



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0085791
(43) 공개일자 2022년06월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 61/08 (2006.01) A61K 47/58 (2017.01)
A61K 47/60 (2017.01) C08L 65/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C08G 61/08 (2013.01)
A61K 47/58 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2022-7016041
(22) 출원일자(국제) 2020년10월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/055862
(87) 국제공개번호 WO 2021/076821
국제공개일자 2021년04월22일
(30) 우선권주장
62/916,036 2019년10월16일 미국(US)

(71) 출원인
메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지
미국 02139 메사추세츠 캄브리지 메사추세츠 애브
뉴 77
(72) 발명자
존슨, 제레미아, 에이.
미국 02116 메사추세츠주 보스턴 로렌스 스트리트
46
지앙, 이반
미국 02151 메사추세츠주 리버 오션 애비뉴 376
#1813
누옌, 홍, 반탄
미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 비숍 앨런 드
라이브 4 아파트먼트 2
(74) 대리인
양영준, 김영

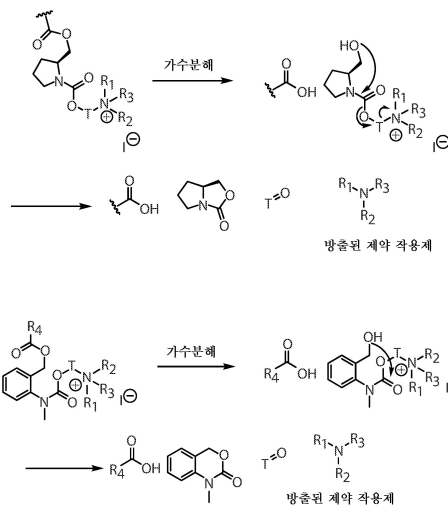
전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 브러시 전구약물 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시내용은, 일부 측면에서, 화학식 (I)의 거대단량체 및 그의 염; 거대단량체 및 그의 염을 제조하는 방법; 브러시 전구약물 (중합체); 브러시 전구약물을 제조하는 방법; 화학식 (II)의 화합물; 화학식 (III)의 접합체 및 그의 염; 브러시 전구약물 또는 그의 접합체 또는 염을 포함하는 제약 조성물; 거대단량체 또는 그의 염, 브러시 전구약물, 화합물, 접합체 또는 그의 염, 또는 제약 조성물을 포함하는 키트; 브러시 전구약물 또는 그의 접합체 또는 염을 사용하는 방법; 및 브러시 전구약물 및 그의 접합체 또는 염의 용도를 제공한다. 이들 화학 물질은 제약 작용제를 대상체 또는 세포에 전달하는 데 유용할 수 있다.

대표도 - 도18



(52) CPC특허분류

A61K 47/60 (2017.08)

C08L 65/00 (2013.01)

C08G 2261/1426 (2013.01)

C08G 2261/1428 (2013.01)

C08G 2261/1432 (2013.01)

C08G 2261/149 (2013.01)

C08G 2261/3324 (2013.01)

C08G 2261/418 (2013.01)

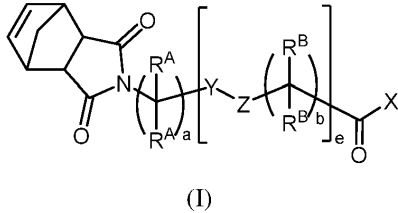
C08G 2261/80 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 거대단량체 또는 그의 염:

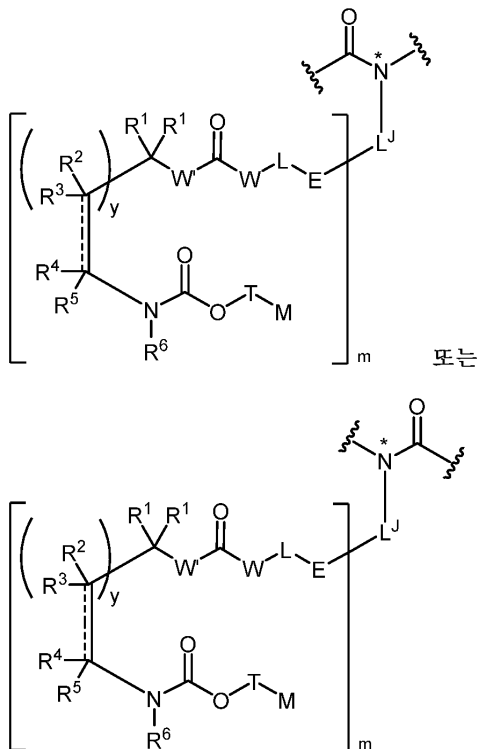


여기서

각 경우의 R^A 는 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

a는 1 내지 20의 정수이고;

각 경우의 -Y-Z-는 독립적으로



이고;

각 경우의 L^J 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비

치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

각 경우의 m 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

각 경우의 E 는 E^A 를 E^B 와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;

각 경우의 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

각 경우의 E^B 는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;

각 경우의 L 은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌이고, 여기서

임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

각 경우의 W 는 독립적으로 단일 결합, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^E-$ 이고;

각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 W' 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

각 경우의 y 는 독립적으로 0 또는 1이고;

y 가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

y 가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모

노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

각 경우의 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모

노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

$\vdots$ 이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이고;

각 경우의 R^B 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

각 경우의 b는 독립적으로 1 내지 20의 정수이고;

e는 1 내지 10의 정수이고;

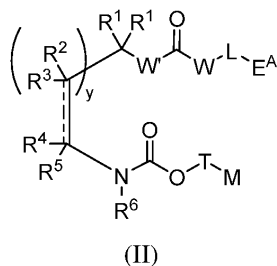
X는 OR^C 또는 $N(R^D)_2$ 이고;

R^C 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알키닐, 산소 보호기, 또는 이탈기이고;

각 경우의 R^D 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알키닐, 또는 질소 보호기이다.

청구항 2

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염:



여기서

여기서 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

L은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고,

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알

키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

W는 단일 결합, -O-, -S-, 또는 $-NR^E-$ 이고;

R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

W'은 -O- 또는 -S-이고;

각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

y는 0 또는 1이고;

y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

y가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

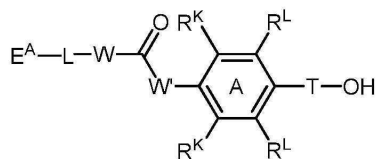
$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴,

반응시키는 것을 포함하고,



여기서

E^A 는 제1 반응 핸들이고;

L 은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고,

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

W 는 단일 결합, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^E-$ 이고;

R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

W' 은 $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^J-$ 이고;

R^J 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 R^K 및 R^L 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

M은 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이며, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 강한 친전자체가 술폰산 무수물 또는 술폰일 할라이드인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 강한 친전자체가 트리플레이트 무수물인 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 -NH-를 포함하지 않는 3급 비-방향족 아민 또는 방향족 아민인 방법.

청구항 7

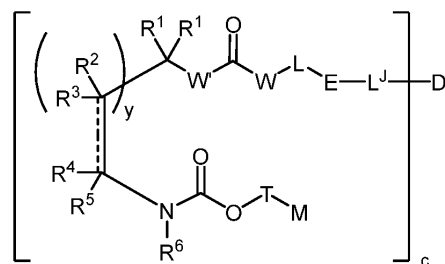
제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 트리알킬아민인 방법.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 온도가 -100 내지 -60℃인 방법.

청구항 9

화학식 (III)의 접합체 또는 그의 염:



(III)

여기서

D는 중합체 모이어티, 덴드리머 모이어티, 항체, 입자, 비드, 나노구조, 리포솜, 미셀 또는 소포(vesicle)이고;

c는 1 내지 1000의 정수이고;

각 경우의 L^J 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌,

치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

각 경우의 E는 E^A를 E^B와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;

각 경우의 E^A는 제1 반응 핸들이고;

각 경우의 E^B는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;

각 경우의 L은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌이고, 여기서

임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

각 경우의 W는 독립적으로 단일 결합, -O-, -S-, 또는 -NR^E-이고;

각 경우의 R^E는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 W'는 독립적으로 -O- 또는 -S-이고;

각 경우의 R¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이고;

각 경우의 y는 독립적으로 0 또는 1이고;

y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

y가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R²는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3-

내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R²는 부재하고;

각 경우의 R³은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

각 경우의 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이거나;

또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R³ 및 R⁴는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R³ 및 R⁴는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

또는 R⁴ 및 R⁶은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R⁵는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R⁵는 부재하고;

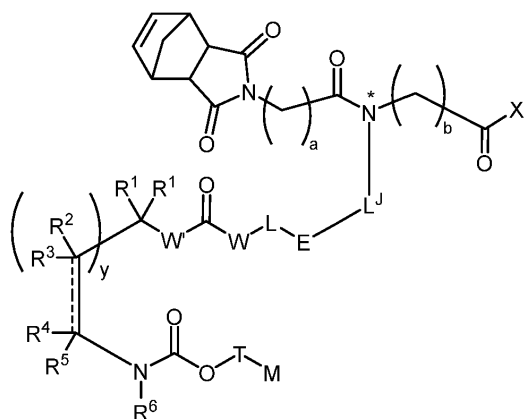
각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

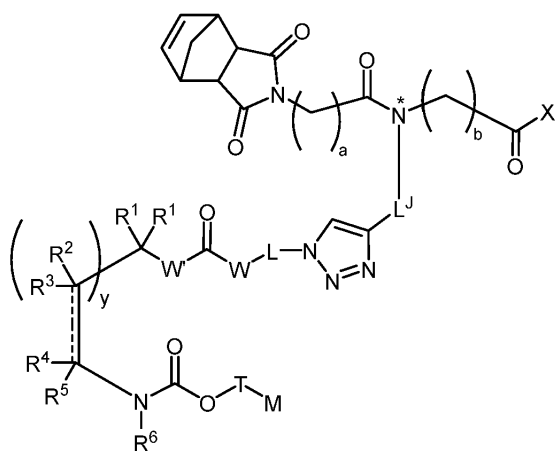
청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염.



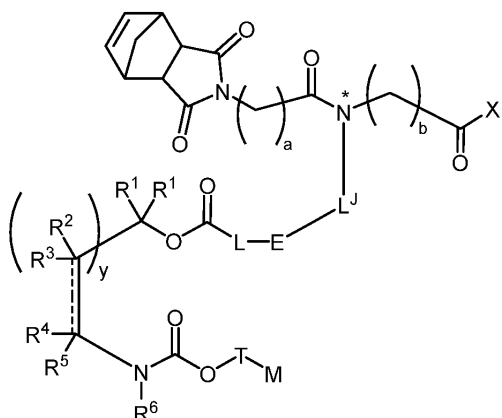
청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염.



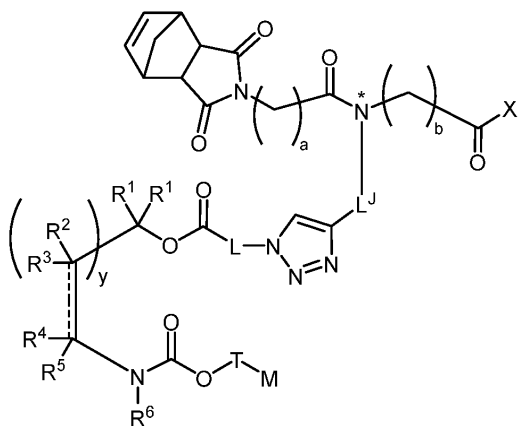
청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염.



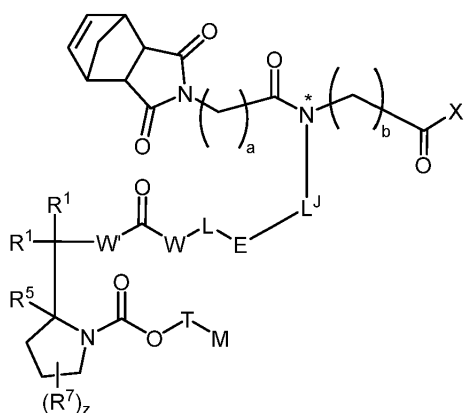
청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염.



청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염:



여기서

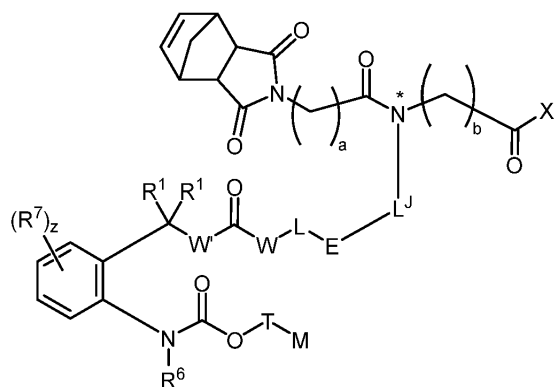
각 경우의 R^7 은 독립적으로 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3-

내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 z 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염인 거대단량체 또는 그의 염:



여기서

각 경우의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킬닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 z 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R^a 가 수소인 거대단량체 또는 염.

청구항 17

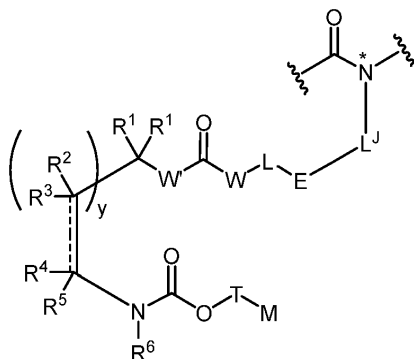
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, a 가 2 내지 20의 정수인 거대단량체 또는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, a 가 4, 5 또는 6인 거대단량체 또는 염.

청구항 19

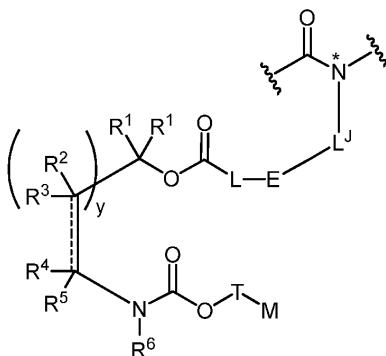
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 -Y-Z-가



인 거대단량체 또는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 -Y-Z-가



인 거대단량체 또는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 L^J 가 치환 또는 비치환된, C_{1-12} 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-12} 헤테로알킬렌인 거대단량체, 접합체, 또는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 L^J 가 비치환된 C_{1-6} 알킬렌인 거대단량체, 접합체 또는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 m이 1인 거대단량체 또는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E가 2개의 클릭-화학 헐들을 반응시킴으로써 형성된 모이어티인 거대단량체, 접합체 또는 염.

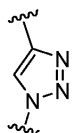
청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E가 단일 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(=O)O-$,

$-C(=NR^a)O-$, $-S(=O)O-$, $-S(=O)_2O-$, $-C(=O)NR^a-$, $-C(=NR^a)NR^a-$, $-S(=O)NR^a-$, $-S(=O)_2NR^a-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=NR^a)-$, $-OS(=O)-$, $-OS(=O)_2-$, $-NR^aC(=O)-$, $-NR^aC(=NR^a)-$, $-NR^aS(=O)-$, $-NR^aS(=O)_2-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=NR^a)O-$, $-OS(=O)O-$, $-OS(=O)_2O-$, $-NR^aC(=O)O-$, $-NR^aC(=NR^a)O-$, $-NR^aS(=O)O-$, $-NR^aS(=O)_2O-$, $-OC(=O)NR^a-$, $-OC(=NR^a)NR^a-$, $-OS(=O)NR^a-$, $-OS(=O)_2NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=NR^a)NR^a-$, $-NR^aS(=O)NR^a-$, $-NR^aS(=O)_2NR^a-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR^a)-$, $-S(=O)-$, 또는 $-S(=O)_2-$ 인 거대단량체, 접합체, 또는 염.

청구항 26

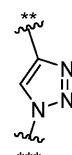
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E가



인 거대단량체, 접합체 또는 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E가



이며, 여기서 "*"로 표시된 질소 원자는 "***"로 표시된 부착 지점보다 "*"로 표시된 부착 지점에 더 근접한 것인 거대단량체, 접합체 또는 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A가 중합 헐들인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A가 부가 중합 헐들 또는 축합 중합 헐들인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A가 복분해 중합 헐들인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A가 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐 또는 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알킬닐인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A가 -OH, -NH₂, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)H인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A 가 클릭-화학 핸들인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^A 가 $-N_3$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^B 가 클릭-화학 핸들인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 E^B 가 친핵체, 친전자체, 이탈기, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킬닐, $-OH$, $-SH$, $-NHR^a$, $-N_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=NR^a)OH$, $-S(=O)OH$, $-S(=O)_2OH$, $-C(=O)-(이탈기)$, $-C(=NR^a)-(이탈기)$, $-S(=O)-(이탈기)$, 또는 $-S(=O)_2-(이탈기)$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, E^B 가 $-C\equiv CH$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 각 경우의 E^A 가 $-N_3$ 이고, 각 경우의 E^B 가 $-C\equiv CH$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 L 이 치환 또는 비치환된, C_{2-20} 알킬렌 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-20} 헤테로알킬렌인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 각 경우의 L 이 독립적으로 비치환된 C_{2-20} 알킬렌 또는 $-CH_2CH_2-(O-CH_2CH_2)_{1-6}-$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 W 가 단일 결합인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 W' 이 $-O-$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^1 이 H 인 거대단량체, 화합물, 접합체 또는 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,
y가 1이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합이고;

R^2 가 수소이고;

R^3 이 수소인

거대단량체, 화합물, 집합체 또는 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,
y가 0이고;

R^4 및 R^6 이 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하는 것인
거대단량체, 화합물, 집합체 또는 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,
y가 0이고;

R^4 및 R^6 이 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐을 형성하는 것인
거대단량체, 화합물, 집합체 또는 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,
y가 1이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합이고;

R^3 및 R^4 가 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하는 것인

거대단량체, 화합물, 집합체 또는 염.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,
y가 1이고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합이고;

R^3 및 R^4 가 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 페닐을 형성하는 것인

거대단량체, 화합물, 집합체 또는 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 이 단일 결합이고;

R^5 가 수소인

거대단량체, 화합물, 접합체 또는 염.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^6 이 H 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬인 거대단량체, 화합물, 접합체 또는 염.

청구항 51

제50항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 R^6 이 비치환된 C_{1-3} 알킬인 거대단량체, 화합물, 접합체 또는 염.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 T가 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 메틸렌인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 T가 1 또는 2개의 비치환된 C_{1-3} 알킬로 치환된 메틸렌인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 T가 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 T가 $-\text{CH}_2-$ 인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 치료제인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 치료제가 항암제인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 하기인 것인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법:

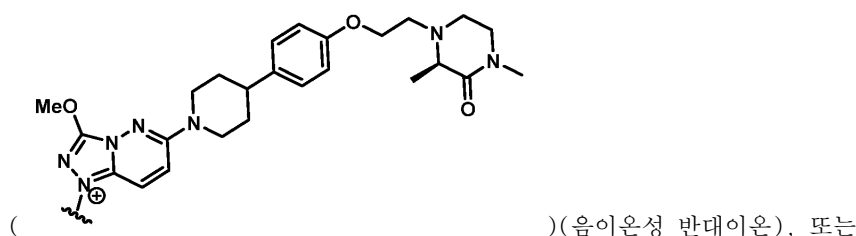
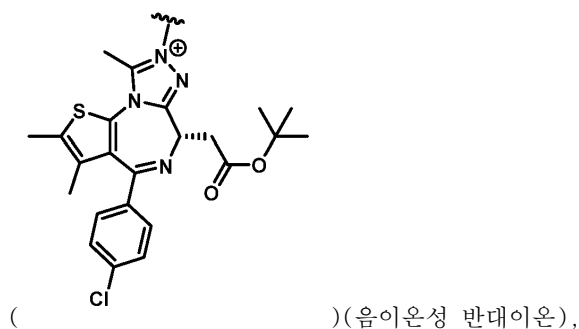
JQ1, AZD5153, 빈크리스틴, 아비라테론 아세테이트 (예를 들어, 자이티가(ZYTIGA)), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, AC-T, ADE, 아도-트라스투주맙 엠탄신 (예를 들어, 카드실라(KADCYLA)), 아파티닙 디말레이트 (예를 들어, 글리오토틱트(GILOTRIF)), 알데스류킨 (예를 들어, 프로류킨(PROLEUKIN)), 알렘투주맙 (예를 들어, 캄파트(CAMPATH)), 아나스트로졸 (예를 들어, 아리미덱스(ARIMIDEX)), 삼산화비소 (예를 들어, 트리세녹스(TRISENOX)), 아스파라기나제 에르위니아 크리스테미 (예를 들어, 에르위나제(ERWINAZE)), 악시티닙 (예를 들어, 인리타(INLYTA)), 아자시티딘 (예를 들어, 밀로사르(MYLOSAR)), 비다자(VIDAZA), 베코프(BEACOPP), 벨리

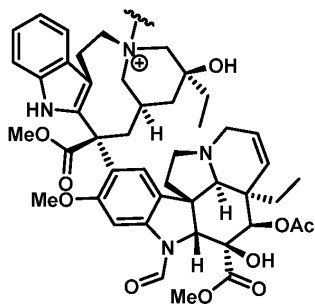
노스타트 (예를 들어, 벨레오닥(BELEODAQ)), 벤다무스틴 히드로클로라이드 (예를 들어, 트레안다(TREANDA)), BEP, 베마시주맵 (예를 들어, 아바스틴(AVASTIN)), 비칼루타미드 (예를 들어, 카소텍스(CASODEX)), 블레오마이신 (예를 들어, 블레녹산(BLENOXANE)), 블리나투모맵 (예를 들어, 블린시토(BLINCYTO)), 보르테조밍 (예를 들어, 벨케이드(VELCADE)), 보수티닙 (예를 들어, 보술리프(BOSULIF)), 브렌톡시맵 베도틴 (예를 들어, 아데트리스(ADCETRIS)), 부술판 (예를 들어, 부술팩스(BUSULFEX)), 밀레란(MYLERAN)), 카바지탁셀 (예를 들어, 제브타나(JEVTANA)), 카보잔티닙-s-말레이트 (예를 들어, 코메트릭(COMETRIQ)), CAF, 카페시타빈 (예를 들어, 젤로다(XELODA)), 카폭스(CAPOX), 카르보플라틴 (예를 들어, 파라플라틴(PARAPLAT), 파라플라틴(PARAPLATIN)), 카르보플라틴-탁솔, 카르필조밍 (예를 들어, 키프로리스(KYPROLIS)), 카르무스틴 (예를 들어, 베세눔(BECENUM), 비크누(BICNU), 카르무브리스(CARMUBRIS)), 카르무스틴 이식물 (예를 들어, 글리아델 웨이퍼(GLIADEL WAFER), 글리아델(GLIADEL)), 세리티닙 (예를 들어, 지카디아(ZYKADIA)), 세톡시맵 (예를 들어, 에르비투스(ERBITUX)), 클로람부실 (예를 들어, 암보클로린(AMBOCLORIN), 류케란(LEUKERAN), 린폴리진(LINFOLIZIN)), 클로람부실-프레드니손, CHOP, 시스플라틴 (예를 들어, 플라티놀(PLATINOL), 플라티놀-AQ), 클로파라빈 (예를 들어, 클로파렉스(CLOFAREX), 클로라르(CLOLAR)), CMF, COPP, COPP-ABV, 크리조티닙 (예를 들어, 잘코리(XALKORI)), CVP, 시클로포스파미드 (예를 들어, 클라펜(CLAFEN), 시톡산(CYTOXAN), 네오사르(NEOSAR)), 시타라빈 (예를 들어, 시토사르(CYTOSAR)-U, 타라빈(TARABINE) PFS), 다브라페닙 (예를 들어, 타핀라르(TAFINLAR)), 다카르바진 (예를 들어, DTIC-DOME), 닥티노마이신 (예를 들어, 코스메겐(COSMEGEN)), 다사티닙 (예를 들어, 스프리셀(SPRYCEL)), 다우노루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 세루비딘(CERUBIDINE)), 데시타빈 (예를 들어, 다코겐(DACOGEN)), 데가렐릭스, 데니큐틴 디프티톡스 (예를 들어, 온탁(ONTAK)), 데노수맵 (예를 들어, 프로리아(ROLIA), 엑스게바(XGEVA)), 디누톡시맵 (예를 들어, 유니톡신(UNITUXIN)), 도세탁셀 (예를 들어, 탁소테레(TAXOTERE)), 독소루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) PFS, 아드리아마이신 RDF), 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜 (예를 들어, 독실(DOXIL), (DOX)-SL, 에바세트(EVACET), 리포독스(LIPODOX)), 엔잘루타미드 (예를 들어, 엑스탄디(XTANDI)), 에피루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 엘렌스(ELLENC)), 에포크(EPOCH), 에를로티닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 타르세바(TARCEVA)), 에토포시드 (예를 들어, 토포사르(TOPOSAR), 베페시드(VEPESID)), 에토포시드 포스페이트 (예를 들어, 에토포포스(ETOPOPHOS)), 에베롤리무스 (예를 들어, 아피니토르 디스퍼즈(AFINITOR DISPERZ), 아피니토르(AFINITOR)), 액세메스탄 (예를 들어, 아로마신(AROMASIN)), FEC, 플루다라빈 포스페이트 (예를 들어, 플루다라(FLUDARA)), 플루오로우라실 (예를 들어, 아드루실(ADRUCIL), 에푸텍스(EFUDEX), 플루오로플렉스(FLUOROPLEX)), 폴피리(FOLFIRI), 폴피리-베마시주맵(FOLFIRI-BEVACIZUMAB), 폴피리-세톡시맵(FOLFIRI-CETUXIMAB), 폴피리녹스(FOLFIRINOX), 폴폭스(FOLFOX), (FU)-LV, 폴베스트란트 (예를 들어, 파슬로렉스(FASLODEX)), 게피티닙 (예를 들어, 이레사(IRESSA)), 겐시타빈 히드로클로라이드 (예를 들어, 겐자르(GEMZAR)), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 고세렐린 아세테이트 (예를 들어, 졸라렉스(ZOLADEX)), 하이퍼-CVAD, 이브리투모맵 티옥세탄 (예를 들어, 제발린(ZEVALIN)), 이브루티닙 (예를 들어, 임브루비카(IMBRUVICA)), ICE, 이델라리십 (예를 들어, 지델릭(ZYDELIG)), 이포스파미드 (예를 들어, 시포스(CYFOS), 이펙스(IFEX), 이포스파미드(IFOSEFAMIDUM)), 이마티닙 메실레이트 (예를 들어, 글리벡(GLEEVEC)), 이미퀴모드 (예를 들어, 알다라(ALDARA)), 이필리무맵 (예를 들어, 예르보이(YERVOY)), 이리노테칸 히드로클로라이드 (예를 들어, 캄프토사르(CAMPTOSAR)), 익사베필론 (예를 들어, 익셈프라(IXEMPRA)), 란레오티드 아세테이트 (예를 들어, 소마툴린 데포(SOMATULINE DEPOT)), 라파티닙 디토실레이트 (예를 들어, 타이커브(TYKERB)), 레날리도미드 (예를 들어, 레블리미드(REVLIMID)), 렌바티닙 (예를 들어, 렌비마(LENVIMA)), 레트로졸 (예를 들어, 페마라(FEMARA)), 류코보린 칼슘 (예를 들어, 웰코보린(WELLCOVORIN)), 류프롤리드 아세테이트 (예를 들어, 루프론 데포(LUPRON DEPOT), 루프론 데포-3 몬스(LUPRON DEPOT-3 MONTH), 루프론 데포-4 몬스, 루프론 데포-PED, 루프론, 비아두르(VIADUR)), 리포솜 시타라빈 (예를 들어, 데포사이트(DEPOCYT)), 로무스틴 (예를 들어, 세뉴(CEENU)), 메클로레타민 히드로클로라이드 (예를 들어, 무스타르겐(MUSTARGEN)), 메게스트롤 아세테이트 (예를 들어, 메게이스(MEGACE)), 메르캅토포린 (예를 들어, 퓨린톨(PURINETHOL), 퓨릭산(PURIXAN)), 메토티렉세이트 (예를 들어, 아비트렉세이트(ABITREXATE), 폴렉스(FOLEX) PFS, 폴렉스(FOLEX), 메토티렉세이트 LPF, 맥세이트(MEXATE), 맥세이트-AQ), 미토마이신 c (예를 들어, 미토지트렉스(MITOZYTREX), 뮤타마이신(MUTAMYCIN)), 미톡산트론 히드로클로라이드, MOPP, 넬라라빈 (예를 들어, 아라논(ARRANON)), 닐로티닙 (예를 들어, 타시그나(TASIGNA)), 니볼루맵 (예를 들어, 옵디보(OPDIVO)), 오비누투주맵 (예를 들어, 가지바(GAZYVA)), OEPA, 오파투무맵 (예를 들어, 아르제라(ARZERRA)), OFF, 올라파립 (예를 들어, 린파르자(LYNPARZA)), 오마세탁신 메페숙시네이트 (예를 들어, 신리보(SYNRIBO)), OPPA, OTX-015, 옥살리플라틴 (예를 들어, 엘록사틴(ELOXATIN)), 파클리탁셀 (예를 들어, 탁솔(TAXOL)), 파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제제 (예를 들어, 아브락산(ABRAXANE)), PAD, 팔보시클립 (예를 들어, 이브란스(IBRANCE)), 파미드로네이트 이나트륨 (예를 들어, 아레디아(AREDIA)), 파니투무맵 (예를 들어, 벡티빅스

(VECTIBIX)), 파노비노스타트 (예를 들어, 파리닥(FARYDAK)), 파조파닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 보트리엔트(VOTRIENT)), 페가스파르가제 (예를 들어, 온카스파르(ONCASPAR)), 페그인터페론 알파-2b (예를 들어, PEG-인트론(PEG-INTRON)), 페그인터페론 알파-2b (예를 들어, 실라트론(SYLATRON)), 펌브롤리주맙 (예를 들어, 키트루다(KEYTRUDA)), 페메트렉세드 이나트륨 (예를 들어, 알림타(ALIMTA)), 페르투주맙 (예를 들어, 페르제타(PERJETA)), 플렉릭사포르 (예를 들어, 모조빌(MOZOBIL)), 포말리도미드 (예를 들어, 포말리스트(POMALYST)), 포나티닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 이클루식(ICLUSIG)), 프랄라트렉세이트 (예를 들어, 폴로틴(FOLOTYN)), 프레드니손, 프로카르바진 히드로클로라이드 (예를 들어, 마투란(MATULANE)), 라툼 223 디클로라이드 (예를 들어, 조피고(XOFIGO)), 칼록시펜 히드로클로라이드 (예를 들어, 에비스타(EVISTA), 케옥시펜(KEOXIFENE)), 라무시루맙 (예를 들어, 시람자(CYRAMZA)), R-CHOP, 재조합 HPV2가 백신 (예를 들어, 세르바릭스(CERVARIX)), 재조합 인간 유두종바이러스 (예를 들어, HPV) 9가 백신 (예를 들어, 가르다실(GARDASIL) 9), 재조합 인간 유두종바이러스 (예를 들어, HPV) 4가 백신 (예를 들어, 가르다실), 재조합 인터페론 알파-2b (예를 들어, 인트론 A(INTRON A)), 레고라페닙 (예를 들어, 스티바르가(STIVARGA)), 리툽시맙 (예를 들어, 리툽산(RITUXAN)), 로미렙신 (예를 들어, 이스토닥스(ISTODAX)), 룩솔리티닙 포스페이트 (예를 들어, 자카피(JAKAFI)), 실툽시맙 (예를 들어, 실반트(SYLVANT)), 시푸류셀-t (예를 들어, 프로벤지(PROVENGE)), 소라페닙 토실레이트 (예를 들어, 넥사바르(NEXAVAR)), 스탠포드(STANFORD) V, 수니티닙 말레이트 (예를 들어, 수텐트(SUTENT)), TAC, 타목시펜 시트레이트 (예를 들어, 놀바덱스(NOLVADEX), 노발덱스(NOVALDEX)), 테모졸로미드 (예를 들어, 메타졸라스톤(METHAZOLASTONE), 테모다르(TEMODAR)), 템시플리무스 (예를 들어, 토리셀(TORISEL)), 탈리도미드 (예를 들어, 시노비르(SYNOVIR), 탈로미드(THALOMID)), 티오테파, 토포테칸 히드로클로라이드 (예를 들어, 히캄틴(HYCAMTIN)), 토레미펜 (예를 들어, 파레스톤(FARESTON)), 토시투모맙 및 아이오딘 I 131 토시투모맙 (예를 들어, 벅사르(BEXXAR)), TPF, 트라메티닙 (예를 들어, 메키니스트(MEKINIST)), 트라스투주맙 (예를 들어, 헤르셉틴(HERCEPTIN)), VAMP, 반테타닙 (예를 들어, 카프렐사(CAPRELSA)), VEIP, 베무라페닙 (예를 들어, 젤보라프(ZELBORAF)), 빈블라스틴 술페이트 (예를 들어, 벨반(VELBAN), 벨사르(VELSAR)), 빈크리스틴 술페이트 (예를 들어, 빈카사르(VINCASAR) PFS), 빈크리스틴 술페이트 리포솜 (예를 들어, 마르키보(MARQIBO)), 비노렐빈 타르트레이트 (예를 들어, 나벨빈(NAVELBINE)), 비스모데깁 (예를 들어, 에리베지(ERIVEDGE)), 보리노스타트 (예를 들어, 졸린자(ZOLINZA)), 젤리리(XELIRI), 젤록스(XELOX), 지브-아플리베르셉트 (예를 들어, 잘트랩(ZALTRAP)) 또는 졸레드론산 (예를 들어, 조메타(ZOMETA)) 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 M이





() (음이온성 반대이온)

인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 진단제인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 3급 아미노 또는 2급 이민을 포함하는 것인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 -OH, -SH, -NH-, -NH₂, 또는 =NH를 포함하지 않는 것인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R^B이 수소인 거대단량체 또는 염.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 b가 독립적으로 2 내지 20의 정수인 거대단량체 또는 염.

청구항 65

제64항에 있어서, 각 경우의 b가 독립적으로 2, 3, 4, 5 또는 6인 거대단량체 또는 염.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, e가 1인 거대단량체 또는 염.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^C가 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 산소 보호기, 또는 이탈기이고;

적어도 1개의 경우의 R^D가 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기인

거대단량체 또는 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -OR^C이고, 여기서 R^C가 산소 보호기 또는 이탈기인 거대단량체 또는 염.

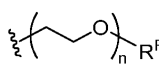
청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -OH인 거대단량체 또는 염.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^C 또는 적어도 1개의 경우의 R^D가 치환 또는 비치환된, C₅₀₋₁₀₀₀ 헤테로알킬인 거대단량체 또는 염.

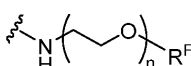
청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^C 또는 적어도 1개의 경우의 R^D가 이며, 여기서 n은 1 내지 300의 정수이고;

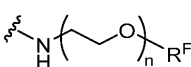
R^F는 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 또는 산소 보호기인

거대단량체 또는 염.

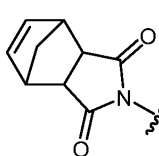
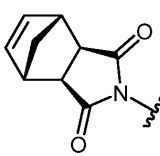
청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, X가 인 거대단량체 또는 염.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, X가 이고, 여기서 n은 40 내지 100의 정수이고; R^F는 수소 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬인 거대단량체 또는 염.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 이 인 거대단량체 또는 염.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, D가 브러시 중합체 모이어티 또는 브러시-아암 별형 중합체 모이어티인 접합체 또는 염.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, D가 나노입자 또는 마이크로입자인 접합체 또는 염.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, c가 1 내지 100의 정수인 접합체 또는 염.

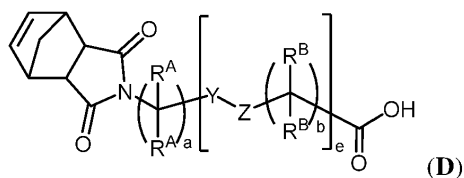
청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 거대단량체, 화합물 또는 접합체가 전기적으로 중성인 거대단량체, 화합물, 접합체, 염 또는 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항의 거대단량체 또는 그의 염을 제조하는 방법이며,

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염을 화학식: HOR^C 또는 $\text{HN}(\text{R}^D)_2$ 의 화합물 또는 그의 염과 커플링시키는 것을 포함하는 방법.



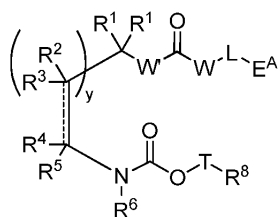
청구항 80

제79항에 있어서, 커플링 단계를, 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약의 존재 하에 수행하는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며,

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염을 할라이드의 존재 하에 제약 작용제와 반응시키는 것을 포함하고, 여기서 R^8 은 할로젠인 방법.



청구항 82

제81항에 있어서, 할라이드가 알칼리 금속 아이오다이드인 방법.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, R^8 이 Cl인 방법.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 단계를 40 내지 80℃의 온도 하에 수행하는 것인 방법.

청구항 85

복분해 촉매의 존재 하에 제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 거대단량체 또는 그의 염을 중합시킴으로써 제조된 중합체.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 제1 거대단량체 또는 그의 염, 및 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 제2 거대단량체 또는 그의 염을 복분해 촉매의 존재 하에 중합시킴으로써 제조되며, 여기서 적어도 1개의 경우의 제1 거대단량체의 M은 적어도 1개의 경우의 제2 거대단량체의 M과 상이한 것인 중합체.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체의 중량 평균 분자량이 3,000 내지 1,000,000, 3,000 내지

100,000, 3,000 내지 10,000, 10,000 내지 1,000,000, 10,000 내지 100,000, 또는 100,000 내지 1,000,000 g/mol인 중합체.

청구항 88

제87항에 있어서, 중합체의 중량 평균 분자량이 30,000 내지 30,000,000 g/mol인 중합체.

청구항 89

복분해 촉매의 존재 하에 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 거대단량체 또는 그의 염을 중합시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 중합체를 제조하는 방법.

청구항 90

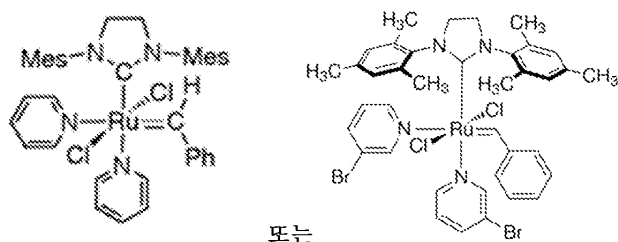
복분해 촉매의 존재 하에 제1항 내지 제89항 중 어느 한 항의 제1 거대단량체 또는 그의 염, 및 제1항 내지 제89항 중 어느 한 항의 제2 거대단량체 또는 그의 염을 중합시키는 것을 포함하며, 여기서 적어도 1개의 경우의 제1 거대단량체의 M은 적어도 1개의 경우의 제2 거대단량체의 M과 상이한 것인, 제1항 내지 제89항 중 어느 한 항의 중합체를 제조하는 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 복분해 촉매가 전이 금속 복분해 촉매 (예를 들어, 루테튬 복분해 촉매) 또는 그립스 촉매인 중합체 또는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 복분해 촉매가 하기 화학식을 갖는 것인 중합체 또는 방법.



청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 중합체 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 접합체 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항의 거대단량체 또는 그의 염, 제1항 내지 제94항 중 어느 한 항의 중합체 또는 제93항의 제약 조성물; 및

거대단량체 또는 그의 염, 중합체 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 포함하는 키트.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항의 화합물; 및

화합물의 사용 지침서

를 포함하는 키트.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 집합체 또는 그의 염 또는 제94항의 제약 조성물; 및
집합체 또는 그의 염, 또는 제약 조성물의 사용 지침서
를 포함하는 키트.

청구항 98

제약 작용제의 전달을 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제97항 중 어느 한 항의 중합체 또는 제93항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게 제약 작용제를 전달하는 방법.

청구항 99

세포를 제1항 내지 제98항 중 어느 한 항의 중합체 또는 제93항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법.

청구항 100

제약 작용제의 전달을 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 집합체 또는 그의 염 또는 제94항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게 제약 작용제를 전달하는 방법.

청구항 101

세포를 제1항 내지 제100항 중 어느 한 항의 집합체 또는 그의 염 또는 제94항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 시험관내에 있는 것인 방법.

청구항 103

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의
제1항 내지 제102항 중 어느 한 항의 중합체; 또는
제93항의 제약 조성물
을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인
상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법.

청구항 104

질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의
제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 중합체; 또는
제93항의 제약 조성물
을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인
상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법.

청구항 105

대상체에게 진단 유효량의
제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 중합체; 또는

제93항의 제약 조성물

을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인
대상체에서 질환을 진단하는 방법.

청구항 106

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의
제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 집합체; 또는
제94항의 제약 조성물
을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인
상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법.

청구항 107

질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의
제1항 내지 제106항 중 어느 한 항의 집합체; 또는
제94항의 제약 조성물
을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인
상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법.

청구항 108

대상체에게 진단 유효량의
제1항 내지 제107항 중 어느 한 항의 집합체; 또는
제94항의 제약 조성물
을 투여하거나 또는 그에게 이식하는 것을 포함하며,
여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인
대상체에서 질환을 진단하는 방법.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 증식성 질환인 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 항증식제인 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 항암제인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2019년 10월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 62/916,036을 우선권 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

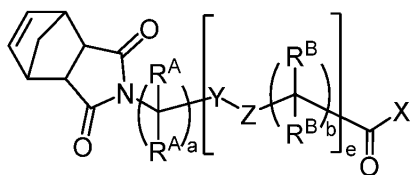
배경 기술

[0002] 보틀브러시(Bottlebrush) 중합체는 약물 전달 및 분자 영상화에서부터 신규 물질 제조 분야에 이르기까지 광범위한 용도가 발견되었다.¹⁻³ 그라프트-스루(Graft-through) 개환 복분해 중합 (ROMP)은 다른 보틀브러시 합성 방법에 비해 뚜렷한 이점을 제공한다.^{4,5} 빠르게-개시하는 그룹스 3세대 세대 촉매 (Ru)는 광범위한 입체-장애 다가 거대단량체 (MM)에 대해 특별히 높은 내성으로 중합체 쇄의 전파를 지속시키는 것으로 나타났으며, 심지어 낮은 밀리몰 농도에서도 높은 중합도 및 낮은 분산 값에 도달시켰다.^{6,7} 또한, Ru를 사용하면, 최종 거대분자의 조성, 형태 및 크기를 제어할 수 있어서, 보틀브러시 및 별형 등 주목할만한 중합체 아키텍처를 제조할 수 있다.⁷⁻¹¹ 촉매의 높은 패킹 밀도로 인해, 보틀브러시 중합체의 백본은 매우 강성이고 촉매 얽힘을 최소화하면서 연장된 형태에 적합화된다.⁶ 최근에, 보틀브러시 블록 공중합체 (BBCP)의 자기-조립 거동이 활발한 연구 영역이 되었는데, 이는 이들 거대분자가 용이하게 상 분리를 겪고 신규 기계적 특성을 갖는 물질을 벌크로 설계하는데 사용될 수 있기 때문이다.^{6,12} 다른 한편으로는, 중합체 별형 나노아키텍처는 구형 생체거대분자를 모방하는 조정가능한 나노규모 크기 및 형상과 같은 여러 유용한 특색을 제공하여, 확장된 혈액 순환 및 효율적인 생체분포 및/또는 중앙 축적을 가능하게 한다.¹³⁻¹⁵ 이러한 특성으로 인해 별형 중합체는 생물학적 적용에 특히 적합하다.¹⁰

발명의 내용

[0003] 본 개시내용은, 일부 측면에서, 거대단량체 및 그의 염; 거대단량체 및 그의 염을 제조하는 방법; 브러시 전구약물 (중합체); 브러시 전구약물을 제조하는 방법; 브러시 전구약물을 포함하는 제약 조성물; 거대단량체 또는 그의 염, 브러시 전구약물 또는 제약 조성물을 포함하는 키트; 브러시 전구약물을 사용하는 방법; 및 브러시 전구약물의 용도를 제공한다.

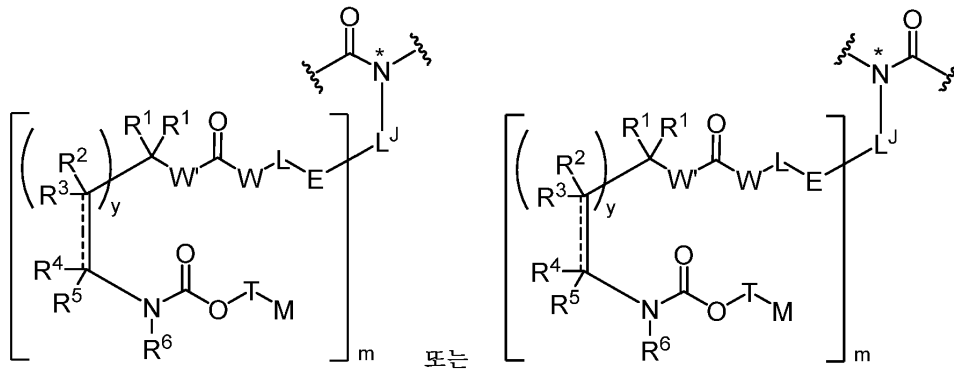
[0004] 브러시 전구약물은 복분해 촉매의 존재 하에 화학식 (I)의 거대단량체 또는 그의 염을 중합시킴으로써 제조된 중합체일 수 있다:



(I)

[0005]

[0006] 여기서 각 경우의 -Y-Z-는 독립적으로



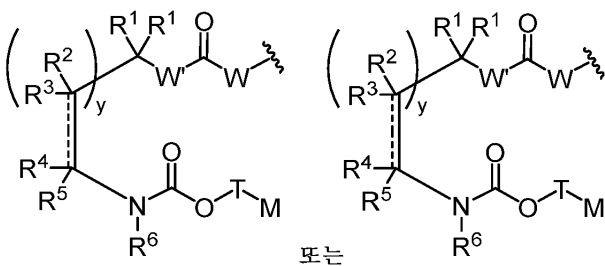
[0007]

[0008]

[0009]

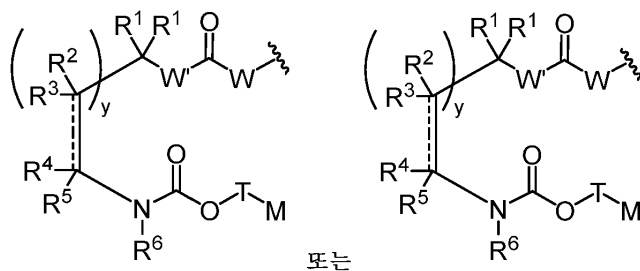
이다. 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 그룹스 촉매이다.

임의의 특정 이론에 얽매이지는 않지만, 브러시 전구약물의 이점은 모이어티



[0010]

에 기인할 수 있다. 브러시 전구약물의 특성 (예를 들어, 유리 제약 작용제의 방출)은, 예를 들어 모이어티

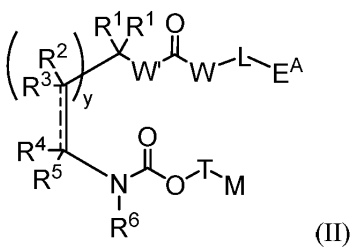


[0011]

을 변화시킴으로써 조정될 수 있다. 예를 들어, 그 의 1개 이상의 모이어티의 크기, 극성, 화학적 반응성 및/또는 광화학적 반응성은 제약 작용제의 방출 (예를 들어, 방출 속도)에 영향을 미칠 수 있다. 더 별키한 모이어티는 방출을 느리게 할 수 있다. 덜 극성인 모이어티는 방출을 느리게 할 수 있다. 따라서, 방출은 1개 이상의 모이어티를 변형시킴으로써 미세 조정될 수 있다.

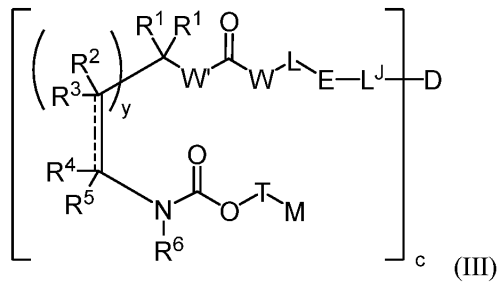
[0012]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물 및 그의 염을 제공한다.



[0013]

[0014] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 접합체 및 그의 염을 제공한다.



[0015]

[0016] 특정 실시양태에서, 각 경우의 T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고; 각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N⁺이다. 화합물 및 접합체는 통상적인 반응 핸들을 함유하지 않는 제약 작용제를 전달 비히클과 접합시키는 데 유용할 수 있다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 브러시 전구약물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 거대단량체 및 그의 염을 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 거대단량체 및 그의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 브러시 전구약물 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 접합체 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 거대단량체 또는 그의 염, 브러시 전구약물 또는 제약 조성물; 및 거대단량체 또는 그의 염, 중합체 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화합물; 및 화합물의 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 접합체 또는 그의 염, 또는 제약 조성물; 및 접합체 또는 그의 염, 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 제공한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중합체 또는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 제약 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법을 제공한다.

[0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 중합체 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인, 상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법을 제공한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 진단 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인, 대상체에서 질환을 진단하는 방법을 제공한다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제약 작용제의 전달을 필요로 하는 대상체에게 접합체 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.

[0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 접합체 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 접합체 또는 제약 조성

물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 접합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인, 상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법을 제공한다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 진단 유효량의 접합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 대상체에게 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인, 대상체에서 질환을 진단하는 방법을 제공한다.

[0035] 특정 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0036] 본 개시내용은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.

[0037] 정의

[0038] 편의상, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에서 본원에 사용된 특정 용어가 여기에 집결되어 있다.

[0039] 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함할 것이고, 복수 용어는 단수형을 포함할 것이다.

[0040] 하기 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 보다 일반적인 용어이다:

[0041] 단수 용어는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 "및"을 포함하는 것으로 의도된다.

[0042] 작업 실시예 이외에서, 또는 달리 나타내지 않은 경우에, 본원에 사용된 성분의 양 또는 반응 조건을 표시하는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"으로 수식되는 것으로 이해되어야 한다. "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려했을 때 측정된 양에 대한 허용되는 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값들의 범위의 20 퍼센트 (%) 이내, 전형적으로는 10% 이내, 및 보다 전형적으로는 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이내이다.

[0043] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] (표지 안면)에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 구체적 관능성 모이 어티 및 반응성은 문헌 [Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0044] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 개별 이성질체로서의, 및 대안적으로 다양한 이성질체들의 혼합물로서의 화합물을 추가적으로 포괄한다.

[0045] 값의 범위 ("범위")가 열거되는 경우에, 그것은 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 범위는 달리 제공되지 않는 한 범위의 두 말단 값을 포함한다. 예를 들어, "1 내지 4의 정수"는 1,

2, 3 및 4를 지칭한다. 예를 들어 " C_{1-6} 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , 및 C_{5-6} 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0046]

용어 "알킬"은 C_1 - C_{1000} 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 200개의 탄소 원자 (" C_1 - C_{200} 알킬"), 1 내지 20개의 탄소 원자 (" C_1 - C_{20} 알킬"), 1 내지 10개의 탄소 원자 (" C_1 - C_{10} 알킬"), 1 내지 9개의 탄소 원자 (" C_1 - C_9 알킬"), 1 내지 8개의 탄소 원자 (" C_1 - C_8 알킬"), 1 내지 7개의 탄소 원자 (" C_1 - C_7 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자 (" C_1 - C_6 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자 (" C_1 - C_5 알킬"), 1 내지 4개의 탄소 원자 (" C_1 - C_4 알킬"), 1 내지 3개의 탄소 원자 (" C_1 - C_3 알킬"), 1 내지 2개의 탄소 원자 (" C_1 - C_2 알킬") 또는 1개의 탄소 원자 (" C_1 알킬")를 갖는다. C_1 - C_6 알킬 기의 예는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), n-프로필 (C_3), 이소프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), tert-부틸 (C_4), sec-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), n-펜틸 (C_5), 3-펜타닐 (C_5), 아밀 (C_5), 네오펜틸 (C_5), 3-메틸-2-부타닐 (C_5), 3급 아밀 (C_5) 및 n-헥실 (C_6)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8) 등을 포함한다. C_{30} - C_{1000} 알킬은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬").

[0047]

용어 "알케닐"은 2 내지 1000개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 200개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-200} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-20} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐에서)일 수 있다. C_{2-4} 알케닐 기의 예는 에테닐 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C_5), 펜타디에닐 (C_5), 헥세닐 (C_6) 등을 포함한다. C_{30} - C_{1000} 알케닐은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 알케닐 기에서, 입체화학적 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$,  또는 )은 (E)- 또는 (Z)-배위로 존재할 수 있다.

[0048]

용어 "알키닐"은 2 내지 1000개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 (" C_{2-10} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 200개의 탄소 원자 (" C_{2-200} 알키닐"), 2 내지 20개의 탄소 원자 (" C_{2-20} 알키닐"), 2 내지 9개의 탄소 원자 (" C_{2-9} 알키닐"), 2 내지 8개의 탄소 원자 (" C_{2-8} 알키닐"), 2 내지 7개의 탄소 원자 (" C_{2-7} 알키닐"), 2 내지 6개의 탄소 원자 (" C_{2-6} 알키닐"), 2 내지 5개의 탄소 원자 (" C_{2-5} 알키닐"), 2 내지 4개의 탄소 원자 (" C_{2-4} 알키닐"), 2 내지 3개의 탄소 원자 (" C_{2-3} 알키닐") 또는 2개의 탄소 원자 (" C_2 알키닐")를 갖는다. 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐에서)일 수 있다. C_{2-4} 알키닐 기의 예는, 제한 없이, 에티닐 (C_2), 1-프로피닐 (C_3), 2-프로피닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알키닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C_5), 헥시닐 (C_6) 등을 포함한다. C_{30} - C_{1000} 알키닐은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐 기의 각 경우는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알키닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알키닐").

환된 알킬닐").

[0049]

용어 "헤테로알킬"은, 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내부에 있는 (즉, 모 쇠의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된), 산소, 질소, 인 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 원자가가 허용하는 바에 따라 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과)의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 1000개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_{1000} 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 20개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_{20} 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_{10} 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_9 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_8 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_7 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_6 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_5 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_4 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자 (" C_1-C_3 헤테로알킬"), 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자 (" C_1-C_2 헤테로알킬"), 또는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자 (" C_1 헤테로알킬")를 갖는 포화 기를 지칭한다. $C_{30}-C_{1000}$ 헤테로알킬은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬").

[0050]

용어 "헤테로알케닐"은, 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내부에 있는 (즉, 모 쇠의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입된), 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 원자가가 허용하는 바에 따라 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과)의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 1000개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 (" $헤테로C_{2-1000}$ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 20개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 (" $헤테로C_{2-20}$ 알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 (" $헤테로C_{2-10}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-9}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-8}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-7}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-6}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-5}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-4}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-3}$ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 (" $헤테로C_{2-6}$ 알케닐"). $C_{30}-C_{1000}$ 헤테로알케닐은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 각 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 비치환된 $헤테로C_{2-10}$ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 치환된 $헤테로C_{2-10}$ 알케닐이다.

[0051]

용어 "헤테로알킬닐"은, 모 쇠의 1개 이상의 말단 위치(들)에 배치되고/거나 그 내부에 있는 (즉, 모 쇠의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입된), 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, 원자가가 허용하는 바에 따라 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과)의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 1000개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1

개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-1000} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 20개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-20} 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-7} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-5} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-4} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-3} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알킬닐"). $C_{30}-C_{1000}$ 헤테로알킬닐은 중합으로부터 수득될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬닐 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 비치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 치환된 헤테로 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0052] 용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭" 또는 "시클로알킬"은 비-방향족 고리계 내에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-10} 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-8} 카르보시클릴"), 3 내지 7개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-7} 카르보시클릴"), 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-6} 카르보시클릴"), 4 내지 6개의 고리 탄소 원자 (" C_{4-6} 카르보시클릴"), 5 내지 6개의 고리 탄소 원자 (" C_{5-6} 카르보시클릴") 또는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자 (" C_{5-10} 카르보시클릴")를 갖는다. 예시적인 C_{3-6} 카르보시클릴 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C_{3-6} 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C_7), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C_{3-8} 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타히드로-1H-인덴일 (C_9), 테카히드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]테카닐 (C_{10}) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계를 함유하거나 ("비시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭계를 함유함 ("트리시클릭 카르보시클릴"))이고, 포화될 수 있거나, 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴").

[0053] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 3- 내지 14-원 비-방향족 고리계

의 라디칼을 지칭한다 ("3-14원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭계 ("트리시클릭 헤테로시클릴"))일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리계는 1개의 고리 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴").

[0054] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0055] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아지리디닐, 옥시라닐 및 티이라닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아제파닐, 옥세파닐, 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클릴 기는 비제한적으로 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 포함한다.

[0056] 용어 "아릴"은 방향족 고리계 내에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자들 가짐)의 라디칼을 지칭한다 (" C_{6-14} 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴

기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴").

[0057]

용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인, 5-14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자들을 가짐)의 라디칼을 지정한다 ("5-14원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리계는 1개의 고리 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기는 1가이거나 또는 또 다른 모이머티에 대한 1개 초과와 부착 지점을 가질 수 있으며 (예를 들어, 그것은 2가, 3가 등일 수 있음), 다만 원자가는 기의 명칭에서 직접적으로 명시될 수 있다. 예를 들어, "트리아졸디일"은 2가 트리아졸릴 모이머티를 지칭한다.

[0058]

일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴").

[0059]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는 비제한적으로 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 이소벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 포함한다.

[0060] 상기로부터 이해되는 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는, 특정 실시양태에서, 임의로 치환된다. 임의로 치환된 치환 또는 비치환될 수 있는 기를 지칭한다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬). 일반적으로, 용어 "치환된"은 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환시 안정한 화합물, 예를 들어 제배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환된 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물을 형성하는 본원에 기재된 치환기 중 임의의 것에 의한 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0061] 접미어 "엔"을 기에 부가하는 것은 기가 다가 (예를 들어, 2가, 3가, 4가 또는 5가) 모이어티라는 것을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 접미어 "엔"을 기에 부가하는 것은 기가 2가 모이어티라는 것을 나타낸다.

[0062] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3X^-$, $-P(OR^{cc})_3X^-$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대이온이거나;

[0063] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0064] 각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0065] 각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$,

$-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반 대이온이고;

[0066] 각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0067] 각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이고;

[0068] 각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0069] 각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-10원 헤테로시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0070] 각 경우의 R^{gg} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$,

$-C(=NH)O(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-OC(=NH)(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-OC(=NH)OC_{1-6} \text{ 알킬}$, $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6} \text{ 알킬}$, $-SO_2OC_{1-6} \text{ 알킬}$, $-OSO_2C_{1-6} \text{ 알킬}$, $-SOC_{1-6} \text{ 알킬}$, $-Si(C_{1-6} \text{ 알킬})_3$, $-OSi(C_{1-6} \text{ 알킬})_3$, $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $C(=S)NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ 알킬})$, $-C(=S)SC_{1-6} \text{ 알킬}$, $-SC(=S)SC_{1-6} \text{ 알킬}$, $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-P(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ 알킬})_2$, $C_{1-6} \text{ 알킬}$, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X 는 반대이온이다.

[0071]

특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-CN$, $-SCN$, $-NO_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, 또는 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 탄소 원자 치환기는 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-CN$, $-SCN$, 또는 $-NO_2$ 이다.

[0072]

질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0073]

특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (본원에서 "아미노 보호기"로도 지칭됨)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0074]

예를 들어, 질소 보호기 예컨대 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

다.

[0075]

질소 보호기 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10-테트라하이드로티오크산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, *t*-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리딘 카르바메이트, 알킬리티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), *p*-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), *p*-니트로벤질 카르바메이트, *p*-브로모벤질 카르바메이트, *p*-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술포닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(*p*-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카르바메이트, *p*-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), *m*-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, *o*-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸 카르바메이트, *t*-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오키카르바메이트, *p*-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로헥틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, *p*-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, *o*-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코틸 카르바메이트, *p*-(*p*'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-*t*-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0076]

질소 보호기 예컨대 술포아미드 기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 *p*-톨루엔술포아미드 (Ts), 벤젠술포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술포아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술포아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술포아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포아미드 (Pmc), 메탄술포아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술포아미드 (SES), 9-안트라센술포아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포아미드 (DNMBS), 벤질술포아미드, 트리플루오로메틸술포아미드, 및 페나실술포아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0077]

다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-*p*-톨루엔술포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로헥탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4-급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수메틸아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-*p*-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸

렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뎀- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0078] 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (본원에서 "히드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0079] 예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이어아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP),

[0080] 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수메틸, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디술푼-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS),

[0081] 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디옥)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 에틸 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC),

[0082] 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 이소부틸 카르보네이트, 비닐 카르보네이트, 알릴 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC 또는 Boc), p-니트로페닐 카르보네이트, 벤질 카르보네이트, p-메톡시벤질 카르보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, o-니트로벤질 카르보네이트, p-니트로벤질 카르보네이트, S-벤질 티오펜카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오

카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술포네이트, 술포에이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 ("티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb}))_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것들을 포함한다.

[0084] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0085] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 -OH를 지칭한다.

[0086] 용어 "티올" 또는 "티오"는 기 -SH를 지칭한다.

[0087] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 기 -NH- 또는 -NH₂를 지칭한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜" 또는 "PEG"는 약 20 내지 약 2,000,000개의 연결된 단량체, 전형적으로 약 50-1,000개의 연결된 단량체, 통상적으로는 약 100-300개를 함유하는 에틸렌 글리콜 중합체를 지칭한다. 폴리에틸렌 글리콜은 다양한 수의 연결된 단량체를 함유하는 에틸렌 글리콜 중합체, 예를 들어, PEG20, PEG30, PEG40, PEG60, PEG80, PEG100, PEG115, PEG200, PEG300, PEG400, PEG500, PEG600, PEG1000, PEG1500, PEG2000, PEG3350, PEG4000, PEG4600, PEG5000, PEG6000, PEG8000, PEG11000, PEG12000, PEG2000000, 및 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0089] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가일 수 있다 (즉, 하나의 형식적 음전하를 포함함). 음이온성 반대이온은 또한 다가 (즉, 1개 초과 형식적 음전하를 포함함), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트), p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르테레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF₄⁻, PF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻, B(C₆F₅)₄⁻, BPh₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, 및 카르보란 음이온 (예를 들어, CB₁₁H₁₂⁻ 또는 (HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO₃²⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, B₄O₇²⁻, SO₄²⁻, S₂O₃²⁻, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르테레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등), 및 카르보란을 포함한다. 특정 실시양태에서, 반대이온은 트리플레이트이다.

[0090] 용어 "염"은 산 및 염기의 중화 반응으로부터 생성된 이온성 화합물을 지칭한다. 염은 1개 이상의 양이온 (양으로 하전된 이온) 및 1개 이상의 음이온 (음성 이온)으로 구성되어, 염이 전기적으로 중성 (알짜 전하 없음)이 되도록 한다. 본 발명의 화합물의 염은 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 산 부가염의

예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 염은 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0091]

용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베르게(Berge) 등은 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0092]

용어 "이탈기"는 합성 유기 화학 기술분야에서의 그의 통상의 의미로 제공되고, 친핵체에 의해 대체될 수 있는 원자 또는 기를 지칭한다. 적합한 이탈기의 예는 할로겐 (예컨대 F, Cl, Br 또는 I (아이오딘)), 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 알칸술포닐옥시, 아렌술포닐옥시, 알킬-카르보닐옥시 (예를 들어, 아세톡시), 아릴카르보닐옥시, 아릴옥시, 메톡시, N,O-디메틸히드록실아미노, 픽실 및 할로포르메이트를 포함한다. 일부 경우에, 이탈기는 술포산 에스테르, 예컨대 톨루엔술포네이트 (토실레이트, -OTs), 메탄술포네이트 (메실레이트, -OMs), p-브로모벤젠술포닐옥시 (브로실레이트, -OBs), $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (노나플레이트, -ONf), 또는 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트, -OTf)이다. 일부 경우에, 이탈기는 브로실레이트, 예컨대 p-브로모벤젠술포닐옥시이다. 일부 경우에, 이탈기는 노실레이트, 예컨대 2-니트로벤젠술포닐옥시이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 술포네이트-함유 기이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 토실레이트 기이다. 이탈기는 또한 포스포늄옥시드 (예를 들어, 미즈노부 반응 동안 형성됨) 또는 내부 이탈기, 예컨대 에폭시드 또는 시클릭 술페이트일 수 있다. 이탈기의 다른 예는 물, 암모니아, 알콜, 에테르 모이어티, 티오에테르 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티, 디아조늄 염, 및 구리 모이어티이다.

- [0093] "클릭 화학" 반응은 휘스겐(Huisgen) 알킨-아지드 고리화첨가를 포함한다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 "클릭 화학" 반응이 이를 위해 사용될 수 있다.
- [0094] 클릭 화학은 2001년에 샤프리스(Sharpless)에 의해 도입된 화학적 접근을 지칭하고, 작은 단위를 함께 연결시킴으로써 물질을 빠르고 확실하게 생성하도록 맞춤형 화학을 기재한다. 예를 들어, 문헌 [Kolb, Finn and Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40: 2004-2021; Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60: 384-395]]을 참조한다. 예시적인 커플링 반응 (이 중 일부는 "클릭 화학"으로서 분류될 수 있음)은 활성화된 산 또는 아실 할라이드로부터 에스테르, 티오에스테르, 아마이드의 형성 (예를 들어, 예컨대 펩티드 커플링); 친핵성 치환 반응 (예를 들어, 예컨대 할라이드의 친핵성 치환 또는 스트레인드 고리계의 개환); 아지드-알킨 휘스겐 고리화첨가; 티올-인 첨가; 이민 형성; 마이클 첨가 (예를 들어, 말레이미드 첨가 반응); 및 딜스-알더 반응 (예를 들어, 테트라진 [4 + 2] 고리화첨가)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0095] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.
- [0096] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 유아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개) 또는 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 또는 칠면조)이다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류이다. 비-인간 동물은 임의의 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다.
- [0097] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.
- [0098] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 1종 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력을 고려하여 및/또는 병원체에 대한 노출을 고려하여) 증상의 발병 전에 감수성 대상체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한, 증상이 해소된 후에도, 예를 들어 재발을 지연 및/또는 예방하기 위해 계속될 수 있다.
- [0099] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 갖지 않고 질환을 갖지 않았지만 질환이 발생할 위험이 있는 대상체, 또는 질환을 가졌다가 질환을 갖지 않지만 질환이 퇴행할 위험이 있는 대상체의 예방적 치료를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 질환이 발생할 위험이 더 높거나, 또는 대상체의 평균적인 건강한 집단 구성원보다 질환이 퇴행할 위험이 더 높다.
- [0100] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.
- [0101] 본원에 기재된 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 중점, 화합물의 약독학, 치료되는 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 단일 용량으로의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 다중 용량으로의 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물의 합한 양이다.
- [0102] 본원에 기재된 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합하는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키고/거나, 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 피하고/거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0103] 본원에 기재된 화합물의 "예방 유효량"은 상태 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합하여 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

- [0104] 용어 "치료제"는 이것이 적용되는 생물학적 시스템에 국부 또는 전신 생물학적, 생리학적, 또는 치료적 효과를 제공할 수 있는 작용제를 포함한다. 예를 들어, 치료제는 다른 기능 중에서 특히, 종양 성장을 제어하고, 감염 또는 염증을 제어하고, 진통제로서 작용하고, 항-세포 부착을 촉진하고, 골 성장을 증진시키도록 작용할 수 있다. 다른 적합한 치료제는 항바이러스 작용제, 호르몬, 항체, 또는 치료 단백질을 포함할 수 있다. 다른 치료제는 투여되는 경우 생물학적으로 활성이 아니지만, 대상체에 투여시 대사 또는 일부 다른 메커니즘을 통해 생물학적 활성제로 전환되는 작용제인 전구약물을 포함한다.
- [0105] 용어 "전구약물"은, 예를 들어 가용매분해, 환원, 산화에 의해 또는 생리학적 조건 하에 활성이 되어, 예를 들어 생체내에서 제약 활성 화합물을 제공하는 화합물을 지칭한다. 전구약물은, 예컨대 예를 들어 산, 또는 산 무수물, 또는 전구약물 모이어티의 혼합 무수물 모이어티와 제약 활성 화합물의 히드록실 모이어티의 반응에 의해 에스테르를 형성하는, 제약 활성 화합물의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0106] 용어 "소분자"는 비교적 낮은 분자량을 갖는 자연 발생 또는 (예를 들어, 화학적 합성을 통해) 인공적으로 생성된 분자를 지칭한다. 전형적으로, 소분자는 유기 화합물이다 (즉, 이는 탄소를 함유함). 소분자는 다수의 탄소-탄소 결합, 입체중심, 및 다른 관능기 (예를 들어, 아민, 히드록실, 카르보닐, 및 헤테로시클릭 고리 등)를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 2,000 g/mol 이하이다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 1,500 g/mol 이하이다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 1,000 g/mol 이하, 900 g/mol 이하, 800 g/mol 이하, 700 g/mol 이하, 600 g/mol 이하, 500 g/mol 이하, 400 g/mol 이하, 300 g/mol 이하, 200 g/mol 이하, 또는 100 g/mol 이하이다. 특정 실시양태에서, 소분자의 분자량은 적어도 100 g/mol, 적어도 200 g/mol, 적어도 300 g/mol, 적어도 400 g/mol, 적어도 500 g/mol, 적어도 600 g/mol, 적어도 700 g/mol, 적어도 800 g/mol, 또는 적어도 900 g/mol, 또는 적어도 1,000 g/mol이다. 상기 범위의 조합 (예를 들어, 적어도 200 g/mol 및 500 g/mol 이하)이 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 소분자는 치료 활성제, 예컨대 약물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (C.F.R.)에 제공된 바와 같은 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 분자)이다. 소분자는 또한 1종 이상의 금속 원자 및/또는 금속 이온과의 착물일 수 있다. 이러한 경우에, 소분자는 "유기금속 소분자"로도 지칭된다. 바람직한 소분자는 이들이 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에서 생물학적 효과를 생성한다는 점에서 생물학적으로 활성이다. 소분자는 방사성핵종 및 영상화제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 소분자는 약물이다. 반드시지는 아니지만 바람직하게는, 약물은 적절한 정부 기관 또는 규제 기관에 의해 인간 또는 동물에 사용하기에 안전하고 유효한 것으로 간주된 바 있는 것이다. 예를 들어, 인간 용도를 위해 승인된 약물은 FDA에 의해 21 C.F.R. § § 330.5, 331 내지 361, 및 440 내지 460 하에 열거되어 있고 (본원에 참조로 포함됨); 수의학적 용도를 위한 약물은 FDA에 의해 21 C.F.R. § § 500 내지 589 하에 열거되어 있다 (본원에 참조로 포함됨). 모든 열거된 약물은 본 발명에 따라 사용하기에 허용가능한 것으로 간주된다.
- [0107] "단백질", "펩티드", 또는 "폴리펩티드"는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 아미노산 잔기의 중합체를 포함한다. 상기 용어는 임의의 크기, 구조, 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드를 지칭한다. 단백질은 개별 단백질 또는 단백질의 집합을 지칭할 수 있다. 단백질은 바람직하게는 천연 아미노산만을 함유하지만, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 비-천연 아미노산 (즉, 자연에서 발생하지 않지만 폴리펩티드 내에 혼입될 수 있는 화합물) 및/또는 아미노산 유사체가 대안적으로 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드의 아미노산 잔기는 D 및/또는 L 형태의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및/또는 발린이다. 특정 실시양태에서, 펩티드의 아미노산 잔기는 L 형태의 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및/또는 발린이다. 단백질 내의 1개 이상의 아미노산은 보호될 수 있다. 또한, 단백질에서 1개 이상의 아미노산은 예를 들어 탄수화물 기, 히드록실 기, 포스페이트 기, 파르네실 기, 이소파르네실 기, 지방산 기, 접합 또는 관능화를 위한 링커와 같은 화학 물질의 첨가 또는 다른 변형에 의해 변형될 수 있다. 또한, 단백질은 단일 분자일 수 있거나 또는 다분자 복합체일 수 있다. 단백질은 자연 발생 단백질 또는 펩티드의 단편일 수 있다. 단백질은 자연 발생, 재조합, 합성 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질은 2 내지 10개, 10 내지 30개, 30 내지 100개, 100 내지 300개, 또는 300 내지 1,000개의 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단백질은 1,000 내지 3,000, 또는 3,000 내지 10,000개의 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단백질 내의 아미노산은 천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 단백질 내의 아미노산은 비천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 단백질 내의 아미노산은 천연 아미노산 및 비천연 아미노산의 조합이다.
- [0108] 본 개시내용은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 추

가의 용어가 본 개시내용의 다른 섹션에서 정의될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0109] 도면은 예시적이며, 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는다.

도 1은 CDCl_3 중 JQ-MM의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 2는 JQ-MM의 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화 비행 시간 질량 분광측정법 (MALDI-TOF MS) 스펙트럼을 나타낸다.

도 3은 CDCl_3 중 AZ-MM의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 4는 AZ-MM의 MALDI-TOF 스펙트럼을 나타낸다.

도 5는 CDCl_3 중 Vin-MM의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 6은 Vin-MM의 MALDI-TOF 스펙트럼을 나타낸다.

도 7은 JQ-BBP, AZ-BBP 및 Vin-BBP의 GPC 트레이스를 나타낸다. 15.5분 용리 시간에서의 작은 피크는 잔류 MM에 상응한다. 모든 경우에, 반응 전환율은 $\geq 90\%$ 였다.

도 8은 동적 광 산란 (DLS)에 의해 결정된 JQ-BBP의 유체역학적 직경 (D_h)을 나타낸다.

도 9는 동적 광 산란 DLS에 의해 결정된 AZ-BBP의 D_h 를 나타낸다.

도 10은 동적 광 산란 DLS에 의해 결정된 Vin-BBP의 D_h 를 나타낸다.

도 11은 CDCl_3 중 JQ-MM-2의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 12는 JQ-MM-2의 MALDI-TOF 스펙트럼을 나타낸다.

도 13은 CDCl_3 중 JQ-MM-3의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 14는 JQ-MM-3의 MALDI-TOF 스펙트럼을 나타낸다.

도 15는 JQ-BBP, JQ-BBP-2, 및 JQ-BBP-3의 GPC 트레이스를 나타낸다. 모든 경우에, 반응 전환율은 $\geq 90\%$ 였다.

도 16은 동적 광 산란 DLS에 의해 결정된 JQ-BBP-2의 D_h 를 나타낸다.

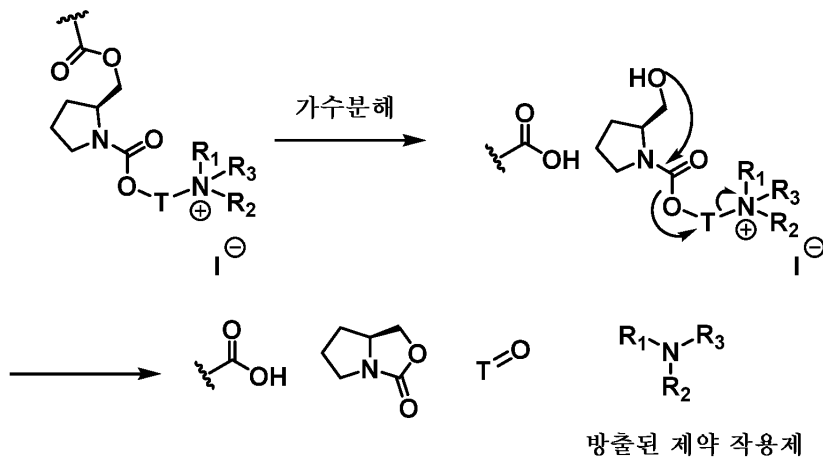
도 17은 동적 광 산란 DLS에 의해 결정된 JQ-BBP-3의 D_h 를 나타낸다.

도 18은 본원에 기재된 예시적인 브러시 전구약물로부터의 제약 작용제의 방출의 예시적인 메카니즘을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 본 개시내용은, 한 측면에서, 제약 작용제의 브러시 전구약물 (브러시 전구약물)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 작용제는 치료제, 진단제 및 예방제이다. 브러시 전구약물은 임의로 다른 조직에 비해 종양에서의 제약 작용제의 유리한 생체분포 및 방출과, 제약 작용제의 치료 지수를 개선할 수 있다.

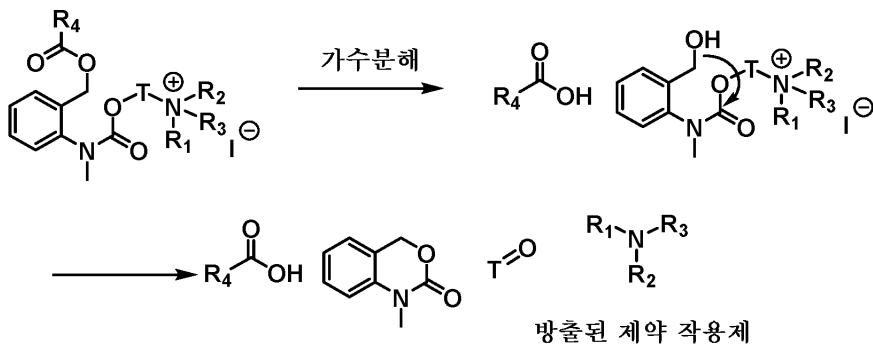
[0111] 브러시 전구약물로부터의 제약 작용제의 방출 (예를 들어, 방출 속도)은 브러시 전구약물의 1개 이상의 모이어티를 변화시킴으로써 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 방출은 하기 반응식에 나타낸 바와 같다:



[0112]

[0113] 특정 실시양태에서, $\text{R}_1\text{-N(R}_2\text{)-R}_3$ 은 제약 작용제이고, 임의로 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 중 2개는 연결되어, 이중 결합을 통해 질소 원자에 부착된 모이어티 (예를 들어, 이민)를 형성한다.

[0114] 특정 실시양태에서, 방출은 하기 반응식에 나타낸 바와 같다:

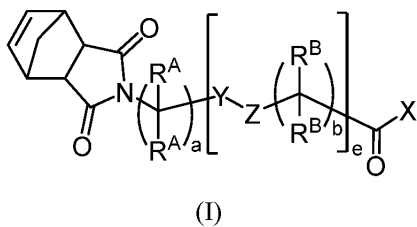


[0115]

[0116] 다른 제약 작용제의 브러시 전구약물은 유리 제약 작용제에 비해 유사하며 임의로 추가적인 이점을 나타낼 것으로 예상된다.

[0117] 거대단량체

[0118] 한 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 거대단량체 및 그의 염을 제공한다:

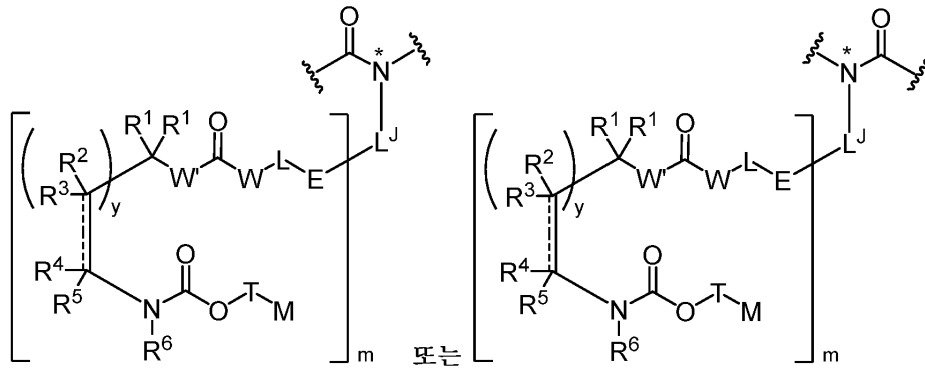


[0119]

[0120] 각 경우의 R^A 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0121] a는 1 내지 20의 정수이고;

[0122] 각 경우의 -Y-Z-는 독립적으로



[0123]

[0124] 이고;

[0125] 각 경우의 L^J 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

[0126] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0127] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0128] 각 경우의 m 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0129] 각 경우의 E 는 E^A 를 E^B 와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;

[0130] 각 경우의 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

[0131] 각 경우의 E^B 는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;

[0132] 각 경우의 L 은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

[0133] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0134] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아

릴렌으로 대체되고;

[0135] 각 경우의 W는 독립적으로 단일 결합, -O-, -S-, 또는 -NR^E-이고;

[0136] 각 경우의 R^E는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0137] 각 경우의 W'은 독립적으로 -O- 또는 -S-이고;

[0138] 각 경우의 R¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이고;

[0139] 각 경우의 y는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0140] y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

[0141] y가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0142] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R²는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

[0143] 각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0144] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R²는 부재하고;

[0145] 각 경우의 R³은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

[0146] 각 경우의 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노

시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

[0147] 또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0148] 또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

[0149] 또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0150] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0151] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

[0152] 각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0153] 각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

[0154] 각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이고;

[0155] 각 경우의 R^b 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0156] 각 경우의 b는 독립적으로 1 내지 20의 정수이고;

[0157] e는 1 내지 10의 정수이고;

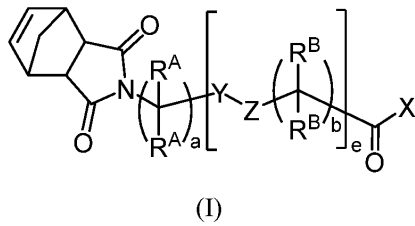
[0158] X는 OR^c 또는 $N(R^d)_2$ 이고;

[0159] R^c 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알키닐, 산소 보호기, 또는 이탈기이고;

[0160] 각 경우의 R^d 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐,

치환 또는 비치환된, C₂₋₁₀₀₀ 헤테로알킬닐, 또는 질소 보호기이다.

[0161] 한 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 거대단량체 및 그의 염을 제공한다:



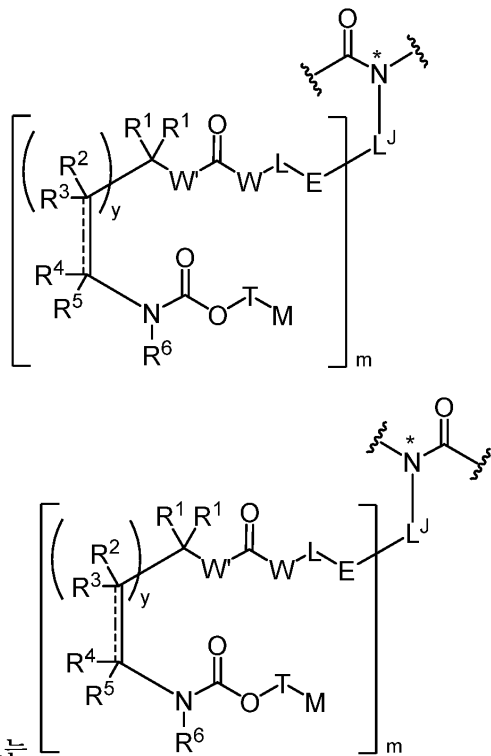
[0162]

[0163] 여기서

[0164] 각 경우의 R^A는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이고;

[0165] a는 1 내지 20의 정수이고;

[0166] 각 경우의 -Y-Z-는 독립적으로



[0167]

이고;

[0168] 각 경우의 L^J는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 또는 C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌이고, 여기서

[0169] 임의로, 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0170] 임의로, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로

대체되고;

[0171] 각 경우의 m 은 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0172] 각 경우의 E 는 E^A 를 E^B 와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;

[0173] 각 경우의 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

[0174] 각 경우의 E^B 는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;

[0175] 각 경우의 L 은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

[0176] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0177] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0178] 각 경우의 W 는 독립적으로 단일 결합, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^E-$ 이고;

[0179] 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0180] 각 경우의 W' 은 독립적으로 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0181] 각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0182] 각 경우의 y 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0183] y 가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

[0184] y 가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0185] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0186] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는

비치환된, C₂₋₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R²는 부재하고;

각 경우의 R³은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

각 경우의 R⁴는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이거나;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R³ 및 R⁴는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 또는, y가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R³ 및 R⁴는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

또는 R⁴ 및 R⁶은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R⁵는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;

[0194]

이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

[0195]

각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0196]

각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

[0197]

각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이고;

[0198]

각 경우의 R^B 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0199]

각 경우의 b는 독립적으로 1 내지 20의 정수이고;

[0200]

e는 1 내지 10의 정수이고;

[0201]

X는 OR^C 또는 $N(R^D)_2$ 이고;

[0202]

R^C 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알키닐, 산소 보호기, 또는 이탈기이고;

[0203]

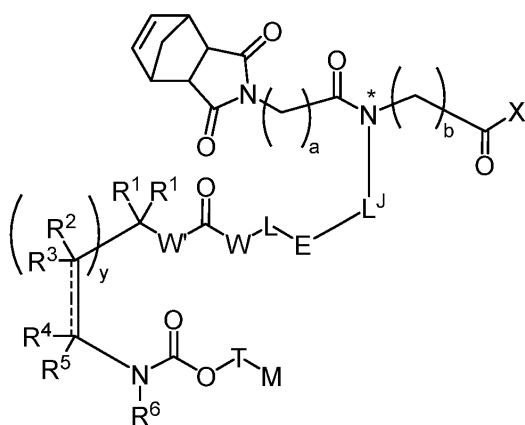
각 경우의 R^D 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 알키닐, 치환 또는 비치환된, C_{1-1000} 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-1000} 헤테로알키닐, 또는 질소 보호기이다.

[0204]

달리 제공되지 않는 한, 본 개시내용의 한 섹션에 기재된 모이어티 또는 가변기는 또한 본 개시내용의 다른 섹션에 적용된다.

[0205]

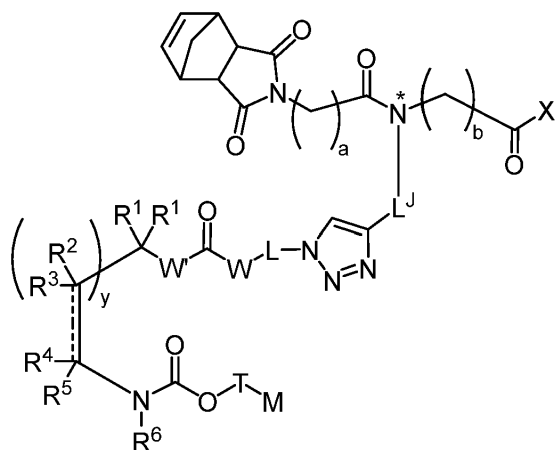
특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



[0206]

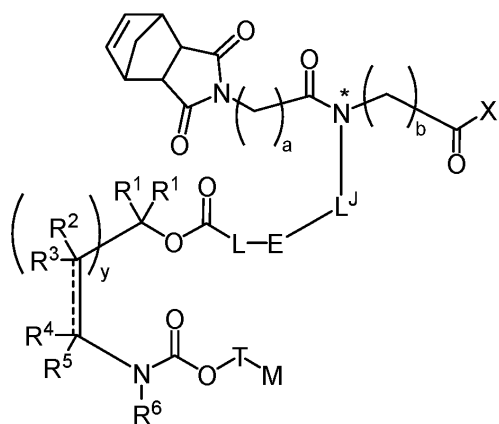
[0207]

특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



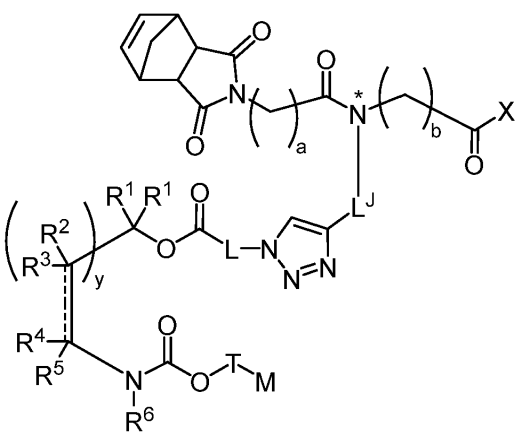
[0208]

[0209] 특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



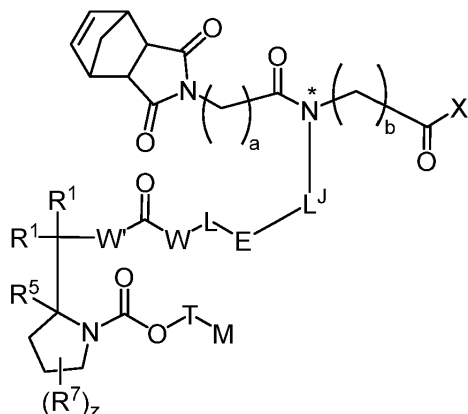
[0210]

[0211] 특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



[0212]

[0213] 특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



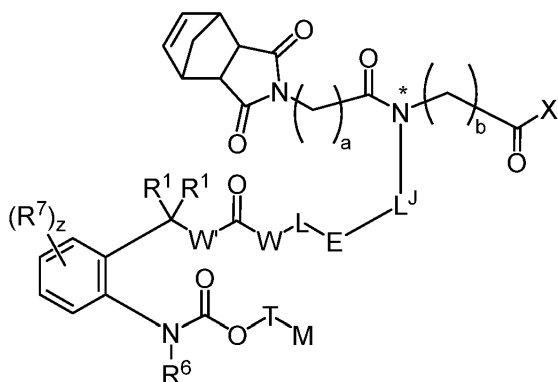
[0214]

[0215] 여기서

[0216] 각 경우의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0217] 각 경우의 z 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0218] 특정 실시양태에서, 거대단량체는 하기 화학식의 거대단량체 또는 그의 염이다:



[0219]

[0220] 여기서

[0221] 각 경우의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0222] 각 경우의 z 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

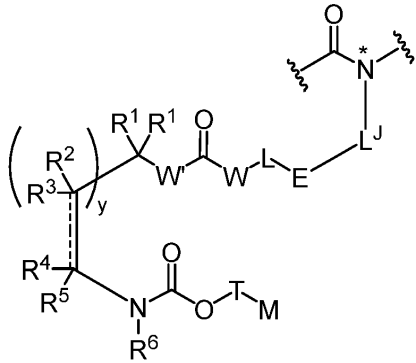
[0223] 특정 실시양태에서, z 는 0이다.

[0224] 화학식 (I)이 2개 이상의 경우의 모이어티를 포함하는 경우, 2개 이상의 경우의 모이어티는 서로 독립적이다 (예를 들어, 이들 중 임의의 2개는 동일하거나 상이할 수 있음).

[0225] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^A 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^A 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^A 는 할로겐 (예를 들어, F)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^A 는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 비치환된, C_{1-6} 알킬, 예를 들어, Me)이다.

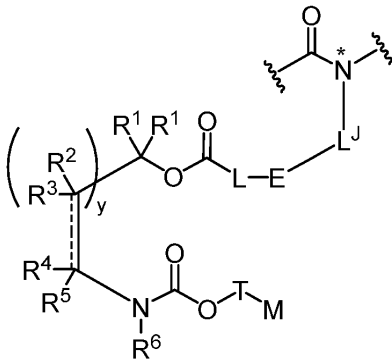
[0226] 특정 실시양태에서, a는 1이다. 특정 실시양태에서, a는 2 내지 20의 정수이다. 특정 실시양태에서, a는 3, 4, 5, 6 또는 7이다. 특정 실시양태에서, a는 4, 5, 또는 6이다. 특정 실시양태에서, a는 5이다.

[0227] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 -Y-Z-



[0228] 이다.

[0229] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 -Y-Z-



[0230] 이다.

[0231] 제약 작용제는 화학적 화합물 및 화학적 화합물의 혼합물, 예를 들어 소형 유기 또는 무기 분자; 사카린; 올리고사카라이드; 폴리사카라이드; 생물학적 거대분자, 예를 들어 펩티드, 단백질, 및 펩티드 유사체 및 유도체; 펩티드모방체; 항체 및 그의 항원 결합 단편; 핵산; 핵산 유사체 및 유도체; 생물학적 물질, 예컨대 박테리아, 식물, 진균 또는 동물 세포로부터 제조된 추출물; 동물 조직; 자연 발생 또는 합성 조성물; 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 제약 작용제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 제약 작용제는 펩티드 또는 단백질이다. 예시적인 제약 작용제는 문헌 [Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition, Eds. T.R. Harrison et al. McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians' Desk Reference, 50th Edition, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Goodman and Gilman, 1990; United States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990; current edition of Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; and current edition of The Merck Index](이들 모두의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨)에서 찾을 수 있는 것을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0233] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 제약 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 예시적인 치료제는 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 9,381,253의

단락 0148에 열거된 작용제 중 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 실시양태에서, 예시적인 치료제는 본원에 참조로 포함된 WO 2013/169739의 예를 들어 단락 40-49, 283, 286-295에 개시된 항고혈압제 및/또는 콜라겐 변형제 ("AHCM"); 예를 들어 단락 113-121에 개시된 미세환경 조정제를 포함한 WO2013/169739에 열거된 치료제 중 1종 이상 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치료제의 예는 또한 항미생물제, 진통제, 항염증제, 반대자극제, 응고 개질제, 이노제, 교감신경흥분제, 식욕감퇴제, 제산제 및 다른 위장제; 항기생충제, 항우울제, 항고혈압제, 항콜린제, 자극제, 항호르몬, 중추 및 호흡 자극제, 약물 길항제, 지질-조절제, 요산배설촉진제, 강심성 글리코시드, 전해질, 에르고트 및 그의 유도체, 거담제, 수면제 및 진정제, 항당뇨병제, 도파민성 작용제, 항구토제, 근육 이완제, 부교감신경흥분제, 항경련제, 항히스타민제, 베타-차단제, 섭식제, 항부정맥제, 조영 물질, 방사성약제, 항알레르기제, 신경안정제, 혈관확장제, 항바이러스제, 및 항신생물제 또는 세포증식억제제 또는 항암 특성을 갖는 다른 작용제, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 적합한 치료제는 피임제 및 비타민뿐만 아니라 미량- 및 다량영양소를 포함한다. 또 다른 예는 항감염제, 예컨대 항생제 및 항바이러스제; 진통제 및 진통제 조합물; 식욕감퇴제; 항구토제; 항관절염제; 항천식제; 항경련제; 항우울제; 항이노제; 항설사제; 항히스타민제; 항염증제; 항편두통제; 항오심제; 항신생물제; 항과진증 약물; 항소양제; 항정신병제; 해열제, 진정제; 항콜린제; 교감신경흥분제; 크산틴 유도체; 심혈관 제제, 예컨대 칼슘 채널 차단제 및 베타-차단제, 예컨대 핀돌롤 및 항부정맥제; 항고혈압제; 이노제; 일반적 관상동맥, 말초 및 뇌 등의 혈관확장제; 중추 신경계 자극제; 기침 및 한랭 제제, 예컨대 중혈제거제; 호르몬, 예컨대 에스트라디올 및 다른 스테로이드, 예컨대 코르티코스테로이드; 수면제; 면역억제제; 근육 이완제; 부교감신경억제제; 정신자극제; 진정제; 및 신경안정제; 및 자연 유래 또는 유전자 조작된 단백질, 폴리사카라이드, 당단백질 또는 지단백질을 포함한다.

[0234]

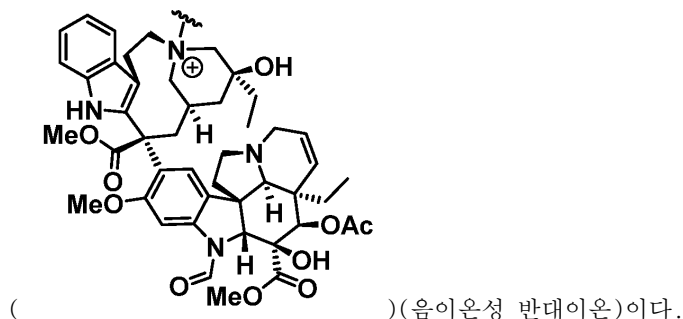
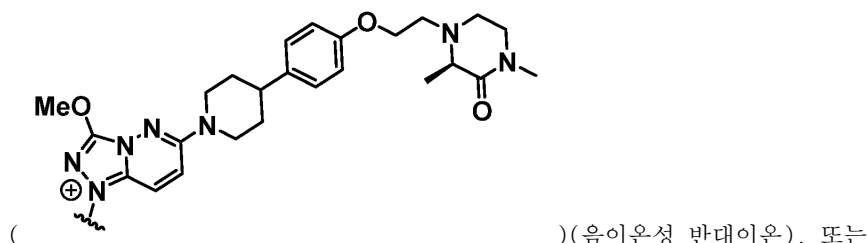
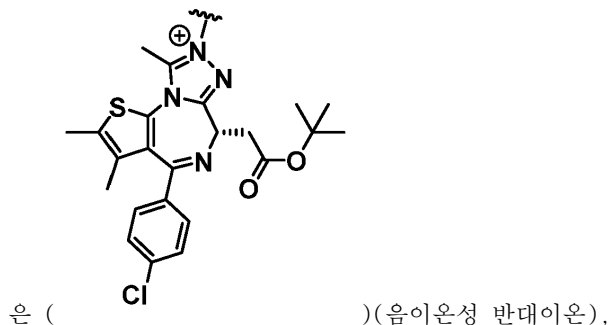
특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 치료제는 항암제이다. 항암제는 생물학적치료 항암제뿐만 아니라 화학요법제를 포괄한다. 예시적인 생물요법 항암제는 인터페론, 시토키인 (예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 모노클로날 항체, 면역자극제 및/또는 면역조절제 (예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자 (예를 들어, GM-CSF) 및 항체 (예를 들어, 헤르셉틴(Herceptin) (트라스투주맵), T-DM1, 아바스틴(AVASTIN) (베바시주맵), 에르비투스(ERBITUX) (세특시맵), 벡티빅스(Vectibix) (파니투무맵), 리투산(Rituxan) (리투시맵), 벡사르(Bexxar) (토시투모맵))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 화학요법제는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 팔록시펜, 및 메게스트롤), LHRH 효능제 (예를 들어, 고스크르클린 및 류프롤리드), 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드 및 비칼루타미드), 광역학 요법 (예를 들어, 베르토포르핀 (BPD-MA), 프탈로시아닌, 광증감제 Pc4, 및 테메톡시-하이포크렐린 A (2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 에스트라무스틴, 및 멜팔란), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BCNU) 및 로무스틴 (CCNU)), 알킬술포네이트 (예를 들어, 부술판 및 트레오술판), 트리아젠 (예를 들어, 다카르바진, 테모졸로미드), 백금 함유 화합물 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐린), 탁소이드 (예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물) 도코사헥사엔산 결합-파클리탁셀 (DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀 (PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루맥스, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화 전구약물 (TAP) ANG1005 (파클리탁셀의 3개의 분자에 결합된 안지오펙-2), 파클리탁셀-EC-1 (erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코스-접합 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀, 탁술), 에피포도필린 (예를 들어, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 토포테칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토테리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항대사물, DHFR 억제제 (예를 들어, 메토포렉세이트, 디클로로메토포렉세이트, 트리메렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 데히드로게나제 억제제 (예를 들어, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린, 및 EICAR), 리보뉴클로티드 리덕타제 억제제 (예를 들어, 히드록시우레아 및 데페록사민), 우라실 유사체 (예를 들어, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-우라실, 카페시타빈), 시토신 유사체 (예를 들어, 시타라빈 (ara C), 시토신 아라비노시드, 및 플루다라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어, 메르캅토포린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체 (예를 들어, EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프레닐화 억제제 (예를 들어, 로바스타틴), 도파민성 신경독소 (예를 들어, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 억제제 (예를 들어, 스타우로스포린), 악티노마이신 (예를 들어, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신 (예를 들어, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페폴로마이신), 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, peg화 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미복산트론), MDR 억제제 (예를 들어, 베라파밀), Ca^{2+} ATPase 억제제 (예를 들어, 탐시가르긴), 이마티닙, 탈리도미드, 레날리도미드, 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙 (AG013736), 보수티닙 (SKI-

606), 세디라닙 (레센틴(RECENTIN)TM, AZD2171), 다사티닙 (스프리셀®, BMS-354825), 에를로티닙 (타르세바®), 게피티닙 (이레사®), 이마티닙 (글리벡®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙 (타이커브®, 타이버브®), 레스타우르티닙 (CEP-701), 네라티닙 (HKI-272), 닐로티닙 (타시그나®), 세막사닙 (세막시닙, SU5416), 수니티닙 (수텐트®, SU11248), 토세라닙 (팔라디아®), 반데타닙 (작티마®, ZD6474), 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맵 (헤르셉틴®), 베바시주맵 (아바스틴®), 리톡시맵 (리톡산®), 세톡시맵 (에르비투스®), 파니투무맵 (백티빅스®), 라니비주맵 (루센티스®), 닐로티닙 (타시그나®), 소라페닙 (넥사바르®), 에베롤리무스 (아피니토르®), 알렘투주맵 (캄파트®), 겐투주맵 오조가미신 (밀로타르그®), 템시롤리무스 (토리셀®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복TM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미 (벨케이드)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드(Ariad)), AZD8055 (아스트라제네카(AstraZeneca)), BEZ235 (노파르티스(Novartis)), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502 (화이자(Pfizer))), GDC0980 (제넨테크(Genentech)), SF1126 (세마포에(Semafoe)), 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겐시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카르바진, 디스코데르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 핵사메틸 멜라민. 특정 실시양태에서, 항암제는 하기와 같다: JQ1, AZD5153, 빈크리스틴, 아비라테론 아세테이트 (예를 들어, 자이티가), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, AC-T, ADE, 아도-트라스투주맵 엠탄신 (예를 들어, 카드실라(KADCYLA)), 아파티닙 디말레에이트 (예를 들어, 글리오티리프(GILOTRIF)), 알테스류킨 (예를 들어, 프로류킨(PROLEUKIN)), 알렘투주맵 (예를 들어, 캄파트(CAMPATH)), 아나스트로졸 (예를 들어, 아리미덱스(ARIMIDEX)), 삼산화비소 (예를 들어, 트리세녹스(TRISENOX)), 아스파라기나제 에르위니아 크리산테미 (예를 들어, 에르위나제(ERWINAZE)), 악시티닙 (예를 들어, 인리타(INLYTA)), 아자시티딘 (예를 들어, 밀로사르(MYLOSAR), 비다자(VIDAZA)), 베코프(BEACOPP), 벨리노스타트 (예를 들어, 벨레오닥(BELEODAQ)), 벤다무스틴 히드로클로라이드 (예를 들어, 트레안다(TREANDA)), BEP, 베바시주맵 (예를 들어, 아바스틴(AVASTIN)), 비칼루타미드 (예를 들어, 카소덱스(CASODEX)), 블레오마이신 (예를 들어, 블레녹산(BLENOXANE)), 블리나투모맵 (예를 들어, 블린시토(BLINCITO)), 보르테조미 (예를 들어, 벨케이드(VELCADE)), 보수티닙 (예를 들어, 보술리프(BOSULIF)), 브렌톡시맵 베도틴 (예를 들어, 아데트리스(ADCETRIS)), 부술판 (예를 들어, 부술팩스(BUSULFEX), 밀레란(MYLERAN)), 카바지탁셀 (예를 들어, 제브타나(JEVTANA)), 카보잔티닙-s-말레이트 (예를 들어, 코메트릭(COMETRIQ)), CAF, 카페시타빈 (예를 들어, 젤로다(XELODA)), 카폭스(CAPOX), 카르보플라틴 (예를 들어, 파라플라틴(PARAPLAT), 파라플라틴(PARAPLATIN)), 카르보플라틴-탁솔, 카르필조미 (예를 들어, 키프로리스(KYPROLIS)), 카르무스틴 (예를 들어, 베세눔(BECENUM), 비크누(BICNU), 카르무브리스(CARMUBRIS)), 카르무스틴 이식물 (예를 들어, 글리아델 웨이퍼(GLIADEL WAFER), 글리아델(GLIADEL)), 세리티닙 (예를 들어, 지카디아(ZYKADIA)), 세톡시맵 (예를 들어, 에르비투스(ERBITUX)), 클로람부실 (예를 들어, 암보클로린(AMBOCLORIN), 류케란(LEUKERAN), 린폴리진(LINFOLIZIN)), 클로람부실-프레드니손, CHOP, 시스플라틴 (예를 들어, 플라티놀(PLATINOL), 플라티놀-AQ), 클로파라빈 (예를 들어, 클로파렉스(CLOFAREX), 클로라르(CLOLAR)), CMF, COPP, COPP-ABV, 크리조티닙 (예를 들어, 잘코리(XALKORI)), CVP, 시클로포스파미드 (예를 들어, 클라펜(CLAFEN), 시톡산(CYTOXAN), 네오사르(NEOSAR)), 시타라빈 (예를 들어, 시토사르(CYTOSAR)-U, 타라빈(TARABINE) PFS), 다브라페닙 (예를 들어, 타핀라르(TAFINLAR)), 다카르바진 (예를 들어, DTIC-DOME), 닥티노마이신 (예를 들어, 코스메겐(COSMEGEN)), 다사티닙 (예를 들어, 스프리셀(SPRYCEL)), 다우노루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 세루비딘(CERUBIDINE)), 데시타빈 (예를 들어, 다코젠(DACOGEN))), 데가렐릭스, 데니류킨 디프티톡스 (예를 들어, 온탁(ONTAK)), 데노수맵 (예를 들어, 프로리아(ROLIA), 엑스게바(XGEVA)), 디누톡시맵 (예를 들어, 유니톡신(UNITUXIN)), 도세탁셀 (예를 들어, 탁소테레(TAXOTERE)), 독소루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) PFS, 아드리아마이신 RDF), 독소루비신 히드로클로라이드 리포솜 (예를 들어, 독실(DOXIL), (DOX)-SL, 에바세트(EVACET), 리포독스(LIPODOX)), 엔잘루타미드 (예를 들어, 엑스탄디(XTANDI)), 에피루비신 히드로클로라이드 (예를 들어, 엘렌스(ELLENC)), 에포크(EPOCH), 에를로티닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 타르세바(TARCEVA)), 에토포시드 (예를 들어, 토포사르(TOPOSAR), 베페시드(VEPESID)), 에토포시드 포스페이트 (예를 들어, 에토포포스(ETOPOPHOS)), 에베롤리무스 (예를 들어, 아피니토르 디스퍼즈(AFINITOR DISPERZ), 아피니토르(AFINITOR)), 엑세메스탄 (예를 들어, 아로마신(AROMASIN)), FEC, 플루다라빈 포스페이트 (예를 들어, 플루다라(FLUDARA)), 플루오로우라실 (예

를 들어, 아드루실(ADRUCIL), 에푸덱스(EFUDEX), 플루오로플렉스(FLUOROPLEX)), 폴피리(FOLFIRI), 폴피리-베바시주맵(FOLFIRI-BEVACIZUMAB), 폴피리-세툽시맵(FOLFIRI-CETUXIMAB), 폴피리녹스(FOLFIRINOX), 폴폭스(FOLFOX), (FU)-LV, 폴베스트란트 (예를 들어, 파슬로덱스(FASLODEX)), 게피티닙 (예를 들어, 이레사(IRESSA)), 겐시타빈 히드로클로라이드 (예를 들어, 겐자르(GEMZAR)), 겐시타빈-시스플라틴, 겐시타빈-옥살리플라틴, 고세렐린 아세테이트 (예를 들어, 졸라덱스(ZOLADEX)), 하이파-CVAD, 이브리투모맵 티옥세탄 (예를 들어, 제발린(ZEVALIN)), 이브루티닙 (예를 들어, 임브루비카(IMBRUVICA)), ICE, 이델라리십 (예를 들어, 지델릭(ZYDELIG)), 이포스파미드 (예를 들어, 시포스(CYFOS), 이펙스(IFEX), 이포스파미둠(IFOSEFAMIDUM)), 이마티닙 메실레이트 (예를 들어, 글리벡(GLEEVEC)), 이미퀴모드 (예를 들어, 알다라(ALDARA)), 이필리무맵 (예를 들어, 예르보이(YERVOY)), 이리노테칸 히드로클로라이드 (예를 들어, 캄프토사르(CAMPTOSAR)), 익사베필론 (예를 들어, 익셈프라(IXEMPRA)), 란레오티드 아세테이트 (예를 들어, 소마툴린 데포(SOMATULINE DEPOT)), 라파티닙 디토실레이트 (예를 들어, 타이커브(TYKERB)), 레날리도미드 (예를 들어, 레블리미드(REVLIMID)), 렌바티닙 (예를 들어, 렌비마(LENVIMA)), 레트로졸 (예를 들어, 페마라(FEMARA)), 류코보린 칼슘 (예를 들어, 웰코보린(WELCOVORIN)), 류프롤리드 아세테이트 (예를 들어, 루프론 데포(LUPRON DEPOT), 루프론 데포-3 몬스(LUPRON DEPOT-3 MONTH), 루프론 데포-4 몬스, 루프론 데포-PED, 루프론, 비아두르(VIADUR)), 리포숨 시타라빈 (예를 들어, 데포사이트(DEPOCYT)), 로무스틴 (예를 들어, 세뉴(CEENU)), 메클로레타민 히드로클로라이드 (예를 들어, 무스타르겐(MUSTARGEN)), 메게스트롤 아세테이트 (예를 들어, 메게이스(MEGACE)), 메르캅토피린 (예를 들어, 퓨린톨(PURINETHOL)), 퓨릭산(PURIXAN)), 메토티렉세이트 (예를 들어, 아비트렉세이트(ABITREXATE), 폴렉스(FOLEX) PFS, 폴렉스(FOLEX), 메토티렉세이트 LPF, 맥세이트(MEXATE), 맥세이트-AQ), 미토마이신 c (예를 들어, 미토지트렉스(MITOTREX), 뮤타마이신(MUTAMYCIN)), 미톡산트론 히드로클로라이드, MOPP, 넬라라빈 (예를 들어, 아라논(ARRANON)), 닐로티닙 (예를 들어, 타시그나(TASIGNA)), 니볼루맵 (예를 들어, 옵디보(OPDIVO)), 오비누투주맵 (예를 들어, 가지바(GAZYVA)), OEPA, 오파투무맵 (예를 들어, 아르제라(ARZERRA)), OFF, 올라파립 (예를 들어, 린파르자(LYNPARZA)), 오마세탁신 페세속시네이트 (예를 들어, 신리보(SYNRIBO)), OPPA, OTX-015, 옥살리플라틴 (예를 들어, 엘록사틴(ELOXATIN)), 파클리탁셀 (예를 들어, 탁솔(TAXOL)), 파클리탁셀 알부민-안정화 나노입자 제제 (예를 들어, 아브락산(ABRAXANE)), PAD, 팔보시클립 (예를 들어, 이브란스(IBRANCE)), 파미드로네이트 이나트륨 (예를 들어, 아레디아(AREDIA)), 파니투무맵 (예를 들어, 벡티빅스(VECTIBIX)), 파노비노스타트 (예를 들어, 파리닥(FARYDAK)), 파조파닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 보트리엔트(VOTRIENT)), 페가스파르가제 (예를 들어, 온카스파르(ONCASPAR)), 페그인터페론 알파-2b (예를 들어, PEG-인트론(PEG-INTRON)), 페그인터페론 알파-2b (예를 들어, 실라트론(SYLATRON)), 펄브롤리주맵 (예를 들어, 키트루다(KEYTRUDA)), 페메트렉세드 이나트륨 (예를 들어, 알림타(ALIMTA)), 페르투주맵 (예를 들어, 페르제타(PERJETA)), 플렉사사포르 (예를 들어, 모조빌(MOZOBIL)), 포말리도미드 (예를 들어, 포말리스트(POMALYST)), 포나티닙 히드로클로라이드 (예를 들어, 이클루식(ICLUSIG)), 프랄라트렉세이트 (예를 들어, 폴로틴(FOLOTYN)), 프레드니손, 프로카르바진 히드로클로라이드 (예를 들어, 마투란(MATULANE)), 라툼 223 디클로라이드 (예를 들어, 조피고(XOFIGO)), 칼록시펜 히드로클로라이드 (예를 들어, 에비스타(EVISTA), 케옥시펜(KEOXIFENE)), 라무시루맵 (예를 들어, 시람자(CYRAMZA)), R-CHOP, 재조합 HPV2가 백신 (예를 들어, 세르바릭스(CERVARIX)), 재조합 인간 유두종바이러스 (예를 들어, HPV) 9가 백신 (예를 들어, 가르다실(GARDASIL) 9), 재조합 인간 유두종바이러스 (예를 들어, HPV) 4가 백신 (예를 들어, 가르다실), 재조합 인터페론 알파-2b (예를 들어, 인트론 A(INTRON A)), 레고라페닙 (예를 들어, 스티바르가(STIVARGA)), 리툽시맵 (예를 들어, 리툽산(RITUXAN)), 로미덱스 (예를 들어, 이스토닥스(ISTODAX)), 록솔리티닙 포스페이트 (예를 들어, 자카피(JAKAFI)), 실툽시맵 (예를 들어, 실반트(SYLVANT)), 시푸류셀-t (예를 들어, 프로벤지(PROVENGE)), 소라페닙 토실레이트 (예를 들어, 넥사바르(NEXAVAR)), 스탠포드(STANFORD) V, 수니티닙 말레이트 (예를 들어, 수텐트(SUTENT)), TAC, 타목시펜 시트레이트 (예를 들어, 놀바덱스(NOLVADEX), 노발덱스(NOVALDEX)), 테모졸로미드 (예를 들어, 메타졸라스톤(METHAZOLASTONE), 테모다르(TEMODAR)), 템시롤리무스 (예를 들어, 토리셀(TORISEL)), 탈리도미드 (예를 들어, 시노비르(SYNOVIR), 탈로미드(THALOMID)), 티오테파, 토포테칸 히드로클로라이드 (예를 들어, 히캄틴(HYCAMTIN)), 토레미펜 (예를 들어, 파레스톤(FARESTON)), 토시투모맵 및 아이오딘 I 131 토시투모맵 (예를 들어, 벅사르(BEXXAR)), TPF, 트라메티닙 (예를 들어, 메키니스트(MEKINIST)), 트라스투주맵 (예를 들어, 헤르셉틴(HERCEPTIN)), VAMP, 반테타닙 (예를 들어, 카프렐사(CAPRELSA)), VEIP, 베무라페닙 (예를 들어, 젤보라프(ZELBORAF)), 빈블라스틴 술페이트 (예를 들어, 벨반(VELBAN), 벨사르(VELSAR)), 빈크리스틴 술페이트 (예를 들어, 빈카사르(VINCASAR) PFS), 빈크리스틴 술페이트 리포숨 (예를 들어, 마르키보(MARQUIBO)), 비노렐빈 타르트레이트 (예를 들어, 나벨빈(NAVELBINE)), 비스모데깅 (예를 들어, 에리베드지(ERIVEDGE)), 보리노스타트 (예를 들어, 졸린자(ZOLINZA)), 젤리리(XELIRI), 젤록스(XELOX), 지브-아플리베르셉트 (예를 들어, 잘트랩(ZALTRAP)) 또는 졸레드론산 (예를 들어, 조메타(ZOMETA)) 또는 그의 제약상 허용되는 염. 특정 실시양태에서, 적어도 1개

의 경우의 치료제는 브로모도메인 억제제이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 치료제는 브로모 및 말단외 단백질 (BET) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 치료제는 브로모도메인-함유 단백질 2 (BRD2) 억제제, 브로모도메인-함유 단백질 3 (BRD3) 억제제, 브로모도메인-함유 단백질 4 (BRD4) 억제제, TBP (TATA 박스 결합 단백질)-연관 인자 단백질 (TAF) (예를 들어, TAF1 또는 TAF1L) 억제제, CREB-결합 단백질 (CBP) 억제제, 또는 E1A 결합 단백질 p300 (EP300) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 PARP 억제제, ALK 억제제, 또는 STING 리간드이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 치료제는 OTX-015이다.

[0235] 특정 실시양태에서, 치료제는 JQ1, AZD5153, 또는 빈크리스틴이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 M



[0238] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 제약 작용제는 예방제이다. 본 발명의 집합체에 포함될 수 있는 예방제는 항생제, 영양 보충제 및 백신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 백신은 단리된 단백질 또는 펩티드, 비활성화된 유기체 및 바이러스, 죽은 유기체 및 바이러스, 유전자 변경 유기체 또는 바이러스, 및 세포 추출물을 포함할 수 있다. 예방제는 인터루킨, 인터페론, 시토카인, 및 아주반트 예컨대 콜레라 독소, 명반, 프로인트 아주반트와 조합될 수 있다.

[0239] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 제약 작용제는 진단제이다. 예시적인 진단제는 형광 분자; 기체; 금속; 영상화제, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET), 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT), 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영, X선, 형광투시 및 자기 공명 영상화 (MRI)에 사용되는 상업적으로 입수가능한 영상화제; 및 조영제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MRI에서 조영제로서 사용하기에 적합한 물질의 예는 가돌리늄 킬레이트뿐만 아니라, 철, 마그네슘, 망가니즈, 구리 및 크로뮴을 포함할 수 있다. CAT 및 X선 영상화에 유용한 물질의 예는 아이오딘-기반 물질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 진단제는 자기 공명 영상화 (MRI)에 사용되는 것, 예컨대 산화철 입자 또는 가돌리늄 착물이다. 임상 용도를 위해 승인된 가돌리늄 착물은 DTPA, DTPA-BMA, DOTA 및 HP-DO3A와의 가돌리늄 킬레이트를 포함하며, 이는 그의 전체 교시가 본원에 참조로 포함된 문헌 [Aime, et al. (Chemical Society Reviews (1998), 27:19-29)]에서 검토된다.

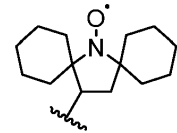
[0240] 특정 실시양태에서, 진단제는 금속, 무기 화합물, 유기금속 화합물, 유기 화합물, 또는 그의 염이다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크로뮴, 망가니즈, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브데넘, 테크네튬, 루테튬, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈럼, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 수은, 러더포듐, 두브늄, 시보그, 보륨, 하슘, 마이트네륨, 가돌리늄, 갈륨, 탈륨, 및 바륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 금속을 함유한다. 특정 실시양태에서, 진단제는 유기 화합물이다. 특정 실시양태에서, 진단제는 금속-무함유이다. 특정 실시양태에서, 진단제는 금속-무함유 유기 화합물이다.

[0241] 특정 실시양태에서, 영상화제는 자기 공명 영상화 (MRI) 작용제이다. 특정 실시양태에서, MRI 작용제는 가돌리늄이다. 특정 실시양태에서, MRI 작용제는 니트록시드 라디칼-함유 화합물이다.

[0242] 특정 실시양태에서, 영상화제는 핵 의학 영상화제이다. 특정 실시양태에서, 핵 의학 영상화제는 ^{64}Cu 디아세틸-비스(N^4 -메틸티오세미카르바존) (^{64}Cu -ASTM), ^{18}F -플루오로데옥시글루코스 (FDG), ^{18}F -플루오라이드, 3'-데옥시-3'-[^{18}F]플루오로티미딘 (FLT), ^{18}F -플루오로미소니다졸 (FMISO), 갈륨, 테크네튬-99m 및 탈륨으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

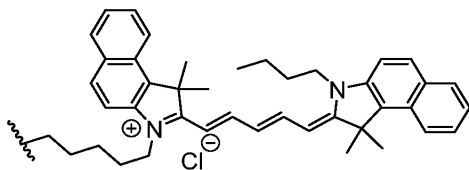
[0243] 특정 실시양태에서, 영상화제는 방사선촬영 영상화제이다. 특정 실시양태에서, 방사선촬영 영상화제는 바륨, 가스트로그라핀, 및 아이오딘 조영제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0244] 특정 실시양태에서, 영상화제 진단제는 라디칼-함유 화합물이다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 니트록시드



라디칼-함유 화합물이다. 특정 실시양태에서, 영상화제 진단제는 하기 화학식을 갖는다:

[0245] 특정 실시양태에서, 영상화제 진단제는 유기 화합물이다. 특정 실시양태에서, 영상화제는 유기 화합물의 염이다. 특정 실시양태에서, 영상화제 진단제는 하기 화학식을 갖는다:



[0246] 특정 실시양태에서, 진단제는 형광 분자, 금속 킬레이트, 조영제, 방사성핵종, 또는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 영상화제, 적외선 영상화제, 근적외선 영상화제, 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT) 영상화제, 광자 방출 컴퓨터 단층촬영 영상화제, X선 영상화제, 또는 자기 공명 영상화 (MRI) 작용제를 포함할 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 진단제는 형광 분자이다. 일부 실시양태에서, 형광 분자는 아크리딘 염료, 시아닌 염료, 로다민 염료, 바디피 염료, 플루오레세인 염료, 단실 염료, 알렉사 염료, 아토 염료, 양자점, 또는 형광 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 형광 분자는 시아닌 염료 (예를 들어, Cy3, Cy 3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, 또는 Cy7.5)이다.

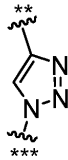
[0248] 일부 실시양태에서, 진단제는 MRI 작용제 (예를 들어, 조영제)이다. MRI 작용제 (예를 들어, 조영제)로서 사용하기에 적합한 물질의 예는 가돌리늄 킬레이트, 뿐만 아니라 철, 마그네슘, 망가니즈, 구리 및 크로뮴을 포함한다.

[0249] 일부 실시양태에서, 진단제는 CAT 영상화제 또는 X선 영상화제이다. CAT 및 X선 영상화에 유용한 물질의 예는 아이오딘-기반 물질을 포함한다.

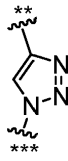
[0250] 일부 실시양태에서, 진단제는 PET 영상화제이다. 적합한 PET 영상화제의 예는 양전자 방출 방사성동위원소 ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{82}Rb , ^{64}Cu , 및 ^{68}Ga 를 포함하는 화합물 및 조성물, 예를 들어 플루테옥시글루코스 (^{18}F -FDG), ^{68}Ga -DOTA-슈도펩티드 (예를 들어, ^{68}Ga -DOTA-TOC), ^{11}C -메토미데이트, ^{11}C -아세테이트, ^{11}C -메티오닌, ^{11}C -콜린, ^{18}F -플루시클로빈, ^{18}F -플루오로콜린, ^{18}F -플루오로데옥시소르비톨, ^{18}F -3'-플루오로-3'-데옥시티미딘, ^{11}C -라콜로프리트, 및 ^{18}F -테스메톡시팔리프리트를 포함한다.

- [0251] 일부 실시양태에서, 진단제는 근적외선 영상화제이다. 근적외선 영상화제의 예는 Pz247, 다이라이트(DyLight) 750, 다이라이트 800, 시아닌 염료 (예를 들어, Cy5, Cy5.5, Cy7), 알렉사플루오르(AlexaFluor) 680, 알렉사플루오르 750, IRDye 680, IRDye 800CW 및 코닥(Kodak) X-SIGHT 염료를 포함한다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 작용제는 예를 들어 치료제, 진단제 또는 예후제로서 사용하기 위한 방사성핵종일 수 있다. 사용되는 방사성핵종 중에서, 감마-방출제, 양전자-방출제, 및 X선 방출제가 진단 및/또는 요법에 적합하며, 베타 방출제 및 알파-방출제가 또한 요법에 사용될 수 있다. 본 발명의 다양한 실시양태에서 사용하기에 적합한 방사성핵종은 ^{123}I , ^{125}I , ^{130}I , ^{131}I , ^{133}I , ^{135}I , ^{47}Sc , ^{72}As , ^{72}Sc , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{97}Ru , ^{100}Pd , $^{101\text{m}}\text{Rh}$, ^{119}Sb , ^{128}Ba , ^{197}Hg , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{77}Br , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{32}P , ^{33}P , 또는 ^{18}F 를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0253] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 진단제는 조영제이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 조영제는 자기-공명 신호 증진제, X선 감쇠제, 초음파 산란제 또는 초음파 빈도 이동제이다.
- [0254] 특정 실시양태에서, 제약 작용제는 1가 라디칼이다. 특정 실시양태에서, 제약 작용제의 1가 라디칼은 제약 작용제의 모이어티 HV로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된다. 특정 실시양태에서, V는 탄소 원자이다. 특정 실시양태에서, V는 헤테로원자이다. 특정 실시양태에서, V는 산소 원자이다. 특정 실시양태에서, V는 황 원자이다. 특정 실시양태에서, V는 질소 원자이다. 특정 실시양태에서, 제약 작용제의 1가 라디칼은 추가로 제약 작용제의 원자 V를 치환 또는 비치환된 U로 변화시킴으로써 형성되며, 여기서 각각의 V 및 U는 헤테로원자이고, V 및 U는 서로 상이하다.
- [0255] 특정 실시양태에서, M은 제약 작용제의 암모늄 (예를 들어, 4급 암모늄) 염 또는 이미늄 (예를 들어, 3급 이미늄) 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다. 특정 실시양태에서, 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 의 질소 원자는 제약 작용제의 일부이다.
- [0256] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 3급 아미노 또는 2급 이민을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 -OH, -SH, -NH-, -NH₂, 또는 =NH를 포함하지 않는다.
- [0257] 특정 실시양태에서, M은 전기적으로 중성이다. 특정 실시양태에서, 거대분자, 화합물 또는 접합체는 전기적으로 중성이다.
- [0258] 특정 실시양태에서, 모든 경우의 M은 동일하다. 특정 실시양태에서, 적어도 2개의 경우의 M (예를 들어, 모든 경우의 M)은 서로 상이하다.
- [0259] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 m은 1이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 m은 1이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 m은 2 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 m은 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0260] 제1 2가 모이어티가 제2 2가 모이어티를 포함하는 경우에, 제2 2가 모이어티는 제1 2가 모이어티의 백본의 일부이다. 예를 들어, L^{F} 가 -S-S-를 포함하는 경우에, -S-S-는 L^{F} 의 백본의 일부이다.
- [0261] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 비치환된 C₂₋₁₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L은 비치환된 C₂₋₁₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 비치환된 C₂₋₂₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L은 비치환된 C₂₋₂₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₃₋₃₀ 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀ 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C₃₋₃₀ 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 -CH₂CH₂-(O-CH₂CH₂)₁₋₆-이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L은 -CH₂CH₂-(O-

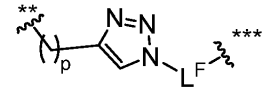
$\text{CH}_2\text{CH}_2)_{1-6}$ -이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 비치환된 C_{2-20} 알킬렌 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_{1-6}-$ 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L은 독립적으로 비치환된 C_{2-20} 알킬렌 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_{1-6}-$ 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L은 비치환된 C_{2-20} 알킬렌 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_{1-6}-$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌이고, 여기서 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌의 1개 이상의 탄소 및/또는 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, C_{3-30} 헤테로알킬렌)이고, 여기서 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, C_{3-30} 헤테로알킬렌)의 1 또는 2개의 탄소 및/또는 1 또는 2개의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴렌 (예를 들어, 페닐렌) 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌 (예를 들어, 치환 또는 비치환된, 모노시클릭, 5- 또는 6-원 헤테로아릴렌)으로 대체된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌이고, 여기서 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌의 1개 이상의 탄소 및/또



는 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 ** 로 대체되고, 여기서 "*"로 표시된 질소 원자는 "****"로 표시된 부착 지점보다 "***"로 표시된 부착 지점에 더 근접하다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌이고, 여기서 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌의 1개의 탄소 또는 1개



의 헤테로원자는 ** 로 대체되고, 여기서 "*"로 표시된 질소 원자는 "****"로 표시된 부착 지점보다 "***"로



표시된 부착 지점에 더 근접하다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 L^{F} 을 포함하며,

[0262]

여기서

[0263]

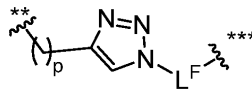
각 경우의 p는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0264]

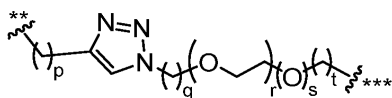
각 경우의 L^{F} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{2-180} 헤테로알킬렌이고;

[0265]

"*"로 표시된 질소 원자는 "****"로 표시된 부착 지점보다 "***"로 표시된 부착 지점에 더 근접하다. 특정 실시



양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 L^{F} 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L



은 L^{F} 을 포함하며,

[0266]

여기서

[0267]

각 경우의 p는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0268]

각 경우의 q는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

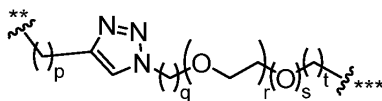
[0269] 각 경우의 r 은 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

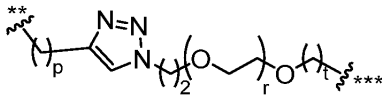
[0270] 각 경우의 s 는 독립적으로 0 또는 1이고;

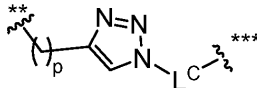
[0271] 각 경우의 t 는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

[0272] "*"로 표시된 질소 원자는 "***"로 표시된 부착 지점보다 "*"로 표시된 부착 지점에 더 근접하다.

[0273] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^F 는 치환 또는 비치환된, C_{3-30} 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^F 는 -S-S-를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^F 는 백본에 1개의 -S-S-를 포함하고 다른 헤테로원자는 포함하지 않는 치환 또는 비치환된, C_{3-30} 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^F 는 1 내지 20개 (예를 들어, 1 내지 4개)의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드를 포함한다.

[0274] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 은  이다. 특정 실시양태에서,

적어도 1개의 경우의 L 은  이고, 여기서 r 은 1, 2, 또는 3이고; t 는 1 또는

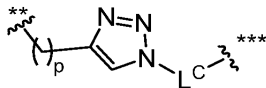
2이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 은  을 포함하며,

[0275] 여기서

[0276] 각 경우의 p 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0277] 각 경우의 L^C 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-180} 알킬렌이고;

[0278] "*"로 표시된 질소 원자는 "***"로 표시된 부착 지점보다 "*"로 표시된 부착 지점에 더 근접하다. 특정 실시

양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 은  이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^C 는 치환 또는 비치환된, C_{1-12} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^C 는 비치환된 C_{1-12} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L^C 는 독립적으로 1개 이상의 경우의 치환 또는 비치환된 페닐 및/또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-180} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 은 중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 중합체는 치환 또는 비치환된 폴리에틸렌 (예를 들어, 비치환된 폴리스티렌)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 중합체의 중량-평균 분자량은 300 내지 10,000, 300 내지 3,000, 300 내지 1,000, 1,000 내지 10,000, 1,000 내지 3,000, 또는 3,000 내지 10,000 g/mol이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 은 아미노산 또는 펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 펩티드는 3 내지 60, 3 내지 30, 3 내지 10, 10 내지 60, 10 내지 30, 또는 30 내지 60개의 아미노산으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 아미노산은 천연 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 아미노산은 비천연 아미노산이다.

[0279] 절단가능한 링커는 절단가능한 링커의 1개 이상의 결합이 파괴될 때 "절단" 또는 "분해"되어, 예를 들어 브러시 전구약물 또는 입자로부터 작용제를 방출시킨다. 링커 절단 또는 작용제 방출은 100%일 필요는 없으며, 예를 들어 수초, 수분, 수시간 (예를 들어, 6시간, 12시간 또는 24시간), 수일 (예를 들어, 2일 또는 7일), 수주 또는 수개월의 기간에 걸친, 예를 들어 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 초과 의 절단 또는 방출이 이 용어에 포괄된다. 특정 실시양태에서, 절단가능한 모든 경우의 L 중 적어도 50%는 자

외선 조사, 가수분해, 환원, 산화, 또는 효소와의 접촉 약 10분, 약 1시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 5일, 또는 약 7일 후에 절단된다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 효소 (예를 들어, 에스테라제 또는 프로테아제), pH (예를 들어, 산성 pH, 염기성 pH), 광 (예를 들어, 자외선), 친핵체, 환원 또는 산화에 의해 절단가능하거나 또는 그에 감수성이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 효소 (예를 들어, 에스테라제 또는 프로테아제) 또는 pH (예를 들어, 산성 pH, 염기성 pH)에 의해 절단가능하거나 또는 그에 감수성이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 광 (예를 들어, 자외선)에 의해 절단가능하지 않다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 자외선 조사에 의해 절단가능하다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 가수분해, 환원, 또는 산화에 의해 절단가능하다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L은 효소와 접촉시킴으로써 절단가능하다.

[0280] 절단가능한 링커는 부분적으로 작용제 (예를 들어, 치료제)로부터 유래된 원자 또는 모이어티의 일부를 포함할 수 있다.

[0281] 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 제2 조건 세트에 비해 제1 조건 세트에의 노출시에 절단 또는 분해, 예를 들어, 우선적으로 절단 또는 분해된다. 예를 들어, 절단가능한 링커는 제2 조건 세트에 비해 제1 조건 세트에서 절단가능한 링커의 결합 또는 결합들의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 초과가 파괴되거나, 또는 작용제가 방출된 경우에, 제2 조건 세트에 비해 제1 조건 세트에서 절단가능한 링커가 "우선적으로 절단"되거나 또는 "우선적으로 분해"될 수 있다.

[0282] 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 생리학적 조건에서 분해 또는 가수분해된다. 일부 실시양태에서, 링커는 pH 감수성이거나 또는 특정 pH에서 절단된다. 일부 실시양태에서, 링커는 효소 (예를 들어, 프로테아제 또는 에스테라제)의 작용을 통해 분해 또는 가수분해된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 조직 미세환경, 예를 들어, 종양 미세환경에서 우선적으로 절단되며, 이는 본원에서 "조직 미세환경 절단가능한 링커"로 지칭된다. 실시양태에서, 조직 (예를 들어, 종양) 미세환경 절단가능한 링커는 제2 조직 또는 비-종양 조직에 비해 제1 바람직한 조직 또는 종양 미세환경에의 노출시에 우선적으로 절단 또는 분해된다. 조직 (예를 들어, 종양) 미세환경 절단가능한 링커는 또 다른 조직 또는 비-종양 조직에 비해 바람직한 조직 또는 종양 미세환경에서 링커의 결합 또는 결합들의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 초과가 파괴되거나, 또는 작용제가 방출된 경우에, 우선적으로 절단될 수 있다. 한 실시양태에서, 조직 (예를 들어, 종양) 미세환경 절단가능한 링커는 제2 조직 또는 비-종양 조직에 비해 제1 바람직한 조직 또는 종양 미세환경에의 노출시에 적어도 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 100배 더 빨리 링커의 결합들 중 1개 이상이 파괴되거나, 또는 작용제가 방출된 경우에, 우선적으로 절단 또는 분해된다. 조직 (예를 들어, 종양) 미세환경은 링커의 절단 또는 분해를 유발하는 특정한 조건 세트, 예를 들어, pH, 효소를 가질 수 있다.

[0283] 특정 실시양태에서, 적어도 2개의 경우의 L은 서로 상이하다. 모든 경우의 L은 동일하다.

[0284] 한 실시양태에서, 조직 (예를 들어, 종양) 미세환경 절단가능한 링커는 효소에 의해 절단가능하다. 일부 실시양태에서, 효소는 에스테라제 또는 프로테아제를 포함한다. 예시적인 프로테아제는 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-14, 플라스민, PSA, PSMA, 카텝신 D, 카텝신 K, 카텝신 S, ADAM10, ADAM12, ADAMTS, 카스파제-1, 카스파제-2, 카스파제-3, 카스파제-4, 카스파제-5, 카스파제-6, 카스파제-7, 카스파제-8, 카스파제-9, 카스파제-10, 카스파제-11, 카스파제-12, 카스파제-13, 카스파제-14, 또는 TACE를 포함한다.

[0285] 다른 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 특정한 pH에서 절단가능하다. 일부 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 약 5.0 내지 약 7.4, 5.0 내지 7.0, 5.0 내지 6.5, 5.0 내지 5.5, 또는 5.9 내지 6.2의 pH에서 절단가능하다. 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 약 6.0 내지 약 7.0, 약 6.2 내지 약 6.9, 약 6.5 내지 약 6.8, 또는 약 6.5 내지 약 6.7의 pH에서 절단가능하다. 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 약 5.5 내지 약 6.5, 예를 들어, 5.9 내지 6.2의 pH에서 절단가능하다. 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 예를 들어 약 7.4의 생리학적 pH와 비교하여 저산소 pH, 예를 들어, 약 6.7 내지 6.9의 pH에서 절단가능하다.

[0286] 일부 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 7.4 이하, 7.0 이하, 6.9 이하, 6.8 이하, 6.7 이하, 6.6 이하, 6.5 이하, 6.4 이하, 6.3 이하, 6.2 이하, 6.1 이하, 6.0 이하, 5.5 이하 또는 그 미만의 pH에서 절단가능하다.

[0287] 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 제2 pH에 비해 제1 pH에의 노출시에 우선적으로 절단 또는 분해된다. 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 제2 pH에 비해 제1 pH에의 노출시에 적어도 2,

5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 100배 더 빨리 절단 또는 분해된다. 다른 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 제2 보다 염기성 pH (예를 들어, pH = 7.4)에 비해 제1 산성 pH (예를 들어, pH=6.7)에서 더 빠른 방출 또는 분해 속도를 보여준다. 한 실시양태에서, pH = 7.4에 비해 pH=6.7에서의 조직 미세환경 절단가능한 링커의 방출 또는 분해 속도의 비는 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3 초과 또는 그 초과이다. 한 실시양태에서, pH = 7.4에 비해 pH=6.7에서의 조직 미세환경 절단가능한 링커의 방출 또는 분해 속도의 비는 2 초과이다.

[0288] 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 저산소 미세환경에서, 예를 들어, 종양 또는 섬유화 조직에서 증가된 pH-감수성을 보여준다.

[0289] 일부 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 예를 들어 또 다른 부위에서의 방출 속도 또는 방출 수율에 비해 목적하는 부위 (예를 들어, 종양)에서의 작용제의 증가된 방출 속도 또는 증가된 방출 수율을 나타낸다. 한 실시양태에서, 조직 미세환경 절단가능한 링커는 전자 끄는 기 (예를 들어, 제2 세트의 조건에 비해 제1 세트의 조건에 노출 시, 예를 들어, 절단 속도 또는 수율을 증진시키는 전자 끄는 기)를 포함한다.

[0290] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L 내의 적어도 1개의 치환기는 =O, 할로겐 (예를 들어, F), 또는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이다.

[0291] 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W는 단일 결합이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W는 -S-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W는 -NR^E- (예를 들어, -NH-)이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^E는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^E는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^E는 Me이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^E는 Et, Pr, Bu, 치환된 메틸, 치환된 에틸, 치환된 프로필, 또는 치환된 부틸이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^E는 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, 또는 Ts)이다.

[0292] 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W'는 -O-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 W'는 -S-이다.

[0293] 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 R^a는 수소이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^a는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착되어 있는 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성한다.

[0294] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 T는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬 및 -C(=O)OR^a (예를 들어, -C(=O)O (치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬), 예를 들어, -C(=O)OM^E 또는 -C(=O)OEt)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 메틸렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 T는 1 또는 2개의 비치환된 C₁₋₃ 알킬 (예를 들어, Me)로 치환된 메틸렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 T는 -CH₂-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 T는 -CH(R^a)-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개 (예를 들어, 각각)의 경우의 T는 -CH(CH₃)-이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우 (예를 들어, 각 경우)의 T는 모이어티 -W-C(=O)-W'-보다 더 안정하다 (예를 들어, 30% 내지 100%, 1배 내지 10배, 10배 내지 100배, 100배 내지 1,000배, 1,000배 내지 10,000배, 또는 10,000배 내지 1,000,000배 더 안정함). 특정 실시양태에서, 보다 안정한은 화학적으로 보다 안정한 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 보다 안정한은 생리학적 조건 하에 보다 안정한 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 보다 안정한은 가수분해 하

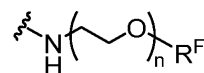
에 보다 천천히 절단되는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 보다 안정한은 광 (예를 들어, 자외선), 환원 또는 산화 하에 보다 천천히 절단되는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 보다 안정한은 효소와의 접촉 시 보다 천천히 절단되는 것을 지칭한다.

[0295] 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^B 는 수소이다.

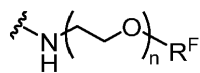
[0296] 특정 실시양태에서, 각 경우의 b 는 독립적으로 2 내지 20의 정수이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 b 는 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0297] 특정 실시양태에서, e 는 1이다. 특정 실시양태에서, e 는 2 내지 10의 정수이다. 특정 실시양태에서, e 는 2 또는 3이다.

[0298] 특정 실시양태에서, X 는 OR^C 이다. 특정 실시양태에서, X 는 $N(R^D)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^C 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 보호기, 또는 이탈기이고; 적어도 1개의 경우의 R^D 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 산소 보호기 또는 이탈기이다. 특정 실시양태에서, X 는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, X 는

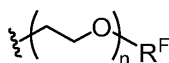


이다. 특정 실시양태에서, X 는



양태에서, X 는 이고, 여기서 n 은 40 내지 100의 정수이고; R^F 는 수소 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다.

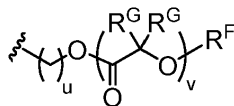
[0299] 특정 실시양태에서, R^C 또는 적어도 1개의 경우의 R^D 는 치환 또는 비치환된, $C_{50-1000}$ 헥테로알킬이다. 특정 실시



양태에서, R^C 또는 적어도 1개의 경우의 R^D 는 이고, 여기서

[0300] n 은 1 내지 300의 정수이고;

[0301] R^F 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 산소 보호기이다.



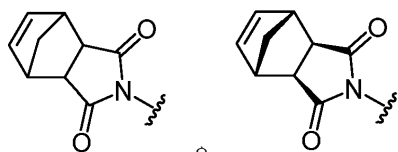
[0302] R^C 또는 적어도 1개의 경우의 R^D 는 이고, 여기서

[0303] u 는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0304] 각 경우의 R^G 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0305] v 는 1 내지 300의 정수이고;

[0306] R^F 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 산소 보호기이다.



[0307] 특정 실시양태에서, 은 이다.

[0308] 예시적인 거대단량체는 분자량 (kDa) 및 유체역학적 직경 (nm)을 포함한 다수의 특성에 의해 기재될 수 있다. 일부 실시양태에서, 거대단량체의 분자량은, 예를 들어 질량 분광측정법에 의해 검출 시, 약 1 kDa 내지 약 10 kDa, 예를 들어 약 2 kDa 내지 약 8 kDa 또는 약 3 kDa 내지 약 6 kDa이다. 일부 실시양태에서, 거대단량체의

분자량은 약 3 kDa 내지 약 6 kDa이다. 일부 실시양태에서, 거대단량체의 분자량은 약 2 kDa, 약 3 kDa, 약 4 kDa, 약 5 kDa, 또는 약 6 kDa이다. 일부 실시양태에서, 거대단량체의 유체역학적 직경은, 예를 들어 동적 광산란에 의해 검출 시, 약 0.5 nm 내지 약 3 nm, 예를 들어 약 1 nm 내지 약 2 nm이다.

[0309] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^1 은 H이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 R^1 은 H이다.

[0310] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^2 는 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^2 는 수소이다.

[0311] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^3 은 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^3 은 수소이다.

[0312] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^2 는 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고; R^3 은 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^2 는 수소이고; R^3 은 수소이다.

[0313] 특정 실시양태에서, y는 0이다.

[0314] 특정 실시양태에서, y는 0이고; R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, y는 0이고; R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 피페라지닐, 또는 치환 또는 비치환된 모르폴리닐을 형성한다. 특정 실시양태에서, y는 0이고; R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐을 형성한다.

[0315] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 이중 결합이고; R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0316] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 이중 결합이고; R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 페닐을 형성한다.

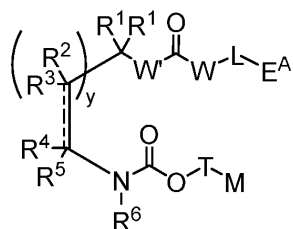
[0317] 특정 실시양태에서, y는 1이고; $\text{---}\text{---}$ 은 이중 결합이고; R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜)을 형성한다.

[0318] 특정 실시양태에서, $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^5 는 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, $\text{---}\text{---}$ 은 단일 결합이고; R^5 는 수소이다.

[0319] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 H 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 비치환된 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 R^6 은 Me이다.

[0320] 화학식 (II)의 화합물

[0321] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물 및 그의 염을 제공한다:



(II)

[0322]

[0323] 여기서 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

[0324] L은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고,

[0325] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0326] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0327] W는 단일 결합, -O-, -S-, 또는 $-NR^E-$ 이고;

[0328] R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0329] W'은 -O- 또는 -S-이고;

[0330] 각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

[0331] y는 0 또는 1이고;

[0332] y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

[0333] y가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0334] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴렌이고;

환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0335] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0336] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

[0337] R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0338] R^4 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

[0339] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0340] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

[0341] 또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0342] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$,

$-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

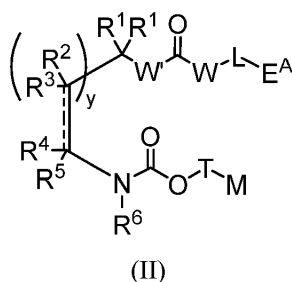
$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

R^6 은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

M은 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이며, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



여기서 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

L은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고,

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아틸렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아틸렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아틸렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아틸렌으로 대체되고;

W는 단일 결합, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^E-$ 이고;

R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

W'은 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;

y는 0 또는 1이고;

y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

[0359] y 가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0360] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0361] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0362] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

[0363] R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0364] R^4 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

[0365] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0366] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

[0367] 또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0368]

이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0369]

이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

[0370]

R^6 은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0371]

T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

[0372]

M은 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이며, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

[0373]

달리 제공되지 않는 한, 화학식 (II)의 화합물에 포함된 모이어티는 본원에 (예를 들어, "거대단량체" 및/또는 "화학식 (III)의 접합체" 하위섹션에) 기재된 바와 같다.

[0374]

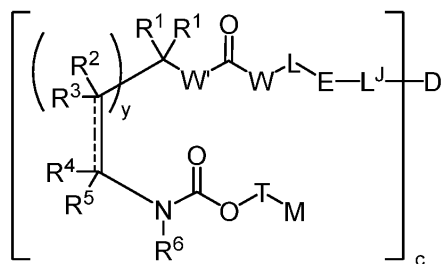
화합물 및 접합체는 통상적인 반응 핸들을 함유하지 않는 제약 작용제를 전달 비히클 (예를 들어, 모이어티 D) 과 접합시키는 데 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 통상적인 반응 핸들은 $-OH$, $-SH$, $-NH-$, $-NH_2$, 또는 $=NH$ 이다. 특정 실시양태에서, 통상적인 반응 핸들은 친핵체, 친전자체, 이탈기, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, $-OH$, $-SH$, $-NHR^a$, $-N_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=NR^a)OH$, $-S(=O)OH$, $-S(=O)_2OH$, $-C(=O)-(이탈기)$, $-C(=NR^a)-(이탈기)$, $-S(=O)-(이탈기)$, 또는 $-S(=O)_2-(이탈기)$ 이다. 특정 실시양태에서, 통상적인 반응 핸들은 친핵체, 친전자체, 이탈기, $-OH$, $-SH$, $-NHR^a$, $-N_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=NR^a)OH$, $-S(=O)OH$, $-S(=O)_2OH$, $-C(=O)-(이탈기)$, $-C(=NR^a)-(이탈기)$, $-S(=O)-(이탈기)$, 또는 $-S(=O)_2-(이탈기)$ 이다. 특정 실시양태에서, 제약 작용제는 화합물 또는 접합체를 형성하기 위한 접합 전에 3급 아미노 또는 2급 이민을 포함한다. 특정 실시양태에서, 3급 아미노 또는 2급 이민은 제약 작용제가 접합되어 화합물 또는 접합체를 형성할 때 접합 부위이다. 특정 실시양태에서, 제약 작용제는 화합물 또는 접합체를 형성하기 위한 접합 후에 4급 암모늄 염 또는 3급 이미늄 염을 포함한다. 관련 약물 전달 기술은 참고문헌 (16) 내지 (18)에 보고되어 있다.

[0375]

화학식 (III)의 접합체

[0376]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 접합체 및 그의 염을 제공한다:



(III)

[0377]

여기서

[0378]

D는 중합체 모이어티, 덴드리머 모이어티, 항체, 입자, 비드, 나노구조, 리포솜, 미셀 또는 소포(vesicle)이고;

[0379]

- [0380] c 는 1 내지 1000의 정수이고;
- [0381] 각 경우의 L^j 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서
- [0382] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0383] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0384] 각 경우의 E 는 E^A 를 E^B 와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;
- [0385] 각 경우의 E^A 는 제1 반응 핸들이고;
- [0386] 각 경우의 E^B 는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;
- [0387] 각 경우의 L 은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서
- [0388] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0389] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0390] 각 경우의 W 는 독립적으로 단일 결합, $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^E-$ 이고;
- [0391] 각 경우의 R^E 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0392] 각 경우의 W' 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0393] 각 경우의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고;
- [0394] 각 경우의 y 는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0395] y 가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;

[0396] y 가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0397] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^2 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0398] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0399] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

[0400] 각 경우의 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0401] 각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

[0402] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0403] 또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된

헤테로아릴을 형성하거나;

또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

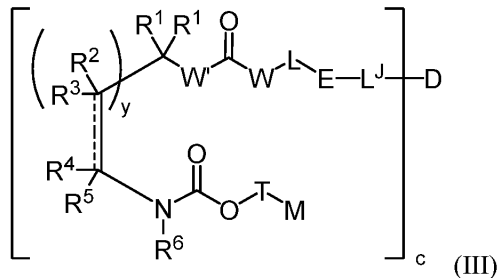
이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 접합체 및 그의 염을 제공한다:



여기서

D는 중합체 모이어티, 덴드리머 모이어티, 항체, 입자, 비드, 나노구조, 리포솜, 미셀 또는 소포이고;

c는 1 내지 1000의 정수이고;

각 경우의 L^j 는 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고, 여기서

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

- [0418] 각 경우의 E는 E^A를 E^B와 반응시킴으로써 형성된 모이어티이고;
- [0419] 각 경우의 E^A는 제1 반응 핸들이고;
- [0420] 각 경우의 E^B는 제2 반응 핸들이고, 여기서 제2 반응 핸들은 제1 반응 핸들과 반응할 수 있고;
- [0421] 각 경우의 L은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 또는 C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌이고, 여기서
- [0422] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C₁₋₂₀₀ 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0423] 임의로, 각 경우의 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C₂₋₂₀₀ 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;
- [0424] 각 경우의 W는 독립적으로 단일 결합, -O-, -S-, 또는 -NR^E-이고;
- [0425] 각 경우의 R^E는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기이고;
- [0426] 각 경우의 W'는 독립적으로 -O- 또는 -S-이고;
- [0427] 각 경우의 R¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬이고;
- [0428] 각 경우의 y는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0429] y가 0인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 결합이고;
- [0430] y가 1인 경우에, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 은 단일 또는 이중 결합이고;
- [0431] $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R²는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, -OR^a, -N(R^a)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^a)R^a, -C(=NR^a)OR^a, -C(=NR^a)N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -NO₂, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)N(R^a)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, 또는 -OC(=O)N(R^a)₂이고;
- [0432] 각 경우의 R^a는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된, C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에

부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^2 는 부재하고;

각 경우의 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

각 경우의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이거나;

또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

또는, y 가 1이고 $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^3 및 R^4 는 서로 시스이고, 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하거나;

또는 R^4 및 R^6 은 이들의 개재 원자와 연결되어, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

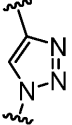
$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 단일 결합인 경우에, R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

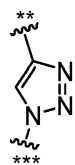
$\begin{array}{c} | \\ | \\ | \end{array}$ 이 이중 결합인 경우에, R^5 는 부재하고;

각 경우의 R^6 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

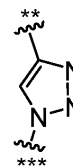
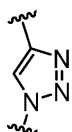
- [0442] 각 경우의 T는 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;
- [0443] 각 경우의 M은 독립적으로 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이고, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.
- [0444] 달리 제공되지 않는 한, 화학식 (III)의 접합체에 포함된 모이어티는 본원에 (예를 들어, "거대단량체" 하위섹션에) 기재된 바와 같다.
- [0445] 화합물은 전달 비히클일 수 있는 D와 접합되어 접합체를 형성할 수 있다. 접합체는, 예를 들어 제약 작용제를 전달하는 데 유용할 수 있다.
- [0446] 특정 실시양태에서, D는 브러시 중합체 모이어티 또는 브러시-아암 별형 중합체 모이어티이다. 특정 실시양태에서, D는 나노입자 또는 마이크로입자이다. 특정 실시양태에서, D는 항체이다.
- [0447] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E는 2개의 클릭-화학 핸들 (예를 들어, 2개의 직교 클릭-화학 핸들)을 반응시킴으로써 형성된 모이어티이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 클릭-화학 핸들은 $C\equiv C$ 또는 $C=C$ 를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 클릭-화학 핸들은 $C\equiv CH$, $C=CH$, $CH=CH$, $C=CH_2$, 또는 $CH=CH_2$ 를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 클릭-화학 핸들은 $-C\equiv CH$, 1개 이상의 경우의 치환 또는 비치환된 페닐과 독립적으로 임의로 융합된 치환 또는 비치환된 시클로옥티닐, 1개 이상의 경우의 치환 또는 비치환된 페닐과 독립적으로 임의로 융합된 치환 또는 비치환된 시클로프로페닐, 치환 또는 비치환된 시클

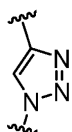
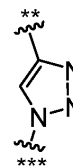
로부테닐, 치환 또는 비치환된 트랜스-시클로옥테닐, 또는 치환 또는 비치환된 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 클릭-화학 핸들은 $-C\equiv CH$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 클릭-화학 핸들은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 클릭-화학 핸들은 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E는 단일 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR^a-$, $-C(=O)O-$, $-C(=NR^a)O-$, $-S(=O)O-$, $-S(=O)_2O-$, $-C(=O)NR^a-$, $-C(=NR^a)NR^a-$, $-S(=O)NR^a-$, $-S(=O)_2NR^a-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=NR^a)-$, $-OS(=O)-$, $-OS(=O)_2-$, $-NR^aC(=O)-$, $-NR^aC(=NR^a)-$, $-NR^aS(=O)-$, $-NR^aS(=O)_2-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=NR^a)O-$, $-OS(=O)O-$, $-OS(=O)_2O-$, $-NR^aC(=O)O-$, $-NR^aC(=NR^a)O-$, $-NR^aS(=O)O-$, $-NR^aS(=O)_2O-$, $-OC(=O)NR^a-$, $-OC(=NR^a)NR^a-$, $-OS(=O)NR^a-$, $-OS(=O)_2NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=NR^a)NR^a-$, $-NR^aS(=O)NR^a-$, $-NR^aS(=O)_2NR^a-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR^a)-$, $-S(=O)-$, 또는 $-S(=O)_2-$ 이다.

- [0448] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E는 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E는



이고, 여기서 "*"로 표시된 질소 원자는 "***"로 표시된 부착 지점보다 "*"로 표시된 부착 지점에 더



근접하다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E는 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E는 이고, 여기서 "*"로 표시된 질소 원자는 "***"로 표시된 부착 지점보다 "*"로 표시된 부착 지점에 더 근접하다.

- [0449] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 중합 핸들이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는

부가 중합 헨들 또는 축합 중합 헨들이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 복분해 중합 헨들이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, 또는 $-C(=O)H$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 친핵체, 친전자체, 이탈기, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, $-OH$, $-SH$, $-NHR^a$, $-N_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=NR^a)OH$, $-S(=O)OH$, $-S(=O)_2OH$, $-C(=O)-(이탈기)$, $-C(=NR^a)-(이탈기)$, $-S(=O)-(이탈기)$, 또는 $-S(=O)_2-(이탈기)$ 이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 클릭-화학 헨들이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E^A 는 클릭-화학 헨들이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^A 는 $-N_3$ 이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E^A 는 $-N_3$ 이다.

[0450] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^B 는 클릭-화학 헨들이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E^B 는 클릭-화학 헨들이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^B 는 $-C\equiv CH$ 이다. 특정 실시양태에서, E^B 는 $-C\equiv CH$ 이다.

[0451] 특정 실시양태에서, 각 경우의 E^A 및 각 경우의 E^B 는 직교 클릭-화학 헨들이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 E^A 는 $-N_3$ 이고, 각 경우의 E^B 는 $-C\equiv CH$ 이다.

[0452] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 E^B 는 친핵체, 친전자체, 이탈기, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, $-OH$, $-SH$, $-NHR^a$, $-N_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=NR^a)OH$, $-S(=O)OH$, $-S(=O)_2OH$, $-C(=O)-(이탈기)$, $-C(=NR^a)-(이탈기)$, $-S(=O)-(이탈기)$, 또는 $-S(=O)_2-(이탈기)$ 이다.

[0453] 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^J 는 치환 또는 비치환된, C_{1-12} 알킬렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-12} 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^J 는 치환 (예를 들어, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, 및/또는 옥소 중 1개 이상으로 치환)되거나 또는 비치환된, C_{1-12} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^J 는 치환되거나 (예를 들어, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, 및/또는 옥소 중 1개 이상으로 치환됨) 또는 비치환된, C_{2-12} 헤테로알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 L^J 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각 경우의 L^J 는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우 (예를 들어, 각 경우)의 L^J 는 $-CH_2-$ 이다.

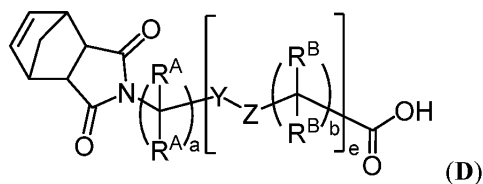
[0454] 특정 실시양태에서, c 는 1 내지 100 (예를 들어, 1 내지 10, 11 내지 30, 31 내지 100)의 정수이다. 특정 실시양태에서, c 는 100 내지 300의 정수이다. 특정 실시양태에서, c 는 300 내지 1000의 정수이다.

[0455] 특정 실시양태에서, 접합체는 그의 염을 포함한다.

[0456] 거대단량체, 화합물 및 접합체를 제조하는 방법

[0457] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 거대단량체 및 그의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0458] 특정 실시양태에서, 거대단량체 또는 그의 염을 제조하는 방법은 화학식:



[0459]

[0460] 의 화합물 또는 그의 염을 화학식: HOR^C 또는 $\text{HN}(\text{R}^D)_2$ 의 화합물 또는 그의 염과 커플링시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 커플링 단계는 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약의 존재 하에 수행된다.

[0461] M은 임의의 적합한 접합 기술을 사용하여 거대단량체에 접합될 수 있다. 예를 들어, EDC-NHS 화학 (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드 및 N-히드록시숙신이미드), 또는 티올, 아민, 또는 유사하게 관능화된 폴리에테르의 한 말단에 접합될 수 있는 말레이미드 또는 카르복실산을 수반하는 반응. 접합은 유기 용매, 예컨대 비제한적으로, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세톤 등에서 수행될 수 있다. 구체적인 반응 조건은 단지 통상적인 실험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0462] 또 다른 세트의 실시양태에서, 접합 반응은 히드록실, 티올 또는 아미노 기를 포함하는 작용제와 카르복실산 관능기를 포함하는 중합체를 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 이러한 반응은 단일-단계 반응으로서 발생할 수 있으며, 즉 접합은 중간체, 예컨대 N-히드록시숙신이미드 또는 말레이미드를 사용하거나 사용하지 않고 수행된다. 아민-함유, 티올-함유 또는 히드록실-함유 모이어티와 카르복실산-종결된 중합체 사이의 접합 반응은 한 실시양태에서 유기 용매, 예컨대 비제한적으로 디클로로메탄, 아세토니트릴, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 아세톤, 포름아미드, 디메틸포름아미드, 피리딘, 디옥산 또는 디메틸술폰시드 중에 가용화된 아민-함유, 토일-함유 또는 히드록실-함유 모이어티를 카르복실산-종결된 중합체를 함유하는 용액에 첨가함으로써 달성될 수 있다. 카르복실산-종결 중합체는 유기 용매, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 예를 들어 디클로로메탄, 아세토니트릴, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란 또는 아세톤 내에 함유될 수 있다. 아민-함유 모이어티와 카르복실산-종결 중합체 사이의 반응은 일부 경우에 자발적으로 발생할 수 있다. 비접합 거대단량체는 이러한 반응 후에 세척 제거될 수 있고, 중합체는 용매, 예컨대 예를 들어 에틸 에테르, 헥산, 메탄올 또는 에탄올 중에 침전될 수 있다.

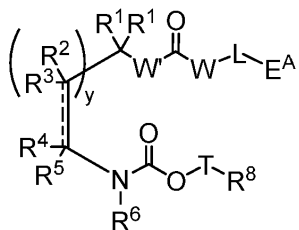
[0463] 특정 실시양태에서, 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약은 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 (EDC), 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (WSC/HCl), 디페닐포스포릴아지드 (DPPA), 카르보닐디이미다졸 (CDI), 디에틸시아노포스포네이트 (DEPC), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스피롤리디노포스포늄 (DIPCI), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt), 히드록시프탈이미드 (HOPht), 펜타플루오로페놀 (Pfp-OH), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), (0)-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), (0)-벤조트리아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 또는 3,4-디히드로 -3-히드로디-4-옥사-1,2,3-벤조트리아진 (Dhbt), 또는 그의 염; 또는 그의 조합 (예를 들어, 2종의 조합)이다. 특정 실시양태에서, 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약은 DCC이다. 특정 실시양태에서, 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약은 EDC 또는 그의 염이다.

[0464] 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약은 화학식 (D)의 화합물의 약 1 내지 20 당량의 양으로 사용된다. 특정 실시양태에서, 카르복실산을 알콜 또는 아민과 커플링시키기 위한 시약은 약 1 내지 10 당량의 양으로 사용된다. 특정 실시양태에서, 활성화제는 약 1 내지 5 당량의 양으로 사용된다.

[0465] 커플링 반응에 유용한 용매의 예는 DMSO, DMF, 및 메틸렌 클로라이드이다. 추가의 예시적인 용매는 아세토니트릴, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 및 아세톤을 포함한다.

[0466] 커플링 반응은 0 내지 50°C에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 커플링 반응은 실온에서 약 10분 내지 약 30시간 동안 수행된다. 특정 실시양태에서, 커플링 반응은 약 15분 내지 약 24시간 동안 수행된다.

[0467] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화합물 및 그의 염을 제조하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개



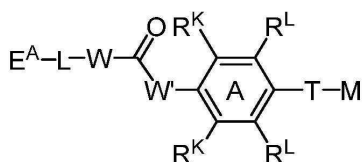
시내용은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 할라이드의 존재 하에 제약 작용제와 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 R^8 는 할로젠이다.

[0468] 특정 실시양태에서, 할라이드는 알칼리 금속 아이오다이드 (예를 들어, NaI)이다.

[0469] 특정 실시양태에서, R^8 은 Cl이다.

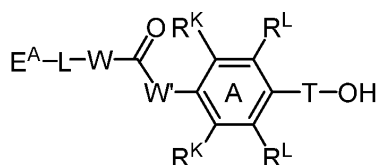
[0470] 특정 실시양태에서, 반응 단계는 20 내지 40°C의 온도 하에 수행된다. 특정 실시양태에서, 반응 단계는 40 내지 80°C의 온도 하에 수행된다. 특정 실시양태에서, 반응 단계는 50 내지 70°C의 온도 하에 수행된다. 특정 실시양태에서, 반응 단계는 약 60°C의 온도 하에 수행된다.

[0471] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (II'):



(II')

[0472] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법을 제공하며, 이는



[0473] 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 염을 20°C 이하의 온도에서 강한 친전자체 및 염기의 존재 하에 제약 작용제와 반응시키는 것을 포함하고,

[0474] 여기서 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

[0475] L은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬닐렌이고,

[0476] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알킬닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0477] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0478] W는 단일 결합, -O-, -S-, 또는 $-NR^E-$ 이고;

[0479] R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0480] W' 은 $-O-$, $-S-$, 또는 $-NR^J-$ 이고;

[0481] R^J 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

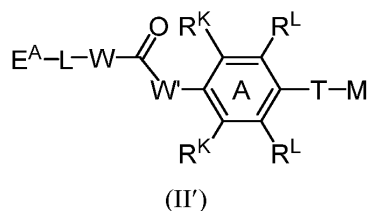
[0482] 각 경우의 R^K 및 R^L 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0483] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0484] T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

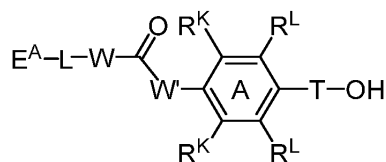
[0485] M은 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이며, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

[0486] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (II'):



[0487]

[0488] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법을 제공하며, 이는



[0489] 하기 화학식 의 화합물 또는 그의 염을 20°C 이하의 온도에서 강한 친전자체 및 염기의 존재 하에 제약 작용제와 반응시키는 것을 포함하고,

[0490] 여기서 E^A 는 제1 반응 핸들이고;

[0491] L은 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 또는 C_{2-200} 헤테로알키닐렌이고,

[0492] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{1-200} 알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 알

키닐렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 탄소는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0493] 임의로, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알케닐렌, 및 치환 또는 비치환된, C_{2-200} 헤테로알키닐렌 내의 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 치환 또는 비치환된 카르보시클릴렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌으로 대체되고;

[0494] W는 단일 결합, -O-, -S-, 또는 $-NR^E-$ 이고;

[0495] R^E 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0496] W'은 -O-, -S-, 또는 $-NR^J-$ 이고;

[0497] R^J 는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

[0498] 각 경우의 R^K 및 R^L 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NR^a)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, 또는 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 이고;

[0499] 각 경우의 R^a 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 산소 원자에 부착된 경우에 산소 보호기, 황 원자에 부착된 경우에 황 보호기, 또는 질소 원자에 부착된 경우에 질소 보호기이거나; 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 경우의 R^a 는 연결되어 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴을 형성하고;

[0500] T는 치환 또는 비치환된 메틸렌이고;

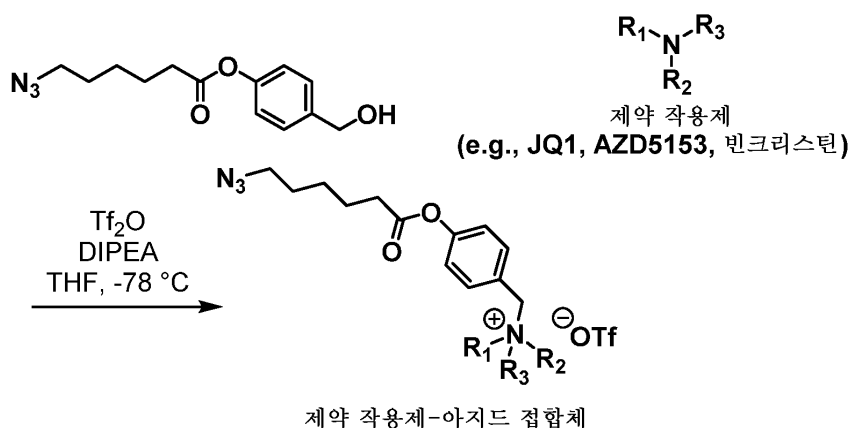
[0501] M은 제약 작용제의 암모늄 염 또는 이미늄 염이며, 여기서 부착 지점은 암모늄 염 또는 이미늄 염의 N^+ 이다.

[0502] 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 아이오도보다 강한 친전자체이다. 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 술폰산 무수물 또는 술폰일 할라이드이다. 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 술폰산 무수물 (예를 들어, p-톨루엔술폰산 무수물, 메탄술폰산 무수물, p-브로모벤젠술폰산 무수물, $O[S(=O)_2(CF_2)_3CF_3]_2$, 또는 트리플레이트 무수물이다. 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 트리플레이트이다. 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 트리플레이트 무수물이다. 특정 실시양태에서, 강한 친전자체는 술폰일 할라이드 (예를 들어, p-톨루엔술폰일 할라이드, 메탄술폰일 할라이드, p-브로모벤젠술폰일 할라이드, $X[S(=O)_2(CF_2)_3CF_3]$ (여기서, X는 할로젠임), 또는 트리플릭 할라이드)이다.

[0503] 특정 실시양태에서, 염기는 $-NH-$ 를 포함하지 않는 3급 비-방향족 아민 또는 방향족 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 3급 비-방향족 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 $-NH-$ 또는 $-NH_2$ 를 포함하지 않는 3급 비-방향족 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 $-NH-$ 를 포함하지 않는 방향족 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 $-NH-$ 또는 $-NH_2$ 를 포함하지 않는 방향족 아민이다. 특정 실시양태에서, 염기는 트리알킬아민 (예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민)이다.

[0504] 특정 실시양태에서, 온도는 0 내지 20℃이다. 특정 실시양태에서, 온도는 -30 내지 0℃이다. 특정 실시양태에서, 온도는 -60 내지 -30℃이다. 특정 실시양태에서, 온도는 -100 내지 -60℃이다. 특정 실시양태에서, 온도는 -90 내지 -70℃이다. 특정 실시양태에서, 온도는 약 -78℃이다.

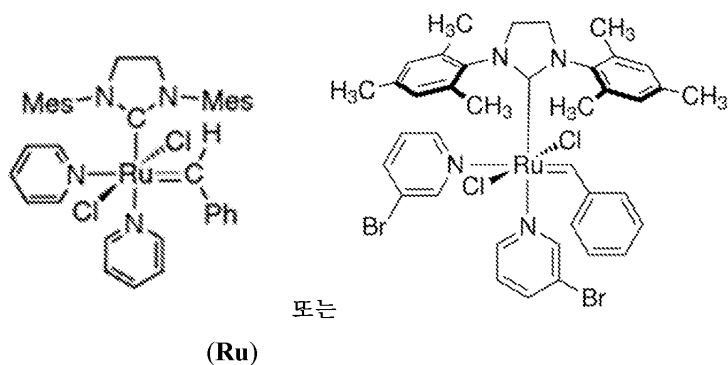
[0505] 화학식 (II')의 화합물을 제조하는 방법은 고온 (예를 들어, 약 60℃) 및/또는 아이오다이드 (예를 들어, 아이오다이드 친전자체 (예를 들어, NaI))를 수반하는 보고된 방법에 비해 유리할 수 있다. 보고된 방법은 제약 작용제를 분해시킬 수 있다. 화학식 (II')의 화합물을 제조하는 방법은, 아이오다이드보다 더 친전자성인 이탈기로서 강한 친전자체 (예를 들어, 트리플레이트)를 사용함으로써, 통상적으로 불안정한 제약 작용제를 (예를 들어, 암모늄 기반 링커 화학을 사용하여 아지드로) 관능화시키는 데 필요한 온도를 감소시킬 수 있다. 약 -78℃에서, 예를 들어, JQ1, AZD5153, 및 빈크리스틴을 유의한 분해 없이 화학식 (II')의 화합물을 제조하는 방법에 의해 접합시켰다. 예는 하기 반응식에 제시된다.



[0506]

[0507] 브러시 전구약물 (중합체) 및 브러시 전구약물을 제조하는 방법

[0508] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 브러시 전구약물 (중합체)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물은 복분해 촉매의 존재 하에 거대단량체 또는 그의 염을 중합시킴으로써 제조된다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 경우의 제1 거대단량체의 M은 적어도 1개의 경우의 제2 거대단량체의 M과 상이하다. 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 전이 금속 복분해 촉매 (예를 들어, 루테튬 복분해 촉매) 또는 그룹스 촉매이다. 특정 실시양태에서, 복분해 촉매는 하기 화학식을 갖는다:



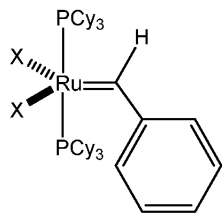
[0509]

[0510] 본원에 기재된 브러시 전구약물을 제조하는 방법은 개환 복분해 중합 (ROMP)을 포함할 수 있다 (Liu et al. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16337; L^{iu}, J.; Gao, A. X.; Johnson, J. A. J Vis Exp 2013, e50874). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 브러시 전구약물은 노르보르넨-말단 거대단량체의 중합에 이은 비스-노르보르넨 가교제를 사용한 계내 가교에 의해 제조된다. 본원에 기재된 제조 방법은 다용도이며, 예를 들어 브러시 전구약물에 포함될 수 있는 다양한 작용제와 관련하여 제한이 거의 없다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물에 포함될 수 있는 작용제는 ROMP와 상용성인 주소지정가능한 관능기를 포함한다.

[0511] 특정 실시양태에서, 복분해 촉매 (예를 들어, ROMP 촉매)는 텅스텐 (W), 몰리브데넘 (Mo) 또는 루테튬 (Ru) 촉매이다. 특정 실시양태에서, ROMP 촉매는 루테튬 촉매이다. 본원에 기재된 합성 방법에 유용한 ROMP 촉매는 하기 도시된 바와 같은, 및 문헌 [Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; 미국 특허 번호

5,811,515; Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580; Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453; 및 Chem. Eur. J. (2001) 7:5299]에 기재된 바와 같은 촉매를 포함하며; 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0512] 특정 실시양태에서, ROMP 촉매는 그룹스 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그룹스 촉매는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



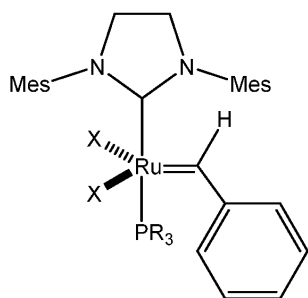
X = Cl; Br; I
Cy = 시클로헥실

[0513]

벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디클로로루테늄 (X = Cl);

[0515] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디브로모루테늄 (X = Br);

[0516] 벤질리덴비스-(트리시클로헥실포스핀)-디아यो도루테늄 (X = I);



X = Cl; Br; I
R = 시클로헥실(Cy); 페닐(Ph); 벤질(Bn)

[0517]

[0518] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 시클로헥실);

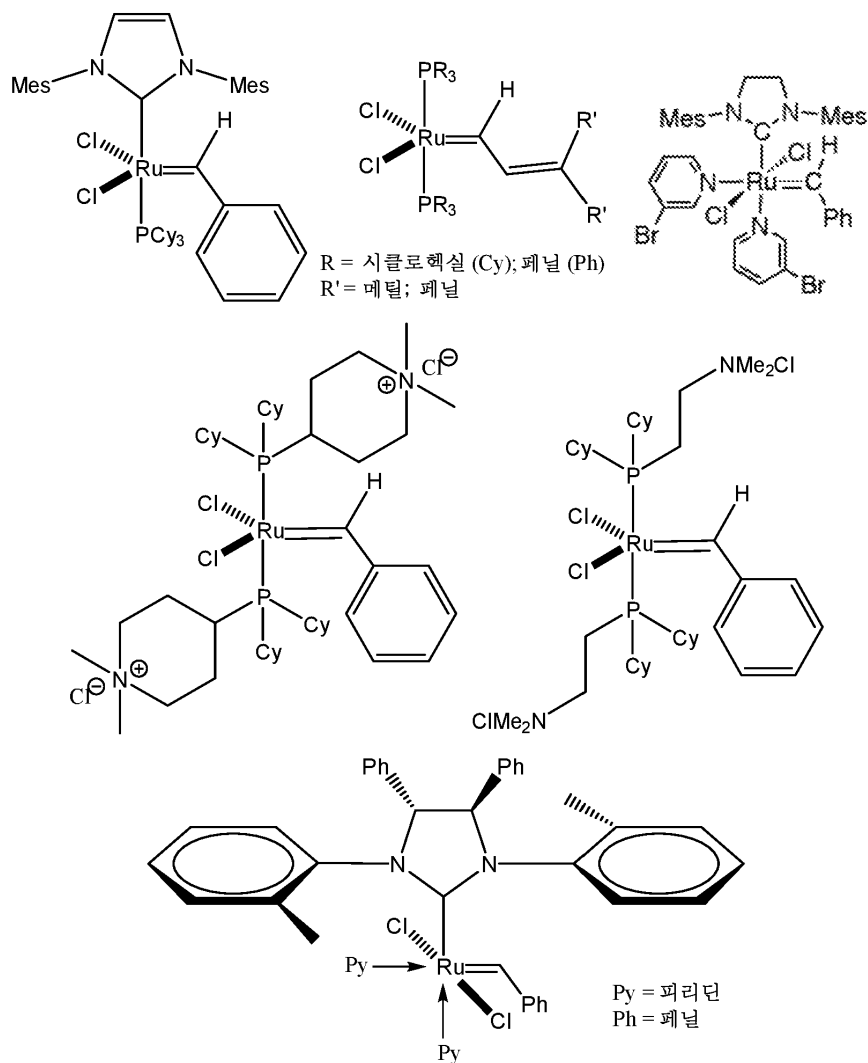
[0519] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디브로모-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = Br; R = 시클로헥실);

[0520] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디아यो도-(페닐메틸렌) (트리시클로헥실-포스핀)루테늄 (X = I; R = 시클로헥실);

[0521] 1,3-(비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리페닐포스핀)루테늄 (X = Cl; R = 페닐);

[0522]

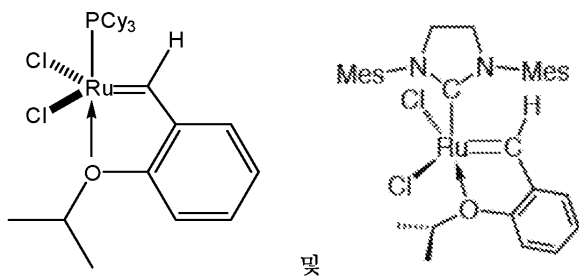
1,3-(비스(메시탈)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로-(페닐메틸렌) (트리벤질포스핀)루테늄(X = Cl; R = 벤질);



[0523]

[0524]

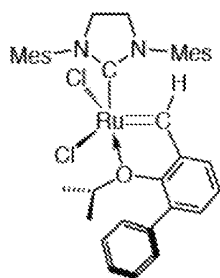
특정 실시양태에서, ROMP 촉매는 그룹스-호베이다 촉매이다. 특정 실시양태에서, 그룹스-호베이다 촉매는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



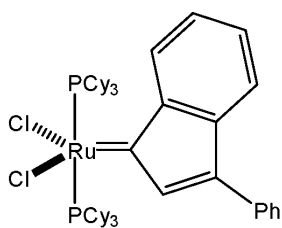
[0525]

[0526]

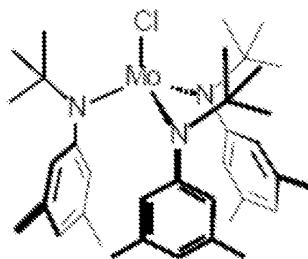
특정 실시양태에서, ROMP 촉매는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



블레차트 촉매;



네오리스트™ MI; 및

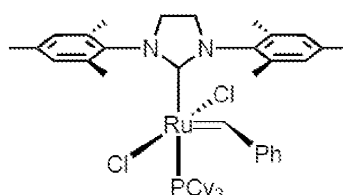
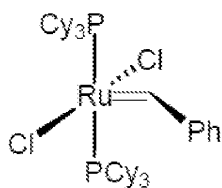
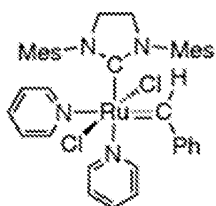


퍼스트너 촉매

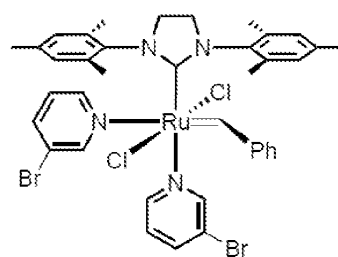
[0527]

[0528]

특정 실시양태에서, ROMP 촉매는 하기 화학식을 갖는다:



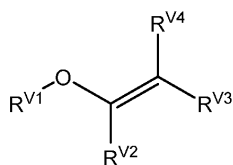
또는



[0529]

[0530]

ROMP는 1종 이상의 비양성자성 용매 중에서 수행될 수 있다. 용어 "비양성자성 용매"는 대기압에서 주위 온도 초과와 비점 범위, 바람직하게는 약 25℃ 내지 약 190℃를 갖는 비-친핵성 용매를 의미한다. 특정 실시양태에서, 비양성자성 용매는 대기압에서 약 80℃ 내지 약 160℃의 비점을 갖는다. 특정 실시양태에서, 비양성자성 용매는 대기압에서 약 80℃ 내지 약 150℃의 비점을 갖는다. 이러한 용매의 예는 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 톨루엔, DMF, 디글림, THF, 및 DMSO이다.



[0531]

ROMP는 화학식 $\text{R}^{\text{V1}}\text{O}-\text{C}(\text{R}^{\text{V2}})=\text{C}(\text{R}^{\text{V3}})-\text{R}^{\text{V4}}$ 의 비닐 에테르로 켄칭될 수 있다. 각각의 R^{V1} , R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알킬닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 는 임

의로 치환된 알킬이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 비치환된 알킬이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 비치환된 알킬이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 메틸이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 에틸이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 프로필이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 임의로 치환된 알케닐이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 비치환된 알케닐이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} 은 비닐이고, R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{V1} , R^{V2} , R^{V3} , 및 R^{V4} 중 적어도 하나는 상기 정의된 바와 같은 진단제와 접합된다. 특정 실시양태에서, ROMP는 에틸 비닐 에테르에 의해 켄칭된다. 과량의 에틸 비닐 에테르는 진공에 의해 브러시 전구약물로부터 제거될 수 있다.

[0532] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 브러시 전구약물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0533] 브러시 전구약물은 평균 분자량 (kDa), 평균 유체역학적 직경 (nm) 및 다분산도를 비롯한 다수의 특성에 의해 기재될 수 있다.

[0534] 용어 "평균 분자량"은 수 평균 분자량 (Mn), 중량 평균 분자량 (Mw), 보다 높은 평균 분자량 (Mz 또는 Mz+1), GPC/SEC-결정된 평균 분자량 (Mp), 및 점도 평균 분자량 (Mv)을 포괄할 수 있다. 특정 실시양태에서, 평균 분자량은 Mw이다. 특정 실시양태에서, Mn은 겔 투과 크로마토그래피, (마크-하우윙크(Mark-Houwink) 방정식)을 통한 점도측정법, 총괄적 방법 (예컨대 증기압 삼투압측정), 말단-기 결정, 또는 양성자 NMR에 의해 결정된다. 특정 실시양태에서, Mw는 정적 광 산란, 소각 중성자 산란, X선 산란, 및 침강 속도에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 분자량은, 예를 들어 겔 투과 크로마토그래피에 의해 측정 시, 약 10 kDa 내지 약 100 kDa, 예를 들어 약 15 kDa 내지 약 85 kDa, 약 20 kDa 내지 약 60 kDa, 또는 약 30 kDa 내지 약 50 kDa이다. 한 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 분자량은 약 20 kDa 내지 약 60 kDa이다. 한 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 분자량은 약 30 kDa 내지 약 50 kDa이다.

[0535] 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 분자량은, 예를 들어 겔 투과 크로마토그래피에 의해 결정 시, 약 100 kDa 미만 (예를 들어, 약 95 kDa, 약 90 kDa, 약 85 kDa, 약 80 kDa, 약 75 kDa, 약 70 kDa, 약 65 kDa, 약 60 kDa, 약 55 kDa, 또는 약 50 kDa 미만)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 분자량은 약 75 kDa 미만 (예를 들어, 약 70 kDa, 약 65 kDa, 약 60 kDa, 약 55 kDa, 또는 약 50 kDa 미만)이다. 특정 실시양태에서, 중합체의 중량 평균 분자량은 3,000 내지 1,000,000, 3,000 내지 100,000, 3,000 내지 10,000, 10,000 내지 1,000,000, 10,000 내지 100,000, 또는 100,000 내지 1,000,000 g/mol이다. 특정 실시양태에서, 중합체의 중량 평균 분자량은 10,000 내지 30,000, 30,000 내지 100,000, 100,000 내지 300,000, 또는 300,000 내지 1,000,000 g/mol이다. 특정 실시양태에서, 중합체의 중량 평균 분자량은 30,000 내지 300,000 g/mol이다.

[0536] 일부 경우에, 브러시 전구약물은 입자의 형태이다 (예를 들어, 나노입자, 즉, 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 특징적인 치수를 가짐). 특정 실시양태에서, 입자의 특징적인 치수는 입자와 동일한 부피를 갖는 완벽한 구체의 직경이다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 300 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 200 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 150 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 100 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 50 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 30 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 20 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 약 10 nm 미만의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 6 내지 250 nm의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 8 내지 200 nm의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 12 내지 200 nm의 특징적인 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 브러시 전구약물 입자는 50 내지 200 nm의 특징적인 치수를 갖는다. 본원에 사용된 용어 "평균 유체역학적 직경"은 브러시 전구약물 또는 입자의 평균 크기를 지칭한다. 평균 유체역학적 직경은 브러시 전구약물 또는 입자의 용매화 층을 포괄할 수 있거나 또는 포괄하지 않을 수 있고, 동적 광 산란, 전자 현미경검사 (예를 들어, 주사 전자 현미경검사, 투과 전자 현미경검사), 원자력 현미경검사 및 X선 회절을 포함한 다수의 방법을 통해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 유체역학적 직경은, 예를 들어 동적 광 산란에 의해 결정 시, 50 nm 미만 (예를 들어, 약 45 nm, 약 40 nm, 약 35 nm, 약 25 nm, 약 20

nm, 약 15 nm, 약 10 nm, 약 7.5 nm, 또는 그 미만 미만)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 유체역학적 직경은 약 1 nm 내지 약 20 nm (예를 들어, 약 2.5 nm 내지 약 17.5 nm, 또는 약 5 nm 내지 약 15 nm)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물의 평균 유체역학적 직경은 약 5 nm 내지 약 15 nm이다.

[0537] 일부 실시양태에서, 입자의 평균 유체역학적 직경은, 예를 들어 동적 광 산란에 의해 결정 시, 100 nm 미만 (예를 들어, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 75 nm, 약 70 nm, 약 65 nm, 약 60 nm, 약 55 nm, 약 50 nm, 약 45 nm, 약 40 nm, 약 35 nm, 약 25 nm, 또는 그 미만 미만)이다. 일부 실시양태에서, 입자의 평균 유체역학적 직경은 약 5 nm 내지 약 100 nm (예를 들어, 약 7.5 nm 내지 약 75 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 12.5 nm 내지 약 40 nm, 또는 약 15 nm 내지 약 30 nm)이다. 일부 실시양태에서, 입자의 평균 유체역학적 직경은 약 10 nm 내지 약 50 nm이다. 일부 실시양태에서, 입자의 평균 유체역학적 직경은 약 15 nm 내지 약 30 nm이다.

[0538] 본원에 사용된 용어 "평균 다분산도"는, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 예컨대 겔 투과 크로마토그래피 또는 크기 배제 크로마토그래피에 의해, 또는 동적 광 산란을 통해 결정된 바와 같은, 혼합물 중 분자 크기의 분포의 척도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자의 평균 다분산도는 약 0.5 미만 (예를 들어, 약 0.4, 약 0.35, 약 0.3, 약 0.25, 약 0.2, 약 0.15 미만, 또는 그 미만)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자의 평균 다분산도는 약 0.3 미만이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자의 평균 다분산도는 약 0.2 미만이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 단분산성이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 약 50% 단분산성 (예를 들어, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 약 99.9% 단분산성)이다.

[0539] 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 물에 실질적으로 가용성 (예를 들어, 친수성)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 물에 실질적으로 불용성 (예를 들어, 소수성)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 실질적으로 수불용성이고, 약 10,000 부 초과와 물이 1 부 중합체를 용해시키는 데 요구된다. 한 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 양친매성이다. 한 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자는 소수성인 분절 및 친수성인 분절을 포함한다.

[0540] 제약 조성물 및 키트

[0541] 본 개시내용은 본원에 기재된 중합체, 및 임의로 부형제 (예를 들어, 제약상 허용되는 부형제)를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)을 제공한다. 본 개시내용은 또한, 본원에 기재된 접합체, 및 임의로 부형제 (예를 들어, 제약상 허용되는 부형제)를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 본원에 기재된 중합체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 본원에 기재된 접합체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0542] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 작용제를 (예를 들어, 대상체 또는 세포에) 전달하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체에서 질환을 예방하는 데 유용하다.

[0543] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체는 제약 조성물 중에서 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 증식성 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 증식성 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 혈액 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 혈액 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 혈액 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 혈액 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 신경계 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경계 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 신경계 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경계 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 통증성 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 통증성 상태를 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 통증성 상태의 예방을 필요로 하는 대상체에서 통증성 상태를 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 정신 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 장애를 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 정신 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 정신 장애를 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대사 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대사 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증

성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환의 발생 위험을 감소시키는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서 단백질 키나제의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 데 효과적인 양이다.

[0544] 특정 실시양태에서, 세포는 시험관내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다.

[0545] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 정제용 방법은 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 (이는 치료제 ("활성 성분")를 포함할 수 있음)를 담체 또는 부형제, 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합되도록 한 다음, 필요하고/거나 바람직한 경우에 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 것을 포함한다.

[0546] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단위 단위 용량으로서 별크로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. "단위 용량"은 활성 성분의 미리 결정된 양을 포함하는 제약 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.

[0547] 본원에 기재된 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0548] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 피복제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0549] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 소듐 포스페이트 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수전분, 분말화 당, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0550] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온-교환수지, 탄산칼슘, 실리케이트, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 스타치 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 갈슘 카르복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (비검(Veegum)), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0551] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 (알루미늄 실리케이트) 및 비검 (마그네슘 알루미늄 실리케이트)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (트윈(Tween)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 (트윈® 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (트윈® 80), 소르비탄 모노팔미테이트 (스팬(Span)® 40), 소르비탄 모노스테아레이트 (스팬® 60), 소르비탄 트리스테아레이트 (스팬® 65), 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트 (스팬® 80)), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 (미르즈(Myrij)® 45), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨(Solutol)®), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (브리즈(Brij)® 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 올레산나트륨, 올레산칼슘, 에틸 올레이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉(Pluronic)® F68, 폴록사머 P-188, 세트리미늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.

- [0552] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 알긴산 나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (비검®), 및 라치 아라보갈락탄), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알콜, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0553] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 항진균 보존제, 향원충 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트화제이다.
- [0554] 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및 아황산나트륨을 포함한다.
- [0555] 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 칼슘 에데트산이나트륨, 에데트산이칼륨 등), 시트르산 및 그의 염 및 수화물 (예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 그의 염 및 수화물, 말산 및 그의 염 및 수화물, 인산 및 그의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 그의 염 및 수화물을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함한다.
- [0556] 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 소르브산을 포함한다.
- [0557] 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.
- [0558] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함한다.
- [0559] 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록시메 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔드 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리던트(Glydant)® 플러스, 페노립(Phenonip)®, 메틸파라벤, 저물(Germall)® 115, 게르마벤(Germaben)® II, 네올론(Neolone)®, 카톤(Kathon)®, 및 에옥실(Euxyl)®을 포함한다.
- [0560] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 칼슘 글루비오네이트, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원 무함유 물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0561] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0562] 예시적인 천연 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 게라니올, 고드, 포도씨, 헤이즐넛, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 땅고씨, 메도우폼씨, 밍크, 넷맥, 올리브, 오렌지, 오렌지 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨,

평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0563] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드포푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼프제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 접합체는 가용화제, 예컨대 크레모포르®, 알콜, 오일, 개질된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 그의 혼합물과 혼합된다.

[0564] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, USP. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0565] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-체류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼합시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0566] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0567] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 성분을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본원에 기재된 접합체를 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0568] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, (c) 함습제, 예컨대 글리세롤, (d) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0569] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 약리학 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있으며, 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라

라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0570] 활성 성분은 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의 정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 1종의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 다른 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있으며, 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0571] 본원에 기재된 중합체 또는 접합체의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및/또는 요구될 수 있는 경우에 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다. 추가적으로, 본 개시내용은 활성 성분의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가의 이점을 종종 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는, 예를 들어 활성 성분을 적절한 매질 중에 용해 및/또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 속도는 속도 제어 막을 제공하고/거나 활성 성분을 중합체 매트릭스 및/또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0572] 본원에 기재된 피내 제약 조성물을 전달하는 데 사용하기에 적합한 장치는 짧은 바늘 장치를 포함한다. 피내 조성물은 피부 내로의 바늘의 유효 침투 깊이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 통상적인 시린지는 피내 투여의 전형적 망투 방법에 사용될 수 있다. 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 액체 제트 주사기를 통해 및/또는 바늘을 통해 액체 제제를 진피에 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 압축 기체를 사용하여 피부의 외부 층을 통해 진피까지 분말 형태의 중합체 또는 접합체를 가속시키는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다.

[0573] 국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반액체 제제 예컨대 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전 예컨대 크림, 연고, 및/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함한다. 활성 성분의 농도는 높게는 용매 중 활성 성분의 용해도 한계만큼일 수 있지만, 국소로 투여가능한 제제는, 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 국소 투여를 위한 제제는 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0574] 본원에 기재된 제약 조성물은 협강을 통한 폐 투여에 적합한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 활성 성분을 포함하며 약 0.5 내지 약 7 나노미터, 또는 약 1 내지 약 6 나노미터 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 편리하게는, 추진제의 스트림을 유도하여 분말을 분산시킬 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 사용하고/거나 자기-추진 용매/분말 분배 용기, 예컨대 저비점 추진제 중에 용해 및/또는 현탁된 활성 성분을 밀봉된 용기 내에 포함하는 장치를 사용하는 투여를 위한 건조 분말의 형태이다. 이러한 분말은, 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5 나노미터 초과와 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 95%가 7 나노미터 미만의 직경을 갖는 입자를 포함한다. 대안적으로, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%는 1 나노미터 초과와 직경을 갖고 수 기준으로 입자의 적어도 90%는 6 나노미터 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 희석제, 예컨대 당을 포함할 수 있으며, 편리하게는 단위 투여 형태로 제공된다.

[0575] 저비점 추진제는 일반적으로 대기압에서 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1 내지 20% (w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가의 성분, 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제 (이는 활성 성분을 포함하는 입자와 동일한 정도의 입자 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0576] 폐 전달을 위해 제제화된 본원에 기재된 제약 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 이러한 제제는 활성 성분을 포함하는, 임의로 멸균된 수성 및/또는 묽은 알콜성 용액 및/또는 현탁액으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 편리하게는 임의의 연무화 및/또는 분무화 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 제제는 향미제, 예컨대 사카린 소듐, 휘발성 오일, 완충제, 표면 활성제, 및/또는 보존제, 예컨대 메틸히드록시벤조에이트를 포함한 1종 이상의 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로에

의해 제공되는 액적은 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

- [0577] 폐 전달에 유용한 것으로 본원에 기재된 제제는 본원에 기재된 제약 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 또 다른 제제는, 활성 성분을 포함하며 약 0.2 내지 500 마이크로미터의 평균 입자를 갖는 조대 분말이다. 이러한 제제는 비공에 근접하게 놓인 분말 용기로부터 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여된다.
- [0578] 비강 투여를 위한 제제는, 예를 들어 적게는 0.1% (w/w) 내지 많게는 100% (w/w) 정도의 활성 성분을 포함할 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 협측 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 통상적인 방법을 사용하여 제조된 정제 및/또는 로젠지 형태일 수 있고, 예를 들어 0.1 내지 20% (w/w)의 활성 성분을 함유할 수 있으며, 나머지는 경구로 용해가능하고/거나 분해가능한 조성물 및 임의로 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 포함한다. 대안적으로, 협측 투여를 위한 제제는 활성 성분을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 분말화, 에어로졸화 및/또는 에어로졸화 제제는 분산되는 경우에, 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 및/또는 액적 크기를 가질 수 있고, 본원에 기재된 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0579] 본원에 기재된 제약 조성물은 안과적 투여를 위한 제제로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 또는 부형제 중 활성 성분의 0.1-1.0% (w/w) 용액 및/또는 현탁액을 포함하는 점안제 형태일 수 있다. 이러한 점안제는 완충제, 염, 및/또는 본원에 기재된 다른 추가의 성분 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 다른 안과적으로 투여가능한 제제는 활성 성분을 미세결정질 형태 및/또는 리포솜 제제로 포함하는 것들을 포함한다. 점이제 및/또는 점안제는 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0580] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 제약 조성물을 인간에 대한 투여에 적합하게 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.
- [0581] 본원에 제공된 중합체는 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 본원에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정될 것이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적 치료상 유효한 용량 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 구체적 활성 성분의 활성; 사용되는 구체적 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 구체적 활성 성분의 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 구체적 활성 성분과 조합되어 또는 그와 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0582] 본원에 제공된 중합체, 접합체, 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점적제에 의해서와 같이), 점막, 비강, 협측, 설하를 포함한 임의의 경로에 의해; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입에 의해; 및/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여 (예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 이환 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지 여부)를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체, 접합체, 또는 제약 조성물은 대상체의 눈에 대한 국소 투여에 적합하다.
- [0583] 유효량을 달성하기 위해 요구되는 중합체 또는 접합체의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 종, 연령 및 전반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정한 중합체 또는 접합체의 정제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 상이하거나 실질적으로 동일한 양의 본원에 기재된 중합체 또는 접합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량, 또는 4주마다 1

회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일에 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일에 2회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일에 3회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 최초 용량과 최종 용량 사이의 지속기간은 대상체, 조직, 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량, 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 0.1 μg 내지 1 μg , 0.001 mg 내지 0.01 mg, 0.01 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 1 mg 내지 3 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 3 mg 내지 10 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 10 mg 내지 30 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 30 mg 내지 100 mg을 포함한다.

[0584] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 성인에 대한 제공된 제약 조성물의 투여 지침을 제공한다. 예를 들어, 아동 또는 청소년에게 투여될 양은 의료 진료의 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 양보다 더 적거나 그와 동일할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 체중이 70 kg인 성인 인간에 대한 용량이다.

[0585] 본원에 기재된 바와 같은 중합체, 접합체 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합되어 투여될 수 있다. 중합체, 접합체 또는 조성물은 그의 활성 (예를 들어, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하고/거나, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하고/거나, 질환의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 질환의 발생 위험을 감소시키고/거나, 대상체 또는 세포에서 단백질 키나제의 활성을 억제시키는 활성 (예를 들어, 효력 및 효능))을 개선시키고/거나, 생체이용률을 개선시키고/거나, 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 배출을 억제하고/거나, 대상체 또는 세포에서 분포를 변형시키는 추가의 제약 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 사용된 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나, 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 및 추가의 제약 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은, 중합체/접합체 및 추가의 제약 작용제 중 하나를 포함하나 둘 다를 포함하는 것은 아닌 제약 조성물에서 부재하는 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0586] 중합체, 접합체 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 작용제 전에, 또는 후속적으로 공동으로 투여될 수 있으며, 이는 중합체, 접합체 또는 조성물과 상이하고, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있다. 제약 작용제는 치료 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 또한 예방 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같은 미국 식품 의약품에 의해 인간 또는 수의학적 사용에 대해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민, 및 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애, 또는 대사 장애)를 치료 및/또는 예방하는 데 유용한 제약 작용제이다. 각각의 추가의 제약 작용제는 그 제약 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 제약 작용제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 중합체, 접합체 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 중합체 또는 접합체와 추가의 제약 작용제(들)와의 상용성 및/또는 달성하려는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 제약 작용제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 조합되어 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0587] 추가의 제약 작용제는 항증식제, 항암제, 세포독성제, 항혈관신생제, 항염증제, 면역억제제, 항박테리아제, 항

바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤-강하제, 항당뇨병제, 항알레르기제, 피임제 및 통증-완화제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항증식제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항암제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항바이러스제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 단백질 키나제의 결합제 또는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 후성적 또는 전사 조정제 (예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDAC 억제제), 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제), 항유사분열 약물 (예를 들어, 탁산 및 빈카 알칼로이드), 호르몬 수용체 조정제 (예를 들어, 에스트로겐 수용체 조정제 및 안드로겐 수용체 조정제), 세포 신호전달 경로 억제제 (예를 들어, 티로신 단백질 키나제 억제제), 단백질 안정성 조정제 (예를 들어, 프로테아솜 억제제), Hsp90 억제제, 글루코코르티코이드, 모든-트랜스 레티노산, 및 분화를 촉진하는 다른 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 또는 제약 조성물은 수술, 방사선 요법, 이식 (예를 들어, 줄기 세포 이식, 골수 이식), 면역요법 및 화학요법을 포함한 항암 요법과 조합되어 투여될 수 있다.

[0588] 키트 (예를 들어, 제약 팩)가 또한 본 개시내용에 포괄된다. 특정 실시양태에서, 키트는 거대단량체 또는 그의 염, 브러시 전구약물 또는 제약 조성물; 및 거대단량체 또는 그의 염, 중합체, 접합체 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 포함한다.

[0589] 특정 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 그의 염; 및 화합물 또는 염의 사용 지침서를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 화합물; 및 화합물의 사용 지침서를 포함한다.

[0590] 특정 실시양태에서, 키트는 접합체 또는 그의 염 또는 제약 조성물; 및 접합체 또는 그의 염 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 포함한다.

[0591] 제공된 키트는 본원에 기재된 제약 조성물, 접합체 또는 중합체 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본원에 기재된 제약 조성물, 접합체 또는 중합체의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 본원에 기재된 제약 조성물, 접합체 또는 중합체는 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0592] 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체의 백분율은 약 1 내지 약 100% (예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%)이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 접합체의 백분율은 약 50% 미만, 예를 들어 약 40% 미만, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 또는 약 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체의 백분율은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 또는 약 5% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체의 백분율은 약 5% 내지 90%이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체의 백분율은 약 5% 내지 약 75%이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체는 약 5% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 작용제를 포함하는 (예를 들어, 입자에서의) 접합체의 백분율은 약 10% 내지 약 25%이다.

[0593] 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자에 존재하는 작용제의 총량은 브러시 전구약물 또는 입자의 총 크기 또는 중량의 약 5% 초과 (예를 들어, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30% 또는 그 초과)이다. 일부 실시양태에서, 브러시 전구약물 또는 입자에 존재하는 작용제의 총량은 브러시 전구약물 또는 입자의 총 크기 또는 중량의 약 10% 초과 (예를 들어, 약 12%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30% 이상)이다.

[0594] 이론에 얽매이지는 않지만, 본원에 개시된 접합체 또는 입자는 표적 세포 (예를 들어, 암 또는 섬유화 세포; 저산소 환경과 연관된 세포)에 대한 작용제의 국재화 및/또는 방출 (예를 들어, 우선적인 방출)을 증가시키는 것, 또는 작용제의 반감기를 증가시키는 것 중 하나 이상에 의해 작용제의 효율을 개선시켜, 표적 부위 (예를 들어, 종양 또는 간 (예를 들어, 경변성 세포))에서 유의하게 더 높은 양의 방출된 작용제를 생성할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 접합체 또는 입자는 유리 작용제보다 치료적으로 더 효과적일 수 있고/거나 (예를 들어, 표적 조직에서의 증진된 약물 섭취로 인한), 예를 들어 표적 조직에서 생성된 약물 농도를 실질적으로 손상시키지 않으면서 작용제의 보다 낮은 치료 용량을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 접합체 또는 입자는 유리 형태의 (예를 들어, 본원에 기재된 중합체, 접합체, 브러시 전구약물 또는 입자에 커플링되지 않은) 작용제의 전신 투여와 연관된 유해 효과를 감소시킬 수 있다.

- [0595] 이론에 얽매이지는 않지만, 본원에 기재된 조성물 (예를 들어, 작용제-함유 입자)의 국제화된 전달로 인해, 유리 형태의 작용제와 비교하여 입자 중 작용제의 보다 낮은 용량 또는 양이 (예를 들어, 국부 지속적 전달을 통해) 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 작용제-함유 입자는 목적하는 효과 (예를 들어, 목적하는 치료 효과)를 갖기 위한 유리 형태의 상기 작용제의 용량 또는 양 미만인 작용제의 용량 또는 양으로 투여된다.
- [0596] 일부 실시양태에서, 작용제는 목적하는 효과 (예를 들어, 목적하는 치료 효과)를 갖기 위한 유리 형태의 상기 작용제의 용량 또는 양, 예를 들어, 유리 작용제의 의도된 사용을 위한 표준 관리 용량 미만인 용량으로 입자 내로 혼입된다. 한 실시양태에서, 작용제는 목적하는 요법을 위한 작용제의 표준 관리 용량 미만인 작용제의 용량 또는 양 (예를 들어, 작용제의 표준 관리 용량의 약 0.01, 약 0.02, 약 0.03, 약 0.04, 약 0.05, 약 0.06, 약 0.07, 약 0.08, 약 0.09, 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 또는 약 0.95배 미만인 용량)으로 입자 내로 혼입된다.
- [0597] 일부 실시양태에서, 작용제는 목적하는 효과 (예를 들어, 목적하는 치료 효과)를 갖기 위한 유리 형태의 상기 작용제의 용량 또는 양, 예를 들어, 유리 작용제의 의도된 사용을 위한 표준 관리 용량과 등가인 용량으로 입자 내로 혼입된다. 이들 실시양태에서, 입자는 유리 작용제보다 더 큰 치료 효과 및/또는 더 적은 유해 효과를 생성한다. 특정 실시양태에서, 입자는 유리 작용제와 비교하여 그를 필요로 하는 조직 또는 세포에 전달되는 작용제의 양을 증가시키고 비-표적 조직 또는 세포에 노출되는 작용제의 양을 감소시킨다.
- [0598] 일부 실시양태에서, 작용제는 목적하는 효과 (예를 들어, 목적하는 치료 효과)를 갖기 위한 유리 형태의 상기 작용제의 용량 또는 양, 예를 들어, 유리 작용제의 의도된 사용을 위한 표준 관리 용량보다 더 높은 용량으로 입자 내에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 전신 투여에 의한 유해 효과 (예를 들어, 혈압의 감소)를 생성할 유리형태의 상기 작용제의 용량 또는 양보다 더 높은 용량으로 입자 내로 혼입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자가 pH 미세환경에 기초하여 표적 부위에서 작용제를 방출시키므로, 상이한 pH를 갖는 다른 비-표적 부위 (예를 들어, 혈관)는 작용제에 노출된 가능성이 더 적을 것이다.
- [0599] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 중합체 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 중합체 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 추가로 포함한다.
- [0600] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 화합물의 사용 지침서를 추가로 포함한다.
- [0601] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 접합체 또는 그의 염 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 접합체 또는 제약 조성물의 사용 지침서를 추가로 포함한다.
- [0602] 특정 실시양태에서, 키트는 작용제를 (예를 들어, 대상체 또는 세포에) 전달하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 예방하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환의 발생 위험을 감소시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 키트는 대상체 또는 세포에서 단백질 키나제의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하는 데 유용하다.
- [0603] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트의 사용 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 작용제를 전달하기 위해 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 치료하기 위해 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환을 예방하기 위해 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 질환 (예를 들어, 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애)의 발생 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환의 발생 위험을 감소시키기 위해 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 대상체 또는 세포에서 단백질 키나제의 활성 (예를 들어, 이상 활성, 예컨대 증가된 활성)을 억제하기 위해 제공된다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

- [0604] 사용 방법 및 용도
- [0605] 본 개시내용은 또한 작용제를 전달하기 위해 본원에 기재된 중합체 또는 그의 제약 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 질환의 치료, 또는 예방을 위해 본원에 기재된 중합체 또는 그의 제약 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0606] 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환은 암 (예를 들어, 폐암, 대장암, 췌장암, 담도암 또는 자궁내막암), 양성 신생물, 혈관신생, 염증성 질환, 자가염증성 질환 또는 자가면역 질환이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 질환의 치료 또는 예방에 유용한데, 부분적으로 그 이유는 중합체에 포함된 적어도 1종의 경우의 제약 작용제가 질환의 치료 또는 예방에 유용하기 때문이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 질환의 치료 또는 예방을 위한 적어도 1개의 경우의 제약 작용제에 비해 유리한데, 부분적으로 그 이유는 중합체가 대상체에게의 (예를 들어, 대상체의 표적 기관, 조직 또는 세포로의) 적어도 1개의 경우의 제약 작용제의 전달을 개선 (예를 들어, 증가)시키기 때문이다.
- [0607] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중합체 또는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 제약 작용제를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법을 제공한다.
- [0608] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 중합체 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.
- [0609] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0610] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인, 상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0611] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 진단 유효량의 중합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인, 대상체에서 질환을 진단하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 질환을 진단하는 데 유용한데, 부분적으로 그 이유는 중합체에 포함된 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 질환을 진단하는 데 유용하기 때문이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 질환의 진단을 위한 적어도 1개의 경우의 제약 작용제에 비해 유리한데, 부분적으로 그 이유는 중합체가 대상체에게의 (예를 들어, 대상체의 표적 기관, 조직 또는 세포로의) 적어도 1개의 경우의 제약 작용제의 전달을 개선 (예를 들어, 증가)시키기 때문이다.
- [0612] 본 개시내용은 또한 작용제를 전달하기 위해 본원에 기재된 접합체 또는 그의 제약 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 질환의 치료 또는 예방을 위해 본원에 기재된 접합체 또는 그의 제약 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0613] 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환, 혈액 질환, 신경계 질환, 통증성 상태, 정신 장애 또는 대사 장애이다. 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 증식성 질환이고, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 항증식제이다. 특정 실시양태에서, 질환은 암 (예를 들어, 폐암, 대장암, 췌장암, 담도암 또는 자궁내막암), 양성 신생물, 혈관신생, 염증성 질환, 자가염증성 질환 또는 자가면역 질환이다. 특정 실시양태에서, 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, 질환은 암이고, 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 항암제이다.
- [0614] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제약 작용제의 전달을 필요로 하는 대상체에게 접합체 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.
- [0615] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 세포를 접합체 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 제약 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.
- [0616] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 접합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 치료제인, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0617] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 예방 유효량의 접합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 예방제인, 상기 대상체에서 질환을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0618] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 진단 유효량의 접합체 또는 제약 조성물을 투여하거나 또는 대상체에게 이식하는 것을 포함하며; 여기서 적어도 1개의 경우의 제약 작용제는 진단제인, 대상체에서 질환을 진단하는 방법을 제공한다.
- [0619] 특정 실시양태에서, 접합체는 질환을 치료, 예방 또는 진단하는 데 유용한데, 부분적으로 그 이유는 접합체에 포함된 적어도 1개의 경우의 제약 작용제가 질환을 치료, 예방 또는 진단하는 데 유용하기 때문이다. 특정 실시양태에서, 접합체는 질환을 치료, 예방 또는 진단하기 위한 적어도 1개의 경우의 제약 작용제에 비해 유리한데, 부분적으로 그 이유는 접합체가 대상체에게의 (예를 들어, 대상체의 표적 기관, 조직 또는 세포로의) 적어도 1개의 경우의 제약 작용제의 전달을 개선 (예를 들어, 증가)시키기 때문이다.
- [0620] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물은 암을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물은 암의 발병을 지연시키거나, 그의 진행을 늦추거나, 또는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물은 암을 치료하기 위해 다른 화합물, 약물 또는 치료제와 조합되어 투여된다.
- [0621] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물은 청신경종, 선암종, 부신암, 향문암, 혈관육종 (예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종), 충수암, 양성 단일클론성 감마글로불린 혈증, 담도암 (예를 들어, 담관암종), 방광암, 유방암 (예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유선암, 유방의 수질성 암종), 뇌암 (예를 들어, 수막종; 신경교종, 예를 들어, 성상세포종, 편지교종; 수모세포종), 기관지암, 유암종, 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부 선암종), 용모막암종, 척삭종, 두개인두종, 결장직장암 (예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종), 상피 암종, 상의세포종, 내피육종 (예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 유육종), 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암, 자궁 육종), 식도암 (예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종), 유잉 육종, 안암 (예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종), 가족성 과다호산구증가증, 담낭암, 위암 (예를 들어, 위 선암종), 위장관 기질 종양 (GIST), 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포암종, 구강암 (예를 들어, 구강 편평 세포 암종 (OSCC), 인후암 (예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)), 조혈암 (예를 들어, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) (예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (CLL/SL), 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 점막-연관 림프성 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, "발덴스트롬 마크로글로블린혈증"), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들어, 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들어, 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러 T-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종), 중쇄 질환 (예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환), 혈관모세포종, 염증성 근섬유모세포성 종양, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암 (예를 들어, 신모세포종 일명 윌름스 종양, 신세포 암종), 간암 (예를 들어, 간세포성암 (HCC), 악성 간세포암), 폐암 (예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암 (SCLC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종), 평활근육종 (LMS), 비만세포종 (예를 들어, 전신 비만세포종), 골수형성이상 증후군 (MDS), 중피종, 골수증식성 장애 (MPD) (예를 들어, 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 원인불명 골수 화생 (AMM) 일명 골수섬유증 (MF), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중성 백혈병 (CNL), 과다호산구성 증후군 (HES)), 신경모세포종, 신경섬유종 (예를 들어, 신경섬유종증 (NF) 1형 또는 2형, 슈반세포종증), 신경내분비암 (예를 들어, 위장췌장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 유암종), 골육종, 난소암 (예를 들어, 난선암종, 난소 배아암종, 난소 선암종), 유두상 선암종, 췌장암 (예를 들어, 췌장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물 (IPMN), 도 세포 종양), 음경암 (예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병), 송과체종, 원시 신경외배엽 종양 (PNT), 전립선암

(예를 들어, 전립선 선암종), 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들어, 편평 세포 암종 (SCC), 각화 극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)), 소장암 (예를 들어, 충수암), 연부 조직 육종 (예를 들어, 악성 섬유성 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선 암종, 한선 암종, 활막종, 고환암 (예를 들어, 정상피종, 고환 배아성 암종), 갑상선암 (예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두갑상선 암종 (PTC), 수질성 갑상선암), 요도암, 질암 및 외음부암 (예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암을 치료하는 데 유용하다.

[0622] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체 또는 그의 제약 조성물은 폐암, 두경부암, 식도암, 위암, 유방암, 췌장암, 간암, 신장암, 전립선암, 교모세포종, 전이성 흑색종, 복막 또는 흉막 중피종을 치료하는 데 유용하다.

[0623] 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 양성 신생물이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 양성 신생물이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 혈관신생과 연관된다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 혈관신생이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 특정 실시양태에서, 증식성 질환은 염증성 질환이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 염증성 질환이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환은 류마티스성 관절염이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 자가염증성 질환이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 자가염증성 질환이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 자가면역 질환이다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 모든 유형의 자가면역 질환이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

[0624] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물을 이식하는 것을 포함한다.

[0625] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체 또는 접합체, 또는 그의 제약 조성물은 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 항암제이다. 항암제는 생물학적 치료 항암제뿐만 아니라 화학요법제를 포괄한다. 예시적인 생물요법 항암제는 인터페론, 시토킨 (예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 모노클로날 항체, 면역조절제 및/또는 면역억제제 (예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자 (예를 들어, GM-CSF) 및 항체 (예를 들어, 헤르셉틴 (트라스투주맵), T-DM1, 아바스틴(AVASTIN) (베바시주맵), 에르비투스(ERBITUX) (세툽시맵), 벡티빅스 (파니투맵), 리톡산 (리톡시맵), 백사르 (토시투모맵))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 화학요법제는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 및 메게스트롤), LHRH 효능제 (예를 들어, 고스크르클린 및 류프롤리드), 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드 및 비칼루타미드), 광역학 요법 (예를 들어, 베르토포르핀 (BPD-MA), 프탈로시아닌, 광증감제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린 A (2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 에스트라무스틴, 및 멜팔란), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BCNU) 및 로무스틴 (CCNU)), 알킬술포네이트 (예를 들어, 부술판 및 트레오술판), 트리아젠 (예를 들어, 다카르바진, 테모졸로미드), 백금 함유 화합물 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐린), 탁소이드 (예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물 예컨대 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀 (아브락산), 도코사헥사엔산 결합-파클리탁셀 (DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀 (PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루텍스, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화 전구약물 (TAP) ANG1005 (파클리탁셀의 3개의 분자에 결합된 안지오펙-2), 파클리탁셀-EC-1 (erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코스-접합 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀, 탁술), 에피도도필린 (예를 들어, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 토포테칸, 9-아미도캄프토테신, 캄프토티리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항대사물, DHFR 억제제 (예를 들어, 메토포렉세이트, 디클로로메토포렉세이트, 트리메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 데히드로게나제 억제제 (예를 들어, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린, 및 EICAR), 리보뉴클로티드 리덕타제 억제제 (예를 들어, 히드록시우레아 및 테페록사민), 우라실 유사체 (예를 들어, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-우라실, 카페시타빈), 시토신 유사체 (예를 들어, 시타라빈 (ara C), 시토신 아라비노시드, 및 플루다라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어, 메르캅토포린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체 (예를 들어, EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프레닐화 억제제 (예를 들어, 로바스타틴), 도파민성 신경독소 (예를 들어, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 억제제 (예를 들어,

어, 스타우로스포린), 악티노마이신 (예를 들어, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신 (예를 들어, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, peg화리포솜 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미복산트론), MDR 억제제 (예를 들어, 베라파밀), Ca^{2+} atpase 억제제 (예를 들어, 탐시가르긴), 이마티닙, 탈리도미드, 레날리도미드, 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙 (AG013736), 보수티닙 (SKI-606), 세디라닙 (레센틴™, AZD2171), 다사티닙 (스프리셀®, BMS-354825), 예를로티닙 (타르세바®), 게피티닙 (이레사®), 이마티닙 (글리벡®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙 (타이커브®, 타이버브®), 레스타우르티닙 (CEP-701), 네라티닙 (HKI-272), 닐로티닙 (타시그나®), 세막사닙 (세막시닙, SU5416), 수니티닙 (수텐트®, SU11248), 토세라닙 (팔라디아®), 반데타닙 (작티마®, ZD6474), 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙 (헤르셉틴®), 베바시주맙 (아바스틴®), 리톡시맙 (리톡산®), 세톡시맙 (에르비톡스®), 파니투무맙 (백티빅스®), 라니비주맙 (루센티스®), 닐로티닙 (타시그나®), 소라페닙 (넥사바르®), 에베롤리무스 (아피니토르®), 알렘투주맙 (캄파트®), 겐투주맙 오조가미신 (밀로타르그®), 템시롤리무스 (토리셀®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미 (벨케이드)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드), AZD8055 (아스트라제네카), BEZ235 (노파르티스), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스), PF-4691502 (화이자), GDC0980 (제넨테크), SF1126 (세마포에) 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겐시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라백테딘, 프로카르바진, 디스코데르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민.

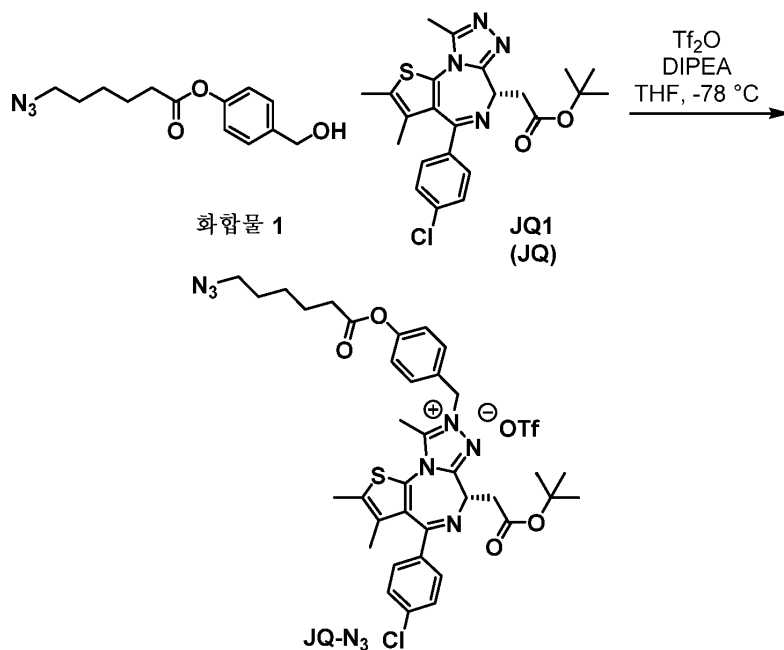
[0626] 실시예

[0627] 본 명세서에 설명된 본 발명이 더 완전히 이해될 수 있기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 본원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본 개시내용을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0628] 본원에 기재된 예시적인 거대단량체, 화합물 및 중합체의 제조 및 특징화

[0629] 특정 합성 중간체는 보고된 방법, 예컨대 미국 특허 번호 6,812,238 및 10,716,85; 미국 특허 출원 공개, 2014/0308234 및 2017/0348431; 국제 PCT 출원, PCT/US2017/064784 (2017년 5월 12일에 출원되고 WO2018/106738로서 공개됨), 및 PCT/US2019/027414 (2019년 4월 13일에 출원되고 WO2019/200367로서 공개됨); 미국 가특허 출원, 62/528,010 (2017년 6월 30일에 출원됨), 및 62/520,473 (2017년 6월 15일에 출원됨); 문헌 [Ohwada et al., Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters, Volume13, Issue2, 2003, pages191-196](이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법에 따라 제조되거나 제조될 수 있다.

[0630] 실시예 1.1. JQ-N₃ (JQ1-로딩)의 합성

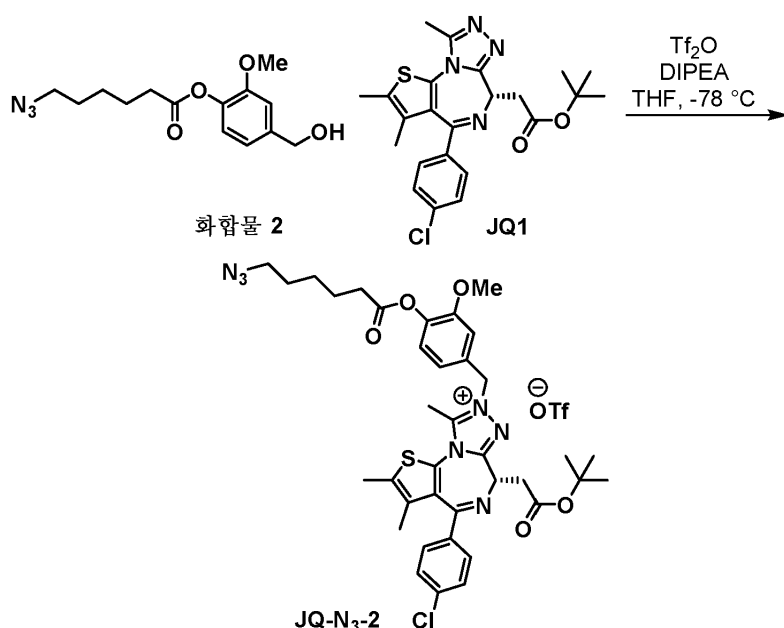


[0631]

[0632]

오븐 건조된 N₂ 충전된 바이알에, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (108 mg, 0.380 mmol)을 첨가하였다. 이어서 무수 THF (1.20 mL)를 바이알에 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 유지하고, -78℃로 냉각시켰다. 이어서 무수 THF (0.40 mL) 중 화합물 1 (100 mg, 0.38 mmol) 및 DIPEA (52 mg, 0.38 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78℃에서 30분 동안 반응하도록 두었다. 이 때, 무수 THF (0.40 mL) 중 JQ1 (176 mg, 0.38 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78℃에서 추가로 1시간 동안 방치하고, 이 시점에 MeOH (80 μL)를 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 중성 알루미나 칼럼 (DCM 중 MeOH)을 사용하여 정제하여 생성물 생성물을 고체 (130 mg, 0.16 mmol, 43% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, ppm) δ H 7.44 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.63 (dd, 2H), 4.71 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (p, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.50-1.47 (중첩, 11H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ C 171.9, 169.2, 164.9, 154.6, 151.6, 150.8, 137.7, 136.0, 135.6, 133.7, 131.5, 130.4, 130.4, 130.1, 129.9, 129.1, 129.0, 122.8, 122.6, 81.8, 55.4, 53.0, 51.3, 37.1, 34.2, 28.6, 28.2, 28.1, 26.3, 24.4, 14.4, 13.5, 11.9.

[0633] 실시예 1.2. JQ-N₃-2 (JQ1-로딩)의 합성



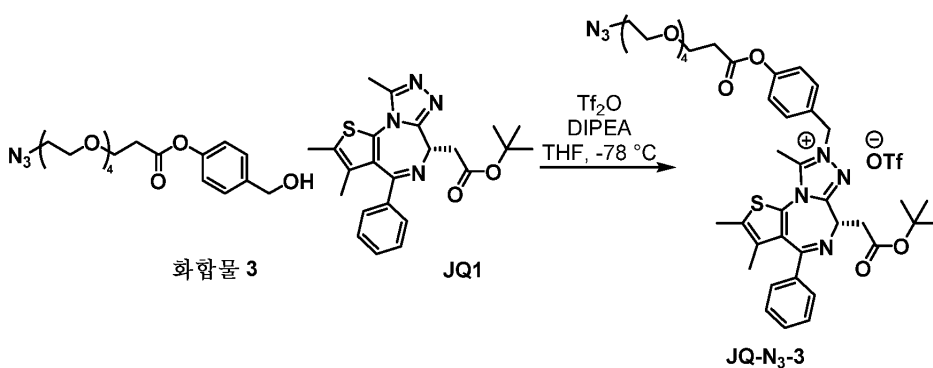
[0634]

[0635]

오븐 건조된 N₂ 충전된 바이알에, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (54 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 이어서 무수 THF (0.60 mL)를 바이알에 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 유지하고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서 무수 THF (0.20 mL) 중 화합물 2 (55 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (26 mg, 0.19 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C에서 30분 동안 반응하도록 두었다. 이 때, 무수 THF (0.20 mL) 중 JQ1 (88 mg, 0.19 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C에서 추가로 1시간 동안 두고, 이 시점에 MeOH (40 μL)를 첨가하여 반응물을 쉐킷하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 중성 알루미나 칼럼 (DCM 중 MeOH)을 사용하여 정제하여 생성물 생성물을 고체 (65 mg, 0.077 mmol, 40% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, ppm) δ H 7.43 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.70 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.28 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.50-1.46 (중첩, 11H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ C 171.5, 169.2, 164.9, 154.5, 151.8, 150.9, 140.7, 137.6, 135.9, 135.6, 133.7, 131.5, 130.2, 130.1, 129.0, 127.9, 123.6, 121.4, 113.6, 81.7, 56.3, 55.7, 53.0, 51.3, 37.1, 33.8, 28.6, 28.2, 28.2, 28.2, 26.2, 24.5, 14.4, 13.5, 11.8.

[0636]

실시예 1.3. JQ-N₃-3 (JQ1-로딩)의 합성



[0637]

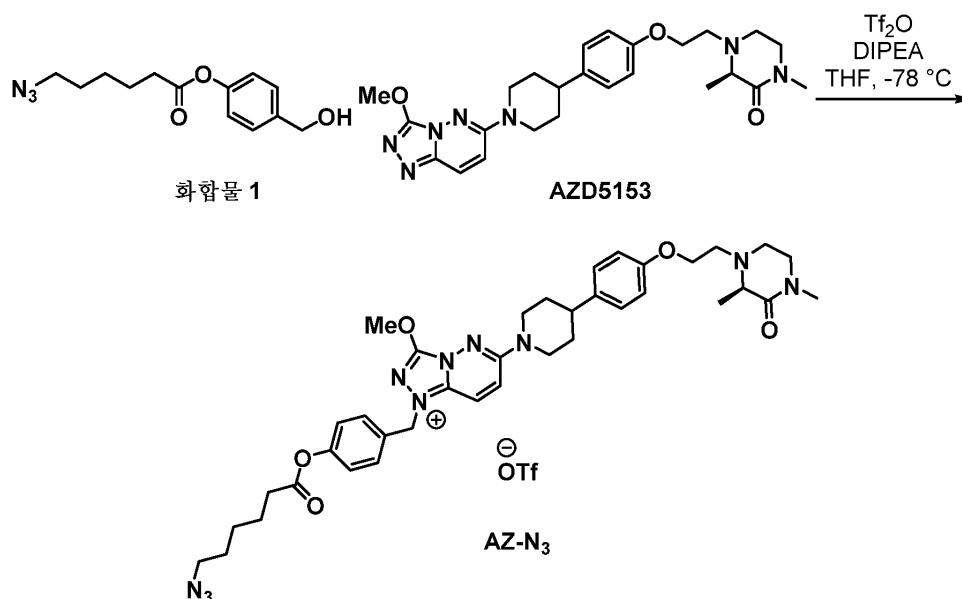
[0638]

오븐 건조된 N₂ 충전된 바이알에, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (118 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 이어서 무수 THF (1.50 mL)를 바이알에 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 유지하고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서 무수 THF (0.60 mL) 중 화합물 3 (150 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (55 mg, 0.42 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸

쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C 에서 30분 동안 반응하도록 두었다. 이 때, 무수 THF (0.60 mL) 중 JQ1 (192 mg, 0.42 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C 에서 추가로 1시간 동안 두고, 이 시점에 MeOH (150 μL)를 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 중성 알루미나 칼럼 (DCM 중 MeOH)을 사용하여 정제하여 생성물 생성물을 고체 (206 mg, 0.22 mmol, 52% 수율)로서 수득하였다. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , ppm) δ H 7.44–7.43 (중첩, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.63 (q, 2H), 4.72 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.67–3.62 (중첩, 14H), 3.50 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0639]

실시에 1.4. AZ- N_3 (AZD5153-로딩)의 합성

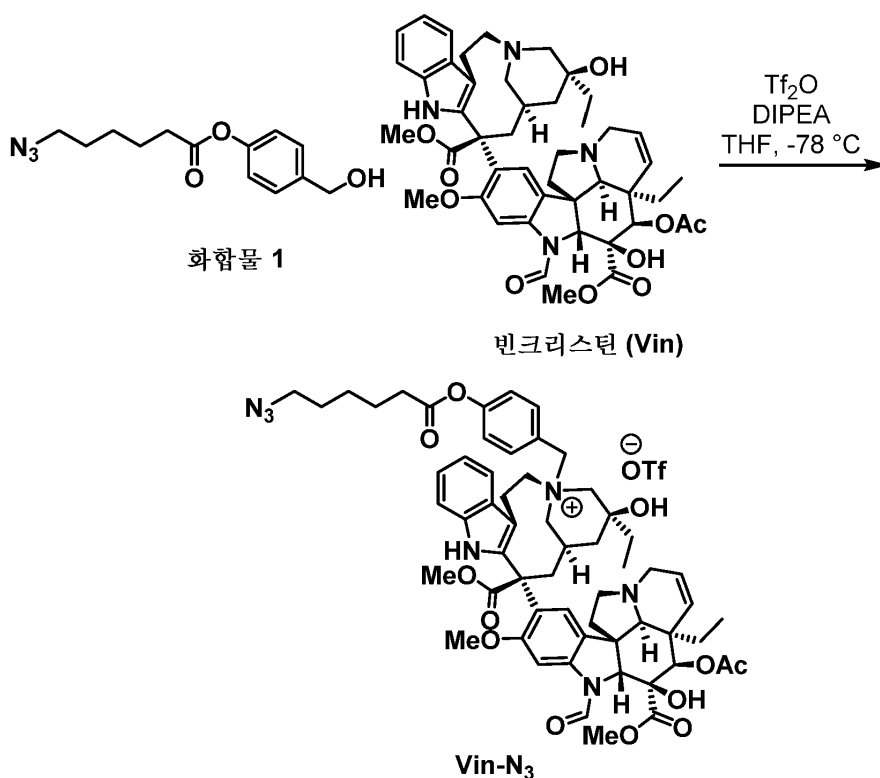


[0640]

[0641]

오븐 건조된 N_2 충전된 바이알에, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (540. mg, 1.90 mmol)을 첨가하였다. 이어서 무수 THF (3.0 mL)를 바이알에 첨가하였다. 용액을 N_2 하에 유지하고, -78°C 로 냉각시켰다. 이어서 무수 THF (0.50 mL) 중 화합물 1 (500. mg, 1.90 mmol) 및 DIPEA (250 mg, 1.90 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C 에서 30분 동안 반응하도록 두었다. 이 시점에, 무수 THF (0.10 mL) 중 AZD5153 (830. mg, 1.70 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78°C 에서 추가로 1시간 동안 방치하고, 이 시점에 MeOH (0.40 mL)를 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 중성 알루미나 칼럼 (DCM 중 MeOH)을 사용하여 정제하여 생성물 생성물을 고체 (530 mg, 0.61 mmol, 36% 수율)로서 수득하였다. LRMS: 계산치 $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_5$; m/z = 725.4; 실측치: 725.3 $[\text{M} - \text{OTf}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , ppm) δ H 9.15 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.09 (dd, 4H), 6.83 (d, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.06 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.32–3.25 (중첩, 4H), 3.14 (중첩, 3H), 3.03 (중첩, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (br, 1H), 2.81–2.75 (중첩, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.98 (br, 2H), 1.80–1.63 (중첩, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (d, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , ppm): δ C 171.9, 170.59, 157.4, 155.8, 151.9, 151.5, 137.1, 136.8, 130.5, 130.3, 127.8, 122.8, 122.6, 119.9, 114.8, 66.6, 60.6, 60.08, 54.2, 52.9, 51.3, 48.3, 46.8, 46.8, 41.5, 34.6, 34.2, 32.9, 28.6, 26.3, 24.4, 15.5.

[0642] 실시예 1.5. Vin-N₃ (빈크리스틴-로당)의 합성

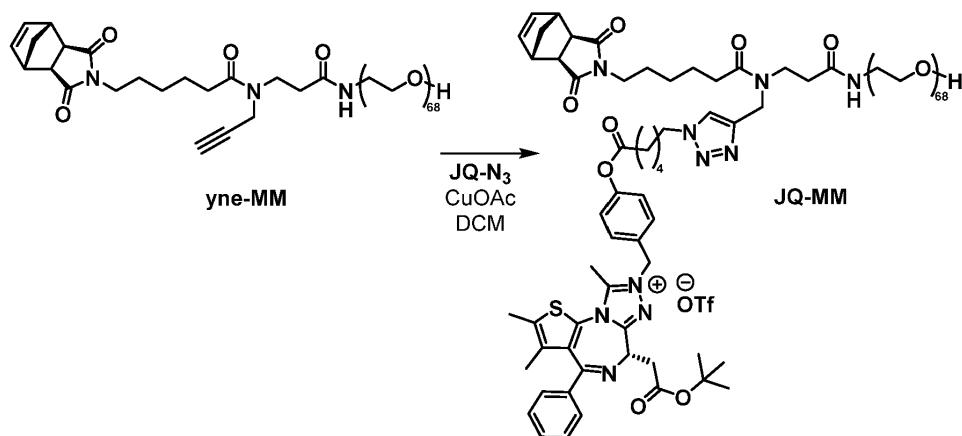


[0643]

[0644]

오븐 건조된 N₂ 충전된 바이알에, 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (6.0 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 이어서 무수 THF (0.15 mL)를 바이알에 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 유지하고, -78℃로 냉각시켰다. 이어서 무수 THF (0.05 mL) 중 화합물 1 (5.2 mg, 0.021 mmol) 및 DIPEA (5.5 mg, 0.043 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78℃에서 30분 동안 반응하도록 두었다. 이 때, 무수 THF (0.05 mL) 중 빈크리스틴 (20 mg, 0.021 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 -78℃에서 추가로 1시간 동안 두고, 이 시점에 MeOH (10 μL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 중성 알루미나 칼럼 (DCM 중 MeOH)을 사용하여 정제하여 생성물 생성물을 고체 (13 mg, 0.012 mmol, 57% 수율)로서 수득하였다. LRMS: 계산치 C₅₉H₇₂N₇O₁₂: m/z = 1071.3; 실측치: 1071.4 [M - OTf]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, ppm) δ H 9.42 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (br, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21-7.12 (중첩, 6H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.91 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.00 (중첩, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.40-3.25 (중첩, 8H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (br, 2H), 2.93-2.88 (중첩, 4H), 2.81 (br, 3H), 2.62 (중첩, 2H), 2.36 (중첩, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.75-1.60 (중첩), 1.50-1.28 (중첩), 0.91-0.84 (중첩, 12H).

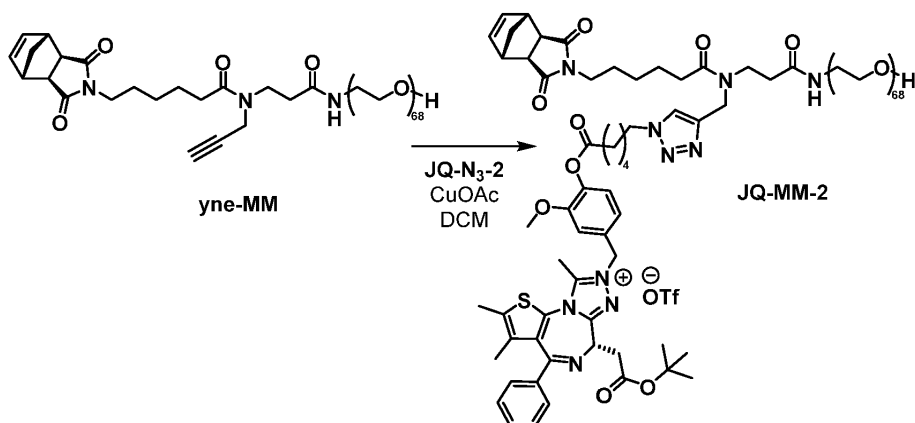
[0645] 실시예 1.6. JQ-MM (JQ1-로딩)의 합성



[0646]

[0647] 바이알에, yne-MM (67.7 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량), JQ-N₃ (20.5 mg, 0.023 mmol, 1.15 당량), 및 DCM (4.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진(Nalgene))를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체 (69.5 mg, 81% 수율)로서 수득하였다.

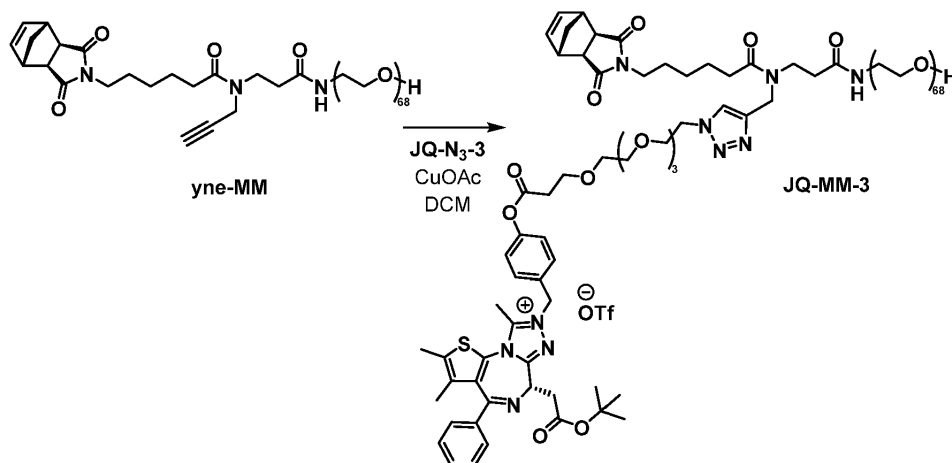
[0648] 실시예 1.7. JQ-MM-2 (JQ1-로딩)의 합성



[0649]

[0650] 바이알에, yne-MM (175.3 mg, 0.052 mmol, 1.0 당량), JQ-N₃-2 (52.8 mg, 0.023 mmol, 1.15 당량), 및 DCM (5.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진(Nalgene))를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체 (194.8 mg, 85.4% 수율)로서 수득하였다.

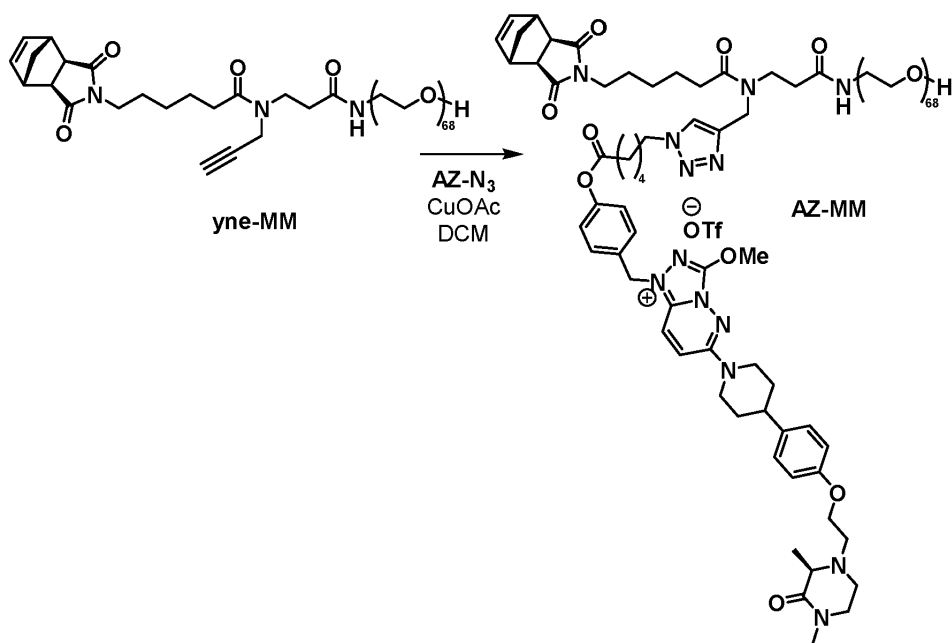
[0651] 실시예 1.8. JQ-MM-3 (JQ1-로딩)의 합성



[0652]

[0653] 바이알에, yne-MM (251.2 mg, 0.075 mmol, 1.0 당량), JQ-N₃-3 (84.6 mg, 0.086 mmol, 1.15 당량), 및 DCM (12.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진)를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체 (249.7 mg, 76.9% 수율)로서 수득하였다.

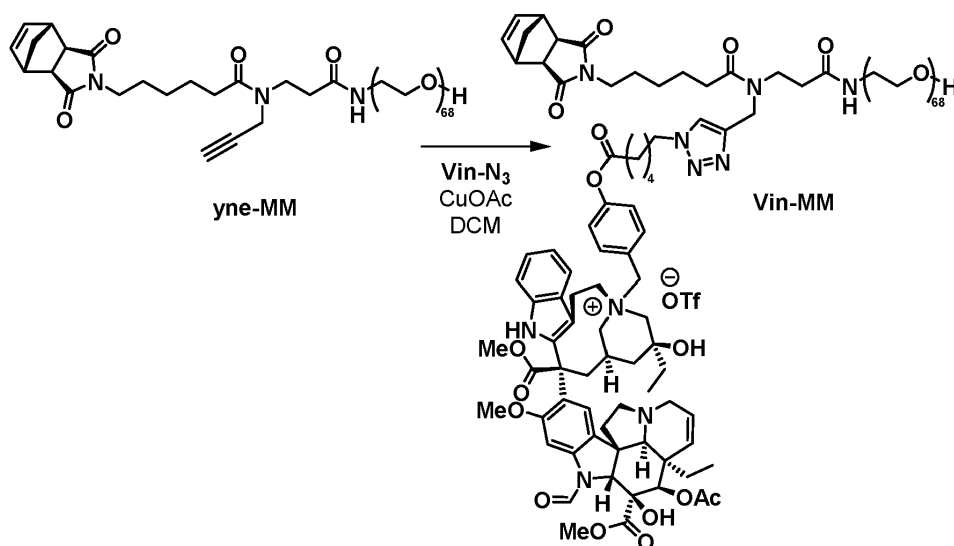
[0654] 실시예 1.9. AZ-MM (AZ5153-로딩)의 합성



[0655]

[0656] 바이알에, yne-MM (93.7 mg, 0.028 mmol, 1.0 당량), AZ-N₃ (28.0 mg, 0.032 mmol, 1.15 당량), 및 DCM (4.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진)를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축시키고, 밤새 건조시켜, 생성물을 고체 (70.5 mg, 60% 수율)로서 수득하였다.

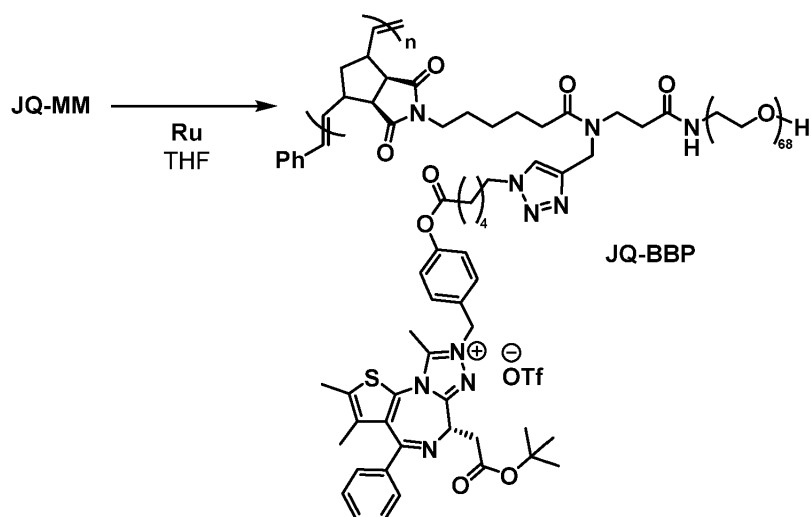
[0657] 실시예 1.10. Vin-MM (빈크리스틴-로딩)의 합성



[0658]

[0659] 바이알에, yne-MM (32.2 mg, 9.57 μmol , 1.0 당량), Vin-N₃ (12.2 mg, 11.0 μmol , 1.15 당량), 및 DCM (2.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진)를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체 (31.4 mg, 73% 수율)로서 수득하였다.

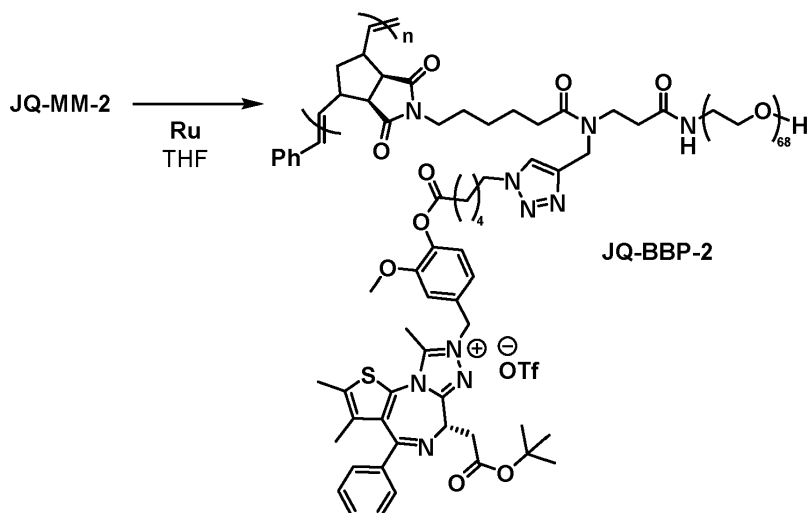
[0660] 실시예 1.11. JQ-BBP의 합성



[0661]

[0662] 교반용 막대가 들은 바이알에, JQ-MM (21.3 mg, 5.00 μmol , 10.0 당량)을 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3 세대 그립스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (75.0 μL)를 JQ-MM을 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 0.05M의 총 JQ-MM 농도를 달성하면서 Ru 용액 (25.0 μL , 0.50 μmol , 1.0 당량)을 첨가하여 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 켜치기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H₂O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 JQ-BBP의 투석된 용액을 필터 튜브로의 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, JQ-BBP는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

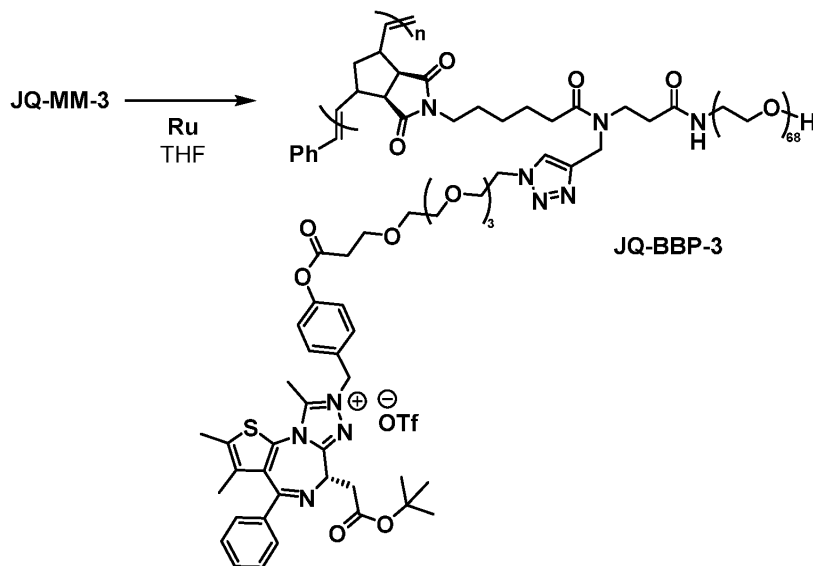
[0663] 실시예 1.12. JQ-BBP-2 (JQ1-로딩)의 합성



[0664]

[0665] 교반용 막대가 들은 바이알에, JQ-MM-2 (46.5 mg, 10.9 μmol , 10.0 당량)를 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그립스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (164.1 μL)를 JQ-MM-2를 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 0.05M의 총 JQ-MM-2 농도를 달성하면서 Ru 용액 (54.7 μL , 1.09 μmol , 1.0 당량)을 첨가하여 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 철회하기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H_2O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 JQ-BBP-2의 투석된 용액을 필터 튜브로의 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, JQ-BBP-2는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

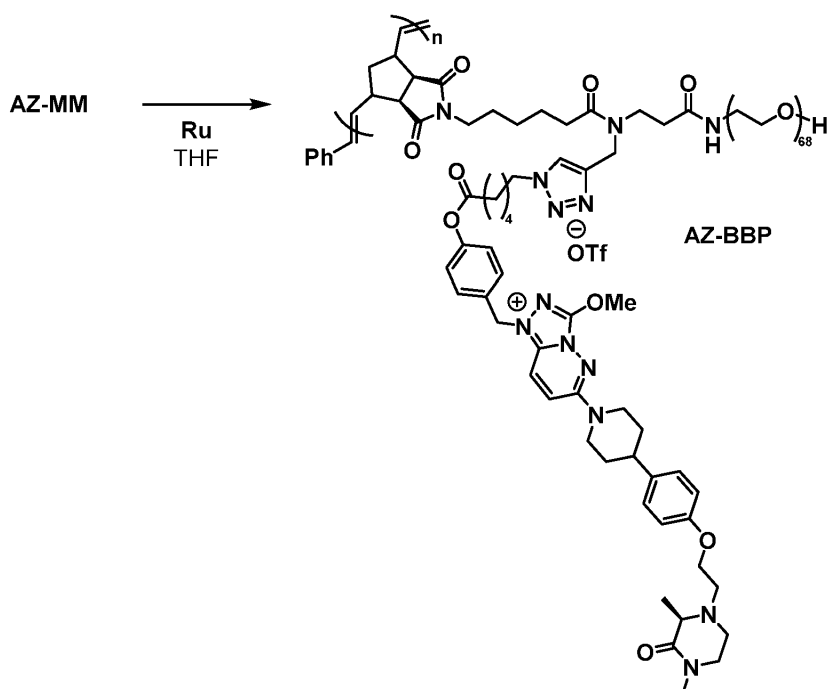
[0666] 실시예 1.13. JQ-BBP-3 (JQ1-로딩)의 합성



[0667]

[0668] 교반용 막대가 들은 바이알에, JQ-MM-3 (54.8 mg, 12.6 μmol , 10.0 당량)을 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그립스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (188.8 μL)를 JQ-MM-3을 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 0.05M의 총 JQ-MM-3 농도를 달성하면서 Ru 용액 (62.9 μL , 1.26 μmol , 1.0 당량)을 첨가하여 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 철회하기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H_2O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 JQ-BBP-3의 투석된 용액을 필터 튜브로의 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, JQ-BBP-3은 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

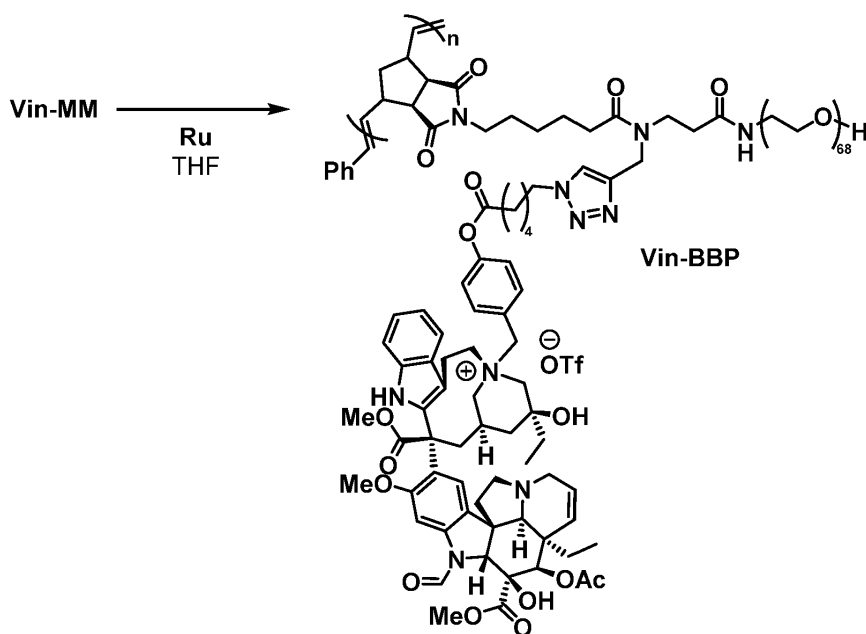
[0669] 실시예 1.14. AZ-BBP의 합성



[0670]

[0671] 교반용 막대가 들은 바이알에, AZ-MM (6.6 mg, 1.56 μmol , 10.0 당량)을 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그룹스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (23.3 μL)를 AZ-MM을 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 0.05M의 총 AZ-MM 농도를 달성하면서 Ru 용액 (7.8 μL , 0.16 μmol , 1.0 당량)을 첨가하여 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 켜치하기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H_2O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 AZ-BBP의 투석된 용액을 필터 튜브를 사용한 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, AZ-BBP는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

[0672] 실시예 1.15. Vin-BBP의 합성



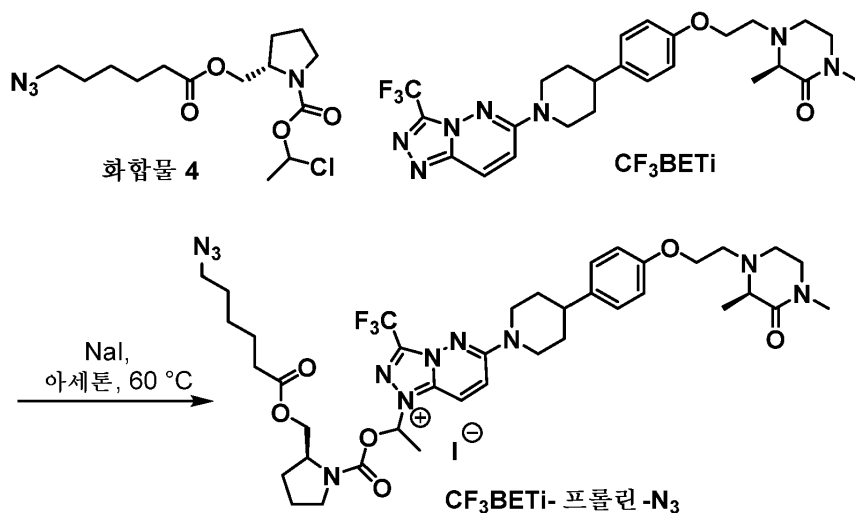
[0673]

[0674] 교반용 막대를 함유하는 바이알에, Vin-MM (6.1 mg, 1.4 μmol , 10.0 당량)을 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그룹스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (20.4 μL)를 Vin-MM을 함유하

는 바이알에 첨가하고, 이어서 0.05M의 총 Vin-MM 농도를 달성하면서 Ru 용액 (6.8 μ L, 0.13 μ mol, 1.0 당량)을 첨가하여 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 쉼치하기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H₂O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 Vin-BBP의 투석된 용액을 필터 튜브로의 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, Vin-BBP는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

[0675]

실시예 2.1. CF₃BETi-프롤린-N₃ (CF₃BETi-로딩)의 합성

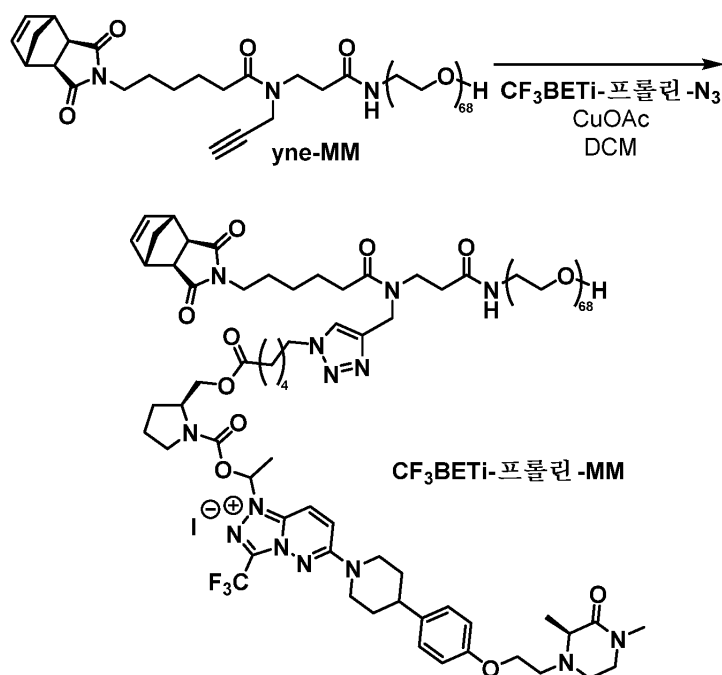


[0676]

[0677]

오븐 건조된 N₂ 충전된 바이알에, 화학물 4 (74.mg, 0.21 mmol) 및 CF₃BETi (110 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 이어서 아세톤 (0.80 mL)을 바이알에 첨가하고, 혼합물을 균질해질 때까지 교반하였다. 이어서 NaI (6.3 mg, 0.042 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C로 가열하고, 8시간 동안 반응하도록 두었다. 반응 진행을 ¹H NMR 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 추가의 NaI (62 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 클로로포름 (3 mL)으로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 이어서 조 혼합물을 정제용 GPC에 의해 정제하여 생성물을 갈색 고체 (41 mg, 0.043 mmol, 20% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, ppm) δ H 9.05-8.97 (중첩, 1H), 8.03-7.97 (중첩, 1H), 7.60 (q), 7.50 (q), 7.45 (q), 7.11 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.54-4.47 (중첩), 4.32 (m), 4.15-4.12 (중첩), 4.10-4.04 (중첩), 3.99-3.93 (중첩), 3.73 (중첩, 1H), 3.69-3.62 (중첩), 3.46-3.41 (중첩), 3.38-3.21 (중첩), 3.16-3.11 (중첩), 3.04-3.00 (중첩), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.76 (중첩), 2.38-2.33 (중첩, 1H), 2.19-2.09 (중첩), 2.06-1.98 (중첩), 1.98-1.82 (중첩), 1.82-1.72 (중첩), 1.69-1.49 (중첩), 1.44-1.38 (중첩), 1.36-1.21 (중첩). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, ppm): δ C 73.28, 173.21, 170.53, 157.48, 156.65, 156.63, 152.82, 152.51, 152.45, 140.54, 140.42, 140.27, 136.84, 127.81, 127.79, 123.02, 122.90, 122.70, 122.58, 122.49, 122.32, 114.82, 80.94, 80.83, 80.59, 80.25, 70.68, 66.55, 64.26, 64.20, 63.70, 63.19, 60.62, 56.83, 56.73, 56.52, 56.15, 52.89, 51.35, 51.29, 51.24, 48.24, 47.51, 47.12, 47.06, 46.78, 41.37, 34.60, 34.17, 34.09, 34.05, 33.68, 32.99, 28.90, 28.86, 28.68, 28.67, 28.63, 28.56, 27.82, 26.37, 26.35, 26.11, 24.54, 24.48, 24.45, 24.19, 24.08, 23.75, 23.36, 22.97, 18.98, 18.84, 18.68, 18.54, 15.46. 주: NMR은 회전이성질체 및 부분입체이성질체로 인해 복잡하다.

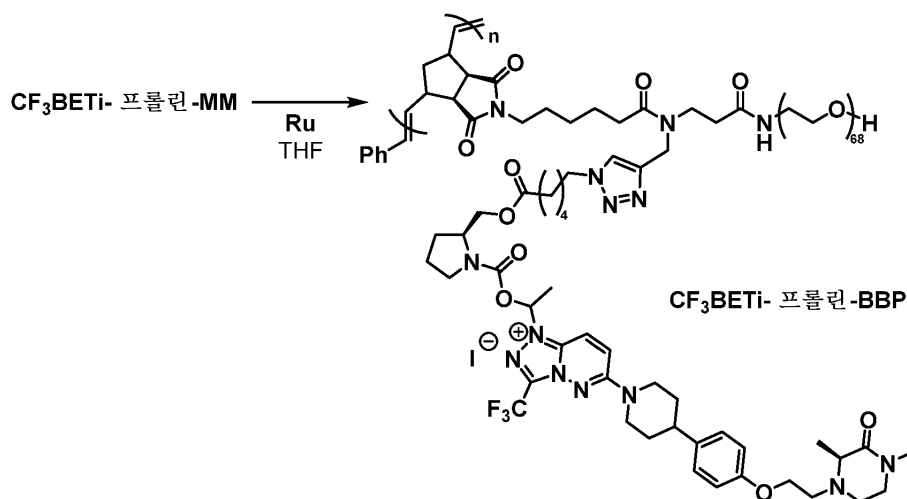
[0678] 실시예 2.2. CF₃BETi-프롤린-MM (AZ5153-로딩)의 합성



[0679]

[0680] 바이알에, yne-MM (129 mg, 0.0381 mmol, 1.0 당량), CF₃BETi-프롤린-N₃(40. mg, 0.044 mmol, 1.15 당량), 및 DCM (5.0 mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진)를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체로서 수득하였다.

[0681] 실시예 2.3. CF₃BETi-프롤린-BBP의 합성

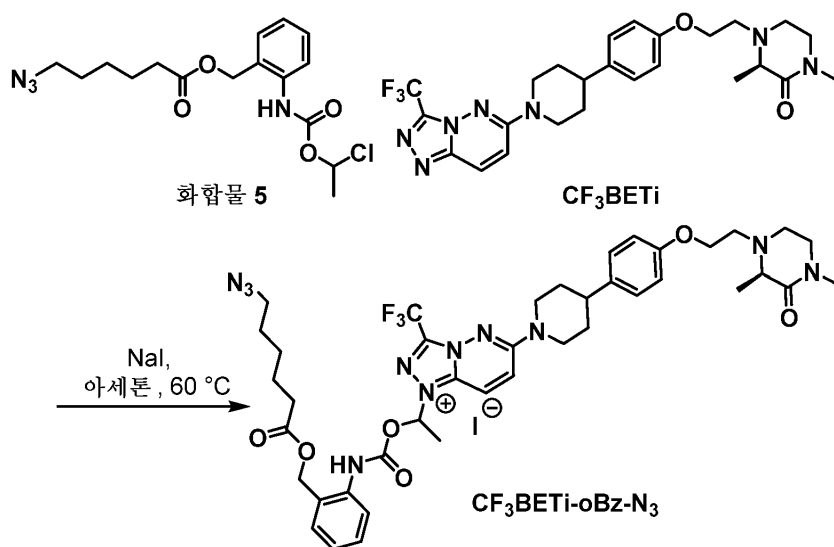


[0682]

[0683] 교반 막대를 함유하는 바이알에, CF₃BETi-프롤린-MM (10. mg, 2.3 μmol, 10. eq)를 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그룹스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (34.9 μL)를 CF₃BETi-프롤린-MM을 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 Ru 용액 (11.5 μL, 0.233 μmol, 1.0 당량)을 첨가하여 0.05 M의 총 CF₃BETi-프롤린-MM 농도를 달성하면서 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 켜치기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H₂O (500 mL x 3, 6시간마다 용

매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 CF_3BETi -프롤린-BBP의 투석된 용액을 필터 튜브로 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, CF_3BETi -프롤린-BBP는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

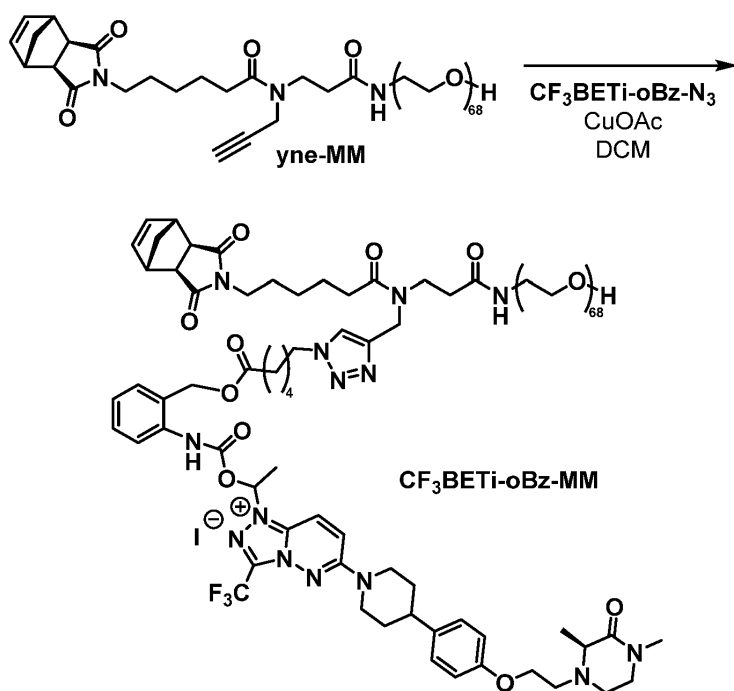
[0684] 실시예 3.1. CF_3BETi -oBz- N_3 (CF_3BETi -로딩)의 합성



[0685]

[0686] 오븐 건조된 N_2 충전된 바이알에, 화합물 5 (50. mg, 0.14 mmol) 및 CF_3BETi (70. mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 이어서 아세톤 (0.60 mL)을 바이알에 첨가하고, 혼합물을 균질해질 때까지 교반하였다. 이어서 NaI (4.2 mg, 0.028 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C 로 가열하고, 8시간 동안 반응하도록 두었다. 반응 진행을 ^1H NMR 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 추가의 NaI (42 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 클로로포름 (3 mL)으로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 이어서 조 혼합물을 정제용 GPC에 의해 정제하여 생성물을 갈색 고체 (23 mg, 0.023 mmol, 17% 수율)로서 수득하였다. 주: NMR은 회전이성질체 및 부분입체이성질체로 인해 복잡하다.

[0687] 실시예 3.2. CF_3BETi -oBz-MM (CF_3BETi -로딩)의 합성

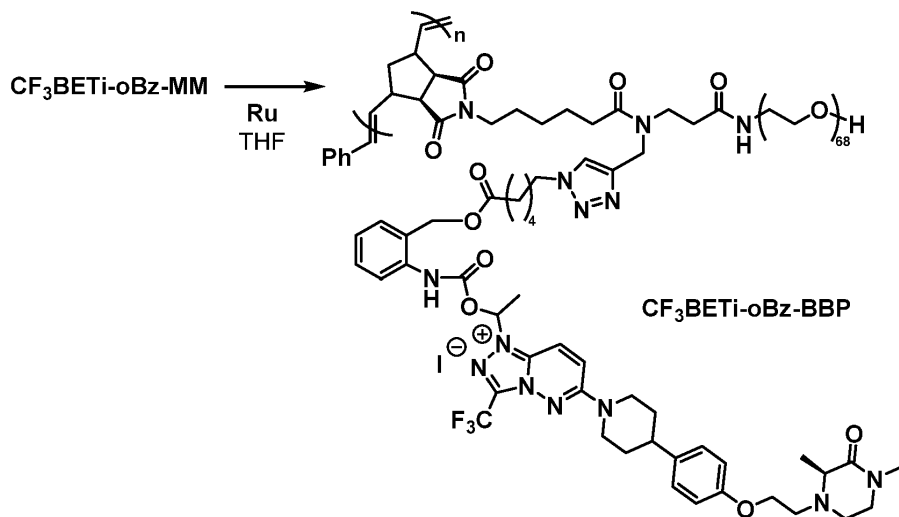


[0688]

[0689] 바이알에, yne-MM (57 mg, 0.0168 mmol, 1.0 eq), CF_3BETi -oBz- N_3 (18 mg, 0.019 mmol, 1.15 eq), 및 DCM (2.5

mL)을 첨가하였다. 이어서 CuOAc (핀치)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 결정된 바 ~1시간 내에 완결되었다. 조 혼합물을 산화알루미늄 플러그를 통해 진행시켰다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시키고, CHCl₃ 중에 재용해시키고, 0.45 μm 필터 (날진)를 통해 여과하고, 재순환 정제용 HPLC에 적용하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시키고, 밤새 건조시켜 생성물을 고체로서 수득하였다.

[0690] 실시예 3.3. CF₃BETi-oBz-BBP의 합성



[0691]

[0692] 교반 막대를 함유하는 바이알에, CF₃BETi-oBz-MM (4.4 mg, 1.0 μmol, 10. eq)를 첨가하였다. 또 다른 바이알에, 3세대 그립스 촉매 (Ru, THF 중 0.02M)의 용액을 새로 제조하였다. 이어서 THF (15.3 μL)를 CF₃BETi-oBz-MM을 함유하는 바이알에 첨가하고, 이어서 Ru 용액 (5.06 μL, 0.103 μmol, 1.0 당량)을 첨가하여 0.05M의 총 CF₃BETi-oBz-MM 농도를 달성하면서 10의 목적 DP를 얻었다. 황색 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 중합을 켜기 위해, 한 방울의 에틸 비닐 에테르를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 mL 나노순수 물 중 8 kDa 분자량 컷오프 투석 튜빙으로 옮기고, 용액을 H₂O (500 mL x 3, 6시간마다 용매 교환)에 대해 투석하였다. 이어서 CF₃BETi-oBz-BBP의 투석된 용액을 필터 튜브로 원심분리를 통해 목적하는 농도로 농축시켰다. 대안적으로, CF₃BETi-oBz-BBP는 또한 동결건조에 의해 획득될 수 있다.

(1) Rzaev, J.: Molecular Bottlebrushes: New Opportunities in Nanomaterials Fabrication. *ACS Macro Letters* **2012**, *1*, 1146-1149.

(2) Sheiko, S. S.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K.: Cylindrical molecular brushes: Synthesis, characterization, and properties. *Progress in Polymer Science* **2008**, *33*, 759-785.

(3) Lee, H.-i.; Pietrasik, J.; Sheiko, S. S.; Matyjaszewski, K.: Stimuli-responsive molecular brushes. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 24-44.

[0693]

- (4) Xia, Y.; Olsen, B. D.; Kornfield, J. A.; Grubbs, R. H.: Efficient Synthesis of Narrowly Dispersed Brush Copolymers and Study of Their Assemblies: The Importance of Side Chain Arrangement. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 18525-18532.
- (5) Xia, Y.; Kornfield, J. A.; Grubbs, R. H.: Efficient Synthesis of Narrowly Dispersed Brush Polymers via Living Ring-Opening Metathesis Polymerization of Macromonomers. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3761-3766.
- (6) Verduzco, R.; Li, X.; Pesek, S. L.; Stein, G. E.: Structure, function, self-assembly, and applications of bottlebrush copolymers. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44*, 2405-2420.
- (7) Miyake, G. M.; Piunova, V. A.; Weitekamp, R. A.; Grubbs, R. H.: Precisely Tunable Photonic Crystals From Rapidly Self-Assembling Brush Block Copolymer Blends. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 11246-11248.
- (8) Barnes, J. C.; Bruno, P. M.; Nguyen, H. V. T.; Liao, L.; Liu, J.; Hemann, M. T.; Johnson, J. A.: Using an RNAi Signature Assay To Guide the Design of Three-Drug-Conjugated Nanoparticles with Validated Mechanisms, In Vivo Efficacy, and Low Toxicity. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 12494-12501.
- (9) Kawamoto, K.; Zhong, M.; Gadelrab, K. R.; Cheng, L.-C.; Ross, C. A.; Alexander-Katz, A.; Johnson, J. A.: Graft-through Synthesis and Assembly of Janus Bottlebrush Polymers from A-Branch-B Diblock Macromonomers. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 11501-11504.
- (10) Ren, J. M.; McKenzie, T. G.; Fu, Q.; Wong, E. H. H.; Xu, J.; An, Z.; Shanmugam, S.; Davis, T. P.; Boyer, C.; Qiao, G. G.: Star Polymers. *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 6743-6836.
- (11) Liao, L.; Liu, J.; Dreaden, E. C.; Morton, S. W.; Shopsowitz, K. E.; Hammond, P. T.; Johnson, J. A.: A Convergent Synthetic Platform for Single-Nanoparticle Combination Cancer Therapy: Ratiometric Loading and Controlled Release of Cisplatin, Doxorubicin, and Camptothecin. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 5896-5899.
- (12) Sveinbjörnsson, B. R.; Weitekamp, R. A.; Miyake, G. M.; Xia, Y.; Atwater, H. A.; Grubbs, R. H.: Rapid self-assembly of brush block copolymers to photonic crystals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2012**, *109*, 14332-14336.

[0694]

(13) Fox, M. E.; Szoka, F. C.; Fréchet, J. M. J.: Soluble Polymer Carriers for the Treatment of Cancer: The Importance of Molecular Architecture. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *42*, 1141-1151.

(14) Peer, D.; Karp, J. M.; Hong, S.; Farokhzad, O. C.; Margalit, R.; Langer, R.: Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nano* **2007**, *2*, 751-760.

(15) Maeda, H.; Bharate, G. Y.; Daruwalla, J.: Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**, *71*, 409-419.

(16) Staben, L. R.; Koenig, S. G.; Lehar, S. M.; Vandlen, R.; Zhang, D.; Chuh, J.; Yu, S.-F.; Ng, C.; Guo, J.; Liu, Y.; Fourie-O'Donohue, A.; Go, M.; Linghu, X.; Seagraves, N. L.; Wang, T.; Chen, J.; Wei, B.; Phillips, G. D. L.; Xu, K.; Kozak, K. R.; Mariathasan, S.; Flygare, J. A.; Pillow, T. H.: Targeted drug delivery through the traceless release of tertiary and heteroaryl amines from antibody-drug conjugates. *Nature Chemistry* **2016**, *8*, 1112-1119.

(17) Burke, P. J.; Hamilton, J. Z.; Pires, T. A.; Setter, J. R.; Hunter, J. H.; Cochran, J. H.; Waight, A. B.; Gordon, K. A.; Toki, B. E.; Emmerton, K. K.; Zeng, W.; Stone, I. J.; Senter, P. D.; Lyon, R. P.; Jeffrey, S. C.: Development of Novel Quaternary Ammonium Linkers for Antibody-Drug Conjugates. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2016**, *15*, 938-945.

(18) Tian, L.; Yang, Y.; Wysocki, L. M.; Arnold, A. C.; Hu, A.; Ravichandran, B.; Sternson, S. M.; Looger, L. L.; Lavis, L. D.: Selective esterase-ester pair for targeting small molecules with cellular specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2012**, *109*, 4756-4761.

[0695]

[0696]

[0697]

등가물 및 범주

청구범위에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.

[0698]

게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급된 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는", "포함한" 및 "함유하는" 및 그의 모든 다른 용어는 개방적인 것으로 의도되고, 추가의 가능성 (요소 또는 단계)의 포함을 허용한다는 것을 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0699]

본 출원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 및 다른 공개물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명백하게 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때

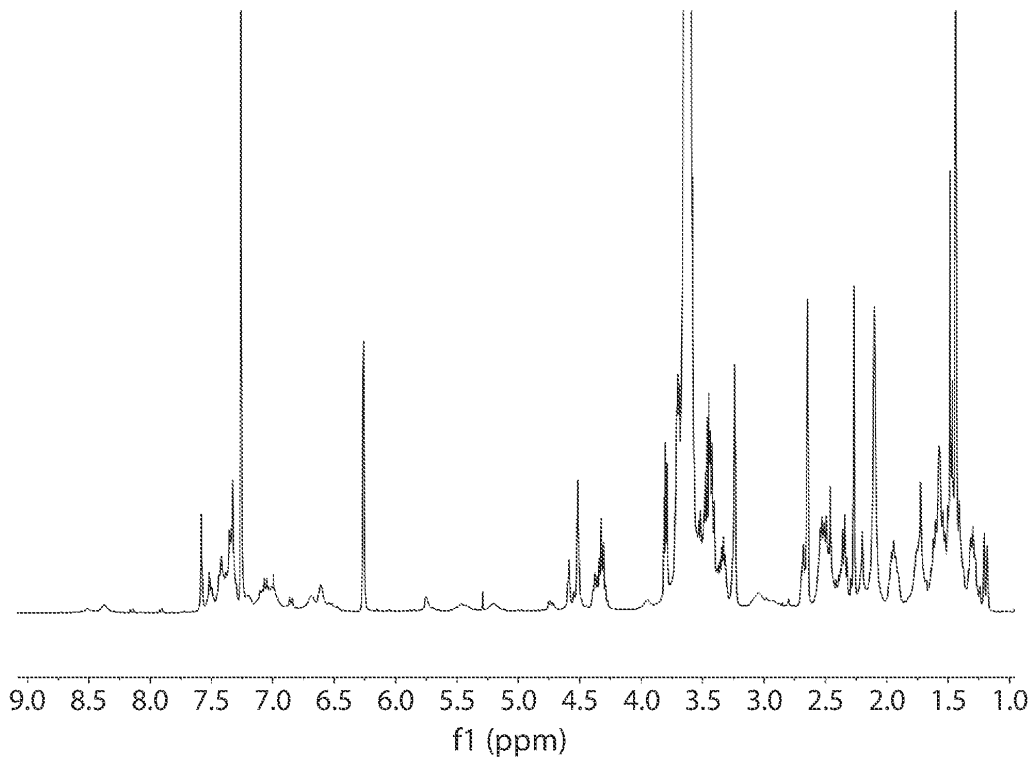
문에, 이들은 제외가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

[0700]

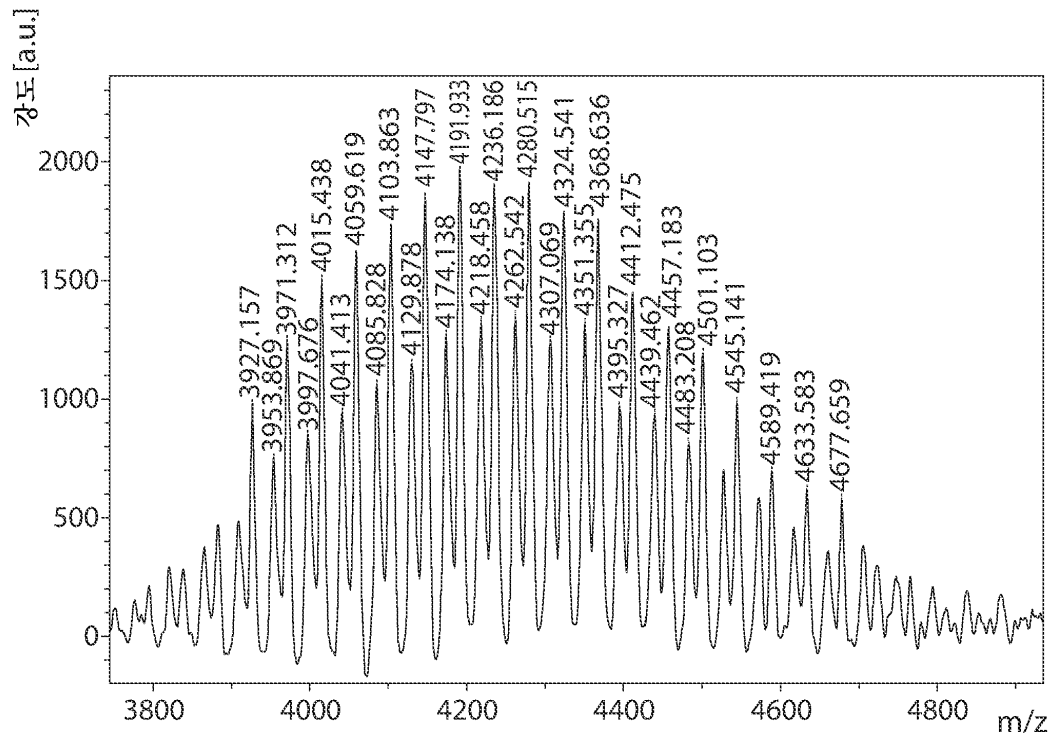
관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

도면

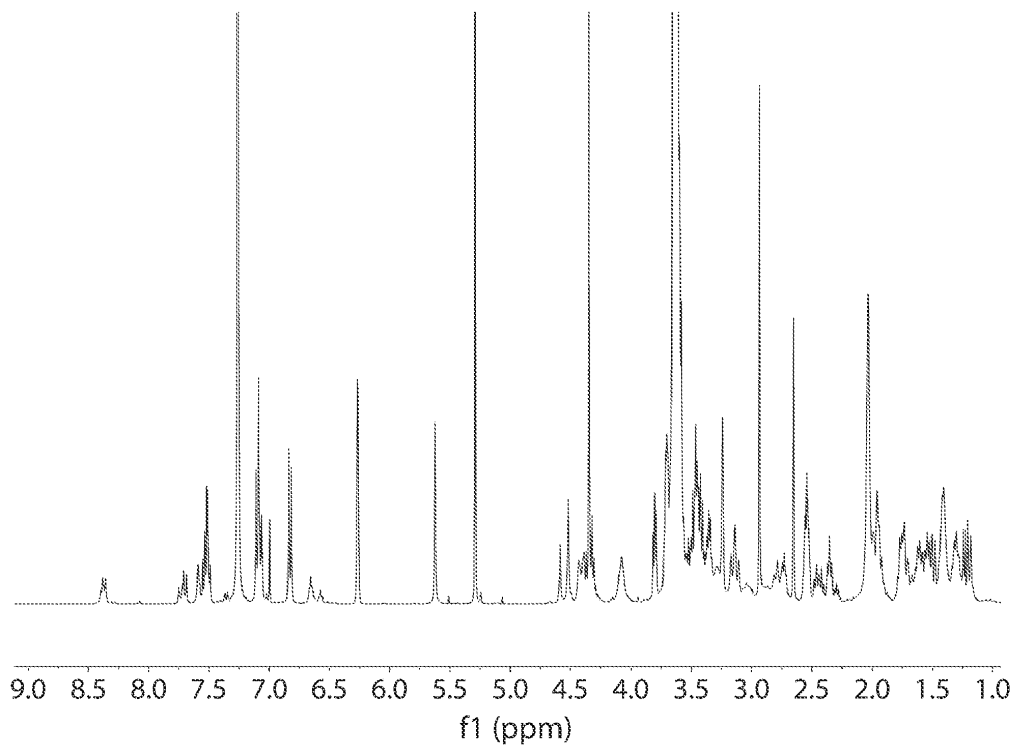
도면1



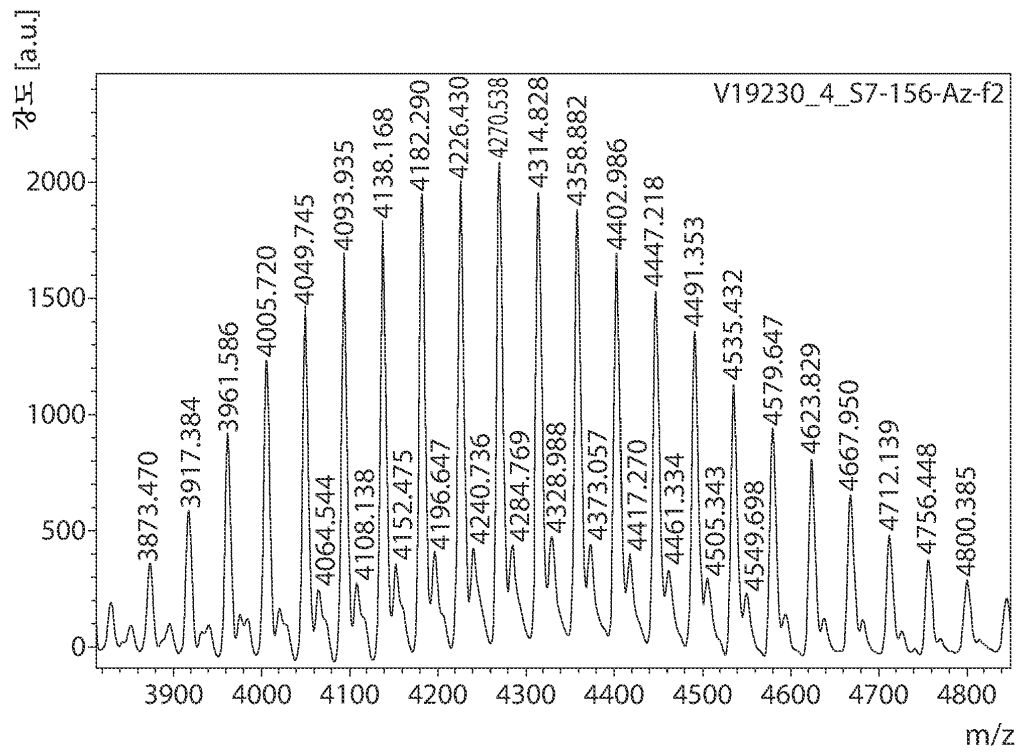
도면2



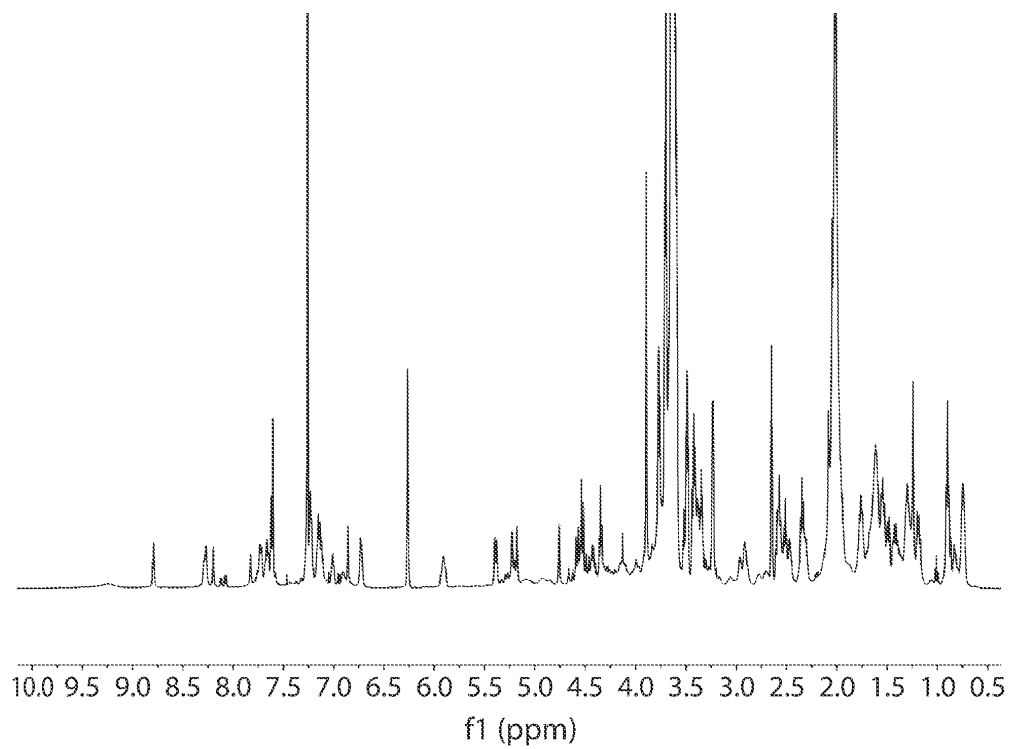
도면3



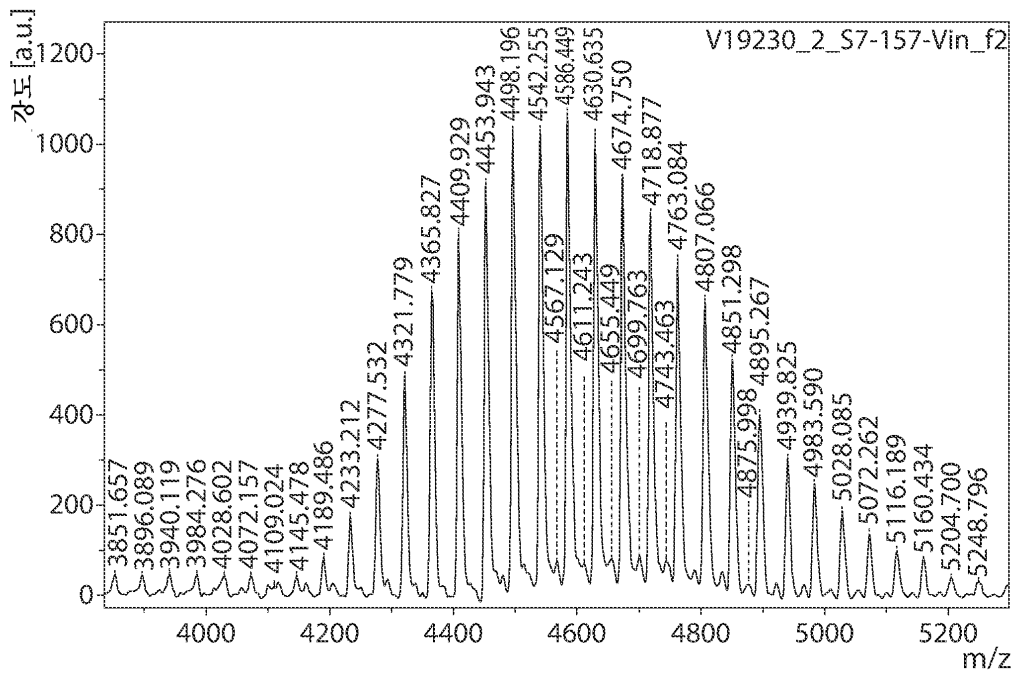
도면4



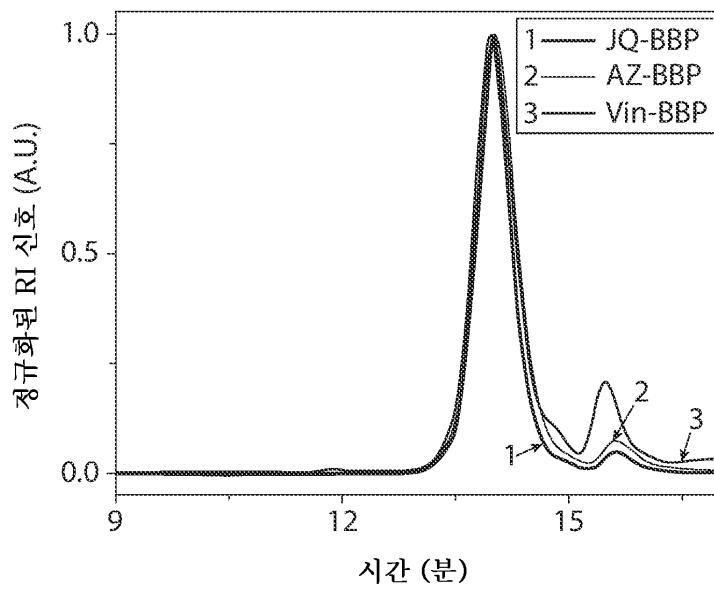
도면5



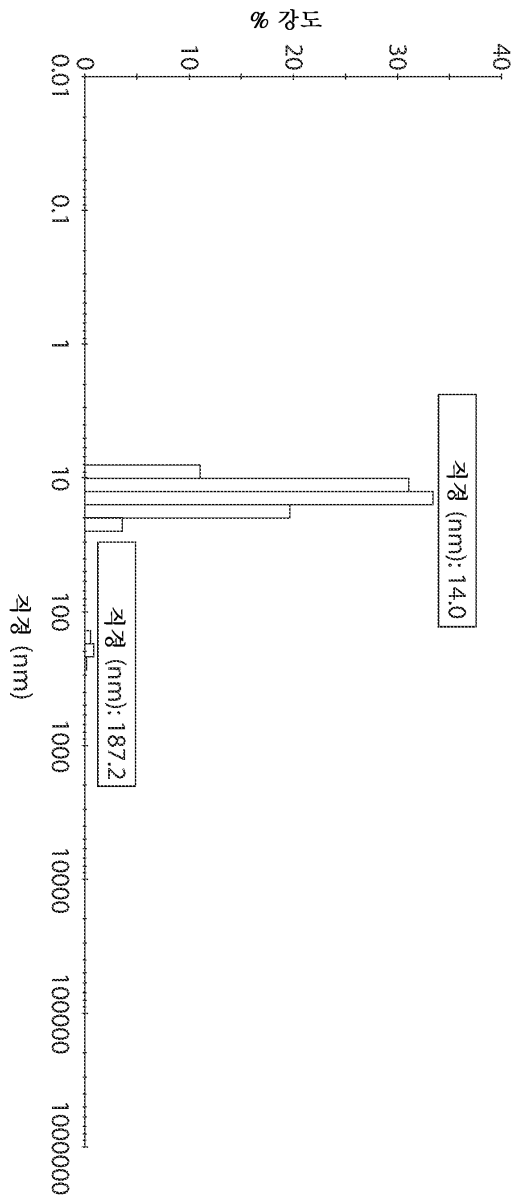
도면6



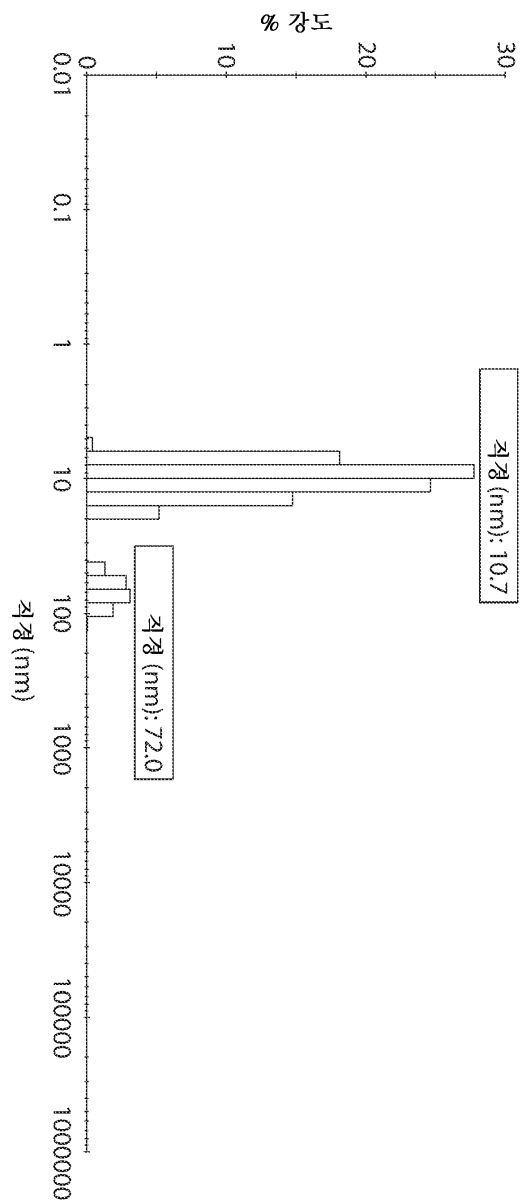
도면7



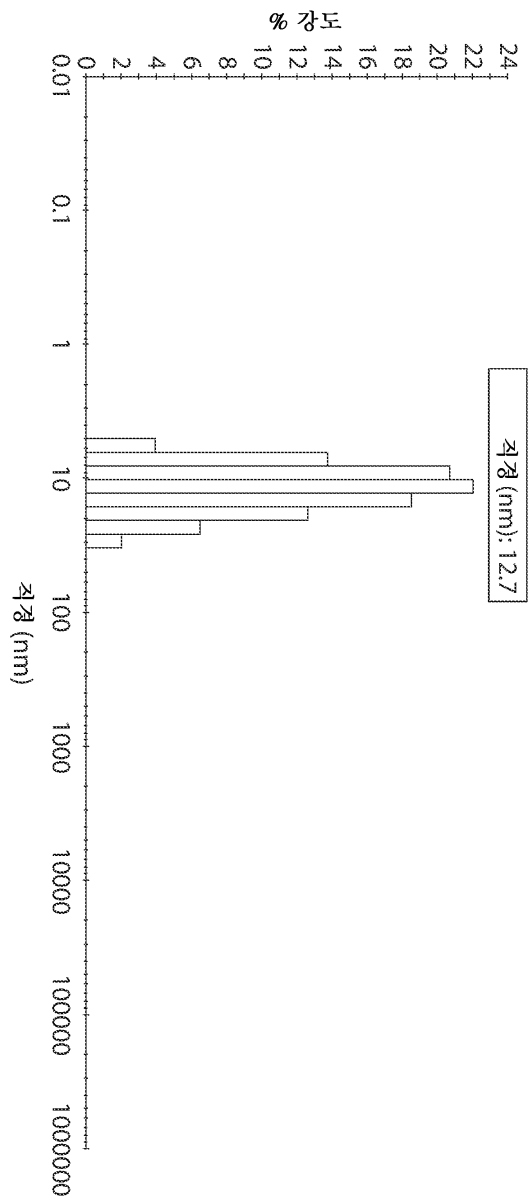
도면8



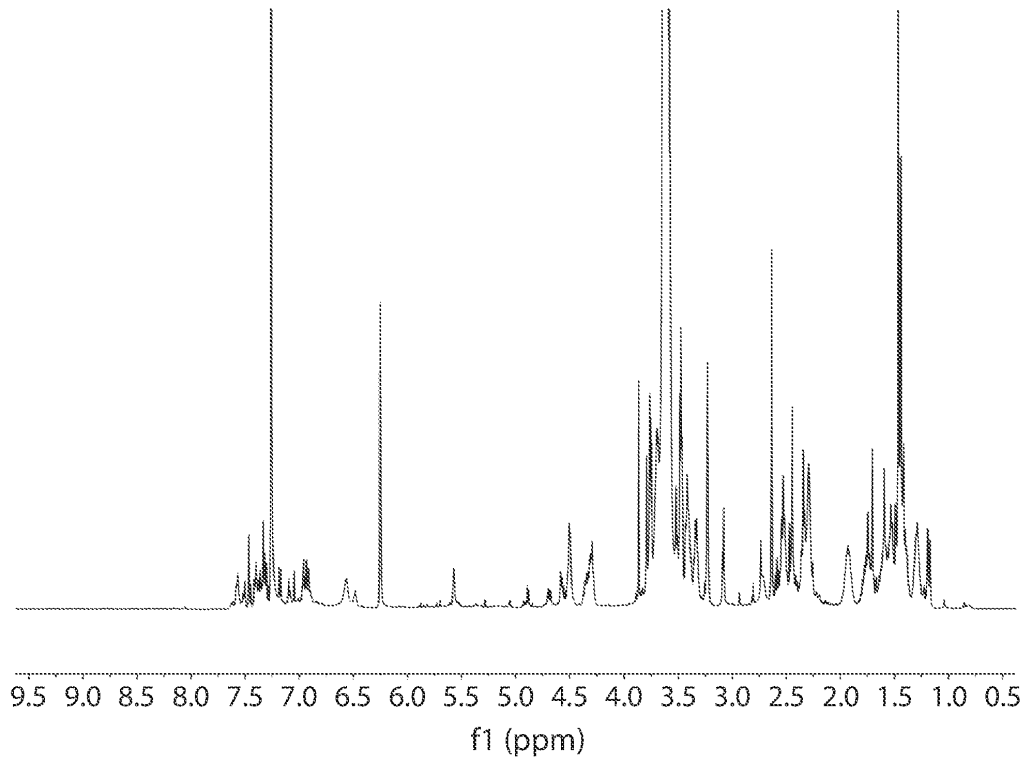
도면9



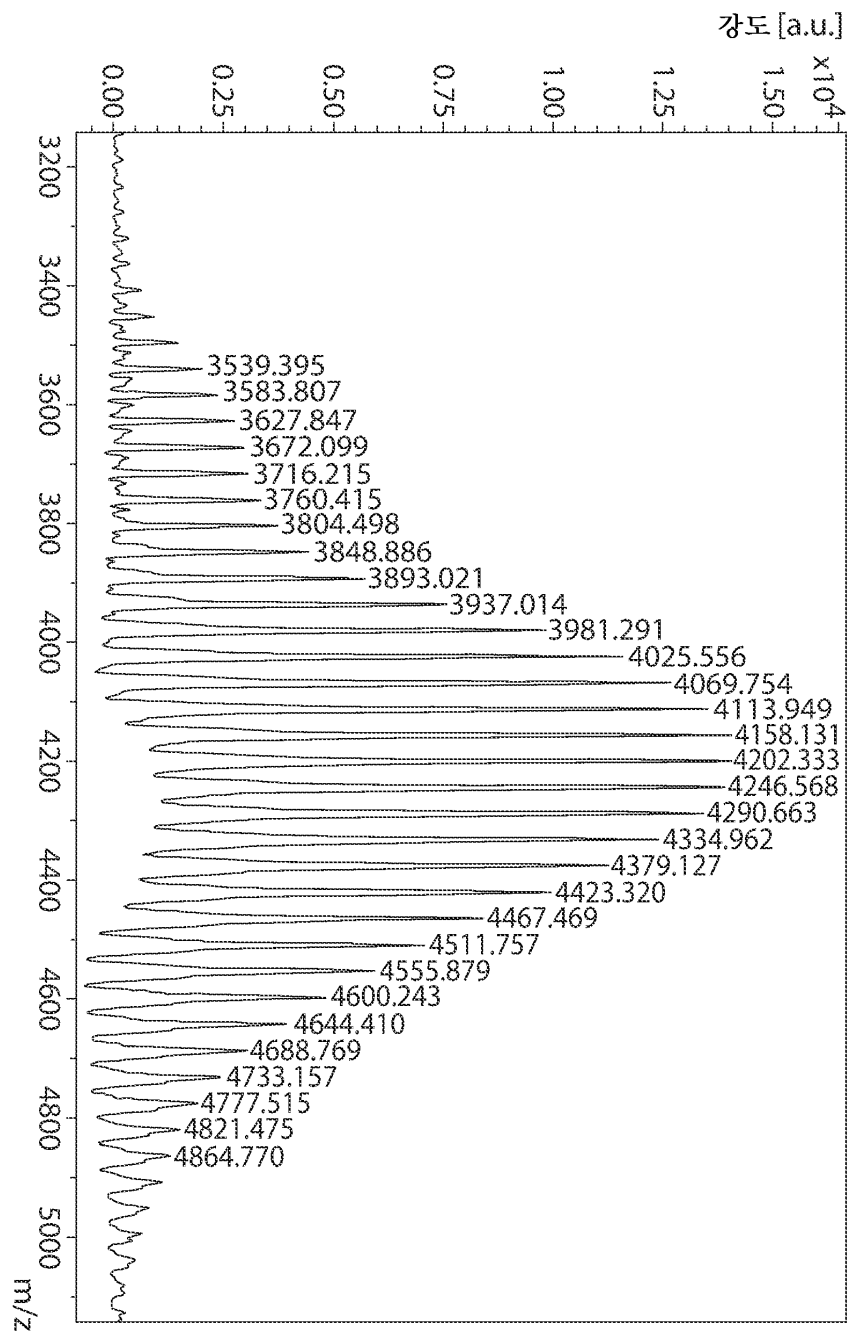
도면10



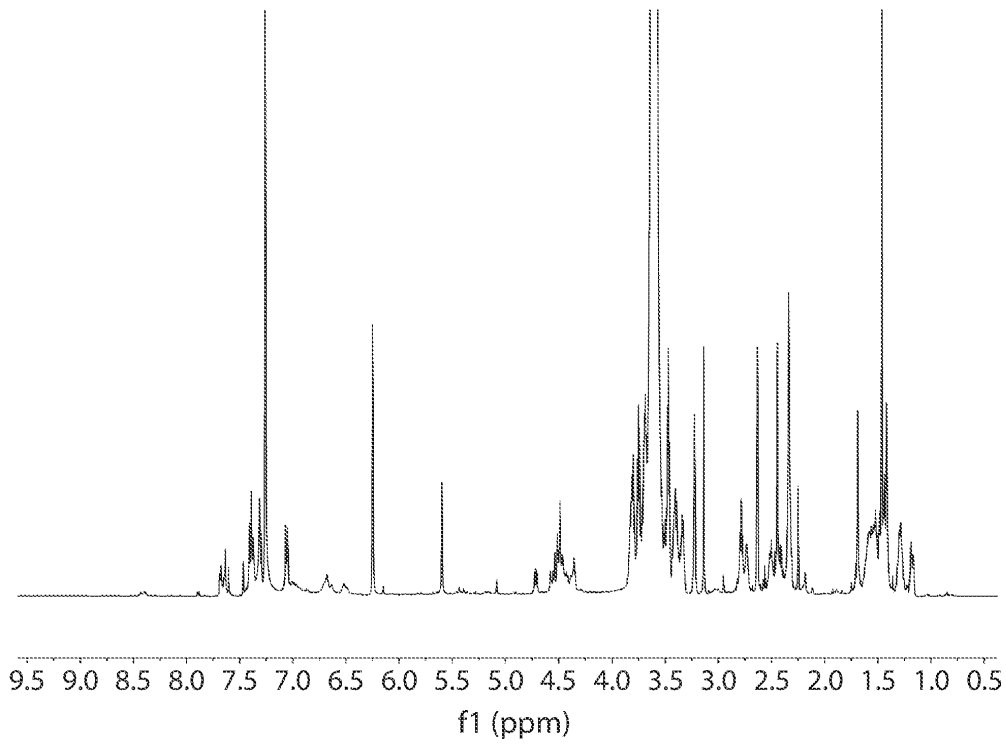
도면11



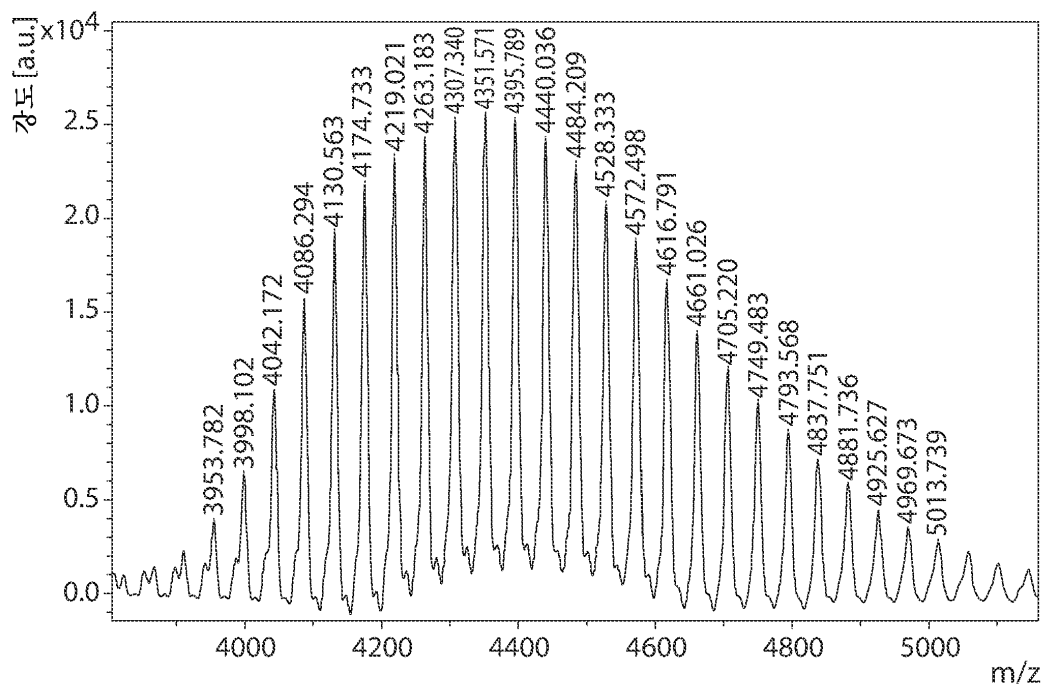
도면12



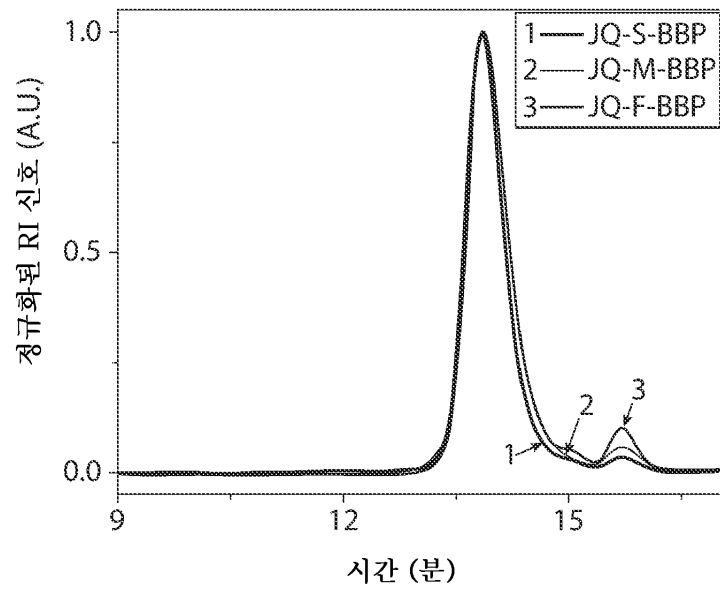
도면13



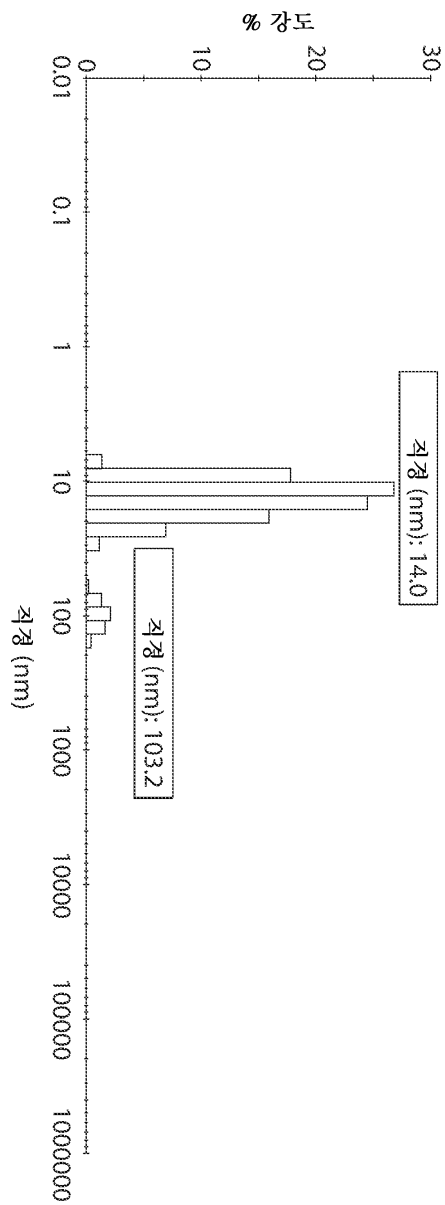
도면14



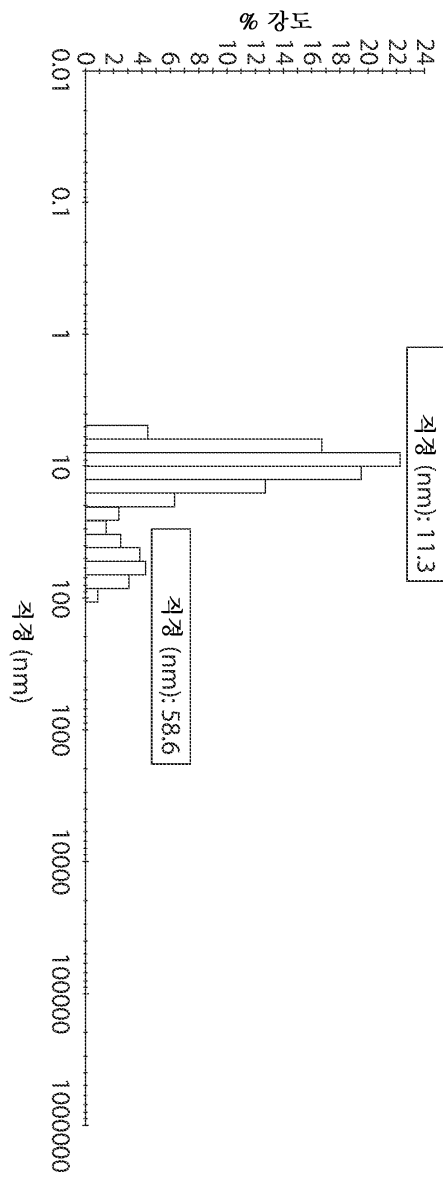
도면15



도면16



도면17



도면18

