



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0004413  
(43) 공개일자 2011년01월13일

- (51) Int. Cl.  
C07C 243/34 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)  
A61K 31/17 (2006.01) A61P 1/12 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7024636  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2010년11월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/039566  
(87) 국제공개번호 WO 2009/146144  
국제공개일자 2009년12월03일
- (30) 우선권주장  
61/042,651 2008년04월04일 미국(US)
- (71) 출원인  
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아  
미합중국 캘리포니아 94607-5200 오클랜드 프랭클린 스트리트 1111
- (72) 발명자  
버크맨 앨런 에스.  
미국 캘리포니아주 94127 샌 프란시스코 샌 파블로 애비뉴 139  
소나웨인 니틴 디.  
미국 캘리포니아주 94132 샌 프란시스코 23번 애비뉴 3040
- (74) 대리인  
손영태

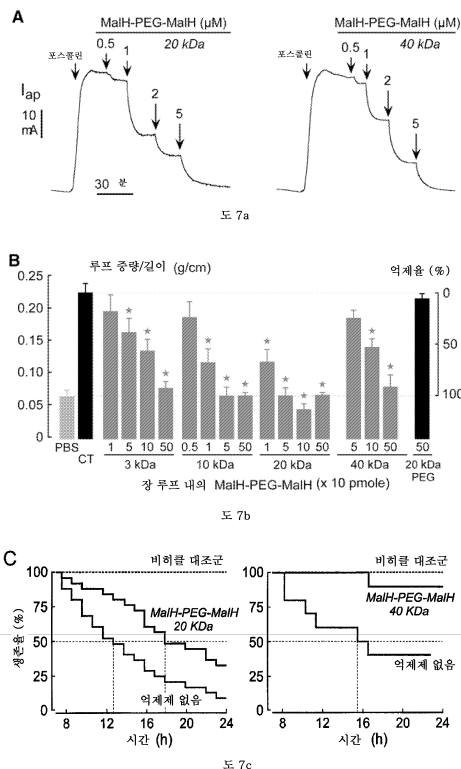
전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 낭포성 섬유증 막형단 전도 조절자를 억제하기 위한 2가 하이브리드 화합물 접합체

(57) 요약

낭포성 섬유증 막형단 전도 조절자(CFTR)의 이온 수송 활성을 억제하는 2가 하이브리드-폴리에틸렌 글리콜 접합체가 본원에서 제공된다. 본원에서 기술된 접합체는 비정상적으로 증가된 CFTR 활성과 관련된 질환, 장애, 및 질환, 장애 및 상태의 후유증, 예를 들어, 분비성 설사를 치료하는데 유용하다.

대표도

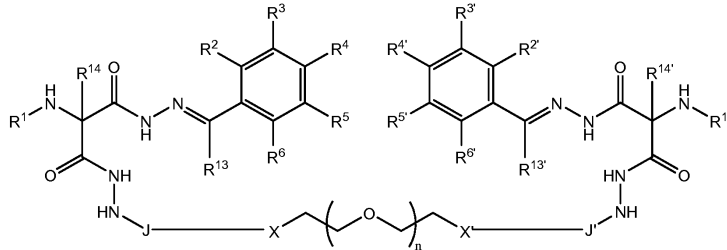


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

$R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , 및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ , 아릴 및 헥테로아릴이고;

$R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{14'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기(linker moiety)이고;

J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기(spacer moiety)이고;

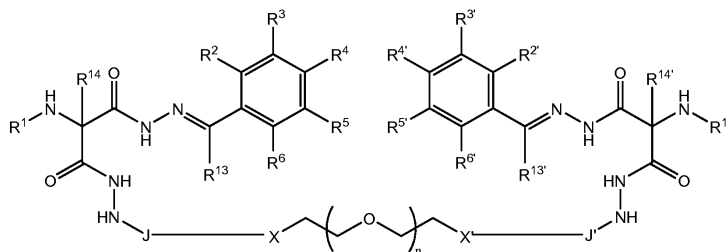
A는 중합체 하위단위(subunit)이고;

n은 0 내지 2,500의 정수이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, A가  $-CH_2-O-CH_2-$ 이고, 상기 화합물이 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체:

[화학식 Ia]



상기 화학식 Ia에서,

$R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

$R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , 및  $R^{6'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,

C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헤테로아릴이고;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;

n은 0 내지 2,500의 정수이다.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, -SO<sub>3</sub>H, 아릴, 아릴옥시 및 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐인 화합물.

### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알킬, 및 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 모노-할로페닐; 디-할로페닐; 모노-알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐인 화합물.

### 청구항 6

제5항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)나프탈레닐; 디-(할로)나프탈레닐; 트리-(할로)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)나프탈레닐; 디-(하이드록시)나프탈레닐; 트리-(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알콕시)나프탈레닐; 디-(알콕시)나프탈레닐; 트리-(알콕시)나프탈레닐; 모노-(아릴옥시)나프탈레닐; 디-(아릴옥시)나프탈레닐; 모노-(알킬)나프탈레닐; 디-(알킬)나프탈레닐; 트리-(알킬)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설폰산; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설폰산; 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐인 화합물.

### 청구항 7

제4항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)페닐; 디-(할로) 페닐; 트리-(할로) 페닐; 2-할로페닐; 4-할로페닐; 2-4-할로페닐; 모노-(하이드록시) 페닐; 디-(하이드록시) 페닐; 트리-(하이드록시) 페닐; 모노-(알콕시) 페닐; 디-(알콕시) 페닐; 트리-(알콕시) 페닐; 모노-(아릴옥시) 페닐; 디-(아릴옥시) 페닐; 모노-(알킬) 페닐; 디-(알킬) 페닐; 트리-(알킬) 페닐; 모노-(하이드록시)-페닐-설폰산; 모노-(하이드록시)-페닐-디설폰산; 모노(할로)-모노(하이드록시) 페닐; 디(할로)-모노(하이드록시) 페닐; 모노(할로)-디(하이드록시) 페닐; 디(할로)-디(하이드록시) 페닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐인 화합물.

### 청구항 8

제5항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐; 4-클로로페닐; 2-4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐인 화합물.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시인 화합물.

**청구항 10**

제9항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 가  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시, 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시, 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 11**

제9항에 있어서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시, 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시, 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시, 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 12**

제10항 또는 제11항에 있어서, 할로가 브로민인 화합물.

**청구항 13**

제10항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 이 동일하거나 상이하고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 이  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 14**

제11항에 있어서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 15**

제10항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 동일하거나 상이하고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 16**

제11항에 있어서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 17**

제13항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 할로가 브로모인 화합물.

**청구항 18**

제9항에 있어서,

- (a)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 할로이고,  $R^4$  및  $R^6$ 이 각각 하이드록시이거나;
- (b)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 할로이고,  $R^4$ 가 하이드록실이거나;
- (c)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$  및  $R^6$ 이 각각 하이드록실이거나;
- (d)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$ 가 하이드록시이고,  $R^6$ 이 수소인 화합물.

**청구항 19**

제9항 또는 제18항에 있어서,

- (a)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^{4'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (b)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^{4'}$ 가 하이드록실이거나;
- (c)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^{4'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (d)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^{4'}$ 가 하이드록시이고,  $R^{6'}$ 가 수소인 화합물.

**청구항 20**

제9항에 있어서,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록시인 화합물.

**청구항 21**

제18항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 각각 수소인 화합물.

**청구항 22**

제9항에 있어서,

- (a)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^4$  및  $R^{4'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (b)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (c)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$  및  $R^{4'}$ 가 각각 하이드록시이고,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 수소인 화합물.

**청구항 23**

제22항에 있어서,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 각각 수소인 화합물.

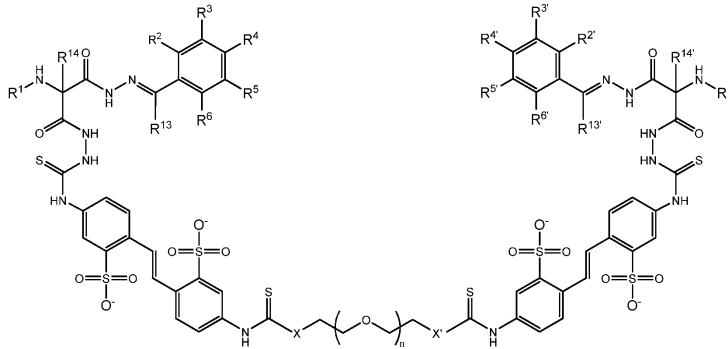
**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, X 및 X'가 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-인 화합물.

**청구항 25**

제2항에 있어서, 스페이서 J 및 스페이서 J'가 각각 4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설포산(DIDS)이고, 상기 화합물이 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체.

[화학식 Ib]



상기 화학식 Ib에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헥테로아릴이고;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

n은 0 내지 2,500의 정수이다.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 화합물이 나트륨 염인 화합물.

**청구항 27**

제25항에 있어서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물.

**청구항 28**

제25항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가, 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, -SO<sub>3</sub>H, 아릴, 아릴옥시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐; 모노-할로페닐; 디-할로페닐; 모노-알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐인 화합물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, -2-4-디클로로페닐 또는 4-메틸페닐인 화합물.

**청구항 30**

제28항에 있어서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)나프탈레닐; 디-(할로)나프탈레닐; 트리-(할로)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)나프탈레닐; 디-(하이드록시)나프탈레닐; 트리-(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알콕시)나프탈레닐; 디-(알콕시)나프탈레닐; 트리-(알콕시)나프탈레닐; 모노-(아릴옥시)나프탈레닐; 디-(아릴옥시)나프탈레닐; 모노-(알킬)나프탈레닐; 디-(알킬)나프탈레닐; 트리-(알킬)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산; 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐인 화합물.

**청구항 31**

제28항에 있어서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)페닐; 디-(할로)페닐; 트리-(할로)페닐; 모노-(하이드록시)페닐; 디-(하이드록시)페닐; 트리-(하이드록시)페닐; 모노(알콕시)페닐; 디-(알콕시)페닐; 트리-(알콕시)페닐; 모노-(아릴옥시)페닐; 디-(아릴옥시)페닐; 모노-(알킬)페닐; 디-(알킬)페닐; 트리-(알킬)페닐; 모노-(하이드록시)-페닐-설포산; 모노-(하이드록시)-페닐-디설포산; 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐; 디(할로)-모노(하이드록시)페닐; 모노(할로)-디(하이드록시)페닐; 디(할로)-디(하이드록시)페닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐인 화합물.

**청구항 32**

제25항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^2, R^{2'}, R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$  및  $R^{6'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시인 화합물.

**청구항 33**

제32항에 있어서,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 각각 동일하거나 상이하고,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 34**

제32항에 있어서,  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 35**

제33항에 있어서,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 동일하거나 상이하고,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디(알콕시)로; 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 36**

제34항에 있어서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디-(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시)로; 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 37**

제33항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 동일하거나 상이하고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 38**

제34항에 있어서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 39**

제32항 내지 제38항 중의 어느 한 항에 있어서, 할로가 브로모인 화합물.

**청구항 40**

제32항에 있어서,

- (a)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 할로이고,  $R^4$  및  $R^6$ 이 각각 하이드록실이거나;
- (b)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 할로이고,  $R^4$ 가 하이드록실이거나;
- (c)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$  및  $R^6$ 이 각각 하이드록실이거나;
- (d)  $R^3$  및  $R^5$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$ 가 하이드록시이고,  $R^6$ 이 수소인 화합물.

**청구항 41**

제32항 또는 제40항에 있어서,

- (a)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^{4'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록시이거나;
- (b)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^{4'}$ 가 하이드록실이거나;
- (c)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^{4'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (d)  $R^{3'}$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^{4'}$ 가 하이드록시이고,  $R^{6'}$ 가 수소인 화합물.

**청구항 42**

제32항에 있어서,

- (a)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (b)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 할로이고,  $R^4$  및  $R^{4'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (c)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 하이드록실이거나;
- (d)  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^5$  및  $R^{5'}$ 가 각각 브로모이고,  $R^4$  및  $R^{4'}$ 가 각각 하이드록시이고,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 가 각각 수소인 화합물.

**청구항 43**

제40항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 각각 수소인 화합물.

**청구항 44**

제25항 내지 제43항 중의 어느 한 항에 있어서, X 및 X'가 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-인 화합물.

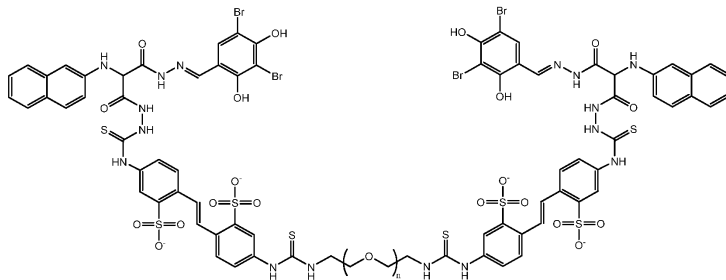
**청구항 45**

제44항에 있어서, X 및 X'가 각각 -NH-인 화합물.

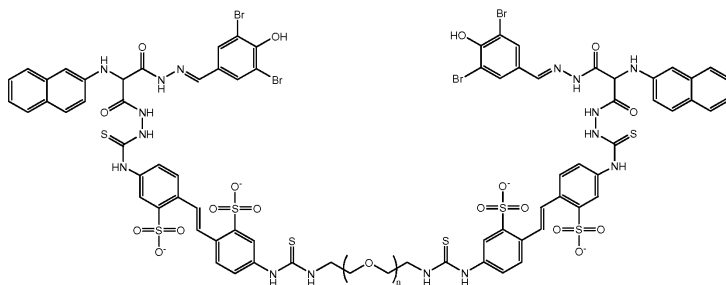
**청구항 46**

제25항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ic, Id, Ie 또는 If 중의 하나의 구조를 갖는 화합물.

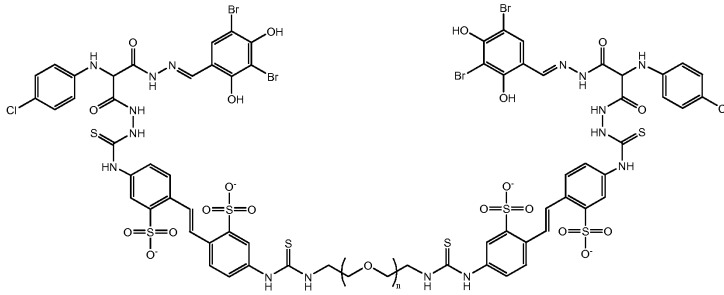
[화학식 Ic]



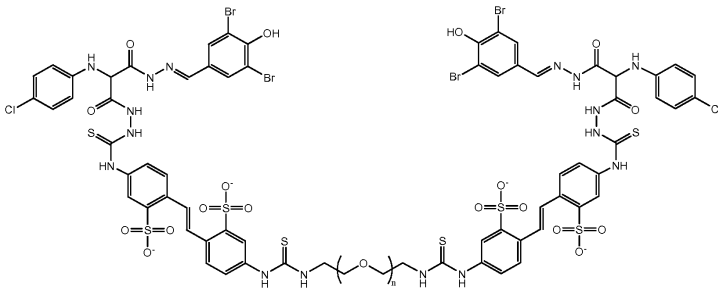
[화학식 Id]



[화학식 Ie]



[화학식 If]



청구항 47

제46항에 있어서, 상기 화합물이 나트륨 염인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중의 어느 한 항에 있어서, n이 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100 또는 1 내지 1000의 정수인 화합물.

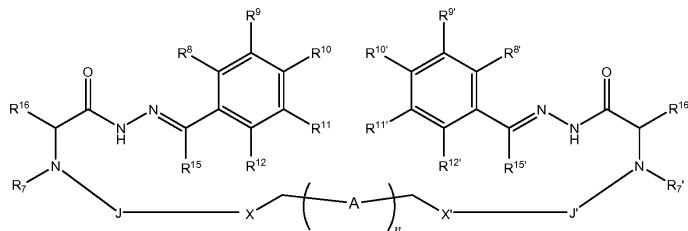
청구항 49

제1항 내지 제47항 중의 어느 한 항에 있어서, n이 50 내지 1000, 200 내지 300, 450 내지 550 또는 900 내지 1000의 정수인 화합물.

청구항 50

화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체.

[화학식 II]



상기 화학식 II에서,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헤테로아릴이고;

$R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;

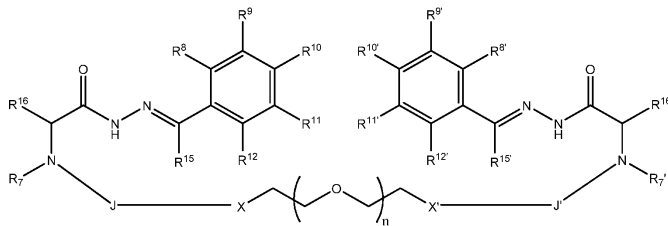
A는 중합체 하위단위이고;

n은 0 내지 2,500의 정수이다.

**청구항 51**

제50항에 있어서, A가  $-CH_2-O-CH_2-$ 이고, 상기 화합물이 화학식 IIa의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체.

[화학식 IIa]



상기 화학식 IIa에서,

$R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

$R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{11'}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ , 아릴 및 헤테로아릴이고;

$R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

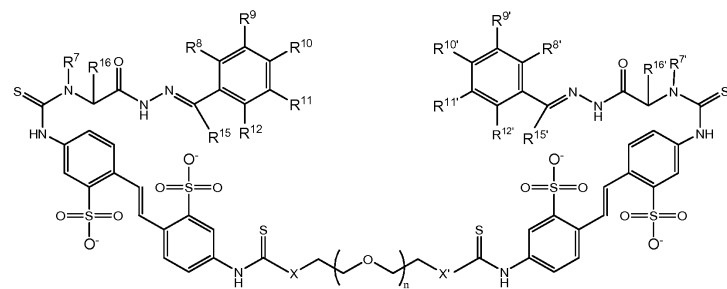
J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;

n은 0 내지 2,500의 정수이다.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 스페이서 J 및 스페이서 J'가 각각 4,4'-다이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설폰산(DIDS)이고, 상기 화합물이 화학식 IIb의 구조를 갖는 화합물.

[화학식 IIb]



**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물.

**청구항 54**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환되지 않은 페닐, 또는 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시,  $-SO_3H$ , 아릴, 아릴옥시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 55**

제54항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)페닐; 디-(할로)페닐; 트리-(할로)페닐; 모노-(하이드록시)페닐; 디-(하이드록시)페닐; 트리-(하이드록시)페닐; 모노-(알콕시)페닐; 디-(알콕시)페닐; 트리-(알콕시)페닐; 모노-(아릴옥시)페닐; 디-(아릴옥시)페닐; 모노-(알킬)페닐; 디-(알킬)페닐; 트리-(알킬)페닐; 모노-(하이드록시)-페닐-설펜산; 모노-(하이드록시)-페닐-디설펜산; 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐; 디(할로)-모노(하이드록시)페닐; 모노(할로)-디(하이드록시)페닐; 디(할로)-디(하이드록시)페닐; 모노(알킬)-모노(알콕시)-페닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐인 화합물.

**청구항 56**

제31항 또는 제55항에 있어서, 할로가 클로로인 화합물.

**청구항 57**

제54항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가, 메틸 또는 클로로로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 58**

제50항 내지 제52항 중의 한 항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가, 할로, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐인 화합물.

**청구항 59**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가, 할로, 하이드록시,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알킬, 아릴, 아릴옥시 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 2-나프탈레닐 또는 1-나프탈레닐인 화합물.

**청구항 60**

제59항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)나프탈레닐; 디-(할로)나프탈레닐; 트리-(할로)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)나프탈레닐; 디-(하이드록시)나프탈레닐; 트리-(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알콕시)나프탈레닐; 디-(알콕시)나프탈레닐; 트리-(알콕시)나프탈레닐; 모노-(아릴옥시)나프탈레닐; 디-(아릴옥시)나프탈레닐; 모노-(알킬)나프탈레닐; 디-(알킬)나프탈레닐; 트리-(알킬)나프탈레닐; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설펜산; 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설펜산; 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노(알콕시)-나프탈레닐; 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐인 화합물.

**청구항 61**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐인 화합물.

**청구항 62**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐 또는 1-나프탈레닐인 화합물.

**청구항 63**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시인 화합물.

**청구항 64**

제63항에 있어서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 65**

제63항에 있어서,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로로; 하나 또는 두 개의 카복시로; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시로; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 66**

제64항에 있어서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 67**

제65항에 있어서,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)로; 모노-(할로)-트리-(하이드록시)로; 디(할로)-모노-(하이드록시)로; 디(할로)-디-(하이드록시)로; 디(할로)-트리-(하이드록시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시)로; 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시)로; 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 68**

제64항에 있어서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각 동일하거나 상이하고,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$

및 R<sup>12</sup>가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 69**

제65항에 있어서, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 동일하거나 상이하고, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 70**

제63항 내지 제69항 중의 어느 한 항에 있어서, 할로가 브로모인 화합물.

**청구항 71**

제63항에 있어서,

- (a) R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>이 각각 할로이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>12</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (b) R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>이 각각 할로이고, R<sup>10</sup>이 하이드록실이거나;
- (c) R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>이 각각 브로모이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>12</sup>가 각각 하이드록시이거나;
- (d) R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>이 각각 브로모이고, R<sup>10</sup>이 하이드록시이고, R<sup>12</sup>가 수소인 화합물.

**청구항 72**

제63항 또는 제71항에 있어서,

- (a) R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 할로이고, R<sup>10'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (b) R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 할로이고, R<sup>10'</sup>가 하이드록실이거나;
- (c) R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 브로모이고, R<sup>10'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (d) R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 브로모이고, R<sup>10'</sup>가 하이드록시이고, R<sup>12'</sup>가 수소인 화합물.

**청구항 73**

제63항에 있어서,

- (a) R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 할로이고, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (b) R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 할로이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>10'</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (c) R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 브로모이고, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 하이드록실이거나;
- (d) R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>가 각각 브로모이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>10'</sup>가 각각 하이드록시이고, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 수소인 화합물.

**청구항 74**

제71항 내지 제73항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>가 각각 수소인 화합물.

**청구항 75**

제50항 내지 제74항 중의 어느 한 항에 있어서, X 및 X'가 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-인 화합물.

**청구항 76**

제75항에 있어서, X 및 X'가 각각 -NH-인 화합물.

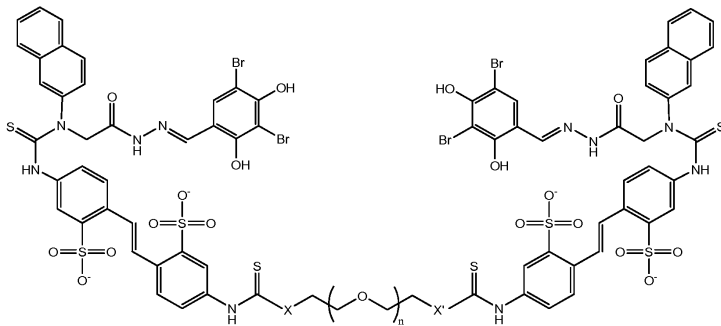
**청구항 77**

제52항에 있어서, 상기 화합물이 나트륨 염인 화합물.

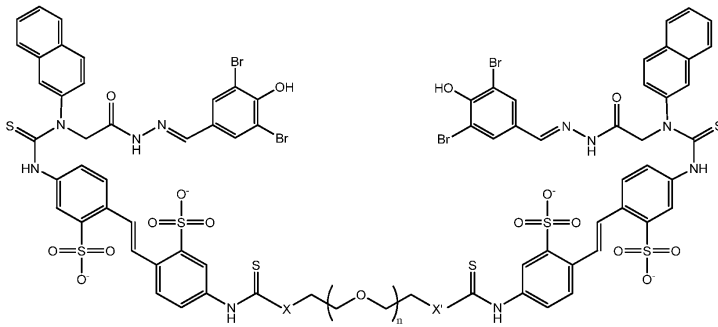
**청구항 78**

제50항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIc, IIId, IIe 또는 IIf의 구조 중의 하나를 갖는 화합물.

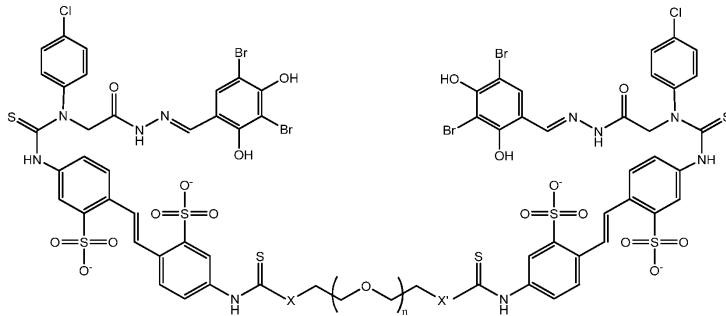
[화학식 IIc]



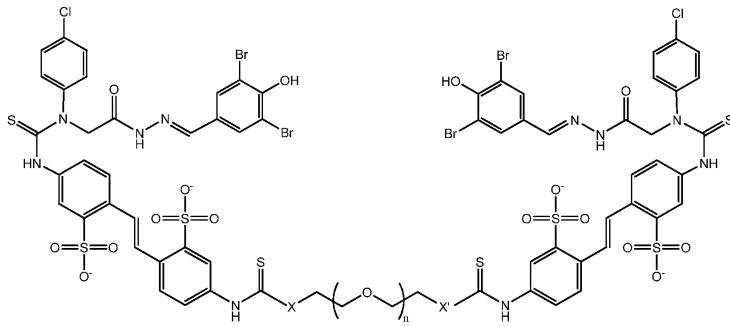
[화학식 IIId]



[화학식 IIe]



[화학식 IIf]



상기 화학식 IIc, IIId, IIe 및 IIf에서,

X 및 X'는 각각 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-이다.

**청구항 79**

제78항에 있어서, X 및 X'가 각각 -NH-인 화합물.

**청구항 80**

제78항에 있어서, 상기 화합물이 나트륨 염인 화합물.

**청구항 81**

제50항 내지 제80항 중의 어느 한 항에 있어서, n이 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 1000 또는 50 내지 1000의 정수인 화합물.

**청구항 82**

제81항에 있어서, n이 200 내지 300, 450 내지 550 또는 900 내지 1000의 정수인 화합물.

**청구항 83**

제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물.

**청구항 84**

제83항에 따르는 조성물을 대상에게 투여함을 포함하여, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)에 의한 이온 수송이 억제되는, CFTR에 의해 비정상적으로 증가된 이온 수송과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 비정상적으로 증가된 장액 분비인 방법.

**청구항 86**

제84항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 분비성 설사인 방법.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 상기 분비성 설사가 장내 병원체에 의해 유발되는 방법.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 상기 장내 병원체가 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 에셰리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 로타바이러스(*rotavirus*), 지아디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 및 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*)인 방법.

**청구항 89**

제86항에 있어서, 상기 분비성 설사가 장독소에 의해 유발되는 방법.

**청구항 90**

제89항에 있어서, 상기 장독소가 콜레라 독소, 이.콜라이 독소, 살모넬라 독소, 캄필로박터 독소 또는 시겔라 독소인 방법.

**청구항 91**

제86항에 있어서, 상기 분비성 설사가 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군(IBS), AIDS, 화학 요법 또는 장병원성 감염의 후유증인 방법.

**청구항 92**

제84항에 있어서, 상기 대상이 사람 또는 비-사람 동물인 방법.

**청구항 93**

(a) 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)를 포함하는 세포 및 (b) 제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을, CFTR과 화합물이 상호작용하기에 충분한 조건하 및 충분한 시간 동안 접촉시켜, CFTR에 의한 이온 수송을 억제함을 포함하는, CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법.

**청구항 94**

약제학적으로 허용되는 부형제 및 제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 대상에게 투여함을 포함하여, 분비성 설사를 치료하는 방법.

**청구항 95**

제94항에 있어서, 상기 대상이 사람 또는 비-사람 동물인 방법.

**청구항 96**

비정상적으로 증가된 장액 분비 또는 분비성 설사를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제82항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

**명세서**

**기술분야**

- [0001] 정부 이익의 설명
- [0002] 본 발명은 국립 보건 연구소가 수여한 증서 DK72517, HL73854, EB00415, EY13574, DK35124 및 DK43840하에 정부 보조로 수행되었다.
- [0003] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0004] 본원은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된, 2008년 4월 4일자로 출원된 미국 임시출원 제61/042,651호의 이익을 주장한다.
- [0005] 기술분야
- [0006] 비정상적 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절 단백질(CFTR)과 관련된 질환 및 장애, 예를 들어, 증가된 장액 분비, 분비성 설사 및 다낭성 신장 질환의 치료를 위한 치료제가 요구된다. 강력한 CFTR 활성 억제제이고, 상기 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있는 소분자 접합체가 본원에서 기술된다.

**배경 기술**

- [0007] 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절 단백질(CFTR)은 포유동물 기도, 장, 췌장 및 고환의 상피 세포에서 발견된

cAMP-활성화 클로라이드( $\text{Cl}^-$ ) 채널이다. CFTR은 cAMP-매개된  $\text{Cl}^-$  분비의 원인인 클로라이드-채널이다. 호르몬, 예를 들어,  $\beta$ -아드레날린 작용제 또는 독소, 예를 들어, 콜레라 독소는 cAMP의 증가, cAMP-의존성 단백질 키나제의 활성화, 및 CFTR  $\text{Cl}^-$  채널의 포스포릴화를 유도하고, 이는 채널을 개방시키는 원인이다. 세포에서  $\text{Ca}^{2+}$ 의 증가는 또한 상이한 정점 막 채널(apical membrane channel)을 활성화시킬 수 있다. 단백질 키나제 C에 의한 포스포릴화는 또한 정점 막에서  $\text{Cl}^-$  채널을 개방시키거나 차단시킬 수 있다. CFTR은 주로 상피 세포에 위치하여 정점 막을 관통하는  $\text{Cl}^-$  이온의 이동 경로 및 경상피 염 및 물 수송 속도를 조절하는 키포인트를 제공한다.

[0008] CFTR 클로라이드 채널 기능은 낭포성 섬유증(CF)을 포함하는 광범위한 범위의 질환 및 일부 형태의 남성 불임 및 다낭성 신장 질환 및 분비성 설사와 관련된다. 다낭성 섬유증은 CFTR에서의 돌연변이에 의해 유도되는 치명적인 유전 질환이다(참조: Quinton, *Physiol. Rev.* 79:S3-S22 (1999); Boucher, *Eur. Respir. J.* 23: 146-58 (2004)). CF를 앓고 있는 사람 환자 및 CF를 갖는 마우스 모델에서의 관찰은 장 및 췌장 유체 수송에서 뿐만 아니라 남성 수정 능력에서 CFTR의 기능적 중요성을 나타낸다(참조: Grubb et al., *Physiol Rev.* 79:S193-S214 (1999); Wong, P.Y., *Mol Hum. Reprod.* 4: 107-110 (1997)). CFTR은 장의 장세포 및 다낭성 신장 질환의 낭종 상피에서 발현된다(참조: O'Sullivan et al., *Am. J. Kidney Dis.* 32:976-983 (1998); Sullivan et al., *Physiol. Rev.* 78: 1165-91 (1998); Strong et al., *J. Clin. Invest.* 93:347-54 (1994); Mall et al., *Gastroenterology* 126:32-41 (2004); Hanaoka et al., *Am. J. Physiol.* 270:C389-C399 (1996); Kunzelmann et al., *Physiol. Rev.* 82:245-289 (2002); Davidow et al., *Kidney Int.* 50:208-18 (1996); Li et al., *Kidney Int.* 66: 1926-38 (2004); Al-Awqati, *J. Clin. Invest.* 110: 1599-1601 (2002); Thiagarajah et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 3:594-99 (2003)).

[0009] 고친화도 CFTR 억제제는 분비성 설사의 치료에서 임상적 용도를 갖는다. 세포 배양 및 동물 모델은 장독소 매개된 분비성 설사에서 장 클로라이드 분비가 주로 CFTR을 통해 일어난다는 것을 나타낸다(참조: Clarke et al., *Science* 257: 1125-28 (1992); Gabriel et al., *Science* 266: 107- 109 (1994); Kunzelmann and Mall, *Physiol. Rev.* 82:245-89 (2002); Field, M. *J. Clin. Invest.* 111 :931-43 (2003); 및 Thiagarajah et al., *Gastroenterology* 126:511-519 (2003)).

[0010] 소아 설사 질환은 세계적인 보건 관심사이고, 해마다 소아들에게 약 40억건이 발생하여 2백만 이상의 사망을 유도한다. 여행자 설사는 매년 약 6백만명을 감염시킨다. 항생제가 설사를 치료하기 위해 통상적으로 사용되지만, 항생제는 많은 병원균을 치료하는데 비효과적이고, 이들 약물의 사용은 기타 병원균에서 항생제 내성 발생의 원인이 된다.

[0011] 유체 손실의 경구 대체법이 설사를 치료하기 위해 또한 통상적으로 사용되지만, 주로 완화적이다. 장액 분비의 감소를 지시하는 치료('항분비성 치료')가 현존하는 치료법의 제한을 극복하기 위한 효능을 갖는다.

[0012] 몇몇 CFTR 억제제가 개발되었지만, 다수가 약한 효능을 나타내고, CFTR 특이성이 부족하다. 경구 저혈당 제제 글리벤텔라미드는 기타  $\text{Cl}^-$  및 양이온 채널에 영향을 미치는 높은  $\mu\text{mol}$  농도(참조: Edwards & Weston, 1993; Rabe et al., *Br. J. Pharmacol.* 110: 1280-81 (1995); Schultz et al., *Physiol. Rev.* 79:S109-S144 (1999))에서 개방 채널 차단 메커니즘에 의해 세포내 측면으로부터 CFTR  $\text{Cl}^-$  전도성을 억제한다(참조: Sheppard & Robinson, *J. Physiol.* 503:333-346 (1997); Zhou et al., *J. Gen. Physiol.* 120:647-62 (2002)). 디페닐아민-2-카복실레이트(DPC), 5- 니트로-2(3-페닐프로필-아미노)벤조에이트(NPPB), 및 플루벤암산을 포함하는 기타 비선택적 음이온 수송 억제제는 또한 세포내 위치에서 세공을 폐색함으로써 CFTR을 억제한다(참조: Dawson et al, *Physiol. Rev.*, 79:S47-S75 (1999); McCarty, *J. Exp. Biol.* 203: 1947-62 (2000)).

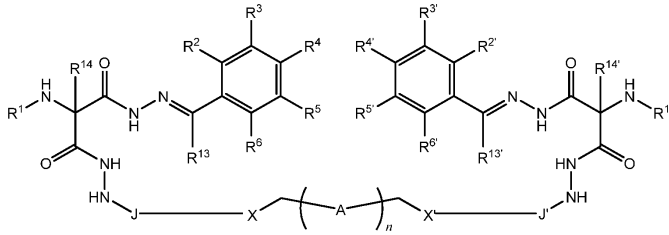
[0013] CFTR 억제제, 특히 안전하고, 비흡수성이고, 매우 강력하며, 경제적이고 화학적으로 안정한 CFTR 억제제가 요구된다.

### 발명의 내용

[0014] 간략히 설명하면, 비정상적으로 증가된 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널 활성화와 관련된 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 2가 하이드라이드 화합물-폴리에틸렌 글리콜(PEG) 접합체가 본원에서 제공된다. 특정 양태에서, 2개의 말론산 하이드라이드 화합물이 중합체 잔기에 접합된다. 기타 양태에서, 2개의 글리신 하이드라이드 화합물이 중합체 잔기에 접합된다. 본원에서 제공된 양태는 낭포성 섬유증 막횡단 전도

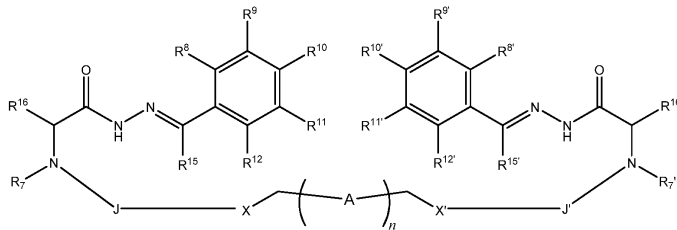
조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제제로서 유용하고 다음 화학식 I 또는 II 중의 하나를 갖는 2가 중합체 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 포함한다.

[0015] [화학식 I]



[0016]

[0017] [화학식 II]



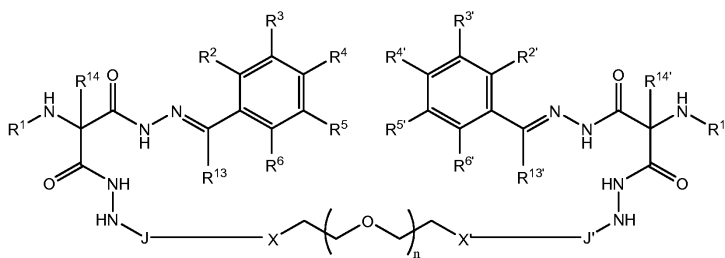
[0018]

[0019] 상기 화학식 I 및 II에서,

[0020] X, X', J, J', n, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 본원에서 정의된 바와 같다.

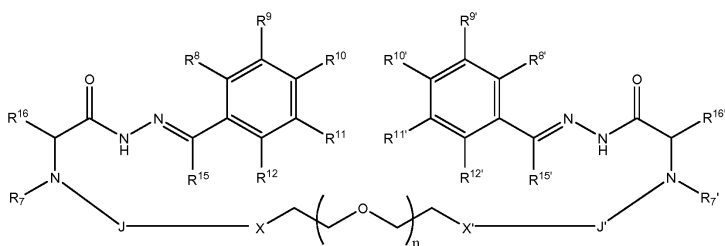
[0021] 특정 양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이고, 2개의 말론산 하이드라이드 화합물은 PEG 잔기(즉, A는 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-이다)에 접합된다. 기타 양태에서, 2개의 글리신 하이드라이드 화합물은 PEG 잔기(즉, A는 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-이다)에 접합된다. 본원에서 제공된 양태는 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제제로서 유용하고 다음 화학식 Ia 또는 IIa 중의 하나를 갖는 2가 PEG 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 포함한다.

[0022] [화학식 Ia]



[0023]

[0024] [화학식 IIa]



[0025]

[0026] 상기 화학식 Ia 및 IIa에서,

- [0027] X, X', J, J', n, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 본원에서 정의된 바와 같다. 본원에서 보다 상세히 기술된 바와 같은 화학식 및 하위화학식 Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, 및 IIC 내지 IIF의 하위구조물 및 2가 하이드라지드 PEG 접합체 화합물도 또한 본원에서 제공된다.
- [0028] 화학식 I 및 II의 2가 중합체 접합체 화합물의 제조방법 및 화학식 Ia 및 IIa(및 이의 하위구조물)의 2가 PEG 접합체 화합물의 제조방법, 이들의 약제학적 제제 및 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널을 억제하는 방법, 및 비정상적으로 증가된 CFTR 활성과 관련된 질환, 장애 및 상태를 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 및 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라지드 중합체 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 또 다른 양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 및 상기 및 본원에서 더욱 상세히 기술된 화학식 Ia 또는 IIa의 구조 또는 하위구조 또는 화학식 Ib, Ic 내지 Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, IIC 내지 IIF의 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0030] 하나의 양태에서, 대상에게 상기 및 본원에서 기술된 (약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물을 포함하는) 조성물을 투여함을 포함하여, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)에 의한 비정상적으로 증가된 이온 수송과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 대상에게 상기 및 본원에서 기술된 (약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 Ia 또는 IIa의 구조 또는 화학식 Ib, Ic 내지 Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, IIC 내지 IIF의 하위구조, 및 기타 특정 하위구조 또는 상기 및 본원에서 상세히 기술된 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을 포함하는) 조성물을 투여함을 포함하여, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)에 의한 비정상적으로 증가된 이온 수송과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되고, 이때 CFTR에 의한 이온 수송은 억제된다. 특별한 양태에서, 질환 또는 장애는 비정상적으로 증가된 장액 분비이다. 또 다른 특별한 양태에서, 질환 또는 장애는 분비성 설사이다. 특정 양태에서, 분비성 설사는 장내 병원체에 의해 유도된다. 특별한 양태에서, 장내 병원체는 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 에셰리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 로타바이러스(*rotavirus*), 지아디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 및 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*)이다. 또 다른 특정 양태에서, 분비성 설사는 장독소에 의해 유도된다. 특별한 양태에서, 장독소는 콜레라 독소, 이.콜라이 독소, 살모넬라 독소, 캄필로박터 독소 또는 시겔라 독소이다. 특별한 양태에서, 분비성 설사는 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군(IBS), AIDS, 화학요법, 또는 장병원성 감염의 후유증이다. 특별한 양태에서, 대상은 사람 또는 비-사람 동물이다.
- [0031] 또 다른 양태에서, (a) 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)를 포함하는 세포 및 (b) 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물을 접촉시킴을 포함하는, CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법이 본원에서 제공된다. 또 하나의 양태에서, (a) 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)를 포함하는 세포 및 (b) 화학식 Ia 또는 IIa의 구조 또는 화학식 Ib, Ic 내지 Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, 및 IIC 내지 IIF의 하위구조, 및 본원에서 기술된 특정 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을, CFTR과 화합물을 상호작용시키기에 충분한 조건하 및 충분한 시간 동안 접촉시켜 CFTR에 의한 이온 수송을 억제함을 포함하는, CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0032] 대상에게 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물을 투여함을 포함하는, 분비성 설사의 치료 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 대상에게 약제학적으로 허용되는 부형제 및 화학식 Ia 또는 IIa의 구조 또는 화학식 Ib, Ic 내지 Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, IIC 내지 IIF의 하위구조, 및 본원에서 기술된 기타 특정 구조를 갖는 하나 이상의 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을 투여함을 포함하는, 분비성 설사의 치료 방법이 제공된다. 특별한 양태에서, 대상은 사람 또는 비-사람 동물이다.
- [0033] 비정상적으로 증가된 장액 분비 또는 분비성 설사를 포함하는 비정상적으로 증가된 CFTR 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 화학식 Ia 또는 IIa의 구조 또는 화학식 Ib, Ic 내지 Ij, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, IIC 내지 IIF의 하위구조, 및 본원에서 기술된 기타 특정 구조를 갖는 하

나 이상의 2가 하이dra리드-PEG 접합체 화합물을 포함하는 2가 하이dra리드-중합체 접합체 화합물 중의 하나의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0034] 본원 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "및" 및 "the"는 문맥이 명백하게 다르게 기술하지 않은 한, 복수 참조 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물" 또는 "접합체"에 대한 참조는 이러한 화합물 또는 접합체의 복수를 각각 포함한다. 유사하게, "하나의 세포" 또는 "세포"의 참조는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 하나 이상의 세포 및 이의 등가물(예: 복수의 세포) 등을 포함한다. 수치 또는 수치 범위를 언급할 경우, 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험적 변이성 내(또는 통계적 실험적 오차 내)의 근사치이고, 따라서 수치 또는 수치 범위는 기술된 수치 또는 수치 범위의 1 내지 15% 내에서 가변적일 수 있다. 용어 "포함하는" (및 관련 용어, 예를 들어, "포함한다" 및 "포함한다" 또는 "갖는" 또는 "포함하는")은 기타 특정 양태에서, 예를 들어, 본원에서 기술된 물질, 조성물, 방법 또는 공정 등의 조성의 양태가 상기한 특징으로 "이루어질 수 있다" 또는 "본질적으로 이루어질 수 있다"는 것을 배제하고자 하지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

[0035] 도 1은 분자량 40kD의 비스아미노 PEG 및 108kDa의 비스아미노 PEG의 예시적 합성을 도시한다. 왼쪽에서 오른쪽으로: TsCl, TEA, DCM; Na<sub>3</sub>, DMF, 40°C; PPh<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O

도 2A 내지 2C는 1가 Ma1H-PEG 및 2가 Ma1H-PEG-Ma1H 접합체의 NMR 및 질량 스펙트럼을 도시한다. 도 2A는 각각 PEG 및 Ma1H 잔기의 지방족 및 방향족 양성자에 상응하는 피크를 나타내는 Ma1H-PEG20kDa-Ma1H(Ma1H-PEG-Ma1H, 20kDa)의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 도시한다. 도 2B는 1가 접합체, Ma1H-PEG750Da-OMe(Ma1H-PEG, 0.75kDa) 및 Ma1H-PEG2kDa-OMe(Ma1H-PEG, 2kDa)의 음이온 전자분무 이온화(ESI) 질량 스펙트럼을 도시한다. 도 2C는 다분산도와 함께 [M]<sup>3+</sup> 및 [M]<sup>4+</sup> 이온의 피크를 나타내는 2가 접합체, Ma1H-PEG3kDa-Ma1H(Ma1H-PEG-Ma1H, 3kDa)의 음이온 ESI 질량 스펙트럼을 도시한다.

도 3A 내지 3C는 Ma1H-PEG 및 Ma1H-PEG-Ma1H 접합체에 의한 CFTR 억제를 도시한다. 도 3A는 Ma1H-PEG20kDa-Ma1H(Ma1H-PEG-Ma1H, 20kDa)(좌측) 및 Ma1H-PEG20kDa-OMe(Ma1H-PEG, 20kDa)(우측)에 의한 CFTR 억제에 대한 원래 형광 분석 데이터를 도시한다. CFTR는 사람 CFTR 및 황색 형광 단백질 YFP-H148Q/I152L을 공동발현시키는 안정하게 형질감염된 FRT 세포 중의 다수의 작용제(포스콜린, IBMX 및 아피게닌)로 최대로 자극되었다. 요오다이드 첨가에 따르는 형광 감소는 CFTR 할라이드 전도성을 나타낸다. 도 3B는 형광 분석으로부터 측정된 지시된 1가 및 2가 접합체에 대한 농도-억제 데이터를 도시한다(오차 막대는 표준 오차(S.E.)를 나타내고, n은 3 내지 5이다). 데이터는 단일 위치 억제 모델에 적합화했다. 도 3C는 도시된 계산된 회전 반경(좌측)과 함께, 분자 크기의 함수로서 1가 및 2가 접합체에 대해 적합화된 IC<sub>50</sub> 값을 도시한다. 도 3C(우측)는 적합화된 힐 계수(Hill coefficient)를 도시한다. 각각의 분자 크기에서, IC<sub>50</sub> 값 및 힐 계수는 유의적으로 상이하다(p < 0.01; 스튜던츠 t 시험). 오차 막대는 ± S.E를 나타낸다.

도 4A 내지 4C는 CFTR 억제의 단락 전류 측정 결과를 도시한다. 사람 야생형 CFTR을 발현시키는 FRT 세포에서, CFTR-매개된 정점 막 클로라이드 전류는 클로라이드 구배의 존재하에 기저측부 막의 투과 후에 측정했다(참조: 실시예 2). CFTR은 20 μM 포스콜린으로 활성화시키고, 도 4A에 도시된 바와 같은 지시된 농도의 2가 Ma1H-PEG-Ma1H 접합체(3, 10, 20 및 40kDa에서 PEG) 및 도 4B에 도시된 바와 같은 1가 Ma1H-PEG 접합체(2, 10 및 20kDa에서 PEG)를 정점 욕 용액에 첨가했다. 도 4C는 도시된 바와 같은 상이한 분자량에서 PEG에 접합된 1가 및 2가 Ma1H의 추론된 IC<sub>50</sub> 값을 도시한다(S.E., n=3 내지 5).

도 5A 내지 5G는 20kDa Ma1H-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제의 전기생리학적 분석을 도시한다. 도 5A 및 5B는 CFTR-발현 FRT 세포로부터 대표적인 전 세포 막 전류를 도시한다. 각 패널은 600ms 지속기간에 20mV 단계 중의 상이한 막 전위(-100 내지 +100mV)에서 유도된 중첩된 막 전류를 나타낸다. 각 펄스는 -100mV의 600ms 단계가 이어졌다. 맥동 간 간격은 4s였다. 전류는 Ma1H-PEG 접합체(Ma1H-PEG-Ma1H에 대해 0.6 μM; Ma1H-PEG에 대해 15 μM)의 적용 전(상부 패널), 적용 동안(중간 패널) 및 적용 후(하부 패널)에 측정했다. 포스콜린(5 μM)을 모든 측정 내내 제공했다. 도 5C 및 5D도 5A 및 5B에서와 같이 측정된 전 세포 측정으로부터의 전류-전압 관계를 도시한다. 전류 진폭은 전지 전기 용량으로 표준화된 펄스의 말단(550 내지 600ms)에서 평균 값으로서 기록했다. 각 점은 평균이다. 오차 막대는 ±S.E. (4 내지 5회 실험)을 나타냈다. 도 5E는 지시된 막 전압에서 도출된 전류 완화의 동역학을 도시한다. 단일 지수 회귀가 도시된다. 도 5F는 전류 완화의 단일 지수 회귀에 의해 지시된 막 전압(V<sub>m</sub>)에서 측정된 블록 및 비블록 시간 상수를 나타낸다. 검은색 원은 1가 Ma1H-PEG를 나타내

고; 흰색 원은 2가 MalH-PEG-MalH를 나타낸다. 오차 막대는  $\pm$ S.E. (4 내지 5회 실험; \*p < 0.05)를 나타낸다. 농도는 MalH-PEG-MalH에 대해 0.6  $\mu$ M이었고, MalH-PEG에 대해 15  $\mu$ M이었다. 도 5G는 MalH-PEG-MalH 블록에 대한 세포외  $Cl^-$  농도의 효과를 예시한다. CFTR 전류의 억제제는 154 또는 20mM 세포외  $Cl^-$ 의 존재하에 60mV에서 측정했다. 기호는 3 내지 5개의 상이한 실험의 평균이다. 오차 막대는  $\pm$ S.E. (\*p < 0.05)를 나타낸다.

도 6A 내지 6D는 MalH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제제의 외부 아웃 패치-클램프 기록을 도시한다. 도 6A 및 6B는 각각 2  $\mu$ M의 2가 20kDa MalH-PEG-MalH 및 15  $\mu$ M의 1가 20kDa MalH-PEG 접합체의 부재 및 존재하에 CFTR 단일 채널 활성을 나타내는 60mV에서 대표적인 자취를 도시한다. 피펫(세포내) 용액은 1mM ATP 및 5  $\mu$ g/ml 단백질 키나제 A 촉매 서브유닛을 함유한다. 채널 개구부는 폐쇄된 채널 수준(최저 전류)(자취의 우측 측면 위의 단선으로 지시됨)으로부터 상부 편차로서 도시된다. 도 6C 및 6D는 각각 2가 및 1가 말론산 하이드라지드-PEG 20kDa 접합체에 대한 단일 채널 분석 결과를 요약한다. 오차 막대는 하나의 S.E. (4회 실험, \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01)를 나타낸다.

도 7A 내지 7C는 시험관내 및 생체내 모델 둘 다에서 2가 MalH-PEG 접합체의 항설사 효능을 나타낸다. 도 7A는 MalH-PEG20kDa-MalH(MalH-PEG-MalH, 20kDa) 및 MalH-PEG40kDa-MalH(MalH-PEG-MalH, 40kDa)에 의한 사람 장 T84 세포(비-투과됨)에서 CFTR 자극된 단락 전류의 억제를 입증한다. 아밀로라이드를 포스폴린에 앞서 첨가했다. 데이터는 3세트의 실험의 대표이다. 지시될 경우, 포스폴린(forsk)(20  $\mu$ M)을 첨가하여 CFTR을 활성화시켰다. 기준 전류는 3 내지 7  $\mu$ A였다. 도 7B는 6시간에 장액 축적을 나타내고, 이는 마우스 중의 폐쇄된 중간-공장 루프(mid-jejunal loop)에서 장 루프(intestinal loop) 중량 대 길이 비율로 정량화된다(오차 막대는 하나의 S.E.를 나타낸다, 조건당 6 내지 8개 루프를 연구함, \* P < 0.05, ANOVA). 도 7C는 MalH-PEG20kDa-MalH(500 pmol, 좌측) 및 MalH-PEG40kDa-MalH(500pmol, 우측)을 사용하지 않을 경우 대 사용할 경우 콜레라 독소에 의한 영양 후 젓먹이 마우스(그룹당 32마리 마우스)의 향상된 생존율을 입증한다. '비히클 대조군' 마우스는 동등하게 처리되지만, 콜레라 독소 또는 억제제를 수용하지 않았다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] CFTR 활성을 억제하는 상당히 향상된 하이드라지드 화합물 접합체가 본원에서 기술된다. 2개의 하이드라지드 화합물, 예를 들어, 2개의 말론산 하이드라지드 화합물은 2개의 반응성 작용성 그룹을 갖는 중합체(폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)에 공유 결합하여(즉, 공유 결합을 형성하는 방식으로 함께 접합되거나, 반응하거나, 결합되어) 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물(예: 2가 하이드라지드 PEG-접합체 화합물)을 제공한다. 본원에서 기술된 예시적인 2가 말론산 하이드라지드-PEG 접합체 화합물은 1가 말론산 하이드라지드-PEG 접합체 화합물과 비교하여 상당히 향상된 효능(약 10 내지 20배 향상)을 갖는다. 2가 말론산 하이드라지드 PEG 접합체 화합물은 세포에 의해 최소한으로 흡수가능하고, 따라서 강력한 세포상 및 전신 독성을 최소화한다.

[0037] 장액 분비를 변경하는데 유용한 CFTR 활성의 특이적 억제제는 비흡수성 글리신 하이드라지드 화합물 및 말론산 하이드라지드 화합물을 포함한다(참조: Muanprasat et al., J. Gen. Physiol. 124: 125-37 (2004); Sonawane et al., FASEB J. 20: 130-32 (2006); 미국 특허 제7,414,037호; 미국 특허 출원 공보 제2005/0239740호; Salinas et al., FASEB J. 19:431-33 (2005); Thiagarajah et al., FASEB J. 18:875-77 (2004)). 효과적인 글리신 하이드라지드 및 말론산 하이드라지드 억제제는 약 5  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>을 갖는다. 그러나,  $\mu$ M IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물의 장 내강에서 발현된 CFTR에의 결합은 특히 분비성 설사로 감염된 대상에게서 신속한 장액 통과로 장로부터 화합물의 세척에 의해 역전될 수 있다.

[0038] 2가 말론산 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을 포함하여 본원에서 기술된 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물은 따라서 비정상적으로 증가된 CFTR-매개된 경장피 유체 분비와 관련된 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질환 및 장애는 세균, 바이러스, 및 기생충을 포함하는 장병원성 유기체, 예를 들어, 제한되지 않지만, 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 에셰리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 로타바이러스(rotavirus), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 지아디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 사이클로스포라(*Cyclospora*) 및 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*)에 의해 또는 독소, 예를 들어, 콜레라 독소 및 시겔라 독소로 유발될 수 있는 분비성 설사를 포함한다. 본원에서 기술된 접합체는 또한 AIDS, AIDS 관련 치료제 투여, 화학요법, 및 염증성 위장 장애, 예를 들어, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환(IBD), 및 크론병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 질환, 장애 또는 상태의 후유증인 분비성 설사를 치료하는

데 유용할 수 있다.

[0039] cAMP 활성화 클로라이드(Cl<sup>-</sup>) 채널인 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절 단백질(CFTR)의 소분자 억제제는 글리신 하이드라이드, 옥산산 하이드라이드, 말론산 하이드라이드 화합물을 포함한다(참조: 미국 특허 제7,414,037호; 미국 특허 출원 공보 제2005/0239740호; Salinas et al, FASEB J. 19:431-33 (2005); Thiagarajah et al., FASEB J. 18:875-77 (2004)). 이 화합물 중의 하나는 CFTR을 발현시키는 세포에 결합(즉, 이온 상호작용(쿨롱의 힘), 소수성, 친수성, 친지성 상호작용, 수소 결합, 또는 이의 조합으로 결합)될 수 있는 폴리에틸렌 글리콜에 접합(즉, 연결, 부착, 결합, 공유 결합)될 수 있다. 이론에 결부시키고자 하지 않고, 이들 최소 흡수성 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물은, 접합된 화합물이 장 내강으로부터 세척되지 않기 때문에, 비접합된 화합물과 비교하여 부분적으로 증가된 효능을 가질 수 있다.

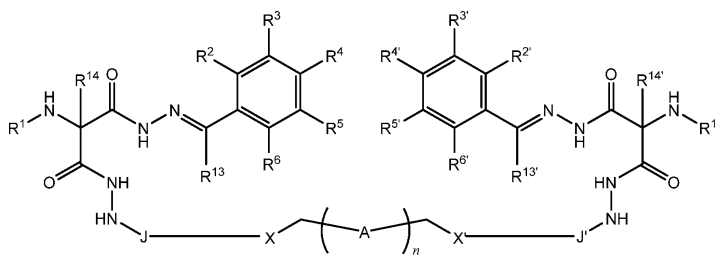
[0040] 말론산 하이드라이드(MaIH) 유사체의 1가 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 접합체는 외부 세포 표면을 목욕시키는 용액에 첨가될 경우 CFTR 클로라이드 전류를 신속하고 완전히 차단한다(참조: Sonawane, et al., FASEB J. 20:130-132 (2006)). 1가 MaIH-PEG 접합체는 마우스의 폐쇄된 장 루프의 내강에 존재할 경우, 콜레라 독소 유도된 장액 분비를 억제한다. 그러나, 1가 MaIH-PEG 접합체 화합물에 의한 CFTR 억제에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 일반적으로 >5 μM이고, 억제는 신속하게 다음 세척을 역전시킨다. 따라서, 심한 분비성 설사를 앓고 있는 대상에게서, 신속한 장액 통과는 화합물의 희석 세척에 의해 치료 효과를 상당히 감소시킬 수 있다. 예기치 않게, 2가 MaIH-PEG 접합체가 1가 MaIH-PEG 접합체에 비해 상당히 향상된 효능(10 내지 20배)을 가졌다.

[0041] 2가 하이드라이드 중합체 접합체 화합물

[0042] 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제제인 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물이 본원에서 제공된다. 하나의 양태에서, 중합체는 2개의 반응성 말단(또한 본원에서 종결 말단으로 명명되기도 함) 각각에서 말론산 하이드라이드 또는 글리신 하이드라이드 화합물 잔기에 결합하여 2가 하이드라이드 구조: 하이드라이드-중합체-하이드라이드 접합체 화합물을 제공한다. 일반적으로, 본원에 기술된 중합체는 (A)<sub>n</sub>으로 도시될 수 있는 반복 단위로 구성되고, 여기서 A는 반복 단위이고, n은 0 내지 2500의 정수이다. 2가 하이드라이드 중합체 접합체 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 적합한 중합체는 링커 그룹(예: 본원에서 상세히 기술된 X 및 X')에 결합될 수 있는 2개의 친핵성 말단 그룹(예: 산소, 질소 또는 황 함유 그룹)을 갖고, 이 링커 그룹은 스페이서 그룹(예: 각각, 본원에서 상세히 기술된 바와 같은 J 및 J')에 결합될 수 있다. 스페이서 J는 하나의 하이드라이드 화합물 잔기에 결합되고, J'는 제2 하이드라이드 화합물 잔기에 결합된다. 예시적 중합체는 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리하이드록시에틸 글리세롤 및 기타 폴리옥시알킬 폴리테트라올 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또 다른 적합한 중합체는 폴리에틸렌 아민, (-CH<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-)의 하위단위를 갖는 PEG의 아민 유사체이다. 기타 중합체는 폴리에틸렌아민(PEI), 덴드리머 및 탄수화물(예: 텍스트란)을 포함하고, 이때 반응성 그룹은 2개의 반응성 그룹 각각이 2개의 하이드라이드 화합물 각각에 결합하여 2량체 하이드라이드-중합체 접합체를 제공하도록 2개로 제한시킬 수 있다.

[0043] 본원에서 제공된 양태는 다음 화학식 I의 구조를 갖는 2가 말론산 하이드라이드-중합체 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체이다:

[0044] [화학식 I]



[0045] [0046] 상기 화학식 I에서,

[0047] R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된

퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

[0048]  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ , 아릴 및 헤테로아릴이고;

[0049]  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{14'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

[0050] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기(linker moiety)이고;

[0051] J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기(spacer moiety)이고;

[0052] A는 중합체의 하위단위(subunit)이고;

[0053] n은 0 내지 2,500의 정수이다.

[0054] 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 550, 1 내지 1000, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 I의 구조물의 보다 특별한 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 특별한 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 보다 더 특별한 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 특별한 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 특별한 양태에서, n은 0이다.

[0055] 특정 양태에서, A는 중합체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 하위단위(즉,  $-CH_2-O-CH_2-$ )이다. 또 다른 양태에서, A는 폴리에틸렌이민(PEI), 덴드리머 또는 탄수화물(예: 텍스트란)로부터 선택되는 중합체의 하위단위이고, 여기서 중합체는 2개의 말단(즉, 종결 말단)을 갖고, 이 중 하나는 링커 X에 결합하고, 이 중 나머지(또는 제2)는 링커 X'에 결합한다. 다른 양태에서, A는 아미노산이고, 중합체는 펩티드 또는 폴리펩티드이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 아미노산일 경우, n은 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 15, 1 내지 20, 1 내지 40, 1 내지 50, 1 내지 100, 또는 100 내지 500이다.

[0056] 또 다른 구체적인 양태에서, A는  $-CH_2-NH-CH_2-$ (폴리에틸렌 아민의 단량체)이다. 특정의 구체적인 양태에서, n은 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 100, 100 내지 500 또는 500 내지 1000의 정수이다.

[0057] 또 다른 양태에서, A는 임의로 치환된 알칸디일, 임의로 치환된 알케닐렌(하나 이상의 이중 결합을 함유하는 2가 지방족 탄화수소) 또는 임의로 치환된 알킬닐렌(하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 2가 지방족 탄화수소)이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 알칸디일, 알케닐렌 또는 알킬닐렌일 경우, n은 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 20 또는 2 내지 30 또는 2 내지 50의 정수이다.

[0058] 기타 양태에서, A는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 구체적인 양태에서, A는 임의로 치환된 페닐이고, 기타 특별한 양태에서, A는 임의로 치환된 사이클로헥실이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 아릴 또는 사이클로알킬일 경우, n은 1 내지 3, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20 또는 1 내지 30 또는 1 내지 100의 정수이다.

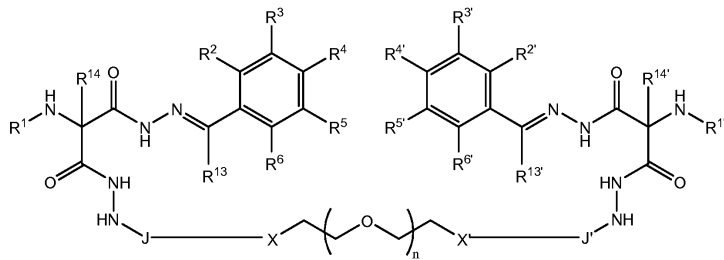
[0059] 또 다른 양태에서, n은 0이고, A는 부재이다.

[0060] 특정의 양태에서,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{14'}$ , X, X', J 및 J'는 각각 본원에서 정의된 바와 같다(2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물에 관한 이하 참조).

[0061] 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물

[0062] 하나의 양태에서, A는  $-CH_2-O-CH_2-$ 이고, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다. 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제제인 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물이 본원에서 제공된다. 본원에서 제공된 양태는 화학식 Ia의 구조를 갖는 2가 말론산 하이드라지드-PEG 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체이다:

[0063] [화학식 Ia]



[0064]

[0065] 상기 화학식 Ia에서,

[0066]  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

[0067]  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ , 아릴 및 헤테로아릴이고;

[0068]  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{14'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

[0069] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

[0070] J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;

[0071] n은 0 내지 2,500의 정수이다.

[0072] 화학식 Ia의 구조물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 Ia의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.

[0073] 특정 양태에서,  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{14'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 보다 구체적인 양태에서,  $R^{13}$ ,  $R^{13'}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{14'}$ 는 각각 수소이다.

[0074] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 보다 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알킬, 및  $C_{1-8}$  알콕시로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 모노할로페닐; 디-할로페닐; 모노알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐 중의 하나 이상이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다. 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환되지 않은 페닐, 또는 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬, 아릴, 아릴옥시,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $C_{1-8}$  알킬은 메틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 메틸 또는 클로로로 치환된 페닐이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다.

[0075] 화학식 I 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-할로페닐; 4-할로페닐; 2-4-할로페닐, 4-메틸페닐; 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드

록시)-나프탈렌-설펜산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설펜산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노-(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(할로)페닐, 디-(할로)페닐, 트리-(할로) 페닐, 모노-(하이드록시)페닐, 디-(하이드록시)페닐, 트리-(하이드록시)페닐, 모노-(알콕시)페닐, 디-(알콕시)페닐, 트리-(알콕시)페닐, 모노-(아릴옥시)페닐, 디-(아릴옥시)페닐, 모노-(알킬)페닐, 디-(알킬)페닐, 트리-(알킬) 페닐, 모노-(하이드록시)-페닐-설펜산, 모노-(하이드록시)-페닐-디설펜산, 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐, 디(할로)-모노(하이드록시) 페닐, 모노(할로)-디(하이드록시)페닐, 디(할로)-디(하이드록시)페닐, 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특별한 양태에서, 할로는 클로로이다.

[0076] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 훨씬 더 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐이다. 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐 또는 4-클로로페닐이다.

[0077] 상기한 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^2, R^{2'}, R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시이다.

[0078] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 특정 양태에서,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 은 각각 동일하거나 상이하고,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이고; 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0079] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 특정 양태에서,  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이다. 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0080] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 특징의 구체적인 양태에서,  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시); 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0081] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 특징의 구체적인 양태에서,  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시);

드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시); 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0082] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0083] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>이 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0084] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup>는 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup>는 하이드록시이고, R<sup>6</sup>은 수소이다. 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4'</sup>는 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4'</sup>는 하이드록시이고, R<sup>6'</sup>는 수소이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0085] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0086] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 각각 하이드록시이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0087] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

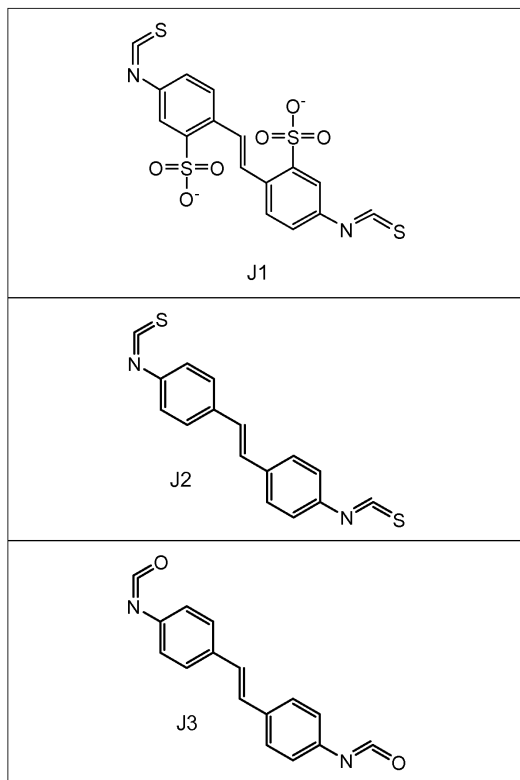
[0088] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 보다 더 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 각각 하이드록시이고, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 수소이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0089] 화학식 I의 구조물 및 화학식 Ia의 구조물의 기타 보다 구체적인 양태에서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 이러한 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 클로로 또는 메틸 중의 하나 이상으로 치환된 페닐; 1-나프탈레닐; 2-나프탈레닐; 6-퀴놀리닐; 또는 2-안트

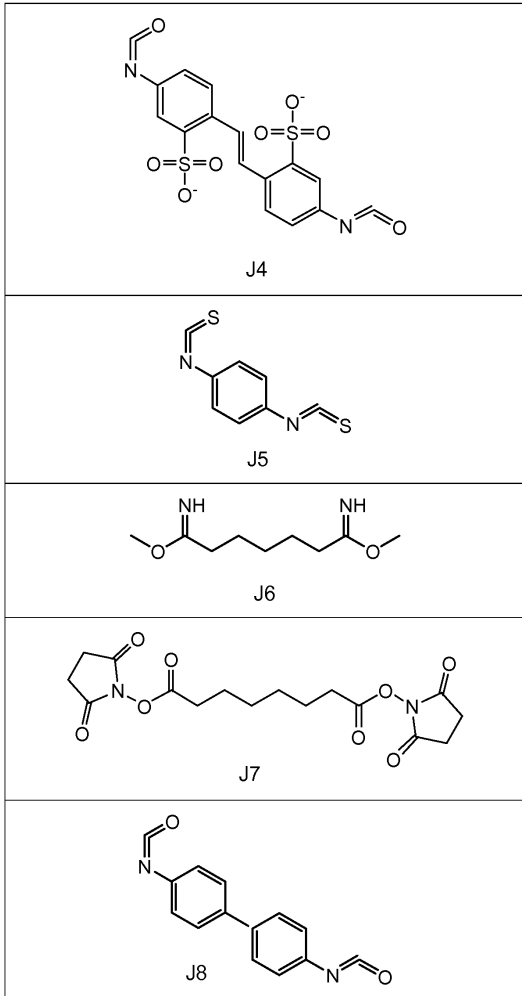
라세닐이다. 구체적인 양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 할로, 메톡시, 하이드록실 또는 카복시이고; 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 특정의 구체적인 양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 각각 수소가 아닐 경우,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 각각 수소이다.

[0090] 링커 잔기 X 및 X'는 각각 스페이서 J 및 스페이서 J'를 각각 화학식 Ia의 화합물의 경우, 폴리에틸렌 글리콜 (즉,  $(-CH_2O-CH_2-)_n$ )에, 화학식 I의 화합물의 경우, 중합체  $(A)_n$ 에 접합시키는데 사용될 수 있는 작용성 그룹이다. 상기한 바와 같은 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 특정 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $-NH-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이다. 특별한 양태에서, X 및 X'는 동일하고, 각각  $-NH-$ 이다.

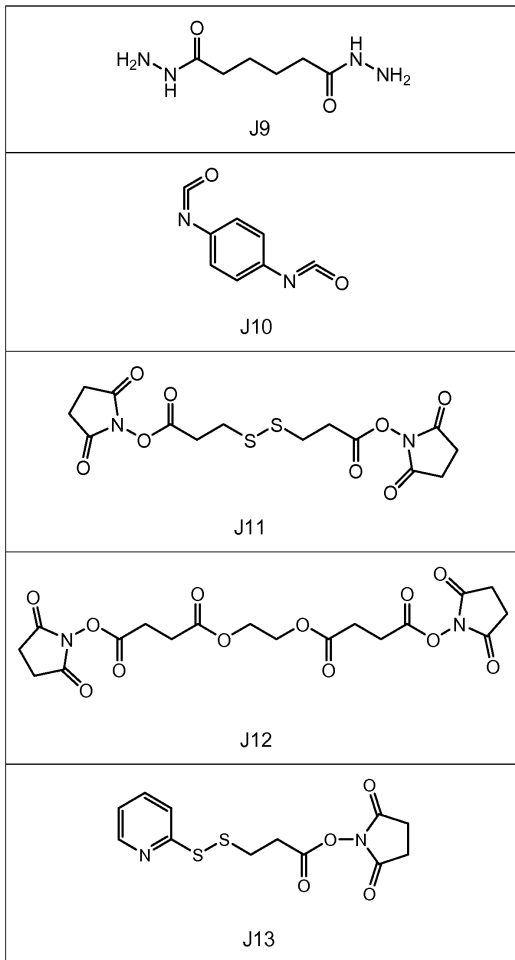
[0091] 스페이서 J 및 스페이서 J'는 독립적으로 각각 화학식 Ia의 구조에서 제시된 바와 같이, 각각 폴리에틸렌 글리콜 잔기와 2개의 하이드라지드 화합물 잔기 각각 사이의 스페이서(이 스페이서는 각각 링커 X 및 X'를 통해 PEG에 접합된다)인 잔기이다. 유사하게, 스페이서 J 및 스페이서 J'는 각각 독립적으로 화학식 I의 구조에서 제시된 바와 같이, 각각 중합체  $(A)_n$ 과 2개의 하이드라지드 화합물 잔기 각각 사이의 스페이서(이 스페이서는 각각 링커 X 및 X'를 통해 중합체에 접합된다)인 잔기이다. 상기한 바와 같은 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 예시적 스페이서 잔기(즉,  $-J-$  및  $-J'-$ )는 다음 화학식 J1 내지 J29의 구조물을 포함한다.



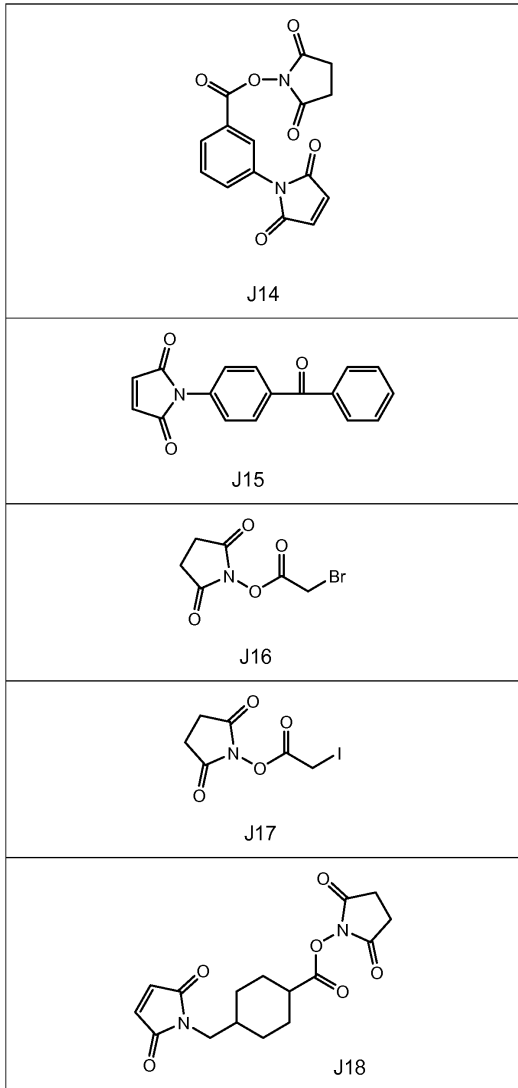
[0092]



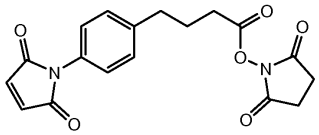
[0093]



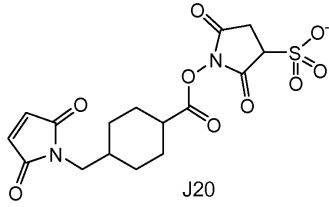
[0094]



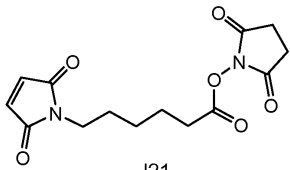
[0095]



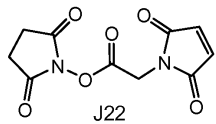
J19



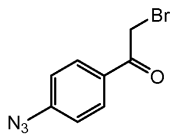
J20



J21

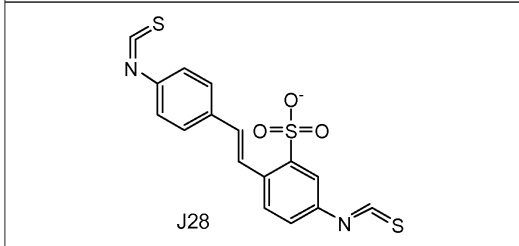
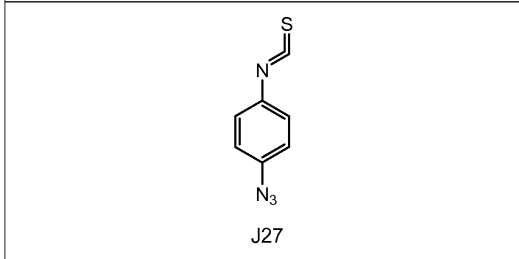
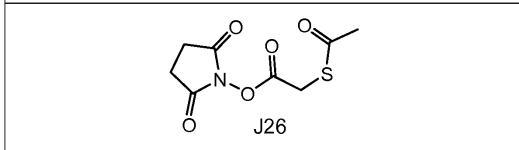
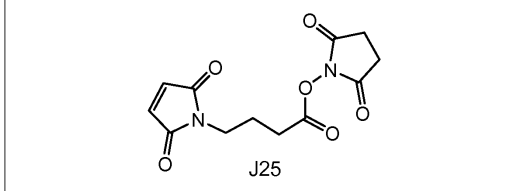
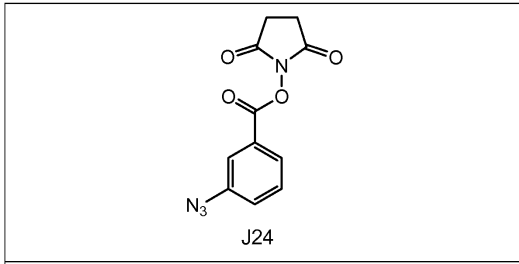


J22

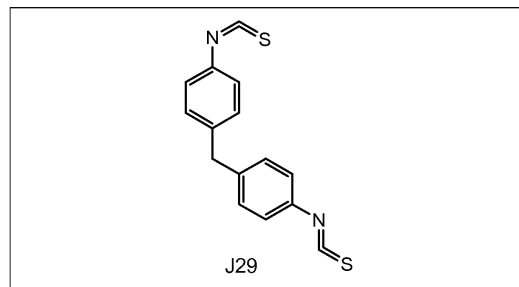


J22

[0096]



[0097]



[0098]

[0099]

스페이서 J 및 J'는 각각 동일하거나 상이하고, J1 내지 J29로부터 선택된다. 특정의 양태에서, J 및 J'는 각각 동일하거나 상이하고, 각각 J1(4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설포산(DIDS))이다.

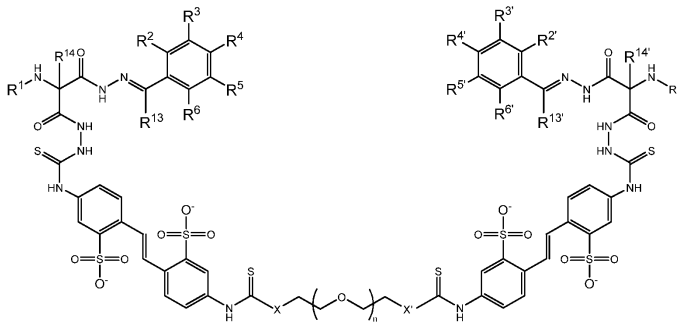
[0100]

상기 제시된 예시적 구조물은 스페이서 J 또는 스페이서 J'로서 사용될 수 있는 화학적 잔기를 제공한다. 화학 분야의 숙련자에게 용이하게 자명한 바와 같이, 스페이서의 구조, 예를 들어, 상기 및 본원에서 제시된 J1 내지 J29 중의 하나는 스페이서가 하이드라지드 잔기 및 링커 잔기에 결합될 경우, 동일하지 않다. 즉 상기 구조물 J1 내지 J29는 스페이서 잔기의 전구체 구조를 나타내거나, 특정의 경우, 반응물 화학 잔기를 나타낸다. 상기 예시적 스페이서 잔기 J1 내지 J29 및 당해 분야에서 이용가능한 기타 스페이서 잔기는 2개 이상의 반응성 그룹(즉, 작용성 그룹)을 갖고, 이 중 하나는 2량체 접합체의 2개의 하이드라지드 화합물 중의 하나에 결합되고, 스페이서의 나머지(또는 제2) 반응성 그룹은 링커 X(또는 링커 X')에 결합된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 스페이서 J 및 J'의 "말단"은 각 반응성 그룹(즉, 작용성 그룹)을 나타낸다.

[0101] 스페이서 J 및 스페이서 J'는 각각 제1 말단 및 제2 말단을 갖고, 이때 스페이서 J의 제1 말단은 제1 J 스페이서 작용성 그룹을 통해 화학식 I 또는 Ia에 도시된 바와 같은 하나의 하이드라지드 화합물 잔기의 하이드라지드 질소원자에 부착되거나 결합된다. 스페이서 J는 제2 스페이서 J 작용성 그룹을 통해 스페이서 J의 제2 말단에서 링커 X에 부착되거나 결합된다. 유사하게, 스페이서 J'는 제1 J' 스페이서 작용성 그룹을 통해 화학식 I 및 Ia에 도시된 바와 같은 제2 하이드라지드 화합물 잔기의 종결 하이드라지드 질소에 부착되거나 결합된다. 스페이서 J'는 제2 J' 스페이서 작용성 그룹을 통해 스페이서 J'의 제2 말단에서 링커 X'에 부착되거나 결합된다.

[0102] 화학식 Ia의 구조물의 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>, X 및 X', 및 n은 상기 및 본원에서 화학식 Ia의 구조물에 대해 정의된 바와 같고, J 및 J'는 각각 구조물 J1의 잔기(4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설포산(DIDS))이고, 화합물은 화학식 Ib의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 갖는다:

[0103] [화학식 Ib]



[0104]

[0105] 따라서, 특정 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헥테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

[0106] R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헥테로아릴이고;

[0107] R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0108] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

[0109] n은 0 내지 2,500의 정수이다.

[0110] 화학식 Ib의 구조물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000, 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 Ib의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.

[0111] 특정 양태에서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 보다 구체적인 양태에서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 각각 수소이다.

[0112] 화학식 Ib의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알킬 및 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 모노-할로페닐; 디-할로페닐; 모노-알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다. 또 다른 구체적인 양태에서, C<sub>1-8</sub> 알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다.

- [0113] 화학식 Ib의 구조물의 보다 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환되지 않은 페닐, 또는 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬, 아릴, 아릴옥시,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $C_{1-8}$  알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 메틸 또는 클로로로 치환된 페닐이다.
- [0114] 화학식 Ib의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-할로페닐; 4-할로페닐; -2-4-할로페닐, 4-메틸페닐; 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(할로)페닐, 디-(할로)페닐, 트리-(할로)페닐, 모노-(하이드록시)페닐, 디-(하이드록시)페닐, 트리-(하이드록시)페닐, 모노-(알콕시)페닐, 디-(알콕시)페닐, 트리-(알콕시)페닐, 모노-(아릴옥시)페닐, 디-(아릴옥시)페닐, 모노-(알킬)페닐, 디-(알킬)페닐, 트리-(알킬)페닐, 모노-(하이드록시)-페닐-설포산, 모노-(하이드록시)-페닐-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐, 디(할로)-모노(하이드록시)페닐, 모노(할로)-디(하이드록시)페닐, 디(할로)-디(하이드록시)페닐, 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특별한 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0115] 화학식 Ib의 구조물의 훨씬 더 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐이다. 화학식 Ib의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^1$  및  $R^{1'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐 또는 4-클로로페닐이다.
- [0116] 상기한 바와 같은 화학식 Ib의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시이다.
- [0117] 화학식 Ib의 구조물의 기타 특정 양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 동일하거나 상이하고,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이고; 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.
- [0118] 화학식 Ib의 구조물의 기타 특정 양태에서,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로이다. 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.
- [0119] 화학식 Ib의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시);

드록시); 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0120] 화학식 Ib의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시); 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0121] 화학식 Ib의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0122] 화학식 Ib의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 카복시로부터 선택되고, 여기서 할로는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0123] 화학식 Ib의 구조물의 기타 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup>는 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 브로모이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 브로모이고, R<sup>4</sup>는 하이드록시이고, R<sup>6</sup>은 수소이다. 화학식 Ib의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4'</sup>는 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>3'</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4'</sup>는 하이드록시이고, R<sup>6'</sup>는 수소이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0124] 화학식 Ib의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 하이드록시이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0125] 화학식 Ib의 구조물의 기타 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 각각 하이드록시이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0126] 화학식 Ib의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각

하이드록시이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0127] 화학식 Ib의 구조물의 보다 더 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 각각 하이드록시이고, R<sup>6</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 수소이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

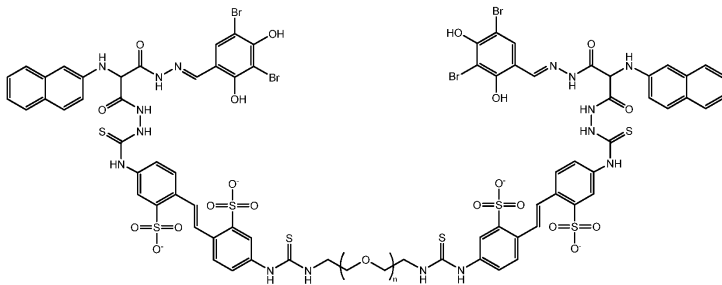
[0128] 화학식 Ib의 구조물의 기타 보다 구체적인 양태에서, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>14'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 이러한 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>1'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 클로로 또는 메틸 중의 하나 이상으로 치환된 페닐; 1-나프탈레닐; 2-나프탈레닐; 6-퀴놀리닐; 또는 2-안트라세닐이다. 구체적인 양태에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 할로, 메톡시, 하이드록실 또는 카복시이고; 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>가 각각 수소가 아닐 경우, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 각각 수소이다.

[0129] 화학식 Ib의 구조물의 양태와 관련하여, 링커 잔기 X 및 X'는 각각 스페이서 J 및 스페이서 J'를 각각 폴리에틸렌 글리콜(즉, (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>)에 접합시키는데 사용될 수 있는 작용성 그룹이다. 상기한 바와 같은 화학식 Ib의 화합물의 특정 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-이다. 특별한 양태에서, X 및 X'는 동일하고, 각각 -NH-이다.

[0130] 화학식 I, Ia 및 Ib의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, 화합물은 나트륨 염이다.

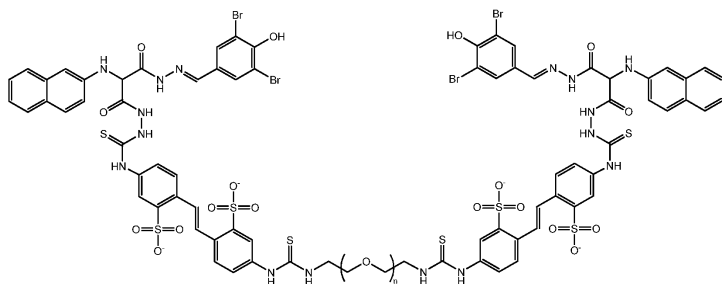
[0131] 상기한 화학식 I, Ia 및 Ib의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, 화합물은 다음 화학식 Ic 내지 Ij의 구조물로 예시된다:

[0132] [화학식 Ic]



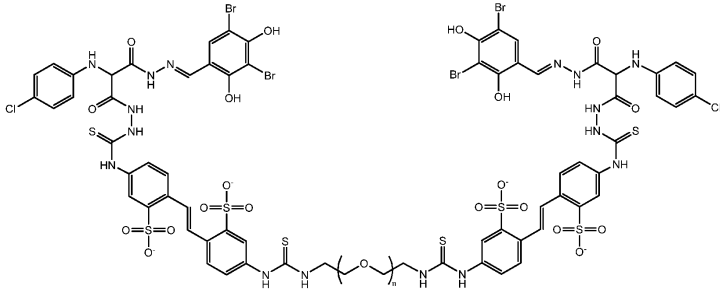
[0133]

[0134] [화학식 Id]



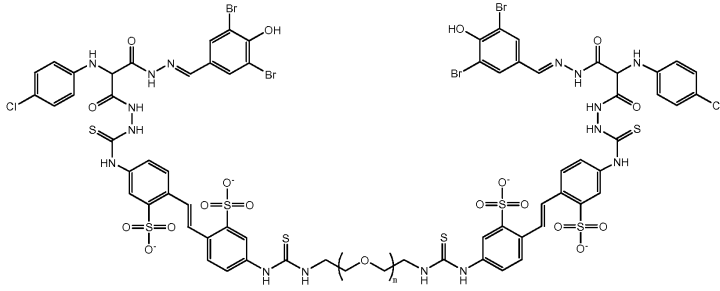
[0135]

[0136] [화학식 Ie]



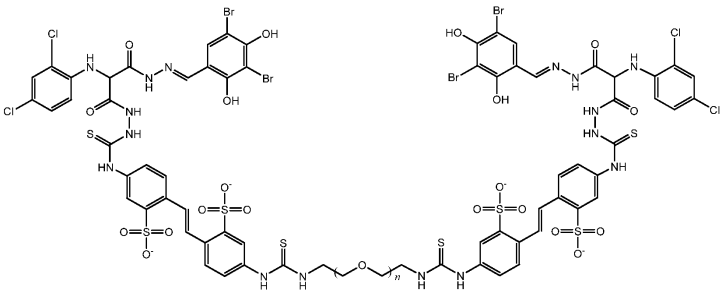
[0137]

[0138] [화학식 If]



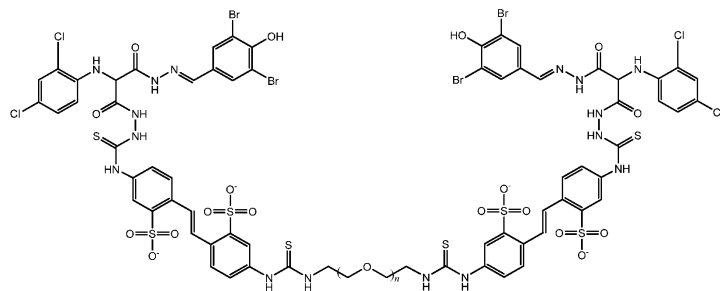
[0139]

[0140] [화학식 Ig]



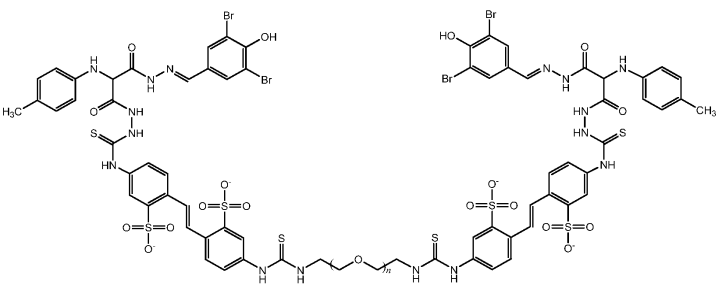
[0141]

[0142] [화학식 Ih]



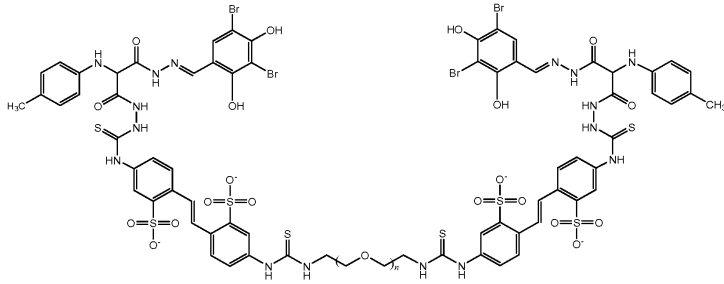
[0143]

[0144] [화학식 Ii]



[0145]

[0146] [화학식 Ij]



[0147] 특정의 구체적인 양태에서, 화학식 Ic 내지 Ij의 구조물은 나트륨 염이다.  
 [0148]

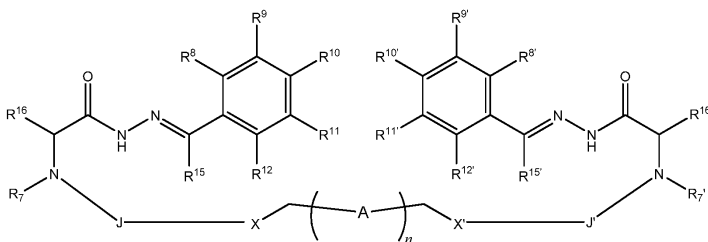
[0149] 화학식 Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii 및 Ij의 구조물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 Ib의 구조물 및 화학식 Ic 내지 Ij의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.

[0150] 화학식 I, Ia, Ib 중의 하나의 구조 및 화학식 Ic 내지 Ij의 구조 또는 이의 하위구조를 갖는 접합체 화합물은 또한 본원에서 2가 말론산 하이드라이드-PEG 접합체 화합물(또는 2가 말론산 하이드라이드-PEG 접합체)로서 명명된다.

[0151] 2가 글리신 하이드라이드 중합체 접합체

[0152] 2가 글리신 하이드라이드 중합체 접합체인 화합물이 또한 본원에서 제공된다. 이러한 화합물은 또한 낭포성 섬유증 막형단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제체로서 유용하고, 다음 화학식 II의 구조물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 갖는다:

[0153] [화학식 II]



[0154] 상기 화학식 II에서,  
 [0155]

[0156] R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

[0157] R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헤테로아릴이고;

[0158] R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 옥소 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0159] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

[0160] J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;

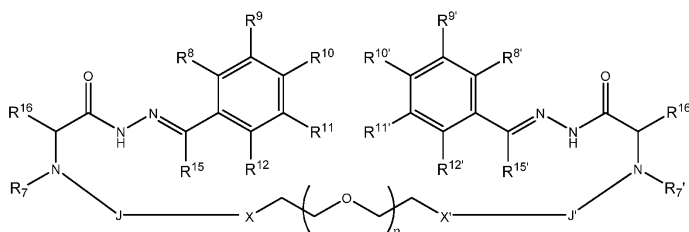
[0161] A는 중합체 하위단위이고;

- [0162] n은 0 내지 2,500의 정수이다.
- [0163] 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 I의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 보다 더 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.
- [0164] 특정 양태에서, A는 중합체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 하위단위(즉, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)이다. 또 다른 양태에서, A는 폴리에틸렌아민(PEI), 탄수화물, 예를 들어, 텍스트란으로부터 선택되는 중합체의 하위단위이고, 여기서 중합체는 2개의 말단(즉, 종결 말단)을 갖고, 이중 하나는 링커 X에 결합되고, 이중 나머지(또는 제2)는 링커 X'에 결합된다. 다른 양태에서, A는 아미노산이고, 중합체는 펩티드 또는 폴리펩티드이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 아미노산일 경우, n은 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 15, 1 내지 20, 1 내지 40, 1 내지 50, 1 내지 100, 또는 100 내지 500이다.
- [0165] 또 다른 구체적인 양태에서, A는 -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-이다. 특정의 구체적인 양태에서, n은 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 100, 100 내지 500 또는 500 내지 1000의 정수이다.
- [0166] 또 다른 양태에서, A는 임의로 치환된 알칸디일, 임의로 치환된 알케닐렌(하나 이상의 이중 결합을 함유하는 2가 지방족 탄화수소) 또는 임의로 치환된 알키닐렌(하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 2가 지방족 탄화수소)이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 알칸디일, 알케닐렌 또는 알키닐렌일 경우, n은 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 20 또는 2 내지 30 또는 2 내지 50의 정수이다.
- [0167] 기타 양태에서, A는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이다. 구체적인 양태에서, A는 임의로 치환된 페닐이고, 기타 구체적인 양태에서, A는 임의로 치환된 사이클로헥실이다. 특정의 구체적인 양태에서, A가 아릴 또는 사이클로알킬일 경우, n은 1 내지 3, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20 또는 1 내지 30 또는 1 내지 100의 정수이다.
- [0168] 특정의 양태에서, R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>16'</sup>, X, X', J 및 J'는 각각 본원에서 정의된 바와 같다(2가 글리신 하이드라이드-PEG 접합체 화합물에 관한 이하 참조).

[0169] 2가 글리신 하이드라이드-PEG 접합체 화합물

[0170] 또 다른 양태에서, n은 0이고, A는 부재이다. 하나의 양태에서, A는 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-이고, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다. 2가 글리신 하이드라이드 PEG 접합체인 화합물이 본원에서 제공된다. 이러한 화합물은 또한 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR) 클로라이드 채널의 억제체로서 유용하고, 화학식 II의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 갖는다:

[0171] [화학식 IIa]



- [0172]
- [0173] 상기 화학식 IIa에서,
- [0174] R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;
- [0175] R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-

<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 아릴 및 헤테로아릴이고;

- [0176] R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 옥소 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;
- [0177] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;
- [0178] J 및 J'는 각각 동일하거나 상이한 스페이서 잔기이고;
- [0179] n은 0 내지 2,500의 정수이다.
- [0180] 화학식 IIa의 화합물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.
- [0181] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환되지 않은 페닐, 또는 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬, 아릴, 아릴옥시, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0182] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 특별한 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알킬, 및 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 모노-할로페닐; 디-할로페닐; 모노-알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐이다. 구체적인 양태에서, C<sub>1-8</sub> 알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0183] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 특별한 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-할로페닐; 4-할로페닐; -2-4-할로페닐, 4-메틸페닐; 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(할로)페닐, 디-(할로)페닐, 트리-(할로) 페닐, 모노-(하이드록시)페닐, 디-(하이드록시)페닐, 트리-(하이드록시)페닐, 모노-(알콕시)페닐, 디-(알콕시)페닐, 트리-(알콕시)페닐, 모노-(아릴옥시)페닐, 디-(아릴옥시)페닐, 모노-(알킬)페닐, 디-(알킬)페닐, 트리-(알킬)페닐, 모노-(하이드록시)-페닐-설포산, 모노-(하이드록시)-페닐-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐, 디(할로)-모노(하이드록시) 페닐, 모노(할로)-디(하이드록시)페닐, 디(할로)-디(하이드록시)페닐, 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특별한 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0184] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다. 구체적인 양태에서, C<sub>1-8</sub> 알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다. 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환된 페닐이고, 여기서 페닐은 메틸 또는 클로로로 치환된다.
- [0185] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-8</sub> 알킬, 아릴, 아릴옥시 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 2-나프탈레닐 또는 1-나프탈레닐이다.

- [0186] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 특정의 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐, 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐, 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐, 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특별한 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0187] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 또 다른 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐이다.
- [0188] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 기타 특별한 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다.
- [0189] 상기한 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 기타 특별한 양태에서,  $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시이다.
- [0190] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0191] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0192] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 구체적인 양태에서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시) 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노(알콕시); 모노-(할로)-모노(하이드록시)-디-(알콕시); 모노(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노(하이드록시)-모노(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노(알콕시); 또는 디-(할로)-모노(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.
- [0193] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 동일하

거나 상이하고, 독립적으로  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시); 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0194] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 선택된다. 더욱 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0195] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 특정의 구체적인 양태에서,  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐, 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 선택되고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0196] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 다른 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 각각 할로이고,  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 각각 할로이고,  $R^{10}$ 은 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 각각 브로모이고,  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 은 각각 브로모이고,  $R^{10}$ 은 하이드록시이고,  $R^{12}$ 는 수소이다. 기타 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 각각 할로이고,  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 각각 할로이고,  $R^{10}$ 는 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 각각 브로모이고,  $R^{10}$  및  $R^{12}$ 는 각각 하이드록시이다. 또 다른 특별한 양태에서,  $R^9$  및  $R^{11}$ 는 각각 브로모이고,  $R^{10}$ 는 하이드록시이고,  $R^{12}$ 는 수소이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.

[0197] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{11'}$ 는 각각 할로이고,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.

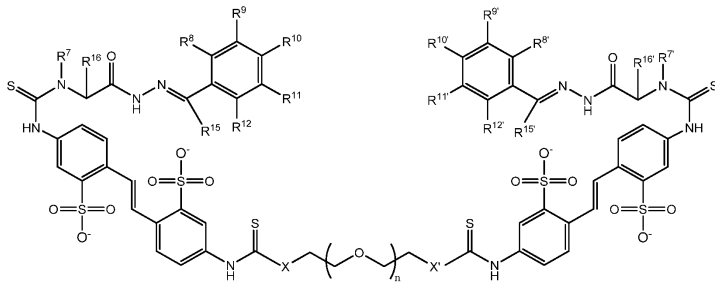
[0198] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{11'}$ 는 각각 할로이고,  $R^{10}$  및  $R^{10'}$ 는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.

[0199] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 보다 구체적인 양태에서,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{11'}$ 는 각각 브로모이고,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.

[0200] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 보다 더 구체적인 양태에서,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{11'}$ 는 각각 브로모이고,  $R^{10}$  및  $R^{10'}$ 는 각각 하이드록시이고,  $R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 수소이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.

- [0201] 화학식 II의 구조물 및 화학식 IIa의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 각각 수소이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 옥소이다.
- [0202] 상기 및 본원에서 기술된 화학식 II 및 화학식 IIa의 구조물의 기타 보다 구체적인 양태에서,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ 는 각각 옥소이다. 이러한 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 클로로 또는 메틸 중의 하나 이상으로 치환된 페닐; 1-나프탈레닐; 2-나프탈레닐; 6-퀴놀리닐; 또는 2-안트라세닐이다. 구체적인 양태에서,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 할로, 메톡시, 하이드록실 또는 카복시이고; 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 특정의 구체적인 양태에서,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 각각 수소가 아닐 경우,  $R^8$  및  $R^{8'}$ 는 각각 수소이다.
- [0203] 링커 잔기 X 및 X'는 각각 스페이서 J 및 스페이서 J'를 각각 화학식 IIa의 구조를 갖는 화합물의 경우, 폴리에틸렌 글리콜(즉,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ )에, 화학식 II의 구조를 갖는 화합물의 경우, 중합체 (A)<sub>n</sub>에 접합시키는데 사용될 수 있는 작용성 그룹이다. 상기한 바와 같은 화학식 II 또는 IIa의 구조를 갖는 화합물의 특정 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-이다. 보다 구체적인 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 각각 -NH-이다.
- [0204] 스페이서 J 및 스페이서 J'는 각각 화학식 IIa의 구조에서 제시된 바와 같이, 각각 폴리에틸렌 글리콜 잔기와 2개의 하이드라지드 화합물 잔기 각각 사이의 스페이서(이 스페이서는 각각 링커 X 및 X'를 통해 PEG에 접합된다)인 잔기이다. 유사하게, 스페이서 J 및 스페이서 J'는 각각 독립적으로 화학식 II의 구조에서 제시된 바와 같이, 각각 중합체 (A)<sub>n</sub>과 2개의 하이드라지드 화합물 잔기 각각 사이의 스페이서(이 스페이서는 각각 링커 X 및 X'를 통해 중합체에 접합된다)인 잔기이다. 예시적 스페이서 잔기는 상기 표에 도시된 구조물 J1 내지 J29를 포함한다. 스페이서 J 및 J'는 각각 동일하거나 상이하고, J1 내지 J29(상기 참조)로부터 선택될 수 있다. 화학식 II 또는 IIa의 화합물의 구체적인 양태에서, J 및 J'는 각각 (4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설폰산(DIDS))이다.
- [0205] 상기 제시된 예시적 구조물은 스페이서 J 또는 스페이서 J'로서 사용될 수 있는 화학적 잔기를 제공한다. 화학 분야의 숙련자에게 용이하게 자명한 바와 같이, 스페이서 구조, 예를 들어, 상기 및 본원에서 제시된 J1 내지 J29 중의 하나는 스페이서가 하이드라지드 잔기 및 링커 잔기에 결합될 경우, 동일하지 않다. 즉, 상기 구조물 J1 내지 J29는 스페이서 잔기의 전구체 구조를 나타내거나, 특정의 경우, 반응물 화학적 잔기를 나타낸다. 상기 예시적 스페이서 잔기 J1 내지 J29 및 당해 분야에서 이용가능한 기타 스페이서 잔기는 2개 이상의 반응성 그룹(즉, 작용성 그룹)을 갖고, 이 중 하나는 2량체 접합체의 2개의 하이드라지드 화합물 중의 하나에 결합되고, 스페이서의 나머지 (또는 제2) 반응성 그룹은 링커 X(또는 링커 X')에 결합된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 스페이서 J 및 J'의 "말단"은 각각 반응성 그룹(즉, 작용성 그룹)을 나타낸다.
- [0206] 스페이서 J 및 스페이서 J'는 제1 말단 및 제2 말단을 갖는다. 스페이서 J의 제1 말단은 제1 J 스페이서 작용성 그룹을 통해  $R^7$  질소에 부착되거나 결합되고, 스페이서 J'의 제1 말단은 제1 J' 스페이서 작용성 그룹을 통해  $R^{7'}$  질소에 부착된다. 스페이서 J는 제2 스페이서 J 작용성 그룹을 통해 스페이서 J의 제2 말단에서 링커 X에 부착되거나 결합되고, 스페이서 J'는 제2 J' 스페이서 작용성 그룹을 통해 스페이서 J'의 제2 말단에서 링커 X'에 부착된다.
- [0207] 화학식 IIa의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서,  $R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{11'}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{12'}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{16'}$ , n, X 및 X'는 화학식 IIa의 구조물에 대해 상기 정의된 바와 같고, J 및 J'는 각각 J1(4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설폰산(DIDS))이고, 화합물은 화학식 IIb의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 갖는다:

[0208] [화학식 IIb]



[0209]

[0210] 상기 화학식 IIb에서,

[0211]  $R^7$  및  $R^{7'}$  는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 안트라세닐 또는 임의로 치환된 나프탈레닐이고;

[0212]  $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{12}$  및  $R^{12'}$  는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시, 카복시, 할로, 니트로, 시아노,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ , 아릴 및 헤테로아릴이고;

[0213]  $R^{15}, R^{15'}, R^{16}$  및  $R^{16'}$  는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 옥소 또는  $C_{1-8}$  알킬이고;

[0214] X 및 X'는 각각 동일하거나 상이한 링커 잔기이고;

[0215] n은 0 내지 2,500의 정수이다.

[0216] 화학식 IIb의 구조물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.

[0217] 화학식 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$  는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환되지 않은 페닐, 또는 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬, 아릴, 아릴옥시,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알콕시 또는 할로 중의 하나 이상으로 치환된 페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.

[0218] 화학식 IIb의 구조물의 또 다른 특별한 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$  는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-8}$  알킬, 및  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 1-나프탈레닐 또는 2-나프탈레닐; 아릴옥시; 모노-할로페닐; 디-할로페닐; 모노-알킬페닐; 2-안트라세닐; 또는 6-퀴놀리닐이다. 구체적인 양태에서,  $C_{1-8}$ 알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.

[0219] 화학식 IIb의 구조물의 또 다른 특별한 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$  는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-할로페닐; 4-할로페닐; -2-4-할로페닐, 4-메틸페닐; 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐; 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐; 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐, 모노-(할로)페닐, 디-(할로)페닐, 트리-(할로)페닐, 모노-(하이드록시)페닐, 디-(하이드록시)페닐, 트리-(하이드록시)페닐, 모노-(알콕시) 페닐, 디-(알콕시)페닐, 트리-(알콕시)페닐, 모노-(아릴옥시)페닐, 디-(아릴옥시)페닐, 모노-(알킬)페닐, 디-(알킬)페닐, 트리-(알킬) 페닐, 모노-(하이드록시)-페닐-설포산, 모노-(하이드록시)-페닐-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)페닐, 디(할로)-모노(하이드록시) 페닐, 모노(할로)-디(하이드록시)페닐, 디(할로)-

디(하이드록시)페닐, 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-페닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-페닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특별한 양태에서, 할로는 클로로이다.

- [0220] 화학식 IIb의 구조물의 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 치환된 페닐이고, 여기서 페닐은 메틸 또는 클로로로 치환된다.
- [0221] 화학식 IIb의 구조물의 또 다른 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다. 구체적인 양태에서,  $C_{1-8}$  알킬은 메틸이다. 기타 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0222] 화학식 IIb의 구조물의 또 다른 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시, -SH, -SO<sub>3</sub>H,  $C_{1-8}$  알킬, 아릴, 아릴옥시 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 2-나프탈레닐 또는 1-나프탈레닐이다.
- [0223] 화학식 IIb의 구조물의 특정의 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 모노-(할로)나프탈레닐, 디-(할로)나프탈레닐, 트리-(할로)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)나프탈레닐, 디-(하이드록시)나프탈레닐, 트리-(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알콕시)나프탈레닐, 디-(알콕시)나프탈레닐, 트리-(알콕시)나프탈레닐, 모노-(아릴옥시)나프탈레닐, 디-(아릴옥시)나프탈레닐, 모노-(알킬)나프탈레닐, 디-(알킬)나프탈레닐, 트리-(알킬)나프탈레닐, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-설포산, 모노-(하이드록시)-나프탈렌-디설포산, 모노(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐, 디(할로)-모노(하이드록시)나프탈레닐, 모노(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐, 디(할로)-디(하이드록시)나프탈레닐, 모노-(알킬)-모노-(알콕시)-나프탈레닐 또는 모노-(알킬)-디-(알콕시)-나프탈레닐이고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 구체적인 양태에서, 할로는 클로로이다.
- [0224] 화학식 IIb의 구조물의 기타 구체적인 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 2-나프탈레닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-안트라세닐 또는 6-퀴놀리닐이다.
- [0225] 화학식 IIb의 구조물의 기타 특별한 양태에서,  $R^7$  및  $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 퀴놀리닐 또는 안트라세닐이다.
- [0226] 화학식 IIb의 구조물의 기타 특별한 양태에서,  $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{12}$  및  $R^{12'}$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시이다.
- [0227] 화학식 IIb의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0228] 화학식 IIb의 구조물의 다른 특별한 양태에서,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 는 각각 동일하거나 상이하고,  $R^{8'}, R^{9'}, R^{10'}, R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 가 결합된 페닐 그룹이 하나, 둘 또는 세 개의 할로; 하나 또는 두 개의 카복시; 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로 및 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나의  $C_{1-8}$  알콕시; 하나 또는 두 개의 할로, 하나의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시; 또는 하나의 할로, 하나 또는 두 개의 하이드록시 및 하나 또는 두 개의  $C_{1-8}$  알콕시로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시,  $C_{1-8}$  알킬 또는  $C_{1-8}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0229] 화학식 IIb의 구조물의 다른 구체적인 양태에서,  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로  $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-

디-(하이드록시) 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0230] 화학식 IIb의 구조물의 다른 구체적인 양태에서, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 결합된 페닐 그룹이 디(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시); 모노-(할로)-디-(하이드록시) 모노-(할로)-트리-(하이드록시); 디(할로)-모노-(하이드록시); 디(할로)-디-(하이드록시); 디(할로)-트리-(하이드록시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-모노(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 모노-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시); 모노-(할로)-디-(하이드록시)-디-(알콕시); 디-(할로)-모노-(하이드록시)-모노-(알콕시); 디-(할로)-디-(하이드록시)-모노-(알콕시); 또는 디-(할로)-모노-(하이드록시)-디-(알콕시)로 치환되도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시로부터 선택된다. 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다. 기타 구체적인 양태에서, 알콕시는 메톡시이다.

[0231] 화학식 IIb의 구조물의 다른 특별한 양태에서, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시로부터 선택된다. 더욱 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0232] 화학식 IIb의 구조물의 다른 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 결합된 페닐 그룹이 2-, 3- 또는 4-할로페닐; 3,5-디할로페닐; 2-, 3- 또는 4-하이드록시페닐; 2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4,6-트리하이드록시페닐; 3,5-디할로-2,4-디하이드록시페닐; 3,5-디할로-4-하이드록시페닐; 3-할로-4-하이드록시페닐; 3,5-디할로-2-하이드록시-4-메톡시페닐; 또는 4-카복시페닐이도록 수소, 하이드록시, 할로, 카복시, C<sub>1-8</sub> 알킬 또는 C<sub>1-8</sub> 알콕시로부터 선택되고, 여기서 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 보다 구체적인 양태에서, 할로는 브로모이다.

[0233] 화학식 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 할로이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 할로이고, R<sup>10</sup>은 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 브로모이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 브로모이고, R<sup>10</sup>은 하이드록시이고, R<sup>12</sup>는 수소이다. 기타 양태에서, R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>10'</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>10'</sup>는 하이드록시이다. 또 다른 특별한 양태에서, R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>10'</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 하이드록시이다. 또 다른 특별한 양태에서, R<sup>9'</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>10'</sup>는 하이드록시이고, R<sup>12'</sup>는 수소이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0234] 화학식 IIb의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0235] 화학식 IIb의 구조물의 기타 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 할로이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>10'</sup>는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0236] 화학식 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 하이드록시이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0237] 화학식 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>11</sup> 및 R<sup>11'</sup>는 각각 브로모이고, R<sup>10</sup> 및 R<sup>10'</sup>는 각각 하이 드록시이고, R<sup>12</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 수소이다. 기타 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0238] 화학식 IIb의 구조물의 기타 구체적인 양태에서, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 수소이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 옥소이다.

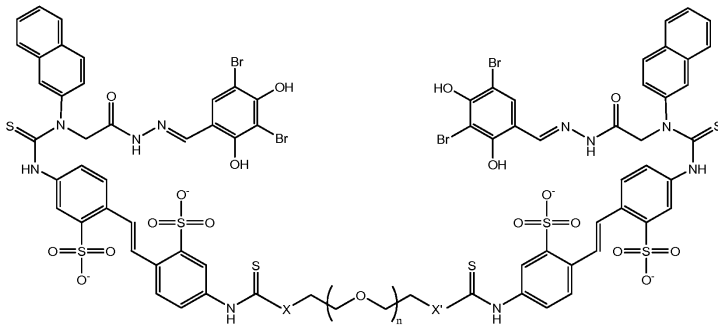
[0239] 화학식 IIb의 구조물의 기타 보다 구체적인 양태에서, R<sup>15</sup>, R<sup>15'</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적 으로 수소 또는 메틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서, R<sup>16</sup> 및 R<sup>16'</sup>는 각각 옥소이다. 이러한 양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>7'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 클로로 또는 메틸 중의 하나 이상으로 치환된 페닐; 1-나프탈레닐; 2-나프탈레닐; 6-퀴놀리닐; 또는 2-안트라세닐이다. 구체적인 양태에서, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>는 각각 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 할로, 메톡시, 하이드록실 또는 카복시이고; 구체적 인 양태에서, 할로는 브로모이다. 특정의 구체적인 양태에서, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11'</sup> 및 R<sup>12'</sup>가 각각 수소가 아닐 경우, R<sup>8</sup> 및 R<sup>8'</sup>는 각각 수소이다.

[0240] 화학식 IIb의 구조물의 양태와 관련하여, 링커 잔기 X 및 X'는 각각 스페이서 J 및 스페이서 J'(예: DIDS(참조: 화학식 IIb의 구조를 갖는 화합물))를 각각 폴리에틸렌 글리콜(즉, (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>)에 접합시키는데 사용될 수 있는 작용성 그룹이다. 특정의 구체적인 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-이다. 보다 구체적인 양태에서, 링커 X 및 링커 X'는 각각 -NH-이다.

[0241] 화학식 IIa 및 IIb의 구조물의 특정의 구체적인 양태에서, 화합물은 나트륨 염이다.

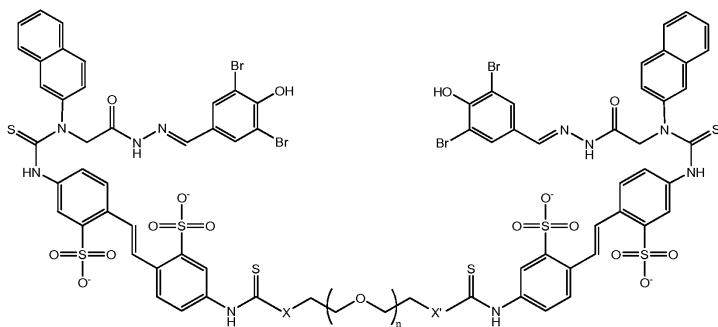
[0242] 화학식 IIa 및 IIb의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, 화합물은 화학식 IIc, IIId, IIe 또는 IIf의 구조를 갖 는다:

[0243] [화학식 IIc]



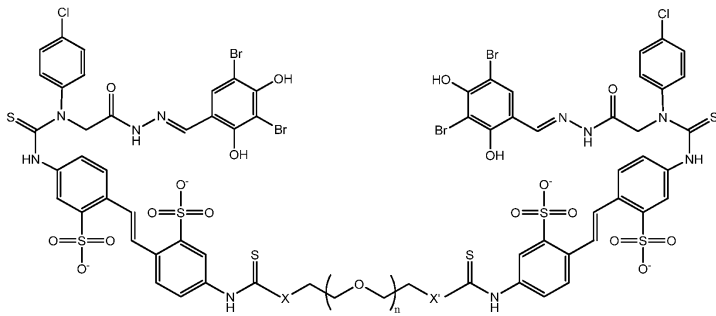
[0244]

[0245] [화학식 IIId]



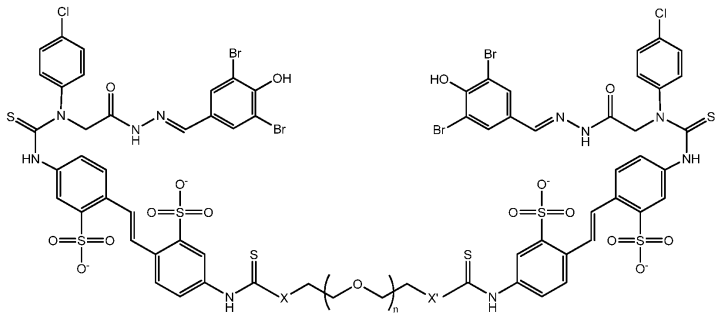
[0246]

[0247] [화학식 IIe]



[0248]

[0249] [화학식 IIf]



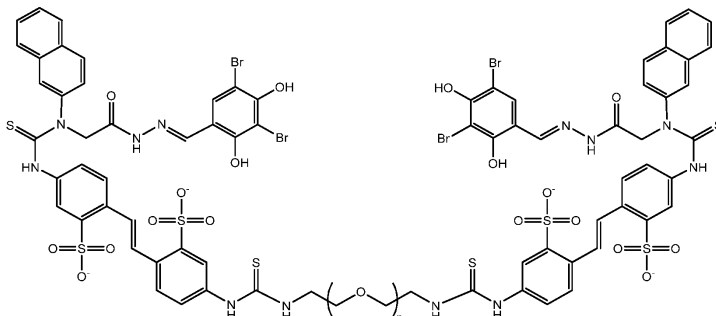
[0250]

[0251] 특정의 구체적인 양태에서, 화학식 IIc, IID, IIe 및 IIf의 구조물은 나트륨 염이다.

[0252] 기타 구체적인 양태에서, X 및 X'는 각각 -NH-, -O- 또는 -S-이다.

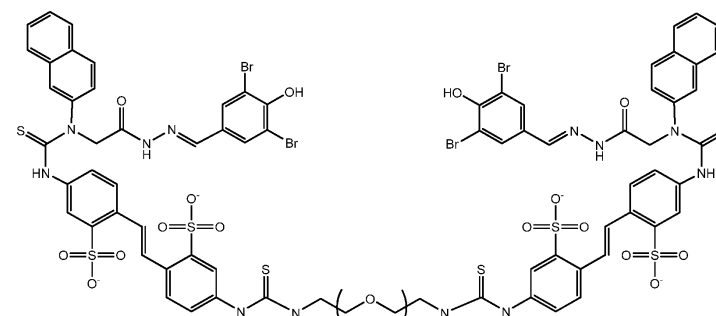
[0253] 구체적인 양태에서, X 및 X'가 각각 -NH-일 경우, 구조물 IIC, IID, IIE 및 IIF는 다음과 같은 화학식을 갖는다:

[0254] [화학식 IIC]



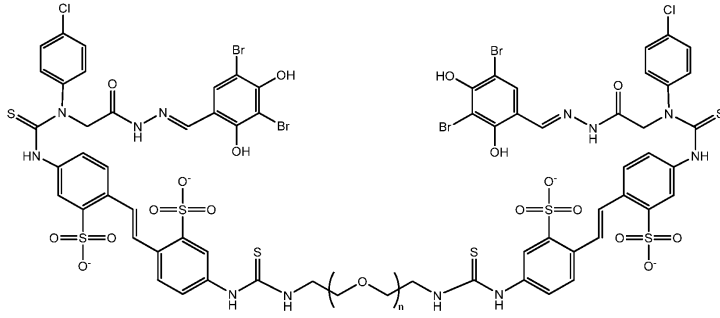
[0255]

[0256] [화학식 IID]



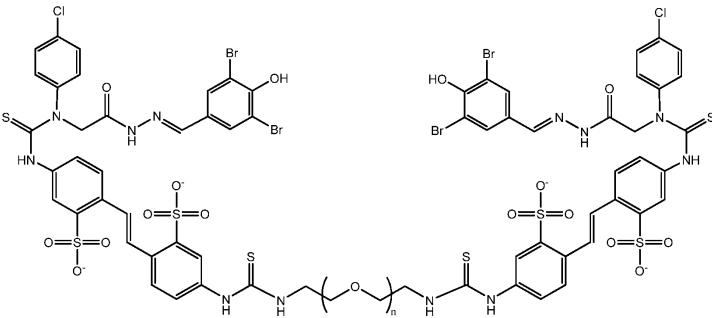
[0257]

[0258] [화학식 IIE]



[0259]

[0260] [화학식 IIF]



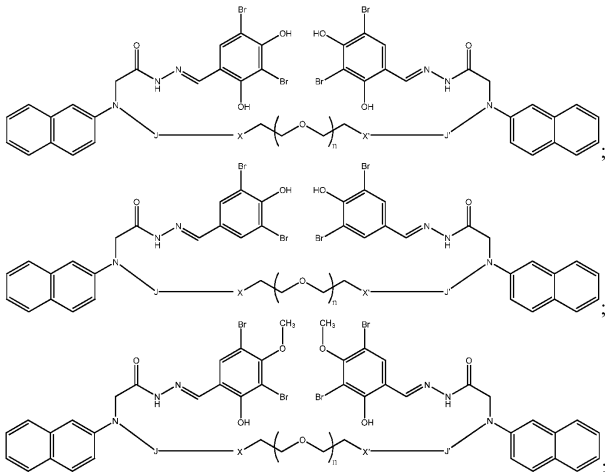
[0261]

[0262] 특정의 구체적인 양태에서, 화학식 IIC, IID, IIE 및 IIF의 구조물은 나트륨 염이다.

[0263] 화학식 IIb, IIc, IID, IIE 및 IIF 중의 하나의 구조물의 특정 양태에서, n은 0 내지 10, 0 내지 100, 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 100, 1 내지 300, 1 내지 550, 1 내지 1000, 1 내지 2500, 10 내지 2500, 10 내지 2000, 50 내지 1000, 250 내지 1000, 또는 450 내지 1000의 정수이다. 화학식 IIb, IIc, IID, IIE, 및 IIF, 및 IIC 내지 IIF의 구조물의 보다 구체적인 양태에서, n은 50 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 200 내지 300의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 450 내지 550의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 900 내지 1000의 정수이다. 또 다른 구체적인 양태에서, n은 0이다.

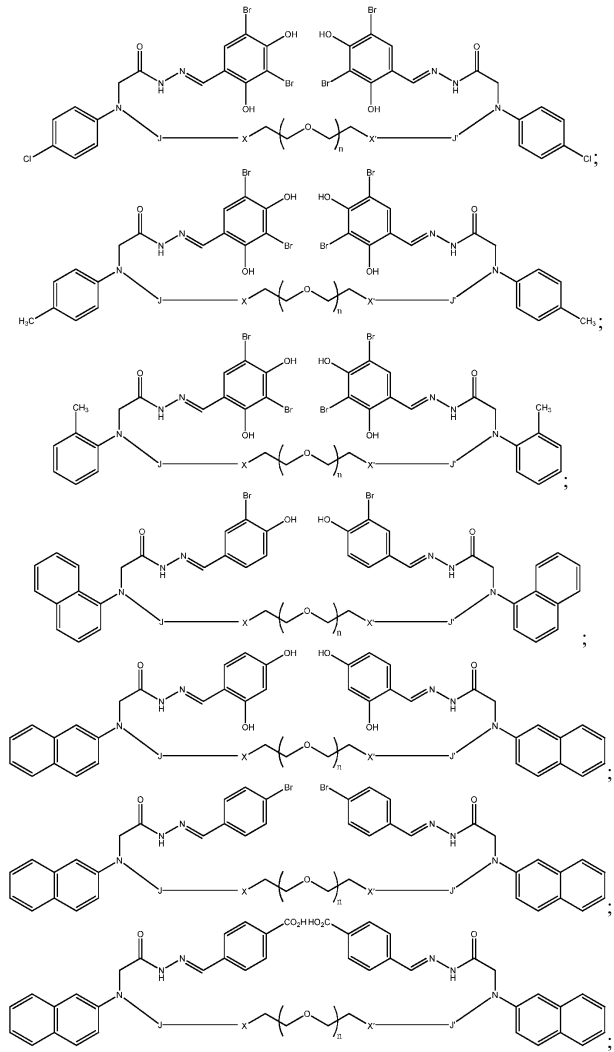
[0264] 화학식 IIa, IIb, IIc, IID, IIE 및 IIF 중의 하나의 구조 또는 이의 하위구조(예: 화학식 IIC 내지 IIF)를 갖는 접합체 화합물은 또한 본원에서 2가 글리신 하이드라이드-PEG 접합체 화합물(또는 2가 글리신 하이드라이드-PEG 접합체)로서 명명된다.

[0265] 특정의 구체적인 양태에서, 2가 글리신 하이드라이드 PEG 접합체 화합물은 다음 구조 중의 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 입체이성체를 갖는다:

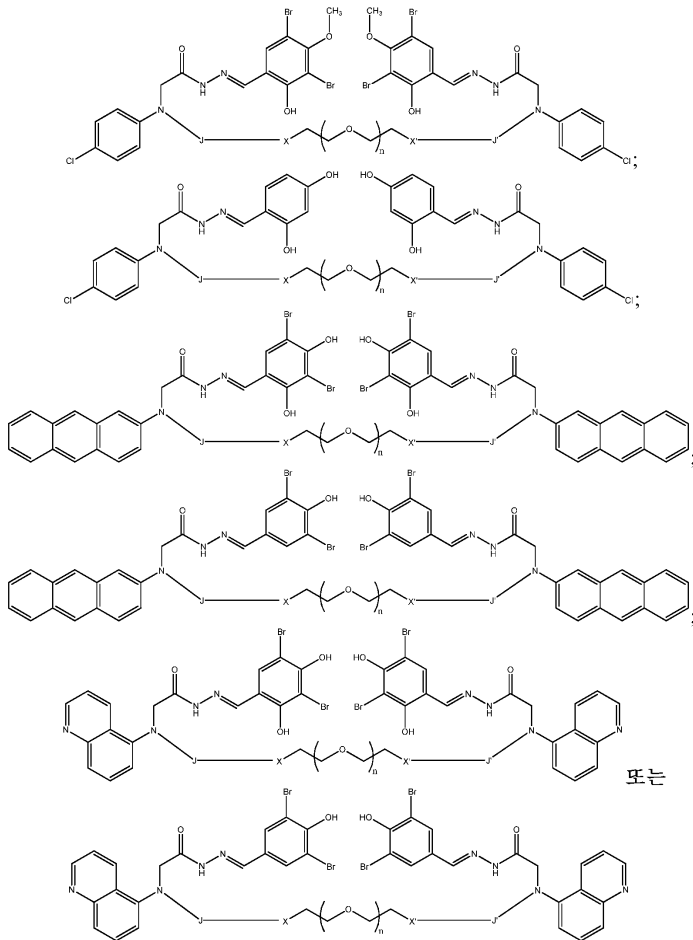


[0266]





[0268]



[0269]

[0270]

상기 화학식에서,

[0271]

J 및 J'는 각각 독립적으로 본원에서 기술된 스페이서 J1 내지 J29 중의 하나이고, X 및 X'는 각각 독립적으로 -NH-, -O- 또는 -S-이다.

[0272]

특정 양태에서, J 및 J'는 각각 J1(4,4'-디이소티오시아노스티벤-2,2'-디설폰산(DIDS))이다. 기타 구체적인 양태에서, X 및 X'는 각각 -NH-이다.

[0273]

**화학 정의**

[0274]

본원에서 명명된 특정의 화학적 그룹은 지시된 화학적 그룹에서 발견되는 총 탄소수를 지시하는 단축 표현이 선행된다. 예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬은 총 1 내지 8개의 탄소원자를 갖는, 이하 정의되는 바와 같은 알킬 그룹을 기술하고, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬은 총 3 내지 12개의 탄소원자를 갖는, 이하 정의되는 바와 같은 사이클로알킬 그룹을 기술한다. 단축 표현에서 총 탄소 수는 기술된 그룹의 치환체에 존재할 수 있는 탄소를 포함하지 않는다. 상기 이외에, 본원에 사용된 바와 같이, 다르게 구체화되지 않는 한, 다음 용어는 지시된 의미를 갖는다.

[0275]

"알킬"은 탄소수 1 내지 18의 직쇄 또는 측쇄, 비사이클릭 또는 사이클릭, 불포화 또는 포화된 지방족 탄화수소를 의미하는 반면, 용어 "C<sub>1-8</sub> 알킬"은 탄소수 1 내지 8의 알킬과 동일한 의미를 갖는다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하고, 포화된 측쇄 알킬은 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 헵틸, n-옥틸, 이소펜틸, 2-에틸헥실 등을 포함한다. 대표적인 포화된 사이클릭 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -CH<sub>2</sub>사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>사이클로부틸, -CH<sub>2</sub>사이클로펜틸, -CH<sub>2</sub>사이클로헥실 등을 포함하고, 불포화된 사이클릭 알킬은 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐 등을 포함한다. "호모사이클릭 환"으로서 명명되기도 하는 사이클릭 알킬은 디- 및 폴리-호모사이클릭 환, 예를 들어, 데칼린 및 아다만틸을 포함한다. 불포화된 알킬은 인접한 탄소원자 사이에 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유한다(각각 "알케닐" 또는 "알키닐"로서 명명된다). 대표적인 직쇄 및 측쇄 알케닐은

에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함하고, 대표적인 직쇄 및 측쇄 알킬기는 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.

[0276] 본원에서 기술된 화합물의 문맥 내에서, 용어 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 호모사이클 및 헤테로사이클로알킬은 다르게 구체화되지 않는 한, 본원에서 정의된 바와 같이 치환되지 않은 알킬 및 치환된 알킬, 치환되지 않은 아릴 및 치환된 아릴, 치환되지 않은 아릴알킬 및 치환된 아릴알킬, 치환되지 않은 헤테로사이클 및 치환된 헤테로사이클, 치환되지 않은 호모사이클 및 치환된 호모사이클, 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 및 치환된 헤테로사이클로알킬을 각각 포함하는 것으로 간주된다.

[0277] 본원에서 사용된 바와 같이, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤테로사이클로알킬의 문맥에서, 용어 "치환된"은 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬 잔기의 하나 이상의 수소원자가 치환체로 대체됨을 의미한다. 옥소 치환체(=O)의 경우, 2개의 수소원자가 치환된다. 본 명세서의 문맥내에서 사용된 "치환체"는 옥소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디아킬아미노, 알킬, 알콕시, 티오알킬, 할로알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬,  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_cC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-NR_aS(=O)_2R_b$ ,  $-OR_a$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-C(=O)OR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-OCH_2C(=O)NR_aR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_b$ ,  $-SH$ ,  $-SR_a$ ,  $-SOR_a$ ,  $-S(=O)_2NR_aR_b$ ,  $-S(=O)_2R_a$ ,  $-SR_aC(=O)NR_aR_b$ ,  $-OS(=O)_2R_a$  및  $-S(=O)_2OR_a$ (또한  $-SO_2R_a$ 로서 쓰여짐)를 포함하고, 여기서,  $R_a$  및  $R_b$ 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 상기  $R_a$  및  $R_b$ 의 정의는 명세서 전반에 걸쳐 이들 치환체의 모든 사용에 적용된다.

[0278] 대표적인 치환체는 (이에 제한되지 않지만) 알콕시(즉,  $C_{1-8}$  알콕시, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜톡시를 포함하여 알킬-O-), 아릴옥시(예: 페녹시, 클로로페녹시, 톨릴옥시, 메톡시페녹시, 벤질옥시, 알킬옥시카보닐페녹시, 알킬옥시카보닐옥시, 아실옥시페녹시), 아실옥시(예: 프로피오닐옥시, 벤조일옥시, 아세톡시), 카바모일옥시, 카복시, 머캅토, 알킬티오, 아실티오, 아릴티오 (예: 페닐티오, 클로로페닐티오, 알킬페닐티오, 알콕시페닐티오, 벤질티오, 알킬옥시카보닐-페닐티오), 아미노(예: 아미노, 모노 및 디- $C_{1-3}$  알카닐아미노, 메틸페닐아미노, 메틸벤질아미노,  $C_{1-3}$  알카닐아미노, 아실아미노, 카밤아미노, 우레이도, 구아니디노, 니트로 및 시아노)를 포함한다. 또한, 임의의 치환체는 이에 부착된 1 내지 5개의 추가의 치환체를 가질 수 있다.

[0279] "아릴"은 방향족 카보사이클릭 잔기, 예를 들어, 페닐 또는 나프틸(즉, 나프탈레닐)(1- 또는 2-나프틸) 또는 안트라세닐(예: 2-안트라세닐)을 의미한다.

[0280] "아릴알킬"(예: 페닐알킬)은 아릴 잔기로 치환된 하나 이상의 알킬 수소원자를 갖는 알킬, 예를 들어,  $-CH_2$ -페닐,  $-CH=CH$ -페닐,  $-C(CH_3)=CH$ -페닐 등을 의미한다.

[0281] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖고 1개 이상의 탄소원자를 함유하는, 모노- 및 비사이클릭 환 시스템을 포함하여 5원 내지 10원 방향족 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 대표적인 헤테로아릴은 푸릴, 벤조푸라닐, 티오펜, 벤조티오펜, 피롤릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 아자인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐(6-퀴놀리닐 포함), 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤족사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐이다.

[0282] "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 잔기로 치환된 하나 이상의 알킬 수소원자를 갖는 알킬, 예를 들어,  $-CH_2$ 피리디닐,  $-CH_2$ 피리미디닐 등을 의미한다.

[0283] "헤테로사이클"(본원에서 "헤테로사이클릭 환"으로서 명명되기도 함)은 포화되거나, 불포화되거나, 방향족이고, 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 질소 및 황 헤테로원자가 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자가 임의로 4급화될 수 있고, 임의의 상기 헤테로사이클이 벤젠 환에 용

합되는 비사이클릭 환을 포함하는 4원 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7원 내지 10원 비사이클릭 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 따라서, 상기 나열된 헤테로아릴 이외에, 헤테로사이클은 또한 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 하이단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피리미디닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다.

[0284] 임의로 치환된 헤테로사이클 (및 헤테로아릴)의 문맥에서 사용된 용어 "임의로 치환된"은 하나 이상의 수소원자가 치환체로 치환됨을 의미한다. 케토 치환체("C(=O)-")의 경우에, 2개의 수소원자가 치환된다. 치환될 경우, 상기 그룹 중의 하나 이상이 치환된다. 본원 상세한 설명의 문맥내에서 "치환체"는 또한 상기 기술되었고, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤테로사이클로알킬, 및  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)NR_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-NR_aS(=O)_2R_b$ ,  $-OR_a$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-C(=O)OR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-OCH_2C(=O)NR_aR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_b$ ,  $-SH$ ,  $-SR_a$ ,  $-SOR_a$ ,  $-S(=O)_2NR_aR_b$ ,  $-S(=O)_2R_a$ ,  $-OS(=O)_2R_a$  및  $-S(=O)_2OR_a$ 를 포함한다. 또한, 상기 치환체는 치환체가 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이도록 상기 치환체 중의 하나 이상으로 추가로 치환될 수 있다. 이 문맥에서  $R_a$  및  $R_b$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클(헤테로아릴 포함), 치환된 헤테로사이클(치환된 헤테로아릴 포함), 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0285] "헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로 치환된 하나 이상의 알킬 수소원자를 갖는 알킬, 예를 들어,  $-CH_2$ 모르폴리닐,  $-CH_2CH_2$ 피페리디닐,  $-CH_2$ 아제피네일,  $-CH_2$ 피라지네일,  $-CH_2$ 피라닐,  $-CH_2$ 푸라닐,  $-CH_2$ 피롤리디닐 등을 의미한다.

[0286] "호모사이클"(본원에서 "호모사이클릭 환"으로서 명명되기도 함)은 3 내지 7개의 탄소원자를 함유하는 포화 또는 불포화된(방향족은 아님) 카보사이클릭 환, 예를 들어, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헥탄, 사이클로헥센 등을 의미한다.

[0287] "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0288] 치환된 알킬의 예인 "할로알킬"은 할로젠으로 치환된 하나 이상의 수소원자를 갖는 알킬, 예를 들어, 트리플루오로메틸 등을 의미한다.

[0289] 치환된 아릴의 예인 "할로아릴"은 할로젠으로 치환된 하나 이상의 수소원자를 갖는 아릴, 예를 들어, 4-플루오로페닐 등을 의미한다.

[0290] "알콕시"는 산소 브릿지를 통해 부착된 알킬 잔기(즉,  $-O$ -알킬), 예를 들어, 메톡시, 에톡시 등을 의미한다.

[0291] 치환된 알콕시의 예인 "할로알콕시"는 할로젠으로 치환된 하나 이상의 수소원자를 갖는 알콕시 잔기, 예를 들어, 클로로메톡시 등을 의미한다.

[0292] "알콕시디일"은 2개의 별도의 산소 브릿지를 통해 부착된 알킬 잔기(즉,  $-O$ -알킬- $O$ -), 예를 들어,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2CH_2CH_2-O-$ ,  $-O-CH(CH_3)CH_2CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2C(CH_3)_2CH_2-O-$  등을 의미한다.

[0293] "알칸디일"은 두 개의 수소원자가 동일한 탄소원자로부터 또는 상이한 탄소원자로부터 취한 2가 알킬, 예를 들어,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  등을 의미한다.

[0294] 본원에서 사용된 "알케닐렌"은 특정의 양태에서, 2 내지 약 20개의 탄소원자 및 하나 이상의 이중 결합을, 기타 양태에서는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭, 하나의 양태에서, 직쇄 또는 측쇄의 2가 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 추가의 양태에서, 알케닐렌 그룹은 저급 알케닐렌을 포함한다. 알케닐렌 그룹과 함께 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 치환되지 않은 질소원자를 임의로 삽입할 수 있고, 여기서 질소 치환체는 알킬이다. 알케닐렌 그룹은  $-CH=CH-CH=CH-$  및  $-CH=CH-CH_2-$ 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "저급 알케닐렌"은 2 내지 6개의 탄소를 갖는 알케닐렌 그룹을 의미한다. 특정 양태에서, 알케닐렌 그룹

은 3 내지 4개의 탄소원자의 알케닐렌을 포함하는 저급 알케닐렌이다.

- [0295] 본원에 사용된 "알키닐렌"은 특정의 양태에서, 2 내지 약 20개의 탄소원자 및 하나 이상의 삼중 결합을, 다른 양태에서는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭, 특정의 양태에서, 직쇄 또는 측쇄의 2가 지 방향 탄화수소 그룹을 의미한다. 추가의 양태에서, 알키닐렌은 저급 알키닐렌을 포함한다. 알키닐렌 그룹과 함께 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 치환되지 않은 질소원자를 임의로 삽입할 수 있고, 여기서 질소 치환체는 알킬이다. 알키닐렌 그룹은  $-C\equiv C-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-$  및  $-C\equiv C-CH_2-$ 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "저급 알키닐렌"은 2 내지 6개의 탄소를 갖는 알키닐렌 그룹을 의미한다. 특정 양태에서, 알키닐렌 그룹은 3 내지 4개의 탄소원자의 알키닐렌을 포함하는 저급 알키닐렌이다.
- [0296] "티오알킬"은 황 브릿지를 통해 부착된 알킬 잔기(즉,  $-S-$ 알킬), 예를 들어, 메틸티오, 에틸티오 등을 의미한다.
- [0297] "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 질소 브릿지를 통해 결합된 하나 이상의 알킬 잔기(즉,  $-N-$ 알킬), 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등을 의미한다.
- [0298] "카바메이트"는  $-R_aOC(=O)NR_bR_c$ 이다.
- [0299] "사이클릭 카바메이트"는 환의 일부인 임의의 카바메이트 잔기를 의미한다.
- [0300] "아미달"은  $-NR_aR_b$ 이다.
- [0301] "하이드록실" 또는 "하이드록시"는  $-OH$  라디칼을 의미한다.
- [0302] "설프하이드릴" 또는 "티오"는  $-SH$ 이다.
- [0303] "아미노"는  $-NH_2$  라디칼을 의미한다.
- [0304] "니트로"는  $-NO_2$  라디칼을 의미한다.
- [0305] "이미노"는  $=NH$  라디칼을 의미한다.
- [0306] "티옥소"는  $=S$  라디칼을 의미한다.
- [0307] "시아노"는  $-C\equiv N$  라디칼을 의미한다.
- [0308] "설펜아미드"는 라디칼  $-S(=O)_2NH_2$ 를 의미한다.
- [0309] "이소시아네이트"는  $-N=C=O$  라디칼을 의미한다.
- [0310] "이소티오시아네이트"는  $-N=C=S$  라디칼을 의미한다.
- [0311] "아지도"는  $-N=N^+=N^-$  라디칼을 의미한다.
- [0312] "카복시"는  $-CO_2H$  라디칼(또한  $-C(=O)OH$  또는  $COOH$ 로서 기술되기도 함)을 의미한다.
- [0313] "하이드라지드"는  $-C(=O)NR_a-NR_bR_c$  라디칼을 의미한다.
- [0314] "옥소"는  $=O$  라디칼을 의미한다.
- [0315] 폴리에틸렌 이민(PEI) 단량체는 3원 환이다. 분자의 2개의 "코너"는  $-CH_2-$  결합으로 이루어지고, 제3 "코너"는 2급 아민 그룹,  $=NH$ 이다.
- [0316] 본원에서 기술된 화학식 Ia, Ib, Ic 내지 Ij, IIa, IIb, IIc, IId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조물 중의  $-CH_2-O-CH_2-$ (폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 단량체 단위를 나타냄) 각각은 계산된 분자량 44달톤을 갖는다. 임의의 이들 화학식의 n이 1 내지 2500일 경우, 따라서,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 약 0.044kDa 내지 약 110kDa이고; n이 10 내지 2500일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 약 0.44kDa 내지 약 110kDa이고; n이 10 내지 2000일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 약 0.44kDa 내지 약 88kDa 이고; n이 50 내지 1000일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 2.2kDa 내지 44kDa이고; n이 250

내지 1000일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 약 11kDa 내지 약 44kDa이고; n이 450 내지 1000일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 약 20kDa 내지 약 44kDa이다. 임의의 이들 화학식의 n이 200 내지 300일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 따라서 약 8.8kDa 내지 약 13kDa이고; 임의의 이들 화학식의 n이 450 내지 550일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 따라서 약 20kDa 내지 약 24kDa이고; 임의의 이들 화학식 n이 900 내지 1000일 경우,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 따라서 약 40kDa 내지 약 44kDa이다. 특정의 구체적인 양태에서,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 0.2, 3, 6, 10, 20, 40 또는 100kDa이다. 보다 특별한 양태에서,  $(-CH_2-O-CH_2-)_n$ 에 기인하는 추산된 분자량은 10, 20 또는 40kDa이다.

[0317] 본원에서 기술된 화합물은 일반적으로 유리 산 또는 유리 염기로서 사용될 수 있다. 또는, 화합물은 산 또는 염기 부가 염의 형태로 사용될 수 있다. 유리 염기 아미노 화합물의 산 부가 염은 당해 기술 분야에 익히 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 유기 및 무기 산으로부터 형성될 수 있다. 적합한 유기 산은 (이에 제한되지 않지만) 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 석신산, 메탄설폰산, 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산 및 벤젠설폰산을 포함한다. 적합한 무기 산은 (이에 제한되지 않지만) 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 질산을 포함한다. 본원에서 기술된 화합물의 유리 산 화합물의 염기 부가 염은 또한 당해 기술 분야에 익히 공지된 방법으로 제조될 수 있고, 유기 및 무기 염기로부터 형성될 수 있다. 적합한 무기 염기는 (이에 제한되지 않지만) 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등의 수산화물 또는 기타 염을 포함하고, 유기 염기는, 예를 들어, 치환된 암모늄 염을 포함한다. 따라서, 구조물 I, Ia 및 구조물 II 및 IIa, 및 임의의 및 모든 하위구조물 및 본원에서 기술된 특정 화합물 및 접합체의 "약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 임의의 및 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함한다.

[0318] 구조물 I, Ia, II 및 IIa 및 이의 하위구조물 뿐만 아니라 J 및 J'는 때로 음이온성 종으로서 기술될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 설포산( $SO_3^-$ ) 음이온으로서 기술될 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련가는 등물비의 양이온을 갖는 화합물이 존재한다는 것을 인지한다. 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물은 완전 양성자화된 형태로, 또는 염의 형태, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄의 형태 또는 상기한 바와 같은 무기 염기와 배합되어 존재할 수 있다. 하나 이상의 음이온성 종이 기술될 경우, 각 음이온성 종은 독립적으로 양성자화 종으로서 또는 염 종으로서 존재할 수 있다. 몇몇 구체적인 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 나트륨 염으로서 존재한다.

[0319] 본원에서 기술된 임의의 화합물 접합체의 프로드럭도 또한 예상된다. 프로드럭은, 이러한 프로드럭이 대상에게 투여될 경우, 생체내에서 구조식 I, Ia, II 또는 IIa 및 본원에서 하위구조의 접합체 화합물을 방출시키는 공유 결합된 담체이다. 프로드럭은 일반적으로 변형물이 통상의 조작에 의해 또는 생체내 공정에 의해 절단되어 모 화합물을 수득하는 방식으로 작용성 그룹을 변형시켜 제조된다. 프로드럭은, 예를 들어, 대상에게 투여될 경우, 절단되어 하이드록시 또는 아민 그룹을 형성하는 임의의 그룹에 하이드록시 또는 아민 그룹이 결합될 경우, 본원에서 기술된 접합체 화합물을 포함한다. 따라서, 프로드럭의 대표적인 예는 (이에 제한되지 않지만) 구조식 I, Ia, II 또는 IIa의 화합물, 및 본원에서 임의의 하위구조의 화합물의 알콜 및 아민 작용성 그룹의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함한다. 또한, 카복실산( $-COOH$ )의 경우, 에스테르, 예를 들어, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있다. 프로드럭 화학은 당해 기술 분야의 숙련가에게 통상적이고, 이들에 의해 통상적으로 수행된다.

[0320] 프로드럭은, 예를 들어, 혈액 내의 가수분해로 통상적으로 생체내에서 신속하게 변형되어 모 화합물(즉, 화학식 I 또는 I(a) 또는 하위화학식 Ib 내지 Ij 또는 화학식 II 또는 IIa 또는 하위화학식 IIb, IIc, IId, IIe 및 IIIf, 및 IIC 내지 IIF의 화합물 접합체)을 수득한다. 프로드럭 화합물은 흔히 포유동물 유기체에 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(참조: Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). 프로드럭의 논의는 모두 본원에 완전히 참조로 인용된 문헌(참조: Higuchi, T., et al, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에 제공된다.

[0321] 입체이성체와 관련하여, 구조식 I, Ia, II 또는 IIa, 및 본원에서 기술된 하위구조식의 접합체 화합물은 하나 이상의 키랄성 중심을 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물, 및 개별 에난티오머 또는 디아스테레오머를 포

합하는 임의의 이성체 형태로 발생할 수 있다. 또한, 구조식 I, Ia, II 또는 IIa, 및 이의 하위구조식의 접합체 화합물은 올레핀계 이중 결합 또는 기타 기하 비대칭 중심을 함유하고, 다르게 구체적으로 기술되지 않는 한, E 및 Z 기하 이성체(예: 시스 또는 트랜스)를 모두 포함한다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성체, 및 이들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태 및 모든 토오토머성 형태가 또한 포함되는 것으로 간주된다. 토오토머는 분자의 한 원자로부터 동일 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 의미한다. 화합물의 모든 이러한 이성체 형태 및 이의 혼합물이 포함되고, 예상된다. 또한, 본원에서 기술된 임의의 화합물의 일부 결정성 형태는 다형체로서 존재할 수 있고, 이는 또한 본 명세서에 포함되고 예상된다. 또한, 일부 화합물은 물 또는 기타 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 용매화물은 유사하게 본원에 기술된 화합물 및 조성물 범위에 포함된다.

[0322] **화합물 합성**

[0323] 일반적으로, 본원에서 기술된 반응에 사용된 화합물은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 유기 합성 기술에 따라 시판되는 화학약품으로부터 및/또는 화학 문헌에 기술된 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다. "시판되는 화학약품"은 아크로스 오가닉스(Acros Organics; Pittsburgh PA), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical; Milwaukee WI, 시그마 케미칼 앤드 플루카(Sigma Chemical and Fluka) 포함), 아핀 케미칼스 리미티드(Apin Chemicals Ltd.; Milton Park UK), 아보카도 리서치(Avocado Research; Lancashire U.K.), 비디에이지 인코포레이티드(BDH Inc.; Toronto, Canada), 바이오네트(Bionet; Cornwall, U.K.), 챔서비스 인코포레이티드(Chemservice Inc.; West Chester PA), 크레센트 케미칼 캄파니(Crescent Chemical Co.; Hauppauge NY), 이스트만 오가닉 케미칼스, 이스트만 코닥 캄파니(Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company; Rochester NY), 피셔 사이언티픽 캄파니(Fisher Scientific Co.; Pittsburgh PA), 피슨스 케미칼스(Fisons Chemicals; Leicestershire UK), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific; Logan UT), 아이씨엔 바이오메디칼스, 인코포레이티드(ICN Biomedicals, Inc.; Costa Mesa CA), 키 오가닉스(Key Organics; Cornwall U.K.), 랑카스터 신테시스(Lancaster Synthesis; Windham NH), 메이브릿지 케미칼 캄파니 리미티드(Maybridge Chemical Co. Ltd.; Cornwall U.K.), 패리쉬 케미칼 캄파니(Parish Chemical Co.; Orem UT), 팔츠 앤드 바우어, 인코포레이티드(Pfaltz & Bauer, Inc.; Waterbury CN), 폴리오가닉스(Polyorganix; Houston TX), 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Co.; Rockford IL), 리델 드 하엔 아게(Riedel de Haen AG; Hanover, Germany), 스펙트럼 퀄리티 프로덕트, 인코포레이티드(Spectrum Quality Product, Inc.; New Brunswick, NJ), 티씨아이 어메리카(TCI America; Portland OR), 트랜스 월드 케미칼스, 인코포레이티드(Trans World Chemicals, Inc.; Rockville MD) 및 웨코 케미칼스 유에스에이, 인코포레이티드(Wako Chemicals USA, Inc.; Richmond VA)를 포함하는 표준 상업적 공급원으로부터 취득할 수 있다.

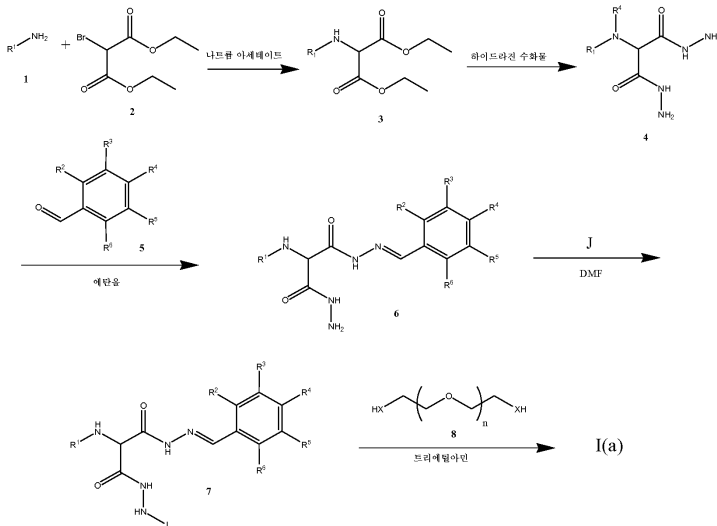
[0324] 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법은 각종 참고 서적 및 데이터베이스를 통해 확인될 수 있다. 본원에서 기술된 화합물 및 화합물 접합체의 제조에 유용한 반응물의 합성을 열거하거나 제조방법을 기술하는 논문에 대한 참조문헌을 제공하는 적합한 참고 서적 및 협정은, 예를 들어, 문헌[참조: "Synthetic Organic Chemistry," John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions," 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에서 기술된 화합물 및 화합물 접합체의 제조에 유용한 반응물의 합성을 열거하거나 제조방법을 기술하는 논문에 대한 참조문헌을 제공하는 추가로 적합한 참고 서적 및 협정은, 예를 들어, 문헌[참조: Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993)

Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 및 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0325] 구체적이고 유사한 반응물은 또한 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 뿐만 아니라 온-라인 데이터베이스(위싱턴 D.C.의 미국 화학회가 추가의 상세함을 위해 접속될 수 있다)를 통해 이용가능한, 미국 화학회의 화학 초록 서비스에 의해 제조된 공지된 화학약품의 색인을 통해 확인될 수 있다. 공지되었지만, 카탈로그로 시판되지 않는 화학약품은 지정 화학 합성 하우스가 제조할 수 있고, 다수의 표준 화학 공급 하우스(예: 상기 나열된 것들)가 지정 합성 서비스를 제공한다. 본원에서 기술된 하이드라지드 화합물 및 접합체 화합물의 약제학적 염의 제조 및 선택에 대한 참조문헌은 문헌[참조: P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0326] 말론산 및 글리신 하이드라지드 화합물의 합성 방법과 관련하여, 문헌(참조: 미국 특허 제7,414,037호, Muanprasat et al., J. Gen. Physiol. 124: 125-37 (2004), 및 Sonawane et al., FASEB J. 20: 130-132 (2006))을 참조한다. 2가 말론산 하이드라지드 화합물의 합성을 기술하는 추가의 상세함은 실시예 1에 제공된다.

[0327] [반응식 1]



[0328]

[0329] 일반적으로, 화학식 I 및 Ia의 접합체 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1과 관련하여, 반응물(1)을 디에틸 브로모말론레이트(2)와 각각 10mmol로 배합한다. 이어서, 생성되는 반응 혼합물을 승온에서 약 8시간 동안 교반시킨다. 냉각시, 고체 물질을 여과하고, 헥산으로부터 재결정화하여 화학식 3의 화합물을 수득한다. 이어서, 에탄올 중의 화합물(3)의 용액을 약 10시간 동안 12mmol의 하이드라진 수화물로 환류시킨다. 이어서, 용매 및 과량의 시약을 진공하에 증류시킨다. 이어서, 생성물을 에탄올로부터 재결정화하여 화학식 4의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 4의 화합물을 에탄올 중의 알데히드(5)와 배합한 다음, 약 3시간 동안 환류시켜 목적하는 생성물(6)을 수득한다. 이어서, 화학식 6의 화합물을 DMF 중의 J(J1 내지 J29 중의 어느 하나)와 배합하여 스페이서 결합된 화합물(7)을 수득한다. 이어서, 화합물(7)을 화학식 8의 폴리에틸렌 글리콜 잔기에 접합시켜 화학식 Ia의 화합물을 수득한다.

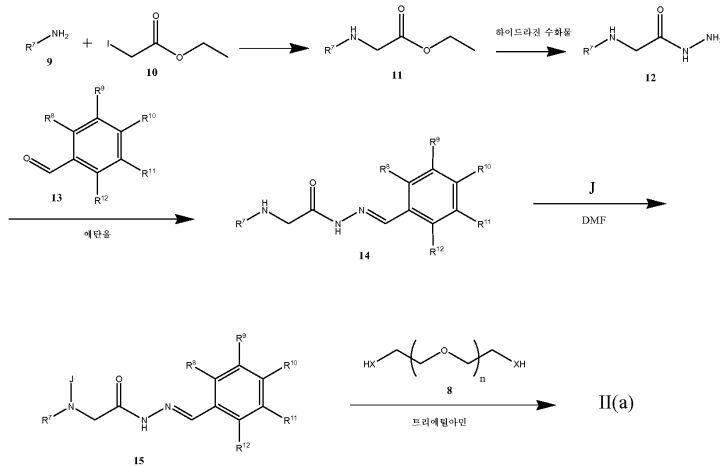
[0330] 당해 분야의 숙련가는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 각각 R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> 및 R<sup>6'</sup>와 동일하지 않을 경우, 화학식 Ia의 화합물은 먼저 화학식 7의 화합물을 화합물(8)과 1:1 비로 반응시킨 다음, 생성되는 생성물과 화학식 7의 상이한 화합물 과량과 반응시켜 제조될 수 있음을 인지할 것이다.

[0331] 또는, 스페이서 J의 제2 말단을 먼저 폴리에틸렌 글리콜 잔기(8)에 결합시킬 수 있다. 이어서, 생성되는 화합물을 화학식 6의 화합물과 반응시켜 화학식 Ia의 화합물을 수득할 수 있다.

[0332] 당해 기술 분야의 숙련가는 본원에서 기술된 스페이서 J의 원자가를 조정하여 화합물의 안정성을 유지시킨다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, 화학식 Ia의 화합물이 이소티오시아네이트(예를 들어, J1에서와 같

이)를 통해 J에 결합될 경우, 이소티오시아네이트의 질소원자는 수소를 첨가하여 안정성을 유지시킨다.

[0333] [반응식 2]



[0334]

[0335] 일반적으로, 화학식 II 및 IIa의 화합물은 반응식 2에 따라 제조된다. 반응식 2와 관련하여, 화합물 (9) 및 (10)을 배합하여 화합물(11)을 형성한다. 화학식 11의 화합물을 에탄올에 용해시키고, 약 10시간 동안 12mmol의 하이드라진 수화물로 환류시킨다. 이어서, 용매 및 과량의 시약을 진공하에 증류시킨다. 생성물을 에탄올로부터 재결정화하여 화학식 12의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 12의 화합물을 에탄올 중에서 알데히드 (13)와 배합한 다음, 약 3시간 동안 환류시켜 목적하는 화학식 14의 화합물을 수득한다. 화합물(14)을 DMF 중의 J로 처리하여 화합물(15)를 수득한다. 이어서, 화학식 IIa의 화합물은 폴리에틸렌 글리콜 잔기와 화합물 (15)와의 반응으로 수득된다.

[0336] 반응식 1에서와 같이, 당해 기술 분야의 숙련가는 또한  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각  $R^{7'}$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11'}$  및  $R^{12'}$ 와 동일하지 않을 경우, 화학식 IIa의 화합물은 먼저 화학식 15의 화합물을 화합물(8)과 1:1 비로 반응시킨 다음, 생성되는 생성물과 화학식 15의 상이한 화합물 과량과 반응시켜 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

[0337] 또는, 스페이서 J의 제2 말단을 먼저 폴리에틸렌 글리콜 잔기(8)에 결합시킬 수 있다. 이어서, 생성되는 화합물을 화학식 14의 화합물과 반응시켜 화학식 Ia의 화합물을 수득할 수 있다.

[0338] 하이드라지드-폴리에틸렌 글리콜(PEG) 접합체의 제조는 당해 분야에서 수행되고 본원에 기술된 방법에 따라 수행될 수 있다. 1가 및 2가 PEG 접합체는 염기 촉매로서 트리에틸아민의 존재하에 무수 DMSO 중에서 상응하는 비스아미노 및 모노아미노 PEG와 스페이서 J에 결합된 말론산 하이드라지드 또는 글리신 하이드라지드 화합물, 예를 들어, MalH-DIDS 5배 몰 과량과의 반응으로 합성될 수 있다. 미반응된 화합물은 아미노 작용화 스캐빈저로 제거하고, PEG 접합체는 당해 분야에 통상 사용되는 방법, 예를 들어, 조절 침전 및 겔 여과, 투석, 이온 교환 크로마토그래피 및 분취용 HPLC의 조합으로 정제시킬 수 있다.

[0339] 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물을 특성화하고 사용하는 방법

[0340] 본원에서 기술된 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조를 갖는 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물은 CFTR 세공 또는 채널을 차단하거나 방해하고, 세포의 외부 세포막에 위치한 CFTR에 의한 이온 수송을 억제할 수 있다. 외부 막에 CFTR을 갖는 세포를 본원에서 기술된 접합체 화합물 중의 하나와, CFTR과 화합물이 상호작용하기에 충분한 조건 및 시간 동안 접촉시킴을 포함하는, CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법이 또한 본원에서 제공된다.

[0341] 2가 하이드라지드 접합체 화합물은 시험관 내에서 분리된 세포로 수행되는 상기한 CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법에 의해 확인될 수 있고/있거나 특성화될 수 있다. 특정의 양태에서, 이러한 방법은, 예를 들어, 조직, 체액 또는 배양 채택된 세포주 또는 이하 본원에서 상세히 기술되는 바와 같은 기타 생물학적 공급원으로부터 수득된 세포를 포함하는 본원에서 기술된 바와 같은 생물학적 샘플을 사용하여 수행될 수 있다. 외부 막에 CFTR을 갖는 세포와 하나 이상의 화합물의 접촉 단계는 배합, 혼합 또는 화합물과 세포의 상호작용을 허용하여

CFTR 활성화에 대한 화합물의 효과가 본원에서 기술되고 당해 기술 분야에서 통상적으로 실행되는 방법에 따라 측정될 수 있도록 하는, 당해 기술 분야의 숙련가에게 친숙한 일부 기타 접촉 방식을 의미한다. CFTR에 의한 이온 수송을 억제하기 위한 본원에서 기술된 방법은 CFTR과 화합물의 상호작용을 허용하기에 충분한 조건하 및 시간 동안 수행되는 것으로 이해된다. 특별한 분석 조건은, 온도, 완충제(염, 양이온, 매질 포함) 및 세포와 화합물의 완전성을 유지시키는 기타 성분을 포함하고, 이는 당해 기술 분야의 숙련가에게 친숙하고/하거나 용이하게 측정할 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련가는 또한 본원에서 기술된 시험관내 방법을 수행할 경우, 적합한 조절이 설계되어 포함될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0342] 화합물 접합체를 특성화하는, 예를 들어, 치료학적 이점을 달성하기에 효과적인 농도를 측정하는 방법은 본원에서 기술되고, 당해 기술 분야의 숙련가에게 의해 통상적으로 실행되는 기술 및 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 예시적 방법은, 이에 제한되지 않지만, CFTR 억제의 형광 세포계 분석(참조: Galiotta et al, J. Physiol. 281:C1734-C1742 (2001)), 단락 정점 클로라이드 이온 전류 측정 및 패취-클램프 분석(참조: Muanprasat et al., J. Gen. Physiol. 124: 125-37 (2004); Ma et al., J. Clin. Invest. 110: 1651-58 (2002); Carmeliet, Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 55:5-26(1993); Hamill et al., Pflugers Arch. 391:85-100 (1981))을 포함한다. 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물을 포함하는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물은 또한 동물 모델, 예를 들어, 콜레라의 폐쇄된 장 루프 모델, 콜레라의 젓먹이 마우스 모델 및 위장 통과와 생체내 이미지로 분석될 수 있다(참조: Takeda et al., Infect. Immun. 19:752-54 (1978); Spira et al., Infect. Immun. 32:739-747 (1981)).

[0343] 본원에서 기술된 바와 같이, 본원에서 기술된 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IIId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조를 갖는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물은 세포 내에서 CFTR 활성을 억제시킬 수(즉, 통계학적으로 중요하거나 생물학적으로 중요한 방식으로 CFTR 채널 또는 세공에서 클로라이드 이온의 수송을 억제하고, 저하시키고, 감소시키고, 차단시킬 수) 있고, 비정상적으로 증가된 CFTR 활성으로부터 생성되거나 이와 관련된 질환, 장애 및 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 세포(즉, CFTR을 발현시키고 세포 막에 CFTR에 의해 형성된 채널 또는 세공을 갖는 세포)의 외부 막에 CFTR을 포함하는 세포(예: 위장 세포)를 본원에서 기술된 접합체 화합물 하나 이상과, CFTR과 접합체 화합물이 상호작용하기에 충분한 조건하 및 시간 동안 접촉시킴을 포함하는 CFTR에 의한 이온 수송을 억제하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0344] 특정 양태에서, 세포는 시험관내 분석으로 접촉시키고, 세포는 대상 또는 생물학적 샘플로부터 획득될 수 있다. 생물학적 샘플은 혈액 샘플(혈청 또는 혈장이 제조될 수 있고, 세포가 분리됨), 생검 시험편, 체액(예: 폐 세척액, 복수, 점막 세척액, 활액), 골수, 림프절, 조직 외식체, 기관 배양액, 또는 대상 또는 생물학적 공급원으로부터의 기타 조직 또는 세포 제제일 수 있다. 샘플은 추가로 형태학적 완전성 또는 물리적 상태가, 예를 들어, 절개, 분리, 가용화, 분류, 균질화, 생화학적 또는 화학적 추출, 분쇄, 동결건조, 초음파처리 또는 대상 또는 생물학적 공급원으로부터 유도된 샘플을 처리하기 위한 기타 수단에 의해 파괴되는 조직 또는 세포 제제를 의미할 수 있다. 대상 또는 생물학적 공급원은 사람 또는 비-사람 동물, 1차 세포 배양물(예: 면역 세포, 바이러스 감염 세포), 또는 염색체 통합 또는 에피솜 재조합 핵산 서열을 함유할 수 있는 유전자 조작 세포주, 불멸화되거나 불멸화가능한 세포주, 체세포 하이브리드 세포주, 분화되거나 분화가능한 세포주, 형질전환된 세포주 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 배양 적응 세포주일 수 있다.

[0345] 본원에서 기술된 바와 같이, 2가 하이드라이드-PEG 화합물을 포함하는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물은 CFTR 억제제이고, CFTR-매개되거나 관련된 상태, 즉, CFTR의 활성, 예를 들어, 이온 수송에서의 CFTR 활성으로부터 생성되는 상태, 장애 또는 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 상태, 장애 및 질환은 CFTR 활성을 억제, 예를 들어, CFTR 이온 수송을 억제함으로써 치료받을 수 있다.

[0346] 한 양태에서, 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위 화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IIId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조 및 본원에서 기술된 특정 구조를 갖는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물은 비정상적으로 증가된 장분비, 특히 분비성 설사를 포함하여 비정상적으로 증가된 급성 장 분비와 관련된 상태를 치료하는데 사용된다. 2가 하이드라이드 접합체 화합물을 사용하여 치료받을 수 있는 설사는 제한 없이, 콜레라 독소(비브리오 콜레라 (*Vibrio cholerae*)), 이.콜라이(특히 장독소원성(ETEC)), 시겔라(*Shigella*), 살모넬라(*Salmonella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 기생충(예: 지아디아(*Giardia*)), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 크립토스포리디오시스(*Cryptosporidiosis*), 사이클로스포라(*Cyclospora*) 또는 설사 바이러스(예: 로타바이러스)를 포함하는 각종 병원균 또는 제제에의 노출로부터 생성

될 수 있다. CFTR로 매개된 증가된 장 분비로부터 생성되는 분비성 설사는 또한 식중독, 또는 장독소, 예를 들어, 콜레라 독소, 이.콜라이 독소, 살모넬라 독소, 캄필로박터 독소, 또는 시겔라 독소를 포함하는 독소에의 노출과 관련된 장애 또는 후유증일 수 있다.

[0347] 본원에서 기술된 2가 하이드라이드 PEG 접합체 하나 이상을 투여함으로써 치료될 수 있는 기타 분비성 설사는 AIDS와 관련되거나, AIDS의 후유증인 설사, 항-AIDS 약물, 예를 들어, 프로테아제 억제제의 효과와 관련되는 상태인 설사, 화학치료 화합물과 관련되는 상태이거나 관련되는 설사, 염증성 위장 장애, 예를 들어, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 게실증 등을 포함한다. 장 염증은 장 염 수송의 3개의 주요 조정자의 발현을 조절하고, 정상피  $Cl^-$  분비를 증가시키고 상피 NaCl 흡수를 억제함으로써 궤양성 대장염에서의 설사의 원인이 될 수 있다(참조: Lohi et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 283:G567-75 (2002)).

[0348] 따라서, 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IID, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조 및 본원에서 기술된 구체적인 구조를 갖는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물은 CFTR 이온 수송을 억제하여 장액 분비를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 이러한 양태에서, 적어도 하나 이상의 접합체 화합물은 일반적으로 위장관의 점막 표면에(예: 장 경로로, 예를 들어, 경구, 장내, 직장 등) 또는 경구 또는 비강의 점막 표면에 또는 (예: 비내, 구강, 설하 등)로 투여된다.

[0349] 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IID, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조 및 본원에서 기술된 구체적인 구조를 갖는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물의 하나 (또는 그 이상)을 대상에게 투여함을 포함하는, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)에 의한 비정상적으로 증가된 이온 수송과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 여기서, CFTR에 의한 이온 수송(특히, 클로라이드 이온 수송)은 억제된다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상은 사람 및 비-사람 동물을 포함한다. 치료될 수 있는 비-사람 동물은 포유동물, 예를 들어, 비-사람 영장류(예: 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류(예: 래트, 마우스, 게르빌, 햄스터, 흰족제비, 토끼), 토끼목, 돼지(예: 돼지, 미니 돼지), 말, 개, 고양이, 소, 및 기타 가정, 농장 및 동물원 동물을 포함한다.

[0350] 약제학적 조성물

[0351] 화학식 I 또는 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 II 또는 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IID, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF 중의 하나의 구조 및 본원에서 기술된 구체적인 구조를 갖는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물을 포함하는 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 화합물 접합체는 증가된 장액 분비로 입증된 질환 또는 장애, 예를 들어, 분비성 설사의 예방 치료를 포함하는 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0352] 약제학적 투여 형태에서, 본원에서 기술된 하나 이상의 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물(예: 2가 말론산 하이드라이드-PEG 접합체 화합물 및 2가 글리신 하이드라이드 PEG 접합체 화합물을 포함하는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물)은 약제학적으로 허용되는 유효제 형태, 예를 들어, 염으로서 투여될 수 있거나, 이들은 또한 단독으로 또는 적합한 회합으로, 뿐만 아니라 기타 약제학적 활성 화합물과 배합하여 사용될 수도 있다. 본원에서 기술된 방법 및 부형제는 단지 예시적이고, 어떤 식으로도 제한하지 않는다.

[0353] 특별한 관심을 갖는 하나의 양태에서, 하나 이상의 2가 하이드라이드-중합체 접합체 화합물(예: 2가 말론산 하이드라이드-PEG 접합체 화합물 및 2가 글리신 하이드라이드 PEG 접합체 화합물을 포함하는 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물)은 대상의 위장관에 전달되어 감소된 유체 분비를 제공할 수 있다. 이러한 양태에 적합한 제형은 화합물을 위장 표면, 특히 장관 표면에 전달하기 위한 제형을 포함한다.

[0354] 최적의 투여량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상적 실험을 사용하여 측정될 수 있다. 최적의 투여량은 대상의 체질량, 중량 또는 혈액량에 좌우될 수 있다. 일반적으로, 투여량에 포함되는 본원에서 기술된 접합체 화합물, 예를 들어, 본원에서 기술된 2가 하이드라이드-PEG 접합체 화합물의 양은 숙주 체중 kg당 약 0.01 내지 약 1000 $\mu$ g 범위내이다. 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 투여량의 사용이 일반적으로 바람직하다. 대상은 일반적으로 치료되거나 예방될 상태에 적합한 분석을 사용하여 치료학적 효능에 대해 모니터링될 수 있고, 이 분석은 당해 기술 분야의 숙련가에게 친숙하고, 본원에서 기술된다.

- [0355] 제한되지 않지만, 장액 분비, 분비성 설사, 예를 들어, 독소 유도된 설사, 또는 장병원균 감염과 관련되거나 이의 후유증인 분비성 설사, 여행자 설사, 켈양성 대장염, 과민성 장 증후군(IBS), AIDS, 화학요법 및 본원에서 기술된 기타 질환 또는 상태를 포함하는, 비정상적 CFTR 기능과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물의 투여량은 의학 분야의 숙련가에 의해 이해되는 변수에 따라 결정될 수 있다. 따라서, 적합한 투여량은 대상의 상태, 즉, 질환 단계, 일반적 건강 상태, 뿐만 아니라 나이, 성별 및 체중, 및 의학 분야의 숙련가에 의해 고려되는 기타 인자에 좌우될 수 있다.
- [0356] 약제학적 조성물은 의학 분야의 숙련가에 의해 결정된 바와 같은 치료될 질환 또는 장애에 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 적합한 투여량 및 적합한 지속 기간 및 투여 빈도는 환자의 상태, 환자 질환의 종류 및 중증도, 특별한 활성 성분의 형태, 및 투여 방법과 같은 상기 인자로 측정된다. 일반적으로, 적합한 투여량 (또는 효과적인 투여량) 및 치료 섭생은 조성물(들)을 치료학적 및/또는 예방학적 이점(예: 향상된 임상적 결과, 예를 들어, 보다 빈번한 완전하거나 부분적 경감, 또는 장기간 질환 부재 및/또는 총 생존, 또는 증상 중증도의 경감)을 제공하기에 충분한 양으로 제공한다. 탈수 및/또는 전해질 불균형 수준의 임상적 평가를 수행하여 접합체 화합물의 효능 수준을 측정할 수 있고, 투여량 또는 기타 투여 변수(예: 투여 빈도 또는 투여 경로)가 조정되어야 하는지를 결정할 수 있다.
- [0357] 용어 "치료한다" 및 "치료"는 치료학적 치료 및 예방학적 수단을 의미하고, 여기서 목적은 바람직하지 않은 생리학적 변화 또는 장애 또는 이러한 장애의 팽창 또는 중증도를 예방하거나 늦추거나 지연시키는(경감시키는) 것이다. 본원에서 논의된 바와 같이, 이롭거나 바람직한 임상적 결과는, 이에 제한되지 않지만, 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 안정화된(즉, 악화되지 않은) 질환 상태, 질환 진행의 지연 또는 지체, 질환 상태의 경감 또는 완화, 및 검출가능하거나 검출가능하지 않은 진정(부분적이거나 전체적)을 포함한다. "치료"는 또한 대상이 치료를 받지 않았을 경우에 기대되는 생존율에 비해 연장된 생존율을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은 이미 상태 또는 장애를 앓고 있는 대상 뿐만 아니라 상태 또는 장애를 앓기 쉽거나 전개시킬 위험이 있는 대상, 및 상태 또는 장애가 예방될 대상을 포함한다.
- [0358] 약제학적 조성물은 추가로 생리학적으로 허용되는 부형제(약제학적으로 허용되거나 적합한 부형제 또는 담체)(즉, 활성 성분의 활성을 방해하지 않는 비독성 물질)을 포함하는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 이러한 조성물은 고체, 액체 또는 기체(에어로졸) 형태로 존재할 수 있다. 또는, 본원에서 기술된 조성물은 동결건조물로서 제형화될 수 있거나, 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 기술을 사용하여 리포솜 내에 캡슐화될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 생물학적으로 활성이거나 불활성일 수 있는 기타 성분을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 완충제(예: 중성 완충 식염수, 또는 인산염 완충 식염수), 탄수화물(예: 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란), 만니톨, 단백질, 폴리펩티드 또는 아미노산, 예를 들어, 글리신, 산화방지제, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA 또는 글루타티온, 안정화제, 염료, 향미제, 및 현탁화제 및/또는 방부제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0359] 약제학적 조성물에 사용하기 위한 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 적합한 부형제 또는 담체가 본원에 기술된 조성물에 사용될 수 있다. 치료학적 용도를 위한 부형제는 익히 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌(참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))에 기술되어 있다. 일반적으로, 부형제의 형태는 투여 방식을 토대로 선택된다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 국소, 경구, 비내, 협막내, 직장, 질, 안내, 결막하, 설하 또는 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 정맥동내, 외이도내 또는 요도내 주사 또는 주입을 포함하는 비경구 투여를 포함하는 적합한 투여 방식으로 제형화될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 담체는 바람직하게는 물, 식염수, 알콜, 지방, 왁스 또는 완충제를 포함한다. 경구 투여를 위해, 임의의 상기 부형제 또는 고체 부형제 또는 담체, 예를 들어, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 톨킴, 셀룰로스, 카올린, 글리세린, 전분 텍스트린, 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 글루코스, 수크로스 및/또는 탄산마그네슘이 사용될 수 있다.
- [0360] 약제학적 조성물(예: 경구 투여 또는 주사 전달용)은 액체 형태로 존재할 수 있다. 액체 약제학적 조성물은, 예를 들어, 다음 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 멸균성 희석액, 예를 들어, 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁화 매질로서 작용할 수 있는 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매; 항균제; 산화방지제; 킬레이트제; 완충제 및 긴장성 조정 제제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰플, 1회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다수 투여 바이알에 포함될 수 있다. 생리 식염수의 사용이 바람직하고, 주사가 가능한 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균성이다.

- [0361] 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 2가 하이dra리드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조 및 본원에서 기술된 구체적인 구조를 갖는 2가 하이dra리드-PEG 접합체 화합물 중의 임의의 하나를 포함하는 조성물은 지속 방출 또는 느린 방출용으로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 익히 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들어, 경구, 직장 또는 피하 이식에 의해 또는 목적하는 표적 위치에 이식으로 투여될 수 있다. 지속 방출 제형은 담체 매트릭스에 분산되고/되거나 속도 조절 막에 의해 둘러싸인 저장소 내에 함유된 접합체 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 제형에 사용하기 위한 부형제는 생체적합성이고, 또한 생체분해성일 수 있고, 바람직하게 제형은 비교적 일정한 수준의 활성 성분 방출을 제공한다. 지속 방출 제형에 함유된 활성 접합체 화합물의 양은 이식 위치, 방출 속도 및 기대되는 방출 지속 기간, 및 치료되거나 예방될 상태의 특성에 좌우된다.
- [0362] 경구 제형을 위해, 본원에서 기술된 접합체 화합물은 단독으로 또는 정제, 산제, 과립 또는 캡슐을 제조하기 위한 적합한 첨가제, 예를 들어, 통상의 첨가제, 예를 들어, 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예를 들어, 아카시아, 트라가칸트, 또는 나트륨 알기네이트, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 결정성 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 및 아카시아; 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트 또는 크산탄 검; 윤활제, 예를 들어, 탈크, 나트륨 올레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트 또는 염화나트륨; 및 경우에 따라, 희석제, 완충제, 보습제, 방부제, 착색제 및 향미제와 배합하여 사용될 수 있다. 접합체 화합물은 화합물을 낮은 pH의 위산 환경으로부터 보호하기 위한 완충제 및/또는 장용피와 함께 제형화될 수 있다. 접합체 화합물은 향미제, 예를 들어, 액체, 고체 또는 반고체 제형 및/또는 장용피와 함께 경구 전달용으로 제형화될 수 있다.
- [0363] 경구 제형은 분말화 담체, 예를 들어, 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등과 함께 활성 화합물 접합체를 함유할 수 있는 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 유사한 담체 및 희석제를 사용하여 압축 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐은 지속 방출 제품으로서 제조되어 시간 동안 활성 성분의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압축 정제는 불쾌한 맛을 차폐하고 정제를 대기로부터 보호하기 위해 당 피복되거나 필름 피복될 수 있거나, 위장관에서 선택적 붕해를 위해 장 피복될 수 있다. 경구 투여용 액체 투여 제형은 착색제 및/또는 향미제를 함유하여 대상에 의한 화합물의 수용성을 증가시킬 수 있다.
- [0364] 본원에서 기술된 2가 하이dra리드 중합체 접합체 화합물은 각종 기재, 예를 들어, 유화성 기재 또는 수용성 기재를 혼합함으로써 좌제로 제조될 수 있다. 본원에서 기술된 접합체 화합물은 좌제를 통해 직장내로 투여될 수 있다. 좌제는 체온에서 용융되고, 실온에서 고화되는 비히클, 예를 들어, 코코아 버터, 카보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0365] 본원에서 기술된 접합체 화합물은 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형에 사용될 수 있다. 화합물은 압축된 허용가능한 분사제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등으로 제형화될 수 있다.
- [0366] 본원에서 기술된 하나 이상의 2가 하이dra리드 접합체 화합물은 국소 투여(예: 경피 투여)될 수 있다. 국소 제형은 경피 패취, 연고, 페이스트, 로션, 크림, 젤 등의 형태로 존재할 수 있다. 국소 제형은 하나 이상의 침투제, 증점제, 희석제, 유화제, 분산 보조제, 또는 결합제를 포함할 수 있다. 접합체 화합물이 경피 전달용으로 제형화될 경우, 당해 화합물은 침투 향상제와 함께 제형화되거나 침투 향상제와 함께 사용하도록 제형화될 수 있다. 화학적 침투 향상제 및 물리적 침투 향상제를 포함하는 침투 향상제는 피부를 통해 화합물의 전달을 촉진시키고, 상호교환적으로 "침투 향상제"로서 명명될 수도 있다. 물리적 침투 향상제는, 예를 들어, 전기영동법, 예를 들어, 이온영동법, 초음파 사용(또는 "음파영동법") 등을 포함한다. 화학적 침투 향상제는 화합물 투여 전, 투여와 함께 또는 투여 직후에 투여되는 제제이고, 이는 피부, 특히 각질층의 침투성을 증가시켜 피부를 통한 약물의 침투성을 향상시킨다. 추가의 화학적 및 물리적 침투 향상제는, 예를 들어, 문헌(참조: Transdermal Delivery of Drugs, A. F. Kydonieus (ED) 1987 CRL Press; Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995); Lenneruas et al., J. Pharm. Pharmacol. 2002;54(4):499-508; Karande et al., Pharm. Res. 2002;19(5):655-60; Vaddi et al., J. Pharm. Sci. 2002 July;91(7):1639-51; Ventura et al., J. Drug Target 2001;9(5):379-93; Shokri et al., Int. J. Pharm. 2001;228(1-2):99-107; Suzuki et al., Biol. Pharm. Bull.2001;24(6):698-700; Alberti et al., J. Control Release 2001;71(3):319-27; Goldstein et al., Urology 2001;57(2):301-5; Kijavainen et al., Eur. J. Pharm. Sci.

2000;10(2):97-102; 및 Tenjarla et al., Int. J. Pharm. 1999;192(2): 147-58)에 기술된다.

- [0367] 2가 접합체 화합물이 화학적 침투 향상제와 제형화될 경우, 침투 향상제는 화합물과의 적합성을 위해 선택되고, 대상의 피부를 통한 화합물의 전달, 예를 들어, 화합물의 전신 순환으로의 전달을 촉진시키기에 충분한 양으로 존재한다. 접합체 화합물은 약물 전달 패취, 예를 들어, 경점막 또는 경피 패취에 제공될 수 있고, 침투 향상제와 함께 제형화될 수 있다. 패취는 일반적으로 화합물 및 기타 제형 성분이 침투할 수 없는 배면층, 배면층의 한 측면과 접촉되는, 화합물의 조절 방출일 수 있는 지속 방출을 제공하는 매트릭스, 및 매트릭스로서 배면층의 동일 측면 상의 접착제 층을 포함한다. 매트릭스는 투여 경로에 적합하도록 선택될 수 있고, 예를 들어, 중합성 또는 하이드로겔 매트릭스일 수 있다.
- [0368] 본원에서 기술된 방법에 사용하기 위해, 본원에서 기술된 하나 이상의 2가 하이드라지드 화합물은 기타 약제학적 활성 제제 또는 기타 CFTR 억제제 및 화합물 또는 제제 및 장 클로라이드 채널을 차단하는 화합물과 함께 제형화될 수 있다.
- [0369] 일반적으로 경구 또는 주사가능한 투여량으로 본원에서 기술된 접합체 화합물의 단위 투여량을 갖는 키트가 제공된다. 이러한 키트에서, 단위 투여량을 함유하는 용기 이외에, 목적하는 병리학적 상태를 치료하는데 있어서 약물의 사용 및 부수적인 이점을 기술하는 정보 포장 삽입물이 존재한다.
- [0370] 다른 양태에서, 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 상기한 2가 하이드라지드-중합체 접합체 화합물 및 화학식 Ia 또는 하위화학식 Ib, Ic 내지 Ij 또는 화학식 IIa 또는 하위 화학식 IIb, IIc, IId, IIe 및 IIf 및 IIC 내지 IIF의 구조 및 본원에서 기술된 구체적인 구조를 갖는 2가 하이드라지드-PEG 접합체 화합물 중의 하나를 생성하기 위한 제조방법이 제공된다. 하나의 양태에서, 제조방법은 화합물의 합성을 포함한다. 본원에서 기술된 하나 이상의 화합물의 합성은 본원에서 기술되고 당해 분야에서 실행되는 방법에 따라 수행될 수 있다. 또 다른 제조방법에서, 당해 방법은 본원에서 기술된 하나 이상의 화합물과 약제학적으로 적합한 부형제를 제형화(즉, 배합, 혼합)함을 포함한다. 이들 방법은 화합물 및 부형제 각각의 목적하는 상태(즉, 예를 들어, 액체 또는 고체)의 제형화 및/또는 유지를 허용하는 조건하에 수행된다. 제조방법은 하나 이상의 화합물을 합성하는 단계, 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 적합한 부형제를 제형화하여 약제학적 조성물을 형성하는 단계 및 제형화된 약제학적 조성물을 적합한 용기(즉, 약제학적 조성물의 저장 및/또는 분포시키기에 적합한 용기)에 분배시키는 단계 중의 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0371] 본 발명의 상세한 설명에 비추어, 기타 양태 및 용도가 당해 기술 분야의 숙련가에 자명하다. 다음 실시예는 단지 각종 양태의 예시로서 제공되고, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는다.
- [0372] **실시예**
- [0373] **실시예 1**
- [0374] **Ma1H-PEG 접합체의 합성**
- [0375] 화합물 Ma1H-DIDS(2-나프탈레닐아미노-[(3,5-디브로모-2,4-디하이드록시페닐)메틸렌]하이드라지드 [[4-[2-(4-이소티오시아네이트도-2-설포페닐)에틸]-2-설포페닐]아미노]티옥소메틸]하이드라지드-프로판디오산, 이나트륨 염)의 합성: DMF(5ml) 중의 디하이드라지드 중간체(4)(상기 반응식 1 참조)(참조: Sonawane et al., (2006), 상기)(5mmol) 및 4,4'-다이소티오시아네이트스틸벤-2,2'-디설포산 이나트륨 염 수화물(15mmol)의 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc:EtOH(1:1)의 교반된 용액에 적가하고, 여과하고, 에탄올로 세척하고, 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제시켜 Ma1H-DIDS(43%)를 담황색 고체로서 수득한다.
- [0376] <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 CDCl<sub>3</sub> 또는 DMSO에 대해 참조된 400MHz 배리언 분광계를 사용하여 CDCl<sub>3</sub> 또는 DMSO-d<sub>6</sub> 중에서 수득했다. 질량 분광법은 WATERS LC/MS 시스템(ALLIANCE HT 2790+ZQ, HPLC, WATERS 모델 2690, Milford, MA)을 사용하여 수행했다. 플래시 크로마토그래피는 EM 실리카 겔(230-400메시)을 사용하여 수행하고, 박층 크로마토그래피는 MERK 실리카 겔 60 F254 플레이트(MERK, Darmstadt, Germany) 상에서 수행했다.
- [0377] Ma1H-DIDS 화합물은 다음 특성을 가졌다: 융점 > 300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.98, 5.63 (d, 1H, J = 9.88, 8.51 Hz, COCH), 6.33-6.51 (m, 1H, Ar-H), 6.71, 6.84 (m, 1H, Ar-H), 7.03-7.37 (m, 4H, Ar-H & Ar-NH),

7.42-7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.77-7.92 (m, 3H, Ar-H), 7.98-8.11m, 1H), 8.93(s, 1H), 9.13, 9.15, 9.21 (three s, 1H), 11.62, 11.70 (two s, 1H), 11.98, 12.00, 12.21 (s, 1H). 8.93 내지 12.21 및 4.98, 5.63의 모든 신호는 D<sub>2</sub>O 교환가능했다; MS (ES<sup>+</sup>) (m/z): C<sub>36</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S<sub>4</sub>에 대한 [M-1]<sup>-</sup> 계산치: 987.71, 실측치: 986.44.

[0378] 2가 MalH-PEG-MalH 및 1가 MalH-PEG 접합체 모두를 상응하는 비스아미노 및 모노아미노 PEG를 염기 촉매로서 트리에틸아민의 존재하에 무수 DMSO 중에서 5배 몰 과량의 MalH-DIDS와 반응시켜 합성했다. 미반응된 MalH-DIDS를 아미노 작용화 스캐빈저로 제거하고, PEG 접합체를 조절 침전 및 겔 여과, 투석, 이온 교환 크로마토그래피 및 분취용 HPLC의 조합으로 정제시켰다. 20kDa 이하의 비스아미노-PEG는 시판되고, 강력한 CFTR 2량체 중의 CFTR 세공 사이의 거리에 대해 추산된 것보다 약간 미만인 10nm 이하의 용액 길이를 수득한다(참조: Baird et al., *Biochemistry*. 42:12739-12748 (2003)). CFTR 2량체 중의 강력하게 스핀 억제제 결합 위치에서 보다 큰 용액 길이를 갖는 보다 큰 접합체를 생성하기 위해, 도 1C에 도시된 바와 같이, 말단 하이드록실을 갖는 40kDa 및 108kDa의 이용가능한 PEG를 나트륨 아지드와의 반응 및 스타우딩거 환원(Staudinger reduction)에 의해 메실레이트로 전환시켰다(참조: Staudinger and Meyer, *J. Helv. Chim. Acta.* 2:635-646 (1919); 및 Pal et al, *Synth. Commun.* 34: 1317-1323 (2004)).

[0379] 보다 상세하게, 비스-아미노 또는 모노아미노 PEG(0.25, 1, 2, 3, 6, 10, 20kDa, 시그마-알드리치(SIGMA-ALDRICH; St. Louis, MO)로부터 구입; 40 및 100kDa는 이하 기술되는 바와 같이 합성되었다)(각각 0.5ml DMSO 중의 20mg), MalH-DIDS(5mol 과량, 참조: Sonawane et al., 2007) 및 트리에틸아민(5배 mol 과량)을 실온에서 1시간 동안 서서히 교반시켰다. 아미노 작용화 실리카 겔(10배 mol 과량)을 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 스캐빈저를 1ml의 DMSO로 세척하고, 합한 여액을 교반하면서 50ml의 메탄올에 적가했다. 침전된 생성물을 여과시키고, 메탄올로 2회 세척했다. 크기 6kDa 이하의 PEG 접합체를 NaCl 구배(0.5 내지 1M) 용출과 함께 음이온 교환 크로마토그래피(Sepharose, GE)로 정제시켰다. 크기 10kDa, 20kDa, 40kDa 및 100kDa의 PEG 접합체를 PBS에 대해 밤새 투석으로 투석시켰다. 이들 거대한 PEG 접합체는 겔 여과(SEPHADEX G25)로 정제시켰다.

[0380] 비스-아미노-PEG(40 & 100kDa): 2 내지 5ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 PEG(25 μmol, 40 및 108kDa, Sigma) 및 트리에틸아민(14 μl, 100 μmol)의 혼합물에 메탄 설폰일 클로라이드(52mmol)를 0°C에서 적가하고, 6시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨(50mM, 2ml)으로 세척하고, 유기 상을 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 증발된 유기 상은 40 및 100kDa의 1,w-디메탄설폰일폴리옥시에틸렌을 수득하고, 이를 2ml의 DMSO에 용해시키고, NaN<sub>3</sub>(13mg, 0.2mmol)를 첨가하고, 50°C에서 6시간 동안 교반시켰다. 냉각시킨 후, 물(20ml)을 첨가하고, PEG-아지드를 디클로로메탄으로 추출시키고, 증발시켰다. 무수 메탄올(3ml) 중의 PEG-아지드(10 μmol) 및 트리페닐포스핀(8mg, 30 μmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 용매를 감압하에 제거했다. 잔사를 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고, 여과시킨 다음, 무수 염화수소 가스에 노출시켰다. 비스-아미노 PEG의 침전된 하이드로클로라이드 염을 여과시켰다. 용액을 4°C에서 밤새 냉각시키고, 침전된 염화수소 염을 카복시메틸 CM-Sephadex C25를 갖는 양이온 교환 크로마토그래피로 추가로 정제시키고, 10mM Tris pH 9.0 및 0.1 내지 2M NaCl 2L 구배로 용출시켰다.

[0381] 화합물 순도 및 미반응된 MalH-DIDS의 부재는 HPLC/MS로 확인했고, PEG 접합체는 <sup>1</sup>H NMR, 질량 분광법 및 UV/가시광선 분광법으로 특성화했다. <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 CDCl<sub>3</sub> 또는 DMSO에 대해 참조된 400MHz 배리언 분광계를 사용하여 CDCl<sub>3</sub> 또는 DMSO-d<sub>6</sub> 중에서 수득했다. 질량 분광법은 WATERS LC/MS 시스템(ALLIANCE HT 2790+ZQ, HPLC: Waters 모델 2690, Milford, MA) 상에서 수행했다. 플래시 크로마토그래피는 EM 실리카 겔(230 내지 400메시)을 사용하여 수행하고, 박층 크로마토그래피는 MERK 실리카 겔 60 F254 플레이트 상에서 수행했다.

[0382] 도 2A는 PEG 양성자에 대한 현저한 피크 및 y-스케일 확대 후 나타나는 방향 축 영역에서 비교적 작은 피크를 나타내는 MalH-PEG20kDa-MalH의 대표적인 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타낸다. 기타 MalH-PEG 접합체에 대해 유사한 NMR 스펙트럼이 수득되었다. 1가 접합체, MalH-PEG750-OMe(MalH-PEG로 명명되기도 함, 0.75kDa) 및 MalH-PEG2kDa-OMe, 및 2가 접합체, MalH-PEG3kDa-MalH의 질량 스펙트럼은 도 2B 및 2C에 제공된다. 1가 접합체는 본원에서 특별한 접합체의 PEG 분자량(예: MalH-PEG, 0.75kDa 및 MalH-PEG, 2kDa)에 대한 참조에 따라 MalH-PEG로서 명명되기도 한다. 2가 접합체는 특별한 접합체의 분자량에 대한 참조에 따라 MalH-PEG-MalH로 명명되기도 한다. 질량 스펙트럼은 예견된 분자량을 확인했다. 고분자량 PEG 접합체는 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O = 44Da/전하의 기대

되는 독특한 피크 간격과 함께 상당한 다분산성을 가졌다. 비스아미노-PEG는  $^1\text{H}$  NMR에 의해 2.90 내지 3.10ppm의 범위에서  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 에 대한 다수의 피크를 수득함을 확인했고,  $^{13}\text{C}$  NMR은 (C-OH에 대해 약 60ppm이기 보다) 오히려 약 40ppm에서 C-NH<sub>2</sub>를 나타냄을 확인했다.

- [0383] MalH-PEG0.1kDa-OH: 수율: 49%; 융점 >300°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.19-4.44 (s, 8H, PEG-CH<sub>2</sub>), 4.72, 5.22 (d, m, 약 1H, COCH), 7.60-7.88 (m, Ar-H), MS ( $\text{ES}^-$ ) (m/z):  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}_4$ 의  $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$  및  $[\text{M}-1]^-$  계산치: 546.43 및 1094.86, 실측치: 545, 546, 547  $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ , 1091, 1093, 1095  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .
- [0384] MalH-PEG0.75kDa-OMe: 수율: 18%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.85 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.60-7.82 (m, Ar-H), MS ( $\text{ES}^+$ ) (m/z):  $\text{C}_{69}\text{H}_{96}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{25}\text{S}_4$ 에 대한  $[[\text{M}]^{2-} + \text{Na}^+]/2$  계산치: 896.31, 실측치: 896 +/- 22, 44, 88, 176 (도 2B).
- [0385] MalH-PEG2kDa-OMe: 수율: 31%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.69 (s, O-CH<sub>3</sub>), 3.21 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.57-7.90 (m, Ar-H), MS ( $\text{ES}^+$ ) (m/z):  $\text{C}_{121}\text{H}_{200}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{51}\text{S}_4$ 에 대한  $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$  계산치: 1433.0, 실측치: 1432.8 +/- 22, 44, 88, 176 (도 2B).
- [0386] MalH-PEG5kDa-OMe: 수율: 53%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.64 (s, O-CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.38-7.91 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 1:1.04 (UV/가시광선).
- [0387] MalH-PEG10kDa-OMe: 수율: 62%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.58 (s, O-CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.55-8.07 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 1:1.08 (UV/가시광선).
- [0388] MalH-PEG20kDa-OMe: 수율: 39%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.59 (s, O-CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.40-7.96 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 1:0.96 (UV/가시광선).
- [0389] MalH-PEG0.14kDa-MalH: 수율: 29%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.21-3.60 (m, PEG-CH<sub>2</sub>), 3.62-3.71 (m, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.82 (m, Ar-H), MS ( $\text{ES}^+$ ) (m/z):  $\text{C}_{78}\text{H}_{70}\text{Br}_4\text{N}_{16}\text{O}_{20}\text{S}_8$ 에 대한  $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$  &  $[[\text{M}-2\text{H}]^{2-} + 3\text{Na}^+]$  계산치: 1062.82 & 1131.82, 실측치: 1062.94 & 1130.88.
- [0390] MalH-PEG3kDa-MalH: 수율: 44%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.48 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.13-7.80 (m, Ar-H), MS ( $\text{ES}^+$ ) (m/z):  $\text{C}_{224}\text{H}_{362}\text{Br}_4\text{N}_{16}\text{O}_{93}\text{S}_8$ 에 대한  $[[\text{M}-4\text{H}]^{4-} + \text{Na}^+]/4$  계산치: 1339.25, 실측치: 1339 (도 2B).
- [0391] MalH-PEG6kDa-MalH: 수율: 26%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.51 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.22-8.14 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 2:1.11 (UV/가시광선).
- [0392] MalH-PEG10kDa-MalH: 수율: 23%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.46 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.05-8.21 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 2:0.92 (UV/가시광선).
- [0393] MalH-PEG20kDa-MalH: 수율: 55%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.53 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.14-7.91 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 2:1.07 (UV/가시광선).
- [0394] MalH-PEG40kDa-MalH: 수율: 27%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.53 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.13-8.12 (m, Ar-H); 접합비, MalH:PEG 2:0.95 (UV/가시광선).
- [0395] MalH-PEG108kDa-MalH: 수율: 58%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.60 (s, PEG-CH<sub>2</sub>), 7.07-7.89 (m, Ar-H); 접합비,

MalH:PEG 2:1.08 (UV/가시광선).

[0396] H<sub>2</sub>N-PEG40kDa-NH<sub>2</sub>: 26% 수율: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ 2.91 (m, -CH<sub>2</sub>-N), 3.27 (t, O-CH<sub>2</sub>-C-N), 3.52 (s, PEG-CH<sub>2</sub>).

[0397] H<sub>2</sub>N-PEG108kDa-NH<sub>2</sub>: 38% 수율: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ 2.90 (m, -CH<sub>2</sub>-N), 3.31 (t, O-CH<sub>2</sub>-C-N), 3.51 (s, PEG-CH<sub>2</sub>).

[0398] **실시예 2**

[0399] **2가 MALH-PEG 접합체에 의한 향상된 CFTR 억제**

[0400] **CFTR 억제의 형광 세포계 분석.** MalH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제는 문헌(참조: Galletta, et al, J. Physiol. 281:C1734-C1742 (2001))에 기술된 바와 같이, 사람 야생형 CFTR을 발현시키는 이중 형질감염된 세포 및 황색 형광 단백질(YFP) 요오다이드 센서를 사용하는 형광 세포계 분석으로 측정했다. 야생형 사람 CFTR을 안정하게 발현시키는 피셔 래트 갑상선(FRT) 세포 및 YFP-H148Q를 문헌(참조: Ma, et al., J. Clin. Invest. 110:1651-1658 (2002))에 기술된 바와 같이 96-웰 흑색벽 플레이트 상에서 배양했다. 96-웰 플레이트 중의 세포를 3회 세척한 다음, CFTR을 10 μM 포스콜린, 20 μM 아피게닌 및 100 μM IBMX를 함유하는 활성화 각테일을 사용하여 15분 동안 배양으로 활성화시켰다. 시험 화합물을 세포가 100mM 내부 지시된 요오다이드 구배에 노출되는 요오다이드 유입 분석 전에 5분 동안 첨가했다. YFP 형광성을 요오다이드 구배 생성 전 2초 동안 및 생성 후 12초 동안 기록했다. 요오다이드 유입 초기 속도를 요오다이드 구배 후 형광성을 감소시키는 시간 경과로부터 계산했다.

[0401] CFTR-촉진된 요오다이드 유입에 이은 세포의 요오다이드 첨가는 세포질 YFP 형광의 켄칭을 유발한다. 도 3A는 분자 크기 20kDa의 접합체에 대한 대표적인 원래 형광 데이터를 나타내고, 이는 2가(좌측 패널) 대 1가(우측 패널) 접합체에 의한 실질적으로 큰 억제 효능을 나타낸다. 도 3B는 1가 및 2가 MalH-PEG 접합체 각각에 대한 초기 곡선 기울기로부터 측정된 CFTR 억제율을 나타낸다. 도 3C는 단일 위치 억제 모델에 대해 비선형 회귀로 측정된 IC<sub>50</sub> 값 및 힐 계수를 요약한다. 상당히 낮은 IC<sub>50</sub> 값이, 보다 큰 힐 계수와 함께 1가 MalH-PEG와 비교하여 2가 MalH-PEG-MalH에 대해 밝혀졌고, 이는 2가 접합체에 의한 CFTR 억제에 대한 공동 매카니즘에 대한 증거를 제공하고, 이때 이론에 결부시키지 않고, 2가 접합체 중의 두 MalH 잔기는 CFTR과 상호작용한다.

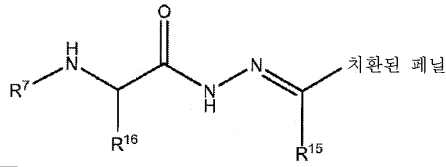
[0402] **단락 전류 측정.** 단락 전류 측정을 수행하여 MalH-PEG 접합체의 작용의 정점 막 표면 위치 및 상대적 효능을 입증하고, CFTR 억제의 동역학을 측정했다. FRT 세포(사람 야생형 CFTR을 안정하게 발현시키는)는 1cm<sup>2</sup> 표면적을 갖는 스넵웰 필터(코닝-코스타(Corning-Costar)) 상에서 상기한 바와 같이 저항 > 1,000Ωcm<sup>2</sup>까지 배양했다(참조: Sonowane et al., Gastroenterology, 상기). 필터는 이지마운트 챔버 시스템(Easymount Chamber System)에 마운팅했다(참조: Physiologic Instruments, San Diego). 정점 Cl<sup>-</sup> 전류 측정을 위해, 기저측부 헤미챔버는 130mM NaCl, 2.7mM KCl, 1.5mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 0.5mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM Na-HEPES, 10mM 글루코스(pH 7.3)를 함유한다. 기저측부 막은 30분 동안 암포테리신 B(250 μg/ml)를 침투시켰다. 정점 용액에서, 65mM NaCl을 나트륨 글루코네이트로 대체시켰고, CaCl<sub>2</sub>를 2mM로 증가시켰다. 용액을 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>로 버블링시키고, 37°C에서 유지시켰다. 전류는 Ag/AgCl 전극 및 1M KCl 한천 브릿지를 사용하는 DVC-1000 전압-클램프(World Precision Instruments)를 사용하여 기록했다.

[0403] 도 4A 및 4B는 2가 및 1가 MalH-PEG 각각에 의한 CFTR-매개된 정점 막 클로라이드 전류의 억제에 대한 대표적인 단락 전류 데이터를 도시한다. 접합체를 정점 세포 표면을 목욕시키는 용액에만 첨가했다. 억제는 신속했고, 고농도의 접합체에서는 거의 완료되었다. CFTR 클로라이드 전류는 다수의 2가 접합체에 대해 1 μM 미만의 IC<sub>50</sub> 값으로 억제되는 반면, 1가 접합체의 IC<sub>50</sub> 값은 도 4C에 도시된 바와 같이, 10 μM를 초과했고, 이는 일반적으로 1가 및 2가 접합체 사이의 IC<sub>50</sub> 값에서 10배 초과 차이를 입증한다. 각각의 형광 분석 및 단락 전류 실험으로부터 수득된 정확한 IC<sub>50</sub> 값은 분석 조건에서의 차이, 예를 들어, 형광 분석에서 정점 막 전위 및 회석 효과의 차이 때문에 상이하다.

[0404] **실시예 3**

- [0405] **MALH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제 메카니즘**
- [0406] **패취-클램프 분석.** 전-세포 패취 클램프 분석을 완료하여 MalH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제 메카니즘을 조사했다. 실험을 수행하여 분자 크기 20kDa의 1가 대 2가 접합체를 비교했고, 여기서 IC<sub>50</sub> 값은 20배 초과로 상이했다. 전 세포 CFTR 클로라이드 전류는 억제제의 부재하에 2가 및 1가 접합체 각각에 대해 0.6 μM 및 15 μM의 IC<sub>50</sub> 값 부근의 농도에서 측정했다.
- [0407] 패취-클램프 실험은 야생형 CFTR을 안정하게 발현하는 FRT 세포 상에서 실온에서 수행했다. 전-세포 및 외부-아웃 배열을 사용했다. 전 세포 실험을 위해, 피펫 용액은 (mM 단위로) 120mM CsCl, 10mM TEA-Cl, 0.5mM EGTA, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 40mM 만니톨, 10mM Cs-HEPES 및 3mM MgATP(pH 7.3)를 함유한다. 외부-아웃 패취를 위해, 피펫 용액은 (mM 단위로) 150mM N-메틸-D-글루카민 클로라이드(NMDG-Cl), 2mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM EGTA, 10mM Hepes, 1mM ATP(pH 7.3)를 함유한다. 이 피펫 용액을 단백질 키나제 A의 125nM 촉매적 서브유닛으로 보충했다. 모든 실험에서 욕 용액은 150mM NaCl, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM 글루코스, 10mM 만니톨, 10mM Na-Hepes(pH 7.4)였다. 세포 막은 EPC-7 패취-클램프 증폭기(List Medical)를 사용하여 특정된 전압에서 클램프했다. 데이터를 500Hz(전 세포) 또는 200Hz(외부-아웃)에서 필터링시키고, 1000Hz에서 INSTRUTECH ITC-16 AD/DA 인터페이스 및 펄스(HEKA) 소프트웨어를 사용하여 디지털화했다. 억제제는 세포의 관류로 적용했다.
- [0408] 도 5A 및 5B는 도 5C 및 5D에 도시된 평균화된 전류-전압 관계를 갖는 대표적인 자취를 도시한다. 양전하를 띤 CFTR 전류의 전압-의존 억제를 생성하는 두 화합물이 더욱 강하게 영향을 받아 억제제의 존재하에 내부 정류 거동을 생성한다(이는 채널 세공의 폐색과 일치한다). 2가 접합체는 더욱 현저한 전압 의존성을 나타냈다. MalH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제는 후속 억제제 세척 후 가역적이어서 2 내지 4분 내에 기준선 전류로 회복되었다.
- [0409] 상이한 막 전위에서의 CFTR 전류 자취는 MalH-PEG 접합체에 의한 차단 및 비차단에 대해 느린 동역학을 나타냈다. 막 전압이 0mV의 유지 전위로부터 양전위 또는 음전위로 클램핑될 경우, CFTR 전류는 도 5E에 도시된 바와 같이, 각각 시간 의존적 감소 및 증가를 나타냈다. 동역학은 GlyH-101에 비해 상당히 크지만(8 내지 10ms; 참조: Muanprasat et al, J. Gen. Physiol. 124: 125-137 (2004)), MalH-렉틴 접합체의 경우에 필적하는(참조: Sonawane et al., Gastroenterology 132: 1234-1244 (2007)) 100 내지 200ms 범위의 시간 상수를 갖는 단일 지수 함수에 충분히 적합화된다. 시간 상수는 약간의 전압-의존성을 나타내고, 대부분의 전위에서는 도 5F에 도시된 바와 같이, 2가 접합체와 비교하여 1가 접합체가 상당히 높았다. MalH-PEG 접합체가 세공 폐색 메카니즘에 의해 작용한다는 추가로 증거로서, 세포의 Cl<sup>-</sup>의 20mM로의 저하는 MalH-PEG-MalH에 의해 블록을 강하게 감소시킨다(참조: 도 5G).
- [0410] 전기장에 따르는 MalH 결합 위치의 거리는 우드홀 방정식(Woodhull equation)(참조: Woodhull, J. Gen. Physiol. 61:687-708 (1973))에 따라 추산했다. 1가 및 2가 화합물 둘 다에 대해 -1의 원자가(z) 값을 가정하여, 세포의 표면에 대한 결합 위치에서 감지된 막 전위의 계산된 분율(δ)은 각각 0.21 및 0.33이다. 2가 화합물에 대해 z가 -2이면, δ는 0.17이 된다.
- [0411] 외부-아웃 패취-클램프 측정을 수행하여 MalH-PEG 접합체에 의한 CFTR 억제 메카니즘을 추가로 조사했다. CFTR을 활성화시키기 위해, 피펫(세포내) 용액은 1mM ATP 및 5 μg/ml 단백질 키나제 A 촉매적 서브유닛을 함유한다. 도 6A 및 6B는 2가 및 1가 MalH-PEG 접합체의 부재 및 존재하에 60mV에서 수득된 단일 채널 CFTR 채널 활성화의 대표적인 기록을 도시한다. 세포의 측면에 MalH-PEG 접합체의 첨가는 채널 개방 기간을 크게 감소시킨다. 다수의 실험으로부터의 데이터는 도 6C 및 6D에 요약한다. MalH-PEG 접합체는 평균 개방 시간 및 명백한 개방 채널 가능성을 상당히 감소시킨다. 보다 상세한 분석은 상이한 실험 변수를 필요로 하지만, 평균 폐쇄 시간은, 이론에 결부시키지 않고, 가능하게는 증가된 수의 짧은 돌발 폐쇄 때문에 1가 MalH-PEG에 의해 상당히 감소되었다. 단일 채널 진폭(I)의 상당한 감소(약 10%)가 또한 관찰되었다. 이들 결과는 MalH-PEG 접합체가 외부 세공 폐쇄 메카니즘에 의해 CFTR을 억제한다는 결론을 지지한다.
- [0412] **실시예 4**
- [0413] **콜레라 독소 유도된 장액 분비를 억제하는 2가 MALH-PEG 접합체**

- [0414] **유체 분비의 시험관내 세포 모델.** 2가 접합체의 억제 효능은 비침투된 조건하에  $Cl^-$  구배의 부재하에 T84 콜로니 상피 세포로 조사했다. 아밀로리드에 의한 상피 나트륨 채널(EnaC) 억제에 이어, CFTR을 포스포콜린으로 활성화시킨 다음, MalH-PEG-MalH를 정점 세포 표면을 목욕시키는 챔버에 첨가했다. 도 7A는 약  $1\mu M$ 의  $IC_{50}$  값과 함께 T84 세포에서 20kDa MalH-PEG20kDa-MalH(좌측) 및 40kDa MalH-PEG20kDa-MalH(우측)에 의한 포스포콜린 자극된 단락 전류의 억제를 도시한다.
- [0415] **콜레라의 폐쇄된 장 루프 모델.** 2가 MalH-PEG 접합체는 콜레라의 장 폐쇄 루프 마우스 모델에서 이들의 항분비 효능에 대해 시험했다. 폐쇄-루프 모델은 콜레라 독소에 반응하여 중간-공장 루프에서의 유체의 축적을 정량화한다. 이는 충분히 확립되고 기술적으로 간단한 정량적 모델이고, 여기서 유체 분비 및 흡수 메카니즘은 장 통과가 없을지라도 완전하다(참조: Oi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99:3042-3046 (2002)).
- [0416] 중간 공장 루프에 식염수 또는 상이한 농도의 시험 화합물을 함유하는 콜레라 독소를 주입했고, 장액 분비는 6시간에 측정했다. 마우스(CD1 계통, 28 내지 34g)에 마취(2.5% 아베르틴 복강내) 전에 24시간 동안 5% 수크로스를 제공했다. 체온은 가열 패드를 사용하여 36 내지  $38^{\circ}C$ 에서 유지시켰다. 작은 복부 절개 후, 3 또는 4개의 폐쇄된 중간-공장 루프(길이 15 내지 20mm)를 봉합선으로 분리시켰다. 루프에 시험 화합물을 포함하지 않거나 포함하여  $100\mu l$ 의 PBS 또는 콜레라 독소( $1\mu g$ )를 함유하는 PBS를 주입했다. 복부 절개를 봉합선으로 밀봉시키고, 마우스가 마취로부터 회복되도록 했다. 6시간에, 마우스를 다시 마취시키고, 장 루프를 제거하고, 루프 길이 및 중량을 측정하여 순수한 유체 축적을 정량화했다. 마우스는 아베르틴의 과다복용으로 희생시켰다. 모든 프로토콜은 동물 연구에 대한 UCSF 위원회에 의해 승인받았다.
- [0417] 도 7B는 PBS-주입된 루프(100% 억제에 상응)에서는  $0.06g/cm$ 의 루프 중량-대-길이 비 및 콜레라 독소 주입된 루프(0% 억제에 상응)에 대해서는 약  $0.22g/cm$ 의 루프 중량-대-길이 비를 도시한다. 분자 크기 2, 10, 20 및 40kDa의 2가 MalH-CFTR 접합체는 농도 의존 방식으로 각각 약 100, 10, 10 및  $100pmol/루프$ 의  $IC_{50}$  값으로 콜레라 독소 유발된 유체 분비를 억제했다. PEG 단독(우측 막대)은 장액 축적을 억제하지 않았다.
- [0418] **콜레라의 젓먹이 마우스 모델.** 2가 MalH-PEG 접합체는 또한 콜레라의 당해 분야에서 허용되는 젓먹이 마우스 모델에서 이들의 항분비 효능에 대해 시험했고, 이때 생존은 장액 손실의 종점이다(참조: Sonawane et al, FASEB J. 20: 130-132 (2006); 및 Takeda et al, Infect. Immun. 19:752-754 (1978)). 각각 2 내지 3g(3 내지 4일령)으로 칭량되는, 동일 모체(들)로부터의 동일 수의 갓난 Balb-C 마우스를 50mM 트리스, 200mM NaCl 및 0.08% 에반스 블루(pH 7.5)를 함유하는  $50\mu L$  용적에 MalH-PEG20kDa-MalH( $500pmol$ ) 또는 MalH-PEG40kDa-MalH( $500pmol$ )을 포함하거나 포함하지 않고  $10\mu g$  콜레라 독소를 포함하는 PE-10 튜빙으로 급식했다. '대조군' 마우스는 완충제만을 급식했다. 성공적인 급식은 위/장에서 에반스 블루 편재화로 확인되었다. 마우스 생존은 기술된 바와 같이 시간마다 평가했다(참조: Sonawane et al., Gastroenterology 132: 1234-1244 (2007)).
- [0419] 도 7C는 젓먹이 마우스 생존 연구를 요약한다. 콜레라 독소의 단일 경구 투여량을 수용한 젓먹이 3 내지 4일령 Balb-C 마우스는 일반적으로 20시간내에 사망했고, '비히클 대조군'(식염수 급식됨) 마우스는 24시간 초과에서 어떤 사망률도 없었다. 콜레라 독소를 수용한 마우스의 생존은 2가 20 또는 40kDa MalH-PEG-MalH 접합체가 콜레라 독소와 함께 급식될 경우에 상당히 향상되었다.
- [0420] **실시예 5**
- [0421] **1가 하이드라지드 화합물의 CFTR 억제 활성**
- [0422] 예시적 단량체성 하이드라지드 화합물의 CFTR 억제 활성은 기술된 바와 같이 측정했다(참조: 미국 특허 출원 공보 제2005/023974호). CFTR 발현 FRT 세포 상에서 단락 전류 분석으로 측정된 1 내지  $20\mu M$   $K_i$ (CFTR  $Cl^-$  전도성의 50% 억제를 유도하는 농도)의 CFTR 억제 활성을 나타내는 예시적 글리신 하이드라지드 화합물이 다음 표에 제시되었다. 예시적 말론산 하이드라지드 화합물의 CFTR 억제 활성은 1 내지  $10\mu M$   $K_i$ 였고, CFTR-발현 FRT 세포 상에서 단락 전류 분석으로 측정되었다(참조: 미국 특허 제7,414,037호; 미국 특허 출원 공보 제2005/023974호).



화합물	R <sup>7</sup>	R <sup>16</sup>	치환된 페닐	R <sup>15</sup>
GlyH-101	2-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H
GlyH-102	2-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-4-OH-Ph	H
GlyH-103	2-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-2-OH-4-OMe-Ph	H
GlyH-104	1-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H
GlyH-105	1-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-4-OH-Ph	H
GlyH-106	2-나프탈레닐	CH <sub>3</sub>	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H
GlyH-107	2-나프탈레닐	CH <sub>3</sub>	3,5-디-Br-4-OH-Ph	H
GlyH-108	2-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	CH <sub>3</sub>
GlyH-109	2-나프탈레닐	H	3,5-디-Br-4-OH-Ph	CH <sub>3</sub>
OxaH-110	2-나프탈레닐	=O	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H
OxaH-111	2-나프탈레닐	=O	3,5-디-Br-4-OH-Ph	H
OxaH-112	2-나프탈레닐	=O	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	CH <sub>3</sub>
OxaH-113	2-나프탈레닐	=O	3,5-디-Br-4-OH-Ph	CH <sub>3</sub>
GlyH-114	4-Cl-Ph	H	3,5-디-Br-4-OH-Ph	H
GlyH-115	4-Cl-Ph	H	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H
GlyH-116	4-Me-Ph	H	3,5-디-Br-2,4-디-OH-Ph	H

[0423]

[0424]

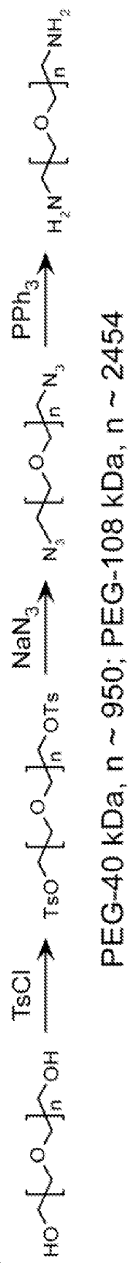
본 명세서에서 언급되고/되거나 출원 데이터 시트에 나열된 상기 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공보는 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0425]

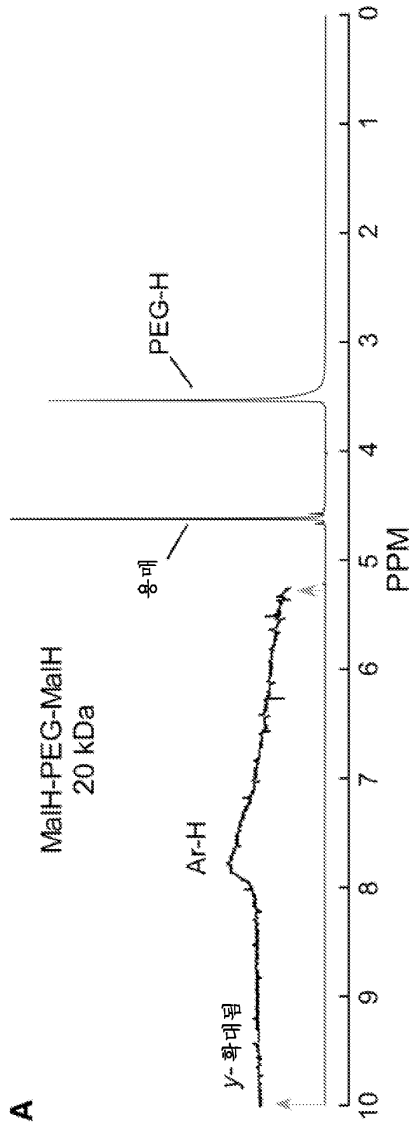
상기로부터, 당해 기술 분야의 숙련가는 구체적인 양태가 예시 목적으로 본원에 기술되었지만, 각종 변형이 수행될 수 있음을 인지할 것이다. 당해 기술 분야의 숙련가는 단지 통상의 실험을 사용하여 본원에 기술된 구체적인 양태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 다음 특허청구범위에 포함된다. 일반적으로, 다음 특허청구범위에서 사용된 용어는 특허청구범위를 명세서 및 특허청구범위에 기술된 구체적인 양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되고, 이러한 특허청구범위에 권리가 있는 모든 등가물 범위와 함께 모든 가능한 양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 특허청구범위는 명세서에 의해 제한되지 않는다.

도면

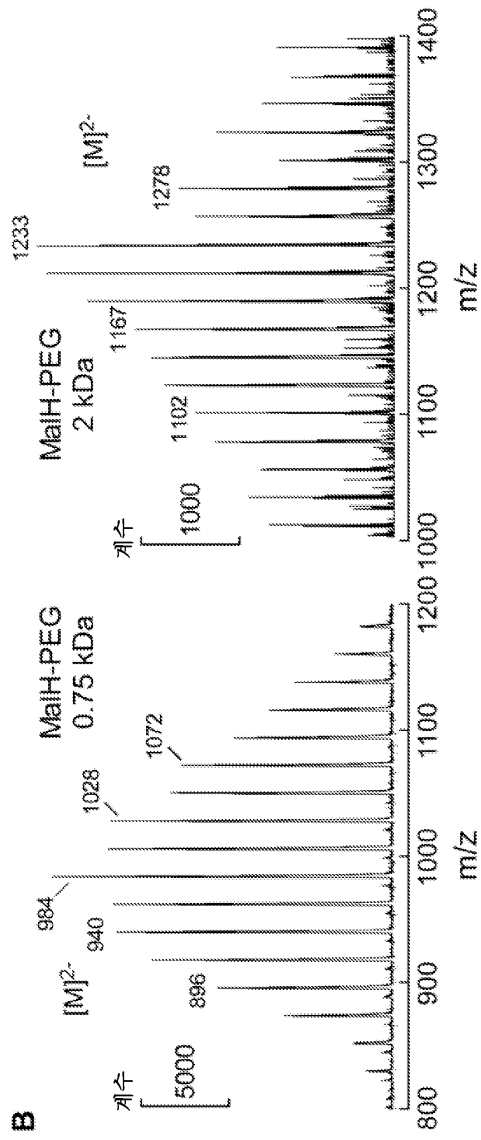
도면1



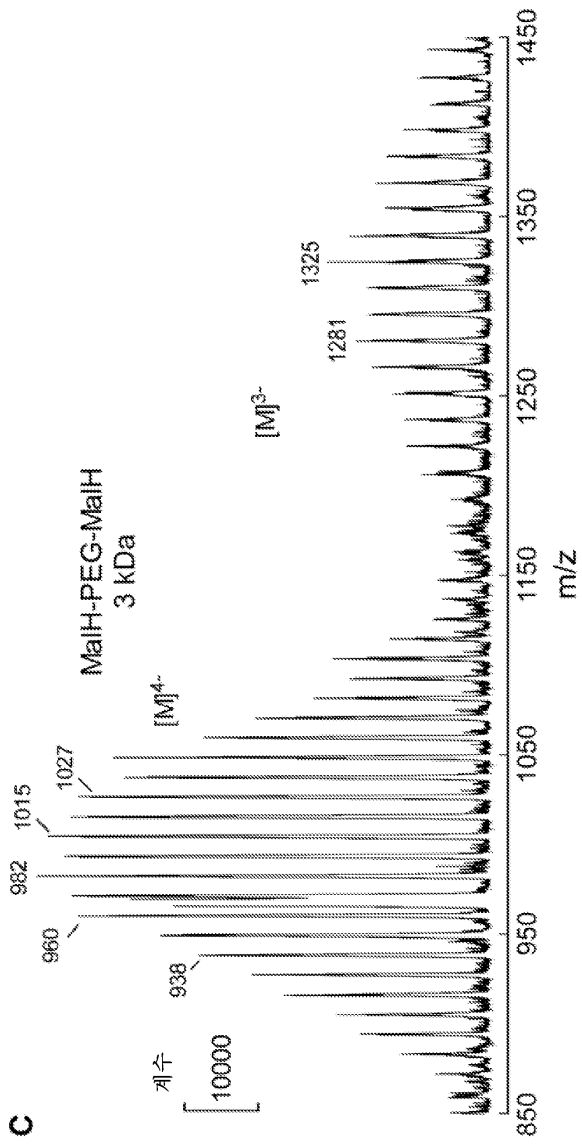
도면2a



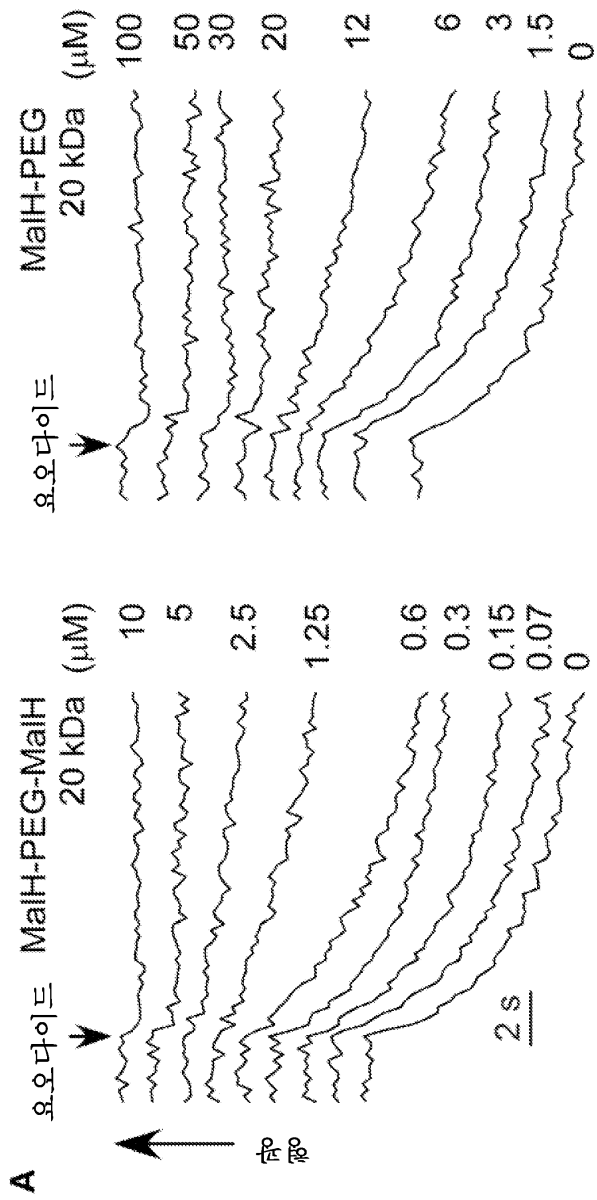
도면2b



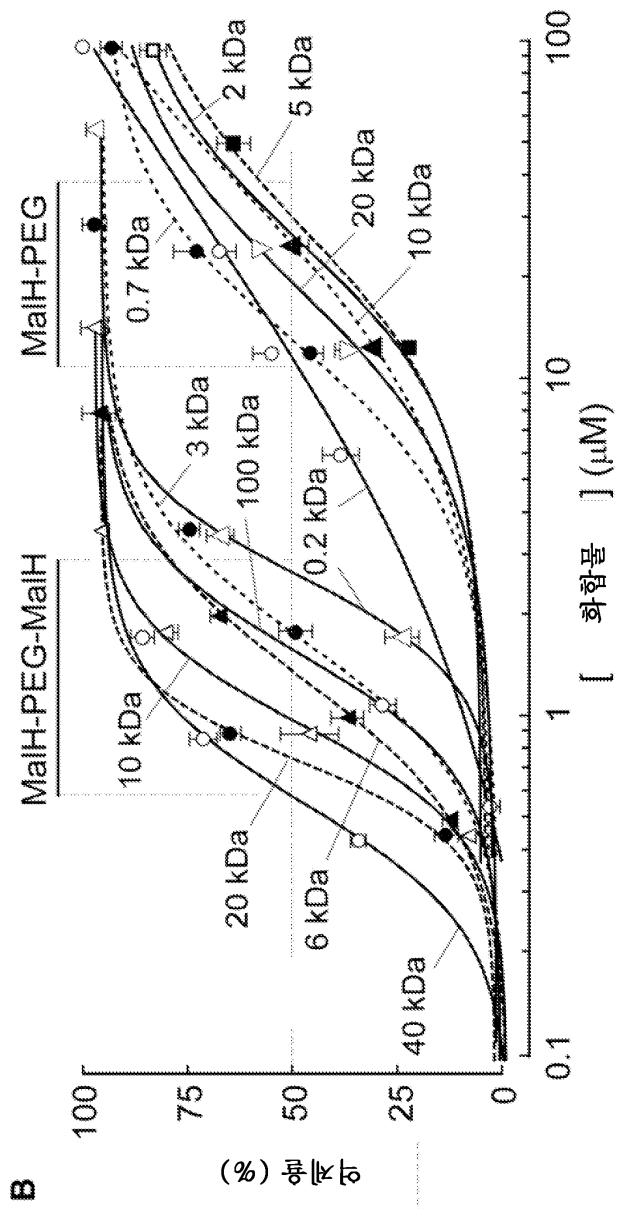
도면2c



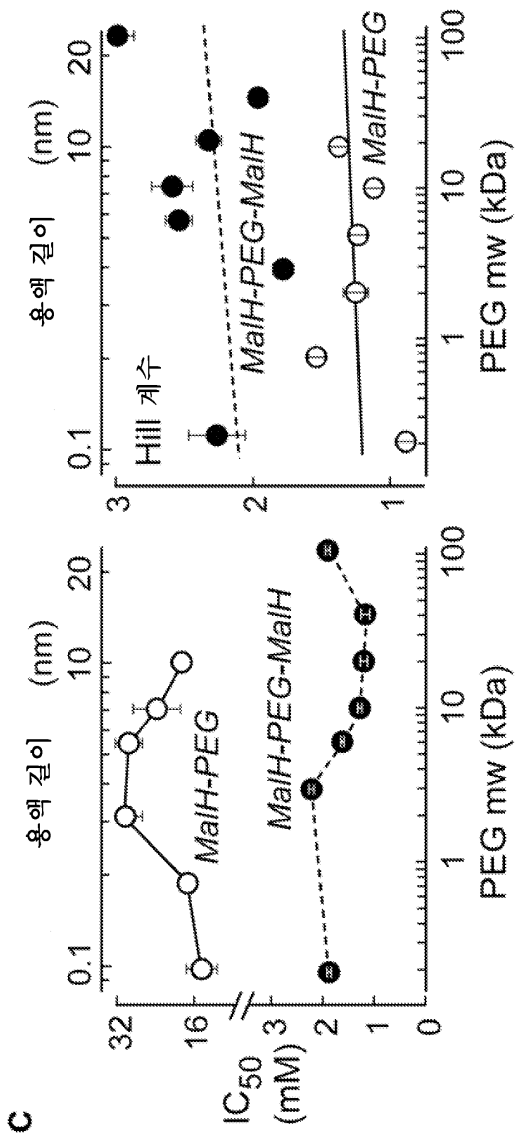
도면3a



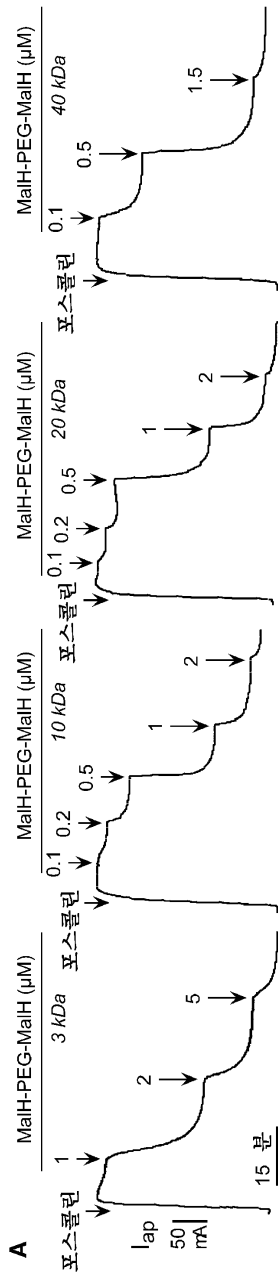
도면3b



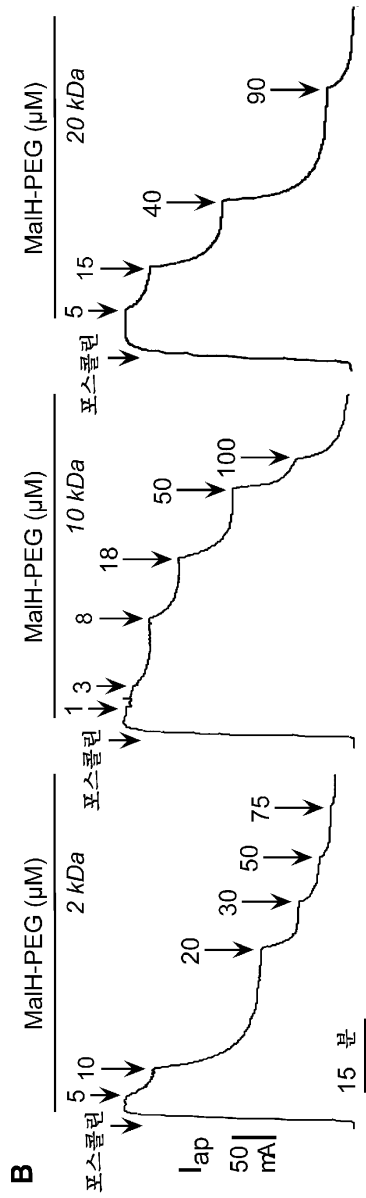
도면3c



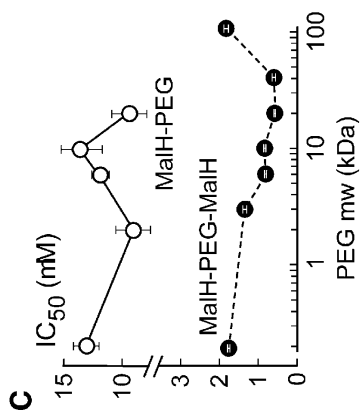
도면4a



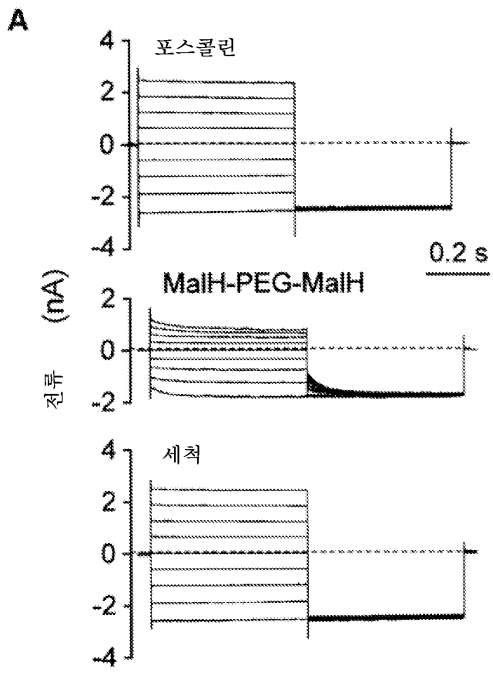
도면4b



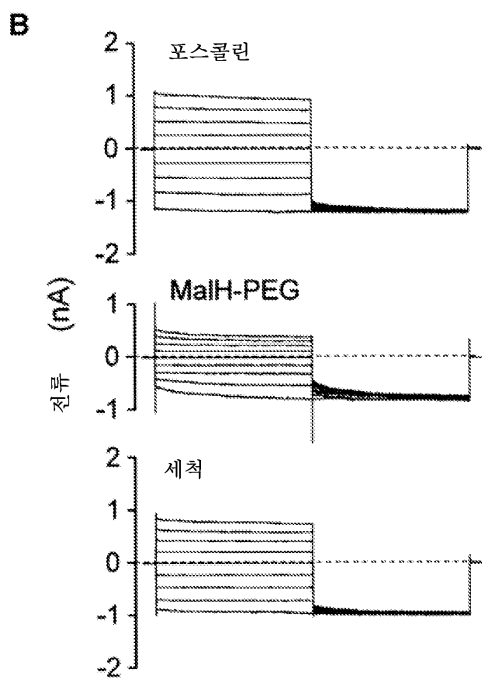
도면4c



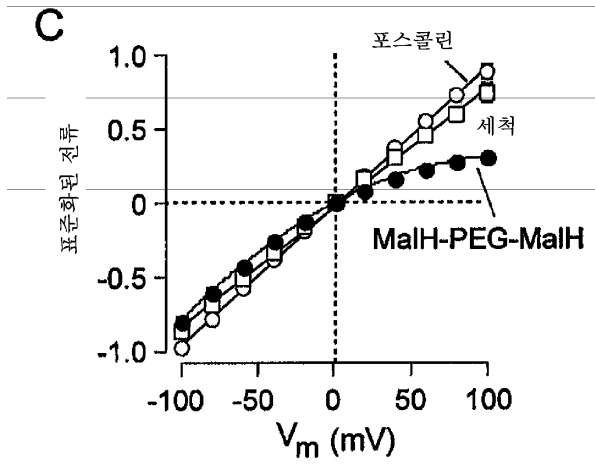
도면5a



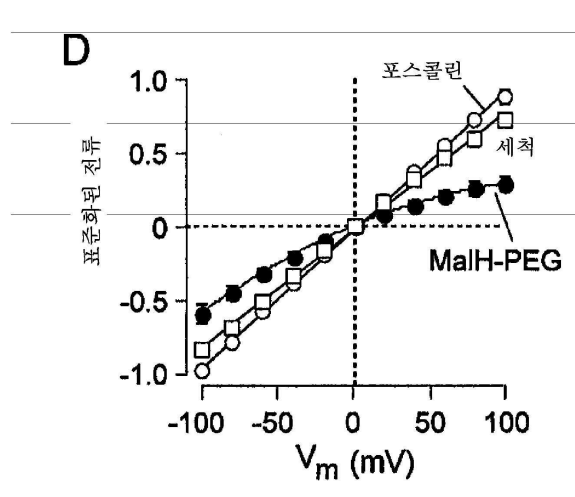
도면5b



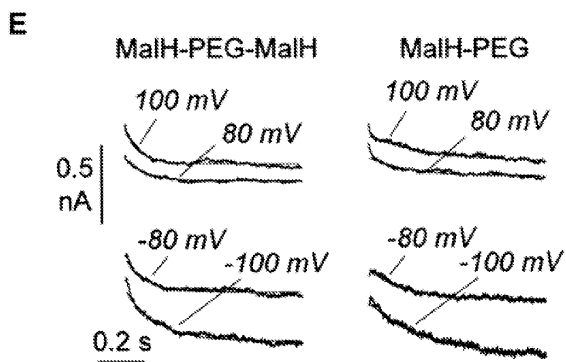
도면5c



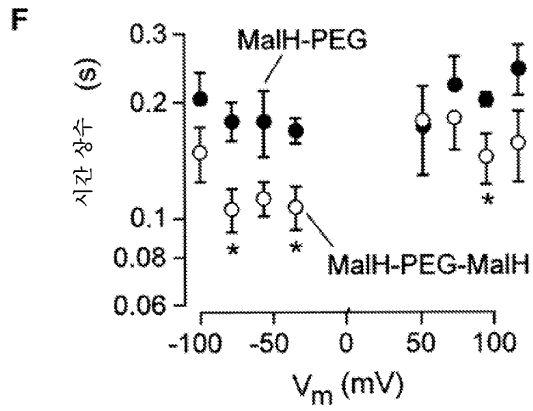
도면5d



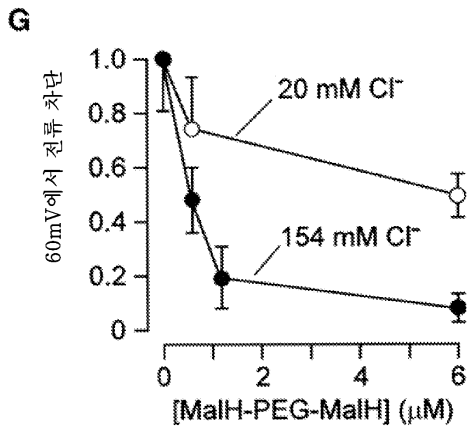
도면5e



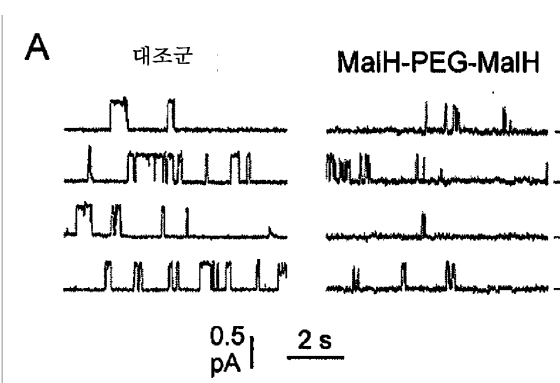
도면5f



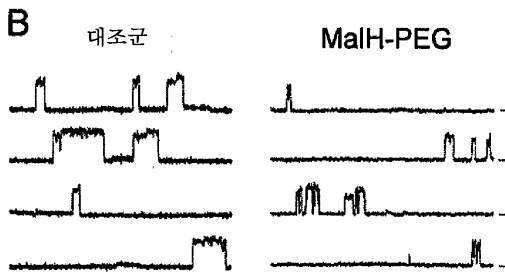
도면5g



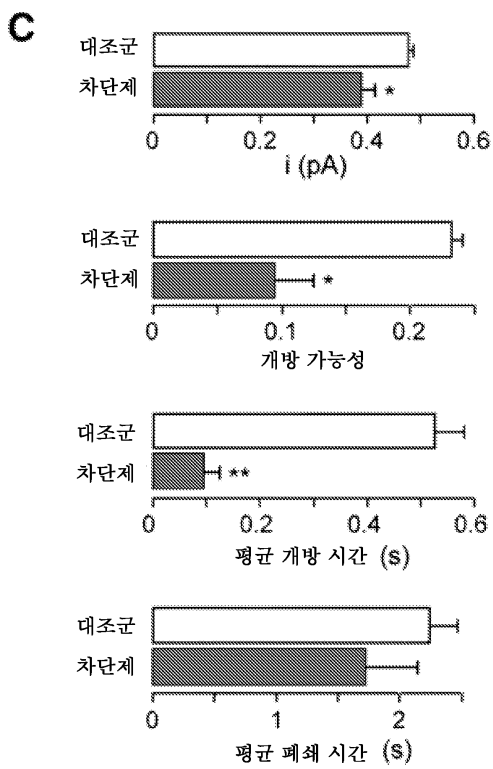
도면6a



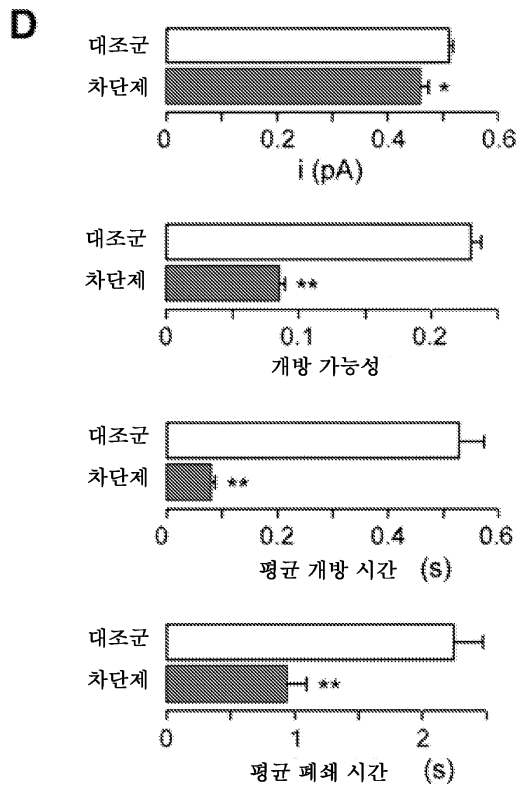
도면6b



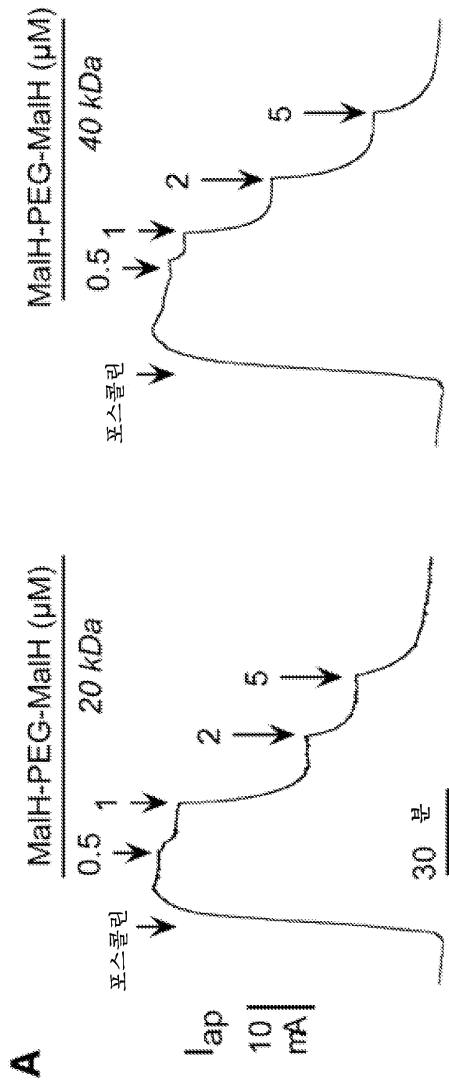
도면6c



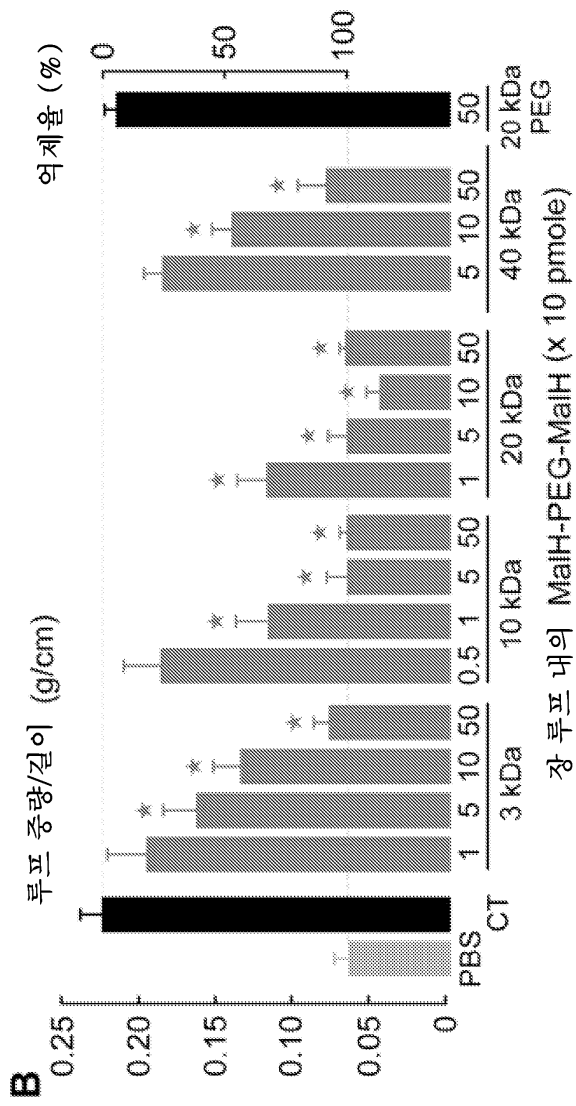
도면6d



도면7a



도면7b



도면7c

