



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0063130
(43) 공개일자 2024년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/58 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/605 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7010842
(22) 출원일자(국제) 2022년09월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/059149
(87) 국제공개번호 WO 2023/052971
국제공개일자 2023년04월06일
(30) 우선권주장
63/250,913 2021년09월30일 미국(US)
63/253,071 2021년10월06일 미국(US)

(71) 출원인
소니그룹주식회사
일본국 도쿄도 미나토쿠 코난 1-7-1
(72) 발명자
매트레이 트레이시
미국 캘리포니아주 95112 산 호세 노스 퍼스트 스트리트 1730
벤브런트 마이클
미국 캘리포니아주 95112 산 호세 노스 퍼스트 스트리트 1730
맥켓천 존 마이클
미국 캘리포니아주 95112 산 호세 노스 퍼스트 스트리트 1730
(74) 대리인
장훈

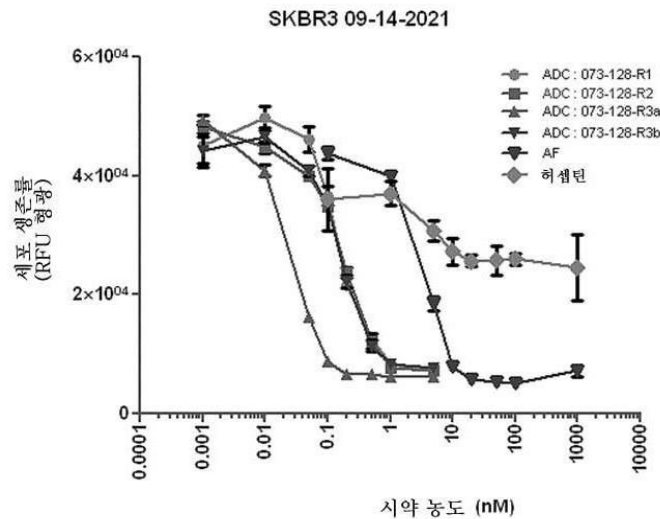
전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 발명의 명칭 중합체성 이중 약물의 자동 합성

(57) 요약

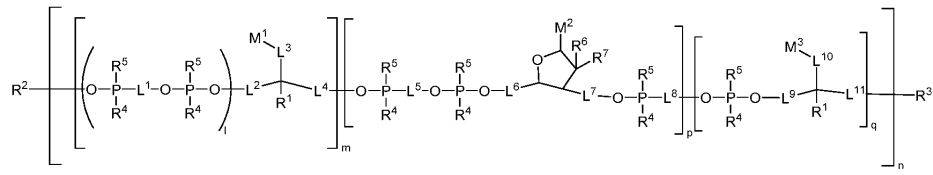
형광 또는 착색 염료를 포함하거나 포함하지 않는 생물학적 활성 화합물로서 유용한 화합물이 개시된다. 일부 (뒷면에 계속)

대표도



양태에서, 상기 화합물 또는 이의 입체 이성질체, 토토머 또는 염은 화학식 I의 구조를 갖는다.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9, L^{10}, L^{11}, M^1, M^2, M^3, l, m, n, p$ 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

화학식 I의 구조의 화합물과 관련된 추가의 화합물, 제조방법, 약제학적 조성물 및 치료 방법도 제공된다.

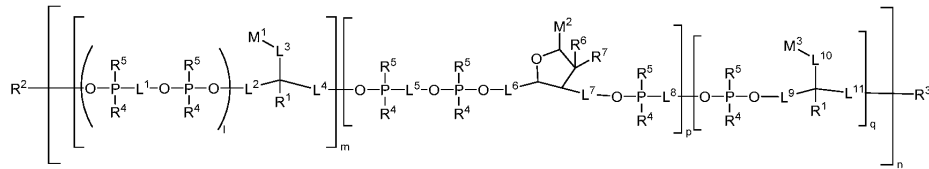
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R^1 은 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 알콕시이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로, H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, $OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q 또는 이의 보호된 형태 L' 이고;

R_a 는 O 또는 S이고;

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

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

R_d 는 짝이온이고;

R^4 는 각각의 발생시 독립적으로, OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고;

R^5 는 각각의 발생시 독립적으로, 옥소 또는 티옥소이고;

R^6 및 R^7 은 각각의 발생시 독립적으로, H, OH 또는 할로이고, 단, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 OH 또는 할로이고;

L^3 및 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 링커(linker)이고;

L^1 , L^2 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 및 L^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로, 직접 결합 또는 임의로 치환되는 링커이고;

M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 부재하거나, 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티(moiety)이고;

M^2 는 각각의 발생시 독립적으로, 발색단이고;

M^3 은 각각의 발생시 독립적으로, 항암 치료제를 포함하는 모이어티이고;

Q는 각각의 발생시 독립적으로, 표적 모이어티 상의 상보적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티 또는 이의 보호된 형태이고;

L' 는 각각의 발생시 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 추가의 화학식 I의 구조의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

l 은 각각의 발생시 독립적으로, 1 이상의 정수이고;

m 은 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이고;

n 은 1 이상의 정수이고;

p 의 적어도 하나의 발생은 1 이상의 정수이고, 나머지 p 는 각각 0이거나 또는 1 이상의 정수이고;

q 는 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 알킬렌인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 메틸렌인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 알킬렌 옥사이드를 포함하는, 화합물.

청구항 6

제1항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알킬렌 옥사이드가 에틸렌 옥사이드인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 에틸렌 옥사이드가 폴리에틸렌 옥사이드인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 L' 인, 화합물.

청구항 9

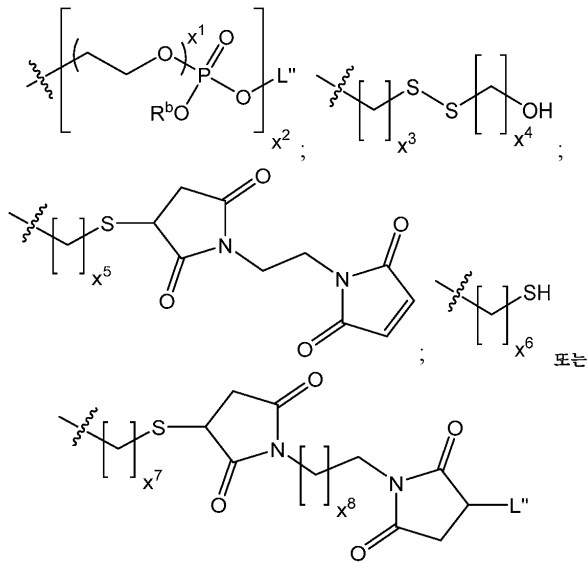
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, L' 가 표적 모이어티에 대한 링커인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, L' 가 표적 모이어티에 대한 링커이고, 상기 링커는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티 또는 이들의 조합을 포함하는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L'가 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:



상기 화학식들에서,

$x^1, x^2, x^3, x^4, x^5, x^6, x^7$ 및 x^8 은 독립적으로, 1 내지 10의 정수이고;

R^b 는 H, 전자쌍 또는 짝이온이고;

L'는 표적 모이어티 또는 표적 모이어티에 대한 링키지(linkage)이다.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 모이어티가 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제가 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체(HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR) 억제제, 플레이트 또는 MET 억제제인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 모이어티가 모노클론 항체인, 화합물.

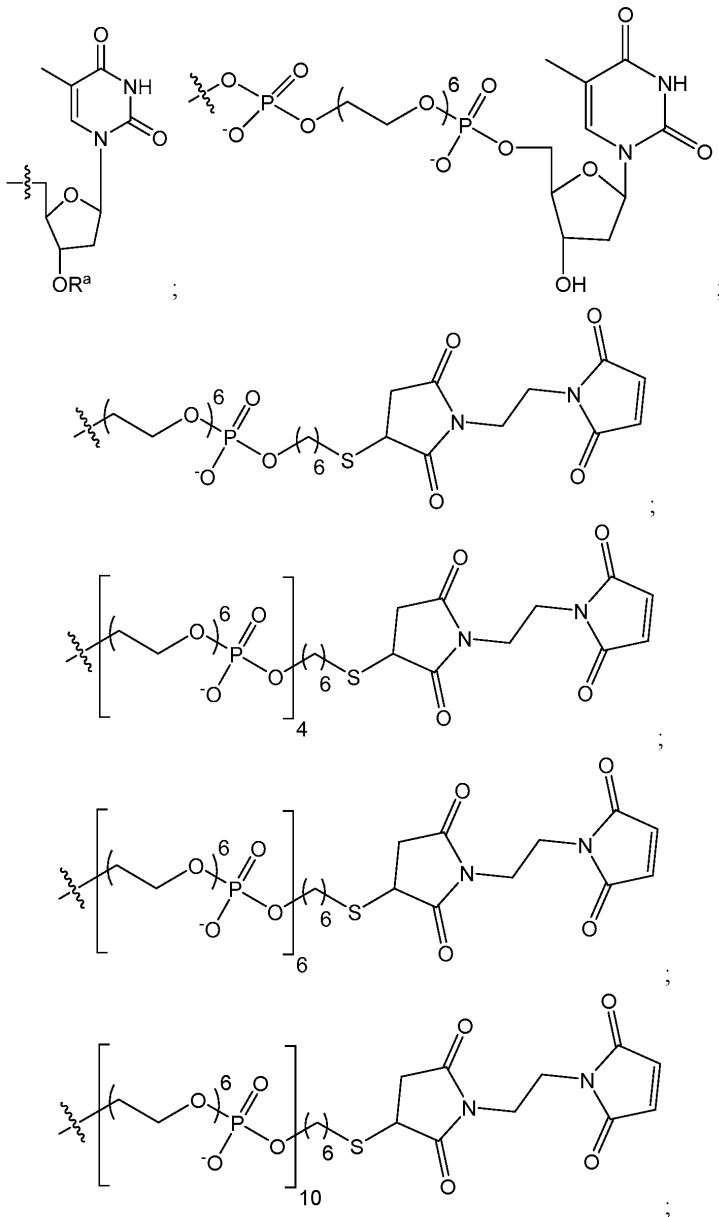
청구항 15

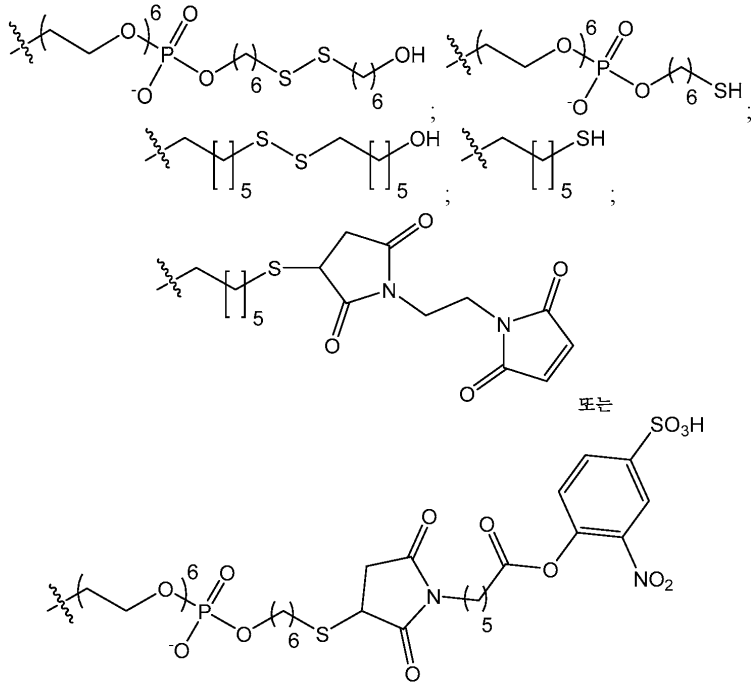
제14항에 있어서, 상기 모노클론 항체가 암억제제, 아달리무맙, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 아비박탐, 바실릭시맙, 벤탈리주맙, 베즐로톡수맙, 블리나투모맙, 브로달루맙, 부로수맙, 카나키누맙, 카플라시주맙, 세르톨리주맙, 페글, 다칼리주맙, 데노수맙, 두필루맙, 에컬리주맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈라네주맙, 골리무맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 라나넬루맙, 로키베트맙, 메폴리주맙, 나탈리주맙, 오빌톡사시맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 레슬리주맙, Rmab, 로벨리주맙, 루필리주맙, 사틸루맙, 세쿠키누맙, 텔드라키주맙, 티오맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 베돌리주맙, 아브릴루맙, 악톡수맙, 아두카누맙, 아파세비쿠맙, 아펠리모맙, 아니프룰루맙, 안루킨주맙(IMA-638), 아셀리주맙, 아토롤리무맙, 바피뉴주맙, BCD-100, 베르틸리무맙, 베실레스맙, 비시로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비르타미맙, 블레셀루맙, 블로소주맙, 보코시주맙, 브라지쿠맙, 브리아키누맙, 브롤루시주맙, 카를루맙, 카로톡시맙, 세텔리주맙, 클라자키주맙, 클레놀릭시맙, 콘시주맙, 코스프로빅시맙, CR6261, 크레네주맙, 크리잔리주맙, 크로테두맙, 데파톡시주맙, 마포도틴, 테클로톡시맙, 비오틴, 데자미

주맵, 디리다부맵, 도마그로주맵, 두시기투맵, 에크로멕시맵, 에도바코맵, 에팔리주맵, 에폰구맵, 엘텔루맵, 엘레자누맵, 에노키주맵, 엠티네주맵, 에틀리주맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 엑스비비루맵, 과놀레소맵, 과탈리모맵, 파리시맵, 파시누맵, 펠비주맵, 페자키누맵, 플란보투맵, 플레티쿠맵, 플로테투주맵, 폰톨리주맵, 포라비루맵, 프로보시맵, 폴라누맵, 간테네루맵, 가빌리모맵, 게보키주맵, 김실루맵, 고밀릭시맵, 고수라네맵, 이아날루맵, 인클라쿠맵, 이놀리모맵, 이오맵-B, 켈릭시맵, 람팔리주맵, 란도그로주맵, 라르카빅시맵, 레브리키주맵, 렌베르비맵, 레르텔리무맵, 레톨리주맵, 리비비루맵, 리겔리주맵, 로텔시주맵, 롤리주맵 페콜, 마르스타시맵, 마브릴리무맵, 메텔리무맵, 미리키주맵, 모타비주맵, 무로모납 CD3, 네바쿠맵, 네몰리주맵, NEOD001, 니르세비맵, 오둘리모맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, OMS721, 오피시누맵, 오르티쿠맵, 오텔릭시주맵, 오티리맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 파노바쿠맵, 파스콜리주맵, 파테클리주맵, PDR001, 페라키주맵, 펙셀리주맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포네주맵, 포르가빅시맵, 프라시네주맵, 프릴릭시맵, PRO 140, 켈리주맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라네베트맵, 라바갈리맵, 라불리주맵, 레파네주맵, 레가비루맵, 텔라틀리맵, 리누쿠맵, 리산키주맵, 롤레두맵, 로모소주맵, 론탈리주맵, SA237, 사트랄리주맵, 세비루맵, SHP647, 시팔리무맵, 심투주맵, 시폴리주맵, 시루쿠맵, 솔라네주맵, 소넵시주맵, 스파르탈리주맵, 스타물루맵, 술레소맵, 숅타부맵, 수팀리맵, 수비주맵, 수브라톡수맵, 타도시주맵, 탈리주맵, 탐투베트맵, 타네주맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 테넬릭시맵, 테폴리주맵, 테프로투무맵, 테제펠루맵, 티볼리주맵, 토랄리주맵, 트랄로키누맵, 트레보그루맵, 투비루맵, 울로쿠플루맵, 우르톡사주맵, 바리사쿠맵, 베팔리모맵, 베센쿠맵, 비실리주맵, 보바릴리주맵, 줄리모맵 아리톡스, 트라스투주맵, 쟈투주맵, 브렌톡시맵, 보르세투주맵, 로르보투주맵, 칸투주맵, 비바투주마보르 이노투주맵 또는 바다스톡시맵인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 가 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:



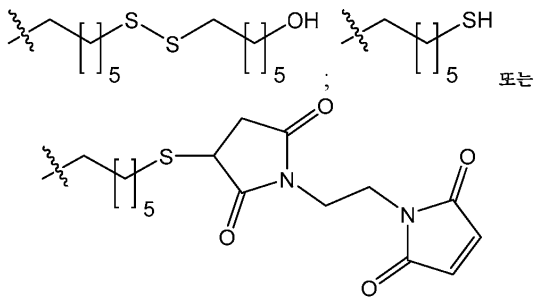


상기 화학식들에서,

R^a 는 H 또는 고체 지지체이다.

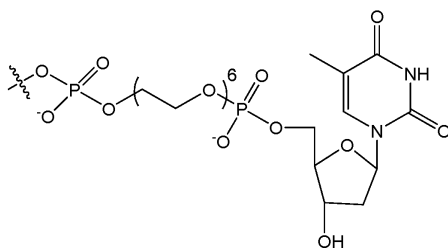
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:



청구항 18

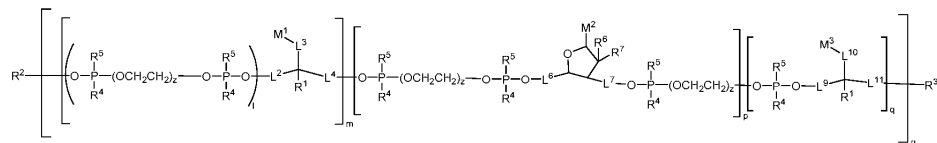
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ia의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 Ia]



상기 화학식 Ia에서,

z는 각각의 발생시 독립적으로, 1 내지 10의 정수이다.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 각각의 발생시 독립적으로, OH, O⁻ 또는 OR_d인, 화합물.

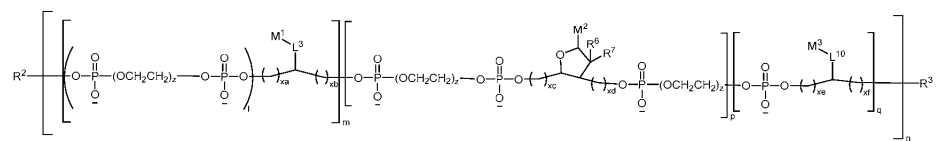
청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 각각의 발생시 옥소인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ib의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 Ib]



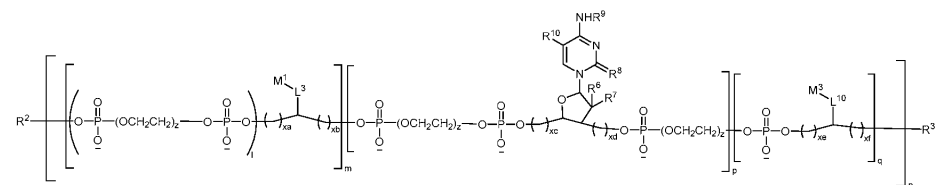
상기 화학식 Ib에서,

x^a, x^b, x^c, x^d, x^e 및 x^f는 각각의 발생시 독립적으로, 0 내지 6의 정수이다.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ic의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 Ic]



상기 화학식 Ic에서,

R⁸은 각각의 발생시 독립적으로, O, NH 또는 NR^e이고;

R⁹는 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이고;

R^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, H 또는 F이고;

R^6 은 각각의 발생시 독립적으로, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이다.

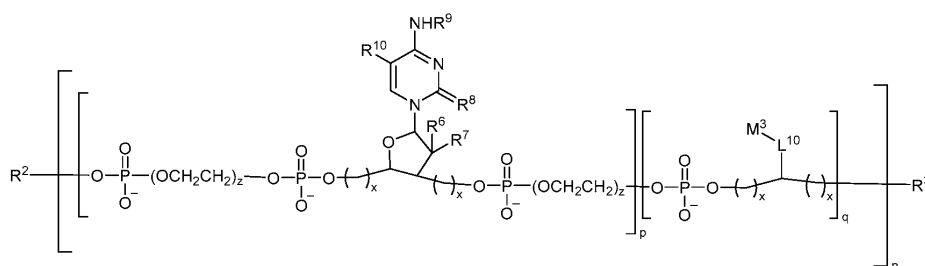
청구항 24

제23항에 있어서, m이 0의 정수인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Id의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 Id]



청구항 26

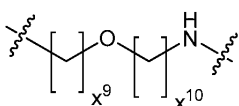
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 산소를 포함하는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



상기 화학식에서,

x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과인 정수이다.

청구항 29

제28항에 있어서, x^9 가 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, x^{10} 이 2, 3, 4 또는 5인, 화합물.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, x^9 가 1 또는 2이고, x^{10} 이 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 32

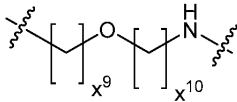
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생이 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생이 산소를 포함하는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



상기 화학식에서,

x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과인 정수이다.

청구항 35

제34항에 있어서, x^9 가 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, x^{10} 이 2, 3, 4 또는 5인, 화합물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, x^9 가 1 또는 2이고, x^{10} 이 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 38

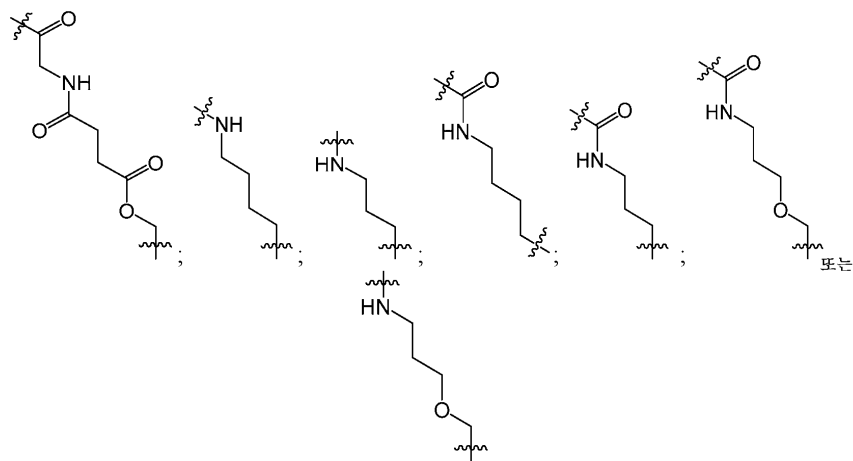
제34항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 이 생리학적으로 절단 가능한 링커를 추가로 포함하는, 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이, 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함하는, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 포함하는, 화합물:

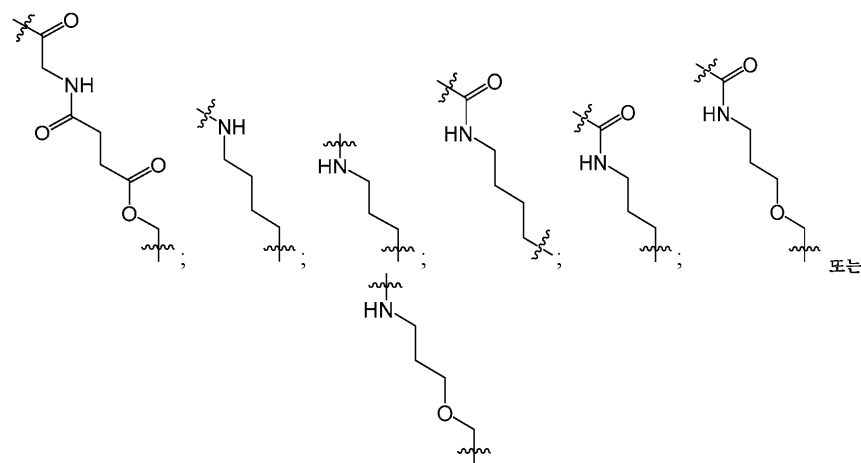


청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생이, 아미드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함하는, 화합물.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생이 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로, OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 Q이거나, 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인, 화합물.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 분석물 분자가 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 앵타머 또는 프리온인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 알킬화제, 항대사물, 미세소관 억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 세포독성 항생제인, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 각각의 발생이 알킬화제, 항대사물, 미세소관 억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 세포독성 항생제인, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 또는 시스플라틴 유도체 또는 비-고전적 알킬화제인, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 부선판, N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴, 스트렙토조토신, 다카바진, 미토줄로미드, 테모줄로미드, 티오테파, 마이토마이신, 디아지쿠온(AZQ), 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 프로카바진 또는 헥사메틸멜라민인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 항폴레이트, 플루오로피리미딘, 테옥시뉴클레오시드 유사체 또는 티오피린인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 메토티렉세이트, 페메트렉세드, 플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 젠시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 펜토스타틴, 티오구아닌 및 머캅토피린인, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 아우리스타틴, 빈카 알칼로이드 또는 타산인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 아우리스타틴 F, 아우리스타틴 E, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드 또는 테니포시드인, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 이리노테칸, SN 38, 토포테칸, 캄프토테신, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 메르바론 또는 아클라루비신인, 화합물.

청구항 59

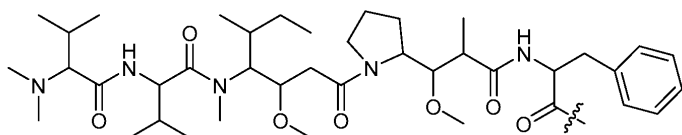
제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 안트라사이클린 또는 블레오마이신인, 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 아클라루비신 또는 미톡산트론인, 화합물.

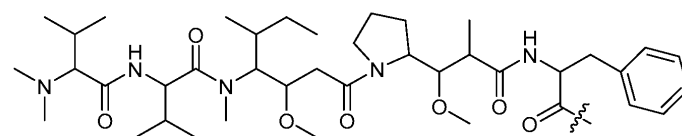
청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 하기 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



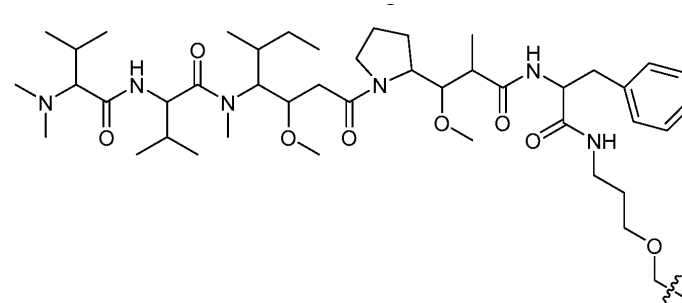
청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, M^3 의 각각의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



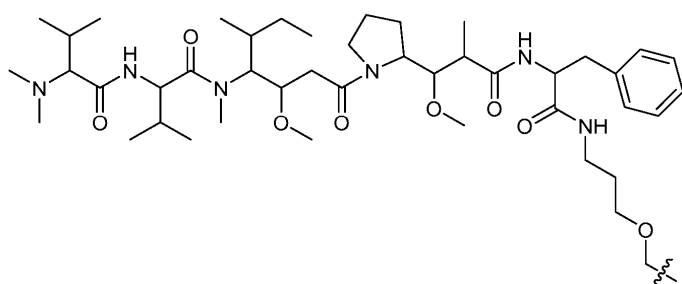
청구항 63

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, $-L^{10}-M^3$ 의 적어도 하나의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, $-L^{10}-M^3$ 의 각각의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, 2개 이상의 아릴 또는 헤테로 아릴 환 또는 이들의 조합을 포함하는 형광 모이어티인, 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, 디메틸아미노스틸벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, 히스-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테릴렌, 섹시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 퀴터페닐, 비-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 비-나프틸, 비-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에터닐안트라센 및 ter-나프틸 모이어티로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티옥산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드, 페릴렌 아미드 및 이들의 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 68

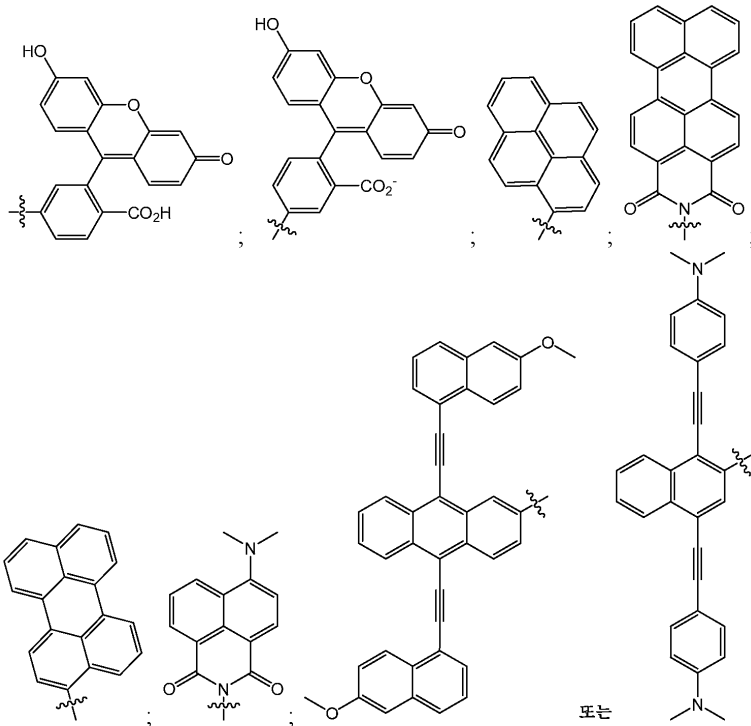
제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 비피리딜 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 및 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, 쿠마린 염료, 붕소-디피로메텐, 로다민, 시아닌, 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드, 6-FAM, 5-FAM, 6-FITC, 5-FITC 및 이들의 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

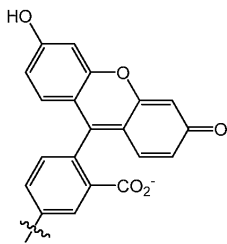
청구항 70

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 이 각각의 발생시 독립적으로, 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:



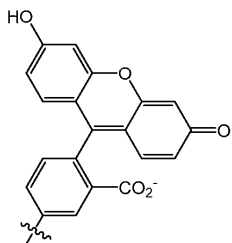
청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 의 적어도 하나의 발생이 하기 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



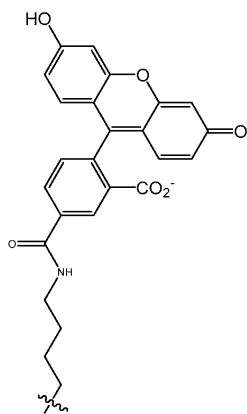
청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, M^1 의 각각의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



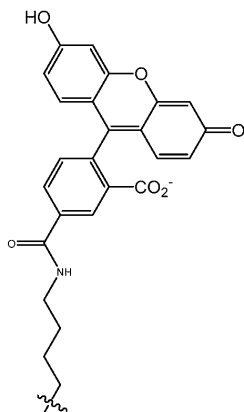
청구항 73

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, $-L^3-M^1$ 의 적어도 하나의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 74

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, -L³-M¹의 각각의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0 내지 10인, 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인, 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인, 화합물.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1, 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1 또는 2인, 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0이고; n이 1이고; p가 2인, 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고; n이 1이고; p가 2인, 화합물.

청구항 83

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, m이 5이고; n이 1이고; p가 2인, 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나의 발생이 F인, 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶ 및 R⁷의 적어도 각각의 발생이 F인, 화합물.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶ 및 R⁷의 적어도 각각의 발생이 F이고, R⁸이 O이고, R⁹가 H이고, R¹⁰이 H인, 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶ 및 R⁷의 적어도 각각의 발생이 H이고, R⁸이 O이고, R⁹가 C(=O)OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃이고, R¹⁰이 F인, 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, x^a , x^b , x^c , x^d , x^e 및 x^f 가 각각의 발생시 독립적으로, 0 또는 1의 정수인, 화합물.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 표 2의 화학식들의 구조들 중 하나 또는 이의 염 또는 토토머를 갖는, 화합물.

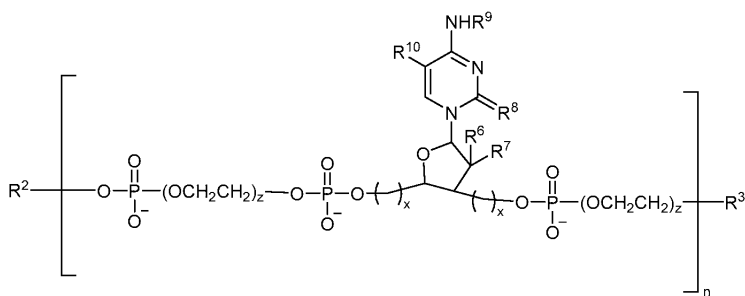
청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, q가 0 또는 1인, 화합물.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ie의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 1e]



청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 93

질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제92항에 기재된 약제학적 조성물을 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

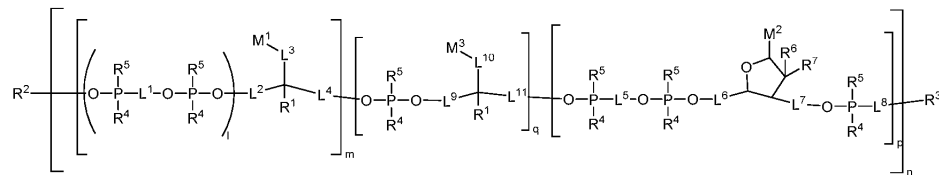
청구항 95

제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 암이 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 림프종 및 방광암인, 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 96

화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머.

[화학식 III]



상기 화학식 III에서,

R¹은 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 알콕시이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로, H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, OP(=R_a)(R_b)R_c, Q 또는 이의 보호된 형태 L'이고;

R_a는 O 또는 S이고;

R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

R_c는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

R_d는 짝이온이고;

R⁴는 각각의 발생시 독립적으로, OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

R⁵는 각각의 발생시 독립적으로, 옥소 또는 티옥소이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각의 발생시 독립적으로, H, OH 또는 할로이고, 단, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 OH 또는 할로이고;

L³ 및 L¹⁰은 각각의 발생시 독립적으로, 링커이고;

L¹, L², L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸, L⁹ 및 L¹¹은 각각의 발생시 독립적으로, 직접 결합 또는 임의로 치환되는 링커이고;

M¹은 각각의 발생시 독립적으로, 부재하거나, 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고;

M^2 는 각각의 발생시 독립적으로, 발색단이고;

M^3 는 각각의 발생시 독립적으로, 항암 치료제를 포함하는 모이어티이고;

Q는 각각의 발생시 독립적으로, 표적 모이어티 상의 상보적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티 또는 이의 보호된 형태이고;

L'는 각각의 발생시 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 추가의 화학식 I의 구조의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

l은 각각의 발생시 독립적으로, 1 이상의 정수이고;

m은 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이고;

n은 1 이상의 정수이고;

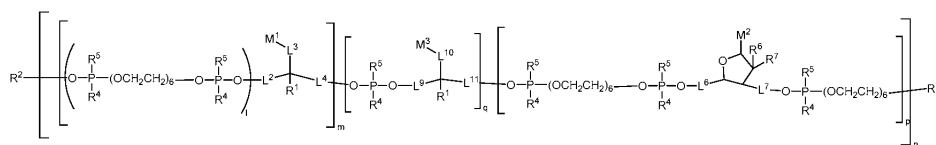
p의 적어도 하나의 발생은 1 이상의 정수이고, 나머지 p는 각각 0이거나 1 이상의 정수이고;

q는 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이다.

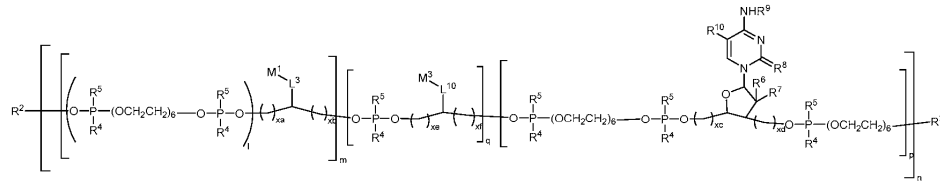
청구항 97

제96항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIIa의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 IIIa]



[화학식 IIIc]



상기 화학식 IIIc에서,

R^8 은 각각의 발생시 독립적으로, O, NH 또는 NR^e 이고;

R^9 은 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이고;

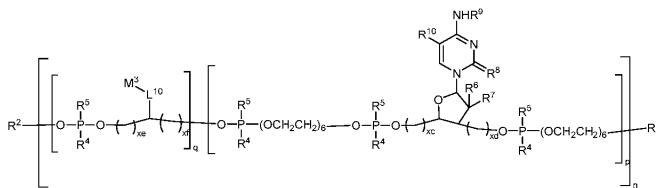
R^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, H 또는 F이고;

R^e 는 각각의 발생시 독립적으로, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이다.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IIId의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머.

[화학식 IIId]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 일반적으로, 발색단 모이어티(예를 들면, 형광 염료)를 포함하거나 포함하지 않는 스페이싱 그룹(spacing group)을 갖는 이량체 및 중합체 생물학적 활성 화합물 및 이와 관련된 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 표적 약물 접합체는, 예를 들면, 화학 요법과 달리, 오프-타겟(off-target) 활성이 거의 또는 전혀 없이 표적 세포에 약물을 전달한다. 일반적으로, 표적 약물 접합체는 생물학적 활성 페이로드 또는 약물에 링크된(linked) 표적 분자를 포함한다. 독특한 표적능과 생물학적 활성 약물의 치료 효과를 조합함으로써, 접합체는 의도한 표적에만 약물을 전달하고, 잠재적인 부작용을 최소화할 수 있다.

[0003] 항체-약물 접합체(ADC)는 예를 들면, 암 치료에 특히 관심이 있는 표적 약물 접합체의 한 부류이다. 암 치료용 ADC는 모노클론 항체의 표적 피치(feature)와 세포독성제의 암 사멸능을 조합하여, 다른 화학 요법제에 비해 몇 가지 장점이 있는 요법을 제공한다. 그러나, ADC 구조의 복잡성, 특히 항체와 약물 사이의 화학적 링커(linker)와 관련된 문제로 인해, 신규하고 효과적인 요법을 개발하는 데 상당한 어려움이 발생해 왔다. 첫 번째 ADC는 2001년에 승인되었지만, 다음 ADC가 승인되기까지는 거의 10년이 걸렸다. 현재로서는 Adcetris[®], Besponsa[®], Enhertu[®], Mylotarg[®], Padcev[®], Polivy[®] 및 Kadcyla[®]만 전 세계적으로 상업적으로 입수 가능하다(Zevalin[®]은 중국에서만 승인되었다).

[0004] 따라서, 치료 지수(therapeutic index)가 높은 강력한 표적 약물 접합체 및 이의 제조방법을 개발하기 위한 필요성이 업계에 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시키고, 추가의 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 일 양태는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0006] [화학식 I]

[0007]

[0008] 상기 화학식 I에서,

[0009] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , M^1 , M^2 , M^3 , l , m , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0010] 다른 양태는 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0011] [화학식 Ia]

[0012]

[0013] 상기 화학식 Ia에서,

[0014] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , L^3 , L^4 , L^6 , L^7 , L^9 , L^{10} , L^{11} , M^1 , M^2 , M^3 , l , m , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0015] 다른 양태는 화학식 Ib의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0016] [화학식 Ib]

[0017]

[0018] 상기 화학식 Ib에서,

[0019] R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , L^3 , L^{10} , M^1 , M^2 , M^3 , l , m , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0020] 다른 양태는 화학식 Ic의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0021] [화학식 Ic]

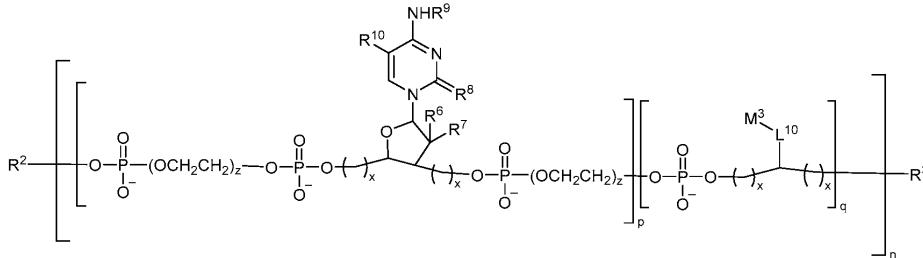
[0022]

[0023] 상기 화학식 Ic에서,

[0024] R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , L^3 , L^{10} , M^1 , M^3 , l , m , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0025] 추가로, 다른 양태는 화학식 Id의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머를 제공한다.

[0026] [화학식 Id]



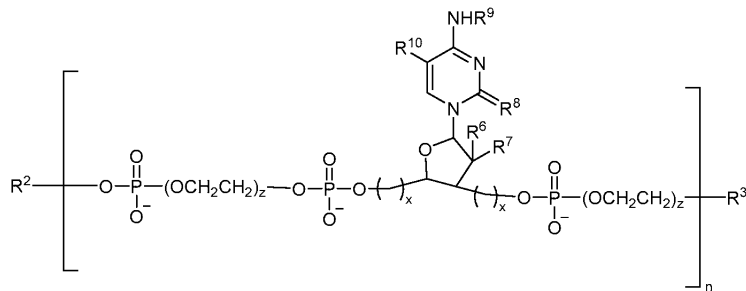
[0027]

[0028] 상기 화학식 Id에서,

[0029] R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , L^{10} , M^3 , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0030] 추가로, 다른 양태는 화학식 Ie의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머를 제공한다.

[0031] [화학식 Ie]



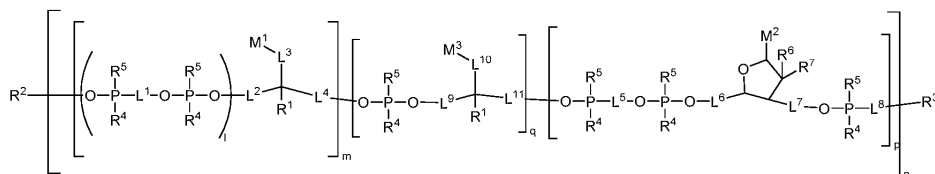
[0032]

[0033] 상기 화학식 Ie에서,

[0034] R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 n 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0035] 일 양태는 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머를 제공한다.

[0036] [화학식 III]



[0037]

[0038] 상기 화학식 III에서,

[0039] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , M^1 , M^2 , M^3 , l , m , n , p 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0040] 다른 양태는 화학식 IIIa의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머를 제공한다.



[0044] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L^2, L^3, L^4, L^6, L^7, L^9, L^{10}, L^{11}, M^1, M^2, M^3, 1, m, n, p$ 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0045] 다른 양태는 화학식 IIIb의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토트머를 제공한다.

[0046] [화학식 IIIb]



[0048] 상기 화학식 IIIb에서,

[0049] $R^2, R^3, R^6, R^7, L^3, L^{10}, M^1, M^2, M^3, 1, m, n, p$ 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0050] 다른 양태는 화학식 IIIc의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0051] [화학식 IIIc]



[0053] 상기 화학식 IIIc에서,

[0054] $R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, L^3, L^{10}, M^1, M^3, l, m, n, p$ 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0055] 추가로, 다른 양태는 화학식 IIId의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머를 제공한다.

[0056] [화학식 IIId]



[0058] 상기 화학식 IIIId에서,

[0059] $R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, L^{10}, M3, n, p$ 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0060] 본 발명의 이들 양태 및 다른 양태는 이하의 상세한 설명을 참조하면 명백해진다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도면들에서, 동일한 참조 번호는 유사한 요소를 나타낸다. 도면에서 요소들의 크기 및 상대적인 위치는 반드시 일정한 비율로 그려지는 것은 아니며, 상기 요소들 중 일부는 도면의 가독성을 향상시키기 위해 임의로 확대되어 배치된다. 또한, 그려진 요소들의 특정 형상은 상기 특정 요소의 실제 형상에 관한 어떠한 정보를 전달하고자 하는 것이 아니며, 도면에서 용이하게 인식하기 위해 선택되었을 뿐이다.

도 1 및 2는 PC3 중 Her2 음성에 대한 세포 증식 검정 결과를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 다음 설명에서, 본 발명의 다양한 양태들의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정한 구체적인 세부 사항들이 설명된다. 그러나, 당업자는 본 발명의 양태들이 이러한 세부 사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0063] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본원 명세서 및 청구범위에 걸쳐 용어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형, 예를 들면 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉, "포함하지만, 이로 제한되지 않는"으로 간주되어야 한다.

[0064] 본원 명세서에 걸쳐 "일 양태" 또는 "양태"에 대한 언급은, 상기 양태와 관련하여 설명된 특정한 특징적인 구성, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본원 명세서에 걸쳐 다양한 곳에서의 어구 "일 양태에서" 또는 "양태에서"의 등장은, 반드시 동일한 양태를 나타내는 것은 아니다. 또한, 특정한 특징적인 구성, 구조 또는 특성은 하나 이상의 양태에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.

[0065] "아미노"는 $-NH_2$ 그룹을 나타낸다.

[0066] "카복시"는 $-CO_2H$ 그룹을 나타낸다.

[0067] "시아노"는 $-CN$ 그룹을 나타낸다.

[0068] "포르밀"은 $-C(=O)H$ 그룹을 나타낸다.

[0069] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 그룹을 나타낸다.

[0070] "이미노"는 $=NH$ 그룹을 나타낸다.

[0071] "니트로"는 $-NO_2$ 그룹을 나타낸다.

[0072] "옥소"는 $=O$ 그룹을 나타낸다.

[0073] "설프하이드릴", "티올" 또는 "티오"는 $-SH$ 그룹을 나타낸다.

[0074] "티옥소"는 $=S$ 그룹을 나타낸다.

[0075] "알킬"은, 탄소 및 수소 원자만으로 구성되고, 불포화를 함유하지 않고, 탄소수 1 내지 12(C_1-C_{12} 알킬), 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8 알킬) 또는 탄소수 1 내지 6(C_1-C_6 알킬)이고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, n -프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n -부틸, n -펜틸, 1,1-디메틸에틸(t -부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 나타낸다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알킬 그룹은 임의로 치환된다.

[0076] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는, 분자의 나머지 부분을 라디칼 그룹에 링크시키고, 탄소 및 수소만으로 구성되고, 불포화를 함유하지 않는 탄소수 1 내지 12의 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n -부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n -부테닐렌, 프로피닐렌, n -부티닐렌 등을 나타낸다. 알킬렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에, 그리고 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 부분에 대한 그리고 라디칼 그룹에 대한 알킬렌 쇠의 부착점은, 상기 쇠 내의 1개의 탄소 또는 임의로 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알킬렌은 임의로 치환된다.

[0077] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇠"는, 분자의 나머지 부분을 라디칼 그룹에 링크시키고, 탄소 및 수소만으로 구성되고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 탄소수 1 내지 12의 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠, 예를 들면, 에테닐렌, 프로페닐렌, n -부테닐렌 등을 나타낸다. 알케닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼 그룹에

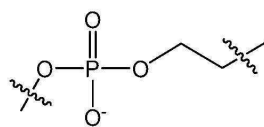
대한 알킬렌쇄의 부착점은, 상기쇄내의 1개의 탄소 또는 임의로 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알케닐렌은 임의로 치환된다.

[0078] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌쇄"는, 분자의 나머지 부분을 라디칼 그룹에 링크시키고, 탄소 및 수소만으로 구성되고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 12의 선형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄, 예를 들면, 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-부테닐렌 등을 나타낸다. 알키닐렌쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼 그룹에 대한 알키닐렌쇄의 부착점은, 상기쇄내의 1개의 탄소 또는 임의로 2개의 탄소를 통할 수 있다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알키닐렌은 임의로 치환된다.

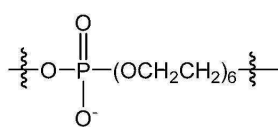
[0079] "알킬에테르"는, 적어도 1개의 탄소-탄소 결합이 탄소-산소 결합으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬 그룹을 나타낸다. 탄소-산소 결합은 (알콕시 그룹에서와 같이) 말단 상에 있을 수 있거나, 또는 탄소-산소 결합이 내부에 존재할 수 있다(즉, C-O-C). 알킬에테르는 적어도 1개의 탄소-산소 결합을 포함하지만, 1개 초과 탄소-산소 결합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 알킬에테르의 의미 내에 포함된다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 일부 양태에서, 알킬에테르는 알콜 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 화학식 I의 구조의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0080] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 그룹을 나타내며, 여기서, R_a 는 탄소수 1 내지 12의 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 알콕시 그룹은 임의로 치환된다.

[0081] "헤테로알킬렌"은 상기 정의된 바와 같이 알킬렌쇄 내에 또는 알킬렌쇄의 말단에 적어도 1개의 헤테로원자(예를 들면, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는 알킬렌 그룹을 나타낸다. 일부 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌쇄 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬렌은 적어도 1개의 탄소-[헤테로원자]-탄소 결합을 포함하며, 여기서 x는 1, 2 또는 3이다). 다른 양태에서, 헤테로원자는 알킬렌의 말단에 존재하며, 따라서 분자의 나머지 부분에 상기 알킬렌을 연결하는 역할을 한다(예를 들면, M1-H-A-M2, 여기서, M1 및 M2는 분자의 일부분이고, H는 헤테로원자이고, A는 알킬렌이다). 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로알킬렌 그룹은 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬렌 그룹은 에틸렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드), 및 이하에 예시되는 "C" 링킹 그룹 및 "HEG" 링킹 그룹을 포함한다:



"C 링커"



"HEG 링커"

[0082]

상기 C 링커, HEG 링커의 다량체는 헤테로알킬렌 링커의 다양한 양태에 포함된다.

[0083]

[0084] "헤테로알케닐렌"은 상기 정의된 바와 같이 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로알케닐렌 그룹은 임의로 치환된다.

[0085]

[0085] "헤테로알키닐렌"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로알키닐렌 그룹은 임의로 치환된다.

[0086]

[0086] "헤테로원자 링커"에 대해 나타내는 "헤테로원자"는 1개 이상의 헤테로원자로 구성되는 링커 그룹을 나타낸다. 예시적인 헤테로원자 링커는 O, N, P 및 S로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 원자, 및 다수의 헤테로원자를 포함하는 링커, 예를 들면 화학식 $-P(O)(=O)O^-$ 또는 $-OP(O)(=O)O^-$ 를 갖는 링커 및 이들의 다량체 및 조합을 포함한다.

[0087]

[0087] "포스페이트"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 OH, O^- , OR_c , 티오포스페이트 그룹 또는 추가의 포스페이트 그룹이고; R_c 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다.

[0088]

[0088] "포스포알킬"은 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 -O알킬이고; R_c 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 포스포알킬 그룹은 임의로 치환

된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 포스포알킬 그룹의 -O알킬 모이어티는, 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0089] "포스포알킬에테르"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 -O알킬에테르이고; R_c 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 포스포알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 포스포알킬에테르 그룹의 -O알킬에테르 모이어티는, 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0090] "티오포스페이트"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 O 또는 S이고; R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d , SR_d , 포스페이트 그룹 또는 추가의 티오포스페이트 그룹이고; R_d 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이라고, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; iii) R_c 는 SH, S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iv) i), ii) 및/또는 iii)의 조합이다.

[0091] "티오포스포알킬"은 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 O 또는 S이고; R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 -O알킬이고; R_d 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이라고, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iii) R_a 는 S이고, R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 티오포스포알킬 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 그룹의 -O알킬 모이어티는, 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0092] "티오포스포알킬에테르"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 나타내고, 여기서, R_a 는 O 또는 S이고; R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 -O알킬에테르이고; R_d 는 짝이온(예를 들면, Na^+ 등)이라고, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iii) R_a 는 S이고, R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 티오포스포알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 티오포스포알킬 그룹의 -O알킬에테르 모이어티는, 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르 중 하나 이상으로 임의로 치환된다.

[0093] "카보사이클릭"은 탄소수 3 내지 18의 안정한 3원 내지 18원 방향족 또는 비방향족 환을 나타낸다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 카보사이클릭 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며, 이는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있으며, 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 비방향족 카보사이클릭 라디칼은 사이클로알킬을 포함하는 반면, 방향족 카보사이클릭 라디칼은 아릴을 포함한다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 카보사이클릭 그룹은 임의로 치환된다.

[0094] "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 15, 바람직하게는 탄소수 3 내지 10의 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 환을 나타내며, 이는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고, 포화되거나 불포화되고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로-[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 사이클로알킬 그룹은 임의로 치환된다.

[0095] "아릴"은 적어도 1개의 카보사이클릭 방향족 환을 포함하는 환 시스템을 나타낸다. 일부 양태에서, 아릴은 탄소수가 6 내지 18이다. 아릴 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 이는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있다. 아릴은, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴을 포함하지만, 이로 제한되

지 않는다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 아릴 그룹은 임의로 치환된다.

[0096]

"헤테로사이클릭"은, 탄소수가 1 내지 12이고, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3원 내지 18원 방향족 또는 비방향족 환을 나타낸다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릭 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며, 이는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고; 상기 헤테로사이클릭 환의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 상기 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 상기 헤테로사이클릭 환은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 이하의 헤테로아릴의 정의에 열거된다(즉, 헤테로아릴은 헤테로사이클릭의 서브세트임). 비방향족 헤테로사이클릭 환의 예는, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릭 그룹은 임의로 치환된다.

[0097]

"헤테로아릴"은, 탄소수 1 내지 13이고, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자 및 적어도 1개의 방향족 환을 포함하는 5원 내지 14원 환 시스템을 나타낸다. 본 발명의 특정 양태를 목적으로 하여, 헤테로아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며, 이는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템을 포함할 수 있고; 상기 헤테로아릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 상기 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예에는, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조옥사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 프테리디노닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라지닐, 피리미디닐, 프리리미디노닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피리도[2,3-d]피리미디노닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리노닐, 퀴녹살리닐, 퀴녹살리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-오닐, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-오닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본원 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않는 한, 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환된다.

[0098]

접미사 "-엔(ene)"은, 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 부착되는 특정한 구조적 피쳐(예를 들면, 알킬, 아릴, 헤테로알킬)를 나타낸다. 즉, 접미사 "-엔"은 본원에 제공된 설명을 갖는 특정한 구조적 피쳐를 나타내며, 이는 분자와 라디칼 그룹 사이의 링커이다. 분자의 나머지 부분에 대한 그리고 라디칼 그룹에 대한 "-엔" 쉐의 부착점은 쉐 내의 1개의 원자 또는 임의로 2개의 원자를 통할 수 있다. 예를 들면, 알킬헤테로알킬렌은 알킬렌 부분 및 헤테로알킬렌 부분을 포함하는 링커를 나타낸다.

[0099]

"융합된"은, 적어도 2개의 환을 포함하는 환 시스템을 나타내며, 상기 2개의 환은 적어도 1개의 공통 환 원자, 예를 들면 2개의 공통 환 원자를 공유한다. 융합된 환은 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환이고, 공통 환 원자(들)는 탄소 또는 질소일 수 있다. 융합된 환은 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등을 포함한다.

[0100]

"공액(conjugation)"은 1개의 p-오비탈과, 개재하는 시그마 결합을 가로지르는 다른 p-오비탈과의 중첩을 나타낸다. 공액은 사이클릭 또는 비사이클릭(acyclic) 화합물에서 발생할 수 있다. "공액도(degree of conjugation)"는 적어도 1개의 p-오비탈과, 개재하는 시그마 결합을 가로지르는 다른 p-오비탈과의 중첩을 나타낸다. 예를 들면, 1,3-부타디엔은 1의 공액도를 갖는 반면, 벤젠 및 다른 방향족 화합물은 일반적으로 복수의 공액도를 갖는다. 형광 및 착색된 화합물은 일반적으로 공액도가 적어도 1이다.

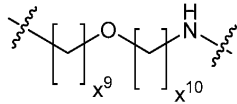
[0101]

"형광"은 특정 주파수의 광을 흡수하여 상이한 주파수의 광을 방출할 수 있는 분자를 나타낸다. 형광 물질은

당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0102] "유색 또는 착색된(colored)"은 유색 스펙트럼(즉, 적색, 황색, 청색 등) 내의 광을 흡수하는 분자를 나타낸다.

[0103] "링커"는 적어도 1개의 원소, 예를 들면 탄소, 산소, 질소, 황, 인 및 이들의 조합을 포함하는 인접 체(contiguous chain)로서, 분자의 일부를 동일한 분자의 다른 부분과 또는 상이한 분자, 모이어티 또는 고체 지지체(예를 들면, 미세 입자)와 연결시키는 인접 체를 나타낸다. 링커는 공유 결합 또는 다른 수단, 예를 들면 이온 결합 상호 작용 또는 수소 결합 상호 작용을 통해 분자를 연결할 수 있다. 일부 양태에서, 링커는 헤테로원자 링커(예를 들면, 1 내지 10개의 Si, N, O, P 또는 S 원자를 포함함), 헤테로알킬렌(예를 들면, 1 내지 10개의 Si, N, O, P 또는 S 원자 및 알킬렌 체를 포함함) 또는 알킬렌 링커(예를 들면, 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함함)를 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는 다음 화학식의 구조를 포함한다:



[0104]

[0105] 상기 화학식에서,

[0106] x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과인 정수이다. 일부 양태에서, 헤테로원자 링커는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-OP(=O)O^-$ 이다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는 $-OP(=O)O^-O-$ 를 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌 링커는 적어도 1개의 S-S 결합을 포함한다.

[0107] "생리학적으로 절단 가능한 링커"는, 유기체 또는 세포 시스템의 생체내 또는 시험관내 환경이 존재하는 동안 규정된 방식으로 분할되거나 분리되어 2개 이상의 별도의 분자를 생성할 수 있는 분자 링크지(linkage)를 의미한다. 일반적으로, 이러한 절단 또는 단할(scission) 사건을 유도하는 생리학적 조건에는 약 20 내지 40°C의 범위의 온도, 약 1atm(101kPa 또는 14.7psi)의 대기압, 약 6 내지 8의 pH, 약 1 내지 20mM의 포도당 농도, 대기 산소 농도 및 지구 중력이 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 생리학적 조건에는 효소 조건(즉, 효소 절단)이 포함된다. 결합 절단 또는 단할은 동질적이거나 이질적일 수 있다.

[0108] "고체 지지체" 또는 "고체 수지"는 분자의 고체상 지지체에 대해 당업계에 공지된 임의의 고체 기질을 나타내며, 예를 들면 "미세 입자"는, 유리 비드, 자성 비드, 중합체 비드, 비-중합체 비드 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는, 본 발명의 화합물에 부착하기에 유용한 모든 다수의 소형 입자들을 나타낸다. 특정 양태에서, 미세 입자는 폴리스티렌 비드를 포함한다. 일부 양태에서, 고체 지지체 또는 고체 수지는 제어된 공극 유리 또는 거대다공성 폴리스티렌이다.

[0109] "고체 지지체 잔기"는 분자가 고체 지지체로부터 절단되는 경우 분자에 부착되어 남아 있는 관능 그룹을 나타낸다. 고체 지지체 잔기는 당업계에 공지되어 있으며, 고체 지지체의 구조 및 이에 분자를 링크하는 그룹에 따라 쉽게 유도될 수 있다.

[0110] 본 발명의 양태들은, 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환되는 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위 원소 표지된 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 모든 화합물도 포함하고자 한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위 원소, 예를 들면, 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 각각을 포함한다.

[0111] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 동위 원소 표지된 화합물은 일반적으로, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 이하에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 그리고 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위 원소 표지된 시약을 사용하는 하기 실시예에서 제조될 수 있다.

[0112] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로의 단리를 그리고 효과적인 치료제로의 제형화를 존속시키기 위해 충분히 견고한 화합물을 나타내고자 한다.

[0113] "염"은 산 부가 염 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.

[0114] "산 부가 염"은, 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이지만 이에 제한되지 않는 무기 산; 및 유기 산, 예를 들면, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트

산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, *p*-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등이지만 이에 제한되지 않는 유기 산으로 형성되는 염을 나타낸다.

[0115] "염기 부가 염"은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 부가하여 제조되는 염을 나타낸다. 무기 염기로부터 유래된 염은, 나트륨 염, 칼륨 염, 리튬 염, 암모늄 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 철 염, 아연 염, 구리 염, 망간 염, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1급, 2급 및 3급 아민의 염, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민의 염, 사이클릭 아민의 염 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지의 염 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인 등이다.

[0116] 결정화는 본원에 기재된 화합물들(예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물)의 용매화물을 생성시킬 수 있다. 본 발명의 양태들은 기재되는 화합물들의 모든 용매화물을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자와 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 집합체를 나타낸다. 용매는 물일 수 있으며, 이 경우, 용매화물은 수화물일 수 있다. 다르게는, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 1수화물, 2수화물, 반수화물(hemihydrate), 세스퀴수화물(sesquihydrate), 3수화물, 4수화물 등을 포함하는 수화물, 및 이에 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있는 한편, 다른 경우에는 본 발명의 화합물은 외래성 물(adventitious water) 또는 다른 용매만을 보유할 수 있거나, 또는 물과 일부 외래성 용매의 혼합물일 수 있다.

[0117] 본 발명의 화합물(예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조를 갖는 화합물) 또는 이의 염, 토토머 또는 용매화물의 양태는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체 화학 측면에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산의 경우에는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체를 야기할 수 있다. 본 발명의 양태들은 모든 이러한 가능한 이성질체, 및 이의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신톤(chiral synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체들의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 그리고 달리 구체화되지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토토머 형태도 포함하고자 한다.

[0118] "입체 이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자들로 이루어지지만 호환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다. 본 발명은 다양한 입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하며, 분자들이 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개의 입체 이성질체를 나타내는 "거울상 이성질체"를 포함한다.

[0119] "토토머"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 나타낸다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 토토머를 포함한다. 화합물의 다양한 토토머 형태는 당업자에 의해 용이하게 유도 가능하다.

[0120] 용어 "생체 분자"는 핵산, 탄수화물, 아미노산, 폴리펩타이드, 당단백질, 호르몬, 앵타머 및 이들의 혼합물을 포함하는 임의의 다양한 생물학적 물질을 나타낸다. 보다 구체적으로는, 상기 용어는 RNA, DNA, 올리고뉴클레오타이드, 개질된 또는 유도체화된 뉴클레오타이드, 효소, 수용체, 프리온, 수용체 리간드(호르몬 포함), 항체, 항원 및 독소, 및 박테리아, 바이러스, 혈액 세포 및 조직 세포를 비제한적으로 포함하고자 한다. 본 발명의

육안으로 검출 가능한 생체 분자(예를 들면, 링크된 생체 분자를 갖는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조를 갖는 화합물)는, 본원에 추가로 개시되는 바와 같이, 생체 분자와, 상기 생체 분자를 화합물에 부착시킬 수 있는 반응성 그룹을 갖는 화합물을, 임의의 사용 가능한 원자 또는 관능 그룹, 예를 들면 생체 분자 상의 아미노, 하이드록시, 카복실 또는 설프하이드릴 그룹을 통해 접촉시킴으로써 제조한다.

[0121] "반응성 그룹"은, 예를 들면, 치환, 산화, 환원, 부가 또는 부가환화 반응에 의해 제2 반응성 그룹(예를 들면, "상보적인 반응성 그룹")과 반응하여 하나 이상의 공유 결합을 형성할 수 있는 모이어티이다. 예시적인 반응성 그룹은 표 1에 제공되며, 예를 들면, 친핵체, 친전자체, 디엔, 친디엔체(dienophile), 알데하이드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설프라이드, 설폰일 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화된 에스테르, 케톤, α, β -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴, 티이탄 등을 포함한다.

[0122] "생체 접합(bio-conjugation)" 또는 "생체 접합체" 및 관련된 변형 용어는 2개의 분자 사이에 안정적인 공유 결합을 형성하기 위한 화학적 반응 전략을 나타낸다. 용어 "생체 접합"은 일반적으로 분자들 중 하나가 생체 분자(예를 들면, 항체)인 경우에 사용되지만, 비-생체 분자(예를 들면, 중합체 수지)와 공유 결합을 형성하는 것을 설명하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 반응 전략으로부터 생성된 생성물 또는 화합물은 "접합체", "생체 접합체" 또는 문법적 동등어이다.

[0123] 용어 "가시적인" 및 "육안으로 검출 가능한"은, 사전 조명 또는 화학적 또는 효소적 활성화 없이 육안 검사에 의해 관찰 가능한 물질을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 육안으로 검출 가능한 물질은 약 300 내지 약 900nm의 범위의 스펙트럼 영역의 광을 흡수 및 방출한다. 바람직하게는, 이러한 물질은 바람직하게는 적어도 약 $40,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 보다 바람직하게는 적어도 약 $50,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 $60,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 $70,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 가장 바람직하게는 적어도 약 $80,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 의 몰 흡광 계수로 강하게 착색된다. 본 발명의 화합물은 육안으로 관찰하여, 또는 흡광 분광 광도계, 투과 광 현미경, 디지털 카메라 및 스캐너를 비제한적으로 포함하는 광학 기반 검출 디바이스의 도움으로 검출될 수 있다. 육안으로 검출 가능한 물질은 가시광 스펙트럼에서 광을 방출하고/방출하거나 흡수하는 물질로 제한되지 않는다. 자외선(UV) 영역(약 10 내지 약 400nm), 적외선(IR) 영역(약 700nm 내지 약 1mm)의 광을 방출하고/방출하거나 흡수하는 물질, 및 전자기 스펙트럼의 다른 영역에서 방출하고/방출하거나 흡수하는 물질도 "육안으로 검출 가능한" 물질의 범위에 포함된다.

[0124] 본 발명의 양태들의 목적을 위해, 용어 "광안정성 가시 염료(photostable visible dye)"는, 상기 본원에 정의된 바와 같이 육안으로 검출 가능하고, 광에 노출시 상당히 변경되지 않거나 분해되지 않는 화학적 모이어티를 나타낸다. 바람직하게는, 광안정성 가시 염료는 적어도 1시간 동안 광에 노출된 후, 상당한 표백 또는 분해를 나타내지 않는다. 보다 바람직하게는, 상기 가시 염료는 적어도 12시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 1주, 가장 바람직하게는 적어도 1개월 동안 광에 노출된 후에도 안정하다. 본 발명의 화합물 및 방법에 사용하기에 적합한 광안정성 가시 염료의 비제한적 예는, 아조 염료, 티오인디고 염료, 퀴나크리돈 안료, 디옥사진, 프탈로시아닌, 페리논, 디케토피롤로피롤, 퀴노프탈론 및 트리aryl카보늄을 포함한다.

[0125] 본 발명의 다양한 양태들의 중합체 화합물은, 특정 분석물(예를 들면, 생체 분자)의 존재, 위치, 공간 상호 작용 또는 양을 측정할 필요가 있는 생화학적 및 생의학적 응용 분야와 같은 폭넓게 다양한 분석 응용 분야에서 유용하다. 따라서, 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 생체 분자에 링크된 본원에 기재된 양태들의 화합물(예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조를 갖는 화합물)을 포함하는, 육안으로 검출 가능한 생체 분자를 포함하는 생물학적 시스템을 제공하는 단계 및 (b) 상기 생체 분자를 이의 가시적인 성질에 의해 검출하는 단계를 포함하는, 생체 분자를 육안으로 검출하는 방법을 제공한다. 본 발명의 목적을 위해, 어구 "생체 분자를 이의 가시적인 성질에 의해 검출함"은, 상기 생체 분자가, 조명 또는 화학적 또는 효소적 활성화 없이도 육안으로, 또는 흡광 분광 광도계, 투과 광 현미경, 디지털 카메라 및 스캐너를 비제한적으로 포함하는 광학 기반 검출 디바이스의 도움으로 관찰됨을 의미한다. 농도계(densitometer)는 존재하는 육안으로 검출 가능한 생체 분자의 양을 정량화하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 2개의 샘플 중의 생체 분자들의 상대적 양은 상대 광학 밀도를 측정하여 측정될 수 있다. 생체 분자당 염료 분자의 화학양론이 공지되어 있고, 염료 분자의 흡광 계수가 공지되어 있는 경우라면, 생체 분자의 절대 농도도 광학 밀도 측정으로부터 측정할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 시스템"은 육안으로 검출 가능한 생체 분자 이외에 하

나 이상의 생체 분자를 포함하는 임의의 용액 또는 혼합물을 나타내기 위해 사용된다. 이러한 생물학적 시스템의 비제한적 예는 세포, 세포 추출물, 조직 샘플, 전기 영동 겔, 검정용 혼합물 및 하이브리드화 반응 혼합물을 포함한다.

[0126] "임의의" 또는 "임의로"는, 후속적으로 개시되는 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있으며, 이러한 기재는 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우를 그리고 상기 사건 또는 상황이 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환되는 알킬"은 상기 알킬 그룹이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 상기 기재는 치환된 알킬 그룹 및 치환되지 않은 알킬 그룹 둘 다를 포함함을 의미한다.

[0127] 본원에 사용되는 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name 버전 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra 버전 11.0 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 사용하는, I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형된 형태이다. 당업자에게 친숙한 일반명 또한 사용된다.

[0128] 설명의 편의를 위해, 인 모이어티(예를 들면, 포스페이트 등)를 포함하는 화학식 I 또는 III의 구조의 다양한 화합물이 음이온 상태(예를 들면, $-OPO(OH)O^-$, $-OPO_3^{2-}$)로 표시된다. 당업자는 전하가 pH에 따르고, 하전되지 않은(예를 들면, 양성자화된 또는 염, 예를 들면 나트륨 또는 기타 양이온) 형태도 본 발명의 양태의 범위에 포함된다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0129] 화합물

[0130] 상기한 바와 같이, 본 발명의 일 양태에서, 생물학적 활성 모이어티와 표적 모이어티 사이의 공유 링커로서 유용한 화합물이 제공된다. 다른 양태에서, 화합물의 주쇄 내에 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티(예를 들면, 켄시타빈)를 포함시키는 것이 제공된다. 다른 양태에서, 생물학적 활성 모이어티와 표적 모이어티 사이의 공유 링커로서 유용한 화합물에 하나 이상의 형광 염료를 포함시키는 것이 제공된다. 또한, 하나 이상의 형광 염료를 화합물에 포함시키면, 상기 화합물이 부착된 영역을 가시화할 수 있다. 다른 양태에서, 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함하는 화합물을 제조하기 위한 합성 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다.

[0131] 중합체 및 임의의 후속 표적 모이어티에 부착되는 생물학적 활성 모이어티의 수를 제어하는 능력, 중합체에 부착되는 생물학적 활성 모이어티의 유형을 제어하는 능력, 중합체 및 임의의 후속 표적 모이어티에 부착되는 형광 염료 모이어티의 수를 제어하는 능력, 및 중합체 및 후속 표적 모이어티에 부착되는 형광 염료 모이어티 및 생물학적 활성 모이어티의 순서를 제어하는 능력을 포함하여, 본원에 개시되는 양태들에 의해 수많은 이점이 제공된다. 중합체 주쇄의 조성은, 예를 들면, 하전된 모이어티의 혼입(예를 들면, 수, 빈도, 간격 등)을 제어함으로써 원하는 용해도 성질을 제공하도록 선택될 수도 있다. 주쇄의 조성에 의해 제공되는 성질들 이외에도, 측쇄는 본원에 개시된 화합물의 용해도를 조정하기 위한 공급원을 제공하도록 선택될 수 있다. 중합체의 단량체 단위는 중합체 합성 동안의 그리고 중합체 합성 후의 합성 후 개질(예를 들면, 활성화된 에스테르 모이어티를 갖는 치료제로, 중합체 주쇄에 대한 아민 펜던트에 커플링)로서 상이한 항암 치료제를 포함하도록 선택될 수 있다. 중합체 주쇄의 조성은 예를 들면, 형광 염료 모이어티(예를 들면, 수, 빈도, 간격 등)의 혼입을 제어함으로써 원하는 형광 성질을 제공하도록 선택될 수 있다.

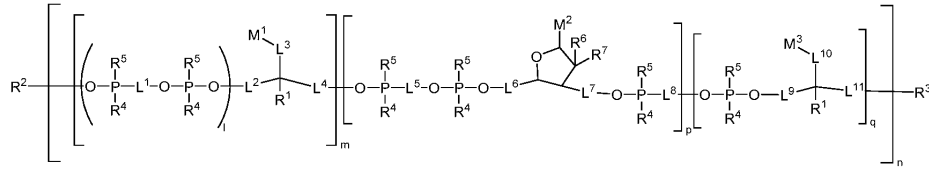
[0132] 즉, 본원에 개시된 양태들은 예를 들면, 보완적인 또는 상승적인 치료 전략을 위해 다중 치료제를 유리하게 포함할 수 있는 화합물도 제공한다. 또한, 본 발명의 양태들은 동시 표적, 치료 및 검출에 사용될 수 있는 치료제, 표적 모이어티 및 염료 모이어티(예를 들면, 발색단 또는 형광단)의 병용을 제공한다. 표적 제제, 예를 들면, 항체, 항체 단편, 단백질 또는 기타 임상적으로 흥미로운 제제에 중합체-약물 구성체(construct)를 쉽게 커플링할 수 있어, 다양하고 흥미로운 응용 분야(예를 들면, 표면 화학, 검정 개발 등)에 유용성을 제공한다. 따라서, 일부 양태에서, M^1 은 발색단 또는 형광단(예를 들면, FITC, 5-FAM, 6-FAM 등)이고, M^2 및/또는 M^3 는 치료제(예를 들면, 약물 모이어티, 예를 들면, 아우리스타틴 F 또는 SN 38)이며, 본원에 개시되는 화합물들은 중합체 주쇄에 매립된 켄시타빈 모이어티를 갖는다.

[0133] 특정 양태의 화합물은 향상된 투과성 및 보유 효과를 포함하는 다른 바람직한 성질도 제공한다. 필요한 용해도 특성을 제공하는 것 이외에, 본 발명의 화합물의 양태들의 화학적 특징적인 구성은 질환에 걸린 세포/조직에 투과하고 그 안에서 유지되는 화합물의 능력을 조절하도록 조정될 수 있다. 이러한 특징적인 구성은 투과를 증가시킴으로써 그리고 보유력을 향상시켜 효능을 증가시킴으로써 생물학적 활성제를 효과적으로 전달할 수 있게 한다.

[0134] 따라서, 일부 양태에서 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토토머는

화학식 I의 구조를 갖는다.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R^1 은 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 알콕시이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로, H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, OP(=R_a)(R_b)R_c, Q 또는 이의 보호된 형태 L'이고;

R_a는 O 또는 S이고;

R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

R_c는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

R_d는 짝이온이고;

R^4 는 각각의 발생시 독립적으로, OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

R^5 는 각각의 발생시 독립적으로, 옥소 또는 티옥소이고;

R^6 및 R^7 은 각각의 발생시 독립적으로, H, OH 또는 할로이고, 단, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 OH 또는 할로이고;

L^3 및 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 링커이고;

L^1 , L^2 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 및 L^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로, 직접 결합 또는 임의로 치환되는 링커이고;

M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 부재하거나, 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고;

M^2 는 각각의 발생시 독립적으로, 발색단이고;

M^3 은 각각의 발생시 독립적으로, 항암 치료제를 포함하는 모이어티이고;

Q는 각각의 발생시 독립적으로, 표적 모이어티 상의 상보적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티 또는 이의 보호된 형태이고;

L'는 각각의 발생시 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 추가의 화학식 I의 구조의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

l은 각각의 발생시 독립적으로, 1 이상의 정수이고;

m은 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이고;

n은 1 이상의 정수이고;

p의 적어도 하나의 발생은 1 이상의 정수이고, 나머지 p는 각각 0이거나 또는 1 이상의 정수이고;

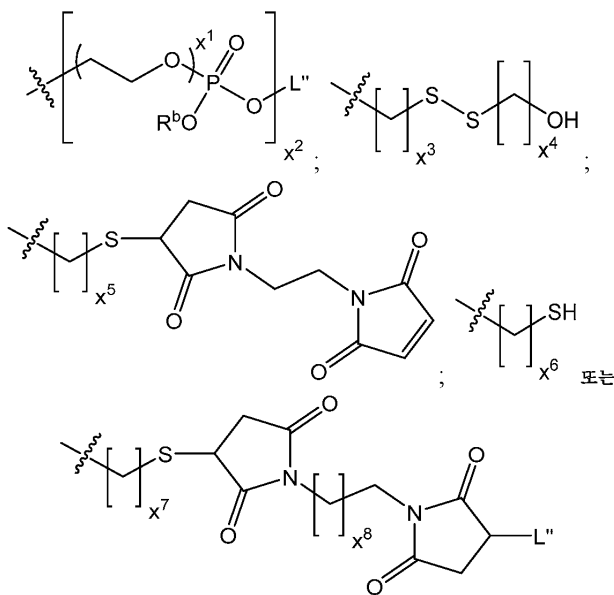
[0158] q는 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이다.

[0159] 보다 구체적인 양태에서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 알킬렌이다. 특정 양태에서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 메틸렌이다.

[0160] 보다 구체적인 양태에서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 헤테로알킬렌이다. 특정 양태에서, L^1 , L^5 및 L^8 중 적어도 하나의 발생이 알킬렌 옥사이드를 포함한다. 또한 일부 양태에서, 알킬렌 옥사이드는 에틸렌 옥사이드이다. 예를 들면, 에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드이다.

[0161] 일부 양태에서, R^2 는 L' 이다. 일부 다른 양태에서, L' 는 표적 모이어티에 대한 링커이다.

[0162] 일부 보다 구체적인 양태에서, L' 는 표적 모이어티에 대한 링커이고, 상기 링커는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포 디에스테르 모이어티 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, L' 는 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0163]

[0164] 상기 화학식들에서,

[0165] x^1 , x^2 , x^3 , x^4 , x^5 , x^6 , x^7 및 x^8 은 독립적으로, 1 내지 10의 정수이고;

[0166] R^b 는 H, 전자쌍 또는 짝이온이고;

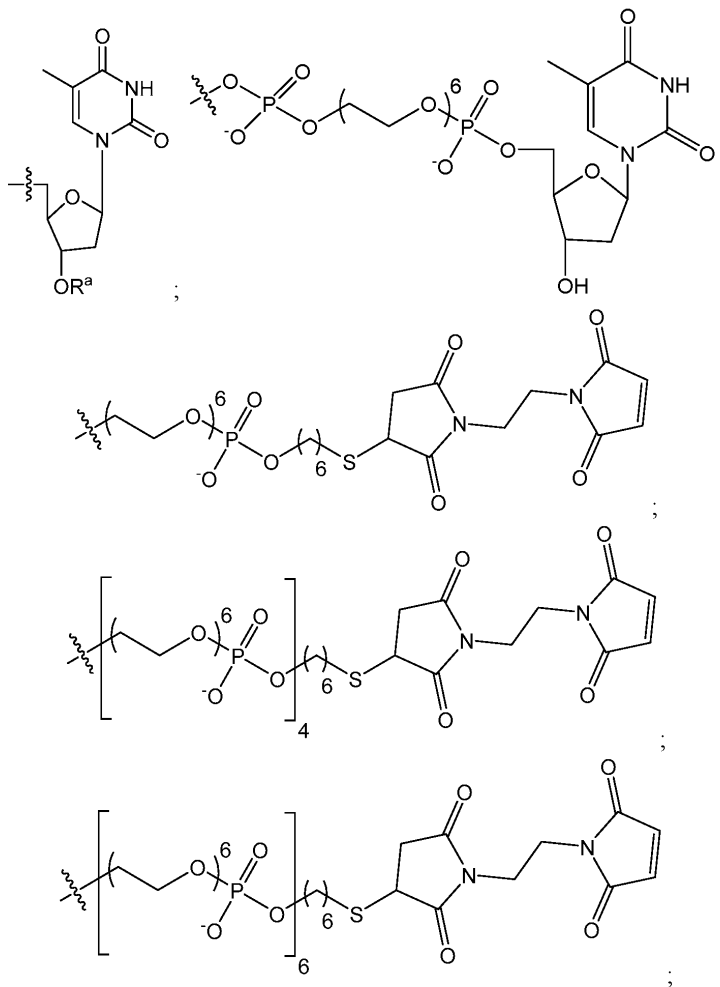
[0167] L'' 는 표적 모이어티 또는 표적 모이어티에 대한 링커지이다.

[0168] 일부 양태에서, 표적 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체(HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR) 억제제, 플레이트 또는 MET 억제제이다.

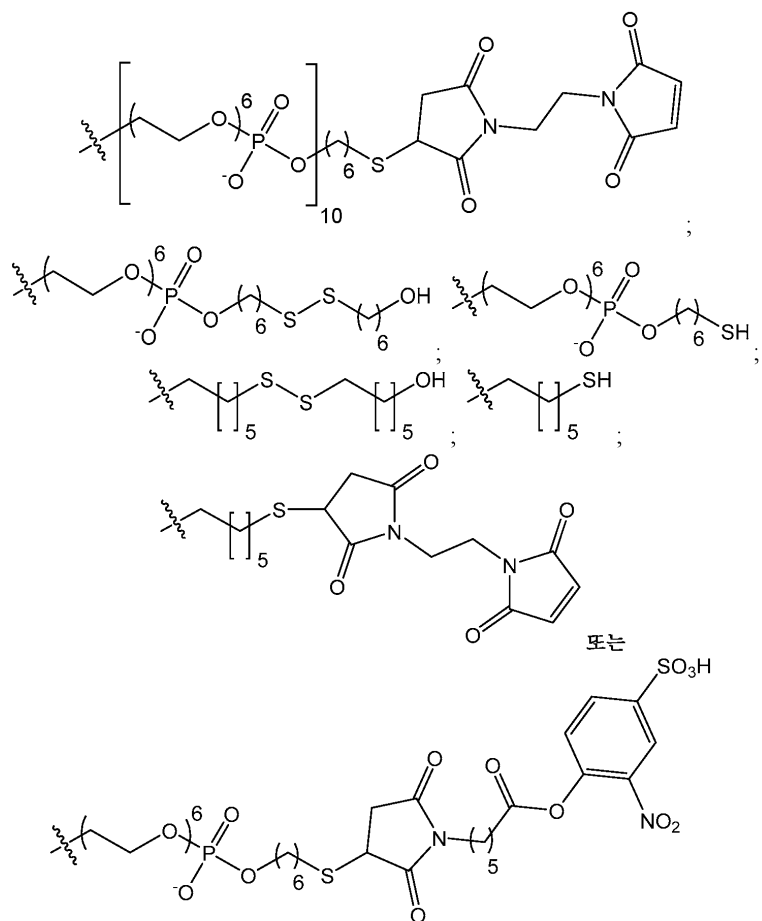
[0169] 일부 양태에서, 표적 모이어티는 암억제제, 아달리무맙, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 아비박탐, 바실릭시맙, 벤랄리주맙, 베글로톡수맙, 블리나투모맙, 브로달루맙, 부로수맙, 카나키누맙, 카플라시주맙, 세르톨리주맙, 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 두필루맙, 에쿨리주맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 골리무맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 라나텔루맙, 로키베트맙, 메폴리주맙, 나탈리주맙, 오빌톡사시맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 레슬리주맙, Rmab, 로벨리주맙, 루플리주맙, 사틸루맙, 세쿠키누맙, 텔드라키주맙, 티오맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 베돌리주맙, 아브틸루맙, 악톡수맙, 아두카누맙, 아파세비쿠맙, 아펠리모맙, 아니프롤루맙, 안루킨주맙(IMA-638), 아셀리주맙, 아토롤리무맙, 바피뉴주맙, BCD-100, 베르틸리무맙, 베실레소맙, 비시로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비르타미맙, 블레셀루맙, 블로소주맙, 보코시주맙, 브라지쿠맙, 브리아키누맙, 브롤루시주맙, 카를루맙, 카로톡시맙, 세텔리주맙, 클라자키주맙, 클레놀릭시맙, 콘시주맙, 코스

프로빅시맵, CR6261, 크레네주맵, 크리잔리주맵, 크로테두맵, 데파톡시주맵, 마포도틴, 데를로톡시맵 비오틴, 데자미주맵, 디리다부맵, 도마그로주맵, 두시기투맵, 에크로멕시맵, 에도바코맵, 에팔리주맵, 에폰구맵, 엘렐루맵, 엘레자누맵, 에노키주맵, 엡티네주맵, 에를리주맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 엑스비비루맵, 파놀레소맵, 파랄리모맵, 파리시맵, 파시누맵, 펠비주맵, 페자키누맵, 플란보투맵, 플레티쿠맵, 플로테투주맵, 폰톨리주맵, 포라비루맵, 프로보시맵, 풀라누맵, 간테네루맵, 가벨리모맵, 게보키주맵, 김실루맵, 고밀릭시맵, 고수라네맵, 이아날루맵, 인클라쿠맵, 이놀리모맵, 이오맵-B, 켈릭시맵, 람팔리주맵, 란도그로주맵, 라르카빅시맵, 레브리키주맵, 렌베르비맵, 레르텔리무맵, 레톨리주맵, 리비비루맵, 리젤리주맵, 로텔시주맵, 롤리주맵 페골, 마르스타시맵, 마브릴리무맵, 메텔리무맵, 미리키주맵, 모타비주맵, 무로모납 CD3, 네바쿠맵, 네몰리주맵, NEOD001, 니르세비맵, 오둘리모맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, OMS721, 오피시누맵, 오르티쿠맵, 오텔릭시주맵, 오텔리맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조탈리주맵, 파키박시맵, 파노바쿠맵, 파스콜리주맵, 파테클리주맵, PDR001, 페라키주맵, 펙셀리주맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포네주맵, 포르가빅시맵, 프라시네주맵, 프틸릭시맵, PRO 140, 켈리주맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라네베트맵, 라바갈리맵, 라블리주맵, 레파네주맵, 레가비루맵, 렐라틀리맵, 리누쿠맵, 리산키주맵, 롤레두맵, 로모소주맵, 론탈리주맵, SA237, 사트랄리주맵, 세비루맵, SHP647, 시팔리무맵, 심투주맵, 시플리주맵, 시루쿠맵, 솔라네주맵, 소렘시주맵, 스파르탈리주맵, 스타물루맵, 숄레소맵, 슛타부맵, 수팀리맵, 수비주맵, 수브라톡수맵, 타도시주맵, 탈리주맵, 탐투베트맵, 타네주맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 테넬릭시맵, 테플리주맵, 테프로투무맵, 테제펠루맵, 티블리주맵, 토랄리주맵, 트랄로키누맵, 트레보그루맵, 투비루맵, 울로쿠플루맵, 우르톡사주맵, 바리사쿠맵, 베팔리모맵, 베센쿠맵, 비실리주맵, 보바릴리주맵, 줄리모맵 아리톡스, 트라스투주맵, 쟈투주맵, 브렌톡시맵, 보르세투주맵, 로르보투주맵, 칸투주맵, 비바투주마보르 이노투주맵 또는 바다스톡시맵을 포함하는 단일 클론 항체이다.

[0170] 일부 양태에서, R^2 또는 R^3 은 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0171]

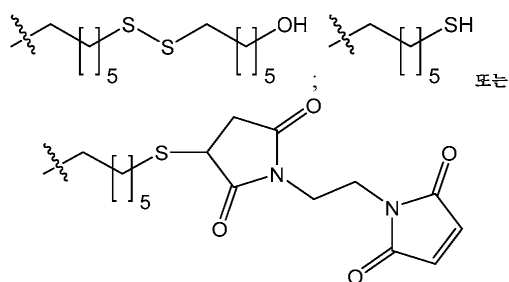


[0172]

[0173] 상기 화학식들에서,

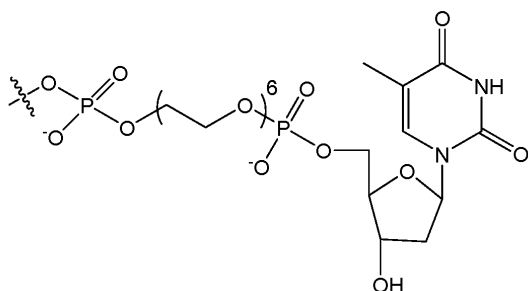
[0174] R^a 는 H 또는 고체 지지체이다.

[0175] 일부 보다 구체적인 양태에서, R^2 는 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0176]

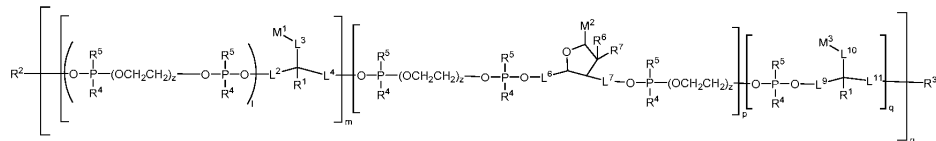
[0177] 또한, 일부 보다 구체적인 양태에서, R³은 다음 구조를 갖는다:



[0178]

[0179] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 Ia의 구조를 갖는다.

[0180] [화학식 Ia]



[0181]

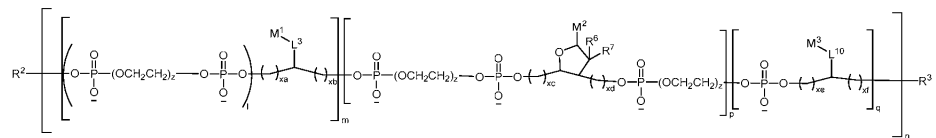
[0182] 상기 화학식 Ia에서,

[0183] z는 각각의 발생시 독립적으로, 1 내지 10의 정수이다.

[0184] 일부 양태에서, R⁵는 각각의 발생시 독립적으로, OH, O⁻ 또는 OR_d이다. 일부 다른 양태에서, R⁴는 각각의 발생시 옥소이다.

[0185] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 Ib의 구조를 갖는다.

[0186] [화학식 Ib]



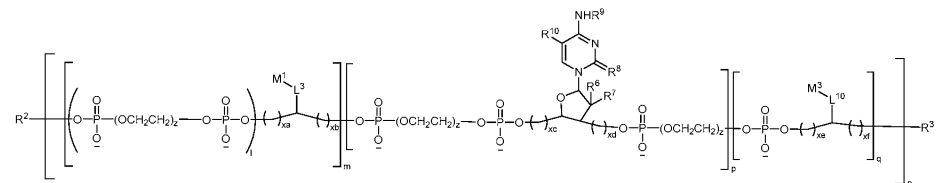
[0187]

[0188] 상기 화학식 Ib에서,

[0189] x^a, x^b, x^c, x^d, x^e 및 x^f는 각각의 발생시 독립적으로, 0 내지 6의 정수이다.

[0190] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 Ic의 구조를 갖는다.

[0191] [화학식 Ic]



[0192]

[0193] 상기 화학식 Ic에서,

[0194] R⁸은 각각의 발생시 독립적으로, O, NH 또는 NR^e이고;

[0195] R⁹는 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이고;

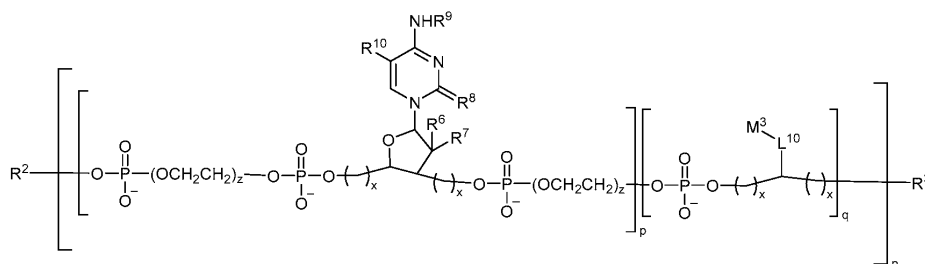
[0196] R¹⁰은 각각의 발생시 독립적으로, H 또는 F이고;

[0197] R^e는 각각의 발생시 독립적으로, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이다.

[0198] 특정 양태에서, m은 0의 정수이다.

[0199] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 Id의 구조를 갖는다.

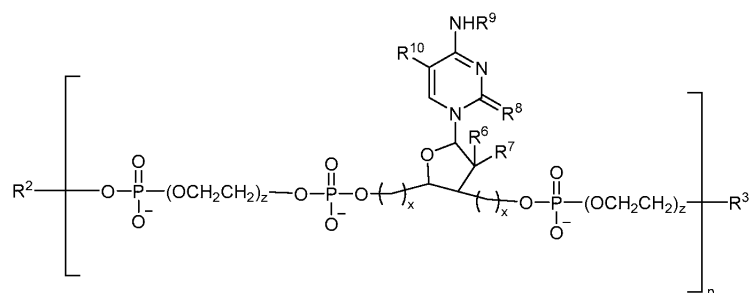
[0200] [화학식 Id]



[0201]

[0202] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토머는 화학식 Ie의 구조를 갖는다.

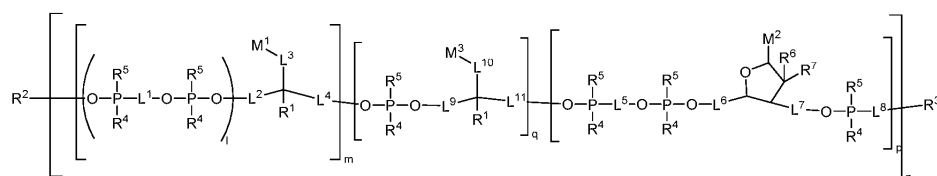
[0203] [화학식 Ie]



[0204]

[0205] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토머는 화학식 III의 구조를 갖는다.

[0206] [화학식 III]



[0207]

[0208] 상기 화학식 III에서,

[0209] R¹은 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 알콕시이고;

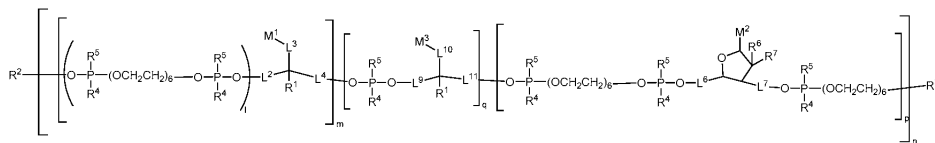
[0210] R² 및 R³은 각각 독립적으로, H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, OP(=R_a)(R_b)R_c, Q 또는 이의 보호된 형태 L'이고;

[0211] R_a는 O 또는 S이고;[0212] R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

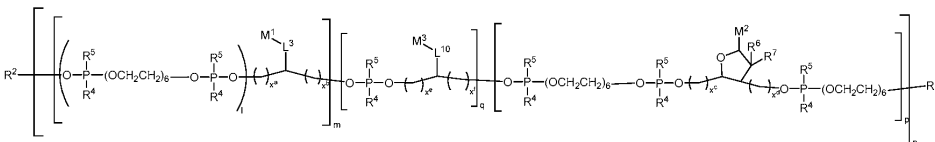
[0213] R_c는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

[0214] R_d는 짝이온이고;[0215] R⁴는 각각의 발생시 독립적으로, OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;[0216] R⁵는 각각의 발생시 독립적으로, 옥소 또는 티옥소이고;

- [0217] R^6 및 R^7 은 각각의 발생시 독립적으로, H, OH 또는 할로이고, 단, R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 OH 또는 할로이고;
- [0218] L^3 및 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 링커이고;
- [0219] L^1 , L^2 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 및 L^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로, 직접 결합 또는 임의로 치환되는 링커이고;
- [0220] M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 부재하거나, 또는 형광 염료를 포함하는 모이어티이고;
- [0221] M^2 는 각각의 발생시 독립적으로, 발색단이고;
- [0222] M^3 은 각각의 발생시 독립적으로, 항암 치료제를 포함하는 모이어티이고;
- [0223] Q는 각각의 발생시 독립적으로, 표적 모이어티 상의 상보적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티 또는 이의 보호된 형태이고;
- [0224] L'는 각각의 발생시 독립적으로, Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 추가의 화학식 I의 구조의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;
- [0225] l은 각각의 발생시 독립적으로, 1 이상의 정수이고;
- [0226] m은 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이고;
- [0227] n은 1 이상의 정수이고;
- [0228] p의 적어도 하나의 발생은 1 이상의 정수이고, 나머지 p는 각각 0이거나 1 이상의 정수이고;
- [0229] q는 각각의 발생시 독립적으로, 0 이상의 정수이다.
- [0230] 일부 추가의 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 IIIa의 구조를 갖는다.
- [0231] [화학식 IIIa]

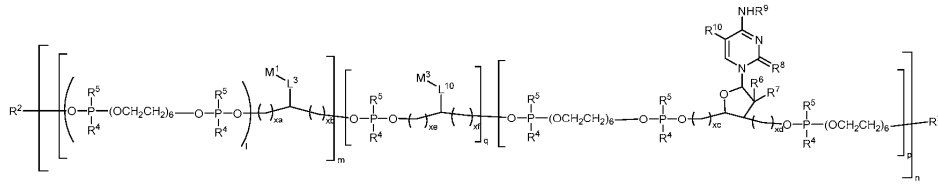


- [0232]
- [0233] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 IIIb의 구조를 갖는다.
- [0234] [화학식 IIIb]



- [0235]
- [0236] 상기 화학식 IIIb에서,
- [0237] x^a , x^b , x^c , x^d , x^e 및 x^f 는 각각의 발생시 독립적으로, 0 내지 6의 정수이다.
- [0238] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토포머는 화학식 IIIc의 구조를 갖는다.

[0239] [화학식 IIIc]



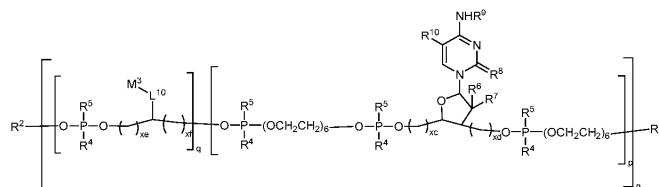
[0240]

[0241] 상기 화학식 IIIc에서,

[0242] R^8 은 각각의 발생시 독립적으로, O, NH 또는 NR^6 이고;[0243] R^9 는 각각의 발생시 독립적으로, H, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이고;[0244] R^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, H 또는 F이고;[0245] R^6 는 각각의 발생시 독립적으로, 알킬 또는 임의로 치환되는 알킬이다.

[0246] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성질체 또는 토머는 화학식 IIId의 구조를 갖는다.

[0247] [화학식 IIId]

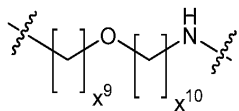


[0248]

[0249] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 다양한 링커 및 치환체 (예를 들면, M^1 , M^2 , M^3 , Q, R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} 또는 L^{11})는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 예를 들면, 일부 양태에서, 임의의 치환체는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 수용성 또는 다른 성질을 최적화하도록 선택된다. 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 각각의 알킬, 알콕시, 알킬 에테르, 알콕시알킬에테르, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 및 티오포스포알킬에테르는 하이드록실, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 설프하이드릴, 아미노, 알킬아미노, 카복실, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 및 티오포스포알킬에테르로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0250] 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 직접 결합 또는 임의로 치환되는 링커이다. 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자 링커이다. 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은, 2개의 상보적인 반응성 그룹(예를 들면, 아지드 및 알킨)의 반응에 의해 형성될 수 있는 관능 그룹을 포함하는 링커이다. 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 각각의 발생시 독립적으로, 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 알킬렌헤테로아릴렌알킬렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌헤테로알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌헤테로알킬렌, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클릴렌, 카보사이클릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌, 알킬렌헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌알킬렌, 알킬렌카보사이클릴렌, 카보사이클릴렌알킬렌, 헤테로알킬렌헤테로아릴렌, 헤테로알킬렌헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌헤테로알킬렌, 헤테로알킬렌카보사이클릴렌, 카보사이클릴렌헤테로알킬렌 또는 헤테로원자 링커이다. 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 임의로 치환된다.

[0251] 일부 양태에서, 링커 L^3 또는 L^{10} 은 M^1 및 M^3 모이어티의 화합물의 나머지 부분에 대한 부착점으로 사용될 수 있다. 특정 양태에서, L^3 또는 L^{10} , 또는 이들 둘 다 부재한다. 일부 양태에서, L^3 또는 L^{10} , 또는 이들 둘 다 존재한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 존재하는 경우, 각각 독립적으로, 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이다. 특정 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 헤테로알킬렌이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 산소를 포함한다. 일부 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 다음 화학식의 구조를 갖는다:

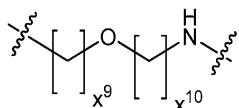


[0252]

[0253] 상기 화학식에서,

[0254] x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과와 정수이다.

[0255] 일부 양태에서, x^9 는 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 양태에서, x^{10} 은 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 특정 양태에서, x^9 는 1 또는 2이고, x^{10} 은 2, 3 또는 4이다. 특정한 구체적인 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 각각 헤테로알킬렌이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생은 산소를 포함한다. 특정한 보다 구체적인 양태에서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:

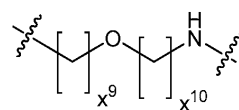


[0256]

[0257] 상기 화학식에서,

[0258] x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과와 정수이다.

[0259] 일부 양태에서, x^9 는 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 양태에서, x^{10} 은 2, 3, 4 또는 5이다. 보다 구체적인 양태에서, x^9 는 1 또는 2이고, x^{10} 은 2, 3 또는 4이다. 특정한 다른 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 포함한다:

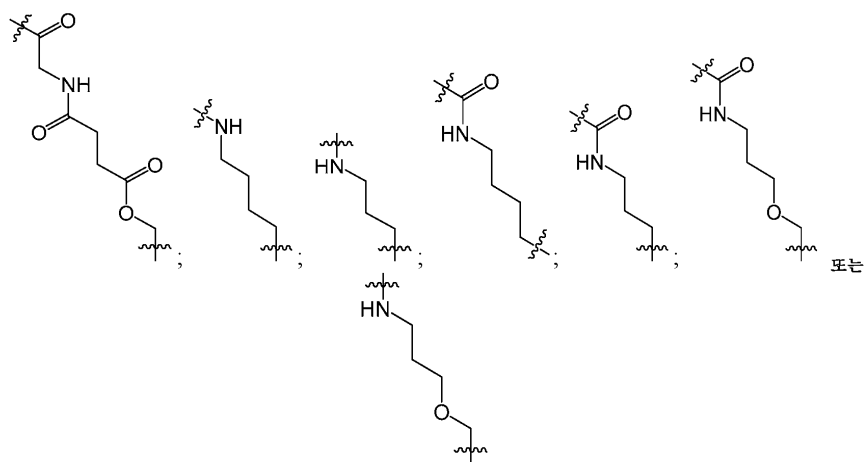


[0260]

[0261] 상기 화학식에서,

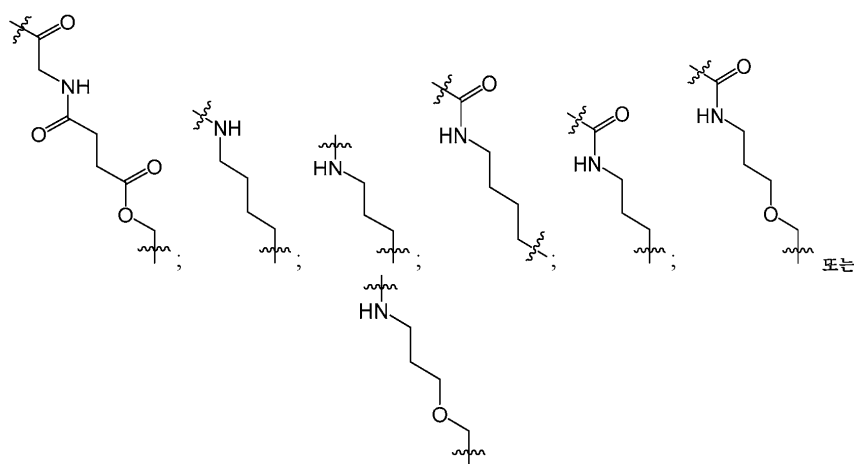
[0262] x^9 및 x^{10} 은 각각 독립적으로, 0 초과와 정수이다.

[0263] 특정 양태에서, L^3 또는 L^{10} 은 생리학적으로 절단 가능한 링커를 추가로 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생은 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 포함한다:



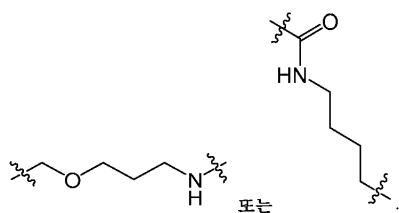
[0264]

[0265] 특정 양태에서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생은 아미드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생은 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 포함한다:



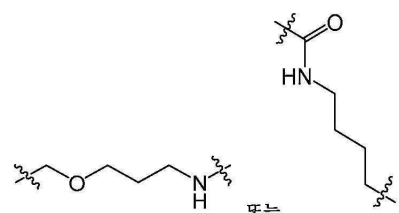
[0266]

[0267] 보다 구체적인 양태에서, L^3 및 L^{10} 중 적어도 하나의 발생이 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



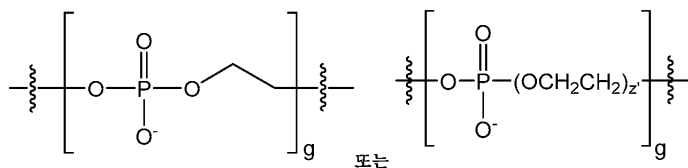
[0268]

[0269] 일부 특정 양태에서, L^3 또는 L^{10} 의 각각의 발생은 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0270]

[0271] 일부 양태에서, L^1 , L^5 또는 L^9 의 각각의 발생은 독립적으로, 포스포디에스테르를 포함한다. 특정 양태에서, L^1 , L^5 또는 L^9 중 적어도 하나의 발생은 에틸렌 옥사이드를 포함한다. 보다 구체적인 양태에서, L^1 , L^5 또는 L^9 중 적어도 하나의 발생은 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 포함한다:



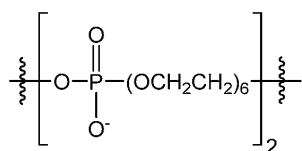
[0272]

[0273] 상기 화학식들에서,

[0274] g 는 1 내지 10의 범위의 정수이고;

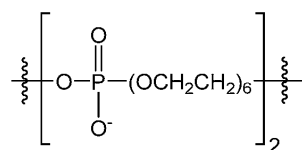
[0275] z '는 1 내지 30 범위의 정수이다.

[0276] 상기 양태들 중 일부에서, z '는 3, 6 또는 11 내지 28이다. 일부 양태에서, g 는 2 내지 5의 범위이다. 다른 추가의 특정한 양태에서, L^1 , L^5 또는 L^9 중 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 포함한다:



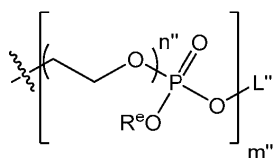
[0277]

[0278] 특정 양태에서, L^1 , L^5 또는 L^9 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 포함한다:



[0279]

[0280] 다른 다양한 양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로, OH 또는 $\text{OP}(=\text{R}_a)(\text{R}_b)\text{R}_c$ 이다. 일부 상이한 양태에서, R^2 또는 R^3 은 OH 또는 $\text{OP}(=\text{R}_a)(\text{R}_b)\text{R}_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 Q이거나, 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 일부 양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로, $-\text{OP}(=\text{R}_a)(\text{R}_b)\text{R}_c$ 이다. 일부 특정 양태에서, R_c 는 OL' 이다. 일부 양태에서, L' 는 다음에 대한 헤테로알킬렌 링커이다: Q, 표적 모이어티, 분석물 분자, 고체 지지체, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오시드 또는 추가의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물. 일부 양태에서, L' 는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, L' 는 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0281]

[0282] 상기 화학식에서,

[0283] m'' 및 n'' 은 독립적으로, 1 내지 10의 정수이고;

[0284] R^e 는 H, 전자쌍 또는 짝이온이고;

[0285] L'' 는 R^e 이거나, 또는 다음에 대한 직접 결합 또는 링커지이다: Q, 표적 모이어티, 분석물 분자, 고체 지지체,

고체 지지체 잔기, 뉴클레오시드 또는 추가의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물.

[0286] 다른 양태에서, Q는 각각의 발생시 독립적으로, 분석물 분자 또는 고체 지지체(예를 들면, 제어된 공극 유리 또는 폴리스티렌 비드)와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티이다. 다른 양태에서, Q는 각각의 발생시 독립적으로, 상보적인 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함하는 모이어티이다. 예를 들면, 일부 양태에서, Q'는 추가의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 화합물 상에(예를 들면, R² 또는 R³ 위치에) 존재하며, Q 및 Q'는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물 및 추가의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 반응이 일어나, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 공유 결합된 이량체를 생성하도록 상보적인 반응 그룹을 포함한다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조 및 이들의 조합의 다량체 화합물도 유사한 방식으로 제조될 수 있고, 본 발명의 양태의 범위 내에 포함된다.

[0287] Q 그룹의 유형 및 Q 그룹의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 나머지 부분에 대한 연결성은, Q가 원하는 결합을 형성하기 위한 적절한 반응성을 갖는 모이어티를 포함한다면, 특별히 제한되지 않는다.

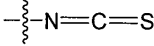
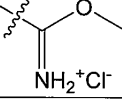
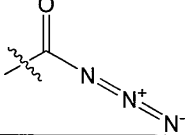
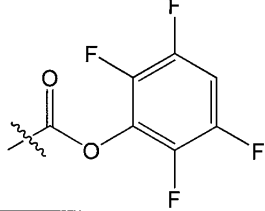
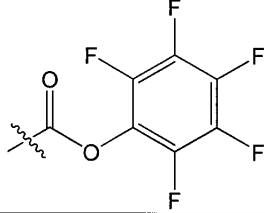
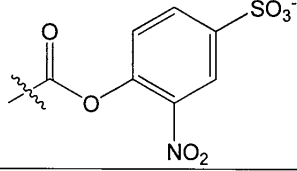
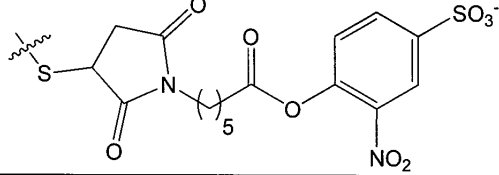
[0288] 특정 양태에서, Q는 수성 조건 하에 가수분해되기 쉽지 않지만, 분석물 분자(예를 들면, 생체분자) 또는 고체 지지체(예를 들면, 아민, 아지드 또는 알킨) 상의 상응하는 그룹과 결합을 형성하기에 충분히 반응성인 모이어티이다.

[0289] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및/또는 IIId의 구조의 화합물의 특정 양태는 생체접합 분야에서 일반적으로 사용되는 Q 그룹을 포함한다. 예를 들면, 일부 양태에서, Q는 친핵성 반응 그룹, 친전자성 반응 그룹 또는 환화 부가 반응 그룹을 포함한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, Q는 설프하이드릴, 디설프아이드, 활성화된 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설폰일 할라이드, 포스핀, α-할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 관능 그룹을 포함한다. 일부 양태에서, 활성화된 에스테르는 N-석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르이다. 다른 양태에서, 알킨은 알킬 아지드 또는 아실 아지드이다. 일부 양태에서, Q는 말레이미드 관능 그룹을 포함한다.

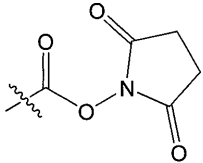
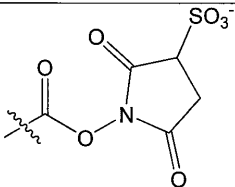
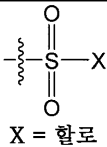
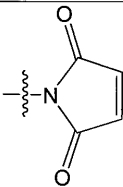
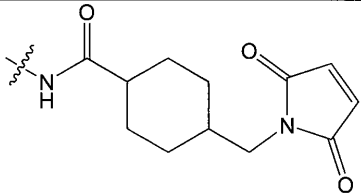
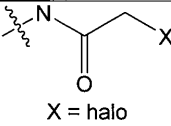
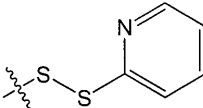
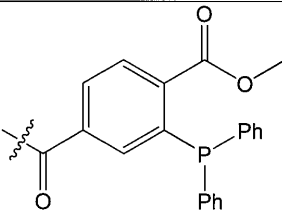
[0290] 예시적인 Q 모이어티가 이하 표 I에 제공된다.

표 1

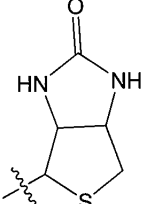
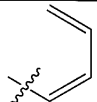
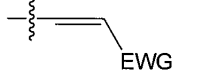
표 1. 예시적인 Q 모이어티

구조	부류
	설프하이드릴
	이소티오시아네이트
	이미도에스테르
	아실 아지드
	활성화된 에스테르
	활성화된 에스테르
	활성화된 에스테르
	활성화된 에스테르

[0291]

구조	부류
	활성화된 에스테르
	활성화된 에스테르
 X = 할로	설폰일 할라이드
	말레이미드
	말레이미드
 X = halo	α -할로이미드
	디설파이드
	포스핀

[0292]

구조	부류
	아지드
	알킨
	비오틴
	디엔
	알켄/친디엔체
 EWG = 전자 끌기 그룹	알켄/친디엔체
	아미노

[0293]

[0294]

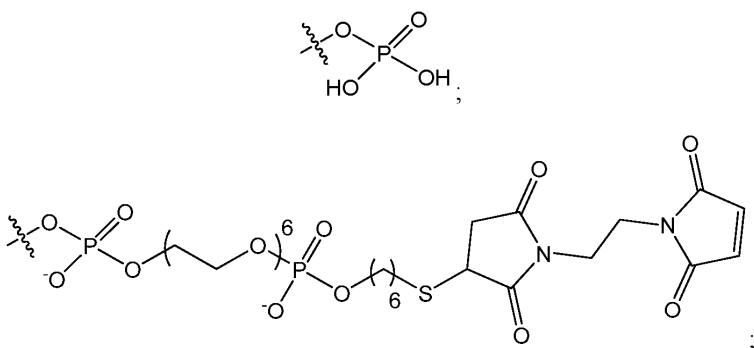
Q가 SH인 일부 양태에서, SH 모이어티는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 다른 화합물 상의 다른 설프하이드릴 그룹과 디설파이드 결합을 형성하는 경향이 있다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 일부 양태는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물을 포함하며, 이는 디설파이드 이량체 형태이고, 디설파이드 결합은 SQ 그룹으로부터 유래된다.

[0295]

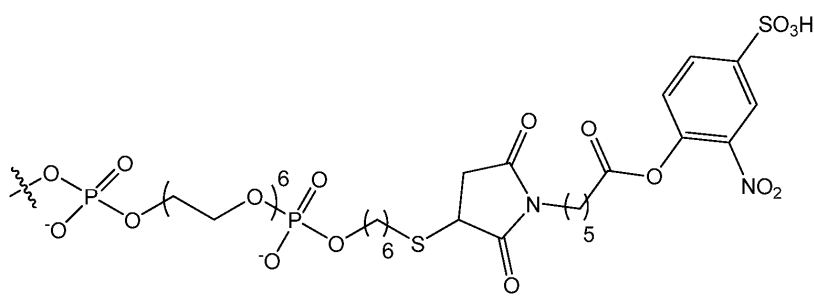
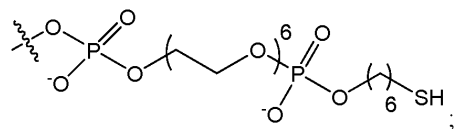
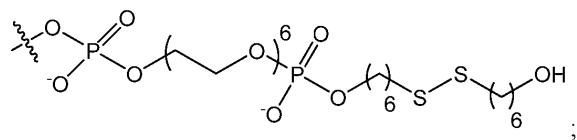
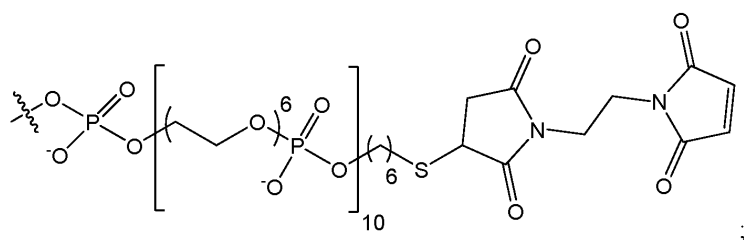
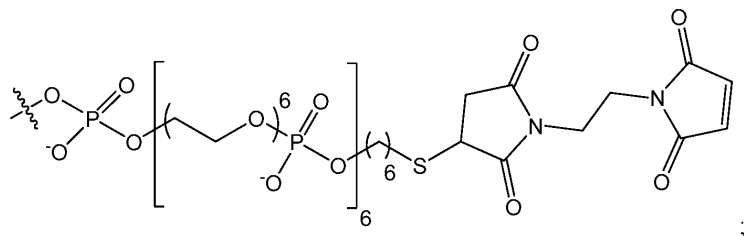
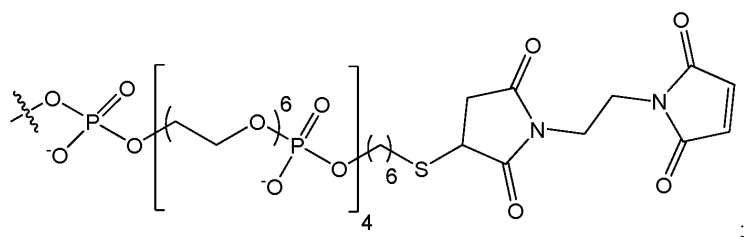
일부 다른 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들면, 일부 양태에서, 분석물 분자는 핵산 또는 이의 중합체 또는 아미노산 또는 이의 중합체이다. 다른 양태에서, 분석물 분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 앵타머 또는 프리온이다. 추가의 상이한 양태에서, 고체 지지체는 중합체 비드 또는 비중합체 비드이다. 일부 양태에서, 표적 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다.

[0296]

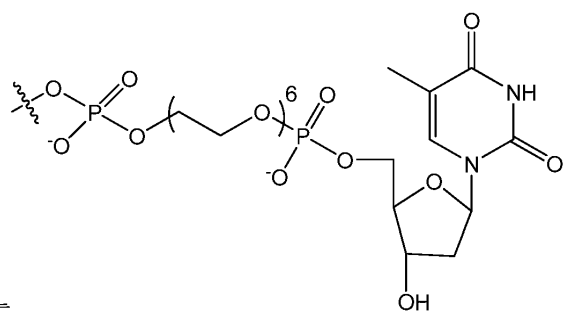
특정한 구체적인 양태에서, R^2 또는 R^3 은 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0297]



[0298]



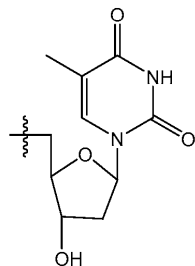
또는

[0299]

[0300]

일부 양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 다음 화학식의 구

조를 포함한다:



[0301]

[0302]

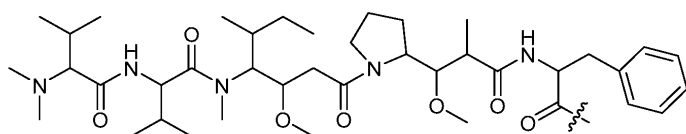
일부 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생이 알킬화제, 항대사물, 미세소관 억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 세포독성 항생제이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, M^3 의 각각의 발생은 알킬화제, 항대사물, 미세소관 억제제, 토포이소머라제 억제제 또는 세포독성 항생제이다.

[0303]

특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 시스플라틴 또는 시스플라틴 유도체, 또는 비-고전적 알킬화제이다. 보다 구체적인 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 부설판, N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴, 스트렙토조토신, 다카바진, 미토줄로미드, 테모줄로미드, 티오테파, 마이토마이신, 디아지쿠온(AZQ), 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 프로카바진 또는 헥사메틸멜라민이다. 일부 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 항폴레이트, 플루오로피리미딘, 테옥시뉴클레오시드 유사체 또는 티오펜이다. 특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 메토크세이트, 페메트렉세드, 플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 젬시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 플루다라빈, 벨라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 펜토스타틴, 티오구아닌 및 머캅토펜이다. 일부 특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 아우리스타틴, 빈카 알칼로이드 또는 탁산이다. 특정한 구체적인 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 아우리스타틴 F, 아우리스타틴 E, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드 또는 테니포시드이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 이리노테칸, SN 38, 토포테칸, 캄프토테신, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 메르바론 또는 아클라루비신이다. 보다 구체적인 특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 안트라사이클린 또는 블레오마이신이다. 일부 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 아클라루비신 또는 미톡산트론이다. 일부 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 애비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프라마이신 A, 네오프라마이신 B, 포로트라마이신 프로트라카신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸 및 루비테칸이다. 일부 양태에서, M^3 의 각각의 발생은 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 애비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프라마이신 A, 네오프라마이신 B, 포로트라마이신 프로트라카신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸 및 루비테칸이다.

[0304]

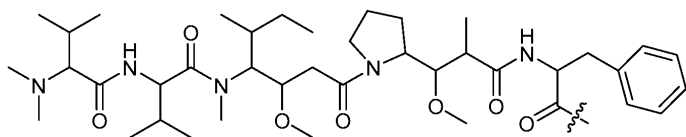
특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0305]

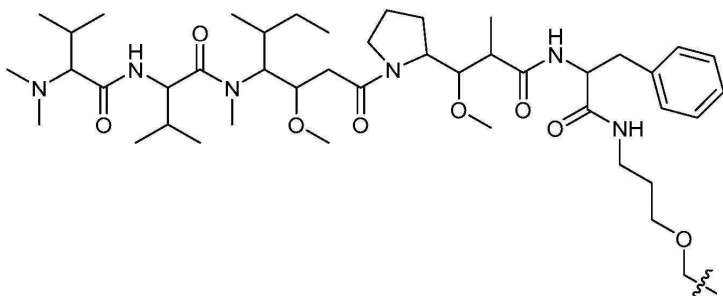
[0306]

일부 특정 양태에서, M^3 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



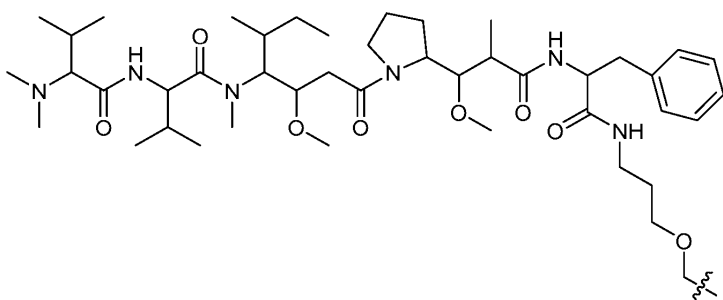
[0307]

[0308] 특정 양태에서, $-L^{10}-M^3$ 의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



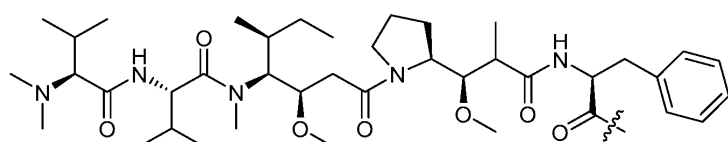
[0309]

[0310] 특정 양태에서, $-L^{10}-M^3$ 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



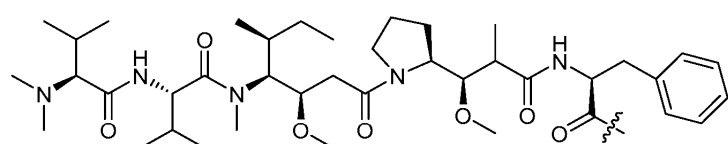
[0311]

[0312] 특정 양태에서, M^3 의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



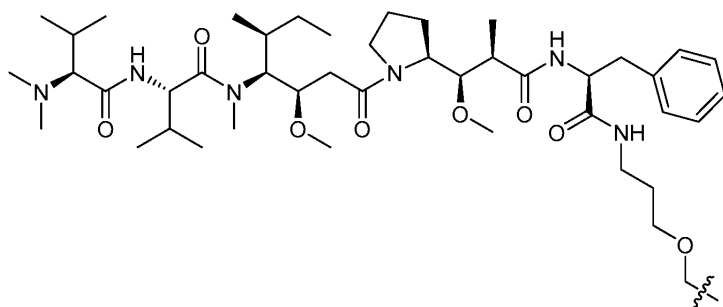
[0313]

[0314] 일부 특정 양태에서, M^3 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



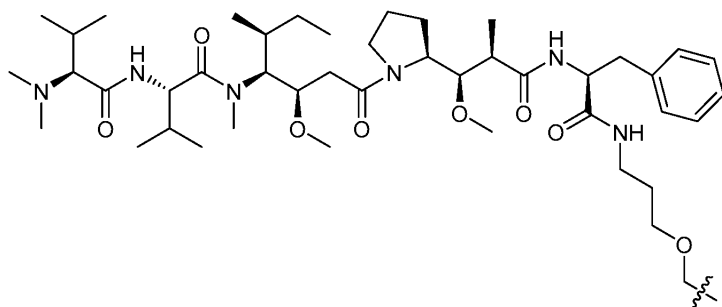
[0315]

[0316] 특정 양태에서, $-L^{10}-M^3$ 의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0317]

[0318] 특정 양태에서, $-L^{10}-M^3$ 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:

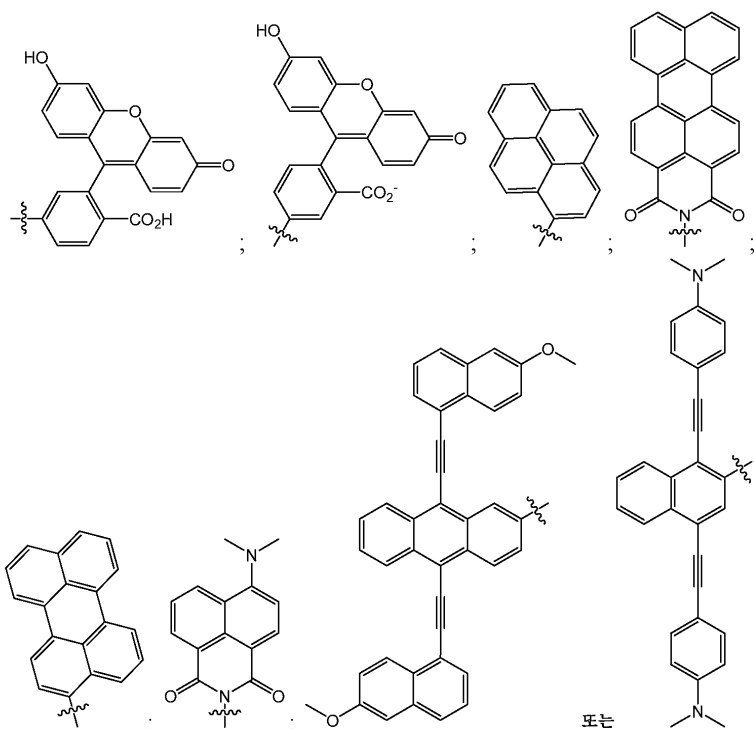


[0319]

[0320] 상기한 것들 중 어느 것의 다른 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 2개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 이들의 조합, 예를 들면, 3개 이상 또는 4개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 이들의 조합, 또는 심지어 5개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 6개의 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가의 양태에서, 환들은 융합된다. 예를 들면, 일부 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 2개 이상의 융합 환, 3개 이상의 융합 환, 4개 이상의 융합 환, 5개 이상의 융합 환 또는 심지어 6개 이상의 융합 환을 포함한다. 일부 보다 구체적인 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 적어도 2개의 융합 환을 포함하는 융합-멀티사이클릭 아릴 모이어티를 포함한다.

[0321] 특정한 구체적인 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 디메틸아미노스틸벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, 히스-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테릴렌, 섹시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 쿼터페닐, 비-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 비-나프틸, 비-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 및 ter-나프틸 모이어티로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

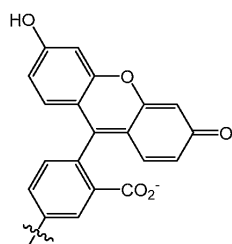
[0322] 일부 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티옥산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드, 페릴렌 아마이드 및 이들의 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다. 일부 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 비피리딜 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 및 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다. 특정 양태에서, M^1 , M^2 또는 M^3 은 각각의 발생시 독립적으로, 쿠마린 염료, 붕소-디피로메텐, 로다민, 시아닌, 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드, 6-FAM, 5-FAM, 6-FITC, 5-FITC 및 이들의 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다. 특정 양태에서, M^1 은 각각의 발생시 독립적으로, 다음 화학식들의 구조들 중 하나를 갖는다:



[0323]

[0324]

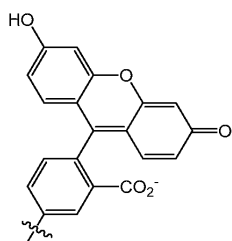
일부 보다 구체적인 양태에서, M¹의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0325]

[0326]

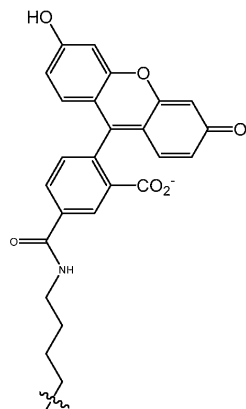
일부 보다 구체적인 양태에서, M¹의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0327]

[0328]

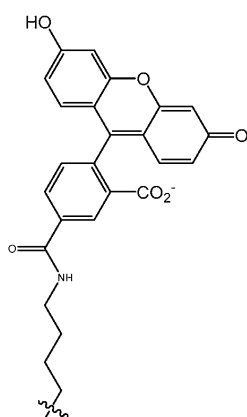
일부 보다 구체적인 양태에서, -L³-M¹의 적어도 하나의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0329]

[0330]

일부 보다 구체적인 양태에서, $-L^3-M^1$ 의 각각의 발생은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



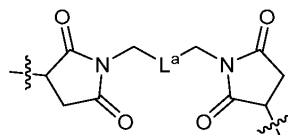
[0331]

[0332]

본 발명의 화합물(예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 화합물)은, 표적 분자(예를 들면, 항체 또는 이의 단편)에 부착될 수 있기 때문에 부분적으로 유용하다. 이러한 부착은 화학식 I, (Ia), (Ib), Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 화합물의 디설파이드 결합을 적절한 시약(예를 들면, TCEP)으로 환원시키고, 생성된 분자를 적절한 링커 시약(예를 들면, 일반적으로 비스-말레이미도 에탄 또는 "BMOE"로 알려진 1,1'-(에탄-1,2-디일)비스(1H-피롤-2,5-디온))에 커플링함으로써 이루어질 수 있다. 그 후, 생성된 생성물은 유리 티올(-SH) 그룹(예를 들면, 표적 분자의 디설파이드 결합의 환원을 통해 존재함)을 갖는 표적 분자(예를 들면, 항체 또는 이의 단편)에 커플링될 수 있다.

[0333]

따라서, 일부 양태에서, R^2 는 다음 화학식의 구조를 포함한다:



[0334]

[0335]

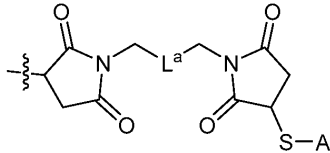
상기 화학식에서,

[0336]

L^a 는 직접 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 양태에서, L^a 는 직접 결합이다

[0337]

일부 양태에서, R^2 는 항체(예를 들면, 모노클론 항체, 예를 들면, 브렌텍시맵, 겐투주맵, 트라스투주맵, 이노투주맵, 폴라투주맵, 엔포르투맵, 트라스투주맵, 사시투주맵, 벨란타맵, 목세투모맵 등) 또는 이의 단편에 대한 공유 결합을 추가로 포함한다. 예를 들면, 일부 양태에서, R^2 는 다음 화학식의 구조를 포함한다:



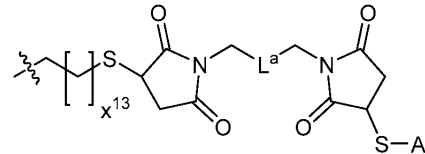
[0338]

[0339]

상기 화학식에서,

[0340]

A는 항체(예를 들면, 모노클론 항체, 예를 들면, 브렌톡시맙, 켄투주맙, 트라스투주맙, 이노투주맙, 폴라투주맙, 엔포르투맙, 트라스투주맙, 사시투주맙, 벨란타맙 또는 목세투모맙)이다. 일부 관련 양태에서, L^a 는 직접 결합이다. 일부 양태에서, R^2 는 다음 화학식의 구조를 갖는다:



[0341]

[0342]

상기 화학식에서,

[0343]

x^{13} 은 0이거나 또는 0 초과인 정수(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12)이다.

[0344]

일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 m이 0 내지 10이다. 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie의 구조의 화합물은 m이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0345]

일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 n이 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 n이 1 또는 2이다.

[0346]

일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 p가 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 p가 1 또는 2이다.

[0347]

일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 m이 0이고, n이 1이고, p가 2이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 m이 1이고, n이 1이고, p가 2이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 m이 5이고, n이 1이고, p가 2이다.

[0348]

일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 R^6 및 R^7 중 적어도 하나가 F이다. 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 R^6 및 R^7 각각 하나의 발생이 F이다.

[0349]

일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 R^6 및 R^7 의 적어도 각각의 발생이 F이고, R^8 이 O이고, R^9 가 H이고, R^{10} 이 H이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 R^6 및 R^7 의 적어도 각각의 발생이 H이고, R^8 이 O이고, R^9 가 $C(=O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 이고, R^{10} 이 F이다.

[0350]

일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 x^a , x^b , x^c , x^d , x^e 및 x^f 는 각각의 발생시 독립적으로, 0 또는 1의 정수이다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 q가 0 또는 1이다.

[0351]

일부 양태에서, 치료적 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의

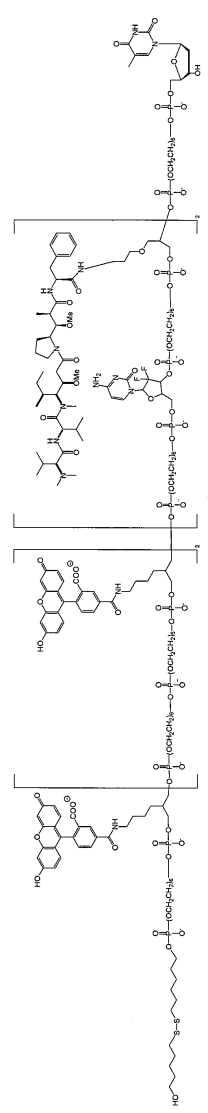
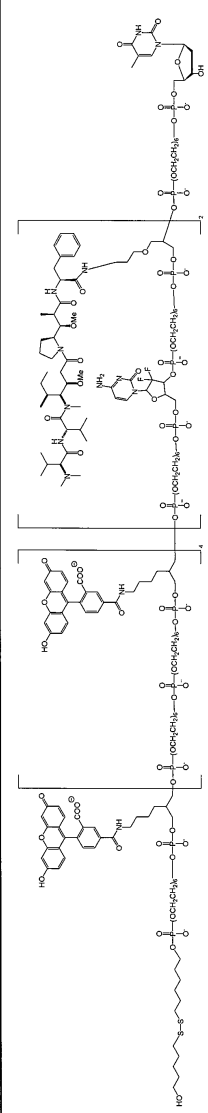
화합물 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 약제학적 조성물을 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법이 개시된다. 일부 보다 구체적인 양태에서, 상기 질환 또는 장애는 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 림프종 및 방광암을 포함하는 암이다.

[0352] 일부 양태에서, 화학식 III의 구조의 화합물은 화학식 I, Ia, Ib, (Ic) 또는 (Id)의 구조와 비교하여 스위칭된 아우리스타틴 F 모이어티("AF"로 표지됨) 및 첼시타빈 모이어티를 갖는다. 예를 들면, AF 모이어티 및 첼시타빈 모이어티가 스위칭된 화학식 III의 화합물은 표 2에 화합물 I-13으로 나타내어져 있으며, 본원에 개시되는 절차에 따라 제조될 수 있다.

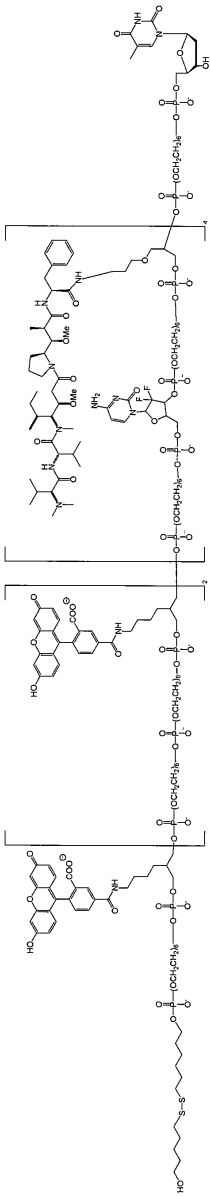
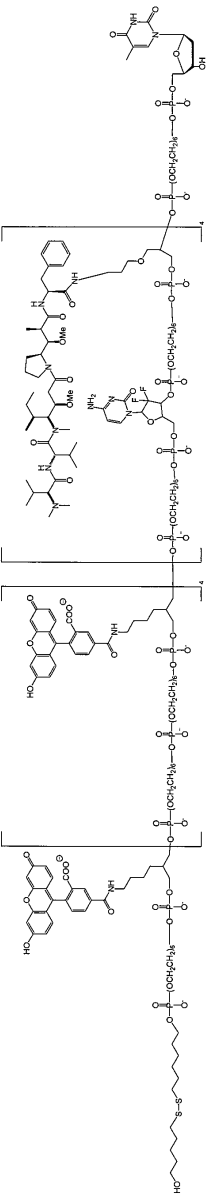
[0353] 일부 구체적인 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 표 2에서 선택되는 화합물이다. 표 2 및 3의 화합물은 실시예에 제시되는 절차에 따라 제조되었다.

표 2

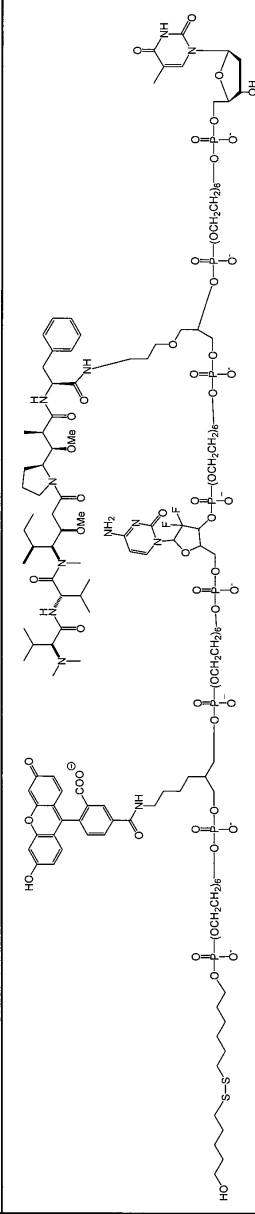
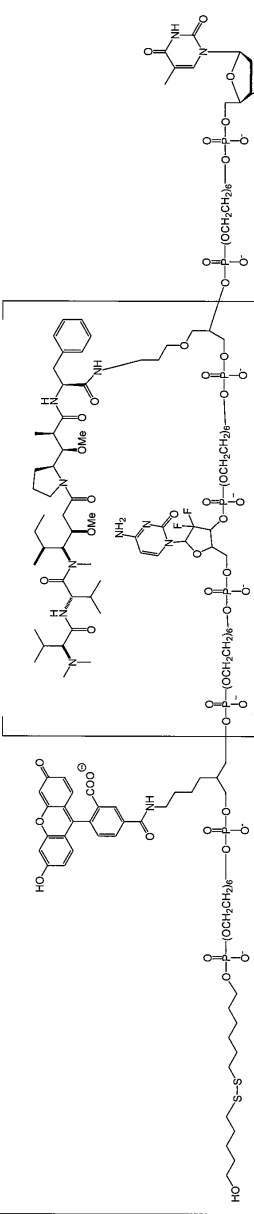
표 2. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 예시적인 화합물

번호	구조
I-1	 화학식: $C_{333}H_{522}F_4N_{23}O_{165}P_{18}S_{21}$ 분자량: 8209.51
I-2	 화학식: $C_{440}H_{668}F_4N_{25}O_{221}P_{24}S_{29}$ 분자량: 10727.64

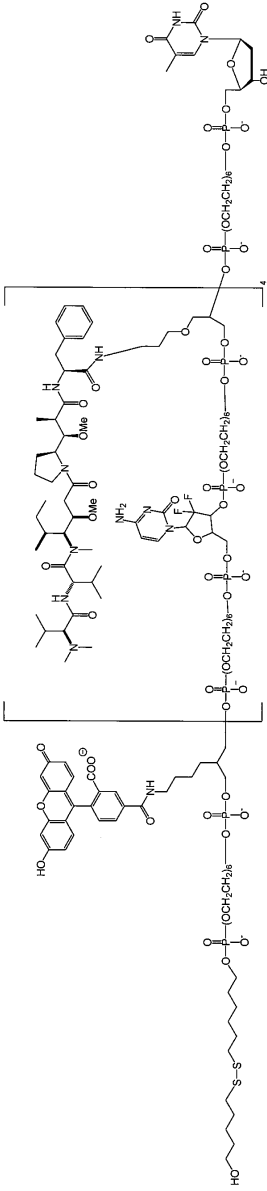
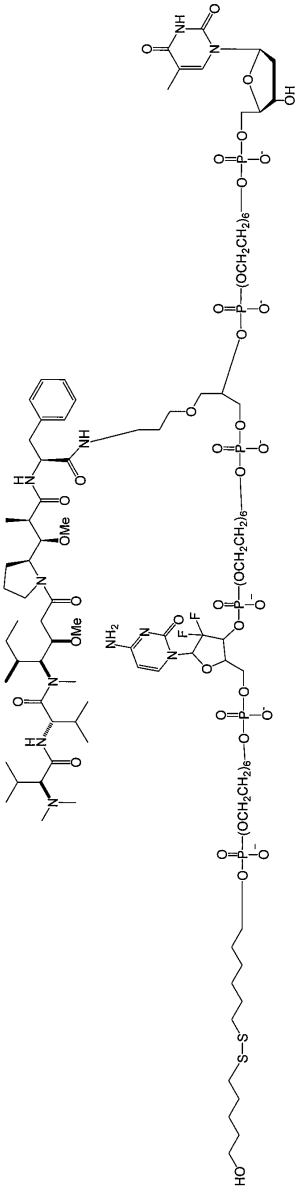
[0354]

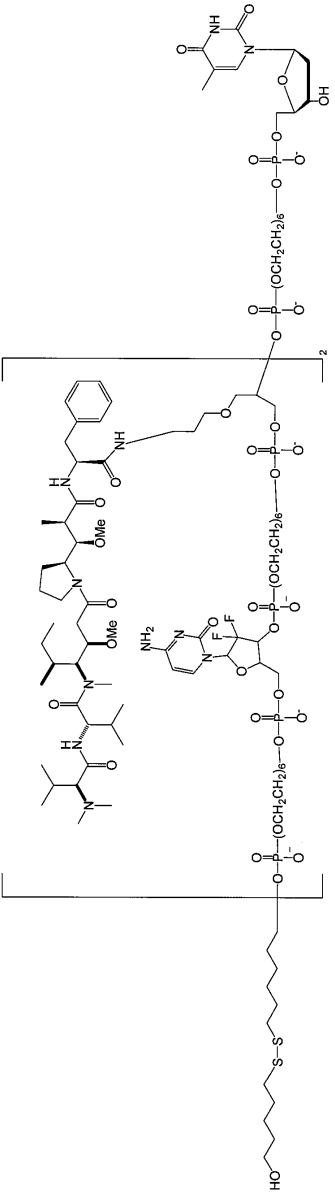
번호	구조
I-3	 화학식: $C_{493}H_{792}F_8N_{41}O_{237}P_{26}S_{29}$ 분자량: 12107.25
I-4	 화학식: $C_{597}H_{936}F_8N_{43}O_{293}P_{32}S_{37}$ 분자량: 14611.35

[0355]

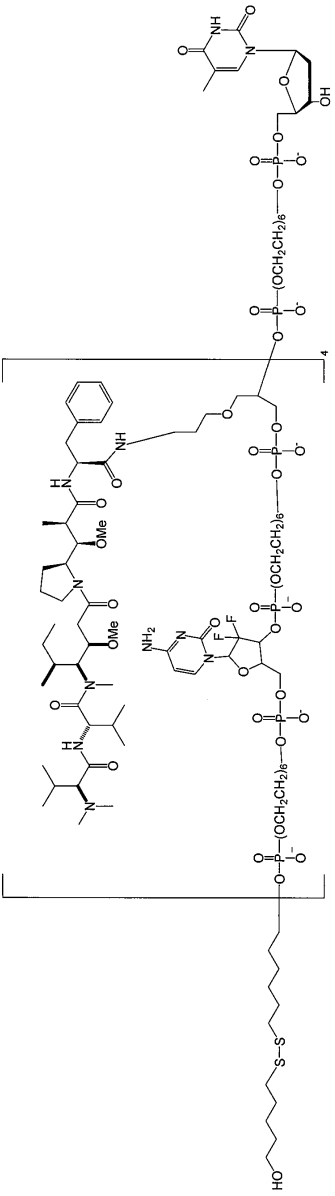
번호	구조
I-5	 화학식: $C_{152}H_{243}F_2N_{12}O_{73}P_8S_2^{9-}$ 분자량: 3756.54
I-6	 화학식: $C_{232}H_{380}F_4N_{21}O_{109}P_{12}S_2^{13-}$ 분자량: 5719.39

[0356]

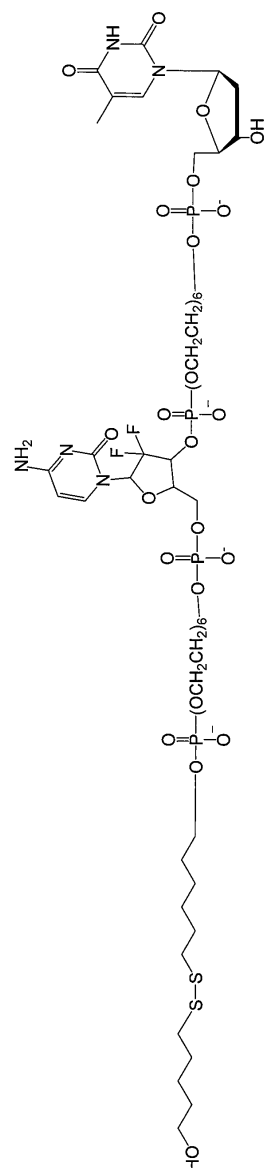
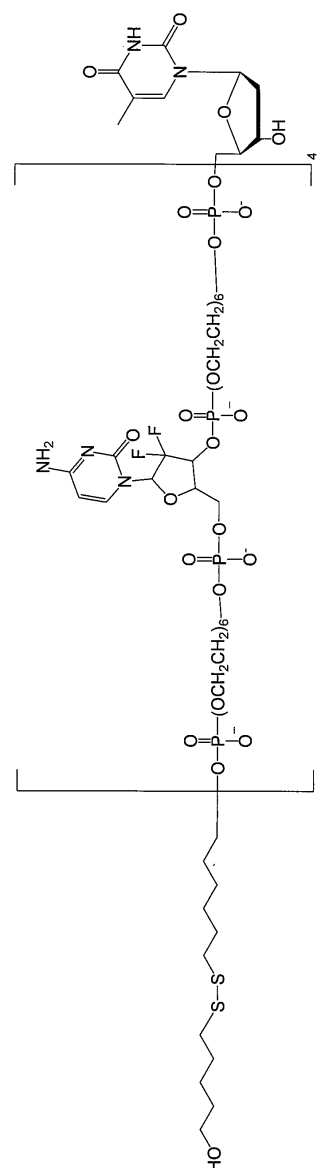
번호	구조
I-7	 화학식: $C_{389}H_{648}F_8N_{39}O_{181}P_{20}S_2^{21-}$ 분자량: 9603.15
I-8	 화학식: $C_{112}H_{195}F_2N_{11}O_{54}P_6S_2^{6-}$ 분자량: 2848.78

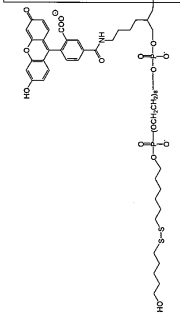
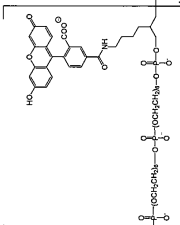
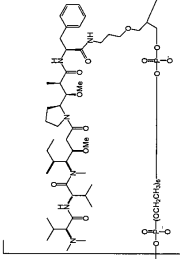
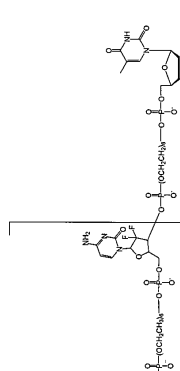
번호	구조
I-9	 화학식: $C_{192}H_{332}F_4N_{20}O_{90}P_{10}S_2^{10-}$ 분자량: 4810.64

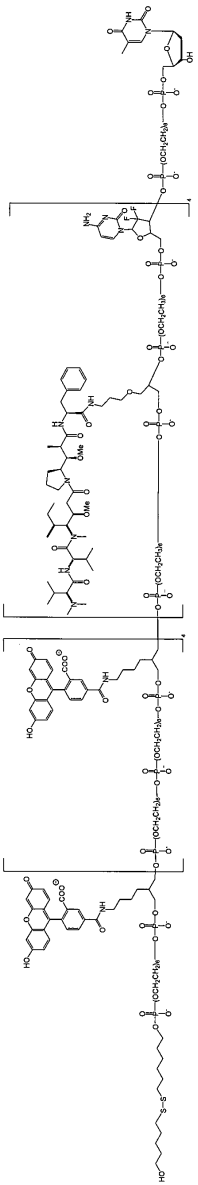
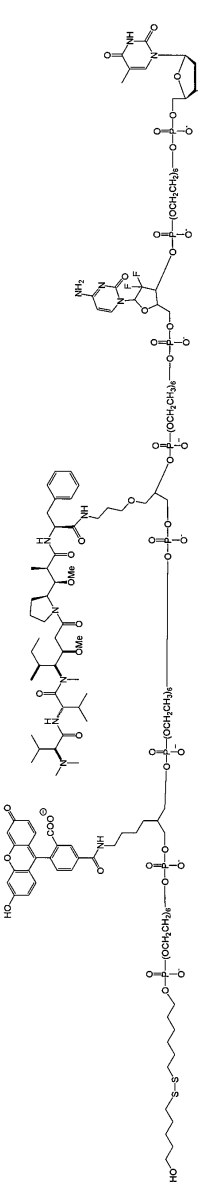
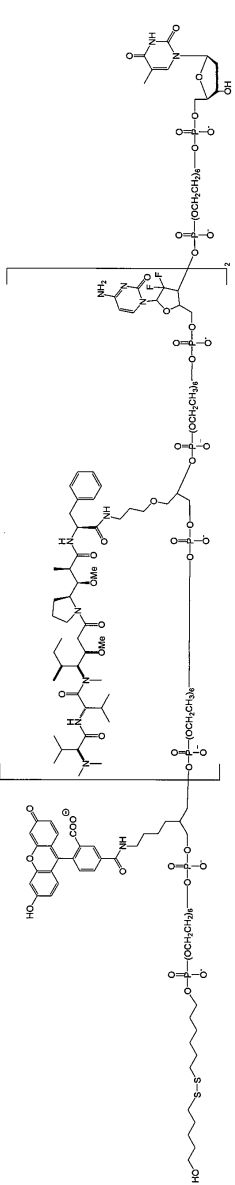
[0358]

번호	구조
I-10	 화학식: $C_{350}H_{602}F_8N_{38}O_{162}P_{18}S_2^{18-}$ 분자량: 8708.34

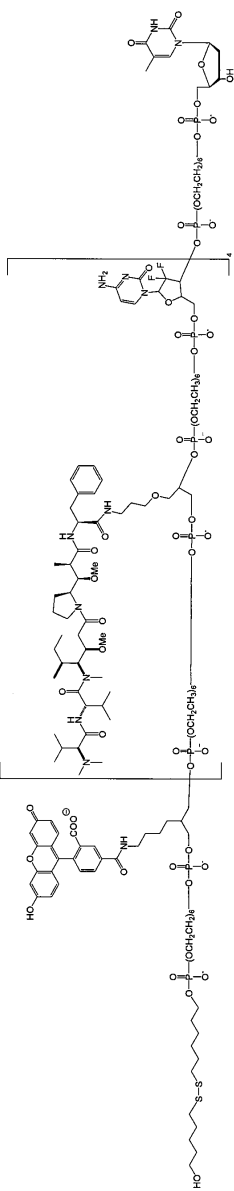
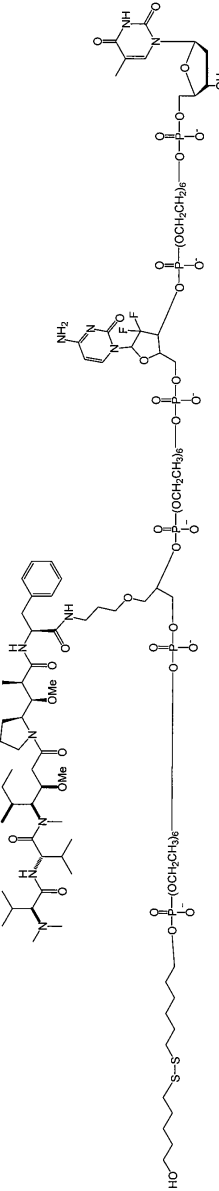
[0359]

번호	구조
I-11	 화학식: $C_{54}H_{93}F_2N_5O_{33}P_4S_2^{4-}$ 분자량: 1566.35
I-12	 화학식: $C_{153}H_{264}F_8N_{14}O_{117}P_{16}S_2^{16-}$ 분자량: 4883.47

번호	구조			
I-13				
I-14				
I-15				

번호	구조
I-16	
I-17	
I-18	

[0362]

번호	구조
I-19	
I-20	

[0363]

번호	구조
I-21	
I-22	

약제학적 조성물

일 양태는 본원에 개시된 양태들 중 어느 하나에 따른 화합물(예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 화합물) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

다른 양태는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물들 중 어느 하나(또는 그 이상) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 주사용으로 제형화된다. 보다 더 많은 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId 및 추가의 치료제(예를 들면, 항암제)를 포함한다. 이러한 치료제의 비제한적인 예는 본원 명세서에 이하에 개시된다.

적합한 투여 경로에는 경구 투여, 정맥내 투여, 직장 투여, 에어로졸 투여, 비경구 투여, 폐 투여, 안과 투여, 경점막 투여, 경피 투여, 질 투여, 귀 투여, 비강 투여 및 국소 투여가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달에는 근육내 주사, 피하 주사, 정맥내 주사, 골수내 주사, 및 수막강내 주사, 직

접 심실내 주사, 복강내 주사, 림프내 주사 및 비강내 주사가 포함된다.

- [0369] 특정 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은, 전신 방식이 아닌 국소 방식으로, 예를 들면, 상기 화합물을 종종 테포 제제 또는 지속 방출 제형으로 기관에 직접 주사함으로써 투여된다. 특정 양태에서, 지속성 제형은 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 양태에서, 약물은 표적된 약물 전달 시스템, 예를 들면, 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 양태에서, 리포솜은 기관에 대해 표적되고, 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 신속 방출 제형 형태, 연장 방출 제형 형태 또는 중간 방출 제형 형태로 제공된다. 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 국소적으로 투여된다.
- [0370] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 폭넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들면, 성인 인간의 치료에서, 일당 0.01 내지 1,000mg, 0.5 내지 100mg, 1 내지 50mg, 5 내지 40mg의 투여량이 일부 양태에서 사용되는 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 일당 10 내지 30mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중, 주치의의 선호도 및 경험에 따라 달라진다.
- [0371] 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 일반적으로, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예를 들면, 정맥내 주사에 의해 이루어진다. 그러나, 다른 경로가 적절하게 사용된다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 단일 용량은 급성 병태의 치료에도 사용될 수 있다.
- [0372] 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 다수의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 투여량은 일당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과이다. 다른 양태에서, 투여는 약 한 달에 1회, 2주에 1회, 1주일에 1회 또는 격일에 1회이다. 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물 및 다른 제제는 일당 약 1회 내지 일당 약 6회 함께 투여된다. 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 지속된다. 다른 양태에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 초과 동안 지속된다. 일부 경우에는, 필요한 만큼 지속적인 투여가 이루어지고, 유지된다.
- [0373] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 투여는 필요한 만큼 계속될 수 있다. 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 예를 들면, 만성 영향을 치료하기 위해 지속적으로 만성적으로 투여된다.
- [0374] 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 투여량으로 투여된다. 화합물 약동학의 대상체간 가변성으로 인해, 최적의 요법을 위해서는 투여 레지멘(regimen)의 개별화가 필요하다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투여량은 본원에 비추어 일상적인 실험에 의해 발견될 수 있다.
- [0375] 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 약제학적 조성물로 제형화된다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은, 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적 으로 허용되는 담체를 사용하는 통상적인 방식으로 제형화되며, 이는 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진한다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 제형화하는데 적합하게 사용된다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
- [0376] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 본원

에 개시되는 화합물은 약제학적 조성물로 투여되며, 상기 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물이 병용 요법에서와 같이 다른 활성 성분과 혼합된다. 본원에는 이하에 그리고 본원 전반에 걸쳐 병용 요법 섹션에 제시된 활성물들의 모든 조합이 포함된다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물을 하나 이상 포함한다.

[0377] 본원에 사용되는 약제학적 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물과 기타 화학 성분, 예를 들면, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 나타낸다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 유기체에 대한 본 발명의 화합물의 투여를 촉진한다. 일부 양태에서, 본원에 제공되는 치료 방법 또는 사용 방법을 실시하여, 치료적 유효량의, 본원에 제공되는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 치료되는 질환, 장애 또는 의학적 병태가 있는 포유동물에게 약제학적 조성물로 투여된다. 특정 양태에서, 포유동물은 인간이다. 특정 양태에서, 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능 및 기타 요인에 따라 다양하다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물이 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용된다.

[0378] 일 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 하나 이상의 화합물은 수용액으로 제형화된다. 특정 양태에서, 수용액은, 단지 예로서, 생리학적으로 적합한 완충액, 예를 들면, 헵크 용액, 링거 용액 또는 생리식염수 완충액으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 하나 이상의 화합물은 경점막 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 경점막 제형은 투과되는 장벽에 적합한 투과제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다른 비경구 주사용으로 제형화되는 다른 양태에서, 적절한 제형에는 수성 또는 비수성 용액이 포함된다. 특정 양태에서, 이러한 용액에는 생리학적으로 적합한 완충액 및/또는 부형제가 포함된다.

[0379] 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물과, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 조합하여 제형화된다. 다양한 양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 단지 예로서, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 엘릭서, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여 형태로 제형화된다.

[0380] 특정 양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제와 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후 파립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻음으로써 얻어진다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예를 들면, 락토오스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스. 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 기타 물질이다. 특정 양태에서, 붕해제는 임의로 첨가된다. 붕해제에는, 단지 예로서, 교차 링크된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨이 포함된다.

[0381] 일 양태에서, 투여 형태, 예를 들면, 당의정 코어 및 정제에는 하나 이상의 적합한 코팅이 제공된다. 특정 양태에서, 농축된 당 용액은 투여 형태를 코팅하는 데 사용된다. 당 용액은 임의로 추가의 성분, 예를 들면, 단지 예로서, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 염료 및/또는 안료도 식별 목적으로 임의로 코팅에 첨가된다. 또한, 염료 및/또는 안료는 임의로 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 특성 확인하는 데 사용된다.

[0382] 특정 양태에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물들 중 적어도 하나는 다른 경구 투여 형태로 제형화된다. 경구 투여 형태에는 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐, 및 젤라틴과 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질 밀봉 캡슐이 포함된다. 특정 양태에서, 푸시-핏 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는, 단지 예로서, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분 및/또는 윤활제, 예를 들면, 활석 또는 스테아르산 마그네슘, 및 임의로 안정제를 포함한다. 다른 양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해되거나 현탁되는 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체에는, 단지 예로서, 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 또한, 안정제가 임의로 추가된다.

[0383] 다른 양태에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물들 중 적어도 하나는 협측 또는 설하 투여용으로 제형화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제형에는, 단지 예로서, 정제, 로젠지 또는 겔이 포함된다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 볼루스 주사 또는 연속 주입에 적합한 제형을 포함하여 비경구 주사용으로 제형화

된다. 특정 양태에서, 주사용 제형은 단위 투여 형태(예를 들면, 앰플)로 또는 다중 투여 용기에 제공된다. 보존제는 임의로 주사 제형에 첨가된다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구 주사에 적합한 형태로 유성 또는 수성 비히클 중 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 제형화제, 예를 들면, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 임의로 함유한다. 특정 양태에서, 비경구 투여를 위한 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 양태에서, 활성 화합물(예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 친유성 용매 또는 비히클은, 단지 예로서, 지방유, 예를 들면, 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 특정한 구체적인 양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액을 제조할 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 제제를 함유한다. 다르게는, 다른 양태에서, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 발열원이 없는 멸균수와 함께 구성하기 위한 분말 형태이다.

[0384] 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 국소 투여된다. 본원에 기재된 화합물은 다양한 국소 투여 가능한 조성물, 예를 들면, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제형화된다. 이러한 약제학적 조성물은 가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충액 및 보존제를 임의로 함유한다.

[0385] 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 경피 투여용으로 제형화된다. 특정 양태에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된 친유성 에멀전 또는 완충된 수용액일 수 있다. 다양한 양태에서, 이러한 패치는 약제학적 제제의 연속, 박동성 또는 주문형 전달을 위해 구성된다. 추가의 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 경피 전달은 이온삼투성 패치 등을 사용하여 수행된다. 특정 양태에서, 경피 패치는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 제어된 전달을 제공한다. 특정 양태에서, 흡수 속도는 속도 조절 막을 사용하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 가두어 늦춰진다. 다른 양태에서, 흡수 강화제는 흡수를 증가시키는 데 사용된다. 흡수 강화제 또는 담체에는 피부를 통한 통과를 돕는 흡수성의 약제학적으로 허용되는 용매가 포함된다. 예를 들면, 일 양태에서, 경피 장치는 백킹(backing) 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 지연된 시간 기간에 걸쳐 제어되고 제어되고 미리 결정된 속도로 화합물을 숙주의 피부에 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0386] 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 흡입 투여용으로 제형화된다. 흡입 투여에 적합한 다양한 형태에는 에어로졸, 미스트 또는 분말이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물 중 어느 것의 약제학적 조성물은, 적합한 추진제(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스)를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 외양 형태로 편리하게 전달된다. 특정 양태에서, 가압 에어로졸의 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정된다. 특정 양태에서, 단지 예로서, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 상기 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화된다.

[0387] 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 기존의 좌약 기재, 예를 들면, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드 및 합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 함유하는 직장 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장 겔, 직장 폼, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정체 관장제로 제형화된다. 좌제 형태의 조성물에서, 저융점 왁스, 예를 들면, 임의로 용융된 코코아 버터와 조합된 지방산 글리세리드의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0388] 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 부형제 및 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따른다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제가 임의로 적절하게 사용된다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들면, 단지 예로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 부

유화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의한 통상적인 방식으로 제조된다.

- [0389] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본원에 기재된 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 활성 성분은 유리산 또는 유리 염기 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약제학적 조성물에는 N-옥사이드, 결정성 형태(다형체로도 알려짐), 및 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물의 사용이 포함된다. 본원에 기재된 화합물들의 모든 토토머는 본원에 제시되는 화합물의 범위 내에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않은 형태, 및 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 용매화된 형태도 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 본원에 개시된 것으로 간주된다. 또한, 약제학적 조성물은 임의로 다른 의약 제제 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예를 들면, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충액 및/또는 기타 치료적으로 가치 있는 물질을 포함한다.
- [0390] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조방법은 상기 화합물을 하나 이상의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성함을 포함한다. 고체 조성물에는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 사체 및 좌제가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전 또는 본원에 개시된 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 포함하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물에는 겔, 현탁액 및 크림이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태 또는 에멀전을 포함한다. 이들 조성물은 소량의 무독성 보조 물질, 예를 들면, 습윤제 또는 유화제, pH 완충액 등도 임의로 함유한다.
- [0391] 일부 양태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예시적으로는, 제제가 용액, 현탁액 또는 이들 둘 다에 존재하는 액체 형태를 취한다. 일반적으로, 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여될 때 제제의 제1 부분은 용액으로 존재하고, 제제의 제2 부분은 미립자 형태로, 액체 매트릭스 중의 현탁액으로 존재한다. 일부 양태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 양태에서, 액체 조성물은 수성이다.
- [0392] 특정 양태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체에는 수용성 중합체, 예를 들면, 셀룰로오스 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 수불용성 중합체, 예를 들면, 가교된 카복실 함유 중합체가 포함된다. 본원에 기재된 특정 약제학적 조성물은, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택되는 점막접착성 중합체를 포함한다.
- [0393] 또한, 유용한 약제학적 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 용해도를 돕는 가용화제를 임의로 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 미셀 용액 또는 제제의 진정한 용액을 형성하는 제제를 포함한다. 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80은 가용화제로서, 안과적으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 마찬가지로 유용하다.
- [0394] 또한, 유용한 약제학적 조성물은 산, 예를 들면, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충액, 예를 들면, 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함하는 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 임의로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충액은 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.
- [0395] 또한, 유용한 조성물은 임의로, 하나 이상의 염도, 조성물의 삼투질 농도를 허용 가능한 범위로 만드는 데 필요한 양으로 포함한다. 이러한 염에는 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 비카보네이트, 셀페이트, 티오셀페이트 또는 비설파이트 음이온을 갖는 염을 포함하고; 적합한 염에는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄이 포함된다.
- [0396] 다른 유용한 약제학적 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적합한 보존제에는 수은-함유 물질, 예를 들면, 메르펜(merfen) 및 티오메르살(thiomersal); 안정화된 이산화염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤잘코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드가 포함된다.

- [0397] 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위한 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제에는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수산화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40이 포함된다.
- [0398] 다른 유용한 조성물은 필요에 따라 화학적 안정성을 향상시키기 위한 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 나트륨 메타비설파이트를 포함한다.
- [0399] 특정 양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 재밀봉 불가능한 용기에 패키징된다. 다르게는, 다중 용량의 재밀폐 가능한 용기가 사용되며, 이 경우 조성물에 보존제를 포함시키는 것이 일반적이다.
- [0400] 다른 양태에서, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 양태에서, 유기 용매, 예를 들면, N-메틸피롤리돈도 사용된다. 추가의 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 지속 방출 시스템, 예를 들면, 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달된다. 다양한 지속 방출 물질이 본 발명에서 유용하다. 일부 양태에서, 지속 방출 캡슐은 수 주에서 100일 초과 동안 화합물을 방출한다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용된다.
- [0401] 특정 양태에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 기타 일반 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예에는 (a) 약 0.5 내지 약 2% w/v의 글리세롤, (b) 약 0.1 내지 약 1% w/v의 메티오닌, (c) 약 0.1 내지 약 2% w/v의 모노티오글리세롤, (d) 약 1 내지 약 10mM의 EDTA, (e) 약 0.01 내지 약 2% w/v의 아스코르브산, (f) 0.003 내지 약 0.02% w/v의 폴리소르베이트 80, (g) 0.001 내지 약 0.05% w/v의 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들면, 마그네슘 및 아연 또는 (n) 이들의 조합이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.
- [0402] 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에 제공되는 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0403] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 초과이다.
- [0404] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.0001 내지 약 50%, 약 0.001 내지 약 40%, 약 0.01 내지 약 30%, 약 0.02 내지 약 29%, 약 0.03 내지 약 28%, 약 0.04 내지 약 27%, 약 0.05 내지 약 26%, 약 0.06 내지 약 25%, 약 0.07 내지 약 24%, 약 0.08 내지 약 23%, 약 0.09 내지 약 22%, 약 0.1 내지 약 21%, 약 0.2 내지 약 20%, 약 0.3 내지 약 19%, 약 0.4 내지 약 18%, 약 0.5 내지 약 17%, 약 0.6 내지 약 16%, 약 0.7 내지 약 15%, 약 0.8 내지 약 14%, 약 0.9 내지 약 12%, 약 1 내지 약 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.
- [0405] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 약 0.001 내지 약 10%, 약 0.01 내지 약 5%, 약 0.02 내지 약 4.5%, 약 0.03 내지 약 4%, 약 0.04 내지 약 3.5%, 약 0.05 내지 약 3%, 약 0.06 내지 약 2.5%, 약 0.07 내지 약 2%, 약 0.08 내지 약 1.5%, 약 0.09 내지 약 1%, 약 0.1 내지 약 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.
- [0406] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g,

0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g 또는 0.0001g 이하이다.

[0407] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5, 3g, 3.5, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g 또는 10g 초과이다.

[0408] 일부 양태에서, 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 내지 10g, 0.0005 내지 9g, 0.001 내지 8g, 0.005 내지 7g, 0.01 내지 6g, 0.05 내지 5g, 0.1 내지 4g, 0.5 내지 4g 또는 1 내지 3g의 범위이다.

[0409] 치료 방법

[0410] 본 발명의 특정 화합물(즉, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물)은 질환을 치료하는데 유용하다. 본원에 개시된 화합물은 약물 전달 전략에 대한 표적된 접근 방식을 제공한다. 따라서, 일 양태는 질환(또는 이의 증상)의 치료 방법으로서, 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물(예를 들면, 인간)에게 치료적 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물을 투여함을 포함하는 질환(또는 이의 증상)의 치료 방법을 제공한다.

[0411] 예를 들면, 특정 양태에서, 본원은 고형 종양, 다발성 골수종, 신경아교종, 투명 세포 신세포 암종, 전립선암, 난소암, 비소세포 폐암, GI 악성종양, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포 암종, 결장직장암, 상피암, 췌장암 및 위암, 신세포 암종, 비호지킨 림프종, 전이성 신세포 암종, 악성 중피종, 췌장, 난소 및/또는 폐 선암종, B세포 악성종양, 유방암, 흑색종, 재발성 다발성 골수종, 소세포 폐암, CD22-양성 B 세포 악성종양, 호지킨 림프종/역형성 대세포 림프종 또는 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0412] 상기 양태들 중 일부에서, 상기 질환은 암이다. 예를 들면, 특정 양태에서, 상기 암은 유방암, 비호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 위암, 신장 세포 암종, 고형 종양, 난소암, 전립선암, 대장암, 췌장암, 소세포 폐암, 미만성 거대 B 세포 림프종, 신생물, 요로상피암, ALL, CLL, 교모세포종, 호지킨 림프종, 림프종, 중피종, 비소세포 폐암, 재발성 두경부암 또는 이들의 이다.

[0413] 특정 양태는 또한, 포유동물(예를 들면, 인간)에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드럭, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여함을 포함하는 포유동물에서 과다증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 암, 예를 들면, 급성 골수성 백혈병, 청소년의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS 관련 암(예를 들면, 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 기형양암, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 교종, 뇌종양, 유방암, 기관지종양, 버킷 림프종, 카시노이드 종양, 비정형 기형종, 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아기 암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 간외관 제자리 암종(DCIS), 배아 종양, CNS암, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 안구암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양, 임신성 용모세포 종양, 모상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 입술 및 구강암, 간암, 제자리 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발성을 동반한 전이성 편평 경부암, 정중선 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암(NSCLC), 구강암, 입술 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 피부암, 위(위장)암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 용모성 종양, 유년기의 특이한 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스 유발 암의 치료에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 비암성 과다증식성 장애, 예를 들면, 피부의 양성 증식(예를 들면, 건선), 재협착증 또는 전립선(예를 들면, 양성 전립선 비대(BPH))의 치료에 관한 것이다.

- [0414] 특정한 구체적인 양태는 폐암의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 모든 상기 화합물(또는 이를 포함하는 약제학적 조성물)을 폐암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 폐암은 비소세포 폐암종(NSCLC), 예를 들면, 선암종, 편평 세포 폐암종 또는 대세포 폐암종이다. 다른 양태에서, 폐암은 소세포 폐암종이다. 본원에 개시된 화합물로 치료할 수 있는 다른 폐암에는 선상 종양, 카시노이드 종양 및 미분화 암종이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0415] 따라서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 일부 양태에서, A는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 예를 들면, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체(HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR) 억제제, 플레이트, MET 억제제 또는 항체, 예를 들면, 트라스투주맙.
- [0416] 더 많은 양태에서, 본 발명의 방법은 세포사멸을 유도함을 추가로 포함한다.
- [0417] 일부 양태에서, 본 발명의 치료 방법은 종양 세포를 갖는 종양을 종양 세포 수용체로 치료함을 포함한다. 일부 양태에서, 종양 세포는 세포당 1,000 내지 100,000개, 1,000 내지 50,000개, 1,000 내지 25,000개 또는 1,000 내지 10,000개의 범위의 수용체를 갖는다. 예를 들면, 일부 양태에서, 종양 세포는 세포당 약 1,000개, 약 10,000개 또는 100,000개 미만의 수용체를 갖는다.
- [0418] 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 추가의 치료제는 문헌[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference]에서 확인되며, 상기 문헌 둘 다 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.
- [0419] 본원에 기재된 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물은 치료되는 병태에 따라, 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 상기한 바와 같은 다른 제제와 공동투여된다. 병용 요법에 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여된다. 이러한 병용 투여는 두 제제의 동일한 투여 형태의 동시 투여, 별도의 투여 형태의 동시 투여 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기 모든 제제는 동일한 투여 형태로 함께 제형화되어 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 본 발명의 화합물 및 상기 모든 제제는 동시에 투여될 수 있으며, 제제들 둘 다 별도의 제형으로 존재한다. 다른 대안에서, 본 발명의 화합물은 상기 모든 제제 바로 다음에 투여될 수 있거나, 그 반대로 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 및 상기 모든 제제는 수 분 간격으로, 수 시간 간격으로 또는 며칠 간격으로 투여된다.
- [0420] 일부 양태에서, 본 발명의 방법은, 항종양제, 에네디인 항종양 항생제, 메이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함한다.
- [0421] 일부 보다 구체적인 양태에서, 본 발명의 방법은, 항종양제, 에네디인 항종양 항생제, 메이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함한다.
- [0422] 특정 양태에서, 추가의 치료제는 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파실탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 에비마이신, 치카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프트라마이신 A, 네오프트라마이신 B, 포로트라마이신 프로트라카신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 메르탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸 및 루비테칸을 포함한다.
- [0423] 하기에 제공되는 실시예 및 제제는 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 추가로 설명하고 예시한다. 본원의 범위는 하기 실시예 및 제제의 범위에 의해 어떠한 방식으로도 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이하의 실시예에서, 그리고 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 달리 명시하지 않는 한, 단일 입체 중심을 갖는 분자 및 모이어티는 라세미 혼합물로 존재한다. 2개 이상의 입체 중심을 갖는 분자 및 모이어티는, 달리 명시되지 않는 한, 부분 입체 이성질체들의 라세미 혼합물로 존재한다. 단일 거울상 이성질체/부분 입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다.
- [0424] 예시의 편의를 위해, 인 모이어티(예를 들면, 포스페이트 등)를 포함하는 다양한 화합물은 음이온 상태(예를 들

면, $\text{OPO}(\text{OH})\text{O}^-$, $-\text{OPO}_3^{2-}$)로 표시된다. 당업자는 전하가 pH에 따르고, 하전되지 않은(예를 들면, 양성자화된 또는 염, 예를 들면, 나트륨 또는 다른 양이온) 형태도 본 발명의 양태의 범위에 포함된다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0425] 모든 상기 화합물 및 하나 이상의 분석물 분자(예를 들면, 생체분자)를 포함하는 조성물이 다양한 다른 양태들에 제공된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 분석물 분자를 검출하기 위한 분석 방법에서의 이러한 조성물의 용도도 제공된다.

[0426] 상기 방법의 일부 양태에서, R^2 는 분석물 분자, 예를 들면, 생체분자에 대한 공유 링키지를 포함하는 링커이다. 예를 들면, 핵산 또는 이의 중합체, 또는 아미노산 또는 이의 중합체(예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드). 더 많은 양태에서, 생체분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 앵타머 또는 프리온이다.

[0427] 상기 방법의 다른 양태에서, R^2 는 고체 지지체, 예를 들면, 미세입자(예를 들면, 제어된 공극 유리 또는 폴리스티렌 비드)에 대한 공유 링키지를 포함하는 링커이다. 예를 들면, 일부 양태에서, 미세입자는 중합체 비드 또는 비중합체 비드이다.

[0428] 상기 방법 이외에, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물의 양태는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 분야 및 방법에서 유용성을 확인한다: 암성 조직 및 기타 조직을 식별하기 위한 내시경 절차의 영상화; 단일 세포 및/또는 단일 분자 분석 방법, 예를 들면, 증폭이 거의 또는 전혀 없는 폴리뉴클레오타이드의 검출; 예를 들면, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물을 암 세포에 우선적으로 결합하는 항체, 당 또는 기타 모이어티에 접합함에 의한 암 영상화; 수술 절차에서의 영상화; 다양한 질환을 식별하기 위한 히스톤의 결합; 치과 진료 및 기타 절차에서 약물 전달.

[0429] 상기 제시된 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물의 임의의 양태, 및 상기 제시된 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 가변적인 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , M^1 , M^2 , M^3 , l, m, n, p 및/또는 q에 대해 본원에 제시된 임의의 특정한 선택은 독립적으로, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물의 다른 양태 및/또는 변수와 조합되어 상기 구체적으로 제시되지 않은 본원의 양태를 형성할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 선택 목록이, 특정 양태 및/또는 청구범위에서 임의의 특정한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , M^1 , M^2 , M^3 , l, m, n, p 및/또는 q 변수에 대해 열거되는 경우, 각각의 개별 선택이 특정 양태 및/또는 청구범위에서 삭제될 수 있다는 것 및 나머지 선택 목록이 본원 명세서의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것이 이해된다.

[0430] 본원 명세서에서, 도시된 화학식의 치환체들 및/또는 변수들의 조합은 이러한 기여로 인해 안정한 화합물이 생성되는 경우에만 허용되는 것으로 이해된다.

[0431] 또한, 본원에 기재된 방법에서 중간체 화합물의 관능 그룹은 적합한 보호 그룹에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다. 이러한 관능 그룹에는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산이 포함된다. 하이드록시에 대해 적합한 보호 그룹에는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등이 포함된다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대한 적합한 보호 그룹에는 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등이 포함된다. 머캅토에 대해 적합한 보호 그룹에는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ (여기서, R' 은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등이 포함된다. 카복실산에 대해 적합한 보호 그룹에는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르가 포함된다. 보호 그룹은 표준 기술에 따라 추가되거나 제거될 수 있으며, 상기 표준 기술은 당업자에게 공지되어 있고 본원에 기재된다. 보호 그룹의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세히 기재되어 있다. 당업자가 인식하는 바와 같이, 보호 그룹은 중합체 수지, 예를 들면, 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수도 있다.

[0432] 또한, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물은, 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로 처리함으로써 상기 화합물의 염으로 전환될 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

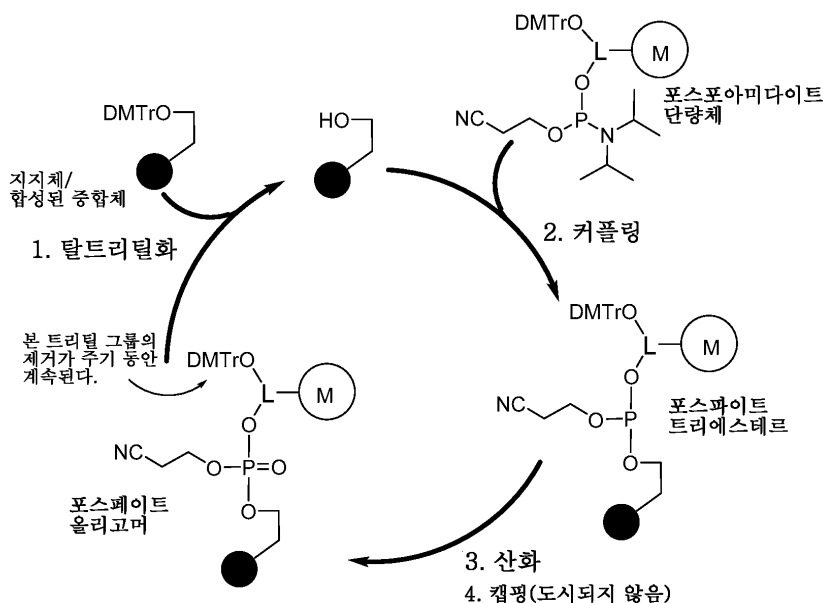
[0433]

이하의 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 예시적인 방법을 예시한다. 당업자는 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 다른 방법들을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 당업자는 하기 기재된 바와 유사한 방식으로, 적절한 출발 성분을 사용하고 필요에 따라 합성 파라미터를 수정하여 이하에 구체적으로 설명되지 않은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 다른 화합물을 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 Sigma Aldrich, Lancaster Synesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI 및 Fluorochem USA 등과 같은 공급원으로부터 얻을 수 있거나, 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성될 수 있거나(예를 들면, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 참조,) 또는 본원 명세서에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0434]

DNA 합성 방법론을 적용하여 화학식 I 및 III의 구조의 화합물을 구축할 수 있다. 단량체(예를 들면, 포스포아미다이트 단량체)는 (예를 들면, ChemGenes Corporation, Wilmington Mass.로부터) 상업적으로 입수할 수 있거나, 본원에 기재된 방법을 사용하여 합성할 수 있다(예를 들면, 실시예 1 내지 3 참조). 원하는 모이어티의 도입은 원하는 모이어티를 단량체의 일부로 포함시킴으로써 DNA 합성 단계 동안 달성될 수 있다(예를 들면, 일반 반응식 I의 G¹ 참조). 예시적인 DNA 합성 도식이 이하에 제시되어 있다.

대표적인 DNA 합성 주기



[0435]

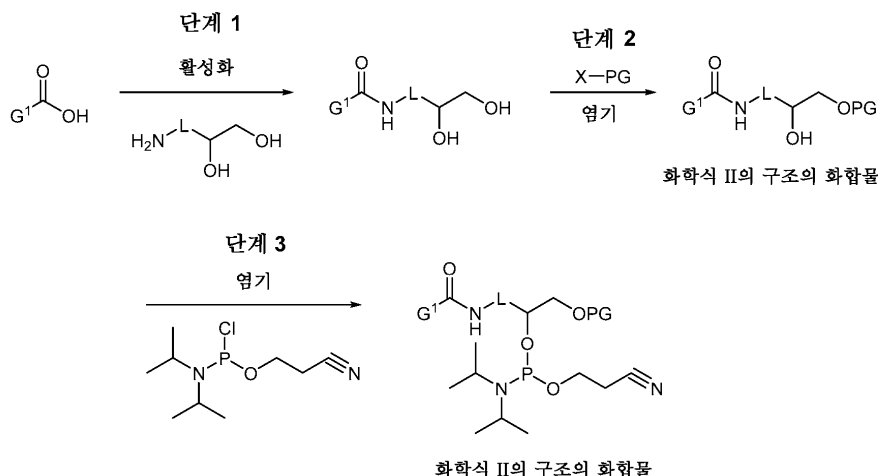
[0436]

올리고머화는, 일반적으로 보호 그룹(예를 들면, 디메톡시트리틸 그룹, DMTr)의 제거를 통해 유리 -OH(하이드록실) 그룹을 드러내는 방식으로 시작된다(단계 1, 탈트리틸화). 후속 커플링 단계에서, 유리 OH 그룹과 반응하여 인에 대한 새로운 공유 결합을 만드는 포스포아미다이트 단량체가 도입되며, 동시에 디이소프로필 아민 그룹이 손실된다(단계 2, 커플링). 생성된 포스포이트 트리에스테르는 (예를 들면, I₂ 및 피리딘으로) 산화되어 보다 안정한 인산 에스테르가 되고(단계 3, 산화), 캡핑 단계로 남아 있는 유리 OH 그룹이 비반응성이 되게 한다(4단계, 캡핑). 새로운 생성물인 포스포아미다이트 올리고머에는, 탈보호되어 합성 주기를 다시 시작할 수 있는 DMTr 보호된 OH 그룹이 함유되어 있어, 다른 포스포아미다이트 단량체가 올리고머에 추가될 수 있다.

[0437]

맞춤화는 단계 2에서 포스포아미다이트 단량체의 선택을 통해 이루어진다. 상기 도식에서 L(즉, 링커 그룹) 및 M(즉, 화학 요법제)의 특성은, 원하는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물이 합성되도록 선택된다. M은, M 모이어티들 사이에 원하는 스페이싱을 포함시키기 위해 임의로 부재할 수 있다. 당업자는 다중 치료제 및/또는 다른 모이어티(예를 들면, 형광단 또는 발색단)를 링커 그룹의 동시 가변성과 함께 함유하는 본 발명의 화합물에 도달하기 위해 다중 단량체 유형을 선택할 수 있다.

[0438] 일반 반응식 1(포스포아미다이트)

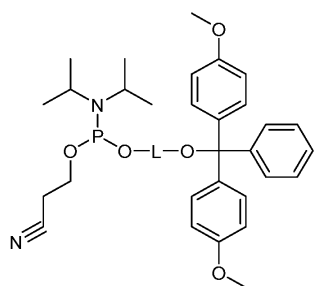


[0439]

[0440] 반응식 I은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId의 구조의 화합물의 제조에 유용한 포스포아미다이트 중간체의 제조방법을 예시한다. 반응식 I을 참조하면, G^1 은 카복실산 관능 그룹을 함유하는 원하는 모이어티(예를 들면, 약물 모이어티, 예를 들면, 아우리스타틴 F, 젬시타빈, 카페시타빈 또는 SN 38)를 나타내고, L은 2가 링커 모이어티(예를 들면, 알킬렌 또는 알킬렌 에테르)를 나타내고, X는 이탈 그룹(예를 들면, 할로, 예를 들면, Cl)을 나타내고, PG는 보호 그룹(예를 들면, 4,4'-디메톡시트리페닐메틸)을 나타낸다. 반응식 I의 단계 1은 염기성 조건(예를 들면, DMF 중 HATU 및 DIPEA) 하에 알려진 시약을 사용하여 표시된 첫 번째 화합물의 카복실산 관능 그룹의 활성화로 시작된다. 그런 다음 활성화된 산과 아민을 반응시켜 단계 1의 반응 생성물을 제공한다. 이어서, 생성된 디올을 표준 조건(예를 들면, 4,4'-디메톡시트리페닐메틸 클로라이드 및 피리딘) 하에 보호한다. 디올, 예를 들면, 젬시타빈은 단계 2에서 시작된다. 그런 다음, 보호된 생성물과 3-((클로로(다이소프로필아미노)포스포닐)옥시)프로판나이트릴(또는 다른 적절한 시약)을 반응시켜 상기 화학식 II의 구조의 원하는 화합물을 수득한다.

[0441]

이어서, 생성된 화학식 II의 구조의 화합물을 사용하여, 널리 공지된 (자동화된) DNA 합성 조건 하에 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 원하는 화합물을 합성할 수 있다. 화학식 II의 구조의 화합물 이외에, 추가의 반복 단위가 포함되어 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 최종 화합물을 달성할 수 있다. 일반적으로, 다음 화학식의 구조를 갖는 화합물이 사용될 수 있다:

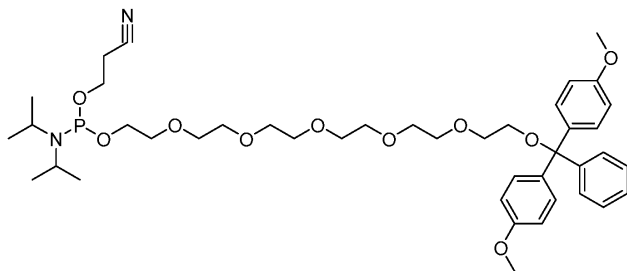


[0442]

[0443] 상기 화학식에서,

[0444] L은 원하는 링커 모이어티(예를 들면, PEG 또는 염료 함유 모이어티를 포함함)이다.

[0445] 일부 구체적인 양태에서, 하기 화합물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId의 구조의 화합물의 합성에 사용될 수 있다:



[0446]

[0447]

실시예

[0448]

일반적인 방법

[0449]

MassLynx 4.1 획득 소프트웨어를 사용하여 Waters/Micromass Quattro 마이크로 MS/MS 시스템(MS 전용 모드)에서 질량 스펙트럼 분석을 수행한다. 염료 상의 LC/MS에 사용되는 이동상은 100mM 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(HFIP), 8.6mM 트리에틸아민(TEA), pH 8이다. 포스포아미다이트 및 전구체 분자도, 45℃에서 유지되는 2.1mm×50mm Acquity BEH-C₁₈ 컬럼이 있는 Waters Acquity UHPLC 시스템을 사용하고, 아세트니트릴/물 이동상 구배를 사용하여 분석된다. 단량체 중간체의 분자량은 Waters/Micromass Quattro 마이크로 MS/MS 시스템(MS 전용 모드)에서 트로필름 양이온 주입 강화 이온화를 사용하여 얻는다. 여기 및 방출 프로파일 실험은 Cary Eclipse 스펙트럼 광도계에 기록된다.

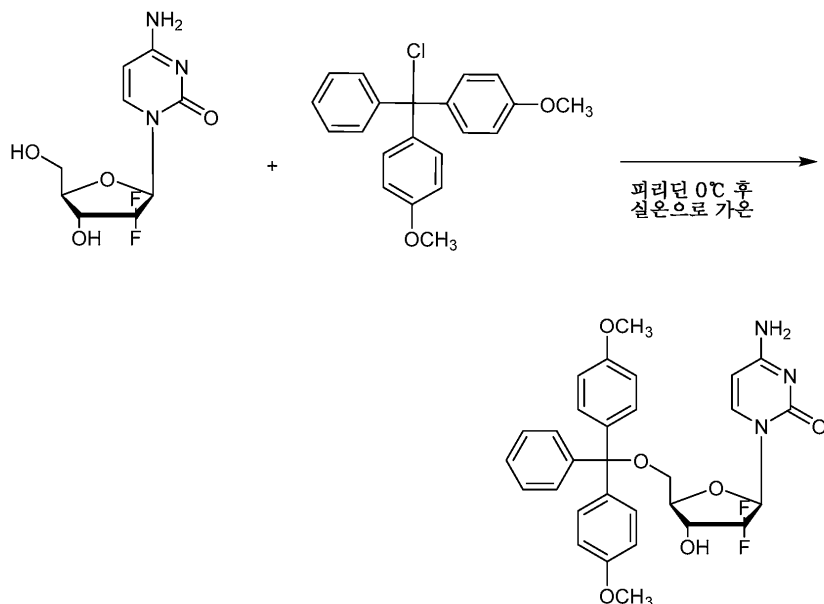
[0450]

모든 반응은, 달리 명시되지 않는 한, 질소 대기 하에 오븐 건조된 유리 제품에서 수행된다. 상업적으로 입수 가능한 DNA 합성 시약은 Glen Research(Sterling, VA)에서 구입한다. 무수 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 디이소프로필에틸 아민, 트리에틸아민, 아세트산, 피리딘 및 THF는 Aldrich에서 구입한다. 다른 모든 화학 물질은 Aldrich 또는 TCI에서 구입하여 추가의 정제 없이 그대로 사용한다.

[0451]

실시예 1

DMT 보호된 켄시타빈 화합물의 합성



[0452]

[0453]

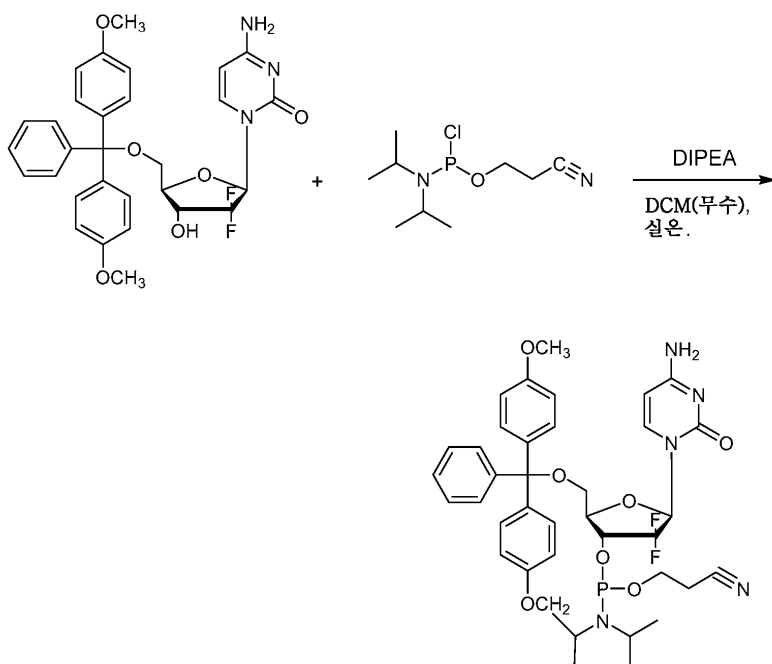
켄시타빈(이론적 0.5057mmole)을 불활성 가스 블랭킷 하에 자석 교반 막대를 사용하여 건조된 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 후, 무수 피리딘(5.06mL)을 첨가하였다. 그런 다음 반응 플라스크를 빙수욕(0℃)으로 옮기고, 열적으로 평형될 때까지(약 10분) 혼합하면서 냉각시킨다. 이어서, 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드(0.257g, 0.759mmole)를 불활성 기체 하에 연속 혼합하면서 냉각된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, TLC 분석을 위해 샘플링한다. 반응 완료가 확인되면, 반응 혼합물에 메탄올(0.160g, 5.06mmole)을 첨가하여 남은 반응되지 않은 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드를 켄칭한다. 진공(10mbar) 하에 가열(55℃)하면서 회전 증발시켜 용매를 스트리핑 제거하였다. 이어서, 농축된 잔류물을 톨루엔(5.06mL)에 현탁시키고, 진공

(10mbar) 하에 가열(55℃)하면서 회전 증발에 의해 톨루엔을 스트리핑 제거하였고, 2회 반복한다. 조 생성물을 디클로로메탄(5.06mL)에 용해시키고, 중탄산나트륨(5.06mL, 포화 수성)으로 세척하고 분리한다. 이 과정을 1회 반복한다. 분리된 유기상을 염화나트륨(5.06mL, 포화 수성)으로 세척하고 분리한다. 분리된 유기상을 황산나트륨 무수물 상에서 건조시키고 황산나트륨을 여과 제거하였다. 유기상을 함유하는 생성물을 TLC 및 LC-UV/MS 분석을 위해 샘플링한다. 회전 증발에 의해 용매를 제거하여 조 물질인 DMT 보호된 켄시타빈을 생성한다.

[0454] 본 조 물질은 소규모 시험 반응의 조 물질과 조합된다. 조합된 조 물질을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피, 디클로로메탄/메탄올 이동상으로 정제하고, 분획들을 함유하는 생성물을 풀링하고, 회전 증발로 용매를 제거한 후, 적어도 24시간 동안 진공 라인에 놓아 DMT 보호된 켄시타빈을 수득한다.

[0455] 실시예 2

DMT 보호된 켄시타빈 포스포아미다이트의 합성



[0456]

[0457] 진공 하에 적어도 24시간 동안 건조된 정제된 DMT 보호된 켄시타빈(0.226mmole)을, 불활성 가스 블랭킷 하에 자기 교반 막대를 사용하여 디클로로메탄(2.26mL)에 용해시킨 후, DIPEA(0.117g)를 첨가한 후 Cl-Phos(0.107g)를 첨가한다. 반응물을 약 15분 동안 혼합한 다음, TLC 분석을 위해 샘플링한다(TLC는 반응 완료를 나타냄). 반응 완료가 확인되면, 반응 혼합물을 중탄산나트륨(2.26mL, 포화 수성)에 직접 첨가하여 세척하고 유기상을 분리하고, 1회 반복한다. 유기상을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 황산나트륨을 여과 제거하였다. 유기상을 함유하는 생성물을 TLC 및 LC-UV/MS 분석을 위해 샘플링한다. 그 후, 회전 증발에 의해 디클로로메탄을 스트리핑 제거하고 조 중량 없이 정제를 진행하였다. 상기 조 물질은 소규모 시험 반응의 조 물질과 조합된다. 조합된 조 물질을 실리카겔 고체상 추출로 정제하고, 디클로로메탄/메탄올/트리에틸아민 이동상을 사용하여 생성물 함유 분획들을 풀링하였다. 회전 증발에 의해 이동상을 스트리핑 제거한 다음 진공 라인에 적어도 24시간 동안 놓아 DMT 보호된 켄시타빈 포스포아미다이트를 수득한다. 다르게는, DMT 보호된 켄시타빈 포스포아미다이트를 Glen Research에서 구입하여 추가의 정제 없이 그대로 사용할 수 있다.

[0458] 실시예 3

[0459] 화합물 I-1의 합성

[0460] 스톱 용액 제조

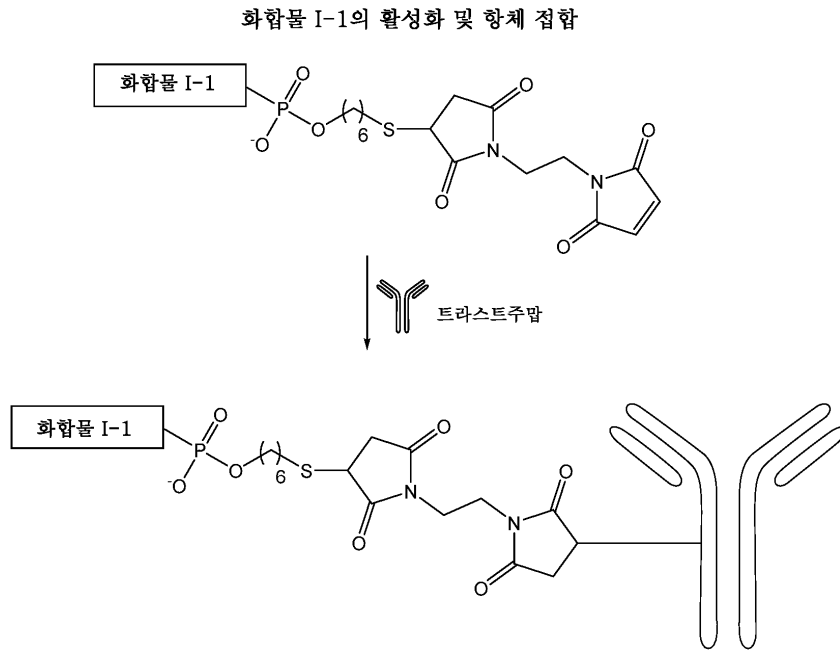
[0461] 250mM, pH 10에서 제조된 보레이트 완충액

[0462] 350mM로 제조된 플루오르세인-NHS 용액(25:75의 DMSO:아세트니트릴 1.35mL 중 300mg)

[0463] 고체상 합성

- [0464] 화합물 I-1을, 고체 지지체를 통해 표준 DNA 합성 기술(즉, DMT 보호된 2-시아노에틸 포스포아미다이트)을 사용하여 DNA 합성기에서 제조한다. 중합체는 수산화암모늄을 사용하여 고체 지지체로부터 제거하고 동결건조하여 페이스트로 한다. 250mg의 분취량을 물에 재구성한다. 작은 분취량을 제거하고, 농도를 측정하기 위해 pH 9의 100mM NaCO₃에 연속 희석액을 제조한다(A 263 ε = 10,000). 최종 스톱 농도는 14.5mM인 것으로 나타났다.
- [0465] **염료 커플링 반응**
- [0466] 자석 교반 막대가 장착된 50mL 원심분리 튜브에, 물(1.110 μL), 보레이트 완충액(1.800 μL), 화합물 I-1 중합체 용액(466 μL), 아세트니트릴(137.5 μL), 트리에틸아민(313 μL) 및 플루오레세인-NHS 용액(675 μL)을 넣는다. 상기 튜브를 알루미늄 호일로 싸고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.
- [0467] **크기 배제 여과**
- [0468] Amicon Ultra-15 원심분리 필터(Millipore UFC900324, MW 컷오프 = 3,000)에 물 1mL를 첨가한다. 염료 커플링 반응으로부터의 조 반응물(4.5mL)을 여과 셋업에 추가한다. 반응 용기를 4mL의 100mM NaOH로 2회 세정하고, 세정액을 여과 셋업으로 옮긴다. 여과 셋업을 최대 속도(3,220g, 스윙 버킷, 30분)로 원심분리한다. 여과액을 제거하고 잔류물을 10mL의 100mM NaOH로 추가로 처리한다. 여과 셋업을 이전과 같이 원심분리한다. 다시, 여과액을 제거하고 세 번째 10mL의 100mM NaOH 분취량을 보유액에 첨가한다. 이전과 같이 셋업을 원심분리하고 여액을 제거한다. 네 번째 10mL의 100mM NaOH 분취량을 보유액에 첨가하고 이전과 같이 원심분리한다. 여과액을 제거하고 10mL의 물을 여과 셋업에 첨가한다. 혼합물을 이전과 같이 원심분리한다. 잔류물을 제거하고, 여과 용기를 물로 세척하고, 세정액을 최종 체적(3.5mL)에 첨가한다. 원하는 생성물을 LC-MS로 확인하고, 흡광도를 사용하여 농도를 측정한다.
- [0469] 분석적 LC-UV_{495nm} 크로마토그램은 총 피크 면적 또는 MS에 의해 확인된 관련 피크 면적에 의해 62%의 표적 생성물 I-2를 나타냈다(예상 분자량은 10,755.1이고, 관찰 분자량은 70,760.7이 확인되었다).
- [0470] 분석 LC-UV_{495nm} 크로마토그램은 총 피크 면적 또는 MS에 의해 확인된 관련 피크 면적에 의해 65%의 표적 생성물 I-6을 나타냈다(예상 분자량은 5,730.7이고, 관찰 분자량은 5,734.1이 확인되었다).
- [0471] 분석 LC-UV_{266nm} 크로마토그램은 총 피크 면적 또는 MS에 의해 확인된 관련 피크 면적에 의해 22%의 표적 생성물 I-10을 나타냈다(예상 분자량은 8,722.8이고, 관찰 분자량은 8,730.1이 확인되었다).
- [0472] 분석 LC-UV_{266nm} 크로마토그램은 총 피크 면적 또는 MS에 의해 확인된 관련 피크 면적에 의해 59%의 표적 생성물 I-4를 나타냈다(예상 분자량은 4,818.9이고, 관찰 분자량은 4,822.1이 확인되었다).

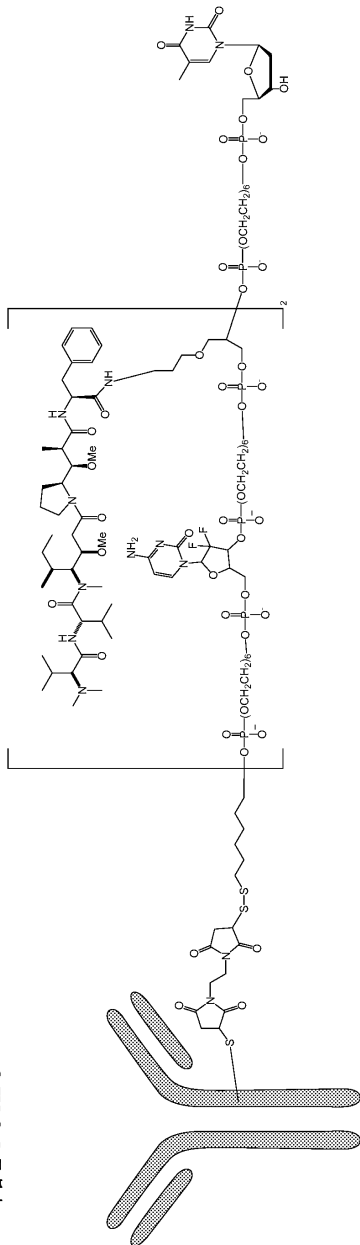
[0473] 실시예 4

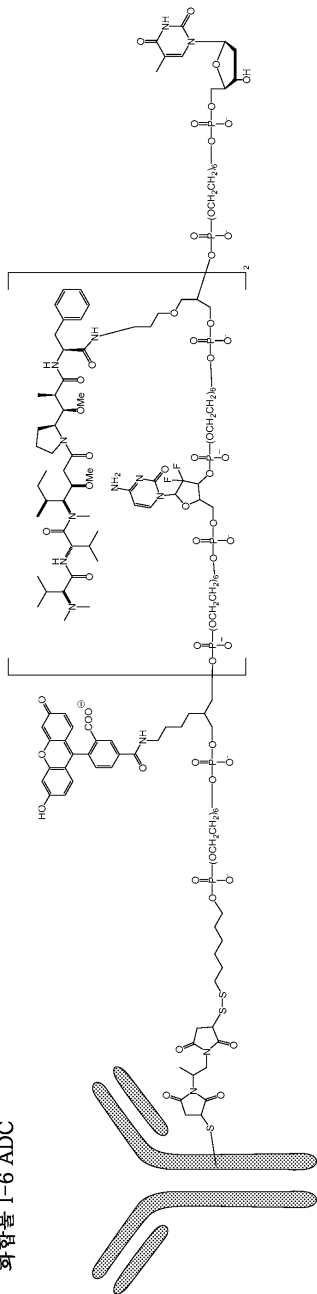


[0474]

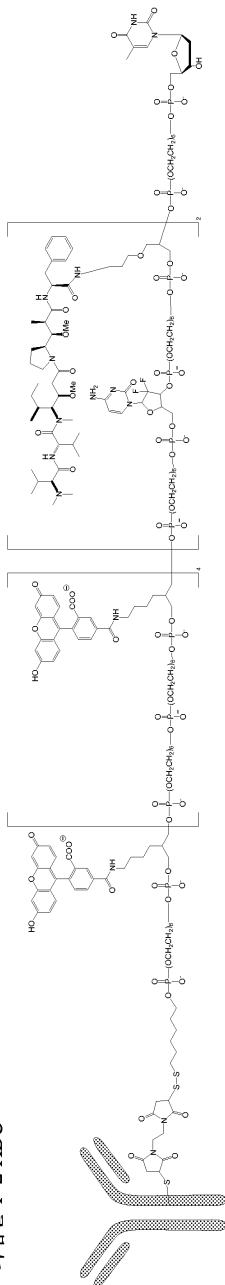
[0475] 말레이미드 관능화된 화합물 I-1은 실시예 1에 설명된 방법에 따라 제조되었다. 동시에, 트라스트주맵 항체를 비스-말레이미도에탄("BMOE")으로 처리하여 디설파이드 결합을 환원시켰다. 환원된 항체를 중합체 대 항체의 몰비를 5:1로 화합물 I-1과 반응시킨다. 반응 결과 크기 배제 크로마토그래피에 의해 검출된 바와 같이 중합체 대 항체 비가 1:1인 최종 생성물이 생성된다. 일부 양태에서, 항-CD33, 항-CD70 또는 항-CD123이 비스-말레이미도에탄("BMOE")과 함께 사용되어 디설파이드 결합을 환원시킬 수 있다. I-2, I-6 및 I-9 ADC는 실시예 4의 절차에 따라 제조되었으며 이하에 나타낸다.

화합물 I-9 ADC





화합물 I-2 ADC



[0478]

[0479]

본원에 개시된 다른 화합물(I-1, I-3 내지 I-5, I-7 및 I-8 및 I-10 내지 I-22)은 상기 설명한 것과 동일한 방법으로 항체와 접합되어 다른 ADC를 발생시킬 수 있다. 항체 트라스투주마비, 본원에 개시된 화합물과 항체 사이의 접합을 입증하는 실시예 4에서 사용되었지만, 이는 단지 설명을 위해 사용되었으며, 다른 항체, 예를 들면, 브렌톡시맙, 젠투주맙, 트라스투주맙, 이노투주맙, 폴라투주맙, 엔포르투주맙, 트라스투주맙, 사시투주맙, 벨란타맙, 벨란타맙 또는 목세투모맙이 포함될 수 있다.

[0480]

실시예 5

[0481]

세포 증식 검정

[0482]

화합물 I-2, I-6 및 I-9는 본원에 개시된 DNA 합성기에서 제조되었다. 화합물 I-2, I-6 및 I-9를 활성화하고 상업적 항체 트라스투주마비에 접합시켰다. 도 1-2에 도시된 바와 같이, 화합물 I-2 ADC("ADC: 073-128-R3a"로 표시됨)는 다른 ADC("ADC: 073-128-R1"로 표시되는 I-9 ADC 및 ADC: 073-128-R2"로 표시되는 I-6 ADC)보다 더 강력하고 세포독성이 있으며, 이의 성분은 아우리스타틴 F 단독("AF"로 표시됨) 및 트라스투주맙 단독("허셉틴"으로 표시됨)을 포함하는 요소이다. 화합물 I-2 ADC는 Her2 항원을 발현하는 세포주에 비해 강력하고 선택적인 것으로 밝혀졌다. 화합물 I-2 ADC("ADC: 073-128-R3a"로 표시됨) 및 화합물 I-2 ADC("ADC: 073-128-

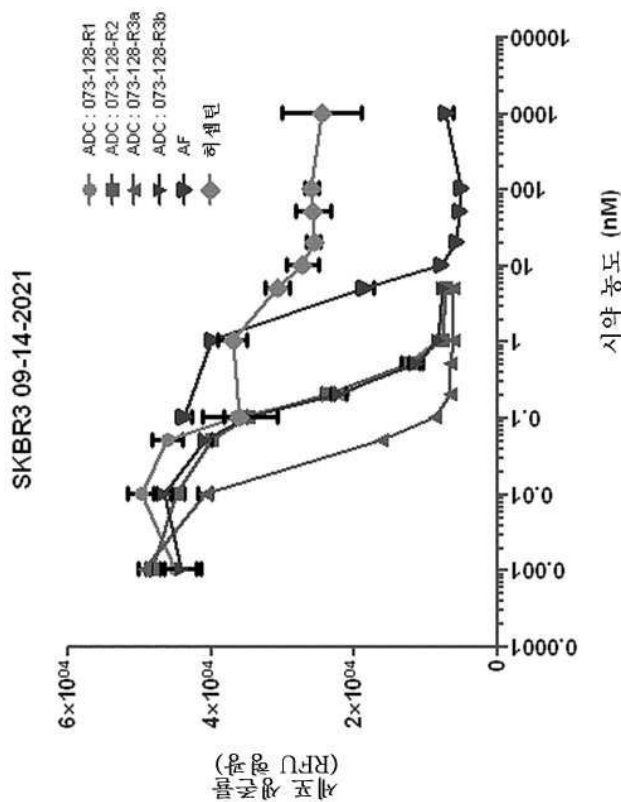
R3b"로 표시됨)는 항체당 부착된 평균 중합체 수(표지도(deegree of labeling), DOL)에 따라 상이하다. ADC: 073-128-R3a의 DOL은 1.7이고, ADC: 073-128-R3b의 DOL은 0.9이다.

[0483] 2021년 9월 30일에 출원된 미국 가특허출원 제63/250,913호 및 2021년 10월 6일에 출원된 미국 가특허출원 제 63/253,071호를 포함하여, 본원 명세서에 언급되고/언급되거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허출원 공개, 미국 특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비특허 공개는, 본 발명과 모순되지 않는 범위에서 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다. 양태의 측면들은 필요에 따라 개질되어 다양한 특허, 특허출원 및 출판물의 개념을 사용하여 보다 추가의 양태를 제공할 수 있다.

[0484] 상기 내용으로부터, 본 발명의 특정 양태가 예시의 목적으로 본원에 기술되었지만, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 개질이 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의하지 않고는 제한되지 않는다.

도면

도면1



도면2

