



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월17일

(11) 등록번호 10-1799113

(24) 등록일자 2017년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 253/075 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7026044

(22) 출원일자(국제) 2010년05월13일

심사청구일자 2015년05월08일

(85) 번역문제출일자 2011년11월01일

(65) 공개번호 10-2012-0015311

(43) 공개일자 2012년02월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/034770

(87) 국제공개번호 WO 2010/132691

국제공개일자 2010년11월18일

(30) 우선권주장

61/177,931 2009년05월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

W02002043772 A2*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자

넥타르 테라퓨틱스

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미
선 베이 불러바드 455 스위트 100

(72) 발명자

릭스-소티어 제니퍼

미국 35802 엘라배마주 헌츠빌 스모크 라이즈 로
드 7917

뎅 보-량

미국 35756 엘라배마주 메디슨 메도우 우드 드라
이브 209

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 올리고머를 함유하는 치환된 방향족 트리아진 화합물

(57) 요 약

본 발명은 (다른 것들 중에서) 올리고머 함유 치환된 방향족 트리아진 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 수많은 투여 경로 중 임의의 것으로 투여될 때, 올리고머 없는 상응하는 화합물에 대해 하나 이상의 이점을 나타낸다.

(56) 선행기술조사문현

WO2006027711 A2*

WO2006047372 A1*

Justyna Ławecka 외 3명. Tetrahedron Letters.

Vol. 49, 2008년, pp. 723-726*

WO2006047372 A2*

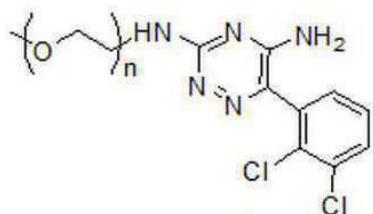
*는 심사관에 의하여 인용된 문현

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조의 화합물:



상기 n 은 2-11 이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, n 은 2 인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, n 은 3 인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, n 은 4 인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, n 은 5 인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, n 은 6 인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, n 은 7 인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, n 은 8 인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, n 은 9 인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, n 은 10 인 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, n 은 11 인 화합물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본원은, 이의 기재내용의 전문이 본원에 참조로 혼입된, 2009년 5월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제 61/177,931호에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권의 이익을 청구한다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 화학적 변형을 결여하고 있는 치환된 방향족 트리아진에 비하여 특정의 잇점들을 지닌 (다른 것들 중에서도) 화학적으로 변형되고 치환된 방향족 트리아진을 포함한다. 본원에 기술된 화학적으로 변형되고 치환된 방향족 트리아진은 (다른 것들 중에서) 약물 발견, 약리치료요법, 생리학, 유기 화학 및 중합체 화학 분야에서 적용(들)에 관련된 것이고/이거나 적용(들)을 가진다.

배경 기술

[0005] 발작은 재발되는 원인불명의 발작으로 특징지워지는 일반적인 만성 신경학적 질환이다. 이들 발작은 뇌에서 비정상적이거나, 과도하거나 또는 동시 발생하는 신경 활성의 일시적인 신호 및/또는 증상이다. 전세계적으로 약 5천만명의 사람들이 발작을 가지고 있으며, 이러한 사람들 중 거의 90%가 개발 도상국에 거주한다. 발작은 65세의 연령을 초과하는 사람 또는 어린이에서 더 발생하는 경향이 있으나; 어떠한 연령에서도 발생할 수 있다. 발작은 일반적으로 조절되지만, 수술이 예외적인 경우에서 처방될 수 있다고 해도, 약물요법으로 치유되지 않는다. 질병을 조절하는데 있어서 주요 시도로서 약물요법에 있어서의 의존에도 불구하고, 발작에 걸린 사람의 30% 초과는 심지어 가장 우수한 의약을 사용하더라도, 발작 조절이 되지 않는다. 모든 발작 중후군이 일생동안인 것은 아니며; 일부 형태는 특수 단계의 어린이로 국한된다. 발작은 단일 질환으로서 이해되어서는 않되며, 오히려 상당히 다양한 증상을 갖는 중후군들의 그룹으로 이해되어야 하지만, 모두 뇌에서 가끔 발생하는 비정상

적인 전기적 활성을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0006] 발작 유형은, 뇌에서 발작의 제공원이 국제화되어 있는지(부분적으로 또는 국소 발병 발작) 또는 분산되어 있는지(전신 발작)에 따라 우선 체계화된다. 부분적인 발작은, 의식이 영향받는 정도에 따라 추가로 나누어진다. 영향받지 않는 경우, 이는 단순 부분발작이며; 그렇지 않으면, 이는 복합 부분(정신운동)발작이다. 부분발작은 2차적인 일반화로 공지된 공정인, 뇌내에서 확산될 수 있다. 전신 발작은 신체에서의 영향에 따라 나뉘지만 모두 의식 상실을 포함한다. 이들은 실신(소발작), 근육간대발작, 간대발작, 긴장발작, 긴장-간대발작(대발작) 및 무긴장발작을 포함한다.

[0007] 다른 것들 중에서 소발작, 무긴장발작, 양성 롤란딕 발작(benign Rolandic epilepsy), 소아기 결신 발작, 간대발작, 복합부분발작, 전두엽발작, 열성 발작, 영아 연축, 소아 근육간대간질, 소아 부재 간질(juvenile absence epilepsy), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 랜다우-클레프너 증후군(Landau-Kleffner syndrome), 근육간대발작 발작, 미토콘드리아 질환, 진행성 근육간대간질, 정신성 발작, 반사간질, 라스무센 증후군(Rasmussen's syndrome), 단순부분발작, 2차적인 일반화 발작, 일시적 측두엽간질, 긴장-간대발작, 긴장발작, 정신운동 발작, 변연계간질, 부분발병 발작, 전신-발병 발작, 간질지속증, 복부 간질, 무운동 간질, 자율발작, 거대 쌍방 간대성근경련(massive bilateral myoclonus), 월경성 간질, 드롭 발작(drop seizure), 감정발작, 촛점 발작, 갈라스틱 발작(gelastic seizures), 잭스니안 마치(Jacksonian march), 라포라병(Lafora disease), 운동 발작, 다촛점 발작, 신생아 발작, 야간 발작, 광민감성 발작, 슈도발작(pseudo seizure), 감각발작, 민감 발작(subtle seizure), 실반 발작(Sylvan seizure), 금단 발작, 및 시각반사 발작을 포함하는 40개 초과의 상이한 유형의 간질 상태가 존재한다.

[0008] 항경련제는 일반적으로 간질로 고생하거나 간질로 되는 경향이 있는 개인의 치료를 위해 처방된다. 치환된 방향족 그룹을 포함하는 트리아진 화합물은 하나의 이러한 부류의 화합물이다. 트리아진 화합물은 또한 양극성 I 질환, 말초신경병증, 삼차신경통, 군발두통, 편두통, 및 신경병성통증, 이인장애, 양극성 II 질환, 분열정동장애, 경계인격장애, 외상후 스트레스 장애, 및 난치성 단극 우울증(refractory unipolar depression)의 치료에 사용된다. 그러나, 이들 부류의 화합물을 사용한 치료는 스티븐슨-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome), 독성표피괴사용해, 두통, 현기증 및 불면증을 포함하는, 생명을 위협하는 피부 반응을 포함한 많은 부작용을 겪는다. 다른 부작용은 여드름 및 피부 자극, 생생한 꿈 또는 악몽, 야간 발한, 신체 아픔 및 경련, 근육 아픔, 마른입, 피로, 기억력 문제, 인지 문제, 과민성, 체중 변화, 탈모, 성욕에서의 변화, 혼한 배뇨 및 구역질을 포함할 수 있다.

[0009] 따라서, 이러한 치료학적 치환된 방향족 트리아진을 사용한 약물요법은, 이들의 용도와 관련된 이들 및/또는 다른 부작용 또는 역작용이 감소될 수 있거나 이들의 약력학이 개선될 수 있는 경우 향상될 수 있다. 따라서, 신규 치환된 방향족 트리아진 화합물을 개발하기 위한 거대한 충족되지 않은 요구가 있다.

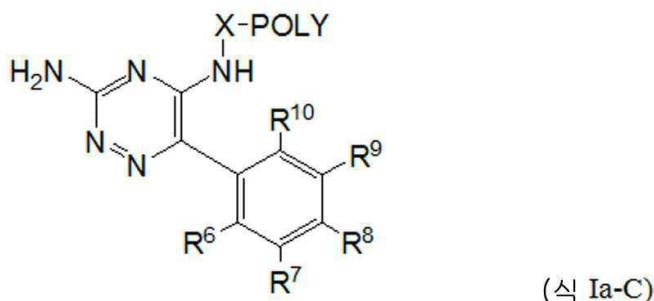
[0010] 본 발명은 당해 분야에서 이들 및 다른 요구를 해결하는 것을 추구한다.

발명의 요약

[0012] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 안정한 또는 분해가능 결합을 통해 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 공유 결합된 치환된 방향족 트리아진 잔기를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0013] "치환된 방향족 트리아진 잔기"는 하나 이상의 결합의 존재에 의해 변경된 치료적 활성인 치환된 방향족 트리아진 잔기의 구조로 표시되는 화합물이고, 이 결합은 하나 이상의 수용성의 비-펩타이드 올리고머를 (직접 또는 간접으로) 부착시키는데 쓰인다.

[0014] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0015]

[0016] 상기 식에서:

[0017] R^6 및 R^7 에 대해, (i) R^6 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^7 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 (ii) R^6 및 R^7 은 조합하여 할로, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환된 $CH=CH-CH=CH-$ 를 형성하고;

[0018] R^8 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

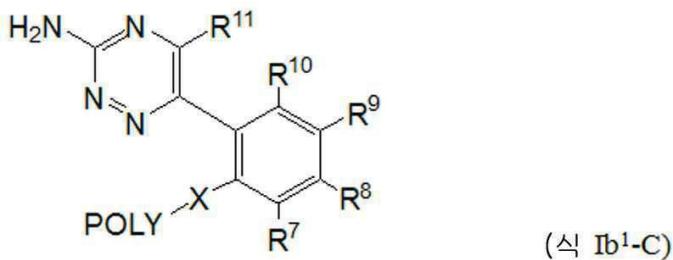
[0019] R^9 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0020] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0021] X는 스페이서 부분이고;

[0022] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0023] 본 발명의 추가의 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0024]

[0025] 상기 식에서:

[0026] R^7 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0027] R^8 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0028] R^9 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

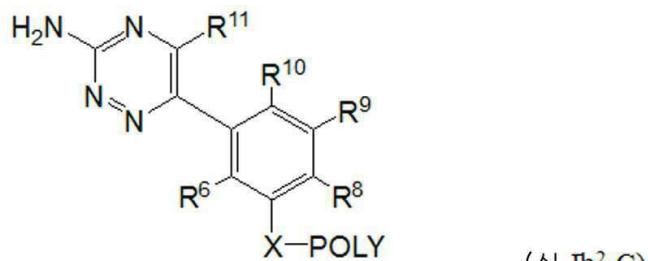
[0029] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0030] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0031] X는 스페이서 부분이고;

[0032] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0033] 본 발명의 추가의 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0034]

[0035] 상기 식에서:

[0036] R^6 은 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0037] R^8 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0038] R^9 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

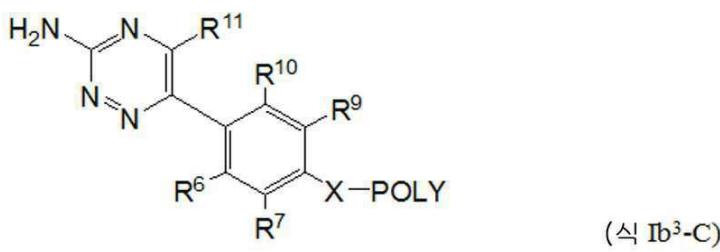
[0039] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0040] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0041] X는 스페이서 부분이고;

[0042] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0043] 본 발명의 추가의 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0044]

상기 식에서:

[0046] R^6 및 R^7 에 대해, (i) R^6 은 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^7 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 (ii) R^6 및 R^7 은 조합하여 할로, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의 치환된 $CH=CH-CH=CH-$ 를 형성하고;

[0047] R^9 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

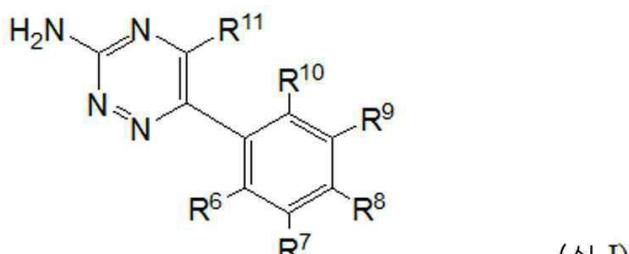
[0048] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0049] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0050] X는 스페이서 부분이고;

[0051] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0052] 이와 관련하여, 전통 활성을 갖는 임의의 치환된 방향족 트리아진 화합물은 치환된 방향족 트리아진 잔기로서 사용될 수 있다. 예시적인 치환된 방향족 트리아진 잔기는 식 I에 의해 포함되는 구조로 표시된다:



[0053]

상기 식에서:

[0055] R^6 및 R^7 에 대해, (i) R^6 은 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^7 은 수소,

할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 (ii) R^6 및 R^7 은 조합하여 할로, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의 치환된 $CH=CH-CH=CH-$ 를 형성하고;

[0056] R^8 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0057] R^9 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0058] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0059] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0060] 예시적인 치환된 방향족 트리아진 잔기는 또한 통상적으로 3,5-디아미노-6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트라이진으로 명명된 6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3,5-디아민이며, 이는 일반명 라모트리진[이는 업자 (GlaxoSmithKline, London, United Kingdom)로부터 시판된다]에 상응한다.

[0061] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 안정하거나 분해가능한 연결을 통해 공유 결합적으로 부착된 치환된 방향족 트리아진 잔기, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0062] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 안정하거나 분해가능한 연결을 통해 공유 결합적으로 부착된 치환된 방향족 트리아진 잔기를 포함하는 용량형이 제공되며, 여기서, 화합물은 용량형으로 존재한다.

[0063] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 수용성의 비-펩타이드 올리고머를 치환된 방향족 트리아진 잔기에 공유결합적으로 부착시킴을 포함하는 방법이 제공된다.

[0064] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 안정하거나 분해가능한 연결을 통해 공유 부착된 치환된 방향족 트리아진 잔기를 포함하는 화합물을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는 방법이 제공된다.

[0065] 본 발명의 접합체, 조성물, 방법 등의 추가의 구현예는 후속되는 기술, 실시예 및 특허청구범위로부터 명백해질 것이다. 앞서의 및 후속되는 기술로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 각각의 및 모든 특징, 및 이러한 특징들의 2개 이상의 모든 조합은 본 기재내용의 영역내에 포함되며, 단, 이러한 조합에 포함된 특징들은 상호간에 불일치하지 않는다. 또한, 어떠한 특징 또는 특징들의 조합도 본 발명의 어떠한 구현예로부터 특이적으로 배제될 수 있다. 본 발명의 추가의 국면 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 특허청구범위에 나타낸다.

발명의 상세한 설명

[0067] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 단수형은 내용에서 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수 참조를 포함한다.

[0068] 본 발명을 기술하고 청구하는데 있어서, 다음 전문용어들이 하기 기술된 정의에 따라 사용될 것이다.

[0069] "수용성의 비-펩타이드 올리고머"는, 실온에서 물속에서 적어도 35 (중량)%, 바람직하게는 70 (중량)% 초과, 및 보다 바람직하게는 95 (중량)% 초과가 가용성인 올리고머를 나타낸다. 전형적으로, "수용성" 올리고머의 여과되지 않은 수성 제제는 여과 후 동일한 용액에 의해 투과된 빛 양의 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 95%를 투과한다. 그러나, 수용성 올리고머가 물 속에서 적어도 95(중량)% 가용성이거나 물 속에서 완전히 가용성인 것이 가장 바람직하다. "비-펩타이드"와 관련하여, 올리고머는 아미노산 잔기의 35(중량)% 미만인 경우 비-펩타이드가다.

[0070] 용어 "모노머", "모노머성 소단위" 및 "모노머성 단위"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 중합체 또는 올리고머의 기본 구조적 단위들 중의 하나를 말한다. 단독-올리고머의 경우에, 단일의 반복되는 구조 단위는 올리고머를 형성한다. 공-올리고머의 경우에는, 2개 이상의 구조 단위가 양식으로 또는 무작위적으로 반복되어 올리고머를 형성한다. 본 발명과 함께 사용된 바람직한 올리고머는 단독-올리고머이다. 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 모노머의 쇄를 형성하기 위해 일렬로 부착된 하나 이상의 모노머를 포함한다. 올리고머는 단일 모노머 유형(즉, 단독-올리고머성) 또는 2개 또는 3개의 모노머 유형(즉, 공-올리고머성)으로 형성될 수 있다.

[0071] "올리고머"는, 모노머가 약 1 내지 약 30개인 문자이다. 본 발명에서 사용하기 위한 특수 올리고머는 하기에 보

다 상세히 기술될, 직쇄, 측쇄 또는 분지된(forked)과 같은 각종 기하학적 구조를 갖는 것들을 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 것으로서 "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 어떠한 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)도 포함하는 것으로 의미된다. 달리 나타내지 않는 한, "PEG 올리고머" 또는 올리고에틸렌 글리콜은, 비록 올리고머가 예를 들면, 접합용의 명백한 말단 캡핑된 잔기(end capping moiety) 또는 작용 그룹을 함유할 수 있다 해도, 실질적으로 모든(바람직하게는 모든) 모노머 소단위가 에틸렌 옥사이드 소단위인 것이다. 본 발명에서 사용하기 위한 PEG 올리고머는, 말단 산소(들)이 예를 들면, 합성 형질전환 동안 대체되는지의 여부에 따라 다음 2개의 구조식: $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 중 하나를 포함할 것이다. 위에서 기술한 바와 같이, PEG 올리고머의 경우에, 변수 (n)는 약 1 내지 30의 범위이고, 전체 PEG의 말단 그룹 및 구조는 변할 수 있다. PEG가 예를 들면, 소 분자 약물에 연결시키기 위한, 작용 그룹 A를 추가로 포함하는 경우, PEG 올리고머에 공유결합적으로 부착된 경우 작용 그룹은 (i) 산소-산소 결합(-O-O-, 과산화물 결합), 또는 (ii) 질소-산소 결합(N-O, O-N)의 형성을 초래하지 않는다.

[0073] 용어 "말단 캡핑된(end-capped)" 또는 "말단적으로 캡핑된"은 말단-캡핑 잔기를 갖는 중합체의 말단 또는 종점 을 언급하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 전형적으로, 비록 필수적이지는 않다고 해도, 말단-캡핑 잔기는 하이드록시 또는 C_{1-20} 알콕시 그룹을 포함한다. 따라서, 말단-캡핑 잔기의 예는 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시 및 벤질옥시), 및 또한 아릴, 헤테로아릴, 사이클로, 헤테로사이클로 등을 포함한다. 또한, 상기 각각의 포화된 형태, 불포화된 형태, 치환된 형태 및 치환되지 않은 형태가 고려된다. 더우기, 말단-캡핑 그룹은 또한 실란일 수 있다. 말단-캡핑 그룹은 또한 유리하게는 검출가능한 표지를 포함할 수 있다. 중합체가 검출가능한 표지를 포함하는 말단-캡핑 그룹을 갖는 경우, 중합체가 커플링된 목적하는 잔기(예를 들면, 활성체) 및/ 또는 중합체의 양 또는 위치는 적합한 검출체를 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 표지는 형광물질, 화학발광체, 효소 표지화에 사용된 잔기, 비색 잔기(예를 들면, 염료), 금속 이온, 방사활성 잔기 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 검출체는 광도계, 필름, 분광계 등을 포함한다. 또한, 말단-캡핑 그룹은 표적화 잔기를 함유할 수 있다.

[0074] 용어 "표적화 잔기"는 본원에서 본 발명의 접합체가 표적화 부위에 국재화하도록 돋는, 예를 들면 세포 도입을 돋거나 수용체에 결합하는 것을 돋는 문자 구조를 말하기 위해 사용된다. 바람직하게는, 표적화 잔기는 비타민, 항체, 항원, 수용체, DNA, RNA, 시알릴 루이스(Lewis) X 항원, 하이알루론산, 슈가, 세포 특이적인 렉틴, 스테로이드 또는 스테로이드 유도체, RGD 웨პ타이드, 세포 표면 수용체용 리간드, 혈청 성분, 또는 각종 세포내- 또는 세포외 수용체에 대해 지시된 조합 분자를 포함한다. 표적화 잔기는 또한 지질 또는 인지질을 포함할 수 있다. 예시적인 인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤 및 포스파티딜에탄올아민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들 지질은 미셀(micelle) 또는 리포좀 등의 형태일 수 있다. 표적화 잔기는 검출가능한 표지를 추가로 포함할 수 있거나 달리는 검출가능한 표지는 표적화 잔기로서 작용할 수 있다.

[0075] 올리고머의 기하학 또는 전체 구조와 관련하여, "측쇄된"은 측쇄 점으로부터 연장되는 2개 이상의 중합체 "암(arm)"을 갖는 올리고머를 말한다.

[0076] 올리고머의 기하학 또는 전체 구조와 관련하여, "분지된"은 측쇄 점으로부터 연장되는 2개 이상의 작용 그룹(전형적으로 2개 이상의 원자를 통해)을 갖는 올리고머를 말한다.

[0077] "측쇄 점"은, 올리고머가 선형 구조로부터 하나 이상의 추가의 암으로 측쇄되거나 분지된 하나 이상의 원자를 포함하는 분기점을 말한다.

[0078] 용어 "반응성" 또는 "활성화된"은 유기 합성의 통상 조건하에서 용이하게 또는 실제적인 속도로 반응하는 작용 그룹을 말한다. 이는 반응하기 위해 실제적이지 않은 반응 조건 또는 강한 촉매와 반응하거나 이를 필요로 하지 않는 그룹들과 대조적이다.

[0079] 반응 혼합물내 문자상에 존재하는 작용 그룹과 관련하여, "용이하게 반응성이 아닌"은, 그룹이 반응 혼합물내 바람직한 반응을 생산하는데 효과적인 조건하에서 크게 온전하게 남아있음을 나타낸다.

[0080] "보호 그룹"은 특정 반응 조건하에서 문자내에 특수한 화학적으로 반응성이인 작용 그룹의 반응을 방지하거나 차단하는 잔기이다. 보호 그룹은 보호되는 화학적으로 반응성이인 그룹의 유형뿐만 아니라 사용될 반응 조건 및 문자내 추가의 반응성 또는 보호 그룹의 존재에 따라서도 변할 수 있다. 보호될 수 있는 작용 그룹은 예로서, 카복실산 그룹, 아미노 그룹, 하이드록실 그룹, 티올 그룹, 카보닐 그룹 등을 포함한다. 카복실산에 대한 대표적

인 보호 그룹은 에스테르(예: p-메톡시벤질 에스테르), 아미드 및 하이드라지드; 아미노 그룹의 경우, 카바메이트(예: 3급-부특시카보닐) 및 아미드; 하이드록실 그룹의 경우, 에테르 및 에스테르; 티올 그룹의 경우, 티오에테르 및 티오에스테르; 카보닐 그룹의 경우, 아세탈 및 케탈 등을 포함한다. 이러한 보호 그룹은 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: T.W. Greene and G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999], 및 이에 인용된 문헌에 기술되어 있다.

[0081] "보호된 형태"의 작용 그룹은 보호 그룹을 지닌 작용 그룹을 말한다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "작용 그룹" 또는 이의 어떠한 동의어도 이의 보호된 형태를 포함한다.

[0082] "생리학적으로 분해가능한" 또는 "가수분해가능한" 또는 "분해가능한" 결합은 생리학적 조건하에서 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 비교적 분해되기 쉬운 결합이다. 물 속에서 가수분해하는 결합의 경향성은 2개의 중심 원자를 연결하는 일반적인 유형의 연결에만 의존하는 것이 아니라, 이들 중심 원자에 부착된 치환체에도 의존할 수 있다. 적절하게 가수분해가능하게 불안정하거나 약한 연결은 카복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 티오에스테르 및 카보네이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0083] "효소적으로 분해가능한 연결"은 하나 이상의 효소에 의한 분해에 적용되는 연결을 의미한다.

[0084] "안정한" 연결 또는 결합은 물 속에서 실질적으로 안정한, 즉, 연장된 기간에 걸쳐 특정의 주목할만한 정도로 생리학적 조건하에서 가부분해되지 않는 화학 결합을 말한다. 가수분해적으로 안정한 연결의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 탄소-탄소 결합(예를 들면, 지방족 쇄내에서), 에테르, 아미드, 우레탄, 아민 등. 일반적으로, 안정한 연결은 생리학적 조건하에서 약 1 내지 2%/일 미만의 가수분해율을 나타내는 것이다. 대표적인 화학 결합의 가수분해율은 대부분의 표준 화학 교재에서 발견될 수 있다.

[0085] "실질적으로" 또는 "필수적으로"는 거의 전체적으로 또는 완전하게, 예를 들면, 95% 이상, 보다 바람직하게는 97% 이상, 여전히 보다 바람직하게는 98% 이상, 심지어 보다 바람직하게는 99% 이상, 아직 여전히 보다 바람직하게는 99.9% 이상, 일부 제공된 양의 가장 바람직한 것인 99.99% 이상을 의미한다.

[0086] "단일분산(monodisperse)"은, 조성물내 올리고머 중 실질적으로 전부가 크로마토그래피 또는 질량 분광분석법에 의해 측정된 것으로서, 잘 정의되고, 단일 분자량이며 정의된 수의 모노머를 가진다. 단일분산 올리고머 조성물은 하나의 의미에서 큰 분포라기보다는 순수한, 즉, 실질적으로 단일의 및 정의가능한 수(전체 수로서)의 모노머를 가진다. 단일분산 올리고머 조성물은, MW/Mn 값이 1.0005 이하, 및 보다 바람직하게는, MW/Mn 값이 1.0000이다. 연장에 의해, 단일분산 접합체로 구성된 조성물은, 조성물내 모든 접합체의 실질적으로 모든 올리고머가 거대 분포보다는 오히려 단일이고 정의가능한 수(전체 수로서)의 모노머를 가지며 올리고머가 치료학적 잔기에 부착되어 있지 않은 경우 MW/Mn 값이 1.0005이고, 보다 바람직하게는 MW/Mn 값이 1.0000임을 의미한다. 그러나, 단일분산 접합체로 구성된 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 접합되지 않는 물질을 포함할 수 있다.

[0087] 올리고머 조성물과 관련하여, "바이모달(bimodal)"은, 조성물내 실질적으로 모든 올리고머가 거대 분산이라기보다는 2개의 정의가능하고 상이한 수(전체 수로서)의 모노머 중 하나를 가지고, 수 부분 대 분자량으로서 플로팅하는 경우 2개의 별개의 확인가능한 피크로서 나타난다. 바람직하게는, 본원에 기술된 바와 같은 바이모달 올리고머 조성물의 경우, 각각의 피크는 비록 2개 피크의 크기가 상이할 수 있다고 해도, 이의 평균에 대해 일반적으로 대칭이다. 이상적으로, 바이모달 분포에서 각각의 피크의 다분산성 지수 Mw/Mn 은 1.01 이하, 보다 바람직하게는 1.001 이하, 및 심지어 보다 바람직하게는 1.0005 이하이고, 가장 바람직하게는 MW/Mn 값이 1.0000이다. 연장에 의해, 바이모달 접합체로 구성된 조성물은, 조성물내 모든 접합체의 실질적으로 모든 올리고머가 거대 분포라기보다는 오히려 2개의 정의가능하고 상이한 수(전체 수로서)의 모노머 중 하나를 갖고, 올리고머가 치료학적 잔기에 부착되지 않는 경우, MW/Mn 값이 1.01 이하, 보다 바람직하게는 1.001 이하 및 심지어 보다 바람직하게는 1.0005 이하, 및 가장 바람직하게는 MW/Mn 값이 1.0000이다. 그러나, 바이모달 접합체로 구성된 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 비접합체 물질을 포함할 수 있다.

[0088] "치환된 방향족 트리아진 잔기"는, 본원에서 분자량이 약 1000 달톤 미만이고 항경련제 및/또는 진통제로서 어느 정도의 활성을 갖는 유기, 무기 또는 유기금속성 화합물을 나타내기 위해 광범위하게 사용된다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 검정을 사용하여, 제공된 치환된 방향족 트리아진 잔기(뿐만 아니라 본원에 제공된 화합물)이 항경련제 및/또는 진통제로서의 활성을 가지는지를 측정할 수 있다.

[0089] "생물학적 막"은 적어도 몇몇 외부 실체 또는 달리는 바람직하지 않은 물질에 대한 장벽으로서 작용하는 세포

또는 조직으로 제조된 특정 막이다. 본원에 사용된 것으로서, "생물학적 막"은 예를 들면: 혈액-뇌 장벽(BBB); 혈액-뇌척수액 장벽; 혈액-태반 장벽; 혈액-모유 장벽; 혈액-고환 장벽; 및 질 점막, 자궁 점막, 항문 점막, 볼 점막, 설하 점막 및 직장 점막을 포함하는 점막 장벽을 포함하는 생리학적 보호 장벽과 관련된 막을 포함한다. 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 용어 "생물학적 막"은 중간 위-장관(예를 들면, 위장 및 소장)과 관련된 막을 포함하지 않는다.

[0090] "생물학적 막 교차율(biological membrane crossing rate)"은 혈액-뇌 장벽("BBB")과 같은, 생물학적 막을 교차하는 화합물의 능력의 척도를 제공한다. 각종 방법을 사용하여 특정의 제공된 생물학적 막을 교차하는 분자의 수송을 평가할 수 있다. 특정의 제공된 생물학적 장벽(예를 들면, 혈액-뇌척수액 장벽; 혈액-태반 장벽; 혈액-모유 장벽; 장 장벽 등)과 관련하여 생물학적 막 교차율을 평가하는 방법은 공지되어 있고/있거나, 본원 및/또는 관련 문헌에 기술되어 있고/있거나 당해 분야의 숙련가에 의해 측정될 수 있다.

[0091] "감소된 대사율"은 수용성 올리고머(즉, 소분자 약물 자체) 또는 참조 표준 물질에 부착하지 않는 소 분자 약물의 대사율과 비교하여 수용성 올리고머-소 분자 약물 접합체의 대사율에 있어 측정가능한 감소를 말한다. "대사의 감소된 제1 통과율(reduced first pass rate of metabolism)"의 특수 경우에, 소 분자 약물(또는 참조 표준 물질) 및 상응하는 접합체가 경구 투여되는 것을 제외하고는 동일한 '감소된 대사율'이 요구된다. 경구 투여된 약물은 위장관으로부터 문맥 순환내로 흡수되어 전신계적 순환에 이르기 전에 간을 통해 통과할 수 있다. 간은 약물 물질 대사 또는 생전환의 주요 부위이므로, 실질적인 양의 약물은, 이것이 전신계적 순환에 이르기 전에 물질대사될 수 있다. 제1 통과 대사의 정도, 및 이로써 특정의 감소는 다수의 상이한 시도로 측정될 수 있다. 예를 들어, 동물 혈액 시료를 시간 간격으로 수집하고 혈장 또는 혈청을 액체 크로마토그래피/질량 분광법에 의해 대사무질 수준에 대해 분석할 수 있다. 제1 통과 대사 및 다른 대사 공정과 관련하여 "감소된 대사율"을 측정하기 위한 다른 기술은 본원 및/또는 관련 문헌에 기술되어 있고/있거나, 당해 분야의 숙련가에 의해 측정될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 다음 값들: 적어도 약 30%; 적어도 약 40%; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%; 적어도 약 70%; 적어도 약 80%; 및 적어도 약 90% 중 적어도 하나를 충족하는 감소된 대사율[특정의 수용성의 비-펩타이드 올리고머(들)에 대해 상대적으로]을 제공할 수 있다. "경구적으로 생이용가능한" 화합물(예: 소 분자 약물 또는 이의 접합체)은, 화합물의 생체이용률이 대사되지 않는 형태로 전신계적 순환에 이르는 투여된 약물의 분획인 경우, 25% 초과, 및 바람직하게는 70% 초과로 경구 투여되는 경우 바람직하게는 생체이용률을 지닌 것이다.

[0092] "알킬"이란 길이가 약 1 내지 20개의 원자 범위인 탄화수소 사슬을 의미한다. 그와같은 탄화수소 사슬은 바람직 하지만, 포화될 필요는 없고, 분지된 또는 곧은 사슬일 수 있다. 예시적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 2-에틸프로필, 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "알킬"은, 3개 이상의 탄소원자가 참조될 때, 사이클로알킬을 포함한다. "알케닐" 그룹은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 2 내지 20개의 탄소원자의 알킬이다.

[0093] 용어 "치환된 알킬" 또는 "치환된 C_{q-r} 알킬" (여기서, q 및 r는 알킬 그룹에 함유된 탄소원자의 범위를 확인하는 정수이다)는 1개, 2개 또는 3개 할로 (예를 들어, F, Cl, Br, I), 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-7} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), C_{1-7} 알콕시, C_{1-7} 아실옥시, C_{3-7} 헤테로시클릭, 아미노, 페녹시, 니트로, 카복시, 아실, 시아노로 치환된 알킬 그룹을 나타낸다. 치환된 알킬 그룹은 동일한 또는 상이한 치환기로 1회, 2회 또는 3회 치환될 수 있다.

[0094] "저급 알킬"란 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 알킬 그룹을 의미하고, 메틸, 에틸, n-부틸, i-부틸, t-부틸에 의해 예시되는 바와 같이 곧은 또는 분지된 사슬일 수 있다. "저급 알케닐"란 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소원자의 저급 알킬 그룹을 의미한다.

[0095] "비간접 치환기"는, 분자 내에 존재할 때, 분자 내에 함유된 다른 관능 그룹과의 무반응성인 그룹이다.

[0096] "알콕시"란 $-O-R$ 그룹을 의미하고, 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 $C_{1-C_{20}}$ 알킬 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 등), 바람직하게는 C_{1-C_7} 이다.

[0097] "약제학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약제학적으로 허용가능한 담체"란 환자에 대한 독성병리적 역효과를 야기하지 않는, 본 발명의 조성물 내에 포함될 수 있는 성분을 의미한다.

[0098] 용어 "아릴"이란 14개 이하의 탄소원자를 방향족 그룹을 의미한다. 아릴 그룹은 페닐, 나프탈, 바이페닐, 펜안트레닐, 나프탈레닐 등을 포함한다. "치환된 페닐" 및 "치환된 아릴"은 할로 (예를 들어, F, Cl, Br, I), 하이

드록시, 시아노, 니트로, 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), 벤질옥시, 카복시, 아릴 등으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 (예를 들어, 1-2, 1-3 또는 1-4 치환기)로 치환된 페닐 그룹 및 아릴 그룹 각각을 의미한다.

[0099] 화학 잔기는 정의되고, 주로 명세서를 통해 일가 화학 부분 (예를 들어, 알킬, 아릴 등)을 의미한다. 그럼에도 불구하고, 그와 같은 용어는 또한, 당해 분야의 숙련가에게 명확한 적절한 구조 상황 하에서 상응하는 다가 부분을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, "알킬" 잔기는 일반적으로 1가 라디칼 (예를 들어, CH₃-CH₂-)을 나타내지만, 어떤 상황에서, 2가 연결 부분은 "알킬"일 수 있고, 이 경우에, 당해 분야의 숙련가는, 알킬이 용어 "알킬렌"과 같은 2가 라디칼 (예를 들어, -CH₂-CH₂-)이라는 것을 이해할 것이다. (유사하게, 2가 부분이 필요하고 "아릴"로서 언급되는 상황에서, 당해 분야의 숙련가는, 용어 "아릴"은 상응하는 다가 부분, 아릴렌을 의미한다는 것을 이해할 것이다). 모든 원자는 결합 형태에 대한 정규 수를 갖는 것으로 이해된다 (즉, H에 대해서는 1, 탄소에 대해서는 4, N에 대해서는 3, O에 대해서는 2, 및 S에 대해서는 2, 4, 또는 6, 이는 S의 산화 상태에 따른다).

[0100] "약리학적 유효량", "생리학적 유효량", 및 "치료적 유효량"은 혈류 또는 표적 조직에서 원하는 수준의 화합물 (또는 그의 대사산물)을 제공하는데 필요한 조성물에 존재하는 본 발명의 화합물의 양을 의미하도록 상호교환적으로 사용된다. 정확한 양은 수많은 인자 예를 들어, 특정 활성제, 성분 및 조성물의 물리적 특징, 의도된 환자 개체수, 환자 고려사항에 의존할 수 있고, 본원에서 제공되고 관련 문헌에서 이용가능한 정부에 따라 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0101] "2관능" 올리고머는 그 내에, 전형적으로 그 말단에서 함유된 2개의 관능 그룹을 갖는 올리고머이다. 관능 그룹이 동일할 때, 올리고머는 호모(homo) 2관능이라 한다. 관능 그룹이 상이할 때, 올리고머는 혼합으로 2관능이라 한다.

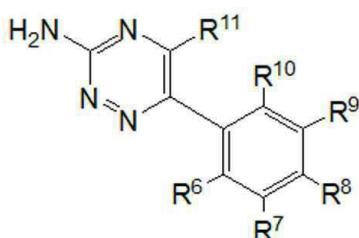
[0102] 본원에 기재된 염기성 반응물 또는 산성 반응물은 중성, 전하는 면, 및 그의 임의의 상응하는 염 형태를 포함한다.

[0103] 용어 "환자"란 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 투여에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 상태를 앓고 있거나 앓기 쉬운 살아 있는 유기체를 의미하고 인간 및 동물 모두를 포함한다.

[0104] "임의의" 또는 "임의로"란, 차후에 기재된 상황이 일어나지만 반드시 일어나지는 않는다는 것을 의미하고, 이로써 기술은 상황이 일어나는 예 및 일어나지 않는 예를 포함한다.

[0105] 상기에서 지적된 바와 같이, 본 발명은 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 안정한 또는 분해가능 결합을 통해 공유 결합된 치환된 방향족 트리아진 잔기를 포함하는 (다른 것들 중에서) 화합물에 관한 것이다.

[0106] "치환된 방향족 트리아진 잔기"는 하나 이상의 결합의 존재에 의해 변경된 치환된 방향족 트리아진 잔기의 구조로 표시되는 화합물이고, 이 결합은 하나 이상의 수용성의 비-펩타이드 올리고머를 (직접 또는 간접적으로) 결합하는데 쓰인다. 예시적인 치환된 방향족 트리아진 잔기는 식 I에 의해 포함되는 구조로 표시된다:



(식 I)

[0107]

상기 식에서:

[0109] R⁶ 및 R⁷에 대해, (i) R⁶은 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 염소, 브롬, 요오드, C₁₋₄ 알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 염소이고), R⁷는 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고), 또는 (ii) R⁶ 및 R⁷은 조합하여 할로, C₁₋₄ 알킬 또는

트리플루오로메틸에 의해 임의 치환된 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 를 형성하고;

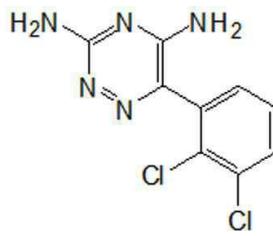
[0110] R^9 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 브로모, 아이오도, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 수소 및 브로모로부터 선택되고);

[0111] R^9 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0112] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

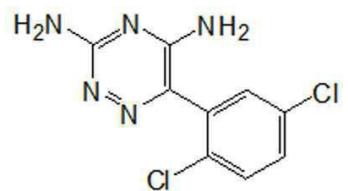
[0113] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0114] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 안정한 또는 분해가능 결합을 통해 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 공유 결합된 치환된 방향족 트리아진 잔기를 포함하는 화합물을 제공하고, 상기 치환된 방향족 트리아진 잔기 (수용성의 비-펩타이드 올리고머가 존재하지 않는 형태로)는 라모트리진이다. 하기 목록은 라모트리진 및 다른 예시적인 치환된 방향족 트리아진 잔기의 화학 구조를 제공한다:



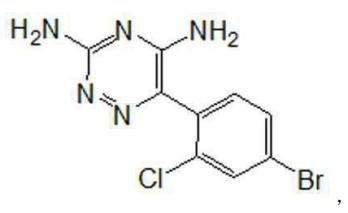
[0115]

3,5-디아미노-6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진 ("라모트리진"로도 칭함);



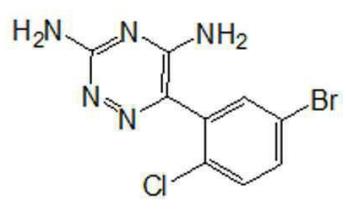
[0117]

3,5-디아미노-6-(2,5-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



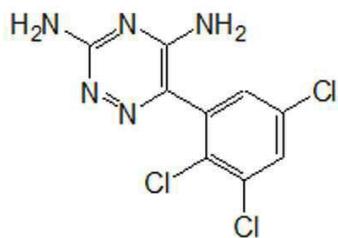
[0119]

3,5-디아미노-6-(4-브로모-2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



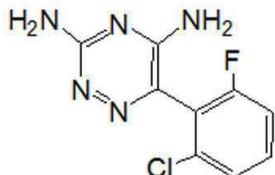
[0121]

3,5-디아미노-6-(5-브로모-2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



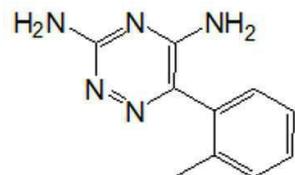
[0123]

[0124] 3,5-디아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



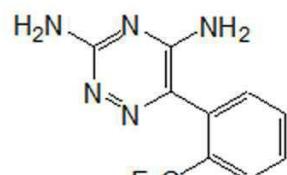
[0125]

[0126] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진;



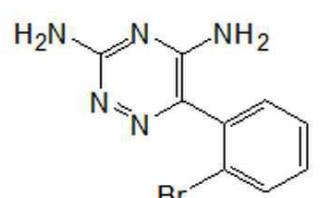
[0127]

[0128] 3,5-디아미노-6-(2-메틸페닐)-1,2,4-트리아진;



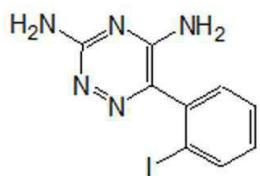
[0129]

[0130] 3,5-디아미노-6-(2-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진;



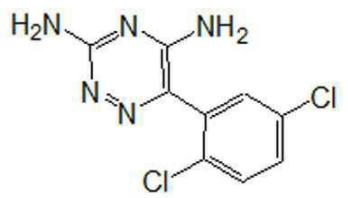
[0131]

[0132] 3,5-디아미노-6-(2-브로모페닐)-1,2,4-트리아진;



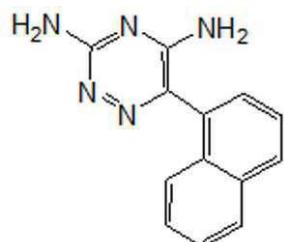
[0133]

[0134] 3,5-디아미노-6-(2-아이오도페닐)-1,2,4-트리아진;



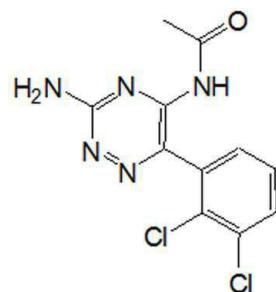
[0135]

[0136] 3,5-디아미노-6-(2-5-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



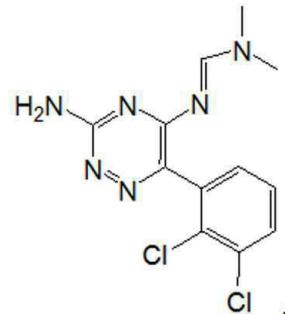
[0137]

[0138] 3,5-디아미노-6-(1-나프틸)-1,2,4-트리아진;



[0139]

[0140] 5-아세트아미도-3-아미노-6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진;



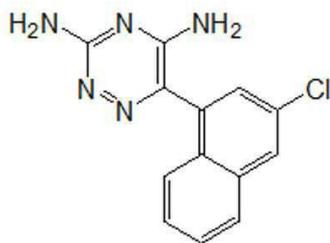
[0141]

[0142] 3-아미노-6-(2,3-디클로로페닐)-5-디메틸아미노메틸렌아미노-1,2,5-트리아진;



[0143]

[0144] 3,5-디아미노-6-(2-메틸-1-나프틸)-1,2,4-트리아진; 및



[0145]

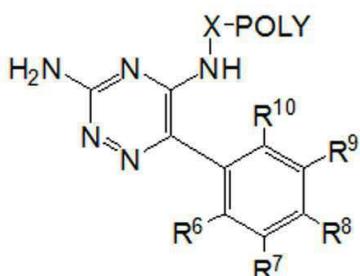
[0146] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-1-나프틸)-1,2,4-트리아진.

[0147]

일부 예에서, 본 발명의 화합물의 합성에 개시 물질 또는 중간체로서 유용한 치환된 방향족 트리아진 잔기는 시판되는 공급원으로부터 얻을 수 있다. 또한, 치환된 방향족 트리아진 잔기는 화학 합성을 통해 얻을 수 있다. 치환된 방향족 트리아진 잔기뿐만 아니라 치환된 방향족 트리아진 잔기를 제조하기 위한 합성 접근법의 추가 예는 문헌 및 예를 들어, 미국 특허 번호 4,602,017에 기재되어 있다. 이들 (및 다른) 치환된 방향족 트리아진 잔기 각각은, 본 명세서에 기재된 기술 및 접근법에 따라 (직접 또는 하나 이상의 원자를 통해) 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 공유결합될 수 있다.

[0148]

본 발명의 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



(식 Ia-C)

[0149]

상기 식에서:

[0151]

R^6 및 R^7 에 대해, (i) R^6 은 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 염소, 브롬, 요오드, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 염소이고), R^7 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고), 또는 (ii) R^6 및 R^7 은 조합하여 할로, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의 치환된 $CH=CH-CH=CH-$ 를 형성하고;

[0152]

R^8 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 브로모, 아이오도, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 수소 및 브로모로부터 선택되고);

[0153]

R^9 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0154]

R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0155]

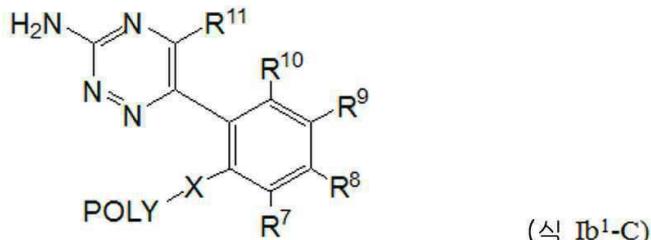
X는 스페이서 부분이고;

[0156]

POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0157]

본 발명의 추가 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0158]

상기 식에서:

[0160]

R⁷는 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0161]

R⁸은 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 브로모, 아이오도, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 수소 및 브로모로부터 선택되고);

[0162]

R⁹는 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0163]

R¹⁰은 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0164]

R¹¹은 아미노, C₁₋₁₀ 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0165]

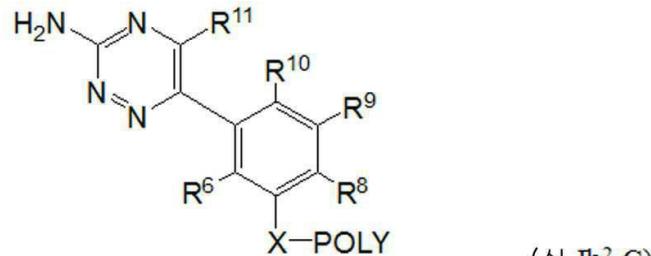
X는 스페이서 부분이고;

[0166]

POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0167]

본 발명의 추가 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0168]

상기 식에서:

[0170]

R⁶은 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 염소, 브롬, 요오드, C₁₋₄ 알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 염소이고);

[0171]

R⁸은 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 브로모, 아이오도, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 수소 및 브로모로부터 선택되고);

[0172]

R⁹는 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

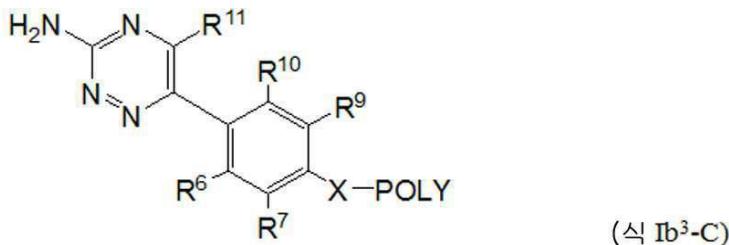
[0173] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0174] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0175] X는 스페이서 부분이고;

[0176] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0177] 본 발명의 추가 예시적인 화합물은 하기 구조로 표시되는 것들을 포함한다:



[0178]

상기 식에서:

[0180] R^6 및 R^7 에 대해, (i) R^6 은 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 염소, 브롬, 요오드, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 염소이고), R^7 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고), 또는 (ii) R^6 및 R^7 은 조합하여 할로, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의 치환된 $CH=CH-CH=CH-$ 를 형성하고;

[0181] R^9 는 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0182] R^{10} 은 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고 (바람직하게는 수소, 플루오로 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고);

[0183] R^{11} 은 아미노, C_{1-10} 아실아미노 및 2치환된 아미노메틸렌아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0184] X는 스페이서 부분이고;

[0185] POLY는 수용성의 비-펩타이드 올리고머이다.

[0186] (예를 들어, 비교적 불순한 조성물과는 반대로 올리고머의 단분산 또는 바이모달 조성물로부터) 별개의 올리고머의 사용이 바람직하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 수많은 적당한 투여 경로, 예컨대 비경구, 경구, 경피, 구강, 폐, 또는 비강 중 어떤 것에 의해 투여될 때, 뇌혈관 장벽을 횡단하는 감소된 투과를 나타낸다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 느린, 최소 또는 효과적으로 뇌혈관 장벽이 횡단을 나타내지 않고, 경구전달을 목적으로 하면, 위장관 (GI) 벽을 횡단하여 그리고 체순환으로 가로지른다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 모두 올리고머가 없는 화합물의 생물활성 및 생체이용률과 비교하여 생체이용률뿐만 아니라 생물활성의 정도를 유지한다.

[0187] 뇌혈관 장벽 ("BBB")에 대해, 이 장벽은 혈액으로부터 뇌로의 약물의 수송을 제한한다. 이 장벽은 밀착 연접에 의해 연결된 독특한 내피세포의 연속 층으로 이루어진다. BBB의 총 표면적의 95% 초과를 포함하는 뇌 모세관은 대부분의 용질 및 약물의 중추신경계로의 도입에 대한 주요 경로를 나타난다.

[0188] 뇌혈관 장벽 횡단 능력의 정도가 쉽게 공지되어 있지 않은 화합물에 대해, 그와 같은 능력은 본원에 기재된 바와 같이, 적당한 동물 모델, 예컨대 인시트 랫트 뇌 관류("RBP") 모델을 사용하여 측정될 수 있다. 요약하면, RBP 기술은 경동맥의 캐뉼라화(cannulation), 그 다음, 제어된 조건 하의 화합물 용액에 의한 관류, 그 다음,

혈관계에 남아 있는 화합물을 제거하기 위해 상의 세정을 수반한다. (그와 같은 분석은, 예를 들어, 임상대행기관(contract research organization, 예컨대 Absorption Systems, Exton, PA)에 의해 수행될 수 있다). RBP 모델의 하나의 예에서, 캐뉼라는 왼쪽 경동맥에 위치하고, 측면 분지는 떼어진다. 분석대상물을 함유하지만 (전형적으로 5 마이크로몰 농도 레벨에서 필요한 것은 아닌) 생리적 베퍼는 단일 패스 관류 실험에서 약 10 mL/분의 유속으로 관류된다. 30 초 후, 관류는 멈추고, 뇌 혈관 내용물은 화합물없는 베퍼로 추가 30초 동안 세정한다. 그 다음, 뇌 조직은 제거되고, 텐덤(tandem) 질량 분광분석 검출 (LC/MS/MS)과 함께 액체 크로마토그래피를 통해 화합물 농도에 대해 분석된다. 대안적으로, 뇌혈관 장벽 투과성은, 분자 중 극성 원자 (통상 산소, 질소 및 부착된 수소)의 표면 기여의 합으로 정의되는 화합물의 분자 극성 표면적 ("PSA")의 계산을 기반으로 추정될 수 있다. PSA는 화합물 수송 특성, 예컨대 뇌혈관 장벽 수송과 연관되는 것으로 보여졌다. 화합물의 PSA를 측정하는 방법은 예를 들어 하기에서 발견될 수 있다: Ertl et al. (2000) *J. Med. Chem.* 43:3714-3717 및 Kelder et al. (1999) *Pharm. Res.* 16:1514-1519.

[0189] 뇌혈관 장벽에 대해, 본 발명의 수용성의 비-펩타이드 올리고머 함유 화합물은 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 부착되지 않은 소분자 약물의 교차율과 비교하여 감소된 뇌혈관 장벽 교차율을 나타낸다. 본 명세서에 기재된 화합물에 대한 뇌혈관 장벽 교차율에서의 예시적인 감소는 물 수용성의 비-펩타이드 올리고머(들)가 없는 상응하는 화합물의 뇌혈관 장벽 교차율과 비교할 때 하기의 감소를 포함한다: 적어도 약 5%; 적어도 약 10%; 적어도 약 25%; 적어도 약 30%; 적어도 약 40%; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%; 적어도 약 70%; 적어도 약 80%; 또는 적어도 약 90%. 본 발명의 접합체에 대한 뇌혈관 장벽 교차율의 바람직한 감소는 적어도 약 20%이다.

[0190] 주어진 화합물 (화합물이 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 포함하는지에 관계없이)이 치환된 방향족 트리아진 잔기로서 작용할 수 있는지를 측정하는 검정은 공지되어 있고/있거나 당해 분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있고 아래에 추가로 기재되어 있다.

[0191] 요약하면, (최대 전기충격 시험을 통해 증명되는 바와 같이) 주어진 치환된 방향족 트리아진 잔기가 경련방지 활성을 갖는지를 시험하는 하나의 접근법은 하기의 기재되어 있다: L. A. Woodbury 및 V. D. Davenport (1952) Design and Use of a New Electroshock Seizure Apparatus, and Analysis of Factors Altering Seizure Threshold and Pattern *Arch Int Pharmacodyn Ther* 92:97-104.

[0192] 이들 (및 다른) 치환된 방향족 트리아진 잔기 각각은 (직접 또는 하나 이상의 원자를 통해) 수용성의 비-펩타이드 올리고머에 공유결합될 수 있다.

[0193] (예를 들어, 수용성의 비-펩타이드 올리고머에의 접합 전의) 소분자 치환된 방향족 트리아진 잔기의 예시적인 분자량은 하기의 분자량을 포함한다: 약 950 미만; 약 900 미만; 약 850 미만; 약 800 미만; 약 750 미만; 약 700 미만; 약 650 미만; 약 600 미만; 약 550 미만; 약 500 미만; 약 450 미만; 약 400 미만; 약 350 미만; 및 약 300 미만 달톤.

[0194] 본 발명에 사용된 소분자 약물은, 키랄이면, 라세미 혼합물, 또는 광학 활성 형태, 예를 들어, 단일 광학 활성 거울상이성질체, 또는 거울상이성질체 (예를 들어, 스칼렘 및 라세미 혼합물)의 임의의 조합 또는 비로부터 얻을 수 있다. 또한, 소분자 약물은 하나 이상의 기하 이성질체를 가질 수 있다. 기하 이성질체에 대해서, 조성물은 단일 기하 이성질체 또는 2개 이상의 기하 이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 소분자 약물은 관습적 활성 형태일 수 있고, 또는 일부 변형 정도를 가질 수 있다. 예를 들어, 소분자 약물은 올리고머의 공유 결합 전 또는 후에, 표적 제제, 태그(tag), 또는 이에 부착된 수송자를 가질 수 있다. 대안적으로, 소분자 약물은 그에 부착된 친유성 부분, 예컨대 인지질 (예를 들어, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 또는 "DSPE", 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 또는 "DPPE" 등) 또는 작은 지방산을 가질 수 있다. 그러나, 일부 예에서, 바람직하게는, 소분자 약물 부분은 친유성 부분에의 부착을 포함하지 않는다.

[0195] 수용성의 비-펩타이드 올리고머에의 커플링에 대한 치환된 방향족 트리아진 잔기는 올리고머에의 공유 부착에 적당한 유리 하이드록실, 카복실, 티오, 아미노 그룹 등 (즉, "핸들(handle)")을 갖는다. 또한, 치환된 방향족 트리아진 잔기는 올리고머와 약물 사이의 안정한 공유결합의 형성에 적당한 관능 그룹에 대한 존재하는 관능 그룹 중의 하나의 전환에 의해 반응성 그룹의 도입에 의해 변형될 수 있다.

[0196] 올리고머 각각은 알킬렌 옥사이드, 예컨대 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드; 올레핀성 알코올, 예컨대 비닐 알코올, 1-프로페놀 또는 2-프로페놀; 비닐 피롤리돈; 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 하이드록시알킬 메타크릴레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 3개 이하의 상이한 모노머 유형을 포함하고, 여기서, 알킬은 바람직하게는 메틸; α -하이드록시산, 예컨대 락트산 또는 글리콜산; 포스파젠, 옥사졸린, 아미노산, 카보히

드레이트, 예컨대 모노사카라이드, 알디톨, 예컨대 만니톨; 및 N-아크릴로일모폴린이다. 바람직한 모노머 유형은 알킬렌 옥사이드, 올레핀성 알코올, 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 메타크릴레이트, N-아크릴로일모폴린, 및 α -하이드록시산을 포함한다. 바람직하게는, 올리고머 각각은, 독립적으로, 이 그룹으로부터 2개의 모노머 유형의 코-올리고머이고, 또는, 더 바람직하게는, 이 그룹으로부터 하나의 모노머 유형의 호모-올리고머이다.

[0197] 코-올리고머 중 2개의 모노머 유형은 동일한 모노머 유형, 예를 들어, 2개의 알킬렌 옥사이드, 예컨대 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드일 수 있다. 바람직하게는, 올리고머는 에틸렌 옥사이드의 호모-올리고머이다. 통상, 필수적이지는 않지만, 소분자에 공유결합되지 않은 올리고머의 말단(들)은 캡핑되어 무반응성을 부여한다. 대안적으로, 말단은 반응성 그룹을 포함할 수 있다. 말단이 반응성 그룹일 때, 반응성 그룹은, 최종 올리고머의 형성의 조건 하에서 또는 올리고머의 소분자 약물에의 공유 결합 동안에 무반응성이 되고, 또는 필요에 따라 보호되도록 선택된다. 하나의 공통적인 말단 관능 그룹은 특히 올리고에틸렌 옥사이드에 대해 하이드록실 또는 $-OH$ 이다.

[0198] 수용성의 비-펩타이드 올리고머 (예를 들어, 본원에 제공된 다양한 구조 중 "POLY")는 수많은 상이한 형상 중 임의의 것을 가질 수 있다. 예를 들어, 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 선형, 분지형, 또는 포크형(fork)일 수 있다. 가장 전형적으로, 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 선형 또는 분지형이고, 예를 들어, 하나의 분지점을 갖는다. 본원의 많은 논의는 설명적인 올리고머로서 폴리(에틸렌 옥사이드)에 초점을 맞출지라도, 본원에서 제공된 논의 및 구조는 상기에 기재된 임의의 수용성의 비-펩타이드 올리고머를 포함하도록 쉽게 확장될 수 있다.

[0199] 링커부를 제외하는 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 분자량은 일반적으로 비교적 낮다. 수용성 폴리머의 분자량의 예시적인 값은 약 1500 미만; 약 1450 미만; 약 1400 미만; 약 1350 미만; 약 1300 미만; 약 1250 미만; 약 1200 미만; 약 1150 미만; 약 1100 미만; 약 1050 미만; 약 1000 미만; 약 950 미만; 약 900 미만; 약 850 미만; 약 800 미만; 약 750 미만; 약 700 미만; 약 650 미만; 약 600 미만; 약 550 미만; 약 500 미만; 약 450 미만; 약 400 미만; 약 350 미만; 약 300 미만; 약 250 미만; 약 200 미만; 및 약 100 미만의 달톤을 포함한다.

[0200] (링커를 제외하는) 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 분자량의 예시적인 범위는 약 100 내지 약 1400 달톤; 약 100 내지 약 1200 달톤; 약 100 내지 약 800 달톤; 약 100 내지 약 500 달톤; 약 100 내지 약 400 달톤; 약 200 내지 약 500 달톤; 약 200 내지 약 400 달톤; 약 75 내지 1000 달톤; 및 약 75 내지 약 750 달톤을 포함한다.

[0201] 바람직하게는, 수용성의 비-펩타이드 올리고머 중 모노머의 수는 하기 범위 중 하나 이상이다: 약 1 내지 약 30 (포함); 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10. 어떤 예에서, 올리고머 (및 상응하는 접합체) 중 일련하여 모노머의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 하나이다. 추가 구현예에서, 올리고머 (및 상응하는 접합체)는 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 모노머를 함유한다. 추가 구현예에서, 올리고머 (및 상응하는 접합체)는 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 모노머를 일련하여 갖는다. 따라서, 예를 들어, 수용성의 비-펩타이드 폴리머가 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ 를 포함할 때, "n"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 수 있는 정수이고, 하기 범위: 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10의 하나 이상 내에 일 수 있다.

[0202] 수용성의 비-펩타이드 올리고머가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 모노머를 가질 때, 이를 값은 약 75, 119, 163, 207, 251, 295, 339, 383, 427, 및 471 달톤의 분자량을 각각 갖는 메톡시 말단 캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 해당한다. 올리고머가 11, 12, 13, 14, 또는 15개 모노머를 가질 때, 이를 값은 약 515, 559, 603, 647, 및 691 달톤에 해당하는 분자량을 각각 갖는 메톡시 말단 캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 해당한다.

[0203] (올리고머를 치환된 방향족 트리아진 상에 효과적으로 '성장'하기 위해 하나 이상의 모노머의 단계적 첨가와는 반대로), 수용성의 비-펩타이드 올리고머가 치환된 방향족 트리아진 잔기에 부착될 때, 바람직하게는, 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 활성화 형태를 함유하는 조성물은 단분산이다. 그러나, 이들 예에서, 바이모달 조성물이 이용되는 경우에, 조성물은 상기 모노머 수의 임의의 2개를 중심에 두는 바이모달 분포를 가질 수 있다. 예를 들어, 바이모달 올리고머는 하기의 모노머 서브유닛의 하기 예시적인 조합 중 임의의 하나를 가질 수 있다: 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10 등; 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10 등; 3-4, 3-5,

3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10 등; 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10 등; 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10 등; 6-7, 6-8, 6-9, 6-10 등; 7-8, 7-9, 7-10 등; 및 8-9, 8-10 등.

일부 예에서, 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 화령 형태를 함유하는 조성물은 트리모달 또는 심지어 테트라모달일 수 있고, 이는, 이전에 기재된 바와 같이, 모노머 단위의 범위를 갖는다. 올리고머 (즉, 바이모달, 트리모달, 테트라모달 등임)의 잘 마련된 혼합물을 갖는 올리고머 조성물은 올리고머(모노머의 수에서 단지 상이한 2개의 올리고머의 혼합물은 바이모달이고; 모노머의 수에서 단지 상이한 3개의 올리고머의 혼합물은 트리모달이고; 모노머의 수에서 단지 상이한 4개의 올리고머의 혼합물은 테트라모달임)의 원하는 프로파일을 얻도록 정제된 단분산 올리고머를 혼합하여 제조될 수 있고, 또는 대안적으로, 원하는 및 정의된 분자량 범위에서 올리고머의 혼합물을 얻기 위해, "센터컷(center cut)"를 회수하여 다분산 올리고머의 칼럼 크로마토그래피로부터 얻을 수 있다.

바람직하게는, 수용성의 비-펩타이드 올리고머는, 바람직하게는 단분자 또는 단분산인 조성물로부터 얻는다. 즉, 조성물 중 올리고머는 분자량의 분포보다 오히려 동일한 개별적인 분자량 값을 갖는다. 일부 단분산 올리고머는 시판 공급원 (예컨대 Sigma-Aldrich로부터 이용가능한 것)으로부터 구매할 수 있고, 또는 대안적으로, 시판되는 개시물질 (예컨대 Sigma-Aldrich)로부터 직접 제조될 수 있다. 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 하기에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다: Chen Y., Baker, G.L., *J. Org. Chem.*, 6870-6873 (1999), WO 02/098949, 및 미국 특허 출원 공보 No. 2005/0136031.

스페이서 부분 (수용성의 비-펩타이드 폴리머는 치환된 방향족 트리아진 잔기에 부착되는 링커)은 단일 결합, 단일 원자, 예컨대 산소 원자 또는 황 원자, 2개의 원자, 또는 수많은 원자일 수 있다. 스페이서 부분은 전형적이지만, 그 본성이 반드시 선형은 아니다. 스페이서 부분인 "X"는 가수분해적으로 안정하고 바람직하게는 또한 효소적으로 안정하다. 바람직하게는, 스페이서 부분 "X"는 약 12개 미만의 원자, 및 바람직하게는 약 10개 미만의 원자, 및 더욱 더 바람직하게는 약 8개 미만의 원자 및 더욱 더 바람직하게는 약 5개 미만의 원자의 사슬 길이를 갖는 것이고, 이로써, 길이는 단일 사슬에서 원자의 수를 의미하고, 치환기를 카운팅하지 않는다. 예를 들어, 이것과 같은 우레아 결합, $R_{\text{올리고머}}-\text{NH}-(\text{C=O})-\text{NH}-R'$ 약물은 3 원자 (-NH-C(=O)-NH-)의 사슬 길이를 갖는 것으로 고려된다. 선택된 구현예에서, 결합은 스페이서 그룹을 또한 포함하지 않는다.

일부 예에서, 스페이서 부분 "X"는 에테르, 아미드, 우레탄, 아민, 티오에테르, 우레아, 또는 탄소-탄소 결합을 포함한다. 관능 그룹, 예컨대 하기에서 논의되고 실시예에서 설명된 것은 전형적으로 결합을 형성하기 위해 사용된다. 스페이서 부분은, 덜 바람직하게는, 이하에 기재된 바와 같이, 또한 다른 원자를 포함하고 (또는 그 원자에 인접하거나 그 원자의 측면에 있다).

디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(하이드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 구아니딘. 일부 예에서, 약물 화합물의 일부 또는 관능 그룹은 올리고머의 부착을 촉진하도록 함께 변형 또는 제거될 수 있다. 일부 예에서, 바람직하게는, X는 아미드, 즉, -CONR- 및 -RNCO-이다)가 아니다.

[0209] 그러나, 본 발명을 위해, 원자의 그룹은, 그 그룹이 올리고머 세그먼트 바로 인접할 때 결합이라고 생각되지 않고, 원자의 그룹은, 그 그룹이 올리고머 사슬의 단순 확장을 나타내도록 올리고머의 모노머와 동일하다.

[0210] 수용성의 비-펩타이드 올리고머 및 소분자 사이의 스페이서 부분 "X"는 치환된 방향족 트리아진 내에 상응하는 관능 그룹을 갖는 올리고머 (또는 올리고머가 치환된 방향족 트리아진 상에서 "성장"하기를 바랄 때는 발생기의 올리고머)의 말단 상에 관능 그룹의 반응에 의해 형성된다. 설명적인 반응은 하기에 간략히 기재된다. 예를 들어, 올리고머 상의 아미노 그룹은 카복실산, 또는 소분자 상의 활성화된 카복실산 유도체, 또는 그 반대와 반응하여, 아미드 결합을 생산할 수 있다. 대안적으로, 약물 상의 올리고머 상의 아민과 활성화된 카보네이트 (예를 들어, 석신이미딜 또는 벤조트리아졸릴 카보네이트)과의, 또는 그 반대와의 반응은, 카바메이트 결합을 형성한다. 올리고머 상의 아민과 약물 상의 이소시아네이트 ($R-N=C=O$)와, 또는 그 반대와의 반응은 우레아 결합 ($R-NH-(C=O)-NH-R'$)를 형성한다. 또한, 올리고머 상의 알코올 (알콕사이드) 그룹과 약물 내의 알킬 할라이드, 또는 할라이드 그룹과, 또는 그 반대와의 반응은, 에테르 결합을 형성한다. 또 다른 커플링 접근법에서, 알데하이드 관능기를 갖는 소분자는 환원성 아민화에 의해 올리고머 아미노 그룹에 커플링되어, 올리고머와 소분자 사이의 2급 아민 결합이 형성된다.

[0211] 특히 바람직한 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 알데하이드 관능 그룹을 갖는 올리고머이다. 이와 관련하여, 올리고머는 하기 구조로 표시될 것이다: $CH_3O-(CH_2-CH_2-O)_n-(CH_2)_p-C(0)H$, 여기서, (n)는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 중 하나이고, (p)는 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7 중 하나이다. 바람직한 (n) 값은 3, 5 및 7을 포함하고 바람직한 (p) 값은 2, 3 및 4을 포함한다.

[0212] 관능 그룹을 갖지 않는 수용성의 비-펩타이드 올리고머의 말단은 캐핑되어 무반응성을 부여할 수 있다. 올리고머가 접합체를 형성하기 위해 의도된 것 이외의 말단에서 추가 관능 그룹을 포함할 때, 그 그룹은, 스페이서 부분 (예를 들어, "X")의 형성 조건 하에서 무반응성이거나 스페이서 부분 (예를 들어, "X")의 형성 동안에 보호되도록 선택될 수 있다.

[0213] 상기에서 언급한 바와 같이, 수용성의 비-펩타이드 올리고머는 접합 전에 적어도 하나의 관능 그룹을 포함한다. 관능 그룹은 소분자 내에 함유되거나 그것에 도입된 반응성 그룹에 따라, 소분자에의 공유결합을 위한 친전자 또는 친핵 그룹을 포함한다. 올리고머 또는 소분자에 존재할 수 있는 친핵 그룹의 예는 하이드록실, 아민, 히드라진 ($-NHNH_2$), 히드라자이드 ($-C(0)NHNH_2$), 및 티올을 포함한다. 바람직한 친핵체는 아민, 히드라진, 히드라자이드, 및 티올, 특히 아민을 포함한다. 올리고머에의 공유결합을 위한 대부분의 소분자 약물은 유리하이드록실, 아미노, 티오, 알데하이드, 케톤, 또는 카복실 그룹을 가질 것이다.

[0214] 올리고머 또는 소분자에 존재할 수 있는 친전자 관능 그룹의 예는 카복실산, 카복실산 에스테르, 특히 이미드 에스테르, 오르토에스테르, 카보네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 알데하이드, 케톤, 티온, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 살폰, 말레이미드, 디설파이드, 아이오도, 에폭시, 설포네이트, 티오설포네이트, 실란, 알콕시실란, 및 할로실란을 포함한다. 이를 그룹의 더 구체적인 예는 석신이미딜 에스테르 또는 카보네이트, 이미다조일 에스테르 또는 카보네이트, 벤조트리아졸 에스테르 또는 카보네이트, 비닐 살폰, 클로로에틸살폰, 비닐페리딘, 페리딜 디설파이드, 아이오도아세트아미드, 글리옥살, 디온, 메실레이트, 토실레이트, 및 트레실레이트 (2,2,2-트리플루오로에탄설포네이트)을 포함한다.

[0215] 하기와 같은, 몇 개의 이들 그룹의 황 유사체가 또한 포함된다: 티온, 티온 히드레이트, 티오케탈, 2-티아졸리딘 티온 등뿐만 아니라 히드레이트, 또는 상기 부분 (예를 들어, 알데하이드 히드레이트, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 히드레이트, 헤미케탈, 케탈, 티오케탈, 티오아세탈)의 임의의 것을 보호된 유도체.

[0216] 카복실산의 "활성화된 유도체"란 친핵체와 쉽게 반응하는, 일반적으로 비유도화된 카복실산보다 훨씬 쉽게 반응하는 카복실한 유도체를 의미한다. 활성화된 카복실산은, 예를 들어, 산 할라이드 (예컨대, 산 클로라이드), 무수물, 카보네이트, 및 에스테르를 포함한다. 그와 같은 에스테르는 일반 형태 $-(CO)O-N[(CO)-]_2$ 의 이미드 에스테르; 예를 들어, N-하이드록시석신이미딜 (NHS) 에스테르 또는 N-하이드록시프탈이미딜 에스테르를 포함한다. 이미다졸릴 에스테르 및 벤조트리아졸 에스테르가 또한 바람직하다. 공유 미국 특허 번호 5,672,662에 기재된

바와 같이, 활성화된 프로피온산 또는 부탄산 에스테르가 특히 바람직하다. 이들은 형태 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Q}$ 의 그룹을 포함하고, 여기서, Q는 바람직하게는, N-석신이미드, N-설포석신이미드, N-프탈이미드, N-글루타르이미드, N-테트라히드로프탈이미드, N-노르보르넨-2,3-디카복시미드, 벤조트리아졸, 7-아자벤조트리아졸, 및 이미다졸로부터 선택된다.

[0217] 다른 바람직한 친전자 그룹은 석신이미딜 카보네이트, 말레이미드, 벤조트리아졸 카보네이트, 글리시딜 에테르, 이미다조일 카보네이트, p-니트로페닐 카보네이트, 아크릴레이트, 트레실레이트, 알데하이드, 및 오르토페리딜 디설파이드를 포함한다.

[0218] 이들 친전자 그룹에 대해 친핵체, 예를 들어, 하이드록시, 티오, 또는 아미노 그룹과의 반응이 수행되고, 다양한 결합 유형을 생성한다. 본 발명에 대해 바람직한 것은 가수분해적으로 안정한 결합의 형성을 선호하는 반응이다. 예를 들어, 카복실산 및 이의 활성화 유도체(이는 오르토에스테르, 석신이미딜 에스테르, 이미다졸릴 에스테르, 및 벤조트리아졸 에스테르를 포함함)는 상기 친핵체 유형과 반응하여 에스테르, 티오에스테르, 및 아미드를 각각 형성하고, 이 중, 아미드가 가장 가수분해적으로 안정하다. 석신이미딜, 이미다졸릴, 및 벤조트리아졸 카보네이트를 포함하는 카보네이트는 아미노 그룹과 반응하여 카바메이트를 형성한다. 이소시아네이트 ($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)는 하이드록실 또는 아미노 그룹과 반응하여 카바메이트 ($\text{RNH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}'$) 또는 우레아 ($\text{RNH}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}'$) 결합을 각각 형성한다. 알데하이드, 케톤, 글리옥살, 디온 및 이의 히드레이트 또는 알코올 부가물(즉, 알데하이드 히드레이트, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 히드레이트, 헤미케탈, 및 케탈)은 바람직하게는, 아민과 반응하고, 그 다음, 필요에 따라 수득한 이민의 환원으로, 아민 결합(환원성 아민화)을 제공한다.

[0219] 몇 개의 친전자 관능 그룹은 친핵 그룹, 예컨대 티올이 첨가되어 예를 들어, 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 친전자 이중결합을 포함한다. 이들 그룹은 말레이미드, 비닐 살폰, 비닐 페리딘, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 아크릴아미드. 다른 그룹은 친핵체에 의해 대체될 수 있는 이탈 그룹을 포함하고; 이들은 클로로에틸 살폰, 페리딜 디설파이드(이는 절단가능 S-S 결합을 포함함), 아이오도아세트아미드, 메실레이트, 토실레이트, 티오설포네이트, 및 트레실레이트를 포함한다. 에폭사이드는 친핵체에 의해 개환에 의해 반응하여, 예를 들어, 에테르 또는 아민 결합을 형성한다. 보완적인 반응성 그룹, 예컨대 올리고머 및 소분자 상의 상기에 언급된 것들을 수반하는 반응은 본 발명의 접합체를 제조하기 위해 이용된다.

[0220] 일부 예에서, 치환된 방향족 트리아진 잔기는 접합에 적합한 관능 그룹을 가질 수 없다. 이 예에서, 접합에 적합한 관능 그룹을 갖도록 "최초" 치환된 방향족 트리아진 잔기를 변형시킬 수 있고(또는 "관능화") 할 수 있다. 예를 들어, 치환된 방향족 트리아진 잔기가 아미드 그룹을 갖지만, 아민 그룹이 원하지 않으면, 호프만(Hofmann) 재배열, 커티스(Curtius) 재배열(일단, 아미드는 아지르도 전환됨) 또는 로센(Lossen) 재배열(일단 아미드는 히드록사미드로 전환되고, 그 다음, 톨리엔-2-설포닐 클로라이드/염기로 처리됨)에 의해 아미드 그룹을 아민 그룹을 변형시킬 수 있다.

[0221] 카복실 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조할 수 있고, 여기서, 상기 카복실 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기는 아미노 말단 올리고머 에틸렌 글리콜에 커플링되어, 치환된 방향족 트리아진 잔기를 올리고머에 공유결합하는 아미드 그룹을 갖는 접합체를 제공한다. 이는 예를 들어, 커플링 시약(예컨대, 디사이클로헥실카보디이미드, 즉 "DCC")의 존재에서 무수 유기 용매에서 카복실 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기를 아미노 말단 올리고머 에틸렌 글리콜과 조합하여 수행될 수 있다.

[0222] 또한, 하이드록실 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조할 수 있고, 여기서, 상기 하이드록실 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기는 올리고머 에틸렌 글리콜 할라이드와 커플링되어 에테르 (-O-) 결합된 접합체가 생긴다. 이는 예를 들어, 하이드록실 그룹을 탈양성자화하기 위해 나트륨 하이드라이드를 사용하고, 그 다음 할라이드 말단 올리고머 에틸렌 글리콜과의 반응으로 수행될 수 있다.

[0223] 또한, 하이드록실 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조할 수 있고, 여기서, 상기 하이드록실 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기는 할로포르메이트 그룹을 보유하는 올리고머 에틸렌 글리콜 [예를 들어, $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})-\text{ 할로}$, 여기서 할로는 클로로, 브로모, 아이오도임]에 커플링되어 카보네이트 [-O-C(=O)-O-] 결합된 접합체가 생긴다. 이는, 예를 들어, 친핵 촉매(예컨대, 4-디메틸아미노페리딘 또는 "DMA P")의 존재에서 할로포르메이트 그룹을 보유하는 올리고머 에틸렌 글리콜 및 치환된 방향족 트리아진 잔기를 조합하여 수행될 수 있고, 이로써 상응하는 카보네이트 결합된 접합체가 생긴다.

[0224] 다른 예에서, 먼저 케톤 그룹을 환원시켜 케톤 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조하여 상응하는 하이드록실 그룹을 형성할 수 있다. 그 후, 이제 하이드록실 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트

리아진 잔기는 상기 기재와 같이 커플링될 수 있다.

[0225] 또 다른 예에서, 아민 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조할 수 있다. 하나의 접근법에서, 아민 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기 및 알데하이드 보유 올리고머는 적당한 버퍼에서 용해되고, 그 후, 적당한 환원제 (예를 들어, NaCNBH₃)가 첨가된다. 환원 다음에, 결과는 아민 그룹 함유 치환된 방향족 트리아진 잔기의 아민 그룹과 알데하이드 보유 올리고머의 카보닐 탄소 사이에 형성된 아민 결합이다.

[0226] 아민 그룹을 보유하는 치환된 방향족 트리아진 잔기의 접합체를 제조하는 다른 접근법에서, 카복실산 보유 올리고머 및 아민 그룹 보유 치환된 방향족 트리아진 잔기는 커플링 시약 (예를 들어, DCC)의 존재에서 조합된다. 결과는 아민 그룹 함유 치환된 방향족 트리아진 잔기의 아민 그룹과 카복실산 보유 올리고머의 카보닐 사이에서 형성된 아미드 결합이다.

[0227] 본원에 개시된 화합물의 전체 범위는 기재된 바와 같이 행동하는 것으로 믿지만, 최적 크기의 올리고머는 하기와 같이 확인될 수 있다.

[0228] 먼저, 단분산 또는 바이모달 수용성 올리고머로부터 얻은 올리고머는 치환된 방향족 트리아진 잔기에 접합된다. 바람직하게는, 약물은 경구로 생체이용가능하고, 단독으로, 무시할 수 없는 뇌혈관 장벽 횡단율을 나타낸다. 다음으로, 뇌혈관 장벽을 횡단하는 접합체의 능력은 적절한 모델을 사용하여 측정되고, 무변형 모 약물의 능력과 비교된다. 결과가 좋으면, 즉, 예를 들어, 횡단율이 상당히 감소되면, 그 다음, 접합체의 생물활성은 추가 평가된다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물은 모 약물에 대해 상당한 정도의 생물활성, 즉, 모 약물의 생물활성의 30% 초과, 또는 더욱 더 바람직하게는, 모 약물의 생물활성의 50% 초과 유지한다.

[0229] 상기 단계는 동일한 모노머 유형이지만 상이한 수의 서브유닛을 갖는 올리고머를 사용하여 1회 이상 반복되고, 결과는 비교된다.

[0230] 뇌혈관 장벽을 횡단하는 능력이 무접합 소분자 약물과 비교하여 감소되는 각각의 접합체에 대해, 이때 그의 경구 생체이용률이 평가된다. 이들 결과, 즉, 소분자 내의 주어진 위치 또는 장소에서 크기를 주어진 소분자로 변화시키는 올리고머의 접합체의 비교를 근거로, 생체막 횡단, 경구 생체이용률, 및 생물활성에서의 감소 사이의 최적 균형을 갖는 접합체를 제공하는데 가장 효과적인 올리고머의 크기를 결정할 수 있다. 작은 크기의 올리고머는 그와 같은 차단을 실행가능하게 하고, 당해 분야의 숙련가가 수득한 접합체의 특성을 효과적으로 재단할 수 있게 한다. 올리고머 크기의 점증적인 변화를 작게하고 실험 설계 접근법을 이용하여, 당해 분야의 숙련가는 생체막 횡단율, 생물활성, 및 경구 생체이용률에서의 감소의 호의적인 균형을 갖는 접합체를 효과적으로 확인할 수 있다. 일부 예에서, 본원에 기재된 올리고머의 결합은 약물의 경구 생체이용률을 실제적으로 증가시키는데 효과적이다.

[0231] 예를 들어, 일상적인 실험법을 사용하는 당해 분야의 숙련가는 먼저 상이한 중량 및 관능 그룹을 갖는 일련의 올리고머를 제조하고, 그 다음, 접합체를 환자에게 투여하고 주기적인 혈액 및/또는 소변 샘플링을 수행하여 필요한 청소율(clearance) 프로파일을 얻어서 경구 생체이용률을 개선하기 위해 가장 적합한 문자 크기 및 결합을 결정할 수 있다. 일련의 청소율 프로파일이 각각의 시험된 접합체에 대해 얻었다면, 적당한 접합체가 확인될 수 있다.

[0232] 동물 모델 (설치류 및 개)는 또한 경구 약물 수송을 연구하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 비생체내 방법은 설치류 외번(everted) 소화관 절제된 조직 및 Caco-2 세포 단층 조직-배양 모델을 포함한다. 이들 모델은 경구 약물 생체이용률을 예측하는데 유용하다.

[0233] 본 발명의 치환된 방향족 트리아진 잔기 또는 화합물 (예를 들어, 치환된 방향족 트리아진 잔기 및 수용성 비펩타이드 올리고머의 접합체)가 치환된 방향족 트리아진 잔기 치료제로서 활성을 가지는지를 측정하기 위해, 그와 같은 화합물을 시험할 수 있다. 관심 화합물은 약제 산업에서 일상적이고 본원에 기재된 이들 수용체를 발현시키는 다양한 세포주를 사용하여 수용체에 대한 실험실내 결합 연구를 사용하여 시험될 수 있다.

[0234] 본 발명의 화합물은 자체 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있고, 본 발명의 화합물에 대한 임의 참조는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로 의도된다. 사용된다면, 본원에 기재된 화합물의 염은 약리학적 및 약제학적 모두로 허용가능해야 하지만 비-약제학적으로 허용가능한 염은 유리 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위해 편리하게 사용될 수 있고, 본 발명의 범위로부터 배제되지 않는다. 그와 같은 약리학적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염은, 문헌에 상술된 표준 방법을 사용하여, 화합물과 유기 또는 무기 산과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 유용한 염의 예는 하기로부터 제조된 것들을 비제한

적으로 포함한다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리사이클릭산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 말론산, 석신산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산 등. 또한, 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 카복실산 그룹의 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘 염으로서 제조될 수 있다.

[0235] 본 발명은 또한, 약제학적 부형제와 조합하여 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약제학적 제제를 포함한다. 일반적으로, 화합물 자체는 고형 형태(예를 들어, 침전물)일 것이고, 이는 고형 또는 액형일 수 있는 적당한 약제학적 부형제와 조합될 수 있다.

[0236] 예시적인 부형제는 카보히드레이트, 무기 염, 항균제, 항산화제, 표면활성제, 벼퍼, 산, 염기, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 비제한적으로 포함한다.

[0237] 카보히드레이트, 예컨대 당, 유도화된 당, 예컨대 알디톨, 알돈산, 에스테르화된 당, 및/또는 당 폴리머는 부형제로서 존재할 수 있다. 특정 카보히드레이트 부형제는 예를 들어 하기를 포함한다: 모노사카라이드, 예컨대 푸룩토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글로코오스, D-만노오스, 소르보오스 등; 이당류, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 셀로비오스 등; 다당류, 예컨대 라파노오스, 멜레지오토스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등; 및 알디톨, 예컨대 만니톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨, 마이요이노시톨 등.

[0238] 부형제는 또한, 무기 염 또는 벼퍼, 예컨대 시트르산, 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 황산나트륨, 칼륨나트레이트, 나트륨 포스페이트 1염기, 나트륨 포스페이트 2염기, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0239] 제제는 또한, 미생물 성장을 예방 또는 지연시키기 위한 항균제를 포함할 수 있다. 본 발명에 적당한 항균제의 비제한적인 예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페닐수은 니트레이트, 티메르솔, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0240] 항산화제는 또한 제제 내에 존재할 수 있다. 항산화제는 산화를 방지하기 위해 사용되고, 이로써, 제제의 접합체 또는 다른 성분의 열화를 방지한다. 본 발명에서 사용하기 위한 적당한 항산화제는, 예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 바이설파이트, 나트륨 포름알데하이드 셀룰실레이트, 나트륨 메타바이설파이트, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0241] 표면활성제는 부형제로서 존재할 수 있다. 예시적인 표면활성제는 하기를 포함한다: 폴리소르베이트, 예컨대 "Tween 20" 및 "Tween 80", 및 플루로닉(pluronic), 예컨대 F68 및 F88 (이들 모두는 BASF(Mount Olive, NJ)로부터 이용가능); 소르비탄 에스테르; 지질, 예컨대 인지질, 예컨대 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 지방산 및 지방 에스테르; 스테로이드, 예컨대 콜레스테롤; 및 칼레이트제, 예컨대 EDTA, 아연 및 다른 그와 같은 적당한 양이온.

[0242] 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기는 제제 내에 부형제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 산의 비제한적인 예는 염산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산을 포함한다. 적당한 염기의 예는, 비제한적으로, 나트륨 하이드록사이드, 나트륨 아세테이트, 암모늄 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 암모늄 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 포스페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 포르메이트, 황산나트륨, 칼륨 설페이트, 칼륨 푸메레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염기를 포함한다.

[0243] 본 발명의 화합물의 양은 수많은 인자에 따라 변할 것이지만, 조성물이 단위 용량 용기에 보관될 때, 최적으로 치료적 유효 용량일 것이다. 치료적 유효 용량은, 어떤 양이 임상적으로 원하는 종점을 생기게 하는지를 결정하기 위해 화합물의 양을 증가시키는 반복 투여에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.

[0244] 조성물 중 임의의 개별적인 부형제의 양은 부형제의 활성 및 조성물의 특정 필요에 따라 변할 것이다. 임의의 개별적인 부형제의 최적량은 일상적인 실험법을 통해, 즉, 가변량의 부형제 (그 범위는 저(low) 내지 고(high) 임)를 함유하는 조성물을 제조하고, 안정성 및 다른 파라미터를 검사하고, 그 다음, 최적 성능이 유의한 역효과 없이 달성되는 범위를 측정하여 측정된다.

[0245] 일반적으로, 그러나, 부형제는 약 1% 내지 약 99% 중량%, 바람직하게는 약 5%-98% 중량%, 더 바람직하게는 약 15-95% 중량%의 부형제의 양으로 조성물 내에 존재할 것이다, 30% 중량% 미만의 농도가 가장 바람직하다.

[0246] 이를 상기 약제학적 부형제는, 약제학적 조성물에 관한 다른 부형제 및 일반적인 교시와 함께 하기에 기재되어

있다: "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), 및 Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

[0247] 약제학적 조성물은 임의의 수의 형태를 취할 수 있고, 본 발명은 이와 관련하여 제한되지 않는다. 예시적인 제제는 가장 바람직하게는, 경구 투여, 예컨대 정제, 캐플릿, 캡슐, 젤 캡(cap), 트로키(troche), 분산물, 서스펜션, 용액, 엘릭시르, 시럽, (마름모꼴) 알약, 경피 패치, 스프레이, 좌제, 및 분말에 적당한 형태이다.

[0248] 경구 복용 형태는 경구적으로 활성인 접합체에 대해 바람직하고, 정제, 캐플릿, 캡슐, 젤 캡, 서스펜션, 용액, 엘릭시르, 및 시럽을 포함하며, 또한, 임의로 캡슐화된 복수의 과립, 비드, 분말 또는 펠렛을 포함한다. 그와 같은 복용 형태는 약제학적 제형 분야에서 공지되고 적절한 도서에서 기재된 종래 방법을 사용하여 제조된다.

[0249] 정제 및 캐플릿은, 예를 들어 표준 정제 프로세싱 절차 및 장비를 사용하여 제조될 수 있다. 직접 압축 및 과립화 기술은, 본원에서 기재된 접합체를 함유하는 정제 또는 캐플릿을 제조할 때, 바람직하다. 접합체 외에, 정제 및 캐플릿(caplet)은 일반적으로, 불활성인 약제학적으로 허용가능한 담체 재료, 예컨대 결합제, 윤활제, 봉해제, 충전제, 안정제, 표면활성제, 착색제, 흐름제(flow agent) 등을 함유할 것이다. 결합제는 정제에의 점착 품질을 부여하기 위해 사용되고, 따라서, 정제가 있는 그래도 남아있다는 것을 보장한다. 적당한 결합제 재료는, 비제한적으로, 전분 (옥수수 전분 및 예비젤라틴화된 전분 포함), 젤라틴, 당 (수크로오스, 글로코오스, 텍스트로오스 및 락토오스 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 약스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 폴리머 (하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미세결정 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 등 포함), 및 비검 (Veegum)을 포함한다. 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하기 위해 사용되고, 이는 분말 흐름을 촉진하고, 압력이 완화될 때, 입자 캡핑 (즉, 입자 파괴)를 방지한다. 유용한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 및 스테아르산이다. 봉해제는 정제의 봉해를 촉진하기 위해 사용되고, 일반적으로 전분, 클레이, 셀룰로오스, 알긴, 검, 또는 가교결합 폴리머이다. 충전제는, 예를 들어, 재료, 예컨대 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 알루미나, 탈크, 카울린, 분말화 셀룰로오스, 및 미세결정 셀룰로오스뿐만 아니라 가용성 재료, 예컨대 만니톨, 우레아, 수크로오스, 락토오스, 텍스트로오스, 나트륨 클로라이드, 및 소르비톨을 포함한다. 안정제는 본 기술분야에서 공지된 바와 같이, 예로써, 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제 또는 지연하기 위해 사용된다.

[0250] 캡슐은 또한, 바람직한 경구 복용 형태이고, 이 경우에 접합체 함유 조성물은 액체 또는 젤 (예를 들어, 젤 캡의 경우에) 또는 고형물 (미립자, 예컨대 과립, 비드, 분말 또는 펠렛 포함)의 형태로 캡슐화될 수 있다. 적당한 캡슐은 경질 및 연질 캡슐을 포함하고, 일반적으로, 젤라틴, 전분, 또는 셀룰로오스 재료로 만들어진다. 2개 조각(Two-piece) 경질 젤라틴 캡슐은 바람직하게는, 예컨대 젤라틴 밴드 등으로 밀봉된다.

[0251] 비경구 제형 (분말 또는 케이크의 형태일 수 있는 동결건조물 또는 침전물로서) 실질적 건조 형태뿐만 아니라 액체인 주사용으로 제조된 제형의 형태일 수 있는 비경구 제형이 포함되고, 비경구 제형의 건조 형태를 재구성하는 단계를 필요로 한다. 주사 전에 고형 조성물을 재구성하는 적당한 희석제의 예는 주사용 정균수, 물 중 텍스트로오스 5%, 인산염 완충 염수, 링거액, 염수, 멸균수, 탈이온수, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0252] 일부 경우에, 비경구 투여용 조성물은 비수성 용액, 서스펜션, 또는 에멀젼의 형태를 취할 수 있고, 이들은 통상적으로 멸균된다. 비수성 용매 또는 운반체의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 옥수수 오일, 젤라틴, 및 주사가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트이다.

[0253] 본원에 기재된 비경구 제형은 또한, 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 에멀젼화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 제형은 멸균제의 혼입, 박테리아 보유 필터를 통한 여과, 조사, 또는 열에 의해 멸균이 부여된다.

[0254] 본 발명의 화합물은 또한, 종래 경피 패치 또는 다른 경피 전달제를 사용하여 피부를 통해 투여될 수 있고, 여기서, 상기 접합체는 피부에 고착될 약물 전달 장치로서 쓰이는 적층된 구조 내에 함유된다. 그와 같은 구조에서, 화합물은 층, 또는 상부 백킹 층의 아래에 있는 "저장기"에 함유된다. 적층 구조는 단일 저장기를 함유할 수 있고, 또는 다중 저장기를 함유할 수 있다.

[0255] 본 발명의 화합물은 또한, 직장 투여용 좌제로 제형될 수 있다. 좌제에 대해, 화합물은 (예를 들어, 실온에서는 고형인 채로 있지만 체온에서 연화, 용융 또는 용해되는 부형제)인 좌제 베이스 재료, 예컨대 코코아 버터(테오

브로마 오일), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린화된 젤라틴, 지방산, 및 이들의 조합과 혼합된다. 좌제는 예를 들어, 하기 단계 (제공된 순서일 필요는 없음)를 수행하여 제조될 수 있다: 좌제 베이스 재료를 용융시켜 용융물을 형성하는 단계; (좌제 베이스 재료의 용융 전 또는 후에) 화합물을 혼입시키는 단계; 상기 용융물을 몰드에 붓는 단계; 몰드를 냉각시켜서 (예를 들어, 실온 환경에서 용융물 함유 몰드를 위치시키는 단계) 좌제를 형성하는 단계; 및 상기 좌제를 몰드로부터 제거하는 단계.

[0256] 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 적당한 전달 운반체에 추가 혼입될 수 있다. 그와 같은 전달 운반체는 화합물의 제어 및/또는 연속 방출을 제공할 수 있고, 표적 부분으로서 또한 쓸 수 있다. 전달 운반체의 비제한적인 예는 보조제, 합성 보조제, 마이크로캡슐, 마이크로입자, 리포솜, 및 효모 세포벽 입자를 포함한다. 효모 세포벽은 단백질 성분, 글루칸, 또는 만난 총을 선택적으로 제거하기 위해 다양하게 처리될 수 있고, 전체 글루칸 입자 (WGP), 효모 베타-글루칸 만난 입자 (YGMP), 효모 글루칸 입자 (YGP), 로도토룰라(*Rhodotorula*) 효모 세포 입자 (YCP)라 한다. 효모 세포, 예컨대 *S. cerevisiae* 및 *Rhodotorula* 종이 바람직하고; 그러나, 임의의 효모 세포가 사용될 수 있다. 이들 효모 세포는 유체역학 용적에 상이한 특성을 나타내고, 또한, 그의 내용물을 방출할 수 있는 표적 기관이 상이하다. 이들 입자의 제조 방법 및 특징은 미국 특허 번호 5,741,495, 4,810,646, 4,992,540, 5,028,703, 5,607,677, 및 미국 특허 출원 공보 번호 2005/0281781 및 2008/0044438에 기재되어 있다.

[0257] 본 발명은 또한, 본 발명의 본원에 제공된 화합물을, 화합물에 의한 치료에 반응하는 상태를 앓고 있는 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 일반적으로 경구로, 치료적 유효량의 화합물 (바람직하게는 약제학적 제제의 일부로서 제공됨)을 투여하는 것을 포함한다. 다른 투여 방식은 또한, 예컨대 폐, 비강, 구강, 직장, 설하, 경피, 및 비경구가 고려된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 동맥내, 복강내, 심장내, 경막내, 및 근육내 주사뿐만 아니라 주입 주사를 포함한다.

[0258] 비경구 투여가 이용되는 경우에, 이전에 기재된 것보다 어느 정도 큰 올리고머를 이용하는 것을 필요로 할 수 있고, 그 분자량은 약 500 내지 30K 달톤 범위이다 (예를 들어, 약 500, 1000, 2000, 2500, 3000, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 30000 또는 심지어는 그 초과의 분자량).

[0259] 투여 방법은 본 발명의 특정 화합물의 투여 의해 매개 또는 예방될 수 있는 임의의 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 특정 화합물이 효과적으로 치료할 수 있는 상태를 인식하고 있다. 예시적인 상태는 경련방지 치료 및/또는 예방 및 통증을 필요로 하는 상태를 포함한다. 투여될 실제 용량은 대상체의 연령, 중량 및 일반적인 상태뿐만 아니라 치료될 상태의 중증도, 건강 관리 전문가의 판단, 치료될 컨쥬케이트에 따라 변할 것이다. 치료적 유효량은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있고/있거나 적절한 참조 도서 및 문헌에 기재되어 있다. 일반적으로, 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 0.01 mg/1일 내지 750 mg/1일의 용량, 및 더 바람직하게는 0.10 mg/1일 내지 500 mg/1일의 용량 범위일 것이다.

[0260] 본 발명의 임의의 화합물 (또한, 바람직하게는 약제학적 제제의 일부로서 제공됨)의 단위 복용량은 임상의의 판단, 환자의 필요 등에 따라 다양한 복용 스케줄로 투여될 수 있다. 특정 복용 스케줄은 당해 분야의 숙련가에 의해 공지될 것이고, 또는 일상적인 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 예시적인 복용 스케줄은, 비제한적으로, 1일 5회, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 1주 3회, 1주 2회, 1주 1회, 1개월 2회, 1개월 1회, 및 이들의 임의의 조합에 의한 투여를 포함한다. 일단 임상 종점에 이르면, 조성물의 복용은 멈춘다.

[0261] 모든 논문, 서적, 특허들, 특히 공보 및 본원에 언급된 다른 공보는 그 전체가 참고로 통합된다. 본 명세서의 교시와 참고로 통합된 기술 사이의 불일치가 있는 경우는 본 명세서의 교시 및 정의의 의미는 (특히 본 명세서에 부가된 특허청구범위에서 사용된 용어에 대해) 우세할 것이다. 예를 들어, 본 출원 및 참고로 통합된 공보가 동일한 용어를 다르게 의미하는 경우는, 용어의 정의는, 그 정의가 위치한 문헌의 교시 내에 유지될 것이다.

[0262] 실험

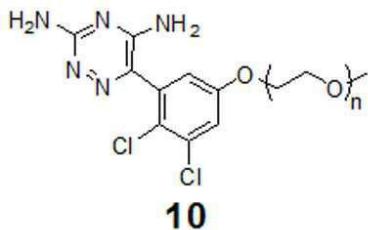
[0263] 본 발명은 어떤 바람직하고 특정된 구현예와 협력하여 기재되지만, 상기 설명뿐만 아니라 하기의 실시예는 본 발명의 범위를 설명하고 제한하지 않는 것으로 의도된다는 것이 이해된다. 본 발명의 범위 내의 다른 양태, 이점 및 변형은 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

[0264] 부가된 실시예에서 언급된 모든 비-PEG 화학 시약은 달리 언급하지 않으면 시판되고 있는 것이다. PEG-mers의 제조는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 No. 2005/0136031에서 기재되어 있다.

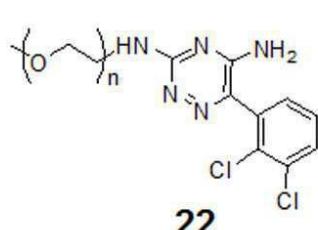
[0265] ^1H NMR (핵자기 공명) 데이터는 NMR 분광분석기에 의해 산출되었다.

[0266] 실시예 1 ~ 5의 개요

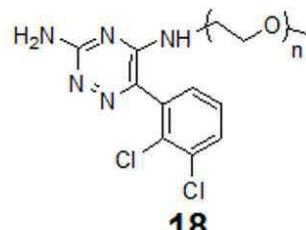
[0267] 본 발명의 예시적인 화합물 (10, 18, 22, 23 및 24, 여기서, n는 본 명세서 예를 들어, 2-11에서 정의된 바와 같다)는 실시예 1-5에 나타나 있는 일반적인 접근법에 따라 제조될 수 있다.



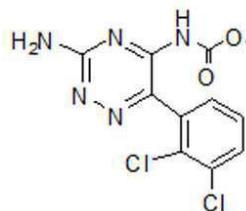
실시예 1



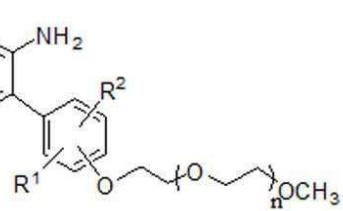
실시예 2



실시예 2 및 3



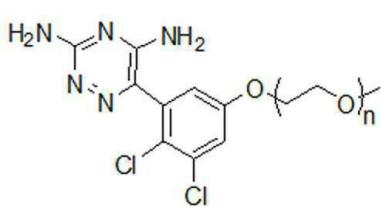
실시예 4



실시예 5

[0268] 실시예 1

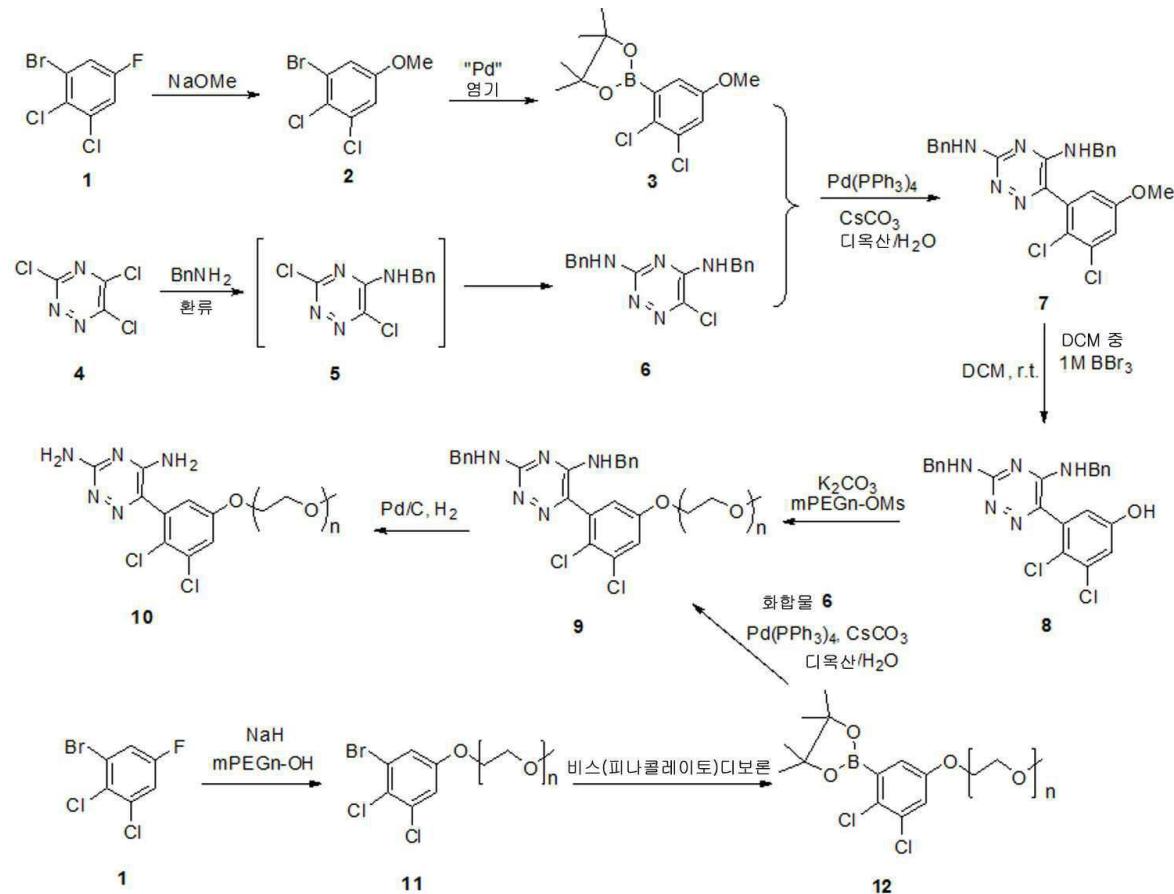
[0269] mPEGn-0-라모트리진 (화합물 10)의 합성



[0271]

[0272]

도식적으로, mPEGn-O-라모트리진 (화합물 10)를 제조하는 접근법은 이하에 제공된다.

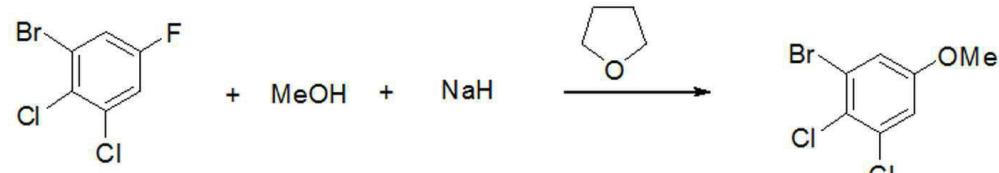


[0273]

기술적으로, 접근법은 단계적으로 하기와 같이 단계적으로 수행될 수 있다.

[0274]

1-브로모-2,3-디클로로-5-메톡시벤젠 (화합물 2)의 합성

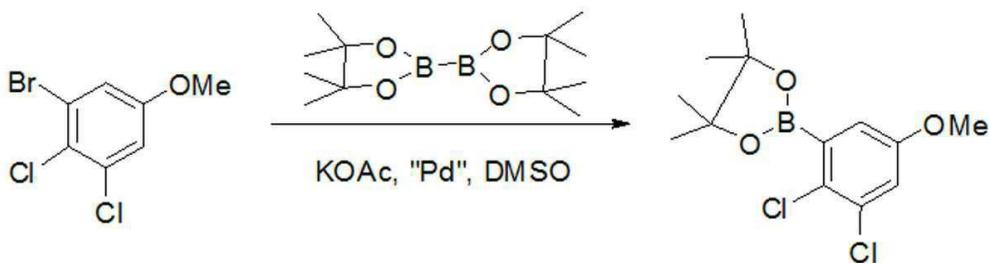


[0275]

1-브로모-2,3-디클로로-5-플루오로벤젠 (5.1453 g, 21.10 mmol)을 THF (25 mL)에서 실온에서 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 그 다음, 5.1 g의 나트륨 하이드라이드 (60%, 128 mmol)을 첨가하고, 2.0 mL의 메탄올을 서서히 첨가했다. 추가 THF (5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 그 다음, 75°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 일부 수성 포화 NH₄Cl 용액과 함께 얼음에 붓고, EtOAc (3×100 mL)로 추출했다. 유기 용액을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조했다. 잔여물을 용매로서 헥산을 사용하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (4.6727 g)을 백색 고형물로서 87% 수율로 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.109 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.988 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 3.786 (s, 3 H). 생성물을 또한, THF 중 1-브로모-2,3-디클로로-5-플루오로벤젠 및 나트륨 메톡사이드로부터 합성했다. 최종 생성물을 헥산으로부터 재결정화로 정제했다.

[0278]

2-(2,3-디클로로-5-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-2-디옥사보릴란 (화합물 3)의 합성

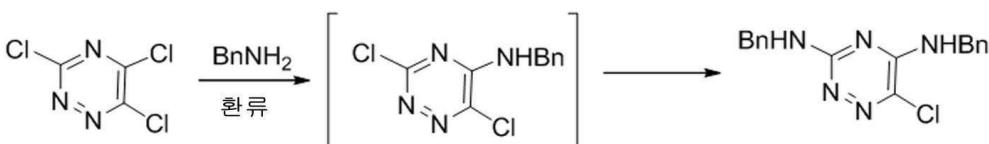


[0279]

[0280]

무수 DMSO (100 mL) 중 1-브로모-2,3-디클로로-5-메톡시벤젠 (9.3601 g, 36.6 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (13.3339 g, 52.0 mmol), 칼륨 아세테이트 (10.7268 g, 109 mmol) 및 1,1'-[비스(비스페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (1.32 g, 1.804 mmol)의 혼합물을 95°C에서 5.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3×200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 포화 NaCl 용액 (3×150 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔여물을 EtOAc/헥산을 사용하여 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 9.6970 g의 생성물을 88% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.092 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.050 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.794 (s, 3 H), 1.368 (s, 9 H).

[0281]

3,5-*N,N*-디벤질아미노-6-클로로-1,2,4-트리아진 (화합물 6)의 합성

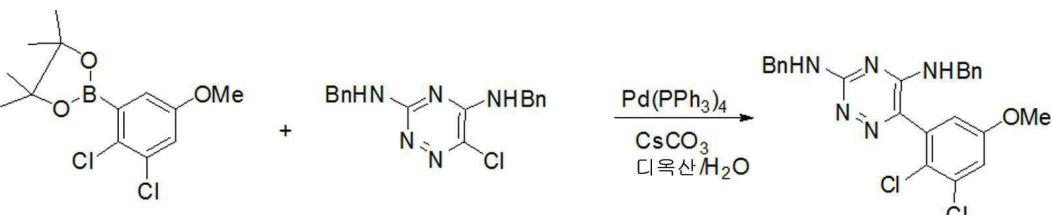
[0282]

[0283]

3,5,6-트리클로로-1,2,4-트리아진 (10.0967 g, 53.16 mmol)을 디옥산 (250 mL)에서 실온에서 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 벤질아민 (27 mL, 246 mmol)을 첨가하고, 백색 서스펜션에 관찰되었다. 수득한 혼합물을 115°C에서 5.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 백색 고형물을 제거했다. 수득한 백색 고형물을 EtOAc로 세정했다. 용액을 농축하여 17.6979 g의 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 EtOAc로 재결정화하여 16.3413 g의 담황색 고형물을 최종 생성물로서 94% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.377-7.279 (m, 10 H), 5.840 (s, 1 H, NH), 5.620 (br, 1H, NH), 4.620 (d, J = 5.5 Hz, 4 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ 151.01, 140.09, 138.56, 128.24, 128.11, 127.41, 127.16, 126.85, 126.52, 43.97, 43.04. LC-MS: 326.10 (MH^+ / z).

[0284]

N,N-디벤질-5-메톡시-라모트리진 (화합물 7)의 합성



[0285]

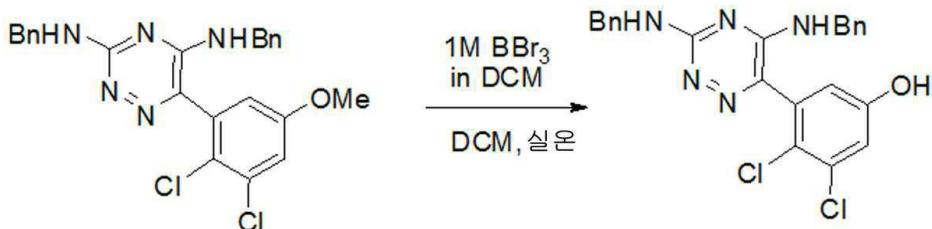
[0286]

디옥산/물 (180 mL/30 mL) 중 보론산 에스테르 (14.1461 g, 46.69 mmol), 3,5-디벤질아미노-6-클로로-1,2,4-트리아진 (13.3252 g, 40.90 mmol), 세슘 카보네이트 (20.3912 g, 62.0 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.6929 g, 2.33 mmol)의 혼합물을 85°C에서 19시간 동안 가열했다. 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔여물을 물과 혼합하고, DCM (약 600 mL)로 추출했다. 이 시점에서, 일부 침전물이 혼합물 내에 남아있고; 따라서 혼합물을 여과했다. 고형물을 소량의 아세톤 및 에테르로 세정했다. 고형물을 고진공 하에서 건조하여 제1 무리의 생성물 (8.9986 g)을 얻었다. 모액을 분별 칼때기로 끓였다. 유기 용액을 분리하고, 물로 세정하고, 농축하여 DCM의 60%를 제거했다. 일부 침전이 관찰되었다. 혼합물을 히건(heat gun)을 사용하여 따뜻하게 하고, 그 다음, 냉각시켰다. 고형물을 수집하여 제2 무리의 생성물 (5.185 g)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.368-7.229 (m, 10 H), 7.102 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.912 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.500 (br, 1 H, NH), 4.959

(br, 1 H, NH), 4.660-4.548 (m, 4 H), 3.795 (s, 3 H, OMe). LC-MS: 466.1 (MH^+ /z).

[0287]

N,N-디벤질-5-하이드록시-라모트리진 (화합물 8)의 합성



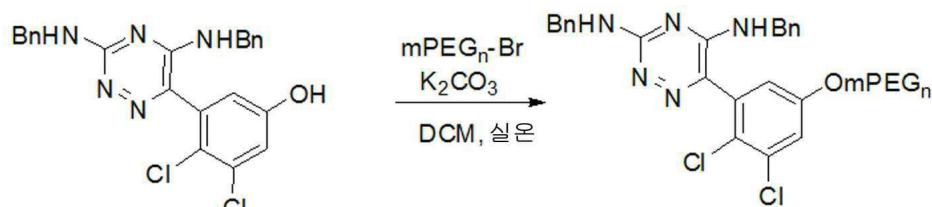
[0288]

[0289]

N,N-디벤질-5-메톡시 라모트리진 (0.5479 g, 1.175 mmol)을 DCM (40 mL)와 혼합하여 백색 서스펜션을 얻었다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 그 다음, DCM (1.0 M 용액) (1.75 mL, 1.75 mmol) 중 봉소 트리브로마이드를 첨가하여 맑은 담황색 용액을 얻었다. 수득한 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반했다. DCM 용액 (2.0 mL, 2.0 mmol) 중 추가 양의 BBr_3 을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반했다. 메탄올을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 반응물을 농축했다. 수득한 잔여물을 DCM에서 용해시키고, 5% 수성 $NaHCO_3$ 을 첨가했다. 백색 서스펜션을 얻었다. 백색 서스펜션을 함유하는 하부 층을 분리하고, 상부 층을 DCM (2×15 mL)로 추출했다. 조합된 유기 용액을 포화 NH_4Cl 로 세정하고, 농축하고, 백색 잔여물을 고진공 하에서 밤새 건조시켰다. 잔여물은 무기 염을 함유하는 것으로 보였고, 추후에 EtOAc에서 용해되었고, 물로 세정되었다. 층들의 분리는 아주 어려웠고, 이 시점에서 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 0.5322 g의 조 생성물을 얻었다. TLC에 기초하여, 생성물은 여전히 불순물을 함유하고 있지만, 물질은 추가 정제없이 다음 단계에서 수행되었다. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.309-7.234 (m, 10 H), 7.096 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.987 (s, 1 H), 5.767 (br, 1 H, NH), 5.294 (s, 1 H, NH), 4.700-4.505 (m, 4 H). LC-MS: 450.1 (MH^+ /z).

[0290]

N,N'-디벤질-mPEGn-O-라모트리진 (화합물 9)의 합성



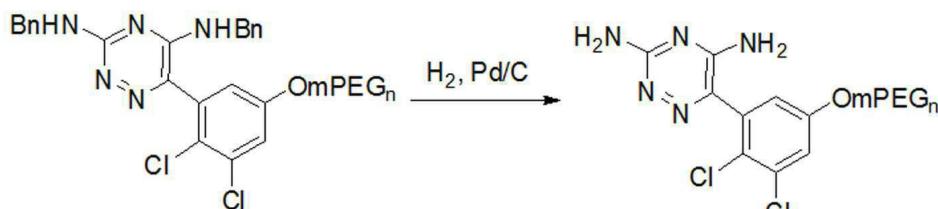
[0291]

[0292]

디클로로메탄 중 칼륨 카보네이트 (16.83 mmol)의 존재에서 N,N-디벤질-5-하이드록시-라모트리진 8 (3.05 mmol) 및 mPEGn-Br (3.65 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한다. 혼합물은 실온으로 냉각시키고, 그 다음 여과하고, 아세톤 및 DCM으로 세정한다. 용액을 농축한다. 잔여물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물 (화합물 9)를 얻는다.

[0293]

mPEGn-O-라모트리진 (화합물 10)의 합성



[0294]

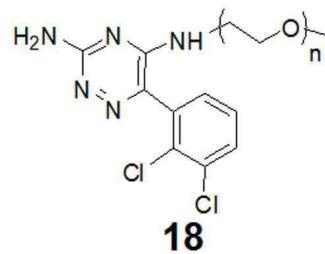
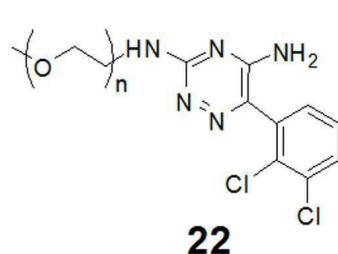
[0295]

EtOAc (10 mL) 중 N,N'-디벤질-mPEGn-O-라모트리진 (0.74 mmol)의 용액에는 Pd/C (10%)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 (30 psi) 하에서 4.0시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 셀라이트 상에서 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세정한다. 감압 하에서 용매를 제거하여 상응하는 방향족 아민 (화합물 10)을 얻는다.

[0296]

실시예 2

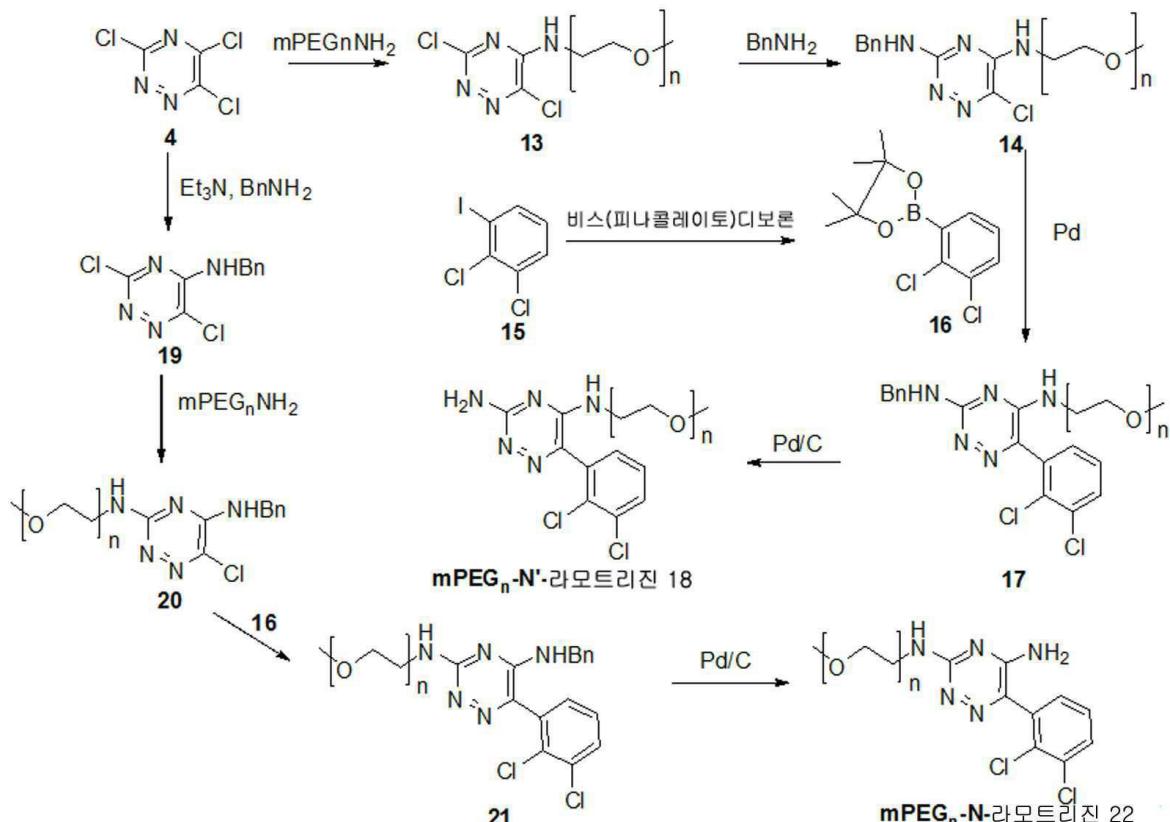
[0297]

mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 22) 및 mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 18)의 합성

[0298]

[0299]

도식적으로, mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 22) 및 mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 18) 각각을 제조하기 위한 접근법은 이하에 제공된다.



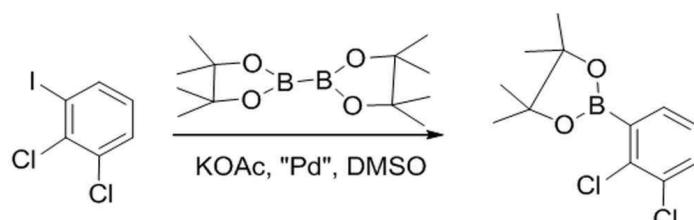
[0300]

[0301]

기술적으로, mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 22)을 제조하기 위한 접근법은 단계적으로 하기와 같이 수행될 수 있다.

[0302]

2-(2,3-디클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3-2-디옥사보롤란 (화합물 16)의 합성



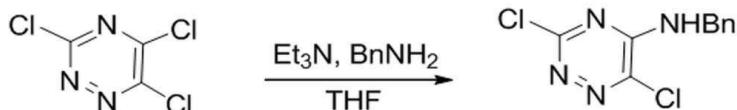
[0303]

[0304]

무수 DMSO (88 mL) 중 1,2-디클로로-3-아이오도벤젠 (7.9229 g, 28.50 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (12.8674 g, 50.20 mmol), 칼륨 아세테이트 (8.0214 g, 82 mmol) 및 1,1'-[비스(비스페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (1.010 g, 1.38 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안, 85°C에서 (오일 배쓰 온도) 4.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3×150 mL)로 추출했다. 조합

된 유기 용액을 포화 NaCl (3×100 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 수득한 잔여물을 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5.7869 g의 원하는 생성물을 백색 고형물로서 74.5% 수율로 얻었다. 1 H-NMR (CDCl₃): δ 7.557 (dd, J = 7.0–8.0 Hz 및 1.5 Hz, 1 H), 7.050 (dd, J = 7.5–8.0 Hz 및 1.5 Hz, 1 H), 7.172 (d, J = 7.5–8.0 Hz, 1 H), 1.368 (s, 9 H).

[0305] 5-N-벤질아미노-3,6-디클로로-1,2,4-트리아진 (화합물 19)의 합성

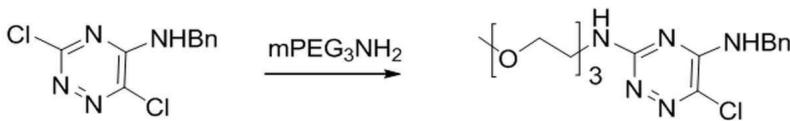


[0306]

[0307] 3,5,6-트리클로로-1,2,4-트리아진 (11.6191 g, 61.2 mmol)을 THF (150 mL)에서 실온에서 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 트리에틸아민 (13.0 mL, 93 mmol)을 첨가했다. 용액을 약 -10°C (얼음/NaCl)로 냉각시키고, 벤질아민 (6.6166 g, 61.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 이온도에서 교반시키고, 그 다음, 30분 동안 0°C에서 교반했다. 혼합물을 여과하여 고형물을 제거하고, 이를 EtOAc로 세정했다. 조합된 용액을 농축 건조했다. 수득한 갈색 고형물을 진공 하에서 건조시켰다. 조생성물 (17.2841 g)을 EtOH로부터 재결정화하여 13.8653 g의 분홍색 침상 고형물을 생성물로서 얻었다. 수율은 89%였다. 1 H-NMR (CDCl₃): δ 7.416–7.351 (m, 5 H), 6.151 (s, 1 H, NH), 4.724 (d, J = 5.5 Hz, 2 H). 13 C-NMR (CDCl₃), 161.79, 152.38, 142.83, 135.79, 129.06, 128.41, 128.32, 45.37. LC-MS: 255.1 (MH⁺/z). 참조: Nyffenegger, C.; Fournet, G.; Joseph, B. *Tetrahedron Letters*, 48, 5069–5072, 2007.

[0308]

5-N-벤질아미노-3-N-mPEG₃-6-클로로-1,2,4-트리아진 (화합물 20)의 합성

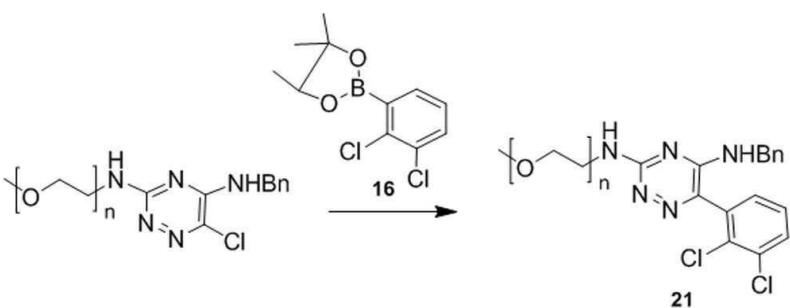


[0309]

[0310] 5-벤질아미노-3,5-디클로로-1,2,4-트리아진 (641 mg, 2.51 mmol)을 디옥산 (15 mL)에서 실온에서 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.7 mL, 5.02 mmol)을 첨가하고, 그 다음, mPEG₃-NH₂ (581.7 mg, 3.56 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 85°C에서 23시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 백색 고형물을 제거하고, 고형물을 EtOAc로 세정했다. 조합된 유기 용액을 농축하고, 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (0.960 g)을 얻었다. 1 H-NMR (CDCl₃): δ 7.395–7.317 (m, 5 H), 5.765 (s, 1 H, NH), 5.550 (br, 1 H), 3.668–3.555 (m, 12 H), 3.383 (s, 3 H, OMe). LC-MS: 382.2 (MH⁺/z).

[0311]

5-N-벤질아미노-3-mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 21)의 합성



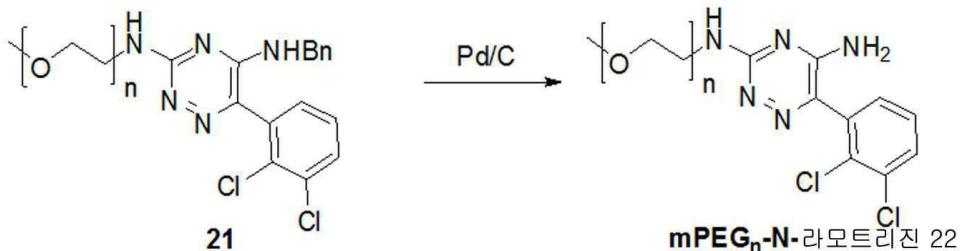
[0312]

[0313] 디옥산/물 (180 mL/30 mL) 중 보론산 에스테르 (46.69 mmol), 5-N-벤질아미노-3-N-mPEG_n-6-클로로-1,2,4-트리아진 (40.90 mmol), 세슘 카보네이트 (62.0 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.33 mmol)의 혼합물을 85°C에서 19시간 동안 가열한다. 혼합물을 감압 하에서 농축 건조한다. 잔여물을 물과 혼합하고, DCM (약 600 mL)로 추출한다. 이 시점에서 일부 침전물이 혼합물 내에 남아 있을 수 있고; 따라서 혼합물은 여과될 수 있다. 고형물을 소량의 아세톤 및 에테르로 세정한다. 그 다음, 고형물을 고진공 하에서 건조하여 제1 무리의 생성물

을 얻었다. 모액을 분별 깔때기로 끓긴다. 유기 용액을 분리하고, 물로 세정하고, 농축하여 DCM의 60%를 제거한다. 일부 침전이 관찰될 수 있다. 혼합물은 헛건(heat gun)을 사용하여 따뜻하게 될 수 있고, 그 다음, 냉각시켰다. 고형물을 수집하여 제2 무리의 생성물을 얻는다.

[0314]

mPEG_n-N-라모트리진 (화합물 22)의 합성



[0315]

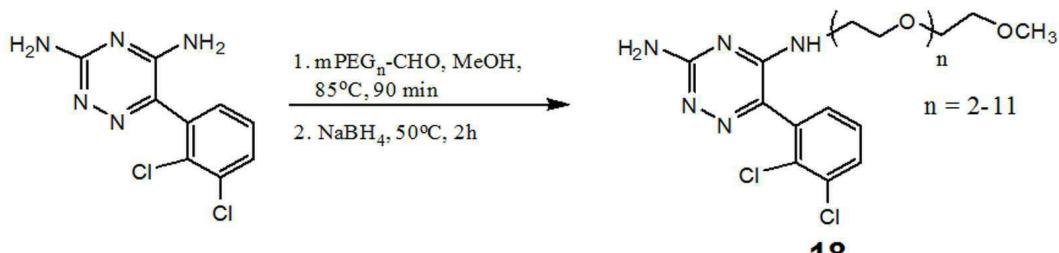
[0316]

EtOAc (10 mL) 중 화합물 **21** (0.74 mmol)의 용액에 Pd/C (10%)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 (30 psi) 하에서 4.0시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 셀라이트 상에서 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세정한다. 감압 하에서 용매를 제거하여 상응하는 방향족 아민 (화합물 **22**)을 얻는다.

[0317]

실시예 3

[0318] $\text{mPEG}_n\text{-N-라모트리진}$ (화합물 18)의 합성을 위한 일반적인 절차



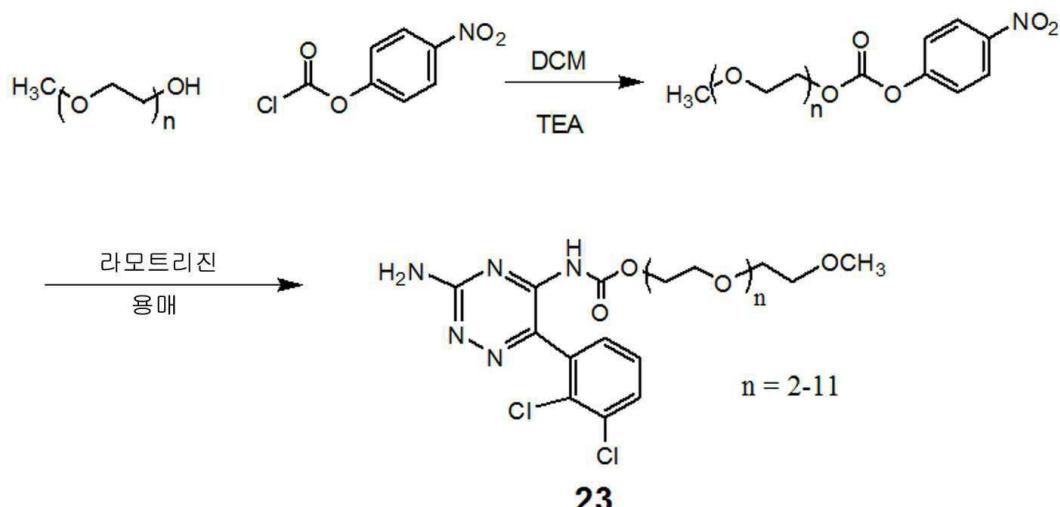
[0319]

[0320]

CH₃OH (10 mL) 중 (보호된 트리아진 고리의 3-위치에서 -NH₂ 그룹을 갖는) 라모트리진 (98 mg, 0.20 mmol), 및 mPEG_n-CHO (n = 3, 5 또는 7) (0.30 mmol)의 용액을 85°C에서 공비 조건 하에서 90분 동안 교반한다 (4.0 mL의 CH₃OH는 제거된다). 이 기간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드 (20 eq.)을 부분씩 첨가한다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음, 반응을 중탄산나트륨으로 켄칭한다. 150 mL의 DCM를 첨가했다. 용액을 H₂O (3×150 mL)로 세정한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그 다음, 감압 하에서 농축한다. 잔여물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0321]

실시예 4

[0322] $\text{mPEG}_n\text{-OCN-라모트리진}$ (화합물 23)의 합성을 위한 일반적인 절차

[0323]

[0324]

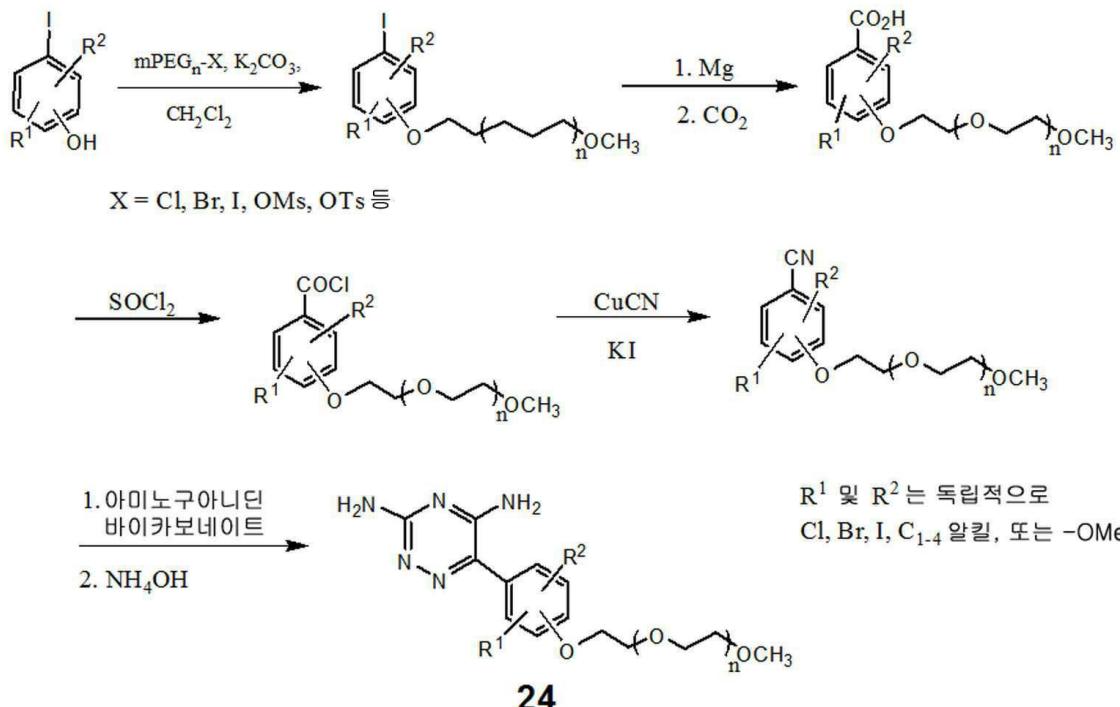
PEG_n-OH 카보네이트 활성화: 50-mL 플라스크에서, $\text{mPEG}_n\text{-OH}$ (~2 mmol)를 새로 증류된 DCM (3 mL)에서 용해시킨다. 4-나트로페닐클로로포르메이트를 첨가하고, 균일 용액을 얻은 후, TEA (1.5 당량)를 첨가했다. 반응을 수육에서 실온에서 유지하고, 반응을, 완료될 때까지 분석적 HPLC로 모니터한다. 반응을 암모늄 클로라이드로 켄칭하고 DCM (20 mL×3)로 추출한다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 생성물 혼합물을 얻는다. 잔여물을, 고진공 하에서 30분 동안 추가 정제없이 건조한 후 하기 반응에 사용한다.

[0325]

PEG_n-OCN-라모트리진: 상기 카보네이트 전구체를 아세토니트릴 (8 mL) 및 물 (8 mL)에서 혼탁시킨다. (보호된 트리아진 고리의 3-위치에서 -NH_2 그룹을 갖는) 라모트리진 (1 당량), 및 Na_2CO_3 (2 당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 유지한다. 완료 후, 반응을 암모늄 클로라이드 (50 mL)로 켄칭하고, 염기성 용액을, 10%의 HOAc 을 사용하여 pH = 6-7로 중화한다. 그 다음, 수득한 용액을, DCM (20 mL×3)로 추출하고, 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축한다. 잔여물을, 바이오타지(Biotage) 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제한다.

[0326]

실시예 5

[0327] m PEG_n-O-라모트리진 (화합물 24)의 합성을 위한 일반적인 절차

[0328]