



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0062140  
(43) 공개일자 2024년05월08일

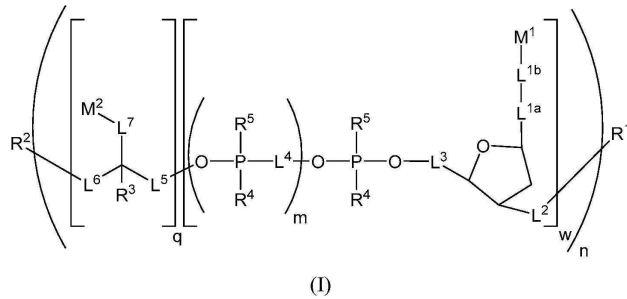
- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)<br/>C07F 9/6561 (2006.01) C07H 19/073 (2006.01)<br/>C07H 21/00 (2006.01) C07H 21/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 47/68035 (2023.08)<br/>A61K 47/6849 (2017.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7010705<br/>(22) 출원일자(국제) 2022년09월27일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2024년03월29일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/059148<br/>(87) 국제공개번호 WO 2023/052970<br/>국제공개일자 2023년04월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/250,931 2021년09월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>소니그룹주식회사<br/>일본국 도쿄도 미나토쿠 코난 1-7-1</p> <p>(72) 발명자<br/>매트레이 트레이시<br/>미국 캘리포니아주 95112 산 호세 노쓰 퍼스트 스트리트 1730</p> <p>(74) 대리인<br/>장훈</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료용 피롤로벤조디아제핀 접합체**

(57) 요약

본 발명은 생물학적 활성 화합물로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 화학식 (I) 또는 이의 입체이성체, 호변이성체, 또는 염을 갖는다. 화학식 (I)의 화합물은 각종 치료법을 위한 치료 제제로서의 용도를 포함하여 다수의 분야에서 유용한 것으로 밝혀졌다.



여기서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, L<sup>1a</sup>, L<sup>1b</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, L<sup>5</sup>, L<sup>6</sup>, L<sup>7</sup>, M<sup>1</sup>, M<sup>2</sup>, q, w, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/6889* (2017.08)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07F 9/6561* (2013.01)

*C07H 19/073* (2013.01)

*C07H 21/00* (2013.01)

*C07H 21/04* (2013.01)

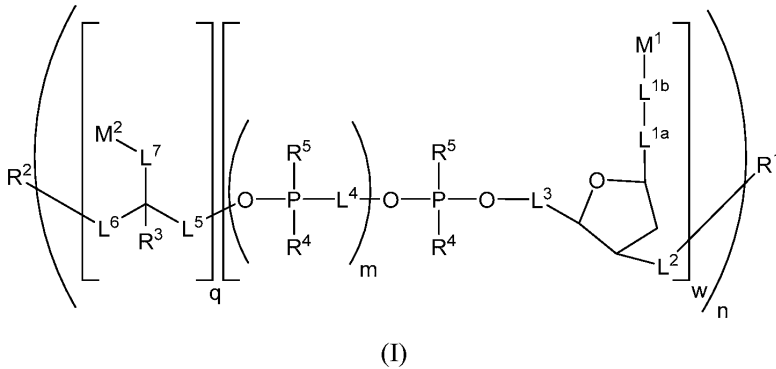
---

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적 염 또는 호변이성체:



여기서,

$M^1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 존재하지 않거나, 피롤로벤조디아제핀, 마이너 그루브 결합 제제 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고, 단, 적어도 하나의 경우의  $M^1$ 은 피롤로벤조디아제핀이고;

$M^2$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로, 피롤로벤조디아제핀, 마이너 그루브 결합 제제 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고;

$L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 헤테로아릴렌 링커이고;

$L^{1b}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로,  $M^1$ 이 존재하지 않으면 H이고 또는  $M^1$ 이 피롤로벤조디아제핀 또는 형광 염료이면 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;

$L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^5$ ,  $L^6$  및  $L^7$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;

$L^4$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬,  $OP(=R_a)(R_b)R_c$ , Q, 또는 이들의 보호된 형태, L' 또는 마이너 그루브 결합 제제이고;

$R^3$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

$R^4$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;

$R^5$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 옥소, 티오옥소이거나 존재하지 않고;

$R_a$ 는 O 또는 S이고;

$R_b$ 는 OH, SH,  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;

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

R<sub>d</sub>는 반대 이온이고;

Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 분석물 분자, 표적화 모이어티, 고행 지지체 또는 상보적인 반응성 기 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

L'는, 각각의 경우에, 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고행 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고행 지지체 잔류물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

m은, 각각의 경우에, 0 또는 그 이상의 정수이고;

n은 1 또는 그 이상의 정수이고;

q 및 w는, 각각의 경우에, 독립적으로 0 또는 1이고, 단, 하나의 경우에 q 또는 w 중 적어도 하나는 1이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 경우의 L<sup>1a</sup>는 임의로 치환된 5 내지 9원 헤테로아릴렌 링커인, 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, L<sup>1a</sup>는, 각각의 경우에 독립적으로 피리미딘인, 화합물.

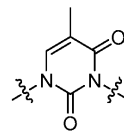
**청구항 4**

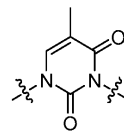
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1a</sup>는, 각각의 경우에, 독립적으로 사이토신 또는 티민인, 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1a</sup>는, 각각의 경우에, 독립적으로, 상기 화합물이 표적 DNA 서열과의 삼중체 형성이 가능한 사이토신 및 티민 염기의 서열을 포함하도록, 사이토신 및 티민으로부터 선택되는, 화합물.

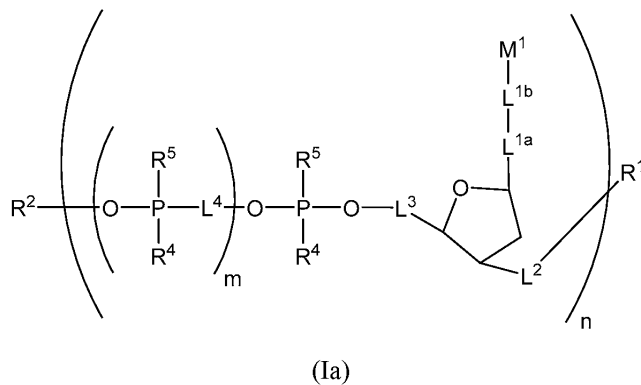
**청구항 6**



제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1a</sup>는 화학식  을 갖는, 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Ia)를 갖는, 화합물:



**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $L^3$ 은 알킬렌 링커인, 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $L^3$ 은 각각의 경우에 알킬렌 링커인, 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 존재하지 않는, 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $L^2$ 는 각각의 경우에 존재하지 않는, 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 는 헤테로알킬렌인, 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $L^4$ 는 알킬렌 옥사이드를 포함하는, 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 알킬렌 옥사이드를 포함하는, 화합물.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 알킬렌 옥사이드는 에틸렌 옥사이드인, 화합물.

**청구항 16**

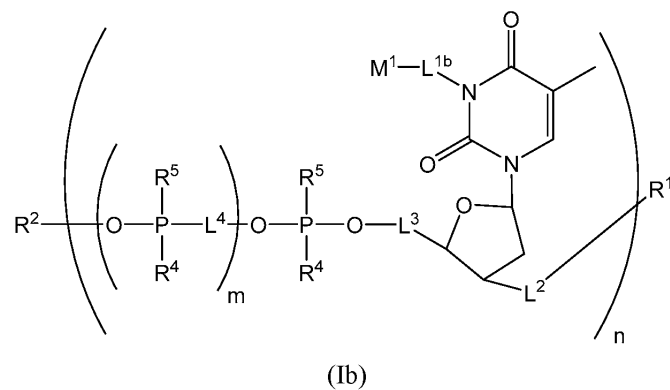
제15항에 있어서, 상기 에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드인, 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $R^3$ 은 H인, 화합물.

**청구항 18**

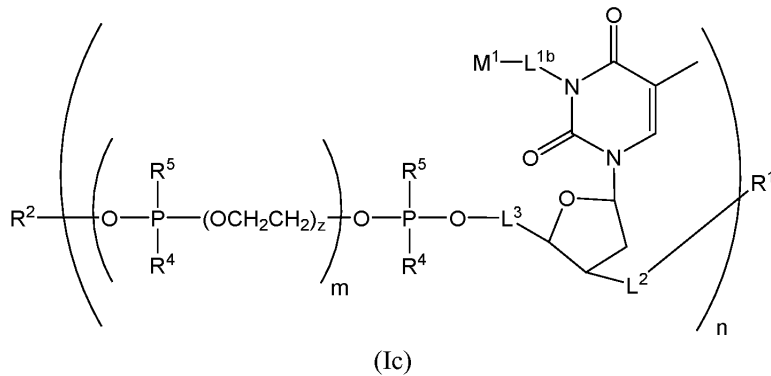
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Ib)를 갖는, 화합물:



여기서,  $L^{1b}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌 또는 임의의 헤테로알킬렌 링커이다.

**청구항 19**

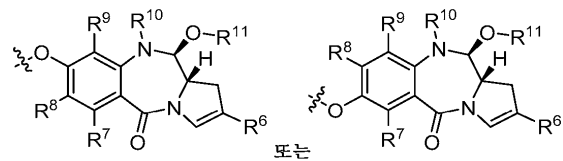
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Ic)를 갖는, 화합물:



여기서,  $z$ 은 1 내지 100의 정수이다.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $M^1$ 은 하기 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



여기서,

$R^6$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, CH=CHCONH<sub>2</sub>, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

$R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H, OH, OR<sub>f</sub>, SH, SR<sub>f</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 또는 헤테로알킬이고;

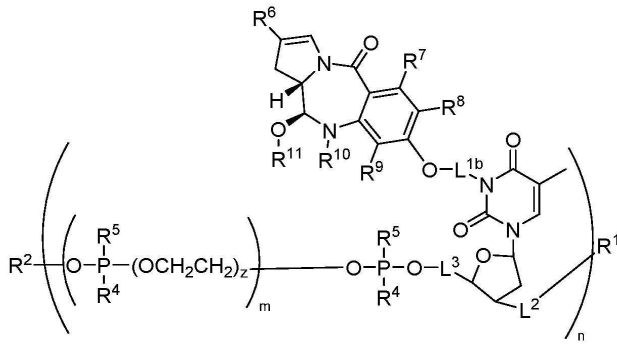
$R^{10}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 질소 보호 기 또는 H이고;

$R^{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 산소 보호 기, 알킬, 또는 H이고;

R<sub>f</sub> 및 R<sub>g</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 아릴이다.

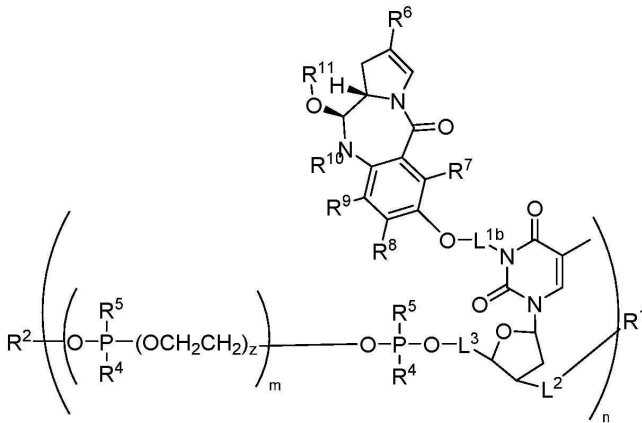
**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Id) 또는 (Ie) 중 하나를 갖는, 화합물:



(Id)

또는



(Ie)

여기서,

$R^6$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬이고;

$R^7$  및  $R^9$ 는, 각각의 경우에, H이고;

$R^8$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로  $OR_t$ 이고;

$R^{10}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 질소 보호 기이고;

$R^{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 산소 보호 기이고;

$R_t$ 는 알킬이다.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 OH,  $O^-$  또는  $OR_d$ 인, 화합물.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는, 각각의 경우에, 옥소인, 화합물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 OH 또는  $-OP(=R_c)(R_b)R_c$ 인, 화합물.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 중 하나는 OH 또는 -OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>이고, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 중 나머지는 Q이거나 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 -OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>인, 화합물.

**청구항 27**

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>c</sub>는 OL'인, 화합물.

**청구항 28**

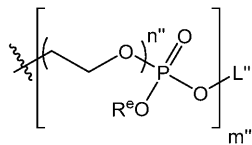
제27항에 있어서, L'는, Q, 표적화 모이어티, 분석물 분자, 고행 지지체, 고행 지지체 잔류물, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 헤테로알킬렌 링커인, 화합물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, L'는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함하는, 화합물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, L'는 하기 화학식을 갖는, 화합물:



여기서,

m'' 및 n''는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

R<sup>e</sup>는 H, 전자 쌍 또는 반대 이온이고;

L''는 R<sup>e</sup> 또는 직접 결합이거나, Q, 표적화 모이어티, 분석물 분자, 고행 지지체, 고행 지지체 잔류물, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 연결부이다.

**청구항 31**

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 또는 세포 표면 수용체 길항제인, 화합물.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일클론 항체인, 화합물.

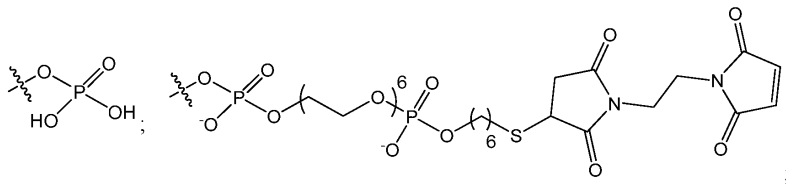
**청구항 33**

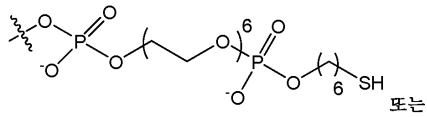
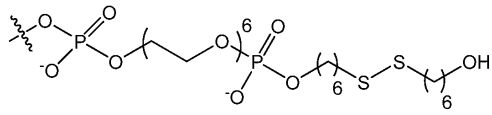
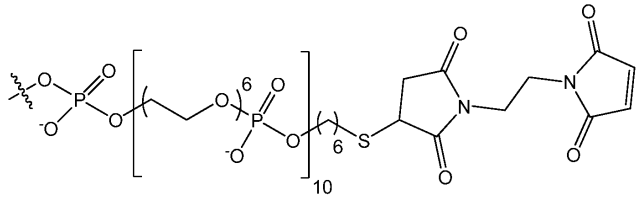
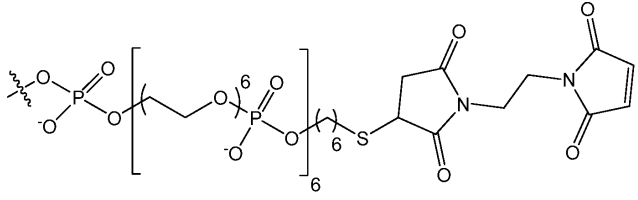
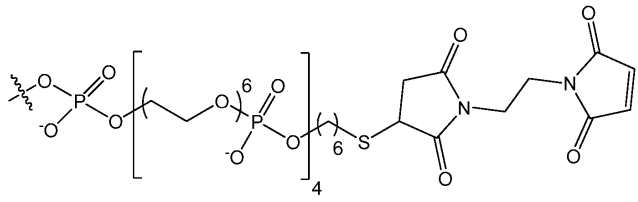
제32항에 있어서, 상기 단일클론 항체는 압식시맙, 아달리무맙, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 아비박탐, 바실릭시맙, 벤탈리주맙, 베즐로톡수맙, 블리나투모맙, 브로달루맙, 부로수맙, 카나키누맙, 카플라시주맙, 세르틀리주맙 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 두필루맙, 에쿨리주맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 골리무맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 라나테루맙, 로키베트맙, 메폴리주맙, 나탈리주맙, 오빌톡사시맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 레슬리주맙, Rmab, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 사털루맙, 세쿠키누맙, 티드트라키주맙, 티

오맵, 토실리주맵, 우스테키누맵, 베둘리주맵, 아브틸루맵, 액톡수맵, 아두카누맵, 아파세비쿠맵, 아펠리모맵, 아니프롤루맵, 안루킨주맵(IMA-638), 아셀리주맵, 아토롤리무맵, 바피네우주맵, BCD-100, 베르틸리무맵, 베실레소맵, 비시로맵, 비마그루맵, 비메키주맵, 비르타미맵, 블레세루맵, 블로소주맵, 보코시주맵, 브라지쿠맵, 브리아키누맵, 브로루시주맵, 칼루맵, 카로톡시맵, 세텔리주맵, 클라자키주맵, 클레놀리시맵, 콘시주맵, 코스프로빅시맵, CR6261, 크레네주맵, 크리잔리주맵, 크로테두맵, 데파톡시주맵, 마포도틴, 테클로톡시맵 비오틴, 테자미주맵, 디리다부맵, 도마그로주맵, 두시기투맵, 에크로멕시맵, 에도바코맵, 에팔리주맵, 에폰구맵, 엘텔루맵, 엘레자누맵, 에노키주맵, 엠티네주맵, 에를리주맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 엑스비비루맵, 파놀레소맵, 파라리모맵, 파리시맵, 파시누맵, 펠비주맵, 페자키누맵, 플란보투맵, 플레티쿠맵, 플로테투주맵, 폰톨리주맵, 포라비루맵, 프로보시맵, 플라누맵, 간테네루맵, 가빌리모맵, 게보키주맵, 김실루맵, 고미럭시맵, 고수라네맵, 이아날루맵, 인클라쿠맵, 이노리모맵, 이오마브-B, 켈릭시맵, 램팔리주맵, 란도그로주맵, 라르카빅시맵, 레브리키주맵, 렌베르비맵, 레르델리무맵, 레틀리주맵, 리비비루맵, 리젤리주맵, 로델시주맵, 루틸주맵 페골, 마르스타시맵, 마브틸리무맵, 메텔리무맵, 미리키주맵, 모타비주맵, 무로모나브 CD3, 네바쿠맵, 네모리주맵, NEOD001, 니르세비맵, 오둘리모맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, OMS721, 오피시누맵, 오르티쿠맵, 오텔릭시주맵, 오텔리맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 파노바쿠맵, 파스콜리주맵, 파데클리주맵, PDR001, 페라키주맵, 펙셀리주맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포네주맵, 포르가빅시맵, 프라시네주맵, 프릴릭시맵, PRO 140, 켈리주맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라네베트맵, 라바갈리맵, 라블리주맵, 레파네주맵, 레가비루맵, 렐라틀리맵, 리누쿠맵, 리산키주맵, 롤레두맵, 로모소주맵, 론탈리주맵, SA237, 사트랄리주맵, 세비루맵, SHP647, 시팔리무맵, 심투주맵, 시폴리주맵, 시루쿠맵, 솔라네주맵, 소네프시주맵, 스파탈리주맵, 스타물루맵, 술레소맵, 수프타부맵, 수팁리맵, 수비주맵, 수브라톡수맵, 타도시주맵, 탈리주맵, 탐투베트맵, 타네주맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 테넬릭시맵, 테폴리주맵, 테프로투무맵, 테제펠루맵, 티블리주맵, 토랄리주맵, 트랄로키누맵, 트레보그루맵, 투비루맵, 울로쿠플루맵, 우르톡사주맵, 바리사쿠맵, 베팔리모맵, 베센쿠맵, 비실리주맵, 보바틸리주맵, 줄리모맵 아리톡스, 트라스투주맵, 쟈투주맵, 브렌톡시맵, 보세투주맵, 로보투주맵, 칸투주맵, 비바투주마보르 이노투주맵 또는 바다스톡시맵인, 화합물.

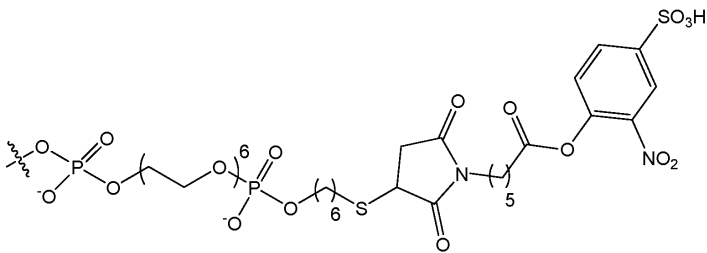
**청구항 34**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>는 하기 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



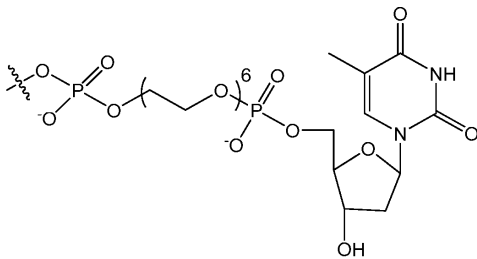


또는



**청구항 35**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>는 하기 화학식을 갖는, 화합물:

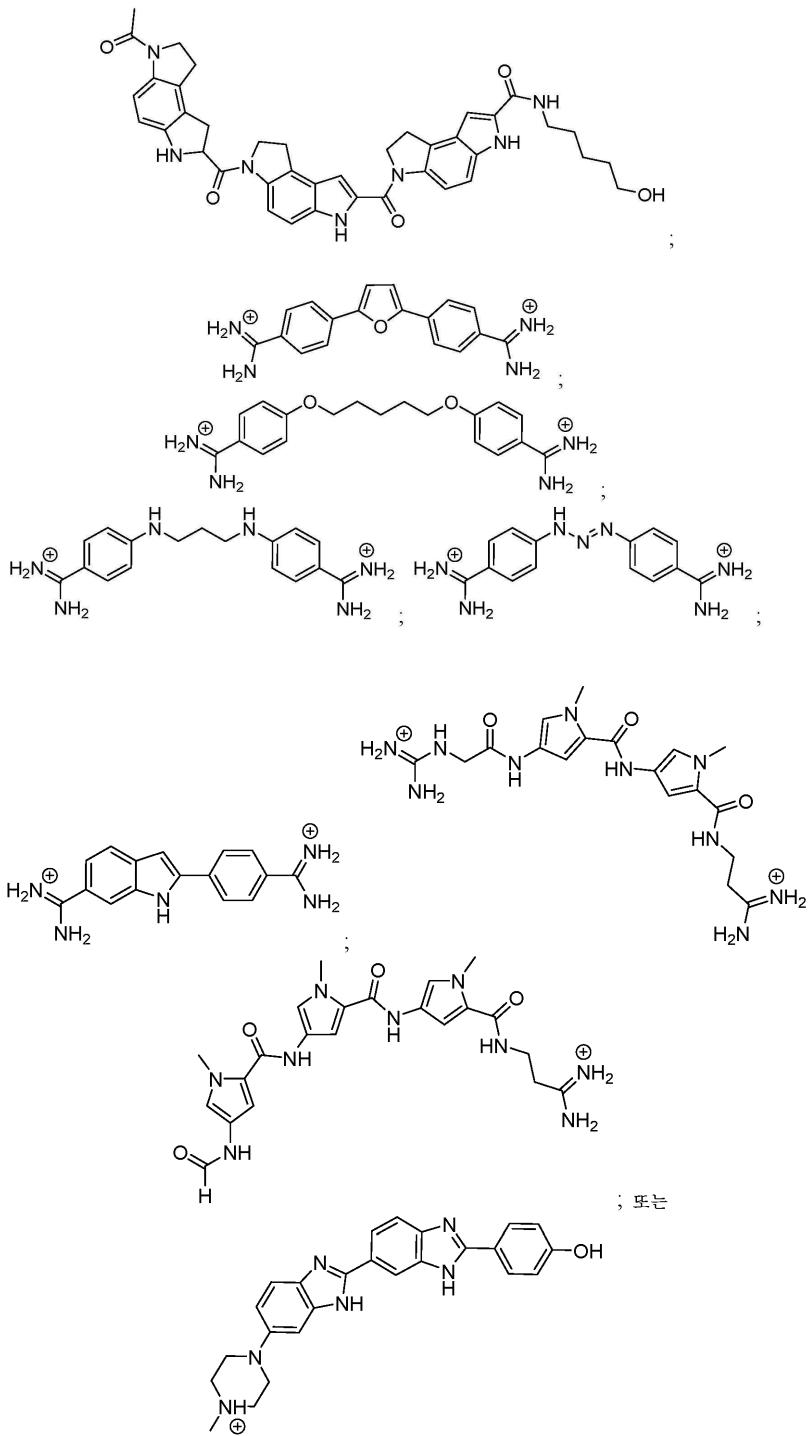


**청구항 36**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, M<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>는 마이너 그룹 결합 체제를 포함하는, 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 마이너 그루브 결합 제제는 하기 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



여기서, 상기 마이너 그루브 결합 제제의 하나의 치환 가능한 위치는 임의의 링커를 통해 상기 화합물의 나머지 부분에 공유 결합된다.

청구항 38

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 친핵성 반응성 기, 친전자성 반응성 기 또는 부가환화 반응성 기를 포함하는, 화합물.



**청구항 43**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  또는  $R^2$  중 하나는 OH 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고,  $R^2$  또는  $R^3$  중 나머지 하나는 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 또는 고형 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 분석물 분자는 핵산, 아미노산 또는 이들의 중합체인, 화합물.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 상기 분석물 분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 압타머 또는 프리온인, 화합물.

**청구항 46**

제43항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제인, 화합물.

**청구항 47**

제43항에 있어서, 상기 고형 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드인, 화합물.

**청구항 48**

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 은 1 내지 100의 정수인, 화합물.

**청구항 49**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 은 1 내지 10의 정수인, 화합물.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  $m$ 은 7 내지 12의 정수인, 화합물.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $m$ 은 3 내지 6의 정수인, 화합물.

**청구항 52**

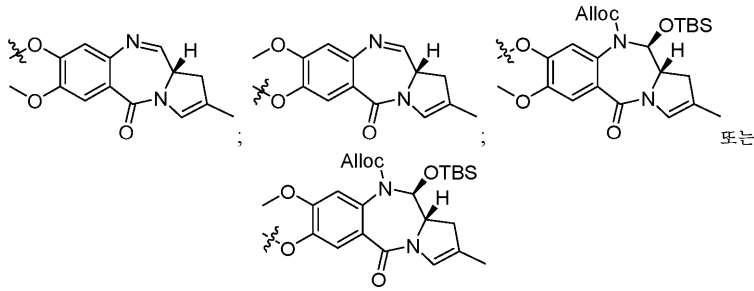
제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 또는 시스플라틴 유도체, 또는 비-고전적인 알킬화제인, 화합물.

**청구항 53**

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 부셀판, N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴, 스트렙토조토신, 다카르바진, 미토졸로미드, 테모졸로미드, 티오테파, 미토마이신, 디아지쿠온(AZQ), 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 프로카바진, 또는 헥사메틸멜라민인, 화합물.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



**청구항 55**

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로, 4개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합을 포함하는 모이어티를 포함하는, 화합물.

**청구항 56**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로, 적어도 4개의 융합된 환을 포함하는 융합-멀티사이클릭 아릴 모이어티를 포함하는, 화합물.

**청구항 57**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 디메틸아미노스티벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, his-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테릴렌, 섉시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 퀴터페닐, 바이-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 바이-나프틸, 바이-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 또는 ter-나프틸 모이어티인, 화합물.

**청구항 58**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티오크산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드, 또는 페릴렌 아미드 또는 이들의 유도체인, 화합물.

**청구항 59**

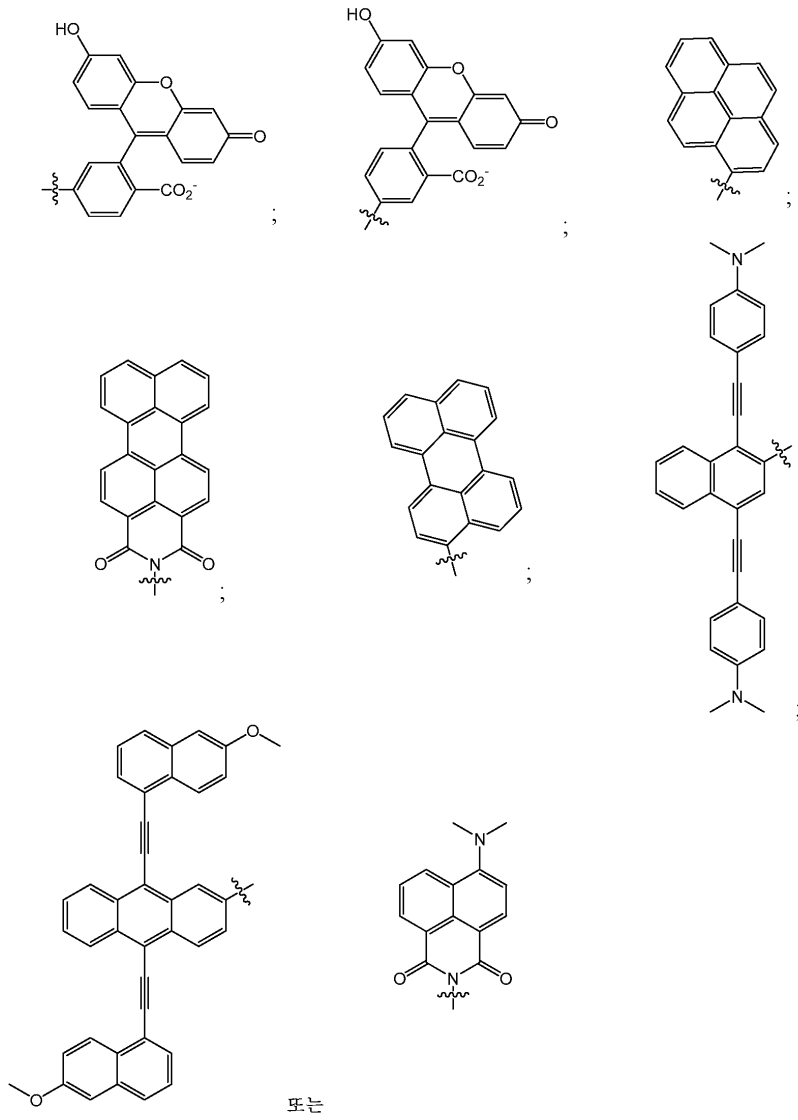
제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 바이피리딜 염료, 에너지 전달 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 또는 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료인, 화합물.

**청구항 60**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드 또는 6-FAM 또는 이들의 유도체인, 화합물.

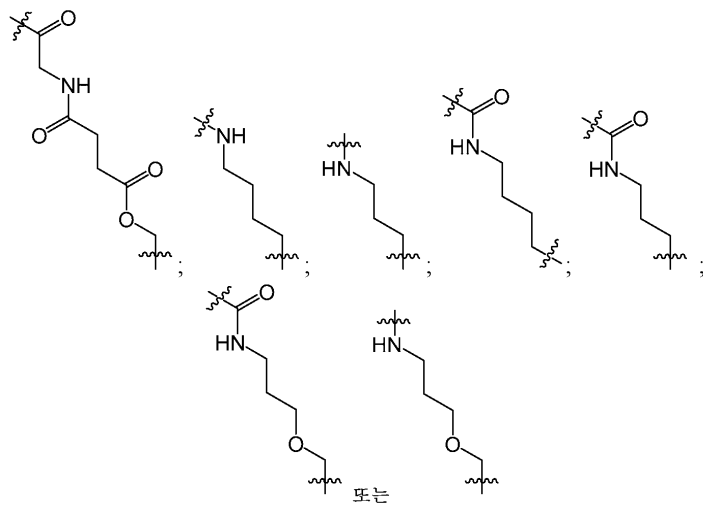
**청구항 61**

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 하기 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 경우의 L<sup>7</sup>은 하기 화학식 중 하나를 포함하는, 화합물:



**청구항 63**

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 64**

질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제63항에 따른 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 65**

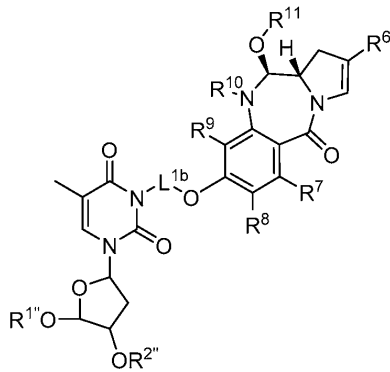
제64항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

**청구항 66**

제65항에 있어서, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 림프종, 및 방광암인, 방법.

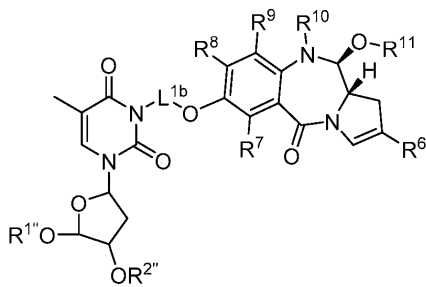
**청구항 67**

화학식 (II) 또는 (III) 중 하나를 갖는, 화합물 또는 입체이성체:



(II)

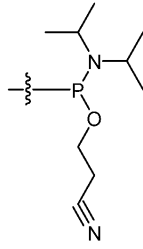
또는



(III)

여기서,

R<sup>1</sup>는 H, 보호 기, 또는 활성화 인 모이어티이고;



$R^2$ 는 H이거나 화학식을 갖는 것을 갖고:

$R^6$ 은 H, CH=CHCONH<sub>2</sub>, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

$R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H, OH, OR<sub>f</sub>, SH, SR<sub>f</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 또는 헤테로알킬이고;

$R^{10}$ 은 질소 보호 기 또는 H이고;

$R^{11}$ 은 산소 보호 기, 알킬, 또는 H이고;

R<sub>f</sub> 및 R<sub>g</sub>는 독립적으로 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 아릴이고;

L<sup>1b</sup>는 임의의 알킬렌 또는 임의의 헤테로알킬렌 링커이다.

#### 청구항 68

제67항에 있어서,  $R^1$ 는 H 또는 4,4'-디메톡시트리틸인, 화합물.

#### 청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서,

$R^6$ 은 알킬이고;

$R^7$  및  $R^9$ 는 H이고;

$R^8$ 은 OR<sub>f</sub>이고;

$R^{10}$ 은 질소 보호 기이고;

$R^{11}$ 은 산소 보호 기이고;

R<sub>f</sub>는 알킬인, 화합물.

#### 청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1b</sup>는 알킬렌 링커인, 화합물.

#### 청구항 71

제70항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 홀수개의 탄소 원자를 갖는, 화합물.

#### 청구항 72

제71항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 C<sub>3</sub> 알킬 링커인, 화합물.

#### 청구항 73

제71항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 C<sub>5</sub> 알킬 링커인, 화합물.

**청구항 74**

제70항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 짝수개의 탄소 원자를 갖는, 화합물.

**청구항 75**

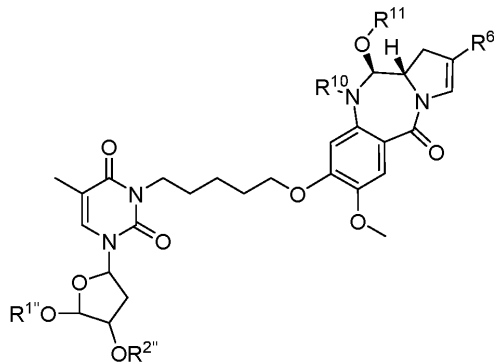
제74항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 C<sub>2</sub> 알킬 링커인, 화합물.

**청구항 76**

제74항에 있어서, 상기 L<sup>1b</sup>의 알킬렌 링커는 C<sub>4</sub> 알킬 링커인, 화합물.

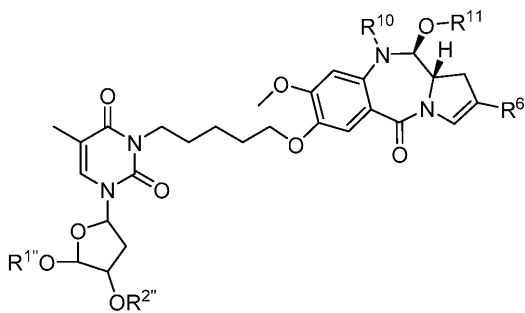
**청구항 77**

제67항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (IIa) 또는 (IIIa) 중 하나를 갖는, 화합물 또는 입체이성체:



(IIa)

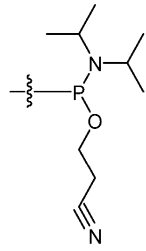
또는



(IIIa)

여기서,

R<sup>1</sup>는 H, 보호 기, 또는 활성화 인 모이어티이고;



R<sup>2</sup>는 H이거나 하기 화학식을 갖는다;

R<sup>6</sup>은 메틸이고;

R<sup>10</sup>은 질소 보호 기 또는 H이고;

R<sup>11</sup>은 산소 보호 기 또는 H이다.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명의 양태는 일반적으로 알킬화제를 갖는 중합체성 생물학적 활성 화합물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

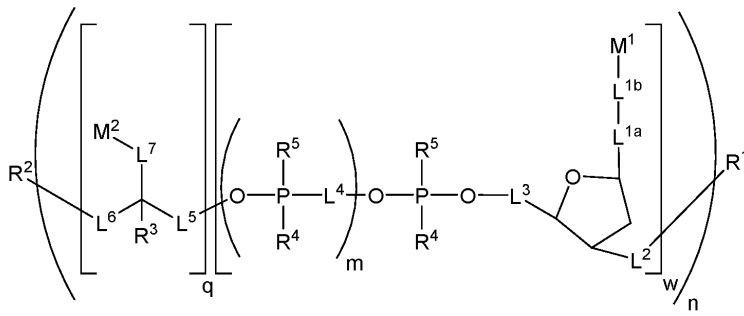
[0002] 표적 약물 접합체는, 예를 들어 화학요법과는 달리, 표적을 벗어난 활성이 거의 또는 전혀 없어도 표적 세포에 약물을 전달한다. 통상, 표적 약물 접합체는 생물학적 활성 페이로드 또는 약물에 연결된 표적 분자를 포함한다. 생물학적 활성 약물의 고유한 표적화 능력과 치료 효과성을 조합함으로써, 접합체는 의도된 표적에만 약물을 전달하여 잠재적인 부작용을 최소화할 수 있다.

[0003] 항체-약물 접합체(ADC)는 예를 들어 암 치료에 특히 관심이 있는 표적 약물 접합체의 한 종류이다. 암 치료용 ADC는 단일클론 항체의 표적화 특성을 세포독성제의 암-사멸 능력과 조합하여, 다른 화학요법제에 비해 몇 가지 장점이 있는 치료요법을 제공한다. 그러나, ADC 구조의 복잡성, 특히, 항체와 약물 사이의 화학적 링커와 관련된 문제로 인해, 신규하고 효과적인 치료요법의 개발에 있어서 현저한 어려움이 존재한다. 첫 번째 ADC는 2001년에 승인되었지만 다음 ADC가 승인되기까지는 거의 10년이 걸렸다. 현재로서는, Adcetris®, Besponsa®, Enhertu®, Mylotarg®, Padcev®, Polivy®, 및 Kadcylya®만이 전세계적으로 상업적으로 이용 가능하다 (Zevalin®은 중국에서만 승인되었다).

[0004] 따라서, 당업계에는 높은 치료 지수를 갖는 강력한 표적화 약물 접합체 및 이의 제조 방법의 개발 필요성이 존재한다. 본 발명은 이러한 필요를 충족하고 추가의 관련된 이점을 제공한다.

**발명의 내용**

[0005] 일양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 호변이성체 또는 염이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물은 각종 치료법을 위한 치료 제제(therapeutic agent)로서의 용도를 포함하여, 다수의 분야에서 유용한 것으로 밝혀졌다.



(I)

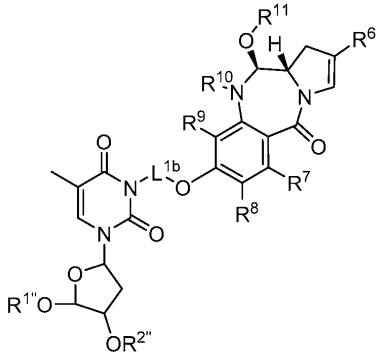
[0006]

[0007] 여기서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $L^{1a}$ ,  $L^{1b}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $L^5$ ,  $L^6$ ,  $L^7$ ,  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $q$ ,  $w$ ,  $m$  및  $n$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0008] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0009] 또 다른 양태에서, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 질환의 치료 방법이 제공되며, 여기서, 각각의  $M^1$  또는  $M^2$ 는, 독립적으로, 질환의 치료에 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다.

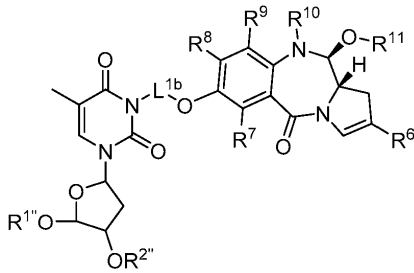
[0010] 또 다른 양태에서, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염, 호변이성체, 또는 입체이성체가 제공된다.



(II)

[0011] 여기서,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{11}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0012] 또 다른 양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염, 호변이성체, 또는 입체이성체가 제공된다.



(III)

[0013] 여기서,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{11}$ 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0014] 본 발명의 이러한 측면 및 다른 측면은 하기 상세한 설명을 참조하여 명백해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 하기 설명에서, 특정한 구체적인 세부 사항은 본 발명의 다양한 양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이들 세부 사항 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0016] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함한다" 및 이의 변형태, 예를 들어, "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만 이에 한정되지 않는다"로 해석되어야 한다.

[0017] 본 명세서 전체에서 "일양태" 또는 "하나의 양태"에 대한 언급은 양태와 관련하여 기재된 특성의 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에서 다양한 장소에서 어구 "일양태에서" 또는 "하나의 양태에서"가 보이는 것이 반드시 모두 동일한 양태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 양태에서, 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0018] "아미노"는  $-NH_2$  기를 지칭한다.

[0019] "카복시"는  $-CO_2H$  기를 지칭한다.

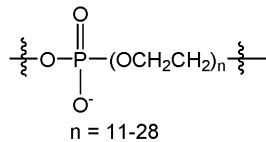
- [0022] "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.
- [0023] "포르밀"은 -C(=O)H 기를 지칭한다.
- [0024] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.
- [0025] "이미노"는 =NH 기를 지칭한다.
- [0026] "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 기를 지칭한다.
- [0027] "옥소"는 =O 치환체 기를 지칭한다.
- [0028] "설프하이드릴"은 -SH 기를 지칭한다.
- [0029] "티옥소"는 =S 기를 지칭한다.
- [0030] "알킬"은, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되어 있으며, 1 내지 12개의 탄소 원자(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)를 갖고, 불포화를 함유하지 않고, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 군을 지칭하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 임의로 치환된다.
- [0031] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 불포화를 함유하지 않고, 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 지칭하며, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등이다. 알킬렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇠의 부착점은, 상기 쇠 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌은 임의로 치환된다.
- [0032] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇠"는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지며, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 지칭하며, 예를 들어 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이다. 알케닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 쇠의 부착점은, 상기 쇠 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐렌은 임의로 치환된다.
- [0033] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇠"는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지며, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는, 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 탄화수소 쇠를 지칭하며, 예를 들어 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이다. 상기 알케닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 잔여 부분 및 라디칼 기에 대한 알키닐렌 쇠의 부착점은, 상기 쇠 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐렌은 임의로 치환된다.
- [0034] "알킬에테르"는 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬 기를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 탄소-탄소 결합은 탄소-산소 결합으로 대체된다. 탄소-산소 결합은 (알콕시 기에서와 같이) 말단 단부 상에 있을 수 있거나, 탄소-산소 결합은 내부에 있을 수 있다(즉, C-O-C). 알킬에테르는 적어도 하나의 탄소-산소 결합을 포함하지만, 하나가 넘게 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 알킬에테르의 의미 내에 포함된다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 알킬에테르는 알코올 또는 -OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>(여기서, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된다.
- [0035] "알콕시"는 화학식 -OR<sub>a</sub>의 기를 지칭하며, 여기서 R<sub>a</sub>는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알콕시 기는 임의로 치환된다.
- [0036] "알콕시알킬에테르"는 화학식 -OR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>의 기를 지칭하며, 여기서, R<sub>a</sub>는 상기 정의된 바와 같이 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 헤테로알킬 기이고, R<sub>b</sub>는 본원에 정의된 알킬에테르 기이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알콕시알킬에테르 기는 임의로 치환되며, 예를 들어 알코올 또는 -OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>(여기서, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>

및 R<sub>c</sub>는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)로 치환된다.

[0037] "헤테로알킬"은, 상기 정의된 바와 같이, 알킬 기 내에 또는 알킬 기 말단에 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, N, O, P 또는 S)를 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로원자는 알킬 기 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]<sub>x</sub>-탄소 결합을 포함하며, 여기서, x는 1, 2 또는 3이다). 다른 양태에서, 헤테로원자는 알킬 기의 말단에 존재하여, 알킬 기를 분자의 나머지 부분에 결합시킨다(예를 들어, M1-H-A, 여기서, M1은 분자의 부분이고, H는 헤테로원자이고, A는 알킬 기이다). 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로알킬 기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬 기는 인-산소 결합, 에컨대 포스포 디에스테르 결합을 임의로 포함하는, 에틸렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함한다.

[0038] "헤테로알콕시"는 화학식 -OR<sub>a</sub>의 기를 지칭하며, 여기서, R<sub>a</sub>는 상기 정의된 바와 같이 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 헤테로알킬 기이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로알콕시 기는 임의로 치환된다.

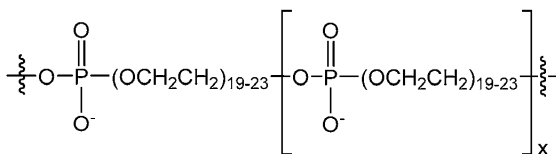
[0039] "헤테로알킬렌"은, 상기 정의된 바와 같이, 알킬렌 쇠 내에 또는 알킬렌 쇠 말단에 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는 알킬렌 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌 쇠 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬렌은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]-탄소 결합을 포함하며, 여기서, x는 1, 2 또는 3이다). 다른 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌의 말단에 존재하여, 알킬렌을 분자의 나머지 부분에 결합시키는 역할을 한다(예를 들어, M1-H-A-M2, 여기서, M1 및 M2는 분자의 부분이고, H는 헤테로원자이고, A는 알킬렌이다). 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬렌 기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬렌 기는 에틸렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함하며, "C", "HEG", 및 "PEG 1K"는 연결군(linking group)은 다음과 같이 예시된다:



"PEG 1K 링커"

[0040]

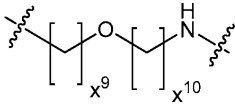
[0041] 상기 C-링커, HEG 링커 및/또는 PEG 1K 링커의 다량체는 헤테로알킬렌 링커의 다양한 양태에 포함된다. PEG 1K 링커의 일부 양태에서, n은 19 내지 25 범위이고, 예를 들어 n은 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25이다. 다량체는 예를 들어 하기 화학식을 포함할 수 있다:



[0042]

[0043] 여기서, x는 0이거나 0보다 큰 정수이고, 예를 들어, x는 0 내지 100 범위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)이다.

[0044] "링커(linker)"는 분자의 부분을 동일 분자의 또 다른 부분에 또는 상이한 분자, 모이어티 또는 고형 지지체(예를 들어, 미세입자)에 연결하는, 탄소, 산소, 질소, 황, 인, 및 이들의 조합과 같은 적어도 하나의 원자의 인접한 쇠를 지칭한다. 링커는 공유 결합 또는 다른 수단, 예를 들어, 이온 결합 또는 수소 결합 상호작용을 통해 분자를 연결할 수 있다. 일부 양태에서, 링커는 헤테로원자 링커(예를 들어, 1 내지 10개의 Si, N, O, P, 또는 S 원자를 포함함), 헤테로알킬렌(예를 들어, 1 내지 10개의 Si, N, O, P, 또는 S 원자 및 알킬렌 쇠를 포함함) 또는 알킬렌 링커(예를 들어, 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함함)이다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는 하기 화학식을 포함한다:



- [0045]
- [0046] 여기서,
- [0047]  $x^9$  및  $x^{10}$ 은 각각 독립적으로 0보다 큰 정수이다. 일부 양태에서, 헤테로원자 링커는  $-O-$ ,  $-S-$ , 또는  $-OP(=O)O^-$ 이다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는  $-OP(=O)O^-O-$ 를 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는 적어도 하나의 S-S 결합을 포함한다.
- [0048] "생리학적으로 절단 가능한 링커(physiologically cleavable linker)"는 유기체 또는 세포 시스템의 생체내 또는 시험관내 환경이 존재하는 동안 규정된 방식으로 분할되거나 분리되어 2개 이상의 별도의 분자를 생성할 수 있는 분자 연결부(linkage)를 지칭한다. 일반적으로, 이러한 절단 또는 절개 이벤트를 유도하는 생리학적 조건은, 약 20 내지 40°C 범위의 온도, 약 1atm(101kPa 또는 14.7psi)의 대기압, 약 6 내지 8의 pH, 약 1 내지 20mM의 글루코스 농도, 대기 산소 농도, 및 지구 중력을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 생리학적 조건은 효소 조건(즉, 효소 절단)을 포함한다. 결합 절단 또는 절개는 동질적이거나 이질적일 수 있다.
- [0049] "헤테로알케닐렌"은, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알케닐렌 기는 임의로 치환된다.
- [0050] "헤테로알키닐렌"은, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알키닐렌 기는 임의로 치환된다.
- [0051] "헤테로원자성 링커"와 관련하여 "헤테로원자성"은 하나 이상의 헤테로원자로 이루어진 링커 군을 지칭한다. 예시적인 헤테로원자성 링커는 O, N, P 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 원자, 및 다중 헤테로원자, 예를 들어, 화학식  $-P(O^-)(=O)O-$  또는  $-OP(O^-)(=O)O-$ 를 갖는 링커 및 다량체 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0052] "포스페이트"는  $-OP(=O)(R_a)R_b$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 OH,  $O^-$  또는  $OR_c$ 이고;  $R_b$ 는 OH,  $O^-$ ,  $OR_c$ , 티오포스페이트 기 또는 추가의 포스페이트 기이고, 여기서,  $R_c$ 는 반대 이온(counter ion)(예를 들어,  $Na^+$  등)이다.
- [0053] "포스포알킬"은  $-OP(=O)(R_a)R_b$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 OH,  $O^-$  또는  $OR_c$ 이고;  $R_b$ 는 -O알킬이고,  $R_c$ 는 반대 이온(예를 들어,  $Na^+$  등)이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 포스포알킬 기는 임의로 치환된다. 예를 들어 특정 양태에서, 포스포알킬 기 내의 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ (여기서,  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.
- [0054] "포스포알킬에테르"는  $-OP(=O)(R_a)R_b$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 OH,  $O^-$  또는  $OR_c$ 이고;  $R_b$ 는 -O알킬에테르이고,  $R_c$ 는 반대 이온(예를 들어,  $Na^+$  등)이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 포스포알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 양태에서, 포스포알킬에테르 기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ (여기서,  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.
- [0055] "티오포스페이트"는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 O 또는 S이고;  $R_b$ 는 OH,  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;  $R_c$ 는 OH, SH,  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$ ,  $SR_d$ , 포스페이트 기 또는 추가의 티오포스페이트 기이고,  $R_d$ 는 반대 이온(예를 들어,  $Na^+$  등)이고, 단, i)  $R_a$ 는 S이거나; ii)  $R_b$ 는  $S^-$  또는  $SR_d$ 이거나; iii)  $R_c$ 는 SH,  $S^-$  또는  $SR_d$ 이거나; iv) i), ii) 및/또는 iii)의 조합이다.

[0056] "티오포스포알킬"은  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 O 또는 S이고,  $R_b$ 는 OH,  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;  $R_c$ 는 -O알킬이고,  $R_d$ 는 반대 이온(예를 들어,  $Na^+$  등)이고, 단, i)  $R_a$ 는 S이거나; ii)  $R_b$ 는  $S^-$  또는  $SR_d$ 이거나; iii)  $R_a$ 는 S이고  $R_b$ 는  $S^-$  또는  $SR_d$ 이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 티오포스포알킬 기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 기 내의 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ (여기서,  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0057] "티오포스포알킬에테르"는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$  기를 지칭하며, 여기서,  $R_a$ 는 O 또는 S이고,  $R_b$ 는 OH,  $O^-$ ,  $S^-$ ,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고,  $R_c$ 는 -O알킬에테르이고,  $R_d$ 는 반대 이온(예를 들어,  $Na^+$  등)이고, 단, i)  $R_a$ 는 S이거나; ii)  $R_b$ 는  $S^-$  또는  $SR_d$ 이거나; iii)  $R_a$ 는 S이고  $R_b$ 는  $S^-$  또는  $SR_d$ 이다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 티오포스포알킬에테르 기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ (여기서,  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다) 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0058] "카보사이클릭"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원의 방향족 또는 비방향족 환을 지칭한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카보사이클릭 환은, 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고 일부 또는 전부 포화될 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있다. 비방향족 카보사이클릭 라디칼은 사이클로알킬을 포함하고 방향족 카보사이클릭 라디칼은 아릴을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카보사이클릭 기는 임의로 치환된다.

[0059] "사이클로알킬"은 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 융합 또는 브릿징된 환 시스템 포함할 수 있으며 포화 또는 불포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 환을 지칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어 아다만틸, 노보닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로-[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬 기는 임의로 치환된다.

[0060] "아릴"은 적어도 하나의 카보사이클릭 방향족 환을 포함하는 환 시스템을 지칭한다. 일부 양태에서, 아릴은 6 내지 18개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴 환은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있다. 아릴은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴 기는 임의로 치환된다.

[0061] "헤테로사이클릭"은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자 및 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는, 안정한 3 내지 18원 방향족 또는 비방향족 환을 지칭한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 환은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며; 헤테로사이클릭 환의 질소, 탄소 또는 황은 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클릭 환은 부분적으로 또는 전부 포화될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 하기 헤테로아릴(즉, 헤테로아릴은 헤테로사이클릭의 서브세트임)의 정의에 열거되어 있다. 비방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 기는 임의로 치환된다.

[0062] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는, 5 내지 14원 환 시스템을 지칭한다. 본 발명의 특정 양태의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 이의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조옥사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이소옥사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 프테리디노닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리미디노닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피리도[2,3-d]피리미디노닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리노닐, 퀴녹살리닐, 퀴녹살리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-노닐, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-오닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다.

[0063] 접미사 "-엔(ene)"은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된 특정한 구조적 특징(예를 들어, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴)을 지칭한다. 다시 말하면, 접미사 "-엔"은 이것이 부착된 모이어티의 구조적 특징을 갖는 링커를 지칭한다. 분자의 나머지 부분에 대한 그리고 라디칼 기에 대한 "-엔" 쇠의 부착 지점은, 쇠 내의 원자들 중 하나의 원자 또는 임의의 2개 원자에 걸쳐 있을 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴렌은 본원에 정의된 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 링커를 지칭한다.

[0064] "융합된(fused)"은 적어도 2개의 환을 포함하는 환 시스템을 지칭하며, 여기서, 2개의 환은 적어도 하나의 공통 환 원자, 예를 들어, 2개의 공통 환 원자를 공유한다. 융합된 환이 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환인 경우, 공통 환 원자(들)는 탄소 또는 질소일 수 있다. 융합된 환은 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등을 포함한다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 상기 군 중 어느 하나(예를 들어, 알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알킬닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알킬닐렌, 알콕시, 알킬에테르, 포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬, 티오포스포알킬에테르, 카보사이클릭, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭 및/또는 헤테로아릴)를 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 수소 원자(예를 들어, 1개, 2개, 3개의 또는 모든 수소 원자)는, 예를 들어, 할로젠 원자, 예를 들어, F, Cl, Br, 및 I; 하이드록실 기, 알콕시 기, 및 에스테르 기와 같은 기 중의 산소 원자; 티올 기, 티오알킬 기, 설펜 기, 설포닐 기, 및 설포사이드 기와 같은 기 내의 황 원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기 내의 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기와 같은 기 내의 규소 원자; 및 다양한 다른 기 내의 다른 헤테로원자이지만 이에 한정되지 않는 것들과 같은, 비-수소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. "치환된"은 또한 상기 군 중 어느 하나를 의미하며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 헤테로원자, 예를 들어, 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르 기 내의 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴과 같은 기 내의 질소에 대한 고수준의 결합(예를 들어, 이중 결합 또는 삼중 결합)에 의해 대체된다. 예를 들어, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$ , 및  $-SO_2NR_gR_h$ 로 대체된 상기 군 중 어느 하나를 포함한다. 또한 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R_g$ ,  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 대체된 상기 군 중 어느 하나를 포함한다. 상기에서,  $R_g$  및  $R_h$ 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릭, N-헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. 추가로, "치환된"은 상기 군 중 어느 하나의 기를 의미하며, 여기서, 하나 이상의 수소 원자는 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티오옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릭, N-헤테로사이클릭, 헤테로사이클릭알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또

는 헤테로아릴알킬 기에 대한 결합에 의해 대체된다. 또한, 전술된 치환체 각각은 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다.

- [0066] "접합(conjugation)"은 하나의 p-오비탈과 중간(intervening) 시그마 결합을 가로지르는 다른 p-오비탈과의 중첩(overlap)을 지칭한다. "접합도(degree of conjugation)"는 적어도 하나의 p-오비탈과 중간 시그마 결합을 가로지르는 또 다른 p-오비탈과의 중첩을 지칭한다. 예를 들어, 1,3-부타딘(1,3-butadiene)은 하나의 접합도를 갖는 반면 벤젠 및 기타 방향족 화합물은 통상적으로 다중 접합도를 갖는다. 형광 및 유색 화합물은 통상 적어도 하나의 접합도를 포함한다.
- [0067] "형광성(fluorescent)"은 특정 주파수의 광을 흡수하고 상이한 주파수의 광을 발광할 수 있는 분자를 지칭한다. 형광성은 당업자에게 익히 공지되어 있다.
- [0068] "유색(colored)"은 유색 스펙트럼(즉, 적색, 황색, 청색 등) 내에서 광을 흡수하는 분자를 지칭한다.
- [0069] 용어 "생체분자(biomolecule)"는 핵산, 탄수화물, 아미노산, 폴리펩티드, 당단백질, 호르몬, 앵타머 및 이들의 혼합물을 포함하는, 다양한 생물학적 물질 중 어느 하나를 지칭한다. 보다 구체적으로, 상기 용어는 RNA, DNA, 올리고뉴클레오타이드, 변형된 또는 유도체화된 뉴클레오타이드, 효소, 수용체, 프리온, 수용체 리간드(호르몬 포함), 항체, 항원, 및 독소, 뿐만 아니라 박테리아, 바이러스, 혈액 세포, 및 조직 세포를 비제한적으로 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 시각적으로 감지되는 생체분자(예를 들어, 이에 연결된 생체분자를 갖는 화학식 (I)의 화합물)는, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 생체분자를 임의의 이용가능한 원자 또는 작용성 기, 예를 들어, 생체분자 상의 아미노, 하이드록시, 카복실, 또는 설프하이드릴 기를 통해 화합물에 대해 생체분자의 부착을 가능하게 하는 반응성 기를 갖는 화합물과 접촉시킴으로써 제조된다.
- [0070] "반응성 기(reactive group)"는, 제2 반응성 기(예를 들어, "상보적인(complementary) 반응성 기")와 반응하여, 예를 들어 치환, 산화, 환원, 첨가, 또는 부가화 반응에 의해 하나 이상의 공유 결합을 형성할 수 있는 모이어티이다. 예시적인 반응성 기는 표 1에 제공되며, 예를 들어, 친핵체, 친전자체, 디엔, 친디엔체, 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴 디설파이드, 설프닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르, 케톤,  $\alpha, \beta$ -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드,  $\alpha$ -할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴, 티이란(thiirane) 등을 포함한다.
- [0071] "생체접합(bio-conjugation)" 또는 "생체접합체(bio-conjugate)" 및 관련 변형체는 2개 분자들간의 안정적인 공유 결합을 형성하기 위한 화학 반응 계획을 지칭한다. 용어 "생체접합"은 일반적으로 분자들 중 하나가 생체분자(예를 들어, 항체)인 경우에 사용되지만, 비(non)-생체분자(예를 들어, 중합체 수지)와 공유 결합을 형성하는 것을 설명하는 데 사용될 수 있다. 이러한 반응 계획으로부터 생성되는 생성물 또는 화합물은 "접합체", "생체접합체" 또는 문법적으로 동등한 것이다.
- [0072] 용어 "가시적인(visible)" 및 "시각적으로 감지되는(visually detectable)"은, 선행하는 조명 또는 화학적 또는 효소적 활성화 없이도 육안 검사에 의해 관찰할 수 있는 물질을 지칭하도록 본원에서 사용된다. 이러한 시각적으로 감지되는 물질은 약 300 내지 약 900nm 범위의 스펙트럼 영역에서 흡광하고 발광한다. 바람직하게는, 이러한 물질은 적어도 약  $40,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 보다 바람직하게는 적어도 약  $50,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 보다 더 바람직하게는 적어도 약  $60,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 보다 더욱 더 바람직하게는 적어도 약  $70,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 가장 바람직하게는 적어도 약  $80,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 의 몰 흡광 계수(molar extinction coefficient)를 바람직하게 갖도록 강렬하게 착색된다. 본 발명의 화합물은 맨눈으로 관찰하여 감지되거나, 또는 흡수 분광광도계, 투과광 현미경, 디지털 카메라 및 스캐너를 비제한적으로 포함하는 광학 기반 감지 장치를 활용하는 관찰에 의해 감지될 수 있다. 시각적으로 감지되는 물질은 가시 스펙트럼에서 발광 및/또는 흡광하는 것들에 제한되지 않는다. 자외선(UV) 영역(약 10nm 내지 약 400nm), 적외선(IR) 영역(약 700nm 내지 약 1mm)에서 발광 및/또는 흡광하는 물질, 및 전자기 스펙트럼의 다른 영역에서 발광 및/또는 흡광하는 물질 또한 "시각적으로 감지되는" 물질의 범주에 포함된다.
- [0073] 본 발명의 양태의 목적을 위해, 용어 "광안정성 가시 염료(photostable visible dye)"는, 상기 본원에 정의된 바와 같은, 시각적으로 감지되고 노광시 현저하게 변경되거나 분해되지 않는 화학적 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 광안정성 가시 염료는 적어도 1시간 동안 노광된 후에도 상당한 표백 또는 분해를 나타내지 않는다. 보다 바람직하게는, 가시 염료는 적어도 12시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 1주, 가장 바람직하게는 적어도 1개월 동안 노광된 후에도 안정하다. 본 발명의 화합물 및 방법에서 사

용하기에 적합한 광안정성 가시 염료의 비제한적 예는 아조 염료, 티오인디고 염료, 퀴나크리돈 안료, 디옥사진, 프탈로시아닌, 페리논, 디케토포폴로피롤, 퀴노프탈론, 및 트리아릴카보늄을 포함한다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "페릴렌 유도체"는 시각적으로 감지되는 임의의 치환된 페릴렌을 포함하고자 하는 것이다. 그러나, 상기 용어는 페릴렌 자체를 포함하고자 하는 것은 아니다. 용어 "안트라센 유도체", "나프탈렌 유도체" 및 "피렌 유도체"는 유사하게 사용된다. 일부 바람직한 양태에서, 유도체(예를 들어, 페릴렌, 피렌, 안트라센 또는 나프탈렌 유도체)는 페릴렌, 안트라센, 나프탈렌, 또는 피렌의 이미드, 비스이미드 또는 하이드라잠이미드 유도체이다.

[0075] 본 발명의 다양한 양태의 시각적으로 감지되는 분자는 특정 분석물(예를 들어, 생체분자)의 존재, 위치, 공간적 상호작용 또는 양을 결정할 필요가 있는 생화학 및 생의학 분야와 같은 다양한 분석 적용에 유용하다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은, (a) 생체분자에 연결된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 시각적으로 감지되는 생체분자를 갖는 생물학적 시스템을 제공하는 단계; 및 (b) 생체분자를 이의 가시적 특성에 의해 감지하는 단계를 포함하는, 생체분자를 시각적으로 감지하는 방법을 제공한다. 본 발명의 목적을 위해, "생체분자를 이의 가시적 특성에 의해 감지하는 단계"는, 조명 또는 화학적 또는 효소적 활성화 없이도 생체분자가 맨눈으로 관찰되거나 또는 흡수 분광 광도계, 투광 현미경, 디지털 카메라 및 스캐너를 비제한적으로 포함하는 광학 기반 감지 장치의 도움으로 관찰됨을 의미한다. 농도계를 사용하여 시각적으로 감지되는 생체분자의 양을 정량화할 수 있다. 예를 들어, 2개 샘플 중의 생체분자의 상대적인 양은 상대 광학 밀도를 측정하여 판정할 수 있다. 생체분자 당 염료 분자의 화학양론을 알고 있고 염료 분자의 흡광 계수를 알고 있다면 생체분자의 절대 농도는 광학 밀도 측정으로부터 판정할 수도 있다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 시스템"은 시각적으로 감지되는 생체분자 이외에도 하나 이상의 생체분자를 포함하는 임의의 용액 또는 혼합물을 지칭하기 위해 사용된다. 이러한 생물학적 시스템의 비제한적인 예는 세포, 세포 추출물, 조직 샘플, 전기영동 겔, 분석 혼합물, 및 혼성화 반응 혼합물을 포함한다.

[0076] "고형 지지체(solid support)" 또는 "고형 수지"는 분자의 고체-상 지지체에 대해 당업계에서 공지된 임의의 고체 기체를 지칭하며, 예를 들어, "미세입자"는 유리 비드, 자성 비드, 중합체성 비드, 비중합체성 비드 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본 발명의 화합물에 부착하기에 유용한 작은 입자 중 어느 하나를 지칭한다. 특정 양태에서, 미세입자는 폴리스티렌 비드를 포함한다. 일부 양태에서, 고형 지지체 또는 고형 수지는 제어된 기공 유리(controlled pore glass) 또는 거대다공성 폴리스티렌이다.

[0077] "고형 지지체 잔류물(solid support residue)"은 분자가 고형 지지체로부터 절단될 때 분자에 부착되어 남아 있는 작용기를 지칭한다. 고형 지지체 잔류물은 당업계에 공지되어 있으며 고형 지지체의 구조 및 이에 분자를 연결하는 기에 기초하여 용이하게 유도될 수 있다.

[0078] "표적화 모이어티(targeting moiety)"는 분석물 분자와 같은 특정 표적에 선택적으로 결합하거나 회합하는 모이어티이다. "선택적" 결합 또는 회합은 표적화 모이어티가 다른 표적보다도 원하는 표적과 우선적으로 회합 또는 결합함을 의미한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 화합물을 관심 분석물(즉, 표적화 모이어티의 표적)과 선택적으로 결합 또는 회합시켜 분석물을 감지할 수 있게 하기 위해, 표적화 모이어티에 대한 연결부를 포함한다. 예시적인 표적화 모이어티는 항체, 항원, 핵산 서열, 효소, 단백질, 세포 표면 수용체 길항제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는, 예를 들어 세포막 또는 다른 세포 구조 상에서 표적 특징과 선택적으로 결합 또는 회합하여, 관심 세포를 감지할 수 있는 항체와 같은 모이어티이다. 원하는 분석물과 선택적으로 결합 또는 회합하는 소분자 또한 특정 양태에서, 표적화 모이어티로서 고려된다. 당업자는 다양한 양태에서, 유용할 다른 분석물 및 상응하는 표적화 모이어티를 이해할 것이다.

[0079] "염기쌍 모이어티(base pairing moiety)"는 상보적인 헤테로사이클릭 모이어티와 하이브리드화할 수 있는 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다(예를 들어, 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기쌍). 염기쌍 모이어티는 천연 및 비천연 염기를 포함한다. 염기쌍 모이어티의 비제한적 예로는 아데노신, 구아노신, 티미딘, 시토신 및 우리딘 및 이의 유사체와 같은 RNA 및 DNA 염기가 있다.

[0080] 본원에 기재된 발명의 양태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된 모든 화합물을 포함함을 의미한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예를 들어, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I, 및 <sup>125</sup>I 각각을 포함한다.

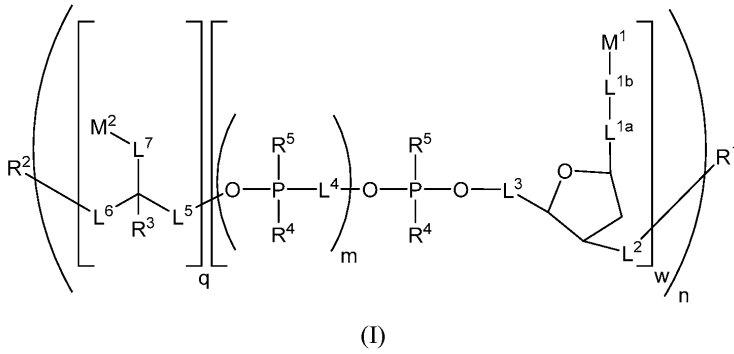
[0081] 화학식 (I)의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 후술된 것

들과 유사한 공정에 의해, 그리고 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용한 하기 실시예에서 제조될 수 있다.

- [0082] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제형화를 존속시키기에 충분히 견고한 화합물을 나타냄을 의미한다.
- [0083] "임의의" 또는 "임의로"는 후술된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있음을 의미하고, 본 기재사항은 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 알킬 기가 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하고, 본 기재사항은 치환된 알킬 기 및 치환되지 않은 알킬 기 둘 다를 포함함을 의미한다.
- [0084] "염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.
- [0085] "산 부가 염"은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이지만 이에 한정되지 않는 무기 산, 및 예를 들어, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실설퍼산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등이지만 이에 한정되지 않는 유기 산으로 형성되는 염을 지칭한다.
- [0086] "염기 부가 염"은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조되는 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라라민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사아민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0087] 결정화는 본원에 기재된 화합물들의 용매화물을 생성할 수 있다. 본 발명의 양태들은 기재된 화합물의 모든 용매화물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용매의 하나 이상의 분자와 본 개시내용의 화합물의 하나 이상의 분자를 포함하는 집합체를 지칭한다. 용매는 물일 수 있으며, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함한 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있으며, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 외래성 물 또는 또 다른 용매를 보유하거나 물과 일부 외래성 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0088] 본 발명의 화합물의 양태(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 또는 이의 염, 호변이성체 또는 용매화물은 하나 이상의 입체중심을 함유할 수 있으므로, 절대 입체화학 측면에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대해서는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 다른 입체이성체를 초래할 수 있다. 본 발명의 양태는 이러한 모든 가능한 이성체, 뿐만 아니라 이의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하고자 한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성체는 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분리될 수 있다. 개별적인 거울상이성체의 제조/단리를 위한 종래 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리, 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유한 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함하는 것으로 의도한다. 마찬가지로, 모든 호변이성체 형태도 포함되는 것으로 의도된다.

- [0089] "입체이성체"는 동일 결합에 의해 결합된 동일 원자로 이루어지나 교체 불가한 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 고려하며, 분자가 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개 입체이성체를 지칭하는 "거울상이성체"를 포함한다.
- [0090] "호변이성체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이성체를 포함한다. 화합물의 다양한 호변이성체 형태는 당업자에 의해 용이하게 유도 가능하다.
- [0091] 본원에 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name Version 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra Version 11.0 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 이용하는, I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형 형태이다. 당업자에게 친숙한 속명이 또한 사용된다.
- [0092] **화합물**
- [0093] 전술한 바와 같이, 본 발명의 일양태에서, 알킬화제와 같은 생물학적 활성 모이어티와 표적화 모이어티 사이의 공유 링커로서 유용한 화합물이 제공된다. 다른 양태에서, 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 화합물의 제조를 위한 합성 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다. 따라서, 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 알킬화제 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이며, 단, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 형광 염료가 아니다. 일부 양태에서,  $M^1$  또는  $M^2$ 는 알킬화제(예를 들어, 피롤로벤조디아제핀(PBD) 등)이다.
- [0094] 중합체 백본에 부착된 생물학적 활성 모이어티  $M^1$  및  $M^2$  및 임의의 후속 표적화 모이어티의 개수, 중합체 백본 상의 인접한 생물학적 활성 모이어티들 사이의 간격(spacing)(예를 들어, 생물학적 활성 모이어티  $M^1$  및  $M^2$  각각이 얼마나 멀리 또는 가까이 있는지), 및 중합체 백본과 생물학적 활성 모이어티 사이의 간격(예를 들어, 중합체 백본에서 떨어져 있는 링커의 길이)을 제어하는 능력을 포함하는, 다수의 이점이, 본원에 기재된 양태에 의해 제공된다. 이는, 생물학적 활성 모이어티를 갖는 화합물을 구성하여 DNA의 구아닌(G)의 알킬화를 촉진하여, 중합체 백본에 부착된 생물학적 활성 모이어티가 DNA의 마이너 그루브(minor groove) 내의 낮은 에너지 위치에 위치하도록 허용한다. 본 발명의 화합물은 가닥간(interstrand) 및/또는 가닥내(intrastrand) DNA 교차연결(crosslink)을 형성하여 더 큰 DNA 안정화를 초래하는 생물학적 활성 모이어티로서의 다중 알킬화제를 갖는다.
- [0095] 생물학적 활성 모이어티는 생리학적으로 절단 가능하거나 절단 불가한 링커를 통해 중합체 백본에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 절차는 생리학적으로 절단 가능하고/하거나 절단 불가한 링커를 선택적으로 설정하는 능력을 제공한다. 이는 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 갖는 생리학적으로 절단 가능한 링커와 절단 불가한 링커를 모두 갖는 화합물의 합성을 가능하게 한다. 이와 관련하여, 생리학적 활성 모이어티는 생리학적 조건에 따라 순차적으로 절단될 수 있다. 추가로, 생리학적으로 절단 가능하고/하거나 절단 불가한 링커에 의해 부착된 형광 모이어티와 생물학적 활성 모이어티를 둘 다 갖는 화합물이 합성될 수 있다.
- [0096] 본 발명의 일부 양태는 동시 표적화, 치료, 및 검출에 사용될 수 있는 치료 제제, 표적화 모이어티, 및 염료 모이어티(예를 들어, 발색단 또는 형광단)의 조합을 제공한다. 항체, 항체 단편, 단백질 또는 기타 임상적으로 흥미로운 제제와 같은 표적화 제제에 중합체-약물 구성체를 용이하게 결합할 수 있어, 다양하고 흥미로운 응용 분야(예를 들어, 표면 화학, 분석 개발 등)에 대한 유용성을 제공한다. 따라서, 일부 양태에서, M은 발색단 또는 형광단(예를 들어, FITC, 5-FAM, 6-FAM 등)이다.
- [0097] 특정 양태의 화합물은 또한 향상된 투과능 및 보유 효과를 포함하는 기타 바람직한 특성을 제공한다. 필요한 용해도 특성의 제공 이외에도, 본 발명의 화합물의 양태의 화학적 특징은 질환이 있는 세포/조직에 침투하여 이들 내부에 체류하는 화합물의 능력을 조절하도록 조정될 수 있다. 이러한 특징은 침투를 증가시키고 체류 향상에 의해 효능을 증가시킴으로써 생물학적 활성제의 효과적인 전달을 가능하게 한다.
- [0098] 따라서, 전술된 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물의 임의의 양태는 다른 양태와 독립적으로 조합되어, 구체적으로 전술되지 않은 본 개시내용의 양태를 형성할 수 있는 것으로 이해된다. 본 개시내용에서, 도시된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 기여로 인해 안정한 화합물이 생성되는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

[0099] 따라서, 하나의 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적 염 또는 호변이성체를 제공한다:



- [0100]
- [0101] 여기서,
- [0102]  $M^1$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 존재하지 않거나, 피롤로벤조디아제핀, 마이너 그루브 결합 제제(minor groove binding agent) 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고, 단, 적어도 하나의 경우의  $M^1$ 은 피롤로벤조디아제핀이고;
- [0103]  $M^2$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로, 피롤로벤조디아제핀, 마이너 그루브 결합 제제 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고;
- [0104]  $L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 헤테로아릴렌 링커이고;
- [0105]  $L^{1b}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로,  $M^1$ 이 존재하지 않으면 H이고 또는  $M^1$ 이 피롤로벤조디아제핀 또는 형광 염료이면 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;
- [0106]  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^5$ ,  $L^6$  및  $L^7$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;
- [0107]  $L^4$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;
- [0108]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬,  $OP(=R_a)(R_b)R_c$ , Q, 또는 이들의 보호된 형태, L' 또는 마이너 그루브 결합 제제이고;
- [0109]  $R^3$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0110]  $R^4$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 O-, S-,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;
- [0111]  $R^5$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 옥소, 티오옥소이거나 존재하지 않고;
- [0112]  $R_a$ 는 O 또는 S이고;
- [0113]  $R_b$ 는 OH, SH, O-, S-,  $OR_d$  또는  $SR_d$ 이고;
- [0114]  $R_c$ 는 OH, SH, O-, S-,  $OR_d$ ,  $OL'$ ,  $SR_d$ , 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;
- [0115]  $R_d$ 는 반대 이온이고;
- [0116] Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 분석물 분자, 표적화 모이어티, 고형 지지체 또는 상보적인 반응성 기 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;
- [0117] L'는, 각각의 경우에, 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적화 모이어티에 대한 공유 결합을

포함하는 링커, 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고행 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고행 지지체 잔류물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

[0118]

m은, 각각의 경우에, 0 또는 그 이상의 정수이고;

[0119]

n은 1 또는 그 이상의 정수이고;

[0120]

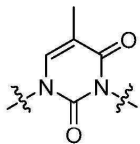
q 및 w는, 각각의 경우에, 독립적으로 0 또는 1이고, 단, 하나의 경우에 q 또는 w 중 적어도 하나는 1이다.

[0121]

화학식 (I)의 화합물의 다양한 링커 및 치환체(예를 들어,  $M^1$ ,  $M^2$ , Q,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R_c$ ,  $L^{1a}$ ,  $L^{1b}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $L^5$ ,  $L^6$  및  $L^7$ )는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 임의의 치환체는, 화학식 (I)의 화합물의 수가용성 또는 다른 성질을 최적화시키기 위해 선택된다. 특정 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 각각의 발색단, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로아릴렌, 헤테로알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 알콕시알킬에테르, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 및 티오포스포알킬에테르는 하이드록실, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 설프하이드릴, 아미노, 알킬아미노, 카복실, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 및 티오포스포알킬에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 특정 양태에서, 임의의 치환체는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ (여기서,  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)이다.

[0122]

일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^{1a}$ 는 임의로 치환된 5 내지 9원 헤테로아릴렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는 치환된 5원 헤테로아릴렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는 치환된 6원 헤테로아릴렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는 치환된 7원 헤테로아릴렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는 치환된 8원 헤테로아릴렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는 치환된 9원 헤테로아릴렌 링커이다. 일부 관련된 양태에서,  $L^{1a}$ 는 옥소, 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 등) 또는 이들의 조합으로 치환된다. 특정 양태에서,  $L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 치환되지 않는다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 피리미딘이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 사이토신 또는 티민이다. 일부 양태에서,  $L^{1a}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 상기 화합물이 표적 DNA 서열과의 삼중체(triplex) 형성이 가능한 사이토신 및 티민 염기의 서열을 포함하도록, 사이토신 및 티민으로부터 선택된다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^{1a}$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0123]

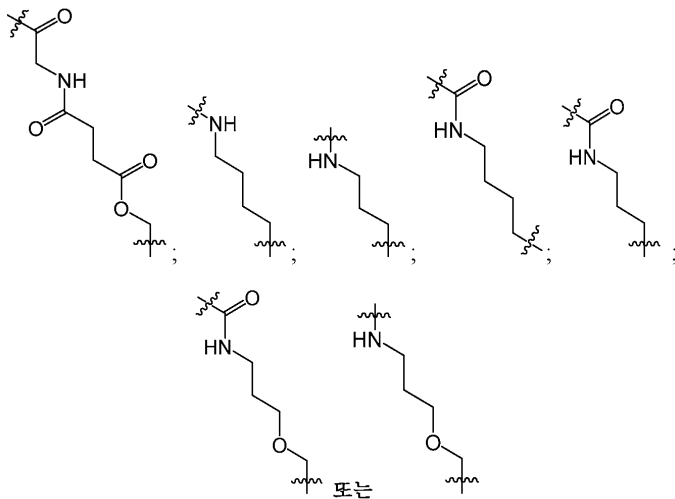
[0124]

일부 양태에서,  $L^{1b}$ 는 알킬렌 링커이다. 특정 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는 홀수개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는  $C_3$  알킬 링커이다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는  $C_5$  알킬 링커이다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는 짝수개의 탄소 원자를 갖는다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는  $C_2$  알킬 링커이다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 의 알킬렌 링커는  $C_4$  알킬 링커이다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 알킬렌헤테로아릴렌알킬렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌헤테로알킬렌, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴렌, 카보사이클릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌, 카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌, 카보사이클릴렌헤테로알킬렌 또는 헤테로원자 링커이다. 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌 링커이다.

[0125] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^{1b}$ 는 치환된다. 특정 양태에서,  $L^{1b}$ 는 각각의 경우에 치환된다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^{1b}$ 는 옥소로 치환된다.

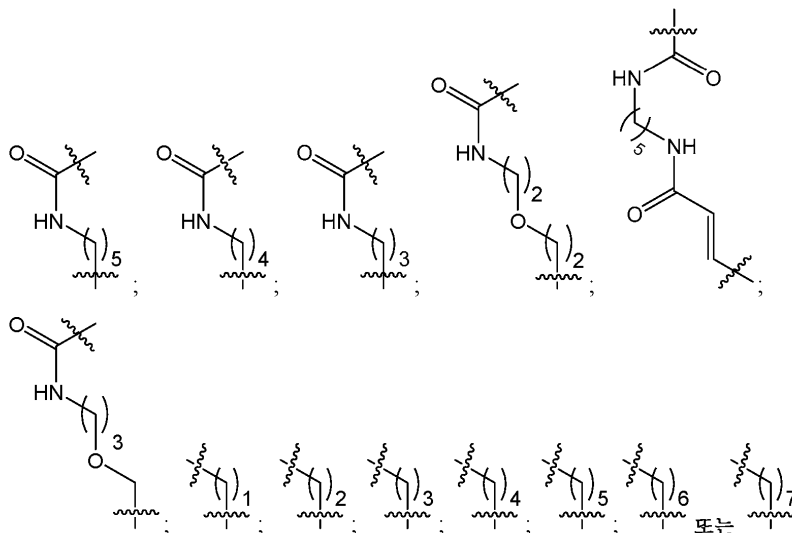
[0126] 링커  $L^{1a}$ ,  $L^{1b}$ , 및  $L^7$ 은 화합물의 잔여 부분에 대한  $M^1$  및  $M^2$  모이어티의 부착점으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물에 대한 합성 전구체가 제조되며, 당업계에서 알려진 커플링 방법을 사용하여  $M^1$  및  $M^2$  모이어티가 상기 합성 전구체에 부착된다. 더 많은 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^{1b}$  또는  $L^7$ 에 대해, 작용기는 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴기를 포함한다. 더 많은 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^{1b}$  또는  $L^7$ 에 대해, 작용기는 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 티오우레아, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴기를 포함한다. 다른 양태에서, 작용기는 아마이드 또는 티오우레아를 포함한다.

[0127] 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^7$ 은 하기 화학식 중 하나를 포함한다:



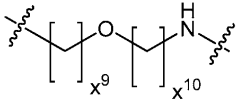
[0128]

[0129] 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0130]

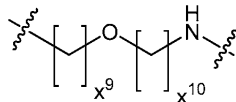
[0131] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 존재하지 않는다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^2$ 는 각각의 경우에 존재하지 않는다. 일부 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 헤테로알킬렌이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 산소를 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0132]

[0133] 여기서,  $x^9$  및  $x^{10}$ 은 각각 독립적으로 0보다 큰 정수이다.

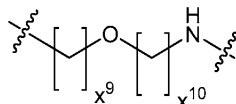
[0134] 일부 양태에서,  $x^9$ 는 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정 양태에서,  $x^{10}$ 은 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 특정 양태에서,  $x^9$ 는 1 또는 2이고  $x^{10}$ 은 2, 3, 또는 4이다. 특정한 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 헤테로알킬렌이다. 보다 더 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 산소를 포함한다. 보다 특정한 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0135]

[0136] 여기서,  $x^9$  및  $x^{10}$ 은 각각 독립적으로 0보다 큰 정수이다.

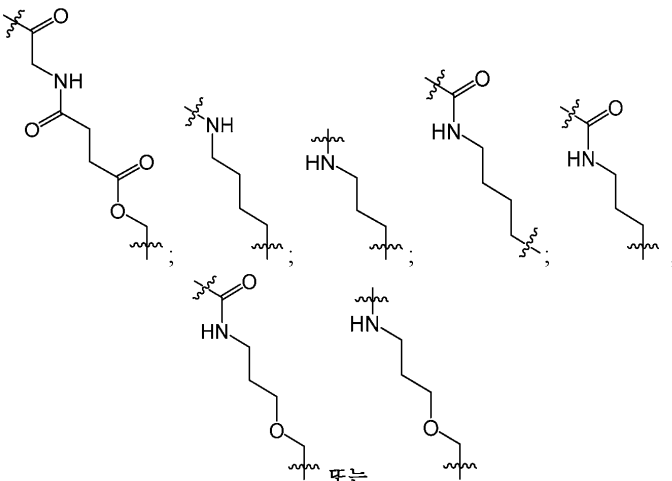
[0137] 일부 양태에서,  $x^9$ 는 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정 양태에서,  $x^{10}$ 은 2, 3, 4, 또는 5이다. 보다 구체적인 양태에서,  $x^9$ 는 1 또는 2이고  $x^{10}$ 은 2, 3, 또는 4이다. 특정한 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식을 포함한다:



[0138]

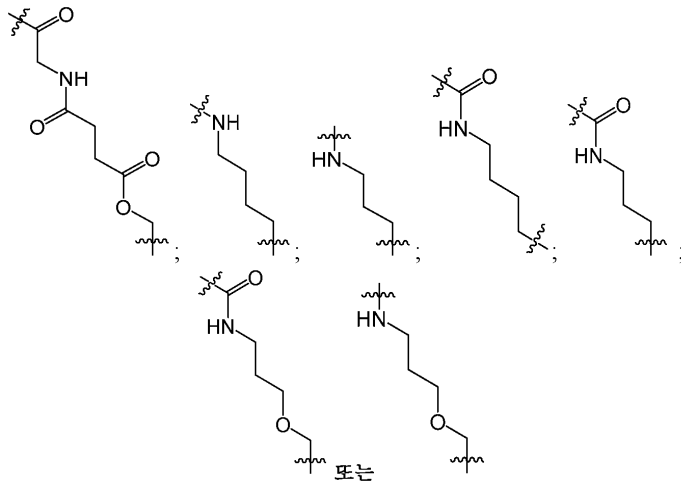
[0139] 여기서,  $x^9$  및  $x^{10}$ 은 각각 독립적으로 0보다 큰 정수이다.

[0140] 특정 양태에서,  $L^2$ 는 생리학적으로 절단 가능한 링커를 추가로 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 하나 이상의 아미노산 잔류물을 갖는 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로, 또는 이들의 조합을 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 소르타제 효소 또는 시스테인 프로테아제에 의해 인식되는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 아미노산 서열은 Leu-Pro-X-Thr-Gly이며, 여기서, X는 임의의 아미노산 잔류물이다. 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 포함한다:



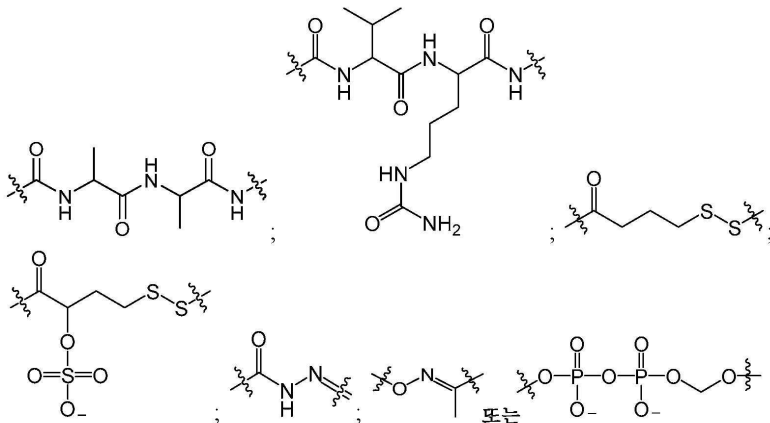
[0141]

[0142] 특정 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함한다. 보다 더 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 포함한다:



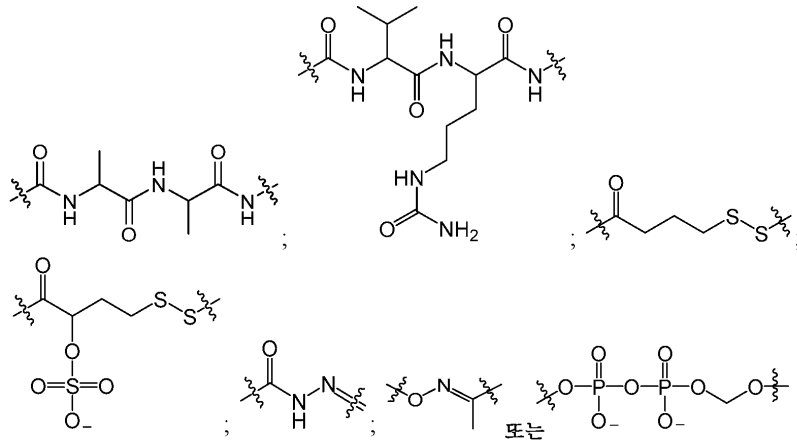
[0143]

[0144] 보다 더 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하나 이상의 아미노산 잔류물을 포함한다. 특정한 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 알라닌, 발린, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 포함한다:



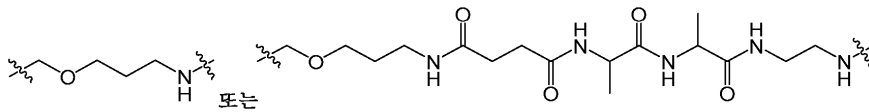
[0145]

[0146] 일부 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 하나 이상의 아미노산 잔류물을 포함한다. 특정 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 알라닌, 발린, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 보다 더 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 포함한다:



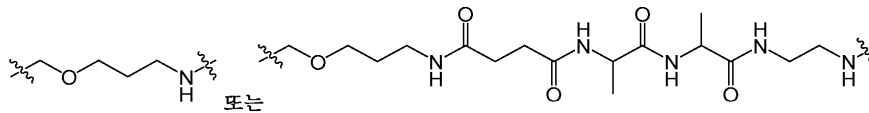
[0147]

[0148] 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0149]

[0150] 일부 특정 양태에서, 각각의 경우의  $L^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0151]

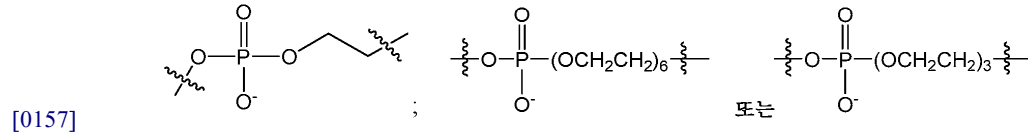
[0152] 일부 양태에서, 각각의 경우의  $L^3$ 은 알킬렌 링커이다. 일부 양태에서,  $L^3$ 은 각각의 경우에 알킬렌 링커이다. 특정 양태에서, 알킬렌 링커는 메틸렌 링커이다.

[0153] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^4$ 는 알킬렌 옥사이드를 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 헤테로알킬렌이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 알킬렌 옥사이드를 포함한다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^5$  또는  $L^6$ 의 알킬렌 옥사이드는 에틸렌 옥사이드이다. 보다 더 구체적인 양태에서, 에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^5$  또는  $L^6$ 은 각각의 경우에 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$ 는 헤테로알킬렌 링커이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^5$ 는 각각의 경우에 헤테로알킬렌 링커이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$ 는 알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 에틸렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$ 는 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^5$ 는 각각의 경우에 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$ 는 존재하지 않는다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^5$ 는 각각의 경우에 존재하지 않는다.

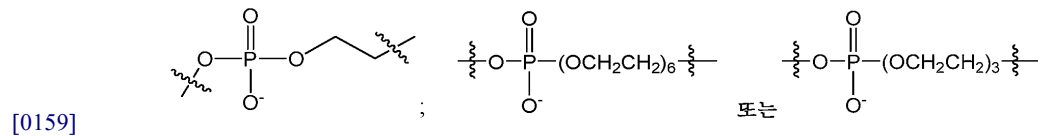
[0154] 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^6$ 은 헤테로알킬렌 링커이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^6$ 은, 각각의 경우에, 헤테로알킬렌 링커이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^6$ 은 알킬렌 옥사이드를 포함한다. 전술된 양태 중 일부에서, 알킬렌 옥사이드는 에틸렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^6$ 은 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^6$ 은 각각의 경우에 알킬렌 링커(예를 들어, 메틸렌)이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^6$ 은 존재하지 않는다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $L^6$ 은 각각의 경우에 존재하지 않는다.

[0155] 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 포스포디에스테르 모이어티를 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, 각각의 경우의  $L^5$  또는  $L^6$ 은 포스포디에스테르 모이어티를 포함한다. 더 많은 양태에서,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  또는  $L^6$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로,  $C_1$ - $C_6$  알킬렌,  $C_2$ - $C_6$  알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_6$  알키닐렌이다.

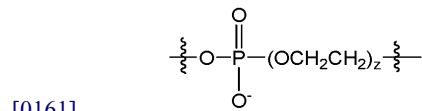
[0156] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^5$ 는 헤테로알킬렌이다. 일부 양태에서,  $L^5$ 는, 각각의 경우에, 헤테로알킬렌, 예를 들어, 하기 화학식 중 하나를 포함하는 헤테로알킬렌이다:



[0158] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^6$ 은 헤테로알킬렌이다. 일부 양태에서,  $L^6$ 은, 각각의 경우에, 헤테로알킬렌, 예를 들어, 하기 화학식 중 하나를 포함하는 헤테로알킬렌이다:

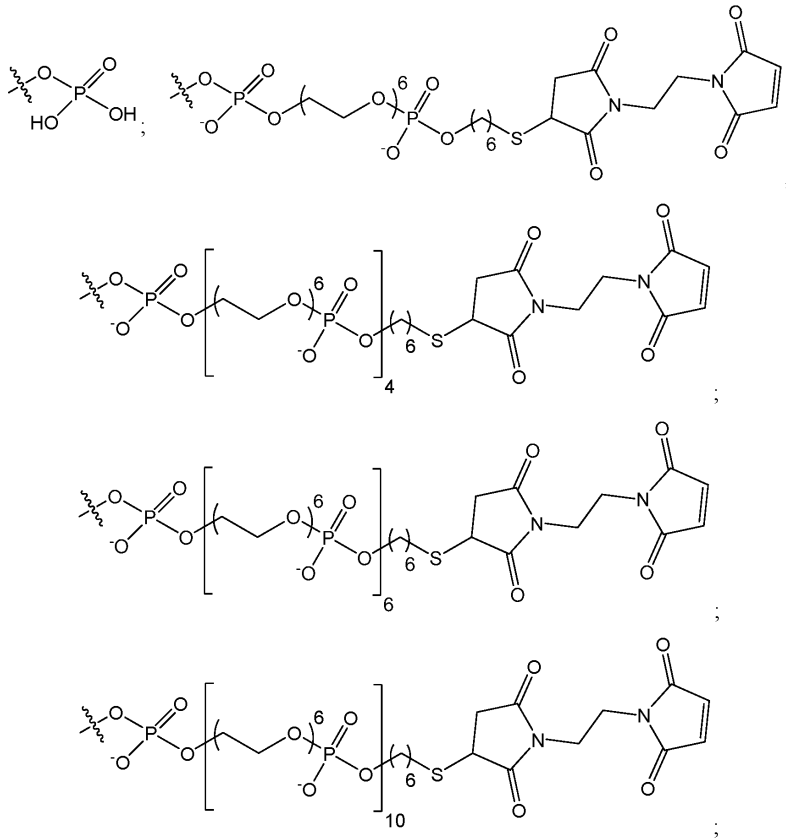


[0160] 전술된 양태 중 일부에서, 헤테로알킬렌(예를 들어,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $L^5$  또는  $L^6$ )은 하기 화학식을 포함한다:

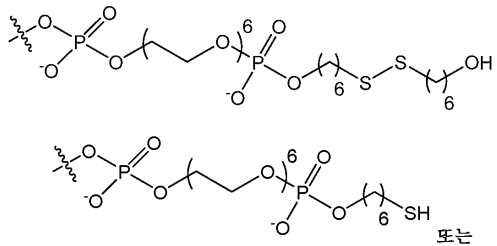


[0162] 여기서,  $z$ 는 19 내지 30 범위의 정수이다. 일부 양태에서,  $z$ 는 19 내지 28 범위이다. 특정 양태에서, 평균  $z$ 는 23이다. 일부 양태에서, 평균  $z$ 는 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28이다.

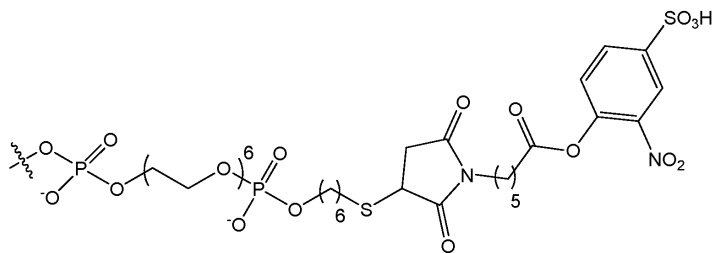
[0163] 전술한 특정 양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 전술한 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 다른 보다 특정한 양태에서,  $R^1$  또는  $R^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0164]

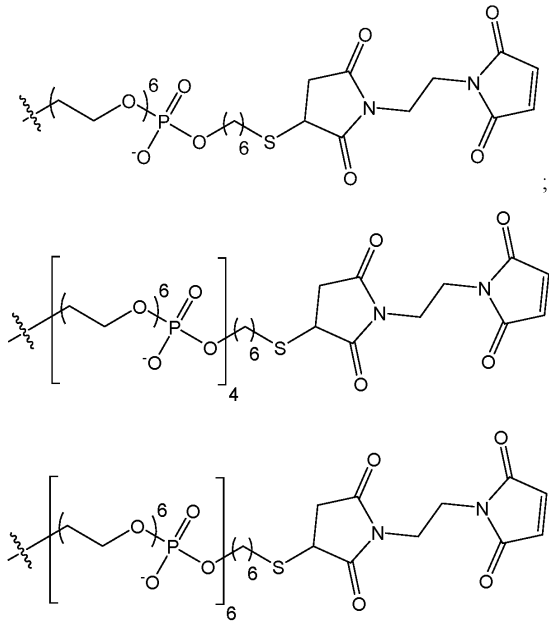


[0165]

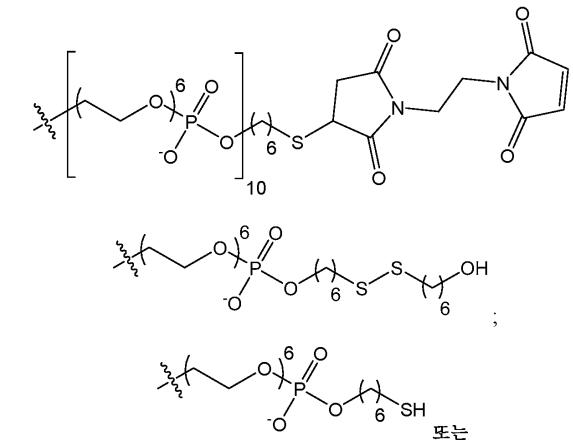


[0166]

전술한 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 다른 보다 특정한 양태에서, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0167]



[0168]

[0169] 기타 다양한 양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 OH 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 일부 다양한 양태에서,  $R^1$  또는  $R^2$ 는 OH 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고,  $R^1$  또는  $R^2$  중 나머지는 Q이거나 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다.

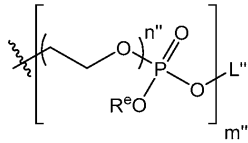
[0170] 전술된 화학식 (I)의 화합물 중 어느 것의 보다 더 상이한 양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 이들 양태 중 일부에서,  $R_c$ 는  $OL'$ 이다.

[0171] 다른 양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 이고,  $L'$ 는, Q, 표적화 모이어티, 분석물(예를 들어, 분석물 분자), 고형 지지체, 고형 지지체 잔류물, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다.

[0172] 링커  $L'$ 는 Q, 표적화 모이어티, 분석물(예를 들어, 분석물 분자), 고형 지지체, 고형 지지체 잔류물, 뉴클레오

시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물을 화학식 (I)의 화합물에 부착시키기에 적합한 임의의 링커일 수 있다. 유리하게는, 특정 양태는, 화합물의 수가용성을 증가시키거나 최적화시키기 위해 선택된 L' 모이어티를 사용함을 포함한다. 특정 양태에서, L'는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 일부 다른 특정 양태에서, L'는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0173] 일부 양태에서, L'는, Q, 표적화 모이어티, 분석물 분자, 고행 지지체, 고행 지지체 잔류물, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 헤테로알킬렌 링커이다. 보다 더 구체적인 양태에서, L'는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, L'는 하기 화학식을 갖는다:



[0174]

여기서,

[0175]

[0176] m'' 및 n''는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0176]

[0177] R<sup>e</sup>는 H, 전자 쌍 또는 반대 이온이고;

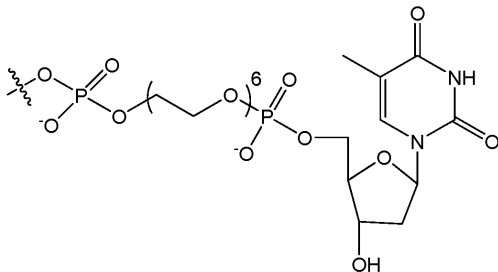
[0177]

[0178] L''는 R<sup>e</sup> 또는 직접 결합이거나, Q, 표적화 모이어티, 분석물(예를 들어, 분석물 분자), 고행 지지체, 고행 지지체 잔류물, 뉴클레오시드 또는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 연결부이다.

[0178]

[0179] 화학식 (I)의 화합물의 특정 양태는 올리고뉴클레오티드의 제조를 위해 당업계에 공지된 것과 유사한 고체-상 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, L'는 고행 지지체, 고행 지지체 잔류물 또는 뉴클레오시드에 대한 연결부이다. 활성화된 데옥시티미딘(dT) 기를 포함하는 고행 지지체는 용이하게 이용될 수 있으며, 일부 양태에서, 이는 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 출발 재료로서 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>은 하기 화학식을 갖는다:

[0179]



[0180]

[0181] 진술된 dT 기는 합성 용이성과 경제적 효율성을 위해서만 포함되며 요구되는 것은 아님을 당업자는 이해할 것이다. 다른 고행 지지체가 사용될 수 있으며, L'에 존재하는 상이한 뉴클레오시드 또는 고행 지지체 잔류물이 생성될 것이거나, 또는 뉴클레오시드 또는 고행 지지체 잔류물은 합성 후 제거되거나 변형될 수 있다.

[0181]

[0182] 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 단일클론 항체이다. 보다 더 구체적인 양태에서, 단일클론 항체는 압식시맙(Abciximab), 아달리무맙(Adalimumab), 알렘투주맙(Alemtuzumab), 알리로쿠맙(Alirocumab), 아비박탐(Avibactam), 바실릭시맙(Basiliximab), 벤랄리주맙(Benralizumab), 베즐로톡수맙(Bezlotoxumab), 블리나투모맙(Blinatumomab), 브로달루맙(Brodalumab), 부루수맙(Burosumab), 카나키누맙(Canakinumab), 카플라시주맙(Caplacizumab), 세르톨리주맙 페골(Certolizumab pegol), 다클리주맙(Daclizumab), 데노수맙(Denosumab), 두필루맙(Dupilumab), 에쿨리주맙(Eculizumab), 에미시주맙(Emicizumab), 에레누맙(Erenumab), 에볼로쿠맙(Evolocumab), 프레마네주맙(Fremanezumab), 갈카네주맙(Galcanezumab), 골리무맙(Golimumab), 구셀쿠맙(Guselkumab), 이발리주맙(Ibalizumab), 이다루시주맙(Idarucizumab), 인플릭시맙(Infliximab), 이톨리주맙(Itolizumab), 익세키주맙(Ixekizumab), 라나데루맙(Lanadelumab), 로키벳트맙(Lokivetmab), 메폴리주맙(Mepolizumab), 나탈리주맙(Natalizumab), 오빌톡사시맙(Obiltoxaximab), 오크렐리주맙(Ocrelizumab), 오말리주맙(Omalizumab), 팔리비주맙(Palivizumab), 라니비주맙(Ranibizumab), 락시바쿠맙(Raxibacumab), 레슬리주맙

[0182]

(Reslizumab), Rmab, 로벨리주맵(Rovelizumab), 루플리주맵(Ruplizumab), 사릴루맵(Sarilumab), 세쿠키누맵(Secukinumab), 틸드라키주맵(Tildrakizumab), 티오맵(Thiomab), 토실리주맵(Tocilizumab), 우스테키누맵(Ustekinumab), 베톨리주맵(Vedolizumab), 아브릴루맵(Abrilumab), 액톡수맵(Actoxumab), 아두카누맵(Aducanumab), 아파세비쿠맵(Afasevikumab), 아펠리모맵(Afelimomab), 아니프롤루맵(Anifrolumab), 안루킨주맵(Anrukinzumab)(IMA-638), 아셀리주맵(Aselizumab), 아토롤리무맵(Atorolimumab), 바피네우주맵(Bapineuzumab), BCD-100, 베르틸리무맵(Bertilimumab), 베실레소맵(Besilesomab), 비시로맵(Biciromab), 비마그루맵(Bimagrumab), 비메키주맵(Bimekizumab), 비르타미맵(Birtamimab), 블레세루맵(Bleselumab), 블로소주맵(Blosozumab), 보코시주맵(Bococizumab), 브라지쿠맵(Brazikumab), 브리아키누맵(Briakinumab), 브로루시주맵(Brolucizumab), 칼루맵(Carlumab), 카로톡시맵(Carotuximab), 세델리주맵(Cedelizumab), 클라자키주맵(Clazakizumab), 클레놀리시맵(Clenoliximab), 콘시주맵(Concizumab), 코스프로빅시맵(Cosfroviximab), CR6261, 크레네주맵(Crenezumab), 크리잔리주맵(Crizanlizumab), 크로테두맵(Crotedumab), 데파투시주맵(Depatuxizumab), 마포도틴(mafodotin), 데를로톡시맵 비오틴(Derlotuximab biotin), 데자미주맵(Dezamizumab), 디리다부맵(Diridavumab), 도마그로주맵(Domagrozumab), 두시기투맵(Dusigitumab), 에크로멕시맵(Ecromeximab), 에도바코맵(Edobacomab), 에팔리주맵(Efalizumab), 에푼구맵(Efungumab), 엘델루맵(Eldelumab), 엘레자누맵(Elezanumab), 에노키주맵(Enokizumab), 엠티네주맵(Eptinezumab), 에를리주맵(Erlizumab), 에트롤리주맵(Etrolizumab), 에비나쿠맵(Evinacumab), 엑스비비루맵(Exbivirumab), 파놀레소맵(Fanolesomab), 파탈리모맵(Faralimomab), 파리시맵(Faricimab), 파시누맵(Fasinumab), 펠비주맵(Felvizumab), 페자키누맵(Fezakinumab), 플란보투맵(Flanvotumab), 플레티쿠맵(Fletikumab), 플로테투주맵(Flotetuzumab), 폰톨리주맵(Fontolizumab), 포라비루맵(Foravirumab), 프로보시맵(Frovocimab), 풀라누맵(Fulranumab), 간테네루맵(Gantenerumab), 가빌리모맵(Gavilimomab), 게보키주맵(Gevokizumab), 김실루맵(Gimsilumab), 고미릭시맵(Gomiliximab), 고수라네맵(Gosuranemab), 이아날루맵(Ianalumab), 인클라쿠맵(Inclacumab), 이노리모맵(Inolimomab), 이오마브-B(Iomab-B), 켈릭시맵(Keliximab), 램팔리주맵(Lampalizumab), 란도그로주맵(Landogrozumab), 라르카빅시맵(Larcaviximab), 레브리키주맵(Lebrikizumab), 렌베르비맵(Lenvervimab), 레르델리무맵(Lerdelimumab), 레톨리주맵(Letolizumab), 리비비루맵(Libivirumab), 리겔리주맵(Ligelizumab), 로델시주맵(Lodelcizumab), 루릴주맵 페골(Lulizumab pegol), 마르스타시맵(Marstacimab), 마브릴리무맵(Mavrilimumab), 메텔리무맵(Metelimumab), 미리키주맵(Mirikizumab), 모타비주맵(Motavizumab), 무로모나브 CD3(Muromonab CD3), 네바쿠맵(Nebacumab), 네몰리주맵(Nemolizumab), NEOD001, 니르세비맵(Nirsevimab), 오둘리모맵(Odulimomab), 올렌달리주맵(Olendalizumab), 올로키주맵(Olokizumab), OMS721, 오피시누맵(Opicinumab), 오르티쿠맵(Orticumab), 오텔릭시주맵(Otelixizumab), 오티리맵(Otilimab), 옥셀루맵(Oxelumab), 오자네주맵(Ozanezumab), 오조랄리주맵(Ozoralizumab), 파기박시맵(Pagibaximab), 파노바쿠맵(Panobacumab), 파스콜리주맵(Pascalizumab), 파테클리주맵(Pateclizumab), PDR001, 페라키주맵(Perakizumab), 펙셀리주맵(Pexelizumab), 플라쿨루맵(Placulumab), 플로잘리주맵(Plozalizumab), 폰네주맵(Ponezumab), 포르가빅시맵(Porgaviximab), 프라시네주맵(Prasinezumab), 프릴릭시맵(Priliximab), PRO 140, 퀴리주맵(Quilizumab), 라피비루맵(Rafivirumab), 랄판시주맵(Ralpancizumab), 라네베트맵(Ranevetmab), 라바갈리맵(Ravagalimab), 라블리주맵(Ravulizumab), 레파네주맵(Refanezumab), 레가비루맵(Regavirumab), 렐라틀리맵(Relatlimab), 리누쿠맵(Rinucumab), 리산키주맵(Risankizumab), 롤레두맵(Roledumab), 로모소주맵(Romosozumab), 론탈리주맵(Rontalizumab), SA237, 사트랄리주맵(Satralizumab), 세비루맵(Sevirumab), SHP647, 시팔리무맵(Sifalimumab), 심투주맵(Simtuzumab), 시플리주맵(Siplizumab), 시루쿠맵(Sirukumab), 솔라네주맵(Solanezumab), 소네프시주맵(Sonepcizumab), 스팔탈리주맵(Spartalizumab), 스타몰루맵(Stamulumab), 슬레소맵(Sulesomab), 수프타부맵(Suptavumab), 수тім리맵(Sutimlimab), 수비주맵(Suvizumab), 수브라톡수맵(Suvrattoxumab), 타도시주맵(Tadocizumab), 탈리주맵(Talizumab), 탐투베트맵(Tamtuvetmab), 타네주맵(Tanezumab), 테피바주맵(Tefibazumab), 텔리모맵 아리톡스(Telimomab aritox), 테넬릭시맵(Teneliximab), 테플리주맵(Teplizumab), 테프로투무맵(Teprotumumab), 테제펠루맵(Tezepelumab), 티블리주맵(Tibulizumab), 토랄리주맵(Toralizumab), 트랄로키누맵(Tralokinumab), 트레보그루맵(Trevogrumab), 투비루맵(Tuvirumab), 울로쿠플루맵(Ulocuplumab), 우르톡사주맵(Urtoxazumab), 바리사쿠맵(Varisacumab), 베팔리모맵(Vepalimomab), 베센쿠맵(Vesencumab), 비실리주맵(Visilizumab), 보바릴리주맵(Vobarilizumab), 졸리모맵 아리톡스(Zolimomab aritox), 트라스투주맵(trastuzumab), 겐투주맵(gemtuzumab), 브렌톡시맵(brentuximab), 보세투주맵(vorsetuzumab), 로보투주맵(lorvotuzumab), 칸투주맵(cantuzumab), 비바투주마보르 이노투주맵(bivatuzumabor inotuzumab), 또는 바다스톡시맵(vadastuximab)이다.

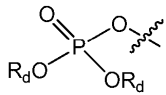
[0183]

일부 양태에서, 분석물 분자는 핵산, 아미노산 또는 이들의 중합체이다. 일부 양태에서, 분석물 분자는 효소,

수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 압타머 또는 프리온이다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 추가의 일부 양태에서, 고형 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드이다.

[0184] 일부 양태에서,  $n$ 은 1 내지 100의 정수이다. 보다 더 구체적인 양태에서,  $n$ 은 1 내지 10의 정수이다. 일부 양태에서,  $m$ 은 7 내지 12의 정수이다. 보다 특정한 구체적인 양태에서,  $m$ 은 3 내지 6의 정수이다.

[0185] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $R^3$ 은 H이다. 일부 양태에서,  $R^4$ 는, 각각의 경우에, 옥소이다. 일부 양태에서,  $R^5$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 OH,  $O^-$  또는  $OR_d$ 이다. 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 다른 양태에서,  $R^5$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 OH,  $O^-$  또는  $OR_d$ 이다. " $OR_d$ " 및 " $SR_d$ "는 양이온과 연관된  $O^-$  및  $S^-$ 를 지칭하도록 의도된 것으로 이해된다. 예를 들어, 인산 기의 이나트륨 염은 다음과 같이 표시될 수 있다:

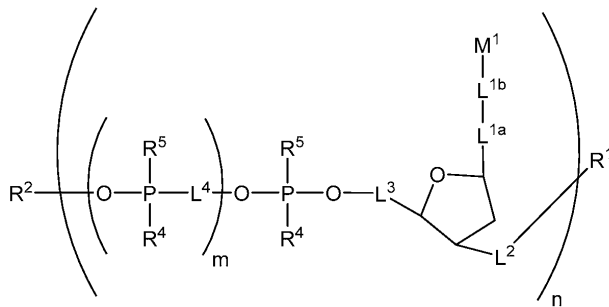


[0186]

[0187] 여기서,  $R_d$ 는 나트륨( $Na^+$ )이다.

[0188] 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 다른 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $R^4$ 는 옥소이다. 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 다른 양태에서,  $R^4$ 는, 각각의 경우에, 옥소이다.

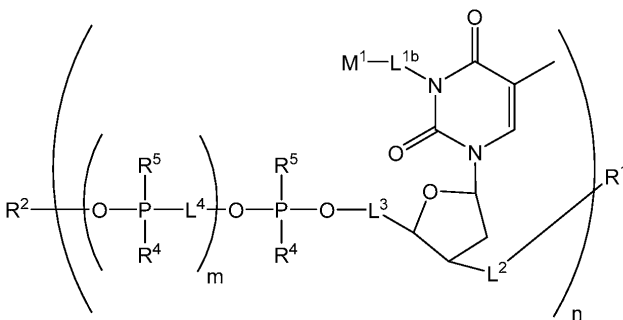
[0189] 일부 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ia)를 갖는다:



(Ia)

[0190]

[0191] 보다 구체적인 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ib)를 갖는다:

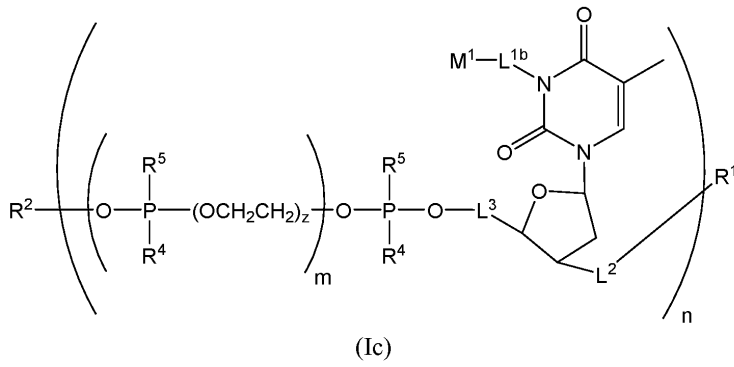


(Ib)

[0192]

[0193] 여기서,  $L^{1b}$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 임의의 알킬렌 또는 임의의 헤테로알킬렌 링커이다.

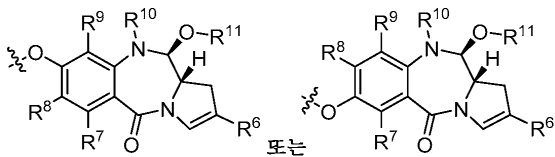
[0194] 일부 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ic)를 갖는다:



[0195]

[0196] 여기서,  $z$ 은 1 내지 100의 정수이다.

[0197] 일부 양태에서,  $M^1$ 은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0198]

[0199] 여기서,

[0200]  $R^6$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H, CH=CHCONH<sub>2</sub>, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시 알킬에테르, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

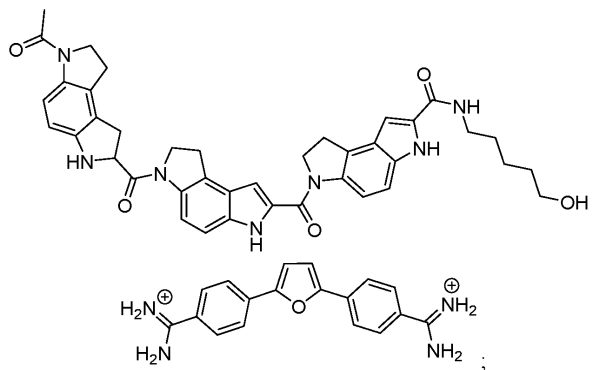
[0201]  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H, OH, OR<sub>f</sub>, SH, SR<sub>f</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 또는 헤테로아릴이고;

[0202]  $R^{10}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 질소 보호 기 또는 H이고;

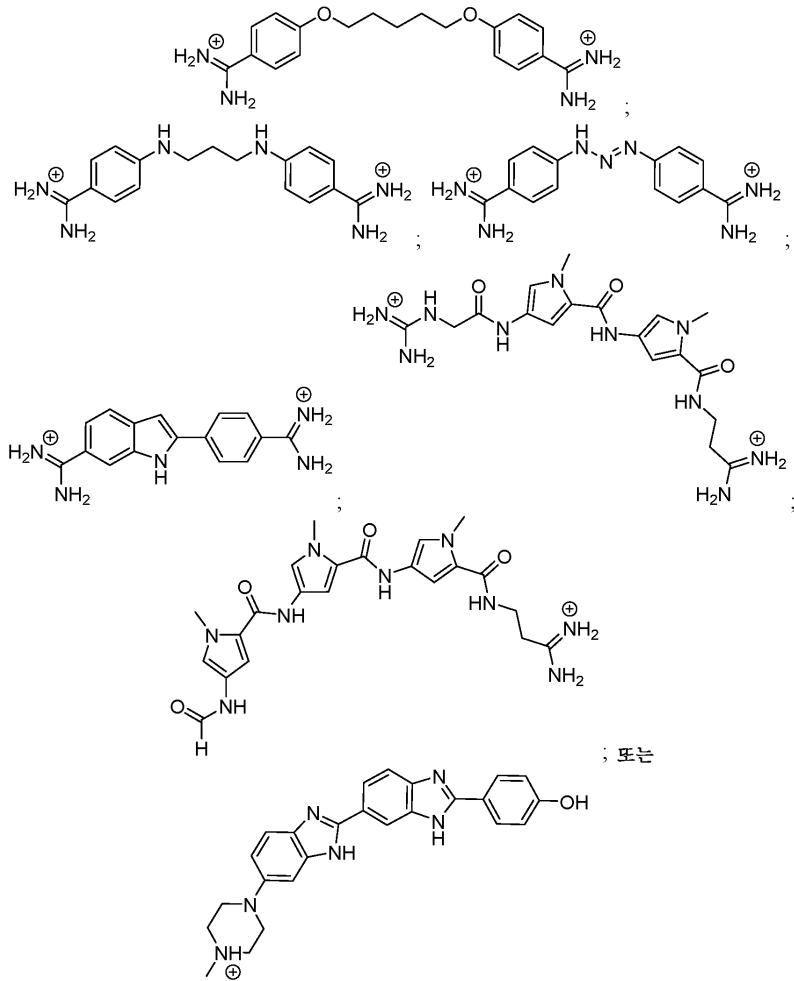
[0203]  $R^{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 산소 보호 기, 알킬, 또는 H이고;

[0204] R<sub>f</sub> 및 R<sub>g</sub>는, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 아릴이다.

[0205] 일부 양태에서,  $M^2$ ,  $R^1$  또는  $R^2$ 는 마이너 그룹 결합 제제를 포함한다. 보다 더 구체적인 양태에서, 마이너 그룹 결합 제제는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0206]



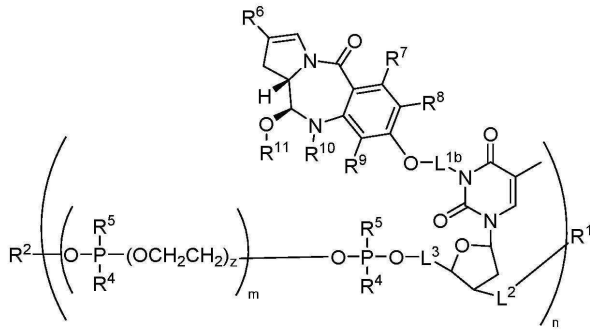
[0207]

[0208]

여기서, 상기 마이너 그룹 결합 제제의 하나의 치환 가능한 위치는 임의의 링커를 통해 상기 화합물의 나머지 부분에 공유 결합된다.

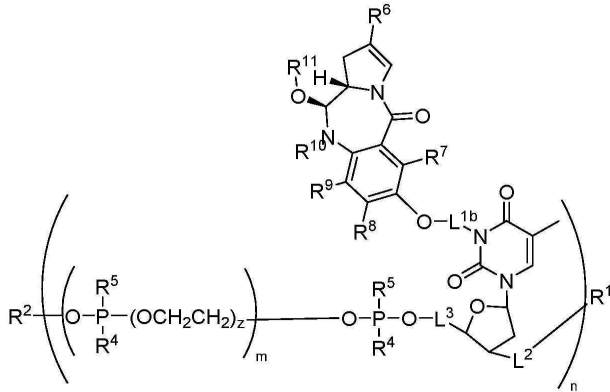
[0209]

특정 양태에서, 화합물은 화학식 (Id) 또는 (Ie) 중 하나를 갖는다:



(Id)

또는



(Ie)

[0210]

[0211]

[0212]

[0213]

[0214]

[0215]

[0216]

[0217]

[0218]

[0219]

[0220]

[0221]

여기서,

$R^6$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬이고;

$R^7$  및  $R^9$ 는, 각각의 경우에, H이고;

$R^8$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로  $OR_f$ 이고;

$R^{10}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 질소 보호 기이고;

$R^{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 산소 보호 기이고;

$R_f$ 는 알킬이다.

일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^3$ 은 알킬렌 링커이다. 보다 구체적인 양태에서,  $L^3$ 은 각각의 경우에 알킬렌 링커이다. 특정 양태에서, 알킬렌 링커는 메틸렌 링커이다.


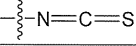
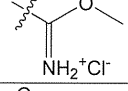
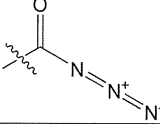
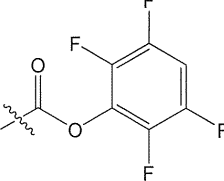
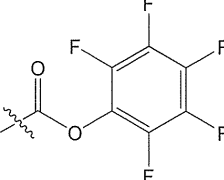
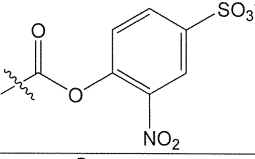
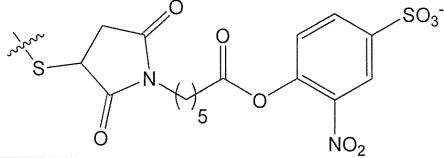
일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $L^2$ 는 존재하지 않는다. 보다 구체적인 양태에서,  $L^2$ 는 각각의 경우에 존재하지 않는다.

다른 양태에서, Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 분석물 분자 또는 고휘 지지체와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기를 포함하는 모이어티이다. 다른 양태에서, Q는, 각각의 경우에, 독립적으로, 상보적인 반응성 기 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 기를 포함하는 모이어티이다. 예를 들어, 일부 양태에서, Q'는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 (예를 들어,  $R^1$  또는  $R^2$  위치에) 존재하고, Q 및 Q'는 상보적인 반응성 기를 포함하여, 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (I)의 추가의 화합물의 반응에 의해, 공유 결합된 화학식 (I)의 화합물의 이량체가 생성된다. 화학식 (I)의 다량체 화합물도 유사한 방식으로 제조할 수도 있으며, 이는 본 발명의 양태의 범위에 포함된다.

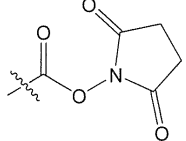
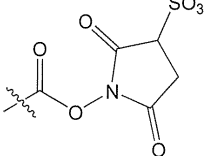
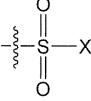
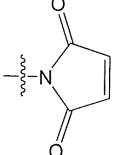
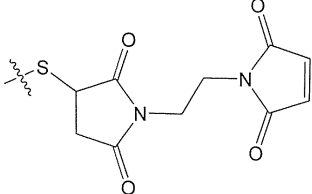
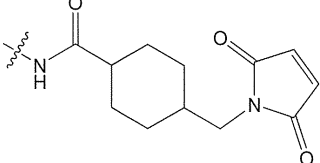
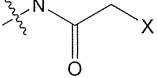
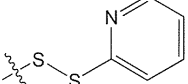
- [0222] Q가 원하는 결합을 형성하기에 적합한 반응성을 갖는 모이어티를 포함하는 경우, Q 기의 유형 및 화학식 (I)의 화합물의 나머지에 대한 Q 기의 연결은 한정되지 않는다.
- [0223] 특정 양태에서, Q는, 수성 조건하에서 가수분해되기 어렵지만, 분석물 분자 또는 고형 지지체에 상응하는기와 결합을 형성하기에 충분히 반응성인 모이어티(예를 들어, 아민, 아지드, 또는 알킨)이다.
- [0224] 화학식 (I)의 화합물의 특정 양태는 생체접합 분야에서 통상 사용되는 Q 기를 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에서, Q는 친핵성 반응성 기, 친전자성 반응성 기 또는 부가환화 반응성 기를 포함한다. 보다 더 구체적인 양태에서, Q는 설프하이드릴, 디설파이드, 활성화 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설폰일 할라이드, 포스핀,  $\alpha$ -할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 작용 기를 포함한다. 일부 양태에서, 활성화 에스테르는 N-석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르이다. 다른 양태에서, 알킨은 알킬 아지드 또는 아실 아지드이다.
- [0225] Q 기는 보호된 형태로 편리하게 제공되어 저장 안정성 또는 다른 바람직한 특성들을 증대시킬 수 있으므로, 예를 들어 표적화 모이어티 또는 분석물과의 접합을 위해 상기 보호 기는 적절한 시점에 제거된다. 따라서, Q 기는 전술되고 표 1에 기재된 임의의 반응성 기를 포함하여 "보호된 형태"의 반응성 기를 포함한다. "보호된 형태"의 Q는, 소정의 반응 조건하에서는 Q에 비해 반응성이 낮지만, 바람직하게는 분해되지 않거나 화학식 (I)의 화합물의 다른 부분들과 반응하지 않는 조건하에 Q로 전환될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 당업자는 특정한 Q와 원하는 최종 용도 및 저장 조건에 근거하여 보호된 적절한 형태의 Q를 유도할 수 있을 것이다. 예를 들어, Q가 SH인 경우, Q의 보호된 형태는 디설파이드를 포함하며, 이는 통상의 공지된 기술 및 시약을 사용하여 SH 모이어티를 드러내도록 환원될 수 있다.
- [0226] 예시적인 Q 모이어티가 표 1에 제공된다.

표 1

표 1. 예시적인 Q 모이어티

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

[0227]

화학식	분류
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
 <p>X = 할로</p>	설포닐 할라이드
	말레이미드
	말레이미드
	말레이미드
 <p>X = 할로</p>	α-할로이미드
	디설파이드

[0228]

화학식	분류
	포스핀
	아지드
	알킨
	비오틴
	디엔
	알켄/친디엔체
	알켄/친디엔체
	아미노

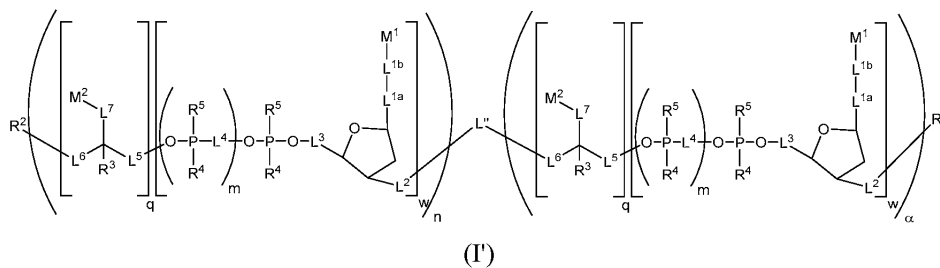
[0229]

[0230]

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

[0231]

$R^1$  및  $R^2$  중 하나 또는 둘 다가 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 연결부를 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또한 특정 양태의 범주에 포함된다. 예를 들어,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 또는 둘 다는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고,  $R_c$ 는  $OL'$ 이고,  $L'$ 는 화학식 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 약 10개의 " $M^1$ " 및/또는 " $M^2$ " 모이어티(즉,  $n = 10$ )를 갖고, 화학식 (I)의 제2 화합물 상의 상보적인 Q' 기와 반응하기 위한 적절한 "Q"를 갖는, 화학식 (I)의 제1 화합물을 제조함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방식으로, 임의의 갯수의, 예를 들어 100개 이상의 " $M^1$ " 및/또는 " $M^2$ " 모이어티를 갖는 화학식 (I)의 화합물은, 각 단량체들을 연속으로 커플링할 필요 없이도 제조될 수 있다. 이러한 화학식 (I)의 화합물의 예시적인 양태는 화학식 (I')를 갖는다:



[0232]

여기서,

[0233]

각각의 경우의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $L^{1a}$ ,  $L^{1b}$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $L^5$ ,  $L^6$ ,  $L^7$ ,  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $q$ ,  $m$ ,  $w$  및  $n$ 은 독립적으로 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고;

[0234]

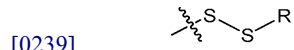
$L''$ 는 Q 모이어티와 그에 상응하는 Q' 모이어티의 반응으로부터 생성되는 작용기를 포함하는 링커이고;

[0235]

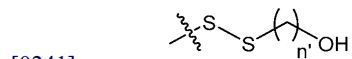
[0236]  $\alpha$ 는 1 이상, 예를 들어 1 내지 100, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0237] 당업자에 의해, 예를 들어 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물의 이량체화 또는 중합에 의해 화학식 (I')의 화합물이 유도된다.

[0238] 다른 양태에서, Q 모이어티는 디설파이드 모이어티로서 편리하게 차폐(예를 들어, 보호)되며, 이는 추후 환원되어, 목적하는 분석물 분자 또는 표적화 모이어티에 결합하기 위한 활성화 Q 모이어티를 제공할 수 있다. 예를 들어, Q 모이어티는 하기 화학식의 디설파이드로서 차폐될 수 있다:



[0240] 여기서, R은 임의로 치환된 알킬 기이다. 예를 들어, 일부 양태에서, Q는 하기 화학식의 디설파이드 모이어티로서 제공된다:



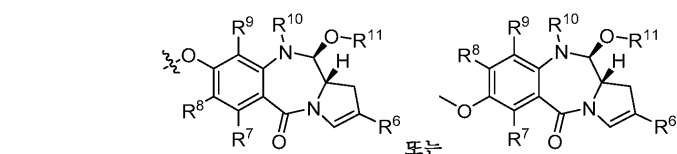
[0242] 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다.

[0243] 일부 다른 양태에서,  $R^1$  또는  $R^2$  중 하나는 OH 또는  $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고,  $R^1$  또는  $R^2$  중 나머지는 분석물 분자 또는 고정 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들어, 일부 양태에서, 분석물 분자는 핵산, 아미노산 또는 이들의 중합체이다. 다른 양태에서, 분석물 분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 압타머 또는 프리온이다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 상이한 양태에서, 고정 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드이다.

[0244] DNA의 알킬화에 대한 형광 강도 또는 효과성은 상이한 값들의 n의 선택에 의해서도 조정될 수 있다. 특정 양태에서, n은 1 내지 100의 정수이다. 다른 양태에서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 양태에서, n은 1이다. 일부 양태에서, n은 2이다. 일부 양태에서, n은 3이다. 일부 양태에서, n은 4이다. 일부 양태에서, n은 5이다. 일부 양태에서, n은 6이다. 일부 양태에서, n은 7이다. 일부 양태에서, n은 8이다. 일부 양태에서, n은 9이다. 일부 양태에서, n은 10이다.

[0245] DNA의 알킬화에 대한 형광성 또는 효과성은 상이한 값들의 m의 선택에 의해서도 조정될 수 있다. m의 값에는 인접하는  $M^1$  또는  $M^2$  사이의 간격을 제어하는 기능이 있다. 특정 양태에서, m은 1 내지 100의 정수이다. 다른 양태에서, m은 7 내지 12의 정수이다. 일부 양태에서, m은 20 내지 26의 정수이다. 일부 양태에서, m은 3 내지 6의 정수이다. 일부 양태에서, m은 3이다. 일부 양태에서, m은 4이다. 일부 양태에서, m은 5이다. 일부 양태에서, m은 6이다. 일부 양태에서, m은 7이다. 일부 양태에서, m은 8이다. 일부 양태에서, m은 9이다. 일부 양태에서, m은 10이다. 일부 양태에서, m은 11이다.

[0246] 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 또는 시스플라틴 유도체, 또는 고전적이지 않은 알킬화제이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0248] 여기서,

[0249]  $R^4$ 는 알콕시, 할로알킬, 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0250]  $R^6$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 H,  $CH=CHCONH_2$ , 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시 알킬에테르, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

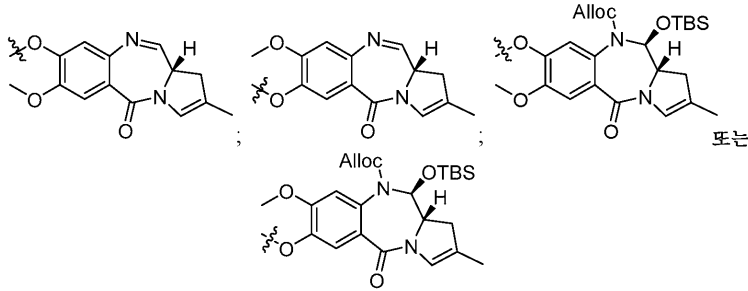
[0251]  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 H, OH,  $OR_f$ , SH,  $SR_f$ ,  $NH_2$ ,  $NHR_f$ ,  $NR_fR_g$ , 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 또는 헤테로알킬이고;

[0252]  $R^{10}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 질소 보호 기 또는 H이고;

[0253]  $R^{11}$ 은, 각각의 경우에, 독립적으로 산소 보호 기, 알킬, 또는 H이고;

[0254]  $R_f$  및  $R_g$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로 알킬, 헤테로사이클릴, 또는 아릴이다.

[0255] 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  또는  $M^2$ 는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0256]

[0257]  $M^1$  및  $M^2$ 는 목적하는 알킬화 특성에 따라 선택된다. 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는 각각의 경우에 동일하지만, 각각의 경우의  $M^1$  및  $M^2$ 는 동일한  $M^1$  및  $M^2$ 일 필요는 없으며 특정 양태는  $M^1$  및  $M^2$ 가 각각의 경우에 동일하지 않는 화합물을 포함함을 유념하는 것이 중요하다. 예를 들어, 일부 양태에서, 각각의  $M^1$  및  $M^2$ 는 동일하지 않으며 상이한  $M^1$  및  $M^2$  모이어티가 상이한 알킬화제를 갖도록 선택된다. 예시적인  $M^1$  및  $M^2$  모이어티는 목적하는 최종 용도를 기준으로 하여 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. DNA의 알킬화를 위한 예시적인  $M^1$  및  $M^2$  모이어티는 피롤로벤조디아제핀(PBD)을 포함한다.

[0258] 또한, 일부 양태에서, 알킬화제는, DNA 합성 주기 동안 생존하기 위해, 알릴옥시카보닐기(-Alloc) 및 tert-부틸디메틸실릴 에테르(-TBS)와 같은 보호 기에 의해 보호된다. Alloc 보호 기는 팔라듐 촉매, 예를 들어,  $PhSiH_3$ 를 갖는  $Pd(PPh_3)_4$ 에 의해 용이하게 절단되어 상응하는 아민을 얻을 수 있다. TBS 보호 기는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 플루오라이드 공급원에 의해 절단되어 상응하는 알코올을 얻을 수 있다. 탈보호가 완료되면, PBD 모이어티는 알킬화 능력에 의해 활성화된다. 이와 관련하여, PBD 모이어티는 DNA 합성 주기가 완료될 때까지 보호 기에 의해 보호된다. 이어서, 탈보호는, 알킬화에 불활성인 보호된 PBD 모이어티를 알킬화에 활성인 탈보호된 PBD 모이어티로 전환시키는 것을 허용한다.

[0259] 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의  $M^1$  및  $M^2$  모이어티는 알킬화제, 항대사물, 미세소관 저해제, 토포아이스머라제 저해제, 또는 세포독성 항생제이다. 보다 구체적인 양태에서, 각각의 경우의 M은 알킬화제, 항대사물, 미세소관 저해제, 토포아이스머라제 저해제, 또는 세포독성 항생제이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 알킬화제, 항대사물, 미세소관 저해제, 또는 토포아이스머라제 저해제이다. 보다 구체적인 양태에서, 각각의 경우의 M은 알킬화제, 항대사물, 미세소관 저해제, 또는 토포아이스머라제 저해제이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 또는 시스플라틴 유도체, 또는 비-고전적인 알킬화제이다. 보다 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 부셀판, N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴, 스트렙토조토신, 다카르바진, 미토졸로미드, 테모졸로미드, 티오테파, 미토마이신, 디아지쿠온(AZQ), 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 프로카바진, 또는 헥사메틸멜라민이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 항염산제, 플루오로피리미딘, 데옥시뉴클레오시드 유사체, 또는 티오피린이다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 메토티렉세이트, 페메트렉시드, 플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 쟈시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 펜토스타틴, 티오구아닌, 및 머캅토피린이다. 일부 특정 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 아우리스타틴, 빈카 알칼로이드, 또는 탁산이다. 특정한 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 아우리스타틴 F, 아우리스타틴

E, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 또는 테니포시드이다. 보다 더 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 이리노테칸, SN 38, 토포테칸, 캄프로테신, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 메르바론, 또는 아클라루비신이다. 보다 특정한 구체적인 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 안트라사이클린 또는 블레오마이신이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 아클라루비신, 또는 미톡산트론이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 경우의 M은 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케마이신, 안트라마이신, 애비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오투라마이신 A, 네오투라마이신 B, 포르트라마이신 프로트라카르신, 시바노마이신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프로테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸이다. 일부 양태에서, 각각의 경우의 M은 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케마이신, 안트라마이신, 애비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오투라마이신 A, 네오투라마이신 B, 포르트라마이신 프로트라카르신, 시바노마이신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프로테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸이다.

[0260]  $M^1$  또는  $M^2$ 는 각각의  $M^1$  또는  $M^2$  상의 임의의 위치(즉, 원자)로부터 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 당업자는  $M^1$  또는  $M^2$ 를 분자의 나머지에 부착시키기 위한 수단으로 인식할 것이다. 예를 들어,  $M^1$  또는  $M^2$ 는 디아제핀의 질소, 디아제핀 또는 페닐 환의 산소, 또는 피롤리딘 환의 탄소를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

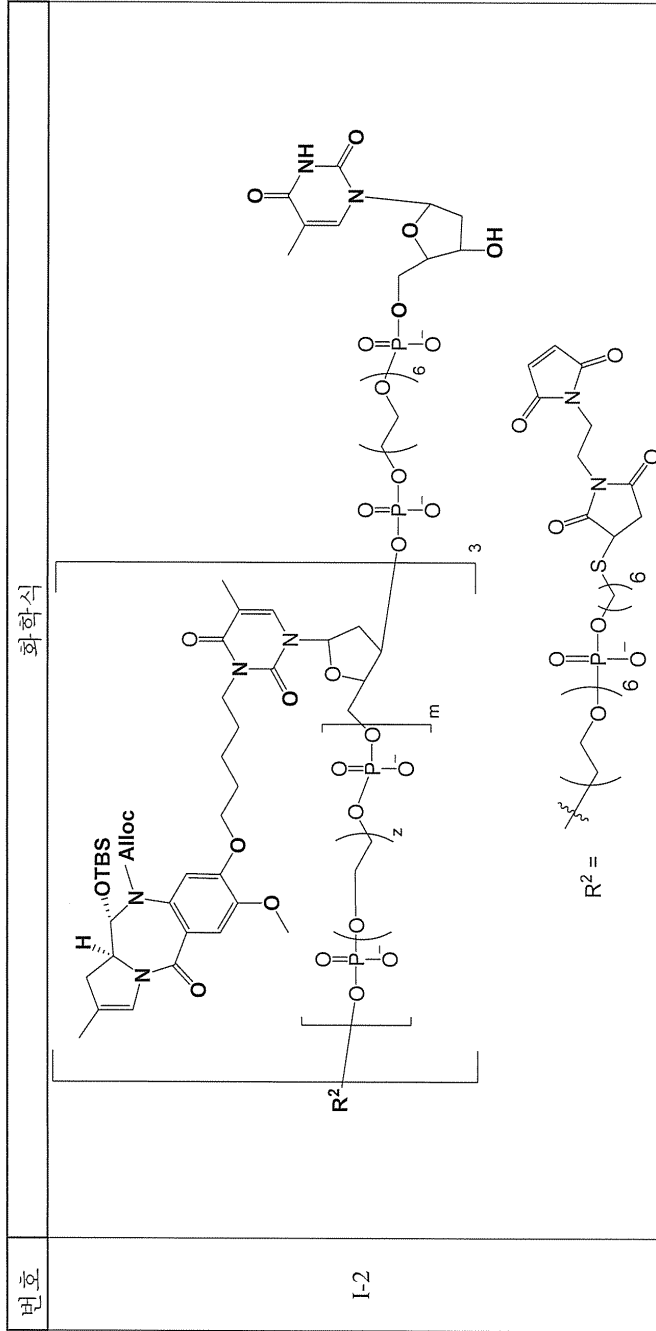
[0261] 일부 특정 양태에서, 화합물은 표 2a 및 표 2b로부터 선택된 화합물이다. 표 2a 및 표 2b의 화합물은 실시예에 제시된 절차에 따라 제조된다.

표 2

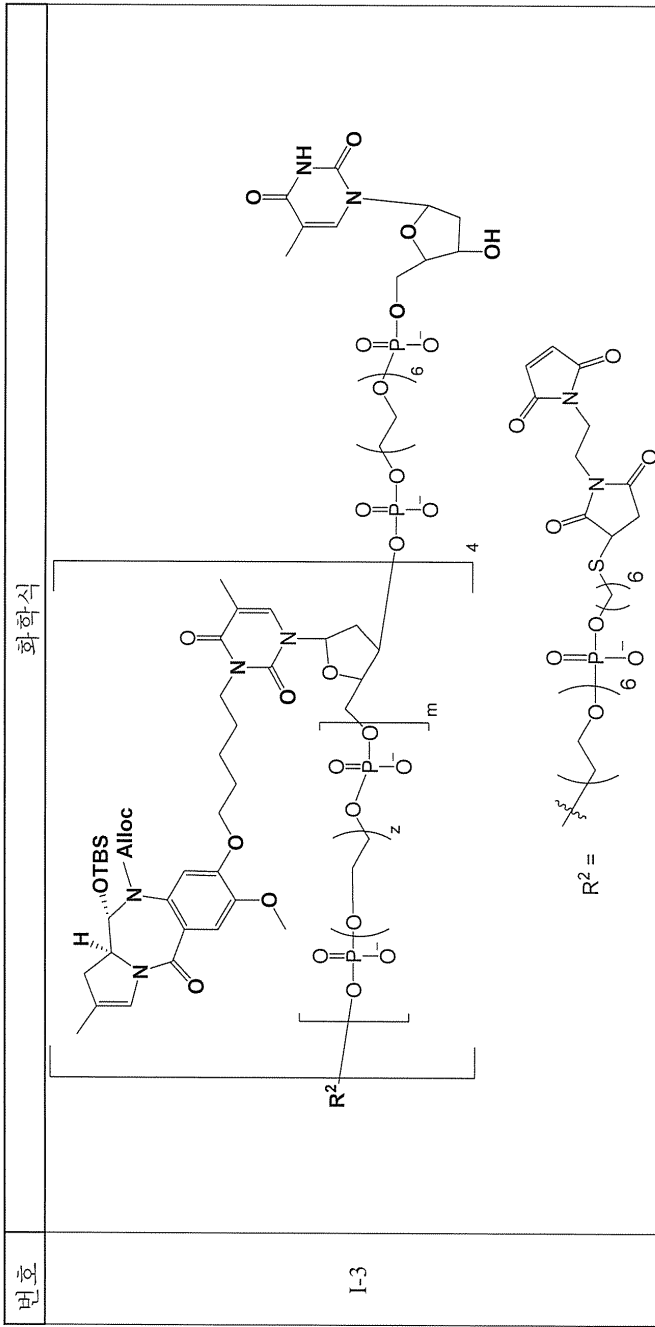
표 2a. 화학식 (1a) 내지 (1e)의 예시적인 화합물

번호	화학식
I-1	<p style="text-align: center;"><math>R^2 =</math></p>

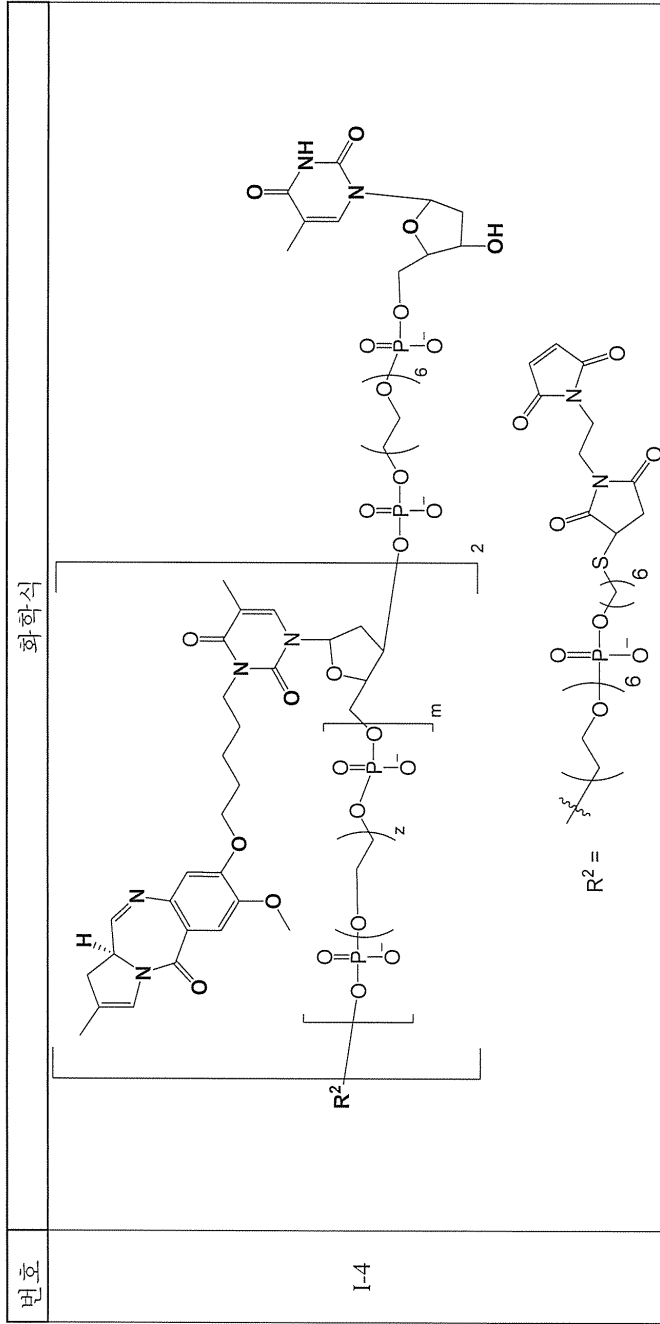
[0262]



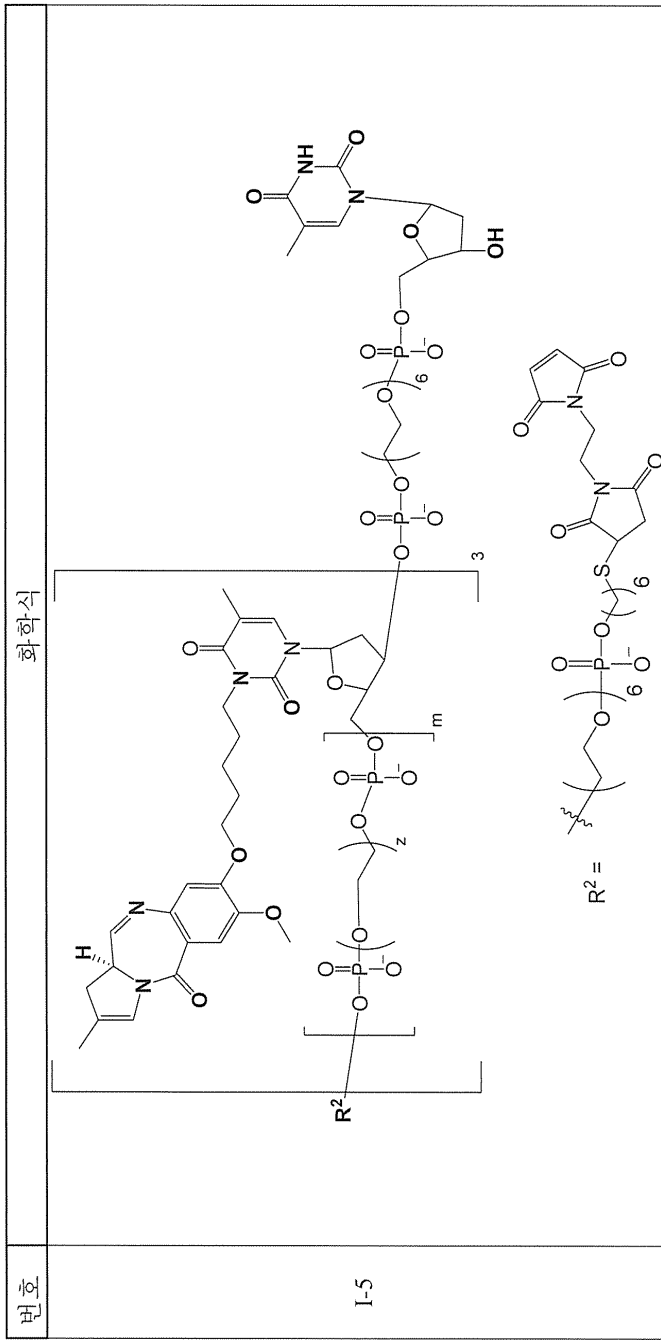
[0263]



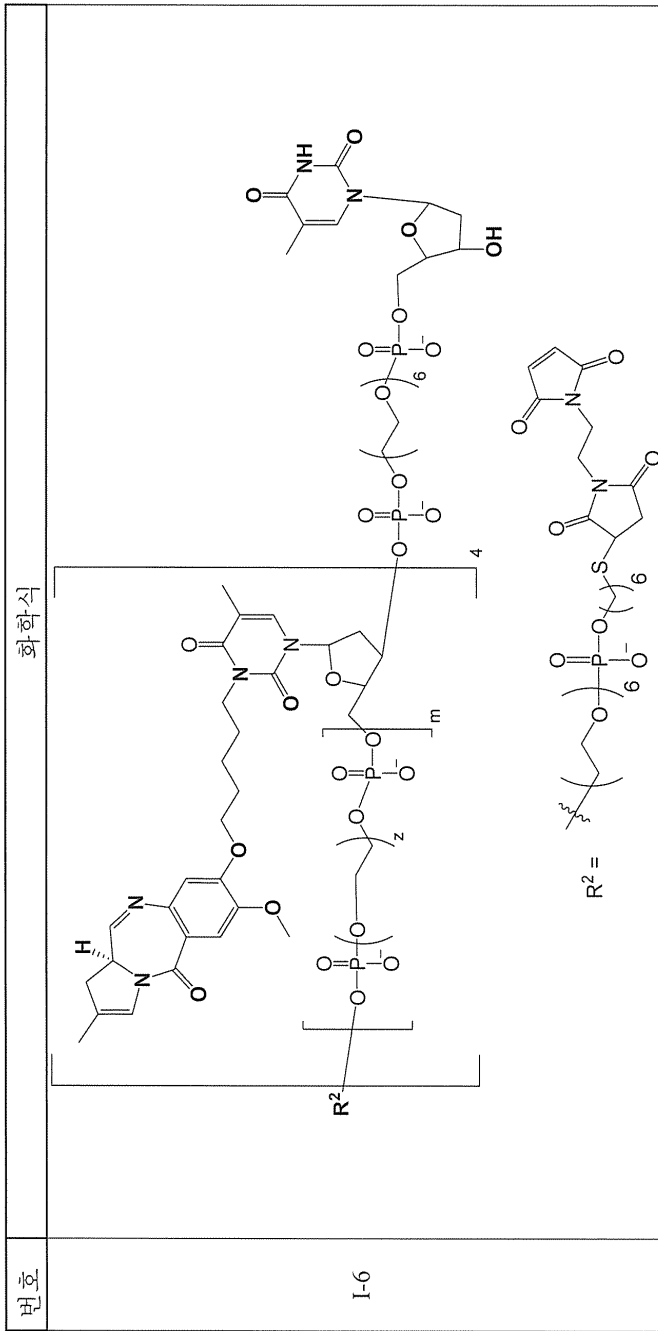
[0264]



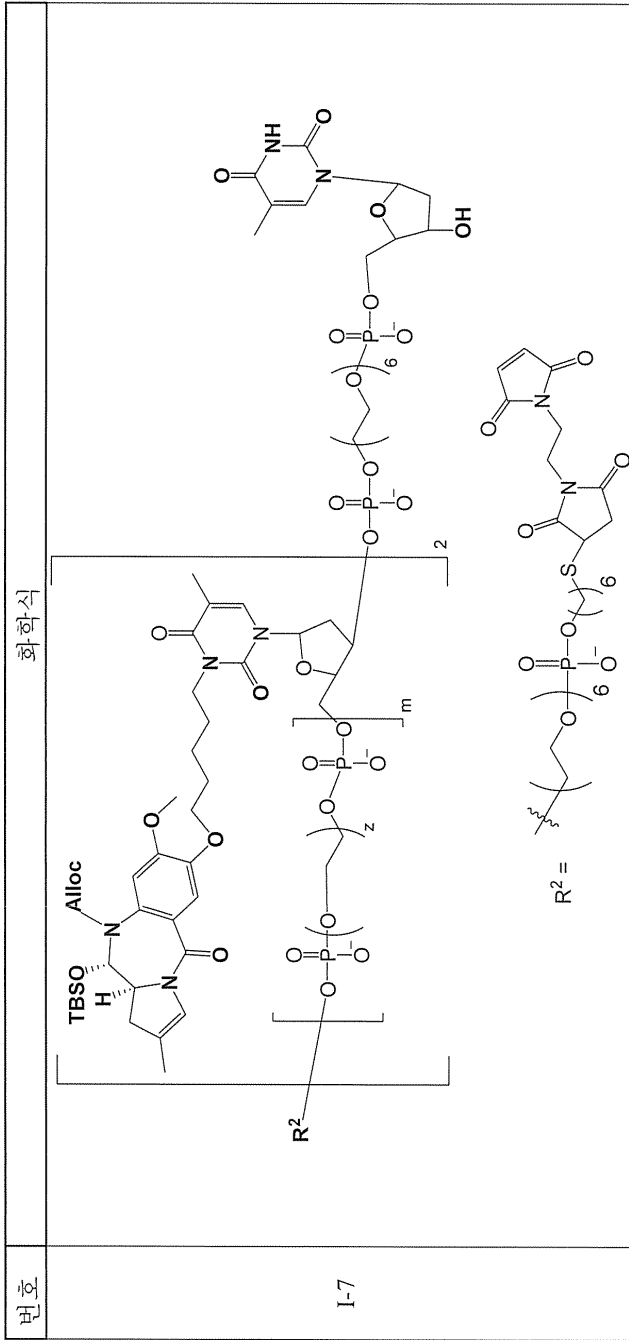
[0265]



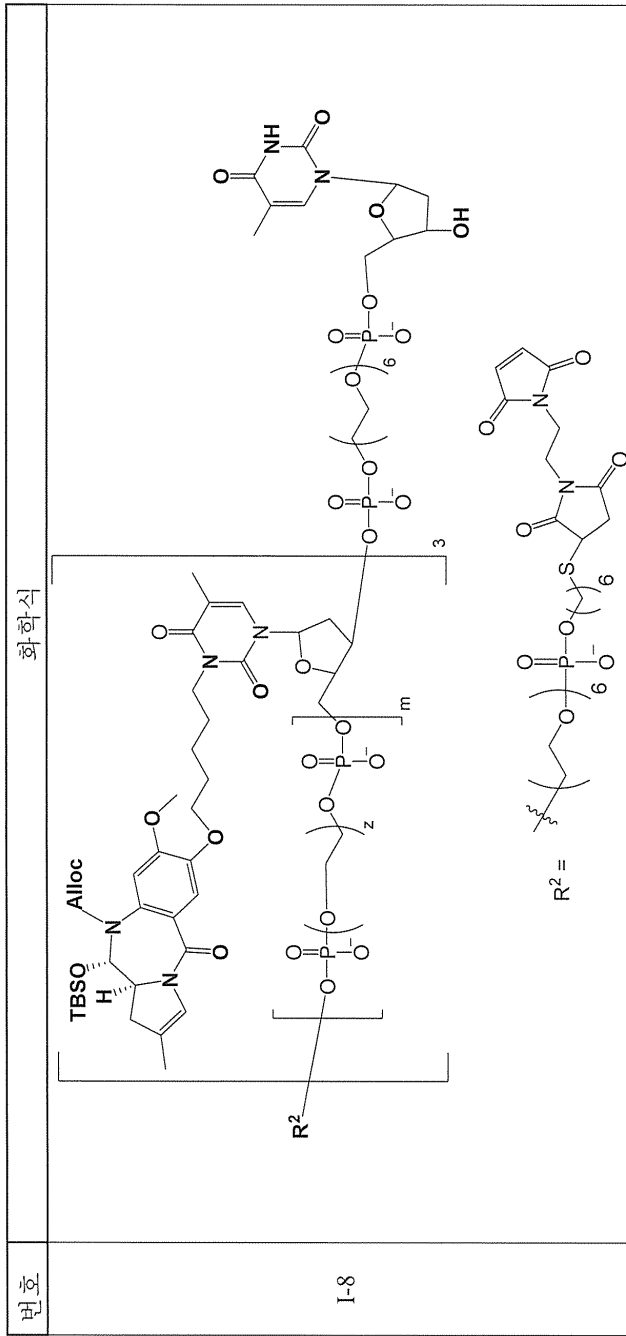
[0266]



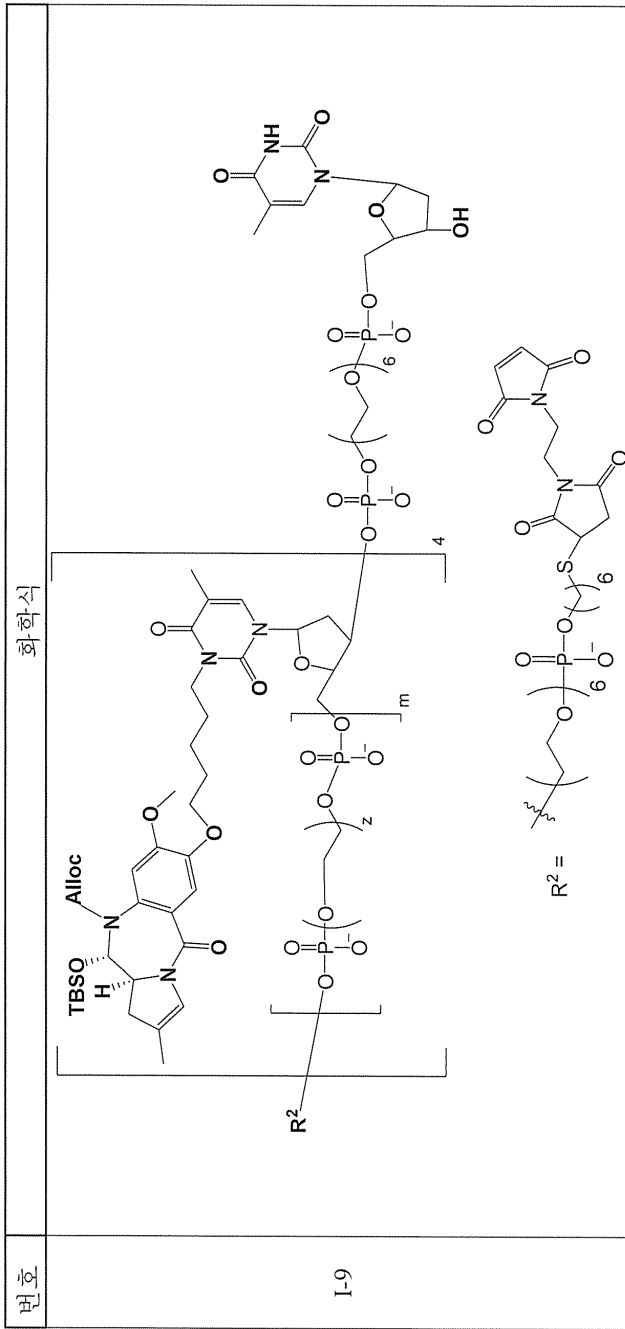
[0267]



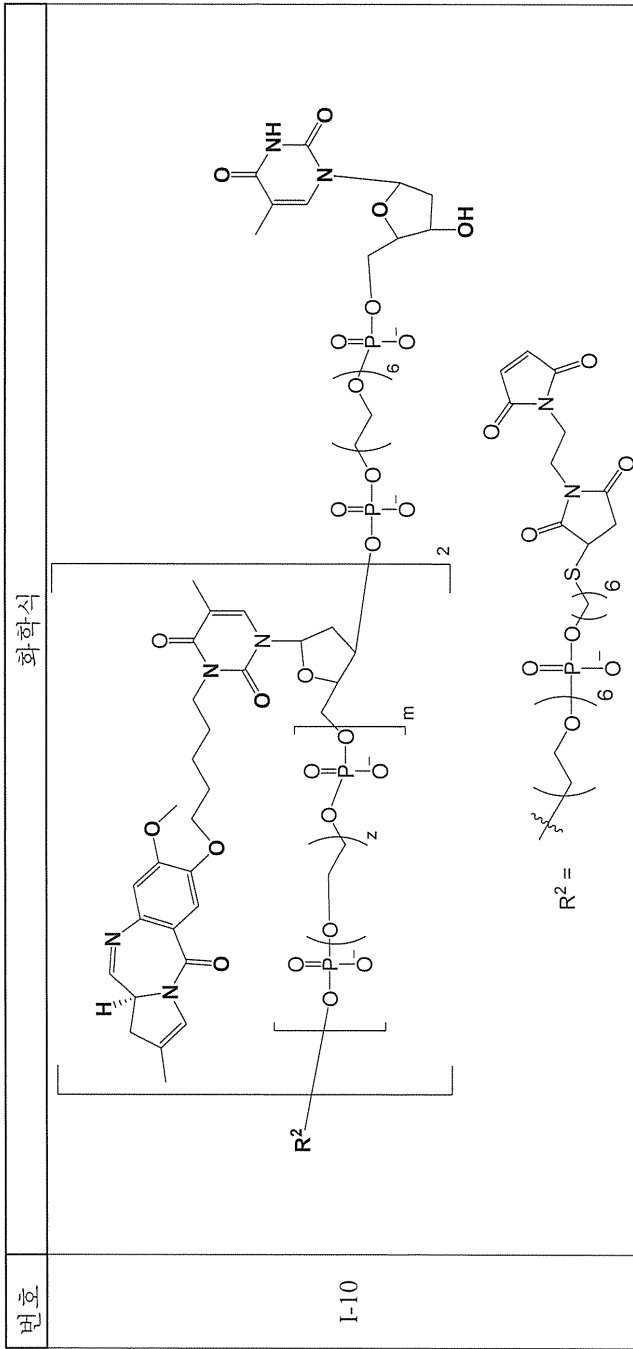
[0268]



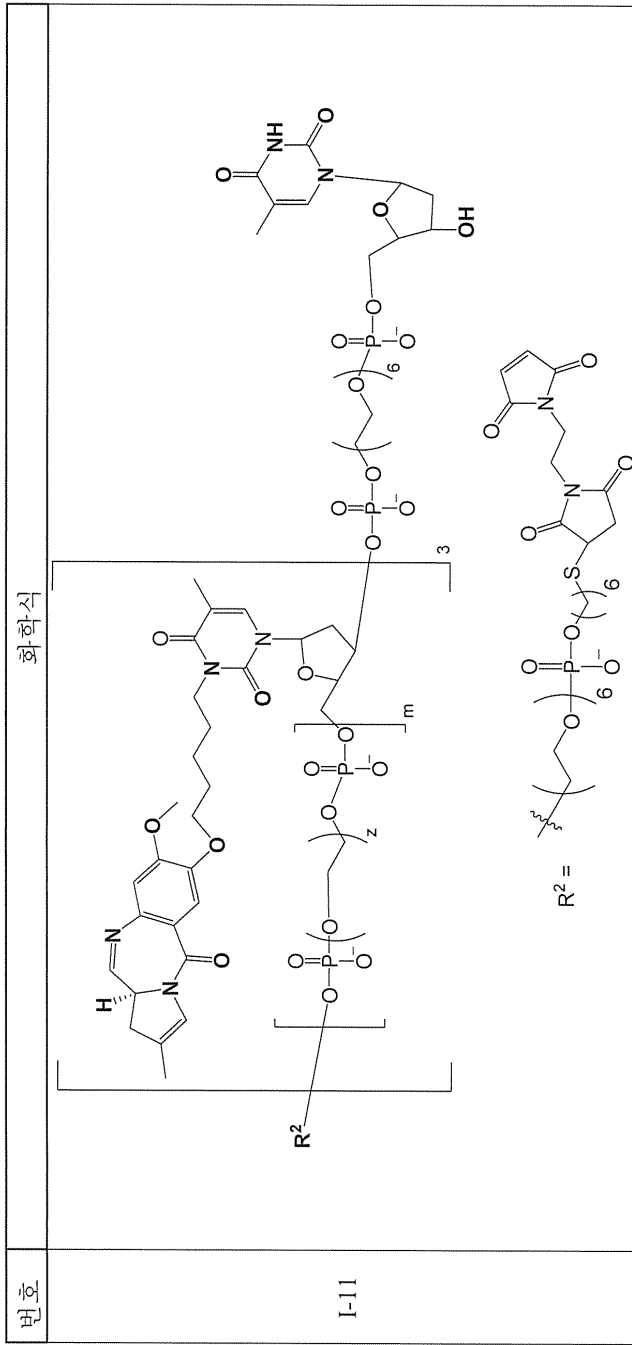
[0269]



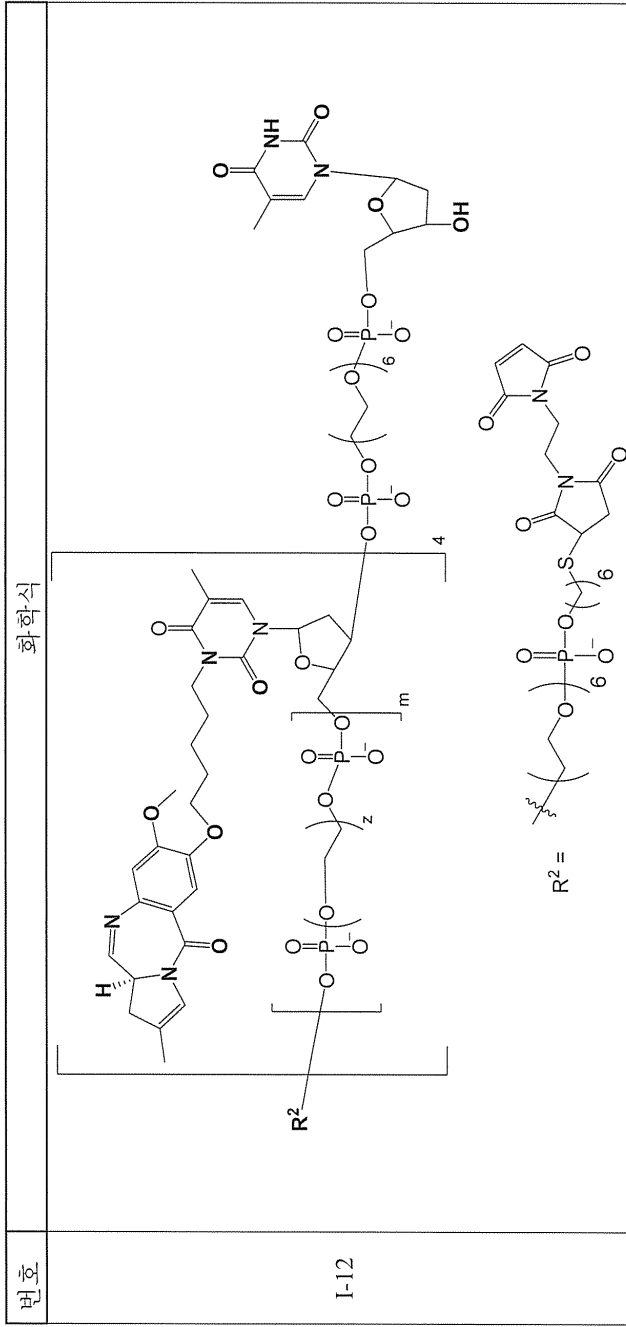
[0270]



[0271]



[0272]



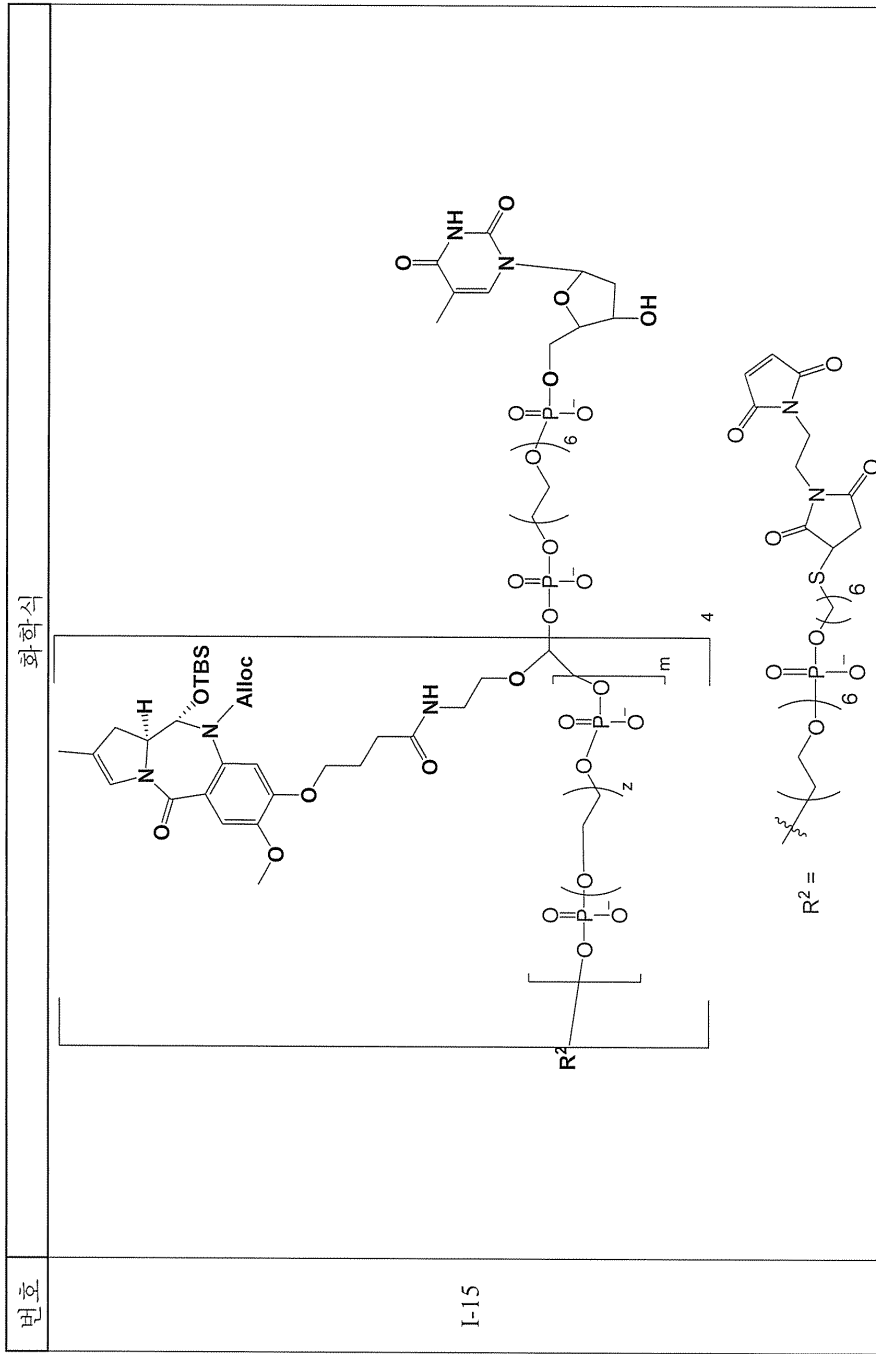
[0273]

표 2b. 화학식 (I)의 예시적인 화합물

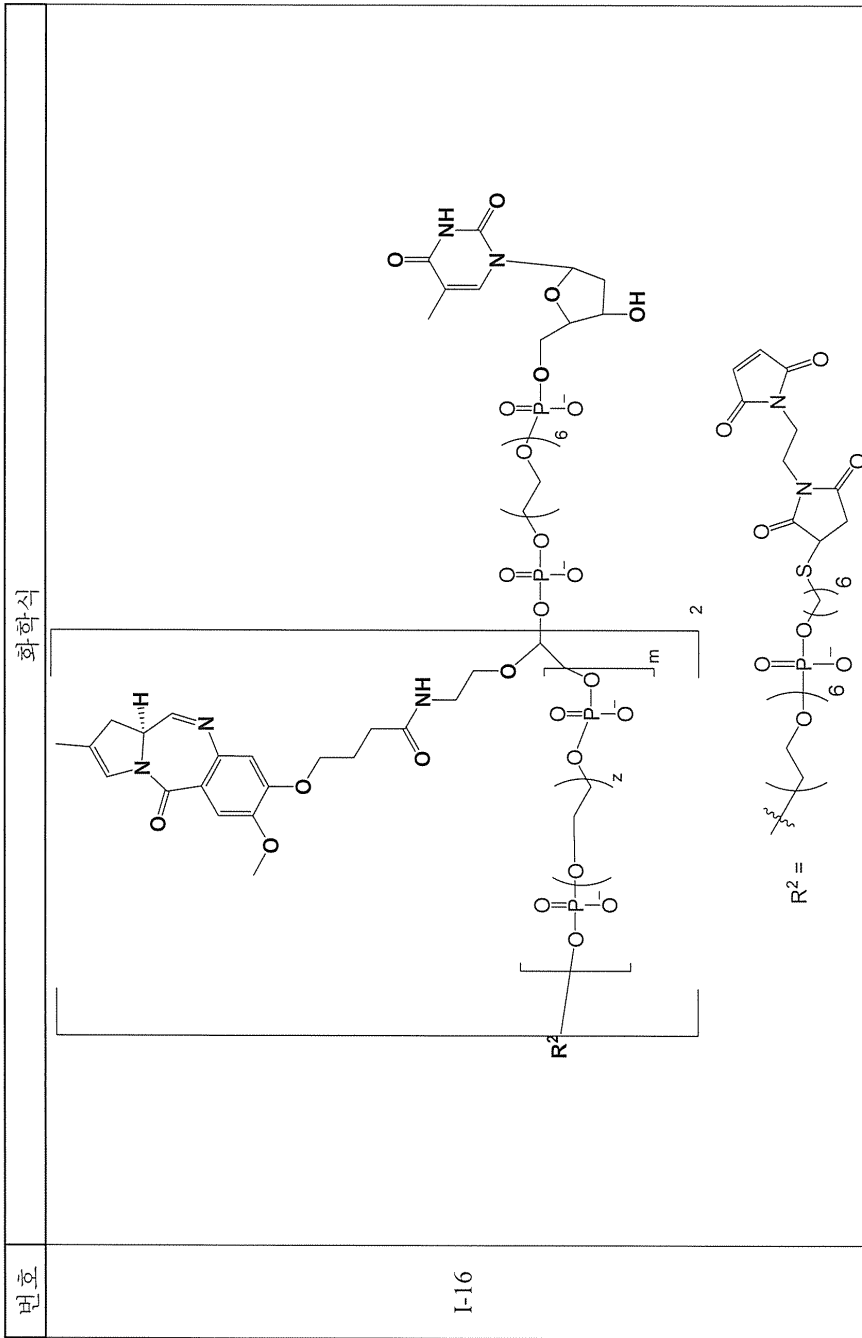
번호	화학식
I-13	<p style="text-align: center;">R<sup>2</sup> =</p>

[0274]

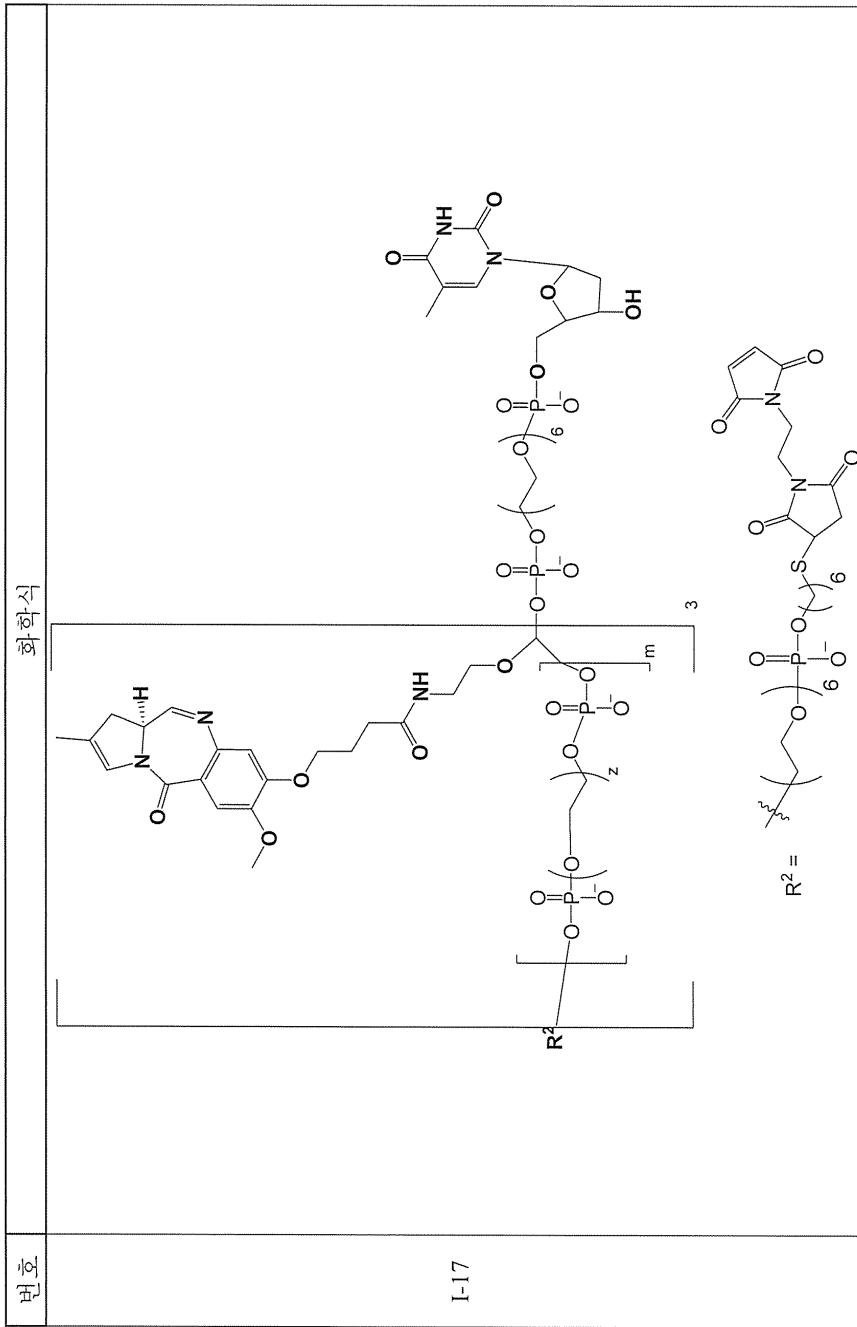




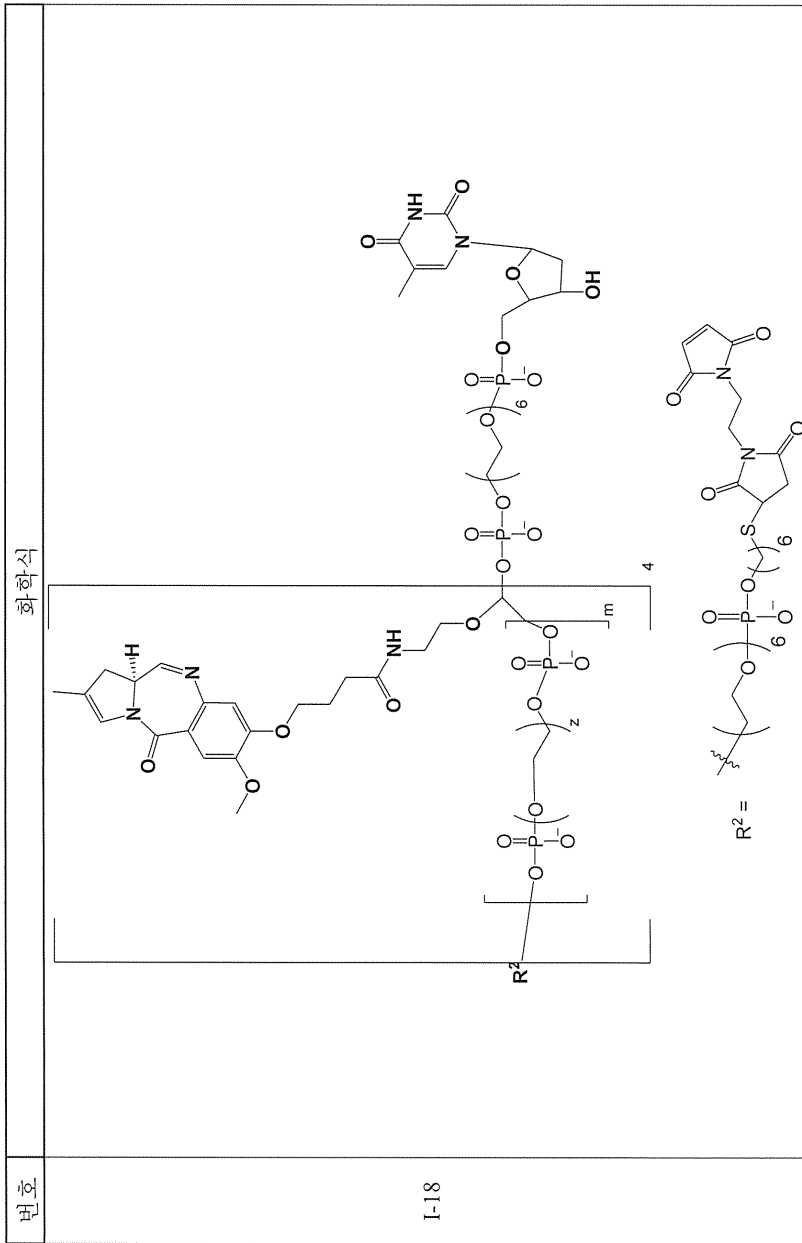
[0276]



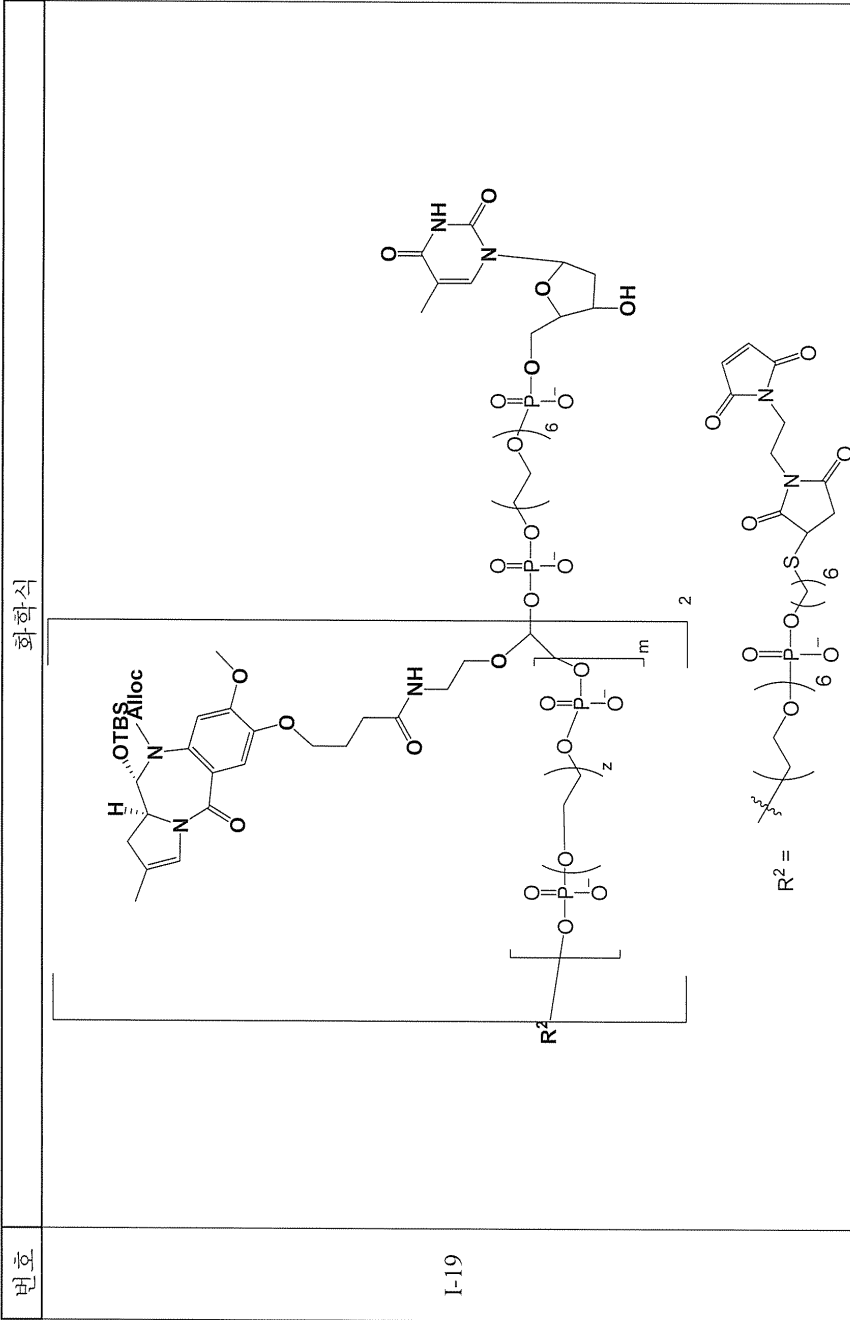
[0277]



[0278]



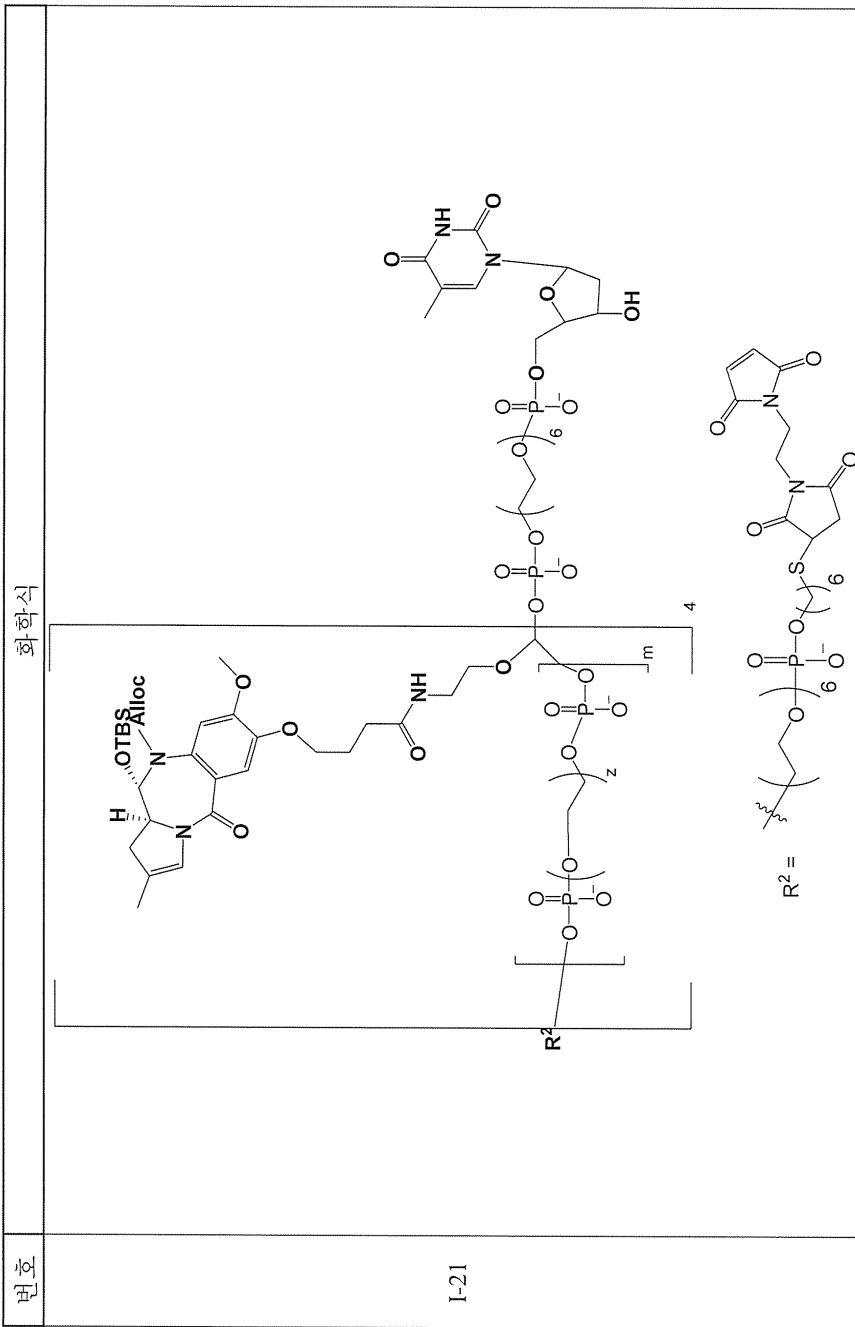
[0279]



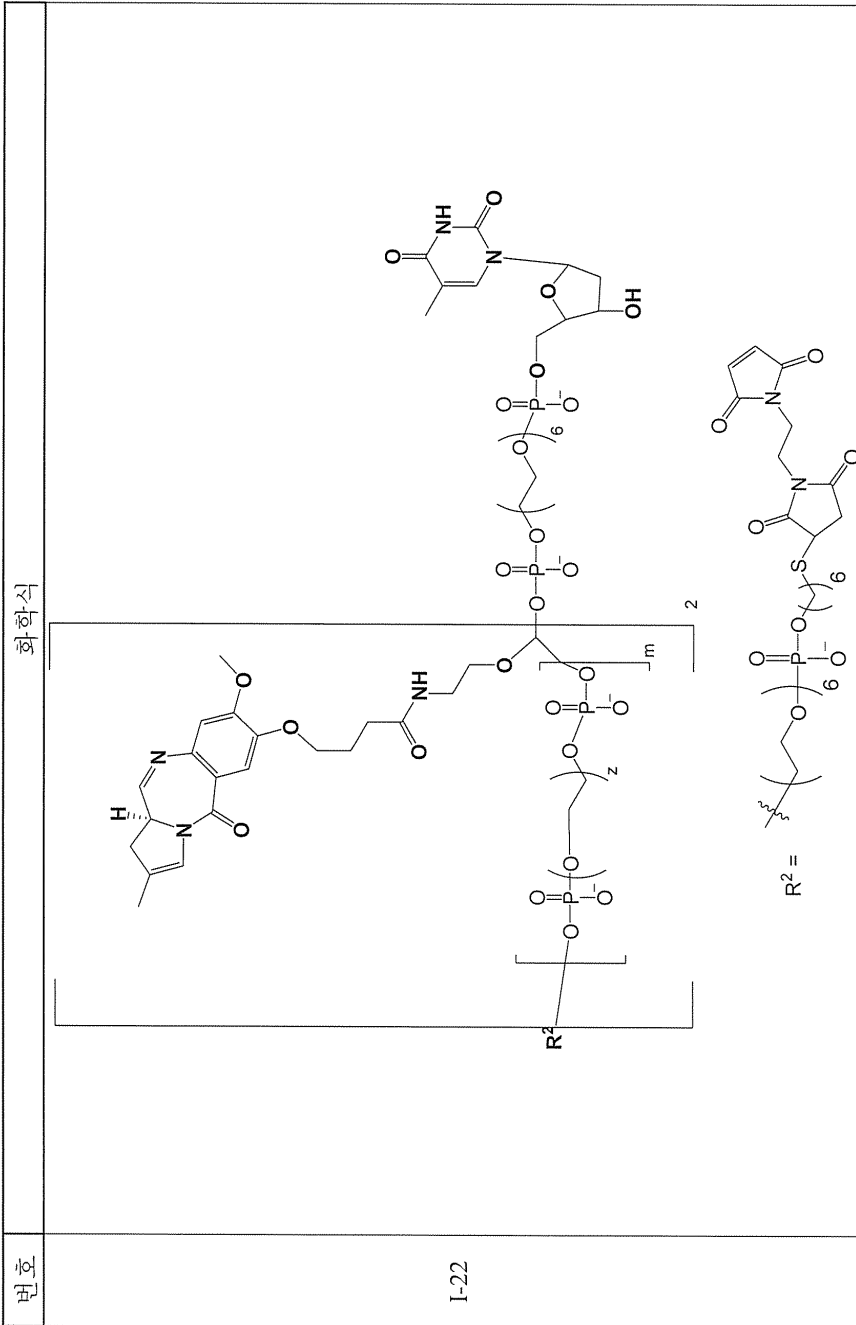
[0280]

번호	화학식
I-20	<p style="text-align: center;">R<sup>2</sup> =</p>

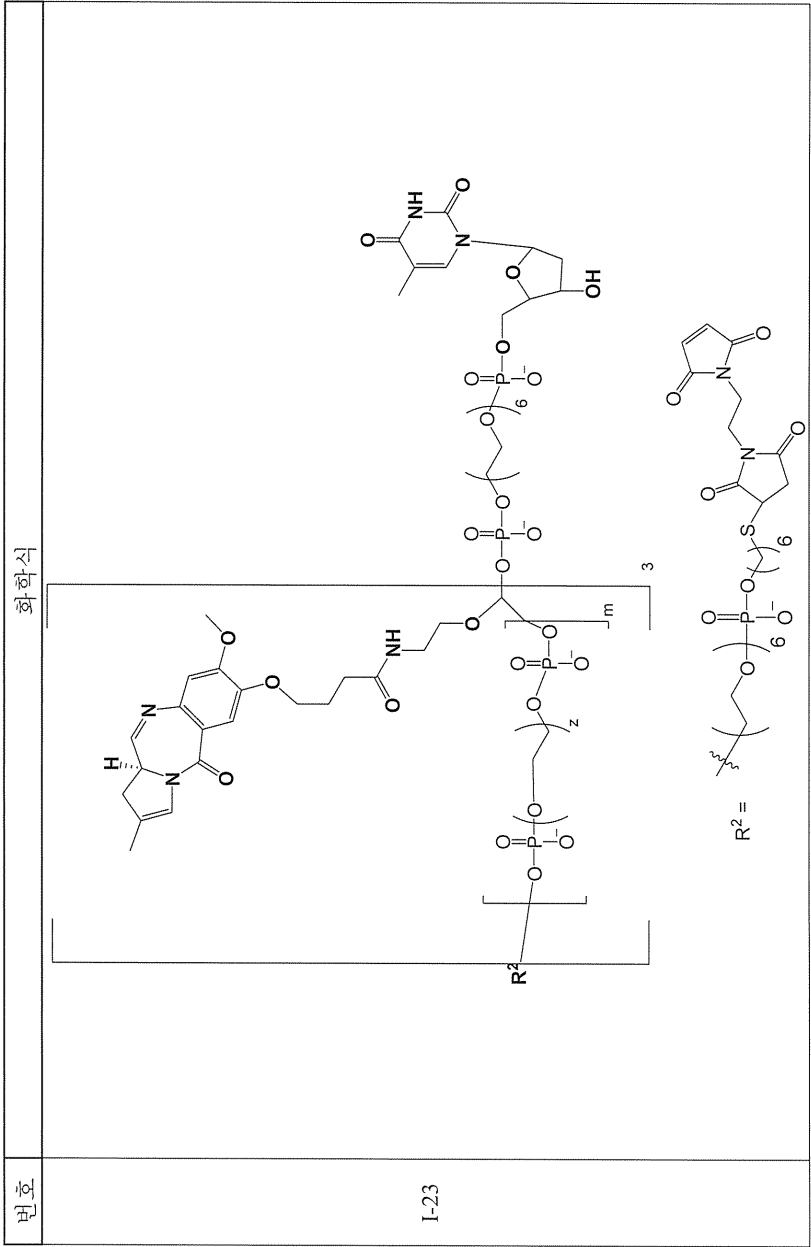
[0281]



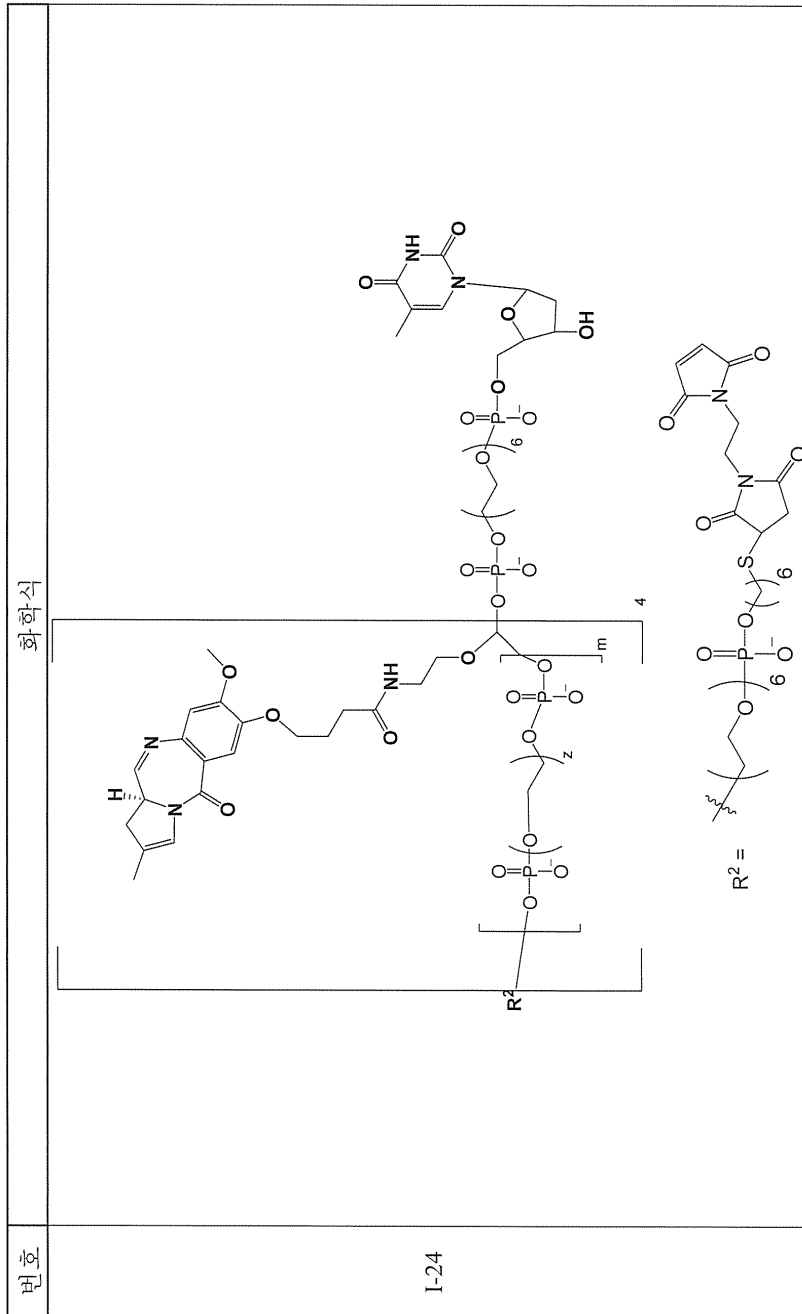
[0282]



[0283]



[0284]



[0285]

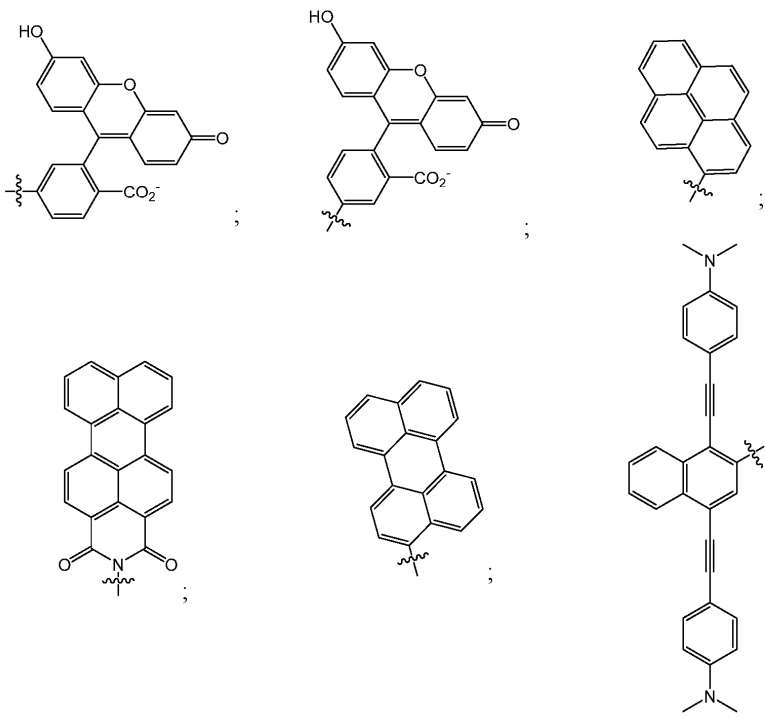
[0286]

일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는, 각각의 경우에, 독립적으로, 형광 또는 유색 모이어티이다. 임의의 형광성 및/또는 유색 모이어티가 사용될 수 있으며, 예를 들어 당업계에 공지되어 있으며 통상 비색계, UV 및/또는 형광 분석에 사용되는 것이 사용될 수 있다. 본 발명의 다양한 양태에 유용한  $M^1$  및  $M^2$  모이어티의 예는 크산텐 유도체(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린(Oregon green), 에오신 또는 텍사스 레드(Texas red)); 시아닌 유도체(예를 들어, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌 또는 메로시아닌); 세타(Seta), 세타우(SeTau) 및 스퀘어(Square) 염료를 포함하는 스쿠아레인 유도체 및 환-치환된 스쿠아레인; 나프탈렌 유도체(예를 들어, 단실 및 프로단 유도체); 쿠마린 유도체; 옥사디아졸 유도체(예를 들어, 피리달옥사졸, 니트로벤즈 옥사디아졸 또는 벤즈옥사디아졸); 안트라센 유도체(예를 들어, DRAQ5, DRAQ7 및 CyTRAK 오렌지(Orange)를 포함하는 안트라퀴논); 피렌 유도체, 예를 들어, 캐스케이드 블루(cascade blue); 옥사진 유도체(예를 들어, 나일 레드(Nile red), 나일 블루, 크레실 바이올렛, 옥사진 170); 아크리딘 유도체(예를 들어, 프로플라빈, 아크리딘 오렌지, 아크리딘 옐로우); 아릴메틴 유도체: 아우라민, 결정 바이올렛, 말라카이트 그린; 및 테트라피롤 유도체(예를 들어, 포르핀, 프탈로시아닌 또는 빌리루빈)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.  $M^1$  및  $M^2$  모이어티의 다른 예는 시아닌 염료, 크산테이트 염료(예를 들어, Hex, Vic, Nedd, Joe 또는 Tet); 야키마 옐로우(Yakima

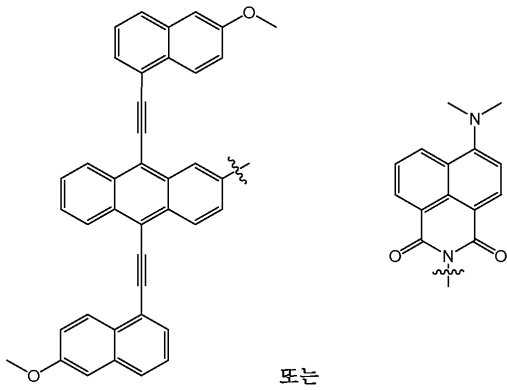
yellow); 레드몬드 레드(Redmond red); 탐라(tamra); 텍사스 레드 및 Alexa Fluor® 염료를 포함한다.

[0287]

전술된 것 중 어느 하나의 다른 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는 각각의 경우 독립적으로 3개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합, 예를 들어 4개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합, 또는 심지어 5개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는 각각의 경우 독립적으로 6개의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가의 양태에서, 환은 융합된다. 예를 들어 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 는 각각의 경우 독립적으로 3개 이상의 융합된 환, 4개 이상의 융합된 환, 5개 이상의 융합된 환, 또는 심지어 6개 이상의 융합된 환을 포함한다. 특정 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 디메틸아미노스틸벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, his-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테릴렌, 섉시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 쿼터페닐, 바이-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 바이-나프틸, 바이-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 또는 ter-나프틸 모이어티이다. 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티오크산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드, 또는 페릴렌 아마이드 또는 이들의 유도체이다. 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 바이피리딜 염료, 에너지 전달 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 또는 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료이다. 일부 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드 또는 6-FAM 또는 이들의 유도체이다. 일부 특정 양태에서,  $M^1$  및  $M^2$ 의 형광 염료는, 각각의 경우에, 독립적으로는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0288]



또는

[0289]

[0290]

카복실산 기를 포함하는  $M^1$  및  $M^2$  모이어티를 음이온 형태( $CO_2^-$ )로 도시하지만, 당업자는, 이는 pH에 따라 달라질 것이고, 양성자화된 형태(즉,  $-CO_2H$ )도 다양한 양태에 포함됨을 이해할 것이다.

[0291]

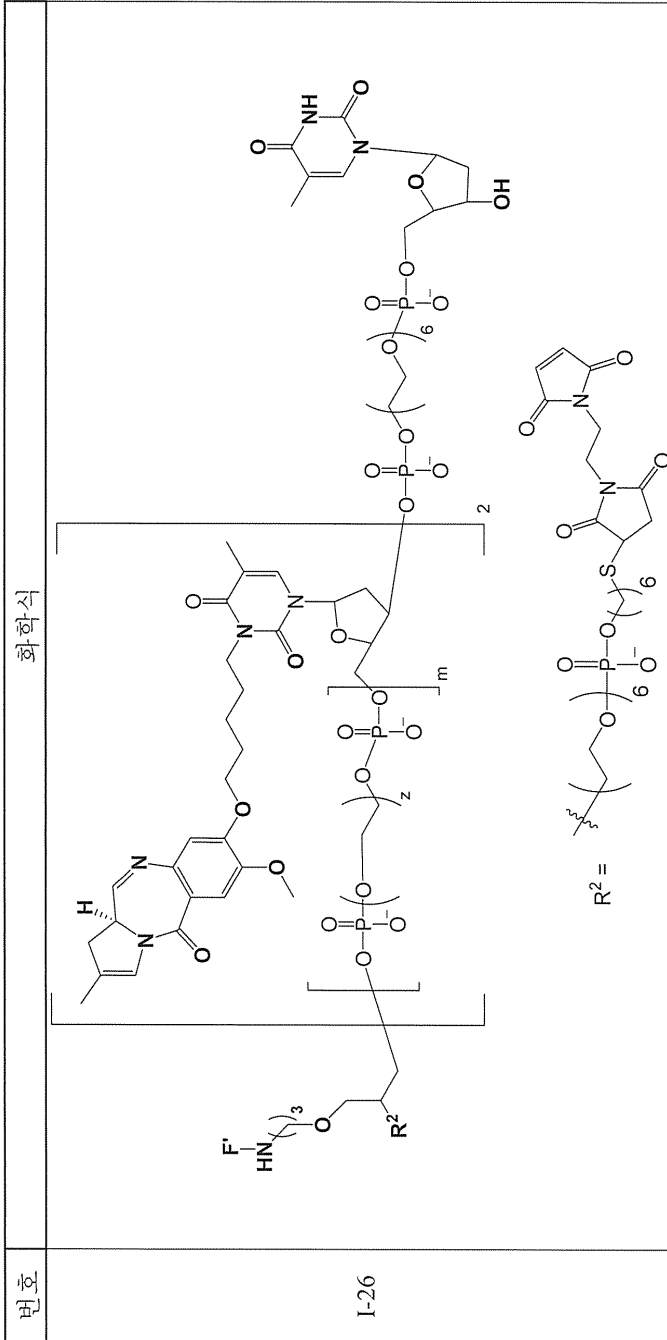
일부 특정 양태에서, 화합물은 표 3a 및 표 3b로부터 선택되는 화합물이다. 표 3a 및 표 3b의 화합물은 실시예에 제시된 절차에 따라 제조된다.

표 3

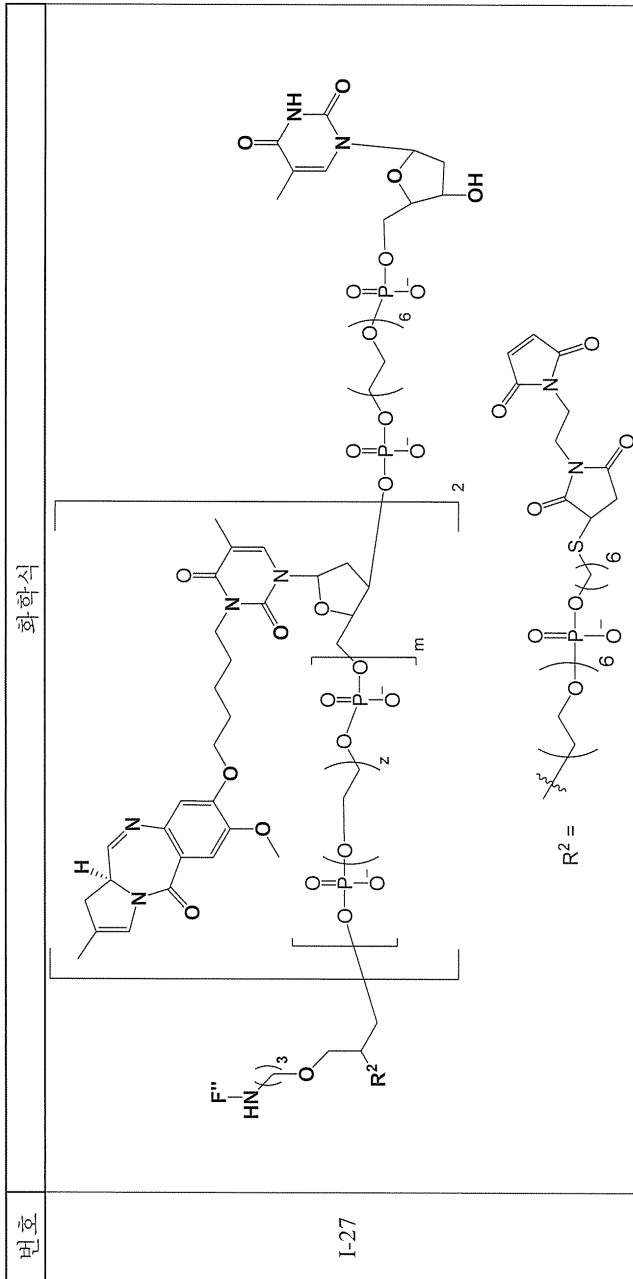
표 3a. 화학식 (I)의 예시적인 화합물

번호	화학식
I-25	<p style="text-align: center;">R<sup>2</sup> =</p>

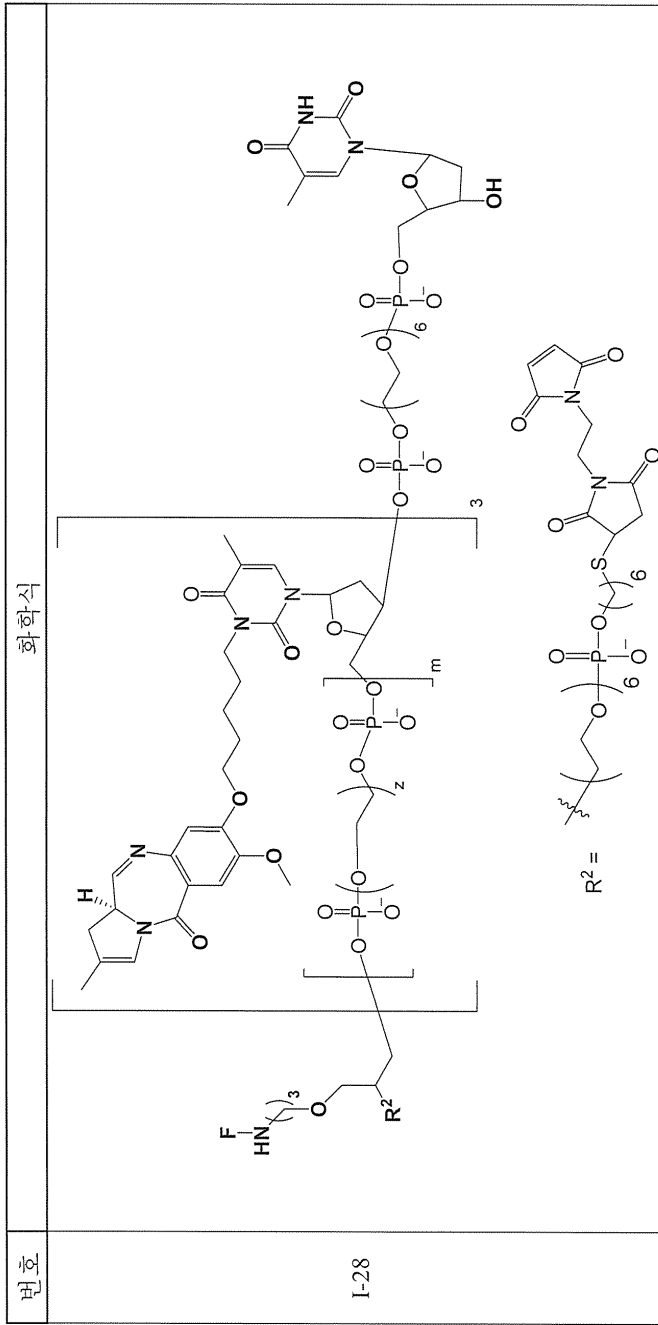
[0292]



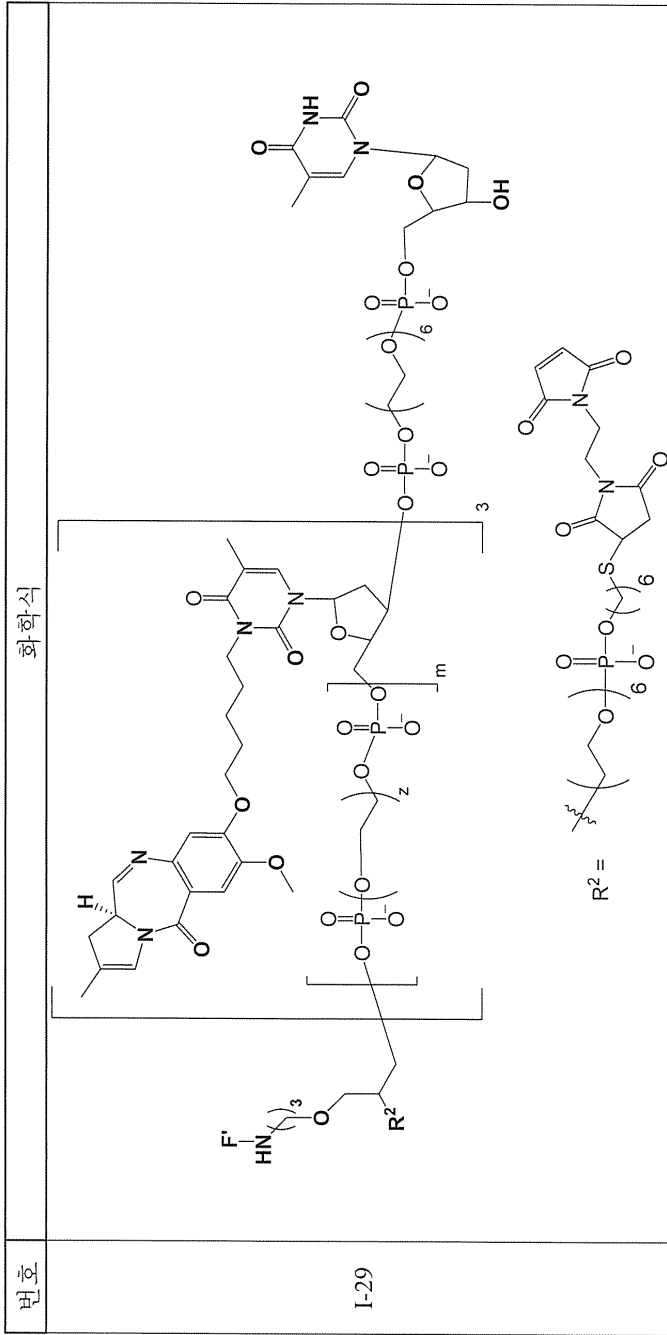
[0293]



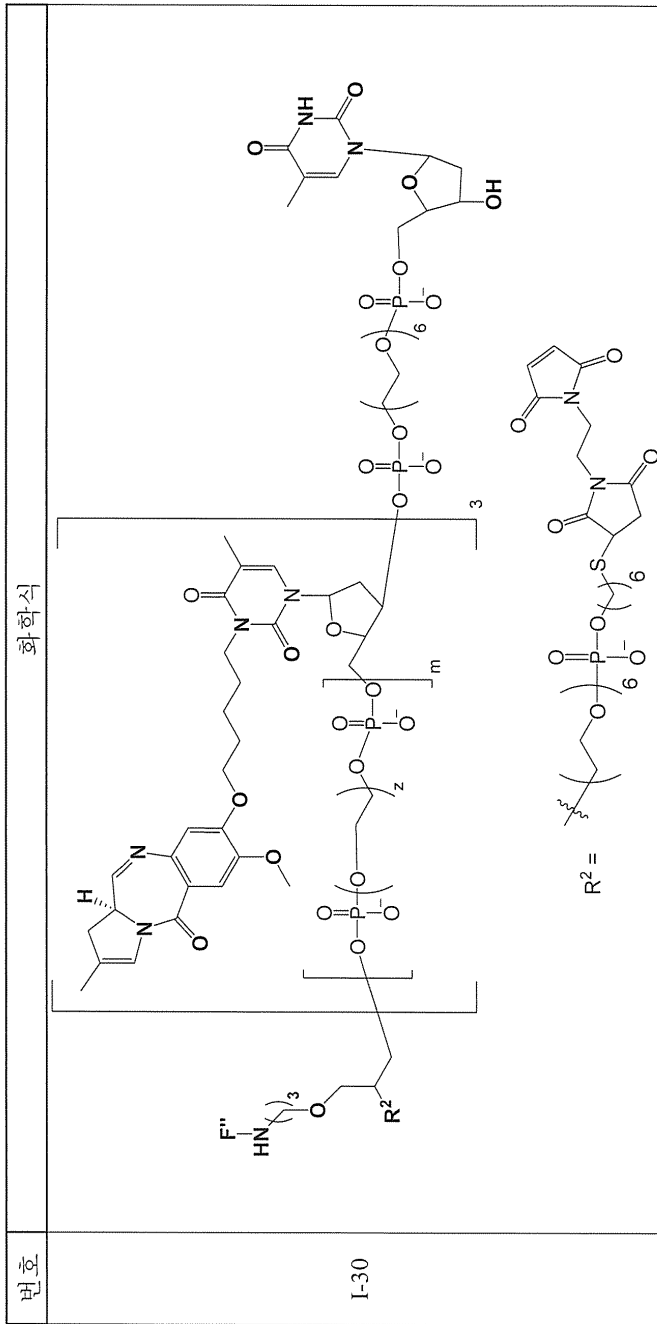
[0294]



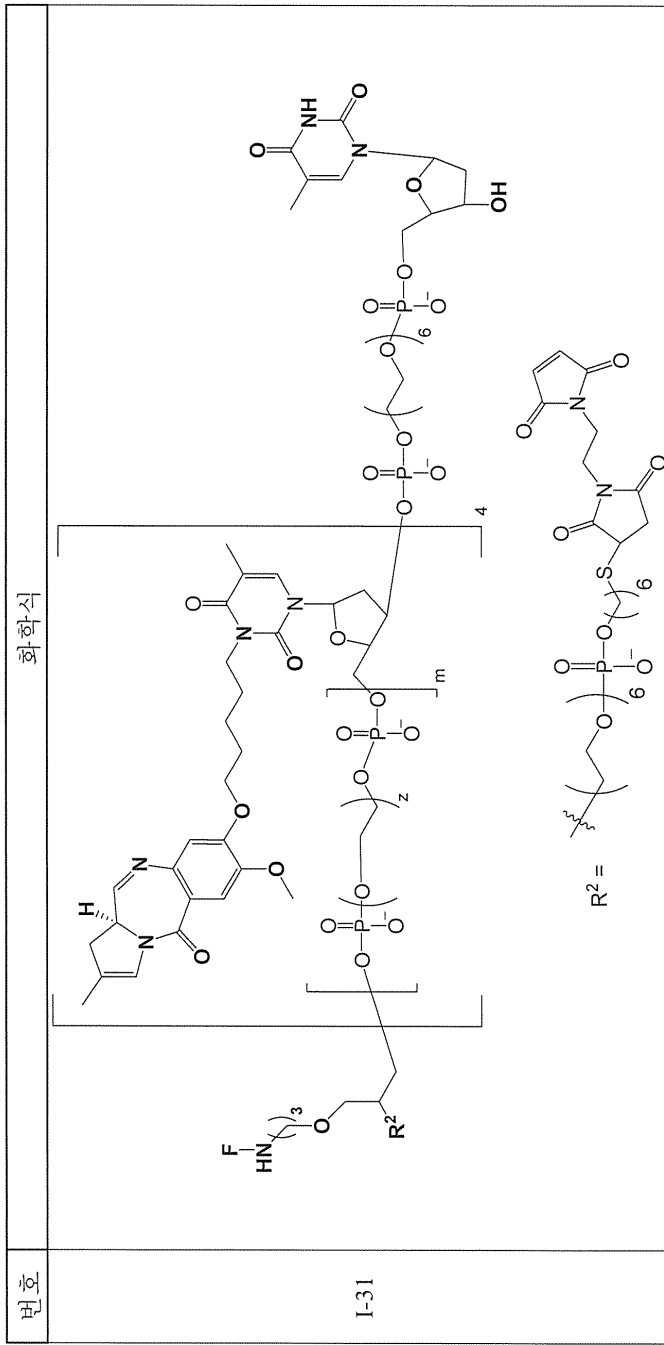
[0295]



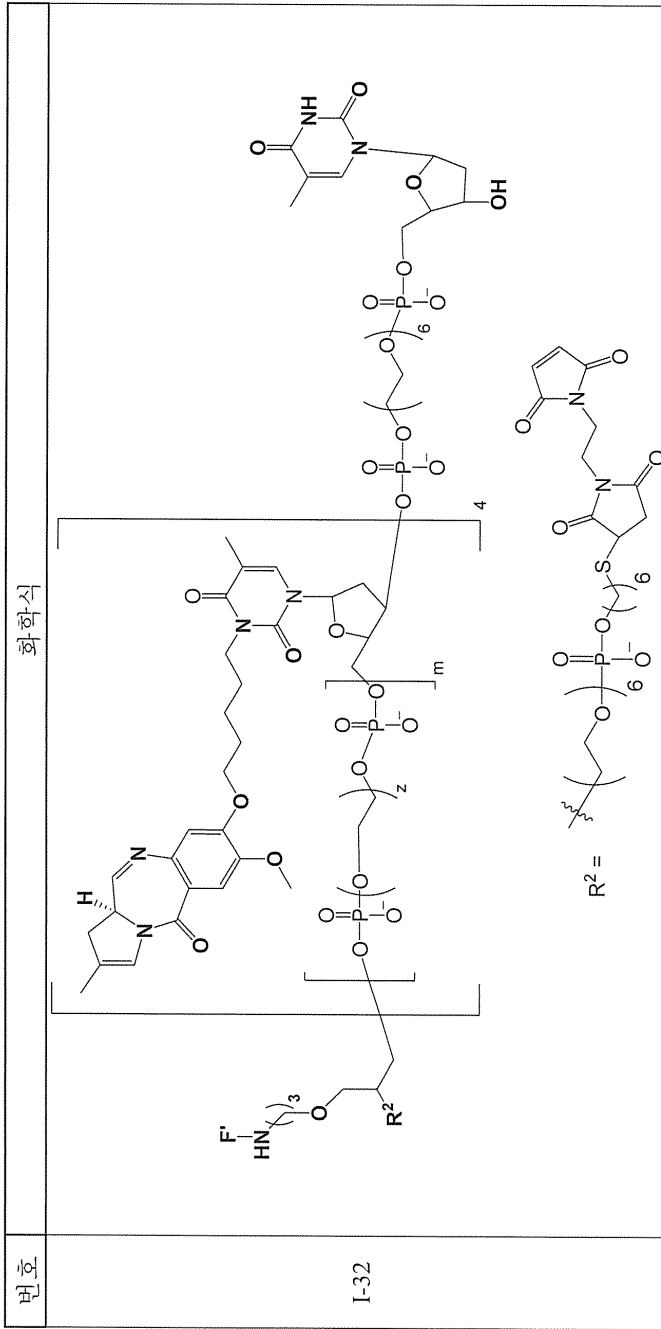
[0296]



[0297]

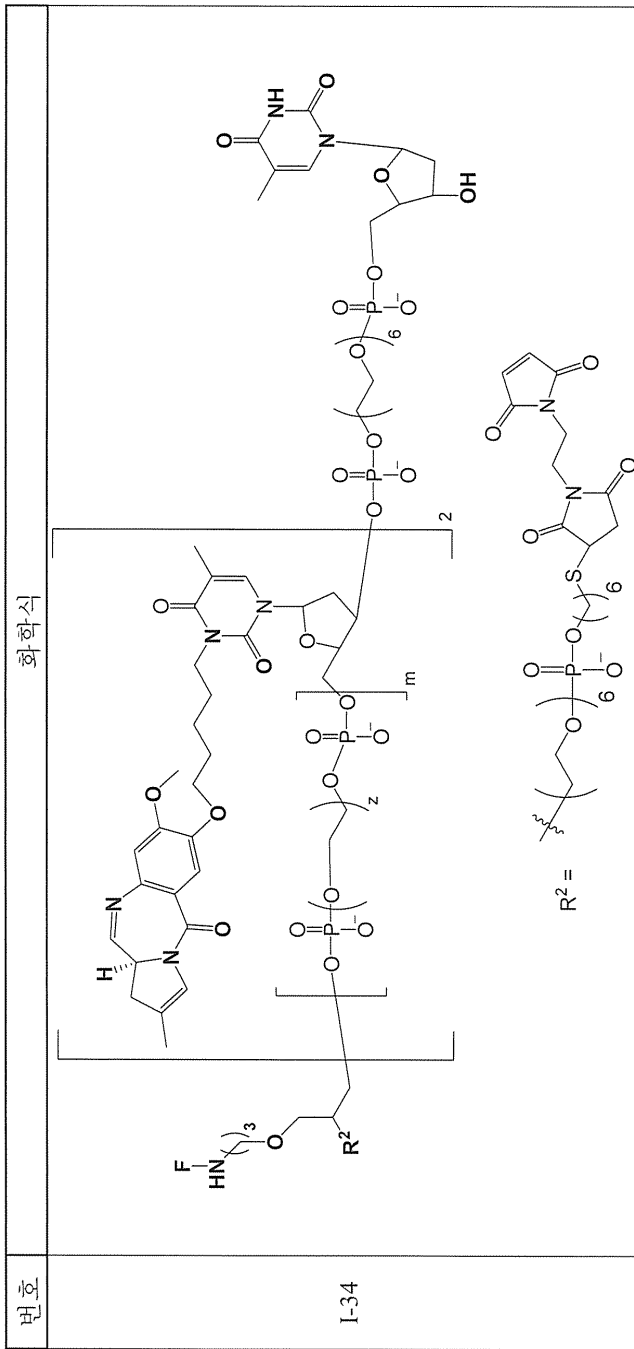


[0298]

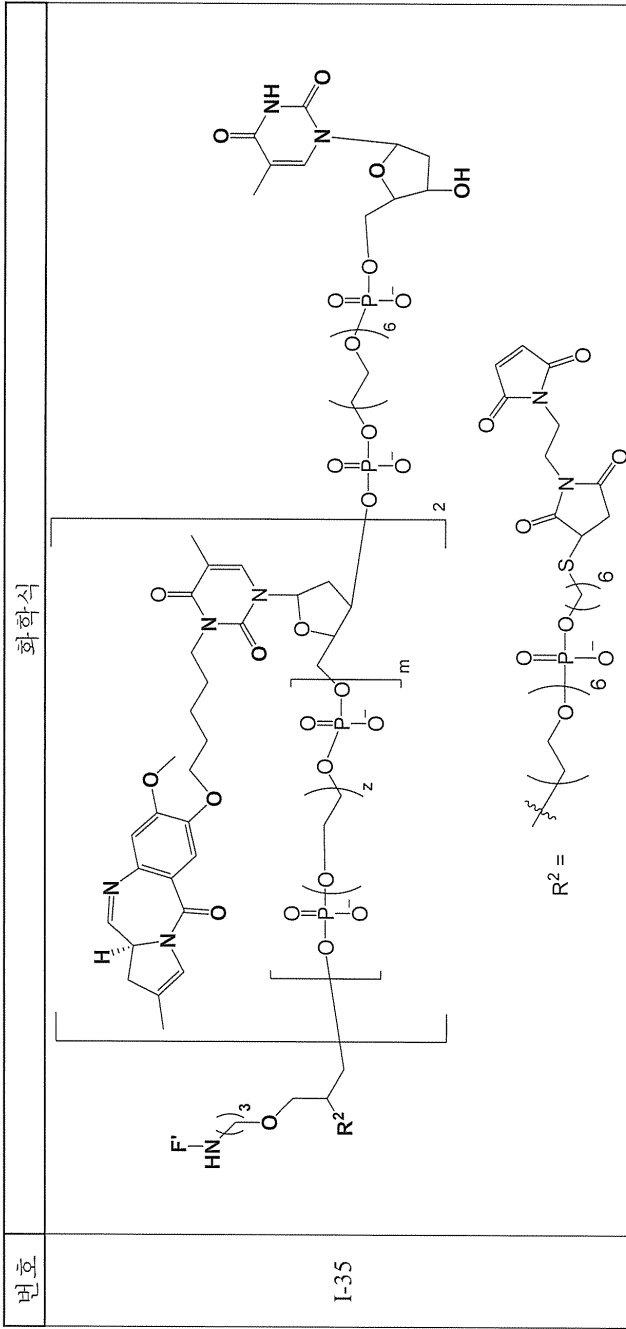


[0299]

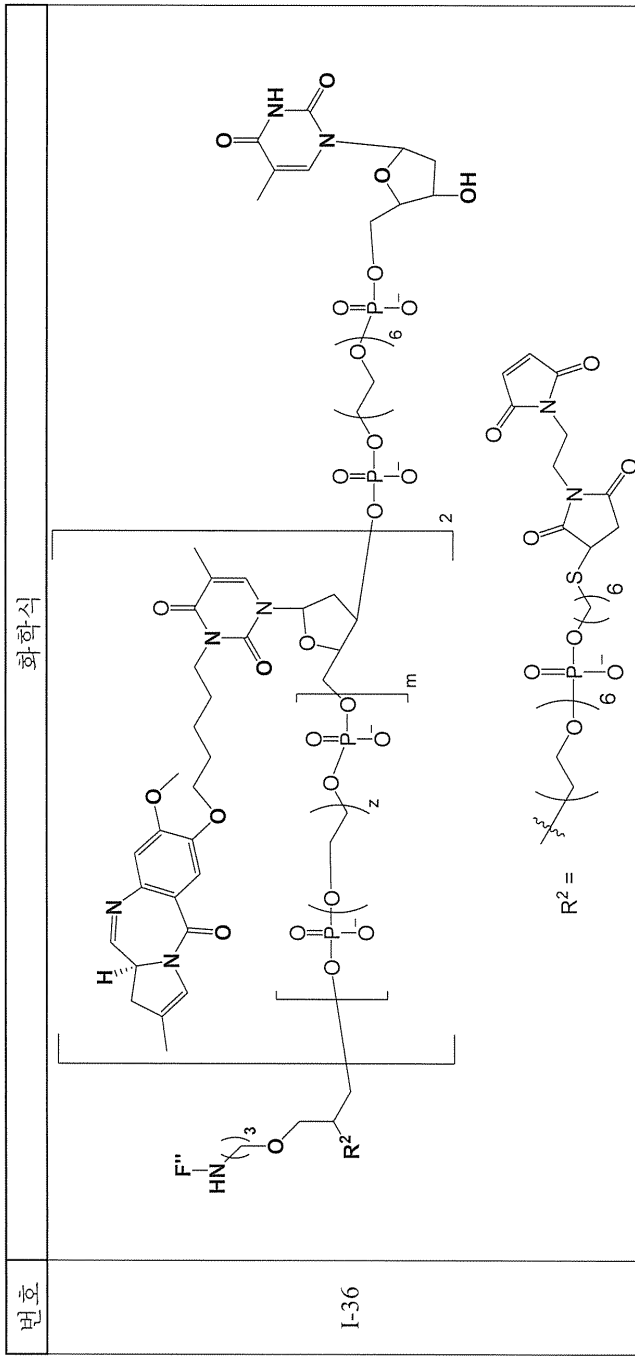




[0301]



[0302]

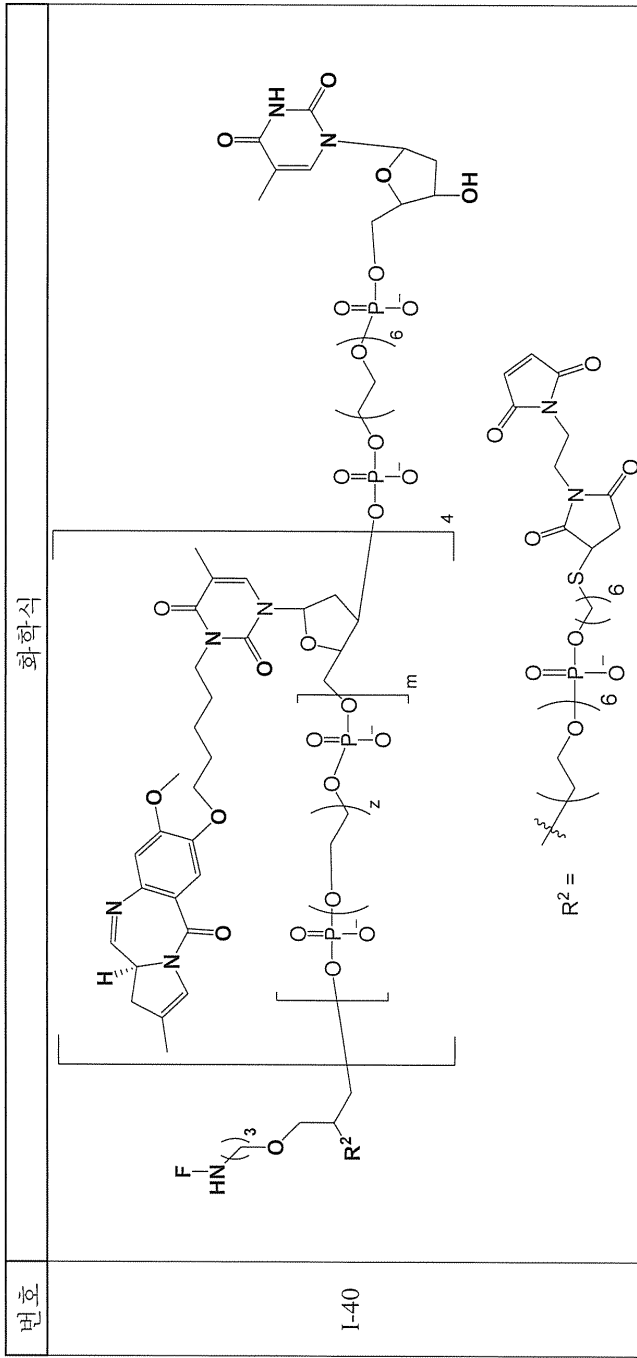


[0303]







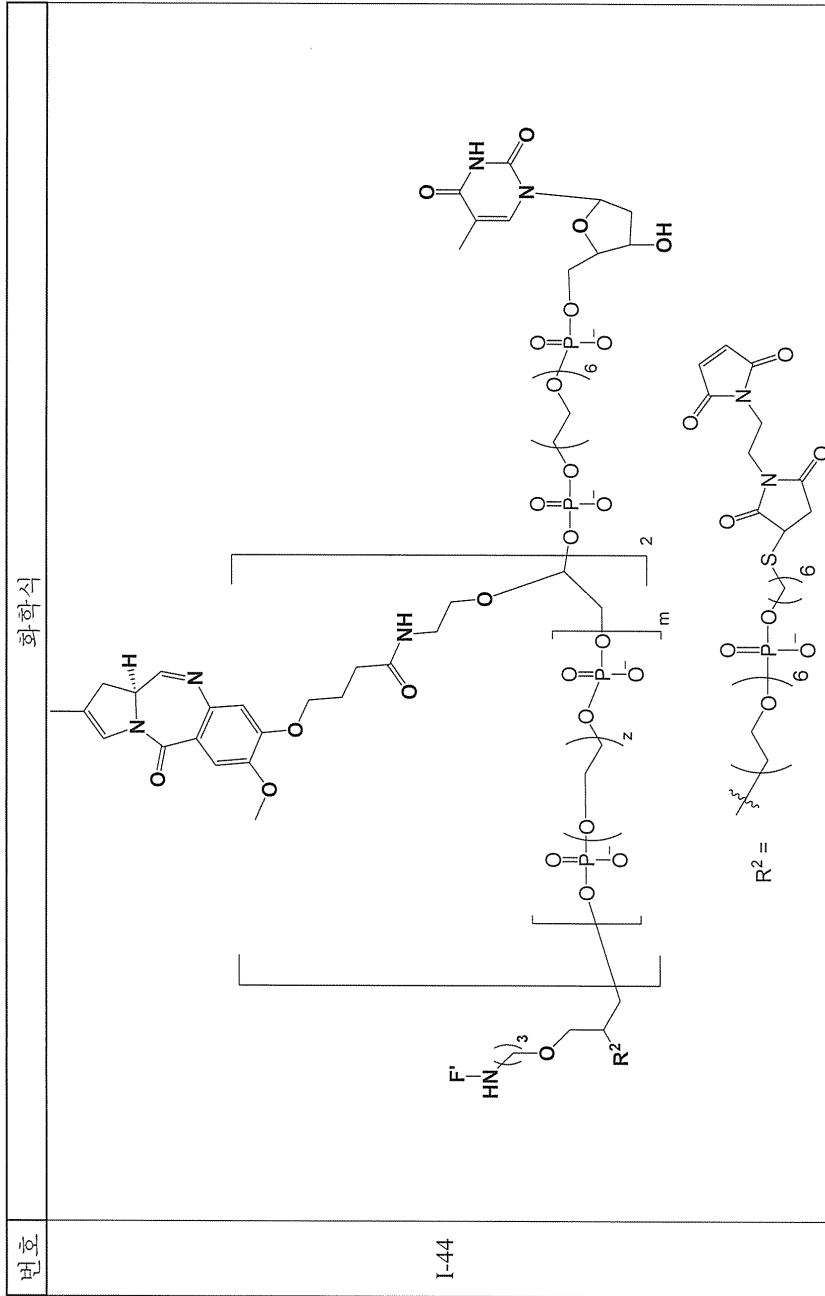


[0307]

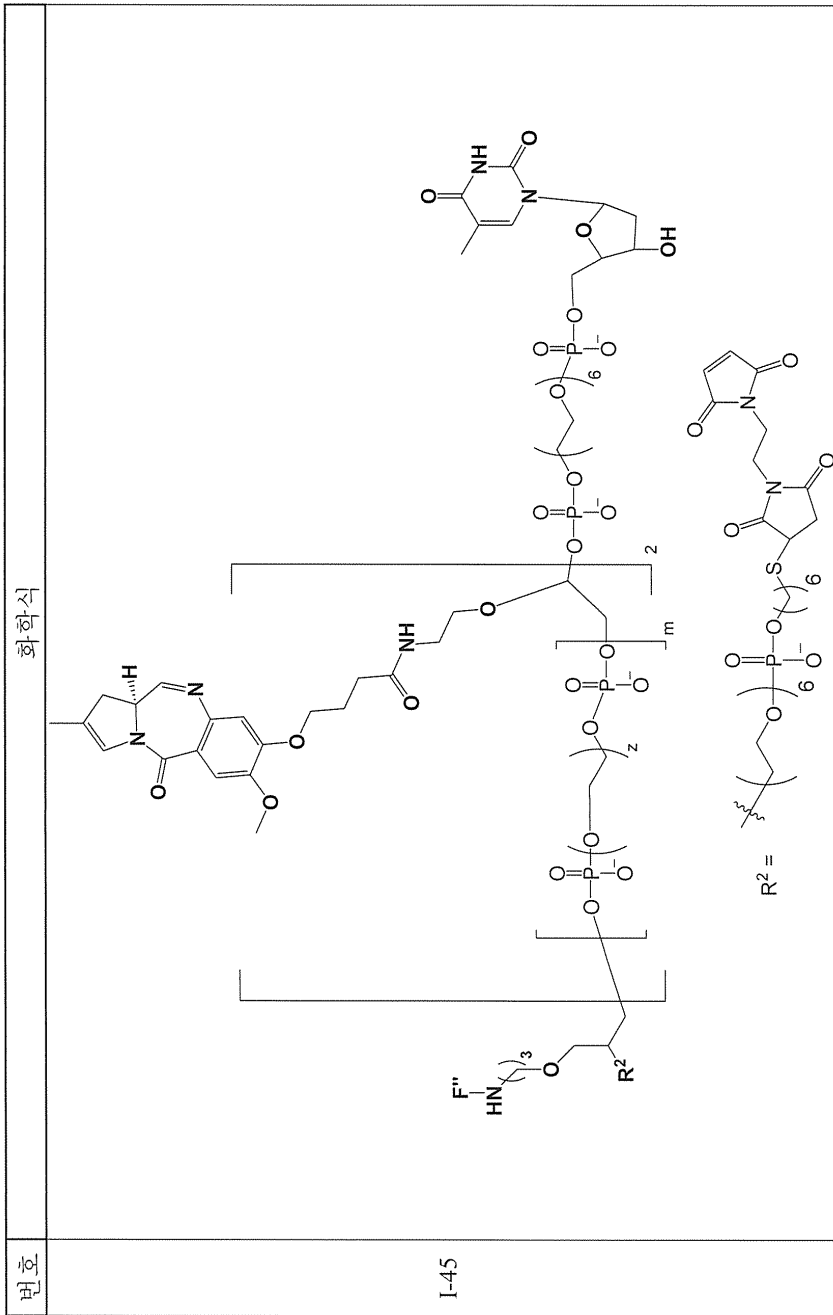




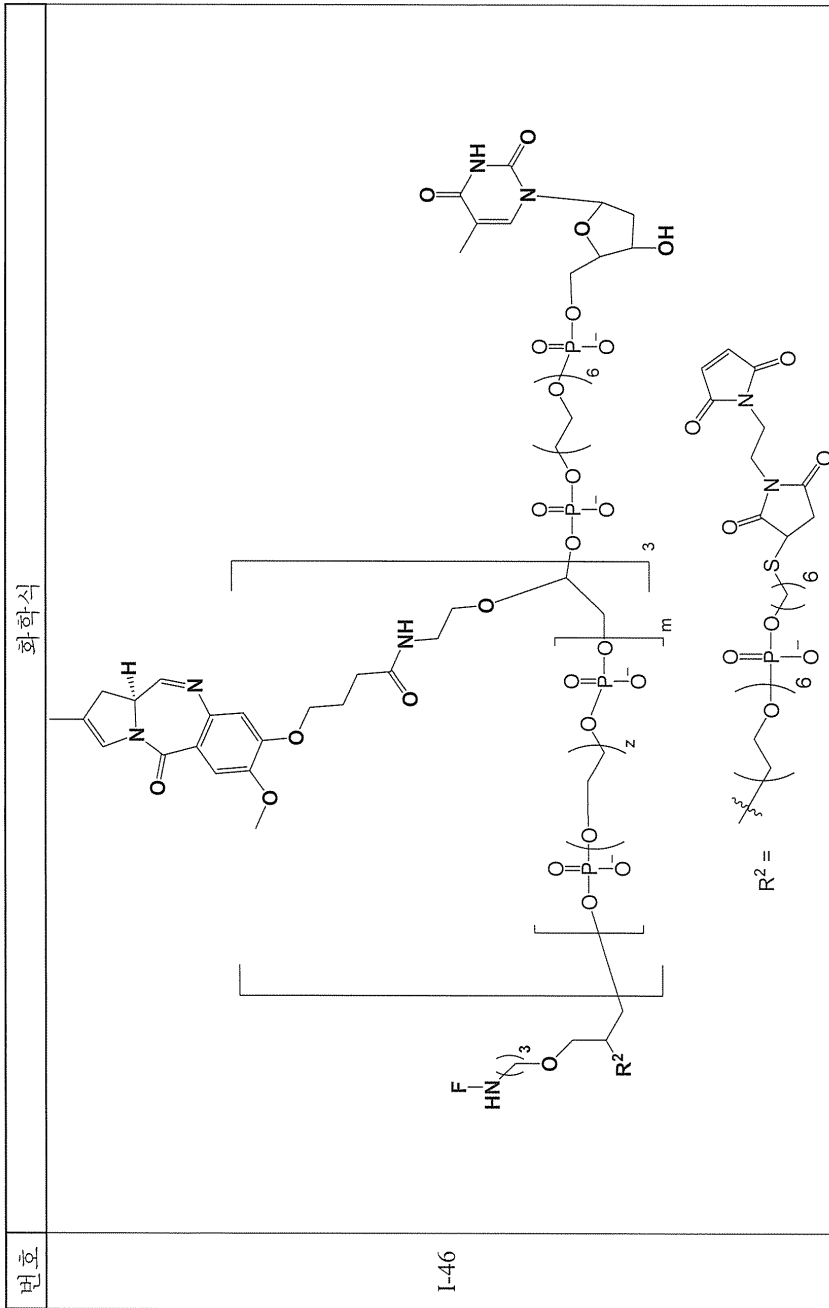




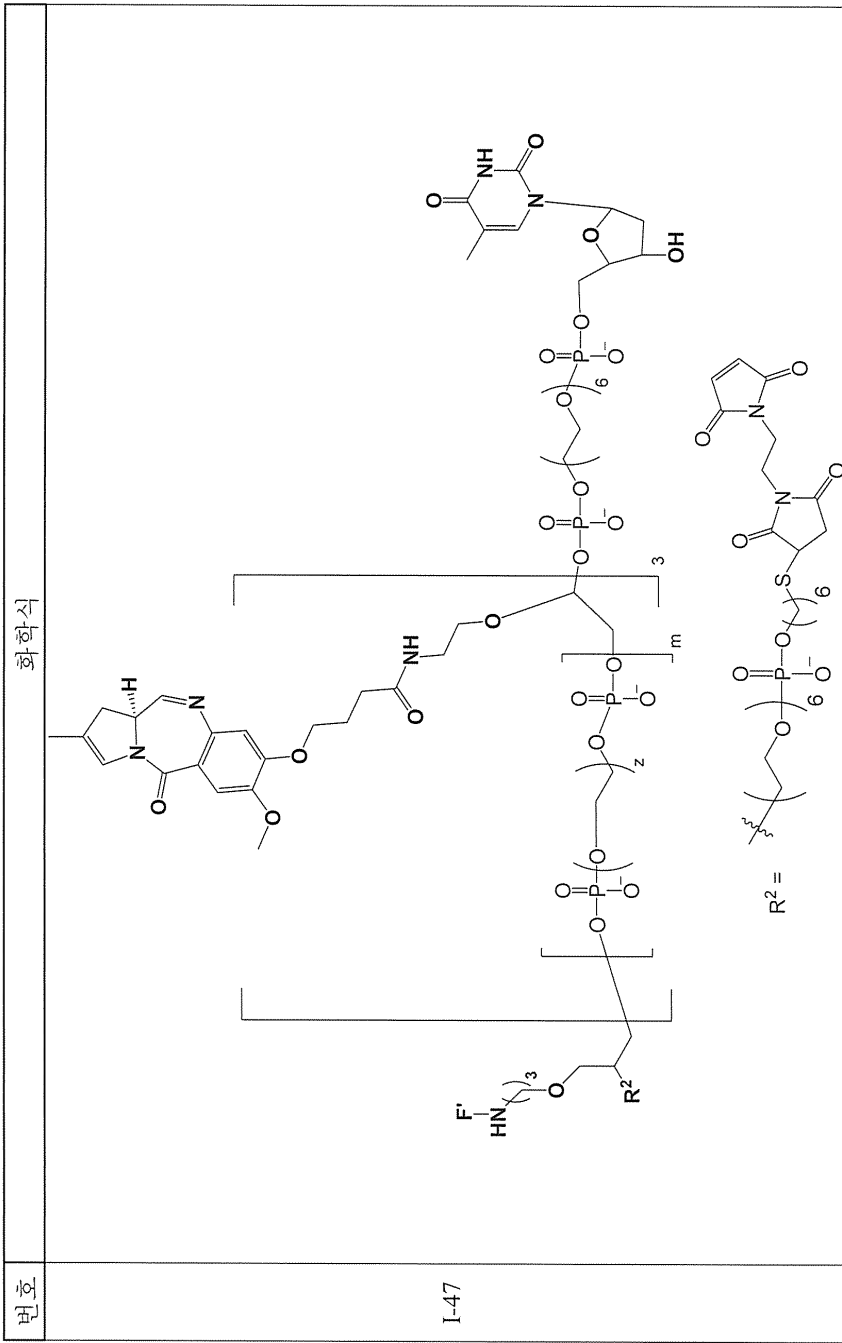
[0311]



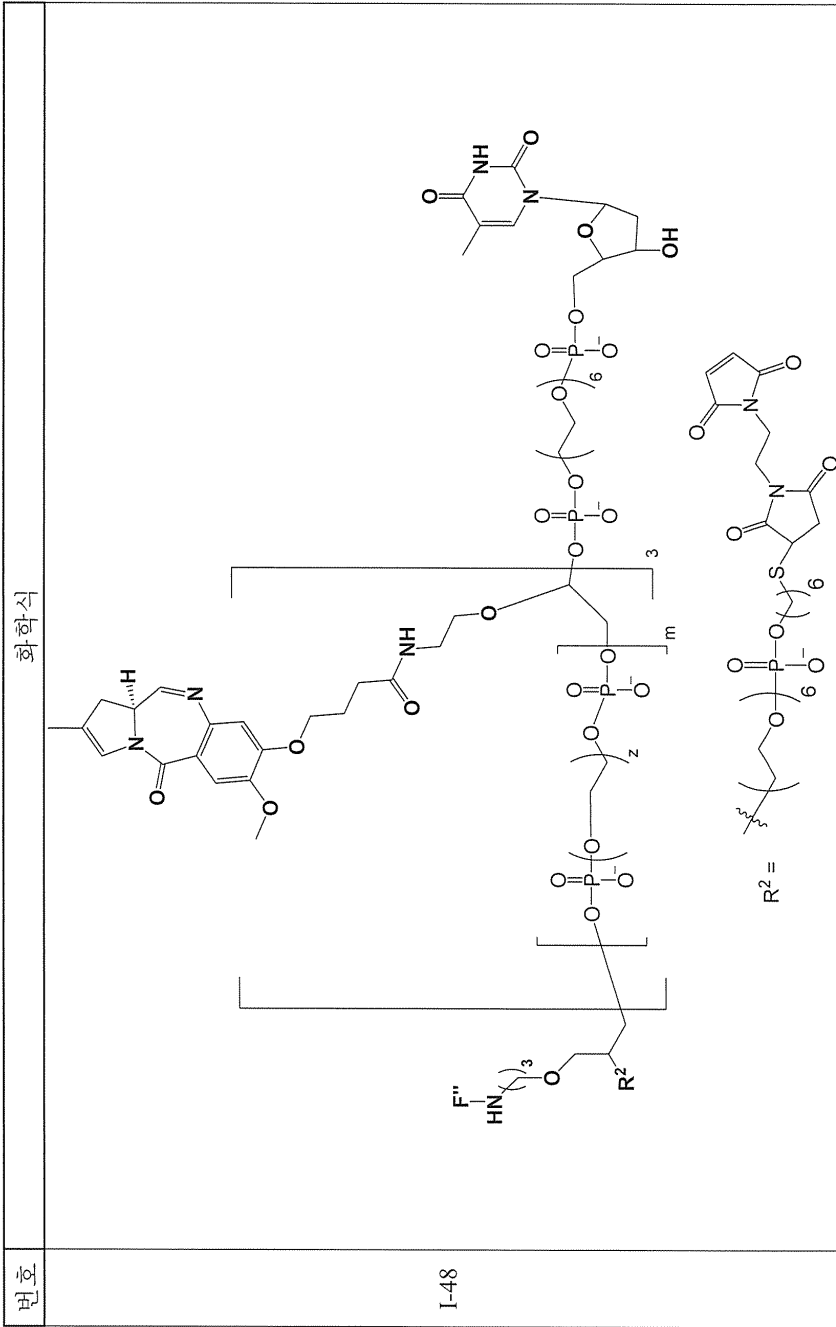
[0312]



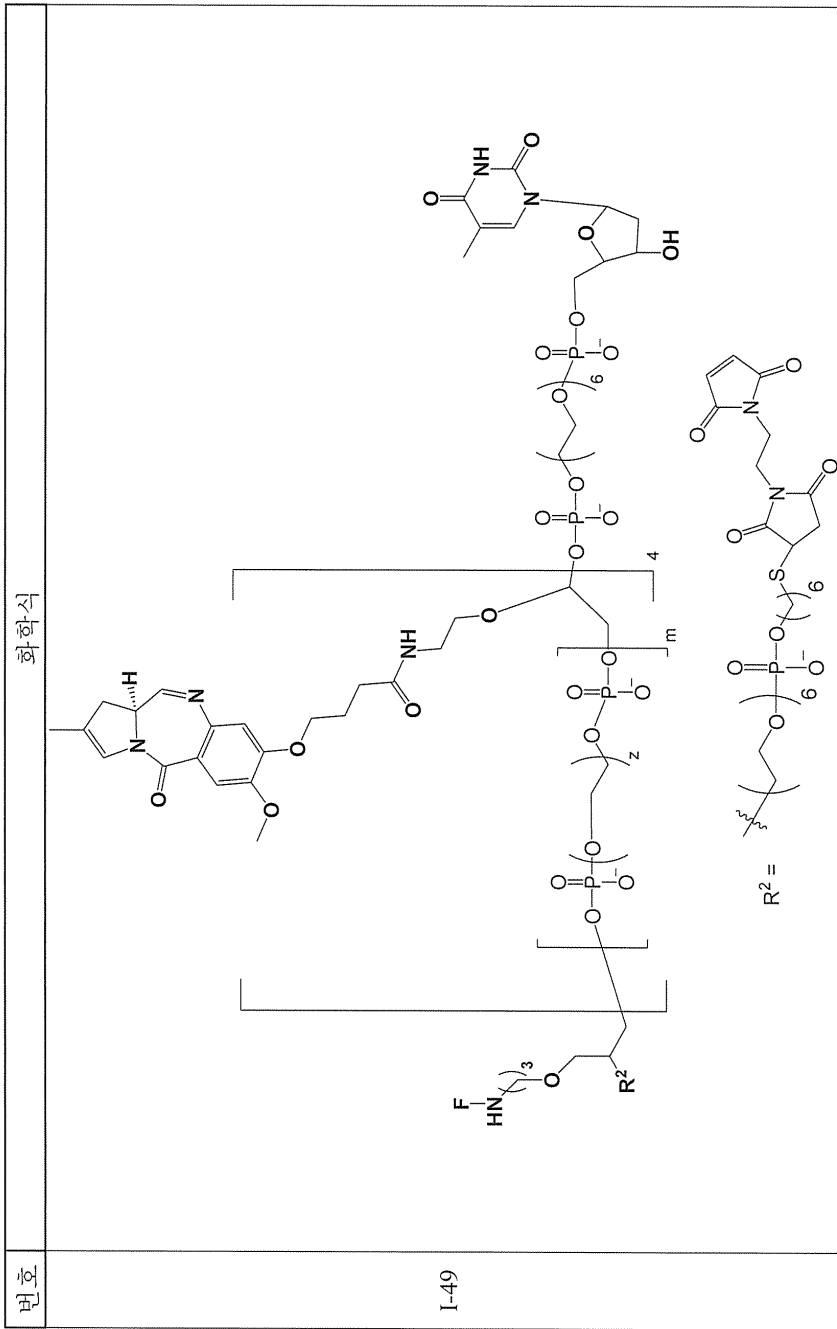
[0313]



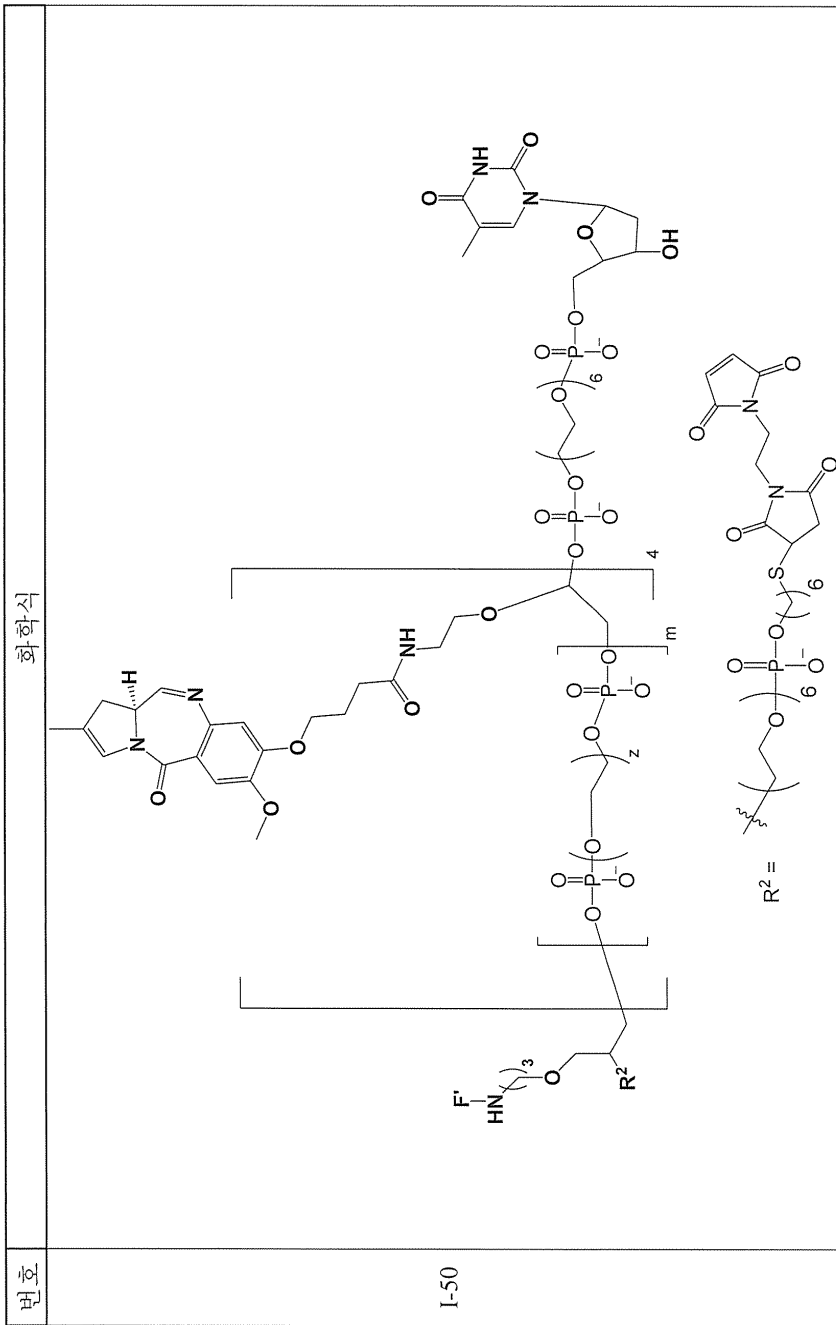
[0314]



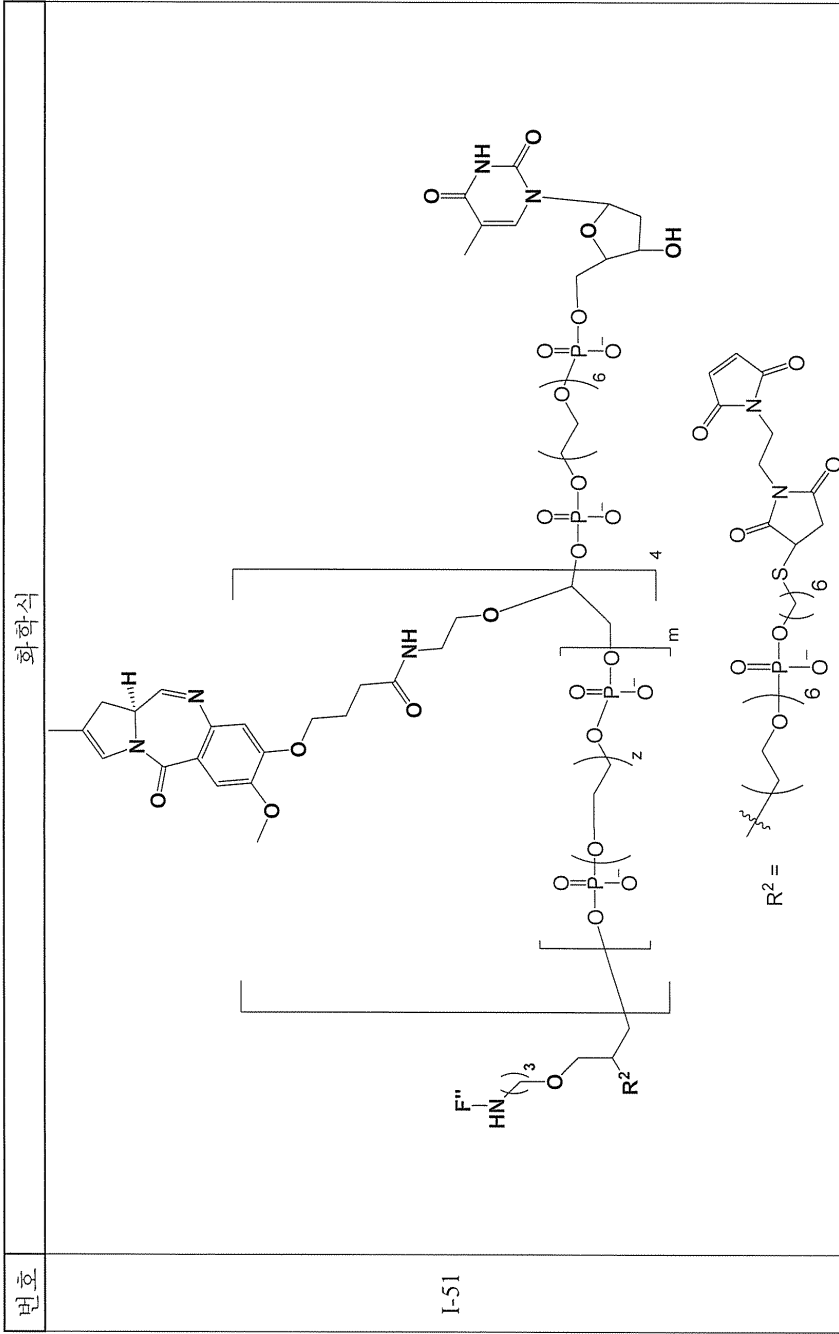
[0315]



[0316]

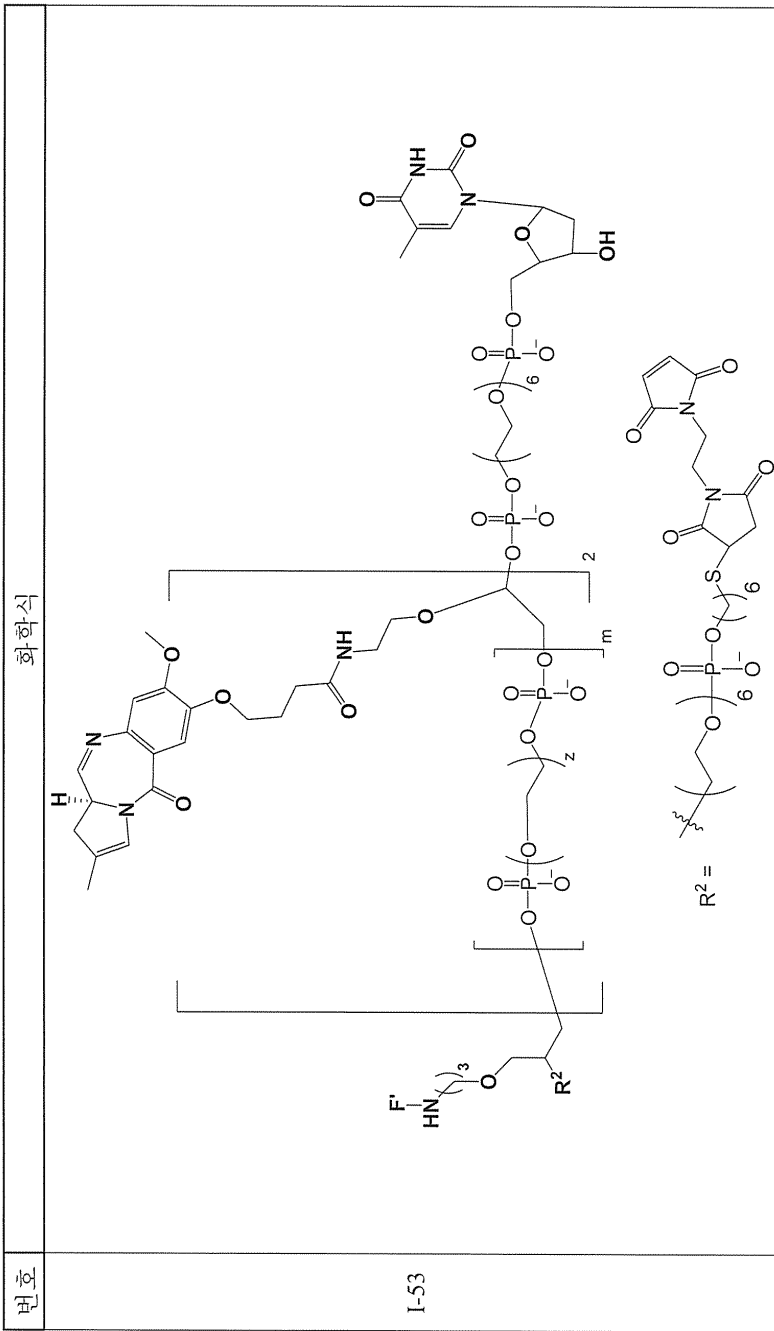


[0317]

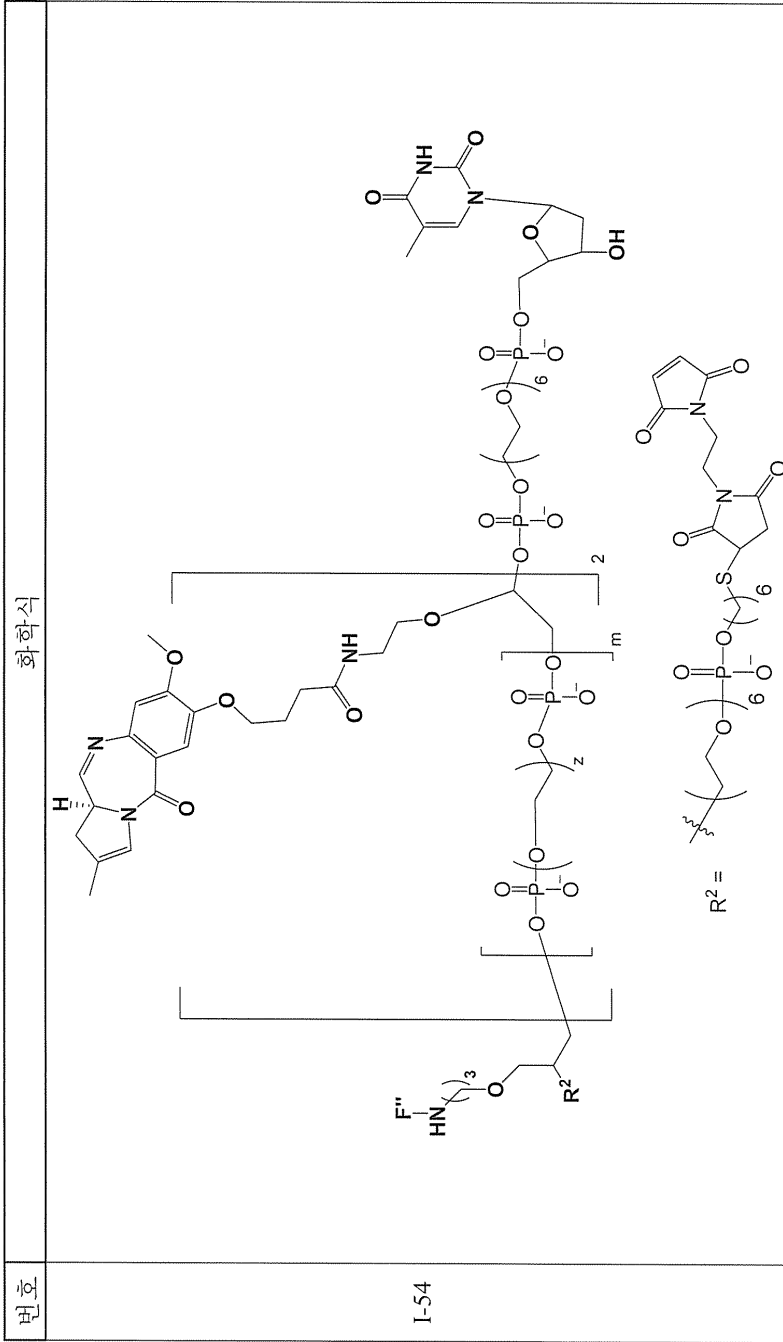


[0318]

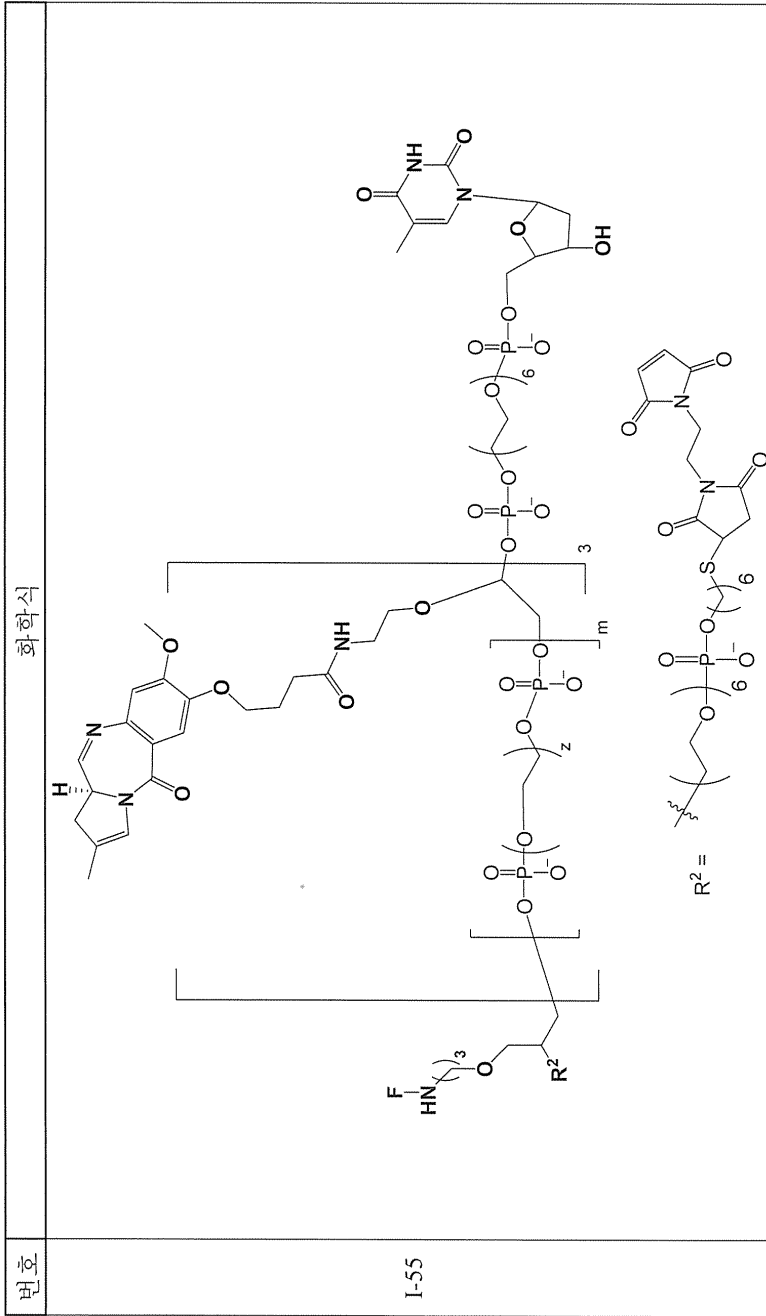




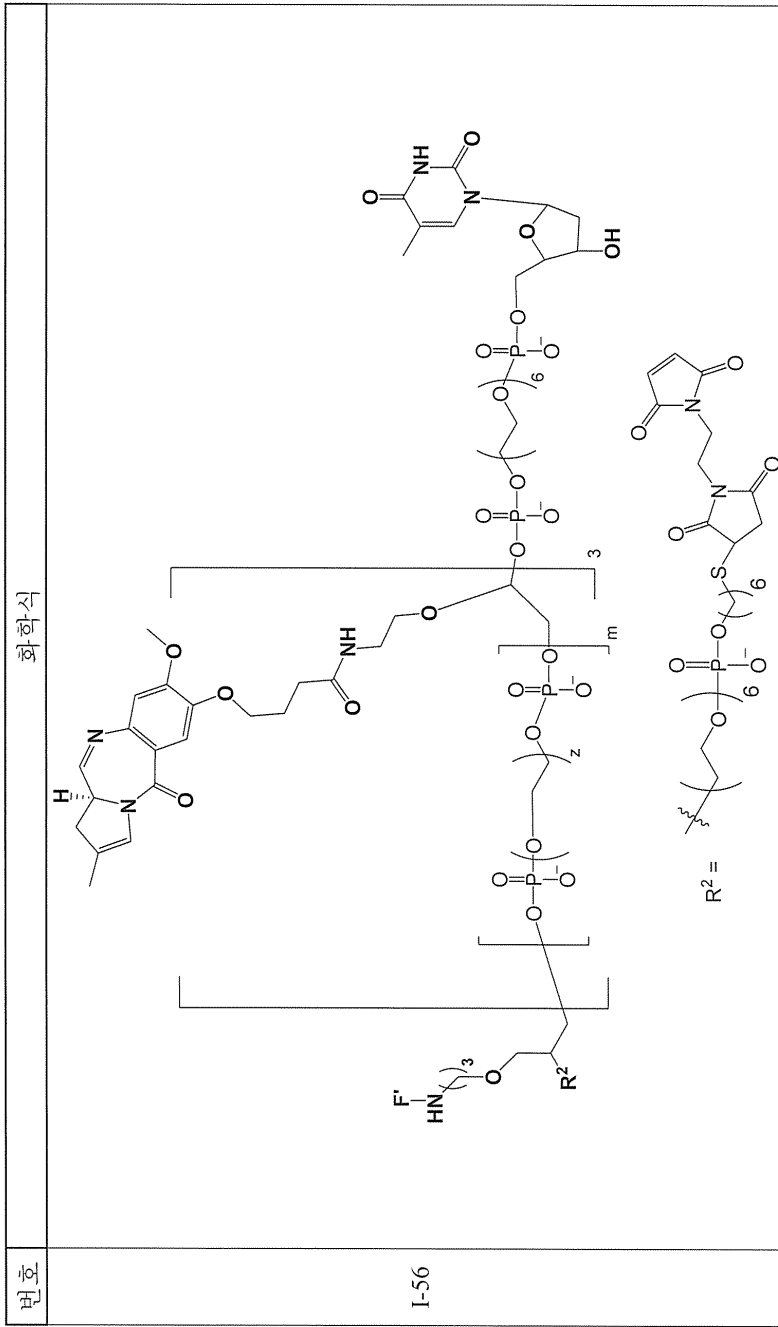
[0320]



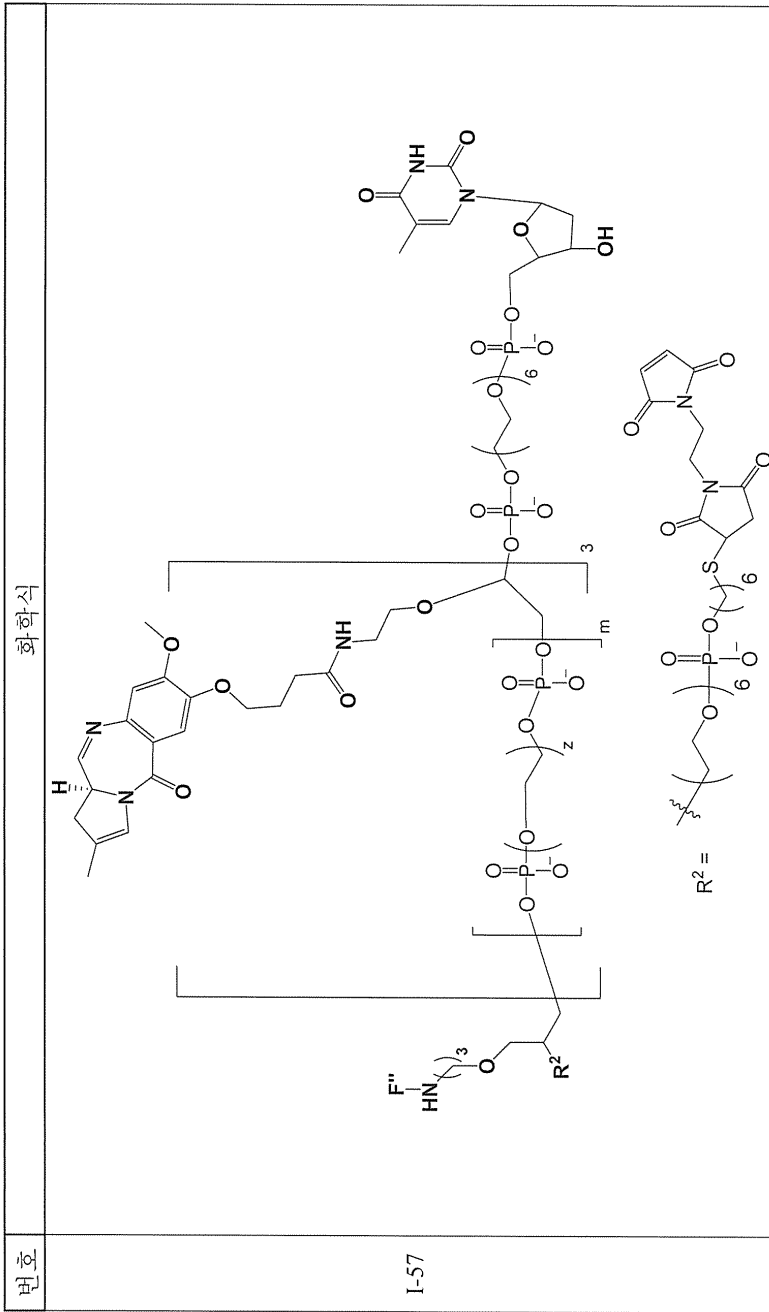
[0321]



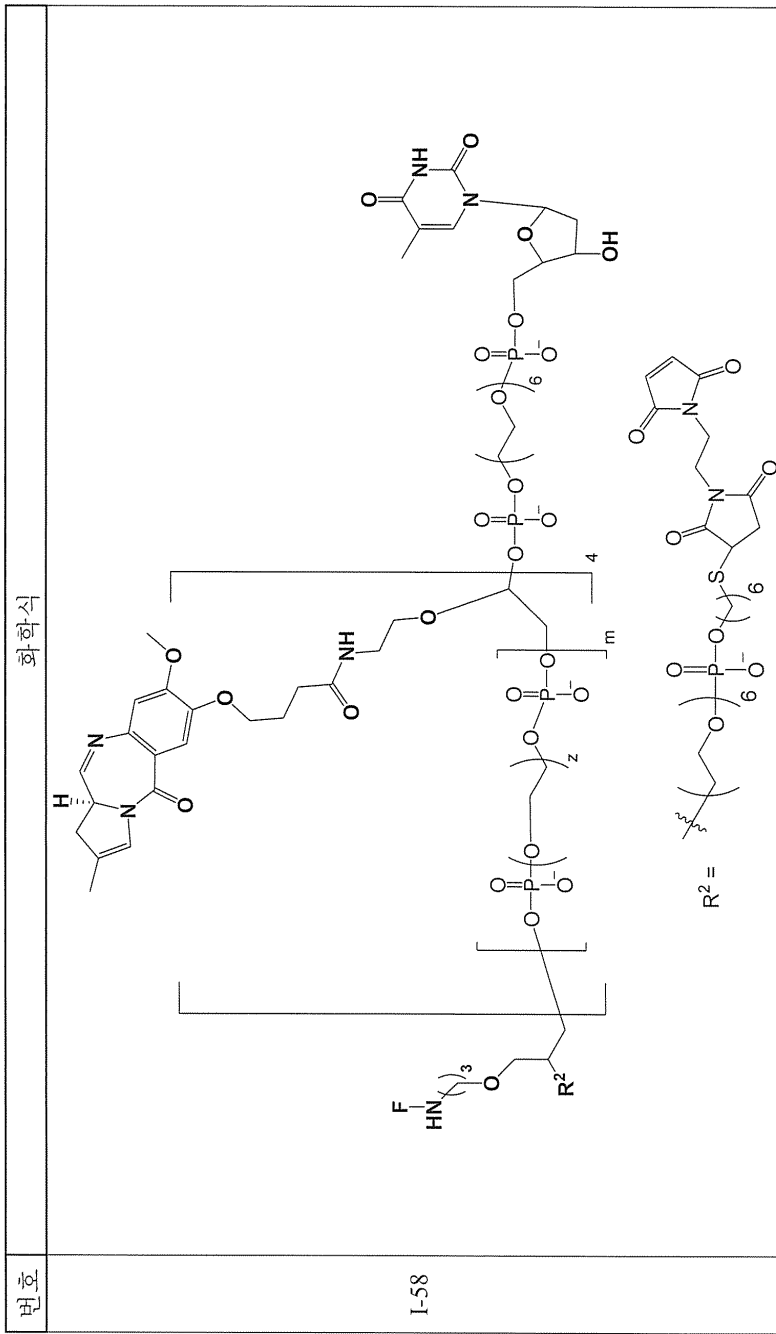
[0322]



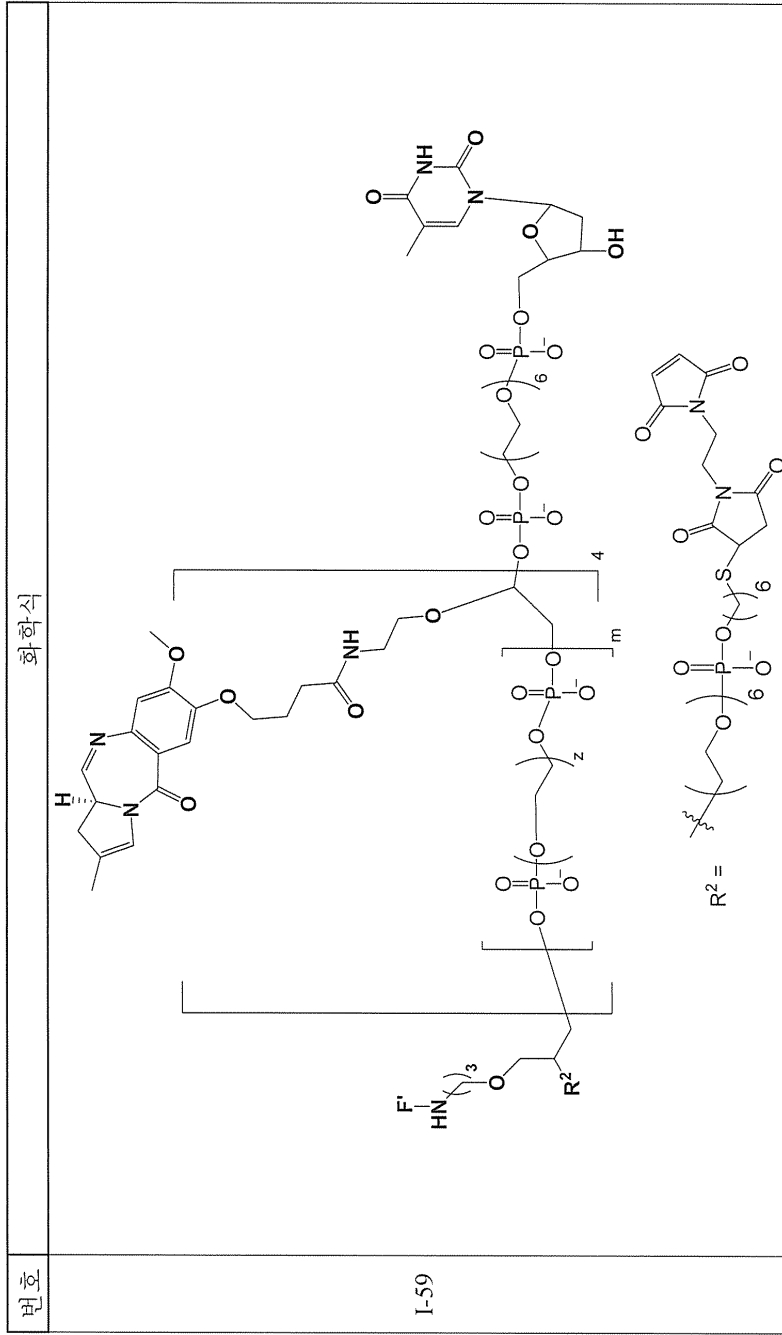
[0323]



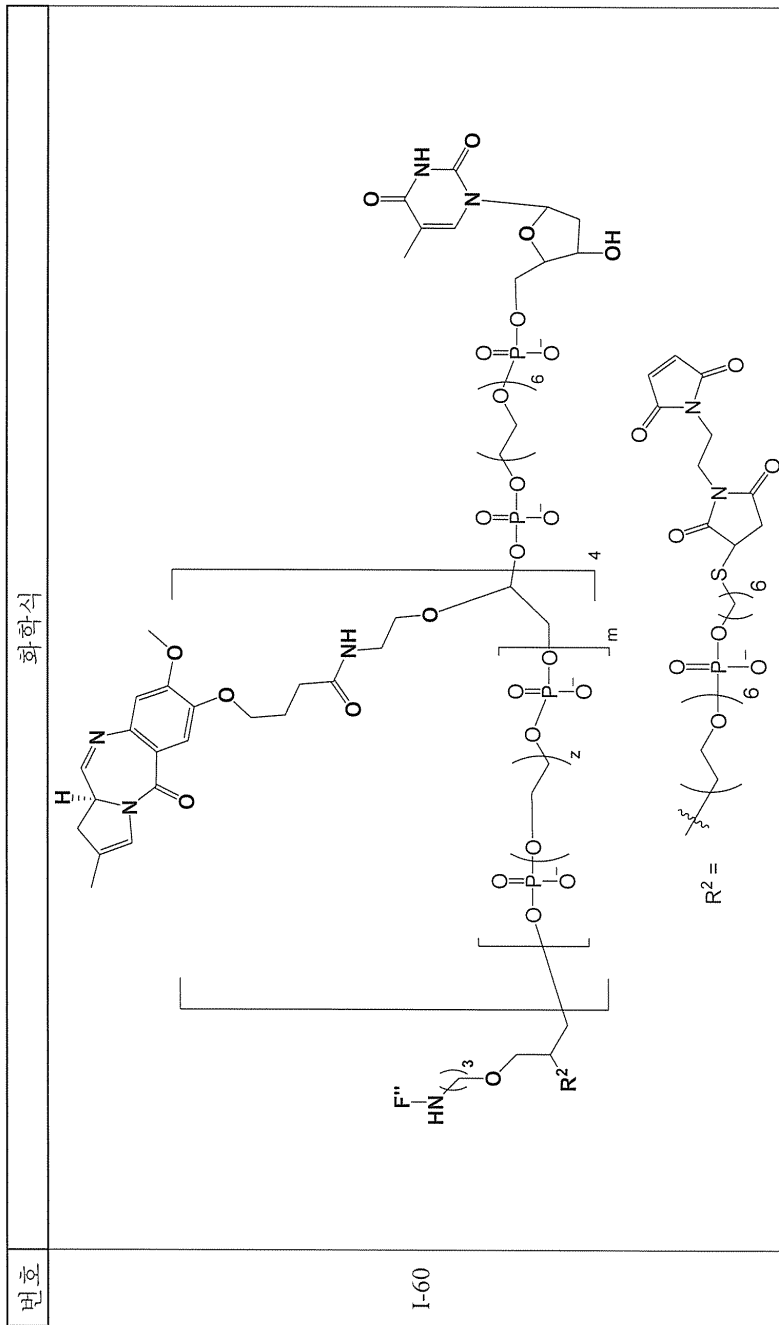
[0324]



[0325]



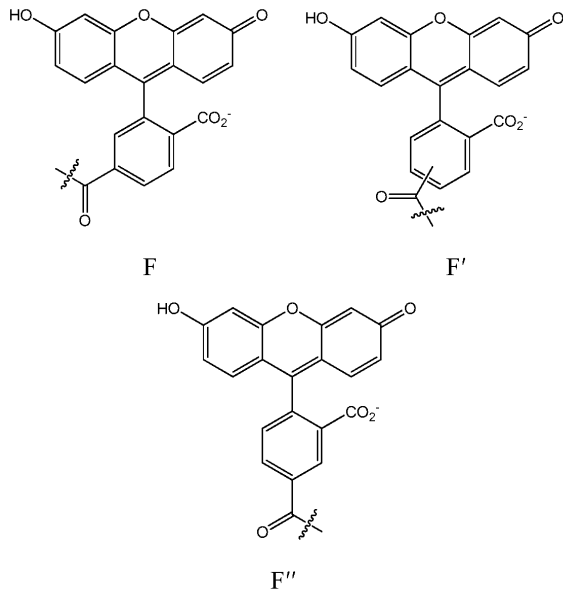
[0326]



[0327]

[0328]

표 3a 및 표 3b는, 본 명세서 전체에서 사용된 바와 같이, M은 달리 명시되지 않는 한 화학식 (I)의 화합물에 대해 제공된 정의를 갖는다. 일부 양태에서, M은 F, F', 또는 F''이며 이는 각각 하기 화학식을 갖는 플루오레세인 모이어티를 지칭한다:



[0329]

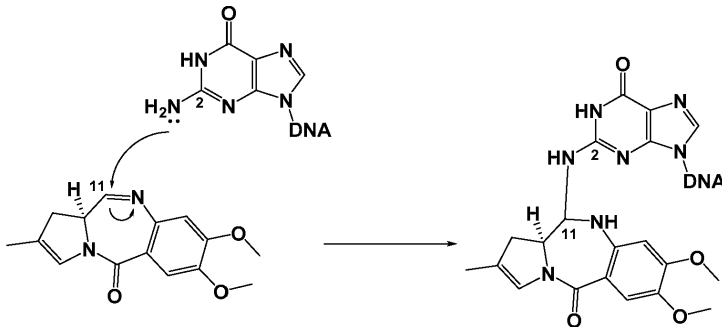
[0330]

DNA와의 상호작용

[0331]

하나의 양태는 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 또는 (Ie)의 화합물) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은, 하기와 같이 구아닌 염기의 C<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 기와 C<sub>11</sub> 탄소 사이의 공유 결합을 형성할 수 있는 N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> 위치에서 PBD 모이어티(M<sup>1</sup> 또는 M<sup>2</sup>)와 같은, 알킬화제 상의 친전자성 이민 모이어티를 포함한다.

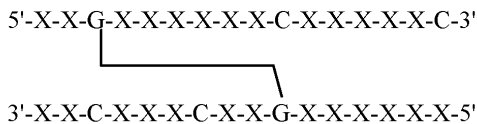
[0332]



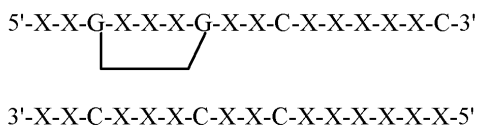
[0333]

그 결과, 본 발명의 화합물의 PBD 모이어티는 DNA의 구아닌 염기를 알킬화시키고 가닥간(interstrand) 및 가닥내(intrastrand) DNA 교차 연결을 형성할 수 있다. 2개의 PBD 모이어티를 갖는 화합물은 DNA와 상호작용하여 하기의 부가물을 형성할 수 있다:

가닥간 교차연결



가닥내 교차연결



[0334]

[0335]

일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 생물학적 활성 모이어티로서 2개 이상의 PBD 모이어티를 갖는다. 예를



양태에서, 상기 투여는 약 6일, 10일, 14일, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년 넘게 지속된다. 어떤 경우에는, 필요한 만큼 지속적인 투여가 이루어지고 유지된다.

- [0346] 화학식 (I)의 화합물의 투여는 필요한 만큼 지속될 수 있다. 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 14일, 또는 28일 넘게 투여된다. 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 28일, 14일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어 만성적 영향의 치료를 위해 지속적으로 만성적으로 투여된다.
- [0347] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 투여량으로 투여된다. 화합물 약동학의 개체간 가변성으로 인해, 최적의 치료법을 위해서는 투여 요법의 개별화가 필요한 것으로 당해 분야에 알려져 있다. 본 개시내용의 화합물에 대한 투여량은 본 개시내용을 고려하여 정규 실험에 의해 밝혀질 수 있다.
- [0348] 일부 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 약제학적 조성물로 제형화된다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 제형화하는데 적합하게 사용된다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)).
- [0349] 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들), 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 병용 요법에서와 같이 화학식 (I)의 화합물이 다른 활성 성분과 혼합된 약제학적 조성물로서 투여된다. 본원에는 하기의 본 개시내용 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 병용 요법 섹션에 제시된 활성 물질의 모든 조합이 포함된다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0350] 본원에서 사용된 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물과 다른 화학 성분, 예를 들어 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진한다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 치료 방법 또는 사용 방법을 실행하면, 본원에 제공된 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물이 치료 대상 질환, 장애 또는 의학적 상태를 갖는 포유동물에게 약제학적 조성물로 투여된다. 특정 양태에서, 포유동물은 사람이다. 특정 양태에서, 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령과 상대적 건강 상태, 사용된 화합물의 효능 및 기타 요인에 따라 다양하다. 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 사용되거나 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료 제제와 조합되어 사용된다.
- [0351] 일양태에서, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물은 수성 용액으로 제형화된다. 특정 양태에서, 수성 용액은, 단지 예로서, 탱크 용액, 링거 용액, 또는 생리식염수 완충제와 같은 생리학적으로 양립되는 완충제로부터 선택된다. 다른 양태에서, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물은 경점막 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 경점막 제형은 침투되는 장벽에 적합한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다른 비경구 주사용으로 제형화되는 또 다른 양태에서, 적절한 제형은 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정 양태에서, 이러한 용액은 생리학적으로 양립되는 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0352] 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물을 예를 들어 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 제형화된다. 다양한 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 단지 예로서, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐제, 액제, 겔, 시럽, 엘릭서제, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여형으로 제형화된다.
- [0353] 특정 양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 제제는, 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물 중의 하나 이상과 혼합하고, 임의로, 상기 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써, 수득된다. 적합한 부형제는, 특히, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 제제; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 기타 물질이다. 특정 양태에서, 붕해제가 임의로 첨가된다. 붕해제는, 단지 예로서, 교차-연결된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리

돈, 한천, 또는 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염을 포함한다.

[0354] 일양태에서, 하나 이상의 적합한 코팅이 당의정 코어 및 정제와 같은 투여형에 제공된다. 특정 양태에서, 농축된 설탕 용액이 상기 투여형을 코팅하는 데 사용된다. 설탕 용액은 임의로 추가 성분, 예를 들어, 단지 예로서, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 또한, 염료 및/또는 안료가 식별 목적으로 코팅에 임의로 첨가된다. 또한, 염료 및/또는 안료는 임의로 활성 화합물 투여량의 다양한 조합을 특성화하는 데 사용된다.

[0355] 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물 중의 적어도 하나의 치료 유효량은 다른 경구 투여형으로 제형화된다. 경구 투여형은, 젤라틴으로 이루어진 푸시-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤이나 소르비톨과 같은 가스제로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 특정 양태에서, 푸시-핏 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는, 단지 예로서, 락토스, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제를 포함한다. 다른 양태에서, 연질 캡슐은, 적합한 액체에 용해되거나 현탁되는 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는, 단지 예로서, 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한 안정화제가 임의로 추가된다.

[0356] 다른 양태에서, 본원에 기재된 치료 유효량의 화합물 중 적어도 하나는 협착 또는 설하 투여용으로 제형화된다. 협착 또는 설하 투여에 적합한 제형은, 단지 예로서, 정제, 로젠지 또는 젤을 포함한다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 볼루스 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 포함하여 비경구 주사용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 주사용 제형은 단위 투여형(예를 들어, 앰플) 또는 다중-투여 용기로 제공된다. 보존제는 임의로 주사 제형에 첨가된다. 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 현탁액, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 임의로 함유한다. 특정 양태에서, 비경구 투여를 위한 약제학적 제형은 수사용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 양태에서, 활성 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은, 단지 예로서, 참기름과 같은 지방유, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 특정한 구체적인 양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액을 제조할 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유한다. 대안적으로, 다른 양태에서, 활성 성분은, 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원이 없는 멸균수와 구성하기 위한 분말 형태이다.

[0357] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 국소 투여된다. 본원에 기재된 화합물은 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여형 조성물로 제형화된다. 이러한 약제학적 조성물은 임의로 가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0358] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 경피 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 친유성 에멀전 또는 완충된 수용액일 수 있고, 중합체 또는 접착체에 용해 및/또는 분산될 수 있다. 다양한 양태에서, 이러한 패치는, 약제학적 제제의 연속적, 박동성, 또는 주문형 전달을 위해 구성된다. 추가의 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성된다. 특정 양태에서, 경피 패치는 화학식 (I)의 화합물의 제어된 전달을 제공한다. 특정 양태에서, 속도-조절 막을 사용하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 가두어 흡수 속도를 늦춘다. 또 다른 양태에서, 흡수를 증가시키기 위해 흡수 증진제가 사용된다. 흡수 증진제 또는 담체는 피부 통과를 돕는 약제학적으로 허용되는 흡수성 용매를 포함한다. 예를 들어, 일양태에서, 경피 장치는, 지지 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 제어된 소정의 속도로 장기간에 걸쳐 호스트의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 조절 장벽을 포함하는 봉대 형태이며, 이는 상기 장치를 피부에 고정하는 것을 의미한다.

[0359] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 흡입 투여용으로 제형화된다. 흡입 투여에 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 약제학적 조성물은, 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 추진제 가스)를 사용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제제 형태로 편리하게 전달된다. 특정 양태에서, 가압 에어로졸의 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정된다. 특정 양태에서, 단지 예로서, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스와 상기 화합물과의 분말 혼합물을 함유하도록 제형

화된다.

- [0360] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기재 뿐만 아니라 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유하는, 관장제, 직장 젤, 직장 폼, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제, 또는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화된다. 조성물의 좌제 형태에서, 저융점 왁스, 예를 들어 용융된 코코아 버터와 임의로 조합된 지방산 글리세리드의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0361] 특정 양태에서, 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제제는 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체, 및 부형제가 임의로 적절하게 사용된다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 단지 예로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 에멀전화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 통상적인 방식으로 제조된다.
- [0362] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 활성 성분은 유리-산 또는 유리-염기 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 N-옥사이드, 결정질 형태(다형체라고도 알려짐), 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성체는 본원에 기재된 화합물의 범위에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화된 형태를 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 용매화 형태 또한 본원에 기재된 것으로 간주된다. 또한, 약제학적 조성물은 다른 의약 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 에멀전화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 및/또는 기타 치료적으로 가치 있는 물질을 임의로 포함한다.
- [0363] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은, 상기 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체와 함께 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 사세제 및 좌제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 액체 조성물은, 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀, 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 젤, 현탁액 및 크림을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이들 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등과 같은 소량의 무독성 보조 물질을 임의로 함유한다.
- [0364] 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예시적으로 상기 제제가 용액, 현탁액 또는 둘 다에 존재하는 액체의 형태를 취한다. 통상, 상기 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여될 때, 상기 제제의 제1 부분은 용액으로 존재하고 상기 제제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중의 현탁액으로 미립자 형태로 존재한다. 일부 양태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 양태에서, 액체 조성물은 수성이다.
- [0365] 특정 양태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 수가용성 중합체, 및 가교결합된 카복실-함유 중합체와 같은 수불용성 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정한 약제학적 조성물은 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 텍스트란으로부터 선택된 점막접착성 중합체를 포함한다.
- [0366] 또한, 유용한 약제학적 조성물은, 임의로, 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 돕기 위한 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는, 일반적으로, 미셀 용액 또는 제제의 진정한 용액을 형성하는 제제를 포함한다. 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80은 안과적으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400, 및 글리콜 에테르와 마찬가지로 가용화제로서 유용하다.
- [0367] 또한, 유용한 약제학적 조성물은, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는, 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 임의로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.
- [0368] 추가로, 유용한 조성물은, 또한, 임의로, 조성물의 삼투질농도를 허용 가능한 범위로 만드는 데 필요한 양으로

하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 비설페이트 음이온을 갖는 염을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

- [0369] 다른 유용한 약제학적 조성물은 미생물 활성을 저해하기 위한 하나 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적합한 보존제는 메르펜(merfen) 및 티오메르살(thiomersal)과 같은 수은-함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 4급 암모늄 화합물을 포함한다.
- [0370] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0371] 또 다른 유용한 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.
- [0372] 특정 양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 재밀폐 불가능한 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중 용량의 재밀폐 가능한 용기가 사용되며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함시키는 것이 일반적이다.
- [0373] 대안적인 양태에서, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 양태에서, N-메틸피롤리돈과 같은 유기 용매도 사용된다. 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 치료 제제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지속-방출 시스템을 사용하여 전달된다. 다양한 지속-방출 물질이 본원에서 유용하다. 일부 양태에서, 지속-방출 캡슐은 수 주에서 최대 100일에 걸쳐 화합물을 방출한다. 치료 시약의 화학적 성질과 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가 전략이 사용된다.
- [0374] 특정 양태에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 기타 일반 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1mM 내지 약 10mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0375] 일부 양태에서, 약제학적 조성물에 제공되는 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0376] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.
- [0377] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.0001% 내지 50%, 약 0.001% 내지 40%, 약 0.01% 내지 30%, 약 0.02% 내지 29%, 약 0.03% 내지 28%, 약 0.04% 내지 27%, 약 0.05% 내지 26%, 약 0.06% 내지 25%, 약 0.07% 내지 24%, 약 0.08% 내지 23%, 약 0.09% 내지 22%, 약 0.1% 내지 21%, 약 0.2% 내지 20%, 약 0.3% 내지 19%, 약 0.4% 내지 18%, 약 0.5% 내지 17%, 약 0.6% 내지 16%, 약 0.7% 내지 15%, 약 0.8% 내지 14%, 약 0.9% 내지 12%, 약 1% 내지 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

- [0378] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.001% 내지 10%, 약 0.01% 내지 5%, 약 0.02% 내지 4.5%, 약 0.03% 내지 4%, 약 0.04% 내지 3.5%, 약 0.05% 내지 3%, 약 0.06% 내지 2.5%, 약 0.07% 내지 2%, 약 0.08% 내지 1.5%, 약 0.09% 내지 1%, 약 0.1% 내지 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.
- [0379] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 또는 0.001g 이하이다.
- [0380] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5, 3g, 3.5, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g, 또는 10g 초과이다.
- [0381] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 내지 10g, 0.0005 내지 9g, 0.001 내지 8g, 0.005 내지 7g, 0.01 내지 6g, 0.05 내지 5g, 0.1 내지 4g, 0.5 내지 4g, 또는 1 내지 3g 범위이다.
- [0382] 치료 방법
- [0383] 본 발명의 특정 화합물은 질환을 치료하는데 유용하다(즉, 화학식 (I)의 화합물). 본원에 기재된 화합물은 약물 전달 전략에 대한 표적화된 접근 방식을 제공한다. 따라서, 하나의 양태는, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 질환(또는 이의 증상)의 치료를 필요로 하는 포유동물(예를 들어, 사람)에게 투여하는 것을 포함하는, 질환(또는 이의 증상)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0384] 예를 들어, 특정 양태에서, 본 발명은 고형 종양, 다발성 골수종, 신경교종, 투명 세포 신장 세포 암종, 전립선 암, 난소암, 비-소세포 폐암, GI 악성종양, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신장 세포 암종, 결장직장 암종, 상피암, 췌장암 및 위암, 신장 세포 암종, 비-호치킨 림프종, 전이성 신장 세포 암종, 악성 중피종, 췌장암, 난소암 및/또는 폐 선암종, B-세포 악성종양, 유방암, 흑색종, 재발성 다발성 골수종, 소세포 폐암, CD22-양성 B 세포 악성종양, 호치킨 림프종/역형성 대세포 림프종, 또는 HER2-양성 유방암의 치료 방법을 제공한다.
- [0385] 전술한 양태 중 일부에서, 질환은 암이다. 예를 들어, 특정 양태에서, 암은 유방암, 비-호치킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 위암, 신장 세포 암종, 고형 종양, 난소암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 소세포 폐암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 신생물, 요로상피암, ALL, CLL, 교모세포종, 호치킨 림프종, 림프종, 중피종, 비-소세포 폐암, 재발성 두경부암, 또는 이들의 조합이다.
- [0386] 또한, 특정 양태는, 포유동물(예를 들어, 사람)에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이들의 억제학적 으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 소아 부신피질 암종 AIDS-관련 암(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형, 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아기암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인 두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 관상 피내 암종(DCIS), 배아 종양, CNS암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉육종, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 안구암, 골의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신성 용모성 종양, 털 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호치킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬세포종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 소엽 상피내 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 동반한 전이성 편평 경부암, 정중선 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경 모세포종, 비-호치킨

림프종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 용모성 종양, 유년기의 특이한 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부 암, 또는 바이러스-유발 암과 같은 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 피부의 양성 증식(예를 들어, 건선), 재협착증, 또는 전립선(예를 들어, 양성 전립선 비대(BPH))과 같은 비-암성 과증식성 장애의 치료에 관한 것이다.

[0387] 특정 양태는, 유효량의 임의의 전술된 화학식 (I)의 화합물(또는 이를 포함하는 제약 조성물)을 폐암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 폐암 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 폐암은 비-소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평-세포 폐암종 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료될 수 있는 다른 폐암으로는 선상 종양, 카르시노이드 종양 및 미분화 암종이 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

[0388] 따라서, 화학식 (I)의 일부 양태는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 저해제, 간세포 성장 인자 수용체(HGFR) 저해제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR) 저해제, 엽산, 또는 MET 저해제. 특정 항체 트라스투주맙 등이 있다.

[0389] 더 많은 양태에서, 상기 방법은 세포사멸을 유도하는 것을 추가로 포함한다.

[0390] 일부 양태에서, 치료 방법은, 종양 세포를 갖는 종양을 종양 세포 수용체로 치료하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 종양 세포는 세포당 1,000 내지 100,000, 1,000 내지 50,000, 1,000 내지 25,000개 범위의 수용체, 1,000 내지 10,000개의 수용체를 갖는다. 예를 들어, 일부 양태에서, 종양 세포는 세포당 약 1,000개의, 약 10,000개의, 또는 100,000개 미만의 수용체를 갖는다.

[0391] 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 추가의 치료 제제는, 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌(Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference)에서 찾을 수 있다.

[0392] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 치료되는 병태에 따라 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 전술된 바와 같은 다른 제제와 공동투여될 것이다. 병용 요법에 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기술된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여된다. 이러한 조합 투여는 동일한 투여형의 2개 제제의 동시 투여, 개별 투여형의 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 전술된 임의의 제제는 동일한 투여형으로 함께 제형화되어 동시 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 화합물 및 전술된 임의의 제제는 동시 투여될 수 있으며, 여기서 2개 제제는 모두 별도의 제제로 존재한다. 또 다른 대안에서, 본 개시내용의 화합물은 전술된 임의의 제제 바로 다음에 투여될 수 있거나, 그 반대로 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 전술된 임의의 제제는 몇 분 간격으로, 또는 몇 시간 간격으로, 또는 며칠 간격으로 투여된다.

[0393] 일부 양태에서, 상기 방법은 항신생물제, 엔다이인 항종양 항생제, 메이탄시노이드, 토포아이소머라제 저해제, 키나아제 저해제, 안트라사이클린, 및 EGFR 저해제, 알킬화제 및 이들의 조합으로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 치료 제제를 투여함을 추가로 포함한다.

[0394] 보다 더 구체적인 양태에서, 상기 방법은 항신생물제, 엔다이인 항종양 항생제, 메이탄시노이드, 토포아이소머라제 저해제, 키나아제 저해제, 안트라사이클린, 및 EGFR 저해제, 알킬화제 및 이들의 조합으로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 치료 제제를 투여함을 추가로 포함한다.

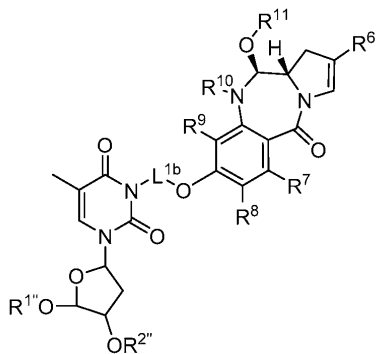
[0395] 특정 양태에서, 추가의 치료 제제는 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케마이신, 안트라마이신, 에비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오텐트라마이신 A, 네오텐트라마이신 B, 포르트라마이신 포르트라카르신, 시바노마이신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프로테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 액사테칸, 루르토텐칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸을 포함한다.

[0396] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 전술된 화학식 중 어느 하나의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다. 일부 양태에서, 질환 또는 장애의 치료 방법은, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 전술된 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 투여

함을 포함한다. 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 보다 더 구체적인 양태에서, 암은 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 림프종, 및 방광암이다.

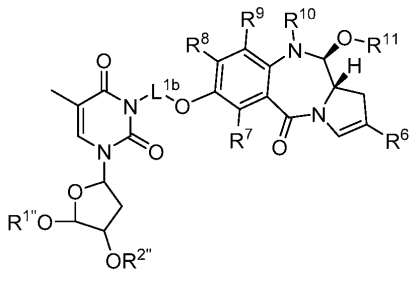
[0397] 하기에 제공된 실시예 및 제조는 본 개시내용의 화합물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 추가로 설명하고 예시한다. 본 개시내용의 범주는 하기 실시예 및 제조의 범주에 의해 어떠한 방식으로든 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 하기 실시예와 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 달리 명시하지 않는 한 단일 입체중심을 갖는 분자 및 모이어티는 라세미 혼합물로 존재한다. 2개 이상의 입체중심을 갖는 분자 및 모이어티는 달리 명시되지 않는 한 부분입체이성체의 라세미 혼합물로 존재한다. 단일 거울상이성체/부분입체이성체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다.

[0398] 상세하게 전술된 바와 같이, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 및 (Ie)의 화합물은 널리 공지된 포스포아미다이트의 화학(chemistry)을 사용하여 올리고머화에 의해 제조될 수 있다. 본 출원인은 화학식 (II)의 화학식 및 화학식 (III)의 화합물의 합성에 유용한 중간 화합물을 발견하였다. 따라서, 본 발명의 양태 화학식 (II) 또는 (III) 중 하나의 화합물을 제공한다:



(II)

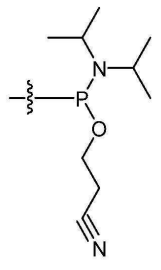
또는



(III)

[0399] 일부 양태에서, R<sup>1''</sup>는 H, 보호 기, 또는 활성화 인 모이어티이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서, R<sup>1''</sup>는 디메톡시트리틸 기(TMD)이다. TMD 보호 기는, 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 플루오라이드 공급원에 의해, 절단되어 하이드록실 기를 제공할 수 있다.

[0400] 일부 양태에서, R<sup>1''</sup>는 H, 보호 기, 또는 활성화 인 모이어티이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서, R<sup>1''</sup>는 디메톡시트리틸 기(TMD)이다. TMD 보호 기는, 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 플루오라이드 공급원에 의해, 절단되어 하이드록실 기를 제공할 수 있다.

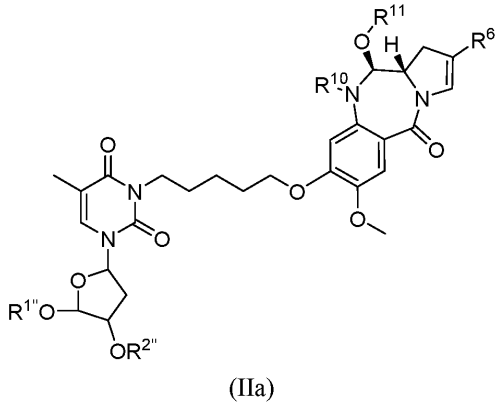


[0401] 일부 양태에서, R<sup>2''</sup>는 H이거나 포스포아미다이트 화학식 을 갖는다.

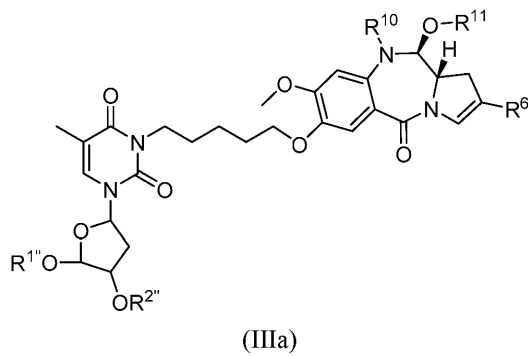
[0402] 상기 포스포아미다이트 모이어티는, 화학식 (II) 또는 (III)의 유리 하이드록실 기(비보호)를 하기 섹션에 설명된 바와 같은 염기성 조건하에 3-((클로로(디이소프로필아미노)포스판일)옥시)프로판니트릴과 반응시킴으로써 설정될 수 있다.

- [0403] 일부 양태에서,  $R^6$ 은 H, CH=CHCONH<sub>2</sub>, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서,  $R^6$ 은 알킬 기, 예를 들어 메틸 기(-CH<sub>3</sub>)이다.
- [0404] 일부 양태에서,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H, OH, OR<sub>f</sub>, SH, SR<sub>f</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 또는 헤테로알킬이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서,  $R^7$  및  $R^9$ 는 독립적으로 H이다.  $R^8$ 은 알콕시 기이다. 예를 들어,  $R^8$ 은 메톡시 기(-OCH<sub>3</sub>)이다.
- [0405] 일부 양태에서,  $R^{10}$ 은 질소 보호 기 또는 H이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서,  $R^{10}$ 은 알릴옥시카보닐(Alloc)이다. Alloc 보호 기는 용이하게 절단되어, Pd 금속 기반 조건을 갖는 상응하는 아민을 얻을 수 있다. 일부 양태에서, 다른 질소 보호 기가 대신 사용될 수 있다. 예를 들어,  $R^{10}$ 의 질소 보호 기는 벤질옥시카보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc), 또는 tert-부틸옥시카보닐(Boc)을 포함한다.
- [0406] 일부 양태에서,  $R^{11}$ 은 산소 보호 기, 알킬, 또는 H이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서,  $R^{11}$ 은 tert-부틸디메틸실릴 에테르(TBS) 기이다. 일부 양태에서, 산소 보호 기를 함유하는 다른 실릴 에테르가 대신 사용될 수 있다. 예를 들어,  $R^{11}$ 의 산소 보호 기는 트리메틸실릴 에테르(TMS), 트리에틸실릴 에테르(TESE), tert-부틸디페닐실릴 에테르(TBDPS), 또는 트리이소프로필실릴 에테르(TIPS)를 포함한다. 실릴 에테르 보호 기는 용이하게 절단되어, 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 플루오라이드 공급원을 갖는 하이드록실 기를 얻을 수 있다.
- [0407] 일부 양태에서,  $L^{1b}$ 는 임의의 알킬렌 또는 임의의 헤테로알킬렌 링커이다. 예를 들어, 일부 특정 양태에서,  $L^{1b}$ 는 C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, 또는 C<sub>7</sub>과 같은 홀수개의 탄소 원자를 갖는 알킬 쇠를 포함한다. 다른 양태에서,  $L^{1b}$ 는 C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, 또는 C<sub>6</sub>과 같은 짝수개의 탄소 원자를 갖는 알킬 쇠를 포함한다.

[0408] 일부 양태에서, 화합물은 화학식 (IIa) 또는 (IIIa) 중 하나 또는 입체이성체를 갖는다:



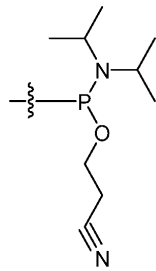
또는




[0409]

[0410] 여기서,

[0411] R<sup>11</sup>은 H, 보호 기, 또는 활성화 인 모이어티이고;



[0412] R<sup>2</sup>은 H이거나 화학식  을 갖고;

[0413] R<sup>6</sup>은 메틸이고;

[0414] R<sup>10</sup>은 질소 보호 기 또는 H이고;

[0415] R<sup>11</sup>은 산소 보호 기 또는 H이다.

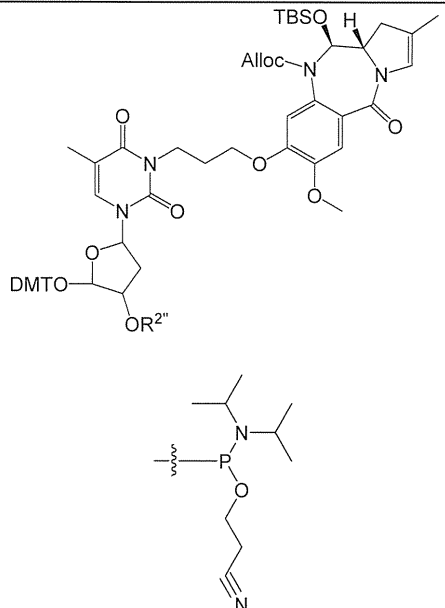
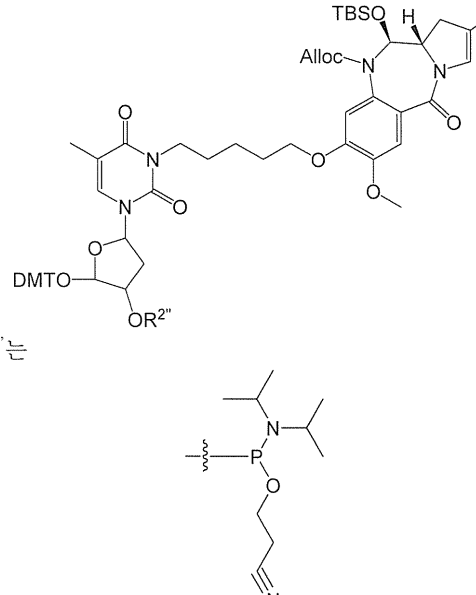
[0416] 일부 특정 양태에서, 화합물 (II), (IIa), (III), 또는 (IIIa)는 각각 표 4 또는 표 5로부터 선택된다.

표 4

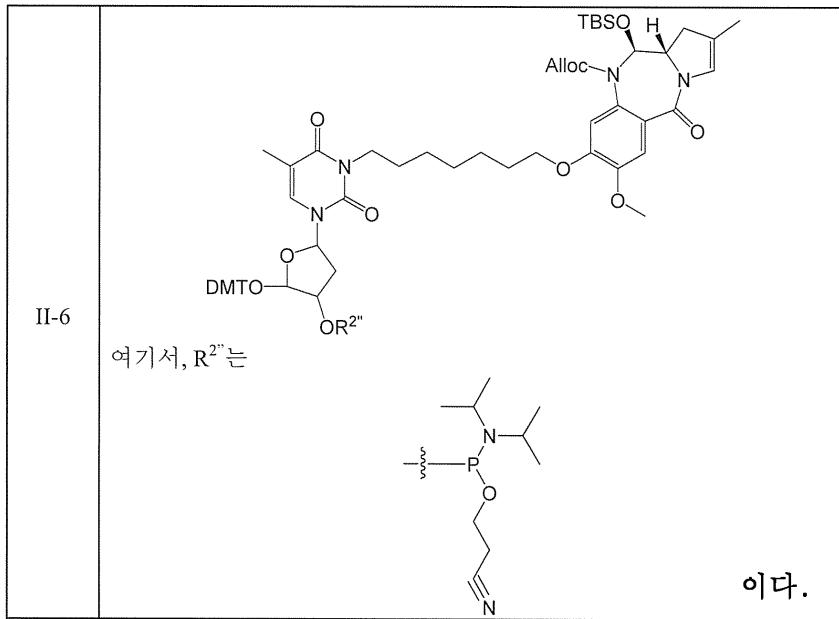
표 4. 화학식 II의 예시적인 화합물

번호	화학식
II-1	
II-2	
II-3	

[0417]

<p>II-4</p>	<p>여기서, R<sup>2''</sup>는</p>  <p>이다.</p>
<p>II-5</p>	<p>여기서, R<sup>2''</sup>는</p>  <p>이다.</p>

[0418]



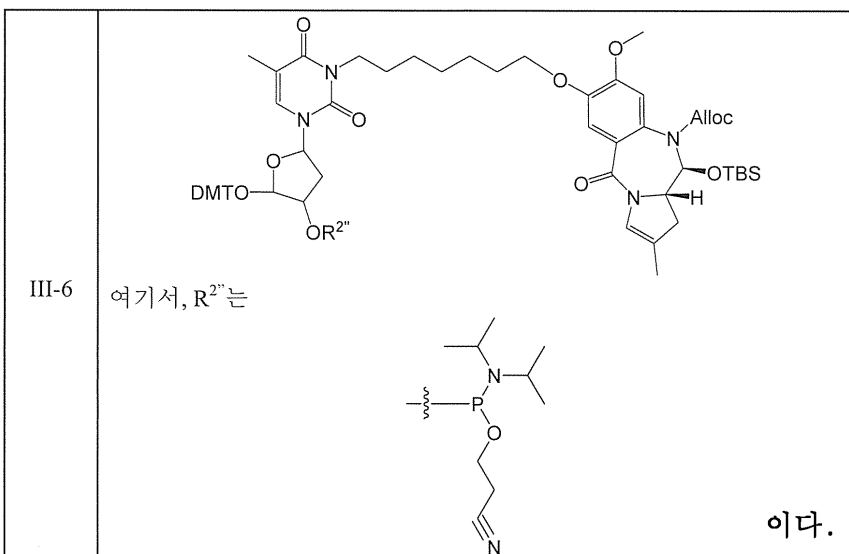
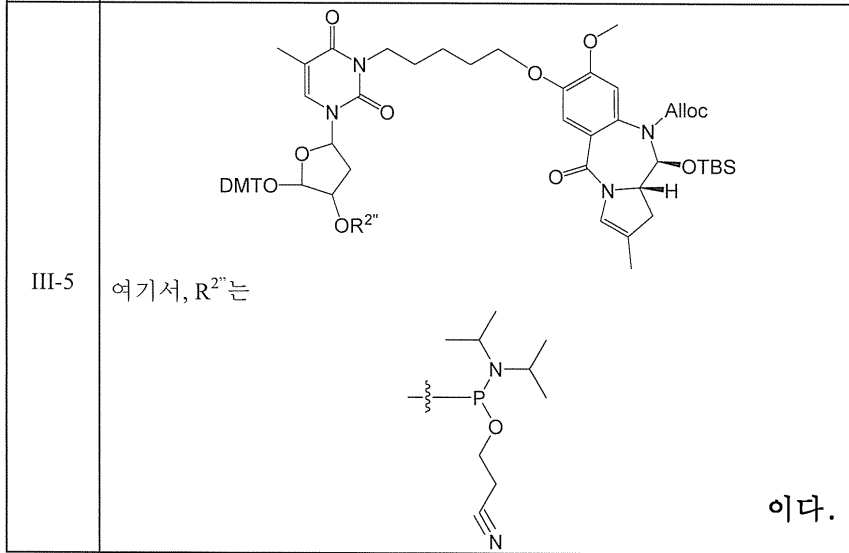
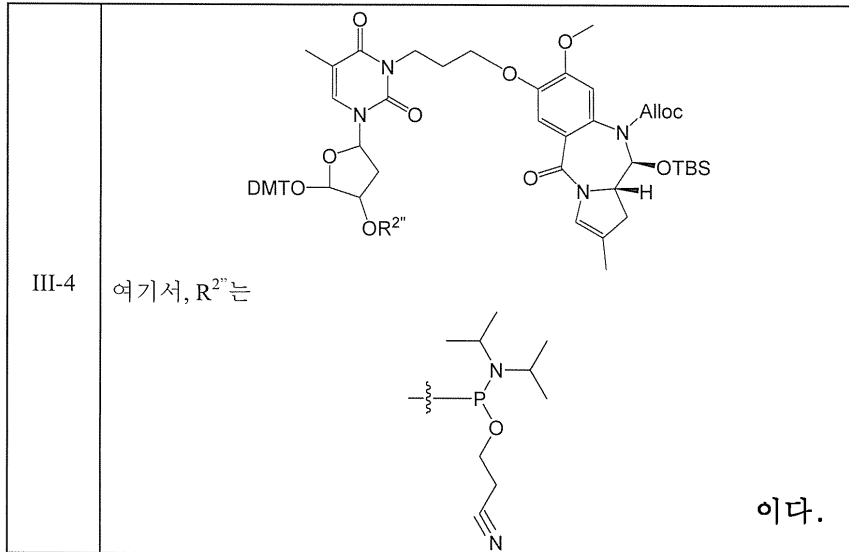
[0419]

표 5

표 5. 화학식 III의 예시적인 화합물

번호	화학식
III-1	
III-2	
III-3	

[0420]



[0421]

[0422]

표 6

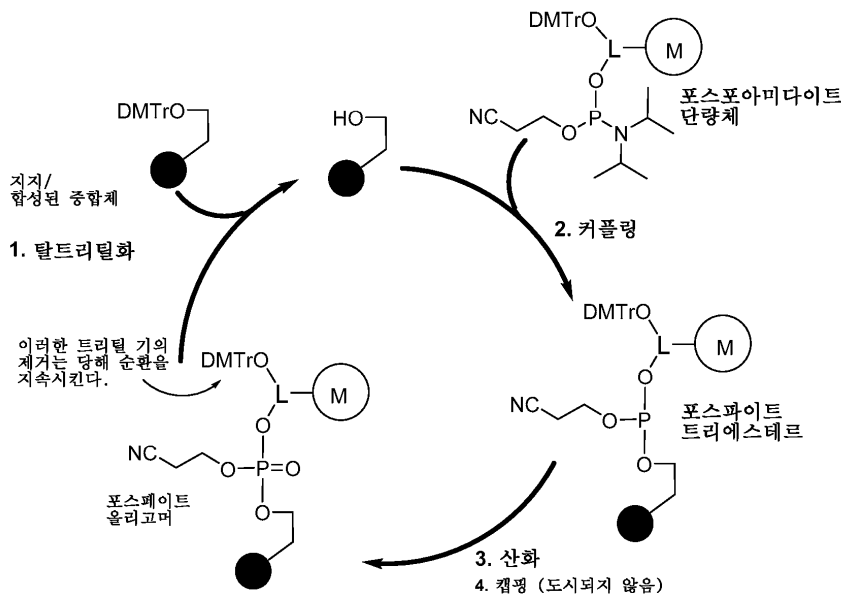
표 6. 솔게탈계 화학식의 예시적인 화합물

IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	

[0423]

[0424] 예시의 목적으로 하기 실시예가 제공되지만 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0425] 대표적인 DNA 합성 순환



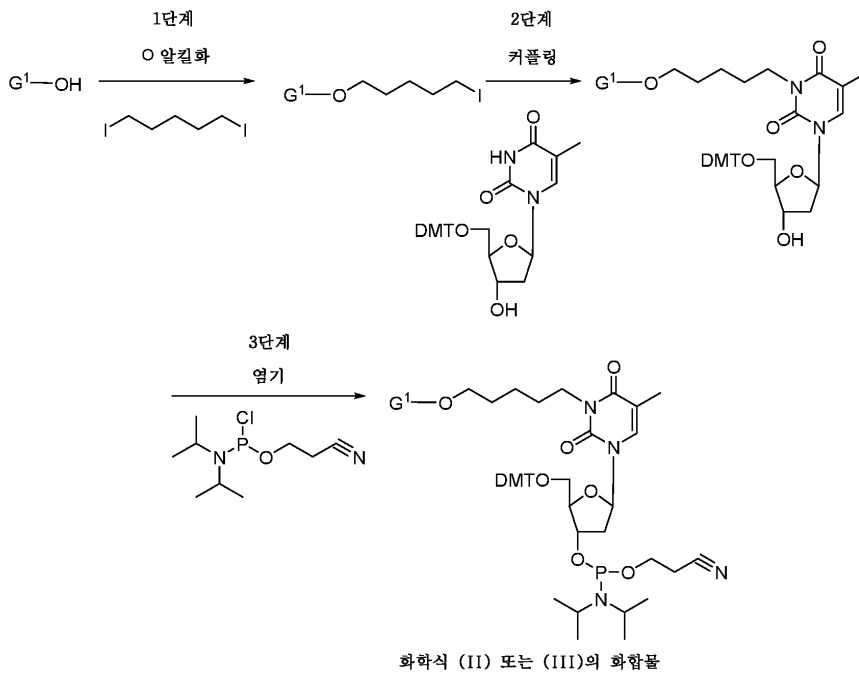
[0426]

[0427] 올리고머화를, 통상, 보호 기(예를 들면, 디메톡시트리틸 기, DMTr)의 제거를 통해 개시하여, 유리 -OH(하이드록실) 기를 나타낸다(1단계, 탈트리틸화). 후속 커플링 단계에서, 포스포아미다이트 단량체를 도입하여 이를 유리 OH 기와 반응시켜, 디이소프로필 아민 기의 동시 손실과 함께 신규 공유 결합을 생성시킨다(2단계, 커플링). 생성된 포스파이트 트리에스테르(예를 들면, I<sub>2</sub> 및 피리딘으로) 보다 안정한 포스페이트 에스테르로 산화시키고(3단계, 산화), 캡핑 단계에서 임의의 잔류 유리 OH 기가 비반응성이 된다(4단계, 캡핑). 신규 생성물, 포스

페이스트 올리고머는, 탈보호되어 합성 사이클을 재개시할 수 있는 DMTr 보호된 OH 기를 함유하여, 또 다른 포스포아미다이트 단량체가 상기 올리고머에 추가될 수 있다.

[0428] 맞춤화는 2단계에서 포스포아미다이트 단량체의 선택으로 발생할 수 있다. 상기 반응식에서 L(즉, 링커 기) 및 M(즉, 화학요법제)의 성질을, 목적하는 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 및 (Ie)의 화합물이 합성되도록 선택한다. M은 M 모이어티들 사이의 목적하는 간격을 도입하기 위해 임의로 존재하지 않을 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련가는, 링커 기에서 동시발생 가변성을 갖는 다중 치료 제제 및/또는 기타 모이어티(예를 들어, 형광 단 또는 발색단)를 함유하는 본 발명의 화합물에 도달하기 위한 다중 단량체 유형을 선택할 수 있다.

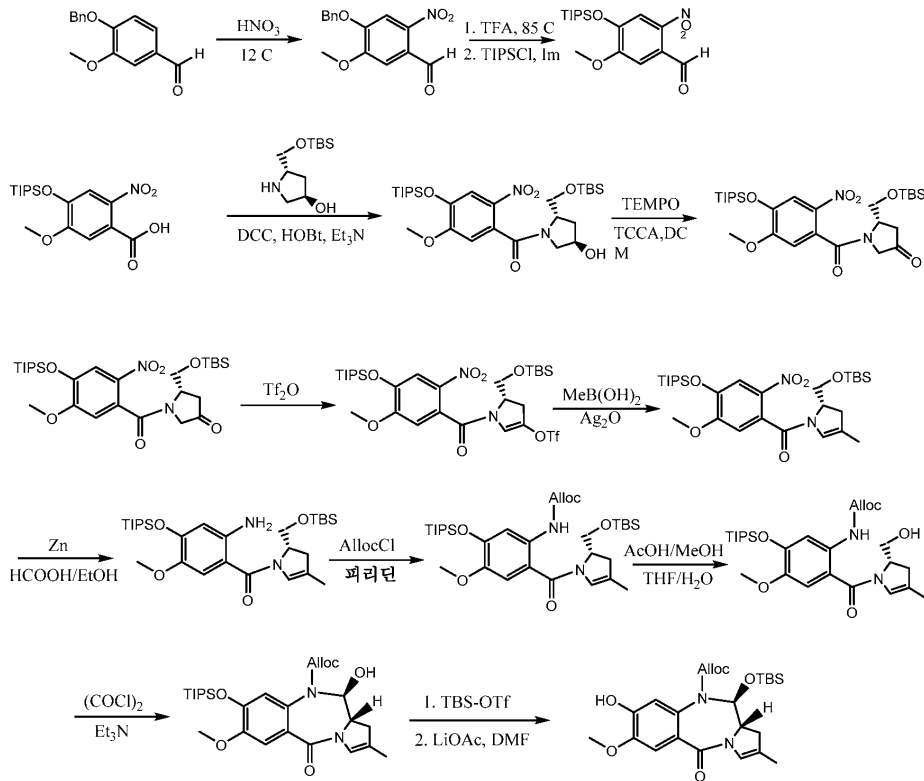
[0429] 일반 반응식 1 (포스포아미다이트)



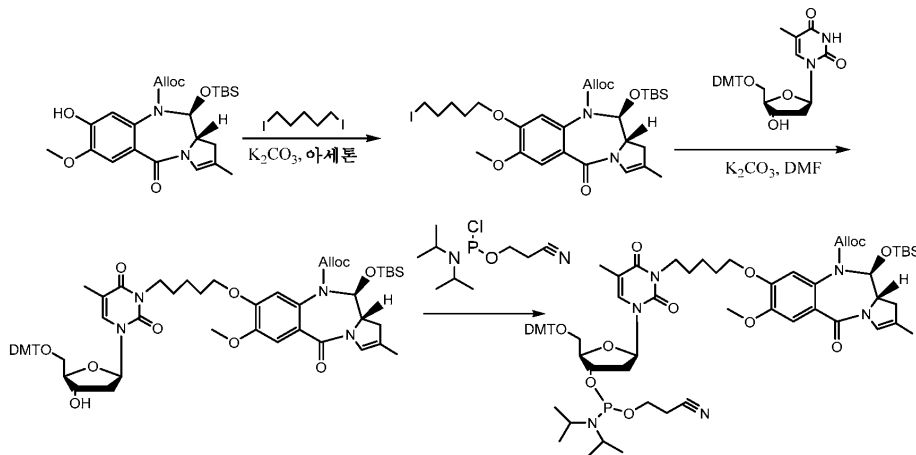
[0430]

[0431] 반응식 I은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 화합물 제조에 유용한 포스포아미다이트 중간체의 제조 방법을 예시한다. 반응식 I을 참조하면, G<sup>1</sup>은 하이드록실 작용 기를 함유하는 원하는 알킬화제 모이어티(예를 들어, 피롤로벤조디아제핀과 같은 알킬화제 모이어티)를 나타낸다. 반응식 I의 1단계는, 염기성 조건(예를 들어, 아세트 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)하에 알려진 시약을 사용하여 표시된 1,5-디옥소도펜탄과 같은 알킬 할라이드를 사용하여 하이드록실 기의 산소에 대한 알킬화로 개시한다. 이어서, 생성된 에테르를 TMD 보호된 티미딘과 커플링하여, 2단계의 반응 생성물을 제공한다. 이어서, 생성된 부가물을 3-((클로로(디이소프로필아미노)포스판일)옥시)프로판니트릴(또는 다른 적절한 시약)과 반응시켜 전술된 화학식 (II) 또는 (III)의 원하는 화합물을 수득한다.

[0432] 이어서, 화학식 (II) 또는 (III)의 생성된 화합물을 사용하여, 잘 알려진 (자동화된) DNA 합성 조건하의 반응에 의해 원하는 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 및 (Ie)의 화합물을 합성할 수 있다. 일부 특정 양태에서, 하기 반응식을 사용하여 표 5에 나타낸 화합물 III-5를 합성할 수 있다.



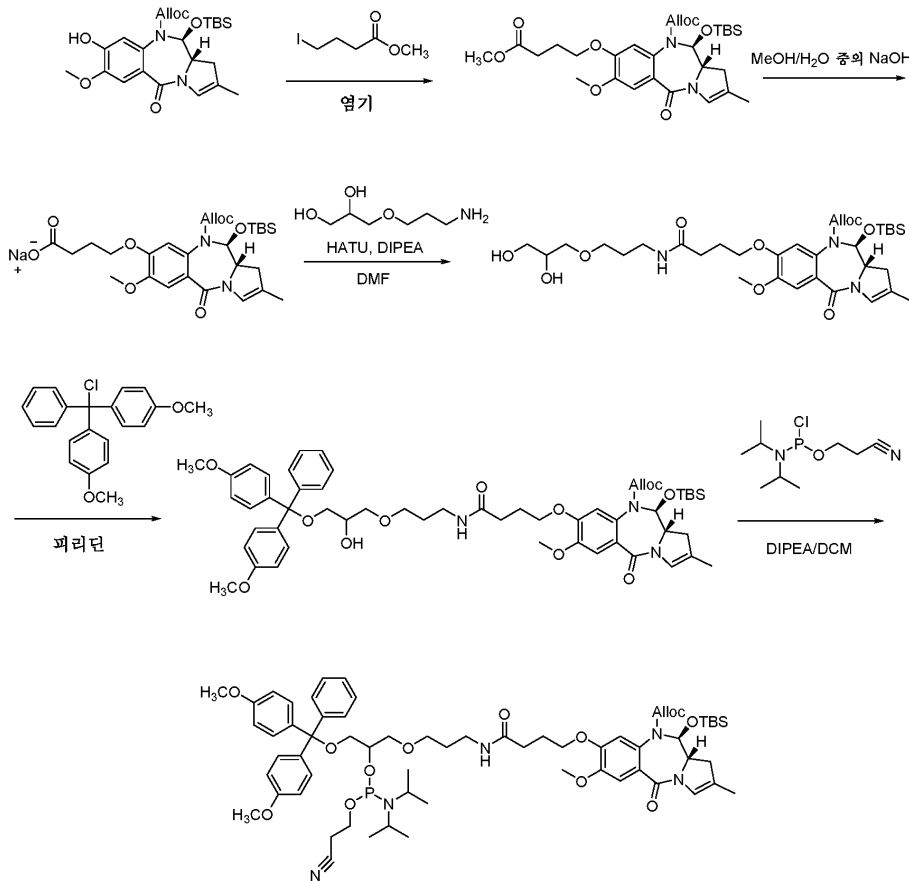
[0433]



[0434]

[0435] 표 5에 나타낸 화합물 III-1 내지 III-4 및 III-6은 상기 반응식에 따라 유사하게 합성될 수 있다. 거울상이성체 또는 부분입체이성체는, 출발 물질의 다른 거울상이성체 또는 부분입체이성체로 출발하는 것을 제외하고는 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

[0436] 보호된 PBD 티미딘 기반 포스포아미다이트에 대한 합성효소를 설명하는 상기 반응식은, 티미딘을 디올 스캐폴드로서 사용하는 것을 기반으로 한다. 솔케탈(solketal)과 같은 다른 디올을 사용하여, 다른 보호된 PBD 포스포아미다이트를 생성할 수 있으며, 하기 반응식을 사용하여 표 6에 표시된 화합물 IV-1 내지 IV-4를 합성할 수 있다.



[0437]

[0438]

보호된 PBD를 자석 교반 막대가 있는 불활성 가스 블랭킷하의 건조된 환저 플라스크에 첨가한 후 용매 및 염기를 첨가한다. 생성된 용액을 교반한 다음 메틸 4-요오도부티레이트를 상기 반응 플라스크에 첨가한다. 워크업하여, 조절의 에테르 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 에테르 생성물을 메탄올 및 물 중의 0.4M NaOH로 처리하여 나트륨염을 수득한다.

[0439]

상기 나트륨 염(1.5당량)을 자석 교반 막대가 있는 불활성 가스 블랭킷하의 건조된 환저 플라스크에 첨가한 후 DMF를 첨가한다. 상기 나트륨 염을 실온에서 불활성 기체하에 완전히 용해시킨다. 이어서, 상기 혼합물에 DIPEA(3.3당량)를 첨가한 다음 HATU(1.2당량)를 첨가한다. 6,7-디하이드록시-4-옥사헵틸아민(1.0당량)을 자석 교반 막대가 있는 불활성 가스 블랭킷하의 건조된 환저 플라스크에 첨가한 후 DMF를 첨가하고, 실온에서 완전히 용해시킨다. 이어서, 상기 나트륨 염 반응 혼합물을 6,7-디하이드록시-4-옥사헵틸아민 함유 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 불활성 기체하에 실온에서 혼합한다. 반응이 완료되면, 상기 용매를 진공(10mbar)하에 가열(55℃)하면서 회전 증발시켜 제거한다. 농축된 잔류물을 완전 진공하에 실온에서 수 시간 동안 두어, 조절의 디올을 생성한다.

[0440]

조절의 디올(1.0당량)을 자석 교반 막대가 있는 불활성 가스 블랭킷하의 건조된 환저 플라스크에 첨가한 후 무수 피리딘을 첨가한다. 이어서, 상기 반응 플라스크를 얼음 수조(0℃)로 옮기고 열적으로 균일해질 때까지 혼합하에 냉각시킨다(약 10분). 이어서, 불활성 기체하에 계속 혼합하면서, 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드(1.5당량)를 상기 냉각된 혼합물에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후 TLC 분석을 위해 샘플링한다. 반응 완료가 확인되면, 상기 반응 혼합물(1.0당량)에 메탄올을 첨가함으로써, 남아 있는 미반응 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드를 급랭시킨다. 상기 용매를 진공(10mbar)하에 가열(55℃)하면서 회전 증발에 의해 상기 용매를 제거한다. 이어서, 농축된 잔류물을 톨루엔에 현탁시키고 진공(10mbar)하에 가열(55℃)하면서 회전 증발에 의해 톨루엔을 제거하며 이를 2회 반복한다. 조절 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고 중탄산나트륨(포화 수성)으로 세척하고 분리한다. 이 과정을 1회 반복한다. 분리된 유기 상을 염화나트륨(포화 수성)으로 세척하고 분리한다. 분리된 유기 상을 황산나트륨 무수물로 건조시키고 황산나트륨을 여과 제거한다. 회전 증발에 이어 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 용매를 제거하여, DMT 보호된 PBD를 생성하고, 이를 최소 24시간 동안 진공하에 건조시키고, 이를 불활성 가스 블랭킷하에 자기 교반 막대를 사용하여 디클로로메탄에 용해시킨 후에 DIPEA를 첨가하고 이어서 Cl-Phos를 첨가한다. 상기 반응물을 약 15분 동안 혼합한 다음 TLC 분석을 위해 샘플

링한다(TLC는 반응 완료를 나타낸다). 반응 완료가 확인되면, 반응 혼합물을 중탄산나트륨(포화 수성)에 직접 첨가하여 세척하고 유기 상을 분리하는 것을 1회 반복한다. 상기 유기 상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 황산나트륨을 여과 제거한다. 유기 상을 함유하는 생성물은 TLC 및 LC-UV/MS분석용으로 샘플링된다. 이어서, 회전 증발에 의해 디클로로메탄을 제거하고 원 중량(crude weight) 없이 정제를 진행한다. 상기 조질 물질은 소규모 테스트 반응의 조질 물질과 조합된다. 상기 조합된 조질 물질은 실리카 겔 고체 상 추출, 디클로로메탄/메탄올/트리에틸아민 이동 상에 의해 정제되며, 생성물 함유 분획은 수집되어(TLC에 의해 판정됨) TLC 및 LC-UV/MS분석용으로 샘플링된다. 회전 증발에 의해 이동 상을 제거한 후 최소 24시간 동안 진공 라인에 두어, 상기 표시된 바와 같은 DMT 보호된 PBD 포스포아미다이트를 생성한다.

[0441] DMT 보호된 PBD 포스포아미다이트의 포스포아미다이트/DMT 기와 PBD 모이어티 사이의 탄소쇄 길이는 다양한 메틸 에스테르 할라이드 및/또는 디올을 사용하여 조정될 수 있다. 거울상이성체 또는 부분입체이성체는 출발 물질의 다른 거울상이성체 또는 부분입체이성체로 출발하는 것을 제외하고는 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

[0442] 실시예

[0443] **일반적인 방법**

[0444] MassLynx 4.1 획득 소프트웨어를 사용하는 Waters/Micromass Quattro micro MS/MS 시스템에서 (MS 유일 모드에서) 질량 스펙트럼 분석을 실시한다. LC/MS에 대해 사용한 이동상은 100mM 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(HFIP), 8.6mM 트리에틸아민(TEA)이고 pH 8이다. 또한 포스포아미다이트 및 전구체 분자는, 아세토니트릴/물 이동 상 구배를 사용하여, 45°C로 유지되는 2.1mm×50mm Acquity BEH-C<sub>18</sub> 컬럼을 구비한 Waters Acquity UHPLC 시스템을 사용하여 분석한다. Waters/Micromass Quattro micro MS/MS 시스템 상에서 (MS 단일 모드로) 트로필륨 양이온 주입 강화 이온화를 사용하여 단량체 중간체의 분자량을 수득한다. 여기 및 방출 프로파일 실험은 Cary Eclipse 스펙트럼 광도계로 기록한다.

[0445] 별다른 언급이 없는 한, 모든 반응을 질소 대기하에 오븐 건조된 유리 제품에서 수행한다. 상업적으로 입수 가능한 DNA 합성 시약을 Glen Research(미국 버지니아주 스티어링)로부터 구입한다. 무수 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 디이소프로필에틸 아민, 트리에틸아민, 아세트산, 피리딘, 및 THF를 Aldrich로부터 구입한다. 모든 다른 화학물질을 Aldrich 또는 TCI로부터 구입하여 추가 정제 없이 그대로 사용한다.

[0446] 실시예 1

[0447] 화합물 I-1의 합성

[0448] **저장 용액 제조**

[0449] 250mM, pH 10에서 제조된 붕산염 완충제

[0450] 350mM에서 제조된 플루오레세인-NHS 용액 (1.35mL DMSO:아세토니트릴(25:75) 중의 300mg)

[0451] **고체 상 합성**

[0452] 화합물 I-1을, 표준 DNA 합성 기술(즉, DMT 보호 2-시아노에틸 포스포아미다이트)을 사용하여 고행 지지체를 통해 DNA 합성기에서 제조한다. 수산화암모늄을 사용하여 고행 지지체로부터 중합체를 제거하고 동결건조하여 페이스트로 만들었다. 물 중에서 250mg 분취량(aliquot)을 재구성한다. 소량의 분취량을 제거하고 연속 희석액을 pH 9에서 100mM NaCO<sub>3</sub> 중에서 제조하여 농도를 결정한다(A 263 ε = 10,000). 최종 저장 농도는 14.5mM인 것으로 밝혀졌다.

[0453] **염료 커플링 반응**

[0454] 자기 교반 막대가 구비된 50mL 원심분리 튜브에 물(1.110μl), 붕산염 완충제(1.800μl), 화합물 I-1 중합체 용액(466μl), 아세토니트릴(137.5μl), 트리에틸아민(313μl) 및 플루오레세인-NHS 용액(675μl)을 넣는다. 튜브를 알루미늄 호일로 감싸고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다.

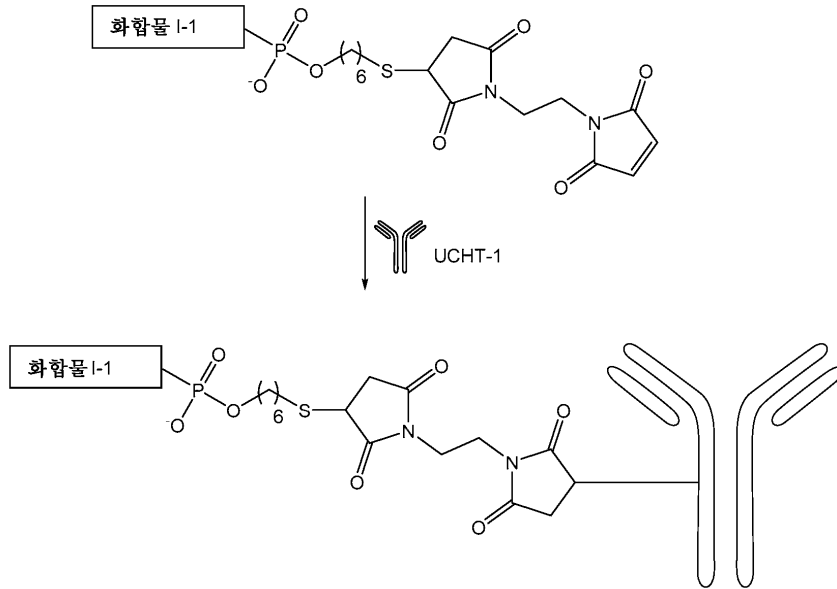
[0455] **크기 배제 여과**

[0456] Amicon Ultra-15 원심분리 필터(Millipore UFC900324, MW 컷오프 = 3000)에 물 1mL를 첨가한다. 염료 커플링 반응으로부터의 조약한 반응물(4.5mL)을 여과 설비에 첨가한다. 반응 용기를 4mL의 100mM NaOH로 2× 세정하고 세정물을 여과 설비로 옮긴다. 여과 설비를 최대 속도에서(3220g, 스윙 버킷, 30분) 원심분리한다. 여액을 제거하고 잔여물(retentate)을 추가의 100mM NaOH 10mL로 처리한다. 여과 설비를 이전과 같이 원심분리한다. 다시,

여액을 제거하고 세 번째 100mM NaOH 분취량 10mL를 잔여물에 첨가한다. 설비를 이전과 같이 원심분리하고 여액을 제거한다. 네 번째 100mM NaOH 분취량 10mL를 잔여물에 첨가하고 이전과 같이 원심분리한다. 여액을 제거하고 물 10mL를 여과 설비에 첨가한다. 혼합물을 이전과 같이 원심분리한다. 잔여물을 제거하고, 여과 용기를 물로 세척하고 세정액을 최종 용적(3.5mL)으로 첨가한다. 원하는 생성물을 LC-MS로 확인하며 흡광도를 사용하여 농도를 결정한다.

[0457] 실시예 2

[0458] 화합물 I-1의 활성화 및 항체 접합



[0459]

[0460] 말레이미드 작용화 화합물 I-1을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조한다. 동시에, UCHT-1 항체를 비스-말레이미도에탄("BMOE")으로 처리하여 디설파이드 결합을 환원시킨다. 환원된 항체는 5:1의 중합체 대 항체 몰 비로 화합물 I-1과 반응한다. 상기 반응에 의해, 크기 배제 크로마토그래피에 의해 감지된 바와 같이 1:1의 중합체 대 항체 비를 갖는 최종 생성물이 생성된다. 일부 양태에서, 항-CD33, 항-CD70, 또는 항-CD123은 비스-말레이미도에탄("BMOE")과 함께 사용하여 디설파이드 결합을 줄일 수 있다.

[0461] 2021년 9월 30일자로 출원된 미국 가특허원 63/250,931을 포함하는, 본 명세서에 언급되고/되거나 출원 데이터 시트에 열거된 미국 특허, 미국 특허출원 공보, 미국 특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비-특허 공보는 이들의 전문이 본원에 기재된 내용과 모순되지 않는 범주에서 참조로 인용된다. 양태의 측면은 필요한 경우 각종 특허, 출원 및 공보의 개념을 활용하여 변형되어 추가의 양태를 또한 제공할 수 있다.

[0462] 전술된 기재로부터, 본 발명의 특정 양태가 설명을 목적으로 본원에 기재되었지만, 본 발명의 취지 및 범위로 부터 벗어나지 않고도 다양한 변형태가 생성될 수 있는 것으로 인정된다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.