

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0067132

(43) 공개일자 2020년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/58 (2017.01) A61K 47/60 (2017.01)
 A61K 47/68 (2017.01) A61K 49/00 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C07F 9/00 (2006.01)
 C07F 9/24 (2006.01) C08G 79/00 (2006.01)
 C08G 79/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/605 (2017.08)
 A61K 47/60 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2020-7006069

(22) 출원일자(국제) 2018년10월05일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년02월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/054725

(87) 국제공개번호 WO 2019/071208

국제공개일자 2019년04월11일

(30) 우선권주장

62/568,706 2017년10월05일 미국(US)

(71) 출원인

소니 주식회사

일본국 도쿄도 미나토쿠 코난 1-7-1

소니 코포레이션 오브 아메리카

미국 10010 뉴욕주 뉴욕 매디슨 애비뉴 25

(72) 발명자

매트레이 트레이시

미국 워싱턴주 98296 스노호미쉬 78번 애비뉴 에
스이 15233

상 샤라트

미국 캘리포니아주 92067 란초 산타 페 탑 오 모
닝 웨이 8171

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

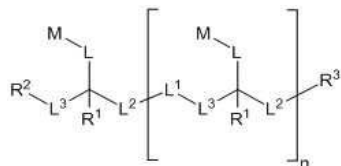
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 프로그램가능한 중합체성 약물

(57) 요약

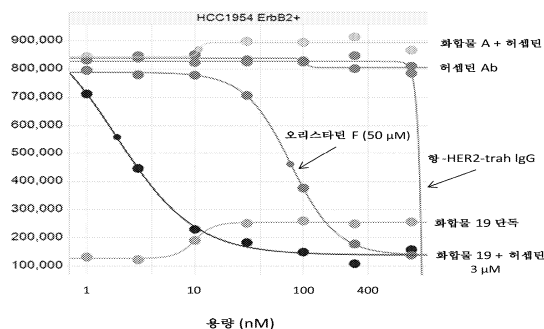
생체 활성 화합물로서 유용한 화합물이 개시된다. 본 화합물은 하기의 구조 (I)를 가지며, 본 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염도 제공된다:

[화학식 I]



(상기 식에서, R¹, R², R³, L, L¹, L², L³, M 및 n은 본원에 정의된 바와 같다). 이러한 화합물들의 제조 및 용도와 관련된 방법들도 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 47/6809 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6855 (2017.08)
A61K 47/6883 (2017.08)
A61K 49/0021 (2013.01)
A61K 49/0043 (2013.01)
A61K 49/0054 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

배트렐 씨. 프레드릭

미국 워싱턴주 98801 웨내치 이. 마운틴 브룩 레인
125

벤브룬트 마이클

미국 워싱턴주 98042 커빙턴 에스이 261번 스트리트
16619

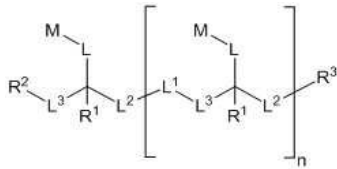
명세서

청구범위

청구항 1

하기의 구조 (I)를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성질체:

[화학식 I]



상기 식에서,

M은 각 경우에 독립적으로 생체 활성 모이어티 또는 이의 단편, 생체 활성 모이어티의 프로드럭 또는 이의 단편, 형광 염료, 영상화제 또는 방사성 동위원소 결합 부위이나, 단, 적어도 하나의 M은 형광 염료가 아니며;

L은 생리학적으로 절단가능한 링커이고;

L¹, L² 및 L³은 각 경우에 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자성 링커이며;

R¹은 각 경우에 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, 또는 L'이며;

R_a는 O 또는 S이고;

R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이며;

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 반대이온이며;

Q는 각 경우에 독립적으로 표적지향성 모이어티 상에서 상보적 반응기인 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응기 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

L'는 각 경우에 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적지향성 모이어티, 표적지향성 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고형 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고형 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이며;

n은 1 이상의 정수이다.

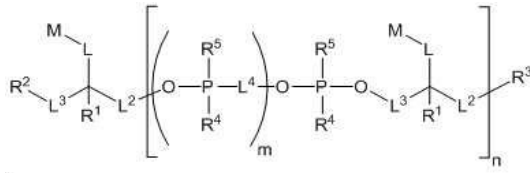
청구항 2

제1항에 있어서, L¹이 헤테로알킬렌 링커인 것인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기의 구조 (IA)를 갖는 화합물:

[화학식 IA]



상기 식에서,

L^4 는 각 경우에 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링 커이고;

R^4 는 각 경우에 독립적으로 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 옥소, 티옥소이거나, 또는 부재하고;

m 은 각 경우에 독립적으로 0 이상의 정수이다.

청구항 4

제3항에 있어서, L^4 가 각 경우에 독립적으로 헤테로알킬렌 링 커인 것인, 화합물.

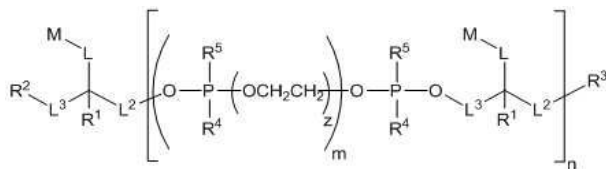
청구항 5

제4항에 있어서, L^4 가 각 경우에 독립적으로 알킬렌 옥사이드 링 커인 것인, 화합물.

청구항 6

제3항에 있어서, L^4 가 에틸렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 옥사이드이고, 상기 화합물이 하기의 구조 (IB)를 갖는 것인, 화합물:

[화학식 IB]



상기 식에서, z 는 1 내지 100의 정수이다.

청구항 7

제6항에 있어서, z 는 3 내지 6의 정수인 것인, 화합물.

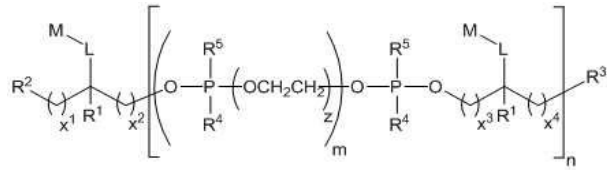
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, L^2 및 L^3 이 각 경우에 독립적으로 C_1 - C_6 알킬렌, C_2 - C_6 알케닐렌 또는 C_2 - C_6 알키닐렌인 것인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 구조 (IC)를 갖는 것인, 화합물:

[화학식 IC]



상기 식에서,

x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

z 는 1 내지 100의 정수이다.

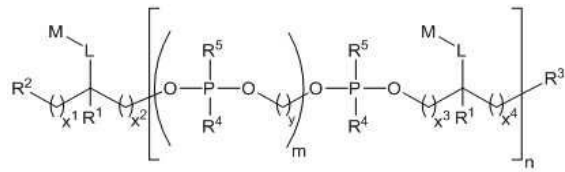
청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, L^4 가 각 경우에 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_2-C_6 알키닐렌인 것인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 화합물이 하기의 구조 (ID)를 갖는 것인, 화합물:

[화학식 ID]



상기 식에서,

x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

y 는 1 내지 6의 정수이다.

청구항 12

제11항에 있어서, y 가 2인 것인, 화합물.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, x^1 , x^2 , x^3 또는 x^4 중 적어도 한 경우가 1인 것인, 화합물.

청구항 14

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, x^1 , x^2 , x^3 또는 x^4 가 각 경우에 각각 1인 것인, 화합물.

청구항 15

제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 각 경우에 독립적으로 OH, O^- 또는 OR_d 인 것인, 화합물.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 각 경우에 옥소인 것인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 각 경우에 H인 것인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인 것인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나가 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 및 R^3 중 다른 하나는 Q이거나 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인 것인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중 하나가 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 또는 L' 인 것인, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R_c 가 OL' 인 것인, 화합물.

청구항 22

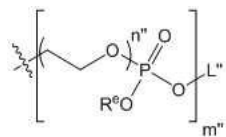
제20항 또는 제21항에 있어서, L' 가 표적지향성 모이어티 또는 표적지향성 모이어티에 대한 링커인 것인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, L' 가 표적지향성 모이어티에 대한 링커로서, 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커인 것인, 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, L' 가 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물:



상기 식에서,

m'' 및 n'' 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

R^e 는 H, 전자쌍 또는 반대이온이며;

L'' 은 표적지향성 모이어티 또는 상기 표적지향성 모이어티에 대한 연결이다.

청구항 25

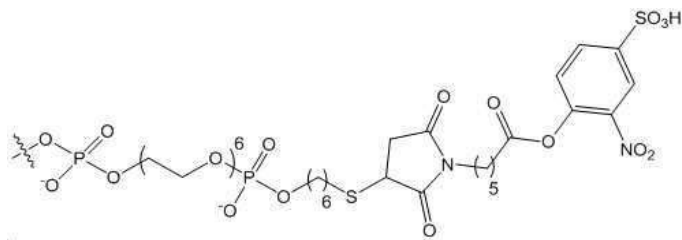
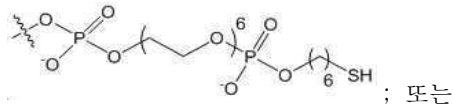
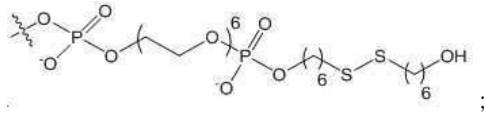
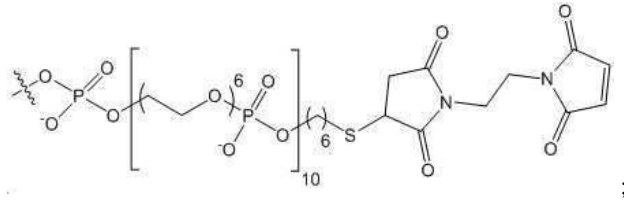
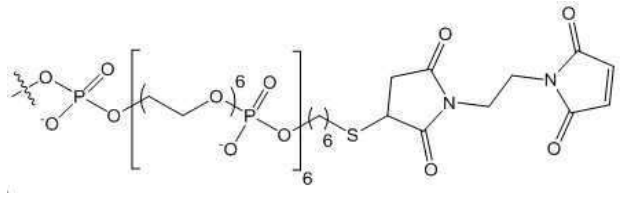
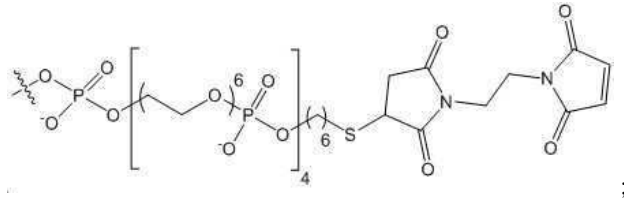
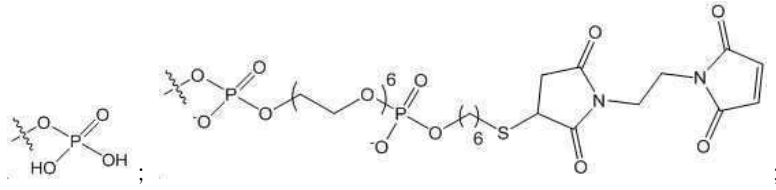
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적지향성 모이어티가 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제인 것인, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제가 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린 유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산 또는 MET 억제제인 것인, 화합물.

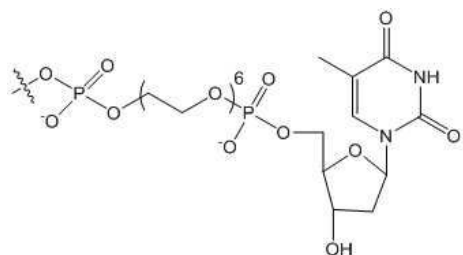
청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 이 하기의 구조들 중 하나를 갖는 것인, 화합물:



청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 이 하기의 구조를 갖는 것인, 화합물:



청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 각 경우에 독립적으로 1 내지 10의 정수인 것인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 각 경우에 독립적으로 1 내지 5의 정수인 것인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 내지 100의 정수인 것인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 내지 10의 정수인 것인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, L 이 각 경우에 독립적으로 아미드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합인 것인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, M 이 각 경우에 독립적으로 NSAID, 키나제 억제제, 안트라사이클린 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제인 것인, 화합물.

청구항 35

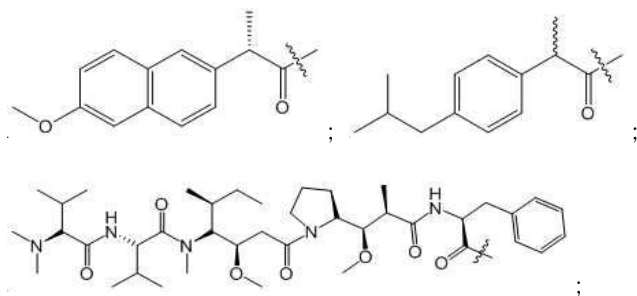
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, M 이 각 경우에 독립적으로 항암제이고, 상기 표적지향성 모이어티가 종양 세포 항원에 특이적인 항체인 것인, 화합물.

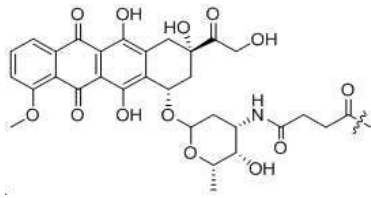
청구항 36

제35항에 있어서, 상기 종양 세포 항원이 EGFR, HER 2, 엽산 수용체, CD20 또는 CD33인 것인, 화합물.

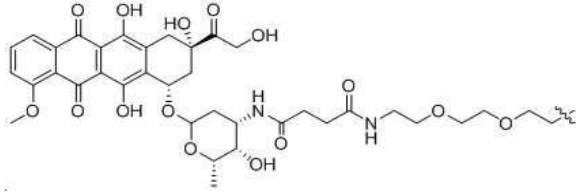
청구항 37

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 M 이 하기의 구조들 중 하나를 갖는 것인, 화합물:



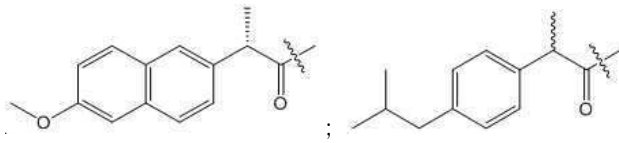


; 또는

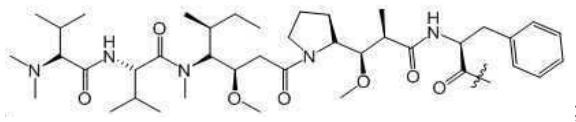


청구항 38

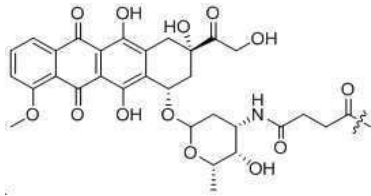
제36항에 있어서, 각각의 M이 하기의 구조들 중 하나를 갖는 것인, 화합물:



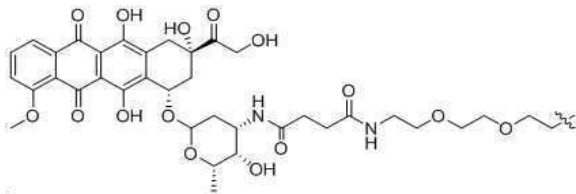
;



;



; 또는



청구항 39

표 2, 3 또는 4에서 선택된 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 41

단일 결합을 통해 2개 이상의 생체 활성 모이어티에 공유 결합된 항체를 포함하는 복수의 집합체들을 포함하는 조성물로서, 상기 복수의 집합체들이 적어도 90%의 구조적 동종성을 갖는 것인, 조성물.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 단일 결합이 중합체 골격에 대한 결합이며, 상기 중합체 골격이 그에 공유 결합된 2개 이상의 생체 활성 모이어티를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 복수의 접합체들이 적어도 95%의 구조적 동종성을 갖는 것인, 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 복수의 접합체들이 99% 초과와 구조적 동종성을 갖는 것인, 조성물.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 각 접합체가 독립적으로 제1항의 화합물이고, 여기서 R^2 및 R^3 중 하나가 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 또는 L' 이고, L' 가 항체 또는 상기 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인 것인, 조성물.

청구항 46

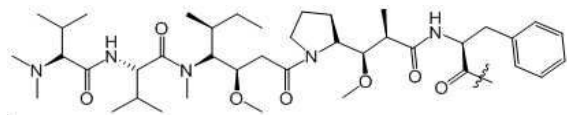
치료적 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제40항 내지 제45항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환의 치료 방법으로서, 상기 M이 각각 독립적으로 해당 질환을 치료하는데 효과적인 생체 활성 모이어티인 것인, 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 질환이 암이며, M이 각각 독립적으로 항암제인 것인, 방법.

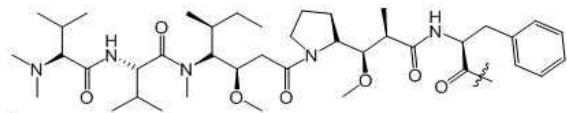
청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 적어도 하나의 M이 하기의 구조를 갖는 것인, 방법:



청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 M이 하기의 구조를 갖는 것인, 방법:

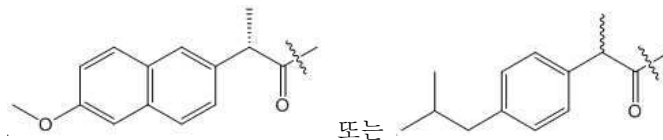


청구항 50

제46항에 있어서, 상기 치료가 통증 또는 염증을 감소시키는 것을 포함하는 것인, 방법.

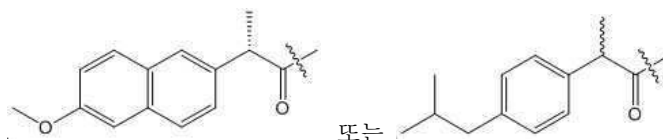
청구항 51

제46항 또는 제50항에 있어서, 적어도 하나의 M이 하기의 구조들 중 하나를 갖는 것인, 방법:



청구항 52

제46항, 제50항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 M이 하기의 구조들 중 하나를 갖는 것인, 방법:



청구항 53

제46항에 있어서, 상기 질환이 감염성 질환인 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 실시양태들은 일반적으로 스페이서기를 갖는 이량체 및 중합체성 생체 활성 화합물, 및 이들의 제조 방법 및 다양한 치료 방법에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 표적지향성 약물 접합체는, 예컨대, 화학요법과는 다르게, 병든 세포들만을 표적으로 삼아 건강한 세포들이 다치지 않도록 하기 위한 것이다. 일반적으로, 접합체는 생체 활성 탑재물 또는 약물에 연결된 표적지향성 분자로 이루어져 있다. 상기 접합체는, 독특한 표적지향성 능력과 생체 활성 약물의 치료 효과를 조합함으로써, 해당 약물을 목적인 표적으로만 전달하여 잠재적 부작용을 최소화할 수 있다.

[0003] 항체-약물 접합체 (ADC, Antibody-drug conjugates)는 암 치료에 특히 도움이 되는 한 부류의 표적지향성 약물 접합체이다. ADC는 단일클론 항체의 표적지향적 특징을 세포독성제의 암사멸 능력과 조합하여 다른 화학요법제들에 비해 수개의 이점들을 갖는 치료제를 제공한다. 그러나, ADC 자체물의 복잡성, 특히 항체와 약물 간의 화학적 링커와 관련된 난제로 인해 효과적인 신규 치료제의 개발에는 상당한 어려움이 따랐다. 첫번째 ADC는 2001년에 승인이 되었으나, 다음 ADC가 승인되기까지는 거의 10년이 걸렸다. 현재 Adcetris® 및 Kadcyla®만이 전 세계적으로 시판되고 있다 (Zevalin®은 중국에서만 승인되었음). 선구자인 화이자(Pfizer)/와이어스(Wyeth)는 비교 임상 시험에서 안전성 문제가 관찰된 후 2010년에 Mylotarg®를 취하하였다.

[0004] 따라서, 당업계에서는 큰 치료 지수를 갖는 강력한 표적지향성 약물 접합체가 필요한 실정이다. 이상적으로는, 이러한 약물 접합체는 건강한 조직과 병든 조직 (예컨대, 종양 세포) 간에 세심한 판별력을 제공해야 한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시켜 추가적인 관련 이점들을 제공한다.

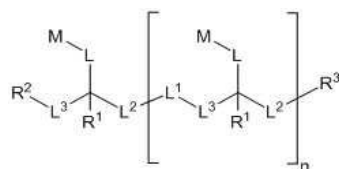
발명의 내용

[0005] 요컨대, 본 발명의 실시양태들은 일반적으로 표적지향성 약물 접합체로서 유용한 화합물에 관한 것으로서, 임의로 종양 세포와 같은 표적에 대한 선택적 전달을 가능케하는 형광 및/또는 착색 염료 뿐 아니라 이들의 제조를 위한 시약을 포함하는 화합물에 대한 것이다. 이러한 분자들의 제조 방법 및 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 처치를 제공하기 위한 해당 분자의 용도도 기술된다.

[0006] 현재 개시된 화합물의 실시양태들은 링커 ("L")에 의해 공유결합된 하나 이상의 생체 활성 모이어티를 포함한다. 유리하게는, 본 발명의 실시양태는 중합체를 합성하는 동안 혼입되거나 합성 후 부착될 수 있는 화합물을 제공한다. 또한, 본원에 기술된 실시양태들은 동일한 화합물 내에 다수의 생체 활성 모이어티의 도입 뿐만 아니라 표적지향성 모이어티의 선택적 혼입도 허용한다.

[0007] 한 실시양태에서, 하기 구조 (I)를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염이 제공된다:

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , L^3 , M 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. 구조 (I)의 화합물은 다양한 치료 방법을 위한 치료제로서의 용도를 비롯하여 다수의 분야에서 유용성을 가진다.

[0011] 또 다른 실시양태에서, 치료적 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환의 치료 방법이 제공되며, 여기서 M은 각각 독립적으로 해당 질환을 치료하는데 효과적인 생체 활성 모이어티이다.

[0012] 본 발명의 이러한 양태와 다른 양태들은 다음의 상세한 설명을 참조하면 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도면에서, 동일한 참조 번호는 유사한 구성요소를 나타낸다. 도면에서 구성요소들의 크기와 상대적인 위치는 반드시 일정한 비율로 축적하여 그려지는 것은 아니며, 이들 구성요소들 중 일부는 도면의 가독성을 향상시키기 위해 확대하여 배치하기도 한다. 또한, 도면으로 나타난 구성요소들의 특정 형상은 해당 특정 구성요소의 실제 형상에 관한 어떤 정보를 전달하려는 것이 아니라, 단지 도면에서 쉽게 인식하기 위해 선택되었을 뿐이다.

도 1은 UCHT-1 항체에 접합된 화합물 7을 보여주는 SEC 스펙트럼을 제공한다.

도 2는 화합물 17의 합성에 대한 PAGE 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 13에 기술된 HCC1954 세포에 대한 역가 검정(potency assay)의 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 13에 기술된 HS578 세포에 대한 역가 검정의 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 실시예 13에 기술된 SK03 세포에 대한 역가 검정의 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 아래의 설명에서, 본 발명의 다양한 실시양태들을 완전하게 이해시키기 위해 구체적인 세부 사항들을 설명한다. 그러나, 당업자라면 누구나 이러한 상세한 설명없이도 본 발명을 실시할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0015] 문맥상 달리 해석해야 할 경우가 아니라면, 본 명세서 및 청구범위에 전반에서, "포함하다(comprise)" 및 이의 변형태, 예컨대 "포함하고" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉, "...를 포함하지만, 여기에 제한되지는 않는다"으로 해석되어야 한다.

[0016] 본 명세서에 전반에 걸쳐 사용된 "한 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은, 해당 실시양태와 관련하여 설명된 구체적인 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서에 전반에 걸쳐 다양한 부분에서 나타난 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"가 모두 반드시 동일한 실시양태를 이야기하는 것은 아니다. 또한, 구체적인 특징, 구조 또는 특성들은 하나 이상의 실시양태에서, 임의의 적절한 방식으로 조합할 수 있다.

[0017] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 나타낸다.

[0018] "카복시"는 $-CO_2H$ 기를 나타낸다.

[0019] "시아노"는 $-CN$ 기를 나타낸다.

[0020] "포르밀"은 $-C(=O)H$ 기를 나타낸다.

[0021] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 기를 나타낸다.

[0022] "이미노"는 $=NH$ 기를 나타낸다.

[0023] "니트로"는 $-NO_2$ 기를 나타낸다.

[0024] "옥소"는 $=O$ 치환기를 나타낸다.

[0025] "설프하이드릴"은 $-SH$ 기를 나타낸다.

[0026] "티옥소"는 $=S$ 기를 나타낸다.

[0027] "알킬"은, 불포화부가 없이 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 1 내지 12개의 탄소 원자 (C_1-C_{12} 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (C_1-C_8 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1-C_6 알킬)을 가지며, 단일 결합에 의해 해당 분자의 나머지 부분에 부착되는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 기를 지칭하는 것으로서, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 들 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알킬기는 임의로 치환된다.

[0028] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은, 불포화부가 없이 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 가지며, 해당 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 가리

키는 것으로서, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n -부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n -부테닐렌, 프로피닐렌, n -부티닐렌 등을 들 수 있다. 상기 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 해당 분자의 나머지 부분에, 그리고 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 해당 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 상기 알킬렌 사슬의 부착점은 상기 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소가 될 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알킬렌은 임의로 치환된다.

[0029] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하여 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 가지며, 해당 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭하는 것으로서, 예를 들어, 에테닐렌, 프로페닐렌, n -부테닐렌 등을 들 수 있다. 상기 알케닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 해당 분자의 나머지 부분에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 해당 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 상기 알케닐렌 사슬의 부착점은 상기 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소가 될 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알케닐렌은 임의로 치환된다.

[0030] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하여 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 가지며, 해당 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 가리키는 것으로서, 예를 들어, 에테닐렌, 프로페닐렌, n -부테닐렌 등을 들 수 있다. 상기 알키닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 해당 분자의 나머지 부분에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 해당 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 상기 알키닐렌 사슬의 부착점은 상기 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소가 될 수 있다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알키닐렌은 임의로 치환된다.

[0031] "알킬에테르"는 적어도 1개의 탄소-탄소 결합이 탄소-산소 결합으로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬기를 지칭한다. 상기 탄소-산소 결합은 (알콕시기에서와 같이) 말단부에 존재할 수 있거나, 또는 상기 탄소-산소 결합은 내부 (즉, C-O-C)에 존재할 수도 있다. 알킬에테르는 적어도 1개의 탄소-산소 결합을 포함하지만, 1개 이상의 탄소-산소 결합도 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 알킬에테르의 의미 내에 포함된다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알킬에테르기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 알킬에테르는 알콜 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0032] "알콕시"는, R_a 가 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬기인 화학식 $-OR_a$ 의 기를 가리킨다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알콕시기는 임의로 치환된다.

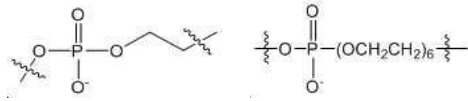
[0033] "알콕시알킬에테르"는, R_a 가 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 기이고, R_b 가 본원에 정의된 바와 같은 알킬에테르기인 화학식 $-OR_aR_b$ 의 기를 일컫는다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 알콕시알킬에테르기는, 예를 들어 알콜 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 로 임의로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0034] "헤테로알킬"은, 알킬기 내에 또는 상기 알킬기의 말단에 적어도 1개의 헤테로원자 (예컨대, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 가리킨다. 일부 실시양태에서, 상기 헤테로원자는 상기 알킬기 내에 존재한다 (즉, 상기 헤테로알킬이 적어도 1개의 탄소-[헤테로원자] $_x$ -탄소 결합을 포함하며, 여기서, x 는 1, 2 또는 3이다). 다른 실시양태에서, 상기 헤테로원자는 알킬기의 말단에 존재하므로, 분자의 나머지 부분에 알킬기를 결합하는 역할을 하며 (예컨대, M1-H-A), 여기서, M1은 상기 분자의 일부이고, H는 헤테로원자이며, A는 알킬기이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로알킬기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬기는, 임의로 인-산소 결합, 예컨대 포스포디에스테르 결합을 포함하는 에틸렌 옥사이드 (예컨대, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함한다.

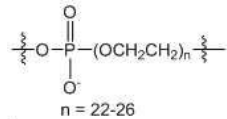
[0035] "헤테로알콕시"는 R_a 가 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로알킬기인 화학식 $-OR_a$ 의 기를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로알콕시기는 임의로 치환된다.

[0036] "헤테로알킬렌"은, 알킬렌 사슬 내에 또는 상기 알킬렌 사슬의 말단에 적어도 1개의 헤테로원자 (예컨대, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 알킬렌기를 가리킨다. 일부 실시양태에서, 상기 헤테로원자는 상기 알킬렌 사슬 내에 존재한다 (즉, 상기 헤테로알킬렌이 적어도 1개의 탄소-[헤테로원자]-탄소 결합을

포함하며, 여기서 x 는 1, 2 또는 3이다). 다른 실시양태에서, 상기 헤테로원자는 상기 알킬렌의 말단에 존재하므로, 분자의 나머지 부분에 알킬렌을 결합하는 역할을 하며 (예컨대, M1-H-A-M2), 여기서, M1 및 M2는 분자의 일부이고, H는 헤테로원자이며, A는 알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로알킬렌기는 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬렌기로는 에틸렌 옥사이드 (예컨대, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함하며, "C," "HEG" 및 "PEG 1K" 링커가 다음과 같이 예시된다:

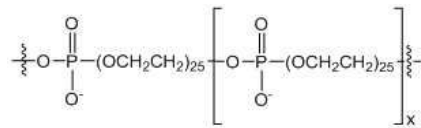


"C 링커" "HEG 링커"



"PEG 1K 링커"

상기 C-링커, HEG 링커 및/또는 PEG 1K 링커의 다합체도 헤테로알킬렌 링커의 다양한 실시양태에 포함된다. PEG 1K 링커의 일부 실시양태에서, n 은 20-25 범위, 예를 들어 n 은 20, 21, 22, 23, 24 또는 25이다. 다합체는, 예를 들어, 하기의 구조를 포함할 수 있다:



상기 식에서, x 는 0이거나 0 초과인 정수, 예를 들어, x 는 0-100 범위 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)이다.

"헤테로알케닐렌"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로알케닐렌기는 임의로 치환된다.

"헤테로알키닐렌"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로알키닐렌기는 임의로 치환된다.

"헤테로원자성 링커"와 관련하여 "헤테로원자성"이라는 말은 1개 이상의 헤테로원자로 구성되는 링커 기를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자성 링커는 Si, O, N, P 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 단일 원자, 및 다수의 헤테로원자들, 예를 들어 화학식 $-P(O^-)(=O)O^-$ 또는 $-OP(O^-)(=O)O^-$ 를 갖는 링커 및 다합체 및 이들의 조합을 포함한다.

"포스페이트"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 기 [여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고, R_b 는 OH, O^- , OR_c 이며, R_c 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)임], 티오포스페이트기 또는 추가의 포스페이트 기를 가리킨다.

"포스포알킬"은 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 기 [여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고, R_b 는 -알킬이며, R_c 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)임]을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 포스포알킬기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 상기 포스포알킬기 내의 -알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 1개 이상으로 임의로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

"포스포알킬에테르"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 기를 가리키며, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고, R_b 는 -알킬에테르이며, R_c 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 포스포알킬에테르기는 임

의로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 포스포알킬에테르기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 1개 이상으로 임의로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0050] "티오포스페이트"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 기 [여기서, R_a 는 O 또는 S이고, R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며, R_c 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d , SR_d , 포스페이트기 또는 추가의 티오포스페이트기이고, R_d 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)임]를 가리키고, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이며; iii) R_c 는 SH, S^- 또는 SR_d 이거나; 또는 iv) i), ii) 및/또는 iii)의 조합이다.

[0051] "티오포스포알킬"은 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 기 [여기서, R_a 는 O 또는 S이고, R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며, R_c 는 -O알킬이고, R_d 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)임]를 지칭하며, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이거나; 또는 iii) R_a 는 S이고 R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 티오포스포알킬기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 티오포스포알킬기 내의 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 1개 이상으로 임의로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0052] "티오포스포알킬에테르"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 기 [여기서, R_a 는 O 또는 S이고, R_b 는 OH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며, R_c 는 -O알킬에테르이고, R_d 는 반대이온 (예컨대, Na^+ 등)임]를 지칭하며, 단, i) R_a 는 S이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이거나; 또는 iii) R_a 는 S이고 R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 티오포스포알킬에테르기는 임의로 치환된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 티오포스포알킬기 내의 -O알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 1개 이상으로 임의로 치환되며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

[0053] "카보사이클릭"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 안정한 3원 내지 18원의 방향족 또는 비방향족 고리를 가리킨다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 카보사이클릭 고리는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 비방향족 카보사이클릭 라디칼은 사이클로알킬을 포함하는 반면, 방향족 카보사이클릭 라디칼은 아릴을 포함한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 카보사이클릭기는 임의로 치환된다.

[0054] "사이클로알킬"은 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는, 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는, 포화 또는 불포화되며 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는, 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 고리를 지칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어, 아다만틸, 노보닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로-[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환된다.

[0055] "아릴"은 적어도 1개의 카보사이클릭 방향족 고리를 포함하는 고리 시스템을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6 내지 18개의 탄소 원자를 포함한다. 상기 아릴 고리는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있으며, 이는 융합되거나 가교된 고리 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, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 아릴기는 임의로 치환된다.

- [0056] "헤테로사이클릭"은 1 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3원 내지 18원의 방향족 또는 비방향족 고리를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 상기 헤테로사이클릭 고리는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있으며; 상기 헤테로사이클릭 고리의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 상기 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있으며; 상기 헤테로사이클릭 고리는 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릭 고리의 예들을 아래에 헤테로아릴의 정의에 열거하였다 (즉, 헤테로아릴은 헤테로사이클릭의 하위군임). 비방향족 헤테로사이클릭 고리의 예로는, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 티옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로사이클릭기는 임의로 치환된다.
- [0057] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자; 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리 시스템을 지칭한다. 본 발명의 특정 실시양태의 목적 상, 상기 헤테로아릴 라디칼은 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고; 상기 헤테로아릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 상기 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 이에 대한 예로는, 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 (벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 벤조옥사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 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-1*H*-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 티오펜(즉, 티에닐)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 헤테로아릴기는 임의로 치환된다.
- [0058] "융합된"은 적어도 1개의 공통 고리 원자, 예를 들어 2개의 공통 고리 원자를 공유하는 적어도 2개의 고리를 포함하는 고리 시스템을 가리킨다. 상기 융합된 고리가 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우, 상기 공통 고리 원자(들)은 탄소 또는 질소일 수 있다. 융합된 환으로는 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등을 포함한다.
- [0059] 본원에 사용된 "치환된"이라는 용어는, 적어도 1개의 수소 원자 (예컨대, 1개, 2개, 3개 또는 모든 수소 원자)가 예컨대 이에 제한되지는 않지만: 할로젠 원자, 예컨대 F, Cl, Br 및 I; 하이드록실기, 알콕시기 및 에스테르기와 같은 기의 산소 원자; 티올기, 티오알킬기, 설펜기, 설펜닐기 및 설펜사이드기와 같은 기의 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 에나민과 같은 기의 질소 원자; 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기 및 트리아릴실릴기와 같은 기의 규소 원자; 및 기타 다양한 기의 다른 헤테로원자와 같은 비수소 원자에 대한 결합으로 치환된 임의의 상기 기들 (예컨대, 알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알킬닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알킬닐렌, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬, 티오포스포알킬에테르, 카보사이클릭, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭 및/또는 헤테로아릴)을 의미한다. "치환된"이라는 말은 1개 이상의 수소 원자가 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스테르 기의 산소와 같은 헤테로원자; 및 이민, 옥심, 하이드라존 및 니트릴과 같은 기의 질소에 대한 보다 높은 차수의 결합 (예컨대, 이중 또는 삼중 결합)으로 치환된 임의의 상기 기들을 의미하기도 한다. 예를 들어, "치환된"이라는 말에는 1개 이상의 수소 원

자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_g$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ 및 $-SO_2NR_gR_h$ 로 치환된 임의의 상기 기들이 포함된다. "치환된"이라는 말은 1개 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 치환된 임의의 상기 기들을 의미하기도 한다. 상기 설명에서, R_g 및 R_h 는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"이라는 말은 추가로 1개 이상의 수소 원자가 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬 기에 대한 결합으로 치환된 임의의 상기 기들을 의미하기도 한다. 일부 실시양태에서, 상기 임의의 치환체는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이며, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 각각 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다. 또한, 상기 각 치환체들은, 상기 치환기들 중 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수도 있다.

- [0060] "접합" 또는 "생체-접합"은 두 분자 간에 안정한 공유 결합을 형성시키기 위한 화학적 전략을 가리킨다. "생체-접합"이라는 용어는 일반적으로 분자들 중 하나의 분자가 생체분자 (예컨대, 항체)인 경우에 사용된다. 이러한 전략에 의해 만들어진 생성물 또는 화합물은 접합체이거나, 접합되어 있거나, 또는 이의 등가물이다.
- [0061] "형광"이라는 말은 특정 주파수의 빛을 흡수하여 상이한 주파수의 빛을 방출할 수 있는 분자를 가리킨다. 형광 물질은 당업자에게 널리 알려져 있다.
- [0062] "유색(colored)"은 유색 스펙트럼 (즉, 적색, 황색, 청색 등) 내의 빛을 흡수하는 분자를 나타낸다.
- [0063] "링커"는 적어도 1개의 원소, 예컨대 탄소, 산소, 질소, 황, 인 및 이들의 조합의 연속 사슬로서, 분자의 일부를 상기와 동일한 분자의 다른 부분 또는 또 다른 분자, 모이어티 또는 고형 지지체 (예컨대, 미세입자)에 연결시키는 사슬을 의미한다. 링커는 공유 결합 또는 다른 방법들, 예컨대 이온 결합 또는 수소 결합 상호작용을 통해 분자를 연결할 수 있다.
- [0064] "생체분자"라는 용어는 핵산, 탄수화물, 아미노산, 폴리펩타이드, 당단백질, 호르몬, 앵타머 및 이들의 혼합물을 비롯한 임의의 다양한 생체 물질을 지칭한다. 보다 구체적으로, 상기 용어에는, 이에 한정되는 것은 아니지만, RNA, DNA, 올리고뉴클레오타이드, 변형되거나 유도체화된 뉴클레오타이드, 효소, 수용체, 프리온, 수용체 리간드(호르몬 포함), 항체, 항원 및 독소 및 박테리아, 바이러스, 혈액 세포 및 조직 세포를 포함시키고자 한다. 본 발명의 시작적으로 검출가능한 생체분자 (예컨대, 생체분자가 연결되어 있는 구조 (I)의 화합물)는, 본원에 추가로 설명되는 바와 같이, 생체분자를 반응기를 함유하는 화합물과 접촉시킴으로써 제조되는데, 이렇게 하면 상기 생체 분자 상의 임의의 가용 원자 또는 작용기, 예컨대 아미노, 하이드록시, 카복실 또는 설프하이드릴 기를 통해 해당 생체 분자를 상기 화합물에 부착시키는 것이 가능하다.
- [0065] "반응기"는 예를 들어 치환, 산화, 환원, 첨가 또는 고리화첨가 반응에 의해, 제2 반응기 (예컨대, "상보적인 반응기")와 반응하여 1개 이상의 공유 결합을 형성할 수 있는 모이어티이다. 대표적인 반응기를 표 1에 나타냈는데, 여기에는 예를 들어, 친핵체, 친전자체, 디엔, 디에노필, 알데하이드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설프아이드, 설프닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르, 케톤, α, β -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴, 티어란 등이 포함된다.
- [0066] "고형 지지체"는 분자의 고체상 지지체에 관해 당업계에 공지된 임의의 고형 기질을 지칭하는데, 예를 들어 "미세 입자"는 유리 비드, 자성 비드, 중합체성 비드, 비중합체성 비드 등을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는, 본 발명의 화합물에 부착하기에 유용한 여러가지 임의의 소형 입자들을 가리킨다. 특정 실시양태에서, 미세 입자는 폴리스티렌 비드를 포함한다.
- [0067] "고형 지지체 잔기"는 분자가 고형 지지체로부터 분리될 때 상기 분자에 잔류하여 부착되어 있는 작용기를 지칭한다. 고형 지지체 잔기는 당업계에 공지되어 있으며, 상기 고형 지지체의 구조 및 해당 분자를 상기 고형 지지체에 연결시키는 기에 기초하여 쉽게 유도할 수 있다.
- [0068] "표적지향성 모이어티"는 종양 세포 항원과 같은 특정 표적과 선택적으로 결합하거나 회합하는 모이어티이다. "선택적으로" 결합하거나 회합한다는 말은, 표적지향성 모이어티가 다른 표적에 비해서 원하는 표적과 우선적으로 회합하거나 결합하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 해당 화합물을 종양 세

포 항원 (즉, 표적지향성 모이어티의 표적)과 선택적으로 결합시키거나 회합시켜 상기 종양 세포로 생체 활성 모이어티를 전달시키는 목적을 위한, 표적지향성 모이어티에 대한 결합을 포함한다. 대표적인 표적지향성 모이어티로는, 항체, 항원, 핵산 서열, 효소, 단백질, 세포 표면 수용체 길항제 등을 포함하지만, 여기에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 표적지향성 모이어티는 항체와 같은 모이어티로서, 세포 상에 또는 세포 내의 표적 특징부, 예를 들어 세포막 또는 다른 세포 구조 상의 표적부에 선택적으로 결합하거나 회합하여, 생체 활성 모이어티의 관심대상 세포로의 전달을 가능케 하는 모이어티이다. 특정 실시양태에서, 원하는 생체 표적과 선택적으로 결합하거나 회합하는 소형 분자들도 표적지향성 모이어티로서 고려된다. 당업자라면 누구나, 다양한 실시양태에서 유용할 수 있는 다른 생체 표적들과 이에 상응하는 표적지향성 모이어티를 이해할 수 있을 것이다.

[0069] "생리학적으로 절단가능한 링커"는, 규정된 방식으로 쪼개지거나 분리되어, 유기체 또는 세포 시스템의 생체내 또는 시험관내 환경의 존재 하에 2개 이상의 개별 분자를 생성할 수 있는 분자적 연결을 지칭한다. 일반적으로, 그러한 절단 또는 분리 사건을 유도하는 생리학적 조건은 약 20 내지 40℃ 범위의 온도, 약 1 atm (101 kPa 또는 14.7 psi)의 대기압, 약 6 내지 8의 pH, 약 1 내지 20 mM의 글루코스 농도, 대기 산소 농도 및 지구 중력을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생리학적 조건은 효소적 조건 (즉, 효소적 절단)을 포함한다. 결합의 절단 또는 분리는 동중분해 또는 이중분해일 수 있다.

[0070] 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 서로 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 1개 이상의 원자를 함유하여 동위 원소로 표지된 구조 (I)의 모든 화합물들도 망라하고자 한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대, ^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 를 각각 포함한다.

[0071] 구조 (I)의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 제조할 수 있거나, 또는 기존에 사용했던 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 아래 기술한 것들 및 하기 실시예의 것들과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0072] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"라는 말은, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 분리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 견실한 화합물을 지칭하고자 한 것이다.

[0073] "임의의" 또는 "임의로"라는 말은, 후속적으로 기술하는 사건이나 부대상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 해당되는 기재가 상기 사건 또는 부대상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 알킬기가 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 해당되는 기재가 치환된 알킬기와 치환되지 않은 알킬기를 모두 포함한다는 것을 의미한다.

[0074] "염"은 산 부가염 및 염기 부가염을 모두 포함한다.

[0075] "산 부가염"은, 이에 제한되지는 않지만, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산; 및 이에 제한되지는 않지만, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세타미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 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, 점액산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, *p*-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등의 유기산으로 형성되는 염을 지칭한다.

[0076] "염기 부가염"은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조되는 염을 가리킨다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 이에 제한되지는 않지만, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 이에 제한되지는 않지만, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 자연 발생 아민을 비롯한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자민, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 특히 바람직

한 유기 염기로는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인을 들 수 있다.

[0077] 결정화는 본원에 기술된 화합물의 용매화물을 생성시킬 수 있다. 본 발명의 실시양태들은 기술된 화합물들의 모든 용매화물을 포함한다. 본원에 사용되는 "용매화물"이라는 용어는 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자와 함께 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 응집체를 지칭한다. 용매는 물일 수 있는데, 이 경우 용매화물은 수화물일 수 있다. 다르게는, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물(hemihydrate), 세스퀴수화물(sesquihydrate), 삼수화물, 사수화물 등을 비롯한 수화물, 및 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정 용매화물일 수 있는 한편, 그 밖의 다른 경우에 본 발명의 화합물은 외래성 물이나 또 다른 용매만을 보유할 수 있거나, 또는 물과 일부 외래성 용매의 혼합물일 수도 있다.

[0078] 본 발명의 화합물 (예컨대, 구조 (I)의 화합물) 또는 이의 염, 호변이성질체 또는 용매화물에 대한 실시양태는, 1개 이상의 입체중심을 함유할 수 있기 때문에, 절대 입체화학구조의 측면에서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서, 또는 아미노산에 대해서는 (*D*)- 또는 (*L*)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 유도할 수 있다. 본 발명의 실시양태들은 이러한 가능한 모든 이성체들 뿐만 아니라 이들의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태도 포함하고자 한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)- 또는 (*D*)- 및 (*L*)-이성질체는 키랄 중간체(chiral synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 통상의 기법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분리될 수 있다. 각각의 거울상 이성질체들의 제조/분리를 위한 통상의 기법으로는, 광학적으로 순수한 적절한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어, 키랄성 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하학적 비대칭을 유도하는 다른 특징부를 포함하는 경우에, 달리 명시하지 않는 한, 본 화합물들은 *E* 및 *Z* 기하 이성질체를 모두 포함하고자 한다. 이와 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 포함하고자 한다.

[0079] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자들로 이루어지기는 하지만 호환될 수 없는 서로 다른 3차원 구조를 갖는 화합물을 가리킨다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하며, 분자들이 서로 겹쳐질 수 없는 거울상 이미지인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0080] "호변이성질체"는 분자 중의 한 원자로부터 동일한 분자 중의 또 다른 원자로 양성자가 이동한 것을 가리킨다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다. 화합물의 다양한 호변이성질체 형태는 당업자에 의해 손쉽게 유도할 수 있다.

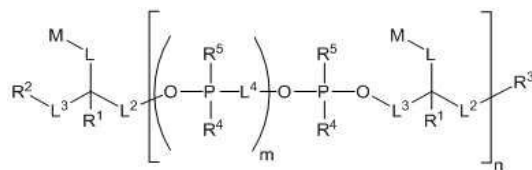
[0081] 본원에 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name 버전 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra 버전 11.0 소프트웨어 명명 프로그램(CambridgeSoft)을 사용하는, I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형된 형태이다. 당업자에게 친숙한 일반명도 사용된다.

[0082] 위에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 한 실시양태에서, 생체 활성 모이어티와 표적지향성 모이어티 간의 공유 링커로서 유용한 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 1개 이상의 생체 활성 모이어티를 포함하는 화합물의 제조를 위한 합성 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다. 일반적으로, 본 발명의 실시양태들은 펜던트 생체 활성 모이어티를 갖는 중합체에 관한 것이다. 생체 활성 모이어티는 연결 모이어티에 의해 연결된다. 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 링커는 원하는 표적에서 약물이 방출될 때까지 생체 활성을 차단하거나 유예시키는데 도움이 되는 것으로 생각된다. 또 다른 측면에서, 링커는 생체 활성 모이어티와 표적지향성 모이어티를 연결시켜, 원하는 표적에서 생체 활성 모이어티의 축적을 증대시키는 역할을 한다. 다시 말해, 생체 활성은 오직 목적인 표적에서의 축적으로 인해서만 작용하거나 증가하기 때문에, 해당 치료제의 잠재적 부작용(예컨대, 세포독성)을 최소화한다.

[0083] 다른 실시양태에서, 하기의 구조 (I)를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성질체가 제공된다:

들어, 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기의 구조 (IA)를 가진다:

[화학식 IA]



상기 식에서,

L^4 는 각 경우에 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링 커이고;

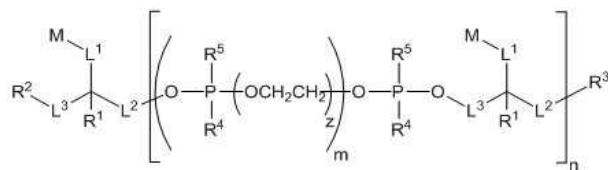
R^4 는 각 경우에 독립적으로 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 옥소, 티옥소이거나, 또는 부재하고;

m 은 각 경우에 독립적으로 0 이상의 정수이다.

일부 실시양태에서, L^4 는 각 경우에 독립적으로 헤테로알킬렌 링 커이다. 보다 구체적인 실시양태에서, L^4 는 각 경우에 독립적으로 알킬렌 옥사이드 링 커이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, L^4 는 폴리에틸렌 옥사이드이고, 상기 화합물은 화학식 (IB)의 구조를 가진다:

[화학식 IB]



상기 식에서, z 는 1 내지 100의 정수이다. (IB)의 일부 실시양태에서, z 는 3 내지 6의 정수, 예를 들어 약 6이다. 일부 실시양태에서, z 는 3이다. 일부 실시양태에서, z 는 4이다. 일부 실시양태에서, z 는 5이다. 일부 실시양태에서, z 는 6이다.

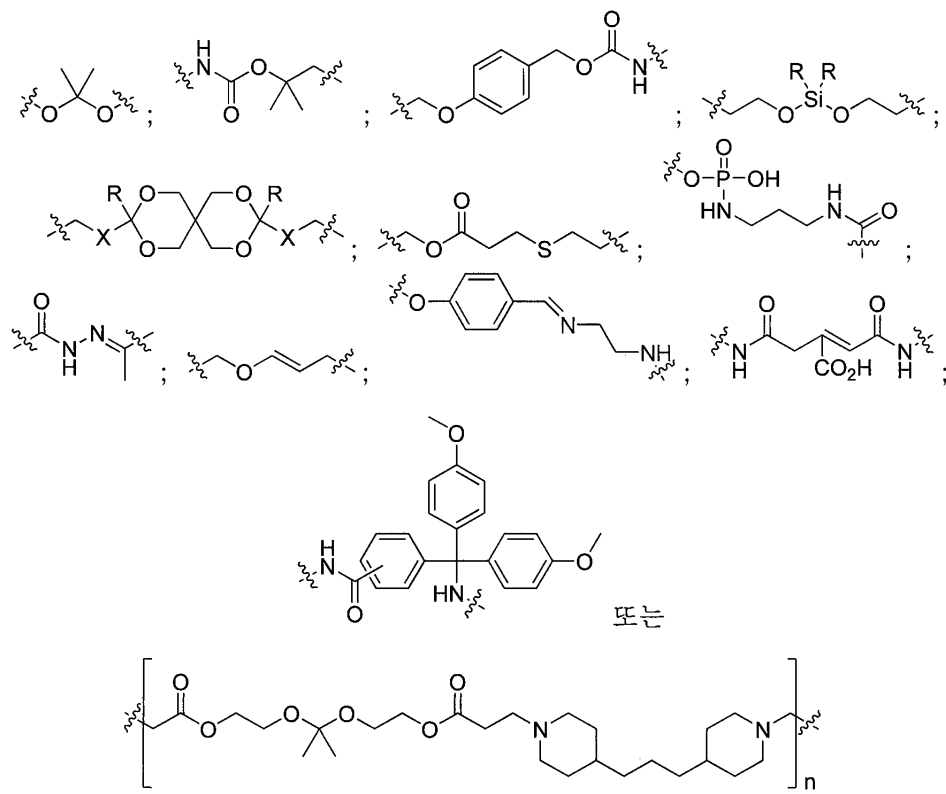
상기 링 커 L 은 해당 화합물의 나머지 부분에 대한 M 모이어티의 부착점으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물에 대한 합성 전구체가 제조되며, 상기 M 모이어티는 임의 다수의 용이한 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 "클릭 화학(click chemistry)"으로 지칭되는 방법을 사용하여 상기 합성 전구체에 부착된다. 이러한 목적을 위해, 신속하고 실질적으로 비가역적인 임의의 반응을 사용하여 M 을 합성 전구체에 부착해 구조 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 예시적인 반응으로는, 트리아졸을 형성하기 위한 아지드와 알킨의 구리 촉매화 반응 (후이스겐 1,3-쌍극성 고리화첨가), 디엔과 디에노필의 반응 (딜스-알더), 변형 촉진성 알킨-니트론 고리화첨가, 변형된 알켄과 아지드, 테트라진 또는 테트라졸의 반응, 알켄과 아지드의 [3+2] 고리화첨가, 알켄 및 테트라진의 역수요(inverse-demand) 딜스-알더, 알켄과 테트라졸의 광반응 및 다양한 치환 반응, 예컨대 친전자성 원자에 대한 친핵성 공격에 의한 이탈기의 치환을 포함한다. 대표적인 치환 반응으로는 아민과 활성화 에스테르; N-하이드록시석신이미드 에스테르; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트 등과의 반응을 포함한다. 일부 실시양태에서, L 을 형성하는 반응은 수성 환경에서 실시될 수 있다.

따라서, 일부 실시양태에서, L 은 각 경우에 2개의 상보적인 반응기, 예를 들어 전술한 "클릭" 반응들 중 한 반응의 생성물인 작용기의 반응에 의해 형성될 수 있는 작용기를 포함하는 링 커이다. 다양한 실시양태에서, L 의 적어도 한 경우에 있어서, 상기 작용기는 알데하이드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설파이드, 설포닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르 (예컨대, N-하이드록시석신이미드 에스테르), 케톤, α, β -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴 또는 티이관 작용기와 상보적인 반응기와의 반응, 예를 들어 아민과 N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트와의 반응에

의해 형성될 수 있다.

- [0114] 다른 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, 상기 작용기는 알킨과 아지드의 반응에 의해 형성될 수 있다. 다른 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, 상기 작용기는 아민 (예컨대, 1급 아민)과 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트의 반응에 의해 형성될 수 있다.
- [0115] 보다 더 많은 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, 상기 작용기는 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 기를 포함한다. 추가의 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, 상기 작용기는 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 티오우레아, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 기를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 작용기는 아마이드 또는 티오우레아를 포함한다. 일부 추가의 특정 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, L은 트리아졸릴 작용기를 포함하는 링커이다. 반면, 다른 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, L은 아마이드 또는 티오우레아 작용기를 포함하는 링커이다.
- [0116] 일부 실시양태는 적절한 조건 (예컨대, 생리학적 조건) 하에서 절단될 수 있는 L을 제공한다. 따라서, 일부 실시양태에서, L은 아마이드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 히드라존, 포스포트리에스테르, 디에스테르, β -글루쿠로니드, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, L은 tert-부틸옥시카보닐, 파라메톡시벤질, 디알킬 또는 디아릴디알콕시실란, 오르토에스테르, 아세탈, β -티오프로피오네이트, 케탈, 포스포르아미데이트, 히드라존, 비닐 에테르, 이민, 아코니틸, 트리틸, 폴리케탈, 비스아릴히드라존, 디아조벤젠, 이웃자리 디올, 피로포스페이트 디에스테르 또는 발린 시트룰린을 포함한다.
- [0118] 특정 실시양태에서, L은 각 경우에 독립적으로 6 내지 8 범위의 pH에서 절단가능한 링커이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, L은 pH 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1 또는 8.0에서 절단가능한 링커이다.
- [0119] 특정 실시양태에서, L은 각 경우에 독립적으로 20℃ 내지 40℃, 25℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 40℃, 32℃ 내지 38℃ 범위의 온도에서 절단가능한 링커이다. 특정 실시양태에서, L은 각 경우에 독립적으로 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26℃, 약 27℃, 약 28℃, 약 29℃, 약 30℃, 약 31℃, 약 32℃, 약 33℃, 약 34℃, 약 35℃, 약 36℃, 약 37℃, 약 38℃, 약 39℃ 또는 약 40℃의 온도에서 절단가능한 링커이다.
- [0120] 특정 실시양태에서, L은 각 경우에 독립적으로 효소로 절단가능한 링커이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 효소는 가수분해효소, 산화환원효소 또는 리아제이다. 특정 실시양태에서, 상기 효소는 EC 4.1 (예컨대, EC 4.1.1, EC 4.1.2, EC 4.1.3 또는 EC 4.1.99), EC 4.2, EC 4.3, EC 4.4, EC 4.5, EC 4.6 또는 EC 4.99 효소이다.

[0121] 특정 실시양태에서, L은 하기 구조들 중 하나를 가진다:



[0122]

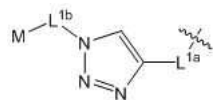
[0123] 상기 식에서,

[0124] R은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸 또는 페닐이고;

[0125] X는 O 또는 CH₂이며;

[0126] n은 0 이상의 정수이다.

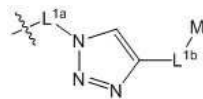
[0127] 또 다른 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, L-M은 하기 구조를 가진다:



[0128]

[0129] 상기 식에서, L^{1a} 및 L^{1b}는 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

[0130] 다른 실시양태에서, L의 적어도 한 경우에 있어서, L-M은 하기 구조를 가진다:



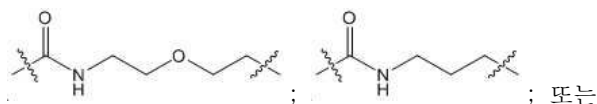
[0131]

[0132] 상기 식에서, L^{1a} 및 L^{1b}는 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

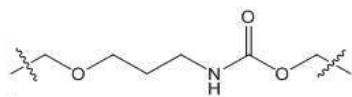
[0133] 전술한 다양한 실시양태에서, L^{1a} 또는 L^{1b}, 또는 이들 모두는 존재하지 않는다. 다른 실시양태에서, L^{1a} 또는 L^{1b}, 또는 이들 모두는 존재한다.

[0134] 일부 실시양태에서, L^{1a}와 L^{1b}는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, L^{1a}와 L^{1b}는, 존재하는 경우, 독립적으로 하기의 구조들 중 하나를 가진다:

[0135]



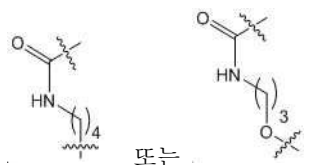
[0136]



[0137]

구조 (I)의 또 다른 실시양태에서, L은 각 경우에 독립적으로 임의의 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시양태에서, L은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:

[0138]

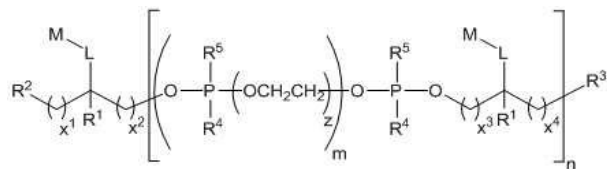


[0139]

보다 더 많은 실시양태에서, L^2 와 L^3 은 각 경우에 독립적으로 C1-C6 알킬렌, C2-C6 알케닐렌 또는 C2-C6 알키닐렌이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조 (IC)를 가진다:

[0140]

[화학식 IC]



[0141]

[0142]

상기 식에서,

[0143]

x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

[0144]

z 는 1 내지 100의 정수이다.

[0145]

구조 (IC)의 특정 실시양태에서, x^1 , x^2 , x^3 또는 x^4 중 적어도 한 경우는 1이다. 다른 실시양태에서, x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에서 각각 1이다. 다른 실시양태에서, x^1 및 x^3 은 각 경우에서 각각 0이다. 일부 실시양태에서, x^2 및 x^4 는 각 경우에서 각각 1이다. 또 다른 실시양태에서, x^1 및 x^3 은 각 경우에 각각 0이고, x^2 및 x^4 는 각 경우에 각각 1이다.

[0146]

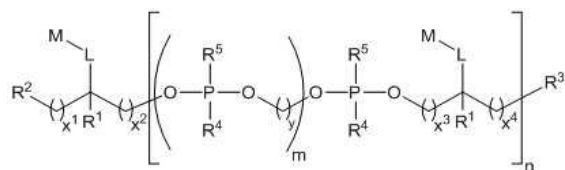
구조 (IC)의 화합물의 일부 추가의 특정 실시양태에서, L은 트리아졸릴 작용기를 포함한다. 구조 (IC)의 화합물의 일부 다른 특정 실시양태에서, L은 아마이드 또는 티오우레아 작용기를 포함한다. 구조 (IB)의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 임의의 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커를 포함한다.

[0147]

일부 실시양태에서, L^4 는 각 경우에 독립적으로 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물은 하기의 구조 (ID)를 가진다:

[0148]

[화학식 ID]



[0149]

[0150]

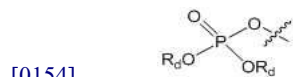
상기 식에서,

[0151]

x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

[0152] y 는 1 내지 6의 정수이다. 일부 실시양태에서, y 는 1이다. 일부 실시양태에서, y 는 2이다. 일부 실시양태에서 y 는 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 실시양태에서, x^1 , x^2 , x^3 또는 x^4 중 적어도 한 경우는 1이다. 보다 구체적인 실시양태에서, x^1 , x^2 , x^3 및 x^4 는 각 경우에서 각각 1이다.

[0153] 구조 (I)의 임의의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 각 경우에 독립적으로 OH, O^- 또는 OR_d 이다. " OR_d " 및 " SR_d "는 양이온과 회합된 O^- 및 S^- 를 나타내려고 한 것이다. 예를 들어, 포스페이트기의 이나트륨 염은 아래와 같이 나타낼 수 있다:



[0155] 상기 식에서, R_d 는 나트륨 (Na^+)이다.

[0156] 구조 (I)의 임의의 화합물의 다른 실시양태에서, R^5 는 각 경우에 옥소이다.

[0157] 전술한 임의의 화합물들 중 일부 다른 실시양태에서, R^1 은 각 경우에 H이다.

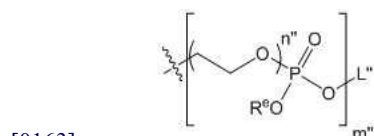
[0158] 다양한 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 일부 다른 실시양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 Q이거나 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다.

[0159] 전술한 구조 (I)의 임의의 화합물의 보다 추가의 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 일부 이러한 실시양태에서, R_c 는 OL' 이다. 보다 구체적인 일부 실시양태에서, L' 는 표적지향성 모이어티 또는 표적지향성 모이어티에 대한 링커이다. 관련 실시양태에서, L' 은 표적지향성 모이어티에 대한 링커이고, 상기 링커는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0160] 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 이고, L' 는 Q, 표적지향성 모이어티, 분석물 (예컨대, 분석물 분자), 고형 지지체, 고형 지지체 잔기, 뉴클레오사이드 또는 구조 (I)의 추가의 화합물에 대한 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다.

[0161] 상기 링커 L' 는 Q, 표적지향성 모이어티, 분석물 (예컨대, 분석물 분자), 고형 지지체, 고형 지지체 잔기, 뉴클레오사이드 또는 구조 (I)의 화합물에 대한 구조 (I)의 추가의 화합물에 부착하기에 적절한 임의의 링커일 수 있다. 특정 실시양태들은 상기 화합물의 수용성을 증가시키거나 최적화하도록 선택된 L' 모이어티의 용도를 포함하는 것이 유리하다. 특정 실시양태에서, L' 는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 다른 일부 특정 실시양태에서, L' 는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0162] 특정 실시양태에서, L' 는 하기의 구조를 가진다:



[0164] 상기 식에서,

[0165] m'' 및 n'' 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0166] R^e 는 H, 전자쌍 또는 반대이온이며;

[0167] L'' 은 표적지향성 모이어티 또는 상기 표적지향성 모이어티에 대한 연결이다.

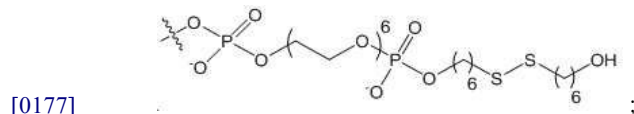
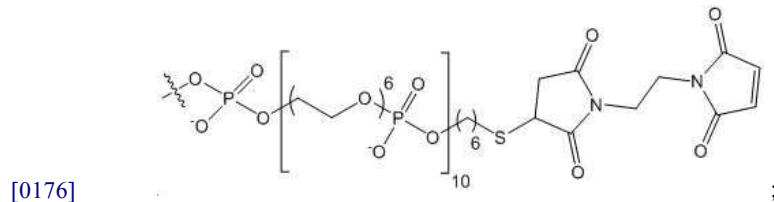
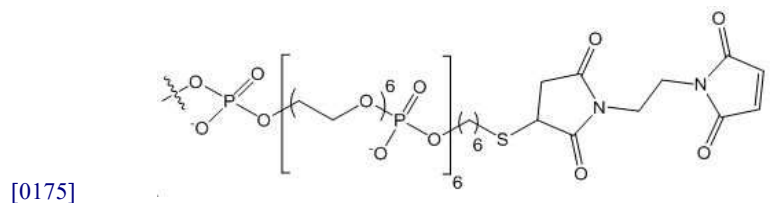
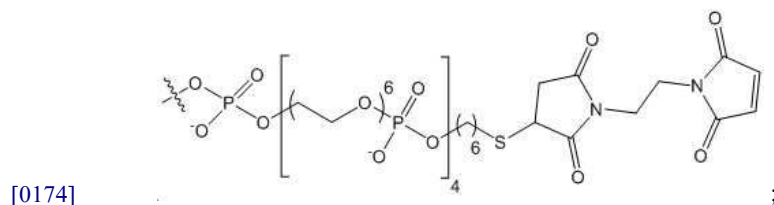
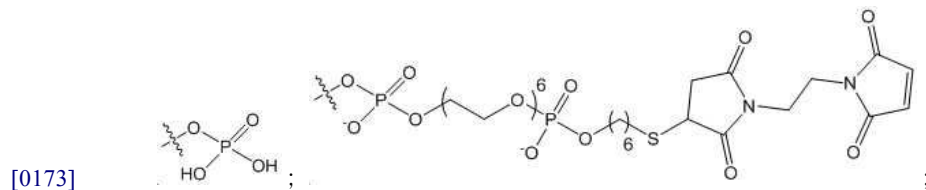
[0168] 일부 실시양태에서, m'' 는 4 내지 10의 정수, 예를 들어 4, 6 또는 10이다. 다른 실시양태에서, n'' 는 3 내지 6의 정수, 예를 들어 3, 4, 5 또는 6이다.

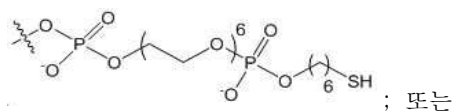
[0169] 특정 실시양태에서, 상기 표적지향성 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 관련 실시양태에서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린 유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산 또는 MET 억제제이다. 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 티로신 키나제 억제제 (예컨대, 게피티닙, 에를로티닙), 라파티닙, 반테타닙, 네라티닙, 오시메르티닙, 토반티닙 (ARQ197), 크리조티닙, 카보잔티닙, 티르포스틴 (예컨대, AG538, AG1024), 피롤로(2,3-d)-피리미딘 유도체 (예컨대, NVP-AEW541), 단일클론 항체 (예컨대, NVP-AEW541), 단일클론 항체 (예컨대, 피지투무맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, 가니투맙, 식수투무맙, 달로투주맙, 로바투무맙, 오나투주맙, K1, 라베투주맙, 밀라투주맙, 로보투주맙), BMS-777607, PF-02341066, PF-04217903, AMG-458, MK-2461, JNJ-38877605, GSK 1363089 (포레티닙), XL880, XL184, ARQ197, E7050 또는 INCB28060이다.

[0170] 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제는 EGFR (예컨대, EGFRvIII), HER 2, 엽산 수용체, CD19, CD20, CD22, CD27L, CD30, CD33, CD37, CD56, CD66e, CD70, CD74, CD79b, CA6, CD138, CA6, 메소탈린, 넥틴 4, STEAP1, MUC16, MaPi2b, GCC, Trop-2, AGS-5, ENPP3, 탄산 무수화효소 IX, GPNMB, PDMA를 표적으로 삼는다.

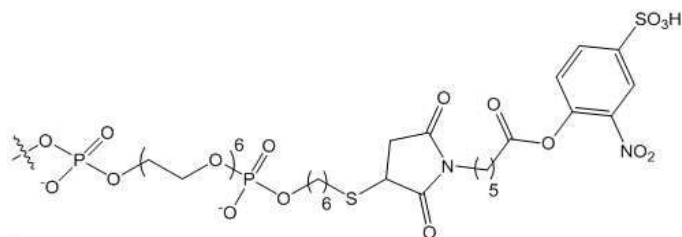
[0171] 일부 다른 실시양태에서, L"는 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 일부 다른 특정 실시양태에서, L"는 알킬렌 옥사이드, 포스포디에스테르 모이어티, 설프하이드릴, 디설파이드 또는 말레이미드 모이어티 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0172] 구조 (I)의 임의의 전술한 화합물들의 다른 추가의 특정 실시양태에서, R^2 또는 R^3 은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:





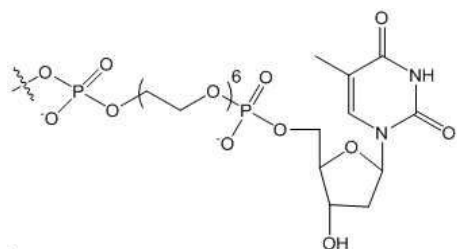
[0178]



[0179]

[0180]

구조 (I)의 화합물의 특정 실시양태들은 올리고뉴클레오타이드의 제조에 대하여 당업계에 공지된 것과 유사한 고체상 합성법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, L'는 고형 지지체, 고형 지지체 잔기 또는 뉴클레오사이드에 대한 연결이다. 활성화 테옥시티미딘(dT) 기를 포함하는 고형 지지체는 쉽게 입수가 가능하고, 일부 실시양태에서는 구조 (I)의 화합물의 제조를 위한 출발 물질로 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, R² 또는 R³은 하기의 구조를 가진다:



[0181]

[0182]

당업자라면 누구나 상기 설명한 dT 기가 단지 합성의 용이성과 경제적 효율성 위해서만 포함되는 것이지, 필수 조건은 아니라는 점을 이해할 수 있을 것이다. 다른 고형 지지체가 사용될 수 있어서 L' 상에 존재하는 상이한 뉴클레오사이드 또는 고형 지지체 잔기를 생성하거나, 또는 상기 뉴클레오사이드 또는 고형 지지체 잔기는 합성 후 제거되거나 변형될 수 있다.

[0183]

또 다른 실시양태에서, Q는 각 경우에 독립적으로 분석물 분자 또는 고형 지지체와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응기를 포함하는 모이어티이다. 다른 실시양태에서, Q는 각 경우에 독립적으로 상보적인 반응기인 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응기를 포함하는 모이어티이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Q'는 구조 (I)의 추가의 화합물 상에 (예컨대, R² 또는 R³ 위치에) 존재하며, Q 및 Q'는, 구조 (I)의 화합물과 구조 (I)의 추가의 화합물의 반응이 구조 (I)의 화합물의 공유 결합을 생성하도록 상보적인 반응기를 포함한다. 구조 (I)의 다합체 화합물도 유사한 방식으로 제조될 수 있으며, 본 발명의 실시양태의 범위 내에 포함된다.

[0184]

Q 기의 유형과 구조 (I)의 화합물의 잔류부에 대한 상기 Q 기의 연결성은 제한이 없으나, 단, Q는 원하는 결합을 형성하기에 적합한 반응성을 갖는 모이어티를 포함한다.

[0185]

특정 실시양태에서, Q는 수성 조건 하에 가수분해되기 쉽지 않은 모이어티이지만, 분석물 분자 또는 고형 지지체 (예컨대, 아민, 아지드 또는 알킨) 상의 상응하는 기와 결합을 형성하기에 충분히 반응성이 있다.

[0186]

구조 (I)의 화합물의 특정 실시양태들은 생체접합 분야에서 통상적으로 사용되는 Q 기를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Q는 친핵성 반응기, 친전자성 반응기 또는 고리화첨가 반응기를 포함한다. 일부 추가의 특정 실시양태에서, Q는 설프하이드릴, 디설파이드, 활성화 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 디에노필, 산 할라이드, 설폰 할라이드, 포스핀, α-할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 작용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 활성화 에스테르는 N-숙신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르이다. 다른 실시양태에서, 상기 알킨은 알킬 아지드 또는 아실 아지드이다.

[0187]

상기 Q 기는 보호된 형태로 적절하게 제공되어 저장 안정성 또는 다른 바람직한 특성들을 증대시킬 수 있기 때문에, 상기 보호기는 예를 들어 표적지향성 모이어티 또는 분석물과의 커플링을 위해 적절한 시점에 제거된다. 따라서, Q 기는 상기 및 하기 표 1에 기재된 임의의 반응기를 비롯하여 "보호된 형태"의 반응기를 포함한다. "보호된 형태"의 Q는, 소정의 반응 조건하에서는 Q에 비해 반응성이 낮지만, 바람직하게는 분해되지 않거나 구조

(I)의 화합물의 다른 부분들과 반응하지 않는 조건 하에 Q로 전환될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 당업자라면 누구나 특정한 Q와 원하는 최종 용도 및 저장 조건에 기초하여 보호된 적절한 형태의 Q를 유도해낼 수 있을 것이다. 예를 들어, Q가 SH인 경우, Q의 보호된 형태는 디설파이드를 포함하며, 이는 통상적으로 공지된 기법 및 시약들을 사용하여 SH 모이어티를 드러내도록 환원될 수 있다.

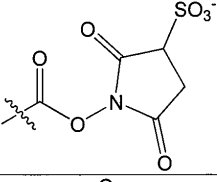
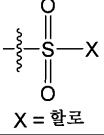
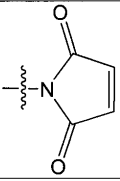
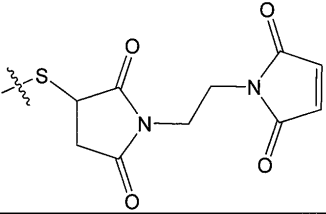
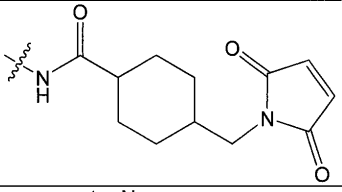
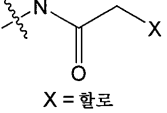
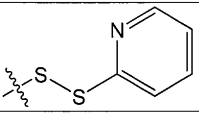
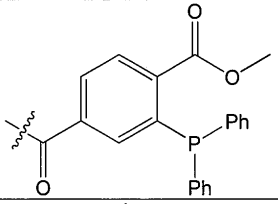

[0188]

대표적인 Q 모이어티를 하기 표 1에 나타내었다.


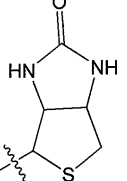


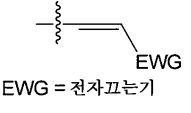
표 1. 대표적인 Q 모이어티

구조	종류
	설프하이드릴
	이소티오시아네이트
	이미도에스테르
	아실 아지드
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르
	활성화 에스테르

[0189]

구조	종류
	활성화 에스테르
 X = 할로	설폰닐 할라이드
	말레이미드
	말레이미드
	말레이미드
 X = 할로	α-할로이미드
	디설파이드
	포스핀
	아지드

[0190]

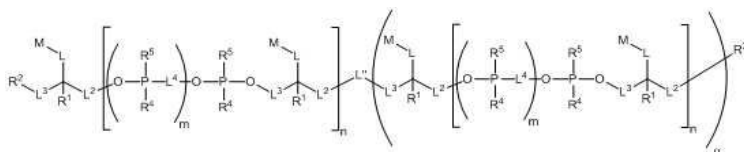
구조	종류
	알킨
	비오틴
	디엔
	알켄/디에노필
	알켄/디에노필
$-NH_2$	아미노

[0191]

[0192] Q가 SH인 일부 실시양태에서, 상기 SH 모이어티는 예를 들어 구조 (I)의 또 다른 화합물 상의 또 다른 설프하이드릴기와 디설파이드 결합을 형성하는 경향이 있을 것이라는 점에 주목할 필요가 있다. 따라서, 일부 실시양태들은 디설파이드 이합체 형태의 구조 (I)의 화합물을 포함하며, 상기 디설파이드 결합은 SH Q 기로부터 유도된다.

[0193] R^2 및 R^3 중 하나 또는 모두가 구조 (I)의 추가의 화합물에 대한 연결을 포함하는 구조 (I)의 화합물도 특정 실시양태의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, R^2 및 R^3 중 하나 또는 모두는 $-OP(=Ra)(R_b)R_c$ 이고, R_c 는 OL' 이며, L' 는 구조 (I)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이러한 화합물은 예를 들어 약 10개의 "M" 모이어티 (즉, $n = 9$)를 함유하고, 구조 (I)의 제2 화합물 상의 상보적인 Q' 기와 반응하기 위한 적절한 "Q"를 갖는, 구조 (I)의 제1 화합물을 제조함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방식으로, 임의의 수의 "M" 모이어티, 예를 들어 100개 이상의 "M" 모이어티를 함유하는 구조 (I)의 화합물은, 각 단량체들을 연속적으로 커플링할 필요없이도 제조될 수 있다. 이러한 구조 (I)의 화합물의 대표적인 실시양태는 하기 구조 (I')를 가진다:

[0194] [화학적식 I']



[0195]

[0196] 상기 식에서,

[0197] 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L , L^2 , L^3 , L^4 , M , m 및 n 은 독립적으로 구조 (I)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같고;

[0198] L'' 는 Q 모이어티와 그에 상응하는 Q' 모이어티의 반응으로부터 생성되는 작용기를 포함하는 링커이며;

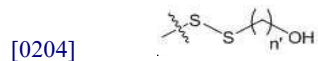
[0199] α 는 1 이상, 예를 들어 1 내지 100, 또는 1 내지 10의 정수이다.

[0200] 당업자라면 누구나, 예를 들어 본원에 제공된 구조 (I)의 화합물의 이합체화 또는 중합에 의해 구조 (I')의 다른 화합물들도 유도할 수 있다.

[0201] 다른 실시양태에서, 상기 Q 모이어티는 디설파이드 모이어티로서 적절히 차폐 (예컨대, 보호)되는데, 이는 차폐에 제거되어 원하는 표적지향성 모이어티에 결합하기 위한 활성화된 Q 모이어티를 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 Q 모이어티는 하기의 구조를 갖는 디설파이드로서 차폐될 수 있다:



[0203] 상기 식에서, R은 임의로 치환된 알킬기이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Q는 하기의 구조를 갖는 디설파이드 모이어티로서 제공된다:



[0205] 상기 식에서, n'는 1 내지 10의 정수, 예를 들어 6이다.

[0206] 일부 다른 실시양태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=Ra)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 표적지향성 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이거나, 또는 고형 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 상기 표적지향성 모이어티는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제이다. 다른 실시양태에서, 상기 고형 지지체는 중합체성 비드 또는 비중합체성 비드이다.

[0207] m 값은 원하는 용해도, 투과 효과 또는 치료 용도를 기초로 선택될 수 있는 또 다른 변수이다. 일부 실시양태에서, m은 각 경우에 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 다른 실시양태에서, m은 각 경우에 독립적으로 1 내지 5의 정수, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0208] 다른 실시양태에서, m은 각 경우에 독립적으로 2 이상의 정수이고, z는 3 내지 10의 정수이며, 예를 들어, 일부 실시양태에서, m은 각 경우에 독립적으로 2 이상의 정수, 예컨대 3, 4, 5 또는 6이고, z는 3 내지 6의 정수이다.

[0209] 용해도, 투과도 또는 보유도는 서로 다른 n 값의 선택에 의해서도 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, n은 1 내지 100의 정수이다. 다른 실시양태에서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다. 일부 실시양태에서, n은 5이다. 일부 실시양태에서, n은 6이다. 일부 실시양태에서, n은 7이다. 일부 실시양태에서, n은 8이다. 일부 실시양태에서, n은 9이다. 일부 실시양태에서, n은 10이다.

[0210] 종양 세포 항원으로는, 종양 특이적 항원 및 종양 관련 항원, 예를 들어 EGFR, HER 2, 엽산 수용체, CD20, CD33, 종양 태아성 항원 (예컨대, 알파 태아성 단백질, 발암 태아성 항원, 미성숙 라미닌 수용체, TAG-72), CA-125, MUC-1, 상피세포 종양 항원, 티로시나제, 흑색종 관련 항원 (MAGE) 및 RAS 또는 p53의 비정상적인 산물을 포함한다. 또한, 종양 세포 항원은, 종양 태아성, 종양바이러스성 (예컨대, HPV E6, E7), 과발현성/축적성 (예컨대, BING-4, 칼슘 활성화된 클로라이드 채널 2, 9D7, Ep-CAM, EphA3, HER2, 텔로머라제, 메조텔린, SAP-1, 서바이빈), 암-고환 (예컨대, BAGE 계열, CAGE 계열, GAGE 계열, MAGE 계열, SAGE 계열, XAGE 계열), 계통 제한성, 돌연변이성, 해독 후 변형, 개별특이성(idiotypic), CT9 또는 CT10 (예컨대, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME)을 특징으로 하는 항원들도 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, M은 각 경우에 독립적으로 NSAID, 키나제 억제제, 안트라사이클린 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 생체 활성 모이어티는 항암제이다. 구체적인 특정 실시양태에서, M은 각 경우에 독립적으로 항암제이고, 표적지향성 모이어티는 종양 세포 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 항암제는 유도체를 포함한다. 즉, 약물이 또 다른 분자에 접합되거나 부착될 수 있도록 (예컨대, Q 모이어티를 포함하도록) 변형되거나 유도체화된 항암제. 예를 들어, 메이탄신은 항암제이고, 메이탄신노이드는 항암제 유도체이다.

[0213] 특정 실시양태에서, 상기 항암제는 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 포스포티딜이노시톨 키나제 (PI3K) 억제제, 인슐린 유사 성장 인자 수용체 (IGF1R) 억제제, 야누스 키나제 (JAK) 억제제, Met 키나제 억제제, SRC 계열 키나제 억제제, 미토겐 활성화 단백질 키나제 (MEK) 억제제, 세포외 신호 조절 키나제 (ERK) 억제제, 토포아이스오머라제 억제제 (예컨대, 이리노테칸 또는 에토포시드 또는 독소루비신), 타산 (예컨대, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 비롯한 항미세소관 제제, 항대사제 (예컨대, 5-FU 또는 젬시타빈), 알킬화제 (시스플라틴 또는 시클로포스파미드) 또는 타산이다.

[0214] 본 발명의 화합물의 실시양태에서 변형되어 혼입될 수 있는 항암제로는, 예를 들어 오리스타틴 F; 오리스타틴 E; 메이탄신; 칼리키아마이신; 파클리탁셀; 독소루비신; 크립토파이신; 에블로티닙; CC-1065; 카펠레신; SJG-136; DSB-120; 아파티닙; 이레사; 메토크세이트; DNA 메틸화제 (예컨대, 프로카바진, 테모졸로마이드, 다카바진, N-메틸-N'-니트로우레아, N-메틸-N'-니트로-N-니트로구아닌 등)를 포함한다.

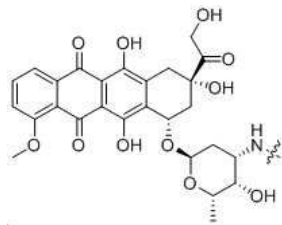
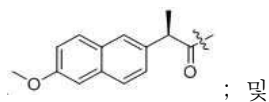
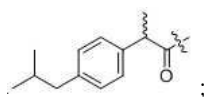
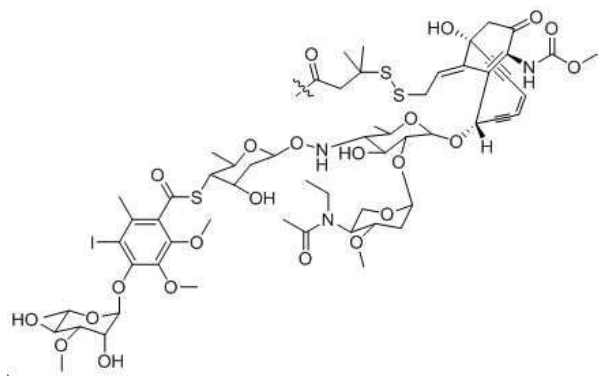
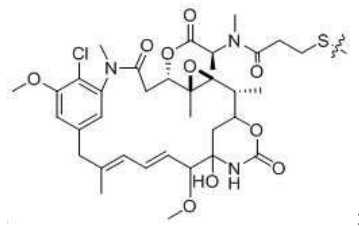
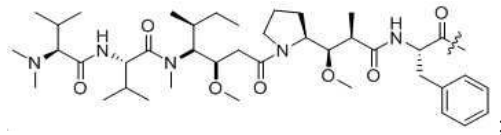
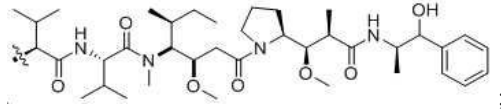
[0215] 항암제의 다른 비제한적인 예로는 글리벡 (Gleevec®) (이마티닙 메실 레이트), 벨케이드 (Velcade®) (보르테

조립), 카소텍스 (Casodex®) (비칼루타미드), 이레사 (Iressa®) (게피티닙) 및 아드리아마이신; 티오테파 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®)와 같은 알킬화제; 부설관, 임프로설관 및 피포설관과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르 아미드 및 트리메틸올로멜라민을 비롯한 에틸렌이민 및 메틸아릴아민; 클로람부실, 클로르나파진, 클로르포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤펜, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캇티노마이신, 칼리키아마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 카소텍스, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신과 같은 항생제; 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항대사물질; 데놉테린, 메토크세이트, 프테쿨테린, 트리메토크세이트와 같은 염산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스타나와 같은 항부신제(anti-adrenal); 프롤린산과 같은 염산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노에블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트라세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라족산; 시조프란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예컨대 파크리탁셀 [TAXOL™, 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 브리스톨-마이어스 스쿼브 온콜로지 (Bristol-Myers Squibb Oncology) 제조] 및 도세탁셀 [TAXOTERE™, 프랑스 앙토니 소재의 롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer) 제조]; 레티노산; 에스페라마이신 또는 카페시타빈을 포함한다. 또한, 적절한 항암제로는 타목시펜 (Nolvadex™), 칼록시펜, 아로마타제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜 (파레스톤)을 비롯한 항에스트로겐제; 및 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린과 같은 항안드로겐제; 클로람부실; 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토크세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캅토테신-11 (CPT-11); 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO)과 같은 호르몬 작용 또는 중양을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬 제제들이 포함된다.

[0216] 필요하다면, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 실시양태들은 허셉틴 (Herceptin®), 아바스틴 (Avastin®), 얼비투스 (Erbix®), 리투산 (Rituxan®), 탁솔 (Taxol®), 아리미덱스 (Arimidex®), 탁소티어 (Taxotere®), ABVD, AVICINE, 아바고보맙, 아크리딘 카복사아미드, 아테카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카복사알데하이드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라세네딘, 항-CD22 면역독소, 항종양제, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다, 브로스타리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설포시민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 세포 주기 비특이적 항종양제, 디클로로아세트산, 디스코드몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리볼린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로테신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 처방, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로폴벤, 라니퀴다, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포(Pawpaw), 픽산트론, 프로테아좀 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다, 테가푸르-우라실, 테모다, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다와 같은 통상적으로 처방되는 항암제와 병용하여 사용될 수도 있다.

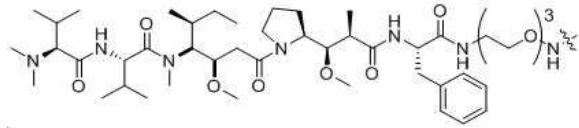
[0217] M은 목적하는 치료 특성 및/또는 광학적 특성을 기초로 하여 선택되는데, 예를 들어 특정 질환 또는 병태 (예컨

대, 암)의 치료 또는 특정 색상 및/또는 형광 방출 파장의 생성을 목적으로 하여 선택된다. 일부 실시양태에서, M은 각 경우에 동일할 수는 있지만, 각각의 M의 경우가 동일한 M일 필요는 없으며, 특정 실시양태는 M이 각각 동일하지 않은 화합물을 포함한다는 점에 주목하는 것이 중요하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 각각의 M은 동일하지 않으며 서로 다른 M 모이어티가 서로 다른 치료 특성 (예컨대, 세포독성 및 항염증성)을 보유하도록 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 M은 동일하지 않으며 서로 다른 M 모이어티는 동일하거나 유사한 치료 특성 (예컨대, 세포독성)을 보유하도록 선택된다. 특정 실시양태에서, M은 각각 하기로부터 독립적으로 선택된다:

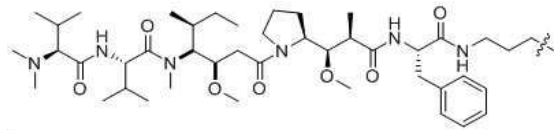


[0225] 설명의 편의상, M 모이어티가 해당 분자의 나머지 부분과의 특정 부착 지점 (즉, ~~~)을 가지는 것으로 도시되어 있지만, 임의의 가용 지점을 통해 부착될 수도 있다. 당업자라면 누구나 적절한 부착 지점을 결정할 수 있다.

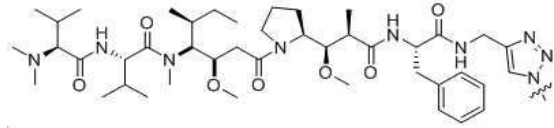
[0226] 특정 실시양태에서, L-M은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:



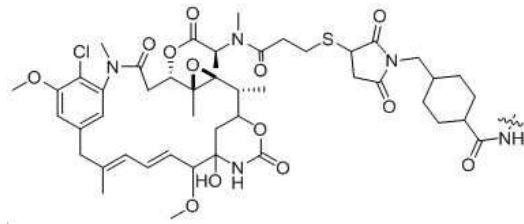
[0227]



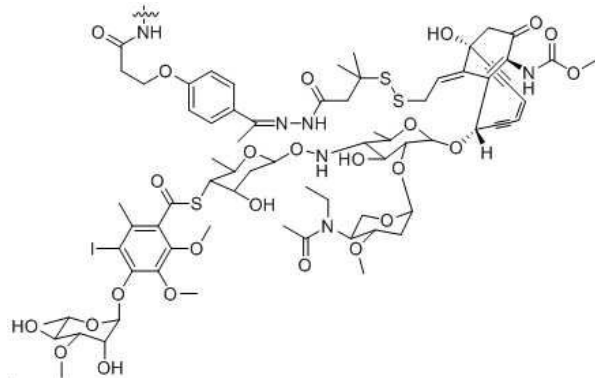
[0228]



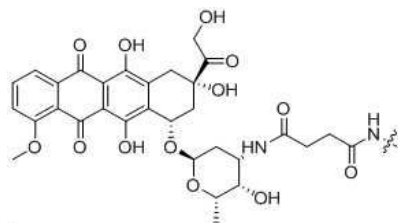
[0229]



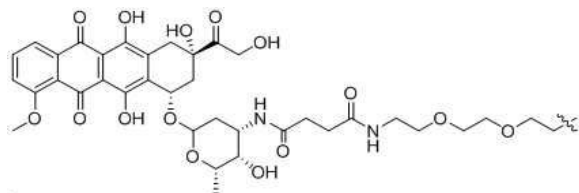
[0230]



[0231]



[0232]



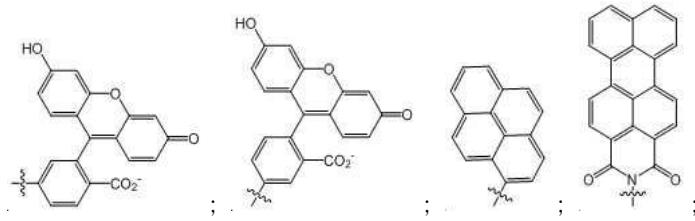
[0233]

[0234] 임의의 전술한 보다 더 많은 실시양태에서, M은 동일하다. 다른 실시양태에서, M은 각각 서로 다르다. 보다 더 많은 실시양태에서, 1개 이상의 M은 동일하고, 1개 이상의 M은 서로 다르다.

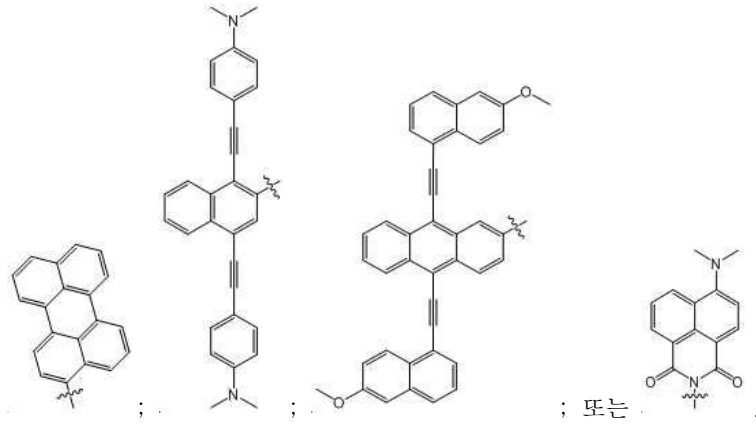
[0235] 일부 실시양태에서, 선택된 각각의 M은 동일하지 않으며, 서로 다른 M 모이어티는 형광 공명 에너지 전이(FRET) 방법에서 사용하기 위한 흡광도 및/또는 방출도를 갖도록 선택된다. 예를 들어, 이러한 실시양태에서, 서로 다른 M 모이어티들은, FRET 기전에 의해 한 파장에서의 방사선의 흡광도가 다른 파장에서의 방사선의 방출을 유발하도록 선택된다. 예시적인 M 모이어티는 목적하는 최종 용도에 따라 당업자가 적절히 선택할 수 있다. FRET 방법을 위한 대표적인 M 모이어티로는 플루오레세인 및 5-TAMRA (5-카복시테트라메틸로다민, 속신이미틸

에스테르) 염료를 포함한다.

- [0236] M은 그의 임의의 위치 (즉, 원자)에서 해당 분자의 잔부에 부착될 수 있다. 당업자라면 누구나 M을 해당 분자의 잔부에 부착하기 위한 방법에 대해 알 수 있을 것이다. 대표적인 방법으로는 본원에 설명한 "클릭" 반응을 포함한다.
- [0237] 일부 실시양태에서, M은 형광 또는 유색 모이어티이다. 임의의 형광 및/또는 유색 모이어티가 사용될 수 있는데, 예를 들어 당업계에 공지되어 있는 것으로서 비색계, UV 및/또는 형광 분석에서 사용되는 임의의 형광 및/또는 유색 모이어티가 사용될 수 있다. 본 발명의 다양한 실시양태에서 유용한 M 모이어티의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 크산텐 유도체 (예컨대, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린, 예오신 또는 텍사스 레드); 시아닌 유도체 (예컨대, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌 또는 메로시아닌); 세타, 세타우 및 스쿠아레 염료를 비롯한 스쿠아레인 유도체 및 고리 치환된 스쿠아레인; 나프탈렌 유도체 (예컨대, 단 실 및 프로단 유도체); 쿠마린 유도체; 옥사디아졸 유도체 (예컨대, 피리딜옥사졸, 니트로벤족사디아졸 또는 벤족사디아졸); 안트라센 유도체 (예컨대, DRAQ5, DRAQ7 및 CyTRAK 오렌지를 비롯한 안트라퀴논); 피렌 유도체, 예컨대 케스케이드 블루; 옥사진 유도체 (예컨대, 나일 레드, 나일 블루, 크레실 바이올렛, 옥사진 170); 아크리딘 유도체 (예컨대, 프로플라빈, 아크리딘 오렌지, 아크리딘 옐로우); 아틸메틴 유도체: 아우라민, 크리스탈 바이올렛, 말라카이트 그린; 및 테트라피롤 유도체 (예컨대, 포르핀, 프탈로시아닌 또는 빌리루빈)를 포함한다. 다른 예시적인 M 모이어티로는 시아닌 염료, 크산테이트 염료 (예컨대, Hex, Vic, Nedd, Joe 또는 Tet); 야키마 옐로우; 레드몬드 레드; 탐라; 텍사스 레드 및 알렉사 플루오르 (fluor®) 염료를 포함한다.
- [0238] 임의의 전술한 또 다른 실시양태에서, M은 3개 이상의 아틸 또는 헤테로아틸 고리, 또는 이들의 조합, 예를 들어 4개 이상의 아틸 또는 헤테로아틸 고리, 또는 이들의 조합, 또는 5개 이상의 아틸 또는 헤테로아틸 고리, 또는 이들의 조합도 포함한다. 일부 실시양태에서, M은 6개의 아틸 또는 헤테로아틸 고리, 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 고리는 융합된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, M은 3개 이상의 융합된 고리, 4개 이상의 융합된 고리, 5개 이상의 융합된 고리, 또는 6개 이상의 융합된 고리도 포함한다.
- [0239] 일부 실시양태에서, M은 사이클릭이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, M은 카보사이클릭이다. 다른 실시양태에서, M은 헤테로사이클릭이다. 전술한 또 다른 실시양태에서, M은 각 경우에 독립적으로 아틸 모이어티를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 아틸 모이어티는 멀티사이클릭(다환식)이다. 보다 더 많은 다른 특정 예에서, 상기 아틸 모이어티는, 예를 들어 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 심지어 4개 이상의 아틸 고리를 포함할 수 있는 융합형 멀티사이클릭 아틸 모이어티이다.
- [0240] 구조 (I), (IA), (IB), (IC), (ID) 또는 (I')에 대한 임의의 전술한 화합물들의 다른 실시양태에서, M은 적어도 1개의 헤테로원자를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다.
- [0241] 임의의 전술한 보다 더 많은 실시양태에서, M은 적어도 1개의 치환기를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 치환기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 하이드록시, 설프하이드릴, 알콕시, 아릴옥시, 페닐, 아틸, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, t-부틸, 카복시, 설포네이트, 아미드 또는 포르밀 기이다.
- [0242] 전술한 보다 더 구체적인 일부 실시양태에서, M은 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, 바이-벤조티아졸, tert-벤조티아졸, 바이-나프틸, 바이-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 또는 tert-나프틸 모이어티이다. 다른 실시양태에서, M은 p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티오크산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페릴렌 이미드 또는 페릴렌 아미드 또는 이들의 유도체이다. 보다 많은 실시양태에서, M은 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐보론 디플루오라이드 염료, 루테늄 바이피리딜 염료, 에너지 전이 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 또는 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, M은 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드 또는 6-FAM 또는 이들의 유도체이다. 일부 다른 실시양태에서, M은 하기의 구조식들 중 하나를 가진다:



[0244]



[0245]

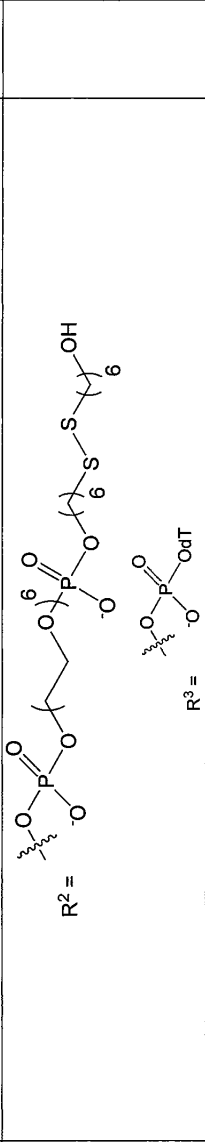
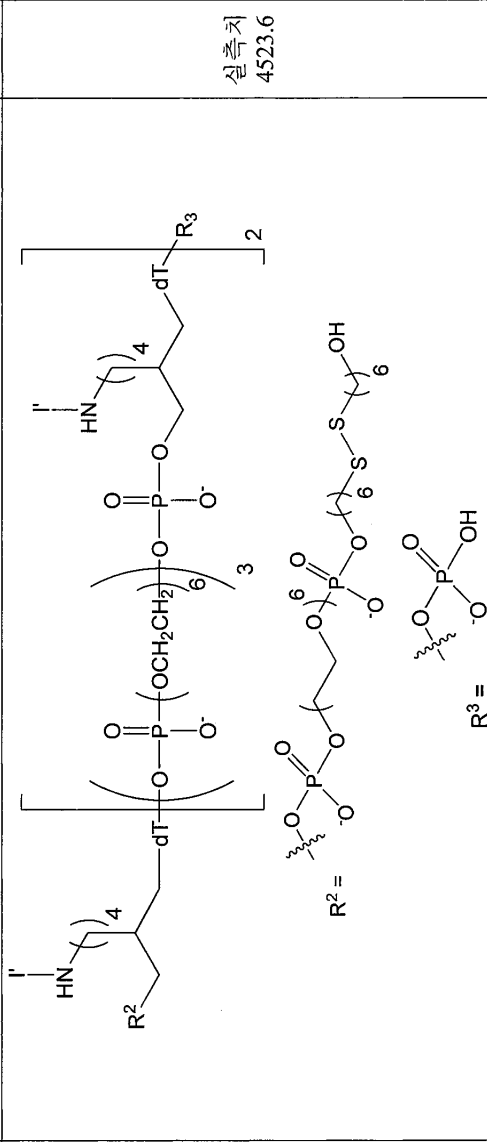
[0246]

카복실산 기를 포함하는 M 모이어티를 음이온 형태(CO_2^-)로 도시하였지만, 당업자라면 누구나 이는 pH에 따라 달라질 것이고, 양성자화된 형태(CO_2H)도 다양한 실시양태들에 포함되어 있다는 점도 이해할 수 있을 것이다.

[0247]

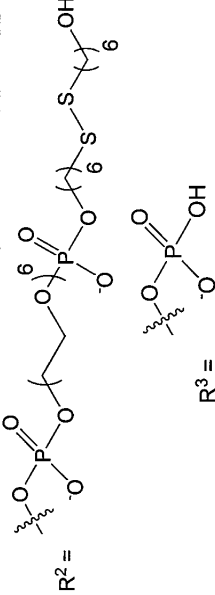
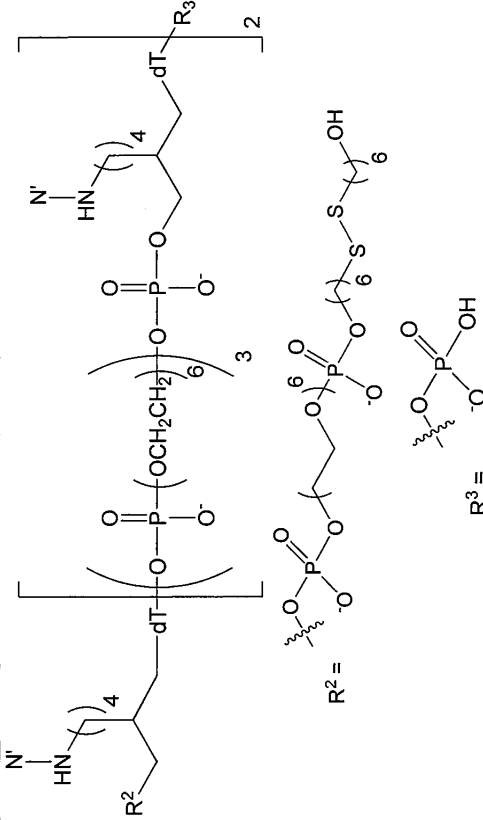
일부 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 표 2로부터 선택되는 화합물이다. 일부 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물이다. 일부 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 표 4로부터 선택되는 화합물이다. 표 2의 화합물들을 실시예에 기재된 절차에 따라 제조하여 이들의 동일성을 질량 분광법으로 확인하였다.

화합물	구조	MW 실측치 계산치
6	<p style="text-align: center;">MW 실측치 계산치</p> <p style="text-align: right;">2569.3 2569.1</p>	
7	<p style="text-align: center;">MW 실측치 계산치</p> <p style="text-align: right;">8803.2 8801.3</p>	
8	<p style="text-align: center;">MW 실측치 계산치</p> <p style="text-align: right;">8339.0 8340.9</p>	

화합물	구조	MW 실측치 계산치
		
11		실측치 4523.6

[0252]

화합물	구조	MW 실측치 계산치
12		TBD
13		TBD

화합물	구조	MW 실측치 계산치
		
14		실측치 4595.7

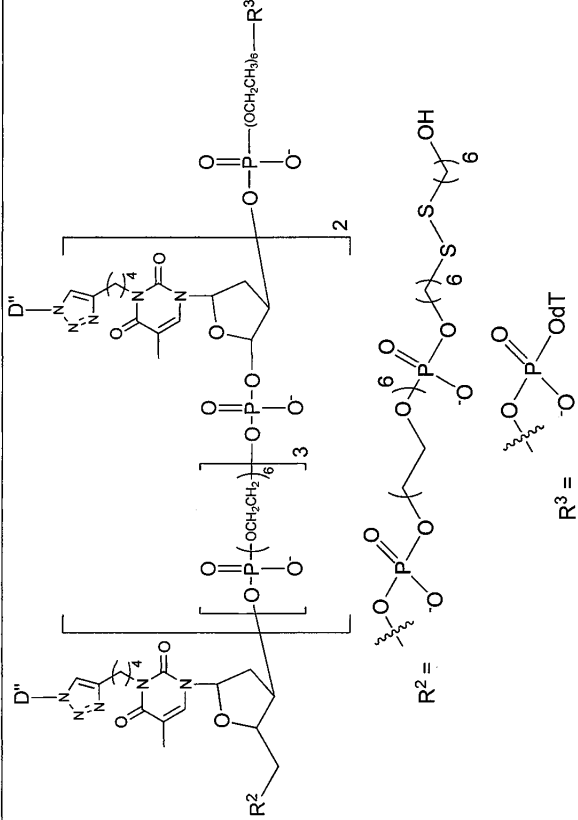
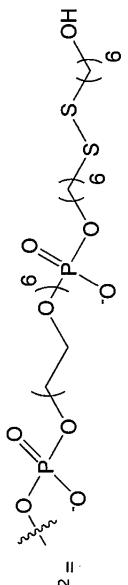
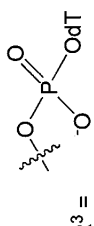
[0254]

화합물	구조	MW 실측치 계산치
15		TBD
16		TBD

[0255]

화합물	구조	MW 실측치 계산치
	<p>$R^2 =$ $R^3 =$ </p>	
17	<p>$R^2 =$ $R^3 =$ </p>	6425

[0256]

화합물	구조	MW 실측치 계산치
18	 <p style="text-align: center;"> $R^2 =$  $R^3 =$  </p>	6878.0 6878.7

[0257]

화학물	구조	MW 실측치 계산치
19 ⁺	<p>Chemical structure of compound 19⁺ is shown, featuring a polyether chain with two AF groups, a repeating unit with a phosphate group, and a terminal phosphate group (OdT). The structure includes a long alkyl chain (R²) and a terminal phosphate group (OdT).</p> <p>R² =</p>	-

⁺ 해당 구조는 23 개의 에틸렌 글리콜 반복 단위를 보유하고 있으므로, 실제 구조는 에틸렌 글리콜 반복 단위(에컨대, 약 21, 22, 23, 24, 25, 26 개의 에틸렌 글리콜 반복 단위)에 따라 달라질 수 있음.

* TBD = 추징예정 (to be determined)

표 3. 구조 I의 대표적인 화합물

화합물	구조
III-1	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	
III-7	

[0259]

화합물	구조
III-8	
III-9	
III-10	
III-11	
III-12	<p> $z = 3, 4, 5 \text{ 또는 } 6$ $m = 2, 3, 4 \text{ 또는 } 5$ $n = 1-10$ </p>
III-13	

[0260]

화합물	구조
III-14	
III-15	
III-16	
III-17	

[0261]

화합물	구조
III-18	<p>III-18</p>
III-19	<p>III-19</p>
III-20	<p>III-20</p>

화합물	구조
III-21	<p> $R^2 =$ $m'' = 4$ (I-21A) $m'' = 10$ (I-21B) </p> <p> $R^3 =$ </p>
III-22	<p> $R^2 =$ $m'' = 4$ 또는 10 $A =$ </p> <p> $R^3 =$ </p>
III-23	<p> $R^2 =$ $m'' = 4$ 또는 10 </p> <p> $R^3 =$ </p>

[0263]

화합물	구조
III-24	<p> $R^2 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, } m'' = 4 \text{ 또는 } 10$ $R^3 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, with an OdT group}$ </p>
III-25	<p> $R^2 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, } m'' = 4 \text{ 또는 } 10$ $R^3 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, with an OdT group}$ </p>
III-26 [†]	<p> $R^2 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, } m'' = 4 \text{ 또는 } 10$ $R^3 = \text{phosphonate group attached to a 6-membered ring containing a phosphonate group, with an OdT group}$ </p>

[0264]

화합물	구조
III-27 [†]	<p> $R^2 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---SH}$ </p> <p> $R^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---Tf}$ </p>
III-28 [†]	<p> $R^2 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---S---CH}_2\text{CH}_2\text{---N---C(=O)---CH}_2\text{CH}_2\text{---N---C(=O)---CH}_2\text{CH}_2\text{---A}$ </p> <p> $A = \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ </p> <p> $R^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---Tf}$ </p>
III-29 [†]	<p> $R^2 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---S---S---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---OH}$ </p> <p> $R^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)}\text{---O---Tf}$ </p>

[0265]

화합물	구조
III-36 [†]	<p> $R^2 = \text{[Complex structure with phosphate, thiolane, and nitro-benzene-SO}_3\text{H]}$ $R^3 = \text{[Phosphate-linked polymer chain terminated with OdT]}$ </p>
III-37	<p> $R^2 = \text{[Complex structure with phosphate, thiolane, and pyrrolidine]}$ $R^3 = \text{[Phosphate-linked polymer chain terminated with OdT]}$ </p>
III-38	<p> $R^2 = \text{[Complex structure with phosphate, thiolane, and terminal OH]}$ $R^3 = \text{[Phosphate-linked polymer chain terminated with OdT]}$ </p>

[0268]

화합물	구조
III-39	<p> $R^2 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{SH}$ $R^3 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{OdT}$ </p>
III-40	<p> $R^2 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{S} \text{---} \text{Cyclic Structure}$ $A = \text{황체}$ $R^3 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{OdT}$ </p>
III-41	<p> $R^2 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{S} \text{---} \text{Cyclic Structure} \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2) \text{---} \text{SO}_3\text{H}$ $R^3 = \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P}(\text{O})_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{OdT}$ </p>

[0269]

화합물	구조
III-42	<p>III-42</p> <p>$R^2 \text{ \& \; } R^3 =$ [polyphosphazene chain with terminal OH]</p>
III-43	<p>III-43</p>
III-44	<p>III-44</p>
III-45	<p>III-45</p> <p>$R^3 =$ [polyphosphazene chain with terminal OH]</p>
III-46	<p>III-46</p>

[0270]

화합물	구조
III-47	
III-48	<p> $R^3 =$ </p>
III-49	<p> $R^2 =$ </p> <p> $R^3 =$ </p>

[0271]

화합물	구조
III-50	<p>III-50</p> <p> $\text{R}^2 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---OdT}$ $\text{R}^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---S---(CH}_2\text{)}_6\text{---OH}$ </p>
III-51	<p>III-51</p> <p> $\text{R}^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---S---(CH}_2\text{)}_6\text{---S---(CH}_2\text{)}_4\text{---N---(cyclopentanone ring)---CH}_2\text{---N---(cyclopentanone ring)---CH}_2\text{---}$ </p>
III-52	<p>III-52</p> <p> $\text{R}^3 = \text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---O---P(=O)(O}^-\text{)(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_6\text{---S---(CH}_2\text{)}_6\text{---SH}$ </p>

화합물	구조
III-53	
III-54	
III-55	

[0273]

화합물	구조
III-56	
III-57	
III-58	

[0274]

화합물	구조
III-59	<p>$R^3 = \left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \right]_4$ $A = \text{환제}$</p>
III-60	<p>n은 PEG MW가 약 1,000이 되도록 약 23임</p>

[†] 해당 분자의 에틸렌 글리콜 모이어티의 분자량이 약 1000 g/mol 이 되도록 20-25 의 값은 일반적으로 약 23 임.

[0275]

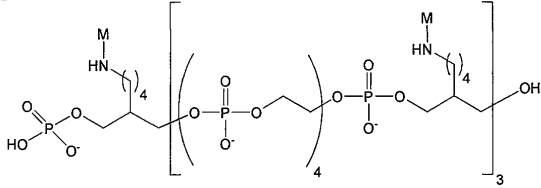
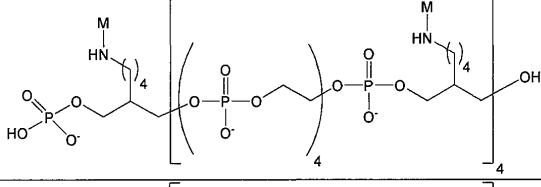
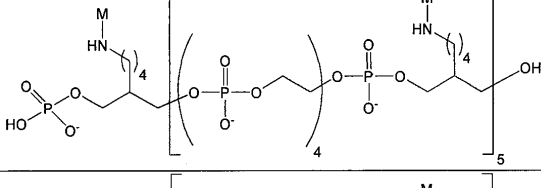
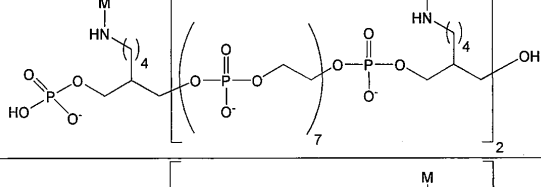
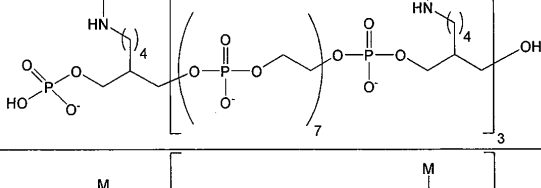
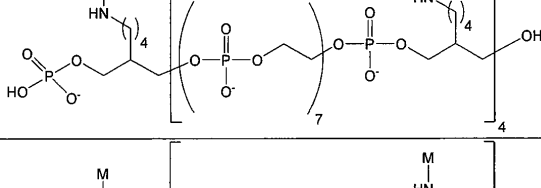
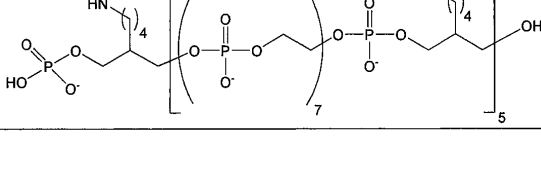
표 4. 구조 I의 대표적인 화합물

화합물	구조
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	
IV-6	

[0276]

화합물	구조
IV-7	
IV-8	
IV-9	
IV-10	
IV-11	
IV-12	
IV-13	
IV-14	

[0277]

화합물	구조
IV-15	
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	
IV-20	
IV-21	

[0278]

화합물	구조
IV-22	
IV-23	
IV-24	
IV-25	
IV-26	
IV-27	
IV-28	

[0279]

화합물	구조
IV-29	
IV-30	
IV-31	
IV-32	
IV-33	
IV-34	

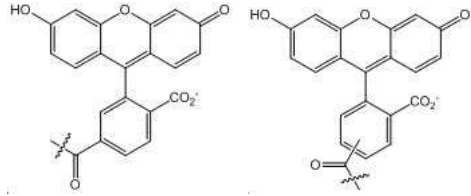
[0280]

화합물	구조
IV-35	
IV-36	

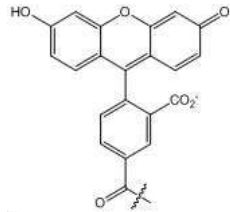
[0281]

[0282] 표 2, 3와 4 및 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, R^2 , R^3 , M, m, n 및 L'는, 달리 나타내지 않는 한, 구조 (I)의 화합물에 대해 제공된 정의를 가진다. 일부 실시양태에서, M은 F, F', F'', N', I', D' 또는 D''이다.

F, F' 및 F"는 각각 하기의 구조를 갖는 플루오레세인 모이어티를 지칭한다:

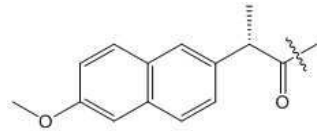


F F'

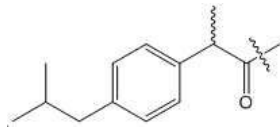


F''

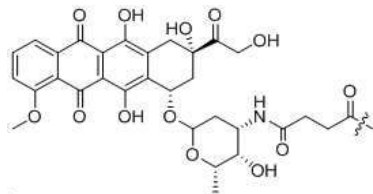
" N' "는 하기의 구조를 가리킨다:



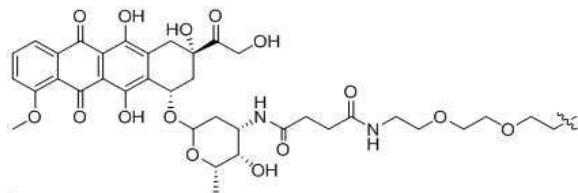
" I' "는 하기의 구조를 가리킨다:



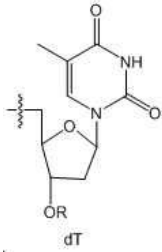
" D' "는 하기의 구조를 가리킨다:



" D "는 하기의 구조를 가리킨다:



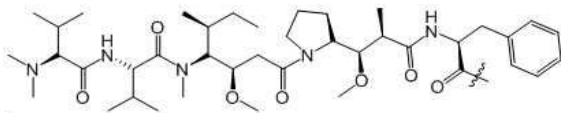
[0295] "dT"는 하기의 구조를 가리킨다:



[0296]

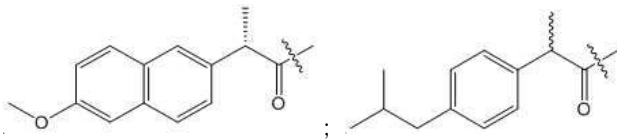
상기 식에서, R은 H 또는 직접 결합이다.

[0298] "AF"는 하기의 구조를 가리킨다:

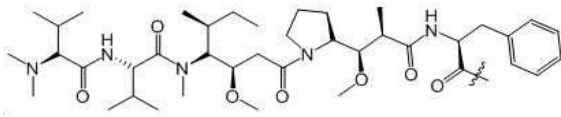


[0299]

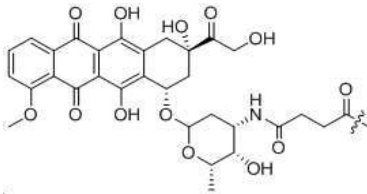
[0300] 따라서, 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 M은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:



[0301]

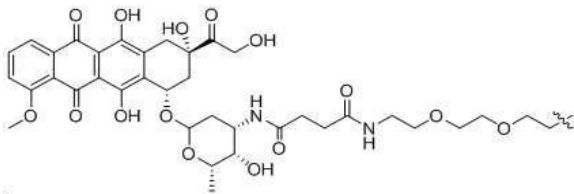


[0302]



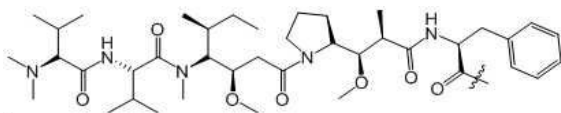
[0303]

; 또는



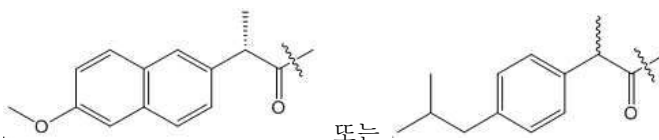
[0304]

[0305] 보다 구체적인 일부 실시양태에서, 각각의 M은 하기의 구조를 가진다:



[0306]

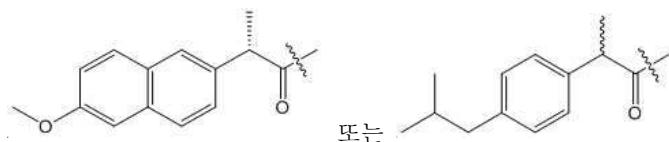
[0307] 특정 실시양태에서, 치료라는 것은 통증 또는 염증을 감소시키거나 완화시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료는 통증 조절 또는 통증 관리를 포함한다. 일부 구체적인 실시양태에서, 적어도 하나의 M은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:



[0308]

또는

[0309] 보다 구체적인 일부 실시양태에서, 각각의 M은 하기의 구조들 중 하나를 가진다:

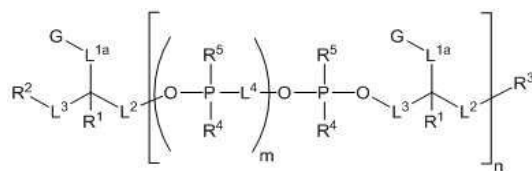


[0310]

[0311] 일부 실시양태는, 항체와 같은 표적지향성 모이어티에 접합된, 표 2에 제공된 구체적인 화합물들을 비롯한 전술한 임의의 화합물들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 한 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 1-2개의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 2개의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 3개의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 4개의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 5개의 화합물이 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)의 5개 이하의 화합물이 항체에 접합된다.

[0312] 다양한 실시양태에서, 반응성 중합체를 사용하여 구조 (I)의 화합물들을 제조할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 반응성 중합체들은, 임의의 수의 합성법 (예컨대, 상술한 "클릭" 반응)을 통해 상보적인 모이어티와 반응하여 M과 반응성 중합체 간에 공유 결합을 형성함으로써 구조 (I)의 화합물을 형성하는데 유용한 모이어티를 포함하는 합성 중간체이다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 하기의 구조 (V)를 갖는 반응성 중합체 또는 이의 입체이성질체, 염 또는 호변이성질체를 이용하여 형성된다:

[0313] [화학식 V]



[0314]

[0315] 상기 식에서,

[0316] G는 각 경우에 독립적으로 상보적 반응기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응기 또는 이의 보호된 유사체를 포함하는 모이어티이고;

[0317] L^{1a} , L^2 및 L^3 은 각 경우에 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로원자성 링커이며;

[0318] L^4 는 각 경우에 독립적으로 길이가 3개 이상의 원자들인 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 상기 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌 링커의 헤테로 원자는 O, N 및 S로부터 선택되며;

[0319] R^1 은 각 경우에 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

[0320] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q, 또는 L' 이며;

[0321] R^4 는 각 경우에 독립적으로 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며;

[0322] R^5 는 각 경우에 독립적으로, 옥소, 티옥소이거나 부재하며;

[0323] R_a 는 O 또는 S이고;

[0324] R_b 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이며;

[0325] R_c 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d , OL' , SR_d , 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

- [0326] R_d 는 반대이온이며;
- [0327] Q는 각 경우에 독립적으로 분석물 분자, 표적지향성 모이어티, 고형 지지체 또는 상보적인 반응기인 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는, 반응기 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;
- [0328] L'는 각 경우에 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적지향성 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고형 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고형 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오사이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (V)의 추가의 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이며;
- [0329] m은 각 경우에 독립적으로 0 이상의 정수이나, 단, 적어도 한 경우의 m은 1 이상의 정수이고;
- [0330] n은 1 이상의 정수이다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 상기 반응성 중합체는 하기 표 5로부터 선택된다.

표 5. 대표적인 반응성 중합체 구조	
번호	구조
V-1	
V-2	
V-3	
V-4	
V-5	

[0332]

번호	구조
V-6	
V-7	
V-8	
V-9	

번호	구조
V-10	
V-11	
V-12	<p> $z = 3, 4, 5 \text{ 또는 } 6$ $m = 2, 3, 4 \text{ 또는 } 5$ $n = 1-10$ </p>

[0334]

번호	구조
V-13	<p>Chemical structure V-13: A polymer chain with three repeating units. The first unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R². The second unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The third unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The units are linked by ester bonds and have subscripts n, m, and 9 respectively.</p>
V-14	<p>Chemical structure V-14: A polymer chain with three repeating units. The first unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R². The second unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The third unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The units are linked by ester bonds and have subscripts 3, 6, and 9 respectively.</p>
V-15	<p>Chemical structure V-15: A polymer chain with three repeating units. The first unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R². The second unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The third unit is a 1,3-bisphosphonate unit with a side chain containing a phosphonate group and a substituent R³. The units are linked by ester bonds and have subscripts 3, 6, and 9 respectively.</p>

[0335]

번호	구조
V-17	<p>Chemical structure V-17 shows a polymer chain with a repeating unit in brackets with subscript 9. The unit contains a phosphonate group, a linker L^{1a}, and a side chain R². Below the main structure, R² is defined as a phosphonate-terminated poly(ethylene glycol) chain with a terminal hydroxyl group, and R³ is defined as a phosphonate-terminated poly(ethylene glycol) chain with a terminal tert-butyl group.</p>

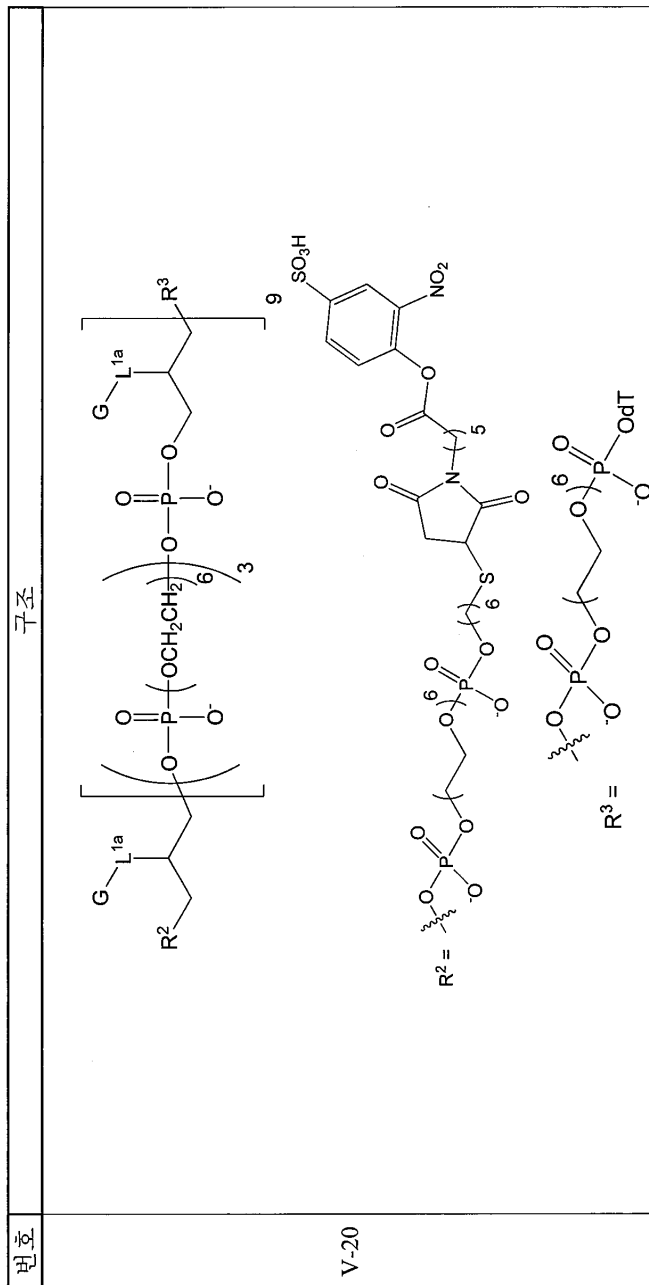
[0337]

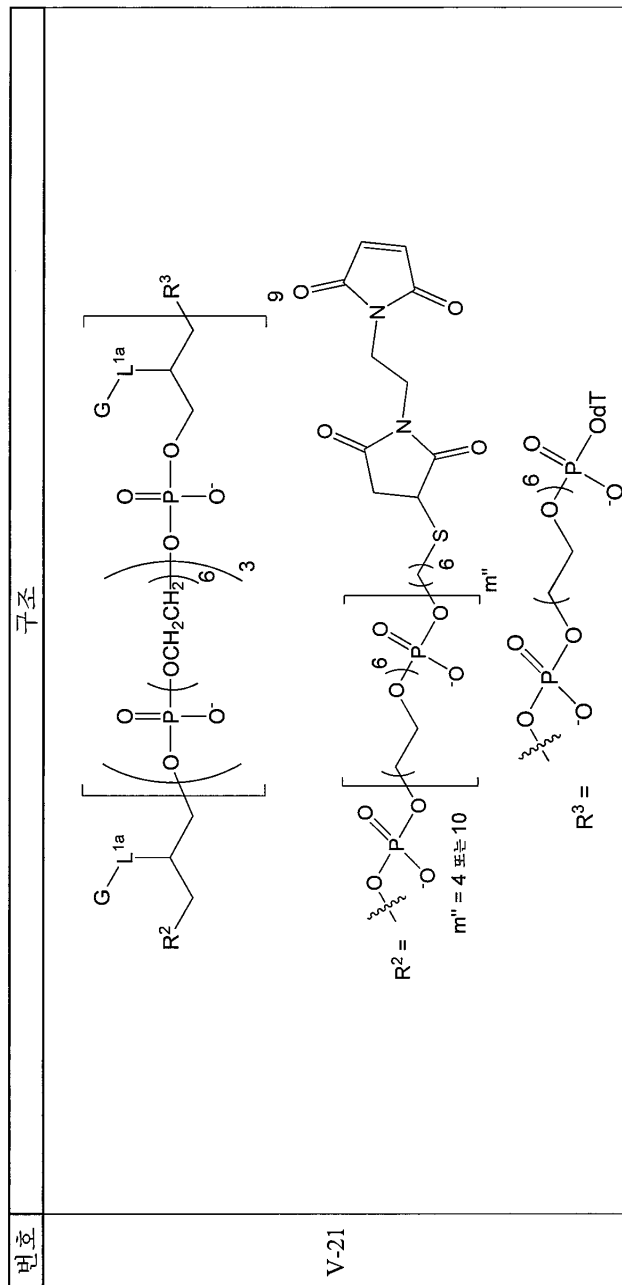
번호	구조
V-18	<p> $\text{R}^2 = \text{[O-P(=O)(O}^-\text{)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-]}_6\text{-SH}$ $\text{R}^3 = \text{[O-P(=O)(O}^-\text{)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-]}_6\text{-OdT}$ </p>

[0338]

번호	구조
V-19	<p>Chemical structure V-19 is a block copolymer consisting of a poly(ether phosphonate) block and a poly(ether phosphonate) block with a terminal group. The structure is defined as follows:</p> <p>$R^2 = \left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O} \right]_n$</p> <p>$A = \text{2-pyridyl}$</p> <p>$R^3 = \left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O} \right]_m-\text{OdIT}$</p>

[0339]





[0341]

번호	구조
V-23	<p>Chemical structure V-23 is a complex molecule featuring a central phosphorus atom (P) bonded to two oxygen atoms (O) and a chain of three repeating units. The first unit is a phosphate group (O=P(O⁻)(O⁻)) linked to a chain of three repeating units. The second unit is a phosphate group (O=P(O⁻)(O⁻)) linked to a chain of three repeating units. The third unit is a phosphate group (O=P(O⁻)(O⁻)) linked to a chain of three repeating units. The chain is terminated by a group R³. The structure is labeled with various subscripts and superscripts, including 9, 3, 6, 1a, 2, 3, 6, 10, m'', and 6. The structure is also labeled with R² and R³.</p>

[0343]

번호	구조
V-24	<p>Chemical structure V-24 is a complex polymer molecule. It features a central phosphonate group, $\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2$, which is part of a larger chain. The chain includes a repeating unit with a phosphonate group, $\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2$, and a sulfonate group, SO_3^-. The structure also includes a repeating unit with a phosphonate group, $\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2$, and a sulfonate group, SO_3^-. The structure is further defined by the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> $R^2 =$ (a wavy line representing a substituent) $m'' = 4 \text{ to } 10$ $R^3 =$ (a wavy line representing a substituent)

[0344]

번호	구조
V-25	<p>Chemical structure V-25 is a complex molecule. It features a central chain with various functional groups. The structure includes a repeating unit with a phosphate group, a sulfonate group, and a nitro group. The structure is labeled with R^2, R^3, L^{1a}, G, and m'. The structure is shown in a perspective view, with the central chain running horizontally. The left side of the chain is connected to a phosphate group, which is further connected to a sulfonate group. The right side of the chain is connected to a nitro group. The structure is labeled with R^2, R^3, L^{1a}, G, and m'. The structure is shown in a perspective view, with the central chain running horizontally. The left side of the chain is connected to a phosphate group, which is further connected to a sulfonate group. The right side of the chain is connected to a nitro group. The structure is labeled with R^2, R^3, L^{1a}, G, and m'.</p>

[0345]

번호	구조
V-27	<p>Chemical structure V-27 is a polymer chain with a repeating unit. The repeating unit consists of a main chain with a phosphate group and a side chain. The side chain contains a lithium salt (G-L^{1a}) and a phosphate group. The structure is labeled with R² and R³, and includes a subscript 9. The structure is also labeled with 17-23 and 6.</p>

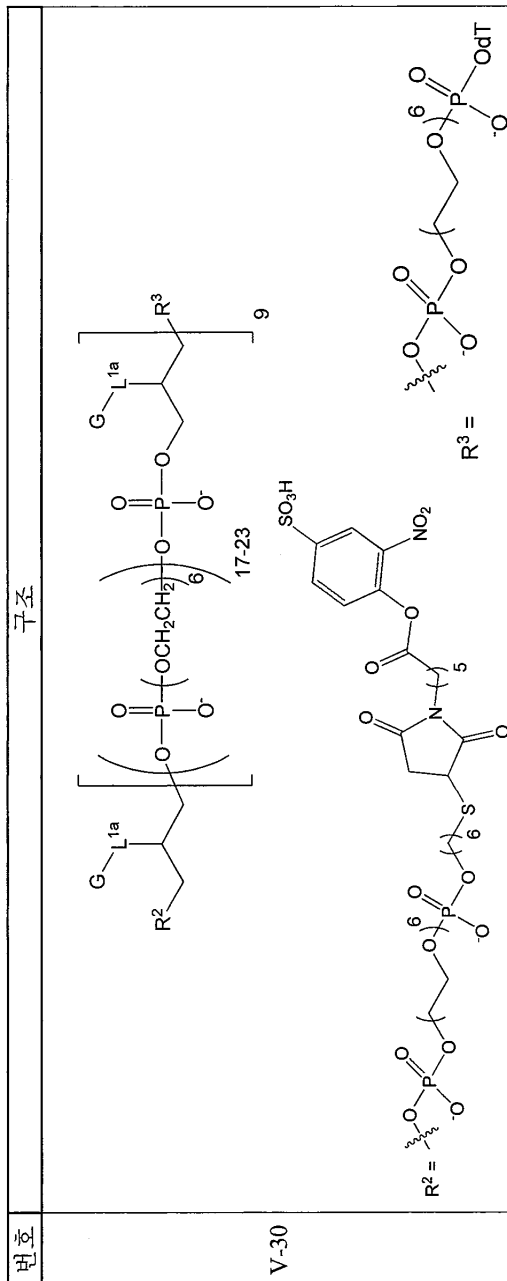
[0347]

번호	구조
V-28	<p>Chemical structure V-28 is a polymer chain with a repeating unit in brackets, a phosphate group, and a sulfonate group. The structure includes labels R^2, R^3, L^{1a}, G, and A. The repeating unit is shown with a subscript 9. The phosphate group is shown with a subscript 6. The sulfonate group is shown with a subscript 6. The structure is labeled 17-23.</p> <p>$R^2 =$ $A = \text{정체}$ $R^3 =$ </p>

[0348]

번호	구조
V-29	<p>Chemical structure V-29 is a complex polymer molecule. It features a main chain with repeating units enclosed in brackets. The main chain includes a phosphonate group $\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$ and a sulfonate group SO_3^-. The structure is labeled with R^2, R^3, L^{1a}, G, and various subscripts like 6, 9, 17-23. The structure also includes a terminal group with a sulfonate group SO_3^- and a phosphonate group $\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)\text{O}-$.</p>

[0349]



[0350]

[0351]

다양한 실시양태에서, 표 5의 화합물들에서 G는 알킬닐, 예컨대 에틸닐이다. 다른 실시양태에서, 표 5의 화합물들에서 G는 아지드이다. 다른 실시양태에서, 표 5의 화합물들에서 G는 아미노 (NH_2)이다. 다른 실시양태에서, 표 5의 화합물들에서 G는 이소티오시아네이트이다. 다른 실시양태에서, 표 5의 화합물들에서 G는 활성화 에스테르, 예컨대 N-하이드록시석신이미드의 에스테르이다.

[0352]

특정 실시양태들은 적어도 1개의 M이 형광 염료가 아니며 적어도 1개의 M은 형광 염료인 치료적으로 유효한 형광 화합물에 관한 것이다. 치료학적으로 유효한 형광 화합물은 적어도 1개의 생체 활성 모이어티 또는 이의 단편 또는 생체 활성 모이어티의 프로드럭 또는 이의 단편을 포함하는 화합물을 포함하며, 이는 자외선광과 같은 빛으로 여기서 형광 신호를 방출한다.

[0353]

보다 많은 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 적어도 1개의 에틸렌 옥사이드 모이어티를 포함한다.

[0354]

임의의 어느 한 청구항의 화합물 및 표적지향성 모이어티를 포함하는 조성물도 제공된다.

[0355]

본 발명에 개시되는 화합물들은 "가변성(tunable)"을 가지는데, 이는 당업자가 상기 임의의 화합물들에서 변수의 적절한 선택에 의해 목적하고/목적하거나 사전에 결정된 물 형광도(물 휘도)를 나타내는 화합물을 수득할수 있다는 것을 의미한다. 본 화합물들의 특정 실시양태의 가변성으로 인해, 사용자는 특정 분석에 사용하기 위한

목적하는 형광도 및/또는 색상을 보유하는 화합물을 쉽게 얻을 수 있다. 본원에 개시된 화합물들의 특정 실시양태의 물 형광도에 모든 변수들이 영향을 미칠 수는 있지만, M , L^4 , m 및 n 의 적절한 선택이 개시된 화합물들에 대한 실시양태의 물 형광도에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 따라서, 한 실시양태에서, 목적하는 물 형광도를 갖는 화합물을 수득하는 방법으로서, 공지된 형광도를 갖는 M 모이어티를 선택하는 단계, 상기 M 모이어티를 포함하는 구조 (I)의 화합물을 제조하는 단계, 및 L^4 , m 및 n 에 대한 적절한 변수를 선택하여 목적하는 물 형광도를 얻는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0356] 설명의 편의상, 인 모이어티 (예컨대, 인산염 등)를 포함하는 다양한 화합물들을 음이온 상태 (예컨대, $-OPO(OH)O^-$, $-OPO_3^{2-}$)로 나타내었다. 당업자라면 누구나 전하가 pH에 좌우되고, 비전하 (예컨대, 나트륨 또는 기타 양이온과 같이 양성자화되거나 또는 염) 형태도 본 발명의 실시양태의 범위에 포함된다는 점을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0357] 임의의 전술한 화합물 및 1개 이상의 표적지향성 모이어티 (예컨대, 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제)를 포함하는 조성물이 다양한 기타 실시양태에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환의 치료 방법에서 상기 조성물의 용도도 제공되는데, 여기서 M 은 각각 독립적으로 해당 질환을 치료하는데 효과적인 생체 활성 모이어티이다.

[0358] 약학 조성물

[0359] 한 실시양태는 본원에 개시된 임의의 한 실시양태에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0360] 또 다른 실시양태는 단일 결합을 통해 2개 이상의 생체 활성 모이어티에 공유 결합된 항체를 포함하는 복수의 접합체들을 포함하는 조성물을 제공하는데, 이 경우 상기 복수의 접합체들은 적어도 90%의 구조적 동종성을 갖는다. 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 복수의 접합체들은 적어도 95%의 구조적 동질성을 가진다. 관련 실시양태에서, 상기 복수의 접합체들은 99% 초과 of 구조적 동질성을 가진다. 특정 실시양태에서, 상기 단일 결합은 중합체 골격에 대한 결합이며, 상기 중합체 골격은 그에 공유 결합된 2개 이상의 생체 활성 모이어티를 포함한다.

[0361] 특정 실시양태에서, 각 접합체는 독립적으로 본원에 개시된 실시양태에 따른 화합물로서, R^2 및 R^3 중 하나가 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 또는 L' 이고, L' 가 항체 또는 상기 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인 화합물이다.

[0362] 기타 실시양태들은 약학 조성물에 관한 것이다. 약학 조성물은 전술한 화합물들 중 임의의 하나 (또는 그 이상)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 주사용으로 제형화된다. 보다 많은 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 추가의 치료제 (예컨대, 항암제)를 포함한다. 이러한 치료제들의 비제한적인 예들을 하기에 기술하였다.

[0363] 적절한 투여 경로로는, 이에 제한되지는 않지만, 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함한다. 또한, 비경구 전달은 예를 들어 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사 뿐만 아니라 척추강내, 직접 뇌(심)실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0364] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 같은 화합물은, 예를 들어 흔히 데포 제제 또는 서방형 제제의 형태로 화합물을 장기에 직접 주사하는 형식을 통해, 전신에 걸쳐 투여하는 방식보다는 국소 투여 방식으로 투여한다. 특정 실시양태에서, 장시간 지속형 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약물은 표적지향성 약물 전달 시스템, 예를 들어 장기 특이적 항체로 코팅된 리포솜의 형태로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 상기 리포솜은 해당 장기를 표적으로 삼아 그에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 속방형 제제의 형태, 서방형 제제의 형태 또는 중급속도 방출형 제제의 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 투여된다.

[0365] 본 발명에 따른 화합물은 광범위한 용량 범위에서 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 하루에 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg 및 5 내지 40 mg의 용량이 일부 실시양태에서 사용되는 용량의 예이다. 대표적인 용량은 하루에 10 내지 30 mg이다. 정확한 용량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료

할 대상체, 치료할 대상체의 체중 및 주치의의 선택과 경험에 좌우될 것이다.

- [0366] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 일반적으로, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예컨대 정맥내 주사에 의해 이루어질 것이다. 그러나, 다른 경로들도 적절하게 사용된다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 급성 질환의 치료에 사용될 수도 있다.
- [0367] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투약은 하루에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 이상 실시한다. 다른 실시양태에서, 투약은 매일 1회, 격주 1회, 매주 1회 또는 격일로 1회 실시한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 제제는 하루에 약 1회 내지 하루에 약 6회로 함께 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 지속한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 이상 동안 지속한다. 경우에 따라서는, 지속적인 투약을 달성하고 필요한 만큼 유지한다.
- [0368] 본 발명의 화합물의 투여는 필요한 만큼 계속할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14일 또는 28일 이상 동안 투여한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2일 또는 1일 미만 동안 투여한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 예컨대 만성 효과의 치료를 위해 지속적으로 장기간에 걸쳐 투여된다.
- [0369] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정량으로 투여된다. 화합물 약동동태학에 있어서 대상체들 간의 가변성으로 인해, 당업계에서는 최적의 치료를 위해 투약 처방계획의 차별화가 필요하다는 점이 주지되어 있다. 본 발명의 화합물의 용량은 본 발명의 개시내용을 고려하여 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 임의의 약학적으로 허용가능한 기법, 담체 및 부형제를 적절하게 사용하여 본원에 기술한 약학 조성물을 제조한다: 문헌 [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]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)].
- [0371] 구조 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 기술한 화합물들은, 병용 요법에서와 같이, 구조 (I)의 화합물을 다른 활성 성분들과 혼합한 약학 조성물로서 투여한다. 본원에서는 하기의 병용 요법 섹션과 본 명세서 전반에 걸쳐서 기재된 활성제의 모든 조합들을 망라하여 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 1개 이상의 구조 (I)의 화합물들을 포함한다.
- [0372] 본원에 사용된 약학 조성물은 구조 (I)의 화합물과 다른 화학 성분들, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 방법 또는 용도를 실시함에 있어서, 치료할 질병, 장애 또는 의학적 질환이 있는 포유동물에게 본원에 제공된 치료적 유효량의 구조 (I)의 화합물을 약학 조성물의 형태로 투여한다. 특정 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다. 특정 실시양태에서, 치료적 유효량은 해당 질환의 중증도, 대상체의 연령과 상대적인 건강도, 사용된 화합물의 효능 및 기타 요인들에 따라 다르다. 본원에 기재된 화합물은 단독으로 사용되거나, 또는 혼합물의 성분들로서 1개 이상의 치료제와 병용하여 사용된다.
- [0373] 한 실시양태에서, 1개 이상의 구조 (I)의 화합물들은 수용액의 형태로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 상기 수용액은, 예를 들어, 헥스 용액, 링거액 또는 생리 식염수 완충제와 같은 생리학적으로 적합한 완충제로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 1개 이상의 구조 (I)의 화합물(들)은 경점막 투여용으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 경점막 제제는 투과할 장벽에 적합한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 기타 비경구 주사제로 제제화되는 또 다른 실시양태에서, 적절한 제제로는 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 용액은 생리학적으로 적합한 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0374] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물을, 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하여 제조된다. 다양한 실시양태에서, 본원에

기술된 화합물들은, 예를 들어, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르제, 슬러리, 현탁제 등을 포함하는 경구 제형의 형태로 제제화된다.

[0375] 특정 실시양태에서, 경구용 약학 제제는 1개 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 혼합하고, 선택적으로 상기 생성된 혼합물을 분쇄하며, 필요하다면 적절한 보조제를 첨가한 후 상기 혼합물 또는 과립을 가공처리하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하여 제조된다. 적절한 부형제로는, 특히 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당과 같은 충전제; 셀룰로오스 제제, 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 봉해제가 선택적으로 첨가된다. 봉해제로는, 예를 들어, 가교된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 포함한다.

[0376] 한 실시양태에서, 당의정 및 정제와 같은 제형은 하나 이상의 적절한 코팅과 함께 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 제형을 코팅하는데 당 농축액을 사용한다. 상기 당액은 임의로, 예를 들어 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커액 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물과 같은 추가의 성분들을 함유한다. 염료 및/또는 안료도 식별 목적을 위해 상기 코팅에 선택적으로 첨가된다. 추가로, 상기 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량들의 서로 다른 조합들에 대한 특성을 분석하는데 선택적으로 사용된다.

[0377] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 치료적 유효량의 적어도 한 화합물들은 다른 경구용 제형으로 제제화된다. 경구용 제형은 젤라틴으로 제조된 압입식(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질 밀봉 캡슐도 포함한다. 특정 실시양태에서, 압입식 캡슐은 활성 성분을 하나 이상의 충전제와 혼합하여 포함한다. 충전제로는, 예를 들어, 락토스, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아린 산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연질 캡슐은 적절한 액체에 용해되거나 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액제로는 예를 들어, 하나 이상의 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정화제가 선택적으로 첨가될 수 있다.

[0378] 다른 실시양태에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 적어도 한 화합물은 협착 또는 설하 투여용으로 제제화된다. 협착 또는 설하 투여용으로 적합한 제제로는, 예를 들어 정제, 로젠지 또는 겔을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 볼루스(일시) 주사 또는 연속 주입에 적절 제제를 비롯하여 비경구 주사제로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 주사용 제제는 단위 제형 (예컨대, 앰풀) 또는 다회 용량 용기로 제공된다. 보존제가 선택적으로 상기 주사용 제제에 첨가될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사에 적합한 형태로 제제화될 수 있다. 비경구 주사용 제제는 선택적으로 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 조제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 활성 화합물(예컨대, 구조 (I)의 화합물)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조된다. 본원에 기술된 약학 조성물에 사용하기에 적절한 친유성 용매 또는 비히클은, 예를 들어, 참기름과 같은 지방유, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 구체적인 특정 실시양태에서, 주사용 수성 현탁액은 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유한다. 선택적으로, 상기 현탁액은 적절한 안정화제 또는 해당 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능케하는 제제를 함유한다. 이와는 달리, 다른 실시양태에서, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예컨대 멸균 주사용 증류수를 이용한 구축을 위한 분말 형태이다.

[0379] 또 다른 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 국소 투여된다. 본원에 기술된 화합물은 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여용 조성물로 제제화된다. 이러한 약학 조성물은 선택적으로 가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0380] 또 다른 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 경피 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 경피용 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 친유성 에멀전, 또는 중합체 또는 접착체에 용해되고/용해되거나 분산된 완충 수용액일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 패치는 약제의 연속식, 맥동식 또는 주문식 전달용으로 구축된다. 추가의 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등의 방법에 의해 달성된다. 특정 실시양태에서, 경피 패치는 구조 (I)의 화합물의 전달을 조절할 수 있다. 특정 실시양태에서, 속도 제어막을 사용하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 해당 화합물을 포집함으로써 흡수 속도를 저하시킨다. 대안적인 실시양태에서, 흡수 향상제를 사용하여 흡수를 증가시킨다. 흡수 향상제 또는 운반체로는 피부를 통한

투과를 돕는 약학적으로 허용가능한 흡수성 용매를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 경피 장치는 지지 부재(backing member), 임의로 담체와 함께 해당 화합물을 함유하는 저장소, 선택적으로 장시간에 걸쳐 사전에 결정된 제어된 속도로 해당 화합물을 숙주의 피부에 전달하기 위한 속도 제어 장벽 및 상기 장치를 피부에 고정 시키는 수단을 포함하는 붕대(bandage)의 형태이다.

[0381] 다른 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 흡입에 의한 투여용으로 제제화된다. 흡입에 의한 투여용으로 적절한 다양한 형태로는, 이에 제한되지는 않지만, 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함한다. 구조 (I)의 임의의 화합물의 약학 조성물은 적합한 분사제 (예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체)를 사용하여 가압형 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 적절하게 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 가압형 에어로졸의 투여 단위는 정량(metered amount)을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 해당 화합물의 분말 혼합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 기재를 함유하여 제제화될 수 있다.

[0382] 또 다른 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물은 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기재 및 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유하는, 직장용 조성물, 예컨대 관장제, 직장용 겔, 직장용 발포제, 직장용 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정체 관장제로 제형화된다. 좌제 형태의 조성물에서, 임의로 코코아 버터와 조합하여, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 지방산 글리세라이드의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시킨다.

[0383] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은, 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 임의의 약학적으로 허용가능한 기법, 담체 및 부형제를 선택적으로 적절하게 사용한다. 구조 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 방식, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 압축 공정으로 제조된다.

[0384] 약학 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본원에 기재된 적어도 하나의 구조 (I)의 화합물을 포함한다. 상기 활성 성분은 유리 산 또는 유리 염기 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재한다. 또한, 본원에 기술된 방법 및 약학 조성물은, 동일한 유형의 활성을 보유하는 이러한 화합물들의 N-옥사이드, 결정질 형태 (다형체라고도 알려짐) 뿐만 아니라 활성 대사 산물의 사용도 포함한다. 본원에 기술된 화합물들의 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물들의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에 기술된 화합물들에는 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매와의 비용매화 및 용매화된 형태도 망라하여 포함된다. 본원에 제시된 화합물들의 용매화된 형태도 본원에 개시된 것으로 간주한다. 또한, 약학적 조성물은 다른 의약 또는 약제, 담체, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제 및/또는 기타 치료적으로 유용한 물질들을 임의로 포함한다.

[0385] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은, 해당 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 비활성 부형제 또는 담체와 함께 배합하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 단계를 포함한다. 고체 조성물은 분말제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐제, 카세제 및 좌제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 개시된 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 약학 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적절한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이러한 조성물은 선택적으로 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등과 같은 소량의 비독성 보조 물질도 포함한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 구조 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은, 실제로, 해당 제제가 용액, 현탁액 또는 양자 모두의 경우로 존재하는 액체의 형태를 취한다. 일반적으로, 조성물이 용액 또는 현탁액으로 투여되는 경우, 해당 제제의 제1 부분은 용액 중에 존재하고 해당 제제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중 현탁액에서 입자 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0387] 특정 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 현탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체로는 셀룰로오스 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 수용성 중합체 및 가교된 카복실 함유 중합체와 같은 불수용성 중합체를 포함한다. 본원에 기술된 특정 약학 조성물은, 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스, 카보머 (아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트

공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점막부착성 중합체를 포함한다.

- [0388] 유용한 약학 조성물은 구조 (I)의 화합물의 용해성을 보조하는 가용화제도 선택적으로 포함한다. "가용화제"라는 용어는 일반적으로 해당 제제의 미셀 용액 또는 진정 용액의 형성을 유도하는 제제들을 포함한다. 허용가능한 특정 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80은 안과용으로 허용가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 같이 가용화제로서 유용하다.
- [0389] 또한, 유용한 약학 조성물은 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드 록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 비롯한, 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 선택적으로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 해당 조성물의 pH를 허용가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- [0390] 추가로, 유용한 조성물은 해당 조성물의 삼투압을 허용가능한 범위로 조정하는데 필요한 양의 하나 이상의 염을 선택적으로 포함한다. 이러한 염으로는, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 중탄산염, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설페이트 음이온을 갖는 염들을 포함하며; 적절한 염으로는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0391] 다른 유용한 약학 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제를 선택적으로 포함한다. 적절한 보존제로는 머펜 및 티오머살과 같은 수은 함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 벤잘코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 4급 암모늄 화합물을 포함한다.
- [0392] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 강화하거나 기타 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적절한 비이온성 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성유, 예컨대 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0393] 또 다른 유용한 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 산화방지제를 포함한다. 적절한 산화방지제로는, 예를 들어, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.
- [0394] 특정 실시양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일 용량의 비-재봉합(reclosable) 용기에 포장된다. 이와는 달리, 다회분 용량의 재봉합 용기가 사용되는데, 이 경우 해당 조성물에 보존제를 포함하는 것이 통상적이다.
- [0395] 대안적인 실시양태에서, 소수성 약제 화합물을 위한 다른 전달 시스템도 사용될 수 있다. 본원에서 유용한 전달 비히클 또는 운반체의 예로는 리포솜 및 에멀전을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, N-메틸피롤리돈과 같은 유기 용매도 사용될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물들은 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방형 시스템을 사용하여 전달된다. 다양한 서방형 물질들이 본원에서 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방형 캡슐은 해당 화합물을 몇 주 내지 최대 100일 동안 방출한다. 치료제의 화학적 성질과 생체 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략을 사용할 수 있다.
- [0396] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제들은 하나 이상의 산화방지제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예로는, 이에 제한되지는 않지만 하기를 포함한다: (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 mM 내지 약 10 mM의 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 헤파린류, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합.
- [0397] 일부 실시양태에서, 약학 조성물에 제공된 1개 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.
- [0398] 일부 실시양태에서, 1개 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.

[0399] 일부 실시양태에서, 1개 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/v 범위이다.

[0400] 일부 실시양태에서, 1개 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/v 범위이다.

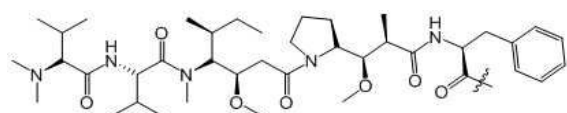
[0401] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g 또는 0.0001 g 이하이다.

[0402] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g 또는 10 g 이상이다.

[0403] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 화합물의 양은 0.0001 내지 10 g, 0.0005 내지 9 g, 0.001 내지 8 g, 0.005 내지 7 g, 0.01 내지 6 g, 0.05 내지 5 g, 0.1 내지 4 g, 0.5 내지 4 g 또는 1 내지 3 g 범위이다.

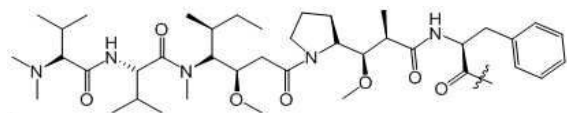
[0404] 치료 방법

[0405] 또 다른 실시양태에서, 본 화합물은 질환 또는 병태를 치료하는 다양한 방법에서 유용하다. 따라서, 한 실시양태는 치료적 유효량의 본원에 개시된 임의의 한 실시양태에 따른 화합물 또는 본원에 개시된 임의의 한 실시양태에 따른 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환의 치료 방법으로서, 여기서 M 이 각각 독립적으로 해당 질환을 치료하는데 효과적인 생체 활성 모이어티인 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환은 암이며, M은 각각 독립적으로 항암제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 M은 하기의 구조를 가진다:



[0406]

[0407] 일부 실시양태에서, 각각의 M은 하기의 구조를 가진다:



[0408]

- [0409] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본 발명은 고형 종양, 다발성 골수종, 신경교종, 투명세포형 신세포 암종, 전립선암, 난소암, 비소세포 폐암, GI 악성 종양, 급성 림프모세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신세포 암종, 대장암, 상피암, 췌장암 및 위암, 신세포 암종, 비호지킨 림프종, 전이성 신세포 암종, 악성 중피종, 췌장, 난소 및/또는 폐 선암종, B 세포 악성 종양, 유방암, 흑색종, 재발형 다발성 골수종, 소세포 폐암, CD22 양성 B 세포 악성 종양, 호지킨 림프종/역형성 대세포 림프종 또는 HER2 양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0410] 또한, 특정 실시양태는 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 프로드럭, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물 (예컨대, 인간)에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이기도 하다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병, 청소년기의 암, 소아 부신피질 암종, AIDS 관련 암 (예컨대: 림프종 및 카포시 육종), 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 기형종, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형종, 배아성 종양, 생식세포 종양, 원발성 림프종, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 심장 종양, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수증식성 장애, 대장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 간의 관상 상피내 암종 (DCIS), 배아성 종양, CNS 암, 자궁 내막암, 상의 세포종, 식도암, 감각 신경 모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식세포 종양, 성선의 생식세포 종양, 안암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질성 종양 (GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색 종, 체도 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장암, 후두암, 순암 및 구강암, 간암, 소엽 상피내 암종 (LCIS), 폐암, 림프종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary), 정중관 암종(midline tract carcinoma), 구강암, 다발성 내분비 종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상식육종, 골수형성 이상 증후군, 골수형성이상/골수증식성 종양, 다발성 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골수종, 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 구강암, 순암 및 구강암, 구강인두암, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 전이성 세포암, 망막모세포종, 황문근육종, 타액선암, 피부암, 위암, 소세포 폐암, 소장암, 연부조직 육종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우뇌관의 전이성 세포암, 영양막 종양, 소아 회귀암, 요도암, 자궁육종, 질암, 외음부암 또는 바이러스 유발성 암과 같은 암의 치료에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 피부의 양성 과형성 (예컨대, 건선), 재발협착증 또는 전립선 (예컨대, 양성 전립선 비대증 (BPH))과 같은 비암성 과증식성 장애의 치료에 관한 것이다.
- [0411] 구체적인 특정 실시양태는 유효량의 전술한 임의의 화합물 (또는 이를 포함하는 약학 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 폐암의 치료 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 폐암은 비소세포 폐암종 (NSCLC), 예를 들어 선암종, 편평 상피세포 폐암종 또는 대세포 폐암종이다. 다른 실시양태에서, 상기 폐암은 소세포 폐암종이다. 개시된 화합물로 치료할 수 있는 기타 폐암으로는, 이에 제한되지는 않지만, 선종양, 카르시노이드 종양 및 미분화된 암종을 포함한다.
- [0412] 따라서, 전술한 방법의 일부 실시양태에서, R^2 는 항체 또는 세포 표면 수용체 길항제와 같은 표적지향성 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들어, 상피세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린 유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산 또는 MET 억제제를 들 수 있다.
- [0413] 보다 많은 실시양태에서, 상기 방법은 아폽토시스를 유도하는 단계를 더 포함한다.
- [0414] 일부 실시양태에서, 질병을 치료하는 상기 방법은 하기 단계를 추가로 포함한다:
- [0415] (a) 구조 (I)의 화합물로서, 예를 들어, R^2 또는 R^3 중 하나는 분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고, R^2 또는 R^3 중 다른 하나는 H, OH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르 또는 $OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인 화합물을 제공하는 단계; 및
- [0416] (b) 상기 화합물을 유형적 특성에 의거하여 검출하는 단계.
- [0417] 일부 실시양태에서, 상기 분석물 분자는 핵산, 아미노산 또는 이들의 중합체 (예컨대, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드)이다. 보다 많은 실시양태에서, 상기 분석물 분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 앵타머 또는 프리온이다.

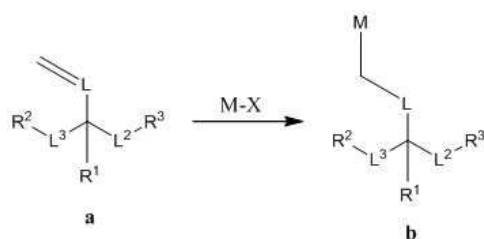
- [0418] 특정 실시양태에서, 상기 제1 단계는 구조 (I)의 화합물을 분석물 분자와 혼합하는 단계를 더 포함한다.
- [0419] 따라서, 본 발명의 화합물의 실시양태는, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 약물 전달; 아픔토시스 정량; 치료 약물 전달 적격성 검정; 아픔토시스 정량; 및 혈액압과 같은 질환의 진단 및 치료를 비롯한 임의 다수의 방법들에서 유용하다.
- [0420] 상기 방법들 이외에도, 구조 (I)의 화합물의 실시양태는, 이에 제한되지는 않지만, 예를 들어, 암세포에 우선적으로 결합하는 당 모이어티 또는 기타 모이어티, 또는 항체와 같은 표적지향성 모이어티를 구조 (I)의 화합물 중에 도입함에 의한 암 치료 및 영상화; 및/또는 약물 전달을 비롯한 다양한 분야와 방법에서 유용하다.
- [0421] 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 종양 세포를 함유하는 종양을 종양 세포 수용체로 처리하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 종양 세포는 세포당 1,000 내지 100,000개, 1,000 내지 50,000개, 1,000 내지 25,000개의 수용체, 1,000 내지 10,000개의 수용체 범위로 수용체를 가진다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 종양 세포는 세포당 약 1,000, 약 10,000 또는 100,000개 미만의 수용체를 가진다.
- [0422] 본 발명의 실시양태는 암의 치료에만 한정되지는 않는다. 사실상, 본 발명은, 본원의 화합물 및 방법이 적용될 수 있는 질환, 증상, 병태, 적응증 및 치료의 유형에 대해서는 특별히 제한을 두지 않는다. 다시 말해, 본 발명은 광범위한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 목적인 특정 질환을 치료하기 위해 적절한 생체 모이어티 또는 생체 모이어티의 조합을 선택하여 변형시킬 수 있다. 본원의 개시 내용을 바탕으로, 당업자라면 누구나 질환, 증상 또는 임상 적응증을 치료, 예방 또는 표적화하기 위해 본원에 개시된 화합물 및 조성물을 변형시키는 방법을 명백히 알 수 있을 것이다.
- [0423] 따라서, 본 발명의 방법은 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상을 치료하거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방하거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방적으로 치료하거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상의 위험이 있는 대상체를 식별하여 해당 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상을 치료하거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상의 진행을 늦추거나 중지시키거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상이 있는 대상체의 생존율을 증가시키거나, 질환, 병태, 또는 질환 또는 병태의 증상 등을 개선하는 것 등을 위한 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 포함한다.
- [0424] 추가로, 상기 질환, 병태, 증상, 고통, 부작용, 질병, 증후군, 생물학적 사건, 생체 이상, 의학적 상태, 병, 병적상태, 병리적 측면 등은 본 발명의 내용에 포함되고, 특별히 제한되지는 않으며; 그 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 암, 염증, 통증, 통증 조절, 염증성 질환, 전염병, 바이러스성 감염, 유전성 질환, 박테리아성 감염, 진균성 감염, 피부 질환, 내분비 질환, 안질환, 장질환, 신경계 질환, 간질환, 폐 감염, 심장 질환 및 장애, 정신 질환 (예컨대, 섭식 장애, 기분 장애, 성격 장애), 노로바이러스 감염, 혈액매개성 감염, 원충 감염, 바이러스성 간염, HIV/AIDS, 당뇨병, 경화증, 크론병 및 대장염, 루푸스, 관절염, 알레르기 및 천식, 복강 질환, 다발 연골염, 경피증, 간질환, 심장병, 후천성 질환, 급성 질환, 만성 질환 또는 질병, 선천성 질환 또는 장애, 유전성 질환 또는 장애, 의인성 질환, 특발성 질환, 1차 질환, 2차 질환, 말기 질환 또는 이들과 유사한 질환을 포함한다. 전술한 것들은 급성, 만성, 임상성, 돌발성(flare-up), 진행성, 난치성, 무증상, 국소성, 파종성, 전신성 등일 수 있다. 전술한 임의의 예들은 공기 전염성, 음식물 매개성, 감염증 또는 생활습관 양상의 결과로서 유발될 수 있다.
- [0425] 제조 방법
- [0426] 전술한 구조 (I)의 화합물에 대한 임의의 실시양태, 및 전술한 구조 (I)의 화합물에서 R^1 , R^2 , R^3 , L , L^1 , L^2 , L^3 , M 및/또는 n 변수에 대하여 본원에 기재한 임의의 구체적인 선택은, 구조 (I)의 화합물의 다른 실시양태들 및/또는 변수들과 독립적으로 조합되어 위에서 구체적으로 제시되지 않은 본 발명의 실시양태를 형성할 수 있다. 또한, 특정 실시양태 및/또는 청구범위에서 임의의 특정 R^1 , R^2 , R^3 , L , L^1 , L^2 , L^3 , M 및/또는 n 변수에 대한 선택 목록이 열거되는 경우에, 각각의 개별적인 선택물을 해당 특정 실시양태 및/또는 청구항으로부터 삭제할 수 있으며, 삭제된 이외의 나머지 선택 목록들도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주될 것이다.
- [0427] 본 명세서에서, 도시된 화학식의 치환기들 및/또는 변수들의 조합은 이러한 작업이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.
- [0428] 당업자라면 누구나 본원에 기재된 공정에서 중간체 화합물의 작용기들이 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가

있을 수 있다는 점을 알 것이다. 이러한 작용기들로는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 대해 적절한 보호기는, 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴 (예컨대, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대해 적절한 보호기는 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 대해 적절한 보호기는 -C(O)-R" (여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 대해 적절한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 당업자에게 공지되어 있고 본원에 기재된 표준 기법에 따라 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용에 대해서는, 문헌 [Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세히 기재되어 있다. 당업자라면 누구나 이해할 수 있는 바와 같이, 보호기는 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수도 있다.

[0429] 또한, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물은, 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산을 이용한 처리에 의해 염으로 전환시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기법에 의해 유리 염기 또는 산 형태로 전환시킬 수 있다.

[0430] 하기 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 예시적인 방법을 설명한다. 당업자라면 누구나 이와 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 기타 방법들을 조합하여 이러한 화합물을 제조할 수 있을 것으로 이해한다. 또한, 당업자라면 누구나, 이하에 기재된 바와 유사한 방식으로, 적절한 출발 성분들을 사용하고 필요에 따라 합성 매개변수들을 변경하여 하기에 구체적으로 설명되지 않은 다른 구조 (I)의 화합물들도 제조할 수 있을 것으로 이해한다. 일반적으로, 출발 성분들은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 랜캐스터 신테시스 인코포레이티드(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브릿지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI 및 플루오로켄(Fluorochem) USA 등과 같은 공급처로부터 입수할 수 있거나, 당업자에게 공지된 공급처 (예를 들면, 문헌 [Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 참조)에 따라 합성될 수 있거나, 본 발명에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

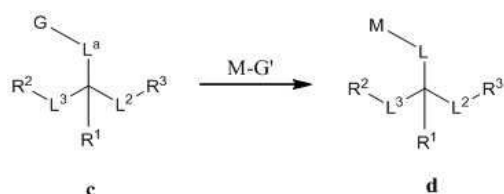
[0431] 반응식 I



[0432]

[0433] 반응식 I은, R^1 , L^2 , L^3 및 M이 상기 정의된 바와 같고, R^2 및 R^3 이 상기 정의된 바와 같거나 이의 보호된 변이체이고, L이 임의의 링커인 구조 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 제조하는 예시적인 방법을 설명한다. 반응식 I를 참조하면, 구조 a의 화합물은 구입할 수 있거나 당업자에게 익히 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업계에 공지된 스즈키 커플링 조건 하에, a와 M-X (여기서, X는 할로젠, 예컨대 브로모임)의 반응은 구조 b의 화합물을 생성한다. 구조 b의 화합물은 하기 기술한 바와 같은 구조 (I)의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0434] 반응식 II



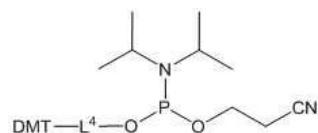
[0435]

[0436] 반응식 II는 구조 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 제조하기 위한 대안적인 방법을 설명한다. R^1 , L , L^2 , L^3 및 M이 상기 정의된 바와 같고 R^2 및 R^3 이 상기 정의된 바와 같거나 이의 보호된 변이체인 반응식 II를 참조하면, 구입할 수 있거나 익히 공지된 기법에 의해 제조될 수 있는 구조 c의 화합물은, M-G'와 반응하여 구조 d의 화합물을 생성한다. 여기서, G 및 G'는 상보적인 반응성을 갖는 작용기 (즉, 반응하여 공유 결합을 형성하는

작용기)를 나타낸다. G'는 M 또는 M의 구조 골격의 일부에 대한 펜던트일 수 있다. L^a는 상기 나타낸 반응이 L^a를 L로 전환시키도록 선택된 중간체이다. G와 G'는 본원에 기재된 임의의 수의 작용기, 예컨대 각각 알킨과 아지드, 각각 아민과 활성화 에스테르, 또는 각각 아민과 이소티오시아네이트 등일 수 있다.

[0437] 구조 (I)의 화합물은 익히 공지된 자동화 DNA 합성 조건 하에 하기 구조 **e**를 갖는 포스포아미다이트 화합물과의 반응에 의해 구조 **b** 또는 **d** 중 하나의 구조로부터 제조될 수 있다:

[0438] [화학식 **e**]



[0439]

상기 식에서, A는 본원에 정의된 바와 같고, L은 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

[0440]

[0441] DNA 합성 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 간단히 설명하면, 두 알콜기, 예를 들어 상기 중간체 **b** 또는 **d**의 R² 및 R³을 각각 디메톡시트리틸(DMT) 기 및 2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노 포스포아미다이트 기로 작용화시킨다. 상기 포스포아미다이트 기는, 일반적으로는 테트라졸과 같은 활성화제의 존재 하에 알콜기에 커플링시킨 후, 인 원자를 요오드로 산화시킨다. 상기 디메톡시트리틸 기는, 포스포아미다이트 기와 반응할 수 있는 유리 알콜을 노출시키기 위해 산 (예컨대, 클로로아세트산)으로 제거할 수 있다. 상기 2-시아노에틸 기는 수성 암모니아를 이용한 올리고머화 처리 후에 제거할 수 있다.

[0442] 상기 올리고머화 방법에 사용되는 포스포아미다이트의 제조도 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 1급 알콜 (예컨대, R³)은 DMT-Cl과의 반응에 의해 DMT 기로서 보호될 수 있다. 2급 알콜 (예컨대, R²)은 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필클로로포스포아미다이트와 같은 적절한 시약과의 반응에 의해 포스포아미다이트로서 작용화된다. 포스포아미다이트의 제조방법 및 이들의 올리고머화는 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0443] 구조 (I)의 화합물은 상기 기술한 익히 공지된 포스포아미다이트의 화학에 의거하여 중간체 **b** 또는 **d** 및 **e**의 올리고머화에 의해 제조한다. 원하는 회수로 포스포아미다이트 커플링을 반복함으로써 원하는 수의 n 반복 단위를 해당 분자 내로 도입시킨다.

[0444] 예시적인 실시양태에서, 상기 G 모이어티는 표 1에 제시된 구체적인 예들을 비롯한 본원에 기재된 임의의 Q 모이어티들로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, G는 각 경우에 독립적으로 하기를 포함하는 반응에 적절한 모이어티를 포함한다: 트리아졸을 형성하기 위한 아지드와 알킨의 구리 촉매화 반응 (후이스켄 1,3-쌍극성 고리화첨가), 디엔과 디노필의 반응 (딜스-알더), 변형 축진성 알킨-니트론 고리화첨가, 변형된 알켄과 아지드, 테트라진 또는 테트라졸의 반응, 알켄과 아지드의 [3+2] 고리화첨가, 알켄 및 테트라진의 역수요 딜스-알더, 알켄과 테트라졸의 광반응 및 다양한 치환 반응, 예컨대 친전자성 원자에 대한 친핵성 공격에 의한 이탈기의 치환.

[0445] 일부 실시양태에서, G는 각 경우에 독립적으로 알데하이드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설프하이드, 설폰 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화 에스테르, 케톤, α, β-불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α-할로이미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴 또는 티이관 작용기를 포함하는 모이어티이다.

[0446] 다른 실시양태에서, G는 각 경우에 독립적으로 알킨 또는 아지드 기를 포함한다. 다른 실시양태에서, G는 각 경우에 독립적으로 아미노, 이소티오시아네이트 또는 활성화 에스테르 기를 포함한다. 다른 실시양태에서, G는 각 경우에, 상보적인 반응기와 반응시 알켄, 에스테르, 아미드, 티오에스테르, 디설프하이드, 카보사이클릭, 헤테로 사이클릭 또는 헤테로아릴 기를 포함하는 작용기를 형성할 수 있는 반응기를 독립적으로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 트리아졸릴이다.

[0447] 구조 (II)의 화합물을 제조하는 방법 및 화합물 제조를 위한 자동화 DNA 합성 기법을 사용하는 방법은 미국 특허 출원 15/481,378호, PCT 공보 WO 2015/027176호, WO 2016/138461호 및 WO 2016/183185호에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0448] 하기 실시예들은 예시할 목적으로 제시하는 것이지만 본 발명을 한정하려는 것은 아니다.

[0449] 실 시 예

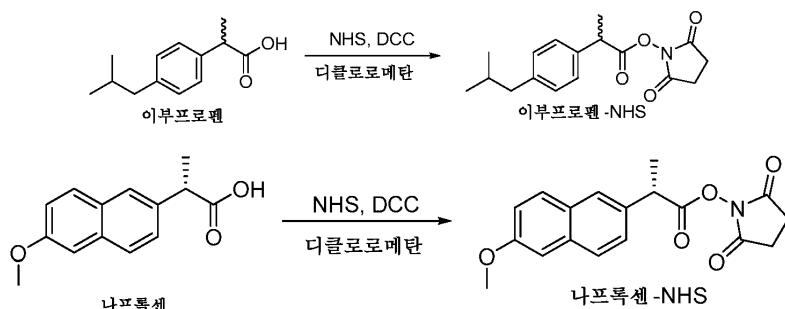
[0450] 일반적인 방법

[0451] MassLynx 4.1 수집 소프트웨어(acquisition software)를 사용하여 워터스(Waters)/마이크로매스(Micromass) 콰트로(Quattro) 마이크로 MS/MS 시스템 상에서 (MS 유일 모드) 질량 스펙트럼 분석을 실시하였다. 염료에 대하여 LC/MS에 사용된 이동상은 100 mM의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(HFIP), 8.6 mM의 트리에틸아민 (TEA) (pH 8)이었다. 또한, 포스포아미다이트 및 전구체 분자는, 아세트니트릴/물 이동상 구배를 사용하는, 45 °C에서 유지된 2.1 mm × 50 mm 어퀴티(Acquity) BEH-C18 컬럼을 구비한 워터스 어퀴티 UHPLC 시스템을 사용하여 분석하였다. 단량체 중간체의 분자량은 워터스/마이크로매스 콰트로 마이크로 MS/MS 시스템 상에서 (MS 유일 모드) 트로필륨 양이온 주입 강화된 이온화(tropylum cation infusion enhanced ionization)를 사용하여 수득하였다. 여기 및 방출 프로파일 실험은 캐리 이클립스(Cary Eclipse) 스펙트럼 광도계에 기록하였다.

[0452] 달리 언급하지 않는 한, 모든 반응들은 질소 대기하에 오븐 건조된 유리제품에서 실시하였다. 시판 중인 DNA 합성 시약은 글렌 리서치(Glen Research) (미국 버지니아주 스티링 소재)로부터 구입하였다. 무수 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 디이소프로필에틸 아민, 트리에틸아민, 아세트산, 피리딘 및 THF는 알드리치로부터 구입하였다. 다른 모든 화학물질들은 알드리치 또는 TCI로부터 구입하여 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0453] 실시예 1

[0454] 이부프로펜-NHS 및 나프록센-NHS의 합성

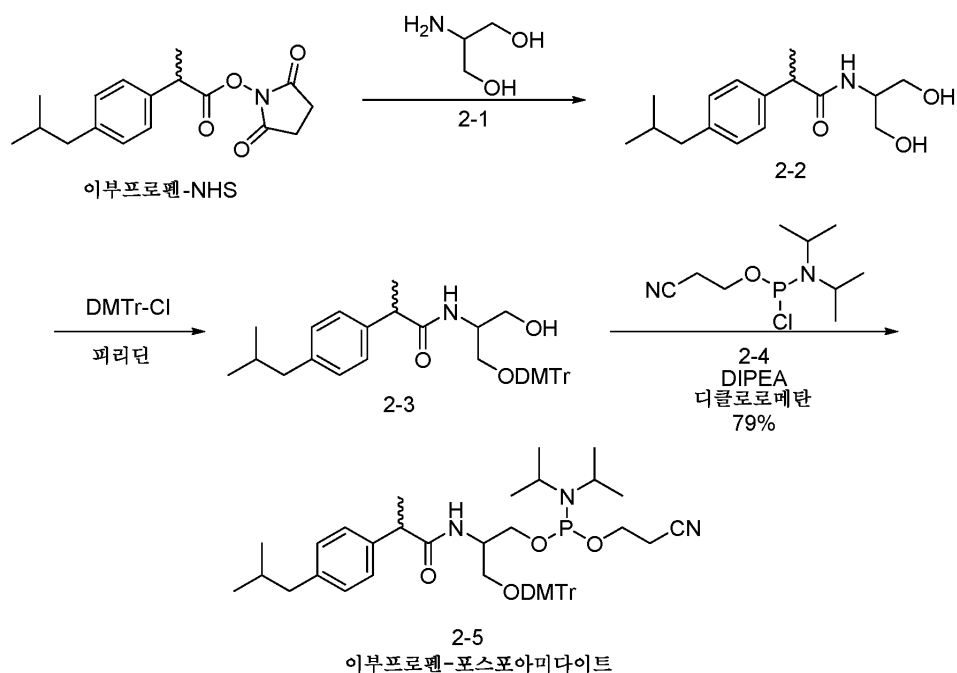


[0455]

[0456] 이부프로펜-NHS 및 나프록센-NHS는 표준 커플링 조건을 사용하여 합성하였다. 즉, 이부프로펜 및 나프록센을 디클로로메탄에 개별적으로 용해시키고 상기 혼합물에 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC) 및 N-하이드록시숙신이미드 (NHS)를 첨가하였다. 이후, 필요에 따라 생성물을 정제하여 다음 합성 단계에서 사용하였다. 이부프로펜-NHS는 1그램 이상의 규모로 한번에 쉽게 합성된다.

[0457] 실시예 2

[0458] 이부프로펜-포스포아미다이트의 합성



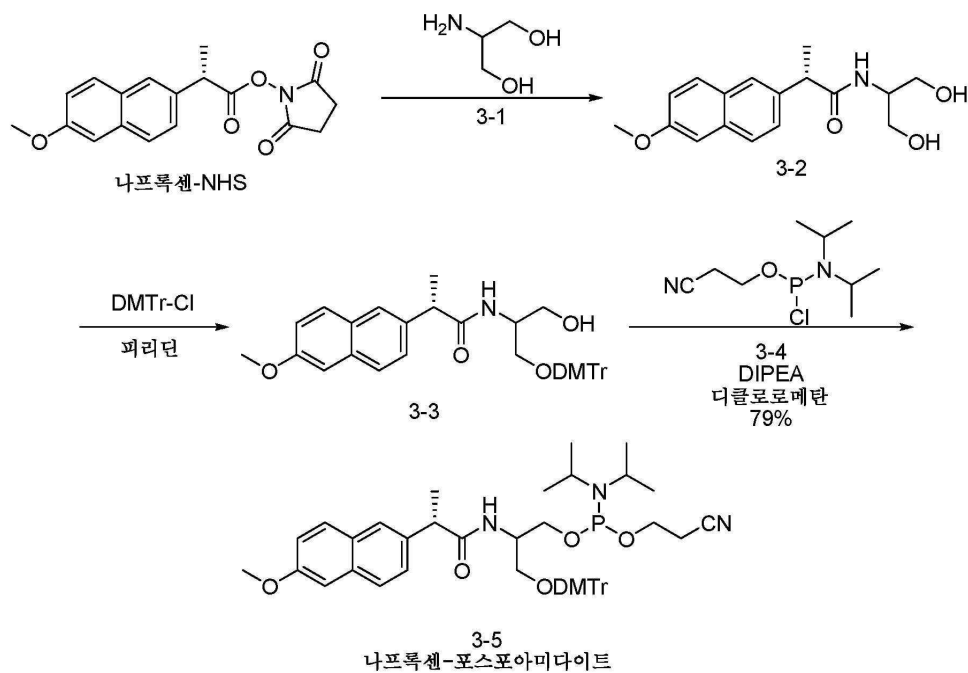
[0459]

[0460] 이부프로펜의 연장 유도체는 상기 나타난 반응에 따라 본원에 기재된 화합물의 실시양태에 포함되는 예시적인 유도체로서 합성하였다. 이부프로펜-NHS를 2-1 (2-아미노-1,3-프로판 디올)과 반응시킨 후 트리틸 보호기를 첨가하여 중간체 2-3을 수득하였다. 이어서, 상기 보호된 생성물 2-3을 2-4와 반응시켜 최종 생성물인 2-5 이부프로펜-포스포아미다이트를 수득하였다(79%). 그 후, 상기 이부프로펜-포스포아미다이트를 자동화 DNA 합성에 사용하여, 이부프로펜을 예시적인 생체 활성 모이어티로서 본원에 기재된 화합물의 실시양태에 도입하였다.

[0461] 이와 다르게는, 이부프로펜-NHS를 4-(아미노메톡시)부탄-1,2-디올과 반응시킨 후 상기 나타난 반응 순서에 따라 유도체화시킨다. 상기 반응 순서의 최종 생성물은 상기 나타난 이부프로펜-포스포아미다이트에 비해 연장된 링 커를 갖는 대안적인 이부프로펜 포스포아미다이트를 생성하였다.

[0462] 실시예 3

[0463] 나프록센-포스포아미다이트의 합성



[0464]

[0465] 나프록센-포스포아미다이트 (3-5)는 실시예 2에 나타난 이부프로펜-포스포아미다이트의 합성에 대해 기술된 것과 유사한 반응 조건과 시약들을 사용하여 합성하였다. 목적 생성물을 양호한 수율(79%)로 수득하였고, 이를 대표적인 생체 활성 모이어티로서 본 발명의 화합물의 실시양태에 도입하였다.

[0466] 이와 다르게는, 나프록센-NHS를 4-(아미노메톡시)부탄-1,2-디올과 반응시킨 후 상기 나타난 반응 순서에 따라 유도체화시킨다. 상기 반응 순서의 최종 생성물은 상기 나타난 나프록센-포스포아미다이트에 비해 연장된 링커를 갖는 대안적인 나프록센 포스포아미다이트를 생성하였다.

[0467] 실시예 4

[0468] 자동화 DNA 합성법을 이용하여 제조된 예시적인 화합물

[0469] 실시예 2 및 3에 각각 기재된 이부프로펜-포스포아미다이트 및/또는 나프록센-포스포아미다이트를 사용하여 예시적인 서열을 제조하였다. 서열은 당업계에 공지된 자동화 DNA 합성 기법을 사용하여 성공적으로 제조되었다. 제조된 10개의 예시적인 작제물들 중 일부는 동중성 (즉, 단 하나의 생체 활성 모이어티를 포함)이었던 반면, 그 이외의 것들은 이중성 (즉, 2개의 조합을 포함)이었다.

[0470] 상기 방법에 따라 합성된 예시적인 실시양태에는 다른 유리한 구조적 특징들이 포함되어 있다. 예를 들어, 플루오레세인도 일부 작제물들에 적절히 용이하게 포함되었다. 합성된 화합물들 중 4개는 보호된 티올 모이어티 (C6SS)를 포함하였는데, 상기 모이어티는 차후 실시예 5에 기술된 바와 같은 표적지향성 모이어티 (예컨대, 항체)에 부착시키기 위해 사용하였다. 예시적인 화합물들을 하기 표 6에 개괄하였다.

표 6. 이부프로펜-포스포아미다이트 및/또는 나프록센-포스포아미다이트^t를 사용하여 제조된 예시적인 중합체 구조물

화합물	구조	MW 실측치 계산치
1		2068.9 2068.4
2		2636.4 2636.3
3		2564.5 2588.7

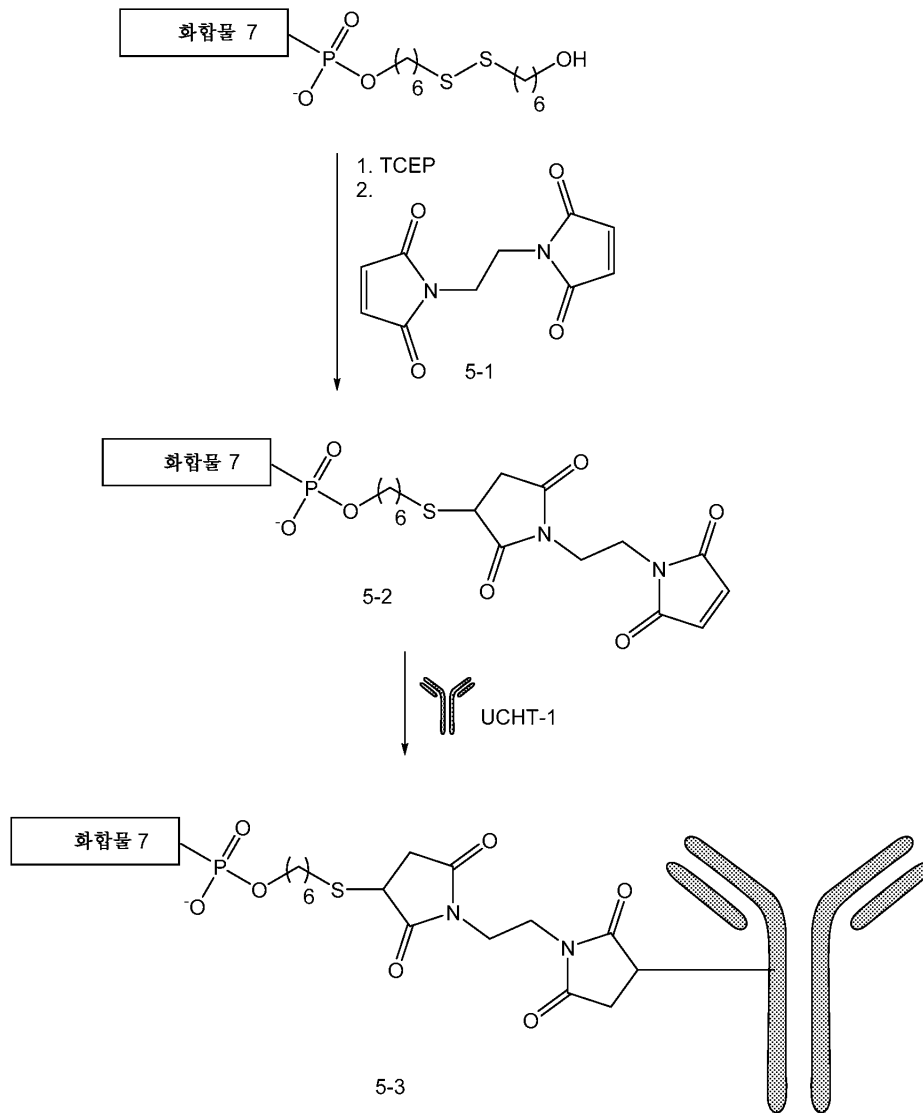
화합물	구조	MW 실측치 계산치
6		2569.3 2569.1
7	<p> $R^2 =$ </p> <p> $R^3 =$ </p> <p> $IBU-heg-NAP =$ </p>	8803.2 8801.3
8		8339.0 8340.9

[0473]

화합물	구조	MW 실측치 계산치
	<p>$R^2 =$ $R^3 =$ </p>	
9	<p>$R^2 =$ $R^3 =$ </p>	8578.8 8580.3
10	<p>$R^2 =$ $R^3 =$ </p>	4982.6 4980.0

[0474]

[0477] 화합물 7의 활성화 및 항체 접합

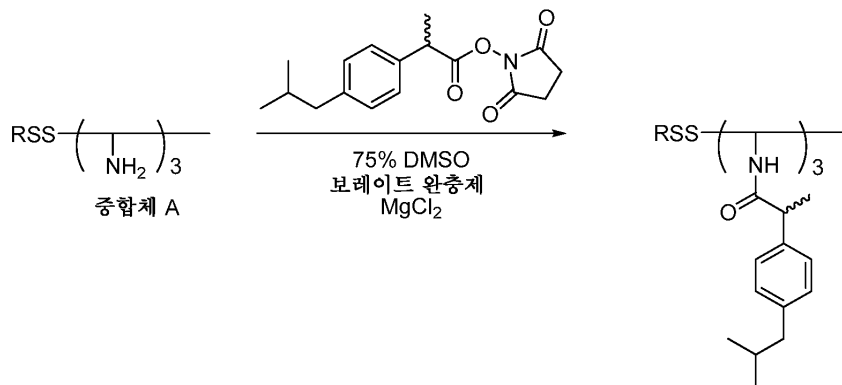


[0478]

[0479] 표준 환원 조건 (즉, TCEP)을 사용하여 화합물 7의 티올 보호기를 제거하고 상기 탈보호된 티올을 5-1 (비스-말레이미도에탄; "BMOE")로 작용화시켜 5-2를 수득하였다. 그와 동시에, UCHT-1 항체를 BMOE로 처리하여 디설파이드 결합을 환원시켰다. 상기 환원된 항체를, 중합체 대 항체를 5:1 몰비로 5-2 (1.5 g)와 반응시켰다. 상기 반응은 크기 배제 크로마토 그래피에 의해 검출된 바와 같이 중합체 대 항체의 비율이 1:1인 최종 생성물 5-3을 생성하였다 (도 1).

[0480] 실시예 6

[0481] 화합물 11의 합성



화합물 11

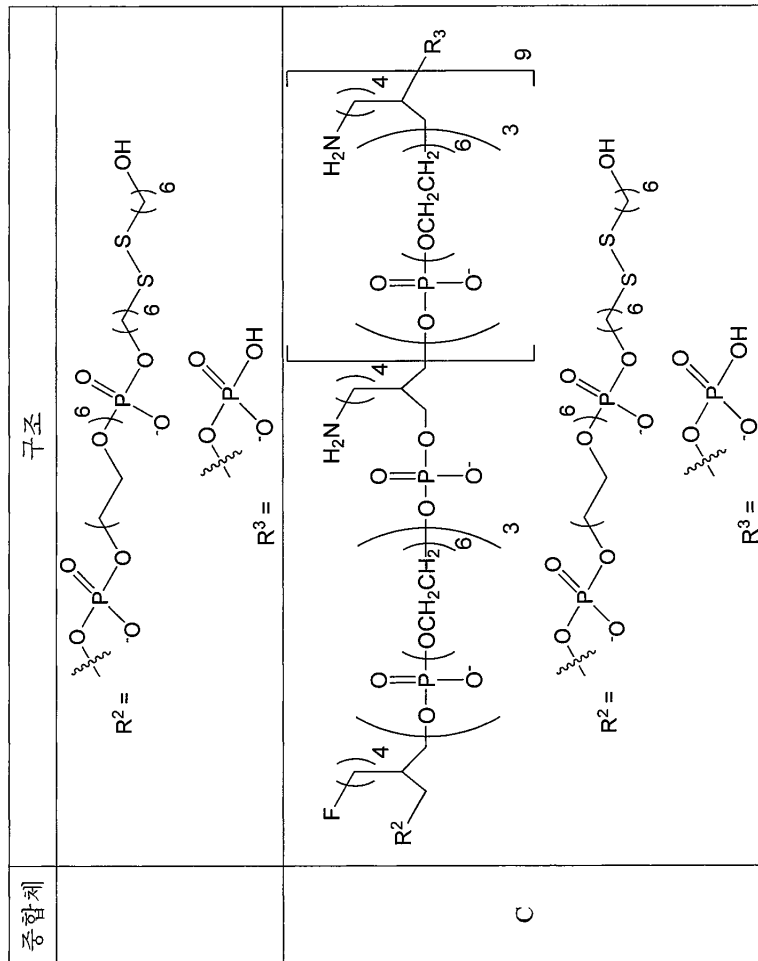
[0482]

[0483] 3개의 펜던트 아민 작용기를 보유하는 중합체 A를 상기 반응 순서에 나타난 바와 같이 이부프로펜-NHS와 커플링 시켰다 (주 - 명확성을 기하기 위해, 중합체 A의 모든 구조적 특징들이 도시하지는 않았음). 염화마그네슘과의 보레이트 완충 H₂O/DMSO 혼합물 (1:3)을 사용하여 상기 반응을 수행하였다. 상기 반응은 3개의 각 아민 작용기에 이부프로펜 모이어티를 성공적으로 부가하여 LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 화합물 11을 수득하였다 (MW = 4523.6으로 관측됨). 유사한 반응 조건 하에 2개의 추가의 예시적인 중합체를 반응시켜 각각 화합물 12 및 13을 수득하였다. 중합체 A, B 및 C의 구조를 하기 표 7에 나타내었다:

표 7. 이부프로펜-NHS와 커플링하는데 사용된 반응 중합체의 구조 및 LC-MS에 의해 검출된 최종 생성물의 분자량.

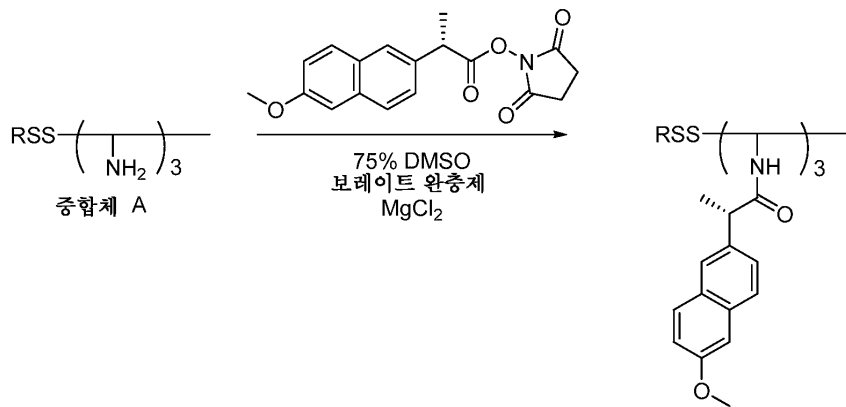
중합체	구조
A	
B	

[0484]



실시예 8

화합물 14의 합성

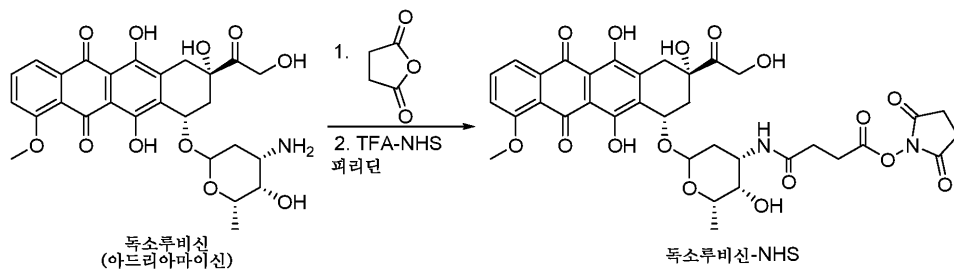


화합물 14

실시예 7에 기술한 바와 같이 중합체 A를 이부프로펜-NHS에서와 동일한 방식으로 나프록센-NHS에 커플링시켰다. 나프록센-NHS는 아마도 용해도 차이로 인해 이부프로펜-NHS보다 반응성이 덜 하였으나; 완전히 반응시킨 중합체는 LC-MS에 의해 성공적으로 확인되었다. 나프록센-NHS와 반응성 중합체 B 및 C와의 반응도 목적인 생성물을 나타내었다.

실시예 9

[0491] 독소루비신-NHS의 합성

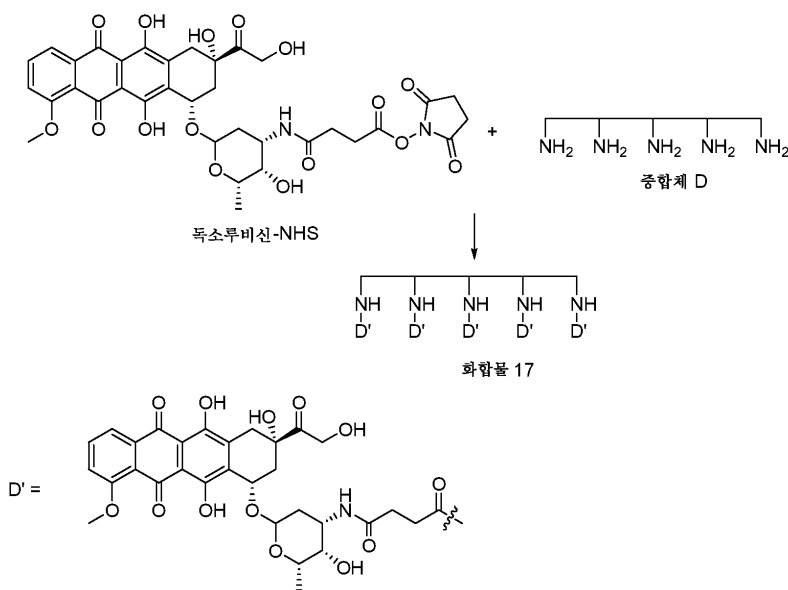


[0492]

[0493] 독소루비신을 디하이드로퓨란-2,5-디온과 반응시켜 카복실산 함유 중간체를 획득하였다. 상기 중간체를 TFA-NHS 및 피리딘을 사용하여 활성화시켜 독소루비신-NHS를 획득하였다.

[0494] 실시예 10

[0495] 독소루비신 중합체 (화합물 17)의 합성

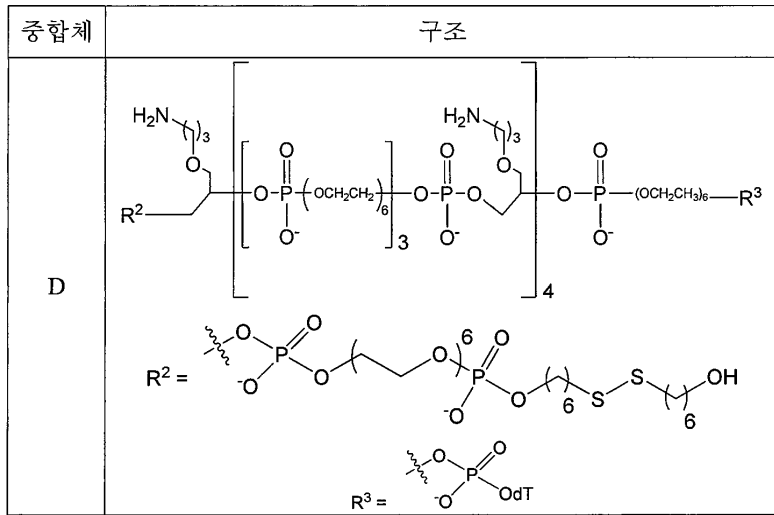


[0496]

[0497] 5개의 펜던트 아민 작용기를 보유하는 중합체 D (하기에 나타낸 구조)를 독소루비신-NHS에 커플링시켰다. 독소루비신 유도체의 제한된 용해도로 인하여 반응 조건은 실험이 필요하였다. 해당 반응을 보조하기 위해 유기 용매의 함량을 증가시키거나, 반응 온도를 증가시키는 것 및 나트륨 도데실 설페이트 (SDS)를 첨가하는 것을 비롯한 서로 다른 반응 조건들을 시도하였다.

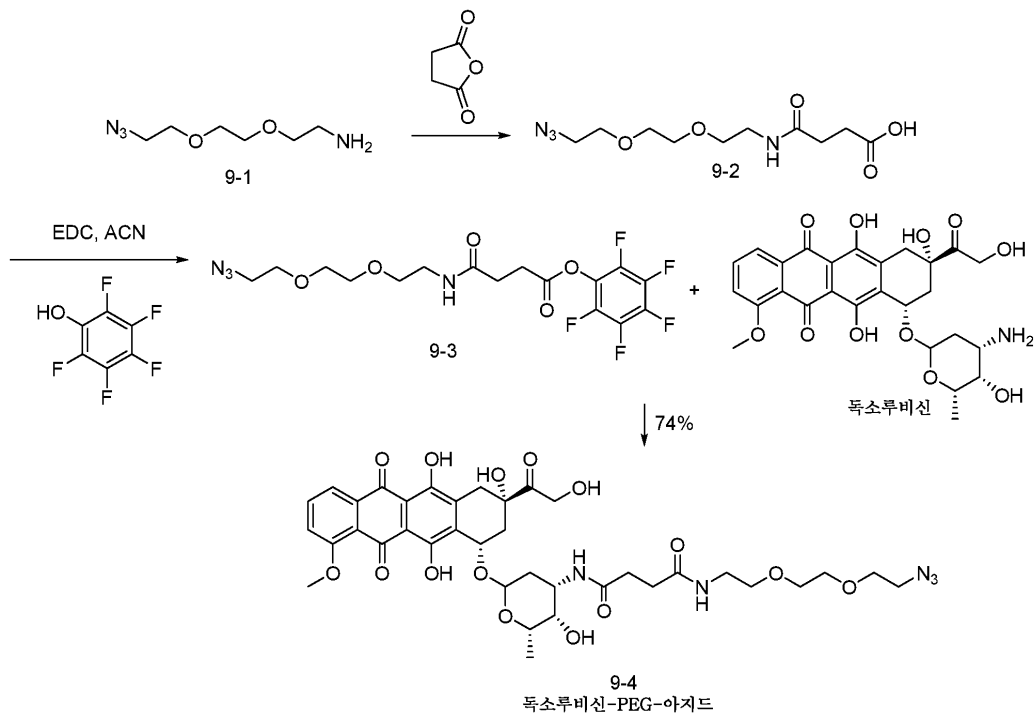
[0498] 최종 반응 조건은 100 mM의 보레이트 완충제 (pH 10), 500 mM의 염화마그네슘, 1% SDS, 75% DMSO였다. 상기 반응을 80℃로 밤새 유지하였다. 밤새 가열한 후, 상기 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고 물에서 환원시켰다. 상기 환원시킨 혼합물을 마이크로-탈염 컬럼을 사용하여 탈염시키고 PAGE 및 LC-MS로 분석하였다.

[0499] PAGE 분석에는 365 nm 파장의 UV 램프 상에서의 시각화도 포함시켰다 (도 2). 목적하는 생성물은, 해당 목적 생성물에 대하여 계산된 분자량을 기초로 예상한, 표준물의 5× 초과 내지 표준물의 10× 미만에서 검출하였다. 상기 검출된 형광도 예상했던 생성물과 일치하였다. LC-MS 분석은 제품의 혼합물에 대하여 보여주고 있다.



실시예 11

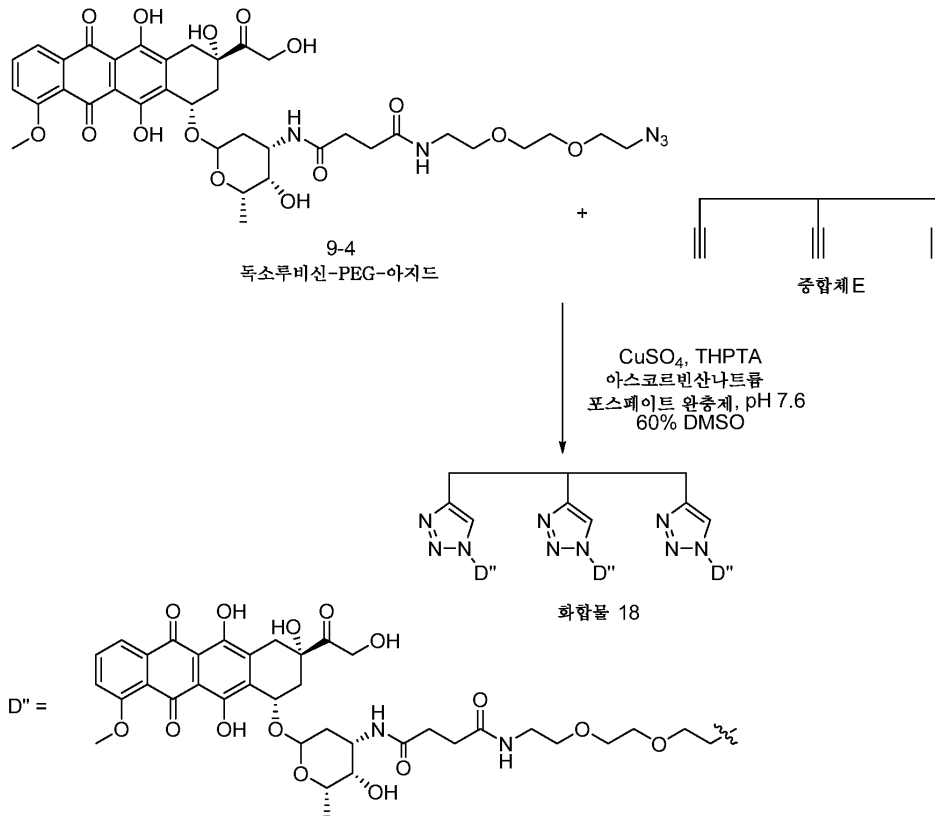
독소루비신-PEG-아지드의 합성



독소루비신-PEG-아지드는 상기 나타낸 반응 순서에 따라 50 mg 규모로 합성하였다. 아지드 9-1을 디하이드로플란-2,5-디온과 반응시켜 중간체 9-2를 수득하고, 이를 퍼플루오로페놀과 반응시켜 중간체 9-3을 수득하였다. 중간체 9-3을 독소루비신에 커플링시켜 목적한 생성물인 독소루비신-PEG-아지드를 우수한 수율(74%)로 수득하였다. LC-MS로 목적 생성물의 존재를 확인하였다.

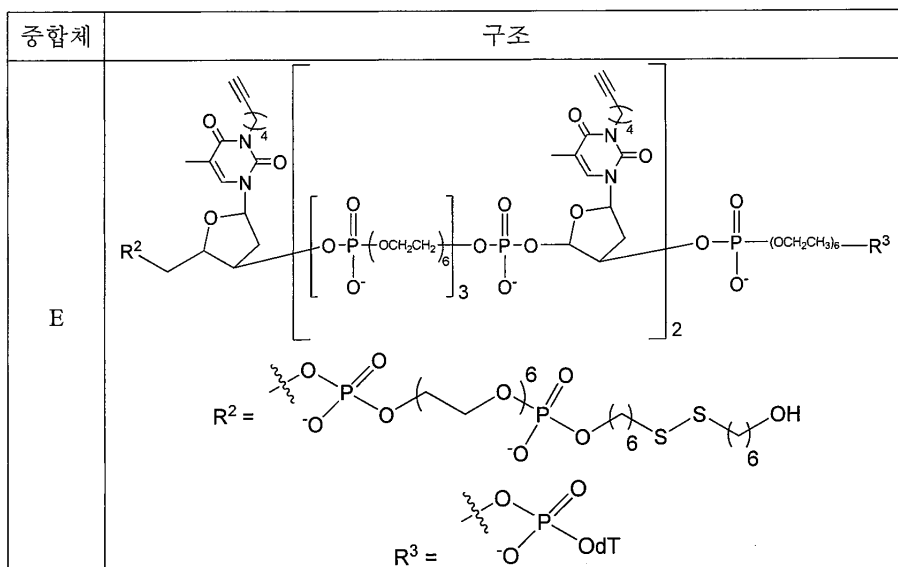
실시예 12

[0506] 독소루비신 중합체 (화합물 18)의 합성



[0507]

[0508] 3개의 펜던트 알킬닐 작용기를 보유하는 중합체 E (하기에 나타난 구조)를 독소루비신-PEG-아지드에 커플링시켰다. 반응 조건에는 CuSO₄, 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민 (THPTA) 및 아스코르빈산나트륨을 포함하였다. 상기 반응은 인산염 완충 수성 용매 중에서 pH 7.6의 60% DMS를 이용하여 수행하였다. 상기 반응을 실온에서 수행하고, 목적하는 생성물의 존재를 LC-MS로 확인하였다.



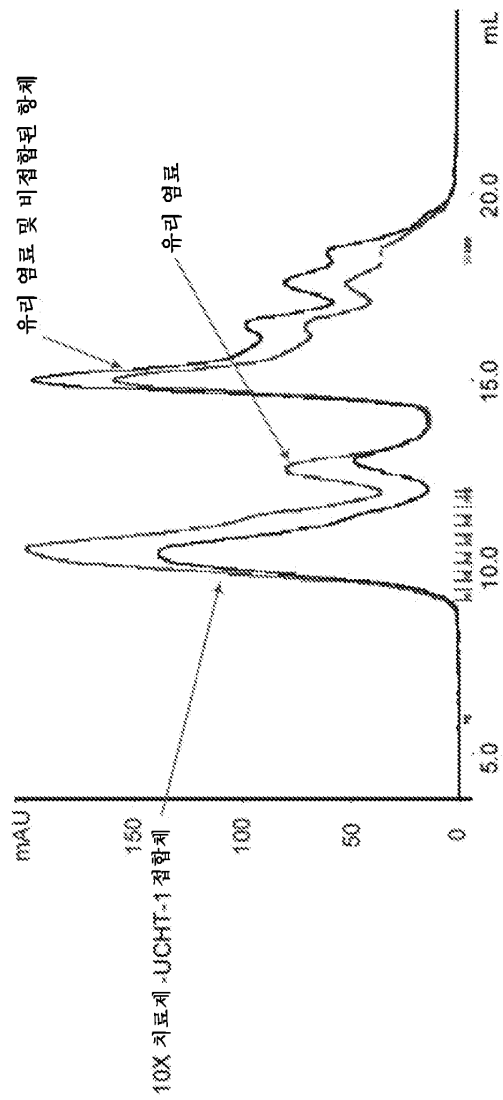
[0509]

[0510] 본원에 개시된 실시양태들은, 해당 중합체 및 임의의 후속 표적지향성 모이어티에 커플링시킨 생체 활성 모이어티 또는 형광 염료 모이어티의 수를 제어할 수 있는 능력을 비롯한 수많은 이점들을 제공한다. 중합체 골격의 조성은, 예를 들어 (예컨대, 수, 빈도, 간격 등) 하전된 모이어티의 도입을 조절함으로써 바람직한 용해도 특성을 제공하도록 선택될 수 있다. 상기 골격의 조성에 의해서 제공되는 특성들 이외에, 측쇄도 본원에 개시된 화합물들의 용해도를 조정하기 위한 공급원을 제공하도록 선택될 수 있다.

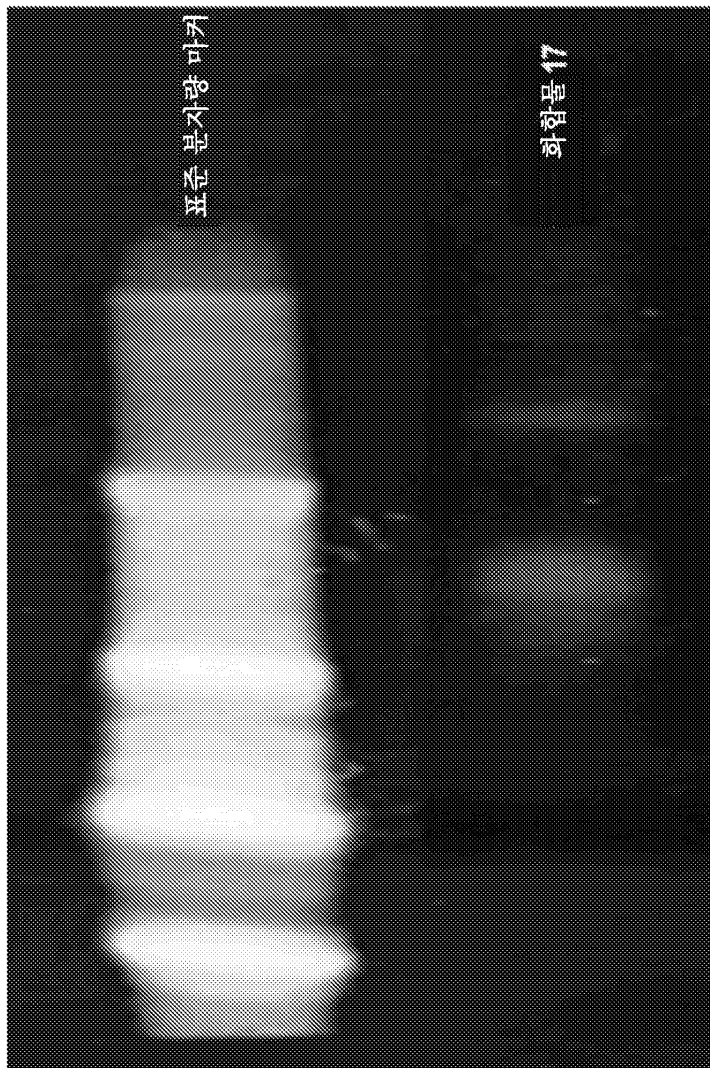
- [0511] 본원에 개시된 실시양태들도 예를 들어 상보적 또는 상승작용적 치료 전략을 위해 유리하게 다수의 치료제들을 포함할 수 있는 화합물들을 제공한다. 또한, 본 발명의 실시양태들은 동시적 표적지향, 치료 및 검출에 사용될 수 있는 치료제, 표적지향성 모이어티 및 염료 모이어티 (예컨대, 형광단)의 조합도 제공한다. 중합체-약물 구조물은 항체, 항체 단편, 단백질 또는 기타 임상적으로 흥미로운 제제들과 같은 표적지향성 제제에 커플링하기가 용이하기 때문에, 광범위한 관심대상 용도 (예컨대, 표면 화학, 분석 개발 등)에 유용하다.
- [0512] 또한, 특정 실시양태의 화합물은 강화된 투과성 및 보유 효과를 비롯한 기타 바람직한 특성들을 제공할 수 있다. 필요한 용해도 특성을 제공하는 것 이외에도, 본 화합물의 실시양태들의 화학적 특성들을 조절하여 본 화합물의 병든 세포/조직에 대한 투과 능력을 조정하여 해당 세포/조직 내에서 유지되도록 할 수 있다. 이러한 특징들은 투과율을 증가시키고 보유력을 향상시켜 효능을 극대화시킴으로써 생체 활성제들을 효과적으로 전달할 수 있게 해준다.
- [0513] 실시예 13
- [0514] 화합물 19와 허셉틴으로 제조된 ADC의 효능 분석
- [0515] 일군의 항체-중합체 약물 접합체 (ADC)를 다수의 고발현성 Her2 양성 세포주에서 효능에 대해 시험하고, 상기 항체-중합체 약물 접합체의 일부 성분들에 대한 효능 및 선택성과 비교하였다.
- [0516] 세포독성
- [0517] 종양 세포 세포독성 분석은 모두 ATCC에서 입수한 PC3 (CRL-1435), SKBR3 (HTB-30), SKOV3 (HTB-77) 및 HCC1954 (CRL-2338)를 비롯한 종양 세포주들을 사용하여 수행하였다. 종양 세포주들을 가열하여 비활성화시킨 10% FCS, 피루이트, 비필수 아미노산 및 젠타마이신이 보충된 RPMI 배지 [미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 라이프 테크놀로지스(Life Technologies) 제조] 중에서 웰당 1,000개의 세포로 96-웰 플레이트에 플레이트팅하였다.
- [0518] 중합체 약물 성분으로 화합물 19를 사용하였고, 항체 성분으로는 허셉틴을 사용하였다. 약물 성분으로 오리스타틴 F를 사용하였고, 화합물 A (즉, M이 F인 화합물 III-32)도 분석에 사용하였다.
- [0519] 각 분석에 대하여, ADC와 종양 세포주를 72시간 동안 항온배양한 후 1-4시간 동안 알라머 블루 (라이프 테크놀로지스)로 처리하여 복제 샘플에서의 증식 억제를 평가하였다. 환원된 레자주린의 590 nm (530 내지 560 nm에서 여기함)에서의 형광 방출도는 분자 진단 플레이트 판독기를 사용하여 정량하였다. 각 분석은 2회씩 수행하였고, 해당 데이터를 로그 변환시켰으며, 평균값을 반대수 스케일(semi-logarithmic scale) 그래프 상에 플롯팅하였다. 각 처리에 대한 반수 최대 유효 농도 (EC₅₀)는 프리즘(Prism) 버전 6 소프트웨어 [미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software Inc) 제조]를 사용하여 4 변수 로지스틱 방정식(four parameter logistic equation)에 맞는 비선형 최소 제곱법으로 계산하였다. EC₅₀의 평균 및 표준 편차를 생성하여 평균을 도 3-5에 나타내었다. HCC1954 및 SKOV3에 대한 결과는 도 3과 5에 각각 도시하였다. HS578t ErbB2-에 대한 결과는 도 4에 나타내었다.
- [0520] 상기 결과는 ADC가 약물 단독으로 사용한 것보다 더 강력하다는 것을 보여주는 것이며, 이는 부분적으로 세포 유형에도 좌우되는 것으로 보인다. 또한, 중합체-약물 성분은 약물을 단독으로 사용한 경우나 ADC보다 더 강력하였다. 이것은 농도 효과 (예컨대, 1 nM의 중합체 약물 = 5 nM의 약물)에 기인한 것이나, 단지 농도로만 설명될 수 있는 것은 아니다. 임의의 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 오리스타틴 F가 해당 약물의 C-말단 위치에 로딩되어 카복실레이트 하전을 제거해 효능을 증대시키는 것으로 생각된다. 또한, 중합체만이 세포를 투과하고 있는 것으로 보이지는 않는다.
- [0521] 미국 특허 출원 62/568,706호 (2017년 10월 5일 출원)를 비롯하여 본 명세서에 인용된 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 간행물들은 모두 본 명세서의 설명과 모순되지 않는 범위 내에서 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0522] 전술한 내용을 통해, 본 발명의 특정 실시양태들을 예시의 목적으로 설명하였지만, 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변형을 가할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위를 제외하곤 한정되지 않는다.

도면

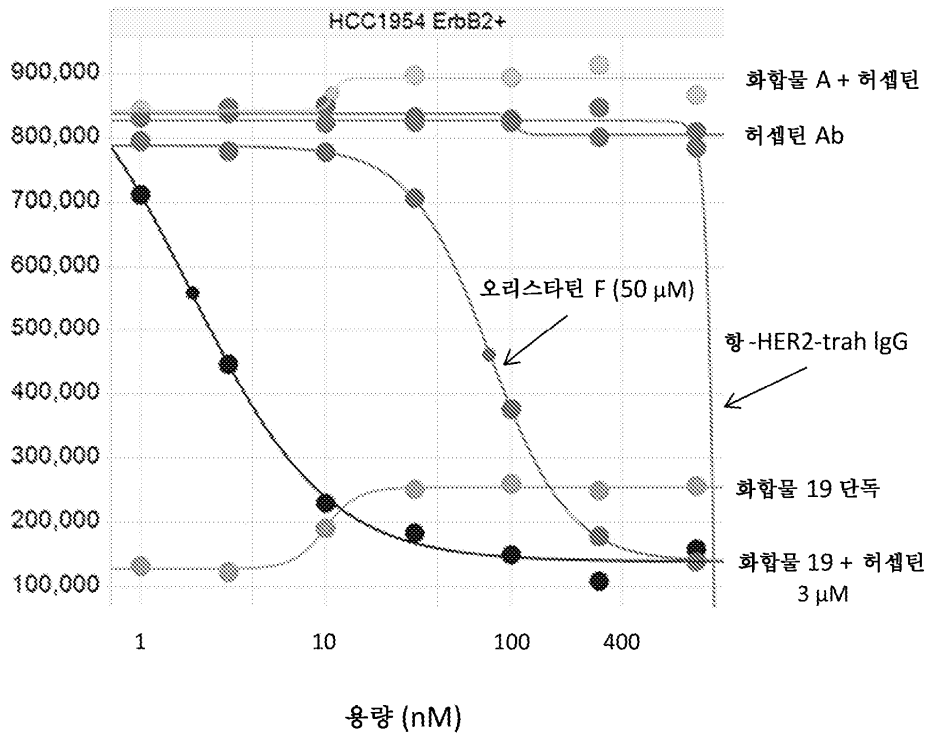
도면1



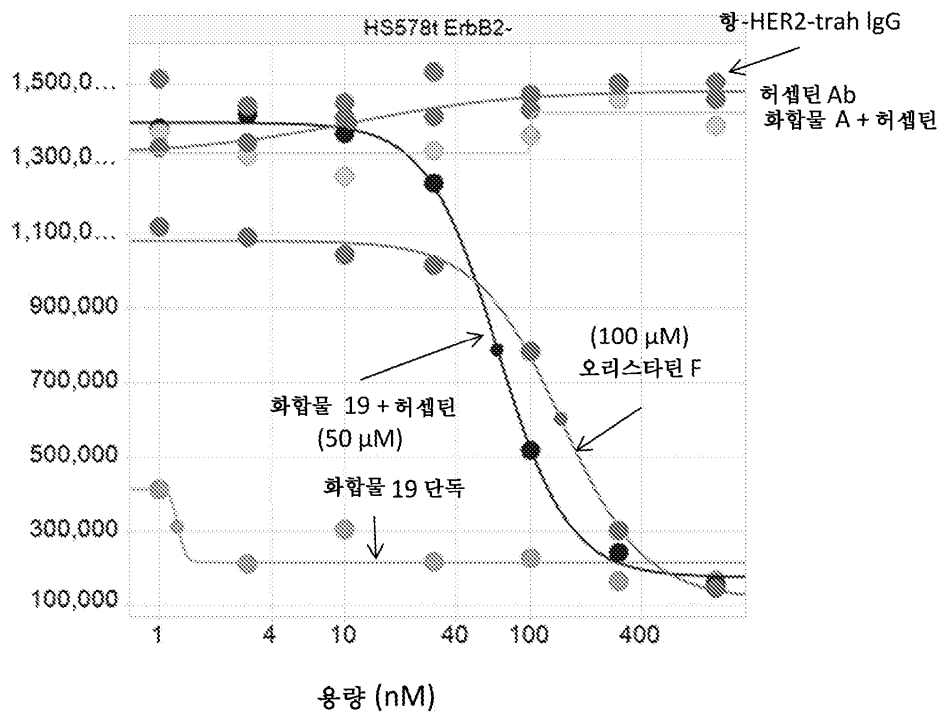
도면2



도면3



도면4



도면5

