



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0072851
(43) 공개일자 2022년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/60 (2017.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
C08G 69/10 (2006.01) C08G 69/48 (2006.01)
C08G 83/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/60 (2017.08)
A61K 31/337 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7013430

(22) 출원일자(국제) 2020년09월25일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년04월21일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2020/051028

(87) 국제공개번호 WO 2021/056077

국제공개일자 2021년04월01일

(30) 우선권주장

2019903628 2019년09월26일 오스트레일리아(AU)

2019904094 2019년10월30일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인

스타파마 피티와이 리미티드

오스트레일리아 빅토리아 3072 프레스톤 피오박스
2022

(72) 발명자

오웬 데이빗 제임스

오스트레일리아 빅토리아 3072 프레스톤 피오박스
2022 스타파마 피티와이 리미티드

파택 래쉬미

오스트레일리아 빅토리아 3072 프레스톤 피오박스
2022 스타파마 피티와이 리미티드

(74) 대리인

리앤목특허법인

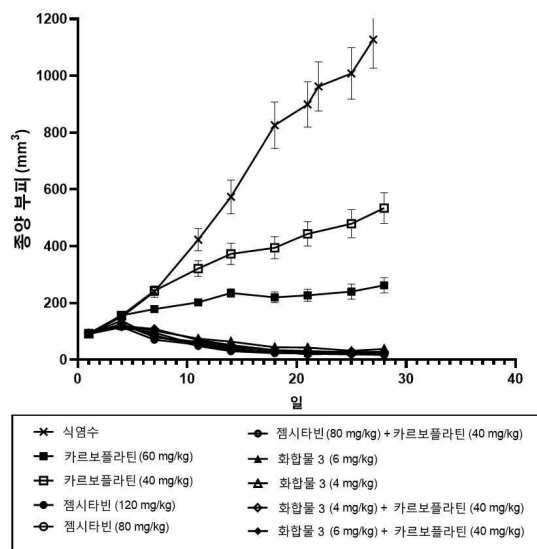
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 치료용 덴드리머

(57) 요약

코어 유닛, 라이신 잔기 또는 이의 유사체인 5개 세대의 빌딩 유닛, 각각 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 포함하는 복수의 제1 말단기, 및 각각 친수성 중합체성 기를 포함하는 복수의 제2 말단기를 포함하는 덴드리머가 제공된다. 또한 덴드리머를 포함하는 제약 조성물, 암과 같은 장애의 치료에서 덴드리머의 방법 및 용도가 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도9



(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 31/7068 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/645 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C08G 69/10 (2013.01)

C08G 69/48 (2013.01)

C08G 83/004 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

덴드리머 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,

i) 코어 유닛 (C); 및

ii) 각각이 라이신 잔기 또는 이의 유사체인 빌딩 유닛 (BU)을 포함하며,

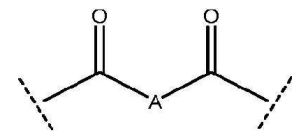
상기 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

상기 덴드리머는:

iii) 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1)로서, 이 뉴클레오사이드 유사체는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:



, 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C_2-C_{10} 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴임; 및

iv) 친수성 중합체 기를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2)를 추가로 포함하는, 덴드리머.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈, 시타라빈 및 아자시타딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 덴드리머.

청구항 3

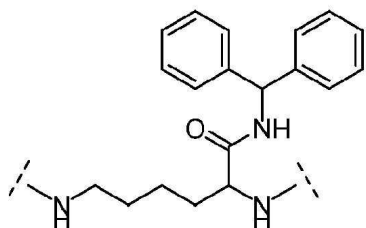
제2항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈인, 덴드리머.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어 유닛이 2개의 아미노기를 포함하는 코어 유닛 전구체로부터 형성되는, 덴드리머.

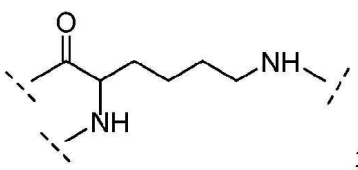
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어 유닛이 다음과 같은, 텐드리머:



청구항 6

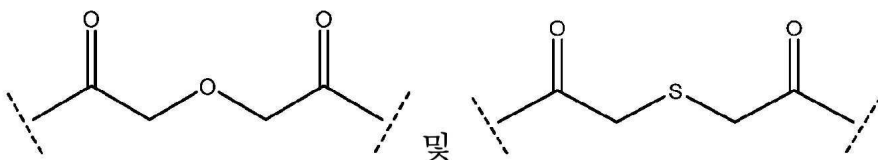
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 빌딩 유닛이 각각 다음과 같고:



여기서 각 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착하기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을 제공하는, 텐드리머.

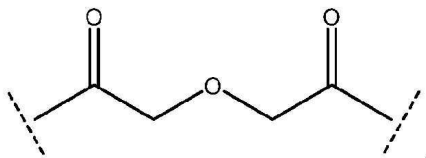
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디아실 링커가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 텐드리머:



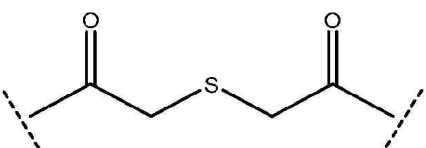
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디아실 링커가 다음 화학식인, 텐드리머:



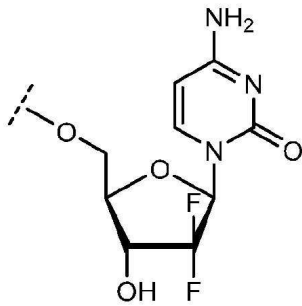
청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디아실 링커가 다음 화학식인, 텐드리머:



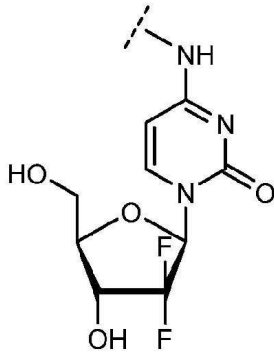
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈이고 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되는, 덴드리머:



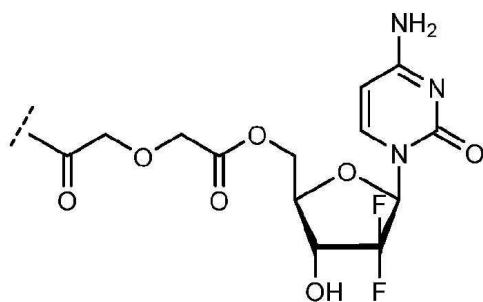
청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈이고 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되는, 덴드리머:



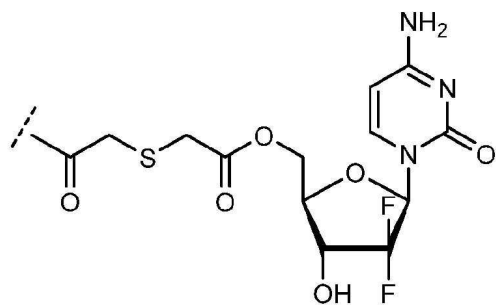
청구항 12

제10항에 있어서, 상기 제1 말단기가 다음과 같은, 덴드리머:



청구항 13

제10항에 있어서, 상기 제1 말단기가 다음과 같은, 덴드리머:



청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 중합체 기가 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리에틸옥사졸린 (PEOX), 및 폴리스arco신으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 덴드리머.

청구항 15

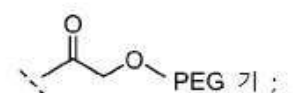
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 말단기가 적어도 500 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 말단기가 각각 PEG 기에 존재하는 탄소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 산소 원자 사이에 형성된 에테르 연결을 통해 PEG 연결기 (L1)에 공유적으로 부착된 PEG 기를 포함하고, 각각의 제2 말단기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

청구항 17

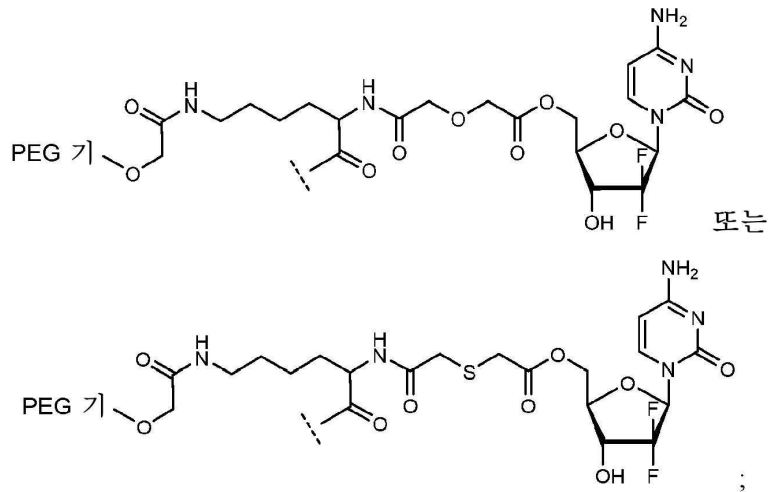
제16항에 있어서, 상기 제2 말단기가 각각 다음과이고:



여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG인, 덴드리머.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 덴드리머가 제1 말단기 및 제2 말단기에 부착된 외곽 빌딩 유닛을 포함하는 표면 유닛을 포함하고, 상기 표면 유닛은 다음 구조를 갖고;



여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG인, 덴드리머.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 덴드리머가 28 내지 32개의 표면 유닛을 갖는, 덴드리머.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%가 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 상기 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%가 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

청구항 21

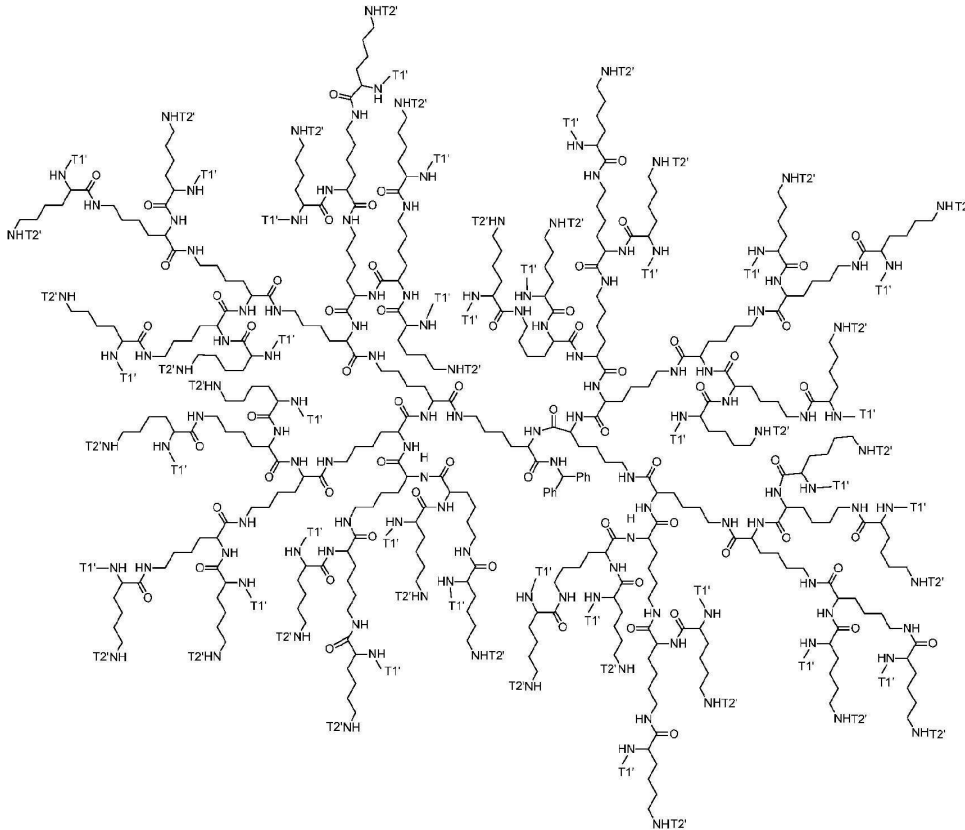
제1항 내지 제18항 또는 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 빌딩 유닛의 5개의 세대가 완전한 세대이고, 상기 빌딩 유닛의 외곽 세대가 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유 부착을 위한 64개의 질소 원자를 제공하고, 여기서 24 내지 32개의 제1 말단기는 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되고, 24 내지 32개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

청구항 22

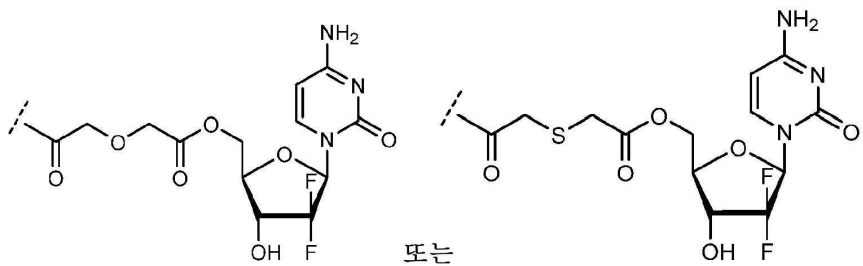
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머가 pH 7.4 및 37℃에서 PBS에 노출될 때, 상기 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 약 20% 내지 약 90%가 24시간 후 덴드리머로부터 방출되는, 덴드리머.

청구항 23

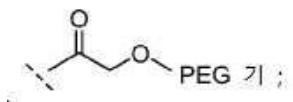
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머가 다음과 같고:



여기서 T1'는 하기의 제1 말단기를 나타내고:



T2'는 하기의 제2 말단기를 나타내고:



여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이거나, T2'는 H를 나타내고, T2' 중 5개 미만이 H인, 덴드리머.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 말단기가 1900 내지 2300 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

청구항 25

i) 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 덴드리머, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 ii) 제약상 허용되는

부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 26

암 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 텐드리머, 또는 제25항에 따른 제약 조성물.

청구항 27

암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 텐드리머 또는 제25항 또는 제26항에 따른 제약 조성물의 치료적 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 텐드리머 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 암 치료용 의약의 제조에서의 용도.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 유방암, 난소암, 비-소세포 폐암, 상부 위장관암 (예를 들어, 췌장암), 및 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 텐드리머의 양이 5 mg 내지 200 mg의 뉴클레오사이드 유사체/ m^2 범위의 활성제의 양을 전달하기에 충분한, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텐드리머가 추가 항암제와 조합되어 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 백금-함유 제약 제제, 타산, 면역중양학 제제, PARP 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 항체, 항염산제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 빈카 알칼로이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 텐드리머가 카페시타빈, Nab-파클리탁셀 (예를 들어, Abraxane[®]), 도세탁셀, 카바지탁셀, 독소루비신, 빈데신, 이리노테칸, 폴린산, 5-플루오로우라실, 메토타렉세이트, 페메트렉시드, 라파티닙, 닌테다닙, 수니티닙, 올라파립, 니라파립, 카르보플라틴, 파클리탁셀, SN38, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에블로티닙, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 항암제와 조합하여 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 텐드리머가 제2 텐드리머와 조합되어 투여되고, 여기서 제2 텐드리머 또는 그의 제약상 허용되는 염은,

i) 코어 유닛 (C); 및

ii) 각각이 라이신 잔기 또는 이의 유사체인 빌딩 유닛 (BU)를 포함하며,

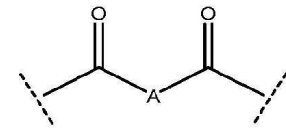
여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

상기 덴드리머는:

iii) n개의 종양학 제제의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 종양학 제제는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:



여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C_2-C_{10} 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 및 N-메틸피롤리딘로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및

iv) 각각 친수성 중합체 기를 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2)를 추가로 포함하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 종양학 제제가 타산인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 타산이 도세탁셀, 파클리탁셀 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타산이 도세탁셀인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 종양학 제제가 토포이소머라제 I 억제제인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 토포이소머라제 I 억제제가 SN-38인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머가 추가 항암제와 조합되어 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 백금-함유 제약 제제, 타산, 면역종양학 제제, PARP 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 항체, 항염산제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 빈카 알칼로이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 카페시타빈, Nab-파클리탁셀 (예를 들어, Abraxane[®]), 도세탁셀, 카바지탁셀, 독소루비신, 빈데신, 이리노테칸, 폴린산, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 라파티닙, 닌테다닙, 수니티닙, 올라파립, 니라파립, 카르보플라틴, 파클리탁셀, SN38, 시스플라틴, 옥살리플라

틴, 파클리탁셀, 에를로티닙, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머의 투여가 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 향상된 임상 효능을 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 44

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머의 투여가 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 감소된 부작용 및/또는 독성을 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

청구항 45

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덴드리머의 투여가 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여, 투여 후 젬시타빈의 치료적 유효 혈장 농도 수준을 연장된 기간 동안 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 덴드리머 또는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 약물-덴드리머 접합체에 의한 뉴클레오사이드 유사체 기반 종양학 제제의 전달에 관한 것이다. 약물-덴드리머 접합체는 코어 및 빌딩 유닛을 포함하는 덴드리머를 포함하고, 빌딩 유닛의 최외곽 세대는 절단 가능한 링커 기를 통해 부착된 하나 이상의 뉴클레오사이드 유사체 종양학 제제를 포함한다. 본 개시내용은 또한 약물-덴드리머 접합체를 포함하는 제약 조성물 및 치료 방법, 및 뉴클레오사이드 유사체 기반 종양학 제제를 포함하는 약물-덴드리머 접합체를 생산하기 위한 공정 및 합성 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종양학 제제는 의약품의 중요한 부류이며 최근 수십 년 동안 암의 화학요법 치료에 상당한 발전이 있었다. 그러나, 종양학 제제의 치료 적용은 신속한 대사 및/또는 배설과 같은 열악한 약동학 특성 및/또는 작용 부위에 대한 표적화 부족을 포함하여 제형화 및 전달과 관련된 어려움으로 인해 종종 방해받는다. 또한, 다수의 종양학 제제는 심각한 부작용과 연관되어 좁은 치료 창을 제공하고, 사용할 수 있는 투여 요법이 제한되며, 잠재적으로 치료의 효능을 감소시킨다.

[0003] 젬시타빈과 같은 뉴클레오사이드 유사체는 난소암, 유방암, 췌장암, 및 폐암을 포함한 일부 암의 치료에 효과적 인 것으로 나타났다. 젬시타빈은 암세포와 같이 빠르게 분열하는 세포의 DNA 및 RNA에 통합되어 성장 및 복구를 방해함으로써 작용한다. 그러나, 젬시타빈은 또한 생체내에서 시티딘 디아미나제에 의해 빠르게 대사되고 신장 청소 또한 거쳐서 고용량을 필요로 한다는 약제로서의 단점이 있다 (Ciccolini 등, Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78, p1-12)). 젬시타빈 요법은 또한 폐 독성 및 호흡 부전, 용혈성 요독 증후군, 신장 손상, 중증 간 독성, 모세관 누출 증후군 및 후부 가역성 뇌병증 증후군을 비롯한 여러 부작용과 관련이 있다 (예를 들어, Gemzar[®]에 대한 처방 정보 참조).

[0004] 이러한 어려움 중 일부를 해결하기 위해, 약물 물질 자체의 한계를 극복하기 위해 종양학 제제를 특별히 제형화 할 수 있다. 예를 들어, 젬시타빈의 경우 조사된 접근 방식에는 리포솜 및 미셀에 제약 활성제의 캡슐화가 포함된다.

[0005] 그럼에도 불구하고, 대안 및/또는 개선된 종양 요법에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0006] 뉴클레오사이드 유사체-덴드리머 접합체는 효과적인 치료를 제공하기 위해 (접합체의 일부로서) 필요한 뉴클레오사이드 유사체의 양이 유리 약물과 비교하여 상당히 감소되도록 하는 놀라운 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 접합체는 뉴클레오사이드 유사체의 제어 방출을 용이하게 하고, 접합체를 사용함으로써 부작용 감소

및/또는 효능 향상을 보일 것으로 예상된다.

[0007] 제1 측면에서, 다음을 포함하는 덴드리머가 제공되고:

[0008] i) 코어 유닛 (C); 및

[0009] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

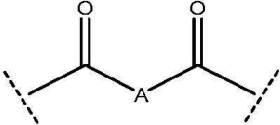
[0010] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0011] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0012] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0013] 상기 덴드리머는:

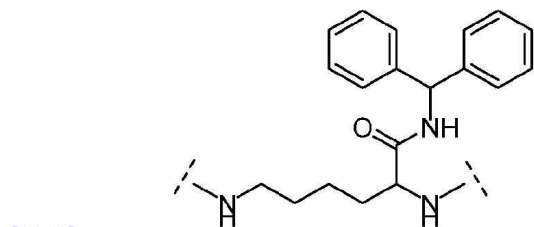
[0014] iii) 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 뉴클레오사이드 유사체는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:

[0015]  , 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및

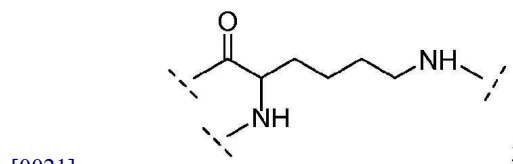
[0016] iv) 친수성 중합체 기를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0017] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 다음을 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈, 시타라빈, 및 아자시타딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈이다. 일부 실시양태에서, 코어 유닛은 2개의 아미노기를 포함하는 코어 유닛 전구체로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, 코어 유닛은 하기이다:

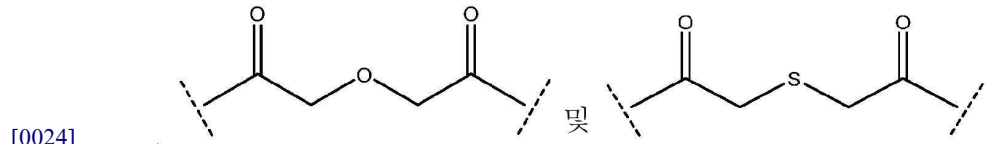


[0020] 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛은 각각 다음과 같고:

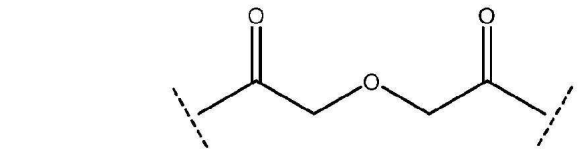


[0022] 여기서 각각의 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착하기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을 제공한다.

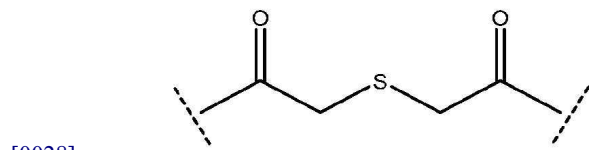
[0023] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



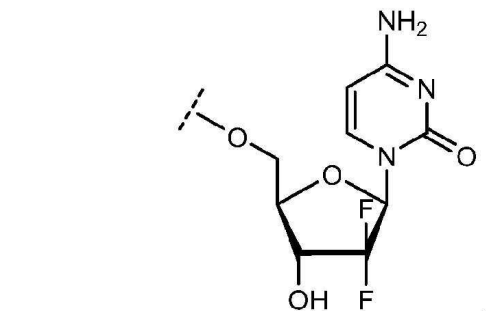
[0025] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기이다:



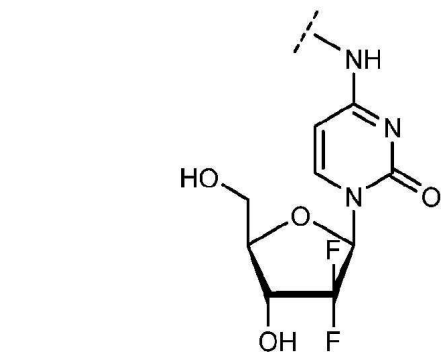
[0027] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기이다:



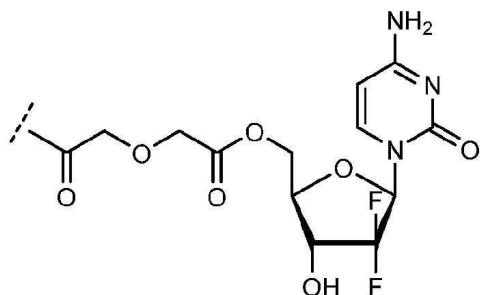
[0029] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈이고 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커기에 공유적으로 부착된다:



[0031] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈이고, 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커기에 공유적으로 부착된다:

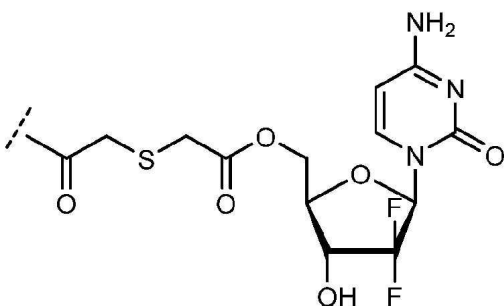


[0033] 일부 실시양태에서, 제1 말단기는 하기이다:



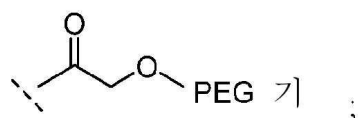
[0034]

[0035] 일부 실시양태에서, 제1 말단기는 하기이다:



[0036]

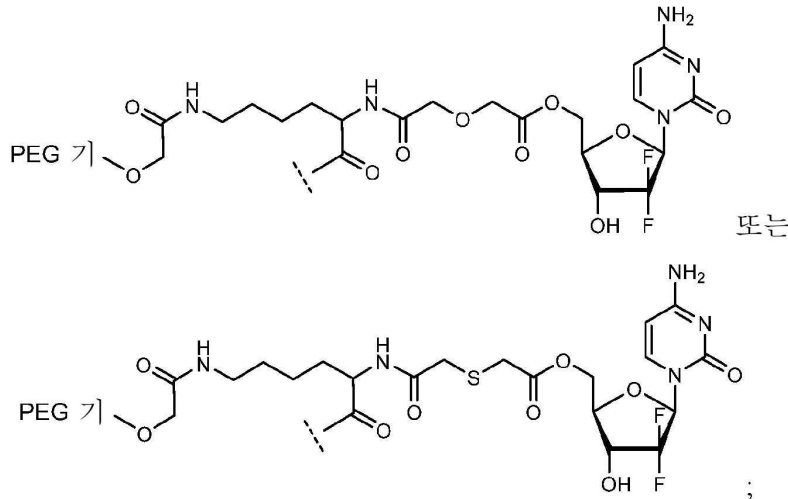
[0037] 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리에틸옥사졸린 (PEOX), 및 폴리사르코신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 적어도 500 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 1900 내지 2300 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 제2 말단기는 PEG 기에 존재하는 탄소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 산소 원자 사이에 형성된 에테르 연결을 통해 PEG 연결 기 (L1)에 공유적으로 부착된 PEG 기를 포함하고, 각각의 제2 말단기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 빌딩 유닛에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 각각 다음과 같고:



[0038]

[0039] 여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 제1 말단기 및 제2 말단기에 부착된 외곽 빌딩 유닛을 포함하는 표면 유닛을 포함하고, 표면 유닛은 다음 구조를 갖고:



[0041]

[0042]

[0043]

여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이다.

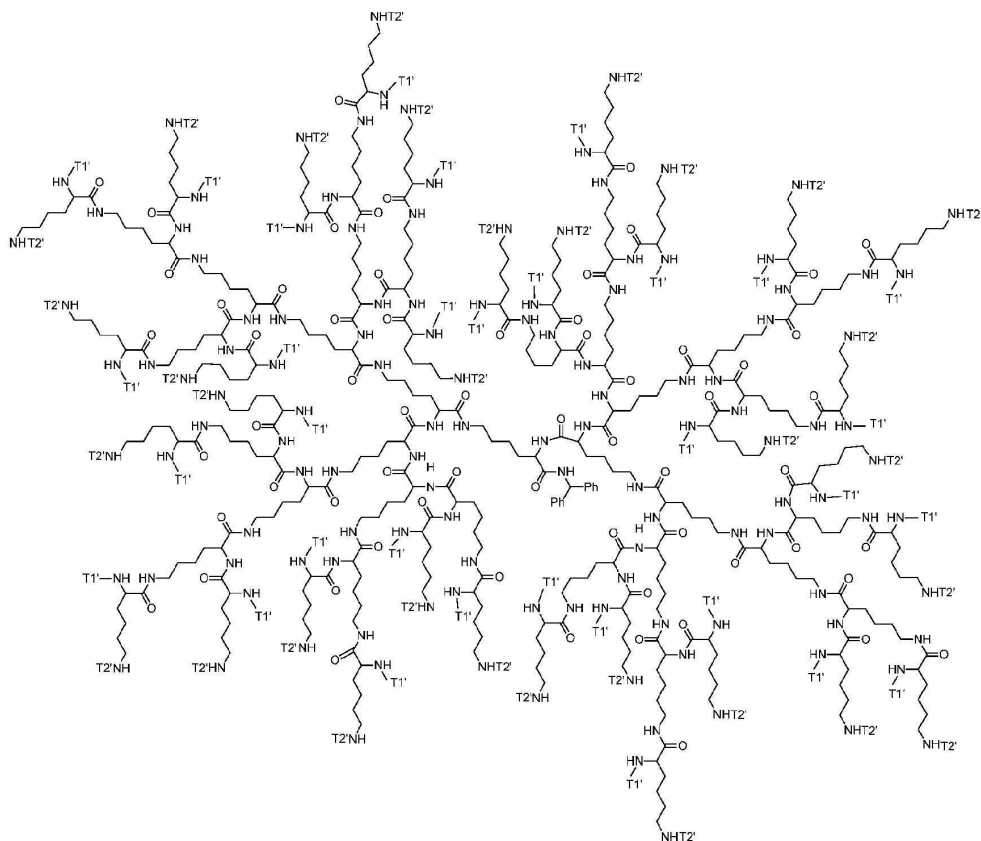
일부 실시양태에서, 덴드리머는 28 내지 32개의 표면 유닛을 갖는다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 5개의 세대는 완전한 세대이고, 여기서 빌딩 유닛의 외곽 세대는 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 64개의 질소 원자를 제공하고, 여기서 24 내지 32개의 제1 말단기는 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되고, 24 내지 32개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다.

[0044]

일부 실시양태에서, 덴드리머가 pH 7.4 및 37°C에서 PBS에 노출될 때, 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 약 20% 내지 약 90%가 24시간 후에 덴드리머로부터 방출된다.

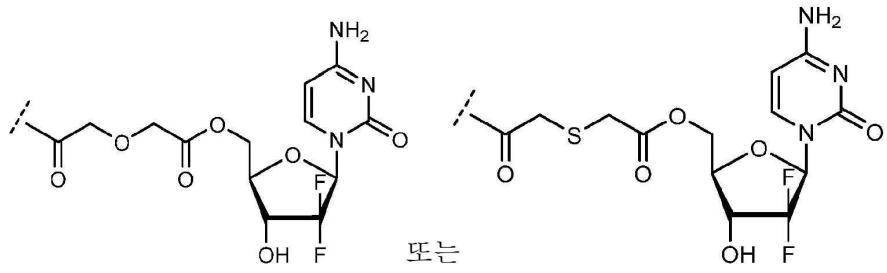
[0045]

일부 실시양태에서, 덴드리머는 다음과 같고:



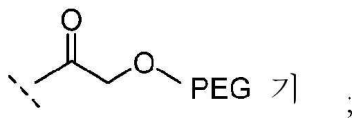
[0046]

[0047] 여기서 T1'는 하기의 제1 말단기를 나타내고



[0048]

[0049] T2'는 하기의 제2 말단기를 나타내고:



[0050]

[0051] 여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이거나, 여기서 T2' 중 5개 미만이 H이다.

[0052] 또 다른 측면에서, i) 본원에 기재된 덴드리머, 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 ii) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0053] 또 다른 측면에서, 암 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 덴드리머, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물이 제공된다.

[0054] 또 다른 측면에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 덴드리머, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 덴드리머, 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 암 치료용 의약의 제조에서의 용도가 제공된다.

[0056] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 비-소세포 폐암, 상부 위장관암 (예를 들어, 췌장암), 및 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 투여되는 덴드리머의 양은 5 mg 내지 200 mg의 뉴클레오사이드 유사체/ m^2 범위의 활성제의 양을 전달하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 추가 항암제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 항암제는 백금-함유 제약 제제, 타산, 면역중양학 제제, PARP 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 항체, 항염산제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 빈카 알칼로이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항암제는 카페시타빈, Nab-파클리탁셀 (예를 들어, Abraxane[®]), 도세탁셀, 카바지탁셀, 독소루비신, 빈데신, 이리노테칸, 폴린산, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 라파티닙, 닌테다닙, 수니티닙, 올라파립, 니라파립, 카르보플라틴, 파클리탁셀, SN38, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에플로티닙, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0057] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 제2 덴드리머와 조합하여 투여되고, 여기서 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

[0058] i) 코어 유닛 (C); 및

[0059] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

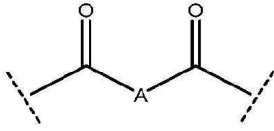
[0060] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0061] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0062] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0063] 상기 덴드리머는:

[0064] iii) 종양학 제제의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 종양학 제제는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 다이실 링커 기에 공유적으로 부착되고:



[0065] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및

[0066] iv) 각각 친수성 중합체 기를 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2); 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 종양학 제제는 탁산이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀, 파클리탁셀 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 종양학 제제는 토포이소머라제 I 억제제이다. 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 I 억제제는 SN-38이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 등가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 향상된 임상 효능을 제공한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 동등한 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 감소된 부작용 및/또는 독성을 제공한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 등가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 투여 후 켈시타빈의 치료 유효 혈장 농도 수준을 연장된 기간 동안 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0069] 도 1은 pH 7.4 및 37°C에서 PBS의 덴드리머로부터 방출된 켈시타빈의 양(%)을 보여준다.

도 2는 pH 4.5 및 37°C에서 1% 시트레이트 완충액에서 덴드리머로부터 방출된 켈시타빈의 양(%)을 보여준다.

도 3은 투여 후 덴드리머로부터 켈시타빈의 방출율(%)을 보여주는 혈장 방출 연구의 결과를 보여준다.

도 4는 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 덴드리머의 항종양 효능 (평균 종양 부피로 측정)을 보여준다.

도 5는 주 1회 및 주 2회 투여 간격을 기준으로 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 덴드리머의 항종양 효능 (평균 종양 부피로 측정)을 보여준다.

도 6은 단독으로 또는 Abraxane[®] 또는 DEP-DTX와 조합하여 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 덴드리머의 항종양 효능을 보여준다.

도 7은 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 덴드리머의 항종양 효능 (평균 종양 부피로 측정)을 보여준다.

도 8은 A549 종양 이종이식편에 대한 덴드리머의 항종양 효능 (평균 종양 부피로 측정)을 보여준다.

도 9는 OVCAR-3 종양 이종이식편에 대한 단독 또는 카르보플라틴과 조합한 덴드리머의 항종양 효능 (평균 종양 부피로 측정)을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 일반 정의

[0071] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 간주되어야 한다 (예를 들어, 화학, 생화학, 의학 화학, 고분자 화학 등).

[0072] 본 명세서에 사용된 용어 "및/또는", 예를 들어 "X 및/또는 Y"는 "X 및 Y" 또는 "X 또는 Y"를 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 두 가지 의미 모두 또는 둘 중 어느 하나에 대한 명시적인 지원을 제공하는 것으로 간주되어야 한다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 용어 "약"은 달리 언급되지 않는 한 지정된 값의 +/- 20%, 보다 바람직하게는 +/- 10%를 의미한다.

- [0074] 본 명세서에 사용된 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수의 측면을 포함한다.
- [0075] 본 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다 (comprise)", 또는 "포함하다 (comprises)" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소의 그룹, 정수들 또는 단계들의 포함을 의미하는 것으로 이해되지만, 다른 요소, 정수 또는 단계 또는 요소의 그룹, 정수들 또는 단계들을 제외하는 것은 아니다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 질환 또는 병태에 민감한 임의의 유기체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 예를 들어, 대상체는 포유동물, 영장류, 가축 (예를 들어, 양, 소, 말, 돼지), 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이), 또는 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 토끼, 래트, 기니피그, 햄스터)일 수 있다. 한 예에서, 대상체는 포유동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 특정 장애 또는 병태와 관련된 증상의 완화 및 상기 증상의 제거를 포함한다. 예를 들어, 본원에서 "암을 치료하는"이라는 용어는 암과 관련된 증상을 완화하고 상기 증상을 제거하는 것을 지칭한다. 한 실시양태에서, "암을 치료하는"이라는 용어는 암성 종양 크기의 감소를 지칭한다. 한 실시양태에서, "암을 치료하는"이라는 용어는 무진행 생존의 증가를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "무진행 생존"은 환자가 질환, 즉 암과 함께 생존하지만 질환의 증상의 재발 또는 증가가 없는 암 치료 중 및 치료 후의 기간을 지칭한다.
- [0078] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 텐드리머는 치료적 유효량으로 투여될 것이다. 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 치료되는 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하거나 예방하기에 충분한 양으로 투여되는 텐드리머를 지칭한다. 그 결과 질환이나 병태의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경이 있을 수 있다. 한 실시양태에서, 용어 "치료적 유효량"은 암성 종양 크기의 감소를 초래하기에 충분한 양으로 투여되는 텐드리머를 지칭한다. 한 실시양태에서, 용어 "치료적 유효량"은 무진행 생존의 증가를 초래하기에 충분한 양으로 투여되는 텐드리머를 지칭한다. 본원에서 "유효량"이라는 용어는 과도한 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하거나 감소된 부작용 프로파일을 갖는, 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 효과적인 텐드리머의 양을 지칭한다. 단지 예로서, 치료적 유효량은 용량 증량 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지 않는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. "치료적 유효량"이라는 용어는 예를 들어 예방적 유효량을 포함한다. 한 실시양태에서, 예방적 유효량은 전이를 예방하기에 충분한 양이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 화합물의 대사의 다양성, 및 대상체의 연령, 체중, 일반적인 상태, 치료되는 병태, 치료 중인 병태의 중증도 및 처방 의사의 판단으로 인해 대상체마다 다를 수 있다. 따라서 정확한 "유효량"을 지정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효량"은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 하나 이상의 치료제를 조합하여 사용하는 경우, 각 치료제의 "치료적 유효량"은 단독으로 사용될 때 치료적으로 효과적인 치료제의 양을 지칭할 수 있거나, 또는 하나 이상의 추가 치료제와의 조합으로 인해 치료적으로 효과적인 감소된 양을 지칭할 수 있다.
- [0079] 텐드리머의 적합한 염은 유기 또는 무기 산 또는 염기로 형성된 염을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 염"이라는 문구는 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 산 부가 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (예를 들어, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 예시적인 염기 부가 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 칼륨 및 나트륨의 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘의 염, 및 유기 염기와 염, 예를 들어 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루코민, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸-, tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리아이드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 제약상 허용되는 염은 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 반대이온과 같은 다른 분자의 포함을 포함할 수 있다. 반대이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 제약상 허용되는 염은 그 구조에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 여러 개의 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 일부인 경우에는 여러 개의 반대이온이 있을 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 하전된

원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다. 또한 제약상 허용되지 않는 염도 본 개시내용의 범위에 속하는 것으로 이해될 것이다. 이는 이들이 제약상 허용되는 염의 제조에서 중간체로서 유용할 수 있거나 저장 또는 수송 동안 유용할 수 있기 때문이다.

[0080] 유기 및/또는 의약 화학 분야의 숙련가는 많은 유기 화합물이 용매와 착물을 형성할 수 있고, 여기에서 반응하거나 침전 또는 결정화될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 착물은 "용매화물"로 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 착물은 "수화물"로 알려져 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 용매화물"이라는 문구 또는 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 개시내용의 화합물의 회합을 지칭한다. 제약상 허용되는 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "덴드리머"는 코어 및 코어에 부착된 덴드론을 함유하는 분자를 지칭한다. 각 덴드론은 분기 빌딩 유닛의 세대로 구성되어 빌딩 유닛의 각 세대와 함께 분기 수가 증가하는 분기 구조를 생성한다. 약물-덴드리머 접합체를 포함하는 "덴드리머"는 상기 정의된 바와 같은 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "빌딩 유닛"은 3개의 작용기를 갖는 라이신 잔기 또는 이의 유사체인 분지형 분자를 지칭하며, 하나는 코어 또는 이전 세대의 빌딩 유닛에 부착하기 위한 것이고, 적어도 2개의 작용기는 다음 세대 빌딩 유닛에의 부착 또는 덴드리머 분자 표면의 형성을 위한 것이다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부착된"은 공유 결합에 의한 화학 성분 간의 연결을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "공유 결합"은 원자 사이에서 하나 이상의 전자, 특히 전자 쌍을 공유함으로써 형성되는 화학 결합을 지칭한다. "공유 결합"이라는 용어는 "공유 부착"이라는 용어와 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0084] 덴드리머

[0085] 제1 측면에서, 다음을 포함하는 덴드리머가 제공되고:

[0086] i) 코어 유닛 (C); 및

[0087] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

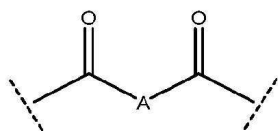
[0088] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0089] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0090] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0091] 상기 덴드리머는:

[0092] iii) 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 뉴클레오사이드 유사체는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:



[0093] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클이고;

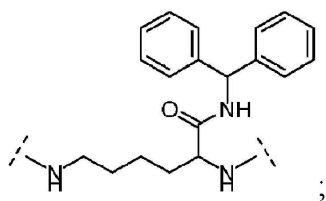
[0094] iv) 각각 친수성 중합체 기를 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0095] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0096] 코어 유닛

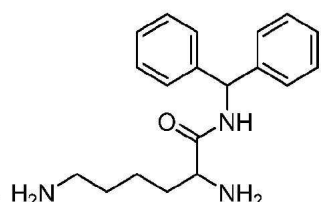
[0097] 덴드리머의 코어 유닛 (C)는 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되며, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된다. 따라서, 코어 유닛은 예를 들어 2개의 아미노기를 포함하는 코어 유닛 전구체로부터 형성될 수 있다. 임의의 적합한 디아

미노-함유 분자가 코어 유닛 전구체로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어 유닛은 다음과 같고:



[0098]

예를 들어, 2개의 반응성 (아미노) 질소를 가지고 있는 하기 코어 유닛 전구체로부터 형성될 수 있다:

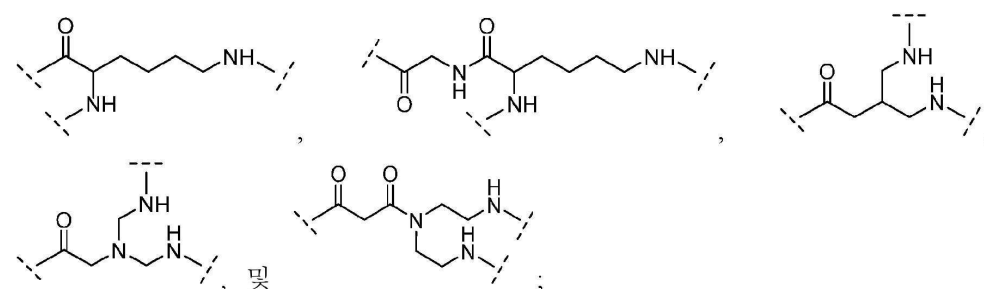


[0100]

빌딩 유닛

[0101]

빌딩 유닛 (BU)은 라이신 잔기 또는 이의 유사체이며, 적절한 빌딩 유닛 전구체로부터, 예를 들어, 적절한 보호기를 함유하는 라이신 또는 라이신 유사체로부터 형성될 수 있다. 라이신 유사체는 다음 세대의 빌딩 유닛에 결합하기 위한 2개의 아미노 질소 원자와 이전 세대의 빌딩 유닛 또는 코어에 결합하기 위한 아실기를 갖는다. 적합한 빌딩 유닛의 예는 다음을 포함하고:

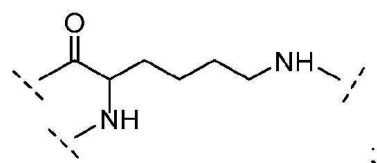


[0103]

여기서 각 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착하기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을 제공한다.

[0104]

일부 바람직한 실시양태에서, 빌딩 유닛은 각각 다음과 같고:

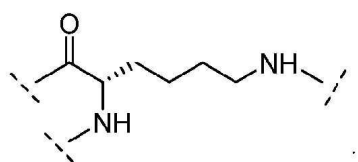


[0106]

여기서 각 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착하기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을 제공한다.

[0107]

일부 바람직한 실시양태에서, 빌딩 유닛은 각각 다음과 같고:



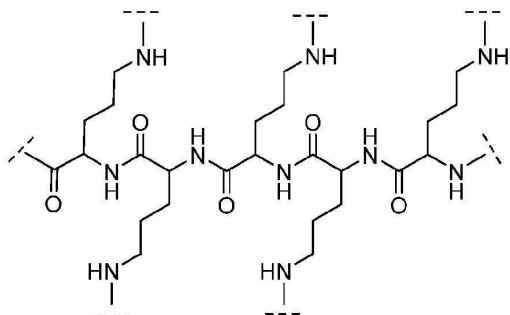
[0109]

[0110] 여기서 각 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착하기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을 제공한다.

[0111] 빌딩 유닛의 최외곽 세대 (BU_{outer})는 전술한 바와 같이 빌딩 유닛 (BU)의 다른 세대에서 사용되는 것과 같은 라이신 또는 라이신 유사체 빌딩 유닛에 의해 형성될 수 있다. 빌딩 유닛의 최외곽 세대 (BU_{outer})는 텐드리머의 코어에서 가장 바깥쪽에 있는 빌딩 유닛의 세대이며, 즉, 빌딩 유닛의 최외곽 세대 (BU_{outer})에 부착된 빌딩 유닛의 추가 세대는 없다.

[0112] 텐드리머의 텐드론은 예를 들어 그에 따라 빌딩 유닛 (BU)의 부착을 통해 필요한 수의 세대로 합성될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 실시양태에서 빌딩 유닛 (BU)의 각 세대는 동일한 빌딩 유닛으로 형성될 수 있으며, 예를 들어 빌딩 유닛의 모든 세대는 라이신 빌딩 유닛일 수 있다. 일부 다른 실시양태에서, 빌딩 유닛의 하나 이상의 세대는 빌딩 유닛의 다른 세대에 대해 상이한 빌딩 유닛으로 형성될 수 있다.

[0113] 상기 텐드리머는 5세대 빌딩 유닛 텐드리머이다. 5세대 빌딩 유닛 텐드리머는 다른 것에 공유적으로 연결된 5개의 빌딩 유닛을 포함하는 구조를 갖는 텐드리머이며, 예를 들어 빌딩 유닛이 라이신인 경우, 이는 하기 구조를 포함할 수 있다:



[0114]

[0115] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 5개의 완전한 세대의 빌딩 유닛을 갖는다. 2개의 반응성 아민기를 갖는 코어의 경우, 이러한 텐드리머는 62개의 빌딩 유닛 (즉, 코어 유닛 + 2 BU + 4 BU + 8 BU + 16 BU + 32 BU)을 포함할 것이다. 그러나, 텐드리머를 생성하기 위한 합성 공정의 특성으로 인해, 텐드리머를 생성하기 위해 수행된 하나 이상의 반응이 완전히 완료되지 않을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서 텐드리머는 불완전한 세대의 빌딩 유닛을 포함할 수 있다. 예를 들어, 텐드리머의 집단이 얻어질 수 있으며, 여기서 텐드리머는 텐드리머당 빌딩 유닛의 수 분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 텐드리머당 평균 빌딩 유닛 수가 적어도 55개, 또는 적어도 56개, 적어도 57개, 적어도 58개, 적어도 59개, 또는 적어도 60개인 텐드리머 집단이 얻어진다. 일부 실시양태에서, 텐드리머의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%가 55개 이상의 빌딩 유닛을 갖는 텐드리머 집단이 얻어진다. 일부 실시양태에서, 텐드리머의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%가 60개 이상의 빌딩 유닛을 갖는 텐드리머 집단이 얻어진다.

[0116] 코어의 각 반응성 (아미노) 기는 하나 이상의 세대의 빌딩 유닛을 포함하는 텐드론의 접합 부위를 나타낸다. 코어에는 2개의 반응성 (아미노) 기와 2개의 텐드론이 있어 세대의 빌딩 유닛이 부착된다.

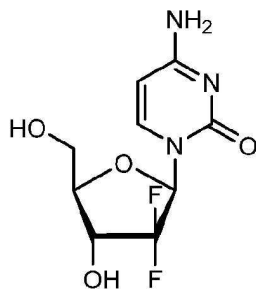
[0117] 일부 실시양태에서, 각 텐드론 (X)에서 빌딩 유닛의 각 세대는 화학식 $[BU]_{2(b-1)}$ 로 표시될 수 있으며, 여기서 b는 세대 번호이다. 5개의 완전한 세대의 빌딩 유닛을 갖는 텐드론 (X)은 $[BU]_1-[BU]_2-[BU]_4-[BU]_8-[BU]_{16}$ 으로 표시된다.

[0118] 뉴클레오사이드 유사체

[0119] 텐드리머는 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 포함한다. 뉴클레오사이드 유사체는 암 치료와 같은 응용 분야에서 사용되는 치료제 그룹이다. 뉴클레오사이드 유사체는 링커를 통해 텐드리머에 대한 뉴클레오사이드 유사체의 연결에 사용될 수 있는 하나 이상의 하이드록실 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 하이드록실기에 추가하여 텐드리머에 연결하기 위해 사용될 수 있는 다른 기를 함유할 수 있다. 유사하게, 뉴클레오사이드 유사체는 링커 (예를 들어, 디아실 링커)에 대한 뉴클레오사이드 유사체의 연결에 사용될 수 있는 하나 이상의 아미노기를 함유할 수 있다.

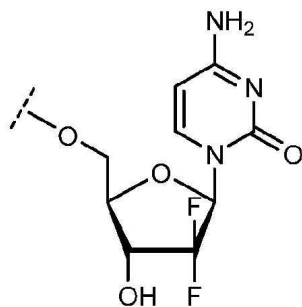
[0120] 뉴클레오사이드 유사체의 예는 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체, 예를 들어, 켄시타빈, 데옥시시티딘, 시타라빈, 5'-아자-시티딘 (아자시티딘이라고도 함), 카페시타빈 및 데시타빈을 포함한다. 추가 예에는 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 독시플루리딘, 포로데신, 벨라라빈 및 펜토스타틴과 같은 퓨린 뉴클레오사이드 유사체가 포함된다. 일부 실시양태에서, 그 뉴클레오사이드 유사체는 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 항암 뉴클레오사이드 유사체이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈, 아자시티딘 또는 시타라빈이다.

[0121] 한 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 켄시타빈이다. 켄시타빈은 다음 구조를 갖는 중양학 제제이다:



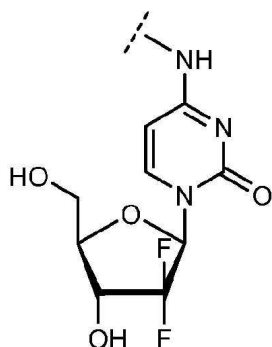
[0122]

[0123] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 뉴클레오사이드 유사체의 3'- 또는 5'-위치를 통해 디아실 링커에 부착된다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 3'-부착 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체의 하위 구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 5'-부착 피리미딘 뉴클레오사이드 유사체의 하위 구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 3'-부착 퓨린 뉴클레오사이드 유사체의 하위 구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 5'-부착 퓨린 뉴클레오사이드 유사체의 하위 구조를 갖는다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 5' 하이드록실 기를 통해 부착된 항암 뉴클레오사이드 유사체이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 5' 하이드록실 기를 통해 부착된 켄시타빈, 아자시티딘 또는 시타라빈이다. 한 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 5' 하이드록실 기를 통해 부착된 켄시타빈이다. 다시 말해서, 그 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 하기에 나타낸 바와 같이 공유적으로 부착된다:



[0124]

[0125] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 아미노 기를 갖고, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 아미노 기를 통해 디아실 링커에 부착된다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 아미노기를 통해 부착된 켄시타빈이다. 다시 말해서, 그 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 하기에 나타낸 바와 같이 공유적으로 부착된다:

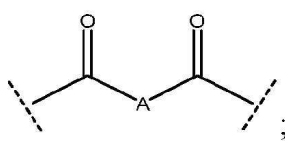


[0126]

[0127] 생체 내 투여 시, 일반적으로 텐드리머는 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)를 방출한다.

[0128] 링커

[0129] 뉴클레오사이드 유사체 활성제의 잔기는 하기 화학식의 디아실 링커기에 공유적으로 부착되고:



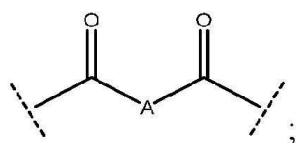
[0130]

[0131] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클이다.

[0132] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자 크기 범위의 직쇄 (즉, 선형) 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다 (즉, C₁₋₁₀ 알킬). 따라서, 알킬 모이어티는 더 작은 기로 명시적으로 제한되지 않는 한, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및/또는 부틸, 펜틸, 헥실 및 고급 이성질체와 같이 약 1 내지 약 6개의 탄소 원자, 또는 그 이상의 크기 범위의 모이어티를 포함한다. 한 예에서, 알킬 모이어티는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C₁₋₁₀ 알킬). 다른 예에서, 알킬 모이어티는 2 내지 4개의 탄소 원자, 바람직하게는 4개의 탄소 원자이다.

[0133] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 10개의 탄소 원자 크기 범위의 직쇄 (즉, 선형) 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다 (즉, C₁₋₁₀ 알킬렌). 따라서, 알킬렌 모이어티는 예를 들어 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- 등을 포함한다.

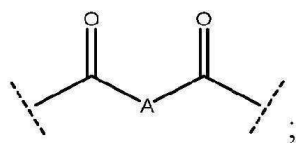
[0134] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 다음과 같고:



[0135]

[0136] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌 기 (예를 들어, 직쇄 또는 분지형)이다.

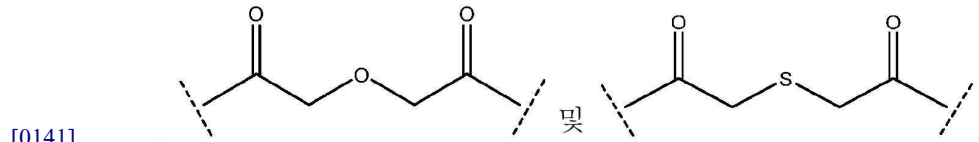
[0137] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 다음과 같고:



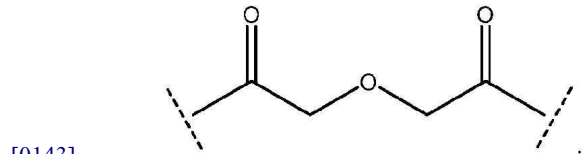
[0138]

[0139] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₆ 알킬렌 기 (예를 들어, 직쇄 또는 분지형)이다.

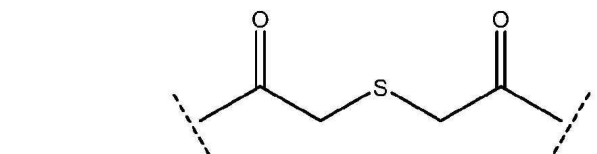
[0140] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0142] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기이다:

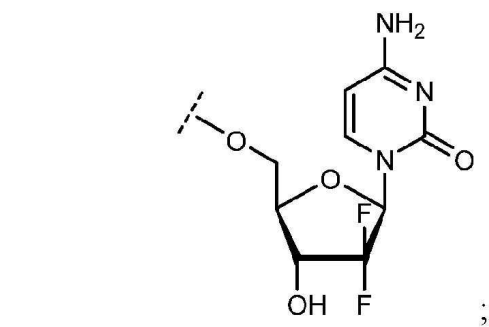


[0144] 일부 실시양태에서, 디아실 링커는 하기이다:

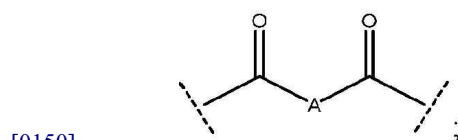


[0146] 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 전형적으로 뉴클레오사이드 유사체 활성화 측쇄의 일부로서 존재하는 산소 원자와 디아실 링커의 일부로서 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 연결을 통해 디아실 링커에 공유적으로 부착된다. 디아실 링커의 다른 아실기는 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 아마이드 연결을 형성한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 젬시타빈이고 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:

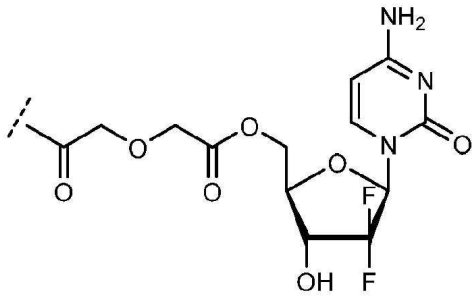


[0149] 여기서 디아실 링커는 다음과 같고:



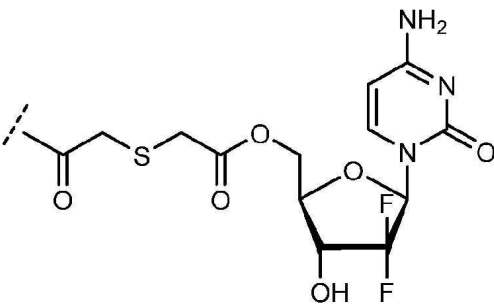
[0151] 여기서 A는 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 제1 말단기는 하기이다:



[0153]

[0154] 일부 실시양태에서, 제1 말단기는 하기이다:



[0155]

[0156] 본 발명자들은 뉴클레오사이드 유사체 구조에 존재하는 특정 하이드록실기와 특정 절단 가능한 링커기의 조합에 의해, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 제어되고 일관된 방출이 달성될 수 있고, 이는 우수한 생물학적 활성 및 우수한 약동학적 특성을 유도함을 발견하였다. 예를 들어, 뉴클레오사이드 유사체의 3' 부위는 일반적으로 5' 부위보다 입체적으로 더 방해된다. 그러나, 링커기는 덴드리머로부터 원하는 속도로 약물을 방출하는 것으로 확인되었으며, 이는 높은 수율로 뉴클레오사이드 유사체 활성화제와 접합될 수 있고, 또한 덴드리머에 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 양호한 로딩 수준을 달성하는 데 사용될 수 있다.

[0157] 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 잔기는 전형적으로 뉴클레오사이드 유사체 활성화제의 일부로서 존재하는 산소 원자 사이에 형성된 연결을 통해 디아실 링커에 공유적으로 부착되지만, 연결은 또한 다른 적합한 원자를 통해 형성될 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오사이드 유사체 활성화제가 아미노기를 함유하는 경우, 연결은 아미노기에 존재하는 질소 원자를 통해 형성될 수 있다.

[0158] 제2 말단기

[0159] 덴드리머는 각각 친수성 중합체 기를 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2)를 포함한다. 제2 말단기 T2는 약동학적 변형제이다. 약동학적 변형제는 덴드리머 또는 덴드리머가 전달하는 제약 활성화제 (즉, 잼시타빈)의 약동학적 프로파일을 변형 또는 조절할 수 있는 약제이다. 약동학적 변형제는 제약 활성화제의 덴드리머의 흡수, 분포, 대사, 배설 및/또는 독성을 조절할 수 있다. 약동학적 변형제 (T2)는 화학적 (예를 들어, 가수분해) 또는 효소적 분해 경로에 의해 덴드리머로부터 활성화제가 방출되는 속도를 늦추거나 증가시켜 제약 활성화제의 방출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 약동학적 변형제 (T2)는 제약상 허용되는 담체에서 덴드리머의 용해도를 증가시키거나 감소시켜 덴드리머의 용해도 프로파일을 변경할 수 있다. 약동학 변형제 (T2)는 덴드리머가 제약 활성화제를 특정 조직 (예를 들어, 종양)에 전달하는 데 도움을 줄 수 있다. 약동학 변형제 (T2)는 덴드리머의 청소율을 감소시킴으로써 제약 활성화제 반감기를 연장할 수 있다.

[0160] 용어 "친수성 중합체 기"는 일반적으로 25°C에서 물에 대한 용해도가 적어도 25 mg/ml, 보다 바람직하게는 적어도 50 mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 적어도 100 mg/ml인 중합체 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 아미노산, 알킬옥시, 또는 알킬(아실)아미노 기의 반복 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 사르코신과 같은 아미노산의 반복 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 알킬옥시 기의 반복 유닛을 포함한다 (예를 들어, 친수성 중합체는 PEG 기임). 일부 실시양태에서 친수성 중합체는 알킬(아실)아미노 기의 반복 유닛을 포함한다 (예를 들어, 친수성 중합체는 PEOX 기임). 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 PEG 기이다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 PEOX 기이다. 일부 실시양태에서

서, 친수성 중합체 기는 폴리스아르코신 기이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 적어도 10개의 단량체 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 최대 100개의 단량체 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 10 내지 100, 또는 10 내지 50개의 단량체 유닛을 포함한다.

[0162] 한 실시양태에서, 제2 말단기는 PEG 기를 포함한다 (즉, 친수성 중합체 기는 PEG 기이다). PEG 기는 폴리에틸렌 글리콜 기, 즉 화학식 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 의 반복 유닛을 포함하는 기이다. 본 개시내용의 덴드리머를 생성하기 위해 사용되는 PEG 물질은 일반적으로 분자량의 약간의 변동 (즉, $\pm 10\%$)을 갖는 PEG의 혼합물을 함유하고, 따라서 명시된 분자량은 일반적으로 PEG 조성물의 평균 분자량의 근사치이다. 예를 들어, "PEG-2100"이라는 용어는 평균 분자량이 약 2100 달톤, 즉 $\pm$ 약 10% (즉, PEG₁₈₉₀ 내지 PEG₂₃₁₀)인 폴리에틸렌 글리콜을 지칭한다. "PEG-2300"이라는 용어는 평균 분자량이 약 2300 달톤, 즉 $\pm$ 약 10% (PEG₂₀₇₀ 내지 PEG₂₅₃₀)인 폴리에틸렌 글리콜을 지칭한다. MW 평균을 계산하는 데 일반적으로 수 평균, 중량 평균 및 z-평균 분자량의 세 가지 방법이 사용된다. 본원에 사용된 "분자량"이라는 문구는 NMR, 질량 분석법, 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화 비행 시간 (MALDI-TOF), 겔 투과 크로마토그래피 또는 기타 액체 크로마토그래피 기술, 광산란 기술, 초원심분리 및 점도계를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 측정할 수 있는 중량 평균 분자량을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 약 200 내지 5000 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 적어도 500 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 적어도 750 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 1900 내지 2300 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 2000 내지 2200 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 약 2100 달톤인 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 약 1900, 약 2000, 약 2100, 약 2200, 약 2300, 약 2400 또는 약 2500 달톤인 PEG 기를 포함한다.

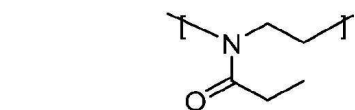
[0165] 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 1000 내지 1200 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 약 1100 달톤인 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 약 1000, 약 1100, 또는 약 1200 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 500 내지 650 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 약 570 달톤인 PEG 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 약 500, 약 530, 약 550, 약 570, 약 590, 약 610, 약 630, 또는 약 650 달톤인 PEG 기를 포함한다.

[0167] 일부 실시양태에서, PEG 기는 약 1.00 내지 약 1.50, 약 1.00 내지 약 1.25, 또는 약 1.00 내지 약 1.10의 다분산 지수 (PDI)를 갖는다. 일부 실시양태에서, PEG 기는 약 1.05의 다분산 지수 (PDI)를 갖는다. "다분산 지수"라는 용어는 주어진 중합체 샘플에서 분자 질량 분포의 척도를 지칭한다. 다분산 지수 (PDI)는 중량 평균 분자량 (M_w)을 수평균 분자량 (M_n)으로 나눈 값과 같으며 한 배치(batch)의 중합체에서 개별 분자량의 분포를 나타낸다. 다분산 지수 (PDI)는 1 이상의 값을 가지지만 중합체가 균일한 사슬 길이와 평균 분자량에 가까워질수록 다분산 지수 (PDI)는 1에 가까워진다.

[0168] 제2 말단기가 PEG 기를 포함하는 경우, PEG 기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 원하는 경우, 말단 캡핑된 PEG 기를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG 기는 메톡시-말단 PEG이다.

[0169] 한 실시양태에서, 제2 말단기는 PEOX 기를 포함한다 (즉, 친수성 중합체 기는 PEOX 기이다). PEOX 기는 폴리에틸옥사졸린 기, 즉 하기 화학식의 반복 유닛을 포함하는 기이다:



[0171] PEOX 기는 에틸옥사졸린의 중합에 의해 생성될 수 있기 때문에 그렇게 명명되었다. 본 발명의 덴드리머를 생성

하는 데 사용되는 PEOX 물질은 일반적으로 분자량에 약간의 변동 (즉, $\pm 10\%$)을 갖는 PEOX의 혼합물을 함유하므로 분자량이 지정되는 경우 일반적으로 PEOX 조성물의 평균 분자량의 근사치이다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 평균 분자량이 적어도 750 달톤, 적어도 1000 달톤, 또는 적어도 1500 달톤인 PEOX 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 750 달톤 내지 2500 달톤, 또는 1000 달톤 내지 2000 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEOX 기를 포함한다. 원하는 경우 말단 캡핑된 PEOX 기를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, PEOX 기는 메톡시-말단 PEOX이다.

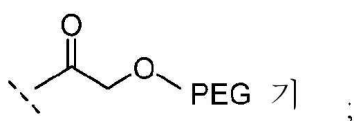
[0172] 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 폴리스아르코신 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리스아르코신 기는 적어도 750 달톤, 적어도 1000 달톤, 또는 적어도 1500 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 750 달톤 내지 2500 달톤, 또는 1000 달톤 내지 2000 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 폴리스아르코신 기를 포함한다.

[0173] 친수성 중합체 기는 임의의 적합한 수단을 통해 외곽 빌딩 유닛에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결기는 친수성 중합체 기를 외곽 빌딩 유닛에 부착하는 데 사용된다.

[0174] 제2 말단기는 임의의 적절한 수단을 통해 외곽 빌딩 유닛에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결기는 친수성 중합체성 기 (예를 들어, PEG 기, PEOX 기, 또는 폴리스아르코신 기)를 외곽 빌딩 유닛에 부착하는 데 사용된다.

[0175] 제2 말단기는 전형적으로 반응성 아실기 (아미드 결합을 형성할 수 있음) 또는 알데하이드 (환원성 아민화 조건 하에 아민기를 형성할 수 있음)와 같은 아민기와 반응성인 반응성기를 함유하는 제2 말단기 전구체의 사용을 통해 부착된다.

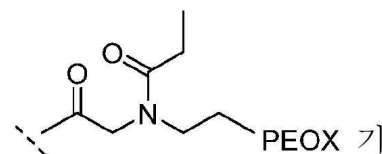
[0176] 일부 실시양태에서, 각각의 제2 말단기는 PEG 기에 존재하는 탄소 원자와 PEG 연결 기에 존재하는 산소 원자 사이에 형성된 에테르 연결을 통해 PEG 연결 기 (L1)에 공유적으로 부착된 PEG 기를 포함하고, 각각의 제2 말단기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아미드 연결을 통해 빌딩 유닛에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 각각 다음과 같고:



[0177]

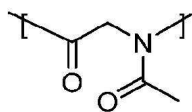
[0178] 여기서 PEG 기는 약 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 각각의 제2 말단기는 PEOX 기에 존재하는 질소 원자와 PEOX 연결기에 존재하는 탄소 원자 사이에 형성된 연결을 통해 PEOX 연결 기 (L1')에 공유적으로 부착된 PEOX 기를 포함하고, 각각의 제2 말단기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 PEOX 연결기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아미드 연결을 통해 빌딩 유닛에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 각각 하기와 같다:



[0180]

[0181] 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 각각 폴리스아르코신 기, 즉 하기 화학식의 반복 유닛을 포함하는 기를 포함한다:



[0182]

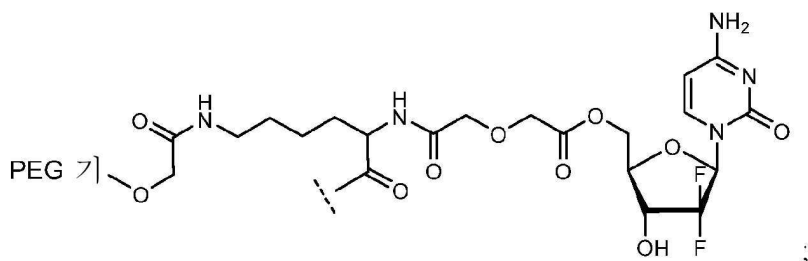
[0183] 일부 실시양태에서, 폴리스아르코신 기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 폴리스아르코신 기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아미드 연결을 통해 빌딩 유닛에 부착된다. 일부 실시양태에서, 친수성 중합체 기는 적어도 750 달톤, 적어도 1000 달톤, 또는 적어도 1500 달톤의 평균 분자량을 갖는 폴리스아르코신 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 말단기는 750 달톤 내지 2500 달톤, 또는 1000 달톤 내지 2000 달톤 범위의 평

균 분자량을 갖는 폴리사르코신 기를 포함한다.

[0184] 본 개시내용의 덴드리머에서, 전형적으로 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 1/3은 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 1/3은 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 제어된 화학량론 및/또는 토폴로지를 갖는다. 예를 들어, 덴드리머는 일반적으로 덴드리머 상에 존재하는 제1 및 제2 말단기의 수 및 배열에 대한 고도의 제어를 허용하는 합성 공정을 사용하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 관능화된 각각의 외곽 빌딩 유닛은 하나의 제1 말단기와 하나의 제2 말단기를 함유한다.

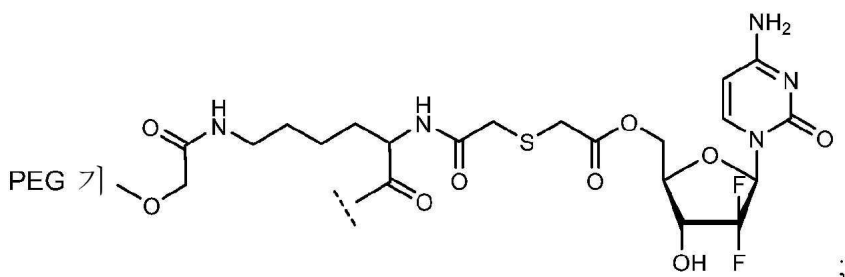
[0186] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 제1 말단기 및 제2 말단기에 부착된 외곽 빌딩 유닛을 포함하는 표면 유닛을 포함하고, 표면 유닛은 다음 구조를 갖고:



[0187]

[0188] 여기서 PEG 기는 약 500 내지 2500 달톤 (예를 들어, 약 2000 내지 2400 달톤) 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 제1 말단기 및 제2 말단기에 부착된 외곽 빌딩 유닛을 포함하는 표면 유닛을 포함하고, 표면 유닛은 다음 구조를 갖고:



[0190]

[0191] 여기서 PEG 기는 약 500 내지 2500 달톤 (예를 들어, 약 2000 내지 2400 달톤) 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이다.

[0192] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 28 내지 32개의 표면 유닛을 갖는다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 30 내지 32개의 표면 유닛을 갖는다.

[0193] 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 45%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 약 50%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착된다.

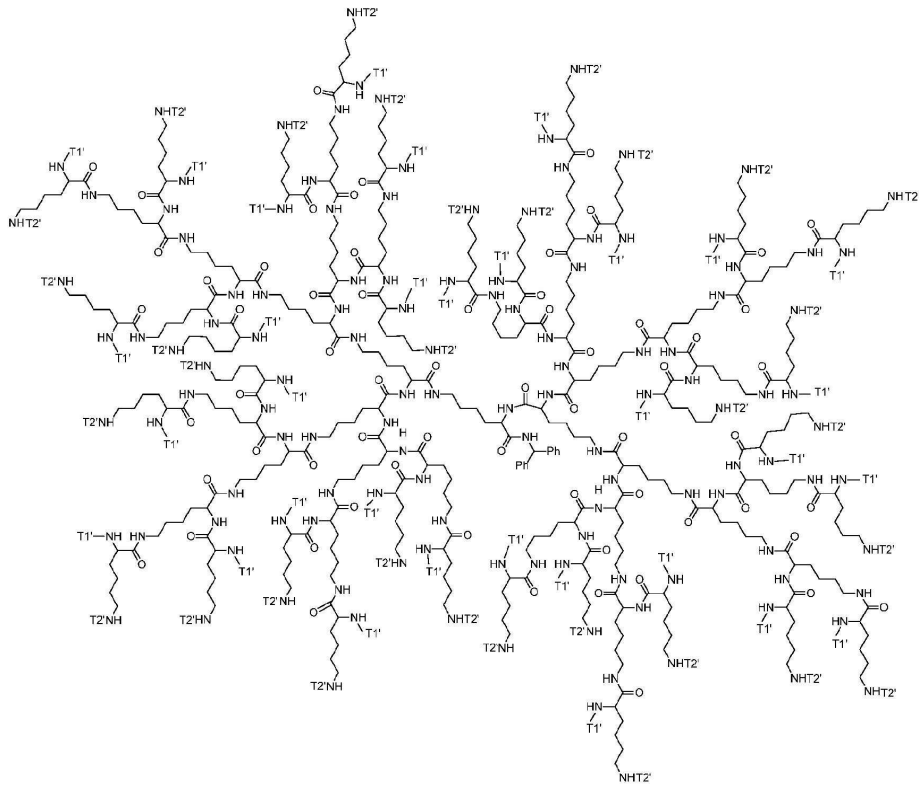
[0194] 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 45%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 약 50%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 45%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 45%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에

서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 약 50%는 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 약 50%는 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착된다.

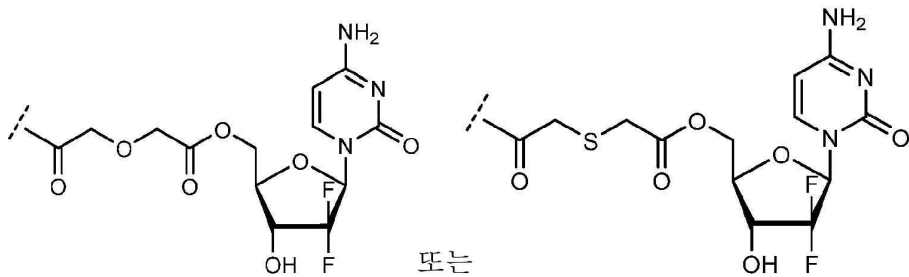
- [0196] 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 5개의 세대는 완전한 세대이고, 여기서 빌딩 유닛의 외곽 세대는 제1 말단기 또는 제2 말단에 공유적으로 부착을 위한 64개의 질소 원자를 제공하고, 여기서 24 내지 32개의 제1 말단기는 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되고, 24 내지 32개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 26 내지 32개, 또는 28 내지 32개의 제1 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 29 내지 31개의 제1 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 26 내지 32개, 또는 28 내지 32개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 29 내지 31개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착된다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 제1 말단기는 예를 들어 ^1H NMR로 측정하여 20% w/w 미만의 텐드리머, 또는 15% w/w 미만의 텐드리머, 또는 10% w/w 미만의 텐드리머, 또는 5 내지 30% w/w의 텐드리머, 또는 8 내지 15% w/w의 텐드리머를 포함한다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/4 이하가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 상기 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/5 이하가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/6 이하가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/8 이하가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/10 이하가 비치환된다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 20개 이하의 질소 원자가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 10개 이하의 질소 원자가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 5개 이하의 질소 원자가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 3개 이하의 질소 원자가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 2개 이하의 질소 원자가 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 1개의 질소 원자만 비치환된다. 일부 실시양태에서, 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 실질적으로 모든 질소 원자가 치환된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 다음과 같고:



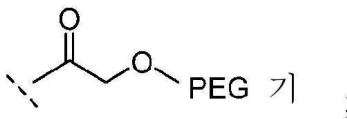
[0202] ;

[0203] 여기서 T1'은 하기의 제1 말단기를 나타내고:



[0204] 또는 ;

[0205] T2'는 하기의 제2말단기를 나타내고:



[0206] ;

[0207] 여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이거나, T2'는 H를 나타내고, 여기서 T2' 중 5개 미만이 H이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 25 내지 300 kDa, 또는 40 내지 300 kDa, 또는 75 내지 200 kDa, 또는 90 내지 150 kDa 범위의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 텐드리머는 35 내지 100 kDa 범위의 분자량을 갖는다. 한 예에서, 텐드리머는 35 내지 45 kDa 범위, 또는 50 내지 60 kDa 범위, 또는 85 내지 95 kDa 범위의 분자량을 갖는다.

[0209] 일부 실시양태에서, 시험관내 반감기는 약물의 50%가 텐드리머로부터 방출되는 지점이다. 일부 실시양태에서, 시험관내 반감기는 1차 방출 모델에 맞는 최소 제곱을 사용하여 결정될 수 있다.

[0210] 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37°C에서 PBS (포스페이트-완충 식염수) 중에서 텐드리머로부터의 뉴클레오사이드

드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 2 내지 50시간의 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 5 내지 50시간, 또는 10 내지 50시간, 또는 5 내지 40시간, 또는 5 내지 30시간, 또는 10 내지 30시간의 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 2 내지 10시간의 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 20 내지 40시간 범위이다.

[0211] 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS (인산염-완충 식염수) 중에서 24시간 후 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 총 켈시타빈의 20 내지 100% 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 40 내지 80% 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 40 내지 60% 범위이다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 70 내지 90% 범위이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 1 내지 20일 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 5 내지 10일 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 8 내지 15일 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈) 방출에 대한 시험관내 반감기는 10 내지 20일 범위이다.

[0213] 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 24시간 후 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 총 켈시타빈의 1 내지 30% 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 1 내지 20% 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 10 내지 20% 범위이다. 일부 실시양태에서, 37℃에서 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 4.5) 중에서 덴드리머로부터 방출된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켈시타빈)의 백분율은 1 내지 5% 범위이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 하기 실시예에 기재된 덴드리머 중 임의의 하나이다 (임의의 비교예 제외).

[0215] 조성물

[0216] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 조성물, 바람직하게는 제약 조성물로서 제공된다.

[0217] 덴드리머를 생성하기 위한 합성 공정의 특성의 결과로 주어진 조성물에 존재하는 덴드리머들 사이의 분자 조성에 약간의 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 위에서 논의된 바와 같이 덴드리머를 생성하는데 사용되는 하나 이상의 합성 단계가 완전히 완료되지 않을 수 있으며, 이는 모두 동일한 수의 제1 말단기 또는 제2 말단기를 포함하지는 않거나, 빌딩 유닛의 불완전한 세대를 포함하는 덴드리머의 존재를 초래할 수 있다.

[0218] 따라서, 복수의 덴드리머 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물이 제공되며,

[0219] 여기서 덴드리머는 본원에 정의된 바와 같고,

[0220] 조성물에서 덴드리머당 제1 말단기의 평균 수는 24 내지 32의 범위이고,

[0221] 조성물에서 덴드리머당 제2 말단기의 평균 수는 24 내지 32의 범위이다.

[0222] 일부 실시양태에서, 덴드리머당 제1 말단기의 평균 수는 28 내지 32의 범위이고, 여기서 덴드리머당 제2 말단기의 평균 수는 28 내지 32의 범위이다. 일부 실시양태에서, 평균 덴드리머당 제1 말단기의 평균 수는 29 내지 32의 범위이고, 여기서 덴드리머당 제2 말단기의 평균 수는 29 내지 32의 범위이다. 일부 실시양태에서, 덴드리머당 제1 말단기의 평균 수는 30 내지 32의 범위이고, 여기서 덴드리머당 제2 말단기의 평균 수는 30 내지 32의 범위이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이고, 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

- [0223] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 24개의 제1 말단기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 26개의 제1 말단기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 28개의 제1 말단기를 함유한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 28개의 제2 말단기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 29개의 제2 말단기를 함유한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 24개의 제1 말단기 및 적어도 28개의 제2 말단기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 적어도 26개의 제1 말단기 및 적어도 29개의 제2 말단기를 함유한다.
- [0226] 본 개시내용은 또한 수의학 및 인간 의학적 용도 모두를 위한, 본 개시내용의 덴드리머 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 임의로 임의의 다른 치료 성분, 안정화제 등과 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 과도하게 해롭지 않다는 의미에서 제약상 허용가능해야 한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이고, 여기서 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0227] 조성물은 예를 들어 물 (예를 들어, 주사용수) 또는 제약상 허용되는 유기 용매와 같은 용매를 함유할 수 있다.
- [0228] 조성물은 희석제, 완충제, 시트레이트, 트레할로스, 결합제, 붕해제, 증점제, 윤활제, 보존제 (산화방지제 포함), 무기염 (예를 들어, 염화나트륨), 항균제 (예를 들어, 염화벤잘코늄), 감미제, 대전방지제, 소르비탄 에스테르, 지질 (예를 들어, 레시틴 및 기타 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민과 같은 인지질, 지방산 및 지방 에스테르, 스테로이드 (예를 들어, 콜레스테롤)), 및 킬레이트제 (예를 들어, EDTA, 아연 및 기타 적절한 양이온)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0229] 본 개시내용의 조성물은 또한 중합성 부형제/첨가제 또는 담체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 피콜 (중합성 당), 하이드록시에틸 전분 (HES), 텍스트레이트 (예를 들어, 사이클로텍스트린, 예컨대 2-하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린 및 설포부틸에테르-β-사이클로텍스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 및 펙틴을 포함할 수 있다.
- [0230] 본 개시내용에 따른 조성물에 사용하기에 적합한 다른 제약 부형제 및/또는 첨가제는 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19.sup.th ed., Williams & Williams, (1995), 및 "Physician's Desk Reference", 52.sup.nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998), 및 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Third Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000에 나열되어 있다.
- [0231] 본 개시내용의 덴드리머는 에어로졸, 또는 비경구 (복강내, 정맥내, 피하 또는 근육내 주사 포함) 투여에 의해 폐로의 흡입에 적합한 것을 포함하는 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0232] 조성물은 유닛 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법에는 덴드리머를 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계가 포함된다.
- [0233] 일반적으로, 조성물은 덴드리머를 액체 담체와 회합시켜 용액 또는 현탁액을 형성하거나 대안적으로 덴드리머를 고체, 임의로 미립자 생성물을 형성하기에 적합한 제형 성분과 회합시킨 다음, 보증되는 경우 원하는 전달 형태로 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0234] 본 개시내용의 고체 제형은 미립자인 경우, 전형적으로 약 1 나노미터 내지 약 500 마이크로미터 범위의 크기를 갖는 입자를 포함할 것이다. 일반적으로, 정맥내 투여용으로 의도된 고체 제형의 경우, 입자는 일반적으로 직경이 약 1 nm 내지 약 10 마이크로미터 범위일 것이다. 조성물은 1000 nm 미만, 예를 들어 5 내지 1000 nm, 특히 5 내지 500 nm, 더욱 특히 5 내지 400 nm, 예컨대 5 내지 50 nm, 및 특히 5 내지 20 nm의 입자 직경을 갖는 나노미립자형인 본 개시내용의 덴드리머를 함유할 수 있다. 한 예에서, 조성물은 5 내지 20nm의 평균 크기를 갖는 덴드리머를 함유한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 1.01 내지 1.8, 특히 1.01 내지 1.5, 더욱 특히 1.01 내지 1.2의 PDI로 조성물에 다분산된다. 한 예에서, 덴드리머는 조성물에 단분산된다.
- [0235] 일부 바람직한 실시양태에서, 조성물은 비경구 전달용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내

전달용으로 제형화된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제형은 주사 전에 수성 비히클에서 재구성하기에 적합한 멸균 동결건조 조성물일 수 있다.

[0236] 한 실시양태에서, 비경구 투여에 적합한 조성물은 예를 들어 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 제형화될 수 있는 덴드리머의 멸균 수성 제제를 편리하게 포함한다.

[0237] 흡입에 의한 에어로졸 투여에 적합한 제약 조성물이 또한 제공된다. 이들 제형은 원하는 덴드리머 또는 이의 염의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 원하는 제형을 작은 챔버에 넣고 분무할 수 있다. 분무는 압축 공기 또는 초음파 에너지에 의해 수행되어 덴드리머 또는 이의 염을 포함하는 다수의 액적 또는 고체 입자를 형성할 수 있다.

[0238] 하기에 논의되는 바와 같이, 본 개시내용의 덴드리머는 예를 들어 하나 이상의 추가의 제약 활성제와 조합하여 투여될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 정의된 바와 같은 덴드리머 또는 그의 제약상 허용되는 염, 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 하나 이상의 추가의 제약상 활성제, 예를 들어 추가 종양학 제제 또는 종양학 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 활성 성분은 전립선암 또는 유방암의 치료를 위한 항암제이다.

[0239] 일부 실시양태에서, 추가의 제약 활성제는 화학요법제, 세포독성제, 또는 항체 요법제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 제약 활성제는 MAPK/ERK 신호전달 경로 억제제이다.

[0240] 일부 실시양태에서, 추가 제약 활성제는 추가 항암제이다. 추가 항암제의 예에는 백금-함유 제약 제제, 탄산, 면역종양학 제제, PARP 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 항체, 항염산제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 및 빈카 알칼로이드가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0241] 일부 실시양태에서, 항암제는 카페시타빈, Nab-파클리탁셀 (예를 들어, Abraxane[®]), 도세탁셀, 카바지탁셀, 독소루비신, 빈테신, 이리노테칸, 폴린산, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 라파티닙, 닌테다닙, 수니티닙, 올라파립, 니라파립, 카르보플라틴, 파클리탁셀, SN38, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에를로티닙, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0242] 추가 제약 활성제의 추가 예에는 항-CD20 제제, 예를 들어 리툭시맙 (Rituxan[®])과 같은 항체가 포함된다.

[0243] 추가 제약 활성제의 추가 예에는 면역종양학 제제, 예를 들어 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는 CTLA4 억제제, 예컨대 켄트루아 (Keytruda[®]), 니볼루맙 (Opdivo[®]), 더발루맙 (Imfinzi[®]), 아테졸리주맙 (Tecentriq[®]), 아벨루맙 (Bavencio[®]) 및 이필리무맙 (Yervoy[®])가 포함된다.

[0244] 일부 실시양태에서, 조성물은 화학치료요법의 일부로서 비경구 주입을 위해 제형화된다.

[0245] 사용 방법

[0246] 본 개시내용의 덴드리머는 변형되지 않은 제약 활성제가 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 증상을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 따라서, 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 덴드리머 또는 제약 조성물이 또한 제공된다.

[0247] 일부 실시양태에서, 덴드리머, 또는 덴드리머를 포함하는 제약 조성물은 암의 치료 또는 예방 방법, 예를 들어 종양의 성장을 억제하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서 덴드리머는 암 치료에 사용하기 위한 것이다. 치료적 유효량의 덴드리머, 또는 덴드리머를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 또한, 본원에 정의된 덴드리머 또는 본원에 정의된 조성물의 암 치료용 약제의 제조에서의 용도가 제공된다.

[0248] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 암은 원발성 또는 전이성 종양일 수 있다. 일부 실시양태에서 암은 원발성 종양이다. 일부 실시양태에서 암은 전이성 종양이다.

[0249] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 방광암, 상부 위장관암, 식도암, 위암, 소장암, 간암, 담도계 암, 육종, 난소암, 담낭암, 담도암, 전립선암 및 비인두암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 방광암이다. 일부 실시양태에서, 암은 상부 위장관암이다. 일부 실시양태에서, 암은 식도암이다. 일부 실시양태에서, 암은

위암이다. 일부 실시양태에서, 암은 소장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시양태에서, 암은 담도계 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 담낭암이다. 일부 실시양태에서, 암은 담도암이다. 일부 실시양태에서, 암은 비인두암이다.

[0250] 조합

[0251] 약물은 종종 병용 요법으로, 특히 화학 요법 중에 다른 약물과 함께 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서 덴드리머는 하나 이상의 추가의 제약 활성제, 예를 들어 하나 이상의 추가 항암제/종양학 제제와 조합하여 투여된다. 덴드리머 및 하나 이상의 추가의 제약 활성제는 동시에, 후속적으로 또는 별도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 동일한 조성물의 일부로서 또는 별도의 조성물의 투여에 의해 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 제약 활성제는 예를 들어 전립선암 또는 유방암의 치료를 위한 항암제일 수 있다. 추가 제약 활성제의 예는 화학요법제 및 세포독성제, 항체 요법, 및 MAPK/ERK 신호전달 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0252] 추가 제약 활성제의 예는 백금-함유 제약 제제, 타산, 면역종양학 제제, PARP 억제제, 토포이소머라제 I 억제제, 항체, 항염산제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 빈카 알칼로이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0253] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 카페시타빈, Nab-파클리탁셀 (예를 들어, Abraxane[®]), 도세탁셀, 카바지탁셀, 독소루비신, 빈테신, 이리노테칸, 폴린산, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 라파티닙, 닌테다닙, 수니티닙, 올라파립, 니라파립, 카르보플라틴, 파클리탁셀, SN38, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 에블로티닙, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가 항암제와 조합하여 투여된다.

[0254] 일부 실시양태에서, 추가 제약 활성제는 항-CD20 제제, 예를 들어 항체, 예컨대 리툭시맙 (Rituxan[®])이다.

[0255] 일부 실시양태에서, 추가 제약 활성제는 면역종양학 제제, 예를 들어 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는 CTLA4 억제제, 예컨대 켄트루아주맙 (Keytruda[®]), 니볼루맙 (Opdivo[®]), 더발루맙 (Imfinzi[®]), 아테졸리주맙 (Tecentriq[®]), 아벨루맙 (Bavencio[®]) 및 이필리무맙 (Yervoy[®])이다.

[0256] 덴드리머 조합

[0257] 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 본 개시내용의 덴드리머는 종양학 약물-함유 덴드리머 (예를 들어, 타산-함유 덴드리머)와 조합하여 투여될 때 효과적이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 덴드리머는 제2 덴드리머와 조합하여 투여되고, 이 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

[0258] i) 코어 유닛 (C); 및

[0259] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

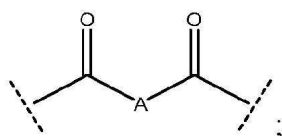
[0260] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0261] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0262] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0263] 이 상기 덴드리머는:

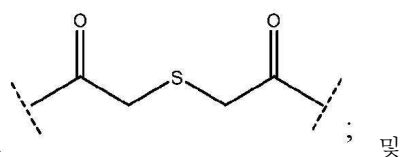
[0264] iii) 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유 결합된, 하이드록실 기를 갖는 종양학 제제의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1):



[0265]

[0266] 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘, 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및

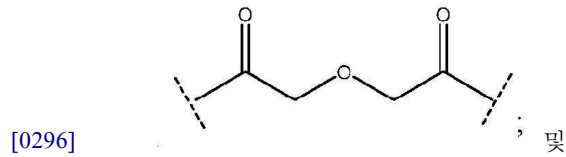
- [0267] iv) 친수성 중합체 기를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);
- [0268] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.
- [0269] 제2 덴드리머의 코어 유닛 (C)은 제1 덴드리머에 대해 전술한 바와 같다.
- [0270] 제2 덴드리머의 빌딩 유닛 (BU)는 제1 덴드리머에 대해 전술한 바와 같다.
- [0271] 제2 덴드리머의 디아실 링커는 제1 덴드리머에 대해 전술한 바와 같다.
- [0272] 제2 덴드리머의 제2 말단기는 제1 덴드리머에 대해 전술한 바와 같다.
- [0273] 일부 실시양태에서, 종양학 제제는 탁산이다.
- [0274] 탁산-함유 덴드리머는 예를 들어 W02012/167309, US2018/0326081 및 W02020/014750A1에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0275] 제2 덴드리머의 탁산은 화학요법 활성을 나타내는 임의의 탁산으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀, 파클리탁셀, 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 카바지탁셀이다.
- [0276] 탁산은 탁산의 일부로 존재하는 산소 원자와 링커의 일부로 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 에스테르 연결을 통해 디글리콜릴 또는 티오디글리콜릴 링커에 공유적으로 부착될 수 있다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:
- [0278] i) 코어 유닛 (C); 및
- [0279] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;
- [0280] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;
- [0281] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;
- [0282] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;
- [0283] 상기 덴드리머는:
- [0284] iii) 도세탁셀의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 도세탁셀은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



- [0285]
- [0286] iv) PEG를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);
- [0287] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:
- [0289] i) 코어 유닛 (C); 및
- [0290] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;
- [0291] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;
- [0292] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;
- [0293] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0294] 상기 덴드리머는:

[0295] iii) 도세탁셀의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 도세탁셀은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



[0297] iv) PEG를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0298] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0299] 일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

[0300] i) 코어 유닛 (C); 및

[0301] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;

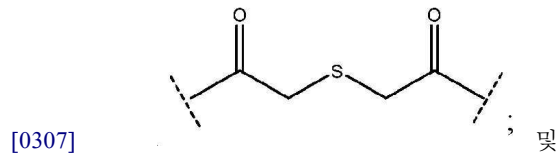
[0302] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0303] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0304] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0305] 상기 덴드리머는:

[0306] iii) 카바지탁셀의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 카바지탁셀은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



[0308] iv) PEG를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0309] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0310] 일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

[0311] i) 코어 유닛 (C); 및

[0312] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;

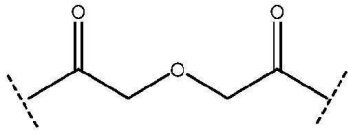
[0313] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0314] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0315] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0316] 상기 덴드리머는:

[0317] iii) 카바지탁셀의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 카바지탁셀은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



[0318]

[0319]

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

[0327]

[0328]

[0329]

[0330]

[0331]

[0332]

iv) 각각 PEG를 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

일부 실시양태에서, 종양학 제제는 토포이소머라제 I 억제제, 예를 들어 캄프토테신 활성제이다.

캄프토테신 활성제-함유 덴드리머는 예를 들어 W02020/102852A1에 기재되어 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다.

일부 실시양태에서, 토포이소머라제 I 억제제는 캄프토테신 활성제, 예를 들어 SN38이다.

캄프토테신 활성제 (예를 들어, SN38)는 예를 들어 캄프토테신 활성제의 일부로 존재하는 산소 원자와 링커의 일부로 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 에스테르 연결을 통해 디글리콜릴 또는 티오디글리콜릴 링커에 공유적으로 부착될 수 있다.

일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

i) 코어 유닛 (C); 및

ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;

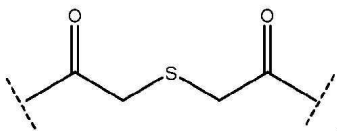
여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

상기 덴드리머는:

iii) SN38의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 SN38은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



[0333]

[0334]

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

[0342]

iv) PEG를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

일부 실시양태에서, 제2 덴드리머는 다음을 포함하고:

i) 코어 유닛 (C); 및

ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기임;

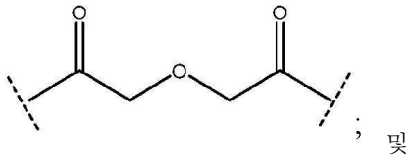
여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

상기 덴드리머는:

[0343] iii) 캄프토테신 활성제 (예를 들어, SN38)의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 캄프토테신 활성제는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착됨:



[0345] iv) PEG를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0346] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0347] 따라서, 일부 실시양태에서, 덴드리머가 상기 기재된 바와 같은 제2 덴드리머와 조합하여 투여되는, 본원에 기재된 바와 같은 사용을 위한 방법, 용도 또는 조성물이 제공된다.

[0348] 용량

[0349] 치료적 유효량은 치료되는 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키거나 예방하기에 충분한 양으로 투여되는 테드리머를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 테드리머의 치료적 유효량은 예를 들어, 투여된 테드리머의 양을 기준으로 언급될 수 있다. 대안적으로, 이는 테드리머가 이론적으로 전달할 수 있는 뉴클레오사이드 유사체 활성체 (예를 들어, 켄시타빈)의 양을 기준으로, 예를 들어, 테드리머 상의 뉴클레오사이드 유사체 활성체의 로딩을 기준으로 결정될 수 있다.

[0350] 즉, 텐드리머-약물 접합체의 치료적 유효량은, 예를 들어, 투여된 텐드리머-약물 접합체의 양을 기준으로 지칭될 수 있다. 대안적으로, 텐드리머-약물 접합체가 이론적으로 전달할 수 있는 활성제 (췌스타빈 뉴클레오사이드를 포함하는 약물 모이어티)의 양을 기준으로, 예를 들어, 텐드리머 상의 약물 모이어티의 로딩을 기준으로 결정할 수 있다.

[0351] 본원에 사용된 용어 "접합되지 않은" 및 "방출된"은 텐드리머로부터 해리되거나 절단된 약물 모이어티를 지칭한다. 이러한 해리 또는 절단은 약물-텐드리머 접합체의 투여 후 생체내에서 발생할 수 있다.

[0352] 텐드리머는 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다. 투여 경로는 예를 들어 대상체가 가지고 있는 질환 또는 장애를 표적으로 할 수 있다. 대상체는 전형적으로 인간이지만, 텐드리머는 인간이 아닌 동물의 병태를 치료하는 데에도 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0353] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 정맥내 투여된다. 젤시타빈 자체는 일반적으로 30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 텐드리머는 IV 볼루스로 전달된다. 일부 실시양태에서, 텐드리머는 0.5 내지 15분 범위, 또는 0.5 내지 5분 범위의 기간에 걸쳐 IV 투여된다.

[0354] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 복강내 투여될 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 장애는 부인과 또는 위장관암과 같은 복강내 악성종양일 수 있고, 텐드리머는 복강내 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서 텐드리머는 복막강, 예컨대 악성 상피 종양 (예를 들어, 난소암) 또는 복막 암종증 (예를 들어, 위장, 특히 결장직장암, 위암, 부인과암 및 원발성 복막 신생물)의 치료를 위한 것일 수 있으며, 텐드리머는 복강 내 투여된다.

[0355] 젭시타빈 자체는 일반적으로 7일 간격으로, 예를 들어 투여 주기의 1일 및 8일, 또는 1일, 8일 및 15일에, 또는 주 1회 투여된다.

[0356] 일부 실시양태에서, 렌드리머는 적어도 10일의 투여 간격, 적어도 14일의 투여 간격, 적어도 21일의 투여 간격, 또는 적어도 28일의 투여 간격으로 투여된다.

[0357] 젠시타빈의 용량이 환자에게 투여될 때 일반적인 용량은 1000 mg/m^2 또는 1250 mg/m^2 이다.

[0358] 일부 실시양태에서, 투여되는 텐드리머의 양은 1 내지 1500 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)/m² 범위, 1 내지 1250 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)/m² 범위, 1 내지 500 mg 범위, 1 내지 400 mg 범위, 1 내지 300 mg 범위, 5 내지 200 mg 범위, 500 내지 1250 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)/m² 범위, 2 내지 1000 mg 의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)/m² 범위, 5 내지 500 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)/m² 범위, 5 내지 100 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를

들어, 켄시타빈)/m² 범위, 20 내지 500 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위, 20 내지 200 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위, 50 내지 200 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위, 50 내지 100 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위, 75 내지 125 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위, 또는 50 내지 75 mg의 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 켄시타빈)/m² 범위로 방출된 활성체의 양을 전달하기에 충분하다.

- [0359] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 텐드리머는 이를 필요로 하는 대상체에게 미리 결정된 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 텐드리머는 텐드리머가 1 내지 4주에 1회 투여되는 투여 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 텐드리머는 텐드리머가 3 내지 4주에 1회 투여되는 투여 요법에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0360] 일부 실시양태에서, 텐드리머 또는 제약 조성물은 급속 주입 또는 볼루스로 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입 시간은 1시간 미만, 30분 미만 또는 20분 미만이거나, 주입 시간은 20분, 15분 또는 10분이다. 일부 실시양태에서, 투여는 볼루스로서, 예를 들어 5초 내지 5분 내에 이루어질 수 있다.
- [0361] 본 개시내용의 텐드리머의 사용은 생체내에서 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 포함하는 약물 모이어티의 제어 방출을 제공할 수 있고, 단일 투여량으로 많은 양의 접합된 약물 모이어티를 투여한 후 시간이 지남에 따라 점진적으로 방출되도록 할 수 있다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 텐드리머는 장기간 동안 치료 수준의 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 제공할 것이고, 따라서 유리 뉴클레오사이드 유사체보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 텐드리머는 2일에 1회, 또는 3일에 1회, 또는 7일에 1회, 또는 10일에 1회, 또는 2주에 1회, 또는 3주에 1회, 또는 4주에 1회, 또는 한 달에 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 텐드리머의 단일 투여량은 적어도 6시간, 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일의 기간에 걸쳐 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 포함하는 약물 모이어티의 치료적 유효량을 제공한다. 일부 실시양태에서, 텐드리머의 단일 투여량은 약 하루, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 또는 약 14일의 기간에 걸쳐 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 치료적 유효량을 제공한다.
- [0363] 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS에 노출될 때, 텐드리머는 24시간 후 뉴클레오사이드 유사체 잔기의 약 5% 내지 90%, 약 10% 내지 약 90%, 약 5% 내지 80%, 약 10% 내지 80%, 약 20% 내지 80%, 약 20% 내지 70%, 또는 약 30 내지 60%를 방출한다. 일부 실시양태에서, pH 7.4 및 37℃에서 PBS에 노출될 때, 텐드리머는 24시간 후 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%를 방출한다.
- [0364] 일부 실시양태에서, pH 4.5 및 37℃에서 1% 시트레이트 완충제에 노출될 때, 텐드리머는 24시간 후 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 약 5% 내지 30%, 약 5% 내지 25%, 약 5% 내지 20%, 약 5% 내지 10%를 방출한다. 일부 실시양태에서, pH 4.5 및 37℃에서 1% 시트레이트 완충액에 노출될 때, 텐드리머는 24시간 후 뉴클레오사이드 유사체의 잔기의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만을 방출한다.
- [0365] *약동학, 효능 및 부작용*
- [0366] 놀랍게도 본 개시내용의 텐드리머가 생체내에서 우수한 치료학적 및 약동학적 특성을 제공한다는 것이 발견되었다.
- [0367] 본원에 사용된 용어 "유리"는 텐드리머에 이전에 접합된 적이 없는 약물, 예를 들어 켄시타빈을 지칭한다. 예를 들어, 유리 켄시타빈의 직접 투여는 텐드리머에 접합된 것으로 투여되지 않은 켄시타빈 분자의 직접 투여를 지칭한다. 그러한 치료법의 예는 Gemzar[®]이다.
- [0368] 본원에 사용된 용어 "접합되지 않은" 및 "방출된"은 텐드리머로부터 해리되거나 절단된 약물, 예를 들어, 켄시타빈을 지칭한다. 이러한 해리 또는 절단은 약물-텐드리머 접합체의 투여 후 생체내에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오사이드 유사체로서 켄시타빈을 포함하는 텐드리머의 투여 후, 및 등가량의 접합되지 않은 약물 (예를 들어, Gemzar[®])의 투여 후 비교가 이루어질 수 있다.
- [0369] 이 문맥에서 용어 "등가량" 또는 "등가 투여량"은 텐드리머의 일부로 존재하는 모든 뉴클레오사이드 유사체가 방출되는 경우, 투여되는 접합되지 않은 약물의 용량에서와 같은 뉴클레오사이드 유사체 활성체의 몰수를 제공

하는 덴드리머의 투여량을 지칭한다.

[0370] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 투여와 비교하여 향상된 임상 효능을 제공한다. 향상된 임상 효능은 다음 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다: 개선된 생존율, 감소된 사망률, 기대 수명 개선 및 암의 느린 진행 속도.

[0371] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 덴드리머는 증가량의 접합되지 않은 약물의 투여와 비교하여, 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 더 낮은 최대 농도 (C_{max}), 치료적 유효 혈장 농도의 지속기간 증가, 및/또는 독성의 감소를 제공한다.

[0372] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 증가량의 접합되지 않은 약물의 투여와 비교하여 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 더 낮은 최대 농도 (C_{max})를 제공한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여 후에 달성된 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 C_{max}는 증가량의 접합되지 않은 약물 투여 후 달성된 C_{max}의 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 또는 2% 미만이다.

[0373] 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 증가 투여량의 유리 젬시타빈의 투여와 비교하여 투여 후 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 치료적 유효 혈장 농도 수준을 연장된 기간 동안 제공한다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체를 투여한 후 뉴클레오사이드 유사체의 치료적 유효 혈장 농도가 달성되는 기간의 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 긴 기간에 걸쳐 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 치료적 유효 혈장 농도 수준을 제공한다.

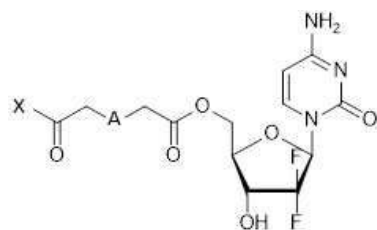
[0374] 종양학 약물은 종종 표적 외 독성으로 인한 심각한 부작용이 있다. 젬시타빈과 같은 뉴클레오사이드 유사체의 경우 알려진 부작용으로는 폐독성 및 호흡부전, 용혈성 요독 증후군, 신장 손상, 중증 간독성, 모세혈관 누출 증후군, 및 후부 가역성 뇌병증 증후군을 포함한다.

[0375] 약물의 독성은 유기체에 손상을 입히는 정도를 말하며 표적을 벗어난 효과로 측정된다. 종양학에서 동물 모델의 독성 척도 중 하나는 체중 감소이며, 이는 최대 허용 용량 (MTD)을 결정한다. 인간에서 독성은 일반적으로 용량 제한 독성을 식별하는 특정 유해 사례 (AE)에 의해 결정된다. 일반적으로 종양학에서는 치료 범위가 좁고 표적 외 독성이 종양 세포를 죽이는 정상적인 부작용으로 간주된다는 것이 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, 덴드리머의 투여는 증가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 젬시타빈)의 투여와 비교하여 감소된 독성 및/또는 부작용을 제공한다.

[0376] 덴드리머 합성

[0377] 본 개시내용의 덴드리머는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 뉴클레오사이드 유사체-함유 전구체를 PEG 기를 이미 함유하는 덴드리머 중간체와 반응시켜 제약 활성제를 도입함으로써; PEG-함유 전구체를 이미 뉴클레오사이드 유사체 잔기를 함유하는 덴드리머 중간체와 반응시킴으로써; 또는 라이신 기의 잔기, 뉴클레오사이드 유사체 잔기, 및 PEG 기를 포함하는 중간체를 덴드리머 중간체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 따라서, 본원에 정의된 덴드리머를 생성하는 공정이 제공되며, 이는

[0378] a) 아마이드 커플링 조건에서, 하기의 뉴클레오사이드 유사체 중간체를:



[0379] 여기서 A는 O 또는 S이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 또는 X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카복실레이트 염을 형성함;

[0381] 다음을 포함하는 덴드리머 중간체와 반응시키는 단계:

[0382] i) 코어 유닛 (C); 및

[0383] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

[0384] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어

유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0385] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0386] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

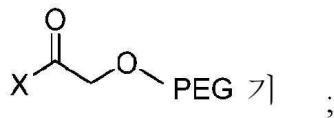
[0387] 상기 덴드리머는:

[0388] 친수성 중합체 기 (예를 들어, PEG, PEOX 또는 폴리사르코신 기)를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

[0389] 또는 그의 염을 추가로 포함함;

[0390] 또는

[0391] b) 아마이드 커플링 조건에서, 하기의 PEG 중간체를:



[0393] 여기서 PEG 기는 PEG-함유 기이고,

[0394] X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 여기서 X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;

[0395] 다음을 포함하는 덴드리머 중간체와 반응시키는 단계:

[0396] i) 코어 유닛 (C); 및

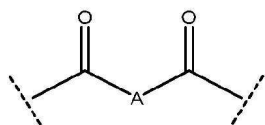
[0397] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 그의 유사체임;

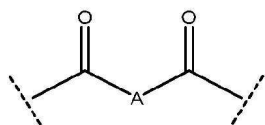
[0398] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0399] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0400] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0401] 상기 덴드리머는:

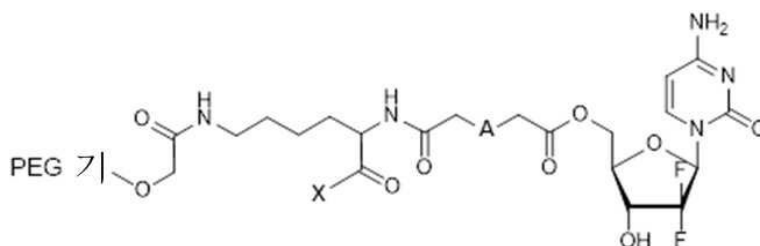


[0402] 화학식  의 링커 기에 공유적으로 부착된 뉴클레오사이드 유사체 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 여기서 A는 -CH₂OCH₂- 또는 -CH₂SCH₂-임;

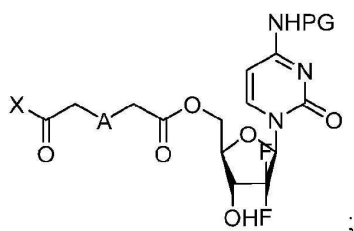
[0403] 또는 그의 염을 추가로 포함함;

[0404] 또는

[0405] c) 아마이드 커플링 조건에서, 하기의 표면 유닛 중간체를:



- [0407] 여기서 PEG 기는 PEG-함유 기이고, A는 O 또는 S이고,
- [0408] X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, X는 이가 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;
- [0409] 다음을 포함하는 덴드리머 중간체와 반응시키는 단계:
- [0410] i) 코어 유닛 (C); 및
- [0411] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;
- [0412] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;
- [0413] 덴드리머 중간체는 4세대 빌딩 유닛 덴드리머 중간체이고;
- [0414] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;
- [0415] 여기서 덴드리머 중간체의 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자는 비치환됨;
- [0416] 또는 그의 염;
- [0417] 또는
- [0418] d) 아마이드 커플링 조건에서, 하기의 뉴클레오사이드 유사체 중간체를:



- [0419] ;
- [0420] 여기서 A는 O 또는 S이고, PG는 아민 보호기이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 또는 X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;
- [0421] 다음을 포함하는 덴드리머 중간체와 반응시키는 단계:
- [0422] i) 코어 유닛 (C); 및
- [0423] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;
- [0424] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;
- [0425] 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;
- [0426] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;
- [0427] 상기 덴드리머는:
- [0428] 친수성 중합체 기 (예를 들어, PEG, PEOX 또는 폴리사르코신 기)를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);
- [0429] 또는 그의 염을 추가로 포함함; 및
- [0430] PG를 탈보호하여 생성물을 염으로서 형성하는 단계; 및
- [0431] 임의로 생성물을 염으로부터 다른 염 또는 유리 염기로 전환시키는 단계를 포함한다.
- [0432] 공정 변형 a), b), c) 및 d)는 덴드리머 중간체에 존재하는 아민 기와 -C(O)X 기의 반응에 의한 아마이드 결합의 형성을 포함한다. 아마이드 커플링 조건으로도 지칭되는 임의의 적합한 아마이드 형성 조건이 사용될 수 있다. 전형적인 조건의 예에는 적절한 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드), 임의로 적합한 염기, 적절한 온도 (예를 들어,

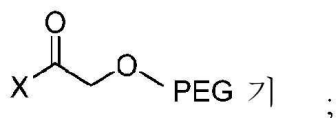
어, 주변 온도, 예를 들어, 15 내지 30℃ 범위)의 사용이 포함된다. X가 이탈기인 경우, 임의의 적합한 이탈기, 예를 들어 활성화된 에스테르가 사용될 수 있다. X가 -OH기이거나 X가 이것이 결합된 C(O)기와 함께 카르복실레이트 염을 형성하는 경우, 상기 기는 일반적으로 덴드리머 중간체와 반응하기 전에 예를 들어 PyBOP와 같은 적절한 아미드 커플링 시약의 사용에 의해 적합한 이탈기로 전환된다.

[0433] 임의의 적절한 단리 및/또는 정제 기술이 사용될 수 있으며, 예를 들어 덴드리머는 적합한 용매 (예를 들어, THF)에 용해시키고 반응매 (예를 들어, MTBE)에 첨가하여 침전시켜 얻을 수 있다.

[0434] 변형 a)에 사용된 뉴클레오사이드 유사체 중간체 자체는 예를 들어 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 및 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재 하에 뉴클레오사이드 유사체 또는 이의 보호된 형태 (예를 들어, 켐시타빈)와 디글리콜산 무수물 또는 티오디글리콜산 무수물의 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0435] 변형 c)에 사용된 표면 유닛 중간체 자체는 예를 들어 다음과 같이 얻을 수 있다:

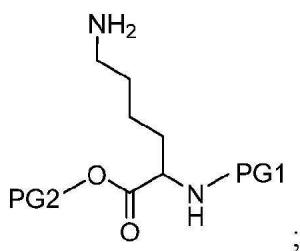
[0436] i) 하기의 PEG 중간체를:



[0437] 여기서 PEG 기는 PEG-함유 기이고,
[0438] X는 -OH 또는 이탈기이거나, X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;

[0439] X는 -OH 또는 이탈기이거나, X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;

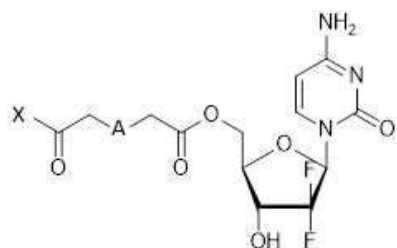
[0440] 다음과 반응시키는 단계:



[0441] 여기서 PG1은 아민 보호기 (예를 들어, Boc 또는 Cbz 기)이고, PG2는 존재하지 않거나 산 보호기 (예를 들어, 메틸 또는 벤질 에스테르)임;

[0442] ii) PG1를 탈보호시키는 단계;

[0443] iii) 단계 ii)의 생성물을 하기의 뉴클레오사이드 유사체 중간체와 반응시키는 단계:



[0444] 여기서 A는 O 또는 S이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성화된 에스테르)이거나, 또는 X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함; 및

[0445] iv) 존재하는 경우, PG2를 탈보호시키는 단계.

[0446] 변형 a)에 사용된 덴드리머 중간체 자체는 예를 들어 다음을 포함하는 순차적 공정에 의해 얻을 수 있다:

[0447] i) 아미노 기를 함유하는 코어 유닛 (C)를 -C(O)X 기를 함유하는 보호된 라이신 또는 이의 유사체인 빌딩 유닛과 반응시켜, 코어 유닛과 빌딩 유닛 사이에 아미드 연결을 형성하는 단계, 여기서 X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성화된 에스테르)이거나 또는 -CO(X)는 카르복실레이트 염을 형성하고, 여기서 라이신 또는 이의 유사체에

존재하는 아미노 기는 보호됨;

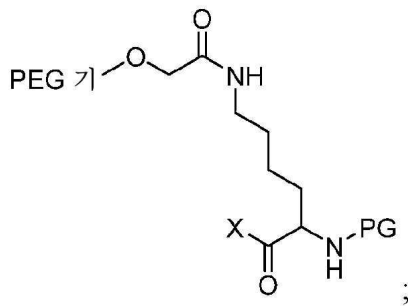
[0450] ii) 빌딩 유닛에 존재하는 보호기를 탈보호시키는 단계;

[0451] iii) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노 기를 $-C(O)X$ 기를 함유하는 보호된 라이신 또는 이의 유사체인 추가의 빌딩 유닛과 반응시켜, 다른 세대의 빌딩 유닛 사이에 아미드 연결을 형성하는 단계, 여기서 X 는 $-OH$ 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나 또는 $-CO(X)$ 는 카복실레이트 염을 형성하고, 여기서 라이신 또는 이의 유사체에 존재하는 아미노 기는 보호됨;

[0452] iv) 빌딩 유닛에 존재하는 보호기를 탈보호시키는 단계;

[0453] v) 4세대 빌딩 유닛이 생성될 때까지 단계 iii) 및 iv)를 반복하는 단계;

[0454] vi) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노 기를 다음과 반응시켜, 이들 사이에 아미드 연결을 형성하는 단계:



[0455]

[0456] 여기서 PG는 보호기이고, X 는 $-OH$ 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 또는 X 는 이것이 부착된 $C(O)$ 기와 함께 카복실레이트 염을 형성함; 및

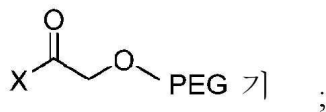
[0457] vii) 보호기 PG를 탈보호시키는 단계.

[0458] 대안적으로, 변형 a)에서 사용되는 덴드리머 중간체는 예를 들어 상기 기재된 바와 같이 단계 i) 내지 v)를 수행하고:

[0459] vi) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노 기를 $-C(O)X$ 기를 함유하는 보호된 라이신 또는 이의 유사체인 추가 빌딩 유닛과 반응시켜, 다른 세대의 빌딩 유닛 사이에 아미드 연결을 형성하는 단계, 여기서 X 는 $-OH$ 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나 또는 $-CO(X)$ 는 카복실레이트 염을 형성하고, 여기서 라이신 또는 이의 유사체에 존재하는 아미노 기는 적교 보호됨;

[0460] vii) 아미노 보호기의 제1 세트를 탈보호시키는 단계;

[0461] viii) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노기를 다음과 반응시키는 단계:



[0462]

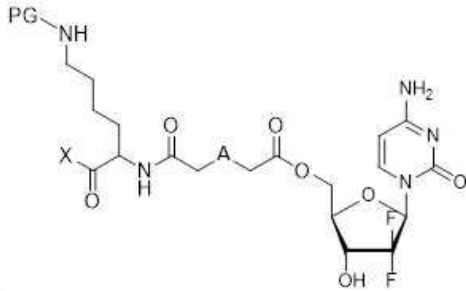
[0463] 여기서 PEG 기는 PEG-함유 기이고 X 는 $-OH$ 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 여기서 X 는 이것이 부착된 $C(O)$ 기와 함께 카복실레이트 염을 형성함;

[0464] ix) 아미노 보호기의 제2 세트를 탈보호시키는 단계에 의해 얻을 수 있다.

[0465] 아미노 보호기의 제1 및 제2 세트는 예를 들어 Fmoc 및 Boc 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단계 vii)는 예를 들어, 라이신 ϵ -아미노기를 보호하는 Fmoc 기인 아미노 보호기의 제1 세트를 탈보호시키는 단계를 포함하고, 단계 ix)는 예를 들어, 라이신 빌딩 유닛 α -아미노 기를 보호하는, Boc 기인 아미노 보호기의 제2 세트를 탈보호시키는 단계를 포함한다.

[0466] 변형 b)에서 사용되는 덴드리머 중간체 자체는, 예를 들어 변형 a)와 관련하여 상기 기재된 바와 같은 단계 i) 내지 v)를 수행하고:

[0467] vi) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노기를 다음과 반응시켜, 그들 사이에 아마이드 연결을 형성하는 단계:



[0468]

[0469] 여기서 A는 O 또는 S이고, PG는 보호기이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, 또는 X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함; 및

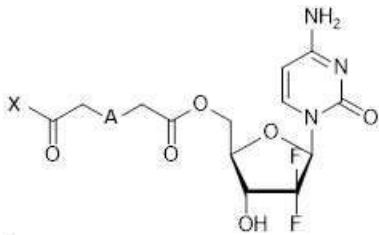
[0470] vii) 보호기 PG를 탈보호시키는 단계를 통해 얻을 수 있다.

[0471] 대안적으로, 변형 b)에서 사용되는 덴드리머 중간체는 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이 단계 i) 내지 v)를 수행하고:

[0472] vi) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노 기를 -C(O)X 기를 함유하는 보호된 라이신 또는 이의 유사체인 추가 빌딩 유닛과 반응시켜, 다른 세대의 빌딩 유닛 사이에 아마이드 연결을 형성하는 단계, 여기서 X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나 또는 -CO(X)는 카복실레이트 염을 형성하고, 여기서 라이신 또는 이의 유사체에 존재하는 아미노 기는 직교 보호됨;

[0473] vii) 아미노 보호기의 제1 세트를 탈보호시키는 단계;

[0474] viii) 빌딩 유닛에 존재하는 유리 아미노기를 다음과 반응시키는 단계:



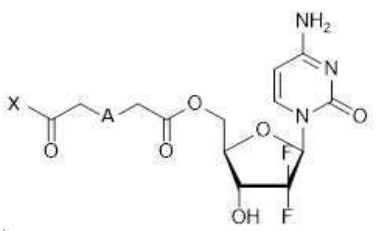
[0475]

[0476] 여기서 A는 O 또는 S이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성함;

[0477] vii) 아미노 보호기의 제2 세트를 탈보호시키는 단계에 의해 얻을 수 있다.

[0478] 변형 c)에 사용된 덴드리머 중간체 자체는 예를 들어 변형 a)와 관련하여 상기 기재된 바와 같은 단계 i) 내지 v)를 수행함으로써 얻을 수 있다.

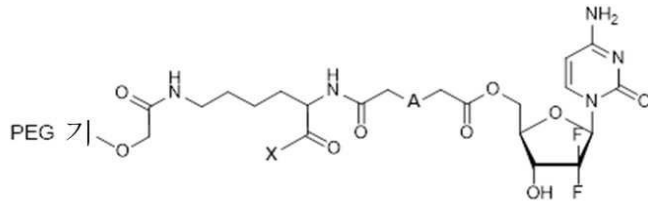
[0479] 본 개시내용은 또한 덴드리머를 생성하는데 유용한 합성 중간체를 제공한다. 따라서, 덴드리머를 생성하기 위한 하기의 중간체가 또한 제공된다:



[0480]

[0481] 여기서 A는 O 또는 S이고, X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, X는 이것이 부착된 C(O) 기와 함께 카르복실레이트 염을 형성한다. 이러한 중간체는 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0482] 덴드리머를 생성하기 위한 하기의 중간체가 또한 제공된다:



[0483]

[0484] 여기서 PEG 기는 PEG-함유 기이고, A는 O 또는 S이고,

[0485] X는 -OH 또는 이탈기 (예를 들어, 활성 에스테르)이거나, X는 이것이 부착된 C(O)기와 함께 카르복실레이트 염을 형성한다. 이러한 중간체는 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0486] 아미노 기 (예를 들어, boc 기)의 탈보호는 당업계에 공지된 적합한 시약 및 조건을 사용하여 수행된다. 상기 기재된 변형 d)와 관련하여, 일부 실시양태에서, boc 보호기의 탈보호는 산성 조건을 이용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, boc 보호기의 탈보호는 트리플루오로아세트산 (TFA) 조건을 이용하여 수행된다. 탈보호 조건의 결과로, 탈보호 반응에서 생성된 생성물이 염 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 탈보호 반응에서 생성된 생성물은 트리플루오로아세트산 염 (TFA 염)으로서 존재할 수 있다.

[0487] 일부 경우에, 염 없이 (즉, 유리 염기로서) 덴드리머를 얻거나 염을 교환 (예를 들어, TFA 염에서 HCl 염으로) 하는 것이 바람직하다.

[0488] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 덴드리머를 생성하는 공정이 제공되고, 이는

[0489] i) 염 형태의 덴드리머를 얻는 단계;

[0490] ii) 덴드리머를 이온 교환 수지와 접촉시키고 집합체로부터 염을 분리하는 단계, 및

[0491] iii) 이온 교환 수지로부터 덴드리머를 분리하는 단계를 포함한다.

[0492] 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 염에서 유리 염기로 전환된다. 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 하나의 특정 염에서 다른 특정 염으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 TFA 염에서 유리 염기로 전환된다. 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 TFA 염에서 HCl 염으로 전환된다. 이온 교환 수지는 이온 교환을 위한 매개체 역할을 하는 수지 또는 중합체의 불용성 매트릭스이다. 이온 교환 수지는 예를 들어 분리, 정제 및 오염 제거 공정에 적용할 수 있다. 이온 교환 수지의 예에는 AmberLyst[®] (설폰산 작용기를 갖는 스티렌-디비닐벤젠 매트릭스) 및 AmberLite[®] (설폰산 작용기를 갖는 스티렌-디비닐벤젠 매트릭스)가 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 이온 교환 수지는 AmberLyst[®]이다. 일부 실시양태에서, 이온 교환 수지는 AmberLite[®]이다. 일부 실시양태에서, 이온 교환 수지는 AmberLyst[®] A21이다.

[0493] 일부 실시양태에서, 덴드리머 염을 그의 유리 염기 형태로 전환시키는 방법이 제공되며, 이는:

[0494] i) 덴드리머 염을 이온 교환 수지와 일정 시간 동안 접촉시키는 단계; 및

[0495] ii) 덴드리머로부터 이온 교환 수지를 분리하여 유리 염기 형태의 덴드리머를 얻는 단계를 포함한다.

[0496] 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 이온 교환 수지를 포함하는 컬럼을 통해 생성물을 통과시킴으로써 이온 교환 수지와 접촉된다. 일부 실시양태에서, 탈보호 반응의 생성물은 생성물을 용매 중에서 이온 교환 수지와 함께 일정 기간 동안 교반함으로써 이온 교환 수지와 접촉시킨다. 당업자는 예를 들어 디클로로메탄 (DCM)을 비롯한 다양한 적합한 용매가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 생성물은 유리 염기 또는 염-교환 생성물을 형성하기에 충분한 시간 동안 이온 교환 수지와 함께 교반될 수 있다. 일부 실시양태에서, 생성물은 이온 교환 수지와 함께 약 10분, 약 30분, 약 1시간, 약 12시간, 또는 약 24시간 동안 교반된다. 교반 후, 이온 교환 수지는 유리 염기 또는 염-교환 생성물을 제공하기 위해 여과될 수 있다. 여기부터, 덴드리머 생성물은 당업계에 공지된 임의의 수의 방법을 통해 수득될 수 있다.

[0497] 일부 실시양태에서, 덴드리머는 염으로서 수득된다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 TFA 염으로서 수득된다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 유리 염기로서 수득된다. 일부 실시양태에서, 덴드리머는 염산 (HCl) 염으로서

수득된다.

[0498] 본 개시는 또한 다음의 번호가 매겨진 항목에 관한 것이다:

[0499] 1. 다음을 포함하는 덴드리머로서:

[0500] i) 코어 유닛 (C); 및

[0501] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;

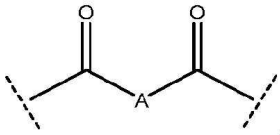
[0502] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;

[0503] 상기 상기 덴드리머는 5세대 빌딩 유닛 덴드리머이고;

[0504] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;

[0505] 상기 상기 덴드리머는:

[0506] iii) 뉴클레오사이드 유사체의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 뉴클레오사이드 유사체는 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:

[0507]  , 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C₂-C₁₀ 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및

[0508] iv) PEG 또는 PEOX 기를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);

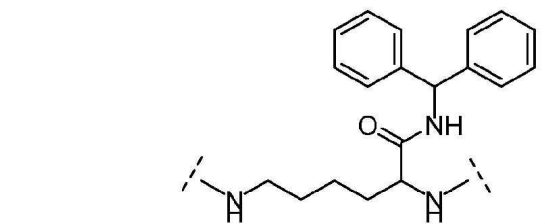
[0509] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함하는, 덴드리머.

[0510] 2. 항목 1에 있어서, 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈 및 시타라빈으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 덴드리머.

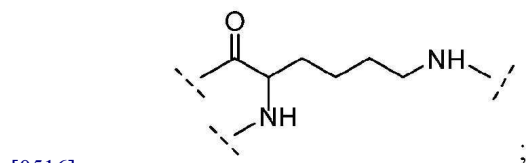
[0511] 3. 항목 2에 있어서, 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈인, 덴드리머.

[0512] 4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 있어서, 코어 유닛이 2개의 아미노기를 포함하는 코어 유닛 전구체로부터 형성되는, 덴드리머.

[0513] 5. 항목 1 내지 4 중 어느 한 항목에 있어서, 코어 유닛이 다음과 같은, 덴드리머:



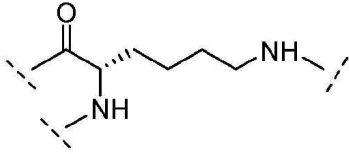
[0515] 6. 항목 1 내지 5 중 어느 한 항목에 있어서, 빌딩 유닛이 각각 다음과 같고:



[0517] 여기서 각 빌딩 유닛의 아실기는 코어 또는 이전 세대 빌딩 유닛에 부착되기 위한 공유 부착점을 제공하고; 각각의 질소 원자는 후속 세대 빌딩 유닛, 제1 말단기 또는 제2 말단기에의 공유적인 부착을 위한 공유 부착점을

제공하는, 텐드리머.

7. 항목 6에 있어서, 빌딩 유닛이 각각 다음과 같은, 텐드리머:

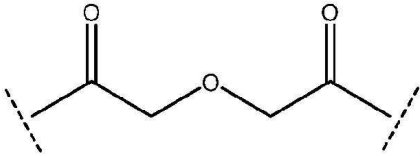


8. 항목 1 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서, 텐드리머가 5개의 완전한 세대의 빌딩 유닛을 갖는, 텐드리머.

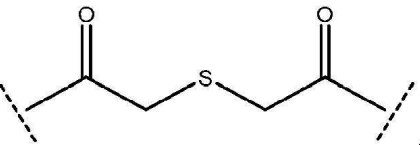
9. 항목 1 내지 8 중 어느 한 항목에 있어서, 디아실 링커가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 텐드리머:



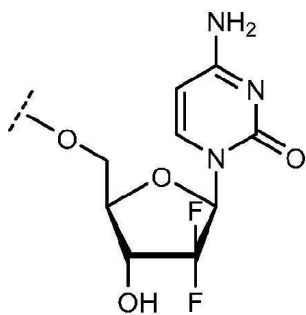
10. 항목 1 내지 9 중 어느 한 항목에 있어서, 디아실 링커가 다음과 같은, 텐드리머:



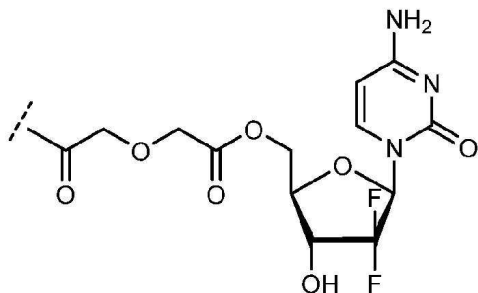
11. 항목 1 내지 9 중 어느 한 항목에 있어서, 디아실 링커가 다음과 같은, 텐드리머:



12. 항목 1 내지 10 중 어느 한 항목에 있어서, 뉴클레오사이드 유사체가 켄시타빈이고 하기에 나타낸 바와 같이 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되는, 텐드리머:

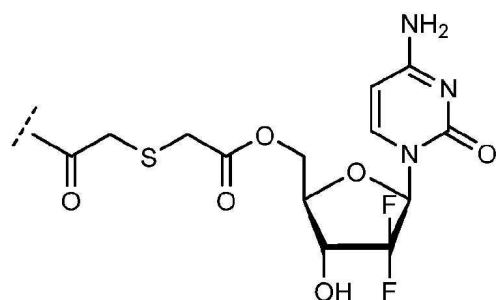


[0529] 13. 항목 12에 있어서, 제1 말단기가 다음과 같은, 덴드리머:



[0530]

[0531] 14. 항목 12에 있어서, 제1 말단기가 다음과 같은, 덴드리머:



[0532]

[0533] 15. 항목 1 내지 14 중 어느 한 항목에 있어서, 제2 말단기가 적어도 500 달톤의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

[0534] 16. 항목 15에 있어서, 제2 말단기가 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

[0535] 17. 항목 16에 있어서, 제2 말단기가 1900 내지 2300 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

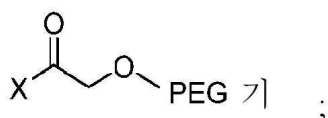
[0536] 18. 항목 16에 있어서, 제2 말단기가 1000 내지 1200 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

[0537] 19. 항목 16에 있어서, 제2 말단기가 500 내지 650 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG 기를 포함하는, 덴드리머.

[0538] 20. 항목 1 내지 19 중 어느 한 항목에 있어서, PEG 기가 메톡시 말단 PEG인, 덴드리머.

[0539] 21. 항목 1 내지 20 중 어느 한 항목에 있어서, 제2 말단기가 각각 PEG 기에 존재하는 탄소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 산소 원자 사이에 형성된 에테르 연결을 통해 PEG 연결 기 (L1)에 공유적으로 부착된 PEG 기를 포함하고, 각각의 제2 말단기는 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 PEG 연결기에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

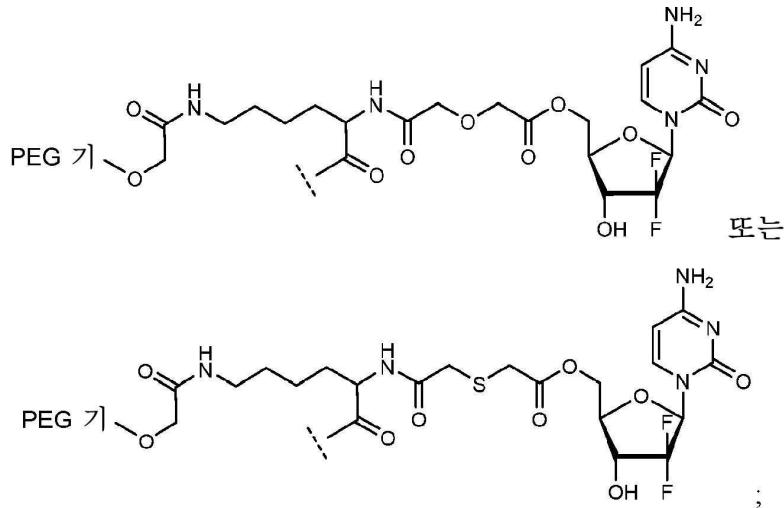
[0540] 22. 항목 21에 있어서, 제2 말단기가 각각 다음과 같고:



[0541]

[0542] 여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG인, 덴드리머.

[0543] 23. 항목 22에 있어서, 덴드리머가 제1 말단기 및 제2 말단기에 부착된 외곽 빌딩 유닛을 포함하는 표면 유닛을 포함하고, 표면 유닛은 다음 구조를 갖고:



[0544]

[0545]

여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG인, 덴드리머.

[0546]

24. 항목 23에 있어서, PEG가 2000 내지 2400 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는, 덴드리머.

[0547]

25. 항목 24에 있어서, 덴드리머가 28 내지 32개의 표면 유닛을 갖는, 덴드리머.

[0548]

26. 항목 1 내지 25 중 어느 한 항목에 있어서, 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%가 각각 제1 말단기에 공유적으로 부착되고; 외곽 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자의 적어도 40%가 각각 제2 말단기에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

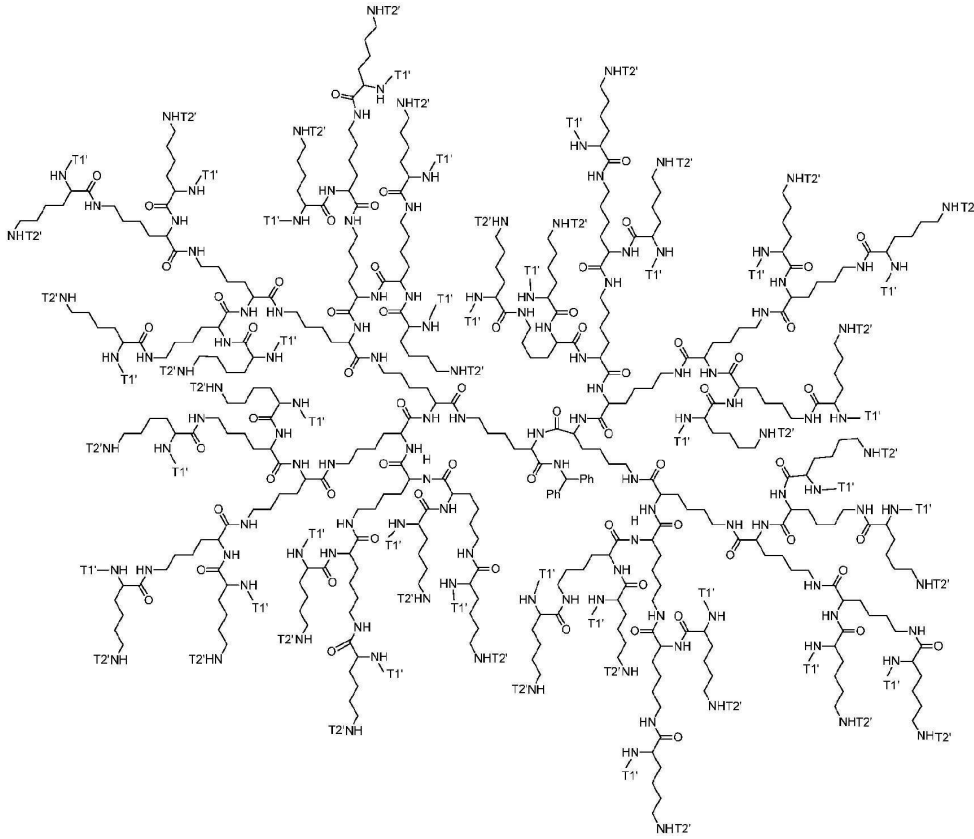
[0549]

27. 항목 1 내지 26 중 어느 한 항목에 있어서, 5세대 빌딩 유닛이 완전한 세대이고, 빌딩 유닛의 외곽 세대는 제1 말단기 또는 제2 말단기에 공유적인 부착을 위한 64개의 질소 원자를 제공하고, 여기서 24 내지 32개의 제1 말단기는 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되고, 24 내지 32개의 제2 말단기는 각각 상기 질소 원자 중 하나에 공유적으로 부착되는, 덴드리머.

[0550]

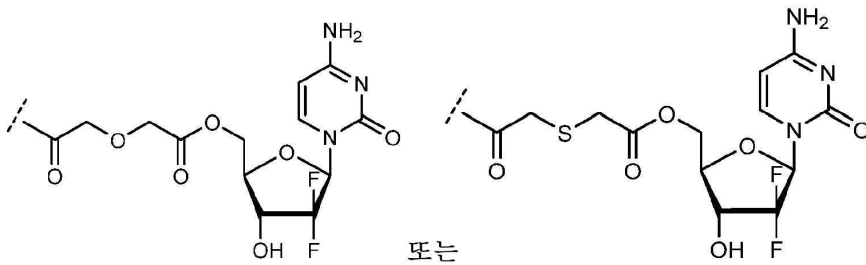
28. 항목 1 내지 27 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 빌딩 유닛의 외곽 세대에 존재하는 질소 원자의 1/5 이하가 비치환된 것인, 덴드리머.

[0551] 29. 항목 1 내지 28 중 어느 한 항목에 있어서, 덴드리머가 다음과 같고:



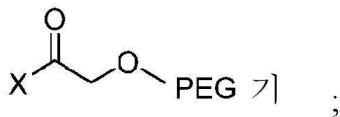
[0552] ;

[0553] 여기서 T1'은 하기의 제1 말단기를 나타내고:



[0554] ;

[0555] T2'는 하기의 제2 말단기를 나타내고:



[0556] ;

[0557] 여기서 PEG 기는 500 내지 2500 달톤 범위의 평균 분자량을 갖는 메톡시-말단 PEG이거나, T2'는 H를 나타내고, T2' 중 5개 미만이 H인, 덴드리머.

[0558] 30. 복수의 덴드리머 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물로서,

[0559] 여기서 덴드리머는 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따라 정의된 바와 같고,

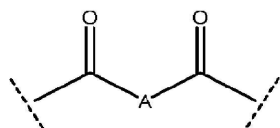
[0560] 조성물 중 덴드리머당 제1 말단기의 평균 수는 24 내지 32의 범위이고,

[0561] 조성물 중 덴드리머당 제2 말단기의 평균 수는 24 내지 32의 범위인, 조성물.

[0562] 31. i) 덴드리머는 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따라 정의된 바와 같거나, 그의 제약상 허용되는 염이고;

및 ii) 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 제약 조성물.

- [0563] 32. 항목 31에 있어서, 조성물이 비경구 전달을 위해 제형화된, 제약 조성물.
- [0564] 33. 항목 31 또는 32에 있어서, 조성물은 정맥내 전달용으로 제형화된, 제약 조성물.
- [0565] 34. 치료에 사용하기 위한, 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따른 텐드리머, 또는 항목 31 내지 33 중 어느 한 항목에 따른 제약 조성물.
- [0566] 35. 암 치료에 사용하기 위한, 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따른 텐드리머, 또는 항목 31 내지 33 중 어느 한 항목에 따른 약제.
- [0567] 36. 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따른 텐드리머 또는 항목 31 내지 33 중 어느 한 항목에 따른 제약 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0568] 37. 항목 1 내지 29 중 어느 한 항목에 따른 텐드리머 또는 항목 31 내지 33 중 어느 한 항목에 따른 조성물의 암 치료용 의약의 제조에서의 용도.
- [0569] 38. 항목 35 내지 37 중 어느 한 항목에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 비-소세포 폐암, 상부 위장관암 (예를 들어, 췌장암) 및 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0570] 39. 항목 35 내지 38 중 어느 한 항목에 있어서, 투여되는 텐드리머의 양이 1 내지 1250 mg의 뉴클레오사이드 유사체/ m^2 범위의 활성제의 양을 전달하기에 충분한, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0571] 40. 항목 35 내지 39 중 어느 한 항목에 있어서, 텐드리머가 추가 항암 약물과 조합되어 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0572] 41. 항목 40에 있어서, 텐드리머가 제2 텐드리머와 조합하여 투여되고, 여기서 제2 텐드리머는 다음을 포함하고:
- [0573] i) 코어 유닛 (C); 및
- [0574] ii) 빌딩 유닛 (BU), 각각의 빌딩 유닛은 라이신 잔기 또는 이의 유사체임;
- [0575] 여기서 코어 유닛은 아마이드 연결을 통해 2개의 빌딩 유닛에 공유적으로 부착되고, 각각의 아마이드 연결은 코어 유닛에 존재하는 질소 원자와 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성되고;
- [0576] 상기 텐드리머는 5세대 빌딩 유닛 텐드리머이고;
- [0577] 여기서 상이한 세대의 빌딩 유닛은 하나의 빌딩 유닛에 존재하는 질소 원자와 다른 빌딩 유닛에 존재하는 아실기의 탄소 원자 사이에 형성된 아마이드 연결을 통해 서로 공유적으로 부착되고;
- [0578] 상기 텐드리머는:
- [0579] iii) 탁산의 잔기를 각각 포함하는 복수의 제1 말단기 (T1), 이 탁산은 하이드록실기를 가지며, 하기 화학식의 디아실 링커 기에 공유적으로 부착되고:

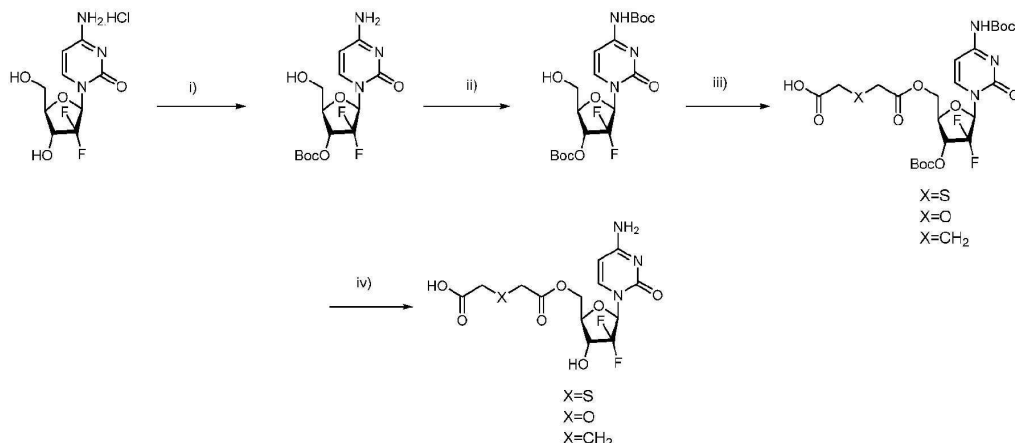


- [0580] , 여기서 A는 적어도 하나의 O, S, NH 또는 N(Me)가 개재된 C_2-C_{10} 알킬렌기이거나, A는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피롤리딘 및 N-메틸피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클임; 및
- [0581] iv) PEG 또는 PEOX 기를 각각 포함하는 복수의 제2 말단기 (T2);
- [0582] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가로 포함하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0583] 42. 제41항에 있어서, 탁산이 도세탁셀, 파클리탁셀 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.

- [0584] 43. 항목 42에 있어서, 타산이 도세탁셀인, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0585] 44. 항목 40에 있어서, 텐드리머가 백금-함유 제약 제제, 타산, PARP 억제제, 빈카 알칼로이드, 토포이소머라제 I 억제제, 및 안트라사이클린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 항암 약물과 조합하여 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0586] 45. 항목 44에 있어서, 텐드리머가 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, Nab-파클리탁셀, 빈데신, 독소루비신, 이리노테칸, SN38 및 에를로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가의 항암 약물과 조합하여 투여되는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0587] 46. 항목 35 내지 45 중 어느 한 항목에 있어서, 텐드리머의 투여가 등가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 향상된 임상 효능을 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0588] 47. 항목 35 내지 46 중 어느 한 항목에 있어서, 텐드리머의 투여가 등가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 감소된 부작용 및/또는 독성을 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0589] 48. 항목 35 내지 47 중 어느 한 항목에 있어서, 텐드리머의 투여가 등가 투여량의 유리 뉴클레오사이드 유사체의 투여와 비교하여 켄시타빈의 치료적 유효 혈장 농도 수준을 연장된 기간 동안 제공하는, 방법, 용도, 또는 용도를 위한 텐드리머 또는 조성물.
- [0590] 본 개시내용은 이제 본 개시내용의 일부 특정 측면을 예시하는 하기 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 그러나, 본 개시내용의 하기 설명의 특수성이 본 개시내용의 이전 설명의 일반성을 대체하려는 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0591] **실시예**
- [0592] 아래 실시예에 표시된 텐드리머에는 텐드리머의 코어 및 최외곽 세대에 있는 빌딩 유닛에 대한 참조가 포함된다. 표면 아래 세대는 도시되지 않는다. 예를 들어, 텐드리머 BHALys[Lys]₃₂는 화학식 BHALys[Lys]₂[Lys]₄[Lys]₈[Lys]₁₆[Lys]₃₂를 갖는 5세대 텐드리머를 나타낸다.
- [0593] 32±는 예를 들어, PEG-₂₁₀₀으로 치환이 가능한 텐드리머의 ε 표면 아미노기의 수와 관련이 있다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 PEG-₂₁₀₀ 기의 실제 평균 수는 ¹H NMR에 의해 실험적으로 결정되었다.
- [0594] **BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₂₁₀₀]_{32±}의 합성**
- [0595] BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₂₁₀₀]_{32±}는 예를 들어 W02020/014750A1 및 W02020/102852A1에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조되었으며, 이들의 전체 내용은 다음에 의해 본원에 참조로 포함된다.
- [0596] **BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₅₇₀]_{32±}의 합성**
- [0597] 표제 화합물은 NHS-PEG-₂₁₀₀ 대신 NHS-PEG-₅₇₀을 사용하지만, 상기 기재된 바와 같이 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₂₁₀₀]_{32±}와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.35-7.31 (m, 10H), 6.19 (s, 1H), 4.41-4.04 (m, 53H), 3.91-3.55 (m, 1431H), 3.43-3.37 (m, 103H), 3.25-3.14 (m, 117H), 2.50-3.47 (m, 61H), 1.88-1.46 (m, 378H). 텐드리머당 30 PEG₅₇₀. ¹H NMR 분광법에 의한 텐드리머당 PEG₅₇₀ 분자의 양을 정량화한 결과 텐드리머당 평균 30개의 PEG₅₇₀ 분자를 나타냈다.
- [0598] **BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₁₁₀₀]_{32±}의 합성**
- [0599] 표제 화합물은 NHS-PEG-₂₁₀₀ 대신 NHS-PEG-₁₁₀₀을 사용하지만, 상기 기재된 바와 같이 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-₂₁₀₀]_{32±}와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) TM 8.12-8.01 (m, 21H), 7.38-7.30 (m, 13H), 6.09 (s, 3H), 4.35 (s, 39H), 4.04-3.54 (m, 2858H), 3.38 (s, 93H), 3.23-3.09 (m, 104H), 2.50-2.48 (m, 64H), 1.90-1.32 (m, 378H).

[0600] 링커-젬시타빈의 합성

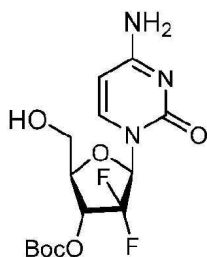
[0601] 약물 링커 중간체 (0-연결)의 일반 합성



[0602]

[0603] **반응식:** i) Boc₂O, 디옥산, Na₂CO₃, RT; ii) Boc₂O, 디옥산, 37°C, 3d; iii) 무수물, DIPEA, DCM, RT; iv) TFA, DCM.

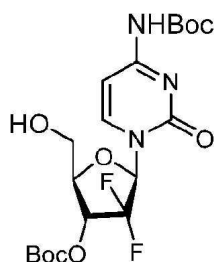
[0604] (2R,3R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-4,4-디플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일 tert-부틸 카르보네이트의 합성



[0605]

[0606] 실온에서 디옥산 (240 mL) 및 물 (60 mL) 중 젬시타빈.HCl (5.0 g, 0.017 mol, 1.0 당량)의 격렬하게 교반된 현탁액에 탄산나트륨 (8.83 g, 0.083 mol, 5.0 당량)을 첨가한 다음 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.99 g, 0.018 mol, 1.1 당량)를 1분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 교반되도록 방치하였다. 18시간 동안 교반한 후 TLC (4:4:1 DCM:아세톤:EtOH v/v, UV vis)에 의한 반응 혼합물의 분석은 출발 물질이 존재함을 나타내므로 디-tert-부틸 디카르보네이트의 추가 부분을 단일 부분 (2.00 g, 9.2 mmol)에 첨가하고 교반을 계속하였다. 3일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 고체를 EtOAc (200 mL)로 세척하고 합한 여액을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기물을 염수 (300 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 휘발성 물질을 진공에서 농축하여 백색 포말을 얻었다. 포말을 최소량의 DCM:아세톤 (1:1 v/v, ~10 mL)에 재용해시켰다. RT에서 용액으로부터 고체가 결정화되기 시작했다. 그런 다음 생성된 현탁액을 냉장실 (4°C)에 밤새 보관하고 여과하여 생성물을 백색 고체 (3.89 g, 58%)로 얻었다. LCMS (Philiac Formic): t_R (분) = 7.85 ESI (+ve) m/z = 364 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂S=O) δ 7.66 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.22 (t, J = 9.16 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.34 (t, J = 5.88 Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[0607] tert-부틸 (1-((2R,4R,5R)-4-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트의 합성



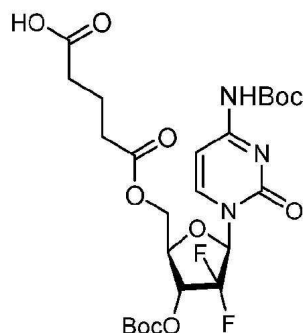
[0608]

[0609]

디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (7.2 g, 33.1 mmol, 10.0 당량)를 130 mL 디옥산 중의 (2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-4,4-디플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일 *tert*-부틸 카르보네이트 (1.2 g, 3.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 37°C에서 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물의 TLC 분석 (DCM: 아세톤: EtOH = 10:10:1 v/v)은 출발 물질이 남아 있지 않고 새로운 비-극성 스폿의 형성을 보여주었다. 조 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 DCM:아세톤 (1:3에서 1:1 v/v로의 구배 용출)으로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체 (1.4 g, 92%)로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.22 (d, 1H, *J* = 6.00 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 6.20 Hz), 6.37 (t, 1H, *J* = 9.00 Hz), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H, *J* = 3.00, 15.0 Hz), 3.85 (dd, 1H, *J* = 3.00, 12.0 Hz), 1.53 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

[0610]

5-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산의 합성



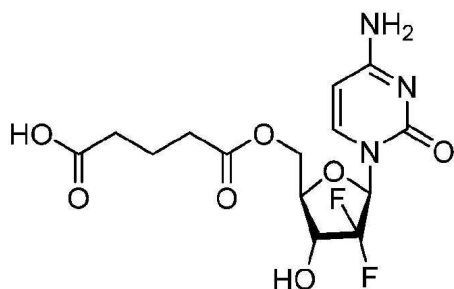
[0611]

[0612]

무수 DMF (2 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트 (200mg, 0.43 mmol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에 0°C에서 DIPEA (0.4 mL, 2.15 mmol)를 첨가한 다음 글루타르산 무수물 (100 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해시킨 다음 유기물을 수성 10% NaHCO₃ (2 x 10 mL), 물 (2 x 20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄)하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고 잔류물을 DCM:MeOH로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산을 백색 고체 (130 mg, 54%)로 얻었다. LCMS (philic TFA) *t*_R = 10.8분, *m/z* (578). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂S=O) δ 12.00 (bs, 1H), 10.59 (bs, 1H), 7.98 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 5.38-5.18 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 3H), 2.41 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 18H).

[0613]

5-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-4,4-디플루오로-3-하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산의 합성



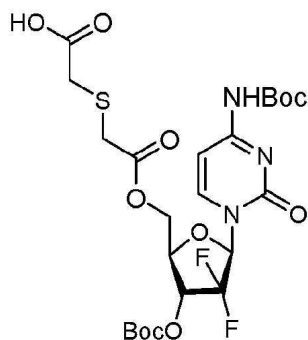
[0614]

[0615]

무수 DCM (2 mL) 중 5-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산 (30 mg, 0.055 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에 0℃에서 TFA (2 mL)(적가)첨가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 4시간 후, 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르/석유 에테르 (~20 mL, 1:1 v/v)로 분쇄한 다음, 물에 용해시키고 동결 건조시켜 생성물을 백색 고체 (15 mg, 75%)로 얻었다. LCMS (philic TFA) t_R = 5.43분; m/z = 380. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 4.45 (bd, J = 6 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 6, 9 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.18 (t, J = 6 Hz, 2H).

[0616]

2-((2-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산



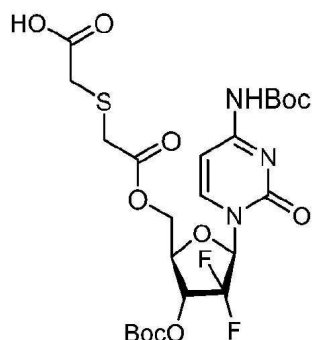
[0617]

[0618]

DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 (1-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트 (0.4g, 0.86 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 0℃에서 DIPEA (0.19 mL, 1.04 mmol, 1.2 당량)을 첨가한 다음 티오디글리콜산 무수물 (0.11 g, 0.86 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. DCM을 첨가하고 (100 mL) 유기물을 pH 3 완충 용액 (3 x 100 mL)으로 또는 수상이 pH 3으로 유지될 때까지 세척했다. 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH:DCM (0:100에서 1:19 v/v로의 구배 용출)으로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.34 g, 66%)로 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.55, 1.52 (s, 18H). 1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2S=O$) δ 12.67 (bs, 1H), 10.57 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.47 (s, 18 H).

[0619]

2-((2-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산의 대안적 합성



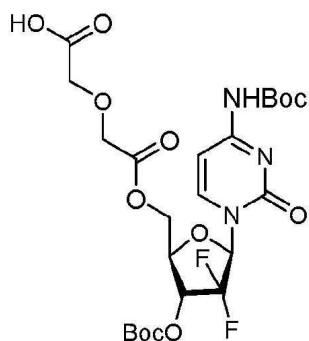
[0620]

[0621]

DCM (40 mL) 중 *tert*-부틸 (1-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트 (4.01 g, 8.65 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 NMM (1.40 mL, 1.27 mmol)에 이어 티오디글리콜산 무수물 (1.59 g, 1.20 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM (20 mL)으로 희석하였다. 유기층을 pH 3 완충 용액 (2 x 60 mL, 1 M HCl)으로 pH 3으로 조정)으로 또는 수상이 pH 3으로 유지될 때까지 세척한 다음 염수 (60 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 생성물을 백색 박편상 고체 (4.85 g, 94%)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂S=O) δ 12.62 (bs, 1H), 10.59 (bs, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.46 (s, 18H). HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt (분) = 7.69분 (넓은 피크), 순도 96.4%.

[0622]

2-((2-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산의 합성



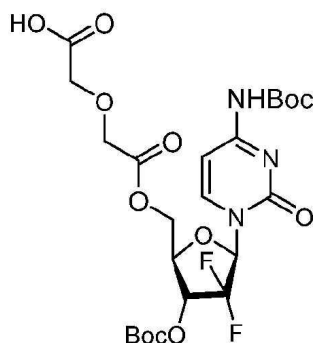
[0623]

[0624]

DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 (1-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트 (0.43 g, 0.93 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 0°C에서 DIPEA (0.25 mL, 1.39 mmol, 1.5 당량)에 이어 디글리콜산 무수물 (0.13 g, 1.11 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. DCM을 첨가하고 (100 mL) 유기물을 pH 3 완충 용액 (3 x 100 mL)으로 또는 수상이 pH 3으로 유지될 때까지 세척했다. 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 담황색 고체 (0.53 g, 98%)로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂S=O) δ 12.72 (bs, 1H), 10.59 (bs, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.47 (s, 18H).

[0625]

2-((2-(((2*R*,3*R*,5*R*)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2*H*)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산의 대안적 합성



[0626]

[0627]

DCM (40 mL) 중 *tert*-부틸 (1-((2*R*,4*R*,5*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-3,3-디플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카르바메이트 (4.12 g, 8.89 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 실온에서 TEA (1.90 mL, 1.36 mmol)에 이어 디글리콜산 무수물 (1.35 g, 1.17 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음 DCM (40 mL)으로 희석하였다. 유기층을 pH 3 완충 용액 (3 x 80 mL, 1M HCl으로 pH 3으로 조정)으로 또는 수상이 pH 3으로 유지될 때까지 세척하고, 염수 (80 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 생성물을 백색 박편상 고체 (5.22 g, 101%)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂S=O) δ 12.70 (bs, 1H), 10.58 (bs, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.46 (s, 18H). HPLC(C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt(분) = 7.31분(넓은 피크), 순도 100%.

[0628]

젬시타빈-덴드리머 접합체의 합성

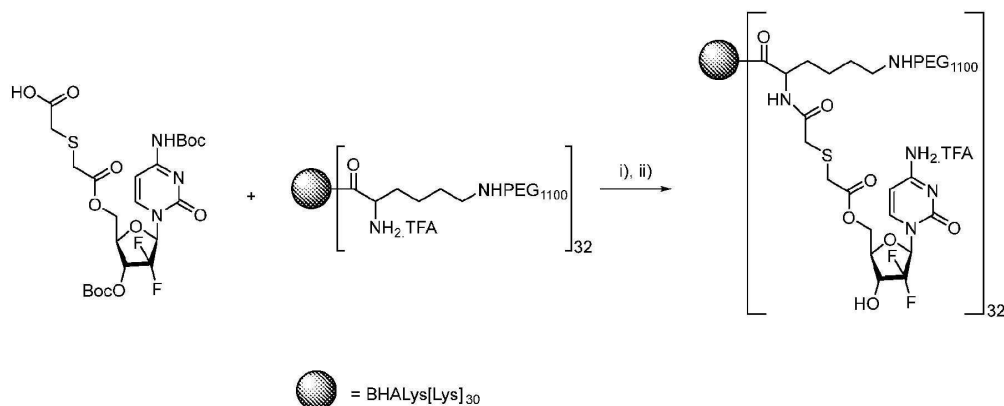
[0629]

본 개시내용의 예시적인 덴드리머는 하기 표에 요약되어 있다:

실시예	덴드리머	로딩한 젬시타빈 중량%	링커	PEG MW
1	1	15	TDA	~1100
2	2	17	TDA	~570
3, 3A, 5B	3	7.8	TDA	~2100
4	4	17	DGA	~570
5	5	14	DGA	~1100
4A, 5C, 6	6	9.9	DGA	~2100
비교예				
7	7	-	글루타릭	~1100
8	8	8.8	글루타릭	~2100

[0630]

[0631] 실시예 1: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α -NH-TDA-젬시타빈)₃₂ (ϵ -NHPEG₁₁₀₀)₃₂](화합물 1)



[0632]

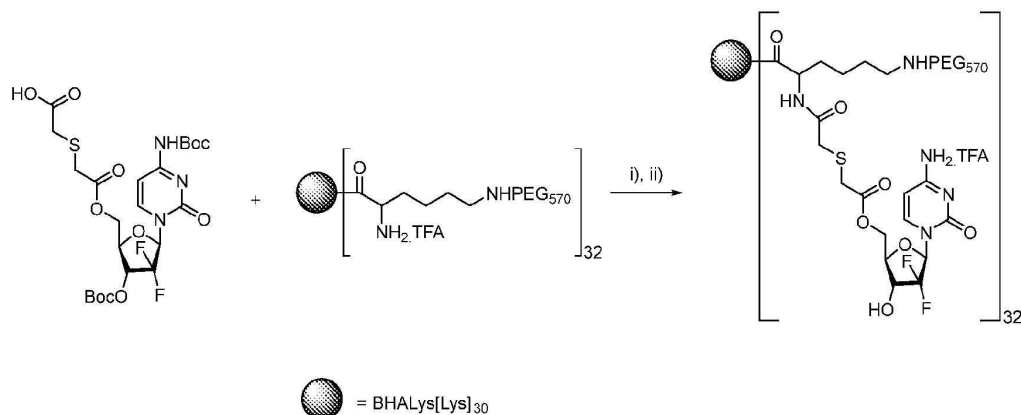
[0633] 반응식: i) PyBOP, NMM, DMF, RT; ii) TFA:DCM(1:1 v/v), RT.

[0634]

DMF (10 mL) 중 2-((2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산 (0.11 g, 0.18 mmol)의 용액에 PyBOP (0.10 g, 0.18 mmol)에 이어서 DMF (20 mL) 및 DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) 중 덴드리머 (0.2 g, 0.004 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 HPLC 분석으로 모니터링하고 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 TFA:DCM (10 mL, 1:1 v/v)에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 아세토니트릴 (초당 ~ 1 방울, 분획 크기 = 400 방울)로 용출하는 Sephadex® LH-20 (높이 ~35 cm, 직경 ~ 2.5 cm) 상의 크기 배제 크로마토 그래피로 정제했다. 모든 분획을 HPLC로 분석하고 원하는 생성물을 함유하는 것을 합하고 진공에서 농축하여 생성물을 담황색 왁스상 고체 (216 mg, 86%)로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 33H), 7.29 (s, 12H), 6.28-6.26 (m, 60H), 4.59-4.22 (m, 210H), 3.90-3.54 (m, 2964H), 3.43-3.38 (m, 150H), 3.20 (s, 111H), 2.47-2.45 (m, 64H), 1.83-1.31 (m, 379H). ¹H NMR 분광법에 의한 덴드리머당 젬시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 30개의 젬시타빈 분자 또는 15 중량% 젬시타빈을 나타냈다.

[0635]

실시예 2: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α -NH-TDA-젬시타빈)₃₂ (ϵ -NHPEG₅₇₀)₃₂](화합물 2)



[0636]

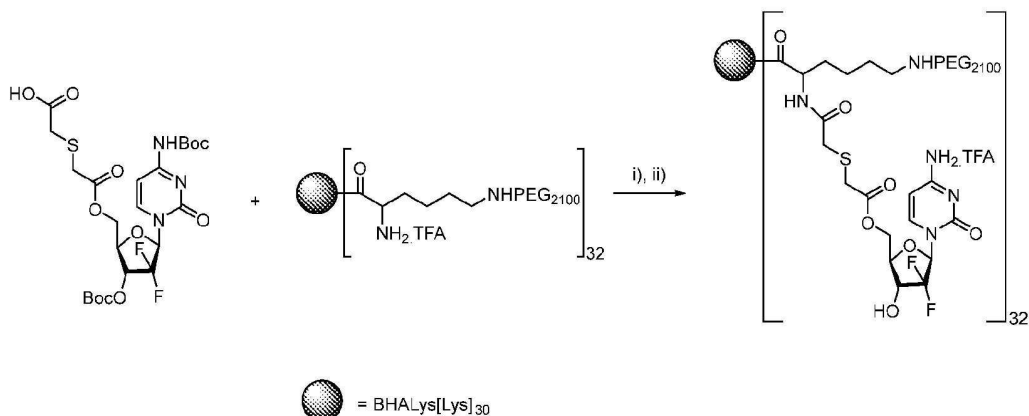
[0637] 반응식: i) PyBOP, NMM, DMF, RT; ii) TFA:DCM(1:1 v/v), RT.

[0638]

상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 2-((2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산 (0.29 g, 0.49 mmol) 및 덴드리머 (0.3 g, 0.01 mmol)을 사용하여 담황색 왁스상 고체 (305 mg, 65%)로 생성물을 합성하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 39H), 7.29 (s, 10H), 6.29-6.25 (m, 58H), 4.60-4.26 (183H), 3.88-3.44 (m, 1568H), 3.37 (s, 103H), 3.20-3.09 (m, 113H), 2.47 (s, 64H),

1.82-1.17 (m, 388H). ¹H NMR 분광법에 의한 덴드리머당 켄시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 29개의 켄시타빈 분자 또는 17 중량% 켄시타빈을 나타냈다.

[0639] 실시예 3: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α-NH-TDA-켄시타빈)₃₂ (ε-NHPEG-2100)₃₂] (화합물 3)

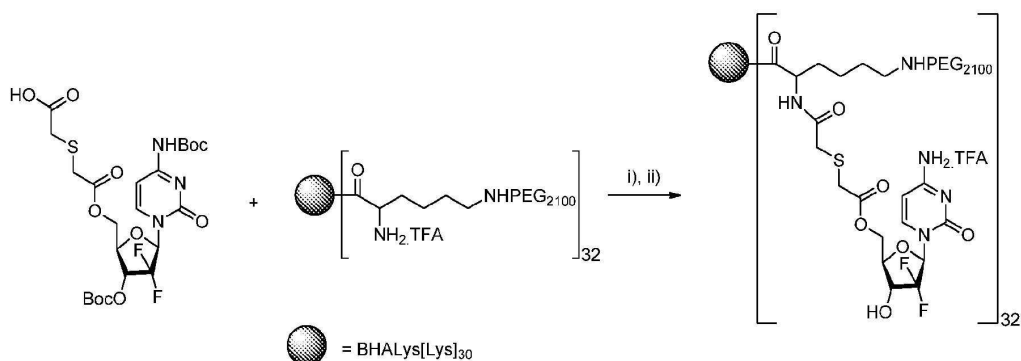


[0640]

[0641] 반응식: i) PyBOP, NMM, DMF, RT; ii) TFA:DCM (1:1 v/v), RT.

[0642] 상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 2-((2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산 (0.22 g, 0.371 mmol) 및 덴드리머 (0.73 g, 0.01 mmol)를 사용하여 회백색 고체 (520 mg, 80%, 2 단계에 걸쳐)로 생성물을 합성하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (bs, 28H), 7.27 (bs, 10H), 6.40-5.99 (m, 50H), 4.72-4.13 (m, 161H), 4.01 (s, 71H), 3.91-3.84 (m, 41H), 3.78-3.54 (m, 5818H), 3.45-3.39 (m, 67H), 3.38 (s, 96H), 3.25 (bs, 86H), 2.14-0.99 (m, 383H). ¹H NMR 분광법에 의한 덴드리머당 켄시타빈 분자의 양의 정량화는 덴드리머당 평균 25개의 켄시타빈 분자 또는 7.8 중량% 켄시타빈을 나타낸 반면, HPLC 분석에 의한 덴드리머당 켄시타빈 분자의 양의 정량화는 덴드리머당 평균 27개의 켄시타빈 분자 또는 8.4 중량% 켄시타빈을 나타냈다.

[0643] 실시예 3A: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α-NH-TDA-켄시타빈)₃₂ (ε-NHPEG-2100)₃₂] (화합물 3)



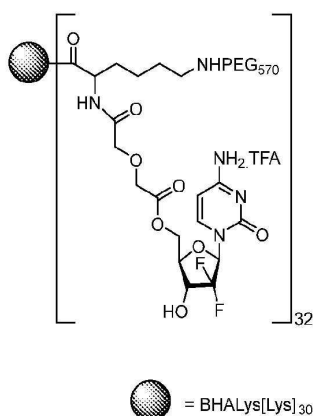
[0644]

[0645] 반응식: i) PyBOP, NMM, DMF, RT; ii) TFA:DCM (1:1 v/v), RT.

[0646] DMF (80 mL) 중 2-((2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에틸)티오)아세트산 (4.38 g, 7.36 mmol)의 용액에 고체 PyBOP (4.58 g, 8.80 mmol)에 이어 고체 SPL8731 (14.5 g, 0.191 mmol)을 첨가하였다. 마지막으로, NMM (5.40 mL, 49.1 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 반응 혼합물을 ACN (1:1)으로 희석하고 30kDa 재생 셀룰로오스 Pellicon 3[®] 0.11m² 멤브레인을 사용한 한외여과로 정제했다. 30 부피의 ACN 정용여과 후, 잔류물을 진공에서 농축하여 생성물을 담갈색 잔류물 (17.7 g, 102%)로 얻었다. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분),

80-5% ACN (12-13분), 5% ACN(13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt(분) = 9.07분 (넓은 피크), 순도 100%. 이어서, 잔류물을 0℃로 냉각된 DCM (26 mL)에 용해시키고 TFA (26 mL)를 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 한 다음, 빙냉 MTBE (340 mL)에 천천히 첨가하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수득하여 생성물을 자유 유동 백색 고체 (16.2 g, 98%)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (brs, 28H), 6.30-6.20 (m, 56H), 4.53-4.26 (m, 156H), 4.00-3.39 (m, 5427H), 3.37 (s, 96H), 3.28-3.07 (m, 113H), 1.98-1.12 (m, 378H). HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt(분) = 8.79분 (넓은 피크). 순도 100%. HPLC에 의한 TFA 분석에서 55505 ppm (5.55%)의 TFA 수준을 얻었다.

[0647] 실시예 4 [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α-NH-DGA-젬시타빈)₃₂ (ε-NHPEG-570)₃₂] (화합물 4)

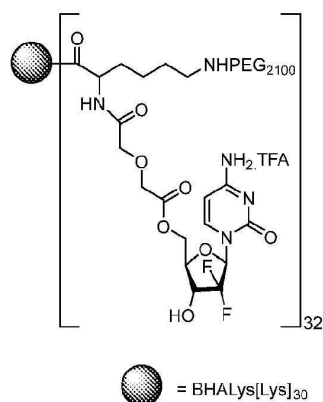


[0648]

[0649]

상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 2-(2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산 (0.28 g, 0.49 mmol) 및 텐드리머 (0.3 g, 0.01 mmol)를 사용하여 담황색 왁스상 고체 (223 mg, 61%)로 생성물을 합성하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 6 Hz, 28H), 7.28 (s, 9H), 6.25-6.06 (m, 56H), 4.62-4.20 (m, 315H), 3.88-3.54 (m, 1525H), 3.37 (s, 104H), 3.19 (s, 120H), 2.46 (s, 64H), 1.82-1.43 (m, 388H). ¹H NMR 분광법에 의한 텐드리머당 젬시타빈 분자의 양의 정량화 결과 텐드리머당 평균 28개의 젬시타빈 분자 또는 17 중량% 젬시타빈을 나타냈다.

[0650] 실시예 4A: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α-NH-DGA-젬시타빈)₃₂ (ε-NHPEG-2100)₃₂] (화합물 6)



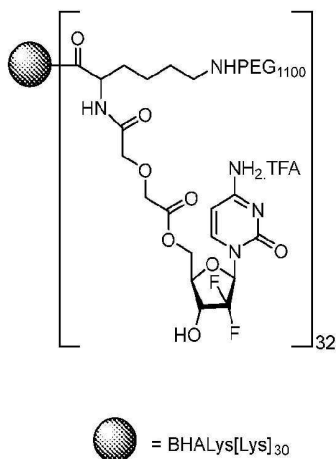
[0651]

[0652]

상기 실시예 4와 유사한 방식으로, 2-(2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산 (4.56 g, 7.87 mmol) 및 SPL8731 (15.5 g, 0.204 mmol)을 사용하여 담갈색 잔류물로 중간체를 합성하였다. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-

12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt(분) = 8.68분 (넓은 피크), 순도 100%. TFA/DCM (1:1, 56 mL)에서 탈보호하고 MTBE (380 mL)에서 침전시킨 후 최종 생성물을 백색 고체 (16.7 g, 99%, 2단계)로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (brs, 32H), 6.30-6.17 (m, 64H), 4.69-4.14 (m, 300H), 4.00-3.39 (m, 5576H), 3.37 (s, 93H), 3.28-3.04 (m, 106H), 1.94-1.04 (m, 378H). HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm) 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4 mL/분, Rt(분) = 8.52분 (넓은 피크). 순도 100%. HPLC에 의한 TFA 분석에서 71591 ppm (7.16%)의 TFA 수준을 얻었다.

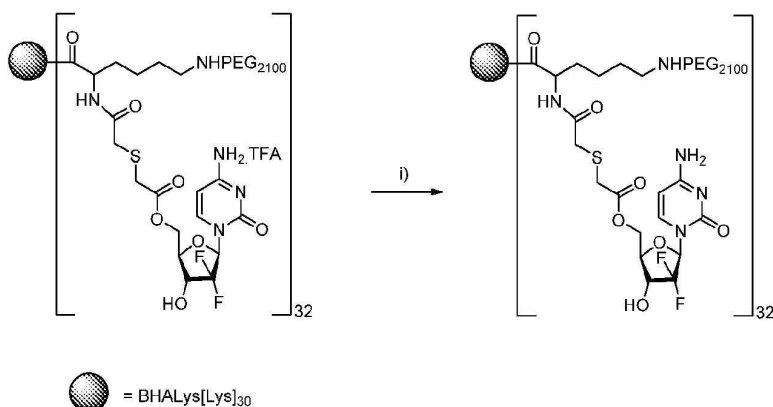
[0653] 실시예 5: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α -NH-DGA-젬시타빈)₃₂ (ϵ -NHPEG-₁₁₀₀)₃₂] (화합물 5)



[0654]

[0655] 상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 2-(2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산 (0.11 g, 0.18 mmol) 및 덴드리머 (0.2 g, 0.004 mmol)를 사용하여 담황색 왁스상 고체 (220 mg, 83%)로 생성물을 합성하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 35H), 7.29 (s, 9H), 6.27-6.21 (m, 56H), 4.64-4.20 (m, 306H), 3.90-3.54 (m, 2978H), 3.43-3.40 (m, 116H), 3.20-3.09 (m, 101H), 2.47-2.45 (m, 64H), 1.86-1.31 (m, 371). ^1H NMR 분광법에 의한 덴드리머당 젬시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 29 개의 젬시타빈 분자 또는 14 중량% 젬시타빈을 나타냈다.

[0656] 실시예 5B: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α -NH-TDA-젬시타빈)₃₂ (ϵ -NHPEG-₂₁₀₀)₃₂] (화합물 3)



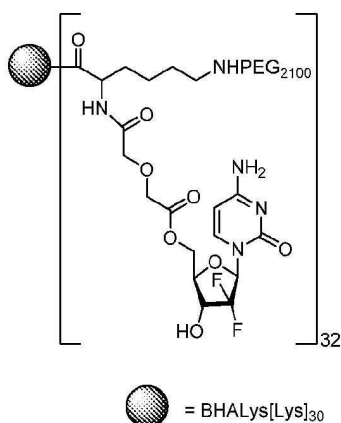
[0657]

[0658] 반응식: i) AmberLyst® A21 이온 교환 수지, DCM, RT

[0659] DCM (160 mL) 중 SPL9133.TFA (16.0 g, 0.182 mmol)의 용액에 AmberLyst® A21 이온 교환 수지 (32.0 g, 50 g/mmol)를 첨가하고 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 여과하여 수지를 제거하고 유기층을 진공에서 농축하여 담갈색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 THF (60 mL)에 용해시킨 다음 빙냉 MTBE (320

mL)에 천천히 첨가하고 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 생성물을 백색 분말 (13.6 g, 89%)로 얻었다. HPLC: 컬럼: Agilent ZORBAX 300 Extend-C18 컬럼, 300 Å, 5 µm, 4.6 mm X 250 mm, 구배: 0% MPB (0-1분), 0-90% MPB (1-8분), 90% MPB (8-10분), 90-0% MPB (10-11분), 0% ACN (11-18분), 275 nm, [MPA: H₂O 중 0.01% TFA; MPB: ACN 중 0.01% TFA], 1 mL/분, Rt(분) = 7.80분, 순도 99.98%. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.73-7.60 (m, 30H), 6.37-6.00 (m, 62H), 4.64-4.3.95 (m, 253H), 3.89-3.38 (m, 5954H), 3.36 (s, 96H), 3.27-3.07 (m, 132H), 2.04-0.97 (m, 378H). HPLC에 의한 TFA 분석에서 257 ppm (0.0257%)의 TFA 수준을 얻었다. HPLC 분석에 의한 덴드리머당 젬시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 32개의 젬시타빈 분자와 동일한 9.87% w/w의 로딩을 얻었다.

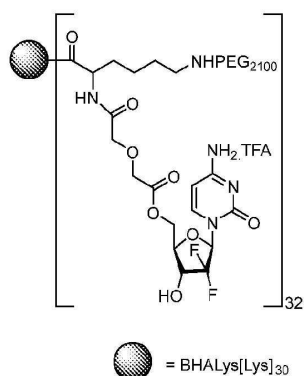
[0660] 실시예 5C: [BHA-Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂[(α-NH-DGA-젬시)타번]₃₂(ε-NHPEG-2100)₃₂(화합물 6)



[0661]

[0662] 상기 실시예 5B와 유사한 방식으로, DCM (160 mL) 중의 SPL9134.TFA (16.0 g, 0.183 mmol)를 AmberLyst® A21 이온 교환 수지 (32.2 g, 50 g/mmol)로 처리하여 침전 후 분리된 생성물을 백색 고체 (12.2 g, 79%)로 얻었다. HPLC: 컬럼: Agilent ZORBAX 300 Extend-C18 컬럼, 300Å, 5 µm, 4.6 mm X 250 mm, 구매: 0% MPB (0-1분), 0-90% MPB (1-8분), 90% MPB (8-10분), 90-0% MPB (10-11분), 0% ACN (11-18분), 275 nm, [MPA: H₂O 중 0.01% TFA; MPB: ACN 중 0.01% TFA], 1 mL/분, Rt(분) = 7.78분, 순도 99.96%. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.55 (m, 30H), 6.30-6.00 (m, 60H), 4.64-4.09 (m, 300H), 4.02-3.38 (m, 5552H), 3.36 (s, 93H), 3.27-2.94 (m, 120H), 2.09-0.96 (m, 378H). TFA 분석(HPLC 분석)은 395 ppm (0.0395%)에서 TFA 수준을 제공하였다. (HPLC 분석)에 의한 덴드리머당 켐시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 31개의 켐시타빈 분자와 동일한 9.67% w/w의 로딩을 얻었다.

[0663] 실시예 6: [BHA Lys][Lys]₃₀[Lys]₃₂ [(α-NH-DGA-젬시타빈)₃₂ (ε-NHPEG-2100)₃₂] (화합물 6)

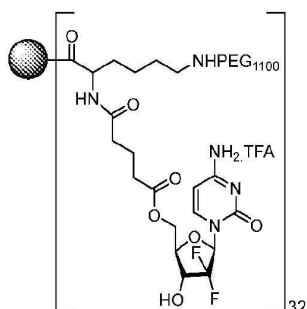


[0664]

[0665] 상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 2-(2-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-2-옥소에톡시)아세트산 (0.10 g, 0.177 mmol) 및 텐드림® (0.35 g, 0.005 mmol)를 사용하여 생성물을 백색 고체 (204 mg, 75%,

2단계)로 합성하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (bs, 26H), 7.26 (bs, 10H), 6.37-5.99 (m, 56H), 4.69-4.11 (m, 277H), 4.01 (s, 76H), 3.89 (s, 51H), 3.84-3.75 (m, 5352H), 3.42 (m, 45H), 3.38 (s, 97H), 3.26 (bs, 78H), 2.17-1.02 (m, 384H). ^1H NMR 분광법에 의한 덴드리머당 젬시타빈 분자의 양의 정량화는 덴드리머당 평균 28개의 젬시타빈 분자 또는 8.8 중량% 젬시타빈을 나타낸 반면, HPLC 분석에 의한 정량화는 덴드리머당 평균 32개의 젬시타빈 분자 또는 9.9 중량% 젬시타빈을 나타냈다.

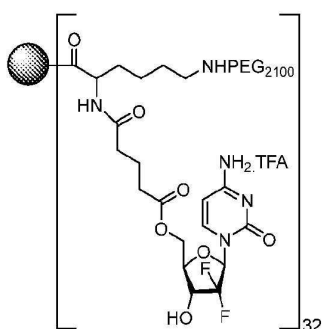
[0666] 실시예 7: $[\text{BHA Lys}][\text{Lys}]_{30}[\text{Lys}]_{32}[(\alpha\text{-NH-Glu-젬시타빈})_{32}(\epsilon\text{-NHPEG}_{1100})_{32}]$ (화합물 7)



[0667]

[0668] 상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 5-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산 (28 mg, 0.049 mmol) 및 덴드리머 10 (40 mg, 1.03 μmol) (0.025 mL, 0.127 mmol)을 사용하여 $[\text{BHA Lys}][\text{Lys}]_{30}[\text{Lys}]_{32}[(\alpha\text{-NH-Glu-젬시타빈})_{32}(\epsilon\text{-NHPEG}_{1100})_{32}]$ (20 mg, 50%)를 백색 반고체로 합성하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.5-7.7 (m, 20H), 7.2-7.4 (m, 10H), 5.8-6.0 (m, 20H), 6.2-6.4 (m, 20H), 4.14-4.70 (m, 52H), 3.44-4.12 (m, 2806H), 3.2-3.4 (m, 214H), 2.7-3.2 (m, 161H), 2.1-2.7 (m, 88H), 0.89-2.25 (m, 370H).

[0669] 실시예 8: $[\text{BHA Lys}][\text{Lys}]_{30}[\text{Lys}]_{32}[(\alpha\text{-NH-Glu-젬시타빈})_{32}(\epsilon\text{-NHPEG}_{2100})_{32}]$ (화합물 8)



[0670]

[0671] 상기 실시예 1과 유사한 방식으로, 5-(((2R,3R,5R)-5-(4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)옥시)-4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-5-옥소펜타노산 (0.20 g, 0.355 mmol) 및 덴드리머 (0.7 g, 0.01 mmol)를 사용하여 생성물을 백색 고체 (286 mg, 63%, 2단계에 걸쳐)로 합성하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (bs, 27H), 7.25 (bs, 11H), 6.22 (bs, 56H), 4.64-4.11 (m, 177H), 4.02 (s, 78H), 3.90 (s, 46H), 3.83-3.46 (m, 5365H), 3.43 (bs, 34H), 3.39 (s, 97H), 3.26 (bs, 79H), 2.69-2.13 (m, 122H), 2.10-0.95 (m, 485H). ^1H NMR 분광법 및 HPLC 분석에 의한 덴드리머당

젬시타빈 분자의 양의 정량화 결과 덴드리머당 평균 28개의 젬시타빈 분자 또는 8.8 중량% 젬시타빈을 나타냈다.

[0672] 실시예 9: PBS, 시트레이트 완충액 및 혈장에서 링커 방출 속도 비교

[0673] (i) PBS 및 시트레이트 완충액에서 덴드리머로부터의 젬시타빈 방출

[0674] PBS 및 시트레이트 완충액에서 덴드리머 화합물로부터 젬시타빈 방출 속도를 결정하기 위한 연구가 수행되었다. 본 개시내용의 젬시타빈-접합 덴드리머 및 비교예 덴드리머를 각각 PBS 완충액 (2 mL, 10 mM, pH 7.4) 또는 시트레이트 완충액 (2 mL, 0.1 M, pH 4.5)에 용해시키고 37°C에서 유지하였다. 그런 다음 HPLC에 5 μ L의 용액을 주입하여 샘플을 분석했다. 다양한 시점에서 샘플을 HPLC로 분석했다. HPLC (C8 XBridge, 3 x 100 mm), 구배: 5% ACN/H₂O (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 243 nm, 10 mM 포름산암모늄 완충액, 0.4mL/분.

[0675] 결과가 도 1 (PBS) 및 도 2 (시트레이트 완충액)에 표시되고 방출된 젬시타빈 %를 나타내며 아래 표에 나와 있다.

(a) (pH 7.4; 37 °C)에서 PBS 중 방출된 젬시타빈%:

	PBS 중 방출된 젬시타빈 %		
시간 (h)	8	3	6
0	0	0	0
0.08	7.04	3.95	4.06
2	7.83	11.23	22.07
4	8.09	16.6	35.48
6	8.05	21.99	44.46
8	8.29	25.64	51.97
10	8.79	30.03	58.3
12	9.08	33.17	63.5
24	12.43	46.36	80.11
26	12.68	48.07	81.61
28	13.47	51.24	83.04
30	13.11	53.41	84.51
32	14.12	54.48	84.76
34	14.34	55.8	86.95
36	15.01	57.52	87.28

[0676]

(b) 시트레이트 완충액 (pH 4.5, 37°C) 중에서 방출된 젬시타빈%:

	시트레이트 완충액 중에서 방출된 젬시타빈%		
시간 (h)	8	3	6
0	0	0	0
0.08	5.93	4.42	4.27
2	6.14	5.21	5.33
4	5.36	5.51	5.93
6	5.38	4.92	6.87
8	5.71	5.61	7.28
10	5.43	5.39	8.3
12	5.79	5.94	9.11
24	6.65	7.53	13.16
26	6.49	7.52	13.13
28	6.95	7.75	13.76
30	6.18	7.71	14.68
32	6.29	7.48	15.01
34	6.17	7.72	15.65
36	6.28	8.19	16.46

(ii) 혈장 방출 연구

인간 혈장을 병육에서 해동한 다음 4°C에서 13.2K rpm으로 10분 동안 원심분리하고 상등액을 0.2 μ m 필터를 통해 여과했다 (마이크로 원심분리기 튜브에 단백질/효소 펠렛을 남김). 플라스마는 7.4의 pH에 도달하도록 42% 상대 습도에서 3% CO₂의 CO₂ 인큐베이터에 배치되었다.

젬시타빈 HCl (28.5 mg)을 Milli Q 물에 용해시키고 생성된 스톱 용액을 5 mL 부피 플라스크로 옮기고 희석하여 작업 표준 용액을 제공했다. 작업 표준 용액을 4°C에서 13.2K rpm으로 10분 동안 원심분리했다.

혈장 방출 연구는 1 mL의 혈장 (원심분리 및 여과)을 0.2 mL의 텐드리머 용액 (miliQ 물 중 약 2 mg/mL 젬시타빈 등가물), 예를 들어, 텐드리머 및 비교기에 추가하여 수행했다. 혼합물을 볼텍싱 (30초)한 다음 37°C 5% CO₂에서 인큐베이션했다. 다양한 시점에서 분취량 (0.1 mL)을 제거하고 ACN (0.2 mL)에 첨가했다. 생성된 혼합물을 볼텍싱 (30초), 원심분리 (10분, 4°C)하고 여과하고 HPLC로 분석했다 (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, 3.5Å, 0.4 mL/분, 구매: 5% ACN/H₂O) (0-1분), 5-80% ACN (1-7분), 80% ACN (7-12분), 80-5% ACN (12-13분), 5% ACN (13-15분), 100 mM 포름산암모늄 완충액, 컬럼 온도 50°C, 샘플 트레이 4°C, 260 nm. 결과가 도 3에 나와 있다.

인간 혈장 방출%			
시간 (h)	8	3	6
0	-0.17	1.81	0.49
2	0.22	3.73	9.94
4	-1.99	6.31	18.18
6	3.02	17.74	39.84
24	6.19	34.83	71.13
30	5.39	37.86	77.98

위의 결과는 투여 후 텐드리머로부터 젬시타빈의 상대적 방출 속도를 입증한다.

실시예 10: 젬시타빈-텐드리머 접합체의 GI₅₀

alamarBlue 생존력 분석 (Thermo Fisher, DAL1025)을 사용하여 암 세포주의 성장을 억제하는 예시 텐드리머의 능력을 결정하기 위한 연구가 수행되었다. GI₅₀은 세포 성장을 50% 억제하는 데 필요한 농도이다.

생존력을 위해 MDA-MB-231, A549, H460, BxPC3 및 CAPAN-1 세포에 대한 화합물의 세포독성을 평가하였다. 세포를 96웰 플레이트에 세포 성장 속도에 따라 1.2 - 5 x 10³ 세포의 밀도로 시딩(seed)하고 밤새

인큐베이션했다. 그런 다음 세포를 72시간 (MDA-MB-231, A549 및 H460 계통) 또는 144시간 (BxPC3 및 CAPAN-1 계통) 동안 테스트 조성물의 연속 희석액으로 처리했다. 세포 생존력 분석을 위해 10% 배지 부피의 alamar Blue를 인큐베이션의 마지막 6 내지 8시간 동안 추가했다. 살아있는 세포에서 alamarBlue의 감소는 플레이트 판독기에서 읽을 수 있는 적색 형광 대사산물을 생성한다 (560 nm 여기/610 nm 방출). 세포 생존력 및 후속 GI50 값은 GraphPad Prism에서 4-매개변수 비선형 곡선 맞춤을 사용하여 블랭크 보정 용량-반응 곡선으로 결정되었다. 결과는 본 개시내용의 예시적인 텐드리머가 강력한 세포독성 효과를 갖는다는 것을 입증한다.

젬시타빈 화합물에 대한 GI₅₀ 표:

젬시타빈 μM 으로 주어진 GI ₅₀ 값	MDA-MB- 231	A549	H460	BxPC-3	CAPAN-1
화합물	72 h	72 h	72 h	144 h	144 h
젬시타빈	0.004	0.011	0.042	0.009	0.009
8	0.103	0.5			
3	0.007	0.05	0.077	0.008	0.008
6	0.005	0.045	0.056	0.001	0.006
9 (비교예)	0.843	4.91			
1		0.051	0.215	0.007	0.033
4	0.003	0.031	0.061	0.013	0.011
2	0.004	0.034	0.412	0.007	0.021
5	0.003	0.044	0.046	0.007	0.003

실시예 11: 젬시타빈-텐드리머 접합체의 생체내 효능

CAPAN-1 (인간 췌장 선암종 세포주) 마우스 이종이식 췌장암 모델 연구를 수행하여 젬시타빈과 비교하여 예시 텐드리머의 항종양 효능 특성을 평가하였다.

화합물 1, 4, 2 및 5는 투여 직전에 멸균 식염수에 용해시켜 제조하였다. 젬시타빈 (DBLTM 젬시타빈 주사제, Hospira Pty Ltd.)을 투여 전에 식염수 용액에 추가로 희석했다.

암컷 NOD-SCID 인터루킨-2 수용체 감마 사슬 null 마우스 (9주령)의 옆구리에 PBS:Matrigel(1:1) 중 5 x 10⁶ CAPAN-1 세포를 피하 접종했다. 마우스의 무게를 측정하고 전자 캘리퍼스를 사용하여 매주 2회 종양을 측정했다. 종양 부피 (mm³)는 길이 (mm)/2 x 너비 (mm)²로 계산되었다. 이식 후 17일째에 비슷한 크기의 종양 (평균 종양 부피 100 mm³)을 가진 마우스를 10마리 동물로 구성된 6개 그룹으로 무작위 배정했다.

화합물은 3주 동안 0.1 ml/체중 10g으로 주 2회 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 투여되었다. 그룹은 다음과 같이 투여되었다:

1. 식염수 - 비히클

2. 젬시타빈 (120 mg/kg, i.v.)

3. 1 (2 mg/kg, i.v.)

4. 4 (5 mg/kg, i.v.)

5. 2 (5 mg/kg, i.v.)

6. 5 (3 mg/kg, i.v.)

종양 성장 억제는 일원 ANOVA에 이어 Dunnett의 다중 비교 테스트를 사용하여 29일째 (모든 비히클 동물이 연구에 남아 있는 경우)에 분석되었다. 젬시타빈과 DEP-젬시타빈의 종양 성장 곡선은 혼합 효과 모델과 뒤이는 Tukey의 다중 비교 테스트를 사용하여 47일 동안 (모든 처리 그룹 동물이 종양 관련 종료점에 대한 연구에 남아 있을 때) 비교되었다. 비종양 관련 종료점으로 인해 47일째 이전에 2마리의 마우스가 손실되었다 (젬시타빈에서 1마리, SPL-9138 처리 그룹에서 1마리). 모든 통계 분석은 GraphPad Prism 8.1을 사용하여 수행되었다.

도 4는 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균

종양 부피 ($\pm$ SEM)로 표시한다. 도 4에 나타난 바와 같이, **4**, **2**, **5**는 투여 연구에 걸쳐 CAPAN-1 종양의 완전한 정지를 유도하고 젬시타빈보다 생존을 상당히 연장시켰다. $P < 0.0001$ Kaplan-Meier 생존 곡선의 Mantel Cox 회귀 분석).

치료	종양 성장 억제 (%) v 비히클	P (vs 비히클)
젬시타빈	84	<0.0001
1	75	<0.0001
4	91	<0.0001
2	94	<0.0001
5	94	<0.0001

[0701]

[0702]

실시예 12: 젬시타빈-덴드리머 접합체의 투여 요법 연구

[0703]

예시적인 덴드리머의 격주 투여와 비교하여 매주 투여의 효과를 평가하기 위해 CAPAN-1 (인간 췌장 선암종 세포주) 마우스 이종이식 췌장암 모델을 확립하였다.

[0704]

화합물 1을 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 마우스에 접종하고 종양의 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정했다. 이식 후 17일째에 비슷한 크기의 종양 (평균 종양 부피 140 mm^3)을 가진 마우스를 5마리 동물로 구성된 2개 그룹으로 무작위 배정했다.

[0705]

1. 3주 동안 매주 **1** (5 mg/kg , i.v.); 및

[0706]

2. 3주 동안 격주로 **1** (2 mg/kg , i.v.).

[0707]

도 5는 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균 종양 부피 ($\pm$ SEM)로 표시한다. 화합물 1을 매주 5 mg/kg 씩 제공하는 것이 1을 격주로 2 mg/kg 씩 제공하는 것보다 종양 성장을 억제하는 데 더 효과적이었다.

[0708]

실시예 13a: Abraxane®을 병용한 젬시타빈-덴드리머 접합체의 이종이식편의 생체내 효능 연구

[0709]

CAPAN-1 (인간 췌장 선암종 세포주) 마우스 이종이식 췌장암 모델을 사용하여, 젬시타빈 단독 또는 Abraxane®과의 조합과 비교하여 **3** 및 **6** 단독 또는 Abraxane® (알부민 결합 파클리탁셀)과의 조합의 항종양 효능 특성을 평가한다. 마우스에 접종하고 종양의 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. 이식 후 19일째에 비슷한 크기의 종양 (평균 종양 부피 100 mm^3)을 가진 마우스를 10마리 동물로 구성된 7개 그룹으로 무작위 배정했다. 젬시타빈, **3** 및 **6**은 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. Abraxane®은 투여 직전에 식염수에 용해되었다.

[0710]

Abraxane®, 젬시타빈 및 덴드리머는 1일, 10일 및 17일에 $0.1 \text{ ml/체중 } 10\text{g}$ 으로 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 투여되었다.

치료	투여량
비히클	
젬시타빈	120 mg/kg
Abraxane®	40 mg/kg
젬시타빈 + Abraxane®	120 mg/kg 의 젬시타빈 + 40 mg/kg 의 Abraxane®
3	6.5 mg/kg
6*	4 mg/kg
6* + Abraxane®	4 mg/kg 의 6 + 40 mg/kg 의 Abraxane®

*화합물 6은 1일에 5 mg/kg , 그리고 10일 및 17일에 4 mg/kg 으로 투여되었다.

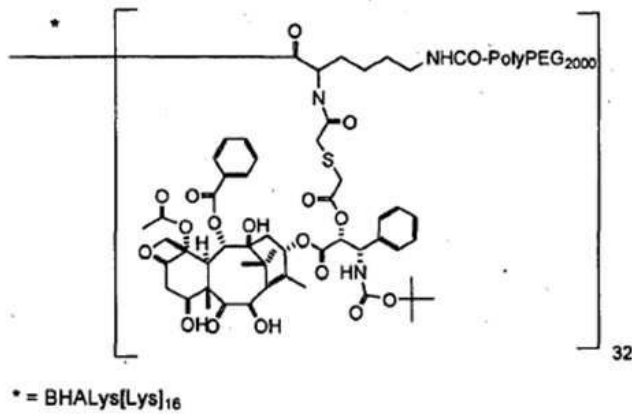
[0711]

[0712]

실시예 13b: 젬시타빈-덴드리머 접합체와 병용한 도세탁셀-덴드리머 접합체의 이종이식편의 생체내 효능 연구

[0713]

실시예 13a의 확장으로, 2개의 추가 그룹의 마우스를 준비하고 투여하여 뉴클레오사이드 유사체-덴드리머 (예를 들어, **6**)와 조합한 탁산-덴드리머의 항종양 효능 특성을 평가하였다. 마우스에 접종하고 종양의 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. 도세탁셀-덴드리머 접합체인 DEP-DTX는 W02012167309의 실시예 19에 기재된 바와 같이 제조되었으며, 구조는 $BHA \text{ Lys}][\text{Lys}]_{32} [(\alpha\text{-TDA-DTX})_{32} (\epsilon\text{-PolyPEG}_{2000})_{32}]$ 이다:



덴드리머는 0.1 ml/체중 10g으로 3주 동안 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 매주 투여되었다.

치료	투여량
DEP-DTX	24 mg/kg
6* +DEP-DTX	4 mg/kg 의 6 + 10 mg/kg 의 DEP-DTX

* 화합물 **6** 은 1 일에 5 mg/kg, 그리고 10 일 및 17 일에 4 mg/kg 으로 투여되었다.

실시예 13a 및 b의 결과

종양 성장 억제제는 일원 ANOVA에 이어 Dunnett의 다중 비교 테스트를 사용하여 29일째 (연구에 비히클 동물이 남아 있지 않은 경우)에 분석되었다. 모든 통계 분석은 GraphPad Prism 8.1을 사용하여 수행되었다.

치료	29 일째의 종양 성장 억제 (%) v 비히클	P (vs 비히클)
젬시타빈	59	P<0.001
Abraxane [®]	92	P<0.001
젬시타빈 + Abraxane [®]	95	P<0.001
3	103	P<0.001
6	83	P<0.001
6 +Abraxane [®]	108	P<0.001
DEP-DTX	108	P<0.001
6 +DEP-DTX	107	P<0.001

29일째에 **3**은 투여 연구에 걸쳐 CAPAN-1 종양에서 젬시타빈보다 유의하게 더 효과적이었다. Abraxane[®]과 **6**의 조합은 제제 단독 (P=0.0001) 또는 젬시타빈과 Abraxane[®] (P=0.005) 중 하나보다 훨씬 더 효과적이었고 완전한 종양 퇴행을 유도했다 (P <0.0001). DEP-DTX와 **6**의 조합은 **6** 단독보다 더 효과적이었고 완전한 종양 퇴행을 유도했다 (P <0.0001).

도 **6**은 실험이 종료된 82일째까지 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균 종양 부피 (± SEM)로 표시한다. 그래프는 각 그룹의 첫 번째 마우스가 종양 종점에 도달할 때까지 표시된다.

도 **6**에 나타난 바와 같이, **3**은 투여 연구에 걸쳐 CAPAN-1 종양에서 젬시타빈보다 더 효과적이었고, 젬시타빈과 Abraxane[®]의 조합보다도 더 효과적이었다.

Abraxane[®]과 **6**의 조합은 제제 단독, 또는 젬시타빈과 Abraxane[®]보다 더 효과적이었다. DEP-DTX와 **6**의 조합이 **6** 단독 및 다른 그룹보다 더 효과적이었다.

일반적으로, 화합물은 내약성이 우수하고 투여에 상응하는 처음 2주 동안 최소의 체중 감소를 나타내었고 회복 및 후속 체중 증가를 나타냈다. Abraxane[®] + **6**의 첫 번째 투여 후 시작된 급격한 체중 감소로 인해 8일째에 한

마리의 마우스가 실험에서 제외되었다. 10.27%의 평균 체중 감소를 나타낸 5 mg/kg의 **6** 및 Abraxane[®]을 투여 받은 그룹을 제외하고 모든 그룹의 최대 체중 감소는 10% 미만이었다.

[0725] 실시예 14: 췌장 선암종 마우스 이종이식 모델에서 2개의 켄시타빈-덴드리머 접합체의 이종이식편의 생체내 효능 연구.

[0726] CAPAN-1 (인간 췌장 선암종 세포주) 마우스 이종이식 췌장암 모델을 사용하여 **3** 및 **6**의 항종양 효능 특성을 평가했다. NSG (NOD-SCID 인터류킨-2 수용체 감마 사슬 null) 마우스에 접종하고 종양 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정했다. 이식 후 24일째에 유사한 크기의 종양 (평균 종양 부피 100 mm³)을 가진 마우스를 각 종양 유형에 대해 10마리의 동물로 구성된 4개의 그룹으로 무작위 배정했다. 켄시타빈, **3** 및 **6**은 상기 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0727] 켄시타빈은 매주 2회 투여되었고 덴드리머는 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 0.1 ml/체중 10 g으로 3주 동안 매주 투여되었다.

치료	투여량
비히클/식염수	
켄시타빈	120 mg/kg
3	6 mg/kg
6	5 mg/kg

[0728]

[0729] 도 7은 CAPAN-1 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균 종양 부피 (± SEM)로 표시한다. 도 7에서 볼 수 있듯이 연구에 걸쳐 CAPAN-1 종양에서 **3**은 켄시타빈 또는 **6**보다 훨씬 더 효과적이었다.

[0730] 실시예 15: 폐 선암종 마우스 이종이식 모델에서 2개의 켄시타빈-덴드리머 접합체의 이종이식편의 생체내 효능 연구.

[0731] A549 (인간 선암성 인간 폐포 기저 상피) 세포주를 사용하여 **3**의 항종양 효능 특성을 평가하였다. NSG 마우스에 접종하고 종양의 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. 이식 후 30일째에 비슷한 크기의 종양 (평균 종양 부피 100 mm³)을 가진 마우스를 각 종양 유형에 대해 10마리의 동물로 구성된 4개의 그룹으로 무작위 배정했다. 켄시타빈 및 **3**은 상기 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0732] 켄시타빈은 매주 2회 투여되었고 덴드리머는 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 0.1 ml/체중 10 g으로 3주 동안 매주 투여되었다.

치료	투여량
비히클/식염수	
켄시타빈	120 mg/kg
3	6 mg/kg

[0733]

[0734] 도 8은 A549 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균 종양 부피 (± SEM)로 표시한다. 도 8에 도시된 바와 같이, 연구에 걸쳐 A549 종양에서 **3**이 켄시타빈보다 더 효과적이었다.

[0735] 실시예 16: 카르보플라틴과 병용한 켄시타빈-덴드리머 접합체의 이종이식편의 생체내 효능 연구

[0736] OVCAR-3 (인간 난소 암종 세포주) 마우스 이종이식 암 모델을 사용하여 켄시타빈 단독 또는 카르보플라틴과의 조합과 비교하여 **3** 단독 또는 카르보플라틴과의 조합의 항종양 효능 특성을 평가했다. NSG 마우스에 접종하고 종양 크기를 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. 이식 후 29일째에 비슷한 크기의 종양 (평균 종양 부피 100 mm³)을 가진 마우스를 10마리 동물로 구성된 10개 그룹으로 무작위 배정했다. 켄시타빈 및 **3**은 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. DBL카르보플라틴 (Hospira)을 식염수에 용해시키고 투여 직전에 5% 글루코스에 추가로 희석하였다.

[0737] 켄시타빈은 매주 2회 투여되었고 덴드리머와 카르보플라틴은 꼬리 정맥 i.v. 주입을 통해 0.1 ml/체중 10 g으로

3주 동안 매주 투여되었다.

치료	투여량
비히클/식염수	
젬시타빈 + 글루코스 비히클	80 mg/kg
젬시타빈	120 mg/kg
카르보플라틴 + 식염수 비히클	40 mg/kg
카르보플라틴	60 mg/kg
3 + 글루코스 비히클	4 mg/kg
3	6 mg/kg
젬시타빈 + 카르보플라틴	80 mg/kg 의 젬시타빈 + 40 mg/kg 의 카르보플라틴
3 + 카르보플라틴	4 mg/kg 의 3 + 40 mg/kg 의 카르보플라틴
3 + 카르보플라틴	6 mg/kg 의 3 + 40 mg/kg 의 카르보플라틴

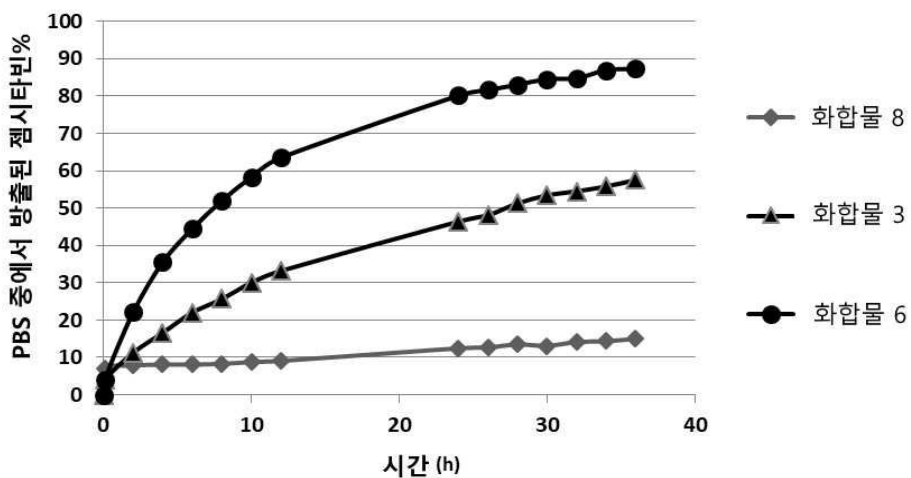
[0738]

[0739]

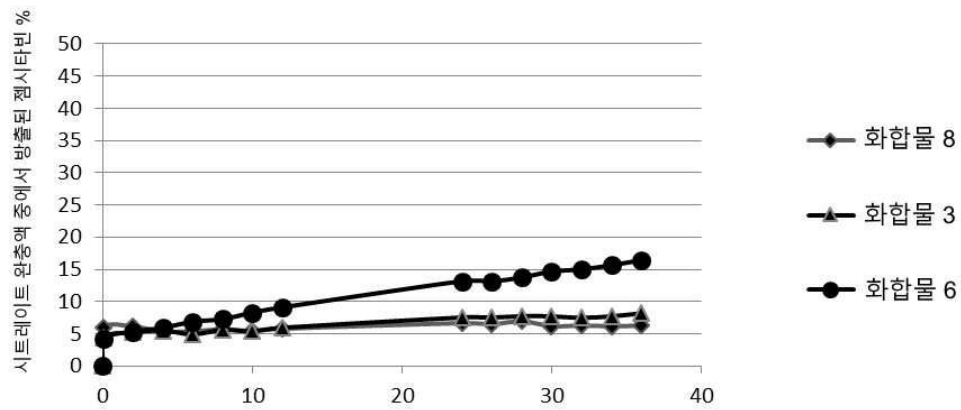
도 9는 OVCAR-1 종양 이종이식편에 대한 치료의 항종양 효능을 나타낸다. 종양 부피를 매주 2회 측정하고 평균 종양 부피 ($\pm$ SEM)로 표시한다. 도 9에 나타난 바와 같이, OVCAR-1 종양에서 (i) 4 mg/kg 및 6 mg/kg의 **3**은 젬시타빈보다 더 효과적이었고, (ii) **3** 및 카르보플라틴은 젬시타빈 또는 카르보플라틴 단독과 비슷하거나 더 효과적이었다.

도면

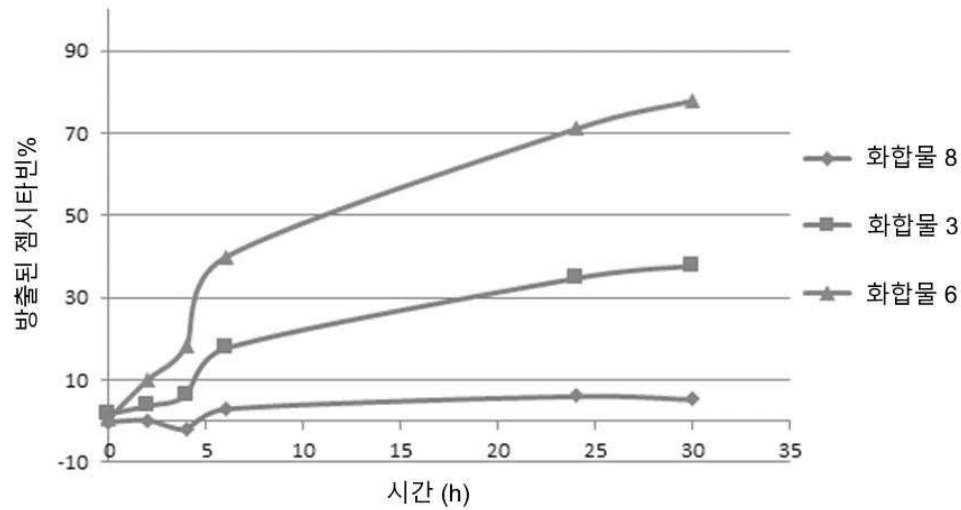
도면1



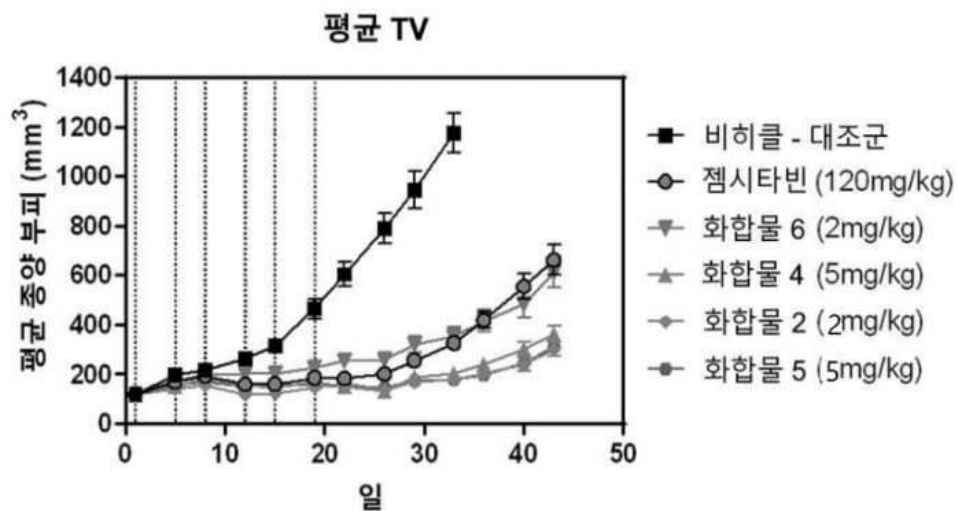
도면2



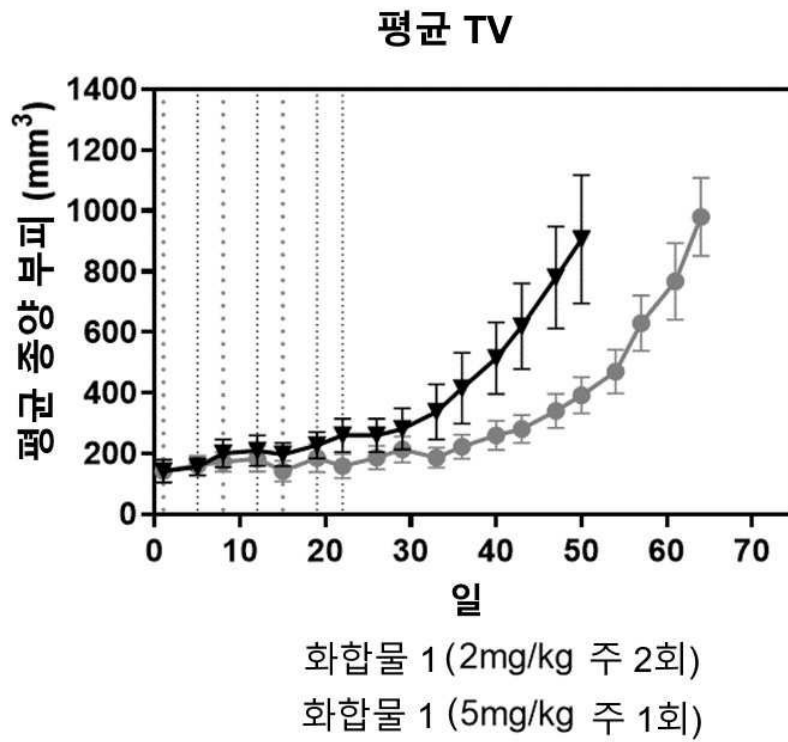
도면3



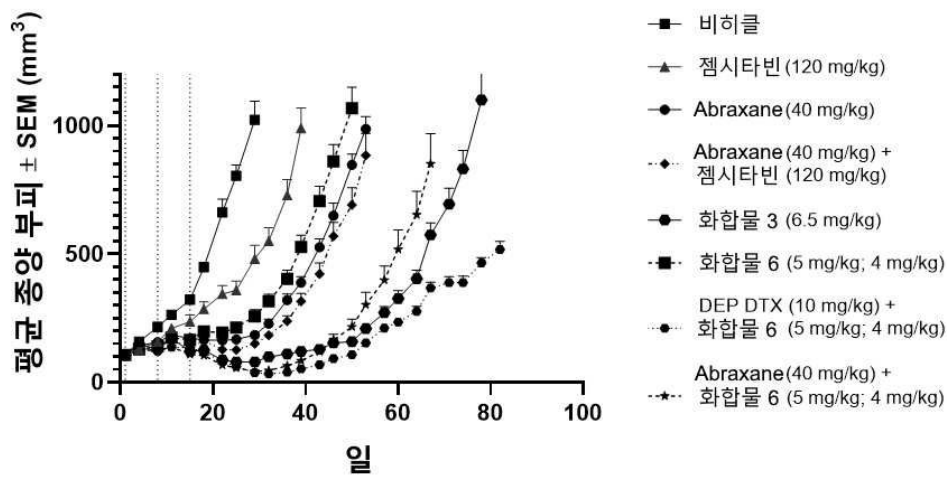
도면4



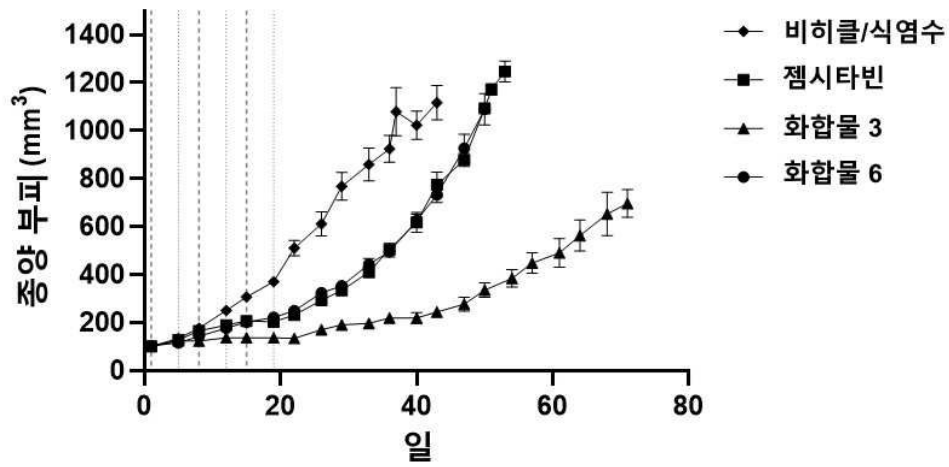
도면5



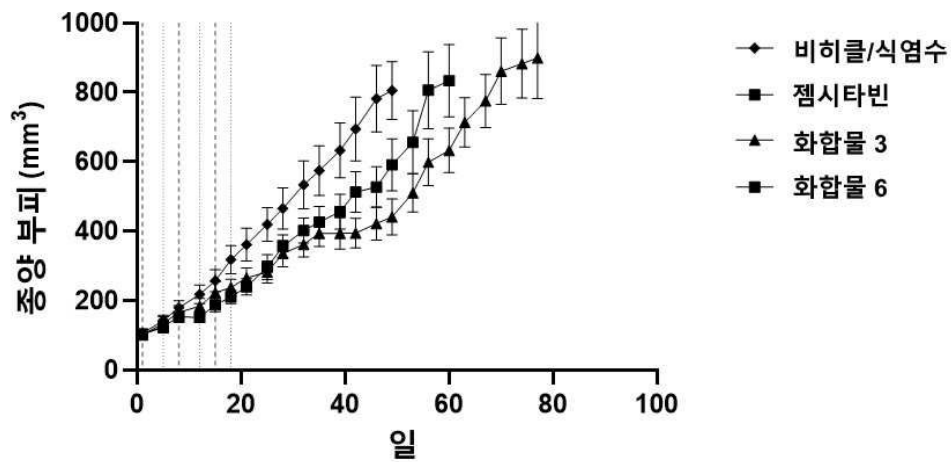
도면6



도면7



도면8



도면9

