 산 또는 유리 염기 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 존재한다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약재학적 조성물은, 동일한 유형의 활성을 보유하는 이러한 화합물들의 N-옥사이드, 결정형(다형체라고도 알려짐) 뿐만 아니라 활성 대사 산물의 사용도 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성체는 본원에 제시된 화합물의 범주에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 비용매화 및 용매화된 형태도 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 본원에 개시된 것으로 간주한다. 또한, 약제학적 조성물은 다른 의약 또는 약제, 담체, 보조제, 예를 들면, 보존제, 안정제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제 및/또는 기타 치료적으로 유용한 물질을 임의로 포함한다.

[0305] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은, 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비활성 부형제 또는 담체와 함께 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 단계를 포함한다. 고체 조성물은 분말제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐제, 카세제 및 좌제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀젼, 또는 본원에 개시된 화합물을 포함하는 리포좀, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 약재학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적절한 고체 형태, 또는 에멀젼을 포함한다. 이러한 조성물은 임의로 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등과 같은 소량의 비독성 보조 물질도 포함한다.

[0306] 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약재학적 조성물은, 예시적로, 해당 제제가 용액, 현탁액 또는 양자 모두의 경우로 존재하는 액체의 형태를 취한다. 통상, 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여되는 경우, 해당 제제의 제1 부분은 용액 중에 존재하고 해당 제제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중 현탁액에서 입자 형태로 존재한다. 일부 양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 다른 양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0307] 특정 양태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체로는 셀룰로스 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 수용성 중합체 및 가교된 카복실 함유 중합체와 같은 수불용성 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정 약재학적 조성물은, 예를 들면 카복시메틸셀룰로스, 카보머 (아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 덱스트란으로부터 선택된 점막부착성 중합체를 포함한다.

[0308] 유용한 약재학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 용해성을 보조하는 가용화제도 임의로 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 해당 제제의 미셀 용액 또는 진정 용액의 형성을 유도하는 제제를 포함한다. 허용되는 특정

비이온성 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80은 안과용으로 허용되 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 같이 가용화제로서 유용하다.

[0309] 또한, 유용한 약재학적 조성물은 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 임의로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.

[0310] 추가로, 유용한 조성물은, 조성물의 삼투압을 허용되는 범위로 조정하는데 필요한 양의 하나 이상의 염을 임의로 포함한다. 이러한 염은, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 갖는 염을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0311] 다른 유용한 약재학적 조성물은 미생물 활성을 저해하기 위한 하나 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적절한 보존제는 머펜 및 티오머살과 같은 수은 함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 4급 암모늄 화합물을 포함한다.

[0312] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 강화하거나 기타 목적을 위한 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성유, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0313] 또 다른 유용한 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 적절한 산화방지제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.

[0314] 특정 양태에서, 수성 현탁 조성물은 단일 용량의 재밀봉 불가한 용기에 포장된다. 또는, 다회분 용량의 재밀봉 가능한 용기가 사용되는데, 이 경우 해당 조성물에 보존제를 포함하는 것이 통상적이다.

[0315] 대안적인 양태에서, 소수성 약제 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 또한 사용된다. 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 운반체의 예는 리포좀 및 에멀젼이다. 특정 양태에서, N-메틸피롤리돈과 같은 유기 용매가 또한 사용된다. 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물들은 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방형 시스템을 사용하여 전달된다. 다양한 서방형 물질들이 본원에서 유용하다. 일부 양태에서, 서방형 캡슐은 화합물을 수 주 내지 최대 100일 동안 방출한다. 치료제의 화학적 성질과 생체 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용된다.

[0316] 특정 양태에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정제를 포함한다. 이러한 안정제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1mM 내지 약 10mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 덱스트란 설페이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파린류, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0317] 일부 양태에서, 약제학적 조성물에 제공된 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.

[0318] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%,

0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 초과이다.

[0319] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40 %, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

[0320] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

[0321] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g, 또는 0.0001g 이하이다.

[0322] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5, 3g, 3.5, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g, 또는 10g 이상이다.

[0323] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 내지 10g, 0.0005 내지 9g, 0.001 내지 8g, 0.005 내지 7g, 0.01 내지 6g, 0.05 내지 5g, 0.1 내지 4g, 0.5 내지 4g, 또는 1 내지 3g 범위이다.

[0324] 치료 방법

[0325] 다른 양태에서, 화합물은 질환 또는 병태를 치료하는 다양한 방법에서 유용하다. 따라서, 일양태는, 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에게 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 조성물(여기서, 각각의 M은, 독립적으로, 질환의 치료에 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다)을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 질환은 암이고, 각각의 M은 독립적으로 항암제이다.

[0326] 예를 들면, 특정 양태에서, 본 발명은 고형 종양, 다발성 골수종, 신경교종, 투명 세포형 신장 세포 암종, 전립선암, 난소암, 비소세포 폐암, GI 악성종양, 급성 림프모세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신장 세포 암종, 결장직장 암종, 상피암, 췌장 및 위암, 신장 세포 암종, 비호지킨 림프종, 전이성 신장 세포 암종, 악성 중피종, 췌장, 난소 및/또는 폐 선암종, B 세포 악성종양, 유방암, 흑색종, 재발형 다발성 골수종, 소세포 폐암, CD22 양성 B 세포 악성종양, 호지킨 림프종/역형성 대세포 림프종, 또는 HER2 양성 유방암의 치료 방법을 제공한다.

[0327] 또한, 특정 양태는 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 포유동물(예를 들면, 사람)에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 과증식성 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은, 급성 골수성 백혈병, 청소년기의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들면, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 기형종, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형종, 배아성 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 간외 관상 상피내 암종 (DCIS), 배아성 종양, CNS 암, 자궁 내막암, 상의세포종, 식도암, 감각 신경 모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질성 종양 (GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발

세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 췌도 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 순암 및 구강암, 간암, 소엽 상피내 암종 (LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary), 정중관 암종(midline tract carcinoma), 구강암, 다발성 내분비 종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식성 종양, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골수종, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 구강암, 순암 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 전이성 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연부조직 육종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우뇨관의 전이성 세포암, 영양막 종양, 소아 희귀암, 요도암, 자궁육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스 유발성 암과 같은 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 피부의 양성 과형성(예를 들면, 건선), 재발협착증 또는 전립선과 같은 비암성 과증식성 장애(예를 들면, 양성 전립선 비대증(BPH))의 치료에 관한 것이다.

[0328] 구체적인 특정 양태는 폐암의 치료를 필요로 하는 피험자에게 유효량의 전술한 임의의 화합물(또는 이를 포함하는 약재학적 조성물)을 투여함을 포함하는 폐암의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 폐암은 비소세포 폐암종 (NSCLC), 예를 들면 선암종, 편평 상피세포 폐암종 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료할 수 있는 기타 폐암은 선종양, 카르시노이드 종양 및 미분화된 암종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0329] 따라서, 전술된 방법의 일부 양태에서, R^2는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제와 같은 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들면, 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 저해제, 인슐린형 성장 인자 수용체 (IGFR) 저해제, 엽산, 또는 MET 저해제.

[0330] 더 많은 양태에서, 방법은 아폽토시스의 유도를 추가로 포함한다.

[0331] 따라서, 본 발명의 화합물의 양태는, 약물 전달; 아폽토시스 정량; 치료 약물 전달 적격화; 아폽토시스 정량; 및 혈액암과 같은 질환의 진단 및 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 다수의 방법에서 유용하다.

[0332] 전술된 방법 이외에도, 화학식 (I)의 화합물의 양태는, 예를 들면 항체 또는 당과 같은 표적화 모이어티 암세포에 우선적으로 결합하는 다른 모이어티를 화학식 (I)의 화합물로의 도입함으로 인한 암 치료 및 영상화; 및/또는 약물 전달을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 분야와 방법에서 유용하다.

[0333] 일부 양태에서, 치료 방법은 함께 종양 세포를 갖는 종양을 종양 세포 수용체로 치료하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 종양 세포는, 세포당 1,000 내지 100,000, 1,000 내지 50,000, 1,000 내지 25,000개의 수용체, 1,000 내지 10,000개의 수용체 범위로 수용체를 갖는다. 예를 들면, 일부 양태에서, 종양 세포는 세포당 약 1,000개의, 약 10,000개의, 또는 100,000개 미만의 수용체를 갖는다.

[0334] 제조 방법

[0335] 전술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 양태, 및 전술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4, M 및/또는 n 변수에 대해 본원에 서술된 임의의 구체적 선택이, 독립적으로 화학식 (I)의 화합물의 다른 양태 및/또는 변수와 조합되어 상기에서 구체적으로 서술되지 않은 본 발명의 양태를 형성할 수 있음이 이해된다. 또한, 선택의 목록이 특정 양태 및/또는 청구범위에서 임의의 특정 R^1, R^2, R^3, L, L^1, L^2, L^3, L^4, M 및/또는 n 변수에 대해 열거되어 있는 경우, 각각의 개별 선택은 특정 양태 및/또는 청구범위로부터 제거될 수 있고 나머지 선택 목록은 본 발명의 범주에 있는 것으로 간주될 것이라는 점이 이해된다.

[0336] 본 개시내용에서, 도시된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

[0337] 또한, 본원에 기재된 공정에서 중간체 화합물의 작용 기가 적합한 보호 기에 의해 보호될 필요가 있음이 당업자에 의해 인식될 것이다. 이러한 작용 기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호 기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예를 들면, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호 기는 *t*-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호 기는 -C(O)-R"(여기서, R"은 알킬, 아릴

또는 아릴알킬이다), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호 기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호 기는 당업자에게 공지되고 본원에 기재된 바와 같이, 표준 기법에 따라서 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호 기의 사용은 문헌(Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective grouip in Organic 합성* (1999), 3rd Ed., Wiley)에 상세히 개시되어 있다. 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 보호 기는 또한 중합체 수지, 예를 들면, 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0338] 또한, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산을 사용한 처리에 의해 이들의 염으로 전환시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 이들의 유리 염기 또는 산 형태로 전환시킬 수 있다.

[0339] 하기 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 예시적 방법을 설명한다. 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 또는 유사한 방법에 의해 이들 화합물을 제조할 수 있음이 이해된다. 또한, 당업자가, 이하에 기재된 바와 유사한 방식으로, 필요에 따라 적절한 출발 성분을 사용하고 합성의 파라미터를 변경함으로써 이하에 구체적으로 설명되지 않은 화학식 (I)의 다른 화합물을 제조할 수 있을 것임이 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA 등과 같은 공급처로부터 구입할 수 있거나 당업자에게 공지된 공급처(예를 들면, 문헌(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) 참조)에 따라 합성될 수 있거나 본원에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0340] 예시의 목적으로 하기 실시예가 제공되지만 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0341] 실시예

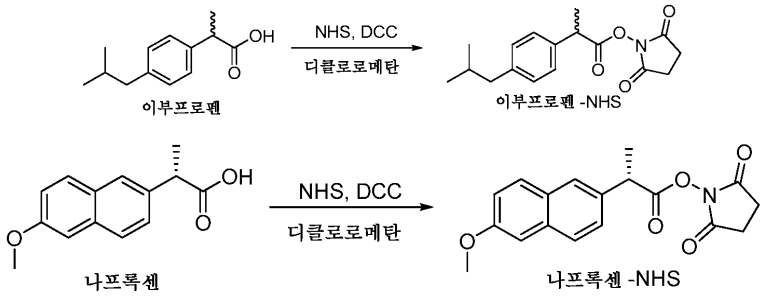
[0342] **일반적인 방법**

[0343] JEOL 400MHz 분광계에서 ^{1}H NMR 스펙트럼을 수득한다. ^{1}H 스펙트럼은 TMS에 대해 참조한 것이다. 역상 HPLC 분석은, 45℃에서 유지되는 2.1mm×50mm Acquity BEH-C18 컬럼을 사용하는 Waters Acquity UHPLC 시스템을 사용하여 실시한다. 질량 스펙트럼 분석은, MassLynx 4.1 입수 소프트웨어를 사용하는 Waters/Micromass Quattro micro MS/MS 시스템에서 (MS 유일 모드에서) 실시한다. LC/MS에 대해 사용한 이동상은 100mM 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(HFIP), 8.6mM 트리에틸아민(TEA)이고 pH 8이다. 포스포아미다이트 및 전구체 분자는, Aapptec© Spirit™ 펩티드 C18 컬럼(4.6mm×100mm, 5㎛ 입자 크기)를 사용하여 다이오드 어레이 검출기 및 고성능 Autosampler를 갖는 Agilent Infinity 1260 UHPLC 시스템을 사용하여 분석한다. 여기 및 방출 프로파일 실험은 Cary Eclipse 스펙트럼 광도계로 기록한다.

[0344] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응을 질소 대기하에 오븐 건조된 유리 제품에서 수행하였다.

[0345] 실시예 1

[0346] 이부프로펜-NHS 및 나프록센-NHS의 합성

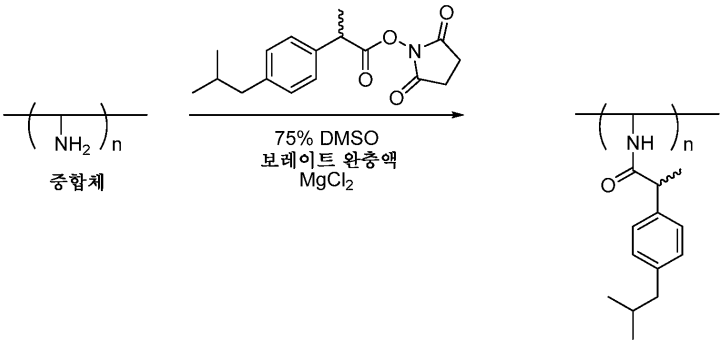


[0347]

[0348] 이부프로펜-NHS 및 나프록센-NHS는 표준 커플링 조건을 사용하여 합성한다. 즉, 이부프로펜 및 나프록센을 디클로로메탄에 개별적으로 용해시키고 상기 혼합물에 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 N-하이드록시석신이미드(NHS)를 첨가한다. 이후, 필요에 따라 생성물을 정제하여 다음 합성 단계에서 사용한다. 이부프로펜-NHS는 수 그램의 규모로 1개 단계로 쉽게 합성된다.

[0349] 실시예 2

[0350] 이부프로펜 중합체의 합성

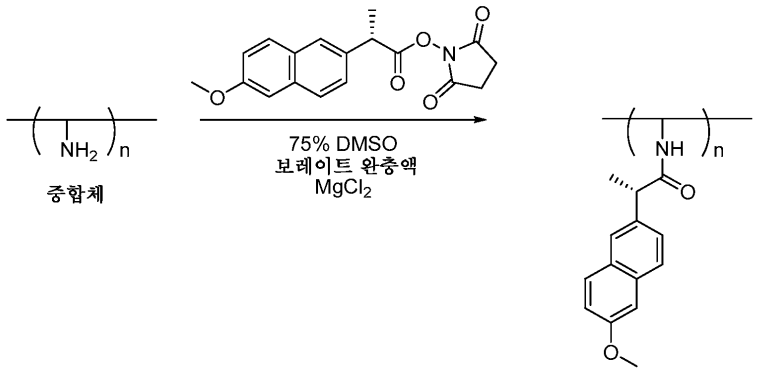


[0351]

[0352] 예시적인 중합체(예를 들면, 펜던트 아민 작용 기를 갖는다)를 상기 나타낸 반응 순서에 따라 이부프로펜-NHS와 커플링시킨다. 보레이트 완충된 H_2O/DMSO 혼합물을 염화마그네슘과 함께 사용하여 반응을 수행한다. 반응은 성공적으로 이부프로펜 모이어티를 각각의 아민 작용 기로 첨가하여 목적하는 생성물을 얻는다.

[0353] 실시예 3

[0354] 나프록센 중합체의 합성

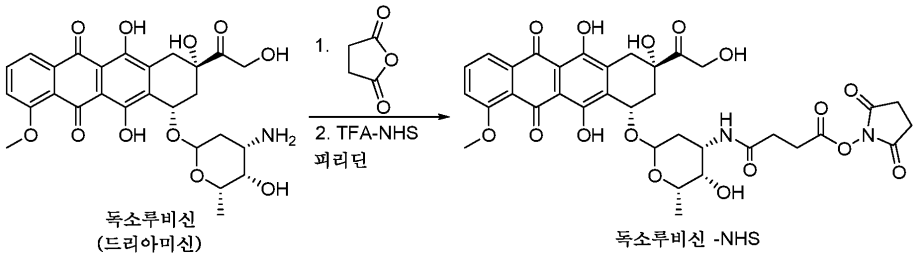


[0355]

[0356] 예시적인 중합체(예를 들면, 펜던트 아민 작용 기를 갖는다)를 상기 나타낸 반응 순서에 따라 나프록센-NHS와 커플링시킨다. 보레이트 완충된 H_2O/DMSO 혼합물을 염화마그네슘과 함께 사용하여 반응을 수행한다. 반응은 성공적으로 이부프로펜 모이어티를 각각의 아민 작용 기로 첨가하여 목적하는 생성물을 얻는다.

[0357] 실시예 4

[0358] 독소루비신-NHS의 합성

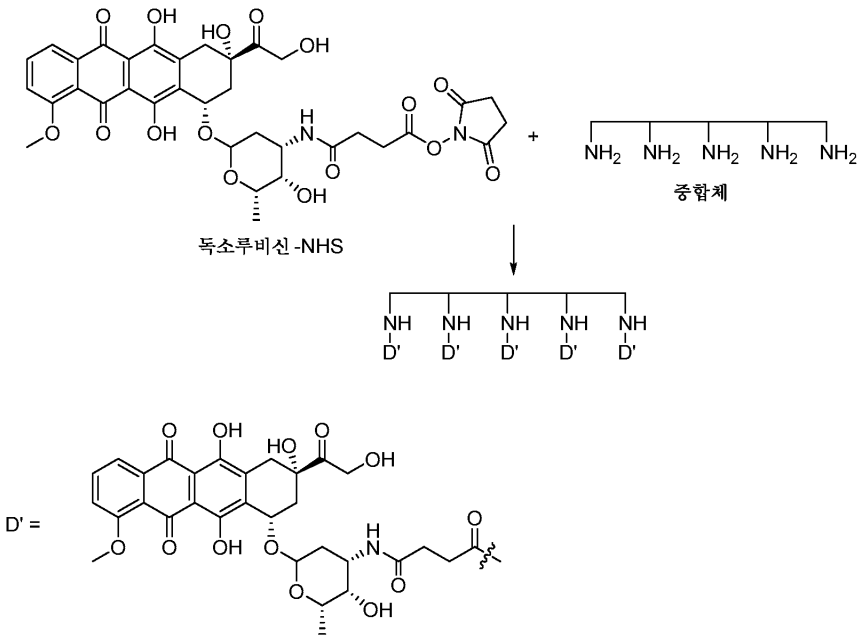


[0359]

[0360] 독소루비신을 디하이드로푸란-2,5-디온과 반응시켜 카복실산 함유 중간체를 수득하였다. 상기 중간체를 TFA-NHS 및 피리딘을 사용하여 활성화시켜 독소루비신-NHS를 수득하였다.

[0361] 실시예 5

[0362] 독소루비신 중합체의 합성

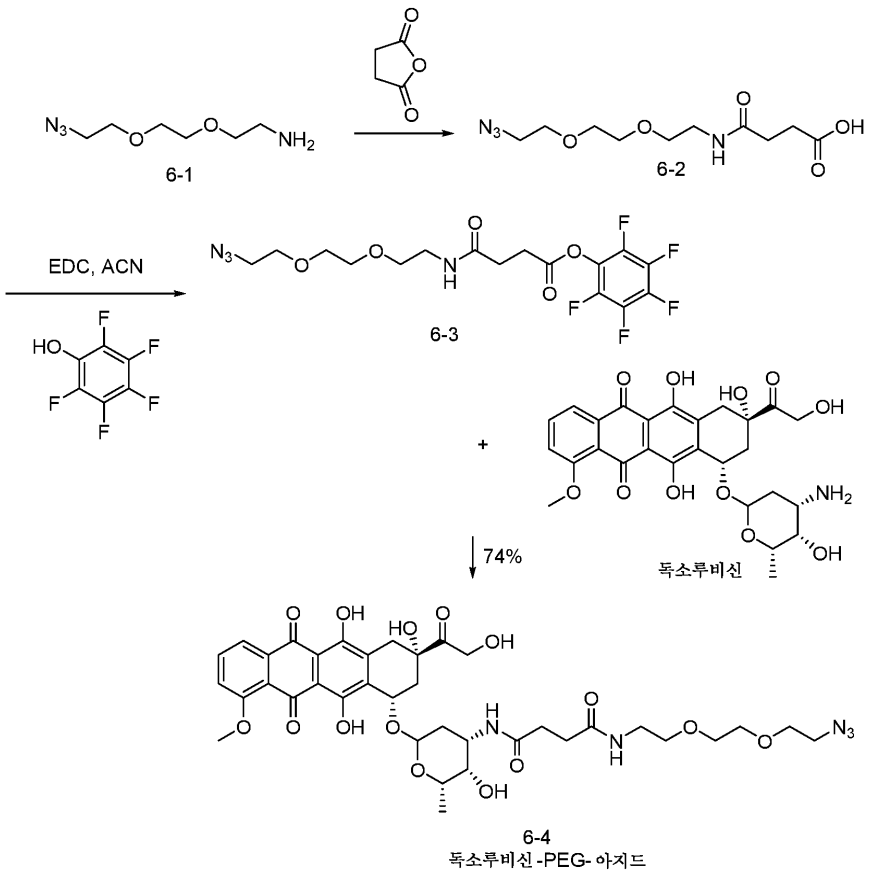


[0363]

[0364] 예시적인 중합체를 독소루비신-NHS에 커플링시킨다. 독소루비신 유도체의 제한된 용해도로 인해, 반응 조건은 상이한 용매 혼합물에 의한 실험을 요한다. 또 다른 반응 조건은 유기 용매 함량 증가, 반응 온도 상승 및 반응을 보조하기 위한 나트륨 도데실 설페이트(SDS)의 첨가를 포함한다.

[0365] 실시예 6

[0366] 독소루비신-PEG-아지드의 합성

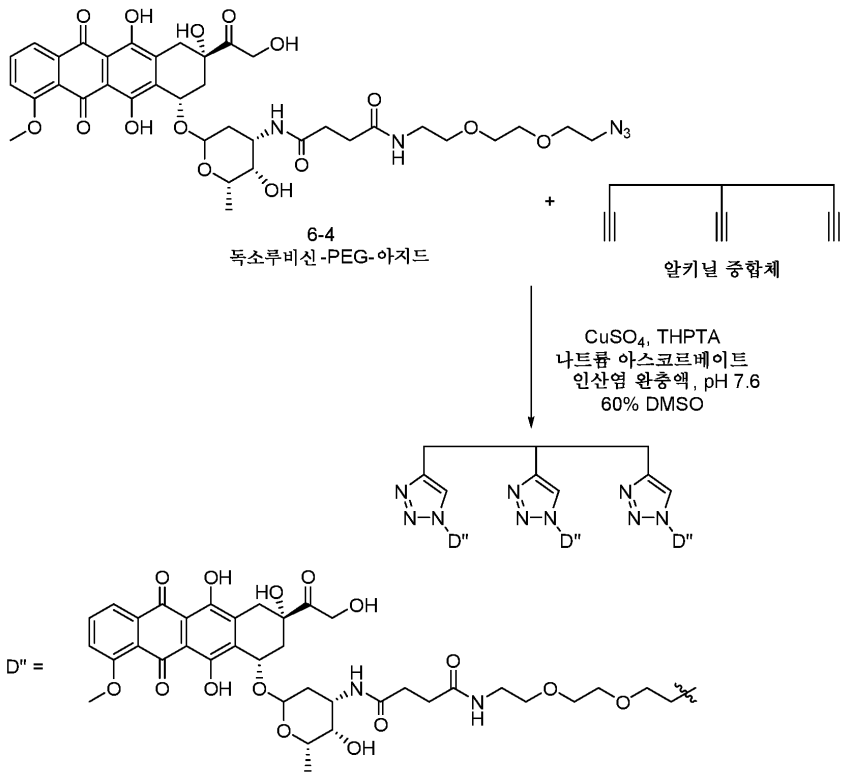


[0367]

[0368] 독소루비신-PEG-아지드는 상기 나타낸 반응 순서에 따라 50mg 규모로 합성한다. 아지드 6-1을 디하이드로푸란-2,5-디온과 반응시켜 중간체 6-2를 수득하고 이를 퍼플루오로페놀과 반응시켜 중간체 6-3을 수득한다. 중간체 6-3을 독소루비신과 커플링시켜 목적한 생성물인 독소루비신-PEG-아지드를 우수한 수율(74%)로 수득한다. LC-MS로 목적 생성물의 존재를 확인한다.

[0369] 실시예 7

[0370] 독소루비신 중합체(화합물 18)의 합성



[0371]

[0372] 예시적인 알키닐-함유 중합체를 독소루비신-PEG-아지드과 커플링시킨다. 반응 조건은 $CuSO_4$, 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민(THPTA) 및 나트륨 아스코르베이트를 포함한다. 인산염 완충 수성 용매 중에서 pH 7.6에서 60%의 DMS를 사용하여 반응을 수행한다. 반응을 실온에서 수행하고 목적하는 생성물의 존재는 LC-MS로 확인한다.

[0373] 본원에 개시된 양태는, 중합체 및 임의의 후속 표적화 모이어티에 커플링된 생물학적 활성 모이어티 또는 형광 염료 모이어티의 수를 조절하는 능력을 포함한 다수의 이점을 제공한다. 중합체 골격의 조성은, 예를 들면, 하전된 모이어티의 도입을 조절함으로써 (예를 들면, 갯수, 빈도, 간격 등) 목적하는 용해도 특성을 제공하도록 선택될 수 있다. 골격의 조성에 의해 제공되는 특성 이외에도, 측쇄가, 본원에 개시된 화합물의 용해도를 조정하기 위한 공급원을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0374] 본원에 개시된 양태는 또한, 예를 들면, 상보적 또는 상승작용적 치료 전략을 위한 다수의 치료제들을 유리하게 포함할 수 있는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명의 양태는 동시적 표적화, 치료 및 검출에 사용될 수 있는 치료제, 표적화 모이어티 및 염료 모이어티(예를 들면, 형광단)의 조합을 제공한다. 중합체-약물 구조물은 항체, 항체 단편, 단백질 또는 기타 임상적으로 관심 대상인 제제들과 같은 표적화 제제에 커플링하기가 용이하기 때문에, 광범위한 관심 대상 용도(예를 들면, 표면 화학, 분석 개발 등)에 유용하다.

[0375] 또한, 특정 양태의 화합물은 강화된 투과능 및 보유 효과를 포함한 기타 바람직한 특성들을 제공할 수 있다. 필요한 용해도 특성을 제공하는 것 이외에도, 본 발명의 화합물의 양태의 화학적 특징을 조절하여 화합물의 병든 세포/조직에 대한 투과 능력을 조정하여 세포/조직 내에서 유지되도록 할 수 있다. 이러한 특징은, 투과율을 증가시켜 생물학적 활성제를 효과적으로 전달할 수 있게 하고 보유력을 향상시켜 효능을 증사시킨다.

[0376] 2017년 12월 13일자로 출원된 미국 가특허원 62/598,365를 포함하는, 본 명세서에 언급된 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공보는 이들의 전문이 본원에 기재된 내용과 일관성이 없지 않은 정도까지 참조로 인용된다.

[0377] 이전의 기재로부터 본 발명의 특정 양태가 설명을 목적으로 본원에 기재되었지만 다양한 변형이 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어나는 것 없이 만들어질 수 있는 것으로 인정된다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구항에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.